



Brønsted- und Lewis-Säure-katalysierte Carbofunktionalisierungen neuartiger C,N-Diacyliminiumionen

*Brønsted and Lewis acid catalyzed carbofunctionalizations of
uncommon C,N-Diacyliminium ions*

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Lisa Marie Gronbach

geb. in Kiel

Rostock 2022



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine
Bearbeitungen 4.0 International Lizenz.

Gutachter:

1. Prof. Dr. Malte Brasholz, Universität Rostock, Institut für Chemie
2. Prof. Dr. Georg Manolikakes, Technische Universität Kaiserslautern, Institut für Chemie

Jahr der Einreichung: 2022

Jahr der Verteidigung: 2022

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit von Mai 2018 bis April 2022 am Institut für Organische Chemie der Universität Rostock unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Malte Brasholz angefertigt.

*„Die aber, die dem Herrn vertrauen, schöpfen neue Kraft, sie bekommen Flügel wie Adler.
Sie laufen und werden nicht müde, sie gehen und werden nicht matt.“*

- Jesaja 40:31 -

Inhalt

Abkürzungen	
Kurzfassung	1
Abstract.....	2
1 Einleitung.....	3
1.1 N-Acyliminiumionen.....	3
1.2 Darstellung von N-Acyliminiumionen	5
1.3 Synthetische Anwendungen von N-Acyliminiumionen	8
1.4 C10a-Hydroxylierte Azepino[1,2-a]indole als Vorläufer von C,N-Diacyliminiumionen	11
1.4.1 Photooxygenierung von Indolderivaten.....	12
2 Zielsetzung	16
3 Ergebnisse und Diskussion.....	18
3.1 Photooxygenierung von Tetrahydrocarbazolen und Cyclohepta[b]indolen.....	18
3.1.1 Synthese weiterer Azepino[1,2-a]indole	21
3.2 Untersuchungen zum Tautomeriegleichgewicht	23
3.2.1 Einfluss des Lösemittels.....	23
3.2.2 Einfluss der Basizität.....	26
3.2.3 Versuch der Kondensation mit o-Phenyldiamin	27
3.2.4 Olefinierung mittels Wittig-Reaktion.....	28
3.3 Studien zur Carbofunktionalisierung des C,N-Diacyliminiumions 69	30
3.3.1 Brønsted-saure Carbofunktionalisierung	30
3.3.2 Lewis-saure Carbofunktionalisierung.....	48
3.3.3 Enantioselektive Carbofunktionalisierung des C,N-Diacyliminiumions 69	63
3.3.4 Aufklärung der absoluten Konfiguration der enantiomerenangereicherten Verbindung 112a	74
4 Zusammenfassung.....	79
5 Ausblick	83
6 Anhang - Experimenteller Teil	85

Inhaltsverzeichnis

6.1	Material und Methoden.....	85
6.2	Versuchsvorschriften und analytische Daten.....	89
6.3	Kristallographische Daten.....	152
7	Literaturverzeichnis	163
	Danksagung.....	168

Abkürzungen

[α]	spezifische Drehwert
2D	zweidimensional
Å	Ångström
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalent
Ar	Aromat
B.A.	(engl. Brønsted acid) Brønsted-Säure
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
BNPP	Bis(<i>p</i> -nitrophenyl)phosphat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br.	breites Signal (NMR)
Cbz	Benzoyloxycarbonyl
CCDC	Cambridge Crystallographic Data Centre
CD	Circulardichroismus
CFL	(engl. compact fluorescent lamp) Leuchtstofflampe
COSY	engl. correlation spectroscopy
d	Dublett (NMR)
d.r.	(engl. diastereomeric ratio) Diastereomerenverhältnis
DC	Dünnschichtchromatografie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
ddd	Dublett von Dublett von Dublett (NMR)
ddt	Dublett von Dublett von Triplet (NMR)
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)pyridin
DPP	Diphenylphosphat
DPP-Triflimid	<i>N</i> -Diphenoxypyrophoryltrifluormethansulfonamid
dq	Dublett von Quartett (NMR)
dt	Dublett von Triplet (NMR)
dtd	Dublett von Triplet von Dublett (NMR)
e.r.	(engl. enantiomeric ratio) Enantiomerenverhältnis
ee	(engl. enantiomeric excess) Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation
engl.	englisch
ESI	Elektrospray-Ionisation

Abkürzungsverzeichnis

et al.	(lat. <i>et alii</i>) und andere
EtOAc	Ethylacetat
FG	Fluchtgruppe
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
h	(engl. <i>hours</i>) Stunden
Hep	Heptan
HMBC	engl. <i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HPLC	(engl. <i>High Performance Liquid Chromatography</i>) Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	(engl. <i>high resolution mass spectrometry</i>) Hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	engl. <i>heteronuclear single quantum coherence</i>
Hz	Hertz
IR	Infrarot-Spektroskopie
ISC	engl. <i>intersystem crossing</i>
IUPAC	(engl. <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>) Internationale Union für reine und angewandte Chemie
J	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
L.A.	(engl. <i>Lewis acid</i>) Lewis-Säure
LED	(engl. <i>light-emitting diode</i>) Leuchtdiode
LUMO	(engl. <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>) niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
M	molare Masse
m	Multiplett (NMR)
M.S.	Molsieb
m/z	Masse zu Ladungsverhältnis
m _c	zentriertes Multiplett (NMR)
MS	Massenspektrometrie
NAI	N-Acyliminiumionen
NBS	N-Bromsuccinimid
nm	Nanometer
NMR	Kernspinresonanz
NOESY	engl. <i>nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy</i>
Nu	Nucleophil
PC	Photokatalysator
pKa	Säurekonstante (logarithmisch)

ppm	<i>engl. parts per million</i>
PyBOX	Pyridin-bis(oxazolin) Ligand
q	Quartett (NMR)
qt	Quartett von Triplet (NMR)
quant.	quantitativ
R	Rest
R_f	Retentionsfaktor
Rkt.	Reaktion
RT	(<i>engl. residence time</i>) Verweilzeit
s	Singulett (NMR)
Sens	Sensibilisator
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplet (NMR)
t	(<i>engl. time</i>) Zeit
td	Triplet von Dublett (NMR)
Temp.	Temperatur
TFA	Trifluoressigsäure
TFSA	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPSOTf	Triisopropylsilyltriflat
TMSCN	Trimethylsilylcyanid
TOF	Time-of-Flight
tq	Triplet von Quartett (NMR)
Ts	Tosylgruppe
UV	ultraviolett
VAPOL	(<i>engl. vaulted biphenantrol</i>) gewölbtes Biphenantrol
VIS	(<i>engl. visible</i>) sichtbar
W	Watt
δ	chemische Verschiebung

Kurzfassung

C,N-Diacyliminiumionen stellen eine noch relativ wenig untersuchte Verbindungsklasse dar. Zur ihrer Generierung wurden in dieser Arbeit tricyclische Perhydropyrido- und Perhydroazepino[1,2-*a*]indole als Vorläufer verwendet, die durch Photooxygenierung von Tetrahydrocarbazolen und Cyclohepta[*b*]indolen zugänglich gemacht wurden. Die Perhydroazepino[1,2-*a*]indole konnten im Vergleich mit höheren Ausbeuten isoliert werden, weshalb auf diese Verbindungsklasse fokussiert wurde. Die Stammverbindung, 10a-Hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6,11-dion, wurde hinsichtlich ihres Tautomerengleichgewichts NMR-spektroskopisch untersucht. Die nachfolgenden nucleophilen Funktionalisierungen am Gerüst der Azepino[1,2-*a*]indole erfolgten allesamt säurekatalysiert. Unter Brønsted-sauren Bedingungen war eine Friedel-Crafts-Reaktion der Perhydroazepino[1,2-*a*]indole mit Indol-Derivaten in exzellenter Ausbeute möglich. Die Strecker-artige Reaktion mit Trimethylsilylcyanid konnte hingegen unter Lewis-sauren Bedingungen an den 10a-Acetoxy-Derivaten realisiert werden. Die entsprechenden α -Aminonitrile konnten in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden. Ebenso wurde die analoge Reaktion mit Silylenolethern hin zu den entsprechenden Mukaiyama-Mannich-Produkten mittels Lewis-Säure-Katalyse entwickelt. Diese Reaktion lieferte exzellente Ausbeuten und konnte nachfolgend ebenfalls in eine enantioselektive Variante übertragen werden. Hierfür dienten chirale Scandium-Komplexe als Katalysatoren. Das beste Ergebnis konnte für die Umsetzung des acetylierten Perhydroazepino[1,2-*a*]indols mit 1-Phenyl-1-trimethylsiloxy-ethylen als Nucleophil und einer Katalysatorbeladung von 30 mol-% eines Scandium(III)-PyBOX-Komplexes erzielt werden. Das resultierende α -Aminoketon wurde mit einer Ausbeute von 88% und einem Enantiomerenverhältnis von 5:95 isoliert.

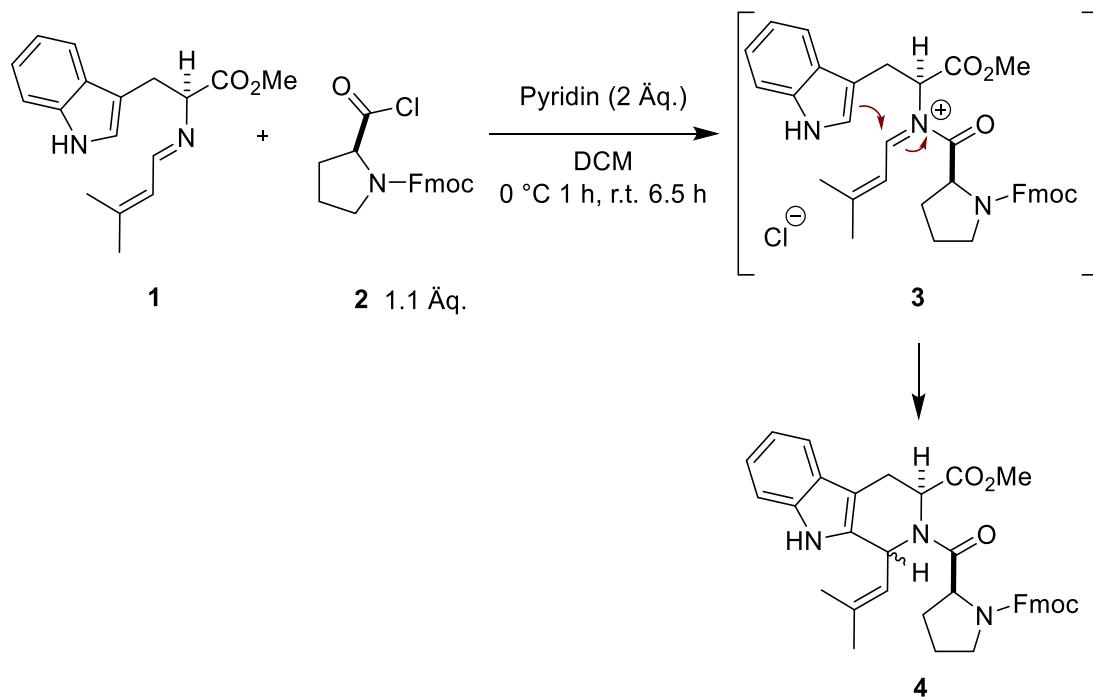
Abstract

C,N-Diacyliminium ions represent a class of relatively little studied compounds. For their generation, tricyclic perhydropyrido- and perhydroazepino[1,2-*a*]indoles were used as precursors in this work, which were made accessible by photooxygenation of tetrahydrocarbazoles and cyclohepta[*b*]indoles. The perhydroazepino[1,2-*a*]indoles could be isolated in higher yields, so attention was focused on this class of compounds. The precursor compound, 10a-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-*a*]indole-6,11-dione, was analyzed for its tautomeric equilibrium by NMR spectroscopy. The subsequent nucleophilic functionalizations on the scaffold of azepino[1,2-*a*]indoles were all catalyzed by acid. A Friedel–Crafts reaction of perhydroazepino[1,2-*a*]indoles with indole derivatives was possible in excellent yield under Brønsted acidic conditions. In contrast, the Strecker-like reaction with trimethylsilyl cyanide could be realized under Lewis acidic conditions on the 10a-acetoxy derivatives. The corresponding α -aminonitriles were synthesized in very good yields. Likewise, the analogous reaction with silyl enol ethers towards the corresponding Mukaiyama-Mannich products was developed by Lewis acid catalysis. This reaction gave excellent yields and could also be transferred to an enantioselective variant. For this purpose, chiral scandium complexes served as catalysts. The best result was obtained for the reaction of the acetylated perhydroazepino[1,2-*a*]indole with 1-phenyl-1-trimethylsiloxyethylene as nucleophile and a catalyst loading of 30 mol-% of a scandium(III)-PyBOX-complex. The resulting α -aminoketone was isolated in 88% yield with an enantiomeric ratio of 5:95.

1 Einleitung

1.1 N-Acyliminiumionen

N-Acyliminiumionen sind in der Synthese von großer Bedeutung. Sie stellen hervorragende Ausgangsverbindungen für ein sehr breites Spektrum an Produkten wie polyfunktionalisierten Aminen, Naturstoffen oder auch biologisch aktiven Molekülen dar.^[1,2] Bei den Reaktionen, die für die Herstellung solcher Verbindungen überwiegend verwendet werden, handelt es sich um die intermolekulare Addition^[3,4] sowie die intramolekulare Cyclisierung.^[5] Auch zwei Namensreaktionen sind mit den *N*-Acyliminiumionen verknüpft: die Mannich-Reaktion und die Pictet-Spengler-Reaktion.^[6] Bei der letzteren handelt es sich um eine Sonderform der Mannich-Reaktion bei der die Verknüpfung intramolekular verläuft (Schema 1).



Schema 1: Pictet-Spengler-Cyclisierung des *N*-Acyliminiumions 3 zum acetylierten Tetrahydro-β-carolin 4.^[7]

Anwendung finden die beiden klassischen Reaktionen zum Beispiel in der Synthese von Alkaloiden mit einem Indol- oder Isochinolingerüst.^[8] *N*-Acyliminiumionen können außerdem auf unterschiedlichste Weise funktionalisiert sein. Aus diesem Grund ist es hilfreich, sie in Klassen zu unterteilen. Dabei erfolgt die Aufteilung anhand der Substituenten, welche das Grundgerüst des *N*-Acyliminiumions erweitern und somit die Reaktivität des Moleküls maßgeblich mit beeinflussen.^[9] Zu den unterschiedlichen Klassen gehören zum Beispiel das *N*-Alkoxy carbonyliminiumion, welches eine zusätzliche Alkoxygruppe in der α-Position zur Carbonylgruppe trägt, das *N*-Sulfonyliminiumion und das *N*-Phosphoryliminiumion, welche anstelle eines Kohlenstoffatoms in der α-Position zum Stickstoff entweder ein Schwefel-, bzw.

Phosphoratom tragen, sowie die N,N -Diacyliminiumionen (Abbildung 1). Eine Sonderstellung nehmen die C,N -Diacyliminiumionen ein, da sie in dieser Arbeit genauer untersucht wurden (Abbildung 1). Sie zeichnen sich durch das Vorhandensein von zwei Acylgruppen aus. Die eine befindet sich wie gewöhnlich am Stickstoff, die andere ist am β -Kohlenstoff gebunden.

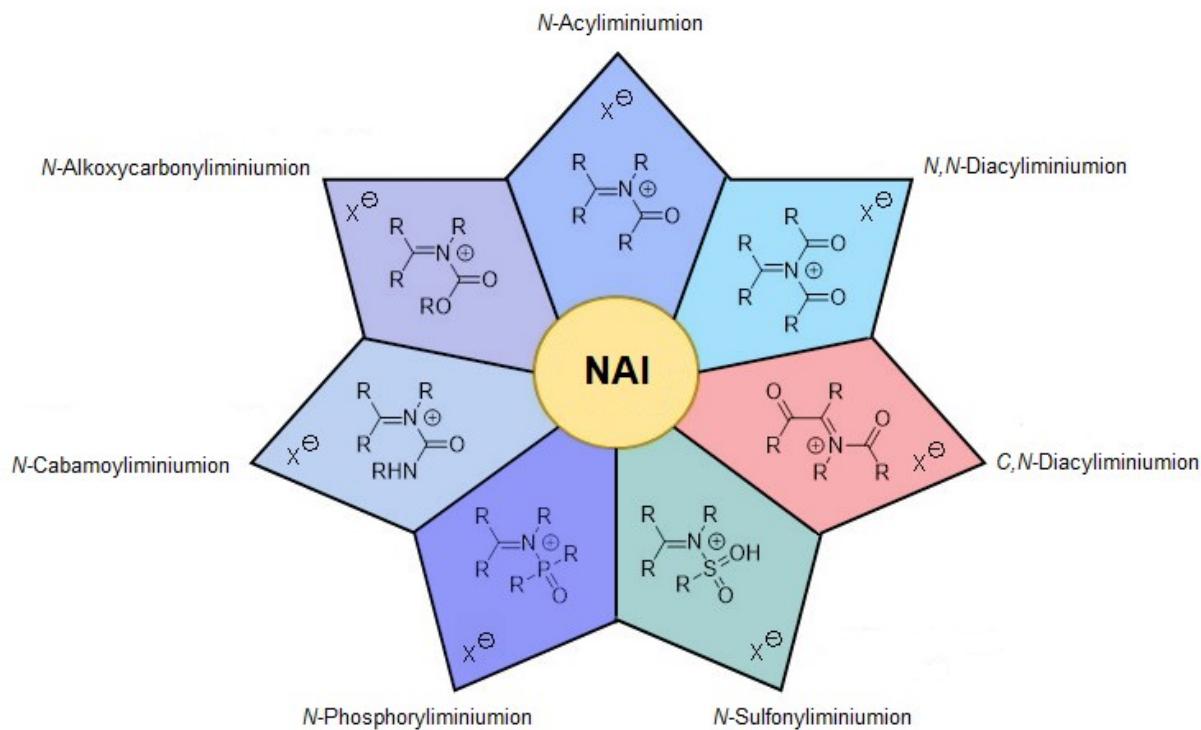
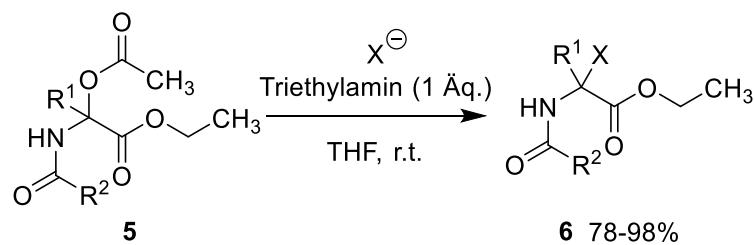


Abbildung 1: Klassen von N-Acyliminiumionen (NAI) (verändert nach [2]).

Die ersten Untersuchungen zu den C,N-Diacyliminiumionen wurden von Matsumoto *et al.*, im Jahre 1979 veröffentlicht. Sie beschäftigten sich mit der nucleophilen Funktionalisierung unter sauren und basischen Bedingungen. Als Nucleophile wurden Thiole, Amine, Alkohole und Phenole verwendet (Schema 2).^[10]



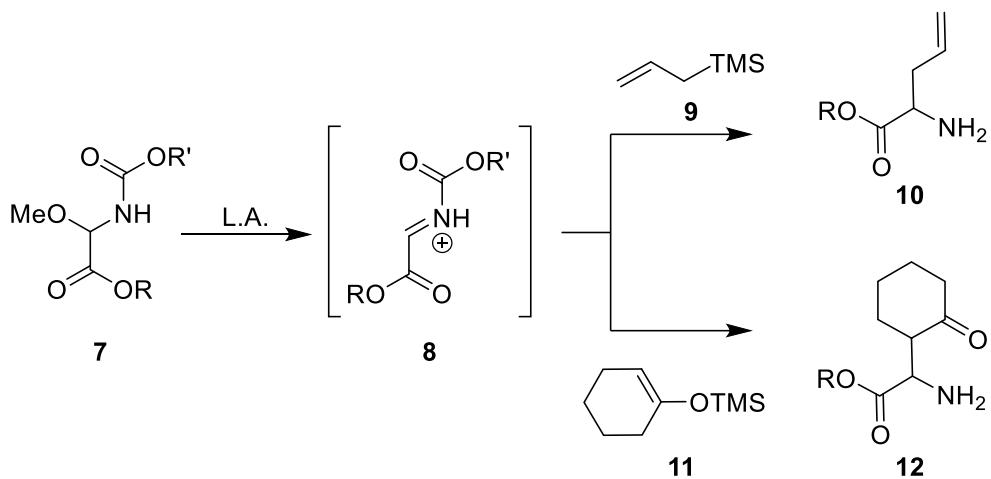
$R^1 = H, Me, PhCH_2$

$R^2 = Me, OCH_2Ph$

X = SPh, SCH₂Ph, OMe, OEt, OPh, O-*p*-NO₂Ph,
NH-*t*-Bu, Morpholin, *p*-Toluidin

Schema 2: Basische Funktionalisierung von Aminosäureestern 5.^[10]

Auch die Arbeitsgruppe um W. Nico Speckamp untersuchte die C,N-Diacyliminiumionen und entwickelte nucleophile Funktionalisierungen mit Allylsilanen und Silylenolethern (Schema 3).^[11–14]

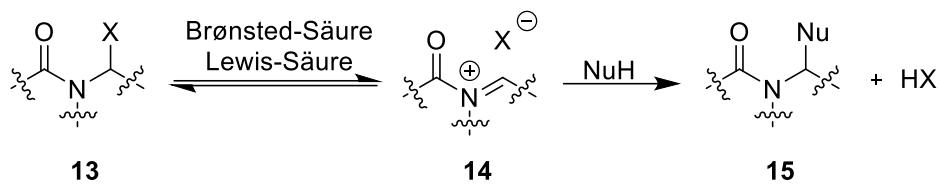


Schema 3: Lewis-saure Bildung des N-Acyliminiumions **8** und dessen Funktionalisierung. (L.A. = HCOOH, $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$).^[14]

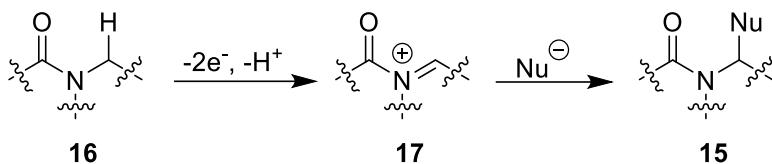
Speckamp *et al.* beschäftigten sich auch mit dem Mechanismus dieser Additionsreaktionen. Ihre Untersuchungen ergaben, dass für ihre Versuchsdurchführung eine $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion vorlag. Faktoren wie die Wahl der Lewis-Säure, des Lösemittels und der Fluchtgruppe des Vorläufer-Moleküls wurden als mögliche Ursachen für eine Beeinflussung des Mechanismus diskutiert.^[14]

1.2 Darstellung von N-Acyliminiumionen

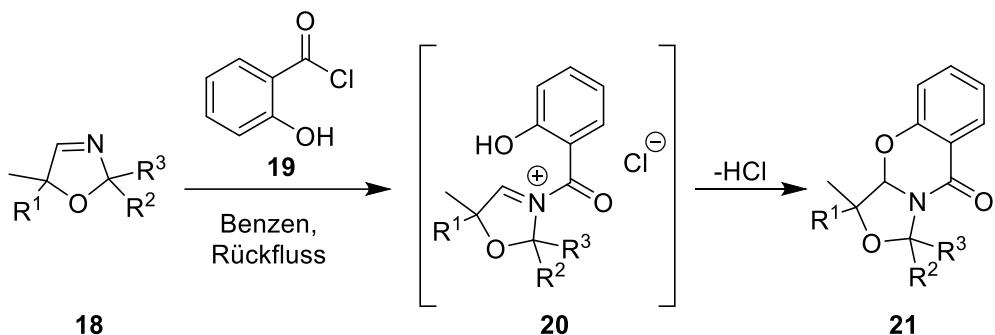
Es gibt drei gängige Methoden Zugang zu N-Acyliminiumionen **14** zu erhalten. Hierbei handelt es sich um die Säure-katalysierte Eliminierung von α -funktionalisierten Amiden **13** (Schema 4), die elektrochemische Oxidation von Amiden (Schema 5) und die direkte Imin-Acylierung mit Säurehalogeniden^[15,16] (Schema 6) oder aktivierten Carbonsäuren.^[17]



Schema 4: Säure-katalysierter Bildung des N-Acyliminiumions **14** und dessen nucleophile Ablaufreaktion (verändert nach^[2]).

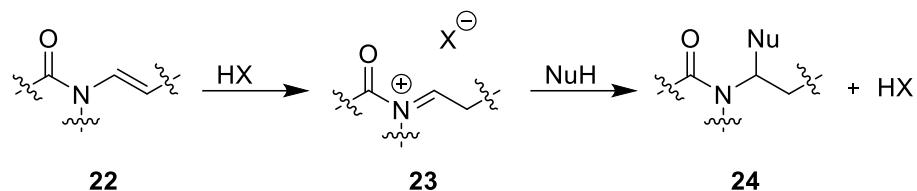


Schema 5: Anodische Oxidation des Amids **16** zu *N*-Acyliminiumion **17** und dessen nucleophile Abspaltungreaktion.^[2]



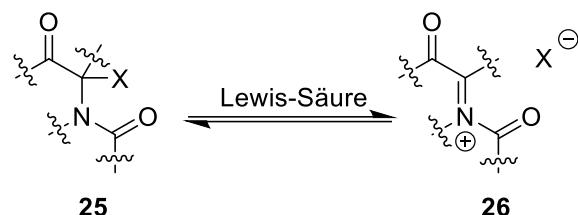
Schema 6: Bildung des Acyliminiumions **20** durch Imin-Acylierung mit Salicylsäurechlorid (**19**).^[15]

Die elektrochemische Oxidation von Amiden (Schema 5) ist auch unter dem Namen Shono-Oxidation bekannt.^[18] Hierbei wird in den gängigsten elektrochemischen Reaktionen für die Erzeugung von *N*-Acyliminiumionen, das hoch reaktive ionische Intermediat **17** durch Lösungsmittel-Nucleophile wie Methanol umgesetzt. Das so gebildete *N,O*-Acetal kann anschließend sehr leicht säurekatalytisch zum *N*-Acyliminiumion **14** umgesetzt werden (Schema 4). Für die Säure-katalysierte Eliminierung benötigt es geeignete Abgangsgruppen an der α -Position der Amide **13**. Hierfür eignen sich neben der Hydroxygruppe auch Halogenide, Alkyloxygruppen, Acetoxygruppen, Alkylthiolate, Arylsulfonylgruppen, Carbamat- und Benzotriazolyl-Einheiten. Als Säuren bzw. saure Katalysatoren können für die Eliminierung von α -funktionalisierten Amiden **13** zu *N*-Acyliminiumionen **14** sowohl Brønsted- als auch Lewis-Säuren verwendet werden. Bisweilen erfolgt die Zugabe der Säure in stöchiometrischer Menge, in modernen Verfahren werden aber in der Regel lediglich katalytische Mengen benutzt, was insbesondere bei der Verwendung von chiralen Säuren von großem Vorteil ist. Es gibt viele Lewis-Säuren, die für die Generierung von *N*-Acyliminiumionen genutzt werden können. Hierbei handelt es sich um halogenierte oder pseudohalogenierte Verbindungen: $FeCl_3$, $InCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$, $ZnCl_2$, $BF_3 \cdot OEt_2$, $In(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $TMSOTf$, $Cu(OTf)_2$, $Sn(OTf)_2$, $Zn(OTf)_2$, $AgOTf$ und $AgBF_4$.^[2,19] Bei den Brønsted-Säuren handelt es sich um gängige Protonensäuren wie Ameisensäure, Essigsäure, Schwefelsäure, Toluolsulfinsäure, Trifluoressigsäure und Camphersulfinsäure.^[2,20,21] Darüber hinaus sind viele *N*-Acyliminiumionen-Vorläufer Enamide, deren Protonierung unter sauren Bedingungen ebenfalls zu den entsprechenden Kationen führt (Schema 7).^[2]



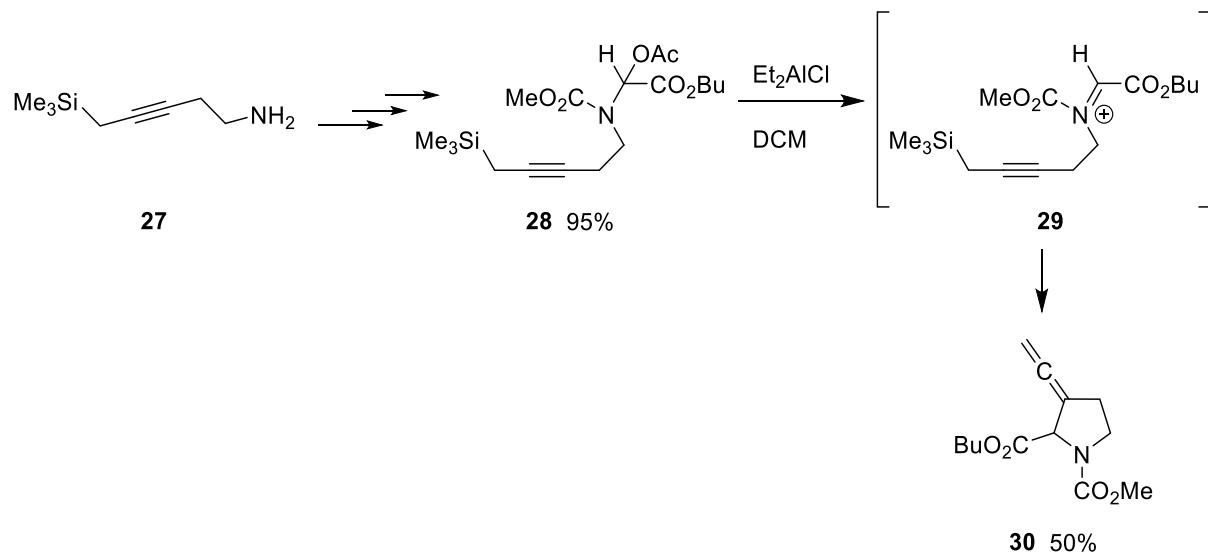
Schema 7: Protonierung des Enamids **22** zu Acyliminiumion **23** und nucleophile Abfangreaktion zum α -funktionalisierten Amin **24**.^[2]

Auch die Generierung von C,N-Diacyliminiumionen ist analog mit Hilfe der Lewis-Säure-Katalyse möglich (Schema 8). Hierfür wurde beispielsweise auf Et₂AlCl, BF₃·OEt₂ und SnCl₄ zurückgegriffen.^[12]



Schema 8: Säure-katalysierter Bildung des C,N-Diacyliminiumions **26**.

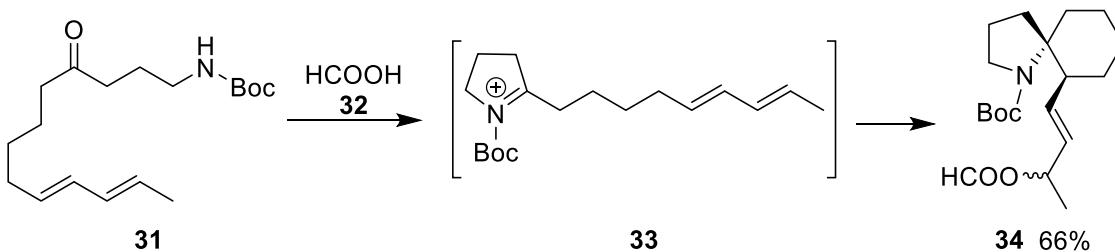
Als Vorläufer-Moleküle konnten α -Methoxyglycinester,^[12] α -Methoxyglycinamid-Derivate,^[14] α -Chlorglycinester,^[12] der Silylether Methyl-2-formamido-2-((trimethylsilyl)oxy)propanoat^[13] sowie Methyl-2-acetoxy-2-((methoxycarbonyl)(5-(trimethylsilyl)pent-3-en-1-yl)amino)acetat (**28**) dienen. Letzteres wurde von Speckamp *et al.* aus dem Amin **27** aufgebaut um eine Cyclisierungsreaktion des C,N-Diacyliminiumions **29** zu ermöglichen (Schema 9).^[11]



Schema 9: Lewis-Säure katalysierte Bildung des C,N-Diacyliminiumions **29** und intramolekulare Cyclisierung zum Produkt **30**.^[11]

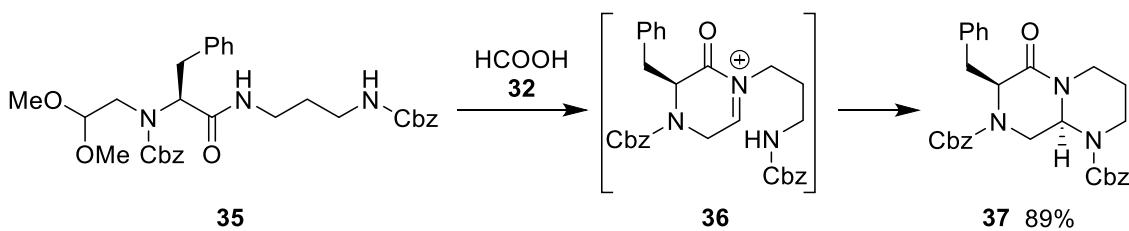
1.3 Synthetische Anwendungen von *N*-Acyliminiumionen

N-Acyliminiumionen gehören zur Familie der Iminiumionen und sind aufgrund ihrer elektronenziehenden Amidgruppe überwiegend reaktiver als andere Typen der Iminiumionen. Wie bereits beschrieben, sind *N*-Acyliminiumionen ausgehend von diversen Vorläufern zugänglich. Sie sind wichtige Grundbausteine für Cyclisierungsreaktionen. Die Fähigkeit der intramolekularen Cyclisierung hängt dabei nicht nur von der Bildung des *N*-Acyliminiumions ab, sondern auch von der Reaktivität der nucleophilen Spezies, mit der die Reaktion stattfindet. Meistens wird dafür ein Nucleophil mit einem Heteroatom gewählt oder π-Kohlenstoffnucleophile. Somit ist es möglich Kohlenstoff-Heteroatom- als auch Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen zu knüpfen. Ein Beispiel für die Synthese einer Aza-Spiroverbindung bei der eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung geknüpft wurde, veröffentlichten Kibayashi *et al.* Das Dien-Substrat **31** bildete unter Zugabe von Ameisensäure (**32**) das cyclische *N*-Acyliminiumion **33** aus (Schema 10). Dieses cyclisierte wiederum mit der konjugierten Doppelbindung in einer Aza-Prins-Reaktion.^[22] Das Abfangen des durchlaufenen Allylkations mit Formiat lieferte das spirocyclische Pyrrolidin **34**.^[21]



Schema 10: Säurevermittelte Cyclisierung des Dienylamins **31** zu Spiropyrrolidin **34** über N-Carbamoyliminiumion **33**.^[21]

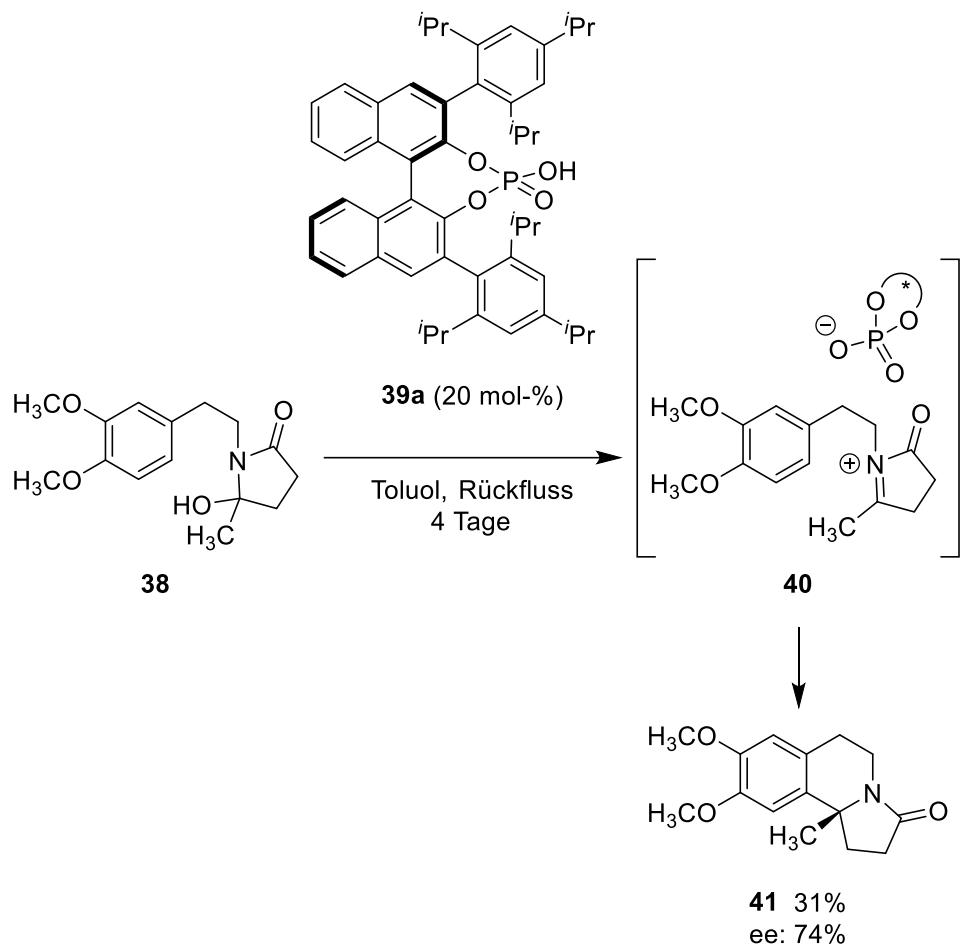
Hruby *et al.* lieferten hingegen ein Beispiel für ein überbrücktes Ringsystem mit einer Kohlenstoff-Heteroatombindung. Das Acetal **35** wurde zunächst durch Ameisensäure (**32**) in das *N*-Acyliminiumion **36** überführt (Schema 11). Dessen intramolekulare Cyclisierung verlief hoch diastereoselektiv.^[23]



Schema 11: Säurevermittelte Cyclisierung des Acetalsubstrates **8**.^[23]

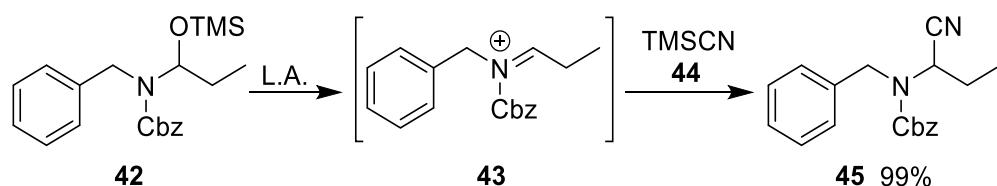
Cyclisierungsreaktionen der *N*-Acyliminiumionen können nicht nur diastereoselektiv sondern auch enantioselektiv durchgeführt werden. Für ersteres wird die chirale Induktion entweder durch Hilfsstoffe oder durch sterische Wechselwirkungen innerhalb substituierter Substrate ermöglicht.^[24] Für eine enantioselektive Reaktion benötigt es die Verwendung von chiralen

Katalysatoren wie z.B. Thioharnstoff-Katalysatoren,^[25] chirale Pyrrolidin-Derivate^[26] oder chirale Phosphorsäuren.^[27,28] Beispielsweise gelang Lete *et al.* eine enantioselektive intramolekulare α -Amidoalkylierung des *N*-Phenethylhydroxylactams **38** zum Isochinolin **41** unter Verwendung der Binaphthol-basierten chiralen Phosphorsäure **39a** als Katalysator (Schema 12).^[27]



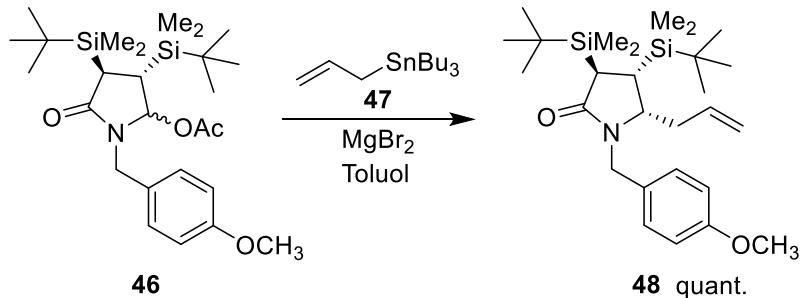
Schema 12: Enantioselektive intramolekulare α -Amidoalkylierung des *N*-Phenethylhydroxylactams **38** zum Produkt **41** unter Verwendung der chiralen Phosphorsäure **39a**.^[27]

Der Zugang zu Nitrilen ist durch eine Strecker-artige Reaktion möglich. Die säurevermittelte Eliminierung der Siloxygruppe von Verbindung **42** lieferte das *N*-Carbamoyliminiumion **43**, welches mit TMSCN **44** zum α -Aminonitril **45** weiterreagierte (Schema 13).^[29,30]



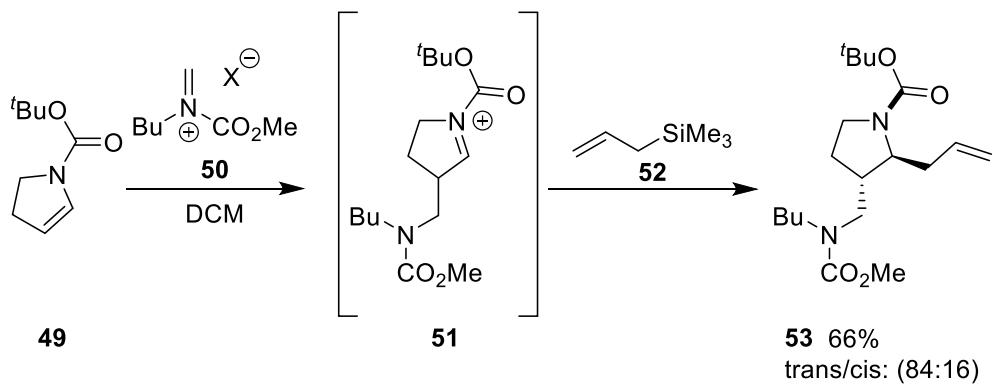
Schema 13: Strecker-artige Reaktion des α -Trimethylsilyloxy carbamat **42** zum α -Aminonitril **45** (L.A.: Trimethylsilyltriflat).^[29]

Ein Beispiel einer Allylierung eines *N*-Acyliminiumions mit einem Allylstannan ist in Schema 14 gezeigt. Nach der Aktivierung des 5-Acetoxypprolidinons **46** mit Magnesiumbromid ergab dessen Reaktion mit Allyltributylstannan (**47**) das 4,5-*cis*-konfigurierte Additionsprodukt **48** in quantitativer Ausbeute.^[31]



Schema 14: Allylierung des 5-Acetoxypprolidin-2-ons **46** mit Allyltributylstannan (**47**) vermittelt durch MgBr₂.^[31]

Eine weitere spannende Möglichkeit *N*-Acyliminiumionen zu nutzen, besteht in Mehrkomponentenreaktionen. Eine Drei-Komponenten-Reaktion ist dem Schema 15 zu entnehmen. Das *N*-Boc-Pyrollin **49** reagiert zunächst mit Iminiumsalz **50** unter Bildung des *N*-Carbamoyliminiumions **51**. Dieses reagiert dann mit Allyltrimethylsilan (**52**) weiter zum 2,3-disubstituierten Pyrrolidin **53**.^[32] Der Aufbau von größeren Molekülgerüsten ist auf diesem Wege möglich.

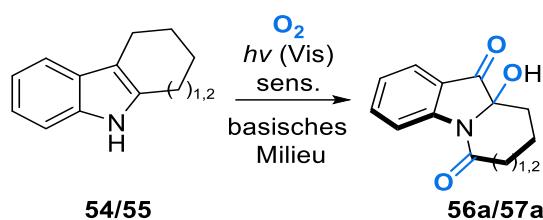


Schema 15: Drei-Komponenten Kupplungsreaktion des *N*-Boc-Pyrollin **49** mit Iminiumsalz **50** und Allyltrimethylsilan (**52**) zum Produkt **53**.^[32]

Damit die vielseitigen Reaktionen umgesetzt werden können, braucht es *N*-Acyliminiumionen. Die Darstellung der Ionen erfolgt auf unterschiedliche Weise.

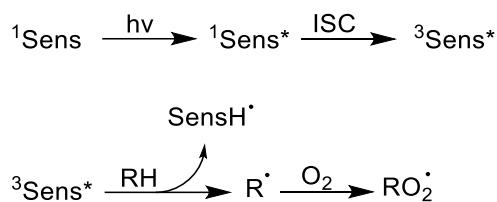
1.4 C10a-Hydroxylierte Azepino[1,2-a]indole als Vorläufer von C,N-Diacyliminiumionen

Die in dieser Arbeit eingesetzten C,N-Diacyliminiumionen-Vorläufer wurden durch Photooxygenierung von *N*-heterocyclischen Verbindungen erhalten. Vorausgehende Arbeiten der Arbeitsgruppe Brasholz zeigten, dass Tetrahydocabazolen **54** und Cyclohepta[*b*]indole **55** unter entsprechenden Reaktionsbedingungen in die Perhydroazepino- bzw. Perhydropyrido[1,2-*a*]indole **56a** bzw. **57a** übergehen (Schema 16).^[33]



Schema 16: Photooxygenierung von Tetrahydrocarbazol **54** bzw. Perhydrocyclohepta[b]indol **55**.^[33]

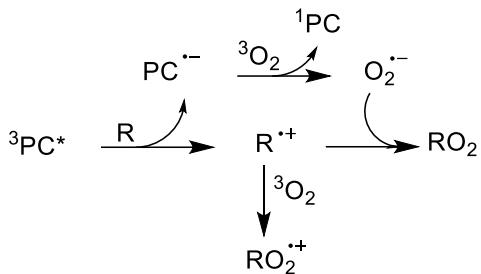
Unter Photooxygenierung wird das Einbringen von Sauerstoff in ein Molekùl unter Bestrahlung durch UV- oder sichtbares Licht verstanden. In der Regel ist zusätzlich noch eine im längerwelligen Spektralbereich absorbierende Verbindung, welche als Photosensibilisator fungiert, anwesend. Photooxygenierungen können nach drei verschiedenen Reaktionswegen ablaufen. Unterteilt werden diese Typen nach der Rolle des Sensibilisators.^[34-36] Nach der Klassifizierung von Iesce *et al.* interagiert bei dem Typ I (bzw. Typ I,1 nach Gollnick *et al.*^[36]) der durch Licht angeregte Photosensibilisator mit dem Substrat und abstrahiert aus dem Substrat ein Wasserstoffatom (Schema 17). Dieser Wasserstoff-Atom-Transfer führt zur Bildung des Substrat-Radikals (R^\bullet). Dieses Radikal reagiert nun mit einem Sauerstoffmolekùl im Grundzustand zum oxygenierten Produkt.^[35,34]



Schema 17: Mechanismus der Photooxygenierung des Substrates R nach Typ I; ISC= Intersystem Crossing (verändert nach [35]).

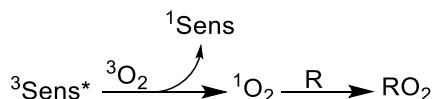
Als Sensibilisatoren für die Typ I Photooxygenierung werden Cyanoaromatische Verbindungen wie 9,10-Dicyanoanthracen (DCA) oder aromatische Ketone verwendet.^[34] Beim Typ III sind in älteren Verfahren die gleichen Sensibilisatoren genutzt worden, sollten hier aber, beachtet man die jüngere Entwicklung der synthetischen Photokatalyse, besser als Photokatalysatoren

bezeichnet werden.^[34] Der Mechanismus der Typ III-Photooxygenierung ist von dem der Typ I-Reaktion grundverschieden, denn er basiert auf einem Photoelektronen-Transfer vom Substrat auf den elektronisch angeregten Photokatalysator ($^3\text{PC}^*$) (Schema 18). Das so entstehende Radikalkation reagiert daraufhin mit Triplett-Sauerstoff oder einem Superoxidanion. Auf diese Weise werden die oxygenierten Produkte gebildet.^[34,35]



Schema 18: Mechanismus der Photooxygenierung des Substrates R nach Typ III (verändert nach^[35]).

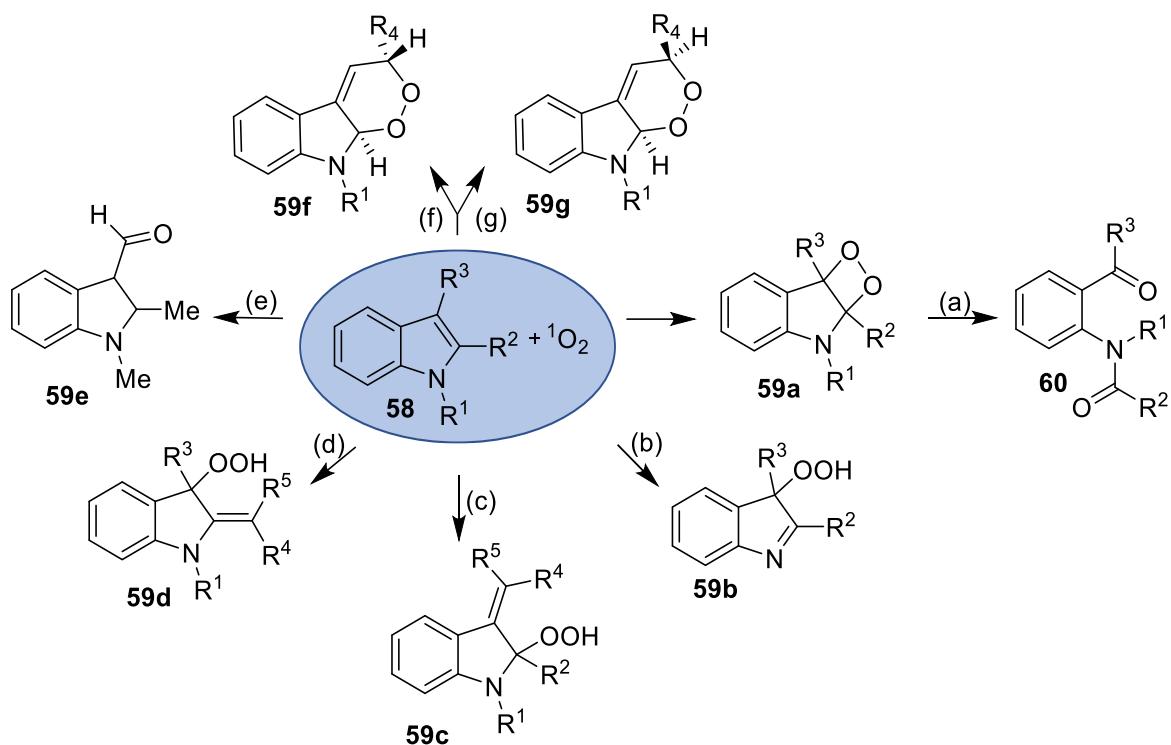
Der dritte Reaktionspfad ist der Typ II-Mechanismus. Er wird durch einen Energietransfer vom angeregten Sensibilisator zum Triplett-Sauerstoff induziert, was zur Bildung von Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$) führt (Schema 19). Diese Spezies ist hochreaktiv und bildet bereitwillig mit dem organischen Substrat das Sauerstoffaddukt.^[34]



Schema 19: Mechanismus der Photooxygenierung des Substrates R nach Typ II (verändert nach^[35]).

1.4.1 Photooxygenierung von Indolderivaten

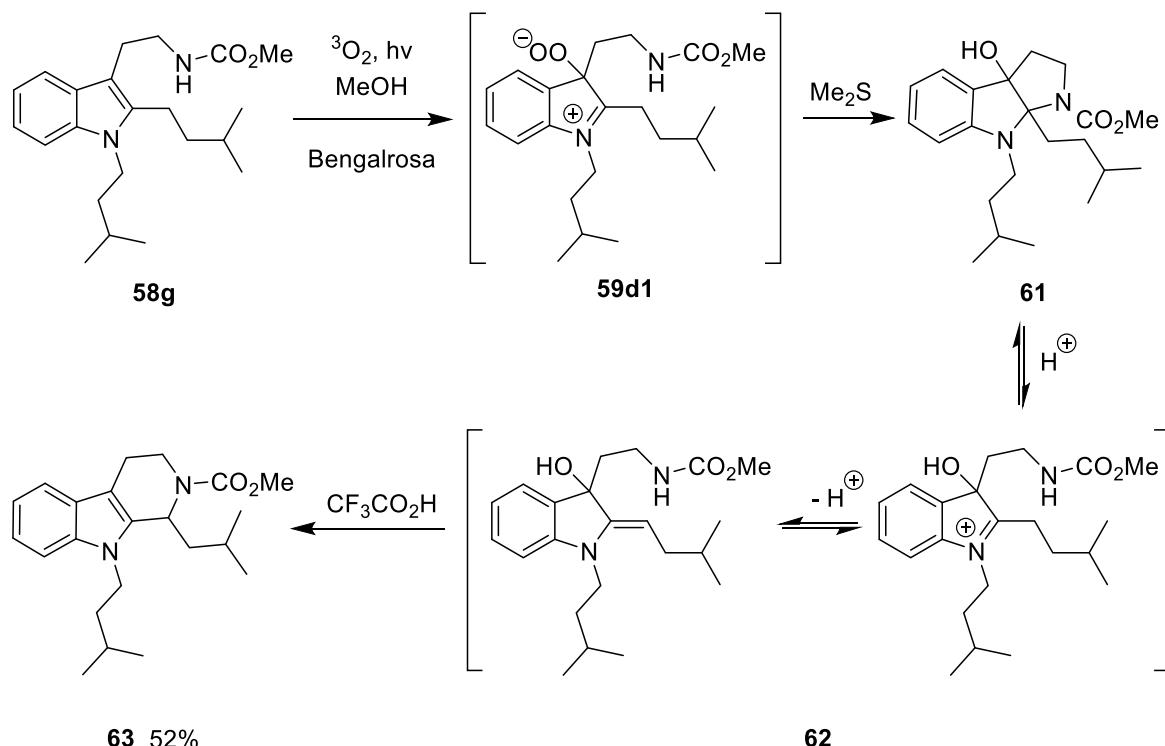
Indol-Derivate können Photooxygenierungen sowohl vom Typ I als auch vom Typ III eingehen, und die Wahl des jeweiligen Photokatalysators ist für den mechanistischen Verlauf entscheidend. Singulett-Oxygenierungen von Indol-Derivaten können je nach Substitutionsmuster unterschiedliche Produktstrukturen ergeben (Schema 20).



Schema 20: Produkte der Photooxygenierung von Indol-Derivaten (verändert nach [35]).

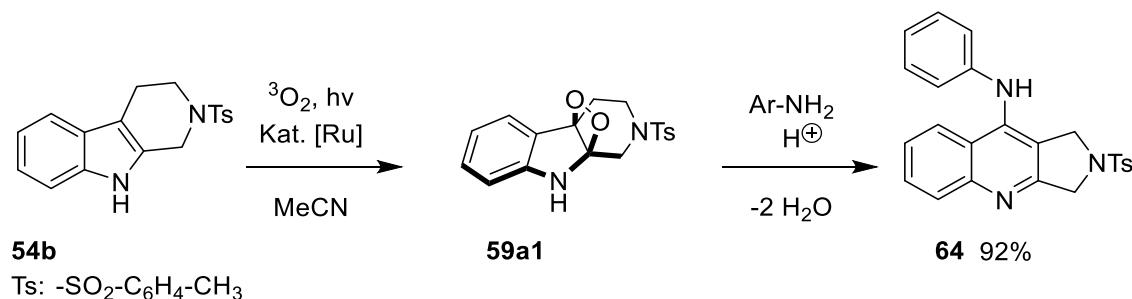
Ein häufig beobachtbares Produkt der Photooxygenierung von Indol-Derivaten ist die Dicarbonylverbindung **60**. Sie entsteht über das *in situ* gebildete Dioxetan **59a** (Schema 20, (a)). Diese Reaktion findet bevorzugt statt, wenn es sich bei dem Derivat um ein elektronenreiches *N*-alkyliertes Indol handelt ($R^1 = \text{Alkyl}$, $R^2 = \text{Me}$).^[35] Ist die 3-Position des Indols jedoch substituiert, kann es anstelle der [2+2]-Cycloreversion zur Umlagerung des Dioxetans kommen. Das 2-Hydroperoxyindolenin **59c** wird gebildet (Schema 20, (c); $R^1 = \text{Alkyl}$, $R^2 = \text{Ethyl}$, $R^3 = \text{CHR}^4\text{R}^5$).^[37] Diese Reaktion steht in Konkurrenz mit dem Reaktionsweg (d), welcher zu einem 3-Hydroperoxyindolenin **59d** führt (Schema 20, (d); $R^1 = \text{Alkyl}$, $R^2 = \text{CHR}^4\text{R}^5$, $R^3 = \text{Isopropyl}$).^[38] Das Reaktionsprodukt wird durch die sterische Hinderung des Substituenten R^3 bestimmt. Ist jedoch weder Position 3 des Moleküls noch der Stickstoff substituiert ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$, H) findet eine Schenck-En-Reaktion zum 3-Hydroperoxyindolenin **59b** statt (Schema 20, (b)). **59b** kann im Gleichgewicht zu **59a** cyclisieren, sodass auch auf diesem Wege eine Cycloreversion zu **60** erfolgen kann. Zur Bildung des Aldehyds **59e** kommt es, wenn *cis*-3-Vinylindol als Ausgangsverbindung eingesetzt wird und dieses an der Position 2 des Moleküls sowie an der β -Position substituiert ist (Schema 20, (e); $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{CHO}$). Der Sauerstoff wird dann in einer [2+2]-Cycloaddition an die Vinylgruppe in das System eingeführt.^[39] Dioxacarbazol-Endoperoxide **59f** und **59g** werden durch die Reaktion von Singulett-Sauerstoff mit 3-Vinylindolen gebildet, welche an 2-Position nicht substituiert sind. Diese Umsetzung läuft in der Regel stereospezifisch ab (Schema 20; (f): $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{cis-CH=CHR}^4$ und (g): $R^1 = \text{Me}$,

$R^2 = H$, $R^3 = trans\text{-}CH=CHR^4$).^[39] Die bedeutendste Anwendung der Photooxygenierung von Indolen besteht in der Synthese von Alkaloiden.^[35] Die Oxygenierung wird dabei entweder dafür genutzt um Sauerstoffatome in die Verbindung einzuführen oder um durch Oxidation eine Fluchtgruppe zu erschaffen. Dies bietet die Möglichkeit das Ringsystem zu erweitern. Ein Beispiel für einen oxidativen Ringschluss berichteten Nakagawa *et al.*, welches ausgehend vom Tryptamin-Derivat **58g** den Zugang zu β -Carbolin **63** ermöglichte (Schema 21).^[40]



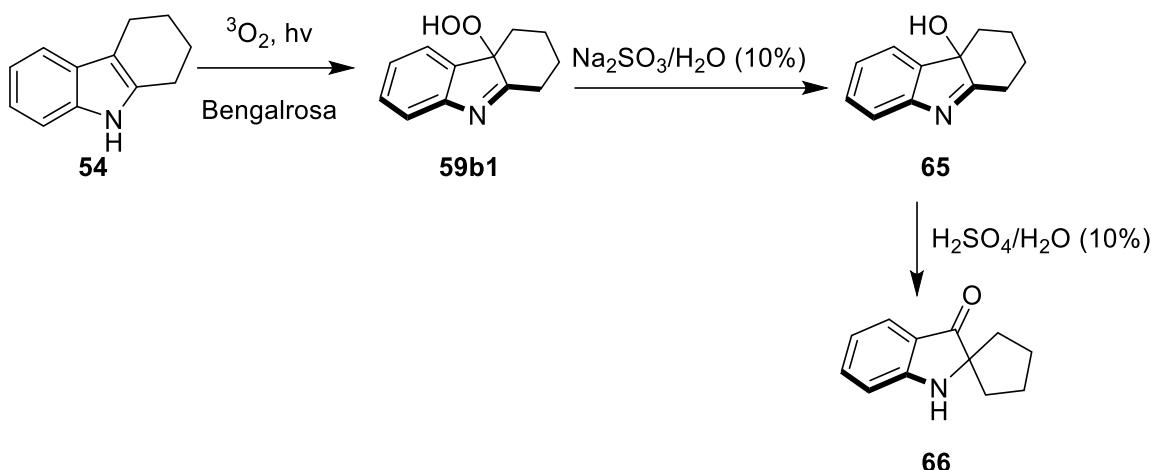
Schema 21: Oxidativer Ringschluss von Tryptamin-Derivat **58g** zu β -Carbolin **63**.^[40]

β -Carboline selbst können eine erneute Photooxygenierung eingehen. Die Photooxygenierung von Tetrahydro- β -carbolin **54b** wird beispielsweise genutzt, um aromatische Amine einzuführen. Bei dieser oxidativen Kupplungsreaktion bleibt der Sauerstoff ebenfalls nicht im Molekül erhalten, sondern verlässt als Fluchtgruppe in Form von Wasser die Verbindung (Schema 22).^[41]



Schema 22: Funktionalisierung von Tetrahydro- β -carbolin **54b** durch oxidative Umlagerungs-Kupplungsreaktion. (verändert nach [41]).

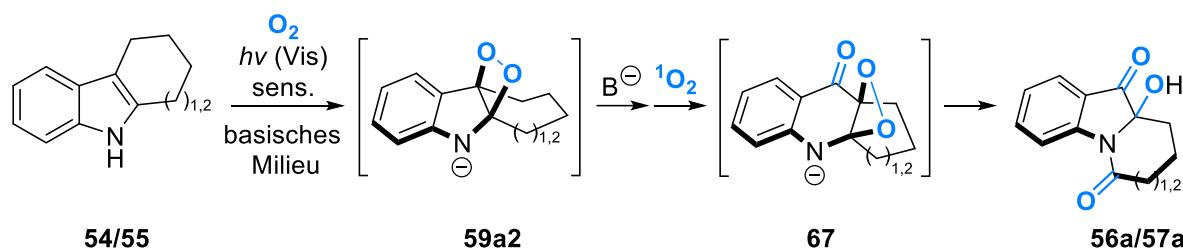
Ein Beispiel für eine Oxidation, bei der der Sauerstoff im Molekül verbleibt, ist die Photooxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol **54** (Schema 23). Mit dieser Reaktion ist es möglich Spiro-Verbindungen aufzubauen. Das entstehende Hydroperoxid **59b1** wird im Folgeschritt reduziert, um dann Säure-katalysiert zum Produkt **66** reagieren zu können.^[42]



Schema 23: Photooxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol **54** zur Spiroverbindung **66**.^[42]

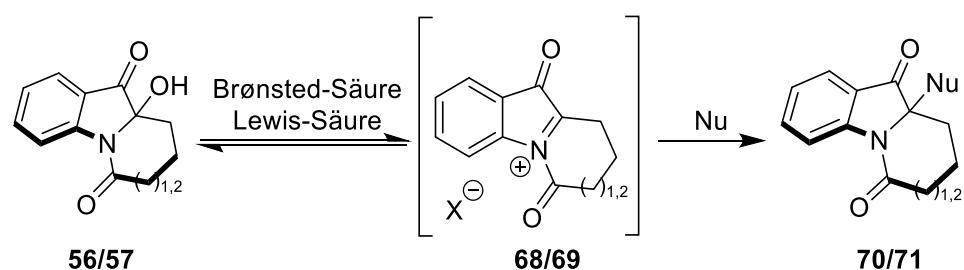
2 Zielsetzung

Die Grundlage dieser Arbeit sollte die neuartige Photooxygenierungsreaktion von Tetrahydrocarbazolen und Cyclohepta[b]indolen **54** und **55** zu Perhydropyrido- und perhydroazepino[1,2-a]indolen **56a** und **57a** bilden, welche von Thorsten von Drathen und Mario Frahm entwickelt wurde (Schema 24).^[33]



Schema 24: Kaskaden-Photooxygenierung von Tetrahydrocarbazol **54** bzw. Perhydrocyclohepta[b]indol **55**.^[33]

Die hydroxylierten tricyclischen Verbindungen weisen eine Halbaminal-Struktur auf, welche sie hochinteressant für weiterführende Untersuchungen machte. Insbesondere bestand die Frage, ob sie geeignete Vorläufer für polycyclische C,N-Diacyliminiumionen sein könnten, und ob es möglich wäre, katalytische Methoden zu deren Funktionalisierung zu entwickeln. Zunächst sollten die Verbindungen **56a/57a** bezüglich ihrer Eigenschaften und Reaktivität genauer untersucht werden. Dazu wurde zunächst eine NMR-spektroskopische Untersuchung angestrebt. Des Weiteren sollten neue Funktionalisierungsprodukte ausgehend von den C,N-Diacyliminiumionen **68/69** erschlossen werden. Für die C-C-Bindungsbildung sollten verschiedene Brønsted- und Lewis-Säure-Katalysatoren sowie einer Reihe unterschiedlicher Nucleophile evaluiert werden. Interessant erschien zum Beispiel die Nutzung von Indol-Derivaten oder ebenfalls die Verwendung von Silylenolethern und Allylsilanen (Schema 25).^[13] Die Reaktionen sollten möglichst regio- und stereoselektiv ablaufen. Die Entwicklung einer enantioselektiven Synthese sollte ebenfalls untersucht werden, entweder mit Hilfe chiraler Brønsted-Säuren oder chiraler Übergangsmetallkomplexe. Auch die Aufklärung des Reaktionsmechanismus für die entwickelten Reaktionen sollte verfolgt werden. Speckamp *et al.* haben zwar schon für die nucleophile Addition von Allyltrimethylsilan, 1-Phenyl-1-(trimethylsiloxy)ethen und Furan an C,N-Diacyliminiumionen, einen S_N1-Mechanismus vorgeschlagen, jedoch gingen Sie davon aus, dass der Reaktionsmechanismus von der Wahl der Lewis-Säure, des Lösemittels und der Fluchtgruppe abhängt.^[14]

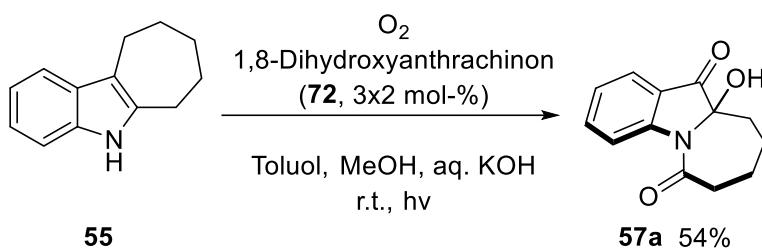


Schema 25: Beispielhafte Funktionalisierung der C,N-Diacyliniumionen **68/69**.

3 Ergebnisse und Diskussion

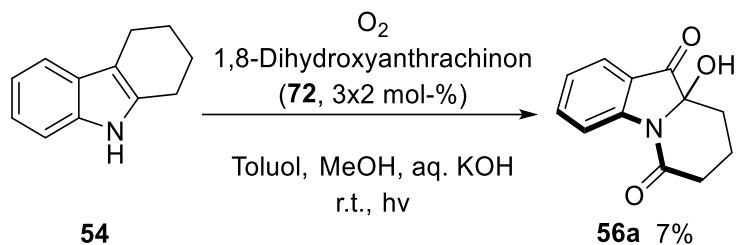
3.1 Photooxygenierung von Tetrahydrocarbazolen und Cyclohepta[b]indolen

Die Photooxygenierung von Cyclohepta[b]indol (**55**) zu Perhydroazepino[1,2-*a*]indol **57a** wurde in vorangegangenen Arbeiten in der Arbeitsgruppe Brasholz entwickelt.^[33] Im Zuge dieser Arbeit wurde die Reaktion auf eine gesteigerte Ansatzgröße übertragen. Es war somit möglich in einem Reaktionsgefäß 0.5 mmol der Ausgangsverbindung **55** zum Produkt **57a** mit einer Ausbeute von 54% umzusetzen (Schema 26).



Schema 26: Photooxygenierung von Cyclohepta[b]indol (**55**) zu Perhydroazepino[1,2-*a*]indol **57a** in Ausbeute von 54% nach Ansatzvergrößerung. $h\nu = 400\text{--}450 \text{ nm CFL}$ (36 W).

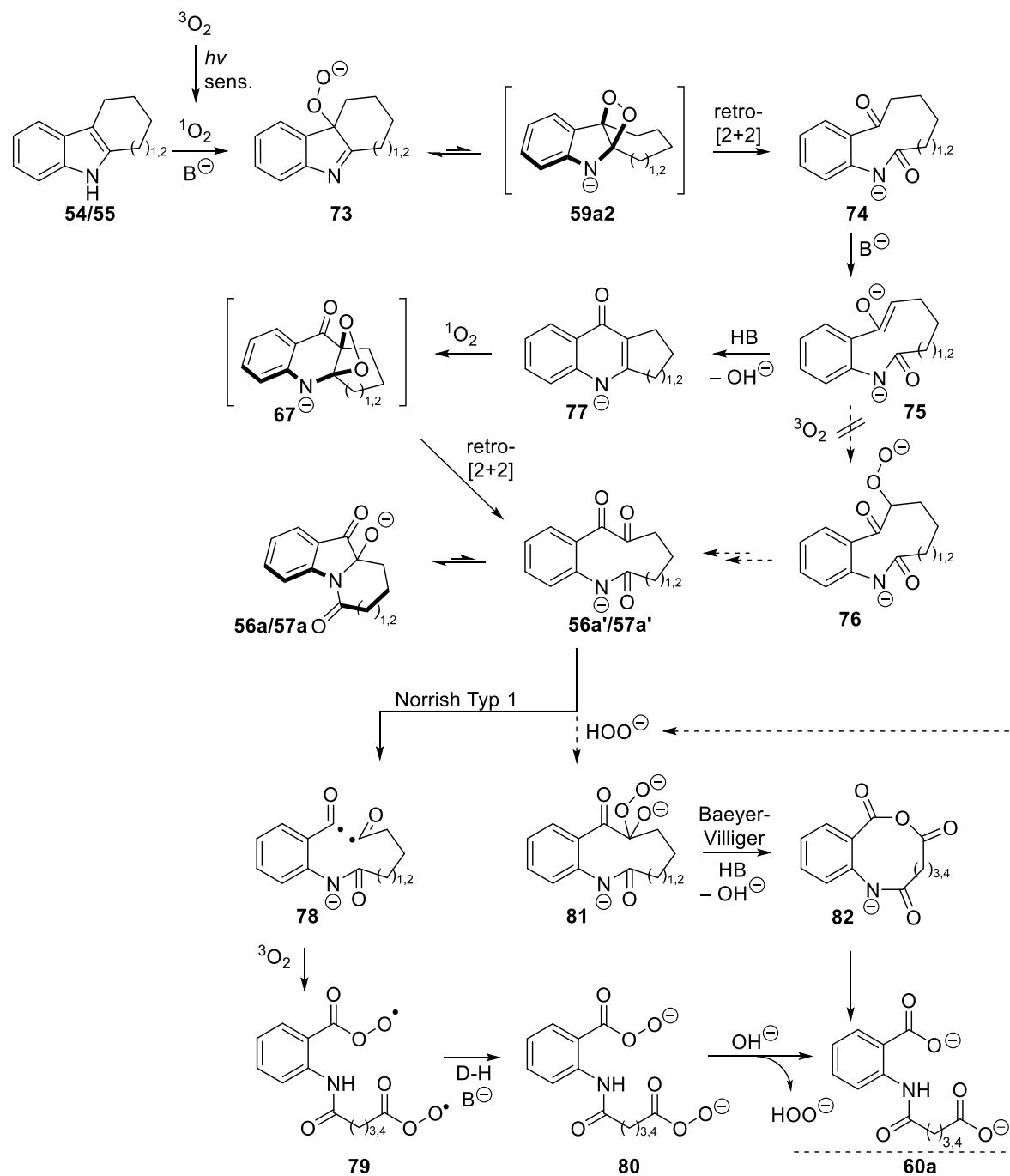
Die analoge Reaktion des Tetrahydrocarbazols (**54**) führte zum Perhydropyridoindol **56a**, in lediglich 7% Ausbeute (Schema 27). Dies liegt in der Reaktivität der Spezies **56a** begründet, welche im Vergleich zur 7-Ring-Verbindung ausgesprochen schnell zum Dicarboxylat **60a** weiterreagiert, wie eine *in situ* $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchung zeigen konnte.^[33]



Schema 27: Photooxygenierung von Tetrahydrocarbazol (**54**) zum Perhydropyridoindol **56a** in 7% Ausbeute. $h\nu = 400\text{--}450 \text{ nm CFL}$ (36 W).

