

**Kaskaden-Photoxygenierung von Tetrahydrocarbazolen
und Hexahydrocyclohepta[*b*]indolen
zu Bausteinen der Alkaloidsynthese**

Cascade photooxygenation of tetrahydrocarbazoles and cyclohepta[*b*]indoles
to building blocks for alkaloid synthesis

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

am Institut für Chemie

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

M.Sc. Mario Frahm

aus Rostock

Rostock 2023



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.



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

2. Gutachter: Prof. Dr. Kirsten Zeitler, Universität Leipzig

Tag der Einreichung: 17.01.2023

Tag der Verteidigung: 06.06.2023

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

Another Black Label motto. That's what I think life is. It's just another bridge to cross. You ask no questions. Whatever work it is you gotta do, you gotta go over it, under it, through it, around it, to do it.”

Zakk Wylde

Publikationsliste

- [1] M. Frahm, T. von Drahten, L. M. Gronbach, A. Voss, F. Lorenz, J. Bresien, A. Villinger, F. Hoffmann, M. Brasholz, *Angew. Chem.*, **2020**, *59*, 12450-12454.
- [2] L. M. Gronbach, A. Voss, M. Frahm, A. Villinger, J. Bresien, D. Michalik, M. Brasholz, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7834-7838.
- [3] M. Frahm, A. Voss, M. Brasholz, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 5467-5469.

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung	X
Abstract	XI
Abkürzungsverzeichnis	XIII
Erklärung	XVII
Danksagung	XIX
1 Einleitung	1
1.1 [1 <i>H</i>]-INDOL – EIN VIELSEITIGER GRUNDBAUSTEIN FÜR ALKALOIDE	1
1.2 DARSTELLUNG UND FUNKTIONALISIERUNG VON INDOLDERIVATEN IM RAHMEN DIESER ARBEIT	4
1.3 OXIDATIVE TRANSFORMATIONEN VON INDOLDERIVATEN	6
1.4 PHOTOOXYGENIERUNG IN DER ORGANISCHEN SYNTHESE	10
1.5 PHOTOSENSIBILISATOREN	16
1.6 MERSICARPIN (5)	21
2. Zielsetzung	28
3. Ergebnisse und Diskussion	29
3.1 PHOTOOXYGENIERUNGSREAKTIONEN	29
3.1.1 VORARBEITEN IM ARBEITSKREIS	29
3.1.2 PHOTOOXYGENIERUNG VON 1,2,3,4-TETRAHYDROCARBAZOL (14)	33
3.1.3 WECHSEL ZUM HEXAHYDROCYCLOHEPTA[<i>B</i>]INDOL (121) UND KATALYSATORVERGLEICH	38
3.1.4 OPTIMIERUNG DER REAKTIONSBEDINGUNGEN FÜR DIE PHOTOOXYGENIERUNG VON HEXAHYDROCYCLOHEPTA[<i>B</i>]INDOL (121)	42
3.1.5 UNTERSUCHUNG DER OXIDATIVEN C-C-SPALTUNG DES HALBAMINALS 123 ..	44
3.1.6 EINFLUSS VERSCHIEDENER H ₂ O ₂ -ABFANGREAGENZIEEN AUF DIE PHOTOOXYGENIERUNG VON HEXAHYDROCYCLOHEPTA[<i>B</i>]INDOL (121)	46
3.1.7 EINFLUSS VERSCHIEDENER H ₂ O ₂ -ABFANGREAGENZIEEN AUF DIE PHOTOOXYGENIERUNG VON CHINOLON 140	48
3.1.8 PHOTOOXYGENIERUNG VON HEXAHYDROCYCLOHEPTA[<i>B</i>]INDOL (121) IN PRÄPARATIVEM MAßSTAB	51
3.1.9 OPTIMIERUNG DER REAKTION MIT BENGALROSA (47) UND MANGANDIOXID ..	53
3.1.10 KATALYSATORSCREENING FÜR DIE UMSETZUNG VON 1,2,3,4- TETRAHYDROCARBAZOL (14)	55
3.1.11 ANWENDUNG DER OPTIMIERTEN REAKTIONSBEDINGUNGEN AUF DAS 1,2,3,4- TETRAHYDROCARBAZOL (14)	56

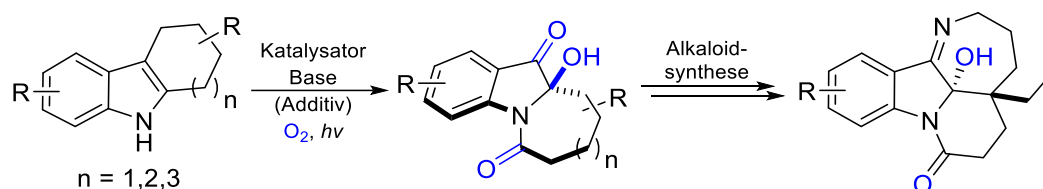
3.1.12 UNTERSUCHUNG DES REAKTIONSVERLAUFS MITTELS <i>IN SITU</i> ¹ H-NMR-SPEKTROSKOPIE.....	57
3.1.13 VORGESCHLAGENER MECHANISMUS DER PHOTOOXYGENIERUNG	66
3.2 DARSTELLUNG DER TETRAHYDROCARBAZOL- UND HEXAHYDROCYCLO[<i>B</i>]INDOL-DERIVATE	70
3.2.1 FISCHER-INDOL-SYNTHESE NACH YIN <i>ET AL.</i> (AAV 1)	70
3.2.2 FISCHER-INDOL-SYNTHESE NACH CHANDRASEKHAR UND MAUKHERJEE (AAV 2).....	72
3.2.3 SYNTHESE DES 6,7,8,9,10,11-HEXAHYDRO-5 <i>H</i> -CYCLOOCTA[<i>B</i>]INDOLS 139	73
3.2.4 SUZUKI-KUPPLUNG MITTELS Pd(OAc) ₂ UND TRIS- <i>TERT</i> -BUTYLPHOSPHONIUMTETRAFLUOROBORAT (AAV 3)	73
3.2.5 SUZUKI-KUPPLUNG MITTELS Pd(PPh ₃) ₄ (AAV 4)	74
3.2.6 PHOTOOXYGENIERUNG DER DERIVATE	75
3.3 NATURSTOFFSYNTHESE VON MERSICARPIN (5)	86
3.3.1 EINLEITUNG	86
3.3.2 GEPLANTE SYNTHESEROUTE ZUR TOTALSYNTHESE VON MERSICARPIN (5).....	89
3.3.3 ALTERNATIVE SYNTHESEROUTE ZUR TOTALSYNTHESE VON MERSICARPIN (5)	94
3.3.4 DARSTELLUNG WEITERER MERSICARPIN-ANALOGA	101
4. Zusammenfassung	104
5. Ausblick	110
6. Anhang	115
6.1 EXPERIMENTELLER TEIL	115
6.1.1 MATERIALIEN UND METHODEN	115
6.1.2 VERSUCHSVORSCHRIFTEN UND ANALYTISCHE DATEN	118
6.2 KRISTALLOGRAPHISCHER ANHANG	183
6.3 CURRICULUM VITAE	189
6.4 PUBLIKATIONEN	191
7. Literaturverzeichnis.....	192

Kurzfassung

In der vorliegenden Dissertation lag der Schwerpunkt auf der Kaskaden-Photooxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazolen und Hexahydrocyclohepta[*b*]indolen zu Bausteinen der Alkaloidsynthese.

Zu Beginn wurde die durch sichtbares Licht vermittelte katalytische Singulett-Oxygenierung des Hexahydrocyclohepta[*b*]indol zum trizyklischen Perhydroazepino[1,2-*a*]indol im basischen Milieu untersucht. Nach erfolgter Optimierung der Photooxygenierungsreaktion wurde das gewünschte Produkt in einer guten Ausbeute isoliert. Anschließende Untersuchungen des Reaktionsmechanismus, mittels verschiedener Additivexperimente, flossen in die Entwicklung einer alternativen Darstellungsmethode ein. Basierend auf diesen Erkenntnissen und durch die Aufnahme von Zeit-Umsatzprofilen mittels *in situ* ¹H-NMR-Spektroskopie konnte der Reaktionsmechanismus postuliert werden.

Als nächstes wurden die, durch FISCHER-Indol-Synthese und SUZUKI-Kupplung in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellten verschiedenen Derivate des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol, Hexahydrocyclohepta[*b*]indol sowie das 6,7,8,9,10,11-Hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indol unter den optimierten Reaktionsbedingungen zu den entsprechenden Halbaminalen in moderaten bis guten Ausbeuten umgesetzt.



Kaskaden-Photooxygenierungsreaktion mit anschließender Alkaloidsynthese.

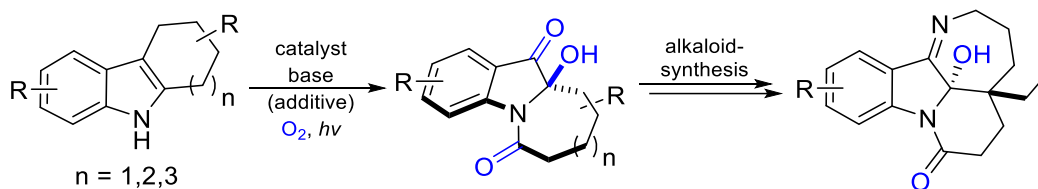
Im abschließenden Teil dieser Arbeit wurde die entwickelte Kaskaden-Photooxygenierung in die Naturstoffsynthese des *Kopsia*-Alkaloids Mersicarpin eingebunden und als Anwendungsbeispiel zur Totalsynthese komplexer Naturstoffe verwendet. Zudem wurden zwei funktionalisierte Carbazol-Derivate dargestellt und anhand der genannten Totalsynthese zu Mersicarpin-Analoga umgesetzt.

Abstract

The focus of this dissertation was on the cascade-photooxygenation of 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles and hexahydrocyclohepta[*b*]indoles to form building blocks for alkaloid synthesis.

First, the visible-light-mediated catalytic singlet oxygenation of hexahydrocyclohepta[*b*]indole to tricyclic perhydroazepino[1,2-*a*]indole in basic medium was investigated. After optimization of the photooxygenation reaction, the desired product was isolated in good yield. Subsequent investigations of the reaction mechanism using various additive experiments were incorporated into the development of an improved synthetic method. In addition, a reaction mechanism could be postulated based on time-conversion profiles that were acquired with the aid of *in situ* $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy.

Subsequently, various 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles and hexahydrocyclohepta[*b*]indoles were prepared by FISCHER indolization and SUZUKI coupling reactions in good to excellent yields. These new derivatives of 1,2,3,4-tetrahydrocarbazole, hexahydrocyclohepta[*b*]indole and in addition 6,7,8,9,10,11-hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indole were converted under the optimized photooxygenation reaction conditions, to furnish the corresponding hemiaminals in moderate to good yields.



cascade photooxygenation followed by alkaloid synthesis.

In the final part of this work, the developed cascade photooxygenation was integrated into a natural product synthesis of the *Kopsia* alkaloid mersicarpine and used as an illustrative example for the total synthesis of complex natural products. In addition, two functionalized carbazole derivatives were prepared and converted to mersicarpine analogues using the total synthesis mentioned.

Abkürzungsverzeichnis

1,5-AAQ	1,5-Diaminoanthrachinon
1,8-HOAQ	1,8-Dihydroxyanthrachinon
Å	Angström
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Ar	Aryl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bz	Benzoyl
CBz	Benzyloxycarbonyl
COSY	<i>correlation spectroscopy</i> (engl.), Korrelationspektroskopie
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dublett (NMR)
ddd	Dublett von Dublett von Dublett (NMR)
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	Dimethylformamid
DMTU	1,3-Dimethylthioharnstoff
dt	Dublett von Triplett (NMR)
EI	<i>electron ionization</i> (engl.), Elektronenstoß-Ionisation
EnT	<i>visible light-induced energy transfer</i> (engl.), Energietransfer

ESI	<i>electrospray ionization</i> (engl.), Elektrospray-Ionisation
et al.	<i>et alii</i> (lat.), und andere
ET	Elektronentransfer
EWG	<i>electron withdrawing group</i> (engl.), elektronenziehende Gruppe
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i> (engl.)
HR-MS	<i>high resolution mass spectrometry</i> (engl.), Hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i> (engl.)
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr ₂ NH	Diisopropylamin
IC	<i>internal conversion</i> (engl.)
IR	Infrarot-Spektroskopie
ISC	<i>intersystem crossing</i> (engl.)
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> (engl.)
<i>J</i>	skalare Kern-Kern-Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LM	Lösungsmittel
m	Multipllett (NMR)
M	molar
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperoxybenzoesäure
MIA	Monoterpenoid Indolalkaloide
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse zu Ladungsverhältnis
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid

NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (engl.), Kernspinresonanz
NOESY	<i>nuclear overhauser effect spectroscopy</i> (engl.), Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie
PE	Petrolether
PET	<i>photoinduced electron transfer</i> (engl.), Photoinduzierter Elektronentransfer
PPh ₃	Triphenylphosphan
ppm	<i>parts per million</i> (engl.), Faktor: 10 ⁻⁶
q	Quartett (NMR)
quant.	quantitativ
R _f	Retentionsfaktor
ROS	Reaktive Sauerstoff Spezies
s	Singulett
SCE	<i>Saturated Calomel Electrode</i> (engl.), Kalomelelektrode
SDS	Natriumlaurylsulfat
SET	<i>single electron transfer</i> (engl.), Ein-Elektronen-Transfer
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBSOTf	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat
<i>t</i> -BuOK	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
TCCA	Trichlorisocyanursäure
td	Triplett von Dublett (NMR)
TFA	Trifluoressigsäure
Tiron	Brenzcatechin-3,5-disulfonsäure Dinatriumsalz

Trolox	6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbonsäure
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	Tosyl
VR	vibronische Relaxation

Erklärung

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

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

Rostock, den

(Abgabedatum)

Mario Frahm

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Malte Brasholz für die Aufnahme in den Arbeitskreis sowie die interessante und herausfordernde Thematik bedanken. An die vielen Anregungen und Gespräche sowie die hervorragenden Arbeitsbedingungen werde ich noch lange zurückdenken.

Natürlich danke ich der analytischen Abteilung der Universität Rostock unter der Leitung von Dr. Dirk Michalik, Dr. Alexander Villinger und Dr. Christine Fischer sowie der analytischen Abteilung des LIKAT für die Messung zahlreicher und teilweise sehr empfindlicher Proben. Ohne die Hilfe von Dr. Jonas Bresien wären die Durchführungen der *in situ* durchgeführten $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie-Kinetik-Messungen nicht möglich gewesen. Ein besonderer Dank geht an die feinmechanische Werkstatt der Fakultät, dafür das Peter Kumm und Martin Riedel die benötigten wissenschaftlichen Hilfsgeräte hervorragend gebaut haben und ganz besonders für die Unterstützung von Peter Kumm bei meinem privaten Gitarrenbau. Ohne seine Hilfe wäre meine erste selbstgebaute Gitarre nicht so gut geworden wie sie jetzt ist.

Weiterhin möchte ich mich bei allen aktiven und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises für die schöne Zeit, die gute Zusammenarbeit und die interessanten fachlichen Gespräche bedanken: Lisa (es waren viele gemeinsame Jahre seit Beginn des Studiums), Malte G. (der beste Arbeitsplatznachbar den es gibt), Eva (der ich immer wieder für einen hilfreichen Tipp dankbar war), Paul, Rajesh, Saikumar, Alice, Thorsten, Lisa U. und Felix.

An dieser Stelle sei auch Paul, Malte G., Lisa, Eva und Wolle für das sorgfältige Korrekturlesen gedankt.

Für viele besondere Momente und Unterstützung danke ich meinen Freunden ohne die ich das ein oder andere Mal verzweifelt wäre.

Und zu guter Letzt geht mein größter Dank an meine Familie. Ohne ihren Rückhalt, Geduld und Unterstützung wären die letzten Jahre deutlich schwieriger geworden. Zugegebenermaßen wäre ich beim Schreiben dieser Dissertation ohne meine Kinder deutlich schneller gewesen und bin das ein oder andere Mal wegen ihnen verzweifelt. Dafür zaubern sie mir jeden Tag ein Lächeln auf die Lippen, was einfach alles wieder wett macht. Und meiner Frau Luisa, für die ich all dies gemacht habe.

1 Einleitung

1.1 [1H]-Indol – ein vielseitiger Grundbaustein für Alkaloide

Seit Menschengedenken werden natürliche Substanzen für die Behandlung der verschiedensten Krankheiten verwendet. Diese Naturstoffe wurden aus den unterschiedlichsten tierischen oder pflanzlichen Quellen isoliert und als Arzneimittel verwendet. Aufgrund der ununterbrochenen Forschung wurden bislang unzählige biologisch aktive Verbindungen isoliert. 1866 reduzierte ADOLF VON BAYER Oxindole mit Hilfe von Zinkstaub zu Indol.^[1] Drei Jahre später synthetisierte BAEYER die heteroaromatische Verbindung Indol aus dem natürlichen Indigofarbstoff. Seitdem ist Indol zu einer bevorzugten Struktur in zahlreichen Forschungsbereichen wie z.B. Pharmazeutika, Duftstoffen, Agrochemikalien, Farbpigmenten und Materialwissenschaften geworden.^[2,3] Selbst nach mehr als eineinhalb Jahrhunderten inspiriert, fasziniert und beeinflusst das Indol selbst sowie die Komplexität der natürlich vorkommenden Indol-Derivate, die Entwicklungen in der synthetischen Chemie. Die zunehmende Wichtigkeit von Indol erzeugte steigendes Interesse an der Entwicklung milder und effizienter Synthesewege zu funktionalisierten Indolderivaten.^[4-13] In der Mitte der 1950er Jahre erfuhr die Indol-Chemie mit der Einführung des Alkaloids Reserpin (**1**) als eines der ersten Medikamente zur Behandlung von psychischen Erkrankungen sowie als Medikament gegen Bluthochdruck besonderes Interesse.^[14] Ein Jahrzehnt später wurde Vincristin (**2**) als ein hochwirksamer antitumoraler Wirkstoff auf Indol-Basis gefunden und kurze Zeit später folgten weitere Entdeckungen der physiologischen Bedeutung von Indol-Alkaloiden.^[15]

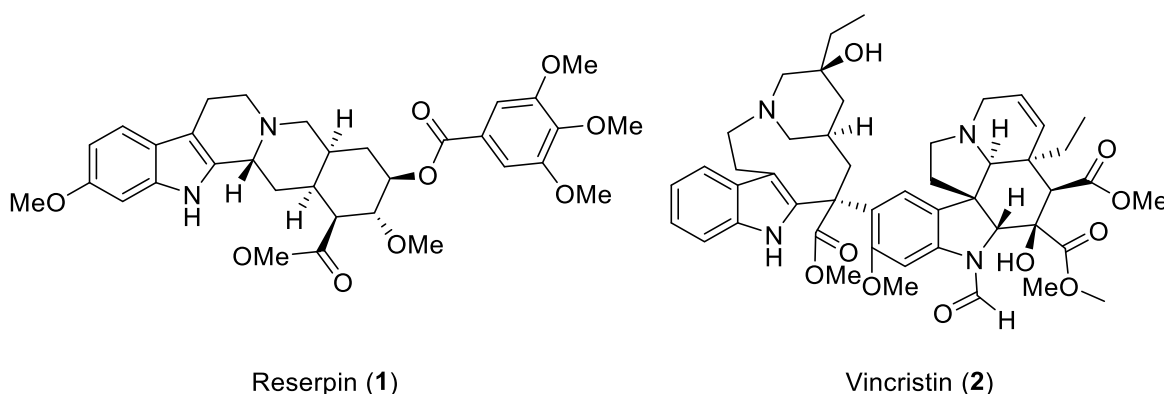
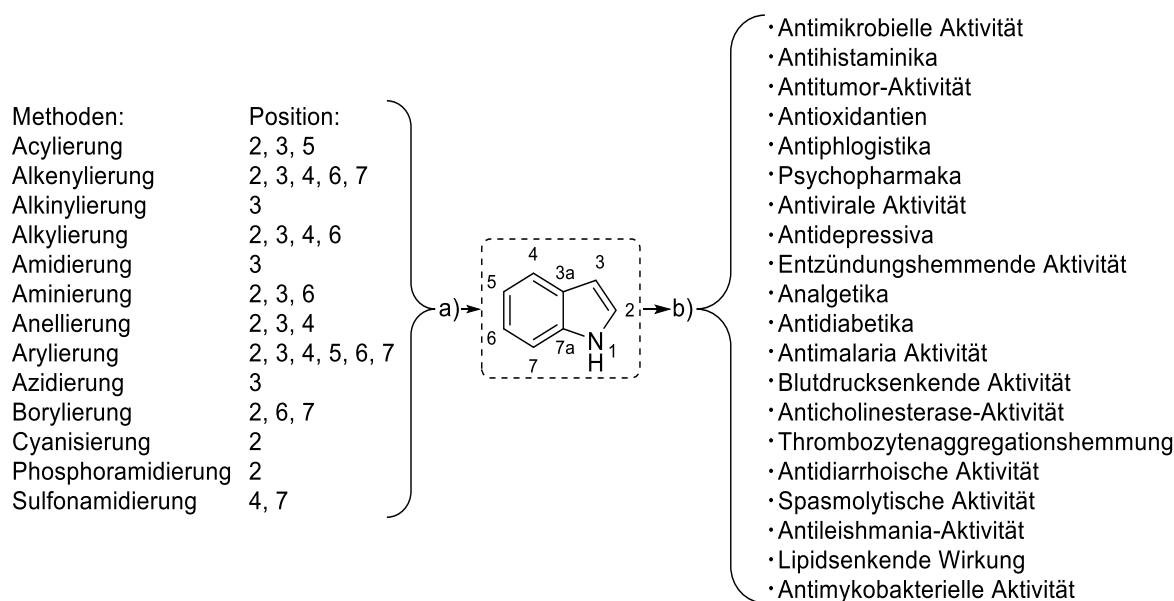


Abbildung 1: Strukturformeln von Reserpin (**1**) und Vincristin (**2**).

Auch wenn in den genannten Bereichen weiterhin intensiv geforscht wird, stellen Indol-basierte Medikamente, welche entzündungshemmende Aktivitäten aufweisen oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems ansprechen, die wichtigsten Anwendungen dar.^[16]

Wie im Schema 1 aufgeführt wird, weisen Indolalkaloide die verschiedensten pharmakologischen Aktivitäten auf und machen sie für die Medizin somit unverzichtbar: Antimikrobielle Aktivität,^[17-20] antivirale Aktivität,^[21-23] Antidepressiva,^[24-27] Aktivität gegen Krebszelllinien,^[28-33] entzündungshemmende Aktivität,^[17,34-36] Analgetika,^[36,37-40] Antidiabetika,^[41-43] Antimalaria-Aktivität,^[44-46] blutdrucksenkende Aktivität,^[47-50] Anticholinesterase-Aktivität,^[51-54] Thrombozytenaggregationshemmung,^[55-57] antidiarrhoische Aktivität,^[56,57] spasmolytische Aktivität,^[58-61] Antileishmania-Aktivität,^[62] lipidsenkende Wirkung,^[63-65] antimykobakterielle Aktivität.^[66-69]



Schema 1: a) Möglichkeiten der C-H-Funktionalisierung von Indolen^[70-75]. b) Biologische Aktivitäten verschiedener Indol-Alkaloide.^[76-79]

Aufgrund der Vielzahl an verschiedensten Anwendungsbereichen wird die Indolstruktur in medizinalchemischen Untersuchungen als „privilegiertes Grundgerüst“ betrachtet.^[80-84] Aufgrund der Grundstruktur können Indole an diversen Position verschiedenste C-H-Funktionalisierungen eingehen und somit mannigfaltige Produkte ermöglichen.

Interessante Vertreter von Indol-Alkaloiden sind in Abbildung 2 aufgeführt.

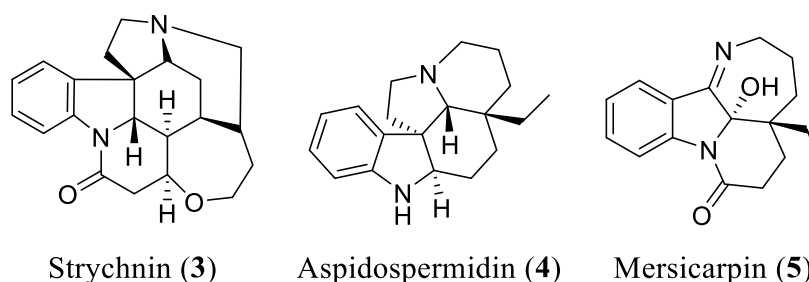


Abbildung 2: Strukturen ausgewählter Indol-Alkaloide.^[85,97,107]

Strychnin (**3**) gehört zur Klasse der Strychnos-Alkaloide und kommt in den Samen der gewöhnlichen Brechnuss (*Strychnos nux-vomica*) sowie der Ignatius-Brechnuss (*Ignatia amara*) vor. 1818 wurde Strychnin (**3**) erstmals durch die französischen Apotheker PELLETIER und CAVENTOU isoliert. 1946 gelang ROBINSON die Aufklärung der komplexen Struktur und 1954 erfolgte die erste Totalsynthese durch WOODWARD.^[85] Seitdem war Strychnin (**3**) stets ein interessantes Ziel für organische Chemiker und wurde bereits über 17 mal total-synthetisch dargestellt.^[86] 1993 gelang OVERMAN *et al.* die erste enantioselektive Totalsynthese.^[87-89] Die hohe Giftigkeit und die damit einhergehende Verwendung als Giftköder gegen Ratten, andere Nagetiere sowie herumstreunende und tollwütige Tiere machen diese Verbindung nutzbringend. Die Toxizität von Strychnin (**3**) basiert auf seiner Wirkung als kompetitiver Antagonist des Glycins am Glycin-Rezeptor, ohne dessen dämpfende Wirkung auszulösen und so in die Funktion der Neuronen einzugreifen.

Reserpin (**1**) ist ein Indol-Alkaloid aus der Gruppe der Schlangengurke, welches sowohl aus der indischen Schlangengurke (*Rauwolfia serpentina*), der mexikanischen *Rauwolfia heterophylla*, der australischen Bitterrinde (*Asterina constricta*), als auch aus der afrikanischen *Rauwolfia vomitoria* gewonnen werden kann. Zuerst wurde Reserpin (**1**) 1952 von SCHLITTLER *et al.*^[90] isoliert und 1956 von WOODWARD *et al.* total-synthetisch dargestellt.^[91-93] Verwendung findet das *Rauwolfia*-Alkaloid aktuell unter anderem als Mittel gegen Bluthochdruck. Früher wurde es ebenfalls bei psychischen Erkrankungen eingesetzt.^[94,95]

Aspidospermidin (**4**) wurde 1882 zuerst von HESSE aus der Rinde von *Quebracho blanco*, welche zur Pflanzengattung der *Aspidosperma* gehört, isoliert.^[96] Die Charakterisierung erfolgte 1963 von BIEMANN *et al.*^[97] und 1966 folgte die erste racemische Totalsynthese von KUTNEY *et al.*^[98] Weil die Struktur von Aspidospermidin (**4**) vielen anderen wichtigen bioaktiven Molekülen ähnelt^[99] ist es ein beliebtes Ziel verschiedener Totalsynthesen und für

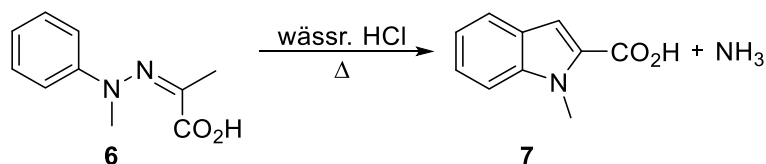
die Demonstration der darin verwirklichten Synthesestrategien.^[100-103] *Aspidosperma*-Alkaloide weisen eine Reihe biologischer Aktivitäten wie antitumorale, antimalariale, entzündungshemmende, psychotrope und schmerzlindernde Aktivität auf.^[104-106]

Mersicarpin (**5**) wurde 2004 von KAM *et al.* aus einer malaiischen *Kopsia* Spezies isoliert^[107] und vier Jahre später erfolgte die erste Totalsynthese von KERR *et al.*^[108] Über die medizinischen Anwendungsmöglichkeiten ist bisher noch sehr wenig bekannt und erst 2021 wurde von USUI *et al.* die erste antiproliferative Aktivität nachgewiesen.^[109]

1.2 Darstellung und Funktionalisierung von Indolderivaten im Rahmen dieser Arbeit

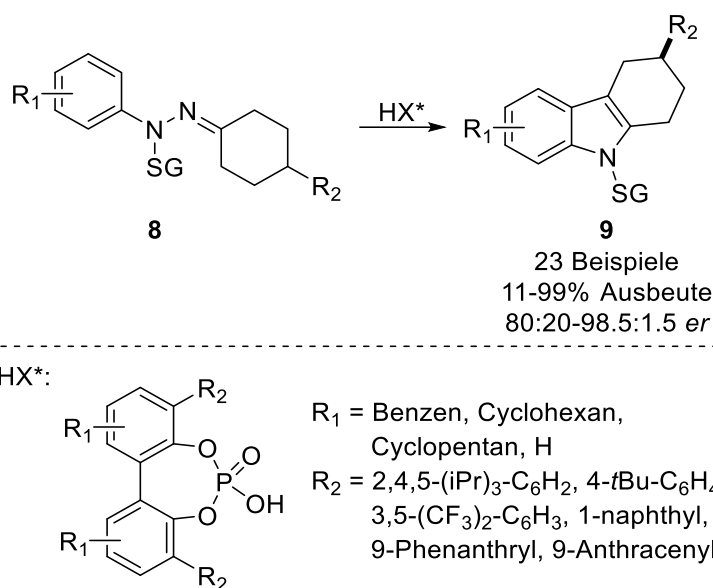
Zur gezielten Darstellung von substituierten Indolderivaten stehen zahlreiche klassische und neuere synthetische Methoden zur Verfügung.^[110] Zu den weithin etablierten Methoden zählt die säurevermittelte Kondensation von Ketonen mit Arylhydrazinen, auch besser bekannt als FISCHER-Indol-Synthese.^[111-115] Diese Methode stellt einen der einfachsten und vielseitigsten Synthesewege zu Indolen dar.