Wie zuvor erwähnt handelt es sich bei der Umsetzung von Tetrahydrocarbazol **54** und Cyclohepta[b]indolen **55** zu dem Pyridoindol bzw. Azepinoindolen **56a/57a** um eine kaskadenartig verlaufende Photooxygenierung, bei der drei Sauerstoffatome in die Produktstruktur integriert werden. Zusätzlich kommt es zu einer Umlagerung des am Indol gebundenen Ringes (Schema 28).^[33] Im ersten Reaktionsschritt wird die Ausgangsverbindung **54/55** im basischen Medium unter Verwendung von 1,8-Dihydroxyanthrachinon (**72**, auch genannt Chrysazin) als Photosensibilisator zu einem Hydroperoxid oxidiert. Diese Oxidation

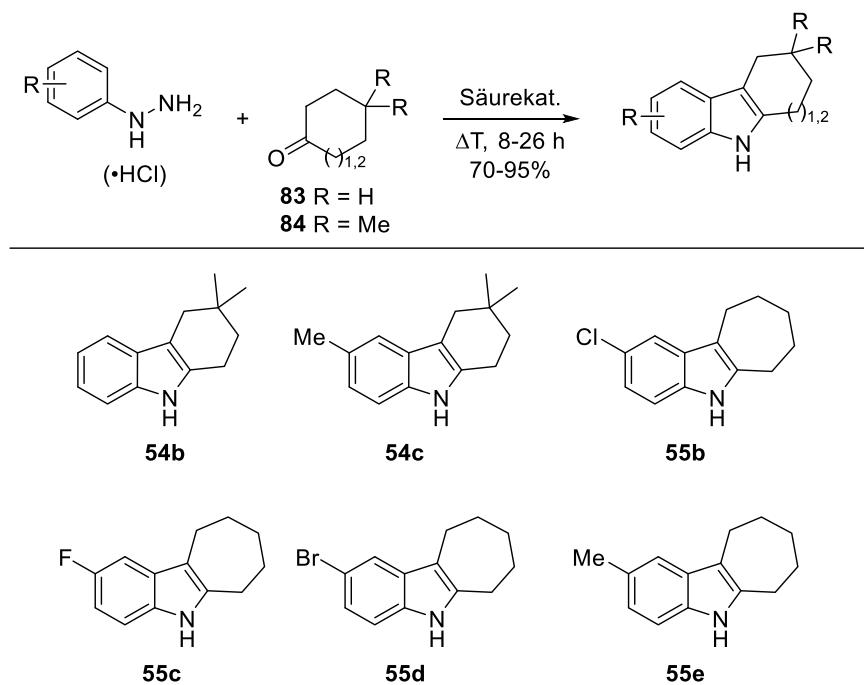
wird Schenck-En-Reaktion genannt. Das Hydroperoxyanion **73** steht im Gleichgewicht mit dem instabilen 1,2-Dioxetan **59a2**. Dieses geht eine schnelle Retro-[2+2]-Cyclisierung zum Ketoamid **74** ein. Es folgt die basenvermittelte Deprotonierung zum Enolat **75**. Eine weitere Addition von Sauerstoff an das Enolat zu dem Peroxyanion **76** kann ausgeschlossen werden, da weder das Hydroperoxid **76** noch damit einhergehende Intermediate beobachtet wurden.^[43] Der nächste Reaktionsschritt ist eine Aldolkondensation, welche zu dem 4-Chinolon **77** führt. Dieser Teilschritt trägt den Namen Camps-Cyclisierung.^[44] Alle Syntheseschritte zum Erhalt des 4-Chinolon **77** können auch als photochemische Variante der Witkop-Winterfeldt-Reaktion bezeichnet werden.^[45] Es folgt eine weitere En-Reaktion mit Sauerstoff, was abermals zu einem Dioxetan **67** führt. Eine erneute Retro-[2+2]-Cyclisierung führt zum Ketoamid **56a'57a'**. Dieses wurde jedoch nie nachgewiesen, da bei diesen Verbindungen das Gleichgewicht der Ring-Ketten-Tautomerie vollständig auf der Seite des Perhydropyridoindols **56a** bzw. des Perhydroazepino[1,2-a]indols **57a** liegt. Zu beachten ist jedoch, dass auch das unerwünschte Dicarboxylat **60a** gebildet werden kann. Ausgelöst wird dies durch eine photochemische C-C-Spaltung der Ketoform **56a'57a'** sowie durch in situ erzeugtes Wasserstoffperoxid. Bei der photochemischen Reaktion handelt es sich um die sogenannte Norrish Typ I-Reaktion.^[46] Die Wasserstoffperoxid-vermittelte Folgereaktion kann als intramolekulare Bayer-Villinger-Reaktion^[47] aufgefasst werden. Sie hat einen Makrocyclus zur Folge, der durch Hydrolyse in das offenkettige Dicarboxylat **60a** übergeht.



Schema 28: Postulierter Mechanismus der Kaskaden-Photooxygenierung von Tetrahydrocarbazolen **54** und Cyclohepta[b]indolen **55** unter basischen Bedingungen.^[33]

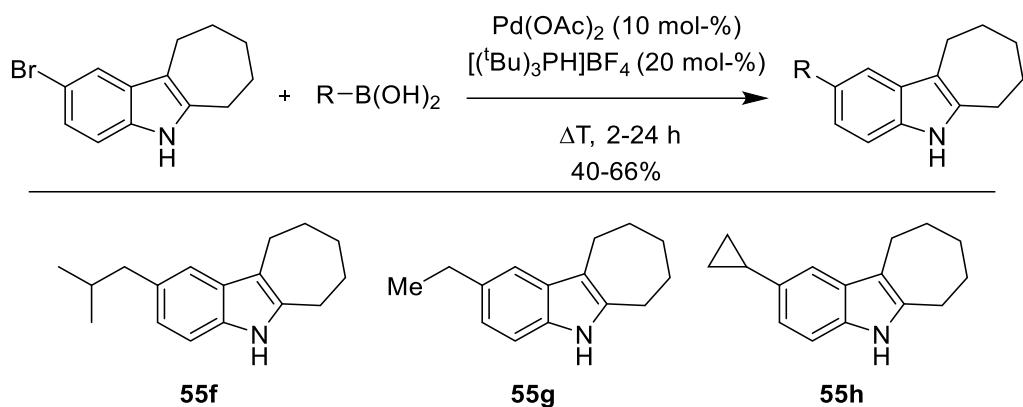
3.1.1 Synthese weiterer Azepino[1,2-a]indole

Zur Untersuchung des Anwendungsbereiches der Kaskaden-Photooxygenierung wurden weitere funktionalisierte Tetrahydrocarbazole **54** und Cyclohepta[b]indole **55** in der Reaktion eingesetzt. Diese Arbeiten wurden von Mario Frahm in seiner Promotionsarbeit übernommen.^[33,48] Hierfür wurden die Substrate **55b-e** mittels Fischer-Indol-Synthese von Cycloheptanon (**83**) mit den entsprechenden Arylhydrazinen hergestellt (Schema 29).^[49-52] Durch Einsatz von 4,4-Dimethylcyclohexanon (**84**) konnten die 3,3-disubstituierten Tetrahydrocarbazole **54b** und **54c** erhalten werden.

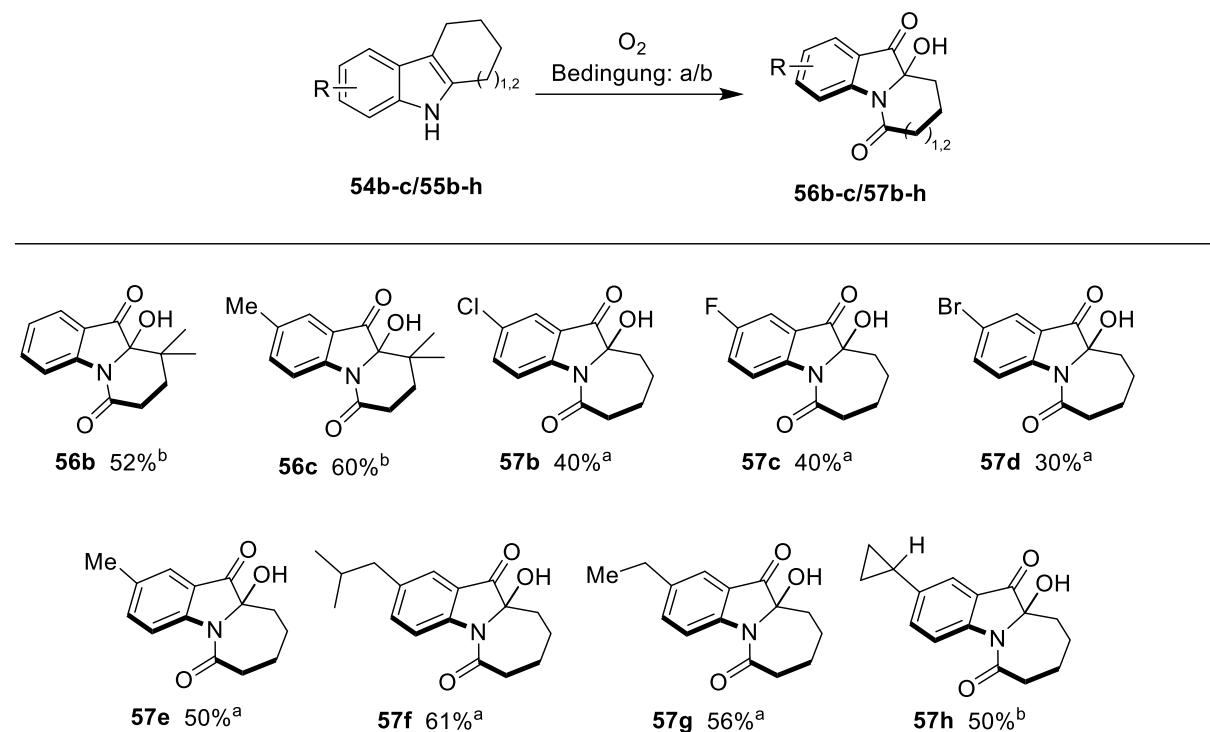


Schema 29: Zugang zu den Substraten **54b-c/55b-e** durch die Fischer-Indolisierung von Cycloheptanon.

Das Cyclohepta[b]indol mit einer Bromsubstitution an C2 des aromatischen Ringes wurde durch Suzuki-Kupplung weiter derivatisiert. Somit wurde der Zugang zu C2-alkylierten und -arylierten Verbindungen **55f-h** erschlossen (Schema 30). Die funktionalisierten Ausgangsverbindungen konnten nachfolgend zu den Azepinoindolen **56b-c/57b-h** in mittleren bis guten Ausbeuten photooxygeniert werden (Schema 31).



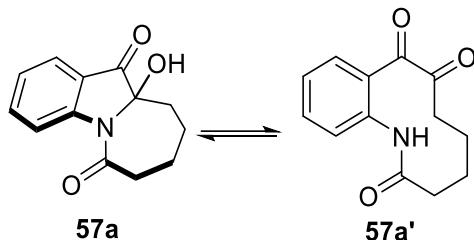
Schema 30: Suzuki-Kupplung des Brom-substituierten Cyclohepta[b]indoles zu den Produkten **55f-h**.



Schema 31: Darstellung der Photooxygenierungsprodukte **56b-c/57b-h**. a) 1,8-Dihydroxyanthrachinon (72) (3x2 mol-%), $h\nu$ 400-450 nm CFL (36 W), KOH aq., MeOH/PhCH₃, r.t., 14–20 h. b) Bengalrosa (2 mol-%), $h\nu$ 530 nm LED, MnO_2 (1 Äq.), NaOH aq., MeOH, r.t., 14–20 h.

3.2 Untersuchungen zum Tautomeriegleichgewicht

Aufgrund der Halbaminal-Struktur des Perhydroazepino[1,2-a]indols **57a** ist davon auszugehen, dass das Moleköl auch in seiner ringgeöffneten Form **57a'** vorliegen kann (Schema 32).



Schema 32: Ring-Ketten-Tautomerie des Perhydroazepino[1,2-a]indols **57a**.

Aus diesem Grund lag es nahe, die Lage des Gleichgewichts dieser Ring-Ketten-Tautomerie näher zu untersuchen.

3.2.1 Einfluss des Lösemittels

Zunächst wurde Struktur von Verbindung **57a** in Lösung mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Dazu wurden ^1H -NMR-Spektren in verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen. In Lösung stellt sich das Tautomerengleichgewicht ein, welches durch die Eigenschaften des Lösemittels beeinflusst werden kann. Grundsätzlich lassen sich Lösemittel in vier unterschiedliche Kategorien einteilen. Es gibt unpolare und polare Lösemittel, sowie aprotische und protische Lösemittel. Die Polarität eines Lösemittels hängt dabei von der Dielektrizitätskonstante ab, welche bei polaren Lösemitteln hoch, bei unpolaren Lösemitteln niedrig ist.^[53] Der Unterschied zwischen aprotisch und protisch wird an der Acidität des Lösemittels festgemacht. Bei aprotischen Lösemitteln ist kein acides Proton vorhanden, bei protischen hingegen schon. Letztere sind in der Regel auch polar. Zur Untersuchung des Tautomerengleichgewichts des Halbaminals **57a** wurden folgende überwiegend polare Lösemittel verwendet:

aprotisch-polar: Chloroform- d , Aceton- d_6 , DCM- d_2 , Dimethylsulfoxid- d_6 , Acetonitril- d_3 , N,N -Dimethylformamid- d_7

protisch-polar: Methanol- d_4

aprotisch- unpolar: Benzol- d_6

Für die erste Untersuchung wurde die Probe in CDCl_3 gelöst. Für dieses Lösemittel wurde nicht nur das Protonen-Spektrum aufgenommen, sondern auch ein ^{13}C -Spektrum (Abbildung 2). Aus diesem Spektrum geht hervor, dass das Molekül in der ringgeschlossenen Form **57a** vorlag. Eindeutig sind im tiefen Feld die Signale des Amid-Kohlenstoffs bei δ_{C} 176.3 ppm und des Ketons bei δ_{C} 200.6 ppm zu finden, ebenso das Signal von C-10a bei δ_{C} 88.5 ppm. Das Signal einer weiteren Carbonylgruppe der offenkettigen Form **57a'** ist nicht nachweisbar. Auch im ^1H -Spektrum, welches in deuteriertem Chloroform aufgenommen wurde, ist das Vorliegen des Halbaminals gut erkennbar. Die C10a-OH-Gruppe des Moleküls ist bei δ_{H} 4.27 ppm zu finden (Abbildung 4). Außerdem weisen auch die chemischen Verschiebungen der Signale der Protonen an C10 des Moleküls, verglichen mit den chemischen Verschiebungen der Protonen an der C7-Position, auf die ringgeschlossene Form hin. Die Signale für die Protonen an C10 sind viel weiter Hochfeldverschoben als die Signale der Methylenprotonen an C7. Dieses sollte bei der geöffneten Ringform nicht der Fall sein, wie der Vergleich mit der literaturbekannten Verbindung **85** nahelegt (Abbildung 3). Die Protonen an C-9 der Verbindung **85**, dessen Spektrum auch in CDCl_3 aufgenommen wurde, liegen bei δ_{H} 3.32-3.42 ppm ($9-\text{H}^{\text{a}}$) und bei δ_{H} 2.54-2.64 ppm ($9-\text{H}^{\text{b}}$).^[54] Im Vergleich dazu weisen die Protonen des Halbaminals **57a** an Position 10 des Moleküls eine chemische Verschiebung von 2.21-2.26 ppm ($10-\text{H}^{\text{b}}$) und 1.45 ppm ($10-\text{H}^{\text{a}}$) auf. Die ringgeöffnete Form lag somit nicht vor.

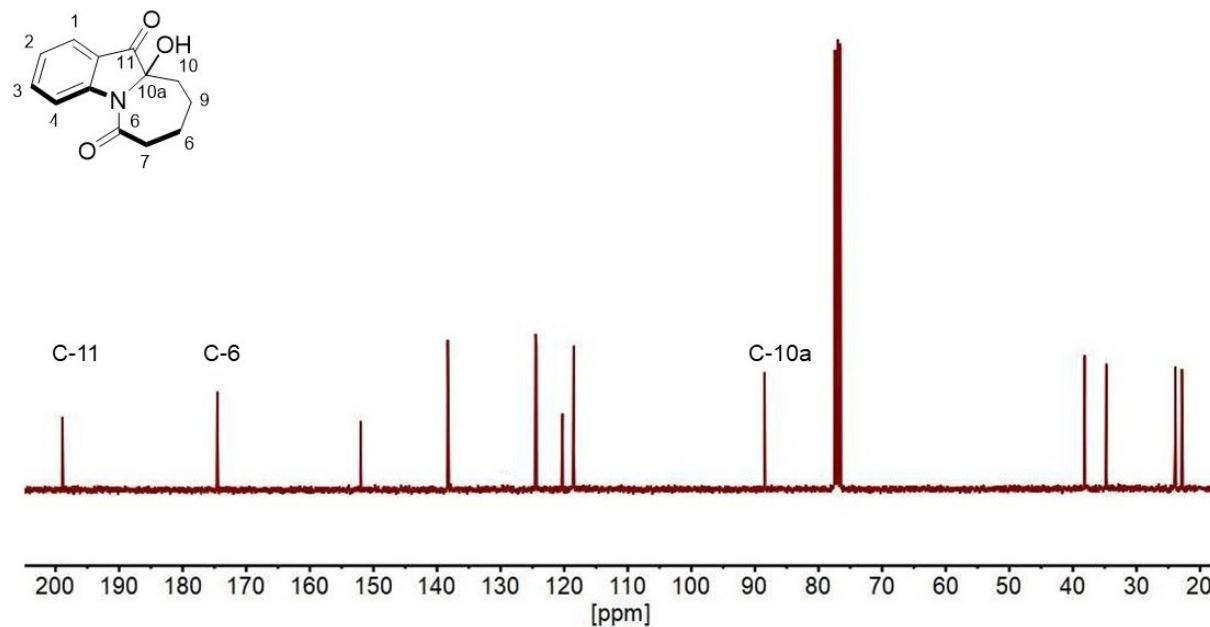


Abbildung 2: ^{13}C -NMR-Spektrum des Perhydroazepino[1,2-a]indols **57a** in Chloroform-d (r.t.; 300 MHz).

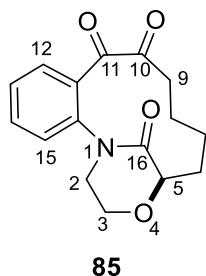


Abbildung 3: Struktur von 6,7,8,9-Tetrahydro-2H-1,5-methanobenzo[e][1,4]oxaazacyclotridecene-10,11,16(3H,5H)-trion.^[54]

Für den Lösemittelvergleich wurden die ^1H -NMR-Spektren des Perhydroazepino[1,2-*a*]indols **57a**, gelöst in den unterschiedlichen Solvenzien betrachtet (Abbildung 4).

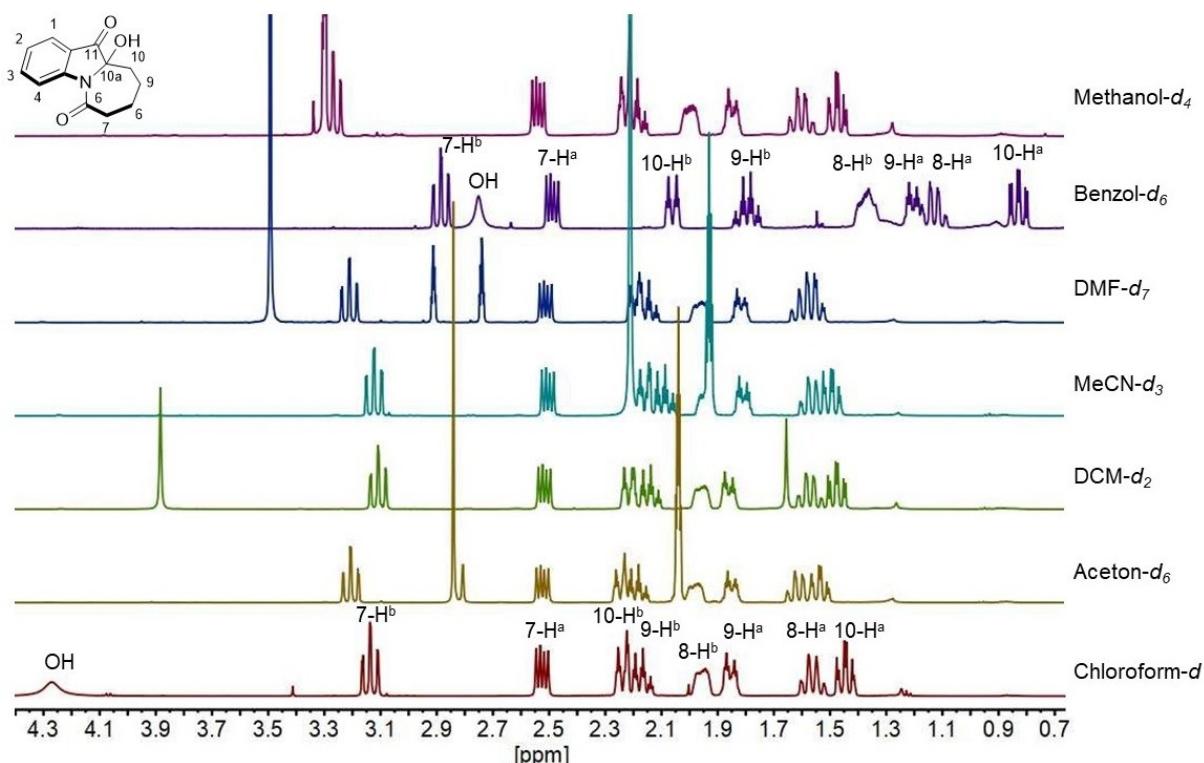


Abbildung 4: Perhydroazepino[1,2-*a*]indol **57a** gelöst in unterschiedlichen deuterierten Lösemitteln. Abgebildet ist das jeweilige ^1H -NMR-Spektrum von δ_{H} 0.7 ppm - δ_{H} 4.4 ppm (r.t.; 300 MHz).

Der Vorteil der Protonen-Spektren gegenüber den Kohlenstoff-Spektren liegt in der hohen Empfindlichkeit der Messung. Jedoch wurde in keinem Lösemittel die ringgeöffnete Form detektiert. Es war lediglich ein kleiner Einfluss der unterschiedlichen Lösemittel auf die chemische Verschiebung einzelner Signale beobachtbar. Diese wich jedoch für die Protonen an C10 des Moleküls **57a** nicht in dem Maße ab, als dass von einer Veränderung der Struktur ausgegangen werden konnte. Auch tauchte in keinem Lösemittel ein weiterer Signalsatz auf,

sodass das Gleichgewicht vollständig auf der Seite der ringgeschlossenen Form **57a** lag. Das ^1H -NMR-Spektrum der Probe gelöst in Dimethylsulfoxid- d_6 wies leider eine sehr starke Signalverbreiterung auf, sodass das Aufspaltungsmuster nicht mehr zu erkennen war. Es wird aus diesem Grund nicht in Abbildung 4 gezeigt. Genauso eindeutig wie das Lösemittel CDCl_3 bildete Benzol- d_6 die Anwesenheit des Halbaminals **57a** ab. Die Hydroxygruppe war auch in diesem Lösemittel zu identifizieren. Durch den Lösemitteleinfluss weist sie eine chemische Verschiebung von δ_{H} 2.75 ppm auf. Auch das Dublett von Triplets des Protons 10- H^{a} wurde weiter Hochfeldverschoben und liegt nun bei δ_{H} 0.83 ppm.

3.2.2 Einfluss der Basizität

Basen können eingesetzt werden um die Hydroxygruppe der Verbindung **57a** zu deprotonieren. Auf diese Weise könnte es möglich sein das Tautomeriegleichgewicht auf die Seite der ringgeöffneten Form zu verschieben. Hierfür wurde auf 40% NaOD in D_2O zurückgegriffen. Das Experiment wurde dabei mit zwei Äquivalenten Base sowie mit zehn Äquivalenten Base durchgeführt. Für die Durchführung mit zwei Äquivalenten Base, wurde die Verbindung **57a** zuvor in D_2O gelöst. Als Analysemethode wurde auch für diese Versuchsreihe die NMR-Spektroskopie gewählt. Die Signalaufspaltung der Probe war im ^1H -NMR-Spektrum durch die Verwendung von D_2O nicht sichtbar (Abbildung 5). Aus diesem Grund wurde in der zweiten Versuchsdurchführung auf CDCl_3 zurückgegriffen. Mit diesem Lösemittel war das Aufspaltungsmuster besser zu erkennen, wenngleich die Auflösung des Spektrums verringert war. Analog zu Kapitel 3.2.1 wurde lediglich der vordere Bereich des Spektrums von δ_{H} 1.1 ppm – δ_{H} 4.4 ppm abgebildet in dem eine Veränderung zu erwarten wäre. Im Vergleich zu dem Spektrum ohne Base konnten, sofern es möglich war, nur geringe Abweichungen in der chemischen Verschiebung ausfindig gemacht werden. Die Protonen an C10 des Moleküls schienen nicht in Richtung des Tiefenfeldes verschoben zu werden. Auch der Bereich zwischen δ_{H} 2.5 ppm – δ_{H} 3.4 ppm wies keine neuen Signale auf. Nach Referenzmolekül **85** müssten für die geöffnete Ringform die Protonen an Position 10 der Verbindung **57a'** in diesem Bereich liegen. Der Grund hierfür ist die Entschirmung, die von der Carbonylgruppe in unmittelbarer Nachbarschaft ausgeht. Der Signalsatz der beiden Spektren war jeweils einfach. Es ist somit anzunehmen, dass das Gleichgewicht auch in dieser Versuchsreihe vollständig auf der Seite der ringgeschlossenen Form lag.

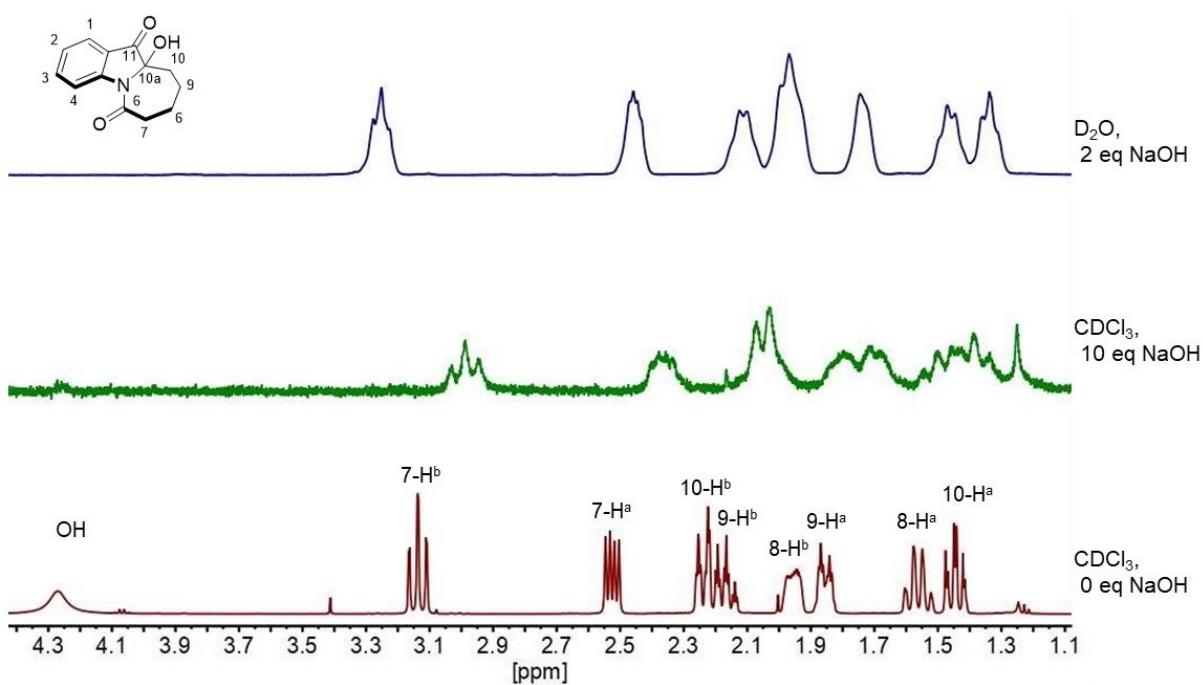
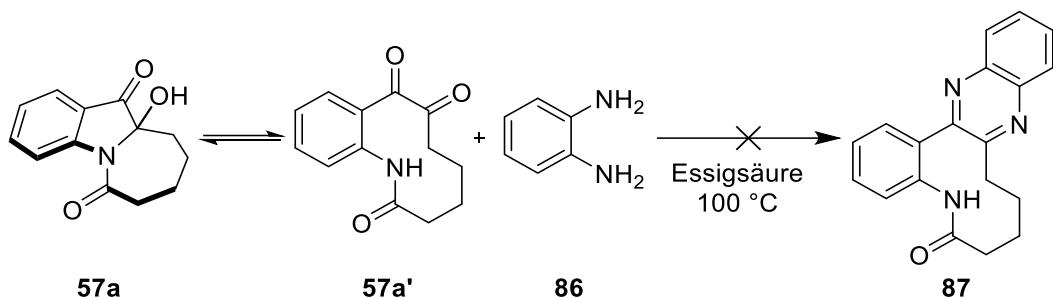


Abbildung 5: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von Perhydroazepino[1,2-a]indol **57a** mit und ohne Zugabe von Base im Bereich von δ_{H} 1.1 ppm – δ_{H} 4.4 ppm (r.t.; 500 MHz).

3.2.3 Versuch der Kondensation mit o-Phenyldiamin

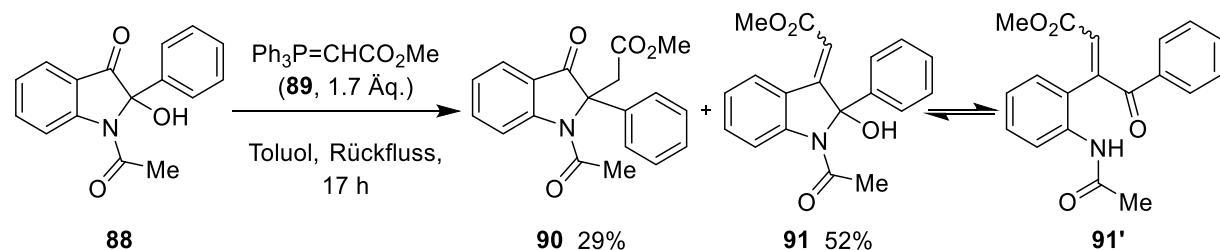
Eine weitere Möglichkeit das offenkettige Tautomer **57a'** nachzuweisen ist über Abfangreaktionen. Das Tautomeriegleichgewicht sollte auf die Seite von **57a'** verschoben werden in dem dieses, nach seiner Bildung z.B. zum Kondensationsprodukt **87** mit o-Phenyldiamin (**86**) reagiert (Schema 33). Das Chinoxalin **87** sollte stabil sein und unter den Reaktionsbedingungen keine Rückreaktion eingehen. Auf diese Weise wäre es möglich die ringgeöffnete Form **57a'** sukzessive aus dem Gleichgewicht zu entfernen, wodurch neues nachgebildet werden würde. Die Durchführung dieses Experimentes erfolgte in Anlehnung zu Arbeiten von Sakamoto *et al.* Diese wiesen in vergleichbarer Weise die ringgeöffnete Formen von 2-Hydroxyindolinen nach.^[55] Die Umsetzung des Perhydroazepino[1,2-a]indols **57a** zum Addukt **87** war jedoch nicht möglich. Dieses Ergebnis stimmt mit den zuvor durchgeföhrten Experimenten bezüglich der Ring-Ketten-Tautomerie überein. Das Gleichgewicht liegt klar auf der Seite der ringgeschlossenen Form **57a**.



Schema 33: Versuch der Kondensation des Halbaminals **57a** mit 1,2-Phenylenediamin (**86**).

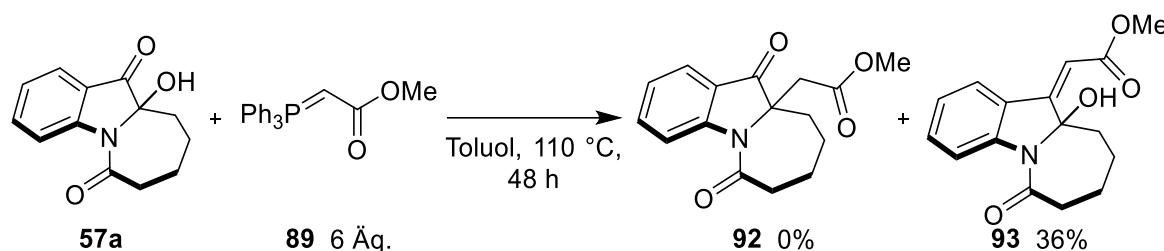
3.2.4 Olefinierung mittels Wittig-Reaktion

Eine weitere Möglichkeit, das offenkettige Tautomer **57a'** nachzuweisen bestünde in der Wittig-Olefinierung der im Vergleich zu Halbaminal **57a** zusätzlich vorhandenen Ketogruppe. Sakamoto *et al.* beschrieben die Olefinierung von 2-Hydroxyindolin-3-on **88** mit dem stabilen Ylid **89** (Schema 34).^[55] Dabei fand überwiegend die Olefinierung des benzylischen Ketons an C3 statt, welche zu Verbindung **91** führte. Mit 29% Ausbeute entstand außerdem die umgelagerte Verbindung **90**. Das Indolinon **88** muss für die Bildung des Produktes **90** als offenkettiges Tautomer vorgelegen haben, sodass es zur Olefinierung der benachbarten Ketogruppe und anschließende intramolekulare Aza-Michael-Reaktion kommen konnte.



Schema 34: Olefinierung des 1-Acetyl-2-hydroxy-2-phenylindolin-3-on **88** mit dem Wittig-Reagenz **89**.^[55]

Diese Reaktion sollte auf das Perhydroazepino[1,2-a]indol **57a** übertragen und untersucht werden, ob das interessante umgelagerte Produkt **92** zugänglich ist (Schema 35). Zuerst wurde die Reaktion bei Raumtemperatur in Dichlorethan (DCE) durchgeführt. Aufgrund fehlenden Umsatzes wurde anschließend auf 70 °C erwärmt und für weitere 3.5 Tage gerührt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde jedoch noch 80% Edukt **57a** im Spektrum nachgewiesen. Das Produkt war nicht erkennbar.



Schema 35: Olefinierung der Verbindung **57a** mit dem Ylid **89** zum Produkt **93**.

Auch ein Wechsel des Lösemittels von DCE zu Chloroform führte zu einem vergleichbaren Ergebnis (Tabelle 1, Eintrag 2). Ein weiterer Lösemittelwechsel zu Toluol ermöglichte eine Temperaturerhöhung auf 110 °C. Zusätzlich wurde die Reaktion sowohl mit als auch ohne Cäsiumcarbonat als Base durchgeführt. Das Carbonat wurde in katalytischen Mengen von 20 mol-% und stöchiometrisch mit einem Äquivalent zugegeben. Es stellte sich jedoch heraus, dass die Zugabe der Base keinen positiven Einfluss auf die Reaktion hatte. Die Reaktion ohne Base in Toluol lieferte das olefinierte Produkt **93** mit einer Ausbeute von 24% (Tabelle 1, Eintrag 3). Eine Steigerung des Überschusses des Wittig-Reagenzes **89** von 2 Äq. auf 6 Äq. führte nur zu einer leichten Erhöhung der Ausbeute an **93** auf 36% bei gleicher Reaktionszeit (Tabelle 1, Eintrag 6). Die Zugabe von katalytischen Mengen von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ als Lewis-Säure erbrachte ebenfalls keine Verbesserung. Die Ausbeute ging auf 12% zurück. Das angestrebte Wittig-Produkt **92** wurde in allen Versuchen nicht erhalten.

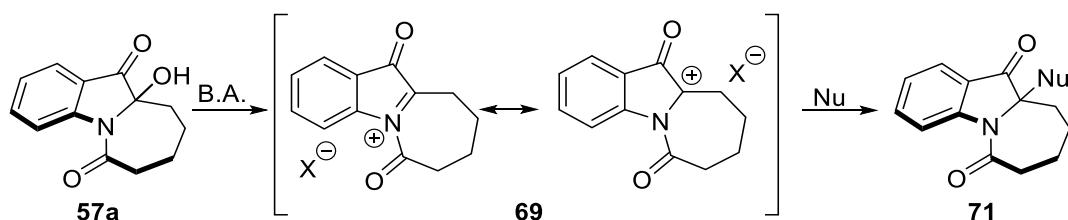
Tabelle 1: Optimierungstabelle für die Alkylierung mit dem Wittig-Reagenz **89**. ([a] $^1\text{H-NMR}$ -Ausbeute berechnet anhand internen Standards (Dibrommethan). [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie)

		89	Zusatz	Lösungsmittel	Temp. [°C]	t [h]	57a [%]^[a]	93 [%]^[a]
Nr.	[Äq.]							
1	2			DCE	r.t.-70	24+88	80	0
2	2			CHCl_3	70	108	72	0
3	2			Toluol	110	45	55 (56) ^[b]	20 (24) ^[b]
4	2	CsCO_3 : 1 Äq.		Toluol	110	45	27	0
5	2	CsCO_3 : 20 mol-%		Toluol	110	24	60	6
6	6			Toluol	110	48	36 (40) ^[b]	31 (36) ^[b]
7	2	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$: 10 mol-%		Toluol	0-110	48	12	12

3.3 Studien zur Carbofunktionalisierung des C,N-Diacyliuminiumions **69**

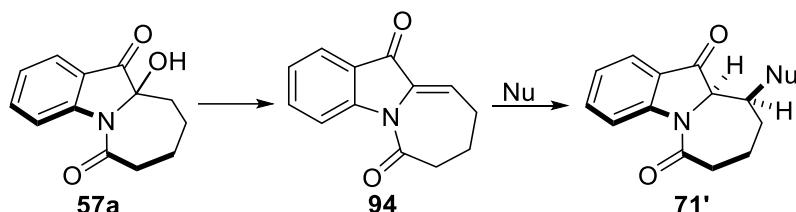
3.3.1 Brønsted-saure Carbofunktionalisierung

Die Brønsted-saure Carbofunktionalisierung bietet eine Möglichkeit C-C-Bindungen an Halbaminal-Strukturen zu knüpfen. Im Fall von Halbaminal **57a** sollte die saure Aktivierung zunächst die Bildung des C,N-Diacyliuminiumions **69** induzieren. Die anschließende nucleophile Substitution wäre dadurch ermöglicht (Schema 36).



Schema 36: Brønsted-saure Aktivierung des Perhydroazepino[1,2-a]indols **57a** zur Bildung des Ions **69** und anschließende nucleophile Substitution (B.A.= Brønsted-Säure).

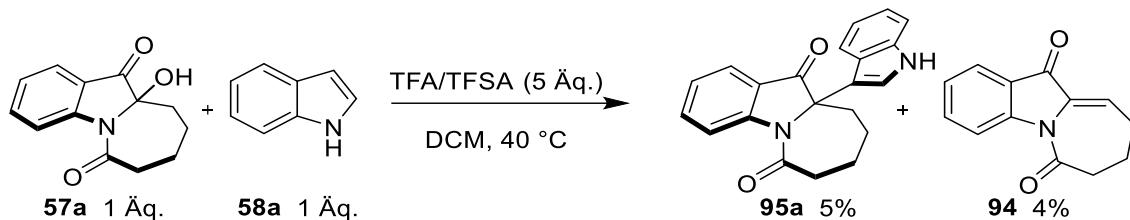
Jedoch muss darauf geachtet werden, dass die gewählte Säure, bei gegebener Acidität, das Enon **94** bevorzugt bilden kann (Schema 55). Dieses könnte anschließend mit dem Nucleophil zum Michael-Produkt **71'** reagieren (Schema 37).



Schema 37: Michael-Addition des Nucleophils an die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung des Enons **94**.

3.3.1.1 Friedel-Crafts-Reaktion mit π -Nucleophilen

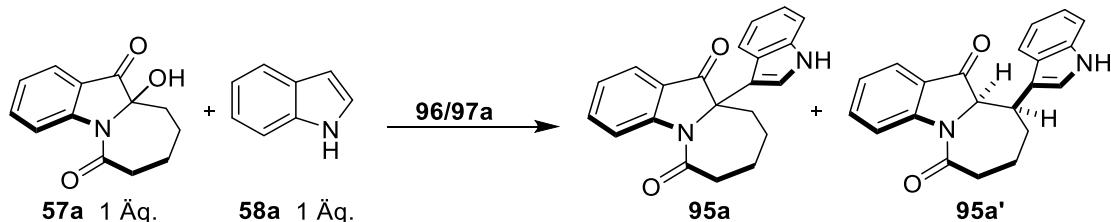
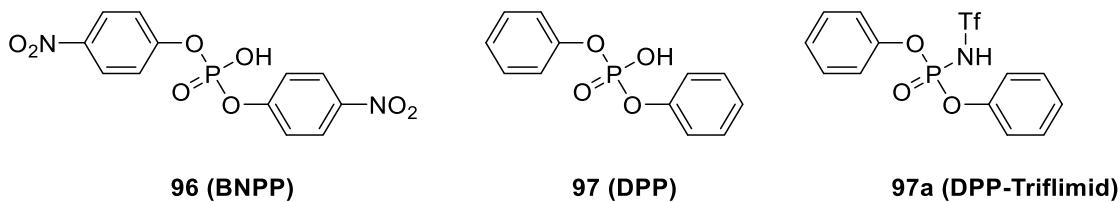
Für die ersten Versuche der Derivatisierung des Perhydroazepino[1,2-a]indols **57a** wurden Indol als Nucleophil und Trifluoressigsäure (TFA) bzw. Trifluormethansulfonsäure (TFSA) als Brønsted-Säuren eingesetzt. Die Acidität dieser Säuren war allerdings viel zu hoch, sodass sich das Substrat **57a** fast vollständig zersetzt hat. Die Isolation des Friedel-Crafts-Produkts **95a** sowie des Enons **94** gelang nur in sehr geringer Ausbeute (Schema 38).



Schema 38: Umsetzung der Verbindung **57a** mit Indol (**58a**) unter Verwendung von TFA bzw. TFSA.

Vielversprechender waren Reaktionsbedingungen von Lete *et al.*, die mit BINOL-basierten Phosphorsäuren eine enantioselektive α -Amidoalkylierung mit Indol (**58a**) an *N*-Acyliminiumionen durchgeführt haben.^[56] Um herauszufinden ob eine Phosphorsäure-vermittelte Funktionalisierung des *C,N*-Diacyliminiumions **69** ebenfalls möglich ist, sollte im ersten Schritt die Umsetzung mit nicht chiralen Phosphorsäuren getestet werden. Hierfür wurden Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat (BNPP, **96**) und Diphenylphosphat (DPP, **97**) bzw. *N*-Diphenoxypyrophoryltrifluormethansulfonamid (DPP-Triflimid, **97a**) verwendet (Schema 39; Tabelle 2).

Phosphorsäuren/ Phosphoramid:



Schema 39: BNPP/DPP-Triflimid katalysierte Reaktion von **57a** mit Indol (**58a**) zum *Sn1*-Produkt **95a** und 1,4-Additionsprodukt **95a'**. Die Produkte sind racemisch.

Es stellte sich heraus, dass die Verwendung von Tetrahydrofuran (THF) als Lösemittel, welches bei Lete *et al.* verwendet wurde,^[56] für diese Problemstellung ungeeignet war. Ursache hierfür könnte der zu geringe Siedepunkt des Lösemittels und die damit einhergehende Limitierung der Reaktionstemperatur auf maximal 60 °C sein. Aus diesem Grund wurde das Lösemittel zu Toluol gewechselt, welches Temperaturen von 120 °C ermöglichte. Diese Überlegung wurde von einem Übersichtsartikel von Lee *et al.* unterstützt. In dieser Veröffentlichung konnten *N*-Acyliminiumionen in Toluol bei hohen Temperaturen mit guten Ausbeuten enantioselektiv funktionalisiert werden.^[57] Auch das

Perhydroazepino[1,2-a]indol **57a** wurde bei 120 °C mit Indol (**58a**) und Katalysator **96** umgesetzt. Jedoch entstand dabei lediglich das Michael-Produkt **95a'** in einer bescheidenen isolierten Ausbeute von 6%. In den folgenden Optimierungsversuchen wurde die Menge an Katalysator variiert (Tabelle 2).

*Tabelle 2: Optimierungstabelle für die Reaktion von Perhydroazepino[1,2-a]indol **57a** (1 Äq.) mit Indol (**58a**) (1 Äq.) unter Verwendung von BNPP **96** als Katalysator. Die addierten Reaktionszeiten setzen sich durch eine Änderung der Temperatur nach Ablauf der ersten Reaktionszeit zusammen. ([a] ^1H -NMR-Ausbeute berechnet anhand internen Standards (Dibrommethan). [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie; * NMR-Lösemittel = DMSO, für alle anderen Einträge wurde CDCl_3 verwendet.)*

96								
Nr.	[mol-%]	Lösungsmittel	Temp. [°C]	t [h]	57a [%] ^[a]	95a' [%] ^[a]	95a [%] ^[a]	
1	20	THF	r.t.-60	72+8	81	0	0	
2	20	Toluol	120	24	0	35 (6) ^[b]	0	
3	30	Toluol	120	24	0	43	20	
4	5	Toluol	120	24	46	22	0	
5	10	Toluol	120	24	24	51	0	
6	10	Toluol	120	36	0	36	11	
7	10	Toluol	120	48	0	37	11	
8	10	Toluol	100	24	51	15	0	
9	10	Isopropanol	120	24	40	0	0	
10	10	Diemthoxyethan	120	24	0	16 (26) ^[b]	24 (26) ^[b]	
11	10	MeCN	100	20	0	1	12 (64) ^[b]	
12	10	MeCN	100	15	0	0	67*	
13	10	MeCN	Rückfluss	24	14	9	37*	

Die Verwendung von 10 mol-% BNPP **96** führte zu einer signifikanten und reproduzierbaren Steigerung der NMR-Ausbeute des Additionsproduktes auf 51%. Wurden hingegen 30 mol-% BNPP **96** eingesetzt, konnte neben dem Michael-Produkt **95a'** mit einer NMR-Ausbeute von 43% auch das $\text{S}_{\text{N}}1$ -Produkt **95a** in 20% erhalten werden. Der Fokus der Optimierung lag jedoch anfangs auf der Synthese des Michael-Produktes, weshalb sich die Verwendung von 10 mol-% Katalysator durchsetzte. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 36 h bzw. 48 h sowie die Reduzierung der Temperatur auf 100 °C führten zu einer Verschlechterung der Ausbeute von **95a'**. Im letzten Schritt wurde noch einmal der Lösemitteleinfluss getestet. Hierbei kam es zu einer unerwarteten Entdeckung. Mit Acetonitril als Lösemittel kam es zu einem Wechsel im Produktbild. Das $\text{S}_{\text{N}}1$ -Produkt **95a** wurde nun gegenüber dem 1,4-Additionsprodukt **95a'** bevorzugt gebildet. Für eine gute Ausbeute von 64% musste die Reaktion bei ca. 100 °C unter erhöhtem Druck in einem Reaktionsrohr mit Bördelkappe

durchgeführt werden. Leider kam es trotz Verwendung der Bördelkappe zum Verdampfen des Lösemittels, sodass die Reaktionen nicht für 24 h durchgeführt wurden. Die große Differenz zwischen der spektroskopisch ermittelten Ausbeute des S_N1-Produkts **95a** und der isolierten Ausbeute lässt sich auf die schlechte Löslichkeit von **95a** in Chloroform zurückführen (Tabelle 2, Eintrag 11). Aus diesem Grund wurde für die folgenden Spektren auf DMSO-*d*₆ zurückgegriffen, um vollständige Löslichkeit zu gewährleisten. Durch die Verwendung eines Rückflusskühlers und der damit einhergehenden Abnahme der Temperatur und des Druckes, sank die NMR-Ausbeute der Verbindung **95a** auf 37%. Die Brønsted-saure Aktivierung mittels BNPP **96** lieferte somit das 1,4-Additionsprodukt **95a'** mit mäßig guten Ausbeuten von 51% und das S_N1-Produkt **95a** mit einer isolierten Ausbeute von 64% (Abbildung 6). Die Wahl des Lösemittels bestimmte dabei, welches der beiden Produkte bevorzugt gebildet wurde. Während in Toluol das Michael-Produkt **95a'** das Hauptprodukt darstellte, stabilisierte das Lewis-basische Acetonitril offenbar das intermediäre C,N-Diacyliminiumion **69**, sodass primär das S_N1-Produkt **95a** entstand.

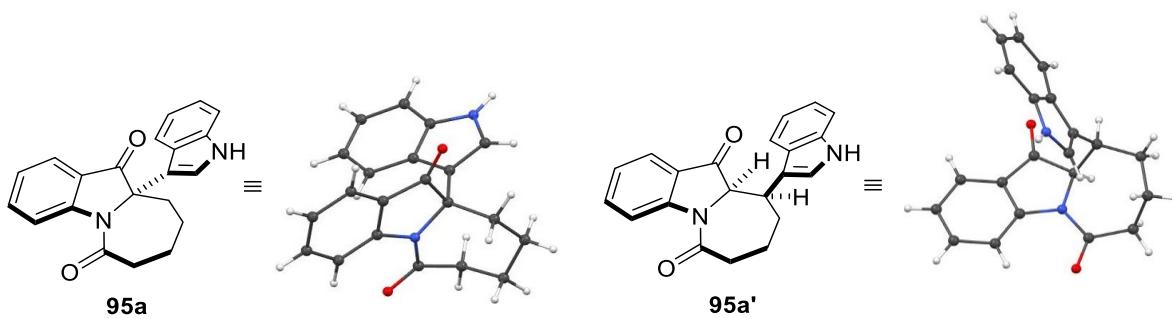


Abbildung 6: Kristallstrukturen des S_N1-Produktes **95a** und des Michael-Produktes **95a'**.

Neben BNPP **96** wurde auch DPP **97** als weiterer möglicher Katalysator untersucht. Jedoch gelang es mit dieser Phosphorsäure weder in Toluol noch in Acetonitril einen guten Umsatz des Eduktes zu erzielen. Der Grund hierfür ist sehr wahrscheinlich die im Vergleich zum BNPP verringerte Acidität. Für die weitere Optimierung wurde deshalb auf *N*-Diphenoxypyrophoryltrifluormethansulfonamid (DPP-Triflimid) **97a** zurückgegriffen. Die Einführung der Triflatgruppe half die mangelnde Acidität zu überwinden. Bei der Versuchsdurchführung in Toluol, welche mit dem BNNP das 1,4-Additionsprodukt **95a'** mit einer NMR-Ausbeute von 51% lieferte, wurde unter Verwendung von DPP-Triflimid **97a** das Produkt **95a'** mit nur 44% isoliert und das S_N1-Produkt **95a** mit 16% erhalten (Schema 39). Zusätzlich lag das Eliminierungsprodukt **94** mit 20% vor. Eine Verringerung der Temperatur bei gleichbleibendem Lösungsmittel führte bei 100 °C zu einer Verschlechterung der Ausbeute von **95a'** um 13% (Tabelle 3). Wurde die Temperatur auf 85 °C reduziert ging der Umsatz des Eduktes **57a** auf 25% zurück. Auch die Katalysatormenge wurde überprüft. Eine Steigerung der Katalysatormenge führte zu keiner Verbesserung. Im nächsten Schritt wurde der

Lösemitteleinfluss untersucht. DCE ergab bei 85 °C eine vergleichbare Ausbeute an Michael-Produkt **95a'**, wie in der Durchführung unter Verwendung von Toluol bei 120 °C. Trifluortoluol und THF hingegen überzeugten als Lösemittel aufgrund des schlechten Edukt Umsatzes nicht. Das beste Ergebnis lieferte der Wechsel zu Acetonitril. Bei 85 °C wurde das S_N1-Produkt **95a** mit 73% im ¹H-NMR-Spektrum nachgewiesen. Dieses Ergebnis konnte durch eine Temperaturverringerung auf 65 °C noch einmal gesteigert werden. Die Verbindung **95a** wurde auf diese Weise mit 96% isoliert. **95a** war weiterhin thermisch stabil und zersetzte sich bei 85 °C unter Beisein des Katalysators weder in Acetonitril noch in Toluol, wie ein entsprechendes Kontrollexperiment ergab. Für den Erfolg der Reaktion ist die Verwendung von Brønsted-Säure essenziell. Rein thermisch konnte das Perhydroazepino[1,2-a]indol **57a** mit Indol (**58a**) nicht zur Reaktion gebracht werden.

*Tabelle 3: Optimierungstabelle für die Reaktion von Perhydroazepino[1,2-a]indol **57a** (1 Äq.) mit Indol (**58a**) (1 Äq.) unter Verwendung von DPP-Triflimid **97a** als Katalysator. ([a] ¹H-NMR-Ausbeute berechnet anhand internen Standards (Dibrommethan). [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie; * NMR-Lösemittel = DMSO, für alle anderen Einträge wurde CDCl₃ verwendet.)*

97a								
Nr.	[mol-%]	Lösungsmittel	Temp. [°C]	t [h]	57a [%] ^[a]	95a' [%] ^[a]	95a [%] ^[a]	
1	10	Toluol	120	24	0	46 (44) ^[b]	14 (16) ^[b]	
2	10	Toluol	100	24	0	33	14	
3	10	Toluol	85	24	75*	7*	5*	
4	20	Toluol	120	24	0	38	0	
5	30	Toluol	120	24	0	22	0	
6	10	Dichlorethan	85	24	0	46	6	
7	10	Trifluortoluol	85	24	61	9	0	
8	10	THF	85	24	79	4	0	
9	10	MeCN	85	24	0*	4*	73*	
10	10	MeCN	65	24	0*	4*	96* (96) ^[b]	

Die optimierten Synthesewege wurden auch bezüglich ihres Anwendungsbereiches überprüft. Hierfür wurde im ersten Schritt die gezielte Synthese von verschiedenen Michael-Produkten erprobt. Zur Anwendung kam die optimierte Reaktionsvorschrift mit BNPP **96** in Toluol. Als Nucleophile wurden Benzofuran und Benzothiofuran sowie die Indol-Derivate 2-Methyl(*1H*)indol-5-amine, 5-Methoxyindol, 5-Chlorindol und 5-Bromindol verwendet. Während die Furane und das Amin keinerlei Umsatz zu den gewünschten Produkten zeigten, wurde mit dem Methoxyindol **58b** das gewünschte Produkt **95b'** mit 18% isoliert. Die Beste Ausbeute von 64% isoliertem Michael-Produkt **95d'** und 13% S_N1-Produkt **95d** wurde mit dem

5-Bromindol erzielt. Eine Übersicht der synthetisierten 1,4-Additions-Produkte **95'** ist nachstehend aufgeführt (Abbildung 7).

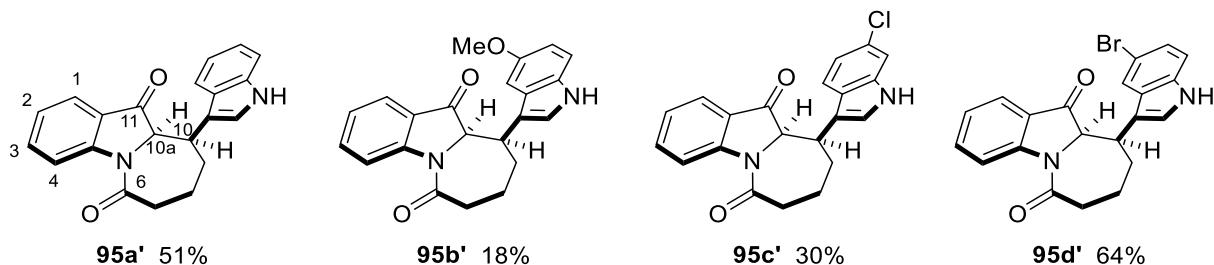
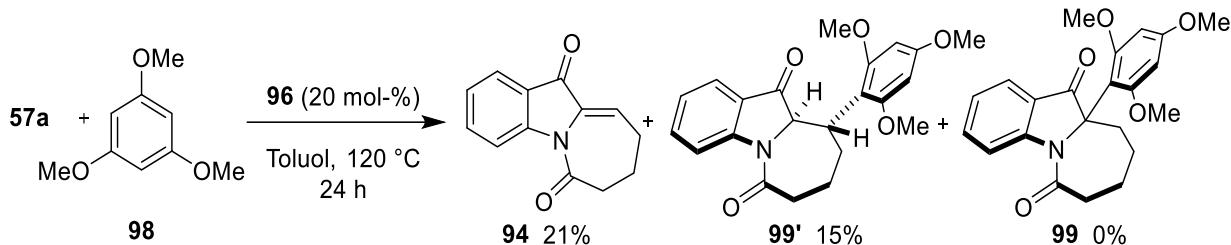


Abbildung 7: Übersicht der racemischen Michael-Produkt-Derivate **95'**.

Als weiteres Aren wurde das Trimethoxybenzol **98** mit 20 mol-% BNPP **96** als Katalysator eingesetzt. Diese Reaktionsführung lieferte 21% isoliertes Eliminierungsprodukt **94** sowie 15% isoliertes Michael-Produkt **99'** (Schema 40). Der Wechsel des Katalysators zu 10 mol-% DPP-Triflimid **97a** brachte, unter Beibehaltung von Toluol als Lösemittel sowie gleichbleibender Temperatur von 120 °C, keine Verbesserung. Erst der zusätzliche Wechsel zu Acetonitril als Lösemittel, welcher mit einer Senkung der Temperatur auf 85 °C einherging, zeigte eine Steigerung des Michael-Produktes **99'**. Dieses wurde mit einer NMR-Ausbeute von 40% nachgewiesen. Der Zugang zu dem S_N1-Produkt **99** war auf diesem Wege jedoch nicht möglich.



Schema 40: Brønsted-saure Reaktion des 1,3,5-Trimethoxybenzols (**98**) zum racemischen 1,4-Addukt **99'** sowie dem Enon **94**.

Erfolgreicher war der Anwendungsbereich, der mit Indol-Derivaten erschlossen wurde. Für den Syntheseweg mit DPP-Triflimid **97a** in Acetonitril kamen 5-Methoxyindol, 6-Chlorindol, 5-Bromindol, 2-Methylindol und 1-Methylindol zum Einsatz. Die schlechteste Ausbeute wurde mit 2-Methylindol erzielt, welches lediglich eine isolierte Ausbeute des Friedel-Crafts-Produkts **95e** von 44% lieferte. Grund hierfür ist die sterische Hinderung, die durch die Methylgruppe an Position 2 des Indols resultiert. Die Protonen der Methylgruppe können mit den Protonen des 7-Rings wechselwirken, was einen abstoßenden Effekt ausübt. Die anderen vier Beispiele lieferten isolierte Ausbeuten von mindestens 80% (Abbildung 8).

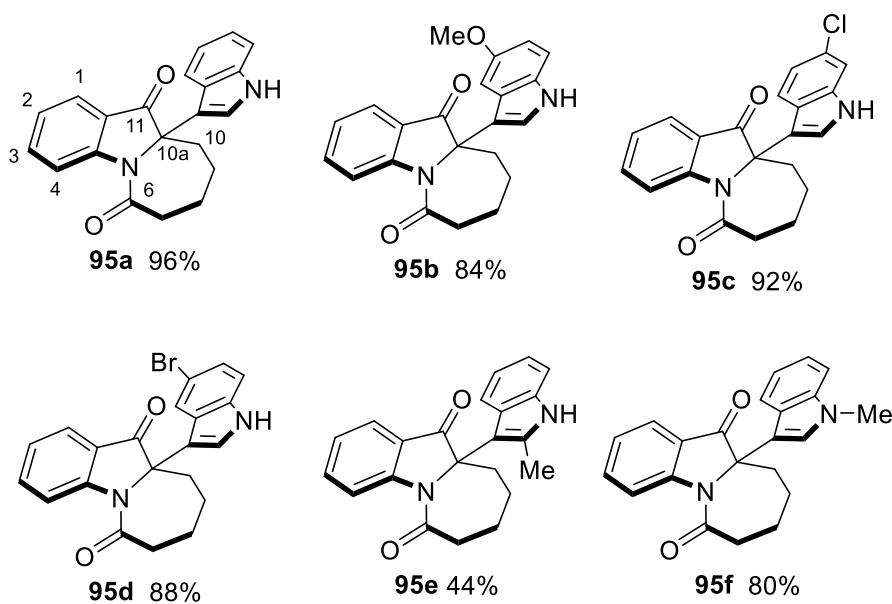
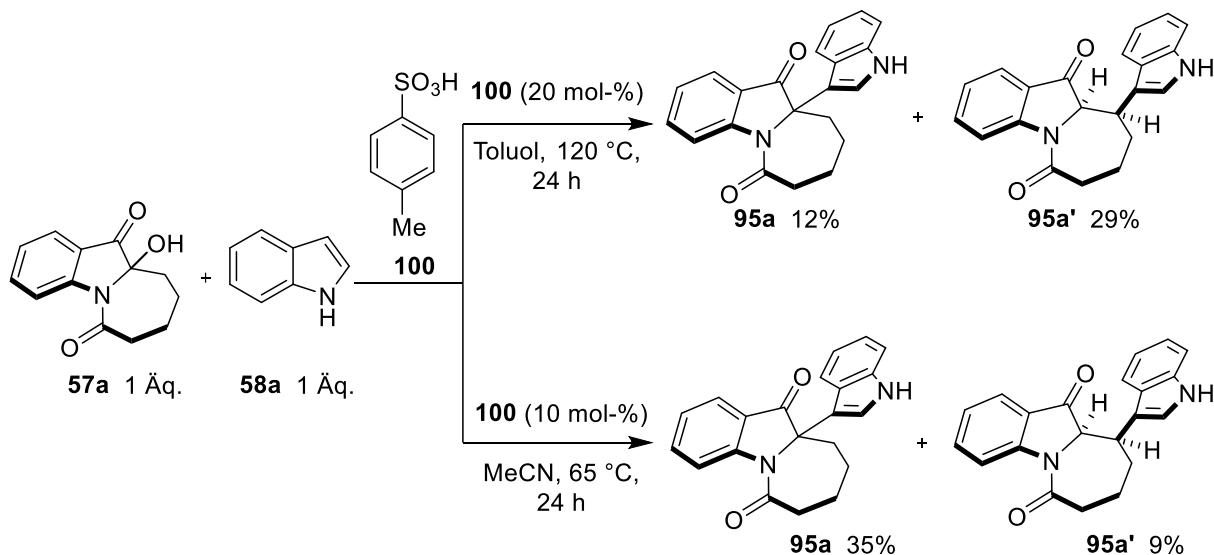


Abbildung 8: Übersicht der racemischen S_N1 -Produkt-Derivate 95.

Im Hinblick auf die später angestrebte enantioselektive Synthese wurde außerdem noch *p*-Toluolsulfonsäure (**100**) als Brønsted-Säure eingesetzt (Schema 41).

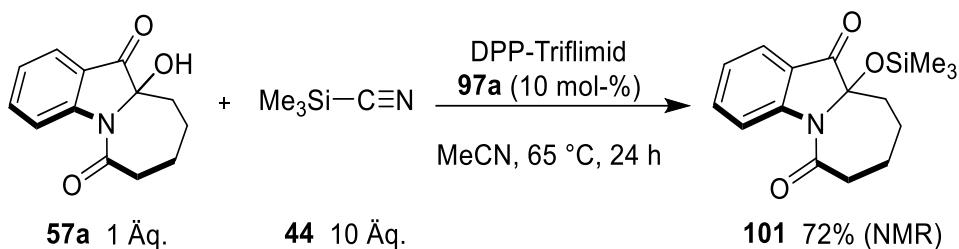


Schema 41: *p*-Toluolsulfonsäure (**100**) katalysierte Reaktionen von **57a** und Indol (**58a**).

Ziel der Versuche war die Evaluierung, ob BINOL-Sulfonate für weiterführende Experimente eingesetzt werden könnten. Die Ausbeute des S_N1 -Produktes **95a** war jedoch mit maximal 35% zu gering, sodass diese Idee nicht weiterverfolgt wurde.

3.3.1.2 Strecker-Reaktion mit TMSCN

Um die Anwendungsbreite der optimierten Reaktion mit DPP-Triflimid **97a** weiter abzudecken, wurde eine Alkylierung mittels Trimethylsilylcyanid (TMSCN) angestrebt. Die Reaktion lieferte einen guten Umsatz. Bei dem Produkt handelte es sich jedoch um 10a-Trimethylsilyloxyazepinoindol-dion **101** mit einer Ausbeute von 72% (Schema 42). Die gewünschte Cyano-Funktionalisierung wurde nicht nachgewiesen.

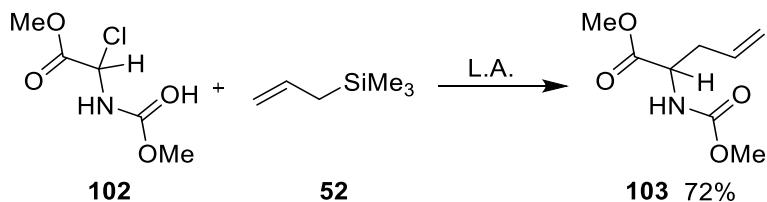


Schema 42: Die DPP-Triflimid-saure Reaktion mit TMSCN **44** zum racemischen 10a-Trimethylsilyloxyazepinoindol-dion **101**.

Die Reaktion wurde unter Brønsted-sauren Bedingungen nicht weiterverfolgt. Die Strecker-artige Reaktion konnte aber mittels Lewis-Säure realisiert werden (Kapitel 3.3.2.3).

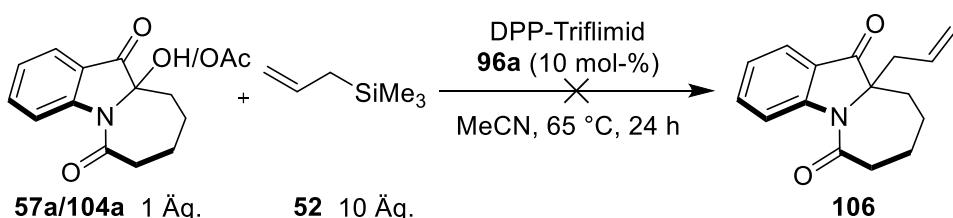
3.3.1.3 Additionsreaktionen mit Silanen und Silylenolethern

Analog zum TMSCN sollten auch Silane in der durch DPP-Triflimid **97a** katalysierten Reaktion zum Einsatz kommen. Hierfür wurde Allyltrimethylsilan (**52**) ausgewählt. Bei der Alkylierung des Aminoacetates **102** erzielten Speckamp *et al.* mit diesem Nucleophil eine sehr gute Ausbeute (Schema 43).^[13]



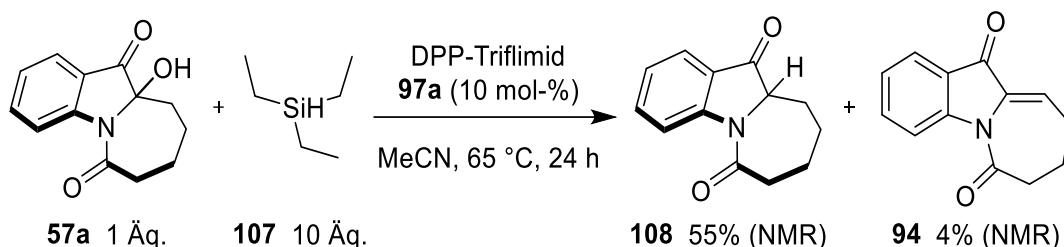
Schema 43: Alkylierung des Aminoacetates **102** mit Allyltrimethylsilan (**52**) (L.A. = TMSOTf).^[13]

Das Silan **52** war jedoch unter DPP-Triflimid-sauren Bedingungen kein geeigneter Reaktionspartner. Weder mit einer Steigerung der Zugabe des Nucleophils **52** auf zehn Äquivalente noch mit der Verwendung von **104a** als Edukt, war es möglich das gewünschte S_N1-Produkt **106** zu generieren (Schema 44). Die Acidität des Phosphoramides **97a** reichte für diese Reaktion scheinbar nicht aus.



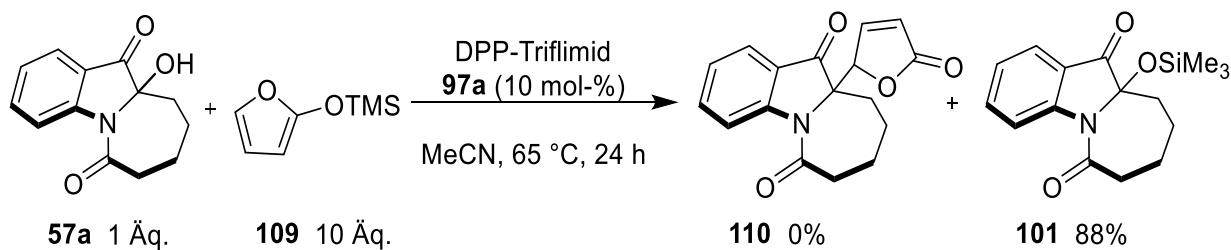
Schema 44: Versuch der Alkylierung der Verbindungen **57a** und **104a** mit Allyltrimethylsilan (**52**).

Zusätzlich wurde die Reaktion mit Triethylsilan (**107**) untersucht, wenngleich dies nicht zu einer Carbofunktionalisierung, sondern zu einer Hydrierung von **57a** führt. Diese reduzierte Verbindung **108** wurde unter Verwendung von 10 Äq. des Silans **107** mit 55% im Roh-NMR-Spektrum nachgewiesen. Das Eliminierungsprodukt **94** war nur mit 4% enthalten (Schema 45). Ein Wechsel des Eduktes zur acetylierten Verbindung **104a** führte dazu, dass das hydrierte Produkt **108** nur noch mit 16% isoliert wurde. Das Eliminierungsprodukt **94** überwiegte mit einer isolierten Ausbeute von 36%.



Schema 45: Reduzierung des Halbaminals **57a** mit Triethylsilan (**107**) unter Verwendung von DPP-Triflimid **97a** als Katalysator.

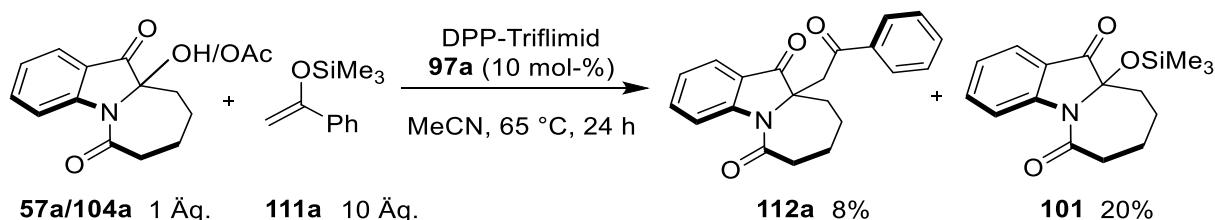
Bei der Verwendung von 2-Trimethylsiloxyfuran (**109**) in der optimierten DPP-Triflimid-katalysierten Reaktion mit dem Azepinoindol **57a** kam es zu einer glatten O-Silylierung (Schema 46). Das Reaktionsprodukt **101** wurde mit einer Ausbeute von 88% isoliert. Es handelte sich hier um die gleiche Verbindung wie aus dem Alkylierungsversuch mit TMSCN (Schema 42). Das gewünschte S_N1-Produkt **110** konnte nicht isoliert werden. Auch die Verwendung des acetylierten Eduktes **104a** brachte keine Änderung des Produktbildes.



Schema 46: DPP-Triflimid-saure Reaktion zum racemischen 10a-Trimethylsilyloxyazepinoindol-dion **101** durch Verwendung des 2-Trimethylsiloxyfuran (**109**).

Des Weiteren wurde die Reaktion mit 1-Phenyl-1-trimethylsiloxy-ethylen (**111a**) durchgeführt. Mit diesem Nucleophil war es möglich das Alkylierungsprodukt **112a** zu erhalten, jedoch

lediglich mit einer isolieren Ausbeute von 8% (Schema 47). Die schlechte Ausbeute resultierte aus einem nur unvollständigen Umsatz von lediglich 60%. Zusätzlich verlief die Reaktion nicht selektiv. Das 10a-Trimethylsilyloxyazepinoindol-dion **101** wurde begünstigt gebildet und als weiteres Produkt mit 20% isoliert. Ein Wechsel des Eduktes zur acetylierten Verbindung **104a** brachte auch hier keine Verbesserung.

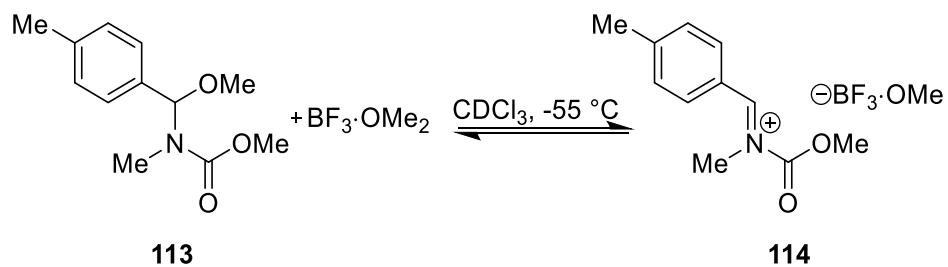


Schema 47: Versuch der Alkylierung von **57a** / **104a** mit 1-Phenyl-1-trimethylsiloxy-ethylen (**111a**) zum racemischen Produkt **112a**.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde von weiteren Versuchen abgesehen und versucht die Reaktionen unter Lewis-sauren Bedingungen zu ermöglichen.

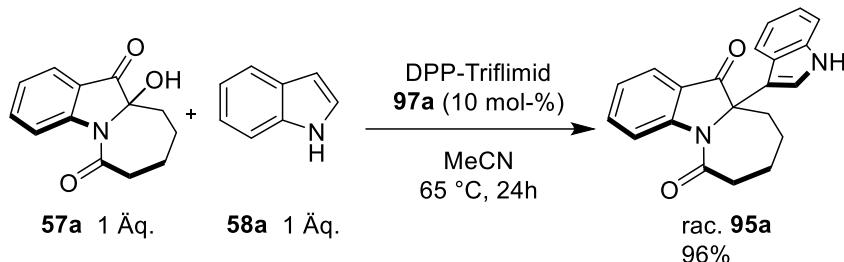
3.3.1.4 Versuch des NMR-spektroskopischen Nachweises des C,N-Diacyliminiumions **69**

Zur Charakterisierung und zur Bestätigung des Intermediates wurde versucht, das C,N-Diacyliminiumion **69** NMR-spektroskopisch nachzuweisen. Die Arbeitsgruppe um Yamamoto *et al.* zeigte, dass es möglich ist, *N*-Acyliminiumionen aus der Klasse der *N*-Alkoxy carbonyliminiumionen mittels NMR zu detektieren. Hierfür wurde das Ion aus einem α -Alkoxy carbamat **113** unter der Verwendung von Bortrifluoriddimethyletherat synthetisiert (Schema 48). Das ^1H -NMR-Spektrum wurde dann in deuteriertem Chloroform bei -55 °C erhalten.^[58]



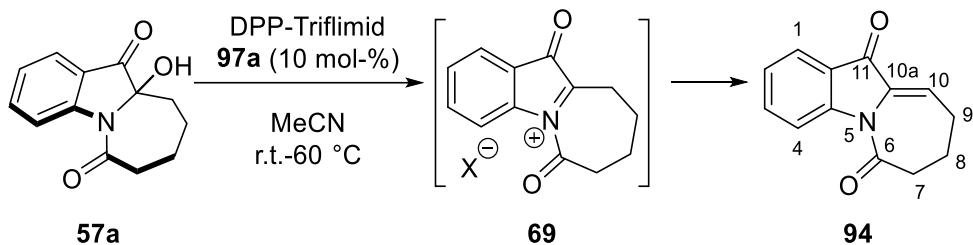
Schema 48: Bildung des detektierbaren *N*-Acyliminiumions **114** ausgehend vom Carbamat.^[58]

Um das C,N-Diacyliminiumion **69** NMR-spektroskopisch nachzuweisen wurde das Perhydroazepino[1,2-a]indol **57a** in trockenem Acetonitril gelöst. Dieses Lösemittel wurde gewählt, da durch dessen Verwendung das Friedel-Crafts-Produkt mit Indol in sehr guten Ausbeuten generiert werden konnte (Schema 49).



Schema 49: Synthese des Friedel-Crafts-Produkts **95a** in sehr guter Ausbeute unter Verwendung von DPP-Triflimid und Acetonitril als Lösemittel.

Ebendieses Reaktionsprodukt **95a**, lässt auf das C,N-Diacyliminiumion **69** als Intermediat schließen, welches offenbar durch das Lösemittel besonders gut stabilisiert wurde. Als Katalysator für den NMR-spektroskopischen Nachweis wurde Diphenylphosphat (DPP)-Triflimid **97a** gewählt. Dieser wurde in derselben Reaktion mit Indol ermittelt und lieferte sehr gute Ausbeuten (Schema 49; Kapitel 3.3.1.1). Auch ergaben die Versuche zur Optimierung dieser S_N1-Reaktion mit Indol, dass das Azepinoindol **57a** mit Nucleophilen erst bei höherer Temperatur ab 60 °C im Beisein des Katalysators reagiert (Kapitel 3.3.1.1). Daraus wurde geschlossen, dass eine gewisse Aktivierungsenergie voneinander benötigt ist, um die Fluchtgruppe abzuspalten und das Ion zu erhalten. Aus diesem Grund wurde für die vorliegende Problemstellung anstelle einer Tieftemperatur-Messung eine Hochtemperatur-Messung gewählt (Schema 50).



Schema 50: Brønsted-saure Aktivierung des Perhydroazepino[1,2-a]indols **57a** zur Bildung des Ions **69** und des Enons **94**.

Ion **69** konnte jedoch nicht detektiert werden. Stattdessen wurde lediglich die Bildung des Enons **94** beobachtet (Abbildung 9). Das olefinische Signal des Enons (δ_H 6.88 ppm) war nach 20 min nur schwach ausgebildet und lag mit ca. 4% in Bezug auf den Ausgangsstoff **57a** vor. Mit der Zeit nahm die Intensität des Triplets jedoch zu und steigerte sich auf 10% nach 70 min. Auch die Intensitäten der Signale mit einer chemischen Verschiebung von δ_H 2.62 ppm und δ_H 2.80 ppm, welche von den Protonen an Position 9 und 7 des Enons **94** stammen, nahmen

im gleichen Maße zu. Im Gegensatz dazu wurde die OH-Gruppe des Halbaminals **57a**, dessen Signal bei δ_H 4.72 ppm zu sehen ist, nach 30 min kaum noch detektiert. Nach einer Reaktionszeit von 340 min betrug die relative Konzentration von **94** bereits 20%. Die Bildung des Enons lässt nur indirekt auf die Bildung des Iminiumions **69** schließen. Die anschließende Eliminierung lief zu schnell ab, als dass das Intermediat mit der Spektroskopiemethode detektiert werden konnte.

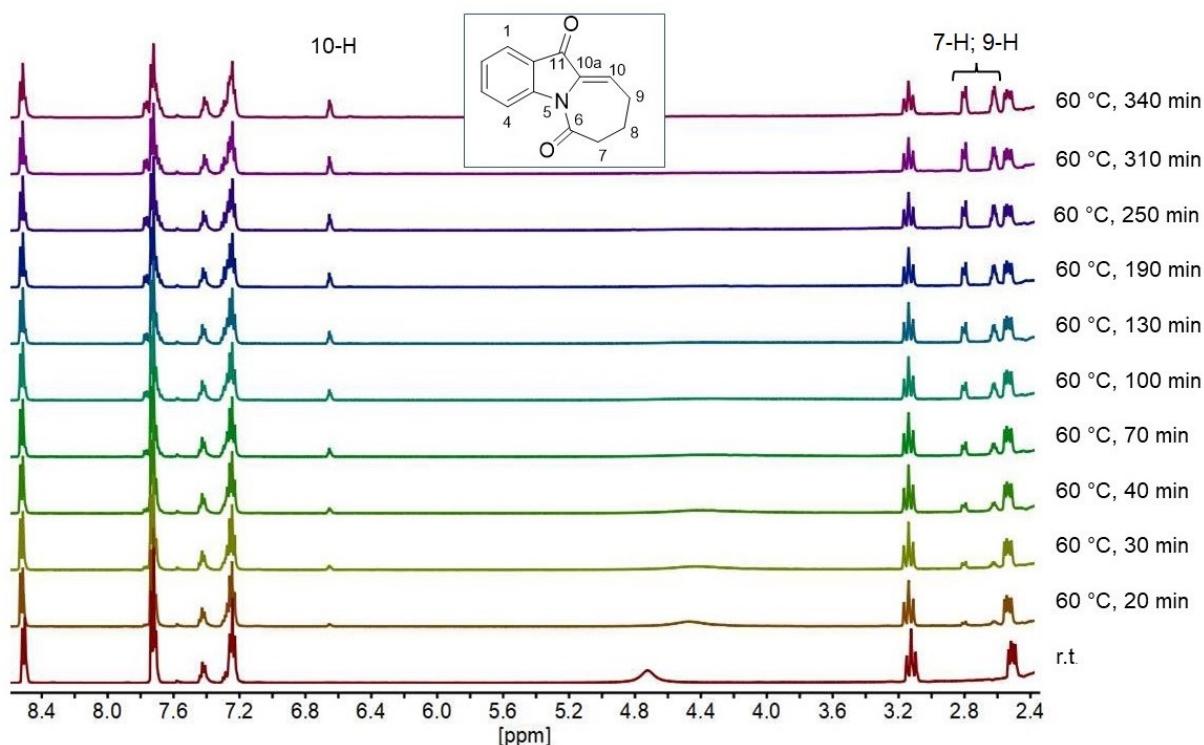


Abbildung 9: Umsetzung des Perhydroazepino[1,2-a]indols **57a** zum Enon **94** über die Zeit. (Lösungsmittel: trockenes Acetonitril, 500 MHz)

3.3.1.5 Chirale Phosphorsäuren als Katalysatoren für die enantioselektive Synthese

Durch kovalente Anbindung von chiralen Resten an die Orthophosphorsäure können chirale Brønsted-Säuren aufgebaut werden. Für den organischen Rest, der als *Backbone* des Katalysators bezeichnet wird, benutzt man in der Regel eine große aromatische Verbindung. Diese kann zusätzlich substituiert sein, um das Grundgerüst zu erweitern und die Eigenschaften des Katalysators anzupassen. Auf diese Weise kann Einfluss auf die Enantioselektivität und die Löslichkeit des Katalysators genommen werden.^[59] Zwei wichtige

Backbone-Strukturen, die als Grundlage für chirale Phosphorsäuren dienen, sind BINOL und VAPOL.

BINOL ist die Abkürzung für **1,1'-BI-2-NaphthOL**. Es handelt sich hierbei um ein axial-chirales Molekül, dessen Enantiomere beliebte Liganden sind.^[60] Die Anbindung von BINOL-Derivaten an Phosphorsäure führt zu axial-chiralen Brønsted-Säuren. Sie werden sehr effizient und vielseitig als Katalysatoren für die enantioselektive Katalyse eingesetzt. Die Aktivierung des elektrophilen Substrates mit der Brønsted-Säure beruht auf das Herabsetzen des am niedrigsten unbesetzten Molekül Orbitals (LUMO = Lowest Unoccupied Molecular Orbital) durch Protonierung. Auf diese Weise ist die Reaktion mit einem Nucleophil möglich.^[59] Dabei steht die Acidität im direkten Zusammenhang mit der Reaktivität. Je acider der Katalysator ist, desto stärker ist die Aktivierung bzw. desto höher die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion.^[61] Sollte die Acidität der Phosphorsäure nicht ausreichen um eine Reaktion zu katalysieren, kann es nötig sein auf Phosphoramidate zurück zu greifen. Ihr pKa ist aufgrund der modifizierten aciden Gruppe deutlich herabgesetzt (Abbildung 10).

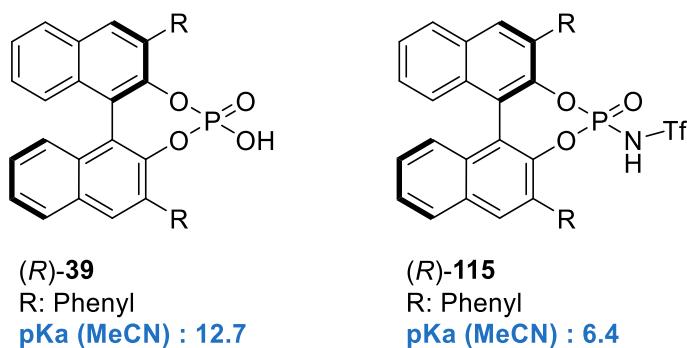


Abbildung 10: Gegenüberstellung der pKa-Werte der mit BINOL komplexierten Phosphorsäure **39** mit dem korrespondierendem Phosphorsäureamid **115**.^[61]

Die Enantioselektivität hingegen ist von der Architektur des Katalysators abhängig. Meistens werden für die Reste *R* an der 3,3'-Position des BINOLs (Abbildung 10) möglichst große Substituenten gewählt um einen schmalen, gut definierten „Kanal“ für das Substrat aufzubauen. Diese räumliche Hinderung wirkt sich oft positiv auf die Enantioselektivität aus.^[59] Eine weitere Möglichkeit neben BINOL einen großen, sterisch anspruchsvollen, chiralen Rest an die Phosphorsäure zu binden, bietet VAPOL. VAPOL ist die Abkürzung von **Vaulted biPhenantrOL**, was zu Deutsch gewölbter Biphenantrol heißt und die Struktur der Verbindung beschreibt (Abbildung 11).^[62]

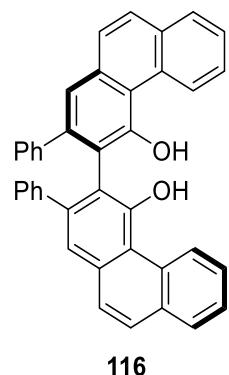


Abbildung 11: Strukturformel von (S)-VAPOL 116.^[63]

Aufgrund der gewölbten räumlichen Struktur des Bisphenols **116** wird eine definierte chirale Tasche für das Substrat gebildet. Dieser Reaktionsraum unterscheidet sich von den linearen BINOL-Liganden maßgeblich in der Tiefe.^[64] Da die Begrenzungen der chiralen Tasche durch die aromatischen Ringe gebildet werden, ist eine zusätzliche Substitution für die Enantioselektivität einer Reaktion nicht vonnöten.^[65] Es gibt drei mögliche Mechanismen, wie chirale Phosphorsäuren die Reaktion beeinflussen können: durch Mono-Aktivierung, durch Duale-Aktivierung oder durch Bifunktionale-Aktivierung.^[59] Die Untersuchungen zu den Aktivierungsmodi wurden allesamt an BINOL-Phosphorsäuren durchgeführt. Die mechanistischen Studien zu VAPOL-Phosphorsäuren stehen noch aus.^[66] Es wird jedoch angenommen, dass VAPOL-Phosphorsäuren bifunktional aktivieren.^[67] Diese Form der Aktivierung bildet auch bei den BINOL-Phosphorsäuren den größten Anteil an Reaktionen ab.^[59] Es handelt sich dabei um eine Wechselwirkung des Substrates sowie des Nucleophils mit dem Katalysator.

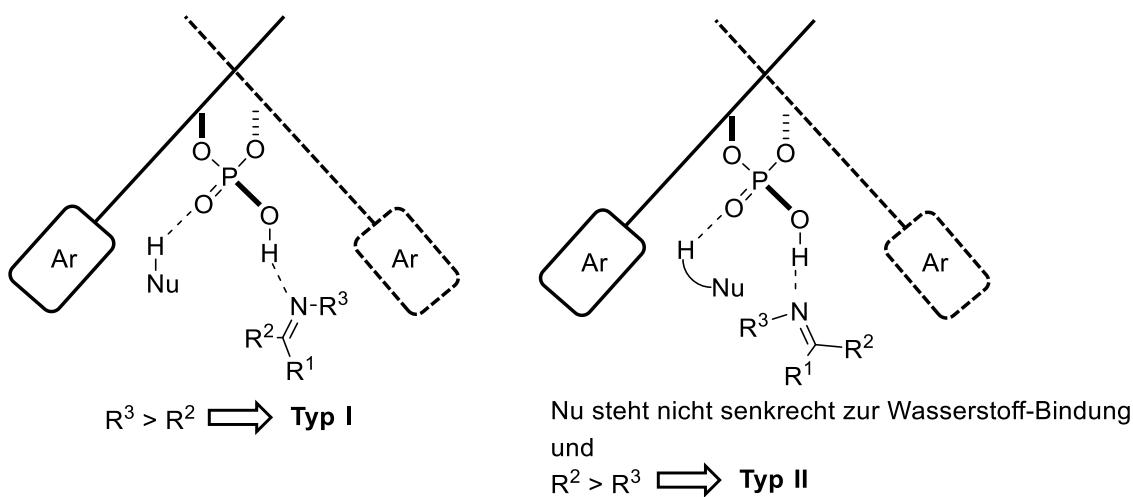
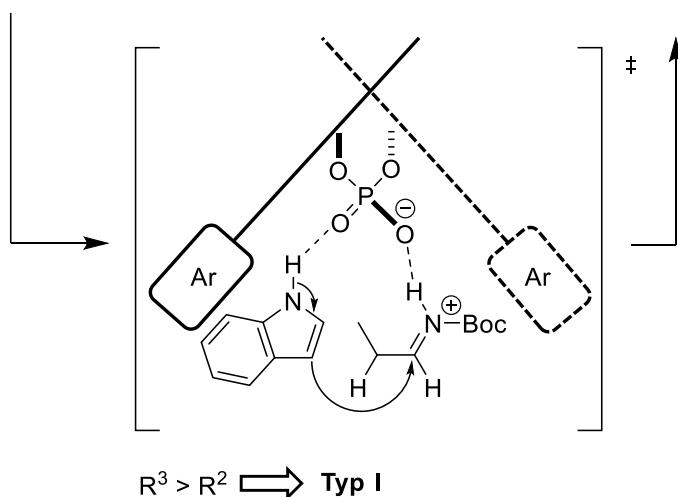
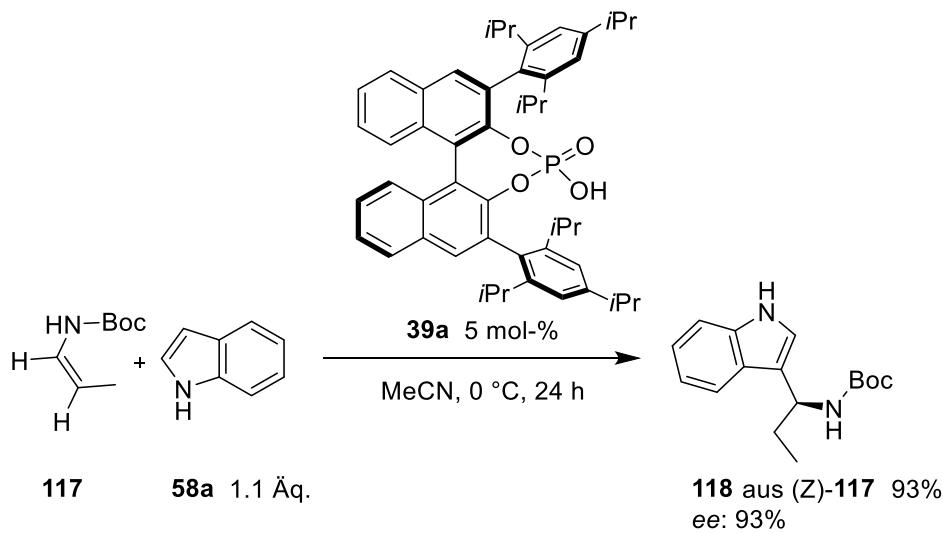


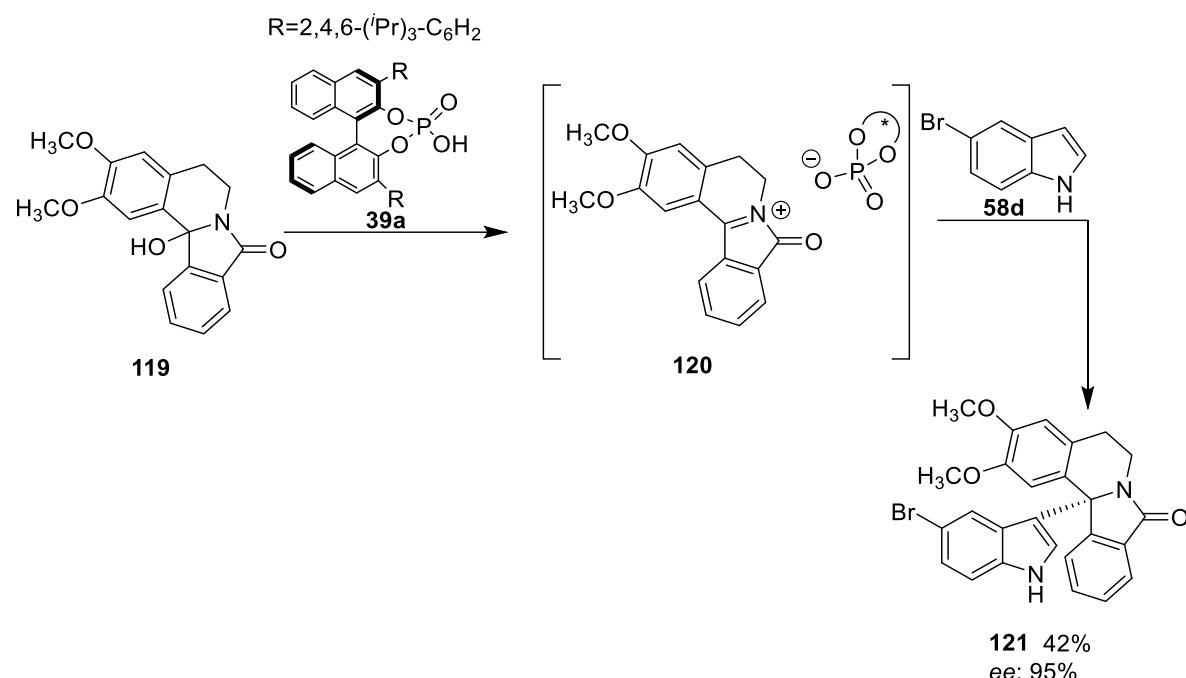
Abbildung 12: Darstellung der zwei Typen der Bifunktionalen-Aktivierung.^[53]

Hierbei werden zwei verschiedene Typen unterschieden. Die Unterteilung beruht auf der Größe der Substituenten am Substrat. Ist der Rest R^3 größer als R^2 liegt der Typ I vor (Abbildung 12). Im umgekehrten Fall mit zusätzlich abgewinkeltem Nucleophil in Bezug auf die Wasserstoff-Bindung liegt der Typ II vor.^[53] Die beiden Typen unterscheiden sich nicht nur in der Größe der Substituenten, sondern auf Grund dessen auch in ihrer Energie im Übergangszustand. Während der Substituent R^3 beim Typ I in den leeren Raum zwischen den Katalysatorresten zeigt, dreht sich beim Typ II der Rest R^2 in Richtung der sperrigen Katalysator-Substituenten. Dieses führt zu einer sterischen Hinderung. Aus diesem Grund weist der Typ II eine höhere berechnete Energie des Übergangszustandes auf und ist weniger häufig vertreten als Typ I.^[53] Bei der Friedel-Crafts-Reaktion von Terada *et al.*, bei der das Enamin **117** mit Indol (**58a**) funktionalisiert wurde, handelt es sich um eine Bifunktionale-Aktivierung des Typ I (Schema 51).^[68] Die Zuordnung ist leicht anhand der Substituenten bestimmbar. Die Schutzgruppe $R^3 = \text{Boc}$ ist größer als der Substituent $R^2 = \text{Methyl}$.



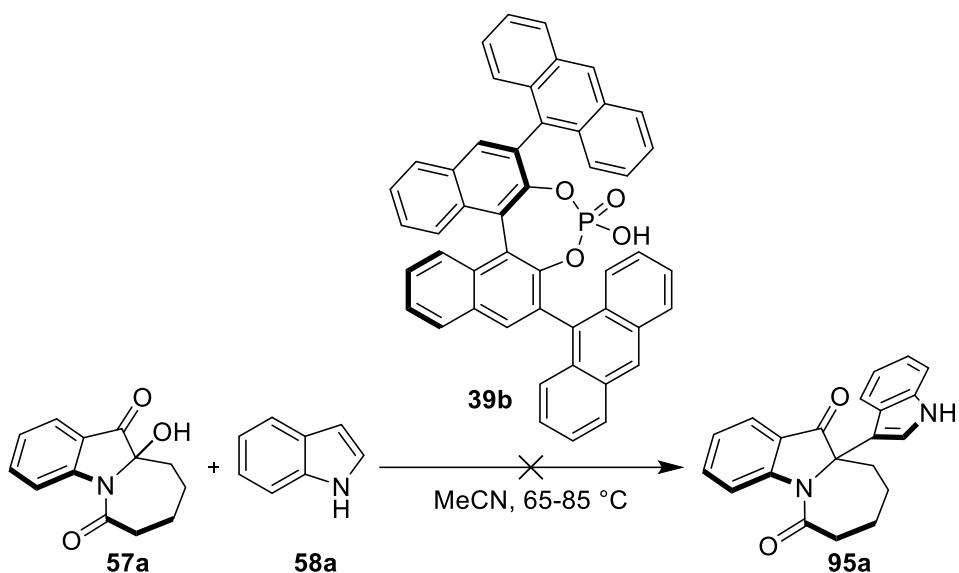
Schema 51: Bifunktionale-Aktivierung von Indol (**58a**) und dem (Z)-Encabamat **117** nach Typ I zum enantioselektiven Produkt **118** (verändert nach^[59,68]).

Bei der Umsetzung des *C,N*-Diacyliuminiumions **69** mit Indol (**58a**) und dessen Derivaten zu den racemischen Produkten **95** (Kapitel 3.3.1.1) wurde als Katalysator auf DPP-Tiflimid **97a** zurück gegriffen. Die Verwendung des Phosphoramids ließ die Idee aufkommen, dass diese Friedel-Crafts-Reaktion theoretisch auch mit einer chiralen Phosphorsäure katalysiert werden könnte. Praktisch konnten Lete *et al.* 2012 zeigen, dass das *N*-Acyliminiumion **120** mit 5-Bromindol (**58d**) unter Verwendung von BINOL basierter Phosphorsäure **39a** enantioselektiv umsetzbar ist (Schema 52).^[56] Aufgrund der Ähnlichkeit der Verbindungen wurde versucht auch das *C,N*-Diacyliuminiumion **69** enantioselektiv umzusetzen.



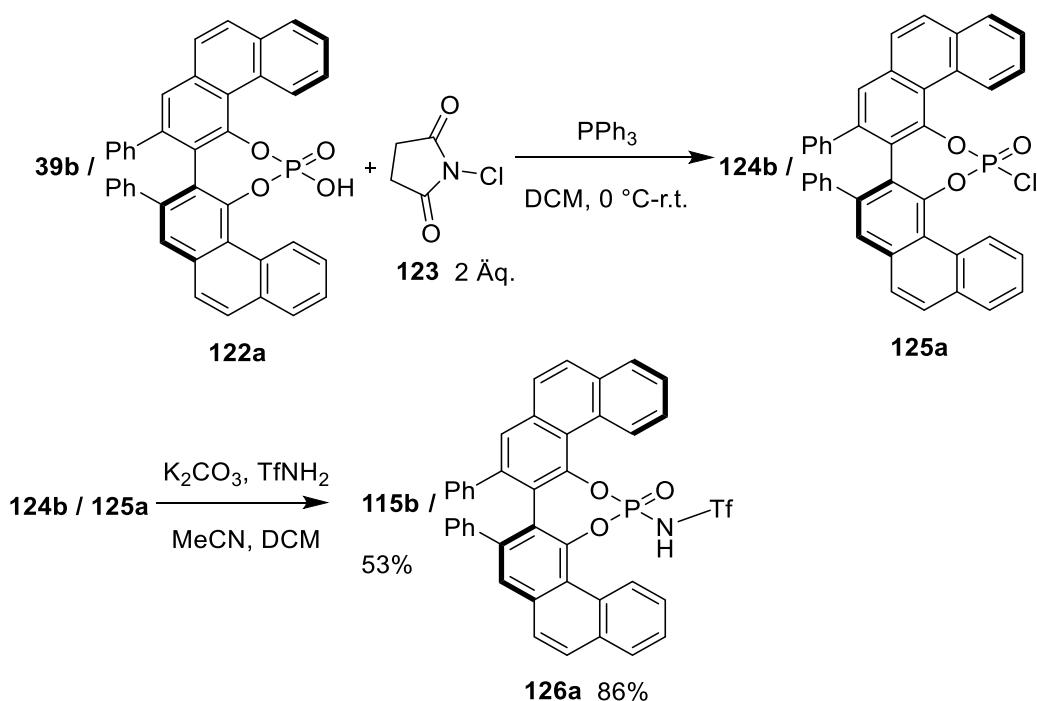
*Schema 52: Enantioselektive Reaktion des Dihydroisoindolo[1,2-a]isoquinolins **119** mit 5-Bromindol (**58d**) unter Verwendung von BINOL basierter Phosphorsäure **39a**.*^[56]

Für den Versuch der enantioselektiven Umsetzung von **57a** wurden die optimierten Reaktionsbedingungen für die racemische S_N1-Reaktion mit Indol (**58a**) verwendet (Tabelle 3, Eintrag 10). Als chirale Phosphorsäure wurde auf ein BINOL-Gerüst zurückgegriffen, welches mit zwei Anthracen Substituenten an Position 9 funktionalisiert ist **39b** (Schema 53).



*Schema 53: Versuch der enantioselektiven Umsetzung des Halbaminals **57a** mit Indol (**58a**) mit der chiralen BINOL-Phosphorsäure **39b**.*

Die Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatografie verfolgt. Nach der üblichen Reaktionszeit von 24 h bei 65 °C kam es zu keinem Umsatz des Eduktes **57a**, weshalb die Reaktionszeit auf 72 h verlängert wurde. Auch dies führte nicht zum gewünschten Erfolg. Die Reaktionsbedingungen waren somit nicht von der racemischen Reaktion auf die Durchführung mit chiraler Phosphorsäure übertragbar. Als nächstes wurde die Temperatur auf 85 °C erhöht. Die Bildung des Produktes **95a** blieb jedoch aus. Es ist davon auszugehen, dass der gewählte Katalysator nicht acide genug ist, um die Reaktion zu katalysieren. Um die Acidität der BINOL basierten Phosphorsäure **39b** zu erhöhen, sollte analog zu den nicht chiralen Phosphorsäuren, eine Triflimid-Gruppe eingeführt werden (Kapitel 3.3.1.1, Abbildung 10). Triflimide sind super Brønsted-Säuren.^[69] Die Einführung der Triflimid-Gruppe wäre somit entscheidend für das Gelingen der enantioselektiven Reaktion. Für die Funktionalisierung wurde die Chlorierung mit *N*-Chlorsuccinimid (**123**) als Zwischenschritt gewählt, da die direkte Einführung der Triflimidgruppe nicht möglich war. Das intermediäre Phosphorylchlorid **124b** wurde nicht aufgearbeitet. Es wurde lediglich das Lösemittel entfernt, um für die Folgereaktion das Lösemittelgemisch Acetonitril/Dichlormethan im Verhältnis (8:1) verwenden zu können. Um das erneute Verlassen der Abgangsgruppe im zweiten Schritt der Reaktion zu unterstützen, wurde K_2CO_3 der Reaktion beigefügt (Schema 54). Das gewünschte Endprodukt **115b** wurde mit einer isolierten Ausbeute von 53% erhalten.



Schema 54: Einführung einer Triflimid-Gruppe an die chiralen Phosphorsäuren 39b/ 122a mit BINOL- bzw. VAPOL-Grundgerüst.

Auf die gleiche Weise wurde auch die VAPOL-Phosphorsäure **122a** modifiziert (Schema 54). Hier gelang das Einführen der Triflimid-Gruppe mit einer isolierten Ausbeute von 86%. Anschließend wurden die funktionalisierten chiralen Triflimide **115b** und **126a** in der optimierten Reaktion von **57a** mit Indol (**58a**) eingesetzt (analog zu Schema 53). Unter Verwendung des BINOL-Phosphoramids **115b** wurde das S_N1-Produkt **95a** mit einer Ausbeute von 78% generiert. Somit war die Acidität der Triflimid-Gruppe tatsächlich entscheidend für den Erfolg der Reaktion. Der Enantiomerenüberschuss des Produkts **95a** wurde nach Isolation mittels HPLC bestimmt. Leider lag das Produkt racemisch vor. Die chirale Phosphorsäure war nicht in der Lage die Selektivität zu beeinflussen. Um den Einfluss der Polarität des Lösemittels auf die enantioselektive Synthese zu umgehen, wurde das Lösemittel von Acetonitril zu Toluol gewechselt. Jedoch blieb selbst nach einer Reaktionszeit von 72 h der Umsatz der Ausgangsverbindung **57a** aus. Um den Anwendungsbereich weiter zu überprüfen, wurde im nächsten Schritt Indol (**58a**) gegen 5-Bromindol (**58d**) ersetzt. Die Sperrigkeit des Brom-Substituenten sollte belegen, dass das Nucleophil den Ausgangsstoff **57a** nicht beliebig angreifen kann, sondern mit dem Katalysator **115b** wechselwirken muss. Auch bei dieser Reaktionsführung wurde das Lösemittel von Acetonitril zu Toluol gewechselt. Im Gegensatz zur Durchführung mit Indol (**58a**) konnte durch die Verwendung von 5-Bromindol (**58d**) in Toluol das S_N1-Produkt **95d** mit einer Ausbeute von nur 4% isoliert werden. Das Ergebnis in Hinblick auf das Enantiomerenverhältnis blieb jedoch identisch. Die Ausbeute des S_N1-Produkts **95d** konnte nachfolgend auf 21% gesteigert werden. Hierfür wurde die Temperatur

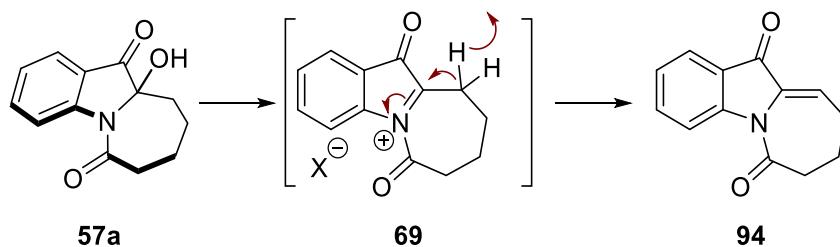
auf 105 °C erhöht. Das Produkt blieb aber trotz der sterisch anspruchsvollen Brom-Gruppe nahezu racemisch. Es konnte lediglich ein minimaler Enantiomerenüberschuss (ee) von 6% bei einem Verhältnis von (53:47) nachgewiesen werden. Wurde anstelle des BINOL-Phosphoramids **115b**, die modifizierte VAPOL-Phosphorsäure **126a** eingesetzt, konnte ein vergleichbares Ergebnis erzielt werden. Die Durchführung mit Indol (**58a**) in Acetonitril bildete das Produkt **95a**. Dieses lag jedoch racemisch vor. Wurde die Reaktion hingegen in Toluol bei höherer Temperatur unter Verwendung des 5-Bromindols (**58d**) durchgeführt, wurde ebenfalls ein kleiner Enantiomerenüberschuss erzielt. Er betrug 14% bei einem Verhältnis von (43:57). Diese Ergebnisse reichten jedoch nicht aus, um die enantioselektive Synthese mittels chiraler Phosphorsäuren weiter zu verfolgen.

3.3.2 Lewis-saure Carbofunktionalisierung

Zwar sind einige C-C-Knüpfungs-Reaktionen unter Brønsted-sauren Bedingungen umsetzbar, das Anwendungsgebiet ist jedoch begrenzt. Um diese Limitierung aufzuheben, sollte die Verwendung von Lewis-Säuren als Alternative untersucht werden. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Katalysatoren wurde die Reihenfolge der umgesetzten Nucleophile analog zur Vorgehensweise der Brønsted-Säuren gewählt.

3.3.2.1 Modifikation der Abgangsgruppe von Azepinoindolen

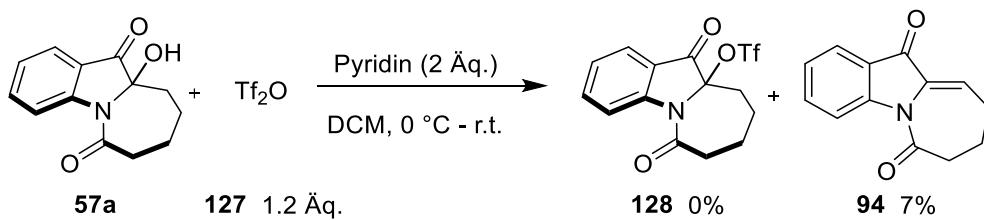
Um eine bessere Reaktivität und somit auch eine bessere Produktausbeute zu gewährleisten sollte die Hydroxygruppe des Perhydroazepino[1,2-a]indols **57a** und dessen Derivate gegen eine bessere Fluchtgruppe ausgetauscht werden. Dabei musste verhindert werden, dass das Enon **94** gebildet wird, da eine Eliminierung leicht stattfindet (Schema 55).



Schema 55: Eliminierungsreaktion zum Enon **94** ausgehend von **57a**.

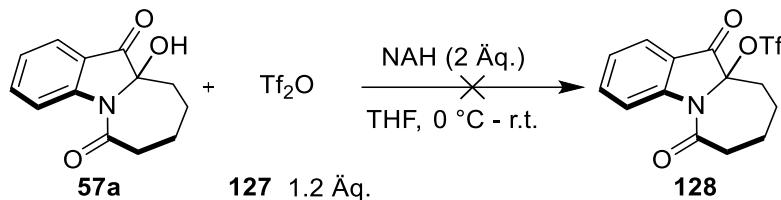
Damit der (enantioselektive) Austausch eines Nucleophils mit der Fluchtgruppe des Azepinoindols **57a** bereits bei tiefen Temperaturen bereitwilliger abläuft, sollte die Triflatgruppe als Abgangsgruppe eingeführt werden. Hierfür wurden zwei verschiedene

Herangehensweisen untersucht. Bei der ersten wurde das Perhydroazepino[1,2-a]indol **57a** in trockenem DCM gelöst und mit trockenem Pyridin sowie Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**127**) versetzt (Schema 56).



*Schema 56: Versuch der Funktionalisierung der Verbindung **57a** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**127**) unter Verwendung von Pyridin.*

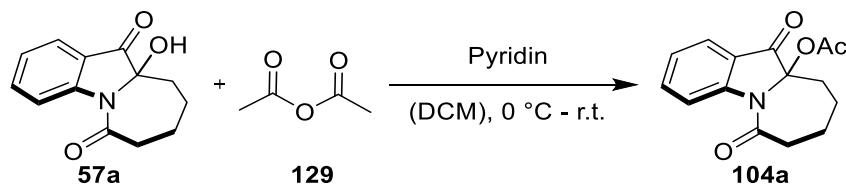
Die Dünnschichtchromatografie (DC) der Reaktionslösung zeigte einen vollständigen Umsatz des Halbaminals **57a**. Es hatte sich eine neue Bande gebildet, jedoch verblieb viel Substanz auf dem Startpunkt. Dieses ließ darauf schließen, dass sich das Ausgangsmaterial größtenteils zersetzt hatte. Bei dem gebildeten Produkt handelte sich um das Enon **94**, welches mit 7% erhalten wurde. Diese Reaktionsbedingungen waren somit ungeeignet. In einem zweiten Versuch der O-Sulfonylierung wurde Natriumhydrid als Base eingesetzt (Schema 57).



*Schema 57: Versuch der Funktionalisierung der Verbindung **57a** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (**127**) unter Verwendung von Natriumhydrid.*

Doch auch für diese Reaktionsführung blieb der Erfolg aus. Das gewünschte Produkt **128** wurde nicht isoliert.

Eine weitere Option zur Modifikation der Hydroxygruppe besteht in der Acetylierung (Schema 58).



*Schema 58: Acetylierung des Perhydroazepino[1,2-a]indols **57a** mit Essigsäureanhydrid.*

Als Anhaltspunkt diente eine Vorschrift von Sakamoto *et al.*, die sich mit der Acetylierung von 2-Hydroxyindolin Derivaten beschäftigt haben.^[55] Für die vorherrschende Problemstellung musste die Durchführung jedoch leicht modifiziert werden. So erfolgte die Zugabe des Essigsäureanhydrids bei 0 °C und die Temperatur wurde danach nur langsam auf Raumtemperatur gebracht. Da der Umsatz nach 24 h nicht vollständig war, wurden erneut 2.5 Äq. Essigsäureanhydrid (**129**) dazu gegeben. Es gingen somit insgesamt 5 Äq. in die Reaktion ein. Nach der Aufarbeitung und der säulenchromatographischen Reinigung wurde das gewünschte acetylierte Azepinoindol **104a** allerdings nur mit 38% erhalten. Für die Reaktionsoptimierung wurde an den fünf Äquivalenten Essigsäureanhydrid festgehalten und zusätzlich noch 5 mol-% DMAP hinzugegeben. Bereits 6 h nach Zugabe des DMAPs konnte mittels Dünnschichtchromatografie ein vollständiger Umsatz detektiert werden. Dieses Ergebnis stimmt mit der isolierten Ausbeute von 99% überein. Die optimierte Reaktion wurde auch auf die restlichen Azepinoderivate **56b-c/57b-h** übertragen. Die erzielten Ausbeuten waren gut bis exzellent (Abbildung 13).

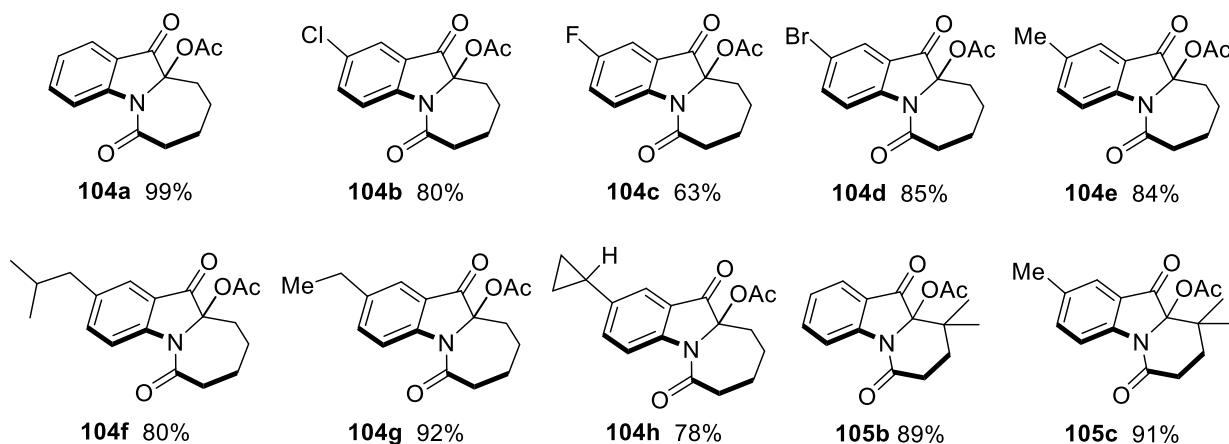


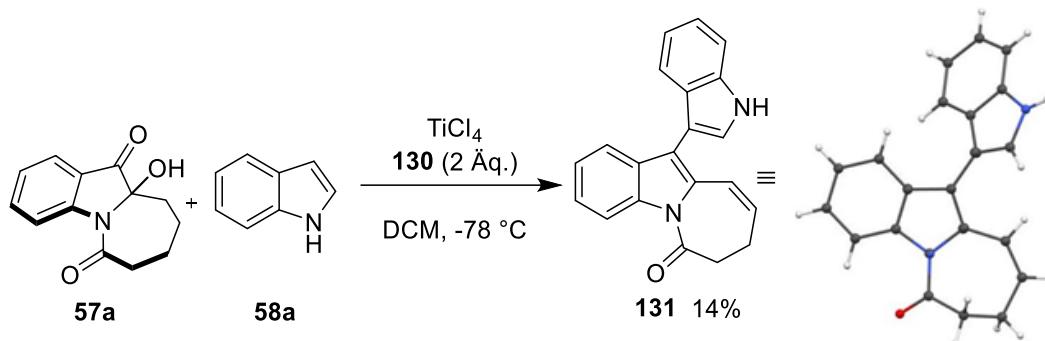
Abbildung 13: Anwendungsbereich der Acetylierung von Azepinoindolen **56b-c/57a-h**.

Eine 14fache Vergrößerung der Ansatzgröße, hin zu einem 3.5 mmol-Maßstab, führte bei Zugabe von DMAP und 5 Äq. Essigsäureanhydrid, ebenfalls zu einer sehr guten Ausbeute des Produktes **104a** von 90%. Die Reaktionszeit wurde hierfür auf 72 h verlängert.

3.3.2.2 Friedel-Crafts-Reaktion mit π-Nucleophilen

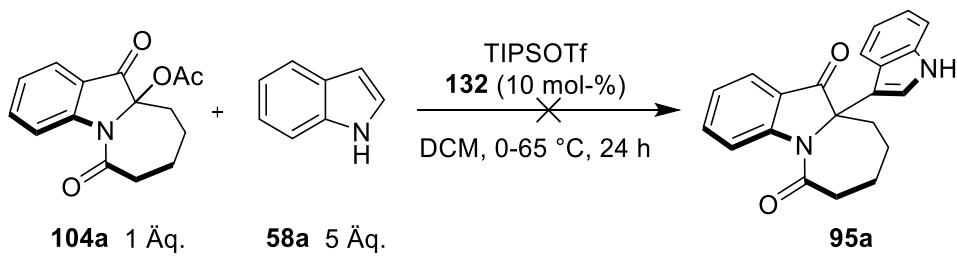
Die Brønsted-saure Reaktion mit DPP-Triflimid **97a** erwies sich als ausgezeichnet um das Perhydroazepino[1,2-a]indol **57a** mit Indol (**58a**) und dessen Derivate zu funktionalisieren (Kapitel 3.3.1.1). Analog zu dieser Reaktion sollten einige Lewis-Säuren getestet werden, um ihre Einsatzfähigkeit zu überprüfen. Bei diesen Säuren handelte es sich um das Titan(IV)-

chlorid ($TiCl_4$) **130** sowie um das Triisopropylsilyl triflat (TIPSOTf) **132**. Durch den Einsatz von $TiCl_4$ wurde kein Friedel-Crafts-Produkt erhalten, sondern das neue Indol-Produkt **131** (Schema 59).



Schema 59: Zugang zum Additionsprodukt **131** mit Indol (**58a**) an Position 11 des Moleküls.

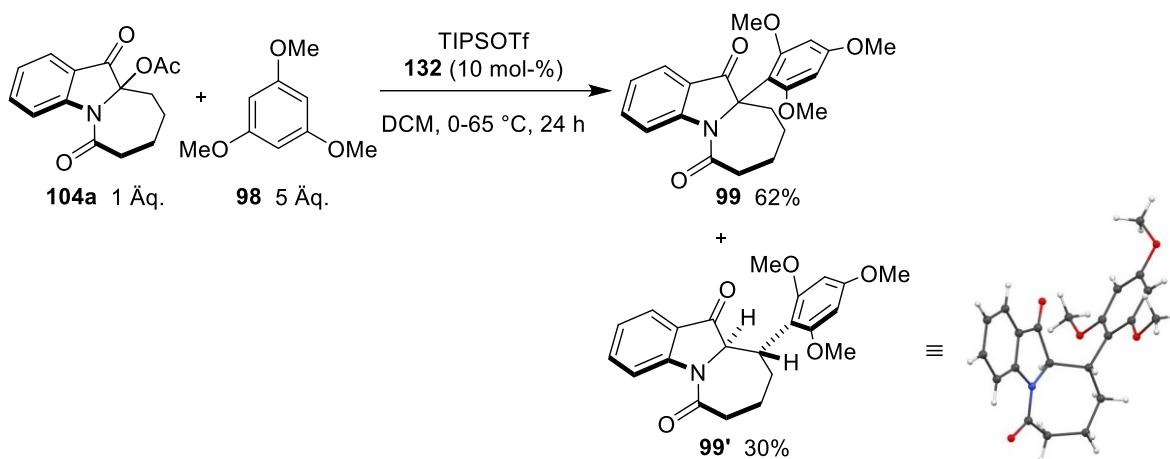
Es ist davon auszugehen, dass die Menge an $TiCl_4$ zu hoch gewählt oder die Lewis-Säure zu acide war. Die unerwartete Verbindung **131** wurde mit einer Ausbeute von 14% isoliert. Sie weist anstelle einer Carbonylgruppe am Fünfring eine Verknüpfung mit dem Nucleophil **58a** auf. Zurückzuführen ist dies auf eine zweifache Eliminierung unter Abspaltung des Carbonylsauerstoffes. Eine Steigerung der Ausbeute des Produktes **131** war weder mit einer Erhöhung der Menge an Lewis-Säure noch mit der Menge an Indol möglich. Das Edukt **57a** wurde in den Reaktionen kaum umgesetzt. Ein ähnliches Bild wurde durch die Verwendung von TIPSOTf **132** als Lewis-Säure beobachtet. Auch mit diesem Säure-Katalysator war der Umsatz mit Indol nicht möglich (Schema 60). Die verwendete acetylierte Verbindung **104a** wurde mittels NMR-Bestimmung nach Reaktionsende noch mit 73% nachgewiesen.



Schema 60: Versuch der Lewis-sauren Umsetzung der Verbindung **104a** mit Indol (**58a**) unter Verwendung von TIPSOTf **132**.

Umso erstaunlicher war die Entdeckung, dass unter gleichen Bedingungen das 1,3,5-Trimethoxybenzol (**98**) zur Reaktion gebracht werden konnte (Schema 61). Als Edukte wurden neben der acetylierte Verbindung **104a** auch das unmodifizierte Substrat **57a** eingesetzt. Die Reaktion war jedoch nur mit der acetylierten Verbindung **104a** und einem fünffachen Überschuss an Nucleophil **98** möglich. Sie lieferte einen vollständigen Umsatz des Ausgangsstoffes **104a**. Als Reaktionsprodukte wurde das 1,4-Addukt **99'** mit einer Ausbeute

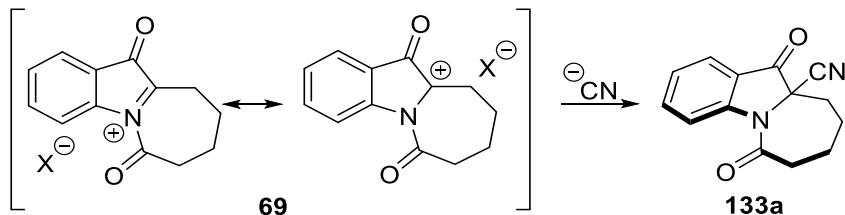
von 30% sowie das S_N1-Produkt **99** mit einer Ausbeute von 62% isoliert. Dass das 1,3,5-Trimethoxybenzol (**98**) unter der Einflussnahme von TIPSOTf **132** reagierte und das Indol (**58a**) nicht, lässt sich nicht mit der Nucleophilie dieser beiden Verbindungen erklären. Nach den von Herbert Mayr entwickelten Nucleophilie-Skalen, würde Indol als stärkeres Nucleophil betrachten werden.^[70] Auch die Übertragung dieser Reaktion auf vergleichbare Nucleophile wie 1,2,3-Trimethoxybenzol, 1,2-Dimethoxybenzol oder 1,4-Dimethoxybenzol gelang nicht. Ebenso wenig konnten 4-Methoxybenzylchlorid, Dimethylanilin und Anisol eingesetzt werden. Der Anwendungsbereich für Arene fällt somit sehr gering aus.



*Schema 61: TIPSOTf **132** katalysierte Synthese des S_N1-Produkts **99** sowie dem 1,4-Addukt **99'** ausgehend von dem acetylierten Edukt **104a**.*

3.3.2.3 Strecker-artige Reaktionen mit TMSCN

Eine weitere Carbofunktionalisierung wurde mit Trimethylsilylcyanid (**44**) ermöglicht. Die Reaktion kann als Strecker-Reaktion verstanden werden. Klassischerweise werden bei einer Strecker-Reaktion α -Aminonitrile hergestellt (Schema 62).^[71]



*Schema 62: Bildung des Streckertyp-Produktes ausgehend vom C,N-Diacyliuminiumion **69**.*

Im ersten Versuch wurde für diese Reaktion das unmodifizierte Edukt **57a** verwendet. Es war auf diese Weise, analog zu der Reaktion mit Brønsted-Säure (Kapitel 3.3.1.2), nur möglich das 10a-Trimethylsilyloxyazepinoindol-dion **101** zu erhalten. **101** wurde racemisch mit einer sehr

guten Ausbeute von 88% isoliert. Die Konstitution des Moleküls **101** konnte mittels Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 14). Die Synthese der Verbindung **101** war auch bei Raumtemperatur mit sehr guten Ausbeuten möglich (Tabelle 4, Einträge 1-3). Hierfür musste lediglich die Katalysatormenge auf 10 mol-% gesteigert werden.

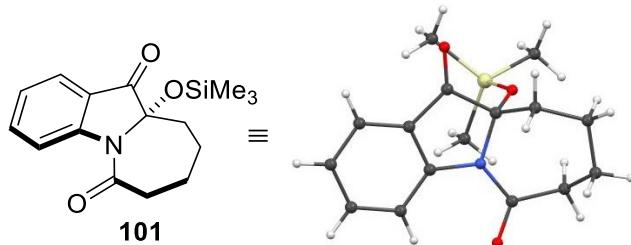
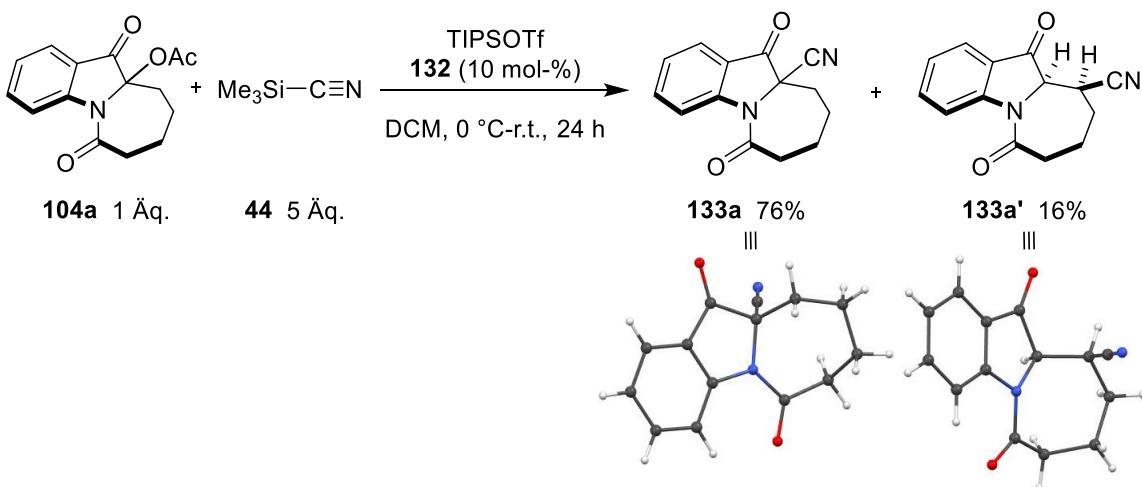


Abbildung 14: Kristallstruktur des 10a-Trimethylsilyloxyazepinoindol-dion **101**.

Tabelle 4: Optimierungstabelle für die Reaktion von Perhydroazepino[1,2-a]indol **57a** bzw. der acetylierten Form **104a** (1 Äq.) mit TMSCN **44** unter Verwendung von TIPSOTf **132** als Katalysator. Die Reaktionen wurden jeweils in DCM über eine Reaktionszeit von 24 h durchgeführt. ([a] ^1H -NMR-Ausbeute berechnet anhand internen Standards (Dibrommethan). [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie.)

Nr.	Edukt	TIPSOTf TMSCN		Temp. [°C]	57a [%] ^[a]	133a' [%] ^[b]	133a [%] ^[b]	101 [%] ^[a]
		[mol-%]	[Äq.]					
1	57a	5	1.2	0-65	0	0	0	88 ^[b]
2	57a	5	1.2	0-r.t.	0	0	0	69
3	57a	10	1.2	0-r.t.	14	0	0	80
4	104a	10	1.2	0-r.t.	0	20	60	0
5	104a	10	5	0-r.t.	1 ^[b]	16	76	0

Erst der Wechsel zur acetylierten Ausgangsverbindung **104a** ermöglichte den Zugang zum gewünschten α -Aminonitril **133a**. Es wurde mit einer Ausbeute von 60% isoliert. Eine Erhöhung der Menge an Nucleophil steigerte die Ausbeute auf 76%. Zusätzlich wurde das 1,4-Additionsprodukt **133a'** mit 16% isoliert (Schema 63; Tabelle 4, Einträge 3-5). Offensichtlich war die bessere Abgangsgruppe am Edukt **104a** vonnöten, um die Konkurrenzreaktion mit dem Trimethylsilylkation auszuschließen.



Schema 63: TIPSOTf katalysierte Reaktion mit TMSCN **44** zum racemischen Strecker-Produkt **133a** und dem racemischen 1,4-Additionsprodukt **133a'**.

Mit dieser optimierten Strecker-Reaktion (Tabelle 4, Eintrag 5) wurde eine Reihe von Derivaten synthetisiert (Abbildung 15). Die schlechteste Ausbeute mit 65% erzielte das Bromfunktionalisierte Produkt **133d**. Die entsprechenden Michael-Produkte **133c** wurden bei den Derivaten entweder gar nicht oder nur in Spuren nachgewiesen. Die Reaktion ist somit generell regioselektiv.

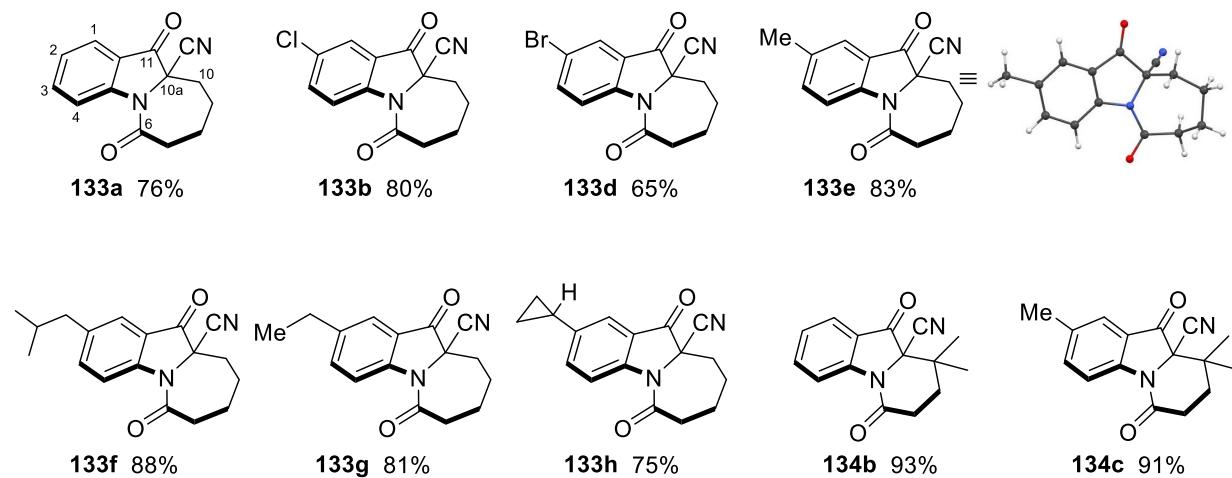
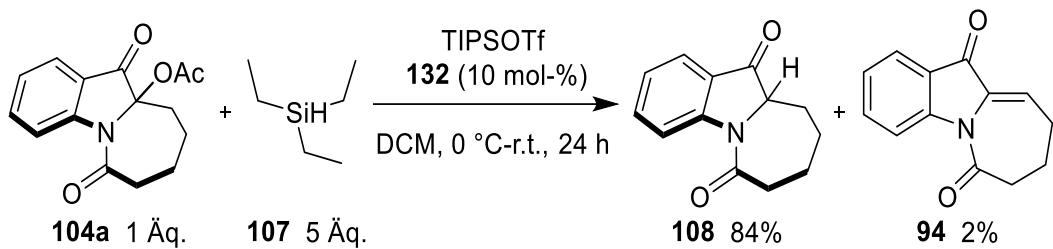


Abbildung 15: Darstellung der racemischen Produkte der Strecker-artigen Reaktion **133a,b,d-h/134b-c**.

3.3.2.4 S_N1-Reaktion mit Silanen und Silylenolethern

Analog zu den DPP-Triflimid katalysierten Versuchen (Kapitel 3.3.1.3) wurden die Silane Triethylsilan (**107**) und Allyltrimethylsilan (**52**) gewählt. Als Lewis-Säure fungierte TIPSOTf **132**. Anders als bei der Verwendung von DPP-Triflimid **97a** als Katalysator, wurde mit TIPSOTf **132** in der Reaktion mit dem Triethylsilan (**107**) (Schema 64) eine höhere Ausbeute der

reduzierten Verbindung **108** mit dem acetylierten Edukt **104a** und nicht mit der unmodifizierten Ausgangsverbindung **57a** erzielt (vergleiche 3.3.1.3). Dieses spricht dafür, dass das Acetat besser mit der Lewis-Säure, die Hydroxygruppe hingegen besser mit dem DPP-Triflimid abgespalten wurde. Das Verlassen der Fluchtgruppe gelang mit dem TIPSOTf jedoch einfacher als mit der Brønsted-Säure. Mit 10 mol-% TIPSOTf und einer Zugabe von 5 Äq. Nucleophil war eine isolierte Ausbeute von 84% möglich (Tabelle 5, Eintrag 5). Als weitere Optimierung konnte die Reaktionstemperatur auf 25 °C gesenkt werden. Zum Vergleich war in der Brønsted-Säure katalysierten Reaktion eine Temperatur von 65 °C notwendig. Auch war eine Verringerung des Nucleophils von 10 Äq. auf nur 5 Äq. möglich (Tabelle 5). Relativ früh im Optimierungsprozess wurde der Wechsel des Lösungsmittels zu DCM durchgeführt. Die TIPSOTf-katalysierten Reaktionen erzielten in DCM die besten Ergebnisse.



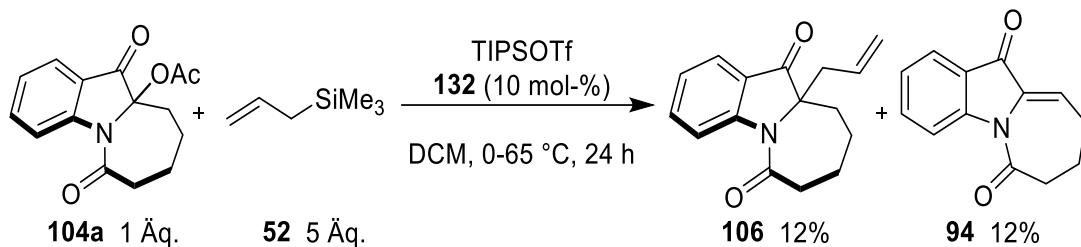
Schema 64: Reduzierung von **104a** mit Triethylsilan (**107**) unter Verwendung von TIPSOTf **132** als Katalysator.

Tabelle 5: Optimierungstabelle für die Reaktion von Perhydroazepino[1,2-a]indol **57a** bzw. der acetylierten Form **104a** (1 Äq.) mit Triethylsilan (**107**) unter Verwendung von TIPSOTf **132** als Katalysator. Die addierten Reaktionszeiten setzen sich entweder durch eine Änderung der Temperatur oder erneuten Zugabe von Katalysator nach Ablauf der ersten Reaktionszeit zusammen. ([a] ^1H -NMR-Ausbeute berechnet anhand internen Standards (Dibrommethan). [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie.)

Nr.	Edukt	TIPSOTf [mol-%]	107 [Äq.]	Lösungs-			57a [%] ^[a]	94 [%] ^[a]	108 [%] ^[a]
				mittel	Temp. [°C]	t [h]			
1	57a	5	1.2	MeCN	0 → r.t. → 65	20+24	23	4	33
2	57a	5	1.2	DCM	0 → r.t. → 65	20+24	0	0	82 (48) ^[b]
3	57a	5	1.2	DCM	0-r.t.	24	62	0	8
4	104a	5x2	1.2	DCM	0-r.t.	24+24	0	23 (19) ^[b]	38 (24) ^[b]
5	104a	10	5	DCM	0-r.t.	24	0	2 ^[b]	84 ^[b]

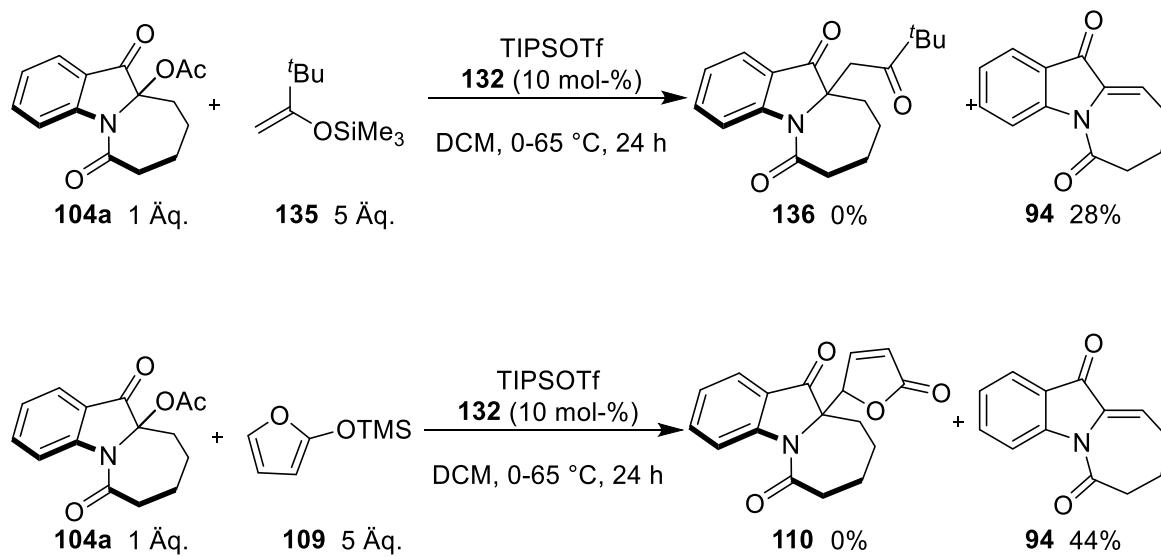
Die Alkylierung mit Allyltrimethylsilan (**52**), welche unter Verwendung von DPP-Triflimid **97a** nicht möglich war, wurde auf ähnliche Weise realisiert (Schema 65). Es benötigte allerdings

eine höhere Reaktionstemperatur von 65 °C, um das S_N1-Produkt **106** zu bilden. Die Ausbeute betrug jedoch nur 12%.