Mögliche Edukte für die FISCHER-Indolsynthese sind beispielsweise am aromatischen Ring substituierte Arylhydrazine sowie substituierte Cycloalkanone.^[116-123]



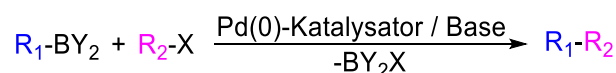
Schema 2: Säurevermittelte FISCHER-Indol-Synthese ausgehend vom Phenylhydrazin **6** nach E. FISCHER.^[124]

Seit der Entdeckung der, in Schema 2 dargestellten, FISCHER-Indol-Synthese von EMIL FISCHER im Jahre 1883 dauerte es mehr als 125 Jahre um eine katalytische, enantioselektive Variante zu entwickeln. Hierbei berichteten zuerst LIST *et al.* über eine chirale Phosphorsäure-katalysierte enantioselektive FISCHER-Indolisierung von 4-substituierten Cyclohexanon abgeleiteten Hydrazonen **8**.^[125] Infolge dieses Durchbruches entwickelten LIST *et al.* eine Reihe von FISCHER- und unterbrochenen FISCHER-Indolisierungen für die enantioselektive Synthese von Indolen, Indolinen und verwandten Heterocyclen (Schema 3).^[126-128]



Schema 3: Katalytische asymmetrische FISCHER-Indolisierung von 4-substituierten Cyclohexanon abgeleiteten Hydrazonen **8** nach LIST *et al.*^[125] HX* = Organokatalysator, SG = Schutzgruppe.

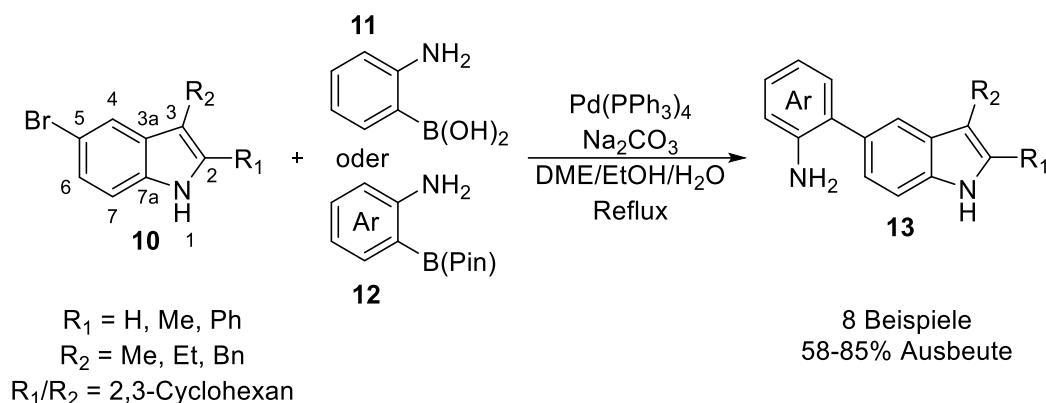
Eine wichtige Methode zur Funktionalisierung aromatischer Verbindungen, d.h. auch von Indolen, stellt die SUZUKI-Kupplung dar. Mit dieser 1979 von SUZUKI und MIYAURA entdeckten C,C-Kupplung ist es möglich weitere alkylierte und arylierte Indole zu generieren.^[129,130] Die Palladium(0)-Phosphin-katalysierte Kreuzkupplung basiert auf der Umsetzung von Boronsäuren mit Halogeniden oder Pseudohalogeniden in Gegenwart von Basen (Schema 4). Mit modernen Varianten und Katalysatorsystemen lassen sich selbst die sonst zur Eliminierung neigenden Alkylboronsäuren und Alkylhalogenide mit β -ständigen Wasserstoffatomen umsetzen.^[131,132]



Schema 4: Allgemeines Schema der SUZUKI-Kreuzkupplung, $R_1, R_2 = \text{Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Arylgruppe}$, $Y = o\text{-Alkyl- oder Hydroxygruppen}$, $X = \text{Halogenide oder Triflate}$.

Als aktuelle Beispielanwendung sei hierzu eine Synthese von JIANG *et al.* genannt (Schema 5). Ausgehend von 5-Bromindolen **10** und (2-Aminophenyl)boronsäuren **11** oder 2-(4,4,5,5-Tetra- methyl-1,3,2-dioxanborolan-2-yl)anilinen **12** können, unter Zuhilfenahme von Tetraakis(triphenylphosphin)-palladium(0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$) als Katalysator und Natriumcarbonat als

Base, die 2-(1*H*-Indol-5-yl)aniline **13** in moderater bis sehr guter Ausbeute erhalten werden.^[133]

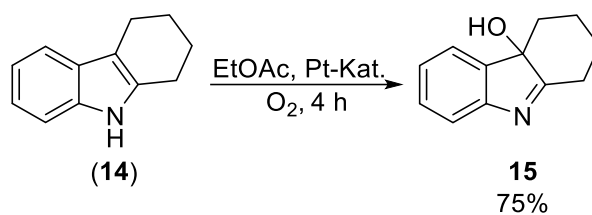


Schema 5: SUZUKI-Kupplung von 5-Bromindolen **10** zu arylierten Indolen **13** nach JIANG *et al.*^[133] DME = 1,2-Dimethoxyethan.

1.3 Oxidative Transformationen von Indolderivaten

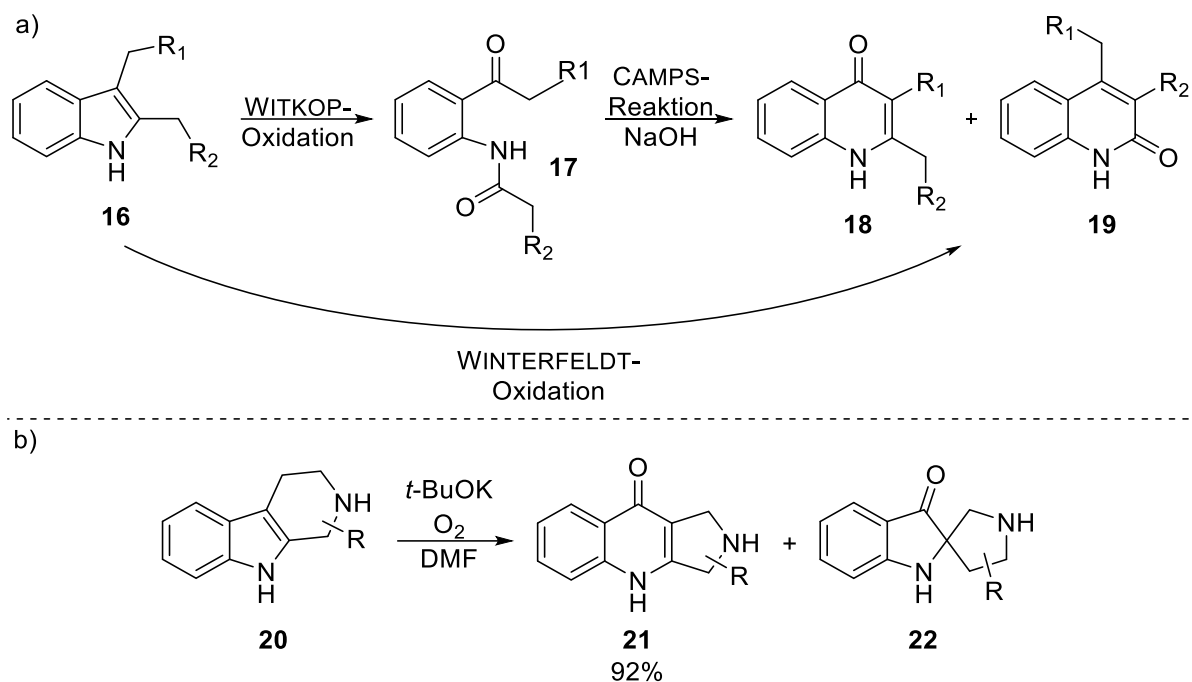
Unter den verschiedenen Möglichkeiten Indole zu funktionalisieren, sind Oxidationen besonders nützlich, denn sie ermöglichen es, eine Vielzahl synthetisch und pharmazeutisch wertvoller stickstoffhaltiger Verbindungen zu erhalten. Frühere Verfahren erforderten die Verwendung von „klassischen“ und zumeist stöchiometrischen Oxidationsmitteln. Beispiele hierfür sind z. B. organische Oxidationsmittel wie *meta*-Chlorperoxybenzoesäure (*m*CPBA)^[134,135] oder Dimethyldioxiran (DMDO).^[136,137] Weiterhin erfolgte der Einsatz toxischer Übergangsmetalle wie z.B. Pb(OAc)₄, OsO₄ oder CrO₃.^[138] Später wurden weitere katalytische Oxidationsverfahren eingeführt.

1951 beschrieben WITKOP und PATRIK die erste katalytische Oxidation von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) mit einem reduzierten Platin-Katalysator. Das dabei entstandene 11-Hydroxytetrahydrocarbazolenin **15** konnte in einer guten Ausbeute von 75% erhalten werden (Schema 6).^[139]



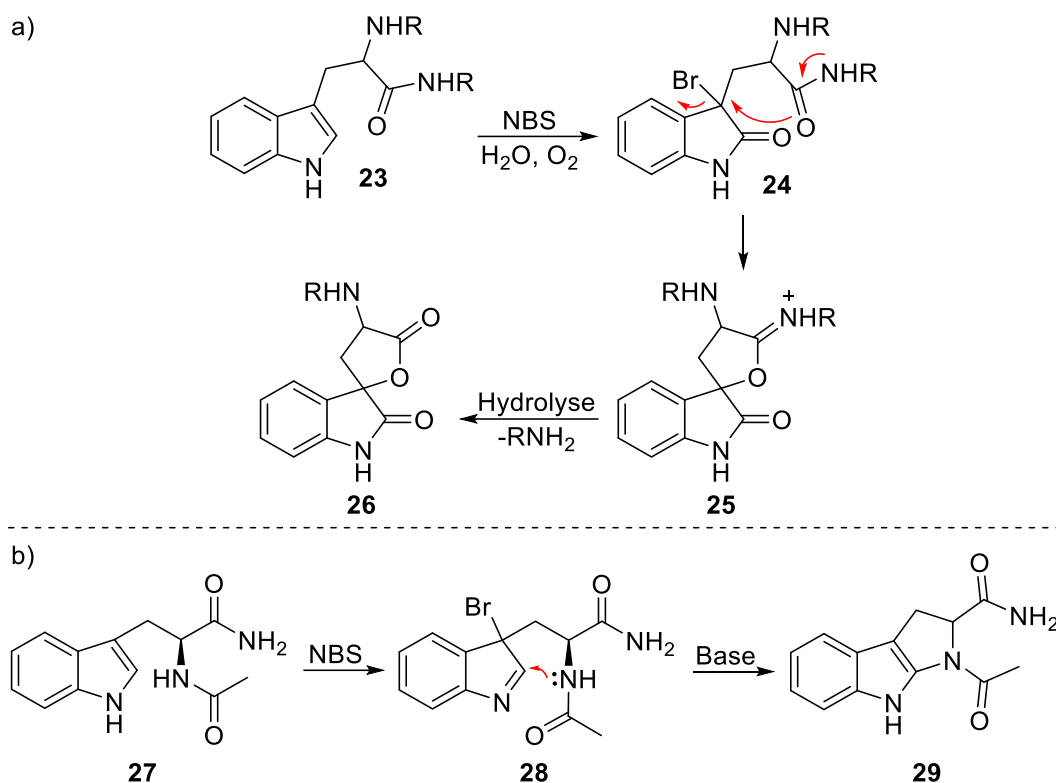
Schema 6: Platin-katalysierte Oxidation von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) nach WITKOP und PATRIK.^[139]

Bereits Anfang der 1950er Jahre beschrieb WITKOP, dass die Oxidation von Indolen mit verschiedenen Oxidantien zur Bildung von Chinolonen führen kann.^[140,141] Der grundlegende Mechanismus hierfür ist in Schema 7 aufgeführt. Zu Beginn findet eine oxidative Spaltung des Enamin-Strukturelementes des 2,3-disubstituierten Indols **16** statt. Dies wird als WITKOP-Oxidation bezeichnet. Anschließend kann eine Cyclisierung zum Chinolon **18** oder **19** durchgeführt werden, die sogenannte CAMPS-Cyclisierung.^[142] 1970 identifizierte WINTERFELDT Bedingungen, welche eine Eintopfsequenz aus der WITKOP-Oxidation und der CAMPS-Cyclisierung ermöglichen. Anschließend wendete er diese Strategie auf die Oxidation von 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolinen **20** zu Pyrrolo[2,3-*b*]chinolonen **21** an.^[143] Als Nebenprodukt entstand in geringen Mengen Indoxyl **22**.



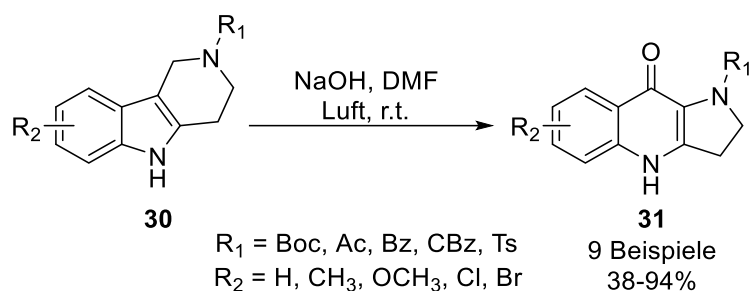
Schema 7: a) Übersicht der WITKOP-Oxidation, CAMPS-Reaktion und WINTERFELDT-Oxidation ausgehend von Indol **16**.^[141] b) Autooxidation von 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolinen **20** zu Pyrrolo[2,3-*b*]chinolonen **21**.

1968 untersuchte WITKOP die chemische Spaltung von Proteinen und machte eine interessante Entdeckung.^[144] Gebundenes Tryptophan **23** wurde, in Abhängigkeit vom pH-Wert, selektiv durch *N*-Bromsuccinimid (NBS) zu Oxindolalanin **24** oxidiert, und nach erfolgter Spaltung, zu Dioxindolalanin **26** cyclisiert (Schema 8 a). Bei einem pH-Wert höher als 9.2, unterlief die Modell-Verbindung *N*-Acetyltryptophanamid **27** hingegen einer intramolekularen Additionsreaktion (Schema 8 b). Zuerst wurde hierbei das kurzlebige 3-Bromindolenin **28** beobachtet, welches nach kurzer Zeit zu Pyrrolinindol **29** weiterreagierte.



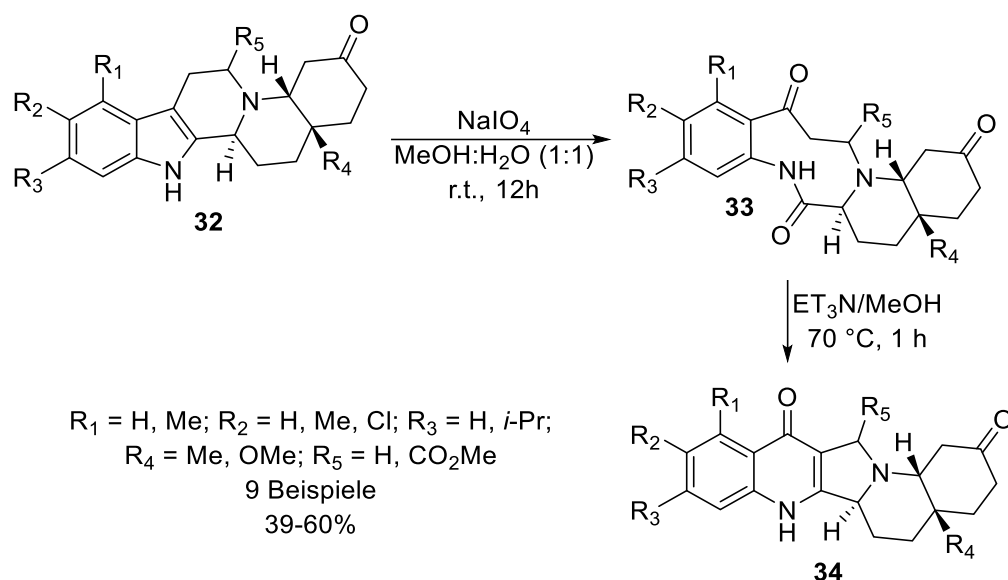
Schema 8: Reaktivität von Tryptophan-Einheiten in Proteinen mit NBS, abhängig vom pH-Wert. a) Oxidation von Tryptophan **23** zu Oxindolalanin **24** mit anschließendem Bindungsbruch zu Dioxindolalanin **26**. b) Intramolekulare Cyclisierung von *N*-Acetyltryptophanamid **27** bei einem pH-Wert höher als 9.2 zu einem kurzlebigen 3-Bromindolenin **28** mit anschließendem Ringschluss zum Pyrrolineindol **29**.^[144]

Eine weitere Möglichkeit, Tetrahydrocarboline zu oxygenieren, entwickelten HU *et al.*^[145] Hierbei entwickelten sie eine WINTERFELDT-Oxidation, bei welcher substituierte 1,2,3,4-Tetrahydro- γ -Carboline **30** in Dimethylformamid (DMF) gelöst, mit Natronlauge versetzt und dann bei Raumtemperatur unter Luft gerührt wurden. Die erhaltenen Ausbeuten deuten an, dass elektronenziehende Gruppen am aromatischen Ringsystem der 1,2,3,4-Tetrahydro- γ -carboline **30** benötigt werden, um eine sehr gute Ausbeute an Dihydropyrrolo[3,2-*b*]chinolonen **31** generieren zu können (Schema 9).



Schema 9: WINTERFELDT-Oxidation von 2-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro- γ -carbolinen **30** zu Dihydropyrrolo[3,2-*b*]-chinolonen **31** nach HU *et al.*^[145]

Das es auch möglich ist, mittels der WITKOP-WINTERFELDT-Oxidation komplexere Chinolone darzustellen, wiesen AL-TEL *et al.* 2022 nach.^[146] Hierbei fand zuerst eine Ringspaltungsreaktion von Indolchinolizidin **32** mit anschließender intramolekularer Cyclisierung von Verbindung **33** zu Chinolon **34** statt. Als Oxidationsmittel wurde hierzu Natriumperiodat verwendet (Schema 10).



Schema 10: Diastereoselektive Synthese von Chinolonen **34**, ausgehend von Indolchinolizidinen **32** nach AL-TEL *et al.*^[146]

1.4 Photooxygenierung in der organischen Synthese

Neben den zahlreichen zuvor genannten thermischen Methoden, Indole oxidativ zu funktionalisieren, ist es ebenfalls möglich, diese photokatalytisch unter Bildung von Sauerstoff-Addukten zu oxidieren. Diese Funktionalisierung wird als Photooxygenierung bezeichnet

und es können besonders milde Reaktionsbedingungen angewandt werden. Anfängliche Studien zur Photooxygenierung konzentrierten sich auf die oxidativen Schäden an DNA und Aminosäuren.^[154] Neuere Forschungen hingegen haben die Anwendung der Photooxygenierung in der organischen Synthese, als auch die Anwendung in photodynamischen Therapien im Fokus.^[147]

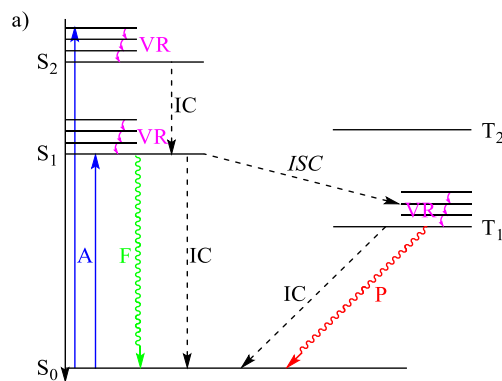
1.4.1 Grundlagen der Photooxygenierungsreaktionen

Die katalytische Photooxygenierung ist ein Spezialgebiet der Photokatalyse. Die Photokatalyse, insbesondere mit sichtbarem Licht, ist ganz allgemein ein sich schnell entwickelndes Forschungsgebiet. Dieses umfasst zahlreiche leistungsstarke Synthesestrategien, welche neue Reaktionspfade in der organischen Chemie ermöglichen.^[148,149] Des Weiteren stellt die Photokatalyse aufgrund der Nutzung von Licht als Energiequelle eine wichtige Grundlage für eine grüne und nachhaltige Chemie dar.

In der Photokatalyse werden chemische Reaktionen durch die Einwirkung von Licht initiiert. Bei der Anregung absorbiert ein Photokatalysator, d. h. ein im Grundzustand befindlicher Übergangsmetallkomplex oder ein organischer Farbstoff, elektromagnetische Strahlung. Durch die Überführung in einen elektronisch angeregten Zustand kann der angeregte Photokatalysator anschließend unimolekulare photophysikalische Folgeprozesse wie Lumineszenz, oder bimolekulare chemische Folgeprozesse wie Elektronen- und Energietransferreaktionen eingehen. Durch die elektronische Anregung entstehen im allgemeinen reaktive angeregte Zustände, die neue Möglichkeiten in der chemischen Reaktionsführung eröffnen.^[148,150,151]

Die bei Photooxygenierungen maßgeblichen photophysikalischen Prozesse können zunächst mit einem JABLONSKI-Diagramm veranschaulicht werden (Schema 11). Dieses bildet die verschiedenen elektronischen Übergänge und Zustände des Photokatalysators ab.^[148] Zunächst wird der Photokatalysator durch Absorption von Licht in einen angeregten Singulett-Zustand (S_n) angeregt. Strahlungslose Desaktivierung mittels vibronischer Relaxation (VR) führt in den meisten Fällen zu einer Relaxation in den Grundzustand. Die Abgabe der Energie erfolgt hierbei an niedrigere Rotations-, Translations- und Schwingungszustände der umgebenden Teilchen. Elektronen hingegen können durch *Internal Conversion* (IC) in einen angeregten Schwingungszustand eines tieferliegenden elektronischen Zustands gleicher Multiplizität übergehen. Hier kann dann erneut eine strahlungslose Desaktivierung oder eine

Umwandlung des angeregten Singulett-Zustandes (S_n) durch ein *Intersystem Crossing* (ISC) erfolgen, was den stabileren Triplett-Zustand (T_n) ergibt. Der so gebildete reaktive angeregte Zustand reagiert dann entweder mit einem Substrat oder Triplett-Sauerstoff.^[152] Eine weitere Möglichkeit zur Desaktivierung des angeregten Zustands stellt die strahlende Desaktivierung mittels Lumineszenz dar. Hierbei sind zwei Arten zu unterscheiden: Kurzlebige Spin-erlaubte Übergänge aus einem Singulett-Zustand werden als Fluoreszenz (F) bezeichnet. Der Übergang aus dem langlebigen angeregten Triplett-Zustand (T_n) in den Grundzustand (S_0) wird als Phosphoreszenz (P) bezeichnet. Die für die Phosphoreszenz nötige Spinumkehr ist hierbei spinverboten. Infolge dessen kann diese nur durch erneutes ISC oder der Reaktion mit einem weiteren Molekül stattfinden. Zusammengefasst kann eine photochemische Reaktion also vom ersten angeregten Singulettzustand (S_1) sowie vom ersten angeregten Triplettzustand (T_1) ausgehen.

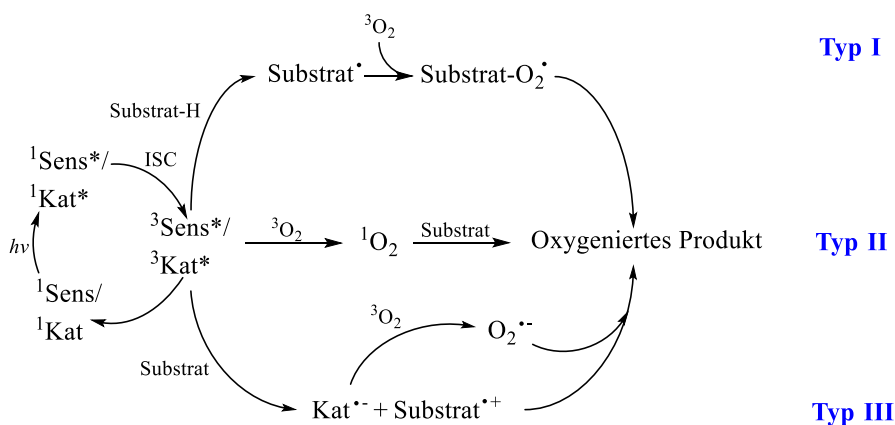


Schema 11: JABLONSKI-Diagramm: S_0 = Grundzustand, S_1 = erster angeregter Singulett-Zustand, T_1 = erster angeregter Triplett-Zustand, A = Absorption, F = Fluoreszenz, IC = *Internal Conversion*, ISC = *Intersystem Crossing*, P = Phosphoreszenz, VR = vibronische Relaxation.

Bei den Photooxygenierungsreaktionen wird je nach Reaktionsweise des angeregten Zustands, sowie zwischen Photokatalysatoren und Photosensibilisatoren unterschieden. Dabei werden drei Typen von Photooxygenierung, Typ I-Typ III definiert.^[154,153] Bei Photokatalysatoren führt die Initiierung zu Photoredoxreaktionen oder Wasserstoffatom-Transferreaktionen mit dem Substrat. Dieses wird dadurch zu ein Radikalion bzw. Radikal umgesetzt, welches anschließend mit Triplett-Sauerstoff weiterreagieren kann. Bei Photosensibilisatoren hingegen findet die Sensibilisierung von Singulett-Sauerstoff, welcher aus Triplett-Sauerstoff generiert wird, statt.^[150,154] Aufgrund der Tatsache, dass die unterschiedlichen Typen von Photooxygenierungen konkurrierend ablaufen können und häufig dieselben Produkte gebildet werden, ist eine eindeutige Bestimmung des dominanten Mechanismus nicht immer

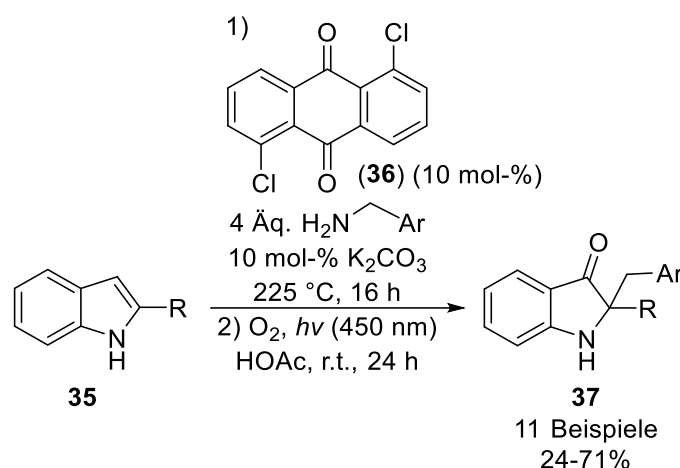
möglich.^[148,155,156] Jedoch kann durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen ein Reaktionstyp begünstigt werden.