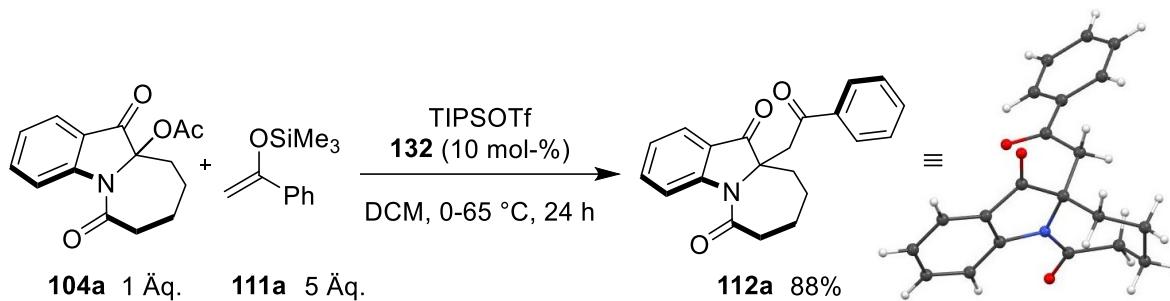
Schema 65: Synthese des S_N1-Produktes **106** mit Allyltrimethylsilan (**52**) ausgehend von **104a**.

Als nucleophile Silylenolether wurden 3,3-Dimethyl-2-trimethylsiloxy-1-buten (**135**), 2-Trimethylsiloxyfuran (**109**) und 1-Phenyl-1-trimethylsiloxy-ethylen (**111a**) verwendet und die Reaktionen wurden jeweils bestmöglich optimiert. Als Edukte wurden auch hier sowohl die unmodifizierte Verbindung **57a** als auch das acetylierte Derivat **104a** eingesetzt. Die Verwendung von **57a** wurde jedoch schnell aufgegeben, da die gewünschten Produkte **136**/**110**/**112a** nicht gebildet wurden. Doch auch mit der acetylierten Verbindung **104a** gingen 3,3-Dimethyl-2-trimethylsiloxy-1-buten (**135**) und 2-Trimethylsiloxyfuran (**109**) keine nucleophilen Reaktion ein. Es entstand lediglich das Eliminierungsprodukt **94** (Schema 66).



Schema 66: Versuche der nucleophilen Umsetzung von **104a** mit den Silylenolethern **135** und **109**.

Das 1-Phenyl-1-trimethylsiloxy-ethylen (**111a**) hingegen war ein geeigneteres Nucleophil. Bei einer Reaktionstemperatur von 65 °C war es möglich das Mukaiyama-Mannich-Produkt **112a** mit einer Ausbeute von 88% zu isolieren (Schema 67; Tabelle 6, Eintrag 7). Unter der Mukaiyama-Mannich-Reaktion wird die Umsetzung von Silylenolethern oder Silylkenenacetalen mit Iminen zu β-Aminocarbonylverbindungen bzw. β-Aminosäureestern verstanden.^[72]



Schema 67: TIPSOTf-katalysierte Reaktion der Verbindung **104a** mit 1-Phenyl-1-trimethylsiloxy-ethylen (**111a**) zum Mukaiyama-Mannich-Produkt **112a**.

Tabelle 6: Optimierungstabelle für die Reaktion von Perhydroazepino[1,2-aj]indol **57a** bzw. der acetylierten Form **104a** (1 Äq.) mit dem Nucleophil (*Nu*) 1-Phenyl-1-trimethylsiloxy-ethylen (**111a**) unter Verwendung von Lewis-Säure-Katalysatoren. Die Reaktionen wurden in DCM durchgeführt. Die addierten Reaktionszeiten setzt sich durch eine erneute Zugabe von Katalysator nach Ablauf der ersten Reaktionszeit zusammen. ([a] $^1\text{H-NMR}$ -Ausbeute berechnet anhand internen Standards (Dibrommethan). [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie; ** Das Signal des Standards ist im NMR überlagert, sodass die Ausbeute nicht genau bestimmt werden kann.)

Nr.	Edukt	Katalysator	Kat. Menge [mol-%]	Nu Menge [Äq.]	Temp. [°C]	t [h]	57a [%] ^[a]	94 [%] ^[a]	112a [%] ^[a]
1	57a	TIPSOTf	5	1.2	0-65	24	0	20	0
2	57a	TIPSOTf	10	1.2	0-65	24	0	8	0
3	104a	TIPSOTf	2x5	1.2	0-r.t.	24+24	0	38 (44) ^[b]	11 (20) ^[b]
4	104a	TIPSOTf	10	5	0-r.t.	24	80	0	20
5	104a	TIPSOTf	10	5	0-r.t.	48	43	0	44
6	104a	TIPSOTf	10	5	0-r.t.	72	8	0	36**
7	104a	TIPSOTf	10	5	0-65	24	0	0	50** (88) ^[b]
8	104a	Sc(OTf) ₃	10	5	0-65	24	0	0	61** (80) ^[b]
9	104a	Yb(OTf) ₃	10	5	0-65	24	0	0	72** (83) ^[b]
10	104a	Sc(OAc) ₃ ·xH ₂ O	10	5	0-65	24	88 ^[b]	0	0
11	104a	-	0	5	0-65	24	100	0	0

Das Mukaiyama-Mannich-Produkt **112a** ließ sich auch bei Raumtemperatur synthetisieren. Um einen Umsatz des Eduktes **104a** von 92% zu erzielen, musste die Reaktionszeit jedoch von 24 h auf 72 h verlängert werden (Tabelle 6, Eintrag 6). Auch wurden für die Carbofunktionalisierung mit **111a** weitere Lewis-Säuren neben dem TIPSOTf **132** getestet. Es stellte sich heraus, dass auch Sc(OTf)₃ **137** und Yb(OTf)₃ **138** eingesetzt werden können. Die beiden Lewis-Säuren ermöglichen Ausbeuten des Produktes **112a** von 80% und 83%

(Tabelle 6, Einträge 8 und 9). Mit $\text{Sc}(\text{OAc})_3$ hingegen war kein Umsatz des Eduktes **104a** möglich. Genauso wenig funktionierte die Reaktion rein thermisch ohne Katalysator. Die Tatsache, dass eine Reaktion mit $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ möglich war, eröffnete zu einem späteren Zeitpunkt den Zugang zur enantioselektiven Reaktion (Kapitel 3.3.3.1). Der Anwendungsbereich für die optimierte racemische Reaktion wurde jedoch mit TIPSOTf **132** untersucht. Um ein möglichst breites Produktfeld abzudecken, wurden neben Derivaten des 1-Phenyl-1-trimethylsiloxyethylenes auch Funktionalisierungen am Edukt vorgenommen. Die Silylenolether wurden nach der veröffentlichten Vorschrift von Morrill *et al.* hergestellt.^[73] Die somit zugänglichen α -Aminoketone **112** wurden überwiegend in sehr guten Ausbeuten isoliert (Abbildung 16). Jedoch fielen die Ausbeuten für die Verbindungen **112c** und **112d**, bei denen die Ausgangsverbindung **57** halogeniert wurde, im Vergleich mit den anderen Derivaten schlechter aus. Es ist anzunehmen, dass der elektronenziehende Effekt der Substituenten sich negativ auf die Bildung der C,N -Diacyliuminiumionen auswirkte. Die Umsetzung mit dem Silylenolether war deshalb wahrscheinlich erschwert.

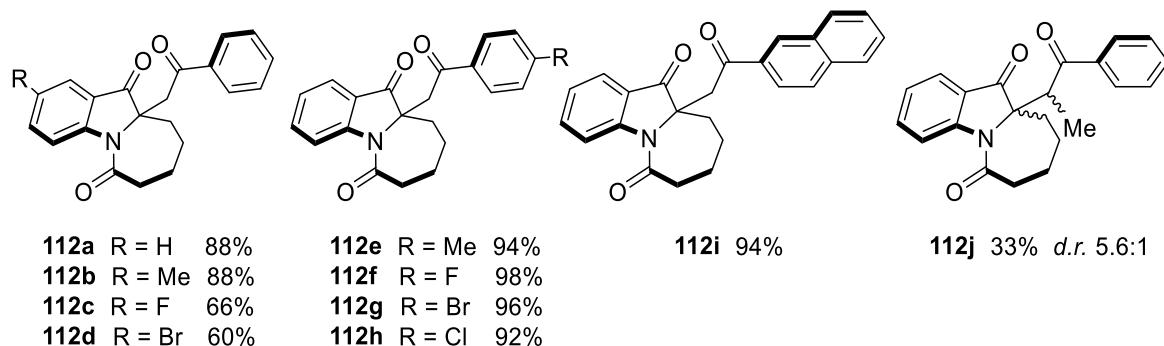


Abbildung 16: Übersicht der racemischen Produkte **112a-j** aus der optimierten S_N1 -Reaktion mit Silylenolethern (*d.r.*= Diastereomerenverhältnis, (diastereomeric ratio)).

Einzig die Verbindung **112j** konnte nur mit einer moderaten Ausbeute von 33% isoliert werden. Dieses Strukturmotiv ist an Position C-1' mit einer Methylgruppe versehen und liegt als Diastereomerenpaar vor. Das Verhältnis der Diastereomere betrug 5.6:1 zugunsten des C-10, C-1'-*anti*-Diastereomers. Die Bevorzugung der *anti*-Konformation kann sehr wahrscheinlich auf den sterischen Anspruch der Methylgruppe zurückgeführt werden. Die räumliche Anordnung des Moleküls ist auf diese Weise energetisch günstiger. Trotz der geringen Gesamtausbeute wurden beide Diastereomere **112j** säulenchromatographisch voneinander getrennt. Die Zuordnung der getrennten Verbindungen erfolgte mittels NMR-Spektroskopie. Hierfür wurden von den beiden S_N1 -Produkten **112j₁/112j₂** die NOESY-Spektren untersucht. Bei genauerer Betrachtung fiel auf, dass das Spektrum des Hauptproduktes (Abbildung 17) eine Kopplung des Protons an Position 10 des Moleküls mit einem Proton der Methylgruppe des addierten Nucleophils aufwies. Dieser Kern-Overhauser-Effekt (engl. nuclear Overhauser effect, NOE) war beim Nebenprodukt nicht zu finden (Abbildung 18). Die Kopplung gab außerdem den entscheidenden Hinweis auf die relative

Konfiguration. Sie kann nur auftreten, wenn die Methylgruppe nach vorne steht. Einen zusätzlichen Beleg boten die ^{13}C -Spektren der beiden Diastereomere. Das Signal des Kohlenstoffatoms C-10 des *syn*-Diastereomers zeigte eine signifikante Verschiebung der Resonanzfrequenz. Die chemische Verschiebung betrug nur noch δ_{C} 29.7 ppm im Vergleich zu δ_{C} 34.2 ppm, die das *anti*-Diastereomer aufzeigte. Sie ist auf die Abschirmung durch die nahestehende Phenylgruppe zurückzuführen. Die Regioselektivität war unter Verwendung von 2-Methyl-1-phenyl-propenon als Nucleophil leider nicht gegeben. Neben der Verbindung **112** wurde außerdem das 1,4-Addukt **112'** mit einer Ausbeute von 22% isoliert. Die Hauptverantwortung für den vergleichsweise schlechten Umsatz des Eduktes **104a** trägt jedoch der sterische Effekt der Methylgruppe am Nucleophil.

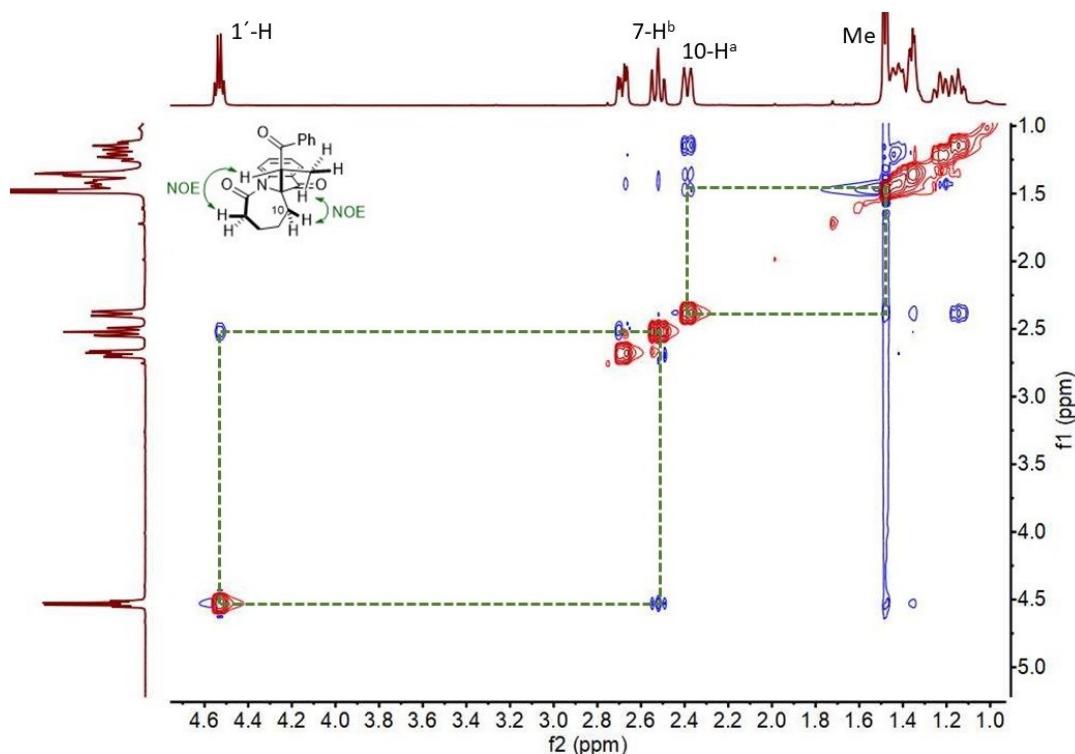


Abbildung 17: NOESY-NMR-Spektrum des C-10, C-1'-anti-Diastereomers **112j₁** (Hauptprodukt). Grün markiert sind die koppelnden NOE-Signale. (Benzol-d₆, r.t., 500 MHz)

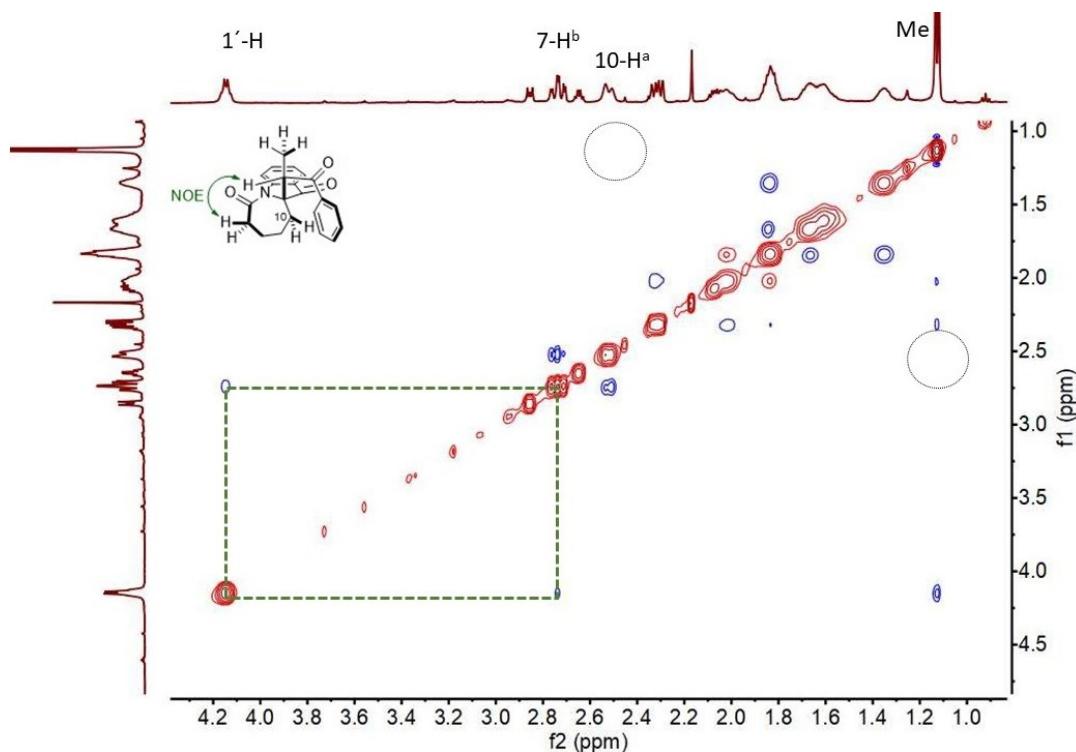
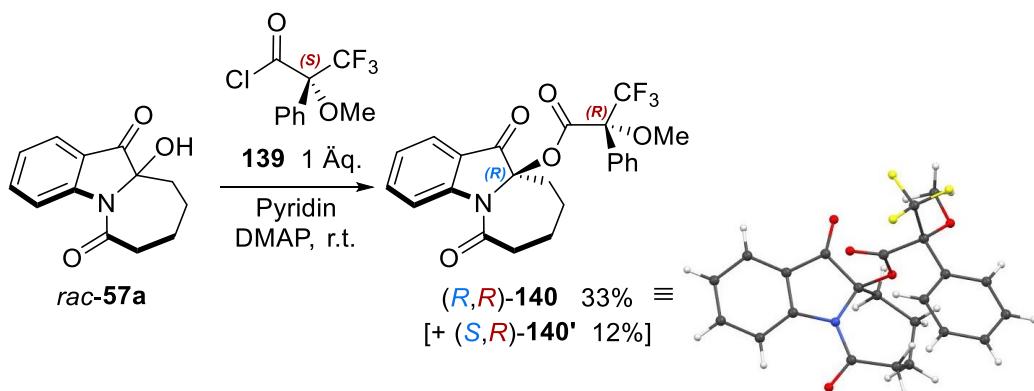


Abbildung 18: NOESY-NMR-Spektrum des C-10, C-1'-syni-Diastereomers **112j₂** (Nebenprodukt). Grün markiert ist das koppelnde NOE-Signal. Die gestrichelten Kreise markieren die fehlende Kopplung der Methylgruppe. (CDCl_3 , r.t., 500 MHz)

3.3.2.5 Untersuchung des Reaktionsmechanismus

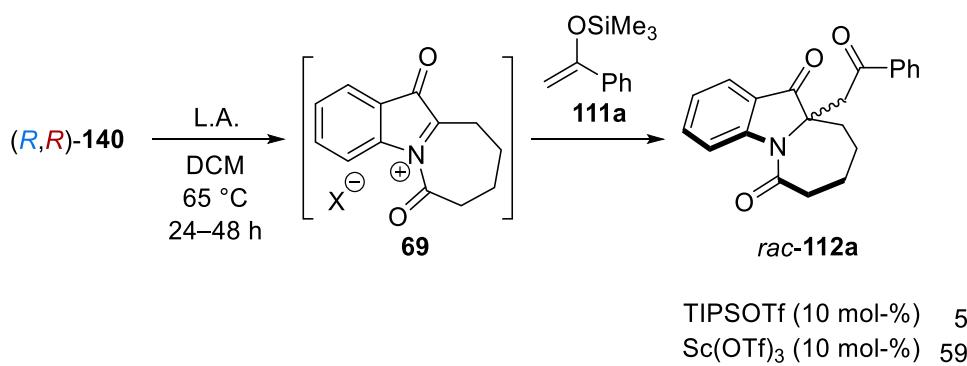
In den Studien zur Carbofunktionalisierung in Kapitel 3.3 wurde von einem S_N1-Mechanismus ausgegangen. Dieser Reaktionsmechanismus wurde bereits von Speckamp *et al.* für eine ähnliche Reaktion eines C,N-Diacyliminiumions vorgeschlagen. Die entsprechende Veröffentlichung wies jedoch darauf hin, dass der Mechanismus nur für ein kleines ausgewähltes System untersucht wurde und durch die Wahl der Lewis-Säuren beeinflusst werden könnte.^[14] Die für diese Arbeit genutzten Lewis-Säuren wichen in der Tat von den von Speckamp *et al.* genutzten Säuren ab, weshalb der Reaktionsweg noch einmal genauer untersucht wurde. Zur Aufklärung des Mechanismus der Funktionalisierung des C,N-Diacyliminiumions **69** wurde auf eine präparative Herangehensweise zurückgegriffen. Durch die Verwendung der racemischen Ausgangsverbindung **57a** konnten bisher keine Rückschlüsse auf den Mechanismus gezogen werden. Die aus dieser Verbindung resultierenden Produkte mussten unabhängig von Reaktionsweg wieder racemisch sein. Um den Ablauf der Reaktion zu studieren, war es erforderlich den racemischen Ausgangsstoff **57a** in ein enantiomerenreines Produkt zu überführen. Hierfür wurde mittels Mosher-Säurechlorid **139** die Hydroxygruppe des Perhydroazepino[1,2-a]indols **57a** verestert. Das Säurechlorid

leitet sich von der chiralen Mosher-Säure ab, welche nach Harry Mosher benannt ist.^[74] Die auf diesem Wege entstehenden Diastereomere **140/140'** mussten anschließend säulenchromatographisch getrennt werden. Das Vorliegen des reinen Diastereomers wurde mittels NMR-Spektroskopie und HPLC kontrolliert. Zur Strukturaufklärung gelang es zusätzlich ein Kristall durch langsames Abdampfen des Lösemittels zu erhalten. Die Kristallstruktur zeigte, dass es sich bei dem abgetrennten Diastereomer um das (*R,R*)-Produkt **140** handelte (Schema 68).



Schema 68: Veresterung der Verbindung **57a** mit Mosher-Säurechlorid **139** zu den Diastereomeren **140/140'**.

Die saubere Ausgangsverbindung (*R,R*)-**140** wurde nach der bereits optimierten Reaktionsvorschrift für die Lewis-Säure-vermittelte Carbofunktionalisierung von Silylenolethern (Kapitel 3.3.2.4) umgesetzt. Für den Silylenolether wurde auf das käuflich erworbene 1-Phenyl-1-trimethylsiloxyethylen (**111a**) zurückgegriffen. Als Lewis-Säuren wurden TIPSOTf **132** sowie Sc(OTf)₃ **137** verwendet. Dabei schnitt das TIPSOTf **132** im Vergleich zum Sc(OTf)₃ **137** in Bezug auf die Ausbeute deutlich schlechter ab. Die beste Umsetzung mit TIPSOTf **132** zum Zielprodukt **112a** ergab eine Ausbeute von 5%. Diese konnte auch nicht mit einer Erhöhung der Menge an TIPSOTf verbessert werden. Mit Sc(OTf)₃ **137** hingegen war eine Ausbeute von 59% möglich (Schema 69).



Schema 69: Mukaiyama-Mannich-Reaktion der optisch reinen Verbindung (*R,R*)-**140** mit dem Silylenolether **111a** zum racemischen Produkt **112a**.

Trotz der geringen bis mäßigen Ausbeuten wurden die Produkte beider Reaktionen säulenchromatographisch gereinigt. Nachfolgend wurden die Chromatogramme mittels chiraler HPLC aufgenommen, um diese mit einer Referenz-Probe zu vergleichen. Bei der Referenz handelte es sich um das Produkt **112a**, welches jedoch racemisch hergestellt wurde. Für einen S_N1 -artigen Mechanismus wurde erwartet, dass das neu aufgenommene Chromatogramm, analog zu der Referenz, ein Enantiomerenverhältnis von 1:1 zeigt. Diese Verteilung resultiert aus der Abspaltung der Fluchtgruppe im ersten Reaktionsschritt. Dem Nucleophil ist es daraufhin möglich, das entstehende Ion **69** sowohl von der Vorder- als auch Rückseite anzugreifen. Bei einem S_N2 -artigen Mechanismus hingegen käme es nur zur Bildung eines Enantiomers, welches durch die Walden-Inversion die genau entgegengesetzte Konfiguration zur Ausgangsverbindung **140** aufweist. Aus dem (*R*)-Edukt würde demzufolge ein (*S*)-Produkt gebildet werden. Das Chromatogramm der TIPSOTf-katalysierten Reaktion zeigte zwei Peaks mit einem Verhältnis von 50:50 (Abbildung 19). Es lag eindeutig ein Racemat vor. Die Reaktion lief nach einem S_N1 -Mechanismus ab. Das Chromatogramm der $Sc(OTf)_3$ katalysierten Reaktion hingegen zeigte ein Verhältnis von 61:39 (Abbildung 20). Dieses spricht dafür, dass zwar der größte Anteil der Reaktion über den S_N1 -Weg ablief, jedoch untergeordnet auch der S_N2 -artige Reaktionsweg simultan aufgetreten sein musste (Schema 77, Kapitel 3.3.4). Aus diesem Grund kam es zu einer Anreicherung des (*S*)-Enantiomers von 22%. Dieses Ergebnis deutete darauf hin, dass eine enantioselektive Carbofunktionalisierung eventuell mit einem Scandium-Katalysator möglich wäre. Die entsprechenden Versuche sind in Kapitel 3.3.3 beschrieben.

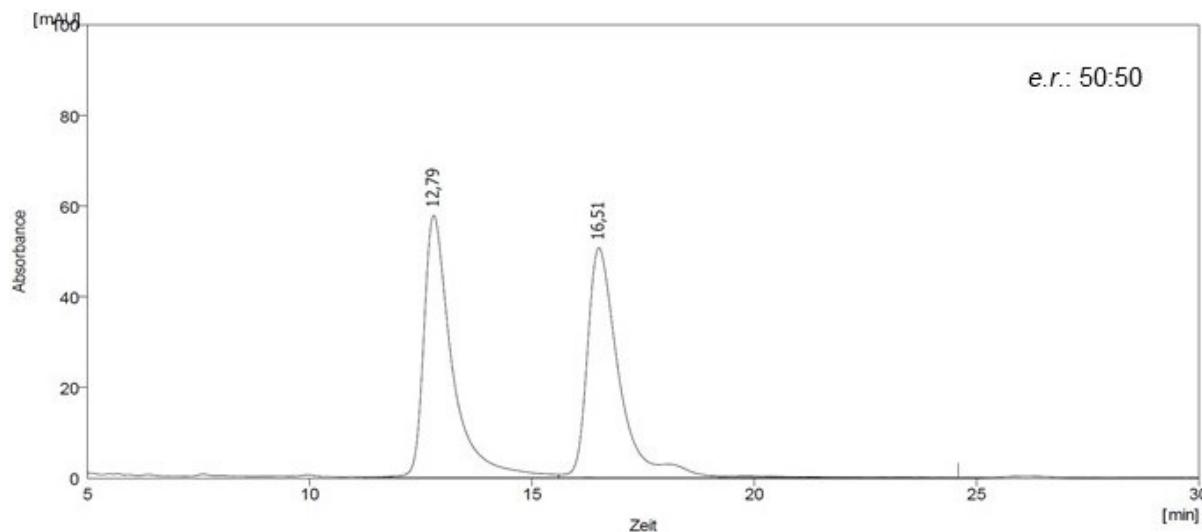


Abbildung 19: HPLC-Chromatogramm des Produktes **112a**, welches mit TIPSOTf **132** katalysiert wurde. Die Flächen der beiden Peaks integrieren jeweils zu 50. (Lux Amylose-2-Säule (5 µm 250 x 4.6 mm), 35 °C, 26 bar, 2.0 ml/min, 2-Propanol / *n*-Heptan (30:70))

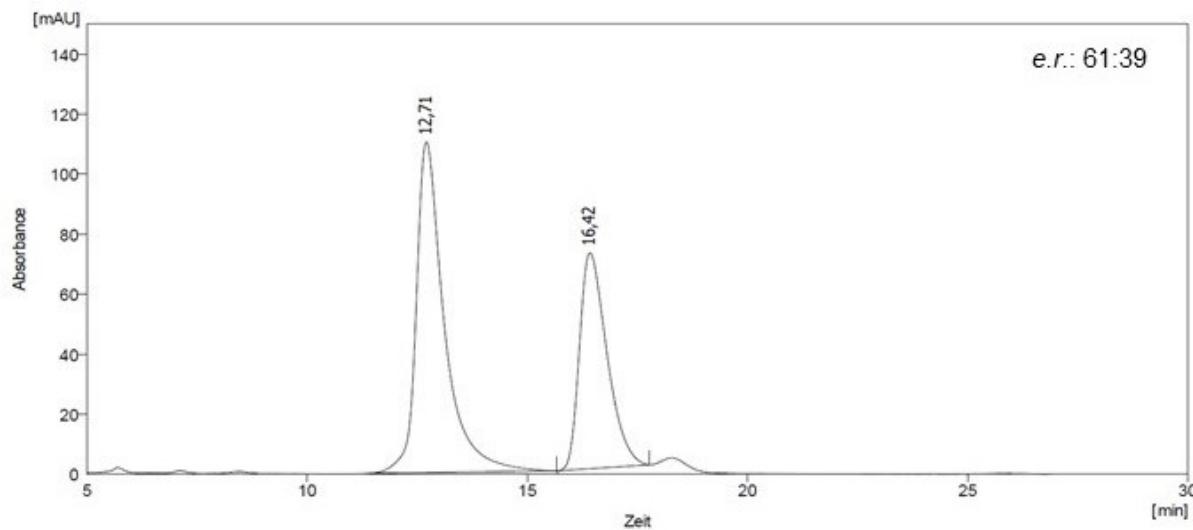


Abbildung 20: HPLC-Chromatogramm des Produktes **112a**, welches mit $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ **137** katalysiert wurde. Die Flächen der beiden Peaks integrieren zu 61 und 39. (Lux Amylose-2-Säule ($5 \mu\text{m } 250 \times 4.6 \text{ mm}$), 35°C , 26 bar, 2.0 ml/min , 2-Propanol / *n*-Heptan (30:70))

3.3.3 Enantioselektive Carbofunktionalisierung des *C,N*-Diacyliminiumions **69**

3.3.3.1 Scandium-basierte chirale Komplexe als Katalysatoren für die enantioselektive Synthese

Scandiumtriflat ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) ist eine vergleichsweise neuartige Lewis-Säure, die in der organischen Chemie bereits breite Anwendung fand. Als Metall der seltenen Erden ist die Gewinnung von Scandium mit relativ hohen Kosten verbunden. Trotzdem hat sein Einsatz eine Berechtigung, da $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ nach Verwendung in einer Reaktion zurückgewonnen werden kann. Vor allen Dingen stickstoffhaltige Verbindungen wie Hydrazone und Imine können durch katalytische Mengen dieser Lewis-Säure aktiviert werden.^[75] Ähnlich wie bei den Phosphorsäuren kann $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ mit chiralen Liganden kombiniert werden. Die Liganden des so entstehenden Katalysatorkomplexes wirken dabei dirigierend auf das Substrat. Sie kontrollieren auf diese Weise dessen Bindung mit dem Katalysator sowie dem Reaktionspartner.^[76] Als Liganden für den Katalysator werden organische, meist aromatische Verbindungen mit Heteroatomen genutzt. Als Heteroatom wird oft Stickstoff verwendet, welcher in der Lage ist, die Koordination an das Metallzentrum einzugehen (Abbildung 21). Besonders häufig eingesetzt, wird der sogenannte PyBOX Ligand **L1**. Er wurde 1989 erstmals

von Nishiyama *et al.* synthetisiert und als Ligand genutzt. Es handelt sich hierbei um ein Pyridin-Ring, welcher auf jeder Seite mit einer Oxazolinylgruppe substituiert ist.^[77]

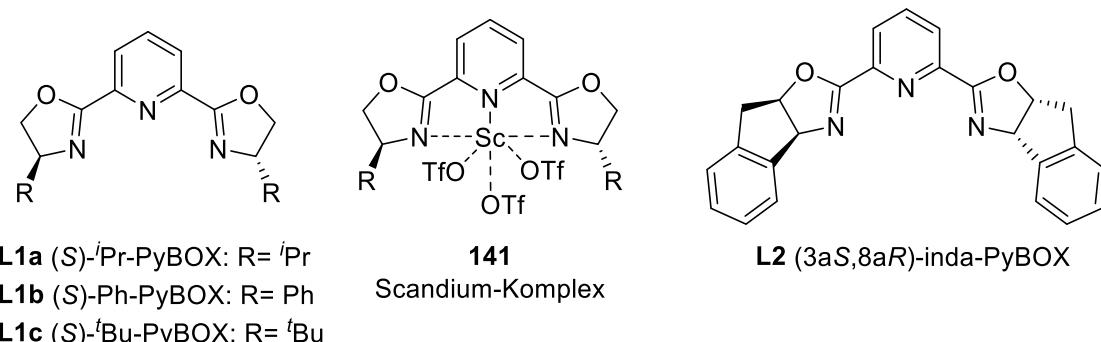


Abbildung 21: Strukturen der PyBOX-Liganden **L1a-c**, des Scandium-Komplexes mit PyBOX **141** sowie des inda-PyBOX-Liganden **L2**.^[77,76]

Eine Weiterentwicklung des Liganden **L1** ist der *inda*-PyBOX-Ligand **L2**. Er ist sterisch etwas anspruchsvoller und schränkt somit den Reaktionsraum mehr ein. Neben den PyBOX-Liganden **L1** können auch *N,N'*-Dioxid Liganden **L3** für die Komplexierung von Scandium genutzt werden (Abbildung 22). Die Koordination erfolgt hierbei über die Sauerstoff-Atome der Verbindung. Sie binden vierzählig an das Scandium-Zentrum, sodass die Koordinationsmöglichkeiten für Substrate weiter eingeschränkt werden.^[78]

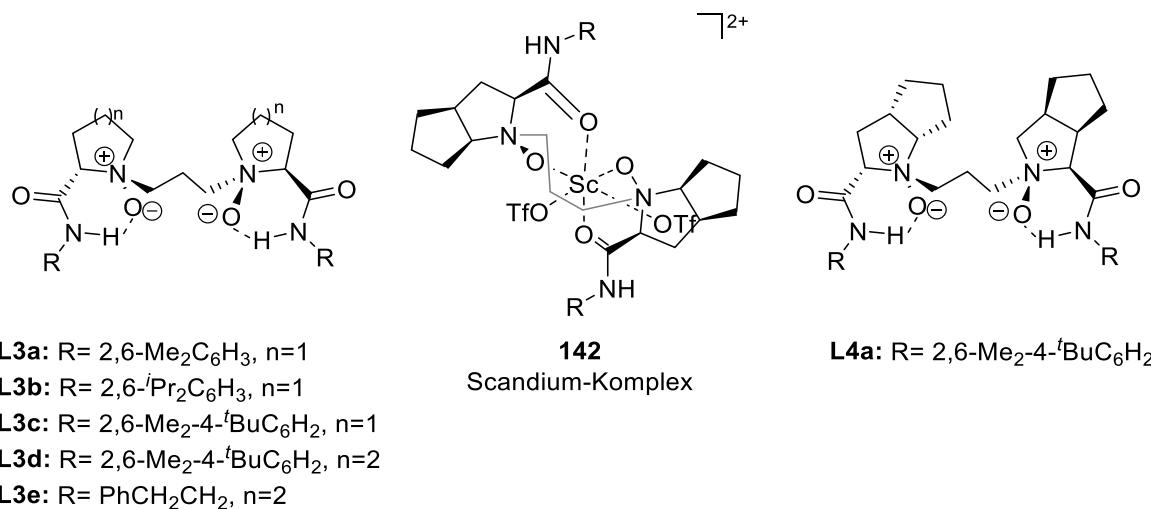
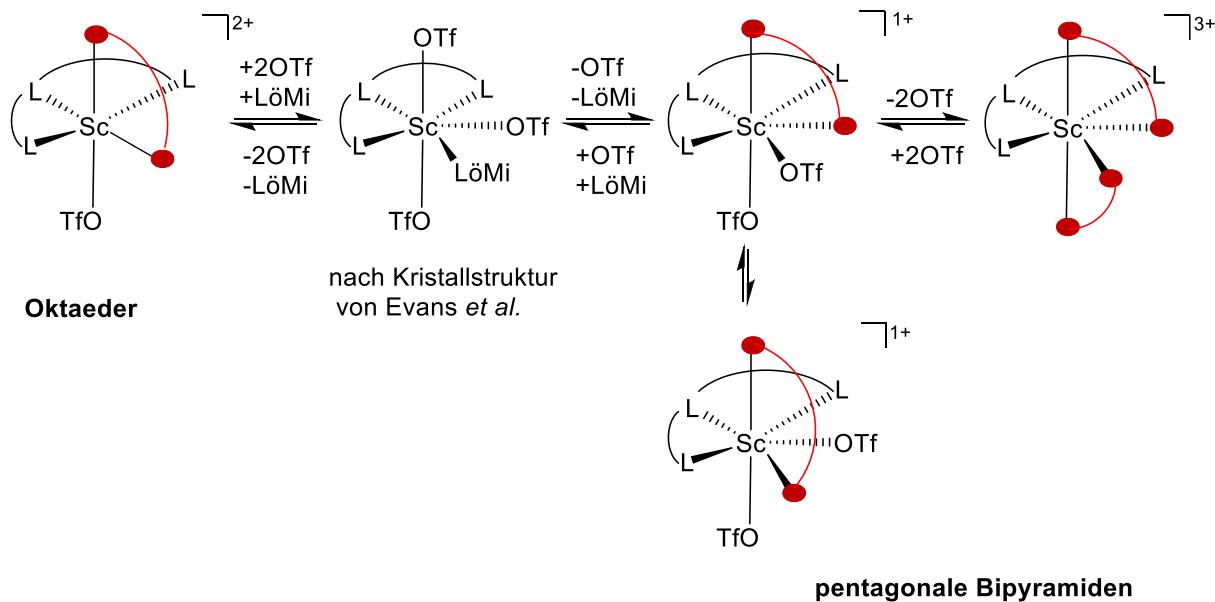


Abbildung 22: Strukturen der Bis-pyrrolidin-1-oxid-Derivate **L3a-e** sowie ein beispielhafter Scandium-Komplex **142** basierend auf **L4a**.^[78]

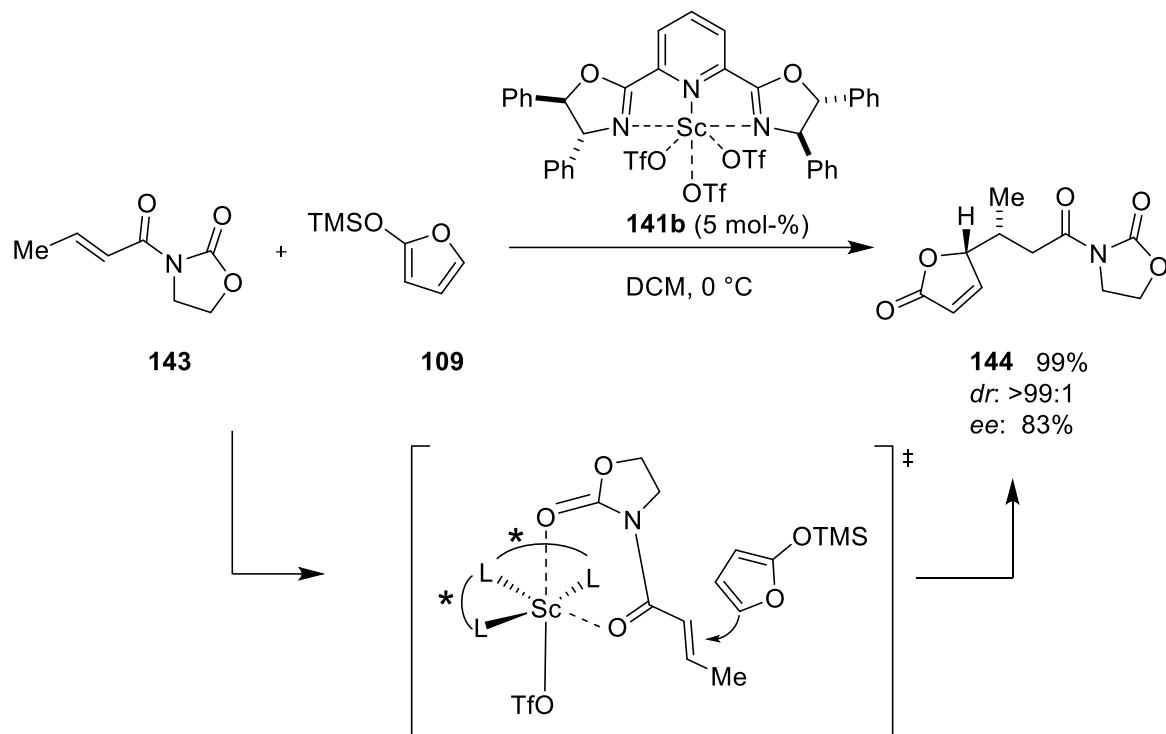
Die Komplexierung des Scandiums mit den Liganden erfolgt unter Ausschluss von Feuchtigkeit und Sauerstoff durch Röhren bei einer Temperatur von maximal 35 °C. In den meisten Fällen wird der Katalysatorkomplex bereits im Lösemittel, welches für die Reaktion genutzt werden soll, gebildet. Die Komplexierung verläuft schnell und benötigt nicht länger als 0.5-2 h.^[79,78,80-82]

Die genauen Aktivierungsmechanismen der Scandium-Komplexe konnten noch nicht vollständig geklärt werden. Es gibt jedoch mehrere Annahmen diesbezüglich. Für die PyBOX-Liganden wird von einer dualen Aktivierung ausgegangen.^[76,81] Die Liganden des Scandium-Komplexes dirigieren dabei die Chelatbindung des bidentaten Substrats. Dieses bindet folglich zweifach an den Katalysator, wodurch ein oktaedrischer Komplex gebildet wird (Schema 70, li.). Denkbar wären ebenfalls drei pentagonal bipyramidale Koordinations-Komplexe (Schema 70, re.). Diese Koordinationsgeometrie würde auch eine bifunktionale Aktivierung erlauben. Die pentagonal-bipyramidalen Form ist im Vergleich zum oktaedrischen Komplex sterisch benachteiligt. Bei besonders kleinen Substrat-Molekülen können diese Intermediate jedoch nicht ausgeschlossen werden.^[76]



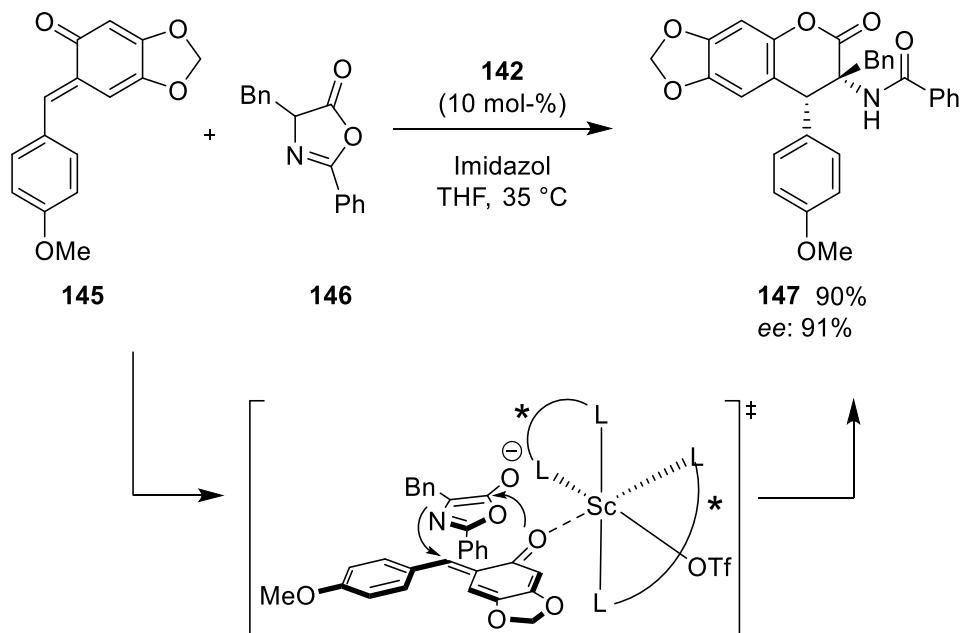
Schema 70: Koordinationsgeometrien des Sc(III)-PyBOX-Komplexes für die bidentate Bindung von Substraten an das Scandium-Zentrum (verändert nach [76]).

Ein Beispiel für eine enantioselektive Reaktion vermittelt durch einen Scandium-Komplex liefert die Umsetzung von Oxazolidinon-Derivat **143** mit 2-Trimethylsilyloxyfuran (**109**) (Schema 71). Bei der Reaktion ist von einer klassischen dualen Aktivierung auszugehen.



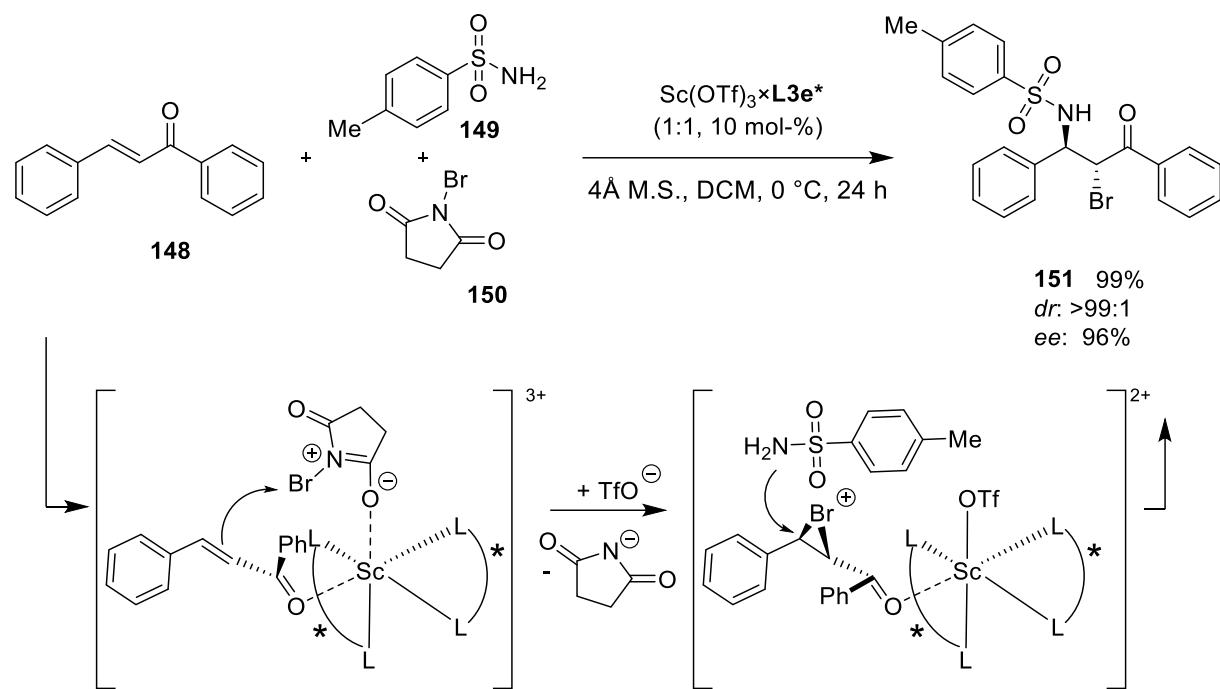
*Schema 71: Durch Scandium-Komplex **141b** katalysierte enantioselektive Reaktion des Oxazolidinon-Substrats **143** mit 2-Trimethylsilyloxyfuran (**109**) (verändert nach [76]).*

Für die Scandium-Komplexe basierend auf *N,N'*-Dioxid Liganden wird davon ausgegangen, dass neben der dualen Aktivierung^[76,80] sowohl eine Mono-Aktivierung^[67] als auch eine Bifunktionale-Aktivierung^[83] möglich sind. Für die Diels-Alder-Reaktion von *ortho*-Chinonmethid **145** mit Azlacton **146** unter Verwendung des Scandium-Komplexes **142** gingen Feng *et al.* von einer Mono-Aktivierung aus (Schema 72).^[78]



*Schema 72: Enantioselektive Diels-Alder-Reaktion zum Dihydrocoumarin-Derivat **147** (verändert nach [78]).*

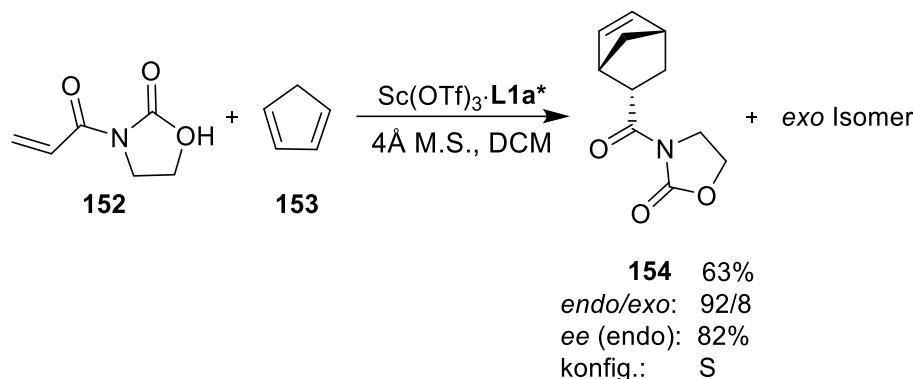
Bei der Bromierung des Chalkons **148** mit *N*-Bromsuccinimid (**150**) wurde hingegen aufgrund der Oxophilie des Scandiums eine bifunktionale Aktivierung postuliert (Schema 73). Bei dem anschließenden S_N2 -Angriff des entstehenden Bromonium-Ions mit *p*-Toluolsulfonamid (**149**) handelte es sich jedoch wahrscheinlich wieder um eine Mono-Aktivierung. Untersucht wurde die Reaktion von Ding *et al.*⁷² Welcher Mechanismus für eine betrachtete Reaktion vorliegt, hängt neben der Wahl des Liganden vor allen Dingen von den Reaktanden ab.



Schema 73: Enantioselektive Umsetzung des Chalkons **148** mit NBS **150** und *p*-Toluolsulfonamid (**149**) zum α -Brom- β -aminoketon **151** (verändert nach ^[83]).

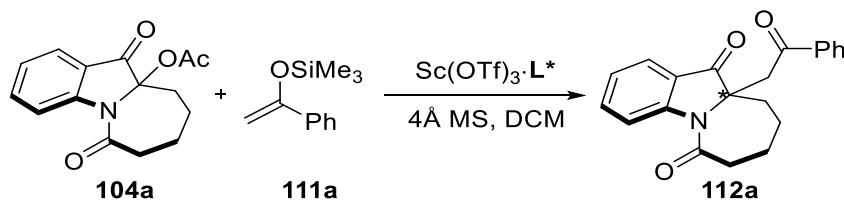
3.3.3.2 Untersuchungen an 10a-Acetoxyazepino[1,2-a]indol **104a**

Die Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Carbofunktionalisierung (vergleiche Kapitel 3.3.2.5) deutete darauf hin, dass Scandium-basierte Komplexe als Katalysatoren zur enantioselektiven Reaktion geeignet sein könnten. Fukuzawa *et al.* zeigten, dass Scandium-Komplexe für die enantioselektive asymmetrische Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien (**153**) einsetzbar sind (Schema 74). Außerdem lieferten sie eine Auswahl von möglichen Liganden sowie eine Vorschrift für die Herstellung von Scandium-Komplexen, welche in leicht abgewandelter Form übernommen wurde.^[82]



*Schema 74: Enantioselektive Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien (**153**) unter Verwendung des Scandium-Komplexes $\text{Sc(OTf)}_3 \cdot \mathbf{L1a}^*$.^[82]*

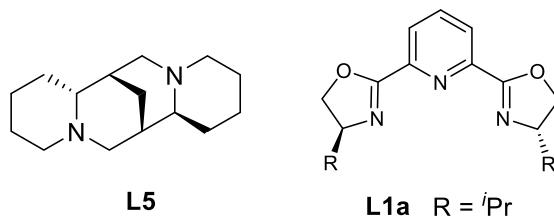
Hierfür wurde vor Beginn der eigentlichen Reaktion der entsprechende Ligand mit Sc(OTf)_3 unter Ausschluss von Wasser in trockenem DCM komplexiert. Die Komplexierung erfolgte überwiegend bei 0 °C (Tabelle 7, Sc/L*). Für die ersten Versuche wurde die $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion mit 1-Phenyl-1-trimethylsiloxy-ethylen (**111a**) sowohl mit (-)-Spartein **L5** sowie dem ${}^{\prime}\text{Pr-PyBOX-Liganden L1a}$ evaluiert (Schema 75; Tabelle 7).



*Schema 75: Enantioselektive Reaktion der Verbindung **104a** mit 1-Phenyl-1-trimethylsiloxy-ethylen (**111a**) zum Produkt **112a**.*

Die Ausbeuten der beiden Versuche waren vergleichbar. Die Enantioselektivität hingegen war mit dem ${}^{\prime}\text{Pr-PyBOX-Liganden}$ etwas besser. Sie belief sich auf ee = 10%, weshalb die weitere Optimierung mit **L1a** durchgeführt wurde. Um die Veröffentlichung von Franz *et al.* zu berücksichtigen, wurde die Scandiumkomplexierung bei Raumtemperatur getestet.^[84] Es konnte allerdings keine Verbesserung des Enantiomerenüberschusses festgestellt werden (Tabelle 7, Einträge 2, 3). Darüber hinaus kam es zu einer signifikanten Verschlechterung der Ausbeute. Aus diesem Grund wurde an der Methode von Fukuzawa *et al.* festgehalten und die Komplexierung bei 0°C durchgeführt.

Tabelle 7: Optimierungstabelle für die Scandium-Komplex-Katalyse mit (-)-Spartein **L5** und *i*Pr-PyBOX **L1a**. Die Reaktionen wurden in DCM durchgeführt. Als Ausgangsstoff wurde die acetylierte Verbindung **104a** (1 Äq.) und als Nucleophil 1-Phenyl-1-trimethylsiloxy-ethylen (**111a**) (5 Äq.) verwendet. (Sc/L* = Temperatur für die Scandium-Liganden-Komplexierung; [b] Ausbeute nach Säulenchromatographie; [c] Verbindung vorhanden, wurde aber nicht isoliert.)



Sc(OTf) ₃				Ligand Menge			104a [%] ^[b]	112a [%] ^[b]	e.r.	ee [%]
Nr.	[mol-%]	Ligand	Sc/L*	[mol-%]	Temp. [°C]	t [h]				
1	10	L5	0 °C	10	0-65	24	26	62	51:49	2
2	10	L1a	0 °C	10	0-65	24	[c]	64	44:55	10
3	10	L1a	r.t.	12	0-65	24	64	28	45:55	10
4	10	L1a	0 °C	12	0-45	96	76	16	41:59	17
5	10	L1a	0 °C	12	0-r.t.	144	88	7	50:50	0
6	20	L1a	0 °C	24	0-65	24	16	60	42:58	17
7	30	L1a	0 °C	30	0-65	24	[c]	68	37:63	26
8	50	L1a	0 °C	53	0-65	24	[c]	48	26:74	49

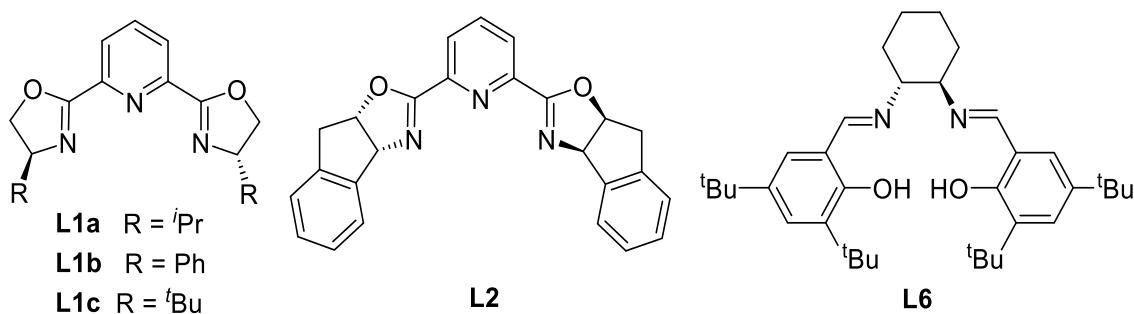
Das Enantiomerenverhältnis wurde mittels chiraler HPLC bestimmt. Die beiden Enantiomere wechselwirken unterschiedlich stark mit der chiralen stationären Phase, sodass sie bei unterschiedlichen Retentionszeiten eluieren. Sie erscheinen im Chromatogramm als zwei getrennte Peaks. Die Integrale dieser Flächen geben Auskunft über den Enantiomerenüberschuss. Damit dieser Überschuss möglichst hoch ist, wurde im nächsten Optimierungsschritt die benötigte Reaktionstemperatur und die dazu benötigte Reaktionszeit ermittelt. Es stellte sich heraus, dass eine Temperatur von 65 °C vonnöten ist, um eine Produktausbeute von 64% zu ermöglichen (Tabelle 7, Einträge 2-4). Diese Ausbeute wurde innerhalb von 24 h erreicht. Des Weiteren wurde die Katalysatormenge variiert. Hier zeigte eine Steigerung von 10 mol-% auf 20 mol-% zwar keine Steigerung in der Ausbeute, dafür aber in der Enantioselektivität. Der Enantiomerenüberschuss wurde auf 17% erhöht (Tabelle 7, Einträge 2, 6). Eine weitere Steigerung des Enantiomerenüberschusses um 9% wurde durch eine Erhöhung des Katalysatorkomplexes auf 30 mol-% erzielt. Somit lieferte die Reaktion einen ee von 26% mit einem Verhältnis von (37:63). Die Erhöhung auf eine unverhältnismäßig hohe Katalysatormenge von 50 mol-% führte zwar zu einem noch besseren

Enantiomerenverhältnis von (26:74) und somit einem Überschuss von 49%, jedoch ging die Ausbeute des S_N1-Produktes **112a** auf 48% zurück (Tabelle 7, Eintrag 8). Es wurde deshalb für den Ligandenvergleich an den 30 mol-% festgehalten (Tabelle 8).

3.3.3.3 Ligandenvergleich für die enantioselektive Carbofunktionalisierung

Um den bestmöglichen Erfolg für die enantioselektive Carbofunktionalisierung zu erzielen, wurden neben dem Liganden **L1a** vier weitere Liganden getestet (Tabelle 8). Für den Vergleich wurden die Bedingungen der zuvor optimierten Reaktion mit **L1a** verwendet (Tabelle 7, Eintrag 7).

*Tabelle 8: Ligandenvergleich der Scandium-Liganden in der enantioselektiven Reaktion von der acetylierten Verbindung **104a** (1 Äq.) mit dem Silylenolether **111a** (5 Äq.) in DCM. Die Scandium-Komplexierung erfolgte bei 0 °C und wurde mit 30 mol-% Sc(OTf)₃ durchgeführt. ([b] Ausbeute nach Säulenchromatographie; [c] Verbindung vorhanden, wurde aber nicht isoliert.)*



Ligand		Menge [%]	Temp. [°C]	t [h]	104a [%] ^[b]	112a [%] ^[b]	e.r.	ee [%]
Nr.	Ligand							
1	L1a	30	0-65	24	[c]	68	37:63	26
2	L6	33	0-65	24	[c]	52	48:52	4
3	L2	33	0-65	24	0	84	72:28	43
4	L1b	33	0-65	24	[c]	86	11:89	78
5	L1c	33	0-65	24	0	88	5:95	90

Bei zwei der getesteten Liganden handelte es sich um Derivate des Liganden **L1a**. Sie unterschieden sich in der Größe des sterischen Restes. So ist **L1b** mit Phenylringen und **L1c** mit tBu-Gruppen funktionalisiert. Diese abgewandelten sterisch anspruchsvollen Reste könnten helfen die Selektivität zu verbessern. Strukturell ähnlich ist auch der (3a*S*,8a*R*)-inda-

PyBOX-Ligand **L2**, bei dem das Grundgerüst des **L1a** mit einer 2,3-Dihydro-1*H*-inden-Einheit erweitert ist. Die Auswahl des inda-PyBOX-Liganden **L2** wurde durch das Paper von Franz et al. inspiriert.^[84] Die größte strukturelle Unterscheidung gibt es zum Jacobsen-Ligand **L6**. Dieser Ligand lieferte auch das schlechteste Ergebnis mit der geringsten Ausbeute von 52% und einem Enantiomerenüberschuss von nur 4% (Tabelle 8, Eintrag 2). Die anderen drei Liganden konnten eine Produktausbeute von mindestens 84% und einen Enantiomerenüberschuss von mindestens 43% erzielen (Tabelle 8, Einträge 3-5). Das beste Ergebnis wurde mit Ligand **L1c** erreicht. Die isolierte Ausbeute von **112a** betrug 88% mit einem sehr guten Enantiomerenverhältnis von 5:95. Um die bestmöglichen Reaktionsbedingungen zu ermitteln, wurde die enantioselektive Reaktion erneut mit dem besten Liganden **L1c** im Hinblick auf die Katalysatorkomplexmenge sowie die Reaktionszeit untersucht. Eine Verlängerung der Reaktionszeit unter Beibehaltung der 30 mol-% Katalysatorbeladung führte zu einer Verschlechterung der Ausbeute sowie des Enantiomerenüberschusses (Tabelle 9). Dieses könnte dafürsprechen, dass der Katalysator eventuell mit der Zeit zerfällt, aber trotzdem in der Lage ist, das Nucleophil **111a** wieder abzuspalten. Eine erneute Reaktion zum Zielprodukt wäre dann nicht mehr selektiv. Eine Verringerung der Katalysator-Menge wäre erstrebenswert, weshalb auch die Verwendung von 10 mol-% und 20 mol-% Ligand getestet wurden. Hier wirkte sich eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 48 h jedoch positiv auf die Enantioselektivität aus. Diese Tatsache schließt den Zerfall des Katalysatorkomplexes weitestgehend aus. Durch die erneute Optimierung konnten 20 mol-% Katalysatorkomplex mit einer Reaktionszeit von 48 h für das beste Verhältnis aus Katalysatormenge und gutem Enantiomerenüberschuss von 83% ermittelt werden.

*Tabelle 9: Optimierungstabelle der enantioselektiven Scandium-**L1c**-Komplex katalysierte Reaktion der acetylierten Verbindung **104a** (1 Äq.) mit dem Silylenolether **111a** (5 Äq.) in DCM. Die Scandium-Komplexbildung wurde bei 0 °C durchgeführt. ([b] Ausbeute nach Säulenchromatographie; [c] Verbindung vorhanden, wurde aber nicht isoliert.)*

Nr.	Sc(OTf) ₃ [mol-%]	L1c [%]	Temp.		104a [%] ^[b]	112a [%] ^[b]	e.r.	ee [%]
			[°C]	t [h]				
1	30	33	0-65	24	0	88	5:95	90
2	30	33	0-65	48	0	32	11:89	78
3	20	22	0-65	48	0	68	8.5:91.5	83
4	20	22	0-65	24	0	56	24:76	52
5	10	12	0-65	48	0	67	30:70	40
6	10	12	0-65	24	[c]	64	41:59	18

3.3.3.4 Anwendung der enantioselektiven Carbofunktionalisierung auf Derivate

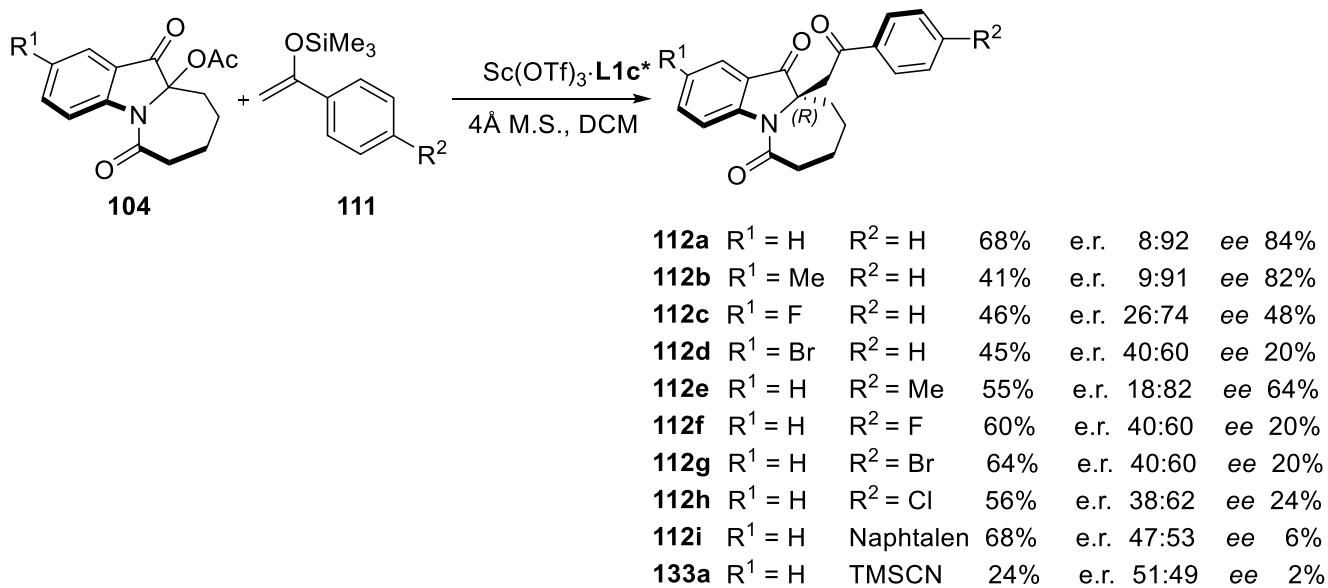
Die Übertragung der enantioselektiven Carbofunktionalisierungen auf weitere Derivate erfolgte mit 20 mol-% des Komplexes **Sc/L1c*** mit einer Reaktionszeit von 48 h (vergleiche 3.3.3.3). Um den Anwendungsbereich möglichst weit abzudecken, wurden zwei Möglichkeiten der Variation berücksichtigt. Es wurde nicht nur der Silylenolether **111** modifiziert und mit dem acetylierten Edukt **104a** umgesetzt, sondern auch eine Funktionalisierung an der Ausgangsverbindung **104** durchgeführt (Schema 76). Die funktionalisierten Edukte **104c-e** wurden daraufhin mit dem Nucleophil **111a** umgesetzt. In den Reaktionen mit den *para*-substituierten Silylenolethern **111b-e** zeigte einzig das Produkt **112e** einen zufriedenstellenden Enantiomerenüberschuss von 64% mit einem Verhältnis von 18:82. Die Produkte mit den halogenierten Silylenolethern **112f-h** wiesen jeweils nur einen ee von ca. 20% auf. Am schlechtesten schnitt das Addukt **112i**, das auf den Silylenolether mit Napthalen **111f** basiert, ab. Der Enantiomerenüberschuss war mit 6% fast nicht vorhanden. Die Verwendung der substituierten Silylenolether **111b-f** hatte auf die Ausbeuten keinen Einfluss. Sie betrugen 56-68%, was der Ausbeute mit dem unsubstituierten Nucleophil **111a** entsprach. Aufgrund des überraschend schlechten Enantiomerenüberschusses, wurden mit dem *p*-Fluor-Silylenolether **111c** einige Kontrollexperimente durchgeführt (Tabelle 10).

*Tabelle 10: Übersicht der Kontrollexperimente mit **111c** als Nucleophil (5 Äq.) in der enantioselektiven Reaktion mit **104a** (1 Äq.) in DCM. Als Katalysator wurde **Sc(OTf)₃** verwendet, welches bei 0 °C mit den unterschiedlichen Liganden komplexiert wurde. ([b] Ausbeute nach Säulenchromatographie.)*

Sc(OTf)₃		Ligand Menge Temp.			t [h]	104a [%]^[b]	112f [%]^[b]	e.r.	ee [%]
Nr.	[mol-%]	Ligand	[mol-%]	[°C]					
1	20	L1c	22	0-65	48	0	60	40.5:59.5	19
2	20	L1c	22	0-65	24	0	64	33:67	34
3	30	L1c	33	0-65	24	0	52	40:60	20
4	30	L1b	33	0-65	24	0	32	40:60	20
5	30	L2	33	0-65	24	0	56	59:41	19

Zuerst wurde die Reaktionszeit von 48 h auf 24 h verkürzt. Diese Veränderung führte zu einer geringen Steigerung der Enantioselektivität. Anschließend wurde die Katalysatormenge auf 30 mol-% erhöht. Untersucht wurde nicht nur Ligand **L1c**, sondern auch die Liganden **L1b** und **L2**. Das Ergebnis fiel für alle drei Liganden gleich aus. Der Enantiomerenüberschuss betrug jeweils nur 20%. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass sich die Halogenierung

negativ auf die Enantioselektivität auswirkt. Als mögliche Ursachen kann der elektronenziehende Effekt dieser Substituenten sowie die sterische Hinderung genannt werden. Der sterische Effekt nimmt besonders für die Halogenide Chlor und Brom Einfluss. Die Limitierung, die durch die Verwendung der halogenierten Silylenolether **111c-e** zum Vorschein kam, ist somit nicht durch einfache Anpassungen der Reaktionsbedingungen vermeidbar. Aus diesem Grunde wurde für weitere Reaktionen an der zuvor etablierten Methode festgehalten (Tabelle 10, Eintrag 1). Ein ähnliches Ergebnis wurde mit den substituierten Edukten **104c-e** beobachtet. Auch hier beeinflusste die zusätzliche Methylgruppe das Enantiomerenverhältnis am geringsten. Der Enantiomerenüberschuss betrug 82% mit einem Verhältnis von 9:91. Bei der Fluor-substituierten Verbindung **112c** hingegen entsprach der Enantiomerenüberschuss nur noch 48% und bei der bromierten Verbindung **112d** sogar nur noch 20%. Die Ausbeuten waren im Vergleich zur Reaktion mit dem unsubstituierten Edukt **112a** etwas schlechter. Sie betrugen nur noch 41-46% anstelle von 68%. Darüber hinaus wurde versucht, TMSCN **44** als Nucleophil in der Scandium-Komplex katalysierten Reaktion umzusetzen. Das Strecker-Produkt **133a** konnte zwar mit einer niedrigen Ausbeute von 24% isoliert werden, es war jedoch racemisch (Schema 76).

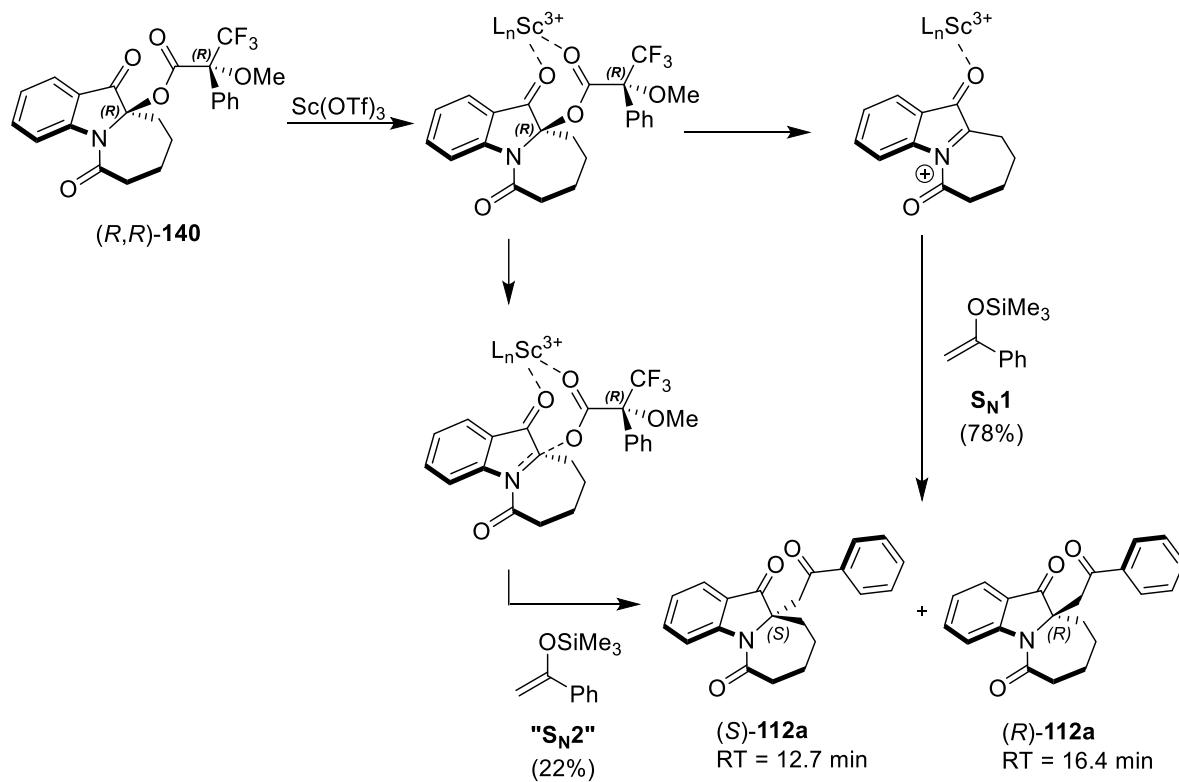


Schema 76: Anwendungsbereich der enantioselektiven Carbofunktionalisierung.

3.3.4 Aufklärung der absoluten Konfiguration der enantiomerenangereicherten Verbindung **112a**

Zu einer vollständigen Charakterisierung eines enantiomerenangereicherten Produktes gehört auch die Bestimmung der absoluten Konfiguration. Schließlich konnte die Vergangenheit deutlich zeigen, dass die Konfigurationsisomerie eines Moleküls erheblichen Einfluss auf dessen biologische Wirksamkeit besitzt.^[85] Zur Aufklärung der absoluten Konfiguration der enantiomerenangereicherten Verbindung **(-)·112a** wurde zunächst die CD-Spektroskopie erwogen.^[86] Durch Aufnahme des ECD-Spektrums und dessen Vergleich mit simulierten Spektren sollte sich eine eindeutige Zuordnung treffen lassen. Leider stellte sich heraus, dass aufgrund des zahlenmäßig sehr kleinen optischen Drehwerts von **(-)·112a** experimentell kein verwertbares ECD-Spektrum gewinnen ließ.

Die einfachste, jedoch nicht die sicherste Methode, ist die Ableitung der Struktur mittels des Reaktionsmechanismus (Schema 77). Diese Herangehensweise sollte wenn möglich mit einer weiteren Analyse bestätigt werden.



e.r. 61:39

Schema 77: Vorläufige absolute Konfigurationszuweisung für Verbindung **112a**.

Für die Zuweisung der Konfigurationsisomerie wurde der Reaktionsmechanismus betrachtet. Die genaue Vorgehensweise der Untersuchung wurde ausführlich in Kapitel 3.3.2.5

beschrieben. Bei der vorherrschenden Reaktion handelte es sich um einen S_N1 -Typ. Jedoch trat bei der Verwendung von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ als Katalysator eine geringe Verschiebung des Enantiomerenverhältnisses von e.r. 50:50 (racemisch) zu e.r. 61:39 auf (Abbildung 23, oben).

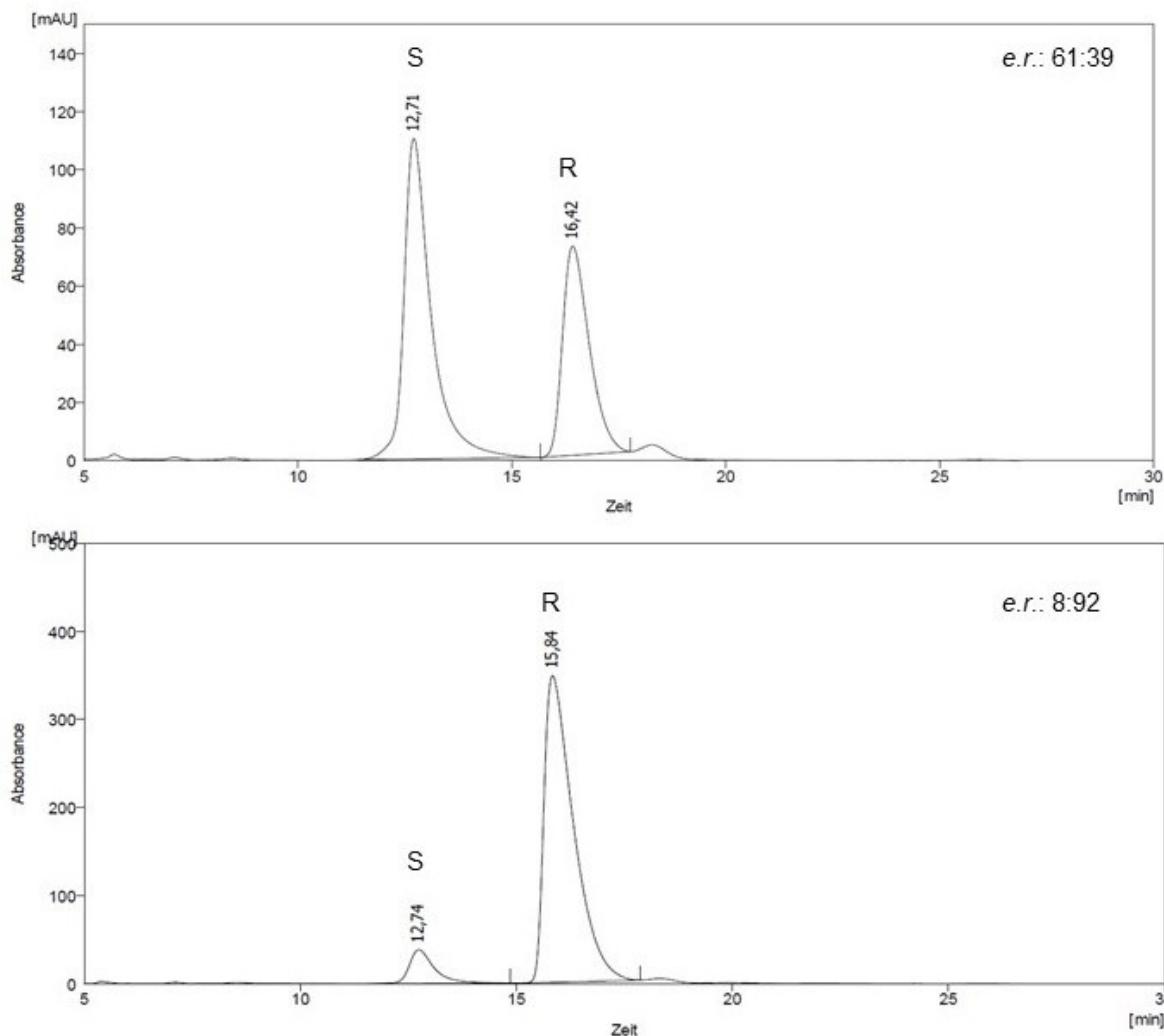


Abbildung 23: Vergleich der HPLC-Chromatogramme des Produktes **112a** mit geringer (oben) und mit ausgeprägter (unten) Anreicherung eines Enantiomers. (Lux Amylose-2-Säule ($5 \mu\text{m}$ 250 x 4.6 mm), 35 °C, 26 bar, 2.0 ml/min, 2-Propanol / n- Heptan (30:70))

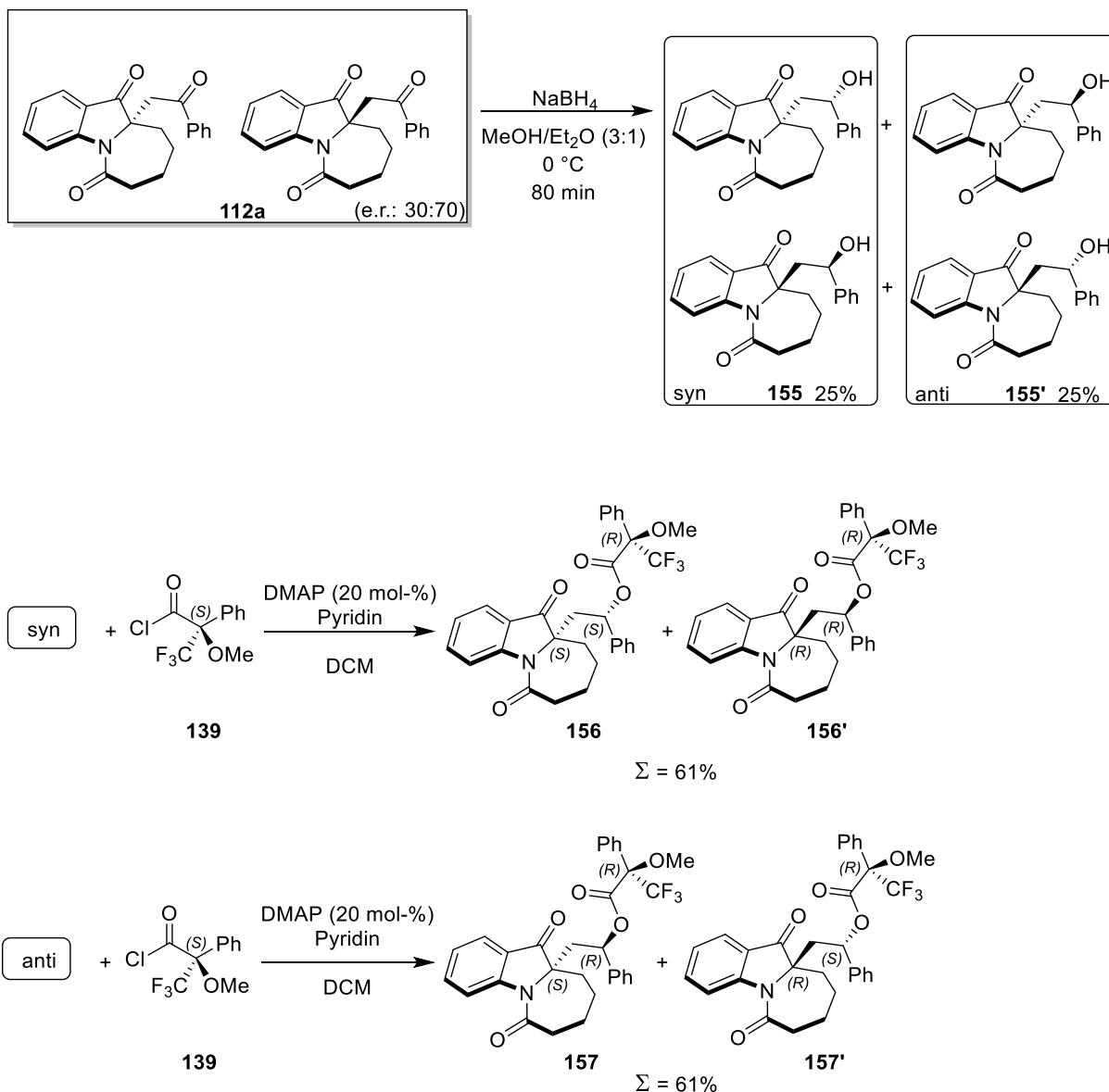
Dieses spricht für einen untergeordneten S_N2 -artigen Reaktionsweg, der simultan abläuft. Es ist anzunehmen, dass durch den Chelateffekt den der Katalysator **137** ausübt, die Fluchtgruppe nur erschwert das Edukt **140** verlassen konnte. Das C,N -Diacyliminiumion **69** war folglich nicht von allen Seiten frei zugänglich. Daraus resultierte, dass das Nucleophil **111a** den Molekül-Komplex aufgrund der Hinderung begünstigt von der Rückseite angriff. Dieses führte zur Walden-Inversion^[87] und das (S)-Produkt wurde gebildet. Auf diese Weise stellte sich eine geringe Anreicherung des (S)-Enantiomers ein. Durch dieses Wissen konnten im HPLC-Chromatogramm die spezifischen Retentionszeiten (RT) der Peaks den entsprechenden Enantiomeren zugeordnet werden (Abbildung 23, oben). Das Enantiomer mit

der größeren Peakfläche eluiert bei einer RT von 12.7 min zuerst. Es handelte sich demgemäß um das (*S*)-Enantiomer, welches vor dem (*R*)-Enantiomer die Säule verlässt. Für die Zuweisung der Konfiguration der enantiomerenangereicherten Verbindung **112a** wurde auch für diese Enantiomerengemisch das HPLC-Chromatogramm betrachtet (Abbildung 23, unten). Durch die RT war eindeutig ersichtlich, dass in diesem Chromatogramm das (*S*)-Enantiomer weniger stark vorhanden ist. Demzufolge wurde bei der enantioselektiven Reaktion bevorzugt das (*R*)-Produkt gebildet.

Die vorgenommene Zuordnung der Konfiguration konnte durch eine theoretische Berechnung des Rotationswertes für das (*R*)-Isomer $[\alpha]_D^{\text{calcd}} = -39^\circ$ erhärtet werden. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit dem experimentell bestimmten Wert für die optische Rotation von $[\alpha]_D^{25} = -15.3^\circ$ (*c* 1.0, Chloroform), lässt darauf schließen, dass es sich bei der enantiomerenangereicherten Probe **112a** (5:95) überwiegend um das (*R*)-Enantiomer handelt.^[88]

3.3.4.1 Versuch der experimentellen Bestimmung der absoluten Konfiguration für die enantiomerenangereicherten Verbindung **112a**

Eine weitere Möglichkeit die Konfiguration des angereichertem Enantiomers der Verbindung **112a** zu ermitteln, besteht in der präparativen Herangehensweise. Hierfür sollte durch das Einbringen einer zusätzlichen Chiralität eine Referenz in das Molekül eingeführt werden. Die Ableitung der Konfiguration des zu bestimmenden chiralen Zentrums wäre auf diese Weise möglich. Vergleichbar zu der Mechanismus Untersuchung in Kapitel 3.3.2.5 wurde für dieses Vorhaben das Mosher-Chlorid **139** verwendet. Damit der Mosher-Ester gebildet werden konnte, musste im ersten Schritt die enantiomerenangereicherte Verbindung **112a** reduziert werden (Schema 78). Die Reduktion mit NaBH₄ führte zu vier Diastereomeren, von denen jeweils zwei Diastereomere *syn*-konfiguriert (**155**) und zwei *anti*-konfiguriert sind (**155'**). Die *syn*- und *anti*-Produkte wurden im nächsten Schritt säulenchromatographisch getrennt. Es folgte die Veresterung mit dem Mosher-Chlorid **139**. Hierfür war es ausreichend entweder die Verbindungen **155** oder **155'** umzusetzen. Für die Charakterisierung benötigte es lediglich die Kristallisation eines der veresterten vier reinen Diastereomere. Zu diesem Zweck mussten zuvor die beiden Diastereomere des Mosher-Esters, **156/156'** bzw. **157/157'** erneut säulenchromatographisch getrennt werden.



Schema 78: Reduktion und anschließende Veresterung der enantiomerenangereicherten Verbindung 112a mit dem Mosherchlorid 139.

Die Verwendung der enantiomerenangereicherten Verbindung **112a** (e.r.: 30:70) als Ausgangsstoff hatte den Vorteil, dass das Enantiomerenverhältnis über die Reaktionen hinweg beibehalten wurde. Folglich lagen auch die Diastereomere nach der Veresterung in diesem Verhältnis vor. Das ¹⁹F-NMR-Spektrum zeigt das Verhältnis der gebildeten Mosher-Ester vor der Trennung (Abbildung 24, oben). Die Integrale der beiden Signale spiegelten deutlich die Anreicherung der Ausgangsverbindung wider. Die spezifischen chemischen Verschiebungen der Diastereomere unterschieden sich klar voneinander und wurden für die Zuordnung der isolierten Verbindung genutzt (Abbildung 24, unten). Es handelte sich hierbei um das Hauptprodukt im Enantiomerenüberschuss. Die *syn* bzw. *anti*-Zuweisung kann erst durch die Kristallisation erfolgen. Diese ist ebenfalls notwendig für die Bestimmung der absoluten Konfiguration. Trotz Verwendung unterschiedlicher Lösemittel als Kristallisierungsmedien sowie

unterschiedlicher Methoden der Kristallisation, konnte kein Kristall des isolierten Mosher-Esters erhalten werden. Die Aufklärung der Konfiguration scheiterte an dieser Stelle.

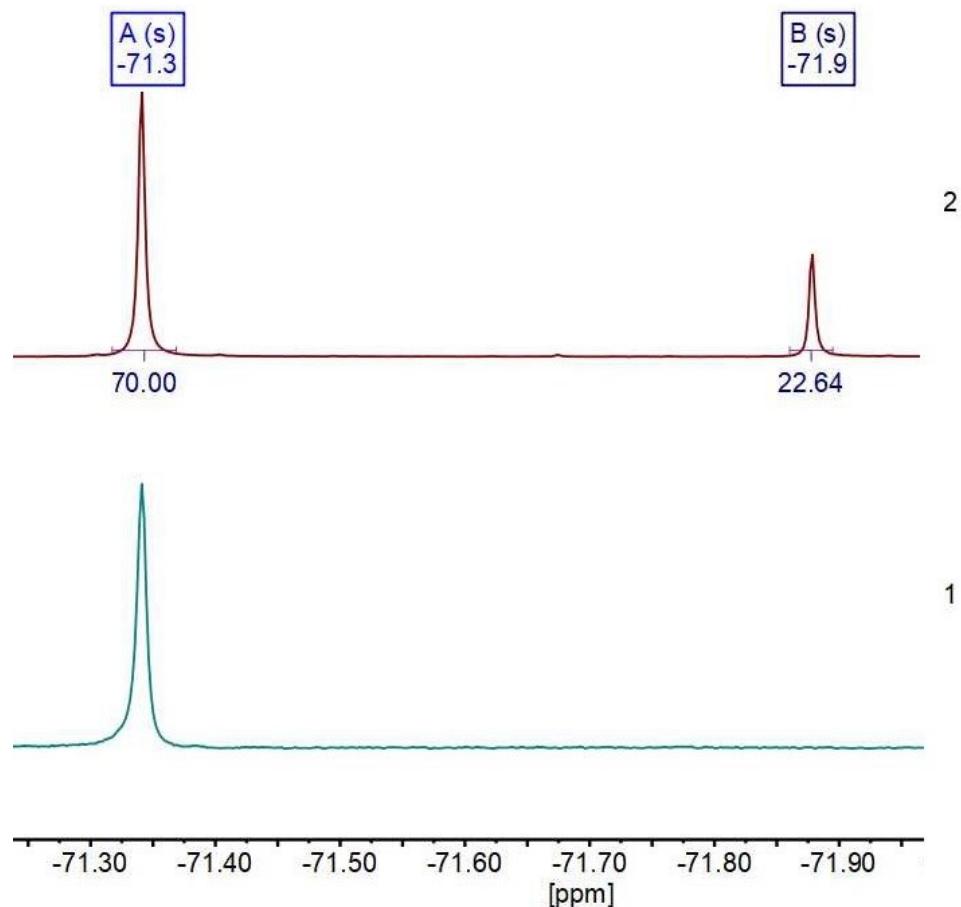


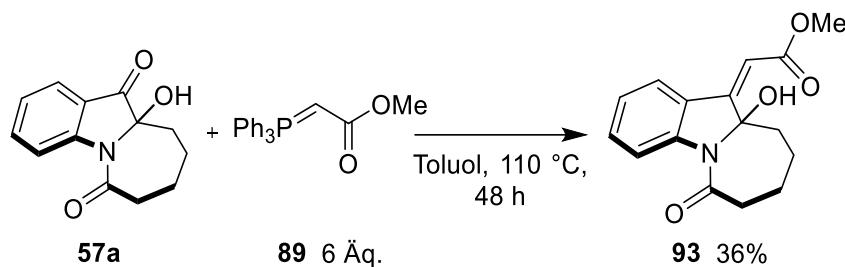
Abbildung 24: ^{19}F -NMR-Spektren des Mosher-Esters **156** bzw. **157**. 2: Spektrum vor der Trennung der Diastereomere. 1: Spektrum des isolierten Diastereomers (CDCl_3 , r.t.; 500 MHz).

4 Zusammenfassung

Diese Arbeit, welche sich mit der Reaktivität von polycyclischen C,N-Diacyliminiumionen befasst, bietet grundlegende Einblicke in eine neue und interessante Verbindungsklasse. Als Zugang zu den Vorläufer-Imminiumionen **56a** und **57a** wurde eine durch sichtbares Licht angetriebene Kaskaden-Photooxygenierung von Tetrahydrocarbazolen und Cyclohepta[b]indolen genutzt. Der Reaktionsmechanismus dieser Photooxygenierung besteht aus einer photochemischen Witkop-Winterfeldt-Typ-Reaktion mit anschließender photooxidativen C,C-Bindungsspaltung. Die Synthese von weiteren Azepinoindolen **56b-c/57b-h** konnte durch diese Photoreaktion ebenfalls ermöglicht werden.

Zum besseren Verständnis der C,N-Diacyliminiumionen-Vorläufer wurde die Verbindung **57a** mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Die Experimente ergaben, dass das Tautomeriegleichgewicht des Halbaminals **57a** vollends auf der Seite der ringgeschlossenen Form liegt. Zusätzlich wurde mit Hilfe dieser Analysemethode versucht den ionischen Charakter des Vorläufer-Moleküls **57a** abzubilden. Dieses gelang jedoch nicht, da eine Eliminierung zum korrespondierenden Enon erfolgte. Die Folgereaktion zum Enon **94** verlief zu schnell, als dass das Ion **69** als Intermediat detektiert werden konnte.

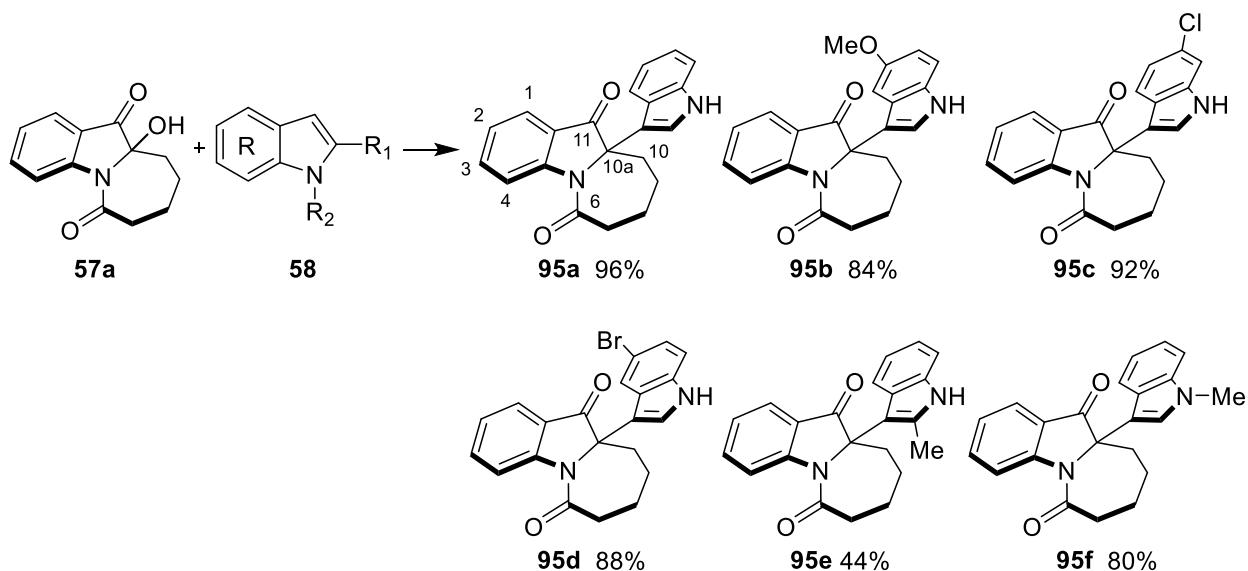
Um die angestrebten Carbofunktionalisierungen des C,N-Diacyliminiumions **69** durchzuführen, war es zum Teil notwendig die Abgangsgruppe des Vorläufer-Moleküls **57a** zu variieren. Hierfür wurde die Acetylierung zum Produkt **104a** gewählt. Für die Alkenylierungsversuche mit dem Wittig-Reagenz **89** wurde jedoch das Edukt **57a** verwendet. Die Wittig-Reaktion lieferte nicht das gewünschte Produkt **92**, sondern führte zu einer Carbonyl-Olefinierung des Ketons am Fünfring mit einer Ausbeute von 36% (Schema 79).



Schema 79: Wittig-Reaktion zum olefinierten Produkt **93**.

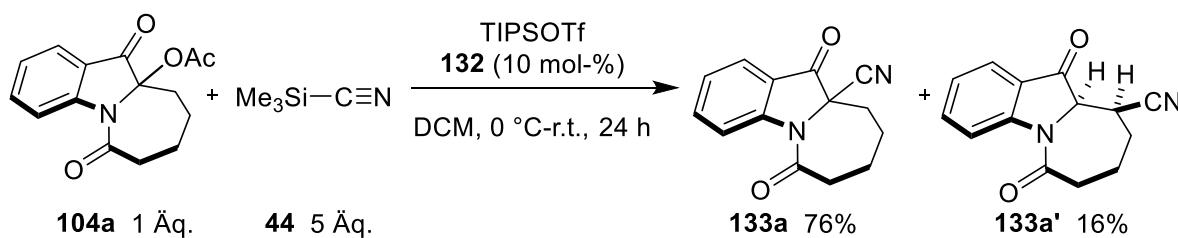
Erfolgreicher waren die säurekatalysierten Reaktionen. Hierfür wurden sowohl Brønsted- als auch Lewis-Säuren genutzt. Unter Brønsted-sauren Bedingungen mittels DPP-Triflimid **97a** war es möglich, eine S_N1-Reaktion mit Indol zu realisieren. Das resultierende Friedel-Crafts-Produkt wurde mit einer Ausbeute von 96% isoliert. Die Übertragung dieser Reaktion auf Indol-Derivate lieferte überwiegend sehr gute Ergebnisse (Schema 80). Gleichwohl war es nicht

möglich, durch Verwendung von chiralen Phosphorsäuren, die Reaktion enantioselektiv durchzuführen.



Schema 80: Anwendungsbereich der S_N1 -Reaktion der Verbindung **57a** mit Indol-Derivaten.

Die Lewis-sauer-katalysierte Reaktion unter Einsatz von TIPSOTf **132** ermöglichte eine Strecker-Reaktion mit TMSCN. Hierfür konnte die acetylierte Verbindung **104a** als Edukt verwendet werden. Die optimierte Reaktion lieferte das α -Aminonitril **133a** in einer Ausbeute von 76% sowie das 1,4-Addukt **133a'** mit einer Ausbeute von 16% (Schema 81). Auch der erschlossene Anwendungsbereich dieser Funktionalisierungsreaktion mit acht weiteren Derivaten wies sehr gute Ausbeuten auf (Abbildung 25). Eine weitere Reaktion, die mittels TIPSOTf **132** realisiert und dann auf $Yb(OTf)_3$ **138** sowie $Sc(OTf)_3$ **137** übertragen werden konnte, ist die Carbofunktionalisierung mit Silylenolethern **111**. Optimiert wurde die Reaktion für das acetylierte Edukt **104a** mit 1-Phenyl-1-trimethylsiloxy-ethylen (**111a**). Die racemischen Mukaiyama-Mannich-Produkte wurden in Ausbeuten von 88% (TIPSOTf), 83% ($Yb(OTf)_3$) und 80% ($Sc(OTf)_3$) isoliert (Schema 82). Weitere verwandte β -Aminoketone konnten ebenfalls mit sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden (Abbildung 26).



Schema 81: Optimierte Strecker-Reaktion der Verbindung **104a** mit TMSCN **44**.

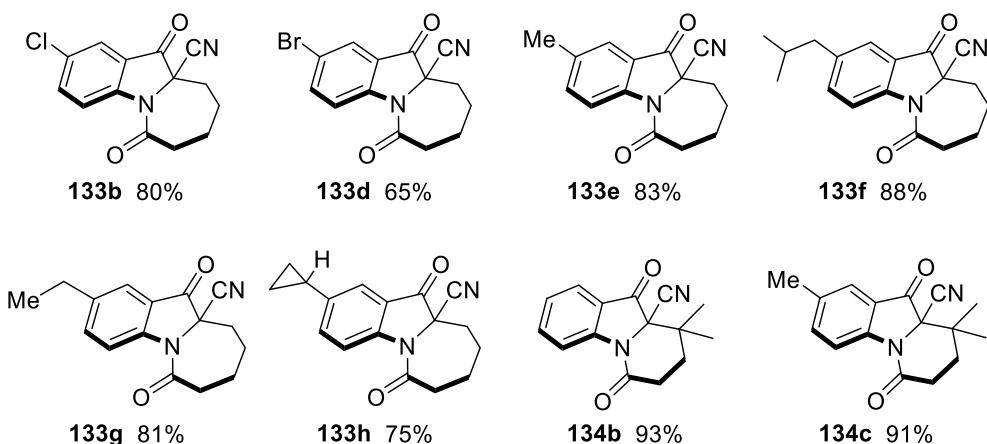
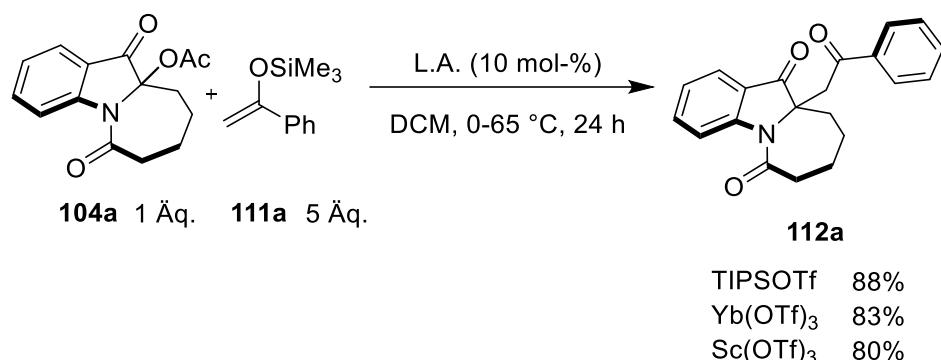


Abbildung 25: Anwendungsbereich für die optimierte Strecker-Reaktion.



Schema 82: Optimierte Mukaiyama-Mannich-Reaktion des Acetats **104a** mit dem Silylenolether **111a** für verschiedene Lewis-Säuren.

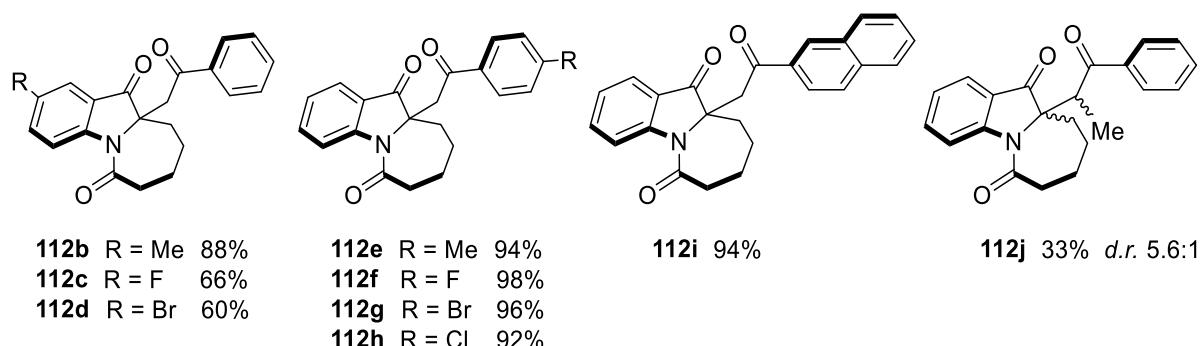
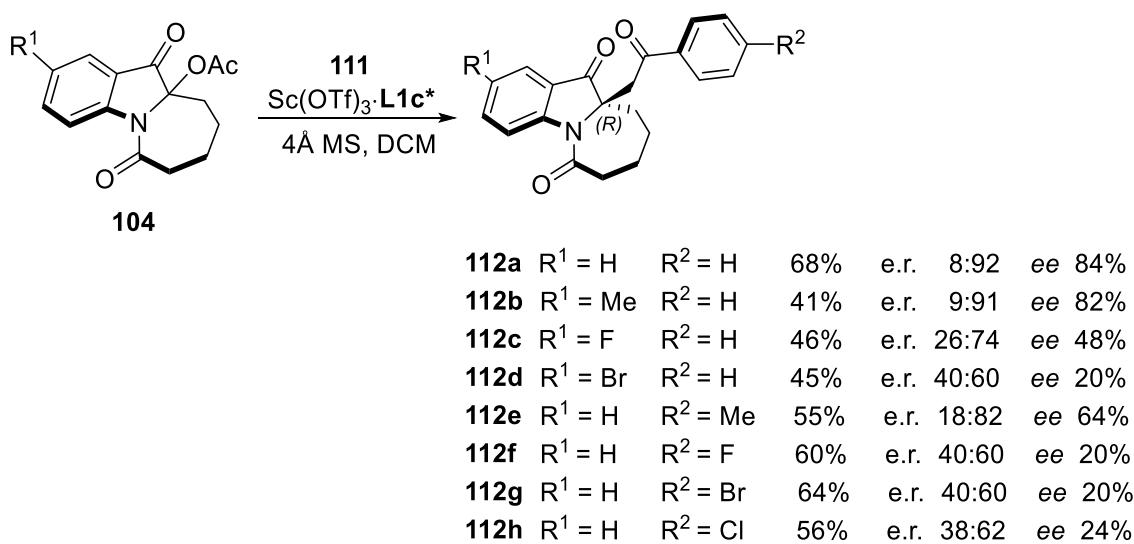


Abbildung 26: Übersicht des Anwendungsbereiches der racemischen Mukaiyama-Mannich-Reaktion unter Verwendung von TIPSOTf **132**.

Die Möglichkeit, Sc(OTf)₃ **137** als Katalysator für die Carbofunktionalisierung von **104a** mit Silylenethern einzusetzen, war von großer Bedeutung. Auf diese Weise konnte eine enantioselektive Reaktion basierend auf chiralen Scandium-Komplexen entwickelt werden. Für die Komplexbildung des Scandiums wurde ein chiraler Ligand benötigt. Ein Vergleich

möglicher Liganden ergab, dass für die vorliegende Reaktion der Ligand **L1c**, ein PyBOX-Derivat, die beste Selektivität zeigte. Das S_N1-Produkt **112a** wurde mit dem Liganden **L1c** bei einer Katalysator-Liganden-Komplex Zugabe von 30 mol-% mit einem Enantiomerenverhältnis von 5:95 erhalten. Die Ausbeute betrug 88%. Bei der im Überschuss gebildeten Konfiguration handelte es sich um das (*R*)-Produkt. Diese Zuordnung beruht auf der Untersuchung zum Reaktionsmechanismus, die für die betrachtete Reaktion unter racemischen Bedingungen durchgeführt wurde. Es konnte nachgewiesen werden, dass es sich bei der Carbofunktionalisierung von **104a** mit dem Silylenolether **111a** unter Nutzung des TIPSOTf **132** um einen S_N1-Mechanismus handelte. Wurde hingegen Sc(OTf)₃ **137** als Katalysator verwendet, lief neben der S_N1-Reaktion simultan untergeordnet ein S_N2-artiger Mechanismus ab. Dieses zeigte sich durch eine geringe Anreicherung des (*S*)-Produktes von 22% im Chromatogramm der chiralen HPLC-Messung. Die Retentionszeit des (*S*)-Produktes konnte wiederum genutzt werden, um das Chromatogramm der enantioselektiven Synthese auszuwerten. Der Vergleich ergab, dass der Enantiomerenüberschuss auf der Seite des (*R*)-Produktes lag. Zur Bekräftigung dieser Zuordnung wurde der Drehwert des enantiomerenreinen (*R*)-Produktes **112a** theoretisch berechnet. Dieser theoretisch ermittelte Wert passt hinreichend genau zum praktisch gemessenen Drehwert der enantiomerenangereicherten Probe **112a** mit einem ee von 90%. Zusätzlich wurden Bemühungen unternommen, die Konfiguration mittels CD-Spektroskopie zu bestätigen. Dies war jedoch nicht erfolgreich. Die Übertragung der optimierten enantioselektiven Synthese auf weitere Derivate gelang mit gutem Erfolg (Schema 83), wobei es allerdings zu einer unerwarteten Streuung bei den Enantiomerenüberschüssen kam – dies ist ein Ansatzpunkt für zukünftige Untersuchungen.



Schema 83: Übersicht des Anwendungsbereiches für die enantioselektive Mukaiyama-Mannich-Reaktion.

5 Ausblick

Die *C,N*-Diacyliminiumionen bilden eine interessante Verbindungsklasse, die in vielerlei Hinsicht noch fortführend untersucht werden sollte. Der Zugang zu weiteren Iminiumionen dieser Klasse wäre von Bedeutung, damit mehr Informationen über ihre Reaktivität und ihren Einsatzbereich gesammelt werden können. Aber auch die in dieser Arbeit betrachteten Reaktionen bieten noch Raum für weitere Untersuchungen. Es wäre interessant, die enantioselektive Synthese mit den Scandium-Komplexen weiter zu verfolgen und den bis jetzt noch kleinen Anwendungsbereich auszubauen. Eventuell könnten weitere Nucleophile für die Reaktion erschlossen werden. Nach der Nucleophilie-Skala von Herbert Mayr *et al.* wären rein theoretisch Stannane, Azulene oder 1-Methylpyrrole einsetzbar.^[70] Des Weiteren wäre ein zusätzlicher Versuch bezüglich der enantioselektiven Synthese mit chiralen Phosphorsäuren denkbar. Antilla *et al.* konnten zeigen, dass Benzyl-geschützte Indole in einer vergleichbaren Reaktion eine deutlich bessere Enantioselektivität als die ungeschützte Indol-Derivate aufwiesen.^[62] Eine Überprüfung, ob diese Beobachtung auch auf die Reaktion von **57a** mit Indol übertragen werden kann, scheint lohnenswert. Darüber hinaus würde sich möglicherweise auch eine nähere Betrachtung der Friedel-Crafts-Produkte **95** lohnen. Die Produkte weisen eine strukturelle Verwandtschaft mit dem *Isatisin A* (**158**) auf (Abbildung 27).

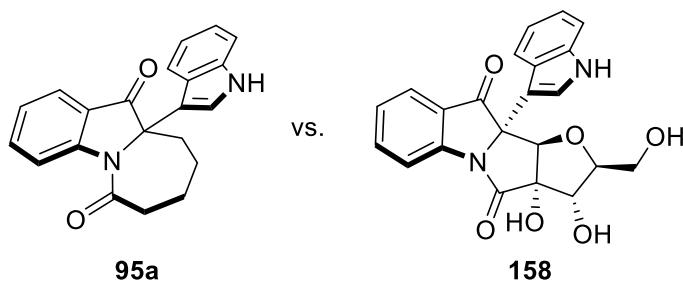
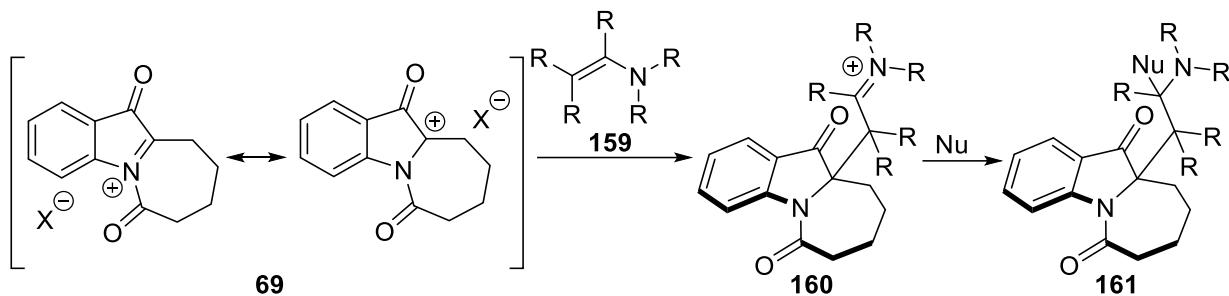


Abbildung 27: Gegenüberstellung des Friedel-Crafts-Produkt **95a** mit dem (+)-*Isatisin A* (**158**).

Dieser Wirkstoff kann aus den Blättern der Pflanze *Isatis indigotica* isoliert werden. Er kommt in der traditionellen Chinesischen Medizin zum Einsatz um virale Krankheiten wie Grippe, Mumps und Hepatitis zu behandeln. Studien aus dem Jahre 2007 von Chen *et al.* konnten außerdem belegen, dass 9 α ,13 α -Dihydroxyisopropylidenlisatisine A eine moderate anti-HIV-1 Wirkung aufweist.^[89] Eine potenzielle Wirkung von **95a** ist somit nicht ausgeschlossen und sollte in einer medizinischen Testung überprüft werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Furanose-Einheit des *Isatisin A* für dessen Wirkungsweise essenziell ist. Soll eine biologische Aktivität der neu erschlossenen Bisindol-Motive **95** angestrebt werden, könnte es vonnöten sein diese zuvor weiter zu funktionalisieren. Um eine Wechselwirkung mit dem Wirt zu erzielen, müssten die Verbindungen **95** vorzugsweise mit einer Zucker-Einheit oder einer Lipidkette ausgestattet werden.

Eine weitere nützliche Möglichkeit für das Erschließen von neuen Verbindungen liefert möglicherweise die Ein-Topf Drei-Komponenten-Kupplungsreaktion. Hierbei würde das C,N-Diacyliminiumion **69** mit einem Enamin **159** zu einem neuen kationischen Intermediat **160** umgesetzt werden. Dieses Kation geht anschließend die Reaktion mit dem Nucleophil ein (Schema 84).^[3,32] Hierfür könnten neben den Silicium-basierten Nucleophilen eventuell auch Arene eingesetzt werden, die zuvor nur sehr limitiert genutzt werden konnten.



Schema 84: Mögliche Drei-Komponenten-Kupplungsreaktion mit dem Ion **69**.

Zusätzlich wurden in dieser Arbeit drei Strukturmotive erschlossen, die für Cyclisierungsreaktionen nutzbar wären (Abbildung 28). Es handelt sich hierbei um das Enon **94**, das Reaktionsprodukt **93**, welches durch die Wittig-Reaktion entstanden ist, sowie die Bisindol-Spezies **131**. Damit die Verbindungen **93** und **131** als Edukte in einer Diels-Alder-Reaktion in Frage kommen, müssten die Ausbeuten der Substanzen jedoch deutlich erhöht werden.

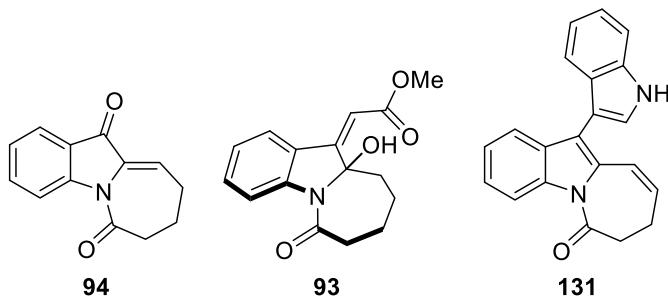


Abbildung 28: Mögliche Molekülmotive für eine Cyclisierungsreaktion.

Abschließend könnte eventuell für das 10a-Trimethylsilyloxyazepinoindol-dion **101**, welches in hohen Ausbeuten isolierbar ist, eine Anwendung gefunden werden. Beispielsweise könnte die Trimethylsilylgruppe der Verbindung **101**, analog zu Vorarbeiten von Speckamp *et al.*, als Fluchtgruppe genutzt werden. Eine Reaktion mit Cyclopent-2-en-1-yltrimethylsilan unter Verwendung von TMSOTf könnte wahrscheinlich auf diese Weise ermöglicht werden.^[13]

6 Anhang - Experimenteller Teil

6.1 Material und Methoden

Die Ausgangsverbindungen für die Reaktionen wurden, soweit es möglich war, kommerziell erworben und in der gelieferten Qualität verwendet. Hierbei wurde auf folgende Hersteller zurückgegriffen: *ABCR, Chempur, Fisher, Merk (S-A), Sigmar-Aldrich, TCI, Th. Geyer (J&K; Alfa Aesa), VWR*. Sofern Chemikalien in Laborbeständen vorhanden waren, wurden diese verwendet. Die trockenen Lösemittel für die Reaktionen wurden vom Hersteller *Acros Organics* in Septumflaschen und die NMR-Lösemittel von *Deutero (Th. Geyer)* bezogen. Dem deuterierten Chloroform wurde pro Flasche eine gehäufte Spatelspitze Caesiumcarbonat beigefügt, um dieses zu neutralisieren und vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Lösemittel für Extraktionen und Säulenchromatographie wurden in technischer Qualität erhalten und vor Verwendung durch Destillation am Rotationsverdampfer aufgereinigt. Für die Chromatografie an der HPLC wurden *HPLC grade*-Lösemittel von *Fischer*, welche vor der Benutzung im Ultraschallbecken entgast wurden, eingesetzt. Bei den verwendeten Glasgeräten handelt es sich um Standard-Glasapparaturen sowie zwei Sorten von Reaktionsrohren. Die kleineren 10 ml Röhrchen (Mikrowellenröhrchen) können bei der Firma *CEM* erworben werden. Die größeren Reaktionsrohre wurden in der Glasbläserei angefertigt und haben einen Durchmesser von $\varnothing = 3.0$ cm sowie eine Länge von 15 cm. Sie sind mit dem Schliff NS29/32 versehen. Als Reaktionsgase wurden Argon als Inertgas und Sauerstoff von *Linde* als Reaktionspartner eingesetzt. Der Sauerstoff wurde dabei aus einem Ballon über eine Nadel in die Reaktionsgefäß geleitet. Als Lichtquelle für die Photoreaktionen wurden die Leuchtstoffröhren Dulux L Blue von *Osram* (2G11-Sockel, Lichtfarbe 71, 18W/0.37 A, $I_v = 7800$ cd, $\Phi = 356$ lm, $\lambda_{max} = 450 \pm 50$ nm) verwendet, die sich beidseitig im Photoreaktor befinden (Abbildung 29).

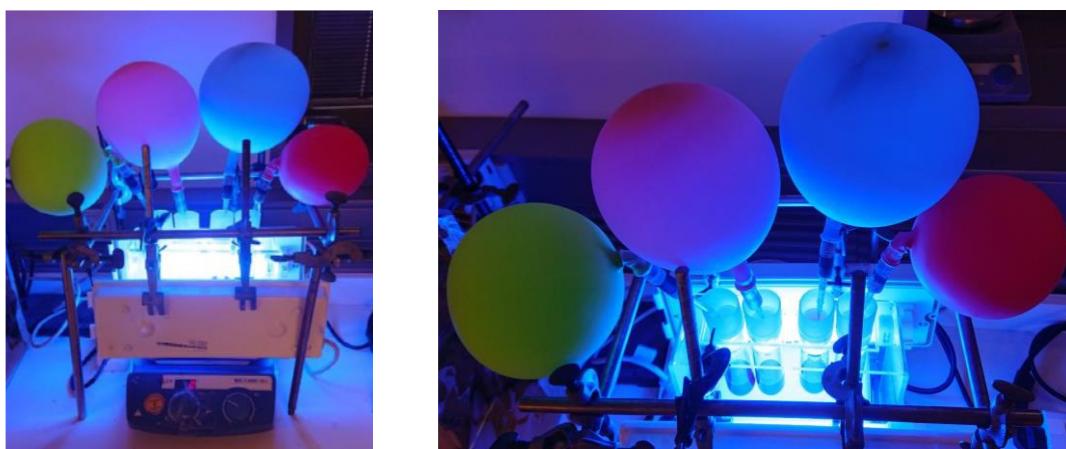


Abbildung 29: Aufbau des Photoreaktors für die Photooxygenierung. Beleuchtet werden die großen Reaktionsrohre, welche mit Sauerstoffballons bestückt sind, mit 2 Dulux L Blue Lampen von Osram. (Fotos: © M. Brasholz)

6.1.1 Chromatographie

Dünnschichtchromatografie (DC)

Bei den DC-Platten, die für die Dünnschichtchromatographie verwendet wurden, handelt es sich um mit Kieselgel-beschichtete Aluminiumfolien, welche mit einem Fluoreszenzindikator versetzt sind (ALUGRAM Xtra SIL G/UV254; Schichtdicke 0.2 mm). Die Platten wurden von der Firma *Merck* bezogen und auf eine Höhe von 6.5 cm zugeschnitten. Für die Detektion der Substanzen wurde eine UV-Lampe mit den Wellenlängen 254 nm und 365 nm verwendet. Zur Bestimmung der R_f -Werte wurde der Boden der DC-Kammer mit einer Füllhöhe von ca. 0.8 cm mit Laufmittel bedeckt und eine Kammersättigung abgewartet.

Säulenchromatographie

Für die Säulenchromatographie wurden Glassäulen mit unterschiedlich großem Durchmesser verwendet. Die Breite der Glassäule sowie die Füllhöhe der stationären Phase wurde anhand der Menge an zu reinigender Substanz gewählt (ungefährer Richtwert: 5-30 mg: $\varnothing = 1.5$ cm, 50-300 mg: $\varnothing = 2$ cm, 300-700 mg: $\varnothing = 2.5$ cm, >700 mg: $\varnothing = 5$ cm). Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (230–400 mesh ASTM, Korngröße 0.040–0.063 nm) von *Mechery-Nagel* verwendet.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Bei der HPLC-Anlage handelte es sich um das Gerät *Azura* von *KNAUER*. Verwendet wurde es mit der Software *ClarityChrom 7.4.1*. Als stationäre Phase wurde die chirale Lux Amylose-2-Säule (5 µm 250 x 4.6 mm), bei einer Temperatur von 35 °C und einem Druck von 26 bar verwendet. Das injizierte Probenvolumen von 10 µl wurde mit einer Flussrate von 2.0 ml über die Säule gegeben. Als mobile Phase kamen 2-Propanol / *n*-Heptan (30:70) zum Einsatz. Die Proben wurden mit einem Dioidenarray-Detektor (DAD) 2.1L bei einer Wellenlänge von 295 nm erfasst.

6.1.2 Geräte der Instrumentellen Analytik

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die Proben wurden für die NMR-Spektroskopie, wenn nicht anders angegeben in deuteriertem Lösemittel gelöst und bei Raumtemperatur analysiert. Die Aufnahme des Spektrums erfolgte in der Abteilung für NMR an der Universität Rostock. Hierfür kamen folgende Geräte des Herstellers *Bruker* zum Einsatz:

- AVANCE 500 NEO (Resonanzen: ^1H : 500 MHz, ^{13}C : 126 MHz, ^{19}F : 471 MHz)
- AVANCE 300 III (Resonanzen: ^1H : 300 MHz, ^{13}C : 100 MHz, ^{19}F : 282 MHz, ^{31}P : 121 MHz)
- AVANCE 250 II (Resonanzen: ^1H : 250 MHz, ^{13}C : 63 MHz)

Die Spektren wurden auf die chemische Verschiebung (δ) der Signale der verwendeten Lösemittel kalibriert:

^1H -NMR:

- Aceton- d_6 (δ = 2.04 ppm)
- Acetonitril- d_3 (δ = 1.93 ppm)
- Benzol- d_6 (δ = 7.15 ppm)
- Chloroform- d (δ = 7.26 ppm)
- D₂O (δ = 4.67 ppm)
- DCM- d_2 (δ = 5.32 ppm)
- Dimethylsulfoxid- d_6 (δ = 2.49 ppm)
- Methanol- d_4 (δ = 3.30 ppm)
- *N,N*-Dimethylformamide- d_7 (δ = 2.74/2.91 ppm)

^{13}C -NMR:

- Chloroform- d (δ = 77.0 ppm)

Die Zuordnungen der ^1H - und ^{13}C -NMR Signale der Proben wurde basierend auf 2D-NMR-Korrelationsspektren (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) vorgenommen und in *parts per million* (ppm) angegeben. Dabei sind die Multiplizitäten wie folgt bezeichnet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett) und m (Multiplett). Die Kopplungskonstante (J) ist in Hertz (Hz) aufgeführt. Zur Auswertung der Spektren wurde die Software *MestReNova* Version 12 verwendet.

Massenspektrometrie (MS)

Die hochauflösten Massenspektren (HRMS = high resolution mass spectrometry) wurden von der Analytik Abteilung des *Leibniz-Institut für Katalyse* in Rostock an zwei Geräten durchgeführt. Am MS Instrument *Agilent 1200/6210* wurde das Spektrum mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) aufgenommen, dessen Detektion mittels *Time-of-Flight* (TOF) erfolgte. Beim anderen Gerät handelte es sich um *Thermo Electron Finnigan MAT 95-XP*, dessen Ionisation mit Hilfe von Elektronenstoß-ionisation (EI) stattfindet. Die angegebenen Masse-zu-Ladungs-Verhältnisse (m/z) der Ionen spiegeln die Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit wider.

Infrarot-Spektroskopie (IR)

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Spektrometer der Typbezeichnung *Nicolet 380 FT-IR* der Firma *Thermo Fisher Scientific*. Die Angabe der Wellenzahl ($\tilde{\nu}$) erfolgt in cm^{-1} .

Schmelzpunkt (Smp.)

Die Bestimmung des Schmelzpunktes erfolgte am Schmelzpunkttschiffchen *FP82HT* des Herstellers *Mettler Toledo*.

Drehwertbestimmung

Der spezifische Drehwert [α] einer Probe wurde mit einem Gyromat-HP Polarimeter der Firma *Anton Paar OptoTec* bei 598 nm gemessen. Als Lösemittel wurde Chloroform verwendet. Die Länge der Küvette betrug 2 cm. Der Winkel wird in Grad [°] angeben.

Einkristalldiffraktometrie

Die Aufbereitung und Vermessung der Einkristalle erfolgte in der Abteilung für Röntgenstrukturanalytik der Universität Rostock. Die Selektion der Kristalle erfolgte unter polarisationsoptischer Kontrolle an Mikroskopen der Hersteller *Olympus* und *Zeiss*. Die anschließende Präparation des Kristalls erfolgte bei Raumtemperatur an Luft oder wenn vorgenötigt unter Luftausschluss durch Verwendung von Inertöl (Perfluoropolyether *Fomblin YR-1800* (AlfaAesar)). Zur anschließenden Vermessung, welche standardmäßig bei -150 °C durchgeführt wurde, konnte auf zwei Einkristalldiffraktometer der Firma *Bruker-AXS* zurückgegriffen werden. Hierbei handelte es sich um das *Apex Kappa-II* CCD-Diffraktometer

sowie das Gerät *D8 QUEST*. Ersteres ist mit einem 4-Kreis-Goniometer in Kappa Geometrie ausgestattet. Als Strahlungsquelle wurde eine 3 kW-feinfokussierende-sealed-tube-Molybdän Anode mit Graphitmonochromator und als Flächendetektor wird der *Apex-II CCD* verwendet. Die Kühlung des Systems wurde mit einer *700-Series-Cryostream-Cooler* Tieftemperatureinheit des Herstellers *Oxford Cryosystems* sichergestellt. Auch das *D8 QUEST* ist mit einem 4-Kreis-Goniometer in Kappa Geometrie versehen. Für die Strahlungsquelle wurde eine mikro-fokussierenden $1\mu\text{S}$ -Molybdän-Anode und ein Triumph-Monochromator benutzt. Gekühlt wurde mit der Tieftemperatureinheit *Oxford-Cryostream 800* ebenfalls von *Oxford Cryosystems*. Die anschließende Aufarbeitung der Daten wurde von Dr. Alexander Villinger durchgeführt. Die Visualisierung erfolgte im Programm *Mercury 3.8*. Die kristallographischen Daten sind in Kapitel 6.3 zu finden.

6.2 Versuchsvorschriften und analytische Daten

6.2.1 Namensgebung der synthetisierten Substanzen

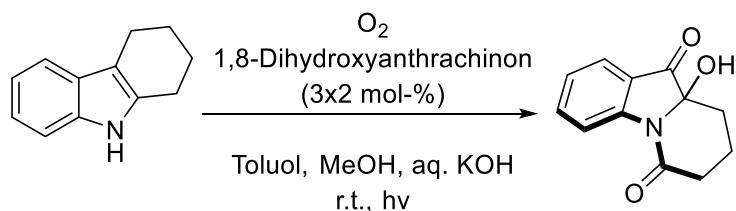
Die Bezeichnungsweise der Verbindungen entspricht den Empfehlungen der *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC).

6.2.2 Synthese der Tetrahydrocarbazole **54** und Cyclohepta[*b*]indole **55**

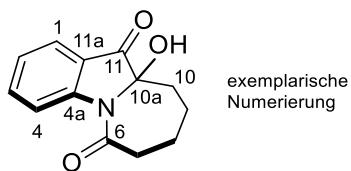
Die Synthese der Substrate **54b-c/55b-e** erfolgte mittels Fischer-Indol-Synthese Cycloheptanon (**83**) und 4,4-Dimethylcyclohexanon (**84**) mit den entsprechenden Arylhydrazinen^[49–52] und war Teil der Promotionsarbeit von M.Sc. Mario Frahm.^[33,48]

6.2.3 Synthese der Halbaminalverbindungen (**56/57**)

Die Synthesen der Halbaminalverbindungen wurden mit Ausnahme von der nachfolgenden Ansatzvergrößerung der Verbindung **57a** von Mario Frahm im Zuge seiner Promotionsarbeit übernommen.^[33,48]



10a-Hydroxy-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (57a)



5,6,7,8,9,10-Hexahydrocyclohepta[b]indole (378.2 mg, 2.04 mmol) werden in Toluol gelöst (14 ml). Die Lösung wird anschließend gleichmäßig auf vier große Reaktionsrohre ($\varnothing = 3.0$ cm, Länge: 15 cm) aufgeteilt. Zu jedem Reaktionsrohr werden 1,8-Dihydroxyanthrachinon (2.4 mg, 10 μmol , 2 mol-%), MeOH (10 ml) sowie 1 M KOH (aq., 4.00 ml) gegeben. Die Reaktionsgefäße werden anschließend mit einem Septum verschlossen und mit einem O₂-Ballon versehen (Septum mit Nadel durchstochen). Es erfolgt die Bestrahlung der Proben unter Verwendung von zwei Osram Dulux Blue-Lampen im Leuchtstoffröhrenreaktor (Aufbau s. Kapitel 6.1) für 5 h bei Raumtemperatur, wobei die Reaktion gut durchmischt wird. Nach Ablauf der Zeit erfolgt eine erneute Zugabe von 1,8-Dihydroxyanthrachinon (2.4 mg, 10 μmol , 2 mol-%) in jedes Reaktionsgefäß. Anschließend wird die Bestrahlung bei stetigem Rühren fortgesetzt, bis nach weiteren 5 h die Dritte und letzte Zugabe des Sensibilisators: 1,8-Dihydroxyanthrachinon (2.4 mg, 10 μmol , 2 mol-%) stattfindet. Die Reaktion wird für abermalige 5 h fortgesetzt und nach einer Gesamtreaktionszeit von 15 h beendet. Nach Reaktionsabschluss wird in jedes Reaktionsrohr H₂O (ca. 10 ml) und 1 M HCl (4.00 ml) gegeben. Die Reaktionslösungen werden vereint und in einen Scheidetrichter überführt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit DCM (4×) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter verminderter Druck zur Trockene eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/Ethylacetat (3:1)), wird das Produkt in einer Ausbeute von 54% erhalten.

R_f = 0.22 (Kieselgel, Hep/EtOAc 3:1), **Smp.** = 147 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.65 (dd, *J* = 1.2, 7.4 Hz, 1 H, 1-H), 7.60 (dt, *J* = 1.2, 7.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.27 (br. s, 1 H, OH), 3.14 (dt, *J* = 1.8, 13.7 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.53 (dd, *J* = 7.3, 14.1 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.21-2.26 (m, 1 H, 10-H^b), 2.18 (tq, *J* = 3.3, 13.5 Hz, 1 H, 9-H^b), 2.00-1.92 (m, 1 H, 8-H^b), 1.89-1.82 (m, 1 H, 9-H^a), 1.56 (dq, *J* = 2.4, 13.7 Hz, 1 H, 8-H^a), 1.45 (dt, *J* = 3.7, 13.7 Hz, 1 H, 10-H^a) ppm.

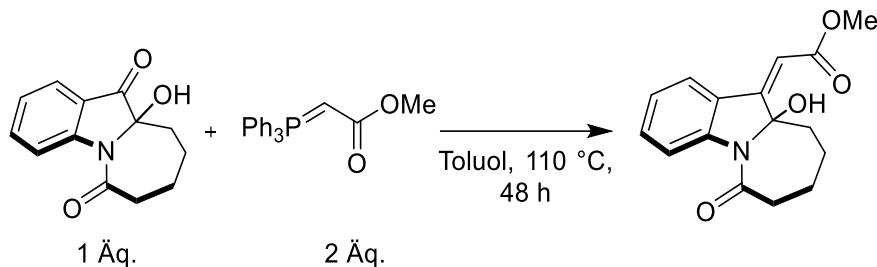
¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD) δ = 200.6 (s, C-11), 176.3 (s, C-6), 153.0 (s, C-4a), 139.0 (d, C-3), 125.6 (d, C-2), 125.2 (d, C-1), 122.2 (s, C-11a), 119.5 (d, C-4), 90.0 (s, C-10a), 39.2 (t, C-7), 35.8 (t, C-10), 25.2 (t, C-8), 24.1 (t, C-9) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3300, 2930, 2865, 1725, 1645, 1460, 1380, 1075, 910, 760 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₁₄NO₃⁺ [M+H]⁺: 232.0968, gefunden: 232.0963.

6.2.4 Synthese des Wittig-Produktes **93**

Methyl-2-(10a-hydroxy-6-oxo-6,7,8,9,10,10a-hexahydro-11H-azepino[1,2-a]indol-11-ylidene)acetat (93)



In einem 10 ml Mikrowellenröhren mit Bördelkappe werden das Halbaminal **57a** (1 Äq., 57.7 mg, 250 µmol) sowie das (Methoxycarbonylmethylen)triphenylphosphorane (1 Äq., 167.2 mg, 500 µmol) in 3 ml Toluol suspendiert. Das Röhrchen wird mit der Bördelkappe verschlossen und das Reaktionsgemisch mittels einer Kanüle durch die Freeze-Pump-Thaw Methode entgast (3 Cyclen, Einführung von Argon). Anschließend wird auf 110 °C für 48 h erhitzt (Ölbad). Nach Ende der Reaktionszeit wird auf r.t. abgekühlt und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Heptan 1:3) wird die Verbindung **93** (oranger Feststoff, 24.7 mg) in einer Ausbeute von 36% erhalten.

R_f = 0.27 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5), **Smp.** = 96-129 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.71 (dd, *J* = 8.1 1.2 Hz, 1 H, 4-H), 8.24 (ddd, *J* = 8.4, 1.1, 0.6 Hz, 1 H, 1-H), 7.37 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.13-7.04 (m, 1 H, 3-H), 5.96 (s, 1 H, 1'-H), 4.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, OH), 3.72 (s, 3 H, OMe), 3.08 (dt, *J* = 13.9, 1.9 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.34 (dd, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.24-2.07 (m, 1 H, 9-H^b), 1.97 (dt, *J* = 14.0, 3.9 Hz, 1 H, 10-H^b), 1.91-1.79 (m, 1 H, 8-H^b), 1.72-1.61 (m, 1 H, 9-H^a), 1.61-1.53 (m, 1 H, 10-H^a) 1.59-1.43 (m, 1 H, 8-H^a) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 174.9 (s, C-6), 167.0 (s, C-2'), 158.5 (s, C-11), 144.7 (s, C-4a), 133.3 (d, C-2), 128.3 (d, C-4), 123.8 (d, C-3), 122.1 (s, C-11a), 116.8(d, C-1), 111.7 (d, C-1'), 94.1 (s, C-10a), 51.6 (q, OMe), 41.0 (t, C-10), 38.0 (t, C-7), 24.2 (t, C-8), 23.9 (t, C-9) ppm.

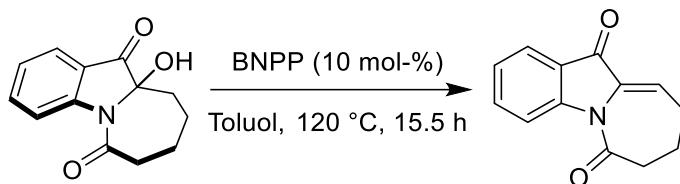
IR: $\tilde{\nu}$ = 3404, 2940, 1712, 1655, 1622, 1463, 1356, 1164, 1080, 859, 754, 554 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₆H₁₈NO₄⁺ [M+H]⁺: 288.1236, gefunden: 288.1242.

6.2.5 Synthese des Enons **94**

Das Enon **94** trat in mehreren Reaktionen als Nebenprodukt auf. Nachfolgend ist die gezielte Synthese des Eliminierungsproduktes dargestellt.

8,9-Dihydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (94)



In einem 10 ml Mikrowellenröhren mit Bördelkappe werden das Halbaminal **57a** (1 Äq., 57.8 mg, 250 µmol) in 2 ml Toluol gelöst bevor die Zugabe von Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat (10 mol-%, 8.4 mg, 25 µmol) erfolgt. Das Röhrchen wird mit der Bördelkappe verschlossen und das Reaktionsgemisch mittels einer Kanüle durch die Freeze-Pump-Thaw Methode entgast (3 Cyclen, Einführung von Argon). Anschließend wird auf 120 °C für 15.5 h erhitzt (Ölbad). Nach Ende der Reaktionszeit wird auf r.t. abgekühlt und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Integration gegen die Standartlösung (Dibrommethan) weist das Gemisch die Verbindung **94** mit 68% im ¹H-NMR-Spektrum auf.

R_f = 0.41 (Kieselgel, EtOAc/Toluol 1:10), **Zersetzung** = 130 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 1-H), 7.65 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.31-7.20 (m, 1 H, 2-H), 6.73 (t, *J* = 4.6 Hz, 1 H, 10-H), 2.92-2.79 (m, 2 H, 7-H), 2.64 (td, *J* = 6.3, 4.4 Hz, 2 H, 9-H), 2.07 (dt, *J* = 11.8, 6.2 Hz, 2 H, 8-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 183.6 (s, C-11), 171.7 (s, C-6), 149.3 (s, C-4a), 136.5 (d, C-3), 134.3 (s, C-10a), 124.8 (d, C-2), 124.1 (d, C-1), 123.8 (s, C-11a), 122.3 (d, C-10), 118.7 (d, C-4), 39.1 (t, C-7), 29.4 (t, C-9), 19.9 (t, C-8) ppm.

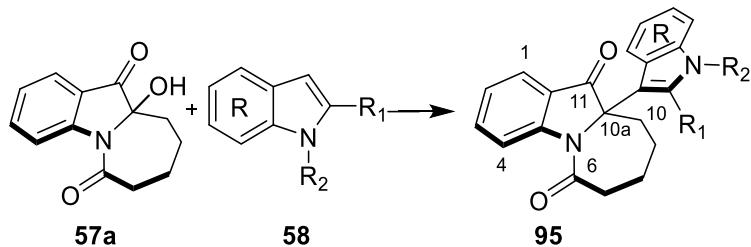
IR: $\tilde{\nu}$ = 3686, 2922, 1679, 1649, 1459, 1296, 1110, 909, 756, 702, 595, 457 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₆H₁₈NO₄⁺ [M+H]⁺: 214.0868, gefunden: 214.0865.

Kristallstruktur: s. Kapitel 6.3

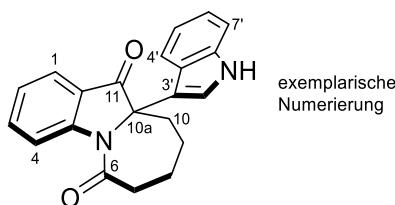
6.2.6 Synthese der Friedel-Crafts-Produkte **95a-f** mit Indolderivaten

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1



In einem 10 ml Mikrowellenröhren mit Bördelkappe werden das Halbaminal **57a** (1 Äq.) sowie das Indolderivat (1 Äq.) in MeCN (8 ml pro mmol **57a**) gelöst. Diphenyl[(trifluormethyl)sulfonyl]phosphor-amidat (10 mol-%) werden hinzugefügt und das Röhren mit der Bördelkappe verschlossen. Das Reaktionsgemisch wird mittels einer Kanüle durch die Freeze-Pump-Thaw Methode entgast (3 Cyclen, Einführung von Argon). Anschließend wird auf 65 °C für 24 h erhitzt (Ölbad). Es bildet sich ein weißer Niederschlag. Nach Ende der Reaktionszeit wird auf r.t. abgekühlt und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die Säulenchromatographie (Kieselgel) liefert das Produkt **95**.