Wie im Schema 12 dargestellt, abstrahiert bei Photooxygenierungen des Typs I zuerst der photoaktivierte Photokatalysator ($^3\text{Kat}^*$) ein Wasserstoffatom (H) vom Substrat und das resultierende Substrat-Radikal reagiert anschließend mit Triplett-Sauerstoff zu einem Substrat-Sauerstoff-Radikal (einem Peroxylradikal). Durch Folgereaktionen kann das Radikal anschließend gequenchet werden. Dieses erfolgt, indem ein Wasserstoff von einem anderen Substratmolekül oder vom Lösungsmittel abstrahiert wird. Zu beachten ist hierbei, dass aufgrund des radikalischen Charakters der Reaktion eine Kettenfortpflanzung der Reaktion möglich ist.^[148,154,157]



Schema 12: Übersicht der Typen von Photooxygenierungsreaktionen. Sens = Photosensibilisator, Kat = Photokatalysator, $^3\text{O}_2$ = Triplett-Sauerstoff, $^1\text{O}_2$ = Singulett-Sauerstoff.

Als Beispiel einer Typ-I-Photooxygenierung über ein radikalisches Intermediat sei hier eine Synthese aus dem Arbeitskreis um Prof. Dr. MALTE BRASHOLZ genannt. In der 2014 veröffentlichten Arbeit wurde die Entdeckung einer Anthrachinon-katalysierten thermischen Indol-C3-Alkylierung mit Benzylaminen **35** beschrieben. Diese konnte sequenziell mit einer anschließenden mit sichtbarem Licht initiierten katalytischen Photooxygenierungs/1,2-Umlagerungs-Reaktion kombiniert werden. Der Eintopf-Kaskaden-Prozess wandelte Indole **35** in 3-Benzylindol-Intermediate um, welche anschließend in neue fluoreszierende 2,2-disubstituierte Indolin-3-on Derivate **37** umgewandelt wurden (Schema 13).^[158]

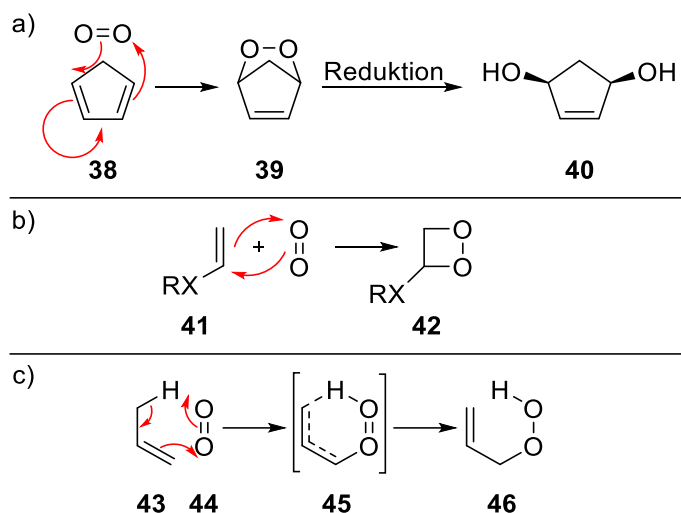


Schema 13: Tandem Indol-C-3-Alkylierung/Photooxygenierungs/1,2-Umlagerungs-Reaktion zur Darstellung von 2,2-disubstituierten Indoxylen **37** nach BRASHOLZ *et al.*^[158]

Bei Photooxygenierungen des Typs III findet zu Beginn ein Photoelektronentransfer (PET) zwischen dem angeregten Photokatalysator ($^3\text{Kat}^*$) und dem Substrat statt, was zu einem radikal-anionischen Katalysator im Grundzustand und einem Radikalkation des Substrates führt. Danach erfolgt ein weiterer Elektronentransfer, bei welchem vom Katalysator-Radikal-anion ein Elektron auf den Triplett-Sauerstoff übertragen und somit das Superoxid $\text{O}_2^{\cdot-}$ gebildet wird. Die Übertragung des Elektrons regeneriert den Katalysator. Anschließend Addition des Superoxid-Anions an das Radikalkation des Substrats ergibt das Photooxygenierungsprodukt.^[148,234] Von einer Typ III Reaktion spricht man ebenfalls, wenn ein Elektronentransfer vom angeregten Sensibilisator auf den Sauerstoff im Grundzustand $^3\text{O}_2$ stattfindet.

Bei Photooxygenierungen des Typs II, auch Singulett-Oxygenierung genannt, generiert der photoaktivierte Sensibilisator ($^3\text{Sens}^*$) über einen Triplett-Triplett-Energietransfer hochreaktiven Singulett-Sauerstoff und relaxiert wieder zurück in den Singulett-Zustand. Der gebildete hochreaktive Singulett-Sauerstoff reagiert dann mit dem Substrat.^[148,157,159,234] Bei der Typ-II Photooxygenierung kann die Reaktion des Singulett-Sauerstoffs mit dem Substrat auf verschiedene Weisen erfolgen: Cycloaddition (z. B. [4+2]) mit konjugierten Dienen führt zu Endoperoxiden. Addition an aktivierte Doppelbindungen ergibt 1,2-Dioxetane. En-Reaktionen mit nichtaktivierten Olefinen mit allylischen Wasserstoffatomen bilden Hydroperoxide, dieser Reaktionspfad wird als SCHENCK-En-Reaktion bezeichnet.^[154]

Im Schema 14 sind hierzu einfache Beispielreaktionen aufgeführt. In a) ist die [4+2]-Cycloaddition von Sauerstoff an Cyclopentadien **38** abgebildet.^[169] Die initiale Addition des Singulett-Sauerstoffs erzeugt das instabile Endoperoxid **39**, welches mit darauffolgender Reduktion zum isolierten *cis*-2-Cyclopenten-1,4-diol **40** reagiert. Diese Reaktion ist ein üblicher Schritt bei der chemischen Synthese von Prostaglandinen,^[160] welche im menschlichen Körper und höheren tierischen Organismen als Gewebshormone fungieren. In b) ist die [2+2]-Cycloaddition am Beispiel eines elektronenreichen Olefins **41** und Singulett-Sauerstoff zu einem 1,2-Dioxetan **42** dargestellt. Außer durch Reaktionen mit molekularem Sauerstoff,^[161] können beispielsweise Aryne,^[162] Tetracyanoethylen,^[163] Azodicarbonsäureester,^[164] Ketene,^[165] das Ketenimmoniumkation,^[166] sowie Chlorsulfonylisocyanat,^[167] durch diesen Additionstyp erhalten werden. In c) ist die En-Reaktion aufgeführt. Hierbei erfolgt zu Beginn eine Bindungsbildung zwischen einem Kohlenstoffatom des sogenannten „Ens“ **43** und dem Enophil, dem Singulett-Sauerstoff **44** unter Übertragung des allylischen Wasserstoffs auf das Enophil **45**. Als Ergebnis der Oxygenierung entsteht ein allylisches Hydroperoxid **46**.^[168]



Schema 14: a) [4+2]-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff mit Cyclopentadien **38** zu *cis*-2-Cyclopenten-1,4-diol **40**.^[169] b) [2+2]-Cycloaddition am theoretischen Beispiel eines elektronenreichen Olefins **41** und Sauerstoff zu einem 1,2-Dioxetan **42**.^[170,171] c) SCHENK-En-Reaktion am Beispiel eines Ens **43** mit einem allylischen Wasserstoff und Sauerstoff als Enophil **44** zum Hydroperoxid **46**.^[168]

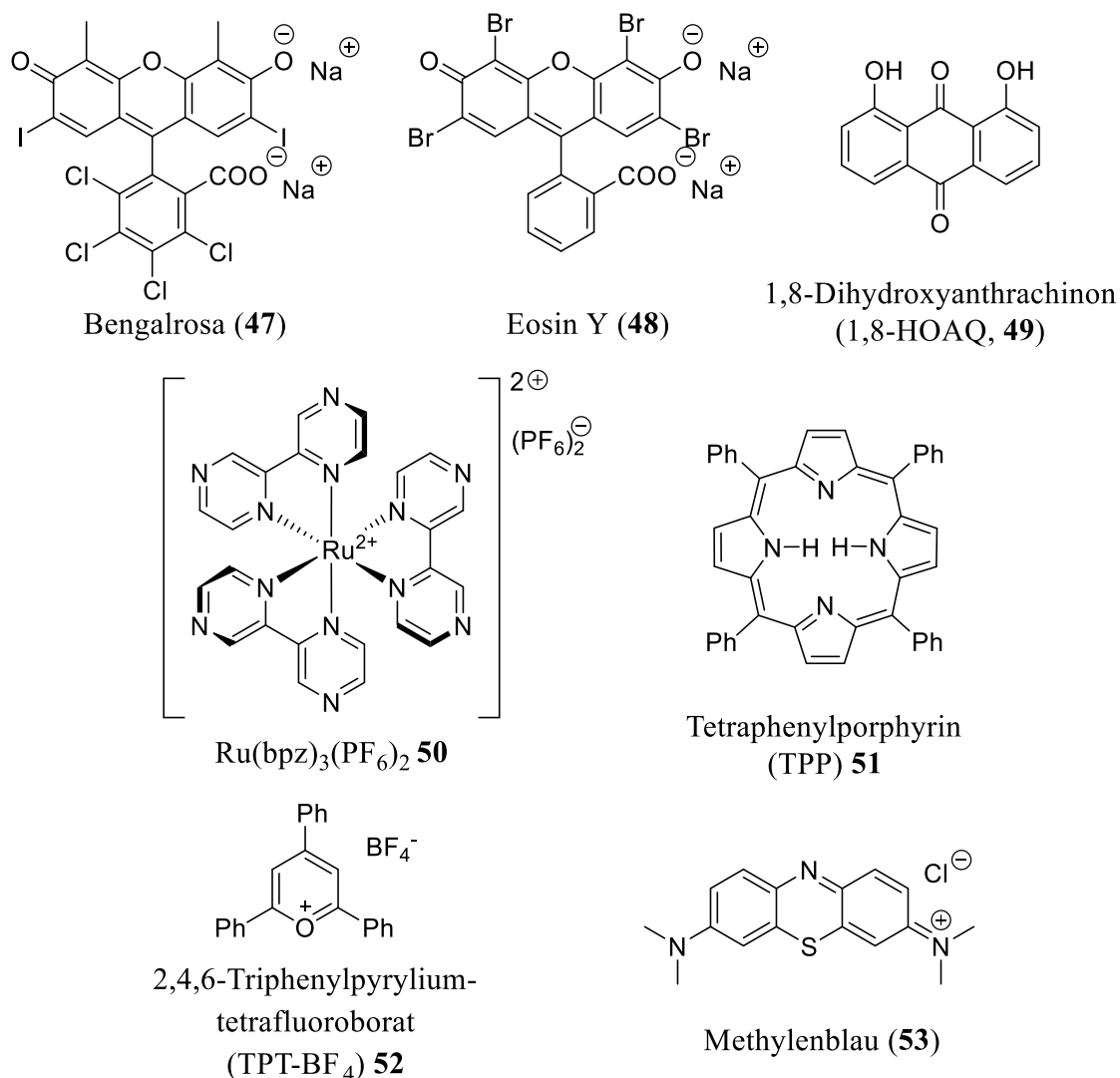
1.5 Photosensibilisatoren

In Tabelle 1 sind einige gängige und in dieser Arbeit verwendete Photokatalysatoren für die Singulett-Oxygenierung aufgelistet. Idealerweise weisen Photosensibilisatoren eine hohe Triplett-Ausbeute Φ_T sowie eine hohe Lebensdauer des angeregten Zustandes auf. Die Effizienz der $^1\text{O}_2$ -Generierung S_Δ eines Sensibilisators ergibt sich aus dem Verhältnis der $^1\text{O}_2$ -Quantenausbeute Φ_Δ zur Triplett-Ausbeute Φ_T .

Nicht zu verwechseln ist die $^1\text{O}_2$ -Quantenausbeute Φ_Δ mit der Quantenausbeute Φ des katalytischen Gesamtprozesses. Diese ist definiert als das Verhältnis der erzeugten Produktmenge zu der absorbierten Photonenmenge (Gleichung 1).^[172]

$$\Phi = \frac{n(\text{Produkt})}{n(\text{absorbierte Photonen})} \quad (1)$$

Weitere wichtige Faktoren stellen das Absorptionsmaximum λ_{max} sowie das angeregte Reduktionspotential (E_{Red}^*) dar. Das angeregte Reduktionspotential sagt aus, wie stark Elektronen übertragen werden können. Anzumerken ist hierbei, dass das Redoxpotential (E_{Red}^*) sowie die Triplett-Ausbeute (Φ_T) pH- und Lösungsmittelabhängig sind.

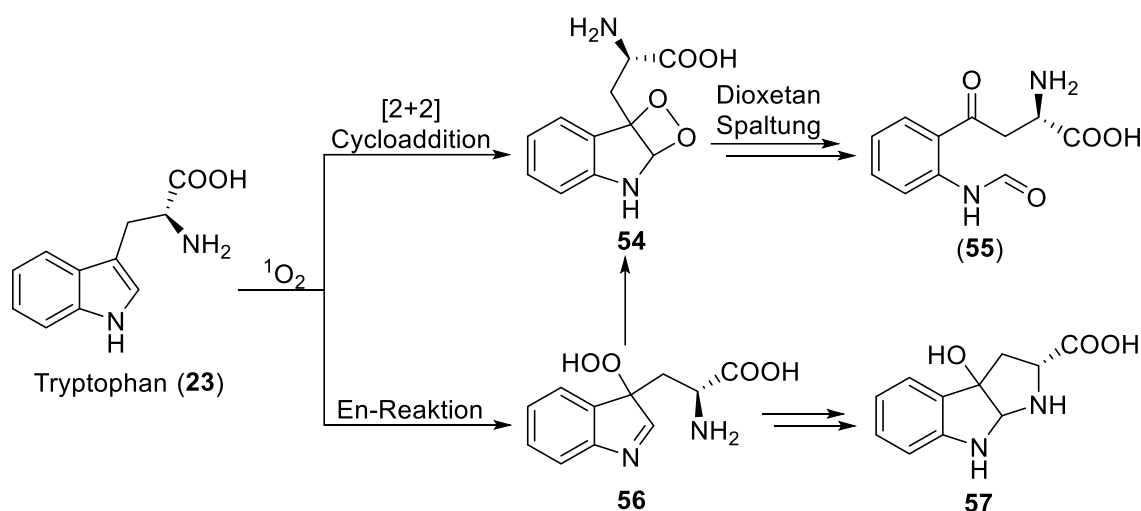
Tabelle 1: Auswahl einiger in dieser Arbeit verwendeter $^1\text{O}_2$ -Sensibilisatoren für Singulett-Oxygenierungen.


Sensibilisator	λ_{max} [nm]	Φ_{T}	Φ_{Δ}	S_{Δ}	E^*_{Red} [V] ^a	Referenz
Bengalrosa (47)	549 ^b	0.85 ^c	0.68	0.80	+ 0.81 ^d	173,174,175,176,
Eosin Y (48)	536 ^e	0.59 ^e	0.31	0.53	+ 0.83	177
1,8-HOAQ 49	435 ^b	0.72 ^b	0.69	0.96	+ 2.67 ^b	178,179,180,181
$\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{PF}_6)_2$ 50	441 ^b	0.88	0.81 ^d	0.92	+ 1.30 ^b	182
TPP 51	440 ^f	0.67	0.63	0.92	+ 0.021	183,184,185
TPT- BF_4 52	416	k.A.	k.A.	k.A.	+ 2,39	186
Methylenblau (53)	664 ^g	0.63 ^d	0.52	1.00	+ 1.60 ^d	187

[a] vs. SCE, [b] in MeCN, [c] in EtOH, [d] in MeOH, [e] in CH₂Cl₂, [f] in Benzen, [g] in H₂O. SCE = *Saturated Calomel Elektrode* (SCE), λ_{max} = maximaler Absorptionsbereich, Φ_{T} = Triplett-Quantenausbeute, Φ_{Δ} = ¹O₂-Quantenausbeute, $S_{\Delta} = \Phi_{\text{T}} / \Phi_{\Delta}$ = Effizienz der ¹O₂-Generierung, E^*_{Red} = Reduktionspotential des angeregten Zustandes.

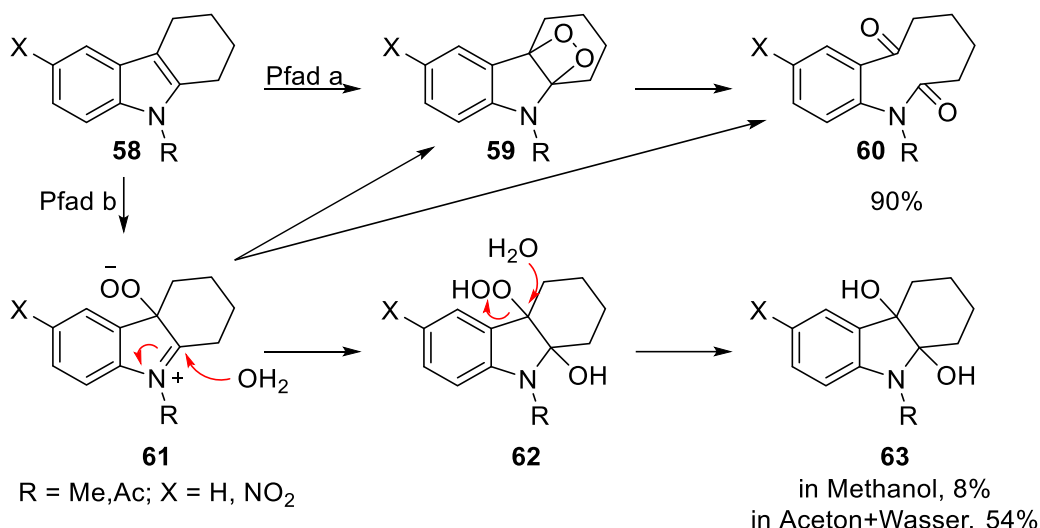
1.5 Typ II-Photooxygenierung von Indolderivaten

Schema 15 zeigt ein Beispiel der Typ-II-Reaktion von MASCIO *et al.*^[189] Hierbei führt eine Singulett-Sauerstoff-vermittelte [2+2]-Cycloaddition Tryptophans (**23**) zuerst zum Dioxetan **54**. Dieses wird anschließend zum *N*-Formylkynurenin (**55**) gespalten. In einem alternativen Reaktionspfad führt die Bestrahlung in Gegenwart von Singulett-Sauerstoff zu einer En-Reaktion, bei der zuerst das Tryptophanhydroperoxid **56** gebildet wird, welches wiederum mittels eines intramolekularen Ringschlusses und anschließender Reduktion zum tricyclischen Hydroxypyrroloindol **57** führt.



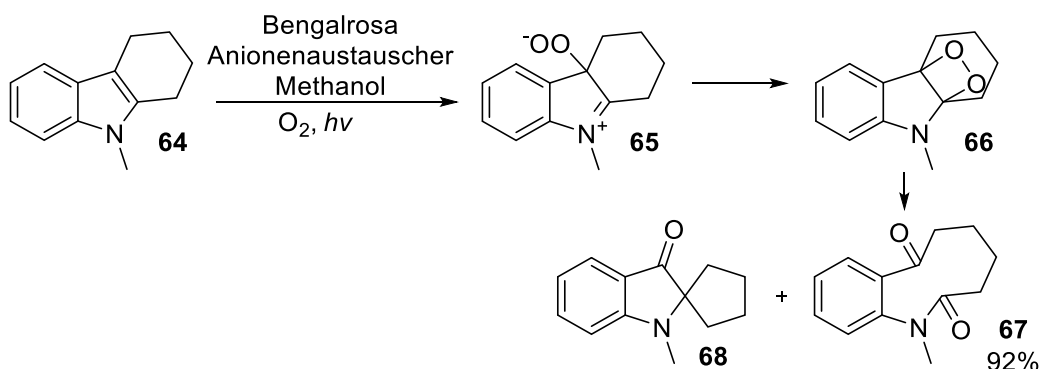
Schema 15: Beispiel der Typ II-Reaktion mit Tryptophan **23** in einer Singulett-Sauerstoff vermittelten Reaktion, welche mittels einer [2+2]-Cycloaddition zu einem Dioxetan **54**, als auch über eine En-Reaktion zu einem Hydroperoxid **56** reagieren kann.^[188,189]

MATSUURA *et al.* gelang es im Jahr 1972, *N*-substituierte Tetrahydrocarbazole **58** in einer Bengalrosa-sensibilisierten Photooxygenierung umzusetzen.^[190] Wie in Schema 16 abgebildet, untergingen die *N*-Methyl-Derivate **58** in Pfad a) einer oxidativen Spaltung der Enamin-Doppelbindung über 1,2-Dioxetan **59** und ergaben ausschließlich Benzazonin **60**. Das *N*-Acetyl-Derivat **61** hingegen ergab nach Pfad b) über eine Peroxid-Zwischenstufe **62** in wasserhaltigen Lösungsmitteln überwiegend dihydroxylierte Tetrahydrocarbazole **63**.



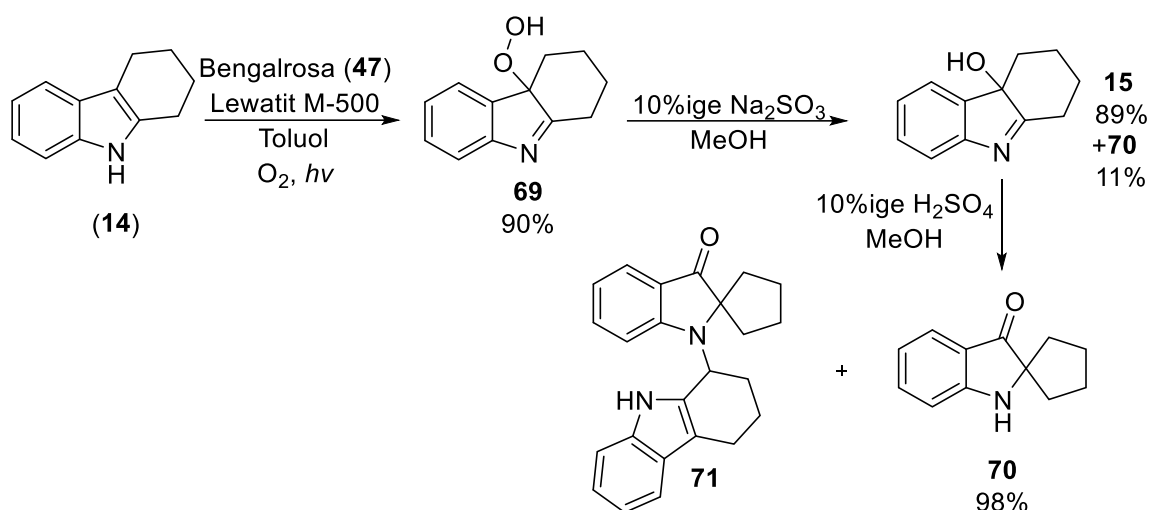
Schema 16: Singulett-Oxygenierung von *N*-substituierten Tetrahydrocarbazolen **58** über Pfad a) zu Ketoamiden **59** oder über Pfad b) zu dihydroxilierten Tetrahydrocarbazolen **63** nach MATSUURA *et al.*, Reaktionsbedingungen: Bengalrosa (**47**), Methanol, *UV*, O_2 .^[190]

Eine weitere Möglichkeit, Benzazonine **67** darzustellen, entwickelten RODRIGUEZ und TEMPRANO (Schema 17).^[191] Hierbei wurde die Singulett-Oxygenierung von 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol **64** über Hydroperoxid **65** und 1,2-Dioxetan **66** zum Benzazonin **67** untersucht. Als Photosensibilisator wurde Bengalrosa (**47**) in Verbindung mit einem stark basischem Anionenaustauscher verwendet (Ein vernetztes Copolymer aus Styrol und Divinylbenzol). Im Vergleich zur Umsetzung mit freiem Bengalrosa (**47**) stieg somit die Ausbeute von 62% auf 92%. Als Nebenprodukt wurde das Spiroindoxyl **68** gebildet. Die Spiroindoxyl-Grundstruktur wird in vielen Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen angetroffen.^[192,193]



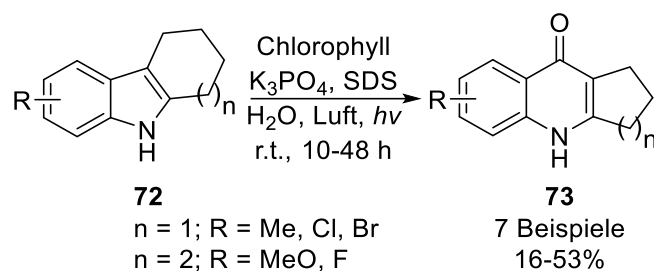
Schema 17: Singulett-Oxygenierung von 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol **64** zu Benzazonin **67** nach RODRIGUEZ und TEMPRANO.^[191]

Dass zuvor als Nebenprodukt gewonnenes Spiroindoxyl **70** über eine Photooxygenierungsreaktion ebenfalls als Hauptprodukt gebildet werden kann, wiesen CANO *et al.* nach. Hierzu entwickelten sie eine Singulett-Oxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) über Hydroperoxid **69** zum Spiroindoxyl **70** unter Zuhilfenahme von Bengalrosa (**47**) und Lewatit M-500 als ein starkbasischer, gelförmiger Anionenaustauscher (Schema 18).^[194] Hierbei gelang es Ihnen, eine sehr gute Ausbeute von 98% des Spiroindoxyls **70** zu erhalten. Als Nebenprodukt wurde die kondensierte Spiroverbindung **71** beobachtet. Das so gewonnene Spiroindoxyl **70** kann als Startmaterial für die Synthese von Ergot-Alkaloiden genutzt werden. Diese werden seit dem 18. Jahrhundert als Arzneistoffe, beispielsweise zur Behandlung von Migräne oder Herz-Kreislaufkrankungen, eingesetzt.^[195,196]



Schema 18: Photooxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) mit Sonnenlicht nach CANO *et al.*^[194]

Weiterhin gelang es YADAV *et al.* Im Jahr 2021, mittels einer Kaskaden-Photokatalyse unter Verwendung des natürlichen Pigments Chlorophyll in Rohform einen PET und Energietransfer (EnT) zur oxidativen Funktionalisierung der Indole **72** zu Chinolon **73** durchzuführen (Schema 19).^[197] Die Besonderheit dieser Studie ist die photokatalytische Auto-Kaskaden-Rolle von Chlorophyll. Hierdurch wurde eine Oxidation von Indolen, unter Verwendung von molekularem Sauerstoff als Oxidationsmittel, Wasser als Reaktionsmedium und photochemischer Energie aus dem sichtbaren Bereich des Spektrums, ermöglicht.



Schema 19: Synthese von Chinolinderivaten **73** ausgehend von Tetrahydrocarbazolen **72** nach YADAV *et al.*^[197]

1.6 Mersicarpin (**5**)

Monoterpen-Indolalkaloide stellen mit über 2000 bekannten Verbindungen und mehr als 42 verschiedenen Grundgerüsten eine große Klasse von Naturstoffen dar.^[198] Viele Vertreter besitzen eine 4-Aminotetrahydrocarbazol- sowie Tetrahydro- β -carbolin-Grundstruktur und weisen eine ganze Reihe interessanter biologischer, pharmakologischer sowie medizinischer Anwendungsmöglichkeiten auf.^[199-203] In Abbildung 3 sind einige Beispielverbindungen gezeigt, wobei die tricyclische Grundstruktur jeweils farblich markiert ist.

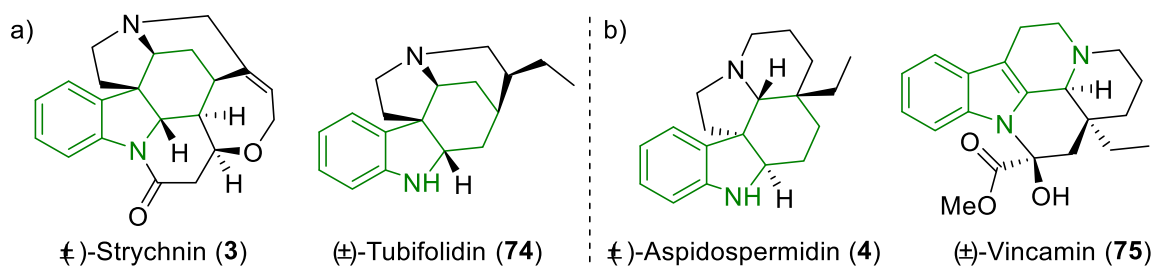


Abbildung 3: a) *Strychnos*-Alkaloide und b) *Aspidospermidin*-Alkaloide.