10a-(1H-Indol-3-yl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (95a)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden das Halbaminal **57a** (57.9 mg, 250 µmol), 1*H*-Indol (29.3 mg, 250 µmol) und Diphenyl[(trifluormethyl)sulfonyl]phosphor-amidat (10.0 mg, 25 µmol, 10 mol-%) in MeCN (2 ml) zum Produkt **95a** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/Heptan 1:2) wird die Verbindung **95a** (farbloser Feststoff, 79.2 mg) in einer Ausbeute von 96% erhalten. Ebenfalls isolierbar ist das Nebenprodukt **95a'** (3.3 mg, 4%). Die analytischen Daten dieser Verbindung sind im Kapitel 6.2.7 zu finden.

R_f = 0.22 (EtOAc/Hep 1:2), **Smp.** = 294-299 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.40 (s, 1 H, NH), 8.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.49-7.41 (m, 1 H, 5'-H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 7'-H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.18-7.05 (m, 1 H, 4-H), 7.04 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 6'-H), 6.85 (m_c, 1 H, 2'-H), 2.93 (br. d, *J* = 14.1 Hz, 1 H, 10-H^b), 2.37-2.27 (m, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 2.08-

1.94 (m, 1 H, 9-H^b), 1.94-1.83 (m, 1 H, 9-H^a), 1.83-1.74 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^a), 1.58-1.49 (m, 1 H, 8-H^a) ppm.

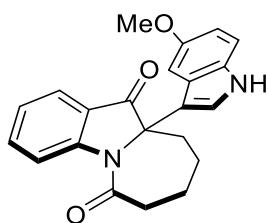
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 197.9 (s, C-11), 173.6 (s, C-6), 152.2 (s, C-4a), 137.8 (d, C-3), 136.7 (s, C-7a'), 124.8 (d, C-5'), 124.6 (d, C-2), 124.5 (d, C-1), 123.8 (s, C-3a'), 121.4 (d, C-6'), 121.2 (s, C-11a), 119.5 (d, C-2'), 118.6 (d, C-4'), 118.2 (d, C-4), 112.1 (d, C-7'), 108.9 (s, C-3'), 72.0 (s, C-10a), 38.0 (t, C-7), 34.1 (t, C-10), 24.1 (t, C-9), 23.3 (t, C-8) ppm.

IR: ν = 3245, 2925, 1720, 1640, 1455, 1390, 1295, 1050, 750 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₁₈N₂NaO₂⁺ [M+Na]⁺: 353.1260, gefunden: 353.1266.

Kristallstruktur: s. Kapitel 6.3

10a-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-6,11(7*H*)-dion (95b)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden das Halbaminal **57a** (57.9 mg, 250 μmol), 5-Methoxy-1*H*-indol (37.2 mg, 250 μmol) und Diphenyl[(trifluormethyl)sulfonyl]phosphoramidat (10.0 mg, 25 μmol, 10 mol-%) in MeCN (2 ml) zum Produkt **95b** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:2) wird die Verbindung **95b** (farbloser Feststoff, 75.5 mg) in einer Ausbeute von 84% erhalten.

R_f = 0.28 (Et₂O/Toluol 1:2), **Smp.** = 205-208 °C.

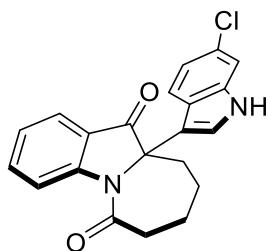
¹H-NMR (500 MHz, DMSO- *d*₆) δ = 11.25 (s, 1 H, NH), 8.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 1-H), 7.44 (br. s, 1 H, 4'-H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 7'-H), 6.69 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1 H, 6'-H), 6.44 (br. s, 1 H, 2'-H), 3.47 (s, 3 H, OMe), 2.88 (br. d, *J* = 14.2 Hz, 1 H, 10-H^b), 2.36-2.25 (m, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 2.13-2.00 (m, 1 H, 9-H^b), 1.94-1.87 (m, 1 H, 9-H^a), 1.83-1.74 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^a), 1.59-1.51 (m, 1 H, 8-H^a) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO- *d*₆) δ = 198.0 (s, C-11), 173.8 (s, C-6), 153.3 (s, C-5'), 152.3 (s, C-4a), 137.8 (d, C-3), 131.7 (s, C-7a'), 125.5 (d, C-4'), 124.6 (d, C-2), 124.5 (d, C-1), 121.0 (s, C-3a'), 121.5 (s, C-11a), 118.1 (d, C-4), 112.7 (d, C-7'), 111.0 (d, C-6'), 108.4 (s, C-3'), 100.6 (d, C-2'), 71.9 (s, C-10a), 54.9 (q, OMe), 38.0 (t, C-7), 33.8 (t, C-10), 24.1 (t, C-9), 23.3 (t, C-8) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3330, 2945, 1720, 1645, 1460, 1380, 1220, 810, 760 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 361.1547, gefunden: 361.1554.

10a-(6-Chlor-1*H*-indol-3-yl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (95c)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden das Halbaminal **57a** (57.9 mg, 250 μmol), 6-Chlor-1*H*-indol (37.7 mg, 250 μmol) und Diphenyl[(trifluormethyl)sulfonyl]phosphor-amidat (10.0 mg, 25 μmol , 10 mol-%) in MeCN (2 ml) zum Produkt **95c** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:2) wird die Verbindung **95c** (farbloser Feststoff, 83.6 mg) in einer Ausbeute von 92% erhalten.

R_f = 0.25 (Et₂O/Toluol 1:2), **Smp.** = 287-290 °C.

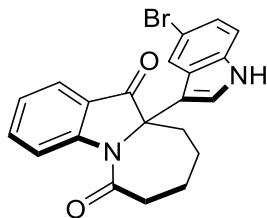
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.53 (br. s, 1 H, NH), 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.87 (dt, J = 0.8, 8.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.69 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1 H, 1-H), 7.55-7.45 (m, 1 H, 2'-H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, 7'-H), 7.33 (dt, J = 0.8, 8.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.18-6.69 (m, 1 H, 4'-H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 5'-H), 2.91 (br. d, J = 14.6 Hz, 1 H, 10-H^b), 2.37-2.31 (m, 1 H, 7-H^b), 2.31-2.23 (m, 1 H, 7-H^a), 2.05-1.86 (m, 2 H, 9-H^a, 9-H^b), 1.94-1.83 (m, 1 H, 9-H^a), 1.86-1.73 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^a), 1.58-1.50 (m, 1 H, 8-H^a) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 197.7 (s, C-11), 173.5 (s, C-6), 152.2 (s, C-4a), 137.9 (d, C-3), 137.2 (s, C-7a'), 126.2 (d, C-2'), 126.0 (s, C-6'), 124.7 (s, C-2), 124.6 (d, C-1), 122.6 (s, C-3a'), 121.0 (s, C-11a), 119.9 (d, C-4'), 118.2 (d, C-4), 111.7 (d, C-7'), 109.3 (s, C-3'), 71.7 (s, C-10a), 38.1 (t, C-7), 34.0 (t, C-10), 24.1 (t, C-9), 23.3 (t, C-8) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3290, 1715, 1655, 1460, 1300, 1050, 755, 590 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 365.1051, gefunden: 365.1058.

10a-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (95d)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden das Halbaminal **57a** (57.9 mg, 250 µmol), 5-Brom-1*H*-indol (49.3 mg, 250 µmol) und Diphenyl[(trifluormethyl)sulfonyl]phosphor-amidat (10.0 mg, 25 µmol, 10 mol-%) in MeCN (2 ml) zum Produkt **95d** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:2) wird die Verbindung **95d** (farbloser Feststoff, 90.0 mg) in einer Ausbeute von 88% erhalten.

R_f = 0.17 (Et₂O/Toluol 1:2), **Smp.** = 229-230 °C.

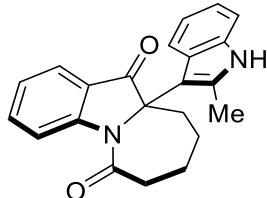
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.62 (s, 1 H, NH), 8.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 4-H), 7.89 (dt, *J* = 0.9, 7.9 Hz, 1 H, 3-H), 7.70 (dd, *J* = 0.9, 7.9 Hz, 1 H, 1-H), 7.52 (br. s, 1 H, 2'-H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 7'-H), 7.34 (dt, *J* = 0.9, 7.9 Hz, 1 H, 2-H), 7.19-7.16 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 2.90 (br. d, *J* = 14.1 Hz, 1 H, 10-H^b), 2.39-2.35 (m, 1 H, 7-H^b), 2.29-2.24 (m, 1 H, 7-H^a), 2.01-1.88 (m, 2 H, 9-H^a, 9-H^b), 1.85-1.74 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^a), 1.59-1.50 (m, 1 H, 8-H^a) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 197.7 (s, C-11), 173.5 (s, C-6), 152.2 (s, C-4a), 138.0 (d, C-3), 135.5 (s, C-7a'), 128.9 (d, C-4'), 125.3 (s, C-3a'), 124.8 (d, C-2), 124.6 (d, C-1), 124.0 (d, C-6'), 121.0 (s, C-11a), 118.1 (d, C-4), 114.1 (d, C-7'), 112.1 (s, C-5'), 108.8 (s, C-3'), 71.7 (s, C-10a), 38.1 (t, C-7), 34.0 (t, C-10), 24.1 (t, C-9), 23.3 (t, C-8) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3305, 2920, 2855, 1715, 1645, 1460, 1375, 1295, 1255, 1050, 750 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₁₈BrN₂O₂⁺ [M+H]⁺: 409.0546, gefunden: 409.0543.

10a-(2-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (95e)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden das Halbaminal **57a** (57.9 mg, 250 µmol), 2-Methyl-1*H*-indol (32.8 mg, 250 µmol) und Diphenyl[(trifluormethyl)sulfonyl]phosphor-amidat

(10.0 mg, 25 µmol, 10 mol-%) in MeCN (2 ml) zum Produkt **95e** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:2) wird die Verbindung **95e** (farbloser Feststoff, 37.6 mg) in einer Ausbeute von 44% erhalten.

R_f = 0.33 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:4), **Smp.** = 215.0-264.5 °C.

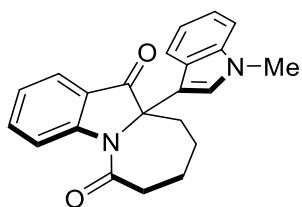
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.85 (br. s, 1 H, 4-H), 7.95 (br. s, 1 H, NH), 7.80-7.68 (m, 2 H, 3-H, 1-H), 7.28-7.20 (m, 3 H, 4'-H, 7'-H, 2-H), 7.20-7.15 (m, 1 H, 5'-H), 7.15-7.05 (m, 1 H, 6'-H), 2.53 (s, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 2.36 (s, 3 H, Me), 2.09-2.00 (m, 1 H, 9-H^b), 1.95 (dd, J = 14.6, 11.5 Hz, 1 H, 9-H^a), 1.89 – 1.73 (m, 3 H, 8-H^b, 10-H^a, 10-H^b), 1.68 (dt, J = 14.6, 11.5 Hz, 1 H, 8-H^a) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 174.6 (s, C-6), 137.6 (d, C-3), 129.0 (d, C-5'), 128.2 (d, C-4'), 125.3 (s, C-3a'), 124.8 (d, C-1), 124.5 (d, C-2), 122.5 (s, C-11a), 120.6 (d, C-2'), 121.6 (d, C-6'), 119.0 (d, C-4), 110.5 (d, C-7'), 106.0 (s, C-3'), 72.7 (s, C-10a), 38.6 (t, C-7), 36.2 (t, C-10), 25.0 (t, C-9), 24.2 (t, C-8), 21.5 (CH₃) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3353, 1719, 1640, 1459, 1383, 1177, 1055, 760, 737, 608 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₀N₂O₂⁺ [M+H]⁺: 345.1603, gefunden: 345,1600.

10a-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (95f)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden das Halbaminal **57a** (57.9 mg, 250 µmol), N-Methylindol (32.8 mg, 250 µmol) und Diphenyl[(trifluormethyl)sulfonyl]phosphor-amidat (10.0 mg, 25 µmol, 10 mol-%) in MeCN (2 ml) zum Produkt **95f** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:6) wird die Verbindung **95f** (farbloser Feststoff, 69.3 mg) in einer Ausbeute von 80% erhalten.

R_f = 0.29 (Et₂O/Toluol 1:6), **Smp.** = 212-217 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.87 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.76 (dt, J = 1.0, 8.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.71 (br. d, J = 8.0 Hz, 1 H, 1-H), 7.47-7.34 (m, 1 H, 6'-H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, 7'-H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, 5'-H), 7.05-7.01 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 3.76 (s, 3 H, NMe), 3.07 (br. d, J = 12.1 Hz, 1 H, 10-H^b), 2.60-2.50 (m, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 2.20-2.05

(m, 1 H, 9-H^b), 2.03-1.97 (m, 1 H, 9-H^a), 1.88-1.80 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^a), 1.71- 1.62 (m, 1 H, 8-H^a) ppm.

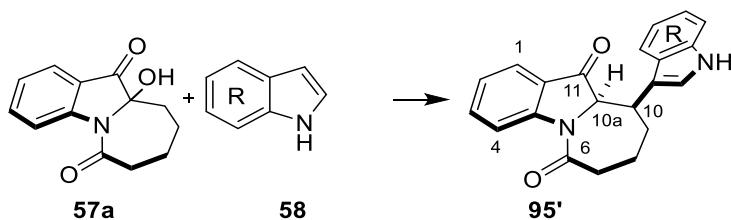
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 198.2 (s, C-11), 174.5 (s, C-6), 152.5 (s, C-4a), 137.4 (d, C-3), 127.5 (d, C-4'), 124.9 (d, C-1), 124.8 (s, C-3a'), 124.5 (d, C-2), 122.1 (d, C-5'), 121.6 (s, C-11a), 120.3 (d, C-2'), 120.0 (d, C-6'), 118.8 (d, C-4), 109.6 (d, C-7'), 109.2 (s, C-3'), 72.3 (s, C-10a), 38.8 (t, C-7), 35.1 (t, C-10), 33.0 (q, NMe), 24.4 (t, C-9), 24.0 (t, C-8) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2930, 1720, 1660, 1460, 1380, 1295, 740 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₁N₂O₂⁺ [M+H]⁺: 345.1598, gefunden: 345.1606.

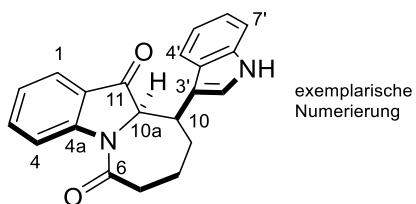
6.2.7 Synthese der 1,4-Additionsprodukte **95a'-d'** mit Indolderivaten

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2



In einem 10 ml Mikrowellenröhren mit Bördelkappe werden das Halbaminal **57a** (1 Äq.) sowie das Indolderivat (1 Äq.) in Toluol (8 ml pro mmol **57a**) gelöst. Diphenyl[(trifluormethyl)sulfonyl]phosphor-amidat (10 mol-%) werden hinzugefügt und das Röhrchen mit der Bördelkappe verschlossen. Das Reaktionsgemisch wird mittels einer Kanüle durch die Freeze-Pump-Thaw Methode entgast (3 Cyclen, Einführung von Argon). Anschließend wird auf 120 °C für 24 h erhitzt (Ölbad). Nach Ende der Reaktionszeit wird auf r.t. abgekühlt und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die Säulenchromatographie (Kieselgel) liefert das Produkt **95'**.

(10S*,10aS*)-10-(1H-Indol-3-yl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (95a')



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 werden das Halbaminal **57a** (57.7 mg, 250 µmol), 1*H*-Indol (29.5 mg, 250 µmol) und Diphenyl[(trifluormethyl)sulfonyl]phosphor-amidat (9.5 mg, 25 µmol, 10 mol-%) in Toluol (2 ml) zum Produkt **95a'** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:4) wird die Verbindung **95a'** (gelblicher Feststoff, 37.7 mg) in einer Ausbeute von 44% erhalten. Ebenfalls isolierbar ist das Produkt **95a** (13.4 mg, 16%), dessen Analytischen Daten im Kapitel 6.2.6 zu finden sind.

R_f = 0.31 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:2), **Smp.** = 179-181 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.63 (dt, *J* = 0.8, 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.92 (br. s, 1 H, NH), 7.57-7.63 (m, 2 H, 3-H, 4'-H), 7.48 (m_c, 1 H, 1-H), 7.21-7.03 (m, 4 H, 2-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 6.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, 2'-H), 4.59 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H, 10a-H), 4.38 (m_c, 1 H, 10-H), 2.90-2.71 (m, 2 H, 7-H), 2.23-2.08 (m, 2 H, 9-H), 1.94-1.85 (m, 2 H, 8-H) ppm.

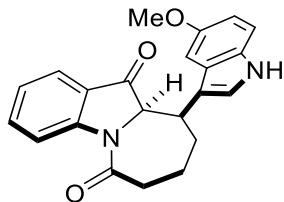
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 197.2 (s, C-11), 173.1 (s, C-6), 153.4 (s, C-4a), 137.1 (d, C-3), 135.0 (s, C-7a'), 127.2 (s, C-3a'), 124.6 (s, C-11a), 124.1 (d, C-2), 123.9 (d, C-1), 122.30 (d, C-6'), 122.27 (d, C-2'), 119.7 (d, C-5'), 118.6 (d, C-4'), 118.1 (d, C-4), 111.0 (s, C-3'), 110.7 (d, C-7'), 68.9 (d, C-10a), 39.8 (t, C-7), 36.5 (d, C-10), 35.8 (t, C-9), 19.9 (t, C-8) ppm.

IR: ν = 3395, 2915, 1715, 1650, 1460, 1380, 1300, 750, 735 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₁₉N₂O₂⁺ [M+H]⁺: 331.1441, gefunden: 331.1450.

Kristallstruktur: s. Kapitel 6.3

10-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-6,11(7*H*)-dion (95b')



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 werden das Halbaminal **57a** (57.5 mg, 250 µmol), 5-Methoxy-1*H*-indol (36.9 mg, 250 µmol) jedoch mit Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat (8.7 mg, 25 µmol, 10 mol-%) in Toluol (2 ml) zum Produkt **95b'** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc /Heptan 1.5:2) wird die Verbindung **95b'** (brauner Feststoff, 16.7 mg) in einer Ausbeute von 18% erhalten.

R_f = 0.37 (Kieselgel, EtOAc /Heptan 1.5:2), **Smp.** = 74-90 °C.

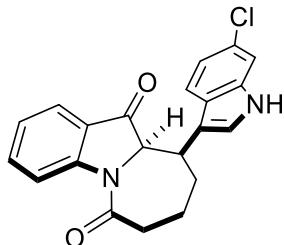
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.81 (br. s, 1 H, NH), 7.59 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.48 (ddd, *J* = 7.6, 1.4, 0.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.11-7.01 (m, 3 H, 2-H, 4'-H, 7'-H), 6.78 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1 H, 6'-H), 6.68 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, 2'-H), 4.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 10a-H), 4.31 (m, 1 H, 10-H), 3.86 (s, 3 H, OMe), 2.89-2.71 (m, 2 H, 7-H), 2.23-2.08 (m, 2 H, 9-H), 1.97-1.81 (m, 2 H, 8-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 197.4 (s, C-11), 173.1 (s, C-6), 154.2 (s, C-5'), 153.4 (s, C-4a), 137.1 (d, C-3), 130.1 (s, C-7a'), 127.5 (s, C-3a'), 124.6 (s, 11a), 124.1 (d, C-2), 123.9 (d, C-1), 123.0 (d, C-2'), 118.1 (d, C-4), 112.6 (d, C-6'), 111.5 (d, C-4'), 110.7 (s, C-3'), 100.2 (d, C-7'), 68.9 (d, C-10a), 55.9 (q, OMe), 39.7 (t, C-7), 36.5 (d, C-10), 35.7 (t, C-9), 19.9 (t, C-8) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2922, 2852, 1714, 1652, 1461, 1382, 1210, 1039, 750 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₁N₂O₃⁺ [M+H]⁺: 383.1371, gefunden: 383.1378.

10-(6-Chlor-1*H*-indol-3-yl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-6,11(7*H*)-dion (95c')



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 werden das Halbaminal **57a** (57.9 mg, 250 µmol), 6-Chlor-1*H*-indol (38.1 mg, 250 µmol) und Diphenyl[(trifluormethyl)sulfonyl]phosphor-amidat (9.5 mg, 25 µmol, 10 mol-%) in Toluol (2 ml) zum Produkt **95c'** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:2) wird die Verbindung **95c'** (rotbraune hochviskose Flüssigkeit, 27.1 mg) in einer Ausbeute von 30% erhalten.

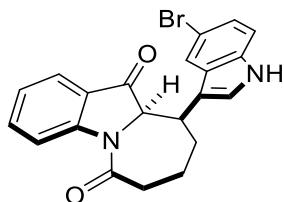
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.58 (dt, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1 H, 4-H), 8.03 (br. s, 1 H, NH), 7.58 (ddd, *J* = 8.6, 7.3, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 1-H), 7.26-7.22 (m, 1 H, 4'-H), 7.15-7.20 (m, 1 H, 7'-H) 7.10-7.02 (m, 1 H, 5'-H), 6.69 (dd, *J* = 2.5, 0.5 Hz, 1 H, 2'-H), 4.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 10a-H), 4.31 (m_c, 1 H, 10-H), 2.90-2.69 (m, 2 H, 7-H), 2.19-2.10 (m, 2 H, 9-H), 1.94-1.76 (m, 2 H, 8-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 197.2 (s, C-11), 173.1 (s, C-6), 153.3 (s, C-4a), 137.2 (d, C-3), 135.3 (s, C-7a'), 128.2 (s, C-6'), 125.3 (s, C-3a'), 124.8 (d, C-4'), 123.9 (d, C-2), 122.8 (d, C-2'), 121.4 (s, C-11a), 120.4 (d, C-5'), 119.4 (d, C-1), 118.0 (d, C-4), 111.2 (s, C-3'), 110.7 (d, C-7'), 68.7 (d, C-10a), 39.6 (t, C-7), 36.3 (d, C-10), 35.7 (t, C-9), 19.9 (t, C-8) ppm.

IR: ̄ = 2926, 1714, 1648, 1461, 1379, 1300, 1049, 750 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₁₈CIN₂O₂⁺ [M+H]⁺: 365.1057, gefunden: 365.1060.

10-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-6,11(7*H*)-dion (**95d'**)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 werden das Halbaminal **57a** (57.8 mg, 250 µmol), 5-Brom-1*H*-indol (49.1 mg, 250 µmol) jedoch mit Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat (8.6 mg, 25 µmol, 10 mol-%) in Toluol (2 ml) zum Produkt **95d'** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:2) wird die Verbindung **95d'** (hellrosa Feststoff, 66.0 mg) in einer Ausbeute von 64% erhalten.

R_f = 0.32 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:2), **Smp.** = 230-240 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.89 (s, 1 H, NH), 8.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.77-7.64 (m, 2 H, 3-H, 7'-H), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 1-H), 7.23-7.03 (m, 3 H, 2-H, 4'-H, 6'-H), 6.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, 2'-H), 5.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 10a-H), 4.16 (s, 1 H, 10-H), 2.96 (t, *J* = 13.0 Hz,

1 H, 7-H^b), 2.61 (dd, *J* = 13.9, 6.8 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.29-2.09 (m, 1 H, 9-H), 1.80 (dt, *J* = 37.5, 13.2 Hz, 3 H, 9-H, 8-H) ppm.

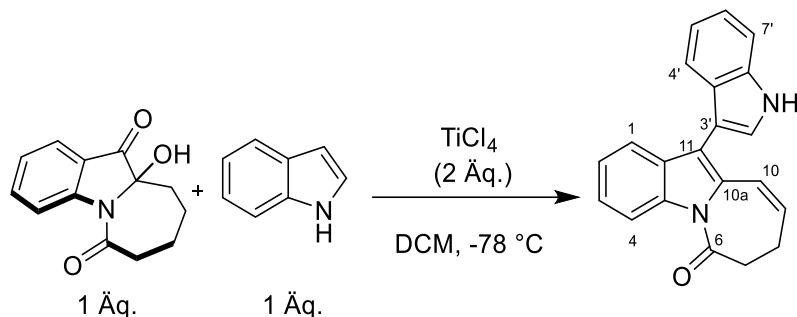
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 197.6 (s, C-11), 172.9 (s, C-6), 153.1 (s, C-4a), 137.13 (d, C-3), 133.5 (s, C-7a'), 128.7 (s, C-3a'), 124.2 (s, C-11a), 123.9 (d, C-2'), 123.8 (d, C-2), 123.8 (d, C-1), 123.2 (d, C-6'), 120.5 (d, C-7'), 117.5 (d, C-4), 113.2 (d, C-4'), 111.3 (s, C-5'), 110.2 (s, C-3'), 68.1 (s, C-10a), 38.6 (t, C-7), 35.6 (d, C-10), 35.0 (t, C-9), 19.4 (t, C-8) ppm.

IR: ν = 3435, 2926, 1719, 1662, 1461, 1393, 806, 756, 604, 550, 497, 424 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₁₈BrN₂O₂⁺ [M+H]⁺: 409.0551, gefunden: 409.0547.

6.2.8 Synthese des Indol-Additionsproduktes (**131**)

11-(1*H*-Indol-3-yl)-7,8-dihydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-6-on (**131**)



In einen ausgeheizten 25 ml Zweihalskolben mit 3-Wegehan und Septum, werden das Halbaminal **57a** (57.7 mg, 250 µmol) sowie das 1*H*-Indol (29.7 mg, 250 µmol) im Argon-Gegenstrom durch kurzes Entfernen des Septums gegeben. Durch den 3-Wegehan wird trockenes DCM (10 ml) ebenfalls im Argon-Gegenstrom hinzufügen. Das Gemisch wird auf -78 °C gekühlt. Anschließend erfolgt unter schnellem Rühren die langsame Zugabe des TiCl₄ (103.2 mg, 60 µl, 540 µmol) über eine Spritze durch den 3-Wegehan unter Schutzgasatmosphäre. Es wird 6 h bei -78 °C gerührt bevor das Reaktionsgemisch mit ges. NaHCO₃-Lösung gequencht und langsam auf Raumtemperatur erwärmt wird. Die Lösung wird anschließend mit 8 ml H₂O weiter verdünnt und die organische Phase im Scheidetrichter abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol → Toluol/EtOAc 10:1) wird die Verbindung **131** (helloranger Feststoff, 12.7 mg) in einer Ausbeute von 14% erhalten.

Beachte: Die Handhabung von TiCl₄ muss Aufgrund der Freisetzung von HCl-Schwaden unter einem Abzug erfolgen.

R_f = 0.54 (Kieselgel, EtOAc/Toluol 1:10), **Smp.** = 198-205 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 8.56 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, 4-H), 8.46 (s, 1 H, br. s, 1 H, NH), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 4'-H), 7.49 (dd, J = 8.1, 2.8 Hz, 2 H, 1-H, 7'-H), 7.40-7.36 (m, 2 H, 3-H, 2'-H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, 6'-H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, 5'-H), 6.64 (d, J = 11.7 Hz, 1 H, 10-H), 5.89 (dt, J = 11.7, 5.2 Hz, 1 H, 9-H), 3.11 (dd, J = 7.8, 4.6 Hz, 2 H, 7-H), 2.66 (dt, J = 8.0, 5.2 Hz, 2 H, 8-H) ppm.

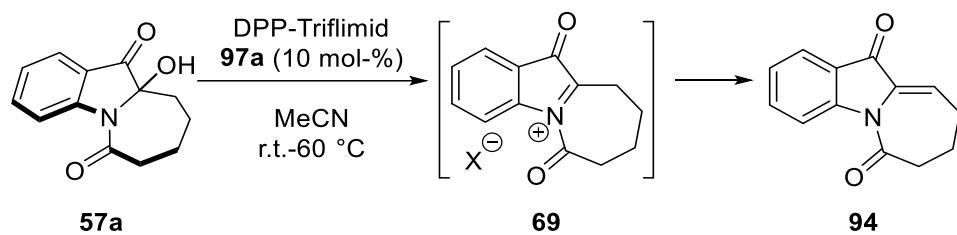
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 173.0 (s, C-6), 137.9 (s, C-4a), 136.2 (s, C-7a'), 132.0 (s, C-10a), 130.2 (s, C-11a), 128.0 (d, C-9), 127.3 (s, C-3a'), 126.0 (d, C-3), 124.5 (d, C-2), 123.8 (d, C-2), 122.6 (d, C-6'), 121.0 (d, C-10), 120.5 (d, C-4'), 120.3 (d, C-1), 120.2 (d, C-5'), 119.4 (s, C-11), 116.6 (d, C-4), 111.3 (d, C-7'), 108.5 (s, C-3'), 38.9 (t, C-7), 24.8 (t, C-8) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3322, 2922, 2850, 1667, 1451, 1364, 1107, 738, 649, 563 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}^+$ [M+H] $^+$: 313.1341, gefunden: 313.1340.

Kristallstruktur: s. Kapitel 6.3

6.2.9 Versuchsführung für den Versuch des NMR-spektroskopischen Nachweises des *C,N*-Diacyliminiumions **69**

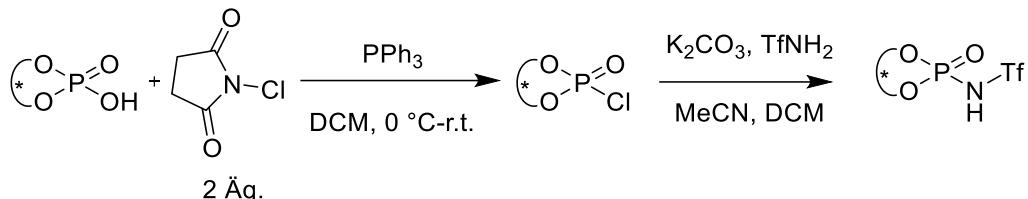


Das Halbaminal **57a** (10.3 mg, 43 μmol) wird in 0.6 ml trockenem MeCN gelöst und in ein NMR-Röhrchen überführt. Es folgt die erste Aufnahme eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums auf dem 500 MHz Gerät von Bruker bei r.t. ohne Katalysator. Das Lösemittelsignal des nicht deuterierten Lösemittels wird unterdrückt. Anschließend wird zu der Probe *N*-Diphenoxypyrophoryl trifluormethansulfonamid (1.6 mg, 4.3 μmol) gegeben und gut vermengt. Es folgt eine erneute Aufnahme eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums bei r.t. bevor das NMR-Gerät auf 60 °C hochgeheizt wird. Nach Erreichen der Temperatur werden in Abständen von 10 min $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aufgenommen. Nach einer Reaktionszeit von ca. 60 min werden die

Messabstände der NMR-Spektren auf 30 min verlängert. Das letzte ^1H -NMR-Spektrum wird nach 340 min aufgenommen und die Messreihe beendet.

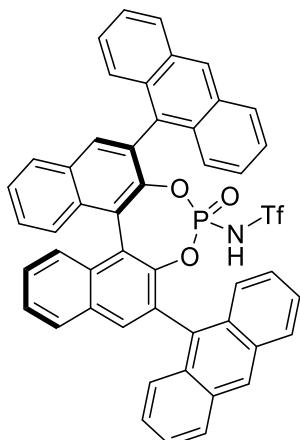
6.2.10 Funktionalisierung der chiralen Phosphorsäuren **39b/122a** mit einer Triflimidgruppe

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3



Vor der Funktionalisierung wird die chirale Phosphorsäure (1Äq.) in etwas DCM gelöst und mit 6 M aq. HCl (3x) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, in einem 25 ml Zweihalskolben eingeengt und unter verminderterem Druck getrocknet. Zur gewaschenen Phosphorsäure wird Triphenylphosphin (2 Äq.) im Argon-Gegenstrom gegeben. Die beiden Feststoffe werden anschließend in trockenem DCM (140 ml pro mmol chirale Phosphorsäure) gelöst. In einem separaten ausgeheizten 5 ml Schlenkfinger wird im Argon-Gegenstrom das *N*-Chlorsuccinimid gefüllt. Dieses wird ebenfalls in trockenem DCM (21 ml pro mmol *N*-Chlorsuccinimid) gelöst. Das Reaktionsgemisch im Zweihalskolben wird auf 0 °C gekühlt, bevor das gelöste *N*-Chlorsuccinimid mit einer Spritze unter ständigem Rühren langsam hinzugefügt wird. Anschließend wird allmählich auf r.t. erwärmt und das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur für 1-17 h gerührt. Das Lösemittel wird anschließend über eine Kühlfalle bei 0 °C unter verminderterem Druck entfernt. Das verbleibende Reaktionsgemisch wird anschließend in MeCN/DCM (8:1, 130 ml pro mmol chirale Phosphorsäure) erneut gelöst. Es folgt die Zugabe von Trifluormethansulfonamid (4 Äq.) und Kaliumcarbonat (4 Äq.) im Argon-Gegenstrom. Das Reaktionsgemisch wird unter Rückfluss bei 70 °C (Ölbad) für 24 h erhitzt. Anschließend wird auf r.t. abgekühlt und das Lösemittel unter verminderterem Druck entfernt. Die Säulenchromatographie über Kieselgel liefert das saubere Produkt.

N-[*(11bR*)-2,6-Di-9-anthracenyl-4-oxidodinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl]-1,1,1-trifluoromethanesulfonamid (115b)



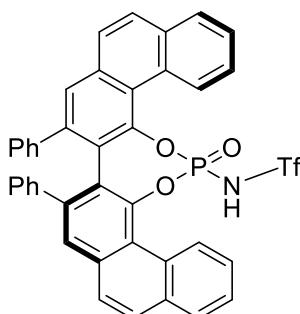
Die Verbindung ist bereits literaturbekannt und wurde in dieser Arbeit nach der allgemeinen *Arbeitsvorschrift 3* synthetisiert.^[90]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.55 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 4.3 Hz, 2 H), 8.09-7.99 (m, 5 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J = 19.4, 9.0 Hz, 4 H), 7.67-7.63 (m, 1 H), 7.63-7.52 (m, 2 H), 7.48-7.38 (m, 3 H), 7.38-7.29 (m, 3 H), 7.24-7.14 (m, 1 H), 3.42-3.29 (m, 5 H) ppm.

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -78.0 ppm.

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): δ = -5.2 ppm.

1,1,1-Trifluoro-N-[18-oxido-8,9-diphenyldiphenanthro[4,3-*d*:3',4'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepin-18-yl]methanesulfonamid (126a)



Die Verbindung ist bereits literaturbekannt und wurde in dieser Arbeit nach der allgemeinen *Arbeitsvorschrift 3* synthetisiert.^[91]

R_f = 0.35 (Kieselgel, EtOAc /Heptan 1:1)

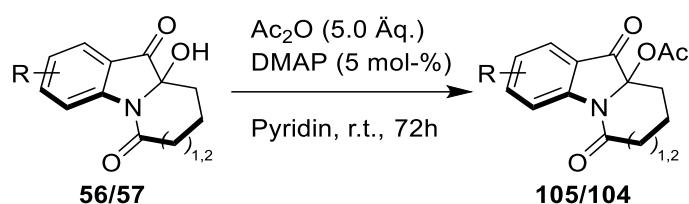
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.51 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.93 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.82-7.69 (m, 4 H), 7.68-7.58 (m, 4 H), 7.57 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.16-7.07 (m, 2 H), 6.93 (td, J = 7.7, 4.0 Hz, 4 H), 6.56-6.48 (m, 2 H), 6.48-6.41 (m, 2 H), 4.02 (q, J = 7.2 Hz, 1 H) ppm.

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -77.5 ppm.

³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃): δ = -5.8 ppm.

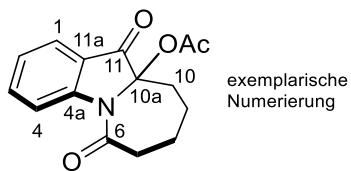
6.2.11 Synthese der Acetate (**104+105**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4



Das Halbaminal **56/57** wird in trockenem Pyridin unter Argon Atmosphäre gelöst. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt und das DMAP (5 mol-%) in fester Form hinzugegeben. Das Essigsäureanhydrid wird mittels Spritze zugefügt. Es wird langsam unter Rühren auf r.t. erwärmt. Nach Ablauf der Reaktionszeit von 72 h wird die Lösung mit 10% HCl aq. (5 × das Volumen von Pyridin) gequencht. Es folgt die Extraktion mit Chloroform. Die organische Phase wird mit H₂O (3×) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter verminderter Druck zur Trockene eingeengt. Die anschließende Säulenchromatographie über Kieselgel liefert das saubere Produkt.

6,11-Dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-10a(11*H*)-ylacetat (**104a**)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 werden Verbindung **57a** (58.7 mg, 0.25 mmol), Ac₂O (120.0 µl, 129.6 mg, 1.25 mmol) und DMAP (1.5 mg, 12 µmol) in Pyridin (10 ml) zum Produkt **104a** innerhalb von 6 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:2) wird die Verbindung **104a** (farbloser Feststoff, 68.1 mg) in einer Ausbeute von 99% erhalten.

Eine 14fache Vergrößerung der Ansatzgröße unter Berücksichtigung der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4, setzt die Verbindung **57a** (822.0 mg, 3.50 mmol), Ac₂O (1.70 ml, 1.81 g, 17.50 mmol) und DMAP (21.0 mg, 168 µmol) in Pyridin (50 ml) zum Produkt **104a** mit einer isolierten Ausbeute von 90% um.

R_f = 0.28 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10), **Smp.** = 110 °C.

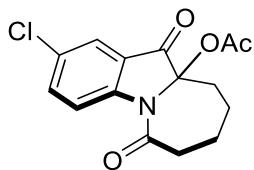
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.54 (dt, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.77 (ddd, *J* = 7.6, 1.4, 0.6 Hz, 1 H, 1-H), 7.66 (ddd, *J* = 8.4, 7.6, 1.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.23 (td, *J* = 7.6, 0.6 Hz, 1 H, 2-H), 2.90 (td, *J* = 13.8, 1.8 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.70 (ddt, *J* = 13.8, 7.2, 1.0 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.37 (dtd, *J* = 14.5, 3.3, 1.3 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.20 (qt, *J* = 13.8, 3.3 Hz, 1 H, 9-H^a), 2.12 (s, 3 H, CH₃), 2.07-2.00 (m, 1 H, 8-H^a), 1.96 (mc, 1 H, 9-H^b), 1.67 (m_c, 1 H, 8-H^b), 1.51 (ddd, *J* = 14.5, 13.5, 4.0 Hz, 1 H, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 194.5 (C-11), 172.7 (C-6), 167.6 (OAc), 150.9 (C-4a), 137.3 (C-3), 124.4 (C-2), 123.8 (C-1), 121.8 (C-11a), 118.2 (C-4), 88.8 (C-10a), 38.3 (C-7), 34.7 (C-10), 23.7 (C-8), 23.3 (C-9), 20.3 (OAc) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2940, 1755, 1730, 1680, 1605, 1590, 1460, 1375, 1000, 760 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₅NNaO₄⁺ [M+Na]⁺: 296.0898, gefunden: 296.0896.

2-Chlor-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-10a(11*H*)-ylacetat (104b)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 werden Verbindung **57b** (36.6 mg, 0.14 mmol), Ac₂O (70.0 µl, 75.6 mg, 0.74 mmol) und DMAP (1.0 mg, 8 µmol) in Pyridin (8 ml) zum Produkt **104b** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10) wird die Verbindung **104b** (farbloser Feststoff, 34.3 mg) in einer Ausbeute von 80% erhalten.

R_f = 0.33 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10), **Smp.** = 124 °C.

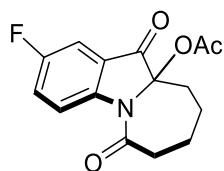
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, 4-H), 7.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, 1-H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.87 (ddd, *J* = 13.8, 13.1, 1.8 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.70 (dd, *J* = 13.7, 7.1 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.35 (dt, *J* = 14.6, 3.5 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.19 (qt, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1 H, 9-H^a), 2.13 (s, 3 H, CH₃), 2.07-2.00 (m, 1 H, 8-H^a), 1.96 (m_c, 1 H, 9-H^b), 1.66 (qdd, *J* = 13.5, 2.9, 1.0 Hz, 1 H, 8-H^b), 1.50 (ddd, *J* = 14.6, 13.1, 3.9 Hz, 1 H, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 193.3 (C-11), 172.6 (C-6), 167.7 (OAc), 149.2 (C-4a), 136.8 (C-3), 130.0 (C-2), 123.3 (C-1), 123.1 (C-11a), 119.5 (C-4), 88.9 (C-10a), 38.1 (C-7), 34.6 (C-10), 23.6 (C-8), 23.3 (C-9), 20.2 (OAc) ppm.

IR: ν = 2926, 2858, 1735, 1675, 1461, 1377, 1222, 1177, 1061, 1004, 843, 736, 468 cm⁻¹.

HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₅H₁₄³⁵ClNO₄⁺ [M]⁺: 307.0606, gefunden: 307.0607.

2-Fluor-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-10a(11H)-ylacetat (104c)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 werden Verbindung **57c** (99.7 mg, 0.4 mmol), Ac₂O (190.0 µl, 204.2 mg, 2.0 mmol) und DMAP (2.6 mg, 20 µmol) in Pyridin (10 ml) zum Produkt **104c** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10) wird die Verbindung **104c** (beigefarbener Feststoff, 72.0 mg) in einer Ausbeute von 63% erhalten.

R_f = 0.44 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:3), **Smp.** = 128-137 °C.

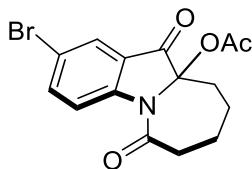
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.55 (ddd, J = 9.1, 0.6 Hz, J_{F,H} = 4.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.43-7.32 (m, 2 H, 1-H, 3-H), 2.88 (ddd, J = 13.9, 12.9, 1.9 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.69 (ddt, J = 13.9, 7.1, 1.5 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.36 (dtd, J = 14.4, 3.5, 1.4 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.19 (qt, J = 13.5, 3.5 Hz, 1 H, 9-H^a), 2.13 (s, 3 H, CH₃), 2.10-1.89 (m, 2 H, 8-H^a, 9-H^b), 1.65 (qdd, J = 13.5, 3.0, 1.5 Hz 1 H, 8-H^b), 1.51 (ddd, J = 14.4, 12.9, 3.8 Hz, 1 H, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 193.7 (d, J_{C,F} = 3.0 Hz, C-11), 167.7 (OAc), 172.4 (C-6), 159.2 (d, J_{C,F} = 247 Hz, C-2), 147.2 (d, J_{C,F} = 1.8 Hz, C-4a), 124.2 (d, J_{C,F} = 23.7 Hz, C-3), 123.1 (d, J_{C,F} = 7.7 Hz, C-11a), 119.8 (d, J_{C,F} = 7.2 Hz, C-4), 109.4 (d, J_{C,F} = 23.4 Hz, C-1), 89.1 (C-10a), 38.1 (C-7), 34.7 (C-10), 23.3 (C-9), 23.6 (C-8), 20.2 (OAc) ppm.

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -117.0 ppm.

IR: ν = 3050, 2950, 2865, 1760, 1735, 1675, 1480, 1375, 1215, 1005, 835 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z berechnet für C₃₀H₂₉F₂N₂O₈⁺ [2M+H]⁺: 583.1886, gefunden: 583.2151.

2-Brom-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-10a(11H)-ylacetat (104d)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 werden Verbindung **57d** (10.8 mg, 35 µmol), Ac₂O (20.0 µl, 21.6 mg, 0.21 mmol) und DMAP (0.4 mg, 3 µmol) in Pyridin (8 ml) zum Produkt **104d** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10) wird die Verbindung **104d** (farbloser Feststoff, 10.5 mg) in einer Ausbeute von 85% erhalten.

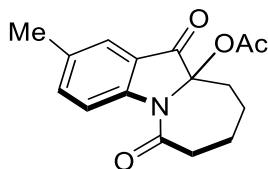
R_f = 0.33 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10), **Smp.** = 124 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H, 4-H), 7.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, 1-H), 7.73 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 2.88 (td, *J* = 13.9, 1.7 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.71 (dd, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.36 (dt, *J* = 14.4, 3.3 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.19 (qt, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1 H, 9-H^a), 2.13 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (m_c, 1 H, 8-H^a), 1.97 (m_c, 1 H, 9-H^b), 1.66 (qdd, *J* = 13.5, 3.0, 1.1 Hz, 1 H, 8-H^b), 1.51 (ddd, *J* = 14.4, 13.3, 3.9 Hz, 1 H, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 193.2 (C-11), 172.6 (C-6), 167.8 (OAc), 149.6 (C-4a), 139.7 (C-3), 126.4 (C-1), 123.5 (C-11a), 119.9 (C-4), 117.4 (C-2), 88.8 (C-10a), 38.2 (C-7), 34.7 (C-10), 23.6 (C-8), 23.3 (C-9), 20.3 (OAc) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2926, 2856, 1735, 1673, 1457, 1374, 1222, 1004, 841, 492 cm⁻¹.

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₄⁷⁹BrNO₄⁺ [M]⁺: 351.0101, gefunden: 351.0091.

2-Methyl-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-10a(11H)-ylacetat (104e)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 werden Verbindung **57e** (92.5 mg, 0.38 mmol), Ac₂O (180.0 µl, 192.4 mg, 1.89 mmol) und DMAP (2.4 mg, 19 µmol) in Pyridin (8 ml) zum Produkt **104e** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10) wird die Verbindung **104e** (farbloser Feststoff, 91.2 mg) in einer Ausbeute von 84% erhalten.

R_f = 0.29 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10), **Smp.** = 124 °C.

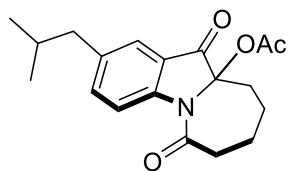
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.55 (br. s, 1 H, 1-H), 7.47 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 2.89 (td, J = 13.8, 1.6 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.68 (dd, J = 13.8, 7.1 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.38 (s, 3 H, CH₃), 2.35 (dt, J = 14.7, 3.6 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.18 (qt, J = 13.8, 3.3 Hz, 1 H, 9-H^a), 2.12 (s, 3 H, CH₃), 2.06-2.00 (m, 1 H, 8-H^a), 1.94 (m_c, 1 H, 9-H^b), 1.66 (qdd, J = 13.8, 3.3, 1.3 Hz, 1 H, 8-H^b), 1.51 (ddd, J = 14.5, 13.2, 3.9 Hz, 1 H, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 194.5 (C-11), 172.5 (C-6), 167.6 (OAc), 149.1 (C-4a), 138.3 (C-3), 134.4 (C-2), 123.5 (C-1), 121.8 (C-11a), 117.9 (C-4), 89.0 (C-10a), 38.2 (C-7), 34.7 (C-10), 23.7 (C-8), 23.3 (C-9), 20.7 (CH₃), 20.3 (OAc) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2945, 2860, 1760, 1730, 1670, 1620, 1585, 1490, 1355, 1215, 1145, 1005, 830 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z berechnet für C₁₆H₁₇NNaO₄⁺ [M+Na]⁺: 310.1055, gefunden: 310.1056.

2-Isobutyl-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-10a(11H)-ylacetat (104f)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 werden Verbindung **57f** (29.6 mg, 0.10 mmol), Ac₂O (50.0 µl, 54.0 mg, 0.53 mmol) und DMAP (0.9 mg, 7 µmol) in Pyridin (8 ml) zum Produkt **104f** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10) wird die Verbindung **104f** (farbloses Öl, 25.2 mg) in einer Ausbeute von 80% erhalten.

R_f = 0.28 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10).

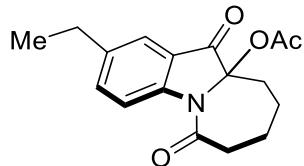
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.43 (dd, J = 8.5, 0.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.53 (dd, J = 2.0, 0.5 Hz, 1 H, 1-H), 7.45 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.89 (ddd, J = 13.8, 13.0, 1.7 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.68 (ddt, J = 13.8, 6.9, 1.5 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.51 (d, J = 7.0 Hz, 2 H, CH₂), 2.36 (dtd, J = 14.4, 3.5, 1.2 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.19 (qt, J = 13.4, 3.2 Hz, 1 H, 9-H^a), 2.12 (s, 3 H, CH₃), 2.09-1.90 (m, 2 H, 8-H_a, 9-H^b), 1.86 (m_c, 1 H, CH), 1.66 (qdd, J = 13.5, 3.1, 1.5 Hz, 1 H, 8-H^b), 1.52 (ddd, J = 14.4, 13.1, 4.0 Hz, 1 H, 10-H^b), 0.903 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH₃), 0.899 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 194.6 (C-11), 172.5 (C-6), 167.6 (OAc), 149.3 (C-4a), 138.4 (C-3), 138.3 (C-2), 123.6 (C-1), 121.7 (C-11a), 117.8 (C-4), 89.1 (C-10a), 44.5 (CH₂), 38.2 (C-7), 34.7 (C-10), 30.1 (CH), 23.7 (C-8), 23.3 (C-9), 22.2 (CH₃), 22.2 (CH₃), 20.3 (OAc) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2951, 2866, 1731, 1675, 1483, 1374, 1222, 1148, 1078, 1006, 929, 832, 490 cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 352.1524, gefunden: 352.1530.

2-Ethyl-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-10a(11*H*)-ylacetat (104g)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 werden Verbindung **57g** (35.9 mg, 0.14 mmol), Ac_2O (70.0 μl , 75.6 mg, 0.74 mmol) und DMAP (0.7 mg, 6 μmol) in Pyridin (8 ml) zum Produkt **104g** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, $\text{Et}_2\text{O}/\text{Toluol}$ 1:10) wird die Verbindung **104g** (farbloser Feststoff, 38.9 mg) in einer Ausbeute von 92% erhalten.

R_f = 0.29 (Kieselgel, $\text{Et}_2\text{O}/\text{Toluol}$ 1:10), **Smp.** = 112-126 °C.

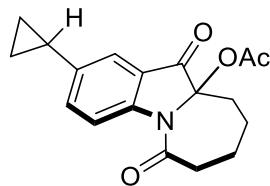
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.44 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.59 (m_c, 1 H, 1-H), 7.50 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.89 (ddd, J = 13.8, 13.1, 1.7 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.68 (m_c, 1 H, 7-H^b), 2.68 (q, J = 7.6 Hz, 2 H, CH_2), 2.36 (dtd, J = 14.3, 3.5, 1.3 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.19 (qt, J = 13.6, 3.3 Hz, 1 H, 9-H^a), 2.12 (s, 3 H, CH_3), 2.09-1.90 (m, 2 H, 8-H_a, 9-H^b), 1.65 (qdd, J = 13.1, 2.9, 1.3 Hz, 1 H, 8-H^b), 1.50 (ddd, J = 14.3, 13.1, 3.9 Hz, 1 H, 10-H^b), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 194.6 (C-11), 172.5 (C-6), 167.6 (OAc), 149.2 (C-4a), 140.7 (C-2), 137.4 (C-3), 122.2 (C-1), 121.8 (C-11a), 118.0 (C-4), 89.1 (C-10a), 38.2 (C-7), 34.7 (C-10), 28.1 (CH_2), 23.7 (C-8), 23.4 (C-9), 20.3 (OAc), 15.2 (CH_3) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2941, 2850, 1735, 1663, 1486, 1377, 1222, 1006, 847, 482 cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 324.1211, gefunden: 324.1213.

2-Cyclopropyl-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-10a(11*H*)-ylacetat (104h)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 werden Verbindung **57h** (26.9 mg, 1.00 mmol), Ac₂O (50.0 µl, 54.0 mg, 0.53 mmol) und DMAP (0.6 mg, 5 µmol) in Pyridin (8 ml) zum Produkt **104h** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10) wird die Verbindung **104h** (farbloser Feststoff, 24.2 mg) in einer Ausbeute von 78% erhalten.

R_f = 0.26 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10), **Smp.** = 118 °C.

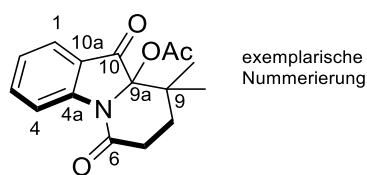
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.41 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, 4-H), 7.44-7.40 (m, 2 H, 1-H, 3-H), 2.88 (td, *J* = 14.0, 13.1, 1.7 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.68 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.35 (dtd, *J* = 14.4, 3.5, 1.1 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.18 (qt, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1 H, 9-H^a), 2.12 (s, 3 H, CH₃), 2.07- 1.99 (m, 1 H, 8-H^a), 1.98-1.89 (m, 2 H, CH, 9-H^b), 1.65 (qdd, *J* = 13.5, 2.9, 1.1 Hz, 1 H, 8-H^b), 1.48 (ddd, *J* = 14.3, 13.4, 3.9 Hz, 1 H, 10-H^b), 0.98 (m_c, 2 H, CH₂), 0.70 (m_c, 2 H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 194.6 (C-11), 172.4 (C-6), 167.6 (OAc), 149.0 (C-4a), 140.8 (C-2), 135.7 (C-3), 121.8 (C-11a), 119.8 (C-1), 117.9 (C-4), 89.1 (C-10a), 38.2 (C-7), 34.7 (C-10), 23.7 (C-8), 23.4 (C-9), 20.3 (OAc), 14.9 (CH), 9.19 (CH₂), 9.16 (CH₂) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2950, 2860, 1750, 1735, 1665, 1490, 1380, 1300, 1220, 1005 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₁₈H₁₉NNaO₄⁺ [M+Na]⁺: 336.1211, gefunden: 336.1215.

9,9-Dimethyl-6,10-dioxo-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9a(10H)-ylacetat (105b)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 werden Verbindung **56b** (61.3 mg, 0.25 mmol), Ac₂O (120.0 µl, 129.6 mg, 1.27 mmol) und DMAP (1.5 mg, 13 µmol) in Pyridin (8 ml) zum Produkt **105b** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10) wird die Verbindung **105b** (farbloser Feststoff, 64.0 mg) in einer Ausbeute von 89% erhalten.

R_f = 0.27 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10), **Smp.** = 120°C.

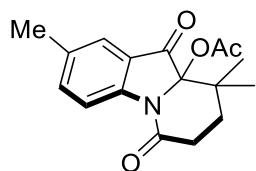
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.73 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 1-H), 7.63 (ddd, *J* = 8.3, 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 2-H), 2.79 (ddd, *J* = 17.3, 11.1, 5.7 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.60 (ddd, *J* = 17.3, 9.5, 4.6 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.21 (ddd, *J* = 13.8, 11.1, 4.5 Hz, 1 H, 8-H^a), 2.06 (s, 3 H, OAc), 1.66 (ddd, *J* = 13.8, 9.5, 5.7 Hz, 1 H, 8-H^b), 1.37 (s, 3 H, CH₃), 0.76 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 193.4 (C-10), 169.5 (C-6), 168.3 (OAc), 151.1 (C-4a), 136.9 (C-3), 124.5 (C-2), 123.4 (C-10a), 123.1 (C-1), 117.0 (C-4), 91.0 (C-9a), 37.7 (C-9), 31.7 (C-8), 29.7 (C-7), 22.2 (CH₃), 22.2 (CH₃), 20.3 (OAc) ppm.

IR: ν = 2965, 2925, 2850, 1755, 1720, 1685, 1605, 1460, 1370, 1215, 1035, 1010, 755 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₁₆H₁₇NaNO₄⁺ [M+Na]⁺: 310.1055, gefunden: 310.1052.

2,9,9-Trimethyl-6,10-dioxo-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9a(10H)-ylacetat (105c)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 4 werden Verbindung **56c** (60.0 mg, 0.23 mmol), Ac₂O (110.0 µl, 118.8 mg, 1.16 mmol) und DMAP (1.5 mg, 13 µmol) in Pyridin (8 ml) zum Produkt **105c** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5) wird die Verbindung **105c** (farbloser Feststoff, 62.7 mg) in einer Ausbeute von 91% erhalten.

R_f = 0.39 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5), **Smp.** = 192-205 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.52 (br. s, 1 H, 1-H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 2.77 (ddd, *J* = 17.5, 11.1, 5.7 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.59 (ddd, *J* = 17.5, 9.5, 4.6 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.37 (s, 3 H, CH₃), 2.20 (ddd, *J* = 13.7, 11.1, 4.6 Hz, 1 H, 8-H^a), 2.06 (s, 3 H, OAc), 1.65 (ddd, *J* = 13.7, 9.5, 5.7 Hz, 1 H, 8-H^b), 1.36 (s, 3 H, CH₃), 0.75 (s, 3 H, CH₃) ppm.

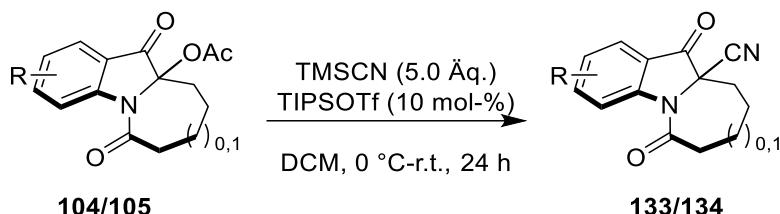
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 193.5 (C-10), 169.3 (C-6), 168.3 (OAc), 149.3 (C-4a), 137.8 (C-3), 134.4 (C-2), 123.4 (C-10a), 123.0 (C-1), 116.8 (C-4), 91.2 (C-9a), 37.7 (C-9), 31.7 (C-8), 29.6 (C-7), 22.2 (CH₃), 22.2 (CH₃), 20.8 (CH₃), 20.3 (OAc) ppm.

IR: ν = 2975, 2935, 2875, 1755, 1720, 1685, 1485, 1365, 1220, 1035, 1010, 830 cm⁻¹.

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₇H₁₉NO₄⁺ [M]⁺: 301.1309, gefunden: 301.1310

6.2.12 TIPSOTf-katalysierte Synthese von α -Aminonitrilen (**113/134**)

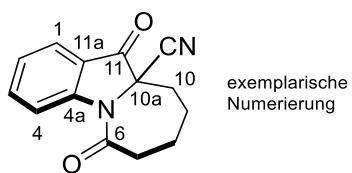
Allgemeine Arbeitsvorschrift 5



In ein 10 ml Reaktionsrohr, welches mit einem Septum verschlossen ist, wird Azepinoindolacetat **104/105** (1 Äq.) in trockenem DCM gelöst und mit Hilfe einer Spritze TMSCN (5 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch sowie der Reaktionsraum werden anschließend für 5 min mit Argon, welches über eine Nadel in die Lösung geleitet wird, gespült. Nachfolgend wird auf 0 °C gekühlt und das TIPSOTf (10 mol-%) mit einer Mikroliterpipette dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf r.t. gebracht und für 24 h gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Lösung mit DCM verdünnt und mit NaHCO₃ aq. gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase anschließend mit DCM (3×) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter verminderter Druck zur Trockene eingeengt. Die anschließende Säulenchromatographie über Kieselgel liefert das saubere Produkt.

Beachte: Trimethylsilylcyanid (TMSCN) ist hochgiftig. Die Handhabung der Chemikalie muss unter Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung unter einem Abzug erfolgen.

6,11-Dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-10a(11*H*)-carbonitril (**133a**)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden das Azepinoindolacetat **104a** (68.6 mg, 0.25 mmol), TMSCN (170.0 µl, 134.8 mg, 1.36 mmol) und TIPSOTf (6.6 µl, 7.5 mg, 25 µmol) in DCM (1.60 ml) zu den Produkten **133a** und **133a'** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:8→1:1) werden die Verbindungen **133a** (farbloser Feststoff, 52.0 mg) und **133a'** (farbloser Feststoff, 8.6 mg) in Ausbeuten von 76% (**133a**) und 16% (**133a'**) erhalten.

R_f = 0.57 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:4), Smp. = 126-138 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.62 (dt, J = 8.5, 0.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.83 (ddd, J = 7.5, 1.4, 0.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 7.5, 1.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.31 (m, 1 H, 2-H), 3.09 (ddd,

$J = 14.9, 13.0, 1.9$ Hz, 1 H, 7-H^a), 2.91-2.82 (m, 1 H, 7-H^b), 2.64 (dtd, $J = 14.8, 3.6, 1.5$ Hz, 1 H, 10-H^a), 2.23-2.06 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.75-1.56 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^b) ppm.

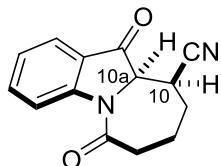
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 189.1$ (C-11), 172.1 (C-6), 152.5 (C-4a), 139.0 (C-3), 125.4 (C-2), 125.3 (C-1), 120.3 (C-11a), 119.1 (C-4), 114.3 (CN), 64.3 (C-10a), 38.6 (C-7), 36.6 (C-10), 25.9 (C-9), 23.4 (C-8) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2945, 1725, 1680, 1660, 1605, 1590, 1460, 1040, 995, 750$ cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₁₄H₁₃N₂O₂⁺ [M+H]⁺: 241.0977, gefunden: 241.0979.

Kristallstruktur: s. Kapitel 6.3

Analytische Daten der Verbindung **133a'**, (**10S*,10aR***)-6,1-dioxo-7,8,9,10,10a,11-hexahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-10-carbonitril



R_f = 0.18 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:6), **Smp.** = 194-208 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.60$ (dt, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1 H, 4-H), 7.79 (ddd, $J = 7.7, 1.4, 0.7$ Hz, 1 H, 1-H), 7.73 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.4$ Hz, 1 H, 3-H), 7.27 (ddd, $J = 7.7, 7.3, 0.8$ Hz, 1 H, 2-H), 4.26 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 10a-H), 3.74 (m, 1 H, 10-H), 2.87 (m, 1 H, 7-H^a), 2.60 (m, 1 H, 7-H^b), 2.48-2.39 (m, 1 H, 9-H^a), 2.15-2.05 (m, 2 H, 8-H^a, 8-H^b), 2.04-1.94 (m, 1 H, 9-H^b) ppm.

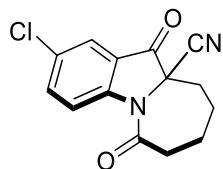
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 194.5$ (C-11), 171.3 (C-6), 153.8 (C-4a), 138.4 (C-3), 125.0 (C-2), 124.3 (C-1), 123.0 (C-11a), 118.8 (C-4), 115.8 (CN), 65.0 (C-10a), 38.9 (C-7), 34.0 (C-10), 32.4 (C-9), 20.2 (C-8) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2955, 2920, 2855, 1720, 1675, 1460, 1375, 1235, 765$ cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₁₄H₁₃N₂O₂⁺ [M+H]⁺: 241.0977, gefunden: 241.0975.

Kristallstruktur: s. Kapitel 6.3

**2-Chlor-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-10a(11*H*)-carbonitril
(133b)**



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden das Azepinoindolacetat **104b** (26.7 mg, 87 µmol), TMSCN (60.0 µl, 47.6 mg, 0.48 mmol) und TIPSOTf (2.4 µl, 2.7 mg, 9 µmol) in DCM (1.00 ml) zu dem Produkt **133b** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25) wird die Verbindung **133b** (farbloser Feststoff, 18.3 mg) in einer Ausbeute von 77% erhalten.

R_f = 0.38 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25), **Smp.** = 200-213 °C.

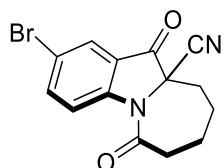
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.61 (dd, *J* = 8.9, 0.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.78 (dd, *J* = 2.3, 0.5 Hz, 1 H, 1-H), 7.70 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.08 (ddd, *J* = 14.8, 13.1, 1.9 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.88 (dd, *J* = 14.8, 6.9 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.64 (dtd, *J* = 14.8, 3.5, 1.6 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.24-2.07 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.74-1.56 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 188.0 (C-11), 172.0 (C-6), 150.9 (C-4a), 138.8 (C-3), 131.2 (C-2), 124.6 (C-1), 121.7 (C-11a), 120.4 (C-4), 113.9 (CN), 64.7 (C-10a), 38.5 (C-7), 36.6 (C-10), 25.9 (C-9), 23.3 (C-8) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2950, 2855, 1730, 1685, 1600, 1580, 1470, 1250, 1040, 840 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₁₄H₁₁³⁵ClN₂O₂⁺ [M]⁺: 274.0504, gefunden: 274.0502.

**2-Brom-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-10a(11*H*)-carbonitril
(133d)**



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden das Azepinoindolacetat **104d** (75.7 mg, 0.21 mmol), TMSCN (140.0 µl, 111.0 mg, 1.11 mmol) und TIPSOTf (5.8 µl, 6.6 mg, 21 µmol) in DCM (1.00 ml) zu dem Produkt **133d** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25) wird die Verbindung **133d** (farbloser Feststoff, 45.0 mg) in einer Ausbeute von 67% erhalten.

R_f = 0.43 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25), **Smp.** = 171 °C.

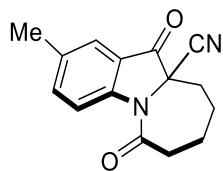
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.94 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 1-H), 7.83 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.08 (ddd, *J* = 14.8, 13.3, 1.8 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.88 (dd, *J* = 14.8, 7.0 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.63 (dtd, *J* = 14.8, 3.5, 1.4 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.26-2.06 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.75-1.55 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 187.9 (C-11), 172.0 (C-6), 151.3 (C-4a), 141.5 (C-3), 127.7 (C-1), 122.0 (C-11a), 120.6 (C-4), 118.4 (C-2), 113.9 (CN), 64.6 (C-10a), 38.5 (C-7), 36.6 (C-10), 25.9 (C-9), 23.3 (C-8) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3080, 2940, 2855, 1730, 1685, 1590, 1580, 1460, 1250, 840 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₁₄H₁₂⁷⁹BrN₂O₂⁺ [M+H]⁺: 319.0082, gefunden: 319.0087.

**2-Methyl-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-10a(11*H*)-carbonitril
(133e)**



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden das Azepinoindolacetat **104e** (83.9 mg, 0.29 mmol), TMSCN (190.0 µl, 150.7 mg, 1.52 mmol) und TIPSOtF (7.8 µl, 7.5 mg, 29 µmol) in DCM (1.00 ml) zu dem Produkt **133e** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25) wird die Verbindung **133e** (farbloser Feststoff, 60.7 mg) in einer Ausbeute von 83% erhalten.

R_f = 0.36 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25), **Smp.** = 136 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.60-7.62 (m, 1 H, 1-H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.08 (ddd, *J* = 14.7, 13.2, 1.8 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.86 (dd, *J* = 14.7, 7.0 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.63 (dtd, *J* = 14.5, 3.5, 1.4 Hz, 1 H, 10-H^b), 2.41 (s, 3 H, CH₃), 2.24-2.04 (m, 3 H, 8-H^b, 9-H^a, 9-H^b), 1.75-1.54 (m, 2 H, 8-H^a, 10-H^a) ppm.

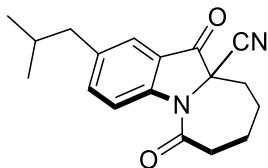
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 189.1 (C-11), 171.9 (C-6), 150.8 (C-4a), 140.2 (C-3), 135.7 (C-2), 124.8 (C-1), 120.5 (C-11a), 118.8 (C-4), 114.4 (CN), 64.5 (C-10a), 38.5 (C-7), 36.6 (C-10), 25.9 (C-9), 23.4 (C-8), 20.7 (CH₃) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2950, 1720, 1680, 1620, 1585, 1490, 1375, 1260, 840 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₅N₂O₂⁺ [M+H]⁺: 255.1133, gefunden: 255.1136.

Kristallstruktur: s. Kapitel 6.3

**2-Isobutyl-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-10a(11H)-carbonitril
(133f)**



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden das Azepinoindolacetat **104f** (22.0 mg, 67 µmol), TMSCN (50.0 µl, 39.7 mg, 0.40 mmol) und TIPSOTf (1.9 µl, 2.2 mg, 7 µmol) in DCM (1.00 ml) zu dem Produkt **133f** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25) wird die Verbindung **133f** (farbloses Öl, 17.4 mg) in einer Ausbeute von 88% erhalten.

R_f = 0.43 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25).

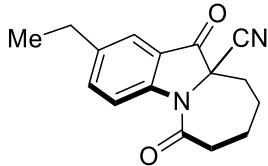
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 1-H), 7.56 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.09 (ddd, *J* = 14.7, 13.3, 1.7 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.86 (dd, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.64 (td, *J* = 14.6, 3.5, 1.1 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH₂), 2.22-2.08 (m, 3 H, 8-H_a, 9-H^a, 9-H^b), 1.87 (m_c, 1 H, CH), 1.71-1.60 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^b), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 189.2 (C-11), 171.9 (C-6), 151.0 (C-4a), 140.3 (C-3), 139.6 (C-2), 124.9 (C-1), 120.4 (C-11a), 118.7 (C-4), 114.5 (CN), 64.6 (C-10a), 44.4 (CH₂), 38.6 (C-7), 36.6 (C-10), 30.1 (CH), 26.0 (C-9), 23.4 (C-8), 22.1 (CH₃) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2950, 2930, 2865, 1730, 1680, 1615, 1585, 1485, 1315, 1245, 1040, 995, 755 cm⁻¹.

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₈H₂₀N₂O₂⁺ [M]⁺: 296.1519, gefunden: 296.1522.

**2-Ethyl-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-10a(11H)-carbonitril
(133g)**



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden das Azepinoindolacetat **104g** (34.0 mg, 0.11 mmol), TMSCN (70.0 µl, 55.5 mg, 0.56 mmol) und TIPSOTf (3.0 µl, 3.4 mg, 11 µmol) in DCM (1.00 ml) zu dem Produkt **133g** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung

(Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25) wird die Verbindung **133g** (farbloser Feststoff, 24.0 mg) in einer Ausbeute von 79% erhalten.

R_f = 0.37 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25), **Smp.** = 106-109 °C.

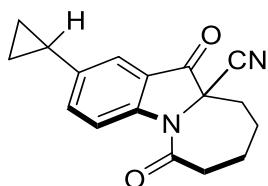
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.65-7.63 (m, 1 H, 1-H), 7.60 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.09 (ddd, *J* = 14.7, 13.1, 1.9 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.85 (dd, *J* = 14.7, 7.0 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.71 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H, CH₂), 2.64 (dtd, *J* = 14.7, 3.5, 1.5 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.23-2.05 (m, 3 H, 8-H_a, 9-H_a, 9-H^b), 1.72-1.57 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^b), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 189.2 (C-11), 171.9 (C-6), 151.0 (C-4a), 142.0 (C-2), 139.3 (C-3), 123.5 (C-1), 120.5 (C-11a), 118.9 (C-4), 114.5 (CN), 64.6 (C-10a), 38.6 (C-7), 36.6 (C-10), 28.0 (CH₂), 26.0 (C-9), 23.4 (C-8), 15.2 (CH₃) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2965, 2930, 2865, 1730, 1675, 1615, 1580, 1485, 1035, 840 cm⁻¹.

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₆H₁₆N₂O₂⁺ [M]⁺: 268.1206, gefunden: 268.1207.