Mersicarpin (**5**) ist ein weiteres strukturell faszinierendes Monoterpen-Indolalkaloid (Abbildung 5). Es kann in geringen Mengen aus der Rinde der Pflanzengattungen *Alstonia rostrata*, *Kopsia arborea*, *Kopsia fruticosa*, *Kopsia pauciflora*, *Kopsia singaporensis* sowie *Leucanotis griffithii* gewonnen werden.^[107,204-208] Im Gegensatz zu anderen Monoterpen-Indolalkaloiden, bei welchen bereits seit längerem ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten, wie z.B. Anti-Tumoraktivität, Anti-Malaria-Aktivität und antiarrhythmische Eigenschaften nachgewiesen wurden,^[209] konnte beim Mersicarpin (**5**) bis vor kurzem keine nennenswerte biologische nachgewiesen werden. Erst im Jahr 2021 beschrieben USUI *et al.* zum ersten Mal eine moderate antiproliferative Aktivität gegen menschlichen Krebszellen, unter denen die Leukämie-Zelllinie HL60, mit einem IC_{50} von $20 \mu\text{M}$, am sensitivsten war.^[109]

Weitere strukturell mit dem Mersicarpin (**5**) verwandte Indol-Alkaloide, welche aus der Gattung *Kopsia* isoliert wurden, sind unter anderem Secoleuconoxin (**76**), Leuconoxin (**77**) und Rhazinilam (**78**). Dass diese Verbindungen strukturell eng verwandt sind, kann man sehr gut daran erkennen, dass die Hydrolyse des Imins mit anschließender Recyclisierung das Mersicarpin (**5**) in das Secoleuconoxin-Grundgerüst überführt. Durch abschließende Alkenylierung des benzylichen Ketons kann das Secoleuconoxin (**76**) erhalten werden.^[210] Dieses wiederum kann durch Olefinhydrierung zum Leuconoxin (**77**) lactamisieren.^[211] Eine Aminhydrolyse und Anpassung des Oxidationszustandes kann zum Pyrrol-haltigen Rhazinilam (**78**) führen (Abbildung 4).^[212]

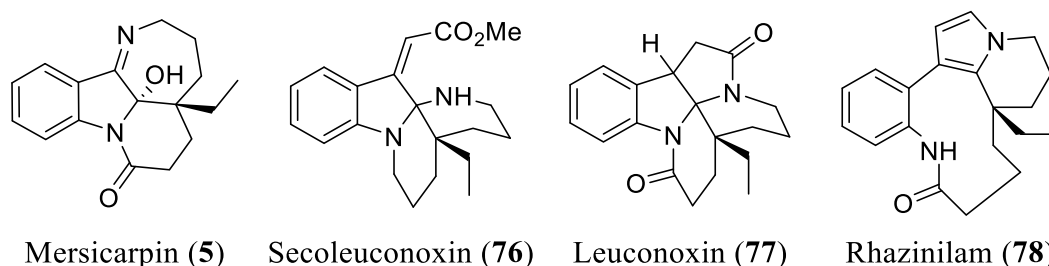
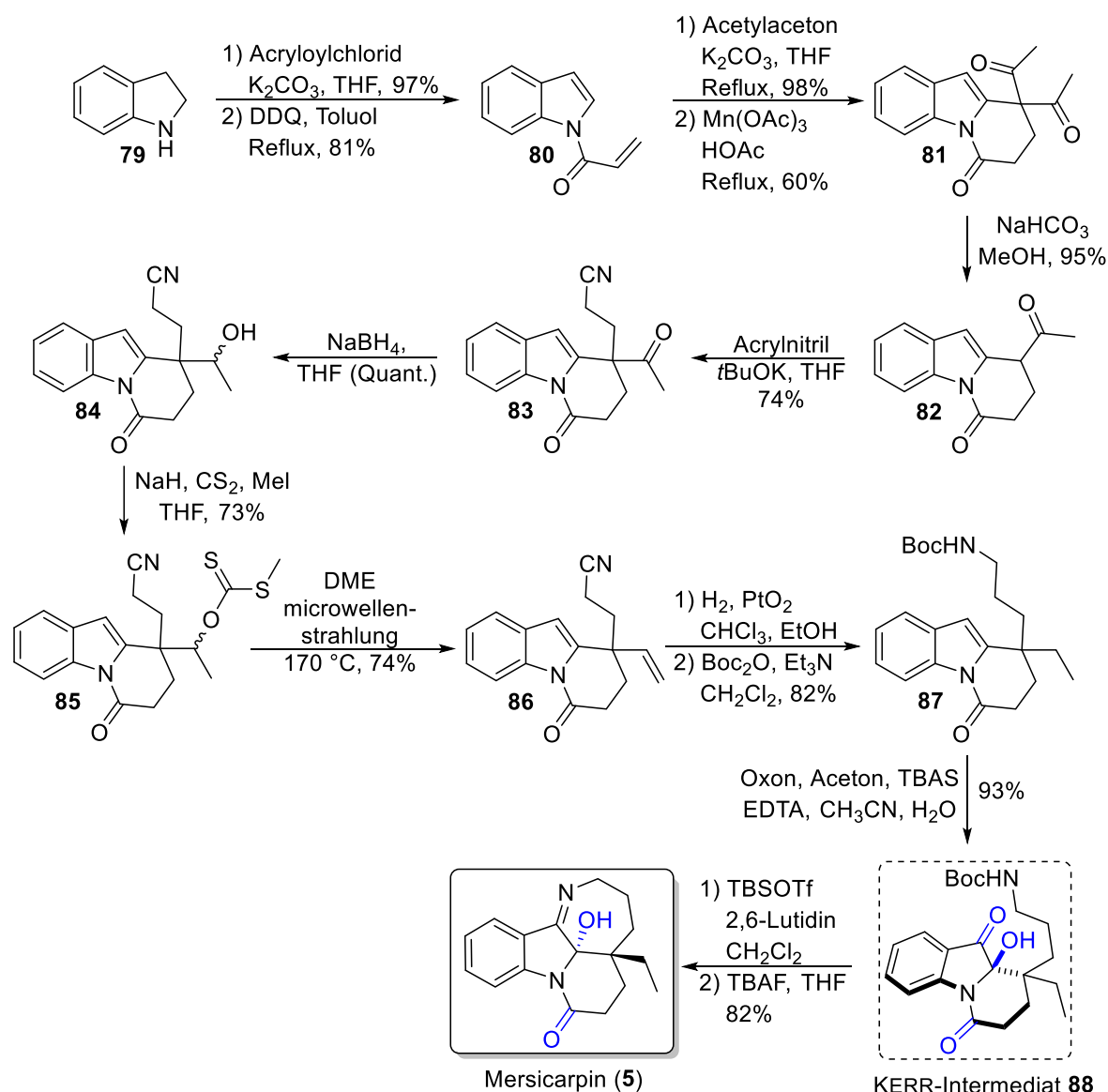


Abbildung 4: Indol-Alkaloide der Gattung *Kopsia*.

Mersicarpin (**5**) wurde im Jahr 2004 das erste Mal aus den Pflanzen der Gattung *K. arborea* und *K. fruticosa* von KAM *et al.* isoliert^[107] und im Jahr 2008 zum ersten Mal von KERR *et al.* mittels einer Totalsynthese synthetisiert.^[108]

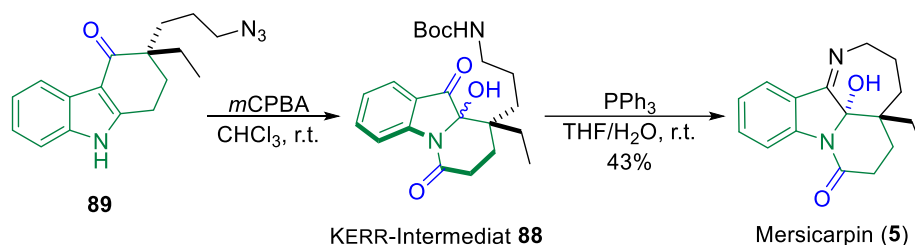
Die Arbeitsgruppe um KERR begann mithilfe von Acryloylchlorid mit der Acylierung des Indolins **79** (Schema 20). Eine anschließende Oxidation mittels 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) ergab Vinylketon **80**. Der anschließende Ringschluss zum Tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol **81** erfolgte über die Deprotonierung von Acetylaceton, welches anschließend als resonanzstabilisiertes Enolat über eine MICHAEL-Addition an Vinylketon **80** addierte, gefolgt von einer oxidativen radikalischen Cyclisierung des so erhaltenen Intermediats mit Mn(OAc)₃. Durch die Verwendung von Natriumhydrogencarbonat als Base erfolgte eine Retro-CLAISEN-Kondensation zum Methylketon **82**. Die Addition von Acrylnitril ergab Methylketon **83**. Darauf folgende quantitative Reduktion mittels Natriumborhydrid ergab den sekundären Alkohol **84**. Im Anschluss daran verlief die Dehydrierung zum Vinylketon **86** über die Darstellung des Methyl Xanthanats **85**. Der sekundäre Alkohol **84** wurde zunächst mit einer Base, Kohlenstoffdisulfid und Iodmethan zum Xanthogenat-Ester **85** umgesetzt. Anschließend erfolgte thermisch eine CHUGAEV-Eliminierung zum terminalen Alken **86**. Die Hydrierung über ADAMS-Katalysator reduzierte sowohl die Doppelbindung der

Vinylgruppe, als auch die Cyanogruppe zum Amin, welches nach der Boc-Schützung Carbamat **87** in zwei Teilschritten ergab. MURRAY's Reagenz, welches *in situ* aus Aceton und Oxon dargestellt wurde, ermöglichte die Oxidation zum C9a-Hydroxytetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-6,10-dion **88**. Dieses so genannte KERR-Intermediat **88** entstand dabei als ein 1:1 Diastereomergemisch. Die Entschützung desamins erfolgte mittels Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TBSOTf). Die anschließende Iminbildung zum charakteristischen Tetrahydro-2*H*-azepin-Ringsystem erfolgte mittels Cyclisierung durch Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) und ergab Mersicarpin (**5**) über 14 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11% (Schema 20).



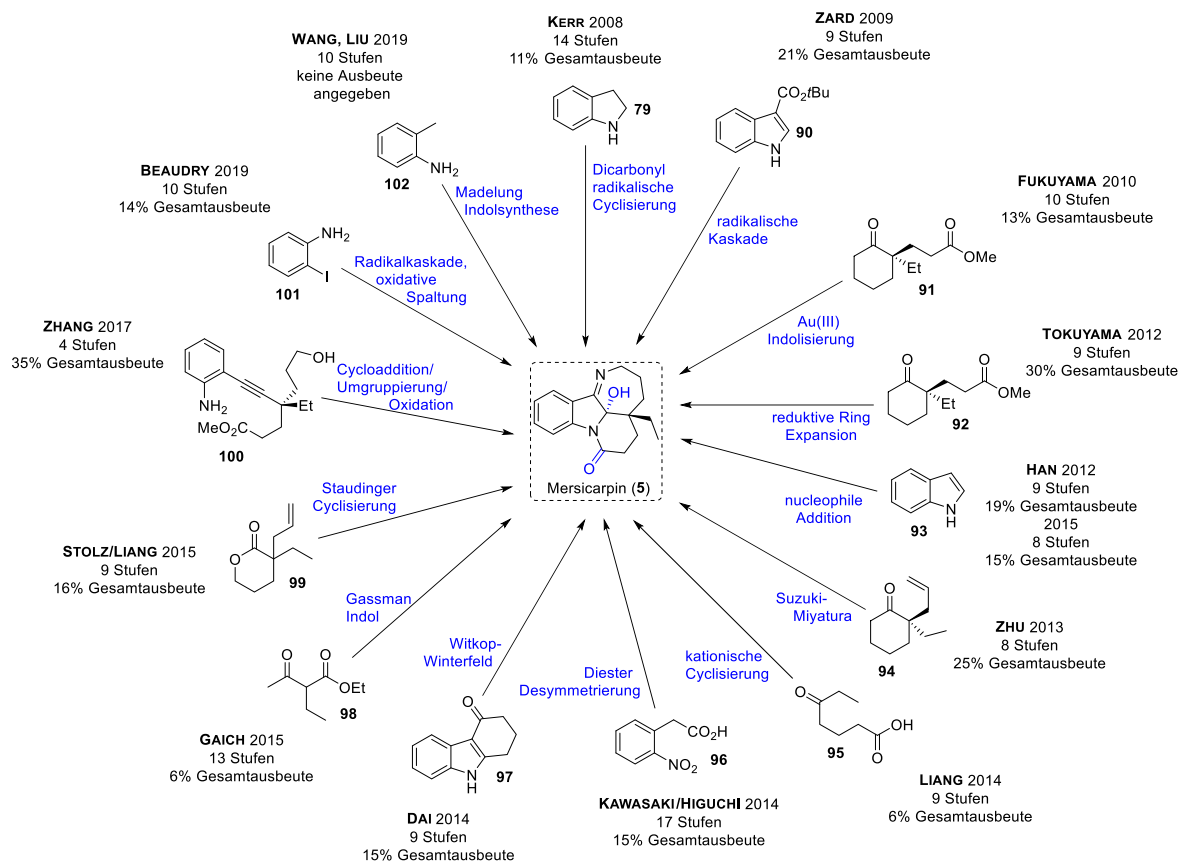
Schema 20: Erste Totalsynthese von Mersicarpin (**5**) nach KERR *et al.*^[108]

DAI *et al.* gelang es im Jahr 2014, aus einem 3,3-difunktionalisierten Tetrahydrocarbazol-4-on-Derivat **89** mittels einer WITKOP-WINTERFELDT-Oxidation unter Verwendung von *m*CPBA als Oxidationsmittel das KERR-Intermediat **88** zu erhalten.^[221] Anschließend erfolgte analog zu KERR *et al.* mithilfe von Triphenylphosphan (PPh₃) eine intramolekulare Kondensation zum Mersicarpin (**5**) (Schema 21).



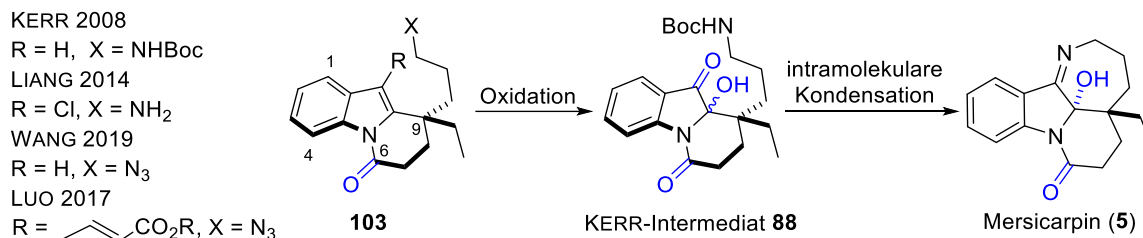
Schema 21: WITKOP-WINTERFELDT-Oxidation ausgehend vom 3,3-difunktionalisierten Tetrahydrocarbazol-Derivat **89** über KERRs Intermediat **88** zu Mersicarpin (**5**) nach DAI *et al.*^[221]

Seitdem wurde das *Kopsia*-Alkaloid bereits von mehr als 14 Arbeitsgruppen totalsynthetisch,^[108, 213 - 226] sowie von mehreren Arbeitsgruppen formalsynthetisch dargestellt^[213,223,227,228] oder als Produkt einer Nebenreaktion gewonnen.^[220] Alle Synthesen basieren im Wesentlichen auf der Oxidation von Indolvorstufen (Schema 22). Ein aktueller Übersichtsartikel, welcher die hier vorgestellte Totalsynthese von Mersicarpin (**5**) beinhaltet, wurde 2022 von Ji *et al.* veröffentlicht.^[229]



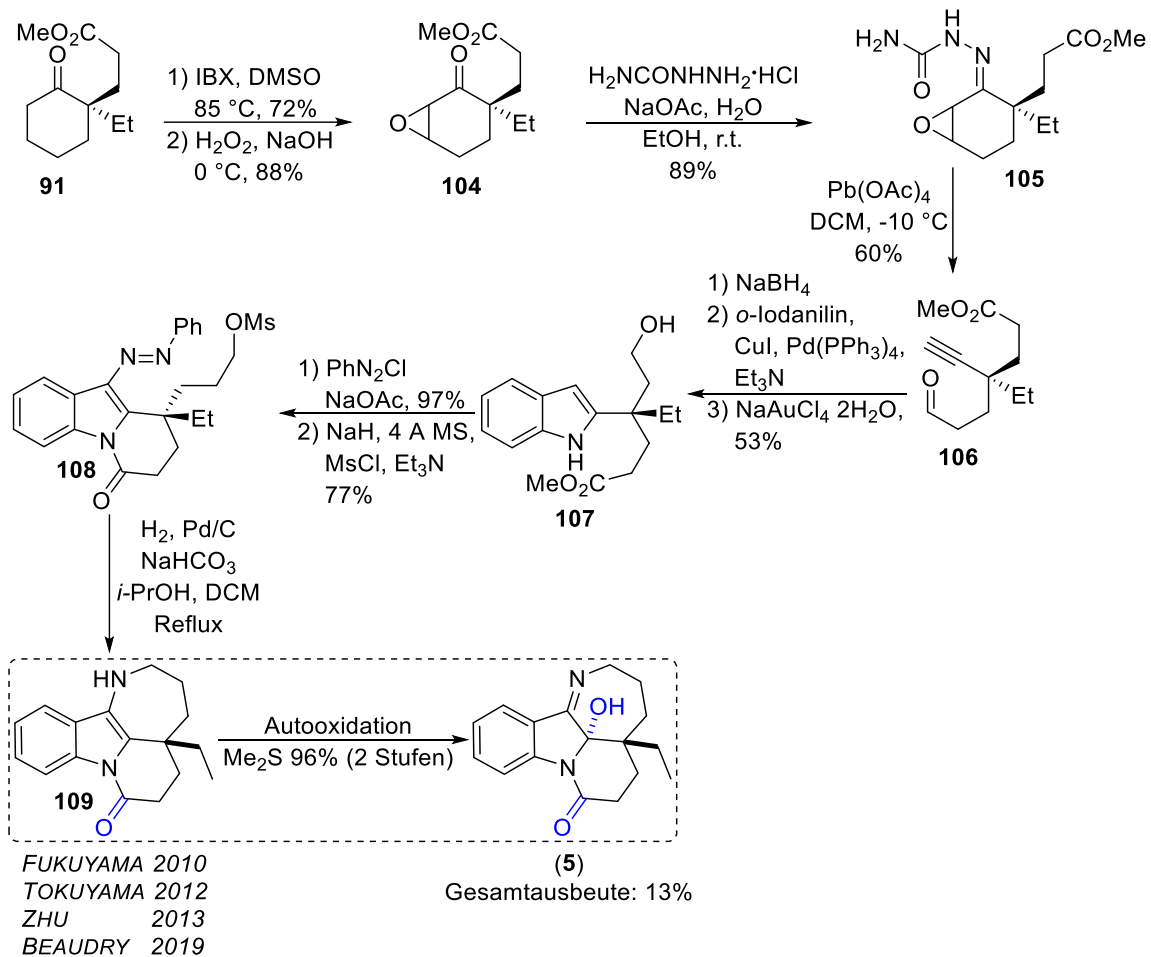
Schema 22: Übersicht über verschiedene Synthesewege zu Mersicarpin (5) und dessen entscheidender Reaktionsschritte.

Auf das Wesentliche reduziert, entwickelten KERR *et al.* in der ersten Totalsynthese 2008 eine Route, die das tricyclische KERR-Intermediat **88** durch intramolekulare Kondensation zu dem Naturstoff (5) cyclisierte.^[108] Die Schlüsselverbindung **88** und eng verwandte Analoga können im Allgemeinen durch die Oxidation von verschiedenen Pyrido[1,2-*a*]indol-Vorstufen **103** dargestellt werden. Entsprechende Analoga wurden bereits von LIANG, WANG und LUO dargestellt (Schema 23).^[214,218,219,221,223,225,227]



Schema 23: Synthese von Mersicarpin (5) ausgehend von 9,9-difunktionalisierten Pyrido-Indol-Derivaten **103** über das KERR-Intermediat **88** nach KERR *et al.*^[108]

2010 entwickelten FUKUYAMA *et al.* als erste eine Möglichkeit das Mersicarpin (**5**) enantio- selektiv totalsynthetisch darzustellen.^[214] Hierbei erfolgte im letzten Schritt eine aerobe Au- tooxidation eines cyclischen Enamins, dem Hexahydroazepino[4,3,2-*hi*]benzo[*b*]indoli- zinon **109**, zum Mersicarpin (**5**). Infolgedessen basieren zahlreiche weitere Synthesen mit unterschiedlichen Zwischenprodukten auf dieser Methode (Schema 24).^[215,218,226]



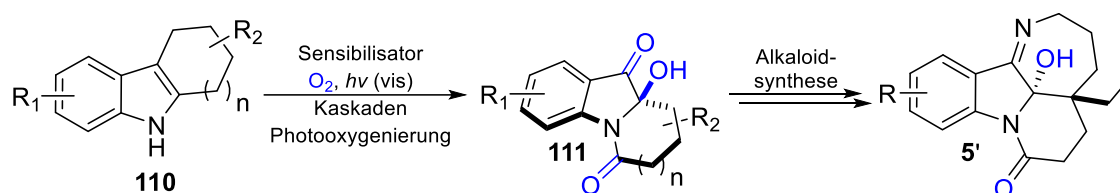
Schema 24: Erste enantioselektive Totalsynthese von Mersicarpin (**5**) nach FUKUYAMA *et al.*^[214]

Zu Beginn der Totalsynthese nach FUKUYAMA wurde der Ketoester **91** durch eine dreistufige Sequenz in das Semicarbazon **105** umgewandelt. Hierzu erfolgte eine Oxidation mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX), gefolgt von einer Epoxidierung des resultierenden Enons und der anschließenden Kondensation von Enon **104** mit Semicarbazidhydrochlorid. Das entstandene Semicarbazon **105** wurde mittels Oxidation mit Bleitetraacetat einer ESCHENMOSER-TANABE-Fragmentierung unterzogen und ergab das Alkin **106**. Eine Reduktion mit Natriumborhydrid, gefolgt von einer SONOGASHIRA-Kupplung mit 2-Iodanilin lieferte das entsprechende Alkinylanilin, welches in Gegenwart von NaAuCl₄ zum 2-substituierten Indol

107 cyclisierte. Nachfolgend wurde mittels einer Diazokupplung mit Phenyl diazoniumchlorid ein Stickstoffatom an der Indol-3-Position implementiert. Eine Lactamisierung erfolgte durch die Behandlung mit Natriumhydrid, welche anschließend über eine Mesylierung des primären Alkohols das Amid **108** lieferte. Die Hydrogenolyse von **108** ergab das labile 3-Aminoindol, welches sofort in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat unter Refluxbedingungen zu **109** cyclisierte. Der Kontakt mit Luft löste eine Autoxidation aus, die zum Hydroperoxid führte. Abschließende Reduktion mit Dimethylsulfid ergab das (-)-Mersicarpin (**5**) in einer Gesamtausbeute von 13%.

2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Promotionsarbeit lag in der Darstellung und Funktionalisierung von oxidierten Indolen, um Bausteine zur Alkaloidsynthese mit potentiell biologischen Aktivitäten zu erhalten. Das Hauptaugenmerk lag hierbei sowohl auf der Photooxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) und Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**), als auch deren Derivaten. Ferner sollten die so gebildeten Perhydropyrido[1,2-*a*]indole **111** in die Naturstoffsynthese von Mersicarpin (**5**) eingebunden werden, um so einen attraktiven Einstieg in die Totalsynthese von verschiedenen Naturstoffen aufzuzeigen, welche anderweitig nicht oder deutlich langwieriger darstellbar sind. Abschließend sollte die optimierte Synthesestrategie genutzt werden, um weitere Analoga des Mersicarpins (**5**) darzustellen (Schema 25).



Schema 25: Photokatalytische Oxidation von Indol-Derivaten **110'** zu Halbaminol-Derivaten **111'** mit anschließender Alkaloidsynthese zu Mersicarpin-Analoga **5'**.

In der Arbeitsgruppe BRASHOLZ wurde bereits von Dr. THORSTEN VON DRATHEN eine photokatalytisch induzierte WITKOP-WINTERFELDT-artige Reaktion zur Darstellung des Perhydropyrido[1,2-*a*]indols entwickelt. Diese Reaktion sollte weiter optimiert und auf das Perhydropyridoazepino[1,2-*a*]indol angewandt werden. Eine weitere Fokussierung der vorliegenden Dissertation lag in der weiterführenden Aufklärung des Reaktionsmechanismus der Photooxygenierung ebenjener Verbindungen. Diese sollte durch kinetische Untersuchungen der Reaktionen unter Verwendung verschiedener Additive und Untersuchung der Reaktions-Kinetiken mittels von *in situ* durchgeführten 1H -NMR-Spektroskopie-Experimenten erfolgen. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Bevorzugung von Prinzipien der grünen Chemie gegenüber klassischer Methoden.^[230]

3. Ergebnisse und Diskussion

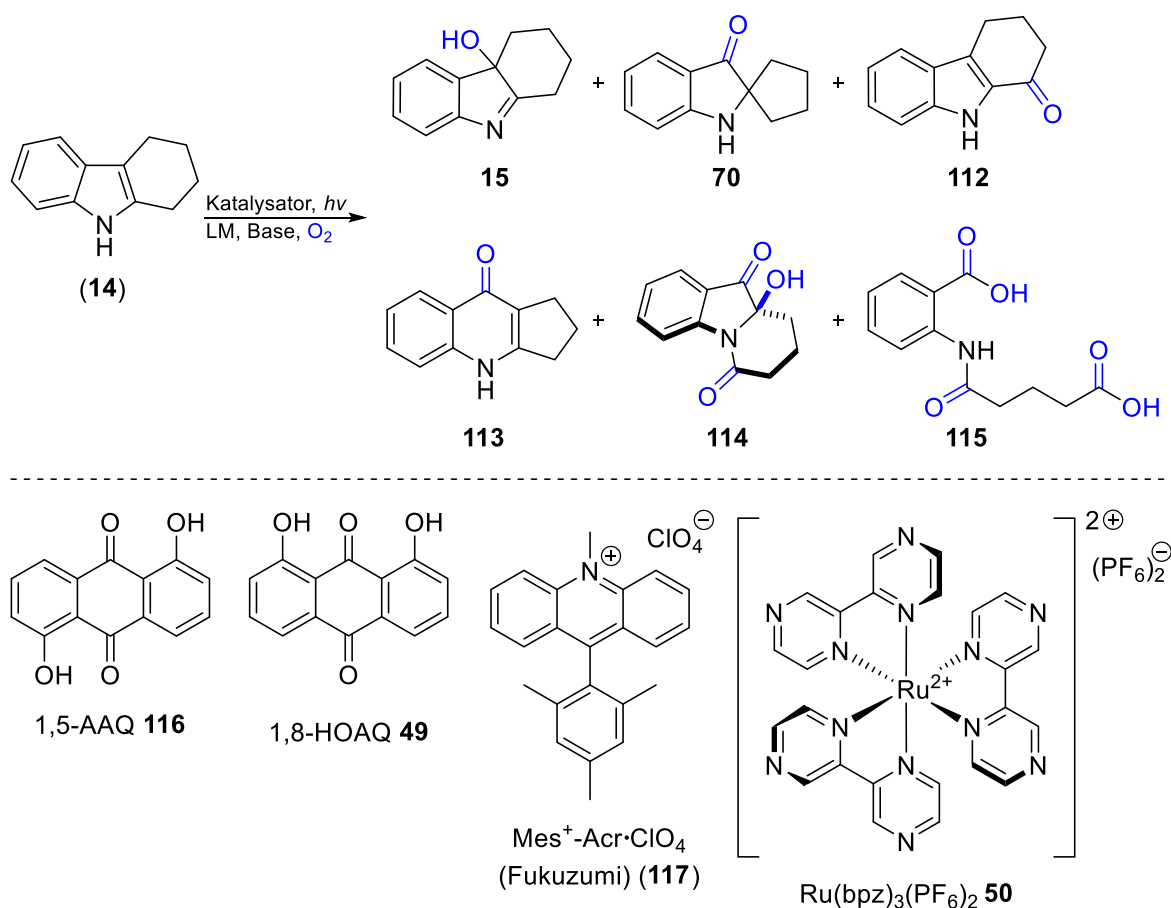
Die selektive Oxidation organischer Verbindungen mithilfe der aeroben Photooxidation war lange Zeit ein Hauptziel in der nachhaltigen synthetischen und industriellen Chemie.^[150,231-236] Die rasante jüngste Entwicklung der chemischen Photokatalyse mit sichtbarem Licht hat ein wachsendes Interesse an der Entwicklung neuer photokatalytischer Reaktionen mit Disauerstoff befeuert, welche vorwiegend über Photoelektronentransfer-induzierte und radikalische C-H-Oxygenierung ablaufen.^[237-239] Bei der C-H-Oxygenierung stellen Peroxide eine zentrale Rolle dar, da diese als energiereiche Zwischenprodukte bei der Synthese durchlaufen werden.^[240-242] Weiterhin haben organische Peroxide in den letzten Jahren ebenso viel Aufmerksamkeit als potentielle neue Antiparasitika, insbesondere gegen Plasmodien, die Erreger der Malaria, erhalten.^[243-245]

3.1 Photooxygenierungsreaktionen

3.1.1 Vorarbeiten im Arbeitskreis

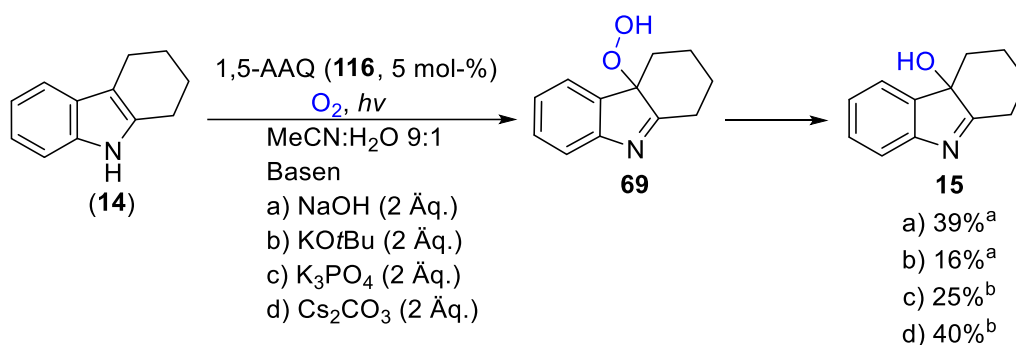
Bei den ersten Untersuchungen in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. BRASHOLZ unter Mitarbeit von Dr. THORSTEN VON DRATHEN zur Photooxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) unter basischen Bedingungen wurde neben dem anvisierten Produkt, 4-Chinolon **113**, das interessante Pyridoindol **114** in kleinen Mengen gefunden.