2-Cyclopropyl-6,11-dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-10a(11*H*)-carbonitril (**133h**)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden das Azepinoindolacetat **104h** (18.9 mg, 60 µmol), TMSCN (40.0 µl, 31.7 mg, 0.32 mmol) und TIPSOTf (1.6 µl, 1.8 mg, 6 µmol) in DCM (1.00 ml) zu dem Produkt **133h** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25) wird die Verbindung **133h** (farbloser Feststoff, 12.5 mg) in einer Ausbeute von 74% erhalten.

R_f = 0.33 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25), **Smp.** = 136-138 °C.

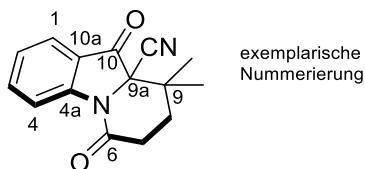
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.52 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 1-H), 3.09 (ddd, *J* = 14.7, 13.3, 1.7 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.85 (dd, *J* = 14.7, 7.1 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.63 (dtd, *J* = 14.7, 3.5, 1.2 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.22-2.08 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.96 (m_c, 1 H, CH), 1.70-1.58 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^b), 1.04 (m_c, 2 H, CH₂), 0.72 (dt, *J* = 6.5, 4.9 Hz, 2 H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 189.1 (C-11), 171.9 (C-6), 150.7 (C-4a), 142.4 (C-2), 137.5 (C-3), 121.1 (C-1), 120.5 (C-11a), 118.8 (C-4), 114.4 (CN), 64.6 (C-10a), 38.6 (C-7), 36.6 (C-10), 26.0 (C-9), 23.4 (C-8), 14.9 (CH), 9.6 (CH₂), 9.5 (CH₂) ppm.

IR: ν = 2920, 2850, 1730, 1675, 1615, 1580, 1490, 1310, 1035, 905, 840 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₁₇H₁₇N₂O₂⁺ [M+H]⁺: 281.1290, gefunden: 281.1295.

9,9-Dimethyl-6,10-dioxo-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9a(10H)-carbonitril (134b)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden das Azepinoindolacetat **105b** (22.9 mg, 80 µmol), TMSCN (50.0 µl, 39.7 mg, 0.40 mmol) und TIPSOTf (2.1 µl, 2.4 mg, 8 µmol) in DCM (1.00 ml) zu dem Produkt **134b** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25) wird die Verbindung **134b** (farbloser Feststoff, 18.8 mg) in einer Ausbeute von 92% erhalten.

R_f = 0.29 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:6), **Smp.** = 59-60°C.

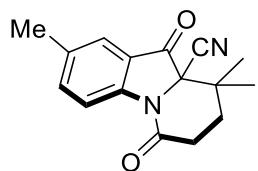
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.51 (dt, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.81 (ddd, *J* = 7.8, 1.3, 0.6 Hz, 1 H, 1-H), 7.76 (ddd, *J* = 8.4, 7.8, 1.3 Hz, 1 H, 3-H), 7.32 (td, *J* = 7.8, 0.6 Hz, 1 H, 2-H), 2.92 (ddd, *J* = 18.5, 9.7, 4.0 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.68 (ddd, *J* = 18.5, 9.0, 7.7 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.29 (ddd, *J* = 14.4, 9.7, 7.7 Hz, 1 H, 8-H^a), 1.79 (ddd, *J* = 14.4, 9.0, 4.0 Hz, 1 H, 8-H^b), 1.62 (s, 3 H, CH₃), 0.87 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 189.1 (C-10), 167.6 (C-6), 152.1 (C-4a), 138.7 (C-3), 125.6 (C-2), 125.0 (C-1), 121.4 (C-10a), 118.6 (C-4), 114.8 (CN), 68.5 (C-9a), 38.2 (C-9), 33.5 (C-8), 29.5 (C-7), 23.9 (CH₃), 19.6 (CH₃) ppm.

IR: ν = 2970, 2940, 2880, 1730, 1685, 1590, 1460, 1360, 1320, 1295, 755 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₅N₂O₂⁺ [M+H]⁺: 255.1133, gefunden: 255.1133.

2,9,9-Trimethyl-6,10-dioxo-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-9a(10H)-carbonitril (134c)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden das Azepinoindolacetat **105c** (57.9 mg, 0.19 mmol), TMSCN (130.0 µl, 103.1 mg, 1.04 mmol) und TIPSOTf (5.2 µl, 5.9 mg, 19 µmol) in DCM (1.00 ml) zu dem Produkt **134c** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:25) wird die Verbindung **134c** (farbloser Feststoff, 47.0 mg) in einer Ausbeute von 92% erhalten.

R_f = 0.30 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:6), **Smp.** = 81–89 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.37 (dd, *J* = 8.1, 0.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.60–7.53 (m, 2 H, 1-H, 3-H), 2.92 (ddd, *J* = 18.5, 9.7, 3.9 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.65 (ddd, *J* = 18.5, 9.0, 7.8 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.41 (s, 3 H, CH₃), 2.27 (ddd, *J* = 14.4, 9.7, 7.8 Hz, 1 H, 8-H^a), 1.77 (ddd, *J* = 14.4, 9.0, 3.9 Hz, 1 H, 8-H^b), 1.60 (s, 3 H, CH₃), 0.85 (s, 3 H, CH₃) ppm.

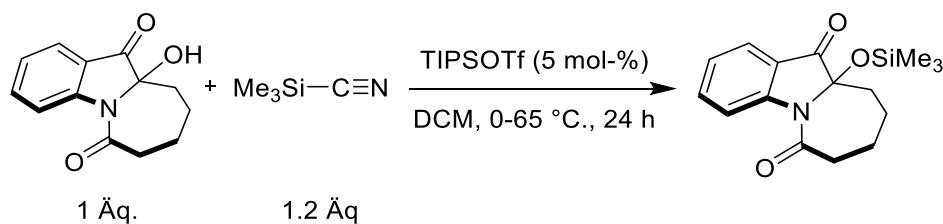
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 189.1 (C-10), 167.4 (C-6), 150.3 (C-4a), 139.8 (C-3), 135.8 (C-2), 124.5 (C-1), 121.5 (C-10a), 118.3 (C-4), 114.9 (CN), 68.7 (C-9a), 38.1 (C-9), 33.5 (C-8), 29.4 (C-7), 23.9 (CH₃), 20.8 (CH₃), 19.5 (CH₃) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2970, 2920, 1720, 1690, 1615, 1590, 1590, 1490, 1365, 1310, 825 cm⁻¹.

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₆H₁₆N₂O₂⁺ [M]⁺: 268.1206, gefunden: 268.1206.

6.2.13 Synthese des 10a-Trimethylsilyloxyazepinoindol-dions **101**

Das 10a-Trimethylsilyloxyazepinoindol-dion **101** trat in mehreren Reaktionen als Nebenprodukt auf. Nachfolgend ist eine gezielte Synthese des Produktes dargestellt.



In einem 10 ml Mikrowellenröhren wird das Halbaminal **57a** (1 Äq., 57.8 mg, 250 µmol) in 1.6 ml trockenem DCM gelöst bevor die Zugabe des Trimethylsilylcyanids (1.2 Äq., 28.8 mg, 290 µmol) erfolgt. Das Reaktionsgefäß wird mit einem Septum verschlossen und die Lösung 3 min mit Argon gespült. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt und das TIPSOTf (3.3 µl, 3.75 mg,

12.5 µmol) mittels Mikroliterpipette hinzugefügt, während Argon ins Reaktionsrohr geleitet wird. Das Septum wird gegen eine Bördelkappe getauscht und über Nacht langsam unter beständigem Rühren auf r.t. erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird für 24 h nach 65 °C erhitzt (Ölbad) bevor erneut auf r.t. abgekühlt wird. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Lösung mit DCM verdünnt und mit NaHCO₃ aq. gewaschen. Die beiden Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase anschließend mit DCM (3×) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter verminderter Druck zur Trockene eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol) wird die Verbindung **101** (hellgelber kristalliner Feststoff, 66.3 mg) in einer Ausbeute von 88% erhalten.

Beachte: Trimethylsilylcyanid (TMSCN) ist hochgiftig. Die Handhabung der Chemikalie muss unter Verwendung von persönlicher Schutzausrüstung unter einem Abzug erfolgen.

R_f = 0.52 (Kieselgel, Toluol), **Smp.** = 104-109 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.85-7.74 (m, 2 H, 3-H, 2-H), 7.31 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1 H, 1-H), 2.89 (dt, J = 13.5, 1.7 Hz 1 H, 7-H^b), 2.59-2.50 (m, 1 H, 7-H^a), 2.17-2.04 (m, 1 H, 9-H^b), 2.04-1.84 (m, 2 H, 10-H^b, 8-H^b), 1.78 (dt, J = 14.2, 3.7 Hz, 1 H, 10-H^a), 1.63-1.43 (m, 2 H, 9-H^a, 8-H^a), -0.04 (s, 9 H, Me₃) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ = 197.45 (s, C-11), 173.0 (s, C-6), 151.4 (s, C-4a), 138.6 (d, C-3), 124.6 (d, C-2), 124.2 (d, C-1), 120.2 (s, C-11a), 117.7 (d, C-4), 89.2 (s, C-10a), 38.2 (t, C-7), 35.4 (t, C-9), 23.3 (t, C-8), 22.8 (d, C-10), 0.83 (Me₃) ppm.

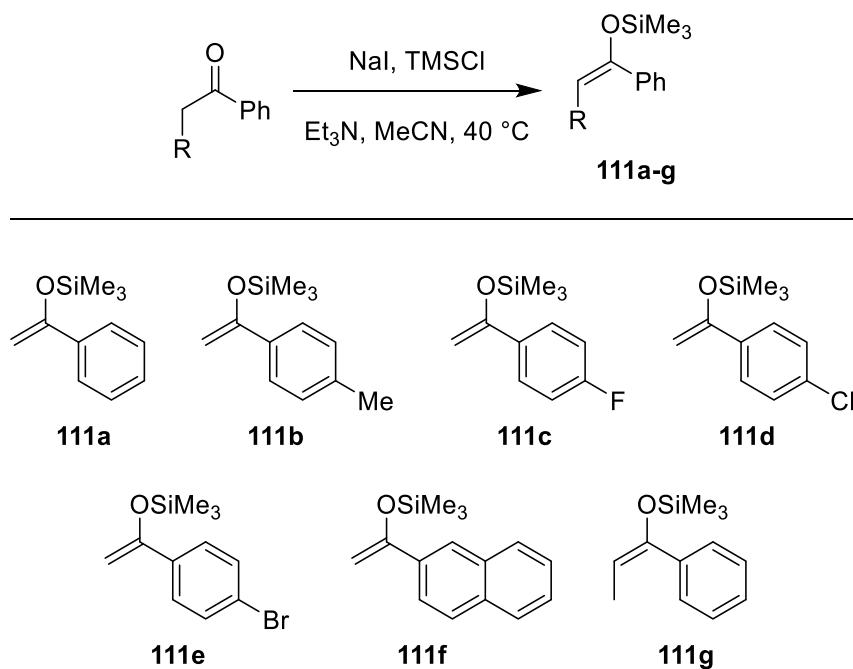
IR: $\tilde{\nu}$ = 2940, 1720, 1671, 1459, 1374, 1251, 1156, 1059, 1016, 944, 845, 765, 558, 472 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₆H₂₂NO₃Si⁺ [M+H]⁺: 304.1369, gefunden: 304.1369.

Kristallstruktur: s. Kapitel 6.3

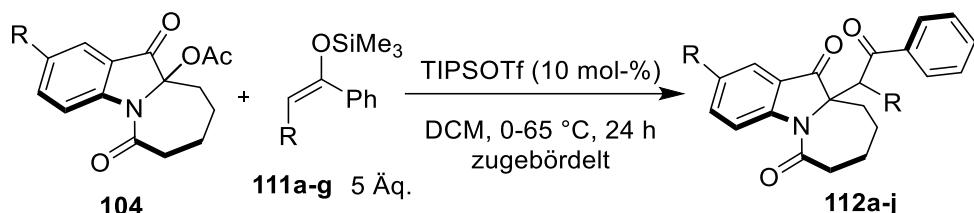
6.2.14 Synthese der Silylenolether **111a-g**

Der Silylenolether **111a** wurde käuflich erworben. Alle weiteren Silylenolether (**111b-g**) sind ebenfalls bekannt und wurden nach Literaturvorschrift synthetisiert.^[73]



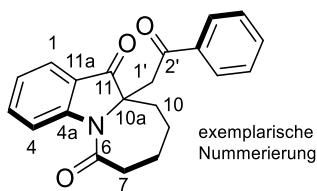
6.2.15 TIPSOTf-katalysierte Synthese von Phenacylprodukten (**112**) und Verbindungen **106, 108, 99** und **99'**

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6



In ein 10 ml Reaktionsrohr, welches mit einem Septum verschlossen ist, wird Silylenolether **111** (5 Äq.) und Azepinoindolacetat (1 Äq.) in trockenem DCM gelöst. Das Reaktionsgemisch sowie der Reaktionsraum werden anschließend für 5 min mit Argon, welches über eine Nadel in die Lösung geleitet wird, gespült. Nachfolgend wird auf 0 °C gekühlt und das TIPSOTf (10 mol-%) mit einer Mikroliterpipette dazugegeben. Das Septum wird nun schnell gegen eine Bördelkappe ausgetauscht und das Reaktionsrohr damit verschlossen. Die Reaktionslösung röhrt für 1 h bei 0 °C bevor auf 65 °C erhitzt wird (Ölbad). Diese Temperatur wird unter Rühren für 24 h gehalten. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf r.t. abgekühlt, mit DCM verdünnt und mit NaHCO_3 aq. gewaschen. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase anschließend mit DCM (3×) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter verminderter Druck zur Trockene eingeengt. Die anschließende Säulenchromatographie über Kieselgel liefert das saubere Produkt.

10a-(2-Oxo-2-phenylethyl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indole-6,11(7H)-dion (112a)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden das Acetat **104a** (68.3 mg, 0.25 mmol), Silylenolether **111a** (Trimethyl[(1-phenylvinyl)oxy]silan, 260.0 µl, 244.4 mg, 1.27 mmol) und TIPSOTf (6.6 µl, 7.5 mg, 25 µmol) in DCM (1.60 ml) zu dem Produkt **112a** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5) wird die Verbindung **112a** (farbloser Feststoff, 72.3 mg) in einer Ausbeute von 88% erhalten.

R_f = 0.45 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:2), **Smp.** = 79-89 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.81-7.73 (m, 3 H, 1-H, *o*-Ph), 7.66 (ddd, *J* = 8.5, 7.4, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.51 (m, 1 H, *p*-Ph), 7.38 (m, 2 H, *m*-Ph), 7.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.27 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H, 1'-H^a), 3.69 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H, 1'-H^b), 2.89-2.74 (m, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 2.23 (dt, *J* = 14.7, 3.7 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.10-1.99 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9H^b), 1.72-1.62 (m, 1 H, 8-H^b), 1.62-1.54 (m, 1 H, 10-H^b) ppm.

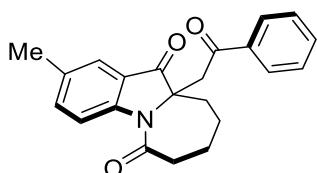
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 200.5 (C-11), 194.4 (C-2'), 172.8 (C-6), 153.1 (C-4a), 136.9 (C-3), 136.1 (*i*-Ph), 133.5 (*p*-Ph), 128.6 (*m*-Ph), 128.0 (*o*-Ph), 124.2 (C-2), 123.5, 123.5 (C-1, C-11a), 119.0 (C-4), 68.7 (C-10a), 42.4 (C-1'), 39.1 (C-7), 36.5 (C-10), 24.1, 24.1 (C-8, C-9) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2920, 1720, 1680, 1660, 1600, 1450, 1380, 1295, 1065, 760, 705 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₂₁H₂₀NO₃⁺ [M+H]⁺: 334.1443, gefunden: 334.1446.

Kristallstruktur: s. Kapitel 6.3

2-Methyl-10a-(2-oxo-2-phenylethyl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (112b)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden das Acetat **104e** (28.8 mg, 0.10 mmol), Silylenolether **111a** (Trimethyl[(1-phenylvinyl)oxy]silan, 100.0 µl, 96.2 mg, 0.5 mmol) und

TIPSOTf (2.7 μ l, 3.1 mg, 10 μ mol) in DCM (1.00 ml) zu dem Produkt **112b** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Hep 1:1) wird die Verbindung **112b** (farbloser Feststoff, 30.7 mg) in einer Ausbeute von 88% erhalten.

R_f = 0.12 (Kieselgel, Et₂O/Hep 1:1), **Smp.** = 57-59 °C.

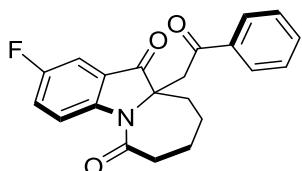
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.82-7.76 (m, 2 H, o-Ph), 7.57-7.46 (m, 3 H, 1-H, 3-H, *p*-Ph), 7.38 (m, 2 H, *m*-Ph), 4.27 (d, *J* = 17.4 Hz, 1 H, 1'-H^a), 3.67 (d, *J* = 17.4 Hz, 1 H, 1'-H^b), 2.91-2.68 (m, 2 H, 7-H_a, 7-H^b), 2.39 (s, 3 H, CH₃), 2.20 (dt, *J* = 14.7, 3.5 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.10-1.96 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9H^b), 1.72-1.49 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 200.5 (C-11), 194.5 (C-2'), 172.5 (C-6), 151.3 (C-4a), 138.0 (C-3), 136.1 (*i*-Ph), 134.1 (C-2), 133.4 (*p*-Ph), 128.6 (*m*-Ph), 128.0 (o-Ph), 123.6 (C-11a), 123.1 (C-1), 118.7 (C-4), 68.9 (C-10a), 42.3 (C-1'), 39.0 (C-7), 36.5 (C-10), 24.1, 24.2 (C-8, C-9), 20.7 (CH₃) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2925, 2860, 1715, 1655, 1485, 1065, 825, 760, 690 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₁NaNO₃⁺ [M+Na]⁺: 370.1418, gefunden: 370.1426.

2-Fluor-10a-(2-oxo-2-phenylethyl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-6,11(7*H*)-dion (112c)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden das Acetat **104c** (29.8 mg, 0.1 mmol), Silylenolether **111a** (Trimethyl[(1-phenylvinyl)oxy]silan, 100.0 μ l, 96.2 mg, 0.5 mmol) und TIPSOTf (2.7 μ l, 3.1 mg, 10 μ mol) in DCM (1.00 ml) zu dem Produkt **112c** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Hep 1:1) wird die Verbindung **112c** (farbloser Feststoff, 23.3 mg) in einer Ausbeute von 66% erhalten.

R_f = 0.13 (Kieselgel, Et₂O/Hep 1:1), **Smp.** = 148-151 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.66 (ddd, *J* = 8.9, 0.8 Hz, *J*_{F,H} = 4.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.82-7.75 (m, 2 H, o-Ph), 7.54 (m, 1 H, *p*-Ph), 7.44-7.33 (m, 4 H, 1-H, 3-H, *m*-Ph), 4.31 (d, *J* = 17.5 Hz, 1 H, 1'-H^a), 3.68 (d, *J* = 17.5 Hz, 1 H, 1'-H^b), 2.88-2.71 (m, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 2.21 (dtd, *J* = 14.7, 3.5, 1.5 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.12-1.99 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9H^b), 1.76-1.50 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^b) ppm.

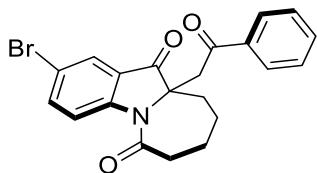
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 199.9 (d, J_{C,F} = 3.0 Hz, C-11), 194.3 (C-2'), 172.4 (C-6), 159.2 (d, J_{C,F} = 246 Hz, C-2), 149.5 (d, J_{C,F} = 1.5 Hz, C-4a), 136.0 (*i*-Ph), 133.7 (*p*-Ph), 128.7 (*m*-Ph), 128.0 (*o*-Ph), 124.9 (d, J_{C,F} = 7.6 Hz, C-11a), 124.0 (d, J_{C,F} = 23.7 Hz, C-3), 120.6 (d, J_{C,F} = 7.3 Hz, C-4), 108.8 (d, J_{C,F} = 23.0 Hz, C-1), 42.7 (C-1'), 69.3 (C-10a), 36.5 (C-10), 38.9 (C-7), 24.1, 24.1 (C-8, C-9) ppm.

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -117.5 ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3055, 2930, 2860, 1725, 1660, 1475, 1230, 1060, 830, 760, 690 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₂₁H₁₈FNaNO₃⁺ [M+Na]⁺: 374.1168, gefunden: 374.1164.

2-Brom-10a-(2-oxo-2-phenylethyl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (112d)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden das Acetat **104d** (34.9 mg, 0.1 mmol), Silylenolether **111a** (Trimethyl[(1-phenylvinyl)oxy]silan, 100.0 µl, 96.2 mg, 0.5 mmol) und TIPSOTf (2.7 µl, 3.1 mg, 10 µmol) in DCM (1.00 ml) zu dem Produkt **112d** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Hep 1:1) wird die Verbindung **112d** (farbloser Feststoff, 24.3 mg) in einer Ausbeute von 60% erhalten.

R_f = 0.12 (Kieselgel, Et₂O/Hep 1:1), Smp. = 150-160°C.

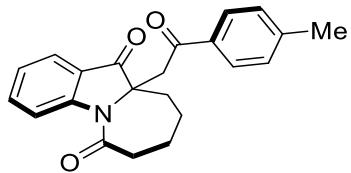
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.56 (dd, J = 8.9, 0.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.87 (dd, J = 2.2, 0.5 Hz, 1 H, 1-H), 7.82-7.77 (m, 2 H, o-Ph), 7.73 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.55 (m, 1 H, p-Ph), 7.45-7.37 (m, 2 H, 1-H, m-Ph), 4.32 (d, J = 17.6 Hz, 1 H, 1'-H^a), 3.68 (d, J = 17.6 Hz, 1 H, 1'-H^b), 2.88-2.71 (m, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 2.25-2.15 (m, 1 H, 10-H^a), 2.12-1.99 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.75-1.50 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 199.3 (C-11), 194.3 (C-2'), 172.7 (C-6), 151.8 (C-4a), 139.2 (C-3), 135.8 (i-Ph), 133.8 (p-Ph), 128.8 (m-Ph), 128.1 (o-Ph), 126.1 (C-1), 125.4 (C-11a), 120.6 (C-4), 117.2 (C-2), 69.1 (C-10a), 42.8 (C-1'), 36.6 (C-10), 39.0 (C-7), 24.1, 24.1 (C-8, C-9) ppm.

IR: ν = 2924, 1723, 1661, 1453, 1356, 1183, 828, 748, 684, 571, 501, 449 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z berechnet für C₂₁H₁₉⁷⁹BrNO₃⁺ [M+H]⁺: 434.0367, gefunden: 434.0359.

10a-[2-Oxo-2-(*p*-tolyl)ethyl]-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (112e)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden das Acetat **104a** (68.3 mg, 0.25 mmol), Silylenolether **111b** (Trimethyl{[1-(*p*-tolyl)vinyl]oxy}silan, 258.0 mg, 1.25 mmol) und TIPSOTf (6.6 µl, 7.5 mg, 25 µmol) in DCM (1.60 ml) zu dem Produkt **112e** umgesetzt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5) wird die Verbindung **112e** (farbloser Feststoff, 81.9 mg) in einer Ausbeute von 94% erhalten.

R_f = 0.30 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5), **Smp.** = 94 °C.

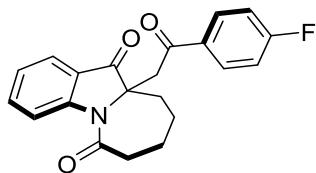
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.77 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1 H, 1-H), 7.69 (m_c, 2 H, o-Ph), 7.67 (ddd, *J* = 8.4, 7.5, 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.19 (m_c, 2 H, *m*-Ph), 4.26 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H, 1'-H^a), 3.66 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H, 1'-H^b), 2.85 (ddd, *J* = 14.9, 13.3, 1.6 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.76 (dd, *J* = 14.9, 5.7 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.37 (s, 3 H, CH₃), 2.22 (dt, *J* = 14.5, 3.5 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.11-2.00 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H_a, 9-H^b), 1.66 (m_c, 1 H, 8-H^b), 1.58 (m_c, 1 H, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 200.6 (C-11), 194.0 (C-2'), 172.8 (C-6), 144.5 (*p*-Ph), 153.1 (C-4a), 136.8 (C-3), 133.6 (*i*-Ph), 129.3 (*m*-Ph), 128.2 (o-Ph), 124.2 (C-2), 123.6 (C-11a), 123.5 (C-1), 119.0 (C-4), 68.8 (C-10a), 42.3 (C-1'), 39.1 (C-7), 36.5 (C-10), 24.1, 24.2 (C-8, C-9), 21.6 (CH₃) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2925, 1720, 1665, 1605, 1460, 1380, 1300, 1070, 1010, 760 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₂NO₃⁺ [M+H]⁺: 348.1599, gefunden: 348.1592.

10a-[2-(4-Fluorphenyl)-2-oxoethyl]-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (**112f**)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden das Acetat **104a** (68.5 mg, 0.25 mmol), Silylenolether **111c** ({[1-(4-Fluorphenyl)vinyl]oxy}(trimethyl)silan, 263.5 mg, 1.25 mmol) und TIPSOTf (6.6 µl, 7.5 mg, 25 µmol) in DCM (1.60 ml) zu dem Produkt **112f** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 2:1) wird die Verbindung **112f** (farbloser Feststoff, 86.6 mg) in einer Ausbeute von 98% erhalten.

R_f = 0.58 (Kieselgel, Et₂O), **Smp.** = 136-137 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.80 (m_c, 2 H, o-Ph), 7.74 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1 H, 1-H), 7.66 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.04 (m_c, 2 H, *m*-Ph), 4.19 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H, 1'-H^a), 3.67 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H, 1'-H^b), 2.89-2.74 (m, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 2.21 (dt, *J* = 14.7, 3.5, Hz, 1 H, 10-H^a), 2.10-2.00 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.65 (m_c, 1 H, 8-H^b), 1.57 (m_c, 1 H, 10-H^b) ppm.

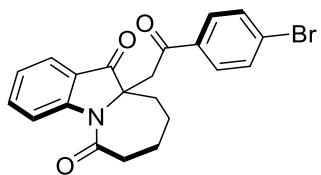
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 200.5 (C-11), 193.0 (C-2'), 172.8 (C-6), 165.8 (d, J_{C,F} = 256 Hz, *p*-Ph), 153.1 (C-4a), 137.0 (C-3), 132.5 (d, J_{C,F} = 3.0 Hz, *i*-Ph), 130.8 (d, J_{C,F} = 9.6 Hz, *o*-Ph), 124.3 (C-2), 123.5 (C-1), 123.4 (C-11a), 119.0 (C-4), 115.8 (d, J_{C,F} = 22.0 Hz, *m*-Ph), 68.8 (C-10a), 42.2 (C-1'), 39.1 (C-7), 36.4 (C-10), 24.1, 24.1 (C-8, C-9) ppm.

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -104.0 ppm.

IR: ν = 2930, 1710, 1660, 1595, 1460, 1220, 765 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₂₁H₁₉FNO₃⁺ [M+H]⁺: 352.1349, gefunden: 352.1350.

10a-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxoethyl]-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (112g)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden das Acetat **104a** (68.6 mg, 0.25 mmol), Silylenolether **111e** ({[1-(4-Bromphenyl)vinyl]oxy}trimethylsilan, 340.0 mg, 1.25 mmol) und TIPSOTf (6.6 µl, 7.5 mg, 25 µmol) in DCM (1.60 ml) zu dem Produkt **112g** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5) wird die Verbindung **112g** (farbloser Feststoff, 100.1 mg) in einer Ausbeute von 96% erhalten.

R_f = 0.30 (Kieselgel, Et₂O/toluene 1:5), **Smp.** = 185-187 °C.

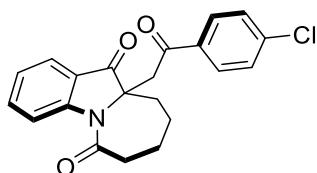
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.64 (dt, J = 8.5, 0.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.74 (ddd, J = 7.5, 1.5, 0.8 Hz, 1 H, 1-H), 7.67 (ddd, J = 8.5, 7.5, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.63 (m_c, 2 H, *o*-Ph), 7.52 (m_c, 2 H, *m*-Ph), 7.23 (td, J = 7.5, 0.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.16 (d, J = 17.2 Hz, 1 H, 1'-H^a), 3.66 (d, J = 17.2 Hz, 1 H, 1'-H^b), 2.90-2.72 (m, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 2.22 (dt, J = 14.7, 3.7 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.11-1.99 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.71-1.61 (m, 1 H, 10-H^b), 1.58 (m_c, 1 H, 8-H^b) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 200.4 (C-11), 193.7 (C-2'), 172.8 (C-6), 153.2 (C-4a), 137.1 (C-3), 134.8 (*i*-Ph), 132.0 (*m*-Ph), 129.5 (*o*-Ph), 128.9 (*p*-Ph), 124.3 (C-2), 123.6 (C-1), 123.3 (C-11a), 119.0 (C-4), 68.8 (C-10a), 42.2 (C-1'), 39.1 (C-7), 36.4 (C-10), 24.1, 24.1 (C-8, C-9) ppm.

IR: ν = 2930, 1710, 1665, 1580, 1460, 1375, 1340, 1295, 1065, 760 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₂₁H₁₉⁷⁹BrNO₃⁺ [M+H]⁺: 412.0548, gefunden: 412.0546.

10a-[2-(4-Chlorphenyl)-2-oxoethyl]-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (112h)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden das Acetat **104a** (68.1 mg, 0.25 mmol), Silylenolether **111d** ({[1-(4-Chlorphenyl)vinyl]oxy}trimethylsilan, 330.2 mg, 1.25 mmol) und TIPSOTf (6.6 µl, 7.5 mg, 25 µmol) in DCM (1.60 ml) zu dem Produkt **112h** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5) wird die Verbindung **112h** (farbloser Feststoff, 84.6 mg) in einer Ausbeute von 92% erhalten.

R_f = 0.34 (Kieselgel, Et₂O/Toluol, 1:5), **Smp.** = 135-141 °C.

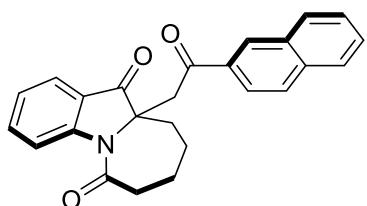
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.74 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1 H, 1-H), 7.70 (m_c, 2 H, *o*-Ph), 7.67 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.3 Hz 1 H, 3-H), 7.35 (m_c, 2 H, *m*-Ph), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 4.17 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H, 1'-H^a), 3.66 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H, 1'-H^b), 2.88-2.73 (m, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 2.22 (dt, *J* = 14.7, 3.5 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.11-1.99 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.71-1.63 (m, 1 H, 8-H^b), 1.58 (m_c, 1 H, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 200.4 (C-11), 193.4 (C-2'), 172.8 (C-6), 153.2 (C-4a), 140.1 (*p*-Ph), 137.1 (C-3), 134.4 (*i*-Ph), 129.5 (*o*-Ph), 129.0 (*m*-Ph), 124.3 (C-2), 123.6 (C-1), 123.3 (C-11a), 119.0 (C-4), 68.8 (C-10a), 42.2 (C-1'), 39.1 (C-7), 36.4 (C-10), 24.1, 24.1 (C-8, C-9) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2930, 1705, 1680, 1655, 1580, 1460, 1375, 1340, 1300, 760 cm⁻¹.

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₂₁H₁₈³⁵ClNO₃⁺ [M]⁺: 367.0967, gefunden: 367.0963.

10a-[2-(Naphthalen-2-yl)-2-oxoethyl]-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (112i)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden das Acetat **104a** (68.8 mg, 0.25 mmol), Silylenolether **111f** (Trimethyl{[1-(naphthalin-2-yl)vinyl]oxy}silan, 304.2 mg, 1.25 mmol) und TIPSOTf (6.6 µl, 7.5 mg, 25 µmol) in DCM (1.60 ml) zu dem Produkt **112i** umgesetzt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5) wird die Verbindung **112i** (gelbes Öl, 94.9 mg) in einer Ausbeute von 99% erhalten.

R_f = 0.33 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.67 (dt, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1 H, 4-H), 8.34 (m_c, 1 H, Ar-H), 7.91 (m_c, 1 H, Ar-H), 7.81 (m_c, 1 H, Ar-H), 7.79 (m_c, 2 H, Ar-H), 7.74 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 0.8 Hz, 1 H, 1-H), 7.66 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.55 (m_c, 2 H, Ar-H), 7.20 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.39 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H, 1'-H^a), 3.84 (d, *J* = 17.3 Hz, 1 H, 1'-H^b), 2.91 (ddd, *J* = 15.0, 13.0, 1.5 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.78 (m_c, 1 H, 7-H^b), 2.27 (dtd, *J* = 14.7, 3.5, 1.5 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.14-2.00 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.75-1.59 (m, 1 H, 8-H^b), 1.66-1.54 (m, 1 H, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 200.6 (C-11), 194.4 (C-2'), 172.8 (C-6), 153.1 (C-4a), 136.9 (C-3), 135.6 (Ar-C), 133.4 (Ar-C), 132.2 (Ar-C), 129.9 (Ar-CH), 129.5 (Ar-CH), 128.7 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 127.7 (Ar-CH), 126.9 (Ar-CH), 124.2 (C-2), 123.6 (C11-a), 123.5 (2) (C-1, Ar-CH), 119.0 (C-4), 68.9 (C-10a), 42.5 (C-1'), 39.1 (C-7), 36.5 (C-10), 24.1, 24.1 (C-8, C-9) ppm.

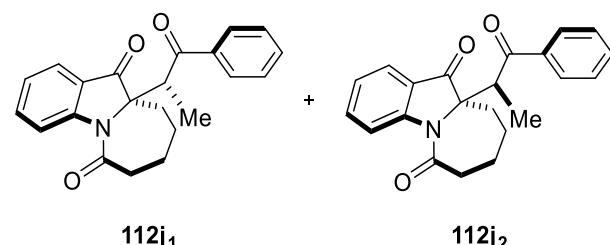
IR: $\tilde{\nu}$ = 2930, 1715, 1655, 1460, 1375, 1295, 745 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₂₅H₂₂NO₃⁺ [M+H]⁺: 384.1599, gefunden: 384.1591.

(R*)-10a-[(R*)-1-Oxo-1-phenylpropan-2-yl]-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (112j₁)

und

(R*)-10a-[(S*)-1-Oxo-1-phenylpropan-2-yl]-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (112j₂)

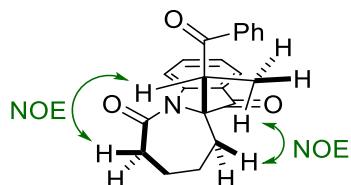


Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden das Acetat **104a** (68.5 mg, 0.25 mmol), Silylenolether **111g** ((Z)-Trimethyl[(1-phenylprop-1-en-1-yl)oxy]silan, 259.0 mg, 1.25 mmol) und TIPSOTf (6.6 µl, 7.5 mg, 25 µmol) in DCM (1.60 ml) zu den Produkten **112j₁** und **112j₂** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5 → 1:2)

werden die Verbindungen **112j₁** (farbloser Feststoff, 24.4 mg) und **112j₂** (farbloses Öl, 4.5 mg) in Ausbeuten von 28% (**112j₁**) und 5% (**112j₂**) erhalten.

Verbindung **112j₁**; Hauptdiastereomer:

Die relative Konfiguration der Verbindung konnte durch ein NOESY-Experiment bestimmt werden.



R_f = 0.88 (Kieselgel, Et₂O), **Smp.** = 115 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.41 (dt, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.86 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 0.6 Hz, 1 H, 1-H), 7.70 (m_c, 2 H, *o*-Ph), 7.57 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.55 (m_c, 1 H, *p*-Ph), 7.40 (m_c, 2 H, *m*-Ph), 7.26 (td, *J* = 7.5, 0.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H, 1'-H), 2.91 (ddd, *J* = 15.1, 13.5, 2.0 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.79 (dd, *J* = 15.1, 5.8 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.54 (m_c, 1 H, 10-H^a), 2.12-1.89 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.73-1.61 (m, 1 H, 8-H^b), 1.61-1.49 (m, 1 H, 10-H^b), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃) ppm.

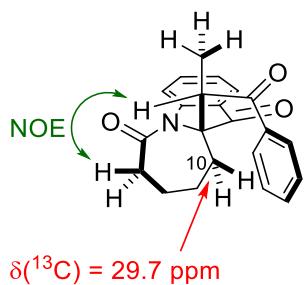
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 199.7 (C-11), 199.0 (C-2'), 172.5 (C-6), 151.9 (C-4a), 136.0 (*i*-Ph), 136.0 (C-3), 133.6 (*p*-Ph), 128.9 (*m*-Ph), 127.9 (*o*-Ph), 124.8 (C-11a), 124.5 (C-2), 123.2 (C-1), 118.9 (C-4), 70.0 (C-10a), 45.9 (C-1'), 39.9 (C-7), 34.2 (C-10), 24.3 (C-8), 24.0 (C-9), 12.3 (CH₃) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2930, 2855, 1715, 1680, 1650, 1460, 1295, 1215, 970, 755, 705 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₂NO₃⁺ [M+H]⁺: 348.1599, gefunden: 348.1598.

Verbindung **112j₂**; Nebendiastereomer:

Die relative Konfiguration der Verbindung konnte durch ein NOESY-Experiment bestimmt werden. Zusätzlich erfolgte der Vergleich mit der Verbindung **112j**, bei der ein signifikante Hochfeldverschiebung des Signals des Kohlenstoffes C-10 beobachtet werden konnte.



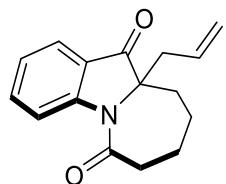
$R_f = 0.70$ (Kieselgel, Et₂O/Toluol 3:1), **Smp.** = 129-132 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.48 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.82-7.77 (m, 3 H, 1-H, o-Ph), 7.68 (m_c, 1 H, 3-H), 7.57 (m_c, 1 H, p-Ph), 7.45 (m_c, 2 H, m-Ph), 7.26 (m_c, 1 H, 2-H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 1 H, 1'-H), 2.74 (td, J = 13.7, 4.1 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.52 (br d, J = 13.7 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.32 (m_c, 1 H, 10-H^a), 2.09-1.97 (m, 1 H, 10-H^b), 1.88-1.79 (m, 2 H, 8-H^a, 9-H^a), 1.67 (br, 1 H, 8-H^b), 1.36 (br, 1 H, 9-H^b), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 201.0 (C-2'), 198.6 (C-11), 172.3 (C-6), 152.7 (C-4a), 138.5 (i-Ph), 137.2 (C-3), 133.2 (p-Ph), 128.7 (m-Ph), 128.1 (o-Ph), 124.7 (C-2), 124.1 (C-1), 123.5 (C-11a), 119.7 (C-4), 74.0 (C-10a), 43.8 (C-1'), 37.0 (br, C-7), 29.7 (C-10), 23.5 (C-8), 22.1 (br, C-9), 12.0 (CH₃) ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₂NO₃⁺ [M+H]⁺: 348.1599, gefunden: 348.1601.

10a-Allyl-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]indol-6,11(7*H*)-dion (106)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6, jedoch ohne Verwendung von Silylenolether werden das Acetat **104a** (68.6 mg, 0.25 mmol), Allyltrimethylsilan (200.0 μ l, 142.8 mg, 1.25 mmol) und TIPSOTf (6.6 μ l, 7.5 mg, 25 μ mol) in DCM (1.60 ml) zu dem Produkt **106** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10) wird die Verbindungen **106** (gelber Feststoff, 7.2 mg) in einer Ausbeute von 12% erhalten.

$R_f = 0.40$ (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10), **Smp.** = 130-139 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.66 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.75 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H, 1-H), 7.67 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, 2-H), 5.29 (ddt, J = 17.2, 10.1, 7.2 Hz, 1 H, 2'-H), 5.06 (dq, J = 16.9, 1.5 Hz, 1 H, 3'-H), 4.90 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1 H, 3'-H), 3.12 (dd, J = 14.4, 7.7 Hz, 1 H, 1'-H), 2.91-2.77 (m, 2 H, 7-H), 2.65 (ddt, J = 14.5, 6.9,

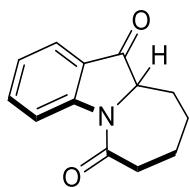
1.3 Hz, 1 H, 1'-H), 2.28-2.20 (m, 1 H, 10-H^b), 2.06-1.88 (m, 3 H, 8-H^b, 9-H), 1.70-1.50 (m, 2 H, 8-H^a, 10-H^a).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 201.1 (s, C-11), 173.2 (s, C-6), 153.3 (s, C-4a), 137.5 (d, C-3), 129.6 (d, C-2'), 124.3 (d, C-2), 123.7 (d, C-1), 123.1 (s, C-11a), 119.9 (t, C-3'), 119.1 (d, C-4), 71.7 (s, C-10a), 39.2 (t, C-7), 38.1 (t, C-1') 35.1 (t, C-10), 24.3 (t, C-8), 23.6 (t, C-9) ppm.

IR: ν = 2934, 1708, 1663, 1455, 1374, 1294, 1242, 1057, 925, 758, 659, 573 cm⁻¹.

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₁₆H₁₇NO₂⁺ [M]⁺: 255.1254, gefunden: 255.1280.

8,9,10,10a-Tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (108)



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6, jedoch ohne Verwendung von Silylenolether werden das Acetat **104a** (68.3 mg, 0.25 mmol), Triethylsilan (200.0 µl, 145.4 mg, 1.25 mmol) und TIPSOTf (6.6 µl, 7.5 mg, 25 µmol) in DCM (1.60 ml) innerhalb von 24 h bei r.t. zu dem Produkt **108** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:4) wird die Verbindungen **108** (farbloser Feststoff, 45.7 mg) in einer Ausbeute von 84% erhalten.

R_f = 0.33 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:10), **Smp.** = 93-99 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.58 (dt, J = 8.4, 0.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.74 (ddd, J = 7.7, 1.5, 0.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.67 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.24-7.17 (m, 1 H, 2-H), 4.13 (dd, J = 11.2, 1.4 Hz, 1 H, 10a-H), 2.77 (ddt, J = 14.0, 7.2, 1.2 Hz, 1 H, 7-H^b), 2.69-2.57 (m, 1 H, 7-H^a), 2.46 (dddd, J = 14.4, 4.9, 3.0, 1.4 Hz, 1 H, 10-H^b), 2.23-2.13 (m, 1 H, 9-H^b), 2.12-1.99 (m, 1 H, 8-H^b), 1.82-1.59 (m, 2 H, 9-H^a, 8-H^a), 1.52-1.36 (m, 1 H, 10-H^a) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 198.0 (s, C-11), 172.8 (s, C-6), 152.8 (s, C-4a), 137.4 (d, C-3), 124.2 (d, C-2), 123.9 (d, C-1), 123.5 (s, C-11a), 118.6 (d, C-4), 66.7 (s, C-10a), 39.4 (t, C-7), 32.7 (t, C-10), 29.4 (t, C-9), 24.0 (t, C-8) ppm.

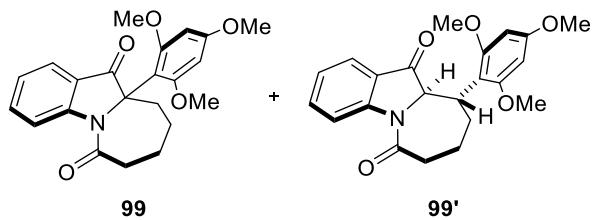
IR: ν = 2926, 2850, 1708, 1669, 1461, 1379, 1298, 1261, 1047, 764, 602, 431 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₁₃H₁₄NO₂⁺ [M+H]⁺: 216.1024, gefunden: 216.1024.

10a-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (99)

und

(10*R*^{*},10a*S*^{*})-10-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-a]-indol-6,11(7*H*)-dion (99')



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6, jedoch ohne Verwendung von Silylenolether werden das Acetat **104a** (68.3 mg, 0.25 mmol), 1,3,5-Trimethoxybenzol (210.5 mg, 1.25 mmol) und TIPSOTf (6.6 µl, 7.5 mg, 25 µmol) in DCM (1.60 ml) zu den Produkten **99** und **99'** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5) werden die Verbindungen **99** (farbloser Feststoff, 59.2 mg) und **99'** (farbloser Feststoff, 29.0 mg) in Ausbeuten von 62% (**99**) und 30% (**99'**) erhalten.

Verbindung 99:

R_f = 0.20 (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5), **Smp.** = 135 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.70 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.71 (ddd, *J* = 7.6, 1.5, 0.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.66 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.16 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 0.7 Hz, 1 H, 2-H), 6.11 (s, 2 H, *m*-Ph), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.62 (s, 6 H, OMe), 3.34 (dt, *J* = 14.0, 3.5 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.45-2.33 (m, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 2.04-1.89 (m, 2 H, 9-H^a, 9-H^b), 1.85 (m_c, 1 H, 8-H^a), 1.62 (m_c, 1 H, 8-H^b), 1.49 (ddd, *J* = 14.0, 12.3, 3.5 Hz, 1 H, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 199.4 (C-11), 174.0 (C-6), 160.8 (*p*-Ph), 160.1 (*o*-Ph), 153.2 (C-4a), 136.8 (C-3), 124.0 (C-1), 123.3 (C-2), 122.8 (C-11a), 118.6 (C-4), 105.6 (*i*-Ph), 92.5 (*m*-Ph), 73.7 (C-10a), 56.3 (OMe), 55.2 (OMe), 38.3 (C-7), 37.9 (C-10), 26.6 (C-9), 24.2 (C-8) ppm.

Verbindung 99':

R_f = 0.21 (Kieselgel, EtOAc/Toluol 1:15), **Smp.** = 165 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.60 (d, J = 8.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.62 (ddd, J = 8.5, 7.3, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.57 (ddd, J = 7.6, 1.5, 0.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.14 (br. t, J = 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 6.22 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, m-Ph), 6.06 (d, J = 2.3 Hz, 1 H, m-Ph), 4.95 (d, J = 9.6 Hz, 1 H, 10a-H), 3.92 (s, 3 H, OMe), 3.81 (s, 3 H, OMe), 3.57 (s, 3 H, OMe), 2.90-2.70 (m, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 3.40 (ddd, J = 11.9, 9.6, 3.4 Hz, 1 H, 10-H), 2.45 (qd, J = 13.5, 3.8 Hz, 1 H, 9-H^a), 2.11-2.00 (m, 1 H, 8-H^a), 1.92 (dq, J = 13.5, 3.3 Hz, 1 H, 9-H^b), 1.83 (m_c, 1 H, 8-H^b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 195.9 (s, C-11), 173.6 (C-6), 160.1 (o-Ph), 159.9 (o-Ph), 157.3 (p-Ph), 152.2 (C-4a), 136.3 (C-3), 124.8 (C-11a), 123.9 (C-2), 123.6 (C-1), 118.8 (C-4), 109.6 (i-Ph), 91.1 (m-Ph), 90.7 (m-Ph), 67.1 (C-10a), 55.7 (OMe), 55.6 (OMe), 55.1 (OMe), 39.2 (C-10), 38.8 (C-7), 35.3 (C-9), 23.9 (C-8) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2920, 2840, 1715, 1680, 1590, 1460, 1380, 1110, 760 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₄NO₅⁺ [M+H]⁺: 382.1654, gefunden: 382.1649.

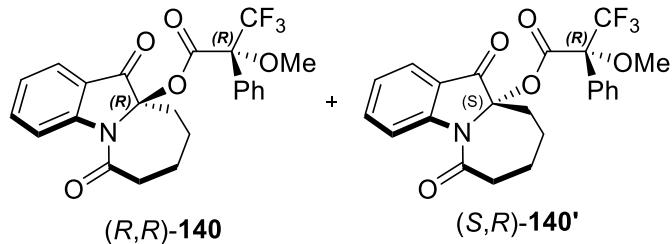
Kristallstruktur: s. Kapitel 6.3

6.2.16 Racematspaltung von Verbindung **57a** und absolute Konfigurationszuordnung für Verbindung **112a**

(R)-6,11-Dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-10a(11H)-yl(R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoat [(R,R)-140]

und

(S)-6,11-Dioxo-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-10a(11H)-yl(R)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoat [(S,R)-140']



Halbaminal **57a** (615.9 mg, 2.66 mmol) wird unter Argon Atmosphäre in Pyridin gelöst (10 ml). Es wird auf 0 °C gekühlt und DMAP (121.8 mg, 1.00 mmol) als Feststoff sowie (S)-(+) -MTPA-Cl

(Mosher's-Chlorid, 185.2 µl, 250.0 mg, 0.99 mmol) mittels Mikroliterpipette hinzugefügt. Die Lösung wird bei r.t. über Nacht gerührt bevor für 5 h auf 55 °C erhitzt wird (Ölbad). Anschließend erfolgt die Zugabe von 10% aq. HCl. Die Lösung wird mit CHCl₃ (3×) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit H₂O (3×) gewaschen, bevor sie über MgSO₄ getrocknet werden. Das Trockenmittel wird abfiltriert und die Lösung zur Trockene eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CHCl₃) werden die Verbindungen (*R,R*)-**140** (farbloser Feststoff, 149.1 mg) und (*S,R*)- **140'** (farbloser Feststoff, 55.6 mg) in Ausbeuten von 32% ((*R,R*)-**140**) und 13% ((*S,R*)-**140'**) erhalten.

Verbindung (*R,R*)-140:

[α]_D²⁴ = -75.8° (c 1.0, Chloroform).

R_f = 0.31 (CHCl₃), Smp. = 98 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.57 (dt, J = 8.5, 0.7 Hz, 1 H, 4-H), 7.82 (ddd, J = 7.5, 1.5, 0.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.71 (ddd, J = 8.5, 7.5, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.53 (m_c, 2 H, o-Ph), 7.47-7.40 (m, 3 H, m-Ph, p-Ph), 7.28 (td, J = 7.5, 0.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.66 (q, J_{F,H} = 1.4 Hz, 3 H, OMe), 2.44 (dtd, J = 14.5, 3.5, 1.5 Hz, 1 H, 10-H^a), 2.27 (ddt, J = 14.4, 7.0, 1.1 Hz, 1 H, 7-H^a), 2.07-1.73 (m, 4 H, 7-H^b, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.60-1.46 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 193.7 (C-11), 172.9 (C-6), 163.8 (CO), 151.4 (C-4a), 137.8 (C-3), 131.7 (i-Ph), 130.0 (p-Ph), 128.8 (m-Ph), 126.8 (o-Ph), 124.7 (C-2), 124.2 (C-1), 123.0 (q, J_{C,F} = 289 Hz, CF₃), 121.4 (C-11a), 118.4 (C-4), 90.1 (C-10a), 84.0 (q, J_{C,F} = 28.3 Hz, C-CF₃), 56.1 (OMe), 37.4 (C-7), 35.0 (C-10), 23.4 (C-8), 23.2 (C-9) ppm.

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -71.4 ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2930, 2865, 1760, 1740, 1685, 1610, 1590, 1460, 1375, 1250, 1165, 1015, 730 cm⁻¹.

HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₂₃H₂₀F₃NO₅⁺ [M]⁺: 447.1288, gefunden: 447.1290.

Kristalldaten siehe Kapitel 6.3

Verbindung (*S,R*)-140':

[α]_D²⁴ = +96.6° (c 1.0, Chloroform).

R_f = 0.25 (CHCl₃).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.58 (dt, J = 8.4, 0.7, Hz, 1 H, 4-H), 7.81 (ddd, J = 7.5, 1.5, 0.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.70 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.49-7.40 (m, 5 H, Ph), 7.27 (td,

$J = 7.5, 0.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 2\text{-H}$), 3.44 (q, $J_{\text{F},\text{H}} = 1.0 \text{ Hz}, 3 \text{ H}, \text{OMe}$), 2.72-2.53 (m, 2 H, 7-H^a, 7-H^b), 2.44 (dtd, $J = 14.6, 3.5, 1.5 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 10\text{-H}^{\text{a}}$), 2.14-1.88 (m, 3 H, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.70-1.49 (m, 2 H, 8-H^b, 10-H^b) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 193.3 (C-11), 172.9 (C-6), 164.0 (CO), 151.2 (C-4a), 137.7 (C-3), 130.6 (*i*-Ph), 130.0 (*p*-Ph), 128.7 (*m*-Ph), 127.8 (q, $J_{\text{C},\text{F}} = 1.5 \text{ Hz}, \text{o-Ph}$), 124.7 (C-2), 124.2 (C-1), 123.0 (q, $J_{\text{C},\text{F}} = 289 \text{ Hz}, \text{CF}_3$), 121.5 (C-11a), 118.4 (C-4), 90.3 (C-10a), 84.7 (q, $J_{\text{C},\text{F}} = 28.3 \text{ Hz}, \text{C-CF}_3$), 55.2 (OMe), 37.8 (C-7), 34.9 (C-10), 23.5 (C-8), 23.3 (C-9) ppm.

¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -71.2 ppm.

HRMS (ESI+): *m/z* berechnet für C₂₃H₂₀F₃NaNO₅⁺ [M+Na]⁺: 470.1191, gefunden: 470.1187.

6.2.16.1 Nachweis eines Mechanismus vom Typ S_N1

Umwandlung von (*R,R*)-140 in *rac*-112a mit TIPSOTf

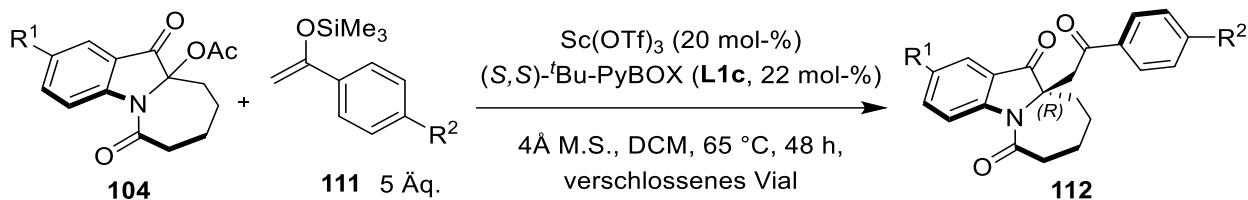
Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden Mosherester (*R,R*)-140 (43.9 mg, 0.10 mmol), Silylenolether 111a (Trimethyl[(1-phenylvinyl)oxy]silan, 100.0 µl, 93.8 mg, 0.49 mmol) und TIPSOTf (2.7 µl, 3.1 mg, 10 µmol) in DCM (1.00 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Kieselgel, Et₂O /Toluol 1:5) wird die Verbindung *rac*-112a (1.5 mg, 5%), zusammen mit dem größtenteils nicht umgesetztem Ausgangsmaterial erhalten. Das Enantiomerenverhältnis des Reaktionsprodukts wurde durch chirale HPLC bestimmt und ergab e.r. = 50:50.

Umwandlung von (*R,R*)-140 in *rac*-112a mit Sc(OTf)₃

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7, jedoch ohne chiralen Liganden und Molekularsieb, werden Mosherester (*R,R*)-140 (77.6 mg, 0.17 mmol), Silylenolether 111a (Trimethyl[(1-phenylvinyl)oxy]silan, 170.0 µl, 159.5 mg, 0.85 mmol) und Sc(OTf)₃ (8.8 mg, 17 µmol) in DCM (2.00 ml) umgesetzt. Nach Chromatographie (Kieselgel, Et₂O /Toluol 1:5) wird die Verbindung *rac*-112a (32.3 mg, 56%) erhalten. Das Enantiomerenverhältnis des Reaktionsprodukts wurde durch chirale HPLC bestimmt und ergab e.r. = 61:39.

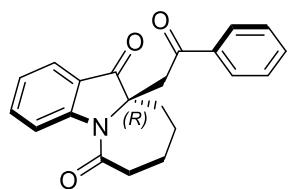
6.2.17 Chirale Sc(III)-katalysierte asymmetrische Synthese von β -Aminoketonen **112**

Allgemeine Arbeitsvorschrift 7



In einem mit einem Septum verschlossenen 10 ml Mikrowellenröhren wird pulverisiertes 4 Å Molekularsieb (37.5 mg/ml Lösungsmittel) durch Erhitzen im Vakuum aktiviert. Nach dem Abkühlen wird Sc(OTf)_3 (20 mol-%) unter Argon, welches durch eine Kanüle eingeleitet wird, zugegeben. Das Reaktionsrohr wird wieder verschlossen, trockenes DCM zugegeben und das Gemisch auf 0 °C abgekühlt. Es folgt die Zugabe von (S,S)- t Bu-PyBOX (**L1c**, 22 mol-%) unter Einleitung von Argon. Die Reaktionslösung wird bei 0 °C für 35 min gerührt bevor das feste Azepinoindolacetat **104** (1 Äq.) im Argon-Strom und anschließend Silylenolether **111** mit einer Spritze zugegeben wird. Das Septum wird durch eine Bördelkappe ersetzt und das Reaktionsgemisch 1 h lang bei 0 °C gerührt bevor es im Anschluss 48 h bzw. 24 h lang langsam auf 65 °C (Ölbad) erhitzt wird. Nach dem Abkühlen auf r.t. wird die Mischung mit Hilfe von DCM in einen Scheidetrichter überführt und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase anschließend mit DCM (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockene eingeengt. Die anschließende Säulenchromatographie über Kieselgel liefert das saubere Produkt. Das Enantiomerenverhältnis wird durch chirale HPLC im Vergleich zur racemischen Referenzprobe bestimmt.

Verbindung **112a**



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 4 Å Molekularsieb (75.6 mg), Sc(OTf)_3 (24.8 mg, 20 mol-%), DCM (2.00 ml), (S,S)- t Bu-PyBOX (**L1c**, 18.3 mg, 22 mol-%), Acetat **104a** (68.3 mg, 0.25 mmol) und Silylenolether **111a** (Trimethyl[(1-phenylvinyl)oxy]silan, 300 µl, 282.0 mg, 1.46 mmol) zu Verbindung **112a** umgesetzt. **112a** (farbloser Feststoff, 57.0 mg,

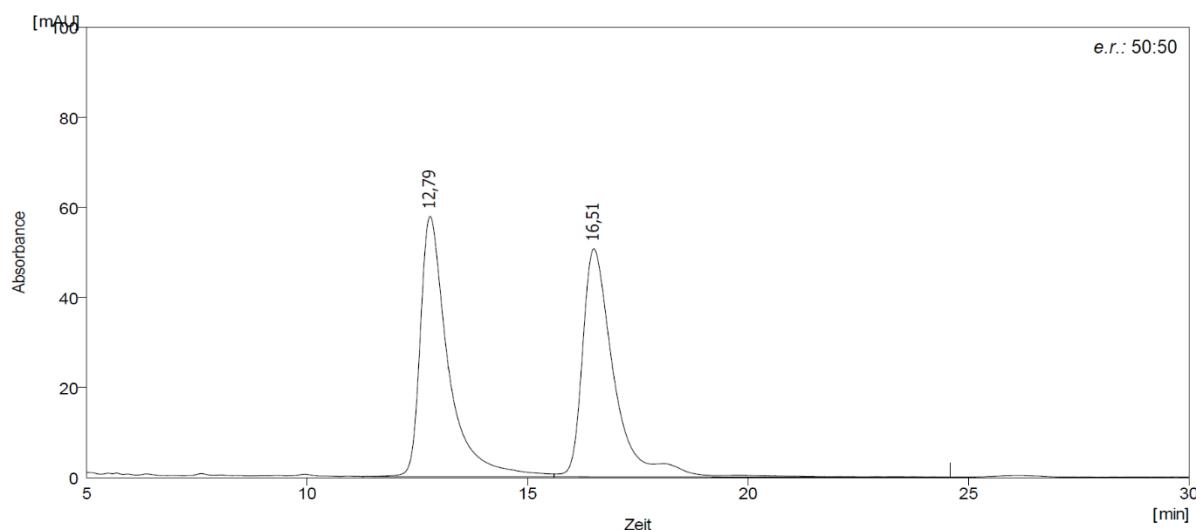
68%) wird nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:5) enthalten. Das Enantiomerenverhältnis wird durch chirale HPLC im Vergleich zur racemischen Referenzprobe bestimmt: e.r. = 8:92. Die Zuordnung der Konfiguration erfolgt analog zu Kapitel 3.3.4.

Eine Probe von (*R*)-**112a** mit e.r. 5:95 zeigt $[\alpha]_D^{24} = -15.3^\circ$ (c 1.0, Chloroform).

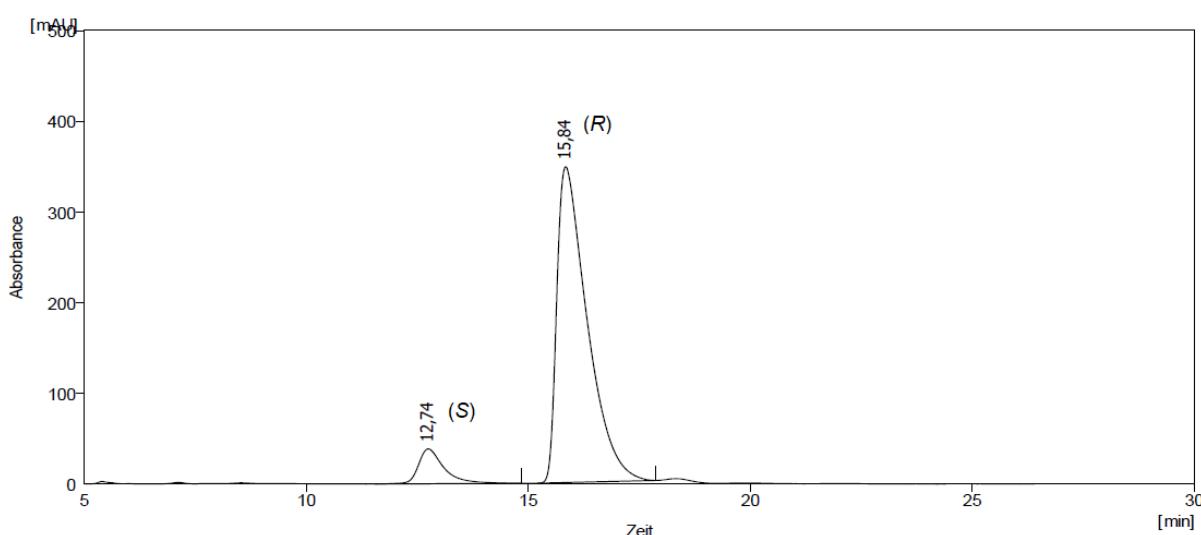
HPLC Chromatogramme:

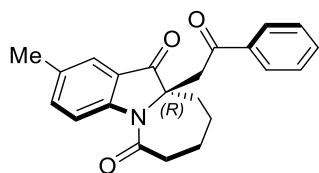
Lux Amylose-2-Säule (5 µm 250 x 4.6 mm), 35 °C, 26 bar, 2.0 ml/min, 2-Propanol / *n*-Heptan (30:70).

Referenzprobe **112a** (Racemat)



Reaktionsprodukt **112a**, e.r. 8:92



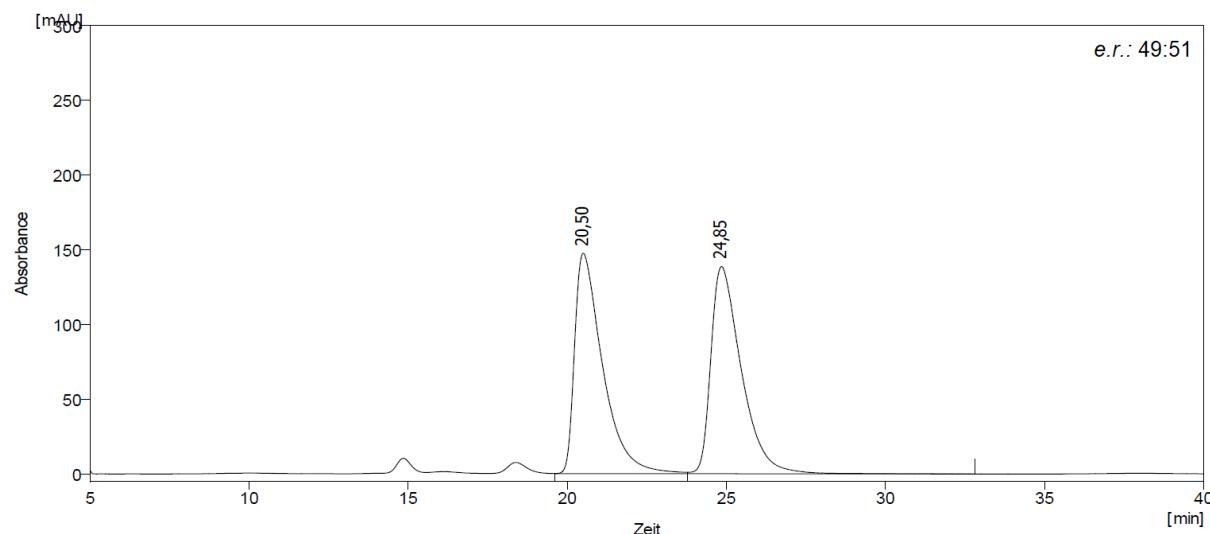
Verbindung 112b

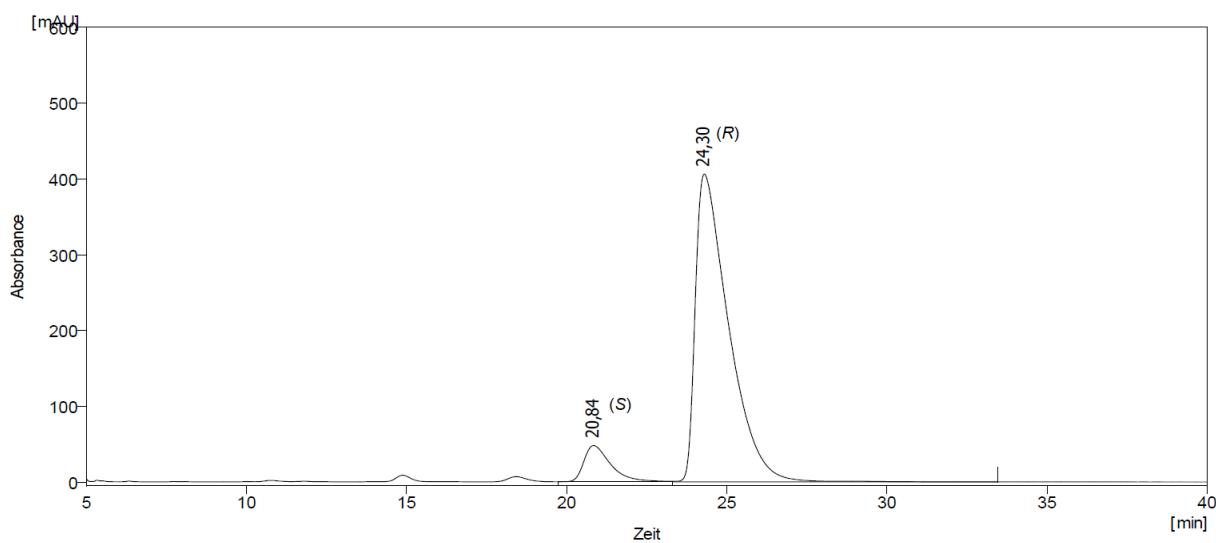
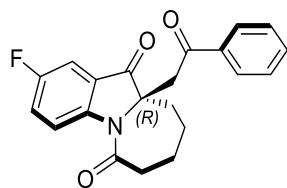
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 4 Å Molekularsieb (37.7 mg), Sc(OTf)₃ (12.0 mg, 20 mol-%), DCM (1.00 ml), (S,S)-^tBu-PyBOX (**L1c**, 8.8 mg, 22 mol-%), Acetat **104e** (33.2 mg, 0.12 mmol) und Silylenolether **111a** (Trimethyl[(1-phenylvinyl)oxy]silan, 120 µl, 112.8 mg, 0.59 mmol) zu Verbindung **112b** umgesetzt. **112b** (farbloser Feststoff, 17.0 mg, 41%) wird nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Heptan 1:1) enthalten. Das Enantiomerenverhältnis wird durch chirale HPLC im Vergleich zur racemischen Referenzprobe bestimmt: e.r. = 9:91. Die Zuordnung der Konfiguration erfolgt analog zu Kapitel 3.3.4.

Eine Probe von (*R*)-**112b** mit e.r. 9:91 zeigt $[\alpha]_D^{24} = -0.1^\circ$ (c 1.0, Chloroform).

HPLC Chromatogramme:

Lux Amylose-2-Säule (5 µm 250 x 4.6 mm), 35 °C, 26 bar, 2.0 ml/min, 2-Propanol / *n*-Heptan (30:70).