DR. THORSTEN VON DRAHTEN zeigte, dass unter variablen Reaktionsbedingungen oftmals ein unselektiver Umsatz auftrat. Es wurden das Hydroxyindolenin **15**, Spiroindoxyl **70**, Carbazol **112**, Chinolon **113**, Pyridoindol **114** und Disäure **115** erhalten (Schema 26). Die entstandenen Produkte waren aufgrund einer Reihe konkurrierender Reaktionspfade in unterschiedlichen Ausbeuten beobachtbar.



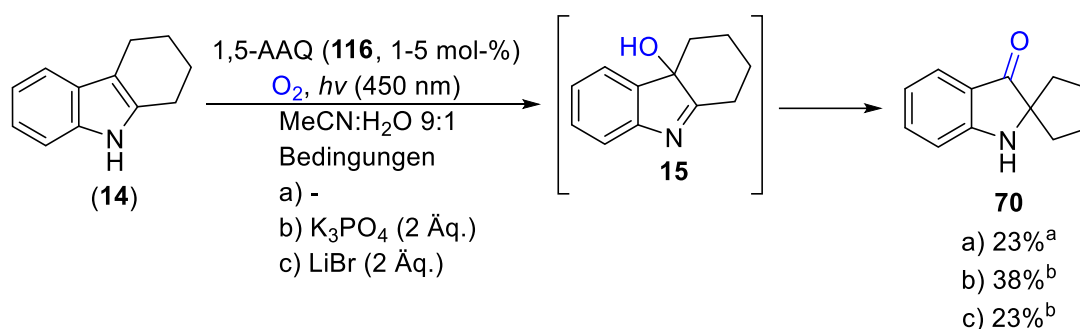
Schema 26: Photooxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) nach VON DRATHEN.^[279]

Hydroxyindolenin **15** wurde ausgehend von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) über Hydroperoxid **69** mittels O-O-Bindungsspaltung gebildet (Schema 27).^[139,194] Auch wenn in keinem Reaktionsansatz Hydroperoxid **69** beobachtet werden konnte, zeigten publizierte Daten, dass Hydroxyindolenin **15** ausgehend vom 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) photochemisch mittels Singulett-Oxygenierung unter pH-neutralen Bedingungen dargestellt werden kann.^[194,246] Hydroxyindolenin **15** konnte in mehreren Reaktionen als Hauptprodukt identifiziert werden. Als Beispiel sei hier die Reaktion mit 5 mol-% 1,5-Diaminoanthraquinon (1,5-AAQ **116**) als Photokatalysator unter O_2 -Atmosphäre und 2 Äquivalenten Cs_2CO_3 in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch (9:1) mit 40% Ausbeute gegen CH_2Br_2 -Standard erwähnt.



Schema 27: Darstellung von Hydroxyindolenin **15** aus 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) nach VON DRATHEN. [a] isolierte Ausbeute, [b] Ausbeute durch ¹H-NMR-Spektroskopie gegen CH₂Br₂-Standardlösung mit Grundlinien-getrennten Signalen.

Die beste Ausbeute von Spiroindoxyl **84** wurde mit 5 mol-% 1,5-AAQ **116** und 2 Äquivalenten K₃PO₄ in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch (9:1) und Fluoreszenz-Lampen mit 38% gegen CH₂Br₂-Standard bestimmt. Wie bereits veröffentlichte Arbeiten zeigen, entsteht Indoxyl **70** durch eine Umlagerung des Hydroxyindolenin **15** (Schema 28).^[139,194,247]



Schema 28: Umlagerungsreaktion von Hydroxyindolenin **15** zum Spiroindoxyl **70**, ausgehend von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**). [a] isolierte Ausbeute, [b] Ausbeute durch ¹H-NMR-Spektroskopie gegen CH₂Br₂-Standardlösung mit Grundlinien-getrennten Signalen.

Das biologisch aktive Carbazol-1-on **112**^[248-252] konnte photochemisch mit 5 mol-% des 9-Mesityl-10-methylacridiniumperchlorat-Katalysators (FUKUZUMI-Katalysator) (**117**) und 2 Äquivalenten K₃PO₄ in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch (9:1) unter O₂-Atmosphäre und Fluoreszenz-Lampen als Hauptprodukt mit 33% dargestellt werden (Abbildung 5). Die Verwendung von 1,5-AAQ **116** als Katalysator ermöglichten eine Ausbeute von 14%.

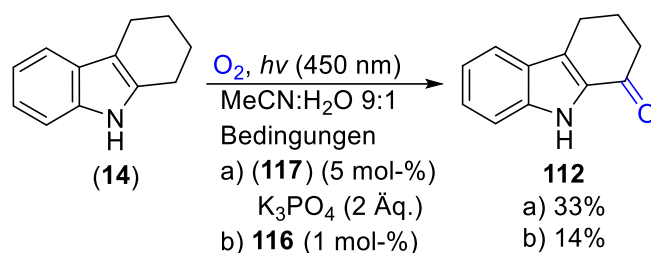
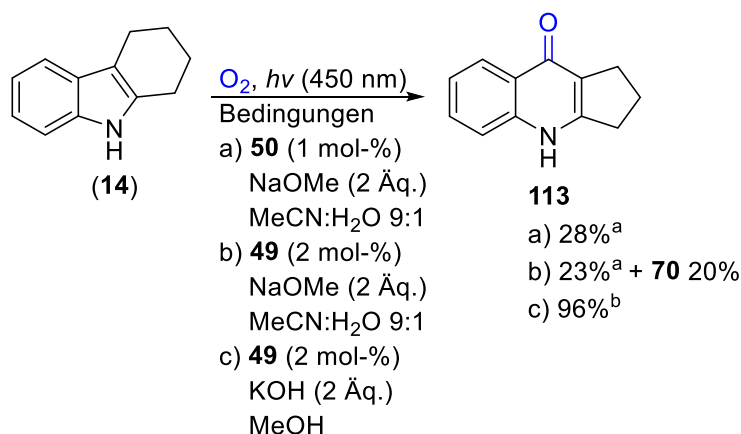


Abbildung 5: Darstellung von Carbazol **112**, ausgehend von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**). [a] Ausbeute durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie gegen CH_2Br_2 -Standardlösung mit Grundlinien-getrennten Signalen, [b] isolierte Ausbeute.

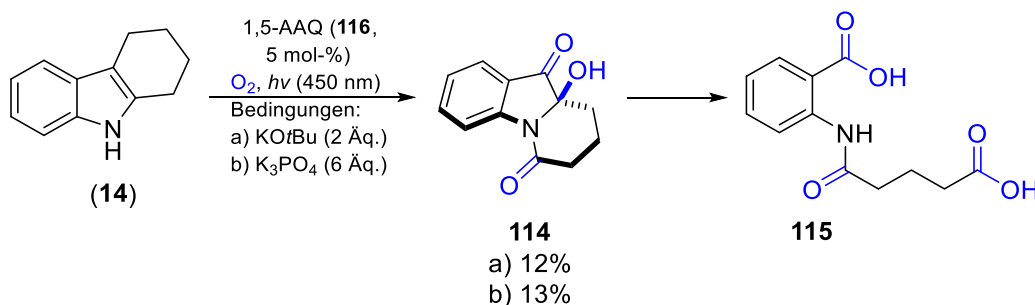
In mehreren Reaktionen entstanden als Nebenprodukte das WINTERFELDT-Produkt **113** mit bis zu 23% Ausbeute sowie Pyridoindol **114** mit 13% Ausbeute. Bei Verwendung von 1 mol-% $\text{Ru}(\text{bpz})_3 (\text{PF}_6)_2$ **50** als Katalysator unter O_2 -Atmosphäre und basischen Bedingungen konnte selektiv 28% Chinolon **113** gegen CH_2Br_2 -Standard erhalten werden (Schema 29, Bedingungen a). Beim Wechsel des Katalysators hin zu 2 mol-% 1,8-HOAQ **49** konnte neben der Verbindung **113** mit 23% auch Spiro-Derivat **70** mit 20% Ausbeute erhalten werden (Bedingungen b). Anschließende Variation des Lösungsmittels von einem Acetonitril-Wasser-Gemisch zu Methanol und der Base hin zu 4 Äquivalenten Kalilauge unter Sauerstoffatmosphäre und Bestrahlung für 6 Stunden ermöglichte eine sehr gute Ausbeute des Chinolons **113** von 96% (Schema 29, Bedingungen c).



Schema 29: Photokatalytische Oxidation zu Chinolon **113** ausgehend von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**). [a] Ausbeute durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie gegen CH_2Br_2 -Standardlösung mit Grundlinien-getrennten Signalen, [b] isolierte Ausbeute.

Die Gewinnung des Produktes **114** gelang hingegen nur in sehr schlechten Ausbeuten von 12 bzw. 13% (Schema 30). Da es dennoch ein sehr interessantes Strukturmotiv darstellt und beispielsweise ein Intermediat in der Naturstoffsynthese von Mersicarpin (**5**) darstellen

könnte,^[107,253] wurde versucht die Reaktion weiter zu optimieren. Dies scheiterte jedoch an der Überoxydation zur Disäure **115**.



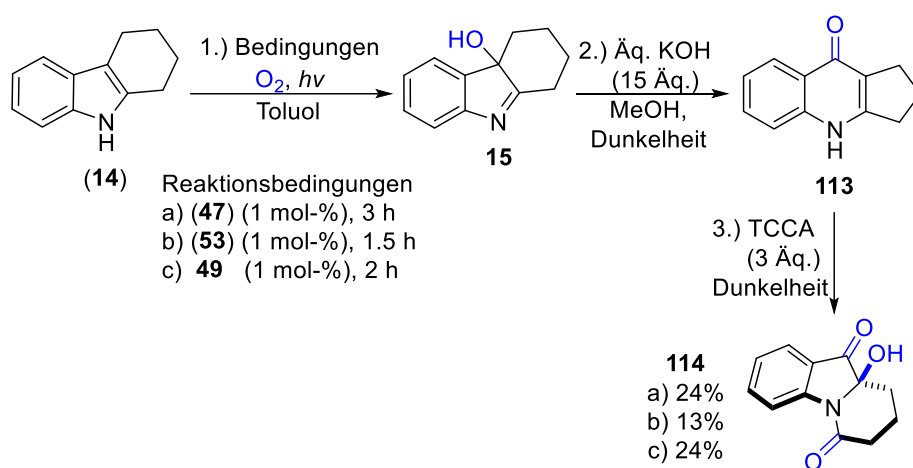
Schema 30: Photooxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) zum Pyrido-Indol **114** mit anschließender Überoxydation zur Disäure **115**.

Die wasserlösliche Disäure **115** konnte als entsprechendes Natriumcarboxylat mittels 1H -NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden und die spektroskopischen Daten entsprechen bereits publizierten Daten.^[254,255] Um eine Folgereaktion von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) in die entsprechenden Produkte ohne Zusatz von Katalysator sowie Licht auszuschließen, wurde eine Probe für 24 Stunden im Dunkeln unter Sauerstoffatmosphäre gerührt und dieser Versuch ergab keinen Umsatz. Aufgrund dessen kann ausgeschlossen werden, dass die Halbaminbildung sowie die folgende Spaltungsreaktion zur Disäure eine Autooxidation des Eduktes darstellt.

3.1.2 Photooxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**)

Zu Beginn dieser Arbeit stand die Optimierung der Dreistufenreaktion des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazols (**14**) zum gewünschten Halbamin **114** im Fokus der Untersuchungen (Schema 31). Im ersten Schritt der Eintopf-Synthese fand eine Singulett-Oxygenierung des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) hin zum Hydroxyindolenin **15** statt. Alle Reaktionsschritte wurden dünnschichtchromatographisch verfolgt, sodass nach jedem Reaktionsschritt nachgewiesen werden konnte, dass ein vollständiger Umsatz stattfand. Das Edukt **14** und Bengalrosa (**47**) wurden in Toluol gelöst und unter Einsatz zweier „Osram Dulux Warm White 830“ Leuchtstoffröhren (2x18 W, 300-830 nm) für drei Stunden bestrahlt. Anschließend erfolgte eine Zugabe von Methanol, gefolgt von Rühren unter basischen Bedingungen für eine Stunde im Dunkeln. Nach vollständigem Umsatz des Hydroxyindolenin **15** zum Chinolon **113** wurde im letzten Schritt Trichlorisocyanursäure (TCCA) als Chlorierungsmittel hinzugegeben und

weiter im Dunkeln für drei Stunden gerührt. Aufgrund der stark basischen Bedingungen erfolgte im Anschluss der Chlorierung eine Hydroxylierung und es bildete sich das gewünschte Halbaminal **114**. Säulenchromatographische Reinigung des Produktes ergab eine Ausbeute von 24% (Bedingungen a). Eine Reduktion bzw. Erhöhung der Reaktionszeiten der einzelnen Reaktionsschritte führte nur zu einer Reduzierung der erhaltenen Ausbeute. Um die Umsetzung mit anderen Photokatalysatoren zu untersuchen, wurde zunächst zu Metylenblau (**53**) gewechselt. Hierbei reduzierte sich jedoch die Ausbeute um 11% (Bedingungen b). Bei der Nutzung von 1,8-HOAQ **49** als Sensibilisator hingegen war bei gleichbleibender Ausbeute von 24% eine Reduzierung der Reaktionszeit des ersten Schrittes auf zwei Stunden möglich (Bedingungen c).



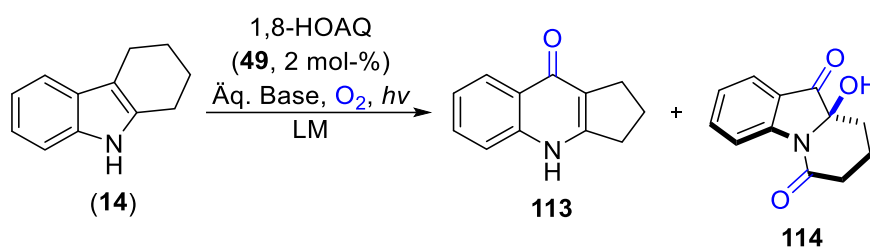
Schema 31: Initiale Versuche zur Photooxidation 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**).

Zur weiteren Optimierung der Reaktion sollte anschließend versucht werden, die einzelnen Zwischenprodukte zu isolieren und deren Ausbeute weiter zu erhöhen. Die Isolierung von Hydroxyindolenin **15** erfolgte unter den in Schema 31 genannten Reaktionsbedingungen in einer Ausbeute von 25%. Weitere Optimierungsversuche mit veränderten Reaktionszeiten und anderen Katalysatormengen führten hierbei zu keiner Verbesserung der Ausbeute. Als Nächstes wurde untersucht, ob eine Erhöhung der Ausbeute des zweiten Zwischenproduktes **113** möglich wäre. Hierzu wurde wie in der Ausgangsreaktion zuerst Hydroxyindolenin **15** und anschließend mittels Methanol- und Basen-Zugabe sowie Rühren im Dunkeln das stabile Zwischenprodukt **113** generiert. Die säulenchromatographische Reinigung ergab Produkt **113**. Durch Wechsel des Katalysators von Bengalrosa (**47**) auf 1,8-HOAQ **49** und Bestrahlung mittels „Osram Dulux Blue“ Fluoreszenz-Lampen mit einer Wellenlänge von 400-450 nm wurde eine Ausbeutesteigerung von 28% auf 41% erreicht. Nun erfolgte die Umsetzung des aufgereinigten Intermediates **113** zum gewünschten Halbaminal **114** mittels

Umsetzung mit TCCA in Methanol unter stark basischen Bedingungen. Die Zugabe von zwei anstatt drei Äquivalenten TCCA ermöglichten, bei gleichzeitiger Herabsetzung der Reaktionszeit, eine Erhöhung der via $^1\text{H-NMR}$ -bestimmten sowie isolierten Ausbeute von 14% auf 33%.

Die Optimierung der einzelnen Reaktionsschritte lieferte lediglich geringfügig bessere Ergebnisse. Da dies nicht den erhofften großen Sprung in der Gesamtausbeute bedeutete, wurde nun nach einer anderweitigen Optimierungsmöglichkeit der Gesamtreaktion gesucht. Hierzu wurde zunächst untersucht, ob die Zugabe von Methanol als sekundärem Lösungsmittel zum ersten Reaktionsschritt bei gleichzeitiger Bestrahlung unter basischen Bedingungen einen direkten Zugang zum Chinolon **113** ermöglicht (Tabelle 2).

Tabelle 2: Basenvergleich bei der Umsetzung des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) zum Chinolon **113** sowie dem Halbaminol **114**.



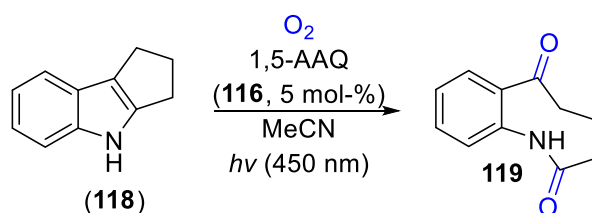
#	Tol/MeOH [mL]	Base	Äq.	Zeit [h]	113 [%]	114 [%]
1	-/2	KOH	4	6	56	-
2	-/2	CsOH	4	6	58	-
3	-/2	LiOH	4	6	65	-
4	1/2	KOH	4	5	24	27
5	1/2.5	KOH	16	5	78	-

Alle Reaktionen wurden im 250 μmol Maßstab unter O_2 -Atmosphäre durchgeführt. Lichtquelle war eine Osram Dulux Blue 2x18 W Fluoreszenzlampe mit 400-450 nm. Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

Aufgrund der kürzeren Reaktionszeit, bei gleichbleibender Ausbeute in den vorigen Versuchen wurde 1,8-HOAQ **49** als Sensibilisator verwendet. Als Bestrahlungsquelle kamen zwei „Osram Dulux Blue“ Fluoreszenz-Lampen mit einer Wellenlänge von 400-450 nm zum Einsatz. Als Lösungsmittel wurde zunächst Methanol gewählt, da sowohl Edukt (**14**), als auch Chinolon **113** darin sehr gute Löslichkeiten aufweisen. Als Base wurde zunächst wässrige

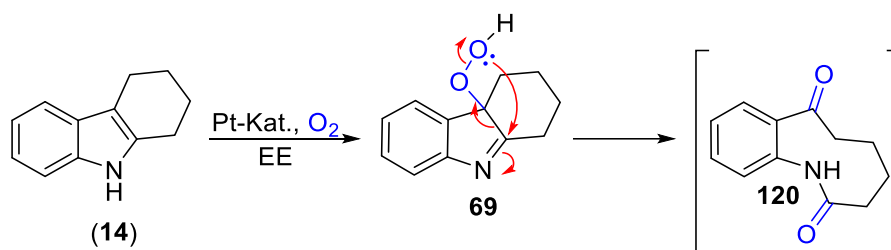
Kalilauge (4 Äquivalente) hinzugegeben und nach einer Bestrahlungszeit von 6 Stunden konnte Chinolon **113** in einer Ausbeute von 56% isoliert werden. Dies war bereits deutlich mehr als bei den Optimierungsversuchen der einzelnen Synthesestufen mit 41%. Bei Verwendung derselben Reaktionsbedingungen und 4 Äquivalenten Cäsiumhydroxid als Base erhöhte sich die Ausbeute geringfügig auf 58% (Eintrag 2). Verwendung von 4 Äquivalenten Lithiumhydroxid hingegen ermöglichte eine Steigerung der Ausbeute auf 65% (Eintrag 3). Trotz der höheren Ausbeute des LiOH wurde KOH als Base für zukünftige Versuche gewählt, da zum Zeitpunkt der Laborarbeiten der Preis des LiOH mehr als das 15-fache von Kaliumhydroxid betrug. Die Zugabe von Toluol als Cosolvens unter denselben Reaktionsbedingungen wie unter Eintrag 1 führte nach 5 Stunden zu einer Ausbeute von Chinolon **113** von 24% sowie einer Ausbeute von Halbaminol **114** von 27% (Eintrag 4). Die Verringerung der Konzentration sowie die Erhöhung der Basenmenge auf 16 Äquivalente führte zu einer Erhöhung der Chinolon-Ausbeute von insgesamt 78% (Eintrag 5). Hierbei konnte kein Halbaminol **114** via $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie detektiert sowie isoliert werden. Eine weitere Optimierung der Reaktion hinsichtlich der Ausbeute des Halbaminols **114** war nicht erfolgreich. Als Ursache wurde hierfür vermutet, dass eine höhere Ausbeute unter den gegebenen Reaktionsbedingungen aufgrund der Ringspannung des oxygenierten 6-gliedrigen aliphatischen Ringsystems des Halbaminols **114** nicht möglich war. Die Ringspannung und damit einhergehende hohe Reaktivität führte infolgedessen zu einer leichten Überoxidierbarkeit zu Disäure **115**. Mehr Informationen dazu befinden sich im Kapitel der *in-situ* durchgeführten $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopischen Untersuchungen ab Seite 57. Außerdem ist anzumerken, dass die Reaktion offensichtlich abhängig sowohl von der Basenstärke, als auch ihrer Konzentration ist und somit die Umsetzung zum Chinolon, dem Halbaminol sowie der Überoxidation zur Disäure, als auch die Reaktionsgeschwindigkeit beeinflusst.

DR. THORSTEN VON DRATHEN untersuchte in seiner Dissertation ebenfalls die Darstellung des „WITKOP“-Produktes **119** während der Photooxidation von 1,2,3,4,-Tetrahydrocyclopenta[*b*]indol (**118**). Dieses konnte er photochemisch mit einer Katalysatorbeladung von 5 mol-% 1,5-AAQ **116** in Acetonitril und blauen LEDs mit einer Wellenlänge von 460 nm nach 17 Stunden in einer sehr guten Ausbeute von 95% isolieren (Schema 32).



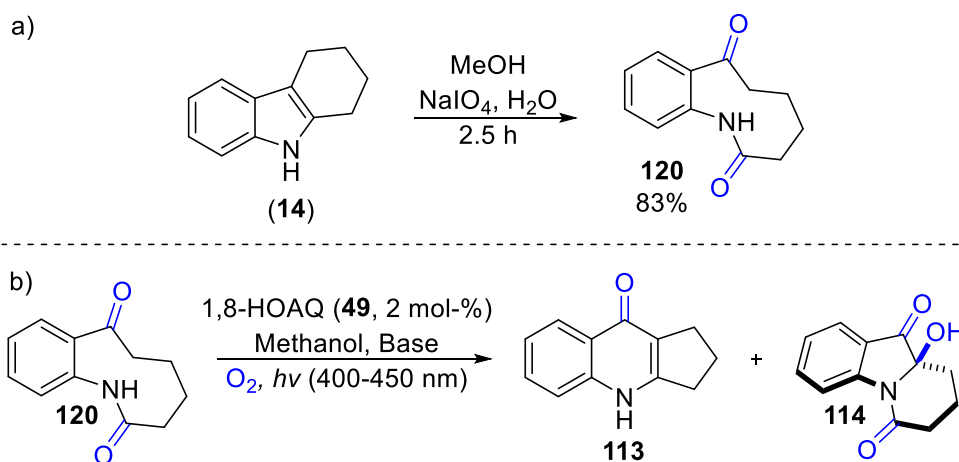
Schema 32: Darstellung des Ketoamid **119** aus 1,2,3,4,-Tetrahydrocyclopenta[*b*]indol (**118**).

Beim Wechsel zum 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) wurde hingegen in keiner Photooxygenierungsreaktion Ketoamid **120** beobachtet. Dennoch könnte Ketoamid **120** in einer weitergehenden Reaktion aus Hydroperoxid **69** entstehen. Die Darstellung von Ketoamid **120** aus Hydroperoxid **69** von WITKOP *et al.* aus dem Jahr 1951 bestätigt, dass dies möglich ist (Schema 33).^[256]



Schema 33: Umlagerungsreaktion zur Bildung des Ketoamids **120** aus 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) nach WITKOP *et al.*^[256]

In den Laborversuchen der vorliegenden Arbeit konnte dieses ebenfalls nicht mittels der Photooxygenierung aus 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) generiert werden. Da aber vermutet wurde, dass dieses ein tatsächliches Intermediat innerhalb der photochemischen Oxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) zum Halbaminal **114** darstellt, wurde es separat synthetisiert und umgesetzt.



Schema 34: a) Synthese von Ketoamid **120** aus 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**). b) Photooxygenierung von Ketoamid **120**.

1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) wurde hierzu in Methanol gelöst, mit 2 Äquivalenten wässriger Natriumperiodat-Lösung versetzt, für 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung konnte Ketoamid **120** in einer Ausbeute von 83%

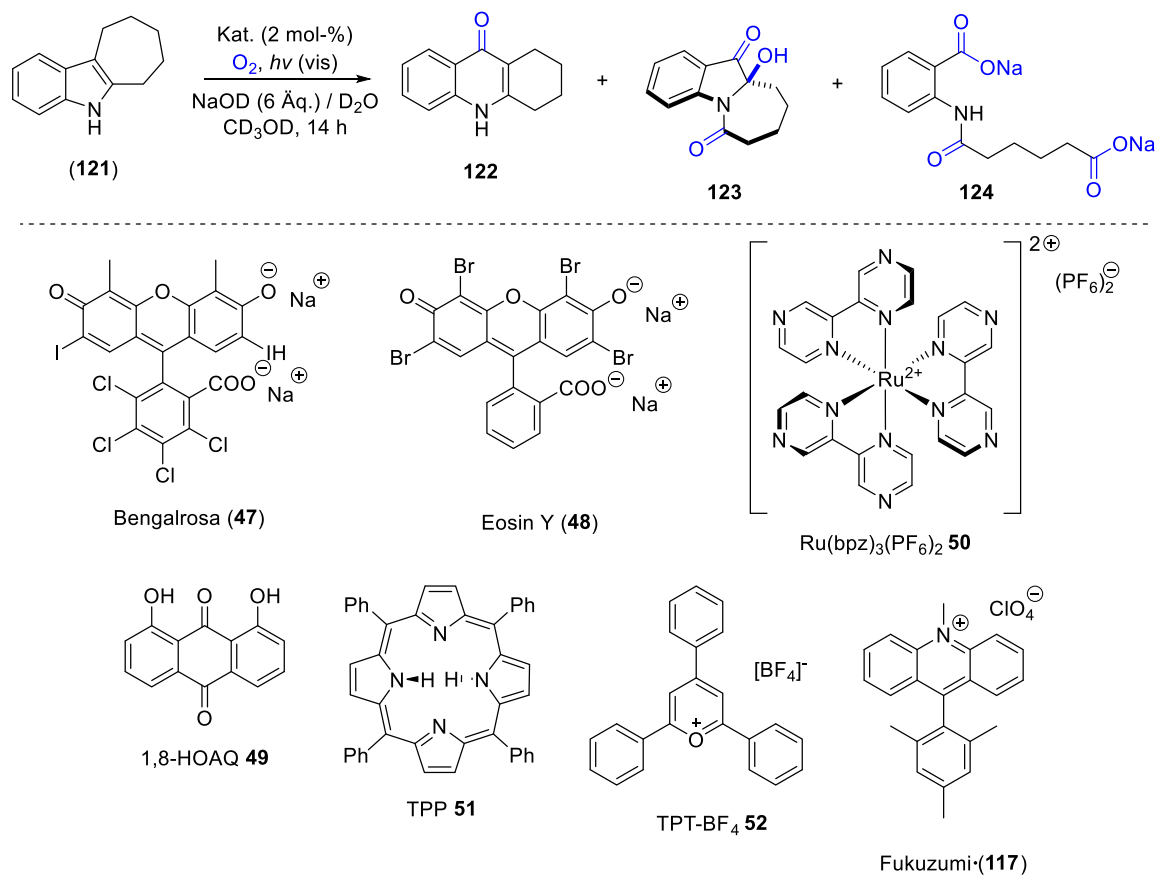
erhalten werden (Schema 34 a). Zu dem isolierten Produkt **120** wurde nun 2 mol-% 1,8-HOAQ **49** hinzugefügt, in Methanol gelöst und unter basischen Bedingungen mit Fluoreszenz-Lampen bei einer Wellenlänge von 400-450 nm bestrahlt (Schema 34 b). Die Auswertung der Versuche erfolgte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. Umsetzung mit 1-molarer NaOAc-Lösung führte nach 24 Stunden zu einem 22%igen Umsatz des Eduktes und einer Ausbeute von Chinolon **113** von 3% sowie einer geringfügigen Ausbeute von Halbaminal **114** von 1%. Umsetzung mit 1-molarer K_2CO_3 -Lösung führte dagegen nach zwei Stunden zu einem vollständigem Edukt-Umsatz und einem Chinolon/Halbaminal-Verhältnis von ca. 7/1. Umsetzung mit 1-molarer Cs_2CO_3 -Lösung führte nach zwei Stunden zu einem vollständigem Edukt-Umsatz und einem Chinolon/Halbaminal-Verhältnis von ca. 5/1. Das hierbei neben dem Chinolon **113** Halbaminal **114** gewonnen werden konnte, stellt einen Beweis dafür dar, das Ketoamid **120** als Zwischenprodukt in der Photooxidation 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) fungiert.

3.1.3 Wechsel zum Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**) und Katalysatorvergleich

Die Ergebnisse in diesem Kapitel wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. M. BRASHOLZ und B.Sc. FELIX LORENZ erzielt.

Die Optimierung der Photooxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) war in Anbetracht der Ausbeute nicht sehr erfolgreich. Jedoch konnte die Synthese an sich optimiert werden und es wurde vermutet, dass die Ringspannung des oxygenierten und umgelagerten aliphatischen Ringsystems im Halbaminal einen bedeutenden Einflussfaktor darstellt. Infolgedessen wurde die Versuchsreihe auf das, im aliphatischen Ringsystem um ein Kohlenstoffatom größere, Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**) umgestellt.

Zu Beginn wurden verschiedene Photokatalysatoren und Photosensibilisatoren für die Photooxygenierung vom Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**) untersucht und das entstandene Reaktionsgemisch mittels einer quantitativen $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie unter Zuhilfenahme von 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard analysiert (Tabelle 3).

Tabelle 3: Katalysatorvergleich der Photooxygenierung von Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**).


#	Kat. (2 mol-%)	λ (nm)	Umsatz von 121 [%]	NMR Ausbeute [%] 121 / 122 / 123 / 124	rel. Verhältnis 123 : 124
1	-	a	15	86% / 14% / 0% / 0%	100 : 0
2	TPT·BF ₄ 52	a	12	81% / 11% / 0% / 0%	0 : 0
3	Ru(bpz) ₃ (PF ₆) ₂ 50	a	60	21% / 24% / 5% / 2%	71 : 29
4	Fukuzumi (117)	a	77	20% / 59% / 6% / 2%	75 : 25
5	Bengalrosa (47)	b	100	0% / 0% / 20% / 53%	28 : 72
6	Eosin Y (48)	b	100	0% / 13% / 31% /	59 : 41
7	Eosin Y (48)	a	100	0% / 0% / 22% / 49%	31 : 69
8	1,8-HOAQ 49	b	69	31% / 42% / 9% / 0%	100 : 0
9	1,8-HOAQ 49	a	100	0% / 0% / 35% / 52%	40 : 60

Alle Reaktionen wurden im 50 μmol Maßstab unter O_2 -Atmosphäre durchgeführt. Ausbeuteberechnung erfolgte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie gegen 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard mit Grundlinien-getrennten Signalen. [a] 400-450 nm, [b] 530 nm.

Bei allen Reaktionen wurde 0.05 M Hexahydrocyclohepta[b]indol (**121**) und 2 mol-% des entsprechenden Katalysators, bzw. Sensibilisators in deuterierten Methanol gelöst, 6 Äquivalente deuterierte Natronlauge in Deuteriumoxid hinzugegeben und für 14 Stunden bei Raumtemperatur und Sauerstoffatmosphäre mit 2 Fluoreszenzlampen (2x18 W, 400-450 nm) oder grünen LEDs (10.1 W, 530 nm) bestrahlt. Bestrahlung von Hexahydrocyclohepta[b]indol (**121**) ohne Katalysator unter den angegebenen Reaktionsbedingungen führte zu einer 15%igen Umsetzung zu Chinolon **112** als alleinigem Produkt in einer Ausbeute von 14% (Eintrag 1). Ein Vergleichbares Ergebnis wurde mit dem Triphenylpyrylium Kation **52** erreicht und führte mit 15% Umsatz zu 11% Chinolon **122** (Eintrag 2). Die Verwendung von Ruthenium(II)-tris-bipyrazin **50** erhöhte den Umsatz auf 60% und ergab Chinolon **122** mit 24% Ausbeute und das gewünschte Halbaminal **123** in einer geringen Ausbeute von 5%. Gleichzeitig wurde Anthranilsäuredicarboxylat **124** als Dinatriumsalz in einer Ausbeute von 2% erhalten (Eintrag 3). Dieses wurde durch oxidative C-C-Spaltung des Halbaminals **123** gebildet^[257] und es wurde vermutet, dass während der Reaktionssequenz erzeugtes Wasserstoffperoxid die Hauptursache für diese unerwünschte Abbaureaktion sein könnte. 9-Mesitylacridiniumperchlorat (FUKUZUMI-Katalysator) (**117**) erhöhte den Umsatz auf 70% und steigerte die Ausbeute des Chinolons **122** auf 59%. Ähnlich zum vorherigen Versuch wurde Halbaminal **123** in einer Menge von 6% und Anthranilsäuredicarboxylat **124** mit 2% Ausbeute erhalten (Eintrag 4). Die Verwendung der Xanthenfarbstoffe Bengalrosa (**47**) und Eosin Y (**48**) führte unter Verwendung von grünen LEDs (530 nm) zu einem vollständigen Umsatz des Eduktes (**121**). Bei Bengalrosa (**47**) erfolgte ein vollständiger Umsatz des Chinolon-Intermediates **122** und dies ergab Halbaminal **123** mit 20% und Anthranilsäuredicarboxylat **124** mit 53% Ausbeute als Hauptprodukt (Eintrag 5). Die Verwendung von Eosin Y (**48**) mit Bestrahlung einer Wellenlänge von 530 nm ergab Chinolon **122** in einer Ausbeute von 13%. Als Hauptprodukt wurde Halbaminal **123** mit 31% sowie Anthranilsäuredicarboxylat **124** mit 21% Ausbeute erhalten (Eintrag 6). Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 460 nm, unter Verwendung des gleichen Katalysators, führte hingegen zu einem vollständigen Umsatz des Chinolons **122**. Ähnlich zum Versuch mit Bengalrosa (**47**) wurde dabei Halbaminal **123** mit 22% sowie Anthranilsäuredicarboxylat **124** als Hauptprodukt mit 49%

Ausbeute gewonnen (Eintrag 7). Das Absorptionsmaximum von Eosin Y (**48**) liegt bei 536 nm,^[177] aufgrund dessen sollte der Photosensibilisator bei einer Bestrahlung mit einer Wellenlänge von 530 nm eine optimale Singulett-Sauerstoff-Quantenausbeute Φ_{Δ} aufweisen. Die stärkere Überoxidation zur Disäure bei einer Wellenlänge von 460 nm könnte infolgedessen darauf zurückzuführen sein, dass hier der Photokatalysator nicht optimal angeregt wird und somit eine stärkere Energieübertragung auf Halbaminal **123** als auf Sauerstoff aufweist und infolge dessen die C-C-Spaltung zur Disäure **124** gefördert wird. Bestrahlung unter Verwendung des gelben Farbstoffes 1,8-HOAQ **49** mit einer Wellenlänge von 530 nm führte zu einem Umsatz des Eduktes (**121**) von 69% und einer Ausbeute von 42% des Chinolons **122** und 9% des Halbaminals **123** (Eintrag 8). Bestrahlung von 1,8-HOAQ **49** mit einer Wellenlänge von 460 nm hingegen führte zu einem vollständigen Umsatz, sowohl des Eduktes (**121**), als auch des Chinolon Intermediates **122**. Außerdem führte es zu einer leicht verbesserten Gesamtselektivität mit einer höheren Ausbeute von Halbaminal **123** mit 35%. Anthranilsäuredicarboxylat **124** wurde hierbei mit 52% Ausbeute als unerwünschtes Hauptprodukt der Reaktion erhalten (Eintrag 9).

Auffallend bei den Reaktionen mit 1,8-HOAQ **49** war, dass nach ca. 5 Stunden ein Farbumschlag von rot auf gelb beobachtet wurde. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass 1,8-HOAQ **49** unter basischen Reaktionsbedingungen zu Beginn der Bestrahlung als korrespondierendes rotes Dianion (**143**) vorliegt ($\lambda_{\max} = 505$ nm) und im Laufe der Reaktion verbraucht, d. h. verblichen, aber nicht regeneriert wird und somit wieder als gelbe Dihydroxy-Verbindung **67** vorliegt. Die wahrscheinlichere Ursache des Farbumschlages liegt jedoch darin, dass 1,8-HOAQ oxidativ abgebaut wird. In Abbildung 6 ist zur Visualisierung das UV-Vis Spektrum von 1,8-HOAQ **49** und seinem Dianion **125** von CORNARD *et al.* übernommen worden.^[258] Hierbei ist ersichtlich, dass sich bei steigender Umwandlung vom Dianion **125** zum 1,8-HOAQ **49**, das Absorptionsmaximum in einen niedrigeren Wellenbereich verschiebt. Um während der gesamten Bestrahlungszeit eine möglichst optimale Quantenausbeute zu ermöglichen, wurden blaue CFL Lampen (2x18 W) mit einem Wellenbereich von 400-450 nm gewählt.

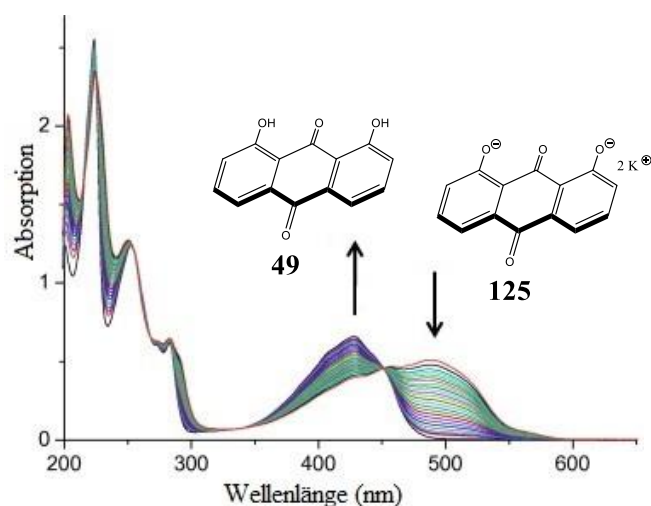


Abbildung 6: Verschiebung des UV-Vis Spektrums vom roten Dianion **125** zum gelben 1,8-HOAQ **49**. Entnommen aus Literatur.^[258]

Folglich wurde nun versucht die Reaktion mit 1,8-HOAQ **49** als Sensibilisator bei einer Wellenlänge von ca. 400-450 nm zu optimieren, da offensichtlich erhebliches Potential in der Wahl der geeigneten Reaktionsbedingungen vorhanden war.

3.1.4 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Photooxygenierung von Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**)

Die Optimierungsreaktionen fanden in einem präparativen 250 μmol -Maßstab statt, um spätere eventuelle Skalierungsprobleme bei der Darstellung der Derivate zu vermeiden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Aufgrund der Notwendigkeit eines stark basischen Milieus, der geringen Kosten und einfachen Verfügbarkeit wurde KOH (1 M aq.) als Base ausgewählt.

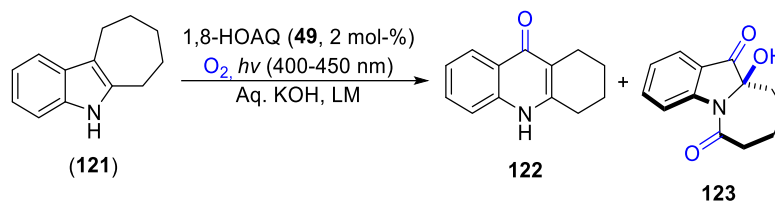
Ausgehend von den optimierten Reaktionsbedingungen für das 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) wurden zu Beginn Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**) und 1,8-HOAQ (**49**, 2 mol-%) in einem Toluol/Methanol-Gemisch (1:2) gelöst, mit einer wässrigen KOH Lösung (1 M, 4 Äq.) versetzt und mit Fluoreszenz-Lampen bei einer Wellenlänge von 400-450 nm bestrahlt. Nach 5 Stunden Bestrahlungszeit konnte ein vollständiger Umsatz des Edukts festgestellt werden. Das Chinolon-Intermediat **122** sowie das gewünschte Halbaminol **123** wurden jeweils mit einer Ausbeute von 34% erhalten (Tabelle 4, Eintrag 1). Eine Erhöhung der Reaktionszeit führte nach 24 Stunden immer noch nicht zu einem vollständigen Umsatz des Chi-

nolons, sodass die Reaktion abgebrochen wurde. Aufgrund des Ausbleichens des Sensibilisators erfolgte hierbei nur eine 89%ige Umsetzung des Chinolon-Intermediates und es ergab sich eine Ausbeute des Halbaminals **123** von 14% (Eintrag 2). Aufgrund der im vorigen Kapitel gewonnen Erkenntnis, dass mehr Äquivalente an Base, bei einer gleichzeitigen Verringerung der Konzentration zu einer Erhöhung des Umsatzes und Gewinnung des gewünschten Halbaminales beitragen können, wurde nun die Menge der verwendeten Reagenzien entsprechend erhöht. Zusätzlich wurde aufgrund des Ausbleichens des Sensibilisators nach 5 Stunden Bestrahlungszeit eine zweite Portion des Sensibilisators hinzugegeben und für weitere 5 Stunden bestrahlt. Als Ergebnis konnte nun eine Ausbeute des Chinolons **122** von 22% und 43% des Halbaminals **123** erhalten werden (Eintrag 3). Die Erhöhung der Reaktionszeiten auf 2 x 6.5 Stunden ergab einen vollständigen Chinolon-Umsatz und eine weitere Steigerung der Halbaminal-Ausbeute auf 49% (Eintrag 4). Eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit auf 2 x 8 Stunden erhöhte die Halbaminal-Ausbeute auf insgesamt 53% (Eintrag 5). Da eine weitere Steigerung der Reaktionszeit nicht sinnvoll erschien, wurde nun nach 5 Stunden eine zweite und nach weiteren 5 Stunden eine dritte Portion des Sensibilisators hinzugegeben, sodass insgesamt 6 mol-% 1,8-HOAQ **49** portionsweise hinzugegeben wurden. Nach einer Gesamtbestrahlungsdauer von 15 h wurde somit eine Ausbeute des Halbaminals **123** von 65% erhalten (Eintrag 6). Die Erhöhung der jeweiligen Bestrahlungszeiten auf 3 x 8 Stunden verringerte die erhaltene Halbaminal-Ausbeute auf 48% (Eintrag 7). Die idealen Reaktionsbedingungen sind also folgerichtigerweise unter Eintrag 6 zu finden. Um zu überprüfen ob eine Erhöhung der Sensibilisatormenge einen positiven Einfluss auf die Reaktion ausübt, wurde zu den optimierten Reaktionsbedingungen anstatt 2 mol-% nun 4 mol-% 1,8-HOAQ **49** hinzugegeben. Nach 13 Stunden wurde die Bestrahlung abgebrochen, da mittels DC Kontrolle kein vollständiger Chinolon-Umsatz festgestellt werden konnte und somit der Zweck des Versuches erfüllt wurde. Aufgrund des verbrauchten Sensibilisators würde eine längere Bestrahlungsdauer nur zu einer weiteren Zersetzung des gewünschten Produktes **123** führen (Eintrag 8). Da Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**), Chinolon-Intermediat **122** sowie das gewünschte Halbaminal **123** in Methanol sehr gut lösbar sind, wurde als letztes untersucht, ob es möglich und sinnvoll wäre, Toluol als Cosolvens wegzulassen. Unter Verwendung der optimierten Reaktionsbedingungen, jedoch ohne Zugabe von Toluol, konnte nur eine verringerte Ausbeute des Halbaminals **123** von 45% erhalten werden. Damit war erwiesen, das Toluol allermindestens zu Beginn der Reaktion einen wichtigen Bestandteil des Reaktionsmechanismus darstellt und die Nutzung eines aprotisch-

unpolaren Lösungsmittel nicht unabdingbar aber dennoch sinnvoll für eine höhere Ausbeute ist (Eintrag 9).

Die optimierte Versuchsvorschrift wurde in die allgemeinen Arbeitsvorschriften übernommen (AAV 5).

Tabelle 4: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Photooxygenierung von Hexahydrocyclohepta[b]indol (**121**).



#	Tol (ml)	MeOH [mL]	1,8-HOAQ 49 [Äq.]	KOH [Äq.]/[M]	Zeit [h]	122 [%]	123 [%]
1	1	2	0.02	4 / 1	5	34	34
2	1	2	0.02	4 / 1	24	11	14
3	3.5	5	2 x 0.02	16 / 1	5+5	22	43
4	3.5	5	2 x 0.02	16 / 1	6.5+6.5	-	49
5	3.5	5	2 x 0.02	16 / 1	8+8	-	53
6	3.5	5	3 x 0.02	16 / 1	5+5+5	-	65
7	3.5	5	2 x 0.02	16 / 1	8+8+8	-	48
8	3.5	5	0.04	16 / 1	13	59	19
9	-	5	3 x 0.02	16 / 1	5+5+5	-	45

Alle Reaktionen wurden im 250 μ mol-Maßstab unter O_2 -Atmosphäre durchgeführt. Lichtquelle war eine Dulux Blue 2x18 W Fluoreszenzlampe mit 400-450 nm. Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

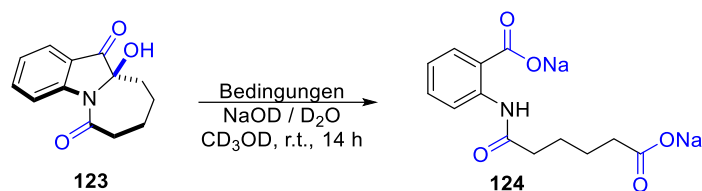
3.1.5 Untersuchung der oxidativen C-C-Spaltung des Halbaminals **123**

Zur Untersuchung in welchem Maße die eingestrahlte Lichtfrequenz und der verwendete Katalysator/Sensibilisator Einfluss auf die oxidative C-C Spaltung des Halbaminals **123** zum Anthranilsäuredicarboxylat **124** hat, wurde zuvor dargestelltes Halbaminal **123** bestrahlt und mit dem entstandenen Produkt **124** ins Verhältnis gesetzt (Tabelle 5).

Bei einer Bestrahlung unter alkalischen Bedingungen und unter Sauerstoffatmosphäre ohne Sensibilisator bei einer Wellenlänge von 460 nm ergab sich ein Verhältnis von 60 : 40, es

erfolgte also in einem nicht unerheblichen Maße eine C-C-Spaltung sogar ohne Sensibilisator (Eintrag 1). Bestrahlung unter denselben Bedingungen, jedoch bei einer Wellenlänge von 530 nm ergab eine deutlich langsamere Überoxidation mit einem Verhältnis von 85 : 15 (Eintrag 2). Zugabe von Bengalrosa (**47**) und Bestrahlung bei einer Wellenlänge von 530 nm führte zu einer deutlichen Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und ergab ein Verhältnis von 25 : 75 (Eintrag 3). In einem letzten Experiment wurde zum Edukt (**121**) unter Inertgasatmosphäre und Dunkelheit Wasserstoffperoxid (H₂O₂) hinzugegeben, um zu überprüfen ob dieses wie vermutet eine C-C-Spaltung induzieren kann. Das nach 14 Stunden entstandene Verhältnis von 34 : 66 war ähnlich hoch wie beim Versuch mit Bengalrosa (**47**) bei einer Wellenlänge von 530 nm (Eintrag 4). Daraus lässt sich rückschließen, dass die Überoxidation tatsächlich durch *in-situ* gebildetes H₂O₂ induziert werden kann. Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse sollte in weiteren Versuchsreihen die C-C-Spaltung des Halbaminals untersucht werden und die darauffolgende Überoxidation zur Disäure durch den Einsatz von H₂O₂-Abfangreagenzien unterbinden, bzw. reduziert werden.

Tabelle 5: Oxidative C-C-Spaltung vom Halbaminal **123** zum Dicarboxylat **124**.



#	Bedingungen	Rel. Verhältnis 123 : 124 [%]
1	O ₂ , <i>hν</i> (400-450 nm)	60 : 40
2	O ₂ , <i>hν</i> (530 nm)	85 : 15
3	O ₂ , 2 mol-% (47), <i>hν</i> (530 nm)	25 : 75
4	Kein O ₂ , H ₂ O ₂ (2 Äq), Dunkelheit	34 : 66

Alle Reaktionen wurden im 50 µmol-Maßstab unter O₂-Atmosphäre durchgeführt. Auswertung erfolgte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie mit Grundlinien-getrennten Signalen.

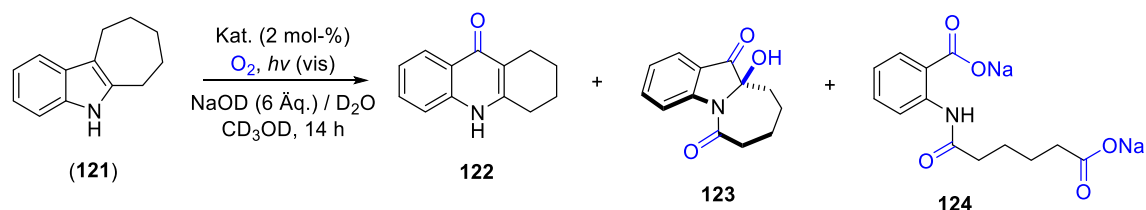
3.1.6 Einfluss verschiedener H₂O₂-Abfangreagenzien auf die Photooxygenierung von Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**)

Nachdem nun die Vorschrift zur Synthese des Halbaminals **123** mittels mehrfacher Zugabe von 1,8-HOAQ **49** optimiert und eine zufriedenstellende Ausbeute erreicht wurde, war es gewünscht, einen alternativen Reaktionspfad zur Reduzierung der Überoxidation zur Disäure zu finden. Die nächste Versuchsreihe beinhaltete die Verwendung von Additiven als H₂O₂-Abfangreagenzien („Scavenger“) um die zuvor aufgestellte Hypothese, das *in-situ* erzeugtes Wasserstoffperoxid die Hauptursache für die unerwünschte Abbaureaktion des Halbaminales hin zum Anthranilsäuredicarboxylat sein könnte, zu belegen und zu reduzieren. Zu diesem Zwecke wurden ausgehend von den identischen Reaktionsbedingungen wie zur Findung des optimalen Sensibilisators (Tabelle 3 auf Seite 39), zu eben diesen verschiedene H₂O₂-Scavenger und Disproportionierungskatalysatoren^[259] hinzugegeben, um die Nachfolgereaktion zum Anthranilsäuredicarboxylat zu verringern, bzw. vollständig zu unterbinden (Tabelle 6).

Als Sensibilisatoren wurden 1,8-HOAQ **49**, Bengalrosa (**47**) und Eosin Y (**48**) verwendet, da diese die besten Voraussetzungen für eine mögliche Optimierung mittels Additiven aufwiesen. Genauer formuliert ergab ihre Verwendung jeweils eine vollständige Umsetzung sowohl des Eduktes (**121**), als auch des Chinolon-Intermediates **122**, eine hinreichende Ausbeute des gewünschten Halbaminals **123** sowie eine Überoxidation hin zum Anthranilsäuredicarboxylat **124** auf. Die in der Tabelle 6 verwendeten Additive stellen alle H₂O₂-Fänger dar. Zur besseren Übersicht wurden die Ergebnisse des Einsatzes der Sensibilisatoren ohne Additivzugabe in die Tabelle übernommen. Unter Verwendung von 1,8-HOAQ **49** als Sensibilisator mit blauen LEDs (460 nm) verlangsamte Mangan(IV)oxid die Photoreaktion stark, was zu einer Umsetzung des Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**) von nur 44% führte und eine vernachlässigbare Ausbeute von 2% sowohl für Halbaminal **123**, als auch Anthranilsäuredicarboxylat **124** ergab (Eintrag 2). Die Zugabe von DMTU (*N,N*-Dimethylthioharnstoff) oder MnSO₄ führte wiederum zu einer erhöhten Selektivität des Produktes **123** mit Ausbeuten von etwa 40 % und deutlich verringerten Ausbeuten des Anthranilsäuredicarboxylats **124** von ca. 10% (Einträge 3 und 4). Die Umsetzung mittels 1,8-HOAQ **49**, Mangandioxid und Bestrahlung durch grüne LEDs (530 nm) erhöhte bei vollständiger Edukt- und Chinolon-Umsetzung die Ausbeute des Halbaminals **123** von 9% auf 35%. Im Gegensatz zur Umsetzung ohne Mangandioxid erfolgte eine erhöhte Umsetzung und Selektivität

hin zum gewünschten Halbaminal **123** (Eintrag 5 und 6). Im Fall von Bengalrosa (**47**) verbesserten äquimolare Mengen an DMTU^[260] oder Mangansalzen die Selektivität signifikant (Einträge 8–14). Die Verwendung von Mangandioxid^[261] als Additiv führte zu einem Verhältnis von 5:1 zugunsten von **123** gegenüber **124** (Eintrag 9). Hierbei wurde eine Ausbeute des Produktes **123** von 55% erreicht (Eintrag 9). Beim Versuch der Optimierung der Photooxygenierung mittels Mangansalzen konnte mit einer Variierung der verwendeten Additivmengen sowie der Katalysatorbeladung keine weitere Steigerung der Ausbeute erreicht werden (Einträge 10-14). Die Zugabe von Eisen(III)-chlorid verlangsamte die Reaktion, sodass nach 14 Stunden Reaktionszeit ein 50 : 50 Verhältnis von **122** und **123** entstand (Eintrag 15). Durch die Erhöhung der Reaktionszeit auf insgesamt 24 Stunden wurde eine ähnliche Ausbeute wie bei der Zugabe von Mangandioxid erreicht (Eintrag 16). Die Zugabe von Mangandioxid zu Eosin Y (**48**) ergab ebenfalls eine erhöhte Selektivität zugunsten des Produktes **123**, allerdings fielen die Ausbeuten im Vergleich zu Bengalrosa (**47**) mit Mangandioxid als Additiv deutlich ab und es konnte bei Verwendung von Fluoreszenz-Lampen bei einer Wellenlänge von 400-450 nm nur 35% und bei grünen LEDs mit 530 nm nur 25% Halbaminal **123** erhalten werden (Einträge 17 bis 20). Zuletzt wurde Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O **50** als Katalysator mit Mangandioxid als Additiv untersucht. Ähnlich zur Umsetzung mit Bengalrosa (**47**) und Mangandioxid wurde ein vollständiger Edukt-, als auch Chinolon-Umsatz mit einer guten Ausbeute des Halbaminals **123** von 48% und einer geringen Überoxidation hin zum Anthranilsäuredicarboxylat **124** von 9% festgestellt (Eintrag 21). Zusammengefasst ließ sich feststellen, dass die H₂O₂-Fänger DMTU, MnO₂, MnSO₄ und FeCl₃ die Oxidation von Halbaminal **123** zu Disäure **124** hemmen und somit geeignet sind, einen alternativen Syntheseweg zu Halbaminal **123** zu realisieren.