Referenzprobe **112b** (Racemat)

Reaktionsprodukt **112b**, e.r. 9:91Verbindung **112c**

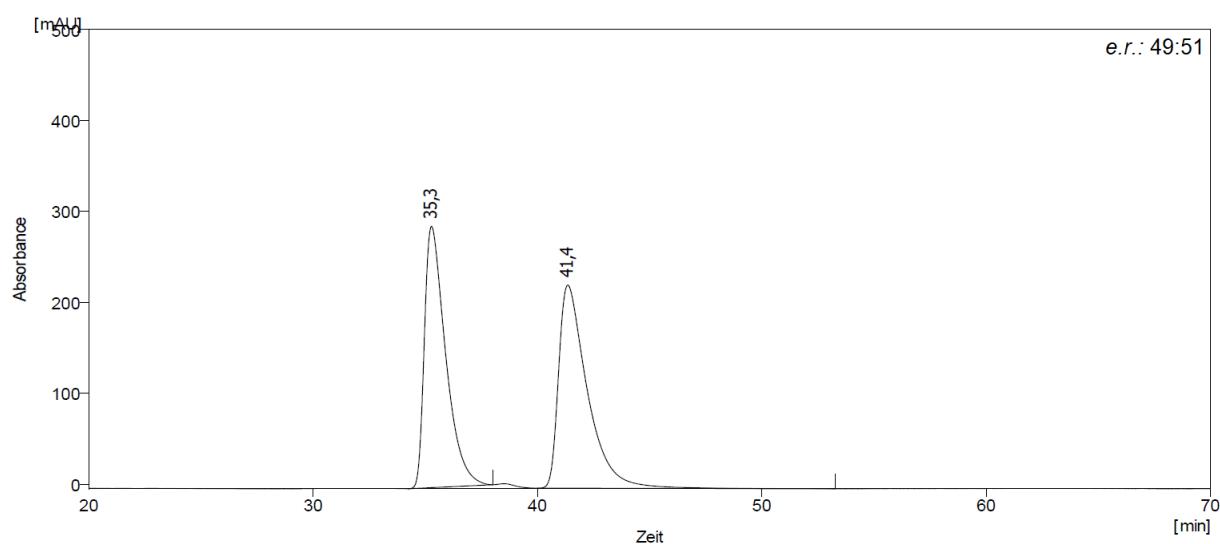
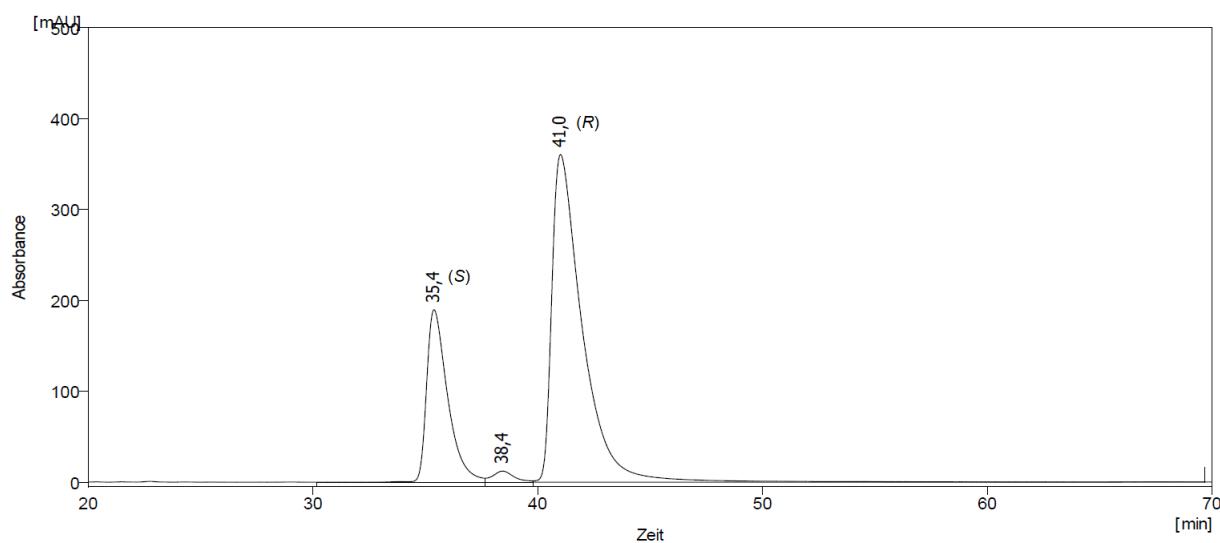
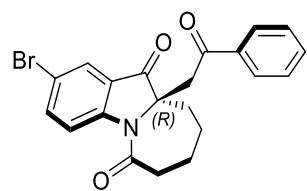
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 4 Å Molekularsieb (37.4 mg), Sc(OTf)₃ (14.0 mg, 20 mol-%), DCM (1.00 ml), (S,S)-^tBu-PyBOX (**L1c**, 10.3 mg, 22 mol-%), Acetat **104c** (40.2 mg, 0.14 mmol) und Silylenolether **111a** (Trimethyl[(1-phenylvinyl)oxy]silan, 140 µl, 131.6 mg, 0.68 mmol) zu Verbindung **112c** umgesetzt. **112c** (farbloser Feststoff, 22.6 mg, 46%) wird nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Heptan 1:1) enthalten. Das Enantiomerenverhältnis wird durch chirale HPLC im Vergleich zur racemischen Referenzprobe bestimmt:

e.r. = 26:74. Die Zuordnung der Konfiguration erfolgt analog zu Kapitel 3.3.4.

Eine Probe von (*R*)-**112c** mit e.r. 26:74 zeigt $[\alpha]_D^{24} = -11.3^\circ$ (c 1.0, Chloroform).

HPLC Chromatogramme:

Lux Amylose-2-Säule (5 µm 250 x 4.6 mm), 35 °C, 26 bar, 2.0 ml/min, 2-Propanol / *n*-Heptan (30:70).

Referenzprobe **112c** (Racemat)Reaktionsprodukt **112c**, e.r. 26:74Verbindung **112d**

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 4 Å Molekularsieb (37.8 mg), Sc(OTf)₃ (10.9 mg, 20 mol-%), DCM (1.00 ml), (S,S)-^tBu-PyBOX (**L1c**, 8.1 mg, 22 mol-%), Acetat **104d** (38.0 mg, 0.14 mmol) und Silylenolether **111a** (Trimethyl[(1-phenylvinyl)oxy]silan, 110 µl, 105.8 mg, 0.55 mmol) zu Verbindung **112c** umgesetzt. **112c** (farbloser Feststoff, 20.5 mg,

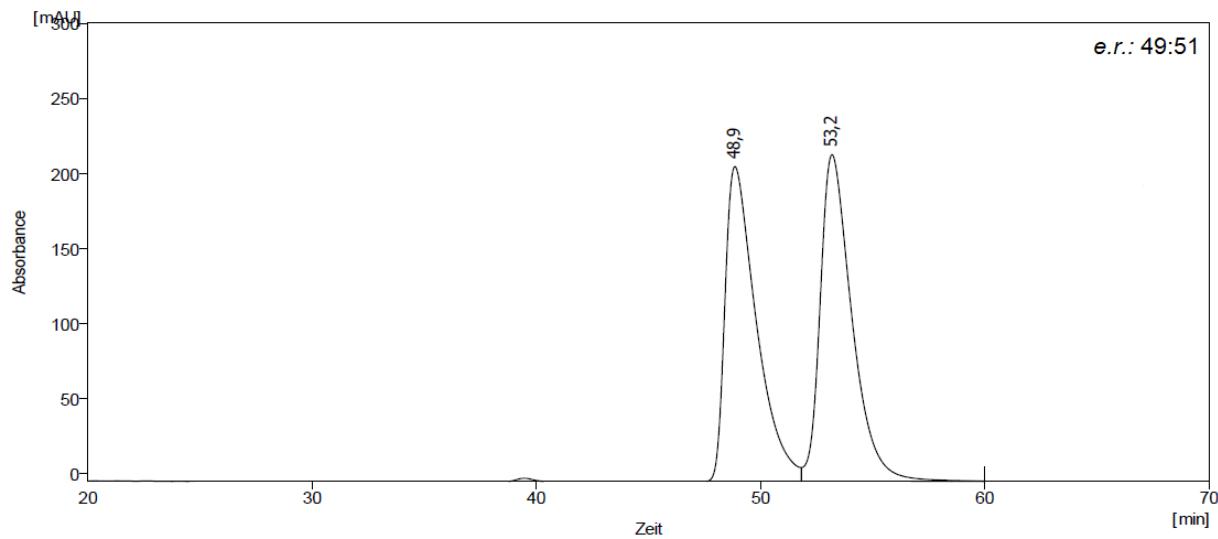
45%) wird nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Heptan 1:1) enthalten. Das Enantiomerenverhältnis wird durch chirale HPLC im Vergleich zur racemischen Referenzprobe bestimmt: e.r. = 40:60. Die Zuordnung der Konfiguration erfolgt analog zu Kapitel 3.3.4.

Eine Probe von (*R*)-**112d** mit e.r. 40:60 zeigt $[\alpha]_D^{24} = +1.9^\circ$ (c 1.0, Chloroform).

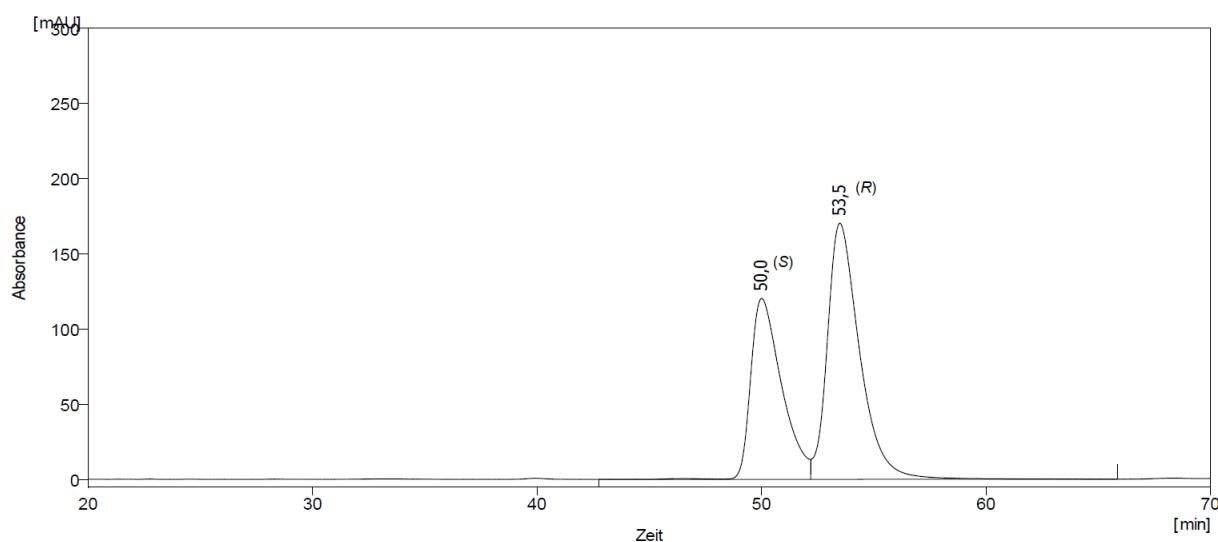
HPLC Chromatogramme:

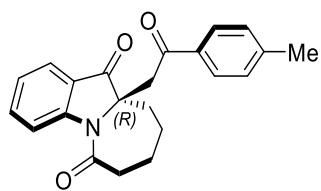
Lux Amylose-2-Säule (5 µm 250 x 4.6 mm), 35 °C, 26 bar, 2.0 ml/min, 2-Propanol / *n*-Heptan (30:70).

Referenzprobe **112d** (Racemat)



Reaktionsprodukt **112d**, e.r. 40:60



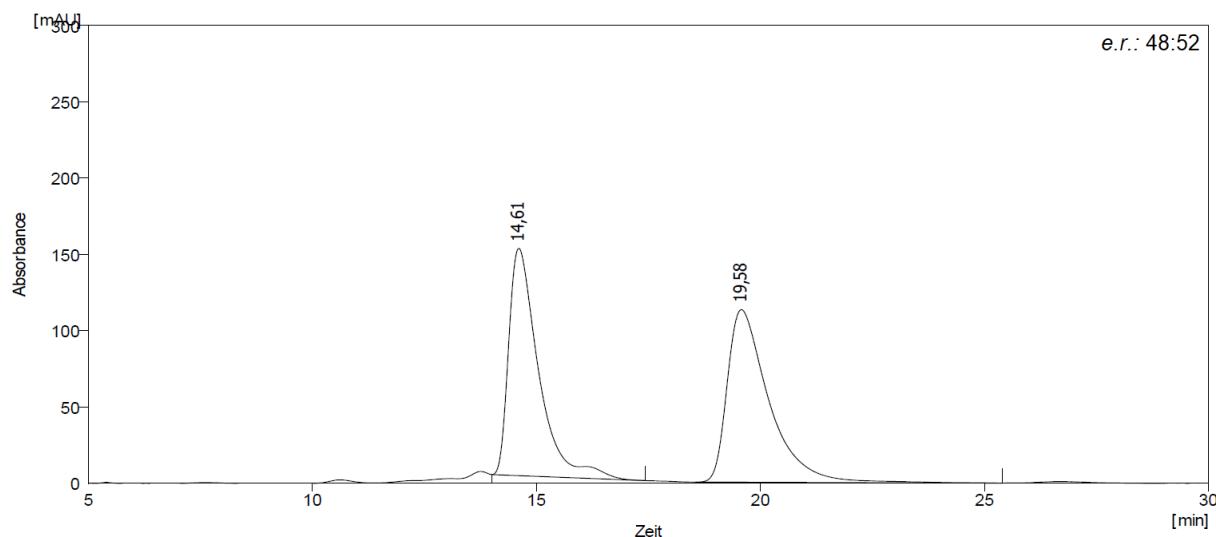
Verbindung **112e**

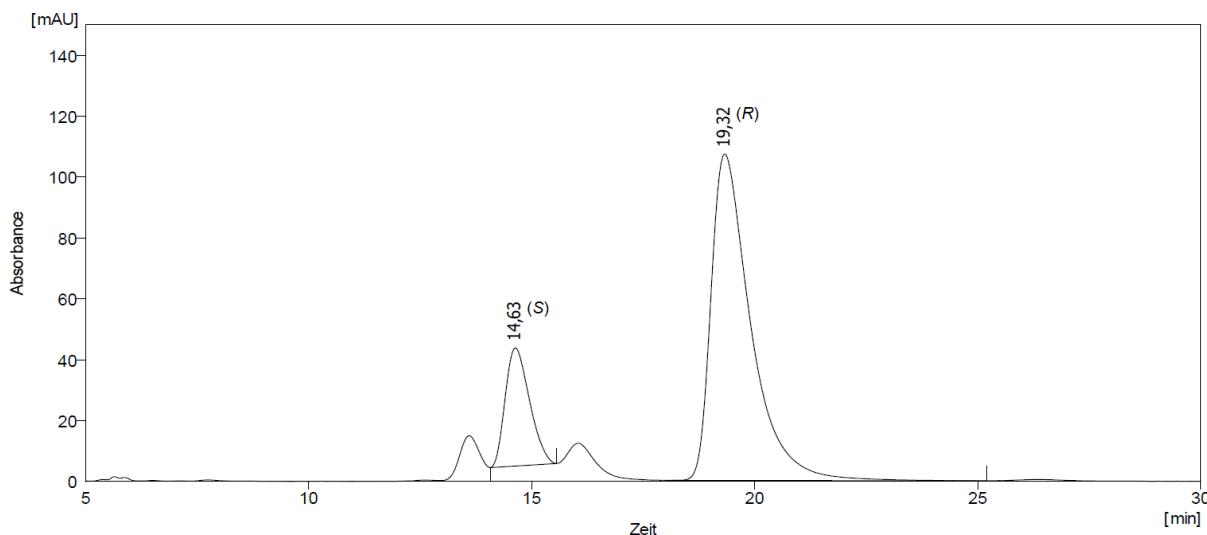
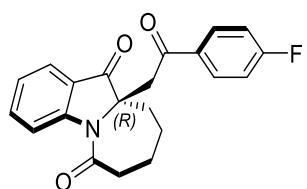
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 4 Å Molekularsieb (75.3 mg), Sc(OTf)₃ (24.7 mg, 20 mol-%), DCM (1.50 ml), (S,S)-^tBu-PyBOX (**L1c**, 18.2 mg, 22 mol-%), Acetat **104a** (68.4 mg, 0.25 mmol) und Silylenolether **111b** (Trimethyl{[1-(*p*-tolyl)vinyl]oxy}silan, 258.6 mg, 1.25 mmol, gelöst in 0.50 ml DCM) zu Verbindung **112e** umgesetzt. **112e** (farbloser Feststoff, 48.6 mg, 56%) wird nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Heptan 1:1) enthalten. Das Enantiomerenverhältnis wird durch chirale HPLC im Vergleich zur racemischen Referenzprobe bestimmt: e.r. = 18:82. Die Zuordnung der Konfiguration erfolgt analog zu Kapitel 3.3.4.

Eine Probe von (*R*)-**112e** mit e.r. 18:82 zeigt $[\alpha]_D^{24} = -14.2^\circ$ (c 1.0, Chloroform).

HPLC Chromatogramme:

Lux Amylose-2-Säule (5 µm 250 x 4.6 mm), 35 °C, 26 bar, 2.0 ml/min, 2-Propanol / *n*-Heptan (30:70).

Referenzprobe **112e** (Racemat)

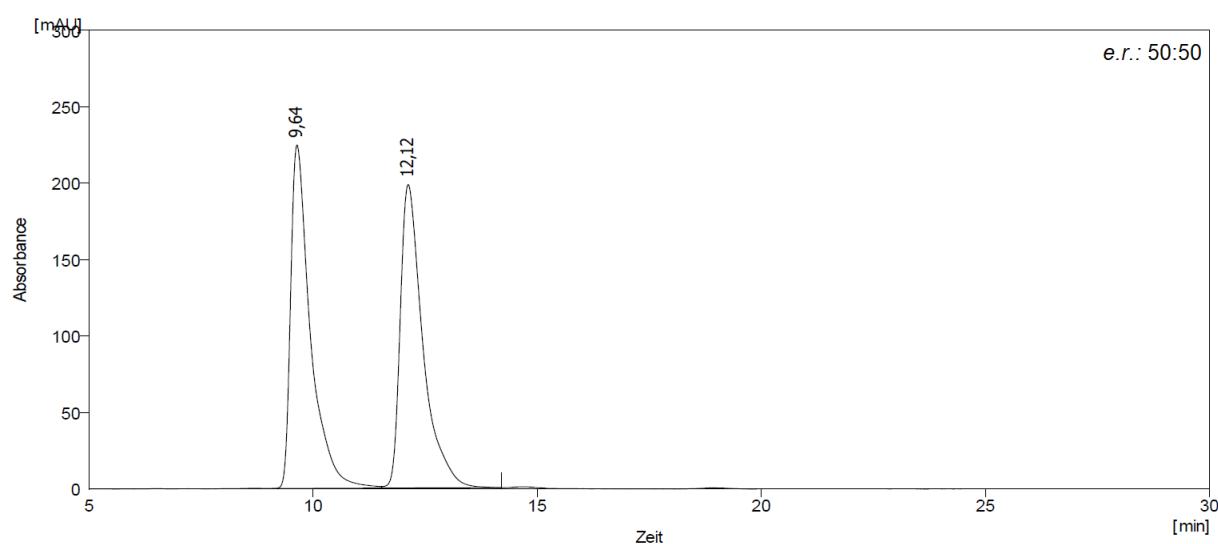
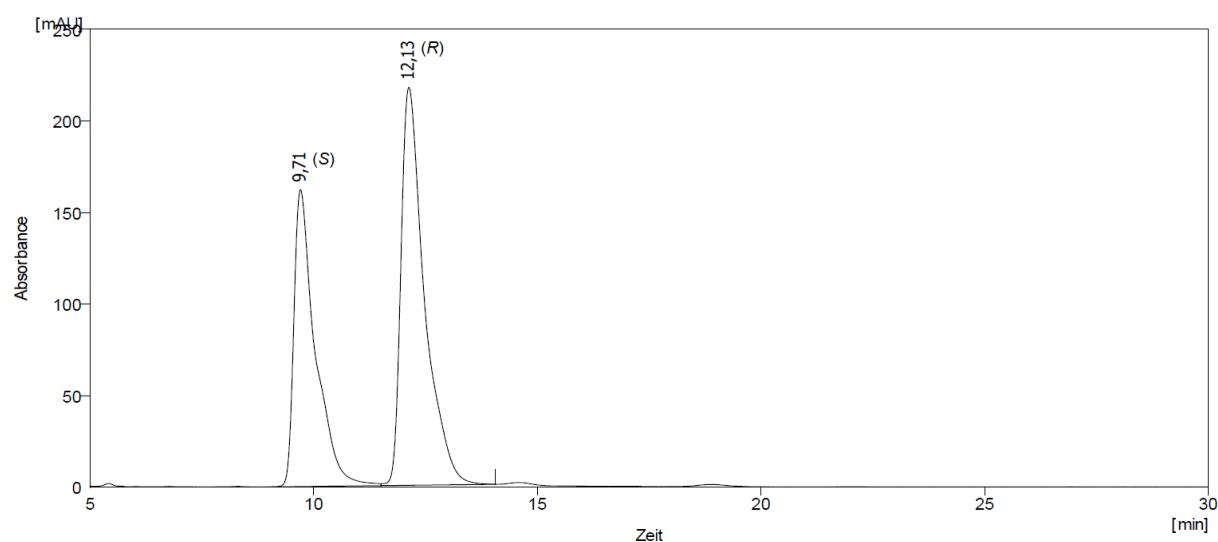
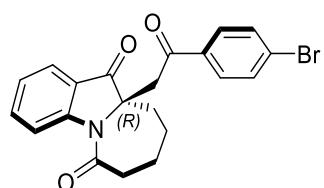
Reaktionsprodukt **112e**, e.r. 18:82Verbindung **112f**

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 4 Å Molekularsieb (75.0 mg), Sc(OTf)₃ (24.8 mg, 20 mol-%), DCM (1.50 ml), (S,S)-^tBu-PyBOX (**L1c**, 18.4 mg, 22 mol-%), Acetat **104a** (68.4 mg, 0.25 mmol) und Silylenolether **111c** (<{[1-(4-Fluorphenyl)vinyl]oxy}trimethylsilan, 264.7 mg, 1.25 mmol, gelöst in 0.50 ml DCM) zu Verbindung **112f** umgesetzt. **112f** (farbloser Feststoff, 51.7 mg, 60%) wird nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Heptan 1:1→1:0) enthalten. Das Enantiomerenverhältnis wird durch chirale HPLC im Vergleich zur racemischen Referenzprobe bestimmt: e.r. = 40:60. Die Zuordnung der Konfiguration erfolgt analog zu Kapitel 3.3.4.

Eine Probe von (*R*)-**112f** mit e.r. 40:60 zeigt $[\alpha]_D^{24} = -9.4^\circ$ (c 0.9, Chloroform).

HPLC Chromatogramme:

Lux Amylose-2-Säule (5 µm 250 x 4.6 mm), 35 °C, 26 bar, 2.0 ml/min, 2-Propanol / *n*-Heptan (30:70).

Referenzprobe **112f** (Racemat)Reaktionsprodukt **112f**, e.r. 40:60Verbindung **112g**

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 4 Å Molekularsieb (75.2 mg), Sc(OTf)₃ (24.8 mg, 20 mol-%), DCM (1.50 ml), (S,S)-^tBu-PyBOX (**L1c**, 18.2 mg, 22 mol-%), Acetat **104a** (68.3 mg, 0.25 mmol) und Silylenolether **111e** ({[1-(4-Bromphenyl)vinyl]oxy}trimethylsilan,

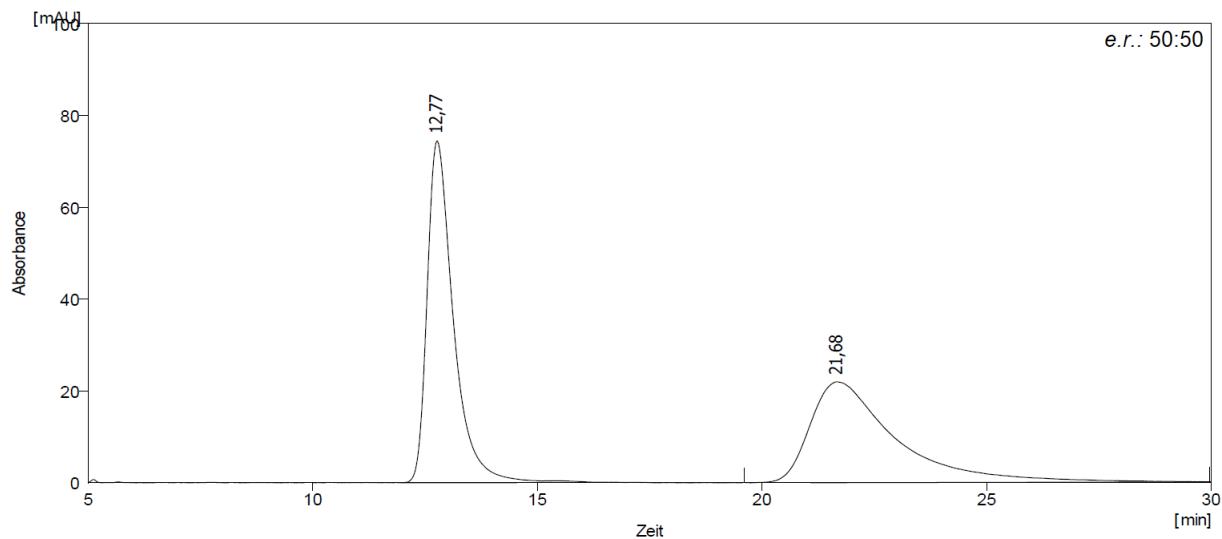
340.3 mg, 1.25 mmol, gelöst in 0.50 ml DCM) zu Verbindung **112g** umgesetzt. **112g** (farbloser Feststoff, 66.1 mg, 64%) wird nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Toluol 1:1) enthalten. Das Enantiomerenverhältnis wird durch chirale HPLC im Vergleich zur racemischen Referenzprobe bestimmt: e.r. = 40:60. Die Zuordnung der Konfiguration erfolgt analog zu Kapitel 3.3.4.

Eine Probe von (*R*)-**112g** mit e.r. 40:60 zeigt $[\alpha]_D^{24} = -15.3^\circ$ (c 1.0, Chloroform).

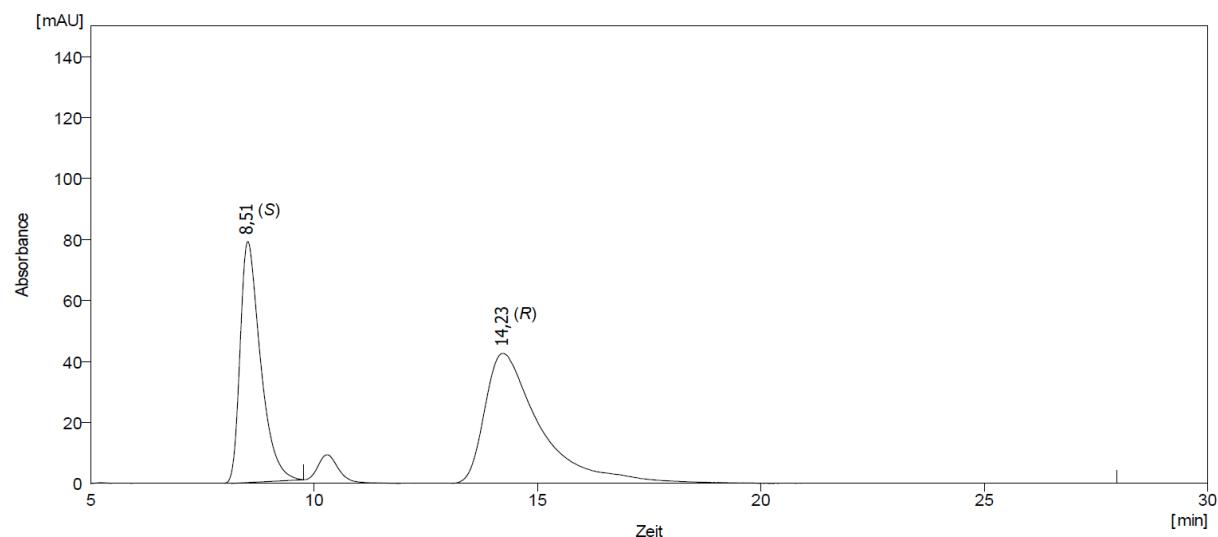
HPLC Chromatogramme:

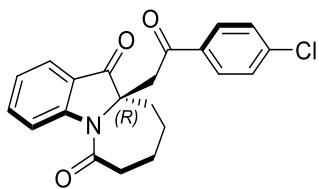
Lux Amylose-2-Säule (5 µm 250 x 4.6 mm), 35 °C, 26 bar, 2.0 ml/min, 2-Propanol / *n*-Heptan (30:70).

Referenzprobe **112g** (Racemat)



Reaktionsprodukt **112g**, e.r. 40:60



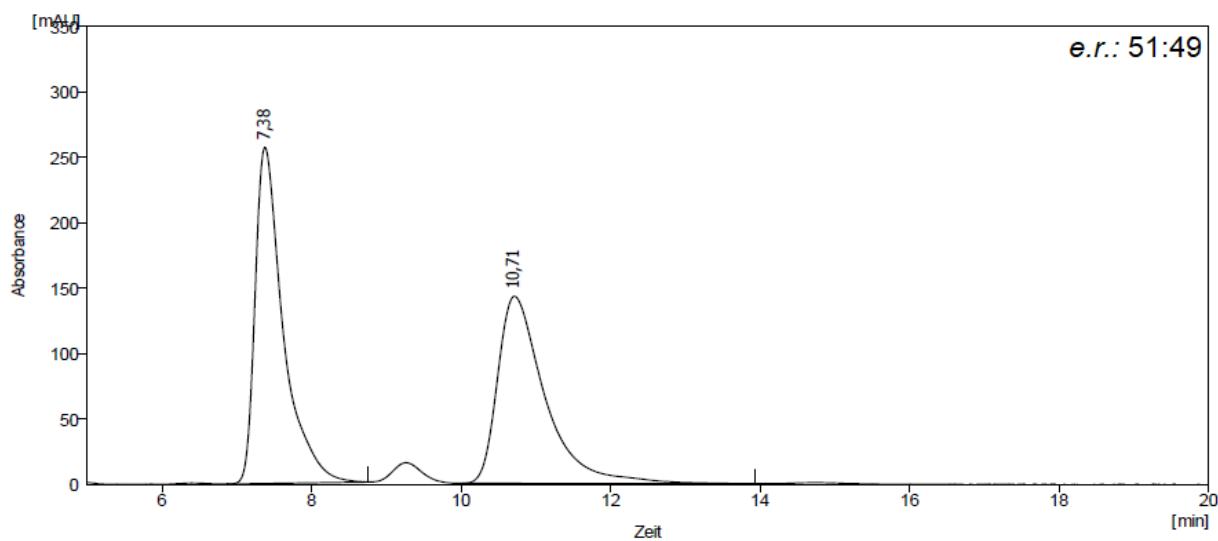
Verbindung **112h**

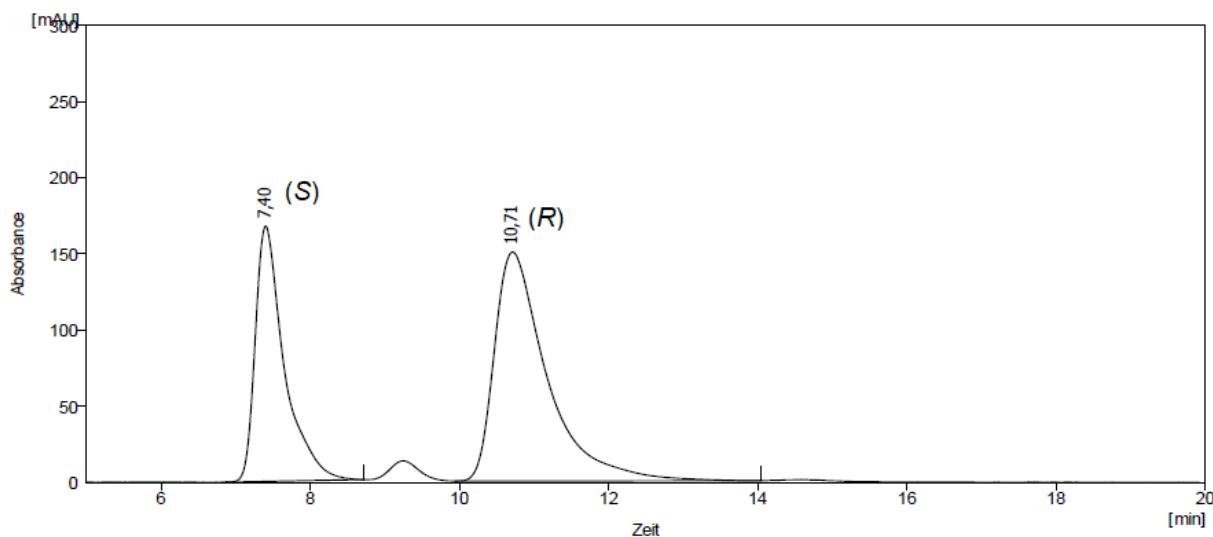
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 4 Å Molekularsieb (75.5 mg), Sc(OTf)₃ (24.9 mg, 20 mol-%), DCM (1.50 ml), (S,S)-^tBu-PyBOX (**L1c**, 18.4 mg, 22 mol-%), Acetat **104a** (68.6 mg, 0.25 mmol) und Silylenolether **111d** ({[1-(4-Chlorphenyl)vinyl]oxy}trimethylsilan, 283.5 mg, 1.25 mmol, gelöst in 0.50 ml DCM) zu Verbindung **112h** umgesetzt. **112h** (farbloser Feststoff, 50.2 mg, 56%) wird nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Et₂O/Heptan 1:1) enthalten. Das Enantiomerenverhältnis wird durch chirale HPLC im Vergleich zur racemischen Referenzprobe bestimmt: e.r. = 38:62. Die Zuordnung der Konfiguration erfolgt analog zu Kapitel 3.3.4.

Eine Probe von (*R*)-**112h** mit e.r. 38:62 zeigt $[\alpha]_D^{24} = -11.5^\circ$ (c 1.0, Chloroform).

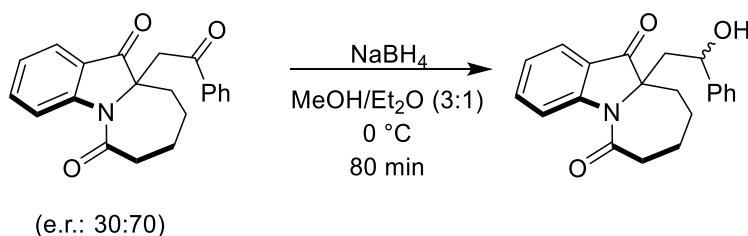
HPLC Chromatogramme:

Lux Amylose-2-Säule (5 µm 250 x 4.6 mm), 35 °C, 26 bar, 2.0 ml/min, 2-Propanol / *n*-Heptan (30:70).

Referenzprobe **112h** (Racemat)

Reaktionsprodukt **112h**, e.r. 38:62

6.2.18 Hydrierung der enantiomerenangereicherten Verbindung (-)-**112a**



Die enantiomerenangereicherte Verbindung (-)-**112a** (e.r.: 30:70; 53.2 mg, 0.16 mmol) wird in 4 ml MeOH/Et₂O (3:1) gelöst. Es wird auf 0 °C gekühlt und NaBH₄ (6.6 mg, 0.18 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wird bei 0 °C für 80 min gerührt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 0.5 M HCl. Die Lösung wird mit H₂O verdünnt und mit CHCl₃ (3×) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit H₂O (3×) gewaschen, bevor sie über MgSO₄ getrocknet werden. Das Trockenmittel wird abfiltriert und die Lösung zur Trockene eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Toluol/Et₂O 2.5:1) werden die vier Diastereomere in zwei Fraktionen (**155/155'**; syn/anti) jeweils als Öl (F1 = 13.6 mg ≈ 25%, F2 = 12.0 mg ≈ 22%) erhalten.

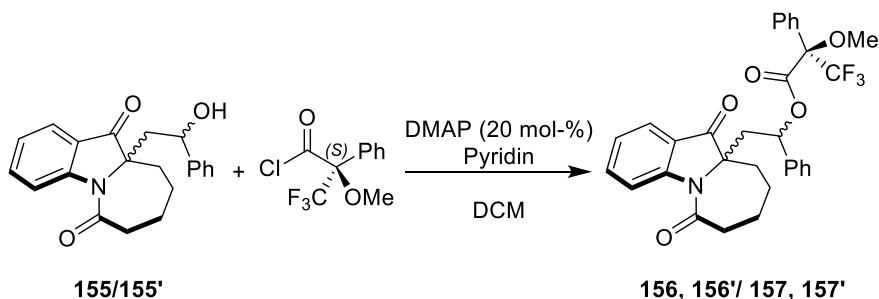
R_f = F1: 0.35, F2: 0.25 (Kieselgel, Toluol/Et₂O 2.5:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.66 (dt, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.82 (ddd, *J* = 7.7, 1.5, 0.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.66 (ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.34-7.26 (m, 3 H, Ph), 7.25-7.17

(m, 3 H, Ph, 2-H), 4.54 (dd, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1 H, 2'-H), 2.79-2.68 (m, 3 H), 2.54-2.35 (m, 2 H), 2.33-2.26 (m, 1 H), 2.24-2.13 (m, 1 H), 2.07-1.86 (m, 2 H), 1.70-1.47 (m, 2 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 201.3, 173.4, 152.5, 144.3, 143.4, 136.7, 128.7, 128.1, 125.5, 125.2, 124.3, 123.9, 119.0, 70.6, 70.3, 42.6, 38.9, 36.0, 24.1, 23.7$ ppm.

6.2.19 Veresterung der Verbindung **155/155'** mit dem Mosher-Chlorid



Verbindung **155** bzw. **155'** (e.r.: 30:70, 12.0 mg, 35.8 μmol) werden in DCM (2 ml) und Pyridin (1 ml) gelöst. Es wird auf 0 °C gekühlt und DMAP (1.0 mg, 20 mol-%) als Feststoff sowie (S)-(+)-MTPA-Cl (Mosher's-Chlorid, 9.4 μl , 50.1 μmol) mittels Mikroliterpipette hinzugefügt. Die Lösung wird bei r.t. über Nacht gerührt bevor erneut (S)-(+)-MTPA-Cl (Mosher's-Chlorid, 9.4 μl , 50.1 μmol) hinzugefügt wird. Es wird weiter bei r.t. gerührt und die Reaktion nach 72 h beendet. Das Reaktionsgemisch wird über ein Silicapad filtriert (Et_2O) und die Lösung zur Trockene eingeengt. Durch säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Heptan/ Et_2O 2:3) kann vom Diastereomerengemisch ($\Sigma = 61\%$) eines der beiden Diastereomere zum Teil abgetrennt werden ($F_1 = 1$ mg, 5%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.60$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 4-H), 7.60 (dt, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1 H), 7.35 (sex, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 7.29 (m, 5 H), 7.06 (dt, $J = 22.3, 7.3$ Hz, 2 H), 6.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 5.69 (dd, $J = 9.0, 5.2$ Hz, 1 H, 2'-H), 3.36 (s, 3 H, Me), 3.18 (dd, $J = 14.6, 5.3$ Hz, 1 H), 3.04 (t, $J = 14.9$ Hz, 1 H), 2.87 (dd, $J = 14.9, 6.6$ Hz, 1 H), 2.61 (dd, $J = 14.6, 9.0$ Hz, 1 H), 2.12-1.86 (m, 3 H), 1.67-1.57 (m, 2 H), 1.41 (td, $J = 13.7, 12.7, 3.8$ Hz, 1 H) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (471 MHz, CDCl_3): $\delta = -71.3$ ppm.

6.3 Kristallographische Daten

Für die röntgenkristallographische Analyse geeignete Einkristalle wurden gewonnen, indem die jeweilige Verbindung in einem minimalen Volumen CHCl₃ gelöst und das Lösemittel langsam bei Raumtemperatur verdampft wurde. Das langsame Verdampfen wurde durch eine Kanüle realisiert, die durch den Deckel des Schraubdeckelflächchen gestochen wurde in dem sich die Probe befand. Kristallstrukturen, die bei Cambridge Crystallographic Data Center veröffentlicht wurden, werden mit der CCDC Nr. nachstehend kenntlich gemacht.

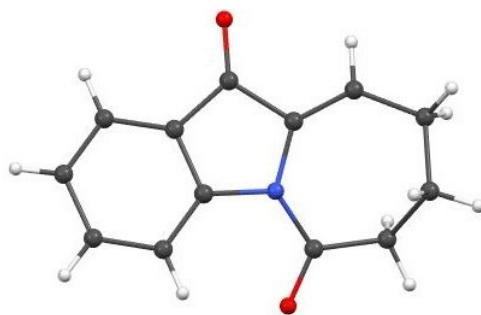


Abbildung 30: Röntgenkristallstruktur der Verbindung 94.

Dateiname	is_Id176f11
Summenformel	C ₁₃ H ₁₁ NO ₂
Molekulargewicht (g/mol)	213.23
Kristallmaße (mm)	0.390 × 0.160 × 0.140
Kristallsystem; Raumgruppe	Monoklin; P 2 ₁ /n
Temperatur (K)	123
a; b; c (Å)	a 10.0143(8) b 7.3540(6) c 13.1619(11)
Zellwinkel (°)	α 90 β 91.581(2) γ 90
V (Å ³)	968.94(14)
Z	4
μ (mm ⁻¹)	0.099
Gerät	Bruker Apex Kappa-II-CCD
Strahlungstyp	Mo Kα
Gemessene Reflexe	3942
Unabhängige Reflexe	3942
Reflexe mit [I > 2σ(I)]	3388
R _{int}	0.0254
R[F ² > 2σ(F ²)]; wR(F ²); S	0.0493; 0.1271; 1.056
Parameterzahl	145

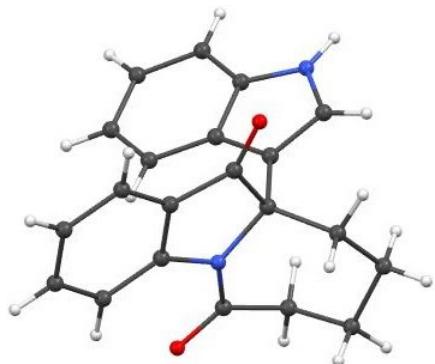


Abbildung 31: Röntgenkristallstruktur der Verbindung 95a. CCDC Nr. 1982108.

CCDC Nr.	1982108
Dateiname	is_Id220
Summenformel	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₂
Molekulargewicht (g/mol)	330.37
Kristallmaße (mm)	0.420 × 0.270 × 0.200
Kristallsystem; Raumgruppe	Monoklin; P 2 ₁ /c
Temperatur (K)	123
a; b; c (Å)	9.0972(4); 15.4461(6); 12.4380(5)
Zellwinkel (°)	α 90 β 108.6390(10) γ 90
V (Å ³)	1656.07(12)
Z	4
μ (mm ⁻¹)	0.086
Gerät	Bruker D8 QUEST
Strahlungstyp	Mo Kα
Gemessene Reflexe	46209
Unabhängige Reflexe	6738
Reflexe mit [I > 2σ(I)]	5622
R _{int}	0.0327
R[F ² > 2σ(F ²)]; wR(F ²); S	0.0423; 0.1189; 1.046
Parameterzahl	230

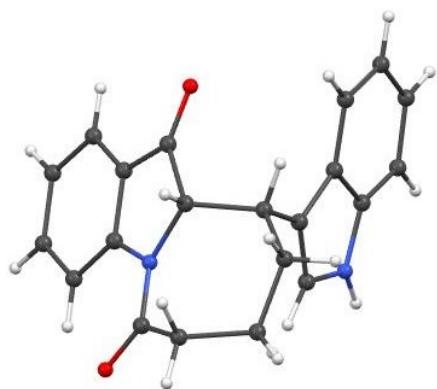


Abbildung 32: Röntgenkristallstruktur der Verbindung **95a'**. CCDC Nr. 1982107.

CCDC Nr.	1982107
Dateiname	is_Id168f6
Summenformel	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₂
Molekulargewicht (g/mol)	330.37
Kristallmaße (mm)	0.250 × 0.160 × 0.120
Kristallsystem; Raumgruppe	Monoklin; <i>P</i> 2 ₁ /c
Temperatur (K)	123
<i>a</i> ; <i>b</i> ; <i>c</i> (Å)	9.9433(11); 12.1285(13); 13.3604(14)
Zellwinkel (°)	α 90 β 99.233(2) γ 90
<i>V</i> (Å ³)	1590.4(3)
<i>Z</i>	4
μ (mm ⁻¹)	0.090
Gerät	Bruker Apex Kappa-II-CCD
Strahlungstyp	Mo <i>Kα</i>
Gemessene Reflexe	49438
Unabhängige Reflexe	6485
Reflexe mit [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	4630
<i>R</i> _{int}	0.0797
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)]; <i>wR</i> (<i>F</i> ²); <i>S</i>	0.0472; 0.1229; 0.972
Parameterzahl	230

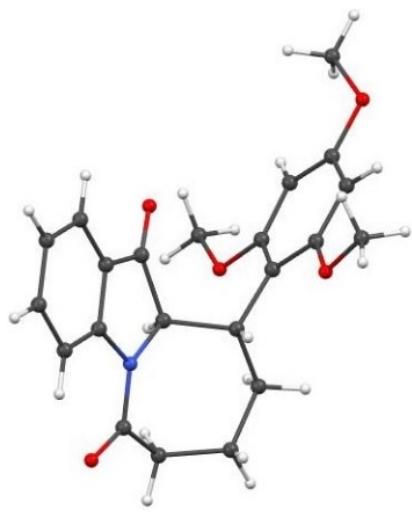


Abbildung 33: Röntgenkristallstruktur der Verbindung 99', CCDC Nr. 2081720.

CCDC Nr.	2081720
Dateiname	is_Id176f2
Summenformel	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅
Molekulargewicht (g/mol)	381.41
Kristallmaße (mm)	0.200 × 0.090 × 0.070
Kristallsystem; Raumgruppe	Orthorhombisch; P 2 ₁ 2 ₁ 2
Temperatur (K)	123
a; b; c (Å)	16.869(2); 23.802(2); 9.2117(9)
Zellwinkel (°)	α 90 β 90 γ 90
V (Å ³)	3698.7(7)
Z	8
μ (mm ⁻¹)	0.097
Gerät	Bruker D8 QUEST
Strahlungstyp	Mo Kα
Gemessene Reflexe	3536
Unabhängige Reflexe	3536
Reflexe mit [I > 2σ(I)]	2925
R _{int}	0.0584
R[F ² > 2σ(F ²)]; wR(F ²); S	0.0469; 0.0972; 1.056
Parameterzahl	512

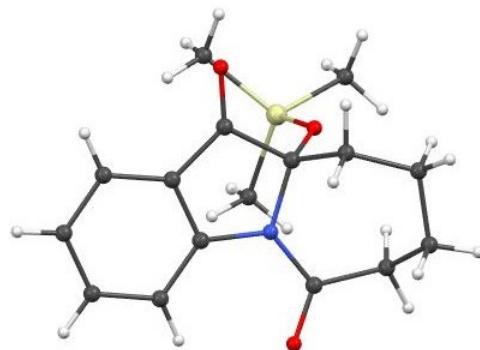


Abbildung 34: Röntgenkristallstruktur der Verbindung 101.

Dateiname	av_Id302
Summenformel	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃ Si
Molekulargewicht (g/mol)	303.43
Kristallmaße (mm)	0.170 × 0.080 × 0.040
Kristallsystem; Raumgruppe	Monoklin; <i>P</i> 2 ₁
Temperatur (K)	123
<i>a</i> ; <i>b</i> ; <i>c</i> (Å)	7.8995(5); 8.4199(5); 11.9952(7)
Zellwinkel (°)	α 90 β 97.188(2) γ 90
<i>V</i> (Å ³)	791.57(8)
<i>Z</i>	2
μ (mm ⁻¹)	0.158
Gerät	Bruker D8 QUEST
Strahlungstyp	Mo <i>Kα</i>
Gemessene Reflexe	23812
Unabhängige Reflexe	5038
Reflexe mit [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	4399
<i>R</i> _{int}	0.0404
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)]; <i>wR</i> (<i>F</i> ²); <i>S</i>	0.0404; 0.0896; 1.060
Parameterzahl	194

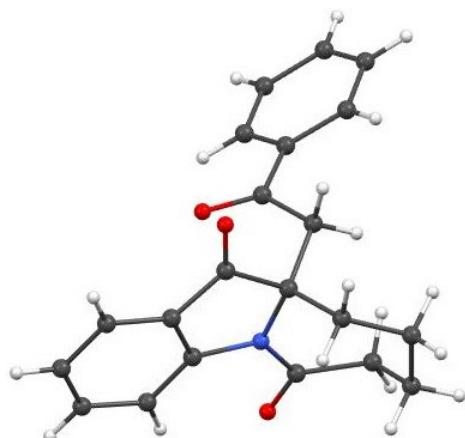


Abbildung 35: Röntgenkristallstruktur der Verbindung **112a**, CCDC Nr. 2081517.

CCDC Nr.	2081517
Dateiname	is_Id342f4s
Summenformel	C ₂₁ H ₁₉ NO ₃
Molekulargewicht (g/mol)	333.37
Kristallmaße (mm)	0.430 × 0.090 × 0.090
Kristallsystem; Raumgruppe	Triklin; $P\bar{1}$
Temperatur (K)	123
a ; b ; c (Å)	10.7573(6); 11.4886(6); 15.6054(9)
Zellwinkel (°)	α 103.531(2) β 92.123(2) γ 114.328(2)
V (Å ³)	1689.09(16)
Z	4
μ (mm ⁻¹)	0.088
Gerät	Bruker D8 QUEST
Strahlungstyp	Mo $K\alpha$
Gemessene Reflexe	110480
Unabhängige Reflexe	8986
Reflexe mit [$I > 2\sigma(I)$]	3072
R_{int}	0.0439
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$; $wR(F^2)$; S	0.0422; 0.1119; 1.017
Parameterzahl	451

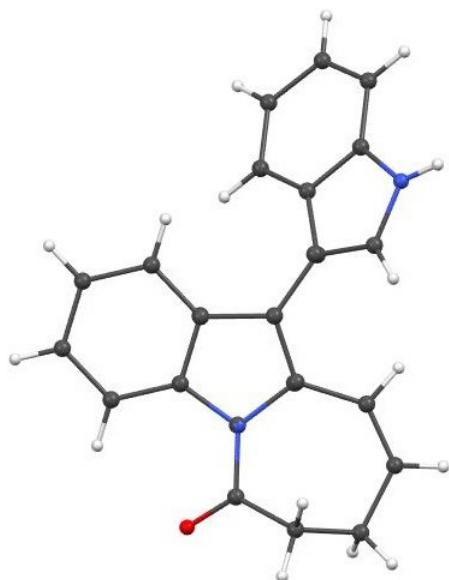


Abbildung 36: Röntgenkristallstruktur der Verbindung 131.

Dateiname	is_Id161f11
Summenformel	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O
Molekulargewicht (g/mol)	312.36
Kristallmaße (mm)	0.200 × 0.130 × 0.060
Kristallsystem; Raumgruppe	Monoklin; P 2 ₁ /n
Temperatur (K)	123
a; b; c (Å)	12.9266(15); 10.7950(11); 22.232(2)
Zellwinkel (°)	α 90 β 95.482(4) γ 90
V (Å ³)	3088.1(6)
Z	8
μ (mm ⁻¹)	0.084
Gerät	Bruker D8 QUEST
Strahlungstyp	Mo Kα
Gemessene Reflexe	63111
Unabhängige Reflexe	5414
Reflexe mit [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	4649
R _{int}	0.0691
R[F ² > 2σ(F ²)]; wR(F ²); S	0.1043; 0.2301; 1.137
Parameterzahl	579

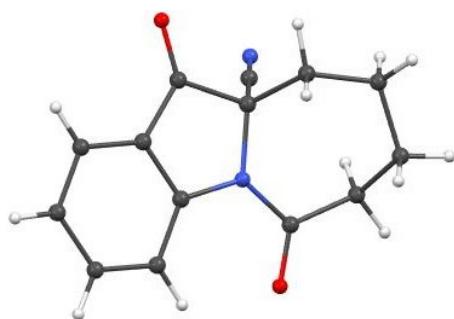


Abbildung 37: Röntgenkristallstruktur der Verbindung 133a.

Dateiname	is_Id290f1
Summenformel	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂
Molekulargewicht (g/mol)	240.26
Kristallmaße (mm)	0.780 × 0.360 × 0.030
Kristallsystem; Raumgruppe	Monoklin; P 2 ₁ /c
Temperatur (K)	123
a; b; c (Å)	10.5704(11); 6.9124(7); 15.4655(16)
Zellwinkel (°)	α 90 β 92.574(2) γ 90
V (Å ³)	1128.9(2)
Z	4
μ (mm ⁻¹)	0.097
Gerät	Bruker Apex Kappa-II-CCD
Strahlungstyp	Mo Kα
Gemessene Reflexe	24788
Unabhängige Reflexe	4602
Reflexe mit [I > 2σ(I)]	3919
R _{int}	0.0289
R[F ² > 2σ(F ²)]; wR(F ²); S	0.0422; 0.1224; 1.051
Parameterzahl	163

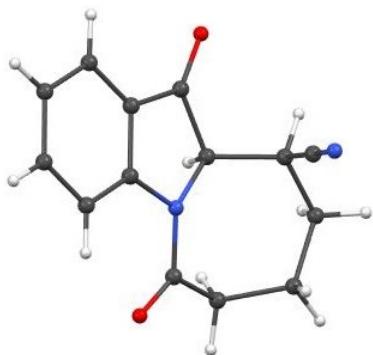


Abbildung 38: Röntgenkristallstruktur der Verbindung **133a'**, CCDC Nr. 2096162.

CCDC Nr.	2096162
Dateiname	av_Id290f2
Summenformel	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂
Molekulargewicht (g/mol)	240.26
Kristallmaße (mm)	0.260 × 0.220 × 0.040
Kristallsystem; Raumgruppe	Orthorhombisch; P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Temperatur (K)	123
<i>a</i> ; <i>b</i> ; <i>c</i> (Å)	7.4173(3); 10.9085(4); 14.2789(6)
Zellwinkel (°)	α 90 β 90 γ 90
<i>V</i> (Å ³)	1155.33(8)
<i>Z</i>	4
μ (mm ⁻¹)	0.094
Gerät	Bruker D8 QUEST
Strahlungstyp	Mo Kα
Gemessene Reflexe	16122
Unabhängige Reflexe	3831
Reflexe mit [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	3072
<i>R</i> _{int}	0.0491
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)]; <i>wR</i> (<i>F</i> ²); <i>S</i>	0.0478; 0.1004; 1.016
Parameterzahl	164

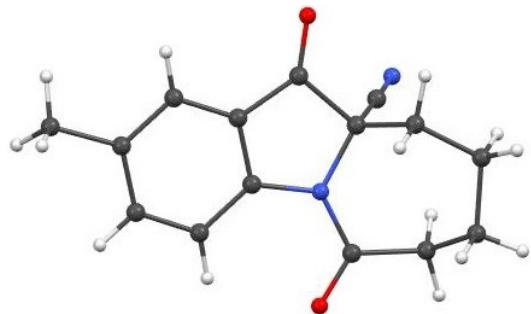


Abbildung 39: Röntgenkristallstruktur der Verbindung **133e**, CCDC Nr. 2081669.

CCDC Nr.	2081669
Dateiname	is_Id364s
Summenformel	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂
Molekulargewicht (g/mol)	254.29
Kristallmaße (mm)	0.070 × 0.080 × 0.490
Kristallsystem; Raumgruppe	Monoklin; C 1 c 1
Temperatur (K)	123
a; b; c (Å)	7.9793(13); 22.220(4); 6.9865(12)
Zellwinkel (°)	α 90 β 94.409(5) γ 90
V (Å ³)	1235.04
Z	0
Parameterzahl	174

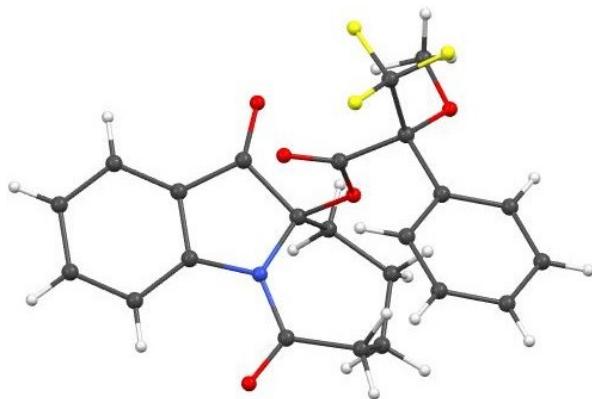


Abbildung 40: Röntgenkristallstruktur der Verbindung (R,R)-140, CCDC Nr. 2081518.

CCDC Nr.	2081518
Dateiname	is_Id387
Summenformel	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5$
Molekulargewicht (g/mol)	447.40
Kristallmaße (mm)	0.320 \times 0.250 \times 0.180
Kristallsystem; Raumgruppe	Orthorhombisch; $P 2_1 2_1 2_1$
Temperatur (K)	123
a ; b ; c (Å)	9.5511(7); 13.4007(10); 16.2934(12)
Zellwinkel (°)	α 90 β 90 γ 90
V (Å 3)	2085.4(3)
Z	4
μ (mm $^{-1}$)	0.118
Gerät	Bruker Apex Kappa-II-CCD
Strahlungstyp	Mo $\text{K}\alpha$
Gemessene Reflexe	39673
Unabhängige Reflexe	6914
Reflexe mit [$I > 2\sigma(I)$]	6135
R_{int}	0.0431
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$; $wR(F^2)$; S	0.0364; 0.0919; 1.029
Parameterzahl	291

7 Literaturverzeichnis

- [1] S. N. Gaskell, L. J. Duffy, S. M. Allin, *Nat. Prod. Commun.* **2008**, *3*, 1825–1838.
- [2] P. Wu, T. E. Nielsen, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811–7856.
- [3] A. Yazici, S. G. Pyne, *Synthesis* **2009**, *3*, 339–368.
- [4] A. Yazici, S. G. Pyne, *Synthesis* **2009**, *4*, 513–541.
- [5] B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628.
- [6] a) C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647–667; b) A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030–2036.
- [7] a) H. Wang, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4327–4328; b) K. Paulvannan, R. Hale, R. Mesis, T. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 203–207.
- [8] a) R. Petersen, A. E. Cohrt, M. Å. Petersen, P. Wu, M. H. Clausen, T. E. Nielsen, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2646–2649; b) M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6858–6862.
- [9] L. M. Gronbach, A. Voss, M. Frahm, A. Villinger, J. Bresien, D. Michalik, M. Brasholz, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7834–7838.
- [10] Y. Ozaki, T. Iwasaki, H. Horikawa, M. Miyoshi, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 391–395.
- [11] H. H. Mooiweer, H. Hiemstra, H. P. Fortgens, W.N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3285–3288.
- [12] H. H. Mooiweer, H. Hiemstra, W.N. Speckamp, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4627–4636.
- [13] E. C. Roos, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, B. Kaptein, J. Kamphuis, H. E. Schoemaker, *Synlett* **1992**, *1992*, 451–452.
- [14] E. C. Roos, H. H. Mooiweer, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, B. Kaptein, W. H. J. Boesten, J. Kamphuis, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6769–6778.
- [15] K. Johannes, J. Martens, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 242–250.
- [16] O. Sieck, M. Ehwald, J. Liebscher, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *4*, 663–672.
- [17] a) W. P. Unsworth, K. A. Gallagher, M. Jean, J. P. Schmidt, L. J. Diorazio, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 262–265; b) W. P. Unsworth, C. Kitsiou, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 258–261; c) W. P. Unsworth, G. Coulthard, C. Kitsiou, R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1368–1376.
- [18] a) T. Shono, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811–850; b) A. M. Jones, C. E. Banks, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 3056–3072.
- [19] a) S. Dekeukeleire, M. D'hooghe, N. de Kimpe, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1644–1649; b) K. Indukuri, R. Unnava, M. J. Deka, A. K. Saikia, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10629–10641; c) F. K. I. Chio, S. J. J. Guesné, L. Hassall, T. McGuire, A. P. Dobbs, *J. Org.*

- Chem.* **2015**, *80*, 9868–9880; d) Y. Koseki, K. Fujino, A. Takeshita, H. Sato, T. Nagasaka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1533–1539; e) T. Hjelmgaard, I. Søtofte, D. Tanner, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5688–5697; f) C. Li, X. Li, R. Hong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4036–4039.
- [20] a) T. Quiroz, D. Corona, A. Covarruvias, J. G. Avila-Zárraga, M. Romero-Ortega, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1571–1575; b) D. R. IJzendoorn, P. N. M. Botman, R. H. Blaauw, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 239–242.
- [21] H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1473–1480.
- [22] X. Liu, M. P. McCormack, S. P. Waters, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5574–5577.
- [23] B. J. Min, X. Gu, T. Yamamoto, R. R. Petrov, H. Qu, Y. S. Lee, V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2316–2319.
- [24] a) E. Deniau, A. Couture, P. Grandclaudon, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2735–2740; b) U. Martínez-Estibalez, A. Gómez-SanJuan, O. García-Calvo, E. Aranzamendi, E. Lete, N. Sotomayor, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3610–3633.
- [25] a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558–10559; b) I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1577–1580; c) Y. Lee, R. S. Klausen, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5564–5567.
- [26] J. Franzén, A. Fisher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 787–791.
- [27] A. Gómez-SanJuan, N. Sotomayor, E. Lete, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2157–2159.
- [28] M. E. Muratore, C. A. Holloway, A. W. Pilling, R. I. Storer, G. Trevitt, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10796–10797.
- [29] Y.-G. Suh, D.-Y. Shin, J.-K. Jung, S.-H. Kim, *Chem. Commun.* **2002**, *10*, 1064–1065.
- [30] M. Oba, S. Koguchi, K. Nishiyama, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9359–9363.
- [31] H. Yoda, T. Egawa, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1643–1646.
- [32] M. G. Nilson, R. L. Funk, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3833–3836.
- [33] M. Frahm, T. von Drathen, L. M. Gronbach, A. Voss, F. Lorenz, J. Bresien, A. Villinger, F. Hoffmann, M. Brasholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12450–12454.
- [34] M. R. Iesce, F. Cermola, M. Rubino, *COC* **2007**, *11*, 1053–1075.
- [35] M. Iesce, F. Cermola, F. Temussi, *COC* **2005**, *9*, 109–139.
- [36] K. Gollnick, S. Held, D. O. Mártire, S. E. Braslavsky, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1992**, *69*, 155–165.
- [37] a) W. Adam, M. Ahrweiler, K. Peters, B. Schmiedeskamp, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2733–2739; b) W. Adam, D. Reinhardt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1994**, *7*, 1503–1507.
- [38] X. Zhang, C. S. Foote, S. I. Khan, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 47–51.
- [39] X. Zhang, S. I. Khan, C. S. Foote, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7839–7847.
- [40] M. Nakagawa, K. Matsuki, T. Hino, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2171–2174.

- [41] J. Ye, J. Wu, T. Lv, G. Wu, Y. Gao, H. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14968–14972.
- [42] C. A. Mateo, A. Urrutia, J. G. Rodríguez, I. Fonseca, F. H. Cano, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 810–812.
- [43] a) I. A. Yaremenko, V. A. Vil', D. V. Demchuk, A. O. Terent'ev, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1647–1748; b) Manfred Schulz in *Peroxide Chemistry: Mechanistics and Preparative Aspects of Oxygen Transfer* (Hrsg.: W. Adam), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 3–33.
- [44] R. Camps, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3228–3234.
- [45] a) X. Ji, D. Li, Z. Wang, M. Tan, H. Huang, G.-J. Deng, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 711–714; b) M. Mentel, R. Breinbauer, *COC* **2007**, *11*, 159–176; c) E. Winterfeldt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *745*, 23–30.
- [46] G. Cui, Z. Sun, W. Fang, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10146–10153.
- [47] M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 737–750.
- [48] Frahm, Mario: Tandem-Photooxygenierung von Tetrahydrocarbazol und Hexahydrocycloheptaindol zu Bausteinen für Alkaloidsynthesen, *unv. Dissertation*, Universität Rostock, Rostock, **2022**.
- [49] S. Gore, S. Baskaran, B. König, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4568–4571.
- [50] Z. Yin, L. R. Whittell, Y. Wang, S. Jergic, M. Liu, E. J. Harry, N. E. Dixon, J. L. Beck, M. J. Kelso, A. J. Oakley, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2799–2806.
- [51] M. López-Iglesias, E. Bustos, V. Gotor, V. Gotor-Fernández, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8049–8055.
- [52] S. Chandrasekhar, S. Mukherjee, *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1018–1022.
- [53] L. Simón, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1775–1788.
- [54] G. Liu, C. S. Lancefield, M. M. Lorion, A. M. Z. Slawin, N. J. Westwood, *Synthesis* **2014**, *46*, 2808–2814.
- [55] T. Kawasaki, H. Ohtsuka, C.-S. Chien, M. Omata, M. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1339–1346.
- [56] E. Aranzamendi, N. Sotomayor, E. Lete, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2986–2991.
- [57] a) Y. S. Lee, M. M. Alam, R. S. Keri, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2906–2919; b) Y. S. Lee, M. M. Alam, R. S. Keri, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2906–2919.
- [58] Y. Yamamoto, T. Nakada, H. Nemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 121–125.
- [59] D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153.
- [60] J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1–45.
- [61] K. Kaupmees, N. Tolstoluzhsky, S. Raja, M. Rueping, I. Leito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569–11572.

- [62] G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. Liang, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609–2611.
- [63] C. P. Price, A. J. Matzger, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1–6.
- [64] J. Bao, W. D. Wulff, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3814–3815.
- [65] J. Bao, W. D. Wulff, J. B. Dominy, M. J. Fumo, E. B. Grant, A. C. Rob, M. C. Whitcomb, S.-M. Yeung, R. L. Ostrander, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3392–3405.
- [66] Y. Liang, E. B. Rowland, G. B. Rowland, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Chem. Commun.* **2007**, *43*, 4477–4479.
- [67] S. E. Larson, J. C. Baso, G. Li, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5186–5189.
- [68] M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292–293.
- [69] W. Zhao, J. Sun, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10349–10392.
- [70] H. Mayr, A. R. Ofial, *Nachr. Chem.* **2008**, *56*, 871–877.
- [71] D. Das, M. T. Richers, L. Ma, D. Seidel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6584–6587.
- [72] S. W. Laws, S. Y. Howard, R. Mato, S. Meng, J. C. Fettinger, J. T. Shaw, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5073–5077.
- [73] I. Khan, B. G. Reed-Berendt, R. L. Melen, L. C. Morrill, *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 12536–12539.
- [74] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.
- [75] S. Kobayashi, M. Araki, I. Hachiya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3758–3759.
- [76] D. A. Evans, K. R. Fandrick, H.-J. Song, K. A. Scheidt, R. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029–10041.
- [77] H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics* **1989**, *8*, 846–848.
- [78] H. Hu, Y. Liu, J. Guo, L. Lin, Y. Xu, X. Liu, X. Feng, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3835–3837.
- [79] D. A. Evans, K. A. Scheidt, K. R. Fandrick, H. W. Lam, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780–10781.
- [80] Y. Liu, X. Zhou, D. Shang, X. Liu, X. Feng, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1447–1457.
- [81] G. Desimoni, G. Faita, A. Livieri, M. Mella, L. Ponta, M. Boiocchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2916–2928.
- [82] S.-i. Fukuzawa, H. Matsuzawa, K. Metoki, *Synlett* **2001**, *2001*, 709–711.
- [83] S.-X. Huang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7734–7736.
- [84] N. V. Hanhan, A. H. Sahin, T. W. Chang, J. C. Fettinger, A. K. Franz, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 756–759.
- [85] K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, *39*, 212–217.

- [86] a) W. Schmidt, *Circular-Dichroismus und Optische Rotation*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, Kapitel 8, S. 309–328.; b) M. Braun, A. Hohmann, J. Rahematpura, C. Bühne, S. Grimme, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4584–4593.
- [87] P. Walden, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 133–138.
- [88] a) T. Aharon, M. Caricato, *J. Chem. Theory Comput.* **2020**, *16*, 4408–4415; b) R. S. Galeano Carrano, P. F. Provasi, M. B. Ferraro, I. Alkorta, J. Elguero, S. P. A. Sauer, *ChemPhysChem* **2021**, *22*, 764–774; c) P. J. Stephens, D. M. McCann, J. R. Cheeseman, M. J. Frisch, *Chirality* **2005**, *17*, 52–64.
- [89] J.-F. Liu, Z.-Y. Jiang, R.-R. Wang, Y.-T. Zheng, J.-J. Chen, X.-M. Zhang, Y.-B. Ma, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4127–4129.
- [90] J. P. Lovie-Toon, C. M. Tram, B. L. Flynn, E. H. Krenske, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3466–3476.
- [91] B. Yang, Y. Qiu, T. Jiang, W. D. Wulff, X. Yin, C. Zhu, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4535–4539.

Danksagung

Ich möchte Danke sagen für die vergangenen vier Jahre des Wachstums.

Mein besonderer Dank geht an Prof. Malte Brasholz, der an diesem Wachstumsprozess maßgeblich beteiligt war. Vielen Dank, dass Du mir die Möglichkeit gegeben hast in deiner Arbeitsgruppe zu promovieren. Danke für die Herausforderungen, die Denkanstöße, deine zahlreichen Ideen, deine Verbesserungsvorschläge und Unterstützung sowie deine gewissenhafte Betreuung. Ich konnte in den letzten Jahren viel dazu lernen und mich persönlich weiterentwickeln.

Ein großer Dank geht auch an den hervorragenden NMR-, IR- und Xray-Service der Universität Rostock sowie dem Massen-Service des Leibniz-Institut für Katalyse. Durch diese ausgezeichnete analytische Arbeit war mir das Erstellen meiner Arbeit erst möglich. Einen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle Dr. Dirk Michalik und Frau Heike Borgwaldt für die unzähligen NMR-Messungen, hilfreiche Gespräche und die motivierenden Worte aussprechen. Ein ebenso großer Dank gilt Herrn Dr. Alexander Villinger und Frau Isabel Schicht, die jeden meiner Kristalle unter die Lupe genommen haben. Auch Dr. Jonas Bresien möchte ich danken, da er die theoretischen Berechnungen zu meiner Arbeit durchgeführt hat.

Wachstum gelingt jedoch nicht ohne ein gutes Rankgitter: Ich danke meinem Arbeitskreis für die Unterstützung und die Zusammenarbeit in den vergangenen Jahren. Vielen Dank Euch, Eva und Hänschen, die Ihr mir den Einstieg erleichtert habt. Ein supergroßer Dank gilt dir, Mario. Es war mir eine Freude mit dir zusammen an einem Thema zu wachsen, ohne einander das benötigte Licht streitig zu machen. Thank you Rajesh for expanding my horizons. Und vielen Dank Alice, was hätte ich nur ohne dich gemacht?

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich ebenfalls von Herzen danken! Ihr wart und seid mein Nährboden. Jeder Einzelne von euch hat auf seiner Weise dazu beigetragen, dass ich heute diese Zeilen schreibe und meine Arbeit damit abschließe. Vielen Dank für all den Zuspruch, für all die liebevollen Worte und all die Kraft, die ich aus Euch ziehen durfte. Danke, dass ihr immer an mich geglaubt habt! Mein größter Dank gilt meinem Mann, der mich in meinem gesamten Studium beim Wachsen unterstützt hat, mich nie klein gehalten, sondern ganz im Gegenteil gestützt hat, wenn es nötig war. Manuel, du hast maßgeblich dazu beigetragen, dass ich diese Arbeit geschrieben habe! DANKE!