Tabelle 6: Einfluss von H₂O₂-Scavengern auf die Photooxygenierung von Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**).



#	Kat. (2 mol-%)	Additiv (1 Äq.)	λ (nm)	¹ H-NMR Ausbeute (121) / 122 / 123 / 124	rel. Verhältnis 123 : 124
1	49	-	a	0% / 0% / 35% / 52%	40 : 60

2	49	MnO ₂	a	42% / 29% / 2% / 2%	50 : 50
3	49	MnSO ₄	a	0% / 0% / 38% / 10%	79 : 21
4	49	DMTU	a	0% / 0% / 40% / 12%	81 : 19
5	49	-	b	31% / 42% / 9% / 0%	100 : 0
6	49	MnO ₂	b	0% / 0% / 35% / 5%	88 : 12
7	(47)	-	b	0% / 0% / 20% / 53%	28 : 72
8	(47)	DMTU	b	0% / 0% / 45% / 10%	82 : 18
9	(47)	MnO ₂	b	0% / 0% / 55% / 11%	84 : 16
10	(47)	MnO ₂	b	0% / 0% / 32% / 5%	86 : 14
	(1 mol-%)				
11	(47)	MnO ₂ (2 Äq.)	b	0% / 0% : 44% : 9%	83 : 17
12	(47)	MnSO ₄	b	0% / 0% / 35% / 7%	83 : 17
13	(47)	0.5 Äq. MnSO ₄	b	0% / 0% / 34% / 7%	83 : 17
14	(47)	2 Äq. MnSO ₄	b	0% / 0% / 25% / 6%	81 : 19
15	(47)	FeCl ₃	b	0% / 35% / 35% / 0%	100 : 0
16	(47)	FeCl ₃ (24 h)	b	0% / 0% / 52% / 16%	76 : 24
17	(48)	-	a	0% / 0% / 22% / 49%	31 : 69
18	(48)	MnO ₂	a	0% / 2% / 35% / 5%	88 : 12
19	(48)	-	b	0% / 13% / 31% / 21%	59 : 41
20	(48)	MnO ₂	b	0% / 4% / 25% / 4%	86 : 14
21	50	MnO ₂	a	0% / 0% / 48% / 9%	84 / 16

Alle Reaktionen wurden im 50 µmol-Maßstab unter O₂-Atmosphäre durchgeführt. Ausbeuteberechnung erfolgte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie gegen 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard mit Grundlinien-getrennten Signalen. [a] 400-450 nm, [b] 530 nm

3.1.7 Einfluss verschiedener H₂O₂-Abfangreagenzien auf die Photooxygenierung von Chinolon **140**

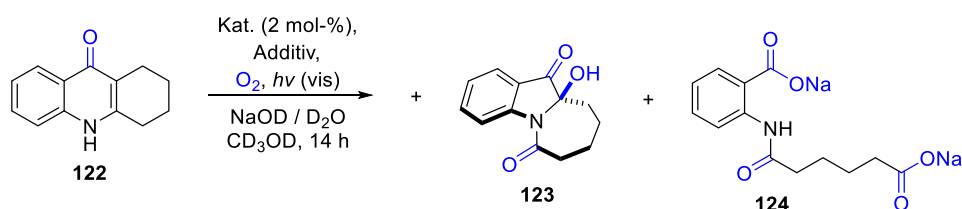
Die Ergebnisse in diesem Kapitel wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. M. BRASHOLZ und B.Sc. FELIX LORENZ erzielt.

Zur weiteren Untersuchung des Reaktionsmechanismus wurde der Einfluss verschiedener Scavenger untersucht. Hierbei lag die Fokussierung auf der Umsetzung des Chinolon-Intermediates **122** zu Halbaminal **123** und der weiteren Reaktion hin zu Dicarboxylat **124**. Hierzu wurde zum isolierten Chinolon **122** und einem Sensibilisator das Additiv hinzugegeben und

unter basischen Bedingungen für 14 Stunden mit einer geeigneten Lichtquelle bestrahlt (Tabelle 7).

Ohne Zugabe eines Additivs fand bei der Bestrahlung mit 1,8-HOAQ **49** eine vollständige Umsetzung des Eduktes **122** statt und es ergab sich ein Verhältnis der beiden Produkte **123** und **124** von ca. 2 : 1 (Eintrag 1). Die Zugabe von Tiron (Brenzcatechin-3,5-disulfonsäure Dinatriumsalz) als Superoxid-Scavenger ergab ebenfalls einen vollständigen Edukt-Umsatz und veränderte das Verhältnis der beiden Produkte leicht in Richtung des Dicarboxylates **124** (Eintrag 2). Der physikalische Singulett-Sauerstoff-Quencher Natriumazid hemmte die Umsetzung von Chinolon **122** erheblich und ergab ein Verhältnis der beteiligten Verbindungen von 58 : 25 : 17 (Eintrag 3). Trolox (6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbonsäure) als Peroxylradikalfänger erlaubte einen vollständigen Umsatz des Eduktes **122** und verbesserte das Verhältnis der beiden Produkte zu Gunsten des Halbaminals **123** im Vergleich zur Umsetzung ohne Additiv um ca. 17% (Eintrag 4). Natriumpyruvat als H₂O₂-Scavenger steigerte das Verhältnis noch einmal zu Gunsten des Halbaminals **123** um 8% (Eintrag 5). Die Nutzung von DMTU als H₂O₂ und Peroxylradikalfänger verhinderte die Überoxidation nahezu vollständig und ergab ein Produkt-Verhältnis von 95 : 5. Dies entspricht einer Verbesserung des Verhältnisses im Vergleich zur Oxygenierung ohne Additiv um etwa 30% (Eintrag 6). Umsetzung des Eduktes mit Bengalrosa (**47**) ohne Additiv ergab einen vollständigen Umsatz und ein Produktverhältnis von ca. 1 : 3 (Eintrag 7). Zugabe von Natriumazid hemmte analog zum 1,8-HOAQ **49** die vollständige Umsetzung des Eduktes **122** und ergab ein ähnliches Verhältnis von 54 : 33 : 13 (Eintrag 8). Da das erhaltene Produktverhältnis bei der Verwendung von 1,8-HOAQ **49** mit DMTU ausgesprochen gut war, wurde es nun bei Bengalrosa (**47**) erneut angewandt und erreichte eine deutliche Verbesserung der Produktverhältnisse von 3 : 2, was einer Steigerung um ca. 30% entspricht (Eintrag 9).

Tabelle 7: Einfluss verschiedener Additive auf die Photooxygenierung von Chinolon **122**.



#	Sensibilisator (2 mol-%)	λ_{ex} (nm)	Additiv (1 Äq.)	rel. Verhältnisse 122 : 123 : 124
---	-----------------------------	-------------------------------	--------------------	--------------------------------------

1	1,8-HOAQ 49	400-450	-	0 : 65 : 35
2	1,8-HOAQ 49	400-450	Tiron·H ₂ O	0 : 61 : 39
3	1,8-HOAQ 49	400-450	NaN ₃	58 : 25 : 17
4	1,8-HOAQ 49	400-450	Trolox	0 : 82 : 18
5	1,8-HOAQ 49	400-450	Natriumpyruvat	0 : 90 : 10
6	1,8-HOAQ 49	400-450	DMTU	0 : 95 : 0
7	Bengalrosa (47)	530	-	0 : 28 : 72
8	Bengalrosa (47)	530	NaN ₃	54 : 33 : 13
9	Bengalrosa (47)	530	DMTU	0 : 60 : 40

Alle Reaktionen wurden im 55 μmol -Maßstab unter O₂-Atmosphäre durchgeführt. Bestimmung der relativen Verhältnisse erfolgte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie ohne internen Standard mit Grundlinien-getrennten Signalen.

Eine Schlussfolgerung aus den Versuchen war, dass Superoxid offensichtlich keinen nennenswerten Einfluss auf den Reaktionsmechanismus aufweist. Weiterhin hemmte der ¹O₂-Quencher Natriumazid die Reaktion mit beiden Sensibilisatoren erheblich und somit wurde offenbar, dass Singulett-Sauerstoff einen essentiellen Bestandteil des Reaktionsmechanismus darstellen muss. Die Hinderung mittels eines ¹O₂-Quenchers wirkte sich deutlich nachteilig auf die Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute aus. Weiterhin wurde die Überoxidation nicht in einem größeren Rahmen positiv beeinflusst. Zusammengefasst fungiert Singulett-Sauerstoff, unabhängig vom verwendeten Photosensibilisator (1,8-HOAQ **49** oder Bengalrosa (**47**)), als die dominante Reaktive Sauerstoff-Spezies (ROS). Die H₂O₂-Fänger Natriumpyruvat und DMTU verlangsamten die Überoxidation vom Halbaminal **123** zur Disäure **124** bei beiden Sensibilisatoren in gleichem Maße. Die C-C-Bindungs-Spaltung und anschließende Überoxidation ohne Additive mittels 1,8-HOAQ **49** fiel mit einem Verhältnis von 0 : 65 : 35 deutlich geringer aus als bei Bengalrosa (**47**) mit 0 : 28 : 72. Infolgedessen konnte durch die Hinzugabe eines H₂O₂-Fängers bei der Verwendung von 1,8-HOAQ **49** ein deutlich besseres Produktverhältnis erhalten werden, als es bei der Verwendung von Bengalrosa (**47**) als Sensibilisator möglich wäre.

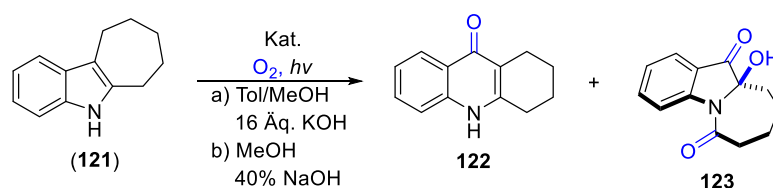
3.1.8 Photooxygenierung von Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**) in präparativem Maßstab

Zur Kontrolle ob die in kleinem Maßstab durchgeführten Experimente sich auf den präparativen Maßstab anwenden lassen, wurden die vielversprechendsten Additive in Reaktionsansätzen mit einem 250 µmol-Maßstab wiederholt (Tabelle 8).

Hierbei zeigte sich bei der optimierten Vorschrift für 1,8-HOAQ **49**, dass eine Zugabe der zuvor verwendeten H₂O₂-Fänger durchgängig zu einer Reduzierung der Ausbeute führte (Einträge 2-7). Besonders deutlich wurde dies bei Verwendung von Eisen(III)-chlorid als Additiv. Hierbei kam es zu einer Reduktion der erhaltenen Ausbeute um 44% (Eintrag 2). Der Wechsel zu Mangandioxid als Additiv führte zu einer Ausbeutesteigerung auf 36%, was aber dennoch eine Reduktion der Ausbeute, im Vergleich zur optimierten Vorschrift ohne Additiv, um ungefähr die Hälfte betrug (Eintrag 3). Ein Wechsel des Lösungsmittelgemisches aus Toluol/Methanol mit Kalilauge als Base zu reinem Methanol und Natronlauge als Base ergaben eine Steigerung der Halbaminal-Ausbeute auf 47% (Eintrag 4). Um zu untersuchen, ob eine Zugabe des Additivs zu verschiedenen Zeiten der Photooxygenierung einen positiven Einfluss auf die Halbaminal-Ausbeute aufweist, wurde gleichzeitig zur ersten, zweiten und dritten Katalysatorzugabe DMTU hinzugegeben. (Einträge 5-7). Die Zugabe des Additivs vor Beginn der Reaktion ergab die höchste Ausbeute mit 54%, während eine Zugabe nach 5 Stunden sowie 10 Stunden Reaktionszeit die Ausbeute auf 50%, bzw. 49% geringfügig verminderte. Ursache hierfür ist offenbar, dass ab Beginn der Photoreaktion die Überoxidation zum unerwünschten Anthranilsäuredicarboxylat **124** stattfindet. Zusätzlich wurde untersucht ob die Zugabe anderer Scavenger einen Einfluss auf die Ausbeute aufweist. Hierzu wurde Natriumpyruvat als H₂O₂-Scavenger und Natriumazid als Singulett-Sauerstoff-Scavenger verwendet. Bei beiden fand eine deutliche Verlangsamung der Reaktion und damit einhergehend eine unvollständige Umsetzung des Chinolons **122** statt und es wurde eine deutlich verminderte Ausbeute des Halbaminals **123** von 7%, bzw. 13% erhalten (Eintrag 8 und 9). Tiron als Superoxid-Scavenger reduzierte die Reaktionsgeschwindigkeit ebenfalls, allerdings konnte hiermit ein 50 : 50 Verhältnis der beiden Produkte erreicht und das Halbaminal **123** in einer Ausbeute von 24% synthetisiert werden (Eintrag 10). Als Peroxylradikal-Scavenger wurde Trolox verwendet. Hierbei fand eine fast vollständige Umsetzung des Chinolons **122** statt und das Halbaminal **123** wurde in 44% Ausbeute erhalten (Eintrag 11). Bei der Zugabe der Additive zur Photooxygenierung mittels Bengalrosa (**47**) zeigte sich, dass Mangandioxid sowohl im kleinem 0.05 M Maßstab, als auch im präparativen 0.25 M Maßstab die höchste Ausbeute von **123** mit 55%, bzw. 54% erzielte (Eintrag 12). Die

Verwendung von DMTU, TMTU, FeCl₃ sowie MnSO₄ als H₂O₂-Scavenger ergab zwar einen vollständigen Chinolon-Umsatz, reduzierte dennoch die Ausbeute des Halbaminals **123** (Einträge 13-17) teils erheblich. Zur Untersuchung ob eine geringere Menge an Base sinnvoll wäre, wurde beim Eisen(III)-chlorid die halbe Menge Natronlauge verwendet, hierbei reduzierte sich jedoch die Ausbeute von **123** um 9% (Eintrag 16). Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O **50** ergab im Zusammenspiel mit Mangandioxid analog zum kleinen Maßstab einen vollständigen Umsatz und eine Ausbeute des Halbaminals **123** von 50% (Eintrag 18).

Tabelle 8: Kontrolle großer Maßstab der Photooxygenierung von Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**).



#	RB	Sensibilisator (2 mol-%)	Zeit [h]	λ_{ex} [nm]	Additiv (1 Äq.)	Ausbeute 122 / 123 [%]
1	a	49	3 x 5	400-450	-	0 / 65
2	a	49	3 x 5	400-450	FeCl ₃	0 / 21
3	a	49	3 x 5	400-450	MnO ₂	0 / 36
4	b	49	3 x 5	400-450	MnO ₂	0 / 47
5	a	49	3 x 5	400-450	DMTU (1. Portion)	8 / 54
6	a	49	3 x 5	400-450	DMTU (2. Portion)	11 / 50
7	a	49	3 x 5	400-450	DMTU (3. Portion)	17 / 49
8	a	49	3 x 5	400-450	Natriumpyruvat	33 / 7 c
9	a	49	3 x 5	400-450	NaN ₃	36 / 13 c
10	a	49	3 x 5	400-450	Tiron	23 / 24
11	a	49	3 x 5	400-450	Trolox	3 / 44
12	b	(47)	14	530	MnO ₂	0 / 54
13	b	(47)	14	530	DMTU	0 / 28
14	b	(47)	14	530	TMTU	0 / 47
15	b	(47)	14	530	FeCl ₃	0 / 49
16	b	(47)	14	530	FeCl ₃ (6 Äq. NaOH)	0 / 40
17	b	(47)	14	530	MnSO ₄ -Hydrat	0 / 41
18	b	50	14	460	MnO ₂	0 / 50

Alle Reaktionen wurden im 250 μmol -Maßstab unter O_2 -Atmosphäre durchgeführt. Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. RB = Reaktionsbedingungen: [a] Toluol/Methanol 3.5:5, Äq. KOH (1 M, 16 Äq.) [b] Methanol, 40% NaOH (12 Äq.). [c] Ausbeuteberechnung erfolgte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie gegen 1,2-Dibrommethan als internem Standard mit Grundlinien-getrennten Signalen.

Singulett-Sauerstoff stellt in der vorliegenden Photooxygenierung offenbar die dominante ROS dar und die Überoxidation zur Disäure verläuft nachweislich über *in-situ* gebildetes H_2O_2 . 1,8-HOAQ **49** ist ein $^1\text{O}_2$ -Sensibilisator, kann aber auch als Radikal-initiiierender oder Elektronentransfer-Katalysator fungieren. Bei der Reaktion vom Chinolon zum Halbaminal treten bei dieser Teilreaktion bei Verwendung von 1,8-HOAQ **49** neben dem Singulett-Sauerstoff scheinbar auch andere ROS, wie z.B. H_2O_2 und Superoxid auf. Verwendung von ROS-Scavengern zur Reduzierung des gebildeten H_2O_2 verlangsamen damit auch die gewünschte Reaktion vom Edukt zum Halbaminal. Dies ist offenbar die Ursache weshalb es schwer fällt den Chinolon-Umsatz zu maximieren und gleichzeitig die Überoxidation zu minimieren. Bengalrosa (**47**) hingegen ist vorwiegend ein Singulett-Sauerstoff-Sensibilisator. Aufgrund dieser Eigenschaft lässt sich die Reaktion vom Chinolon zum Halbaminal unter Einsatz von H_2O_2 - und ROO^\bullet -Fängern, zur Minimierung der unerwünschten Nebenreaktion, gut steuern und ist prädestiniert dafür weiter optimiert zu werden.

3.1.9 Optimierung der Reaktion mit Bengalrosa (**47**) und Mangandioxid

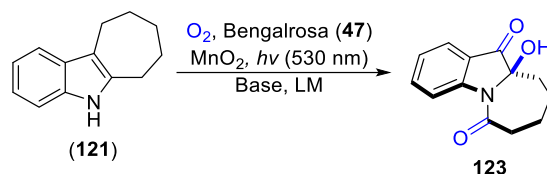
Als Ausgangsbedingungen wurde der Eintrag 12 aus Tabelle 8 auf Seite 52 übernommen. Zur Optimierung der Photooxygenierung mit Bengalrosa (**47**) wurden verschiedene Mengen des Mangandioxid-Additives, als auch der verwendeten Base getestet sowie Toluol als sekundäres Lösungsmittel hinzugegeben (Tabelle 9).

Der Einsatz von 2 mol-% Bengalrosa (**47**), 1 Äquivalent Mangandioxid und 12 Äquivalenten 40%iger Natronlauge in Methanol als Lösungsmittel ergab eine Ausbeute des Halbaminals **123** von 54% (Eintrag 1). Eine Verringerung der Reaktionszeit führte zwar ebenfalls zu einem vollständigem Chinolon-Umsatz, jedoch reduzierte sich die Ausbeute von **123** auf 51% (Eintrag 2). Bei Reduzierung der Basen und/oder Additivmenge verringerte sich die Ausbeute des Produktes **123** um 3-9% (Eintrag 3–6). Da bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen für die AAV 5 festgestellt wurde, dass die Zugabe von Toluol als sekundäres Lösungsmittel für eine gute Ausbeute notwendig war, wurde dieses testweise hinzugegeben.

Hierbei reduzierte sich jedoch die Ausbeute von **123** um 9% (Eintrag 7). Der Umstieg von Natron- auf Kalilauge mit Toluol als Cosolvens brachte nur eine geringfügige Änderung der Ausbeute von **123** von 1% im Vergleich zum Eintrag 7 mit sich (Eintrag 8). Diese Versuchsreihe zeigte auf, dass die Zugabe eines Äquivalents des Additivs die optimale Menge zur Verminderung der Überoxidation mittels Bengalrosa (**47**) als Photosensibilisator darstellt. Mit 54% Ausbeute des Halbaminals **123** lieferte diese zwar eine geringere Ausbeute als die AAV 5 mit 65%, jedoch ist diese Vorschrift deutlich eleganter, da keine zweite und dritte Hinzugabe des Sensibilisators erforderlich ist.

Die optimierte Versuchsvorschrift wurde in die allgemeinen Arbeitsvorschriften übernommen (AAV 6).

Tabelle 9: Optimierung der Photooxygenierung von Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**) mit Bengalrosa (**47**) und Mangandioxid.

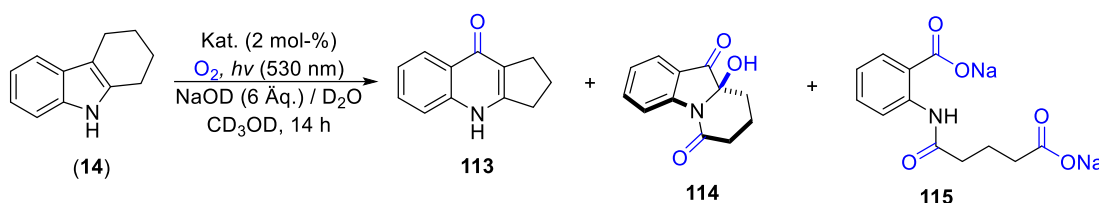


#	Lösungsmittel	MnO ₂ [Äq]	NaOH ^a [Äq.]	Zeit [h]	Halbamineral [%]
1	MeOH	1	12	14	54
2	MeOH	1	12	10	51
3	MeOH	1	6	14	45
4	MeOH	0.5	6	14	49
5	MeOH	0.5	12	14	52
6	MeOH	2	12	14	45
7	Tol/MeOH	1	12	14	45
8	Tol/MeOH	1	16 ^b	14	46

Alle Reaktionen wurden im 250 µmol-Maßstab unter O₂-Atmosphäre durchgeführt. Lichtquelle war ein LED Reaktor mit grünen LEDs von einer Wellenlänge von 530 nm. Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. [a] 40% NaOH, [b] 1 M KOH.

3.1.10 Katalysatorscreening für die Umsetzung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**)

Als nächstes sollte untersucht werden, ob eine Übertragung der allgemeinen Vorschriften AAV 5 und AAV 6 auf das 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) möglich ist. Hierzu wurde zunächst das 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) mit verschiedenen Sensibilisatoren in deuterierten Methanol unter basischen Bedingungen für 14 Stunden mit grünen LEDs mit einer Wellenlänge von 530 nm bestrahlt (Tabelle 10).

 Tabelle 10: Katalysatorscreening von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**).


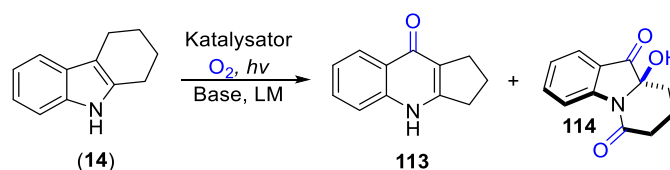
#	Kat. (2 mol-%)	NMR Ausbeute [%] (14) / 113 / 114 / 115	rel. Verhältnis 114 : 115
1	1,8-HOAQ 49	54% / 41% / 0% / 5%	0 : 100
2	Bengalrosa (47)	0% / 0% / 0% / 66%	0 : 100
3	Bengalrosa (47) + 1 Äq. DMTU	0% / 0% / 0% / 49%	0 : 100

Da bekannt war, dass 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) dem Photooxygenierungsprozess deutlich schneller unterläuft, wurde es in einem ersten Versuch zusammen mit 1,8-HOAQ **49** bei einer Wellenlänge von 530 nm bestrahlt. Hierbei erfolgte ein unvollständiger Umsatz des Eduktes **14** und es wurde lediglich eine Ausbeute des Chinolons **113** von 41% sowie 5% der Disäure **115** erhalten. Halbaminal **114** konnte nicht detektiert werden (Eintrag 1). Die Umsetzung mit Bengalrosa (**47**) ergab sowohl eine vollständige Umsetzung von Edukt **14**, als auch von Chinolon **113** und von Halbaminal **114**, sodass nur Disäure **115** in einer Ausbeute von 66% erhalten wurde (Eintrag 2). Die Zugabe einer äquimolaren Menge an DMTU als H₂O₂-Scavenger zum Bengalrosa (**47**) verringerte die Überoxidation. Hierbei konnte jedoch nur Disäure **115** in einer Ausbeute von 49% detektiert werden. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wurde die Photooxygenierung im 50 µmol-Maßstab nicht weiter untersucht und es wurde auf einen präparativen Maßstab umgestellt.

3.1.11 Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen auf das 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**)

Da die Optimierung der Photooxygenierungsreaktion von Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**) gute Ausbeuten ermöglichte, wurde die AAV 5 und AAV 6 auf 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) übertragen und die entsprechenden Versuchsreihen durchgeführt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Optimierungsversuch für die Photooxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) mittels der AAV 5 und AAV 6.



#	Tol (ml)	MeOH (mL)	Sensibilisator [Äq.]	KOH [Äq.]/[M]	Zeit [h]	Chinolone [%]	Halbaminale [%]
1	1	2	0.02 ^a	4 / 1	5	24	27
2	3.5	5	2 x 0.02 ^a	16 / 1	5+5	22	20
3	3.5	5	2 x 0.02 ^a	16 / 1	8+8	12	17
4	3.5	5	3 x 0.02 ^a	16 / 1	5+5+5	-	17
5	3.5	5	0.04 ^a	16 / 1	13	41	5
6	-	5	0.02 ^b	12 ^c	13	-	21

Alle Reaktionen wurden im 250- μmol Maßstab unter O_2 -Atmosphäre durchgeführt. Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung. [a] 1,8-HOAQ **49**, Lichtquelle: Dulux Blue 2x18 W Fluoreszenzlampe mit 400-450 nm, [b] Bengalrosa (**47**), Mangandioxid (1 Äq.), Lichtquelle: grüne LED mit 530 nm, [c] NaOH (40%, 12 Äq.).

Die Versuchsreihe wurde im 250 μmol -Maßstab durchgeführt und bei allen Versuchen erfolgte ein vollständiger Edukt-Umsatz. Unter Eintrag 1 ist die in Tabelle 2 auf Seite 35 optimierte Ausbeute als Vergleichswert gelistet. Unter Einsatz der AAV 5 mit einer zweifachen Zugabe von 2-mol-% des Sensibilisators **49** und einer Gesamtbestrahlungsdauer von 10 Stunden wurde jeweils eine Ausbeute von 20% des Chinolons **113** und 22% Halbaminale **114** erhalten (Eintrag 2). Verlängerung der Bestrahlungszeiten auf 2 x 8 Stunden ergab eine Ausbeute von 12% des Chinolons **113** und 17% des Halbaminale **114** (Eintrag 3). Erhöhung der Sensibilisatorzugaben auf 3 x 2 mol-% mit einer Gesamtbestrahlungsdauer von 15 Stunden ergab einen vollständigen Chinolon-Umsatz und eine Ausbeute des Halbaminale **114**

von 17% (Eintrag 4). Der Einsatz von 4 mol-% des Sensibilisators verringerte die Umsetzung des Chinolons deutlich und es konnte nach 13 h bei einer Ausbeute des Chinolons **113** von 41% nur 5% des Halbaminals **114** erhalten werden. Eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit hätte aufgrund des verbrauchten Sensibilisators nur zu einer weiteren Verringerung der Halbaminal-Ausbeute geführt (Eintrag 5). Die Anwendung der AAV 6 mit Bengalrosa (**47**) und Mangandioxid wurde nach vollständigem Chinolon-Umsatz nach 13 Stunden abgebrochen und ergab eine Ausbeute des Halbaminals **114** von 21%. In dieser Versuchsreihe zeigte sich, dass die mit der höheren Ringspannung des aliphatischen Ringsystems eingehende erhöhte Reaktivität offenbar so hoch ist, dass eine Verbesserung der Ausbeute nicht möglich war und diese im Vergleich zur bereits erhaltenen Ausbeute abfiel.

3.1.12 Untersuchung des Reaktionsverlaufs mittels *in situ* ¹H-NMR-Spektroskopie

Nach der Optimierung der Photooxygenierungsreaktionen sollte unter Einsatz der Reaktionsbedingungen der AAV 5 nun der Einfluss der Größe des aliphatischen Ringsystems untersucht werden. Hierzu wurden die Chinolon-Intermediate der folgenden Ringgrößen zuerst dargestellt, mittels *in situ*-¹H-NMR-Spektroskopie photooxygeniert und anschließend ausgewertet: 5-Ring-Derivat **113**, 6-Ring-Derivat **122** und 7-Ring-Derivat **126**. In der experimentellen Anordnung wurden in drei NMR-Röhrchen die jeweiligen Chinolone (7.77 µmol) und 1,8-HOAQ (**49**, 2-mol%) in einer D₂O / NaOD (4 Äq.) in CD₃OD Lösung gelöst und der überstehende Gasraum mit Sauerstoff gespült. Direkt im Anschluss erfolgte die Bestrahlung innerhalb eines 250 MHz NMR-Spektrometers mit Hilfe einer blauen Laserdiode (445 nm, 500 mA, 550-600 mW, Nichia NDB7875, verbunden mit einem Glasfaserkabel als Lichtwellenleiter: 10 m multimode fibre, 0.39 NA, high OH, 1000 µm Kerndurchmesser, ThorLabs FT1000UMT) (Versuchsaufbau siehe Abbildung 7).^[262] Der identische Versuchsaufbau wurde bereits in einem Experiment von SCHULZ *et al.* beschrieben.^[263]

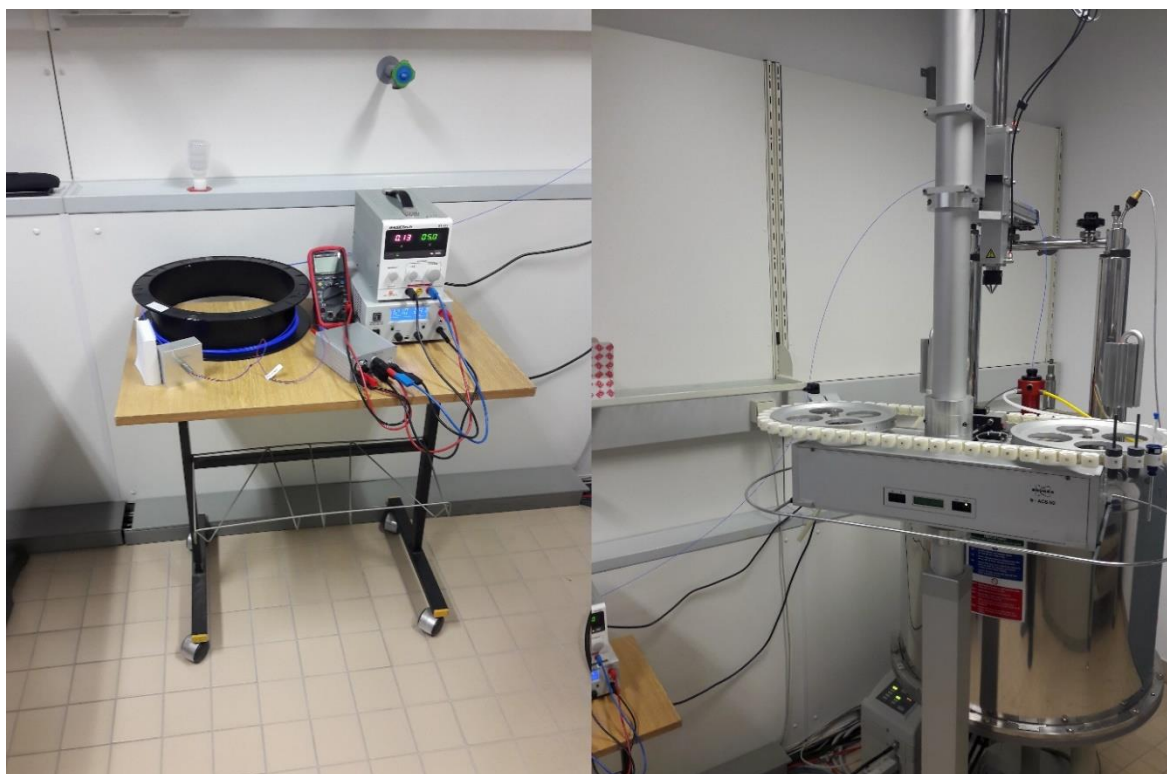


Abbildung 7: Versuchsaufbau bestehend aus Laserdiode, Glasfaserkabel und NMR-Spektrometer.

In Abbildung 8 ist die zeitabhängige Verfolgung der Photooxygenierung von 5-Ring-Chinolon **113** mittels der *in situ*- ^1H -NMR-Spektroskopie dargestellt. Wie man erkennen kann, war eine Unterscheidung der Verbindungen anhand ihrer Signale im aromatischen Bereich des Spektrums gut möglich. Zur Bestimmung der Umsätze wurde in 5 bzw. 10 min Abständen ^1H -NMR-Spektren aufgenommen.

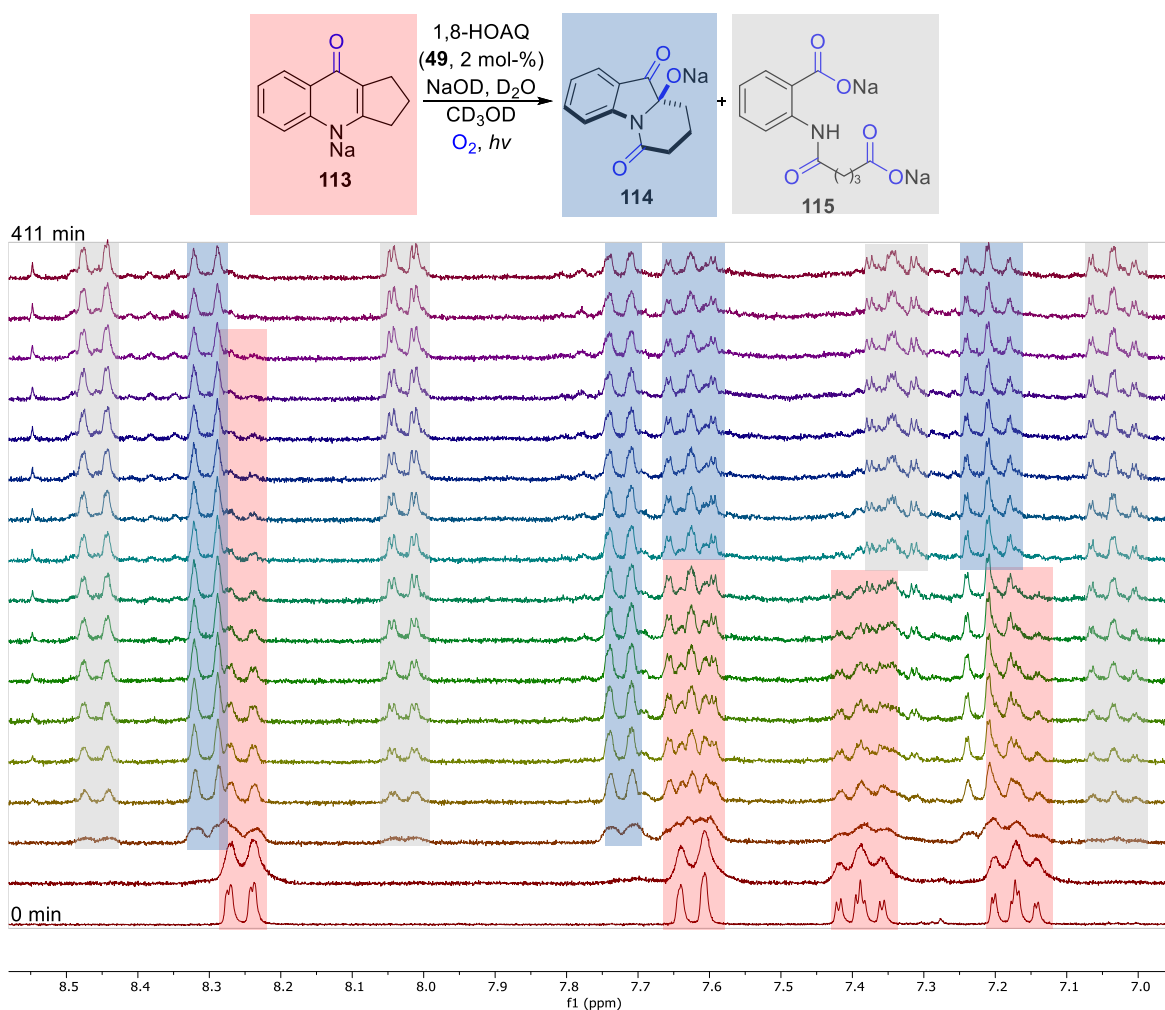


Abbildung 8: Zeitliche Verfolgung des Reaktionsfortschritts mittels Photo-¹H-NMR vom 5-Ring-Chinolon **113**.

In Abbildung 9 sind analog die zeitabhängige Verfolgung der Photooxygenierungen von 6-Ring-Chinolon **122** sowie 7-Ring-Chinolon **126** dargestellt. Wie man erkennen kann, war hier ebenfalls eine Unterscheidung der Verbindungen anhand ihrer Signale im aromatischen Bereich des Spektrums gut möglich. Zur Bestimmung der Umsätze wurde in 5 bzw. 10 min Abständen ¹H-NMRSpektren aufgenommen.

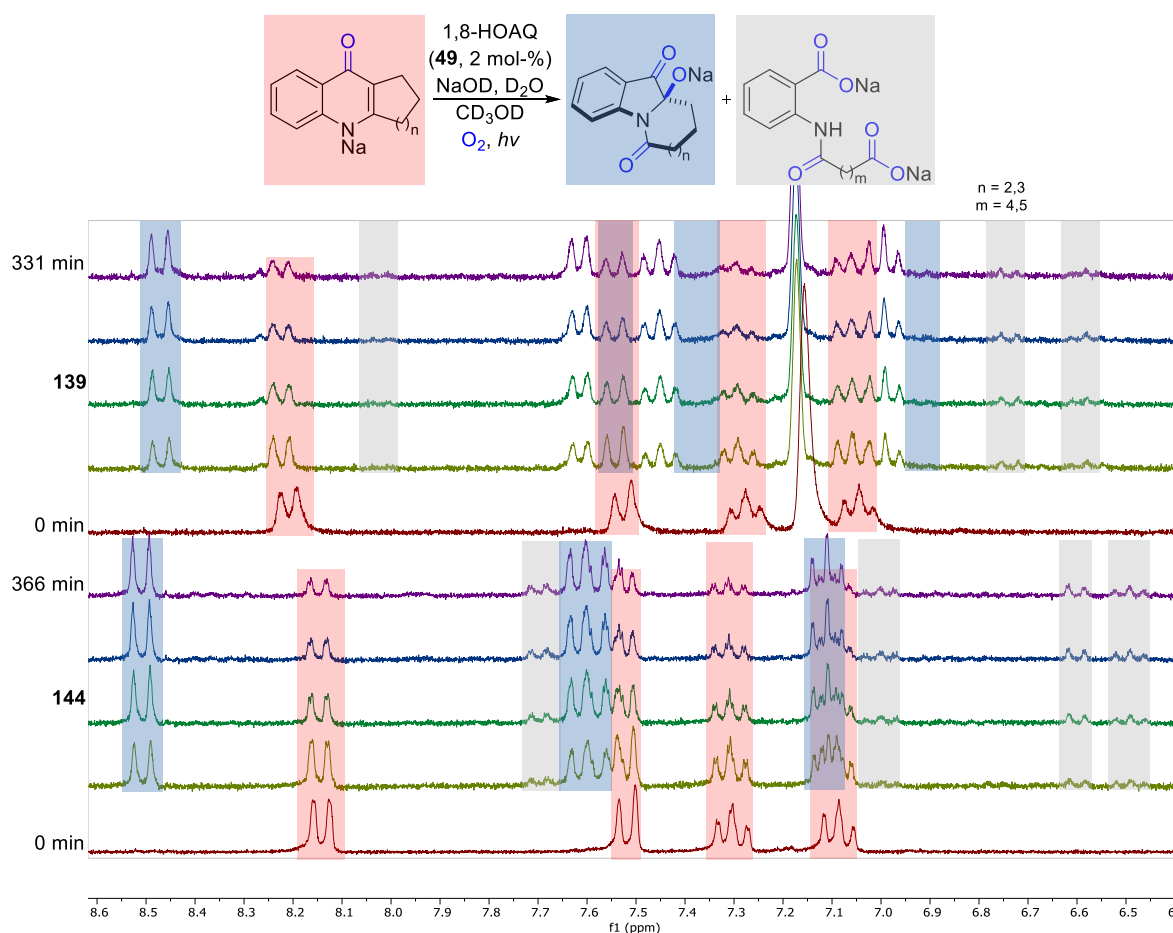


Abbildung 9: Zeitliche Verfolgung des Reaktionsfortschritts mittels Photo- ^1H -NMR vom 6-Ring-Chinolon **122** und 7-Ring-Chinolon **126**.

5-Ring-Chinolon **113** wurde nach 16 min bereits zu 56 %, nach 330 min zu 93% und nach 411 min zu 95% umgesetzt. Das 6-Ring-Halbaminal **114** wurde zu Beginn sehr schnell gebildet und nahezu gleichzeitig weiter zum Dicarboxylat **115** umgewandelt. Die höchste Umsetzung zum Halbaminal **114** wurde nach ca. 51 min mit einer Ausbeute von 49% erreicht. Die weitere Bestrahlung des Reaktionsgemisches resultierte, aufgrund der bereits weit fortgeschrittenen Umsetzung des Chinolons **113** hin zum Halbaminal **114** und der damit einhergehenden kontinuierlich steigenden Dicarboxylatbildung nach 411 min, zu einer signifikant geringeren Ausbeute des Halbaminals von 33%. Die Überoxidation hin zum Dicarboxylat **115** führte dazu, dass nach 195 min mit 45% bereits mehr Dicarboxylat **115** als Halbaminal **114** in der Lösung vorhanden war und nach 411 min wurden 62% Dicarboxylat **115** detektiert. Bei entsprechend langer Bestrahlungszeit, würde das Halbaminal **114** aufgrund ungenügender Stabilität gegenüber der Überoxidation unter den gegebenen Experimentalbedingungen vollständig zum Dicarboxylat **115** umgesetzt werden. Als eine Konsequenz aus der Überoxidation zum Dicarboxylat **115** konnte somit, trotz des sehr guten Chinolon-Umsatzes,

nur eine relativ geringe Ausbeute des gewünschten cyclischen Produktes **114** in den präparativen Experimenten beobachtet werden, da eine Überoxidation zur Verbindung **115** nur durch die Einhaltung exakter Reaktionszeiten kontrollierbar war. Die hier gemessene mögliche Maximalausbeute wurde zwar in den präparativen Experimenten mit einer Ausbeute von 27% nicht annähernd erreicht, bestätigt dennoch hinreichend den Zeit-Umsatz-Verlauf. Mit der Zeit-Umsatz-Messung ist also ersichtlich, dass es beim 6-Ring-Halbaminal **114** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen essentiell für eine akzeptable Ausbeute ist, die genauen Reaktionszeiten einzuhalten, da das gewünschte Produkt **114** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen sehr schnell zum Dicarboxylat **115** überoxygeniert wird.

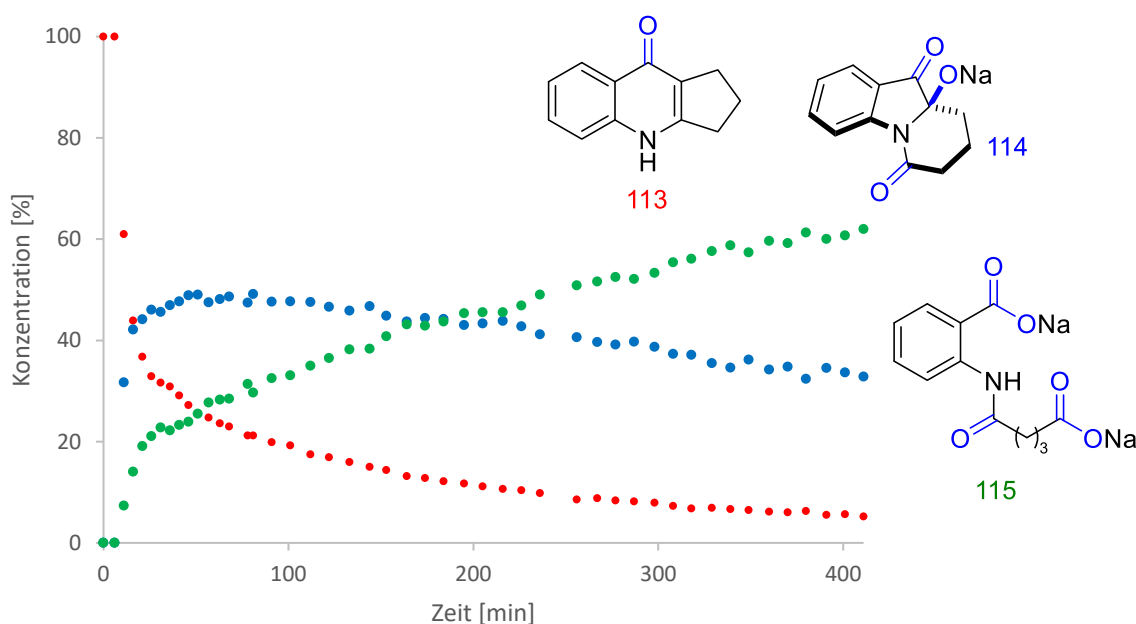


Abbildung 10: Zeit-Umsatzkurve von Chinolon **113**. Ermittlung der Konzentration erfolgte durch *in situ*-¹H-NMR-Spektroskopie.

Bei der Photooxygenierung des 6-Ring-Chinolons **122** wurde dieses nach 83 min zu 50% und nach ca. 330 min zu nahezu 70% umgesetzt (Abbildung 11). Die Umsetzung des Chinolons **122** verlief im Vergleich zum 5-Ring-Chinolon **113** somit deutlich langsamer. Wie bei der Photooxygenierung des 5-Ring-Chinolons **113** bildete sich Halbaminale **123** gleich zu Beginn der Bestrahlung sehr schnell. Bei fortschreitender Bestrahlungszeit verlangsamte sich die Bildung des Halbaminals **123** aufgrund des bereits zu einem großen Teil umgesetzten Substrats **122**. Anzumerken ist hierbei, dass es im gesamten gemessenen Zeitbereich nicht zu einer höheren Dicarboxylatbildung als Halbaminalebildung kam. Somit konnten bereits nach 52 min über 39% und nach 331 min 62% Umsetzung zum Halbaminale **123** fest-

gestellt werden. Die Überoxidation zum Dicarboxylat **124** erfolgte zwar ebenfalls von Beginn an, jedoch war diese im direkten Vergleich zur Photooxygenierung des Chinolons **113** deutlich langsamer und betrug nach 331 min lediglich 8%. Die abnehmende relative Substratkonzentration sowie der damit einhergehende geringer werdende Anstieg der Halbaminale-Ausbeute, führte im Verbund mit der geringen Überoxidation zum Dicarboxylat **124** zu einer Annäherung an das Ausbeutemaximum des Halbaminals **123**. Die zuletzt gemessene relative Ausbeute von 62% zeigt vergleichbare Ausbeuten mit der isolierten präparativen Ausbeute von 65% unter Verwendung der identischen Reaktionsbedingungen. Somit ist zu erwarten, dass diese mittels der gewählten Experimentalbedingungen nicht weiter optimierbar sind und somit ihr Maximum an Ausbeute des Halbaminals erreicht hat.

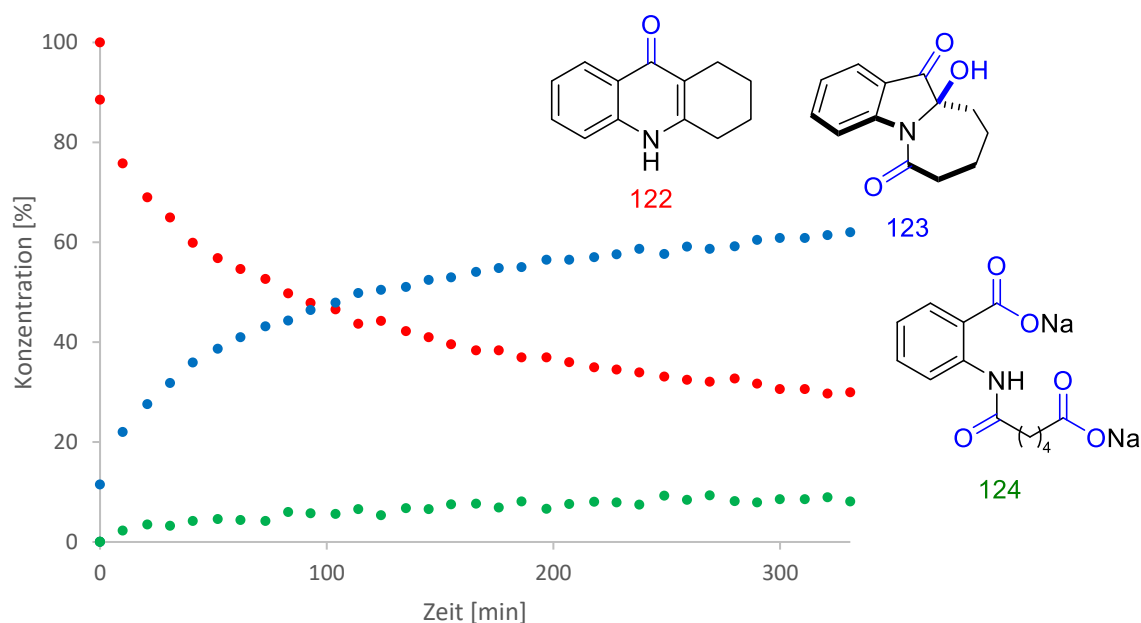


Abbildung 11: Zeit-Umsatzkurve von Chinolon **122**. Ermittlung der Konzentration erfolgte durch *in situ*-¹H-NMR-Spektroskopie.

7-Ring-Chinolon **126** wurde nach 78 min zu 51%, nach 334 min zu 76% und nach 366 min zu 78% umgesetzt (Abbildung 12). Ebenfalls analog zum 7-Ring-Halbaminale **123** verlief die Bildung des 8-Ring-Halbaminals **127** zu Anfang sehr schnell und nach 191 min wurden 50% und nach 366 min wurde ein Umsatz von 59% erhalten. Die Überoxidation zum Dicarboxylat **128** fand ebenfalls von Beginn an statt und erreichte nach 366 min mit 20% Umsatz ihren Höhepunkt.

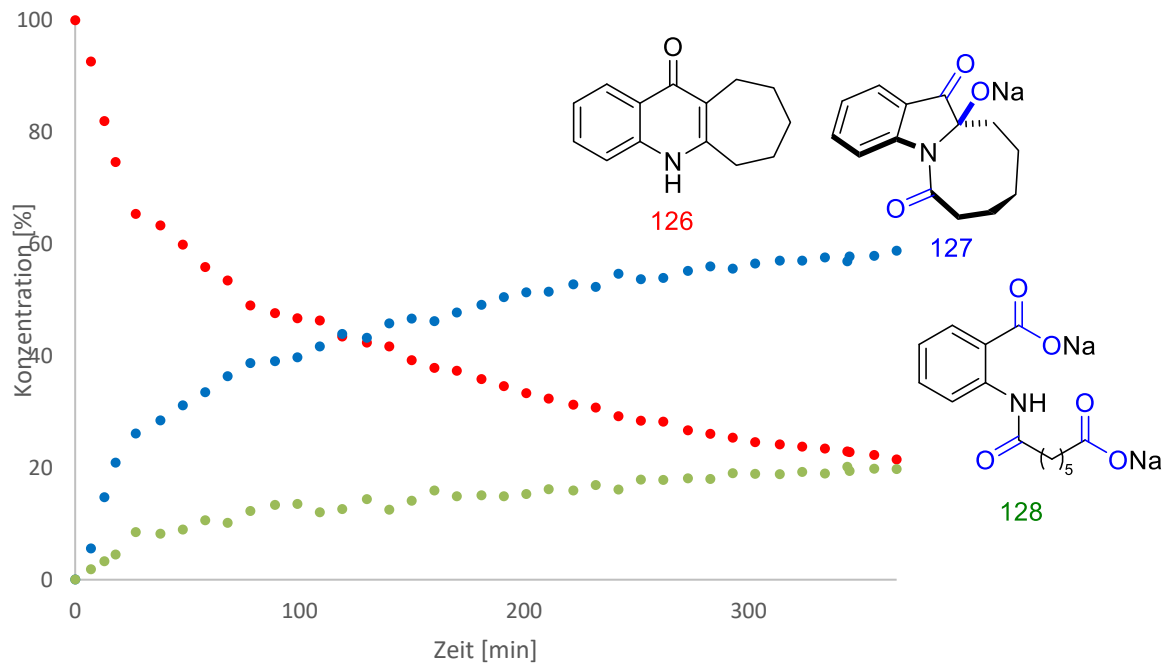


Abbildung 12: Zeit-Umsatzkurve von 7-Ring-Chinolon **126**. Ermittlung der Konzentration erfolgte durch *in situ*-¹H-NMR-Spektroskopie.

Beim direkten Vergleich der Umsetzung der Chinolone in Abbildung 13 fällt auf, dass das 5-Ring-Chinolon **113** zu Beginn den schnellsten Umsatz aufweist, gefolgt vom 7-Ring-Chinolon **126** und abschließend dem 6-Ring-Chinolon **122**.

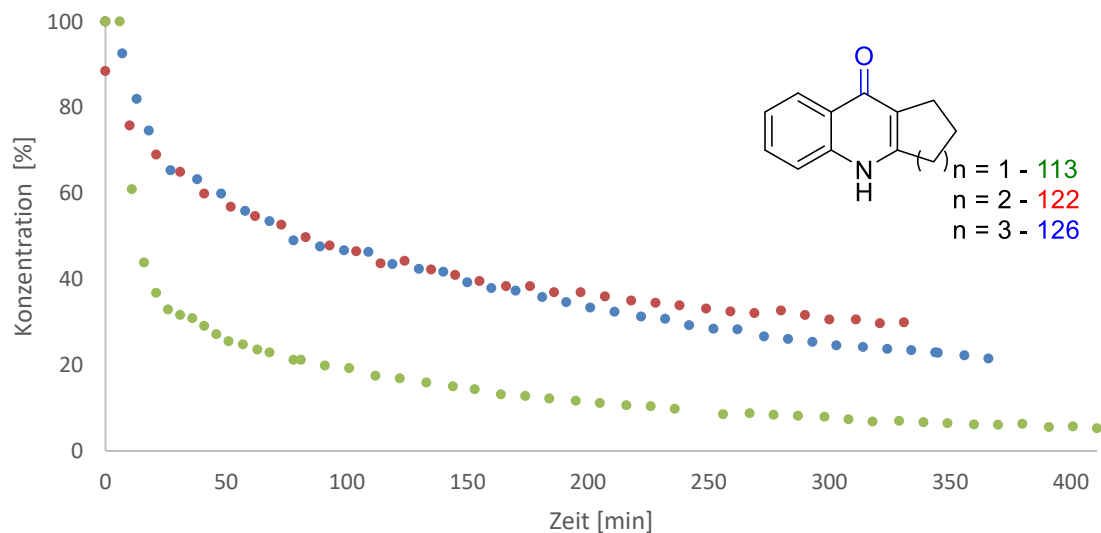


Abbildung 13: Zeit-Umsatzkurve der mittels *in situ*-¹H-NMR-Spektroskopie ermittelten relativen Verhältnisse der Chinolone **113**, **122** und **126**.

Allen drei Substraten ist gemein, dass es nach anfänglich hohem Umsatz bei fortschreitendem Reaktionsverlauf, aufgrund der abnehmenden Substratkonzentration, zu einer Angleichung der Reaktionsgeschwindigkeiten kam. Um genaue Aussagen treffen zu können, wurde daher die relative Reaktionsgeschwindigkeit berechnet. Diese wird definiert als Abnahme der Konzentration eines Ausgangsstoffes pro Zeiteinheit (Gleichung 1):

$$v = \frac{\Delta c}{\Delta t} = \frac{c_2 - c_1}{t_2 - t_1} \quad \text{Gleichung 1}$$

Alle $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Messreihen wurden mit einer anfänglichen Substratkonzentration von $c_0 = 17.27 \mu\text{mol/L}$ sowie bei gleicher Temperatur durchgeführt. Für die ersten ~ 30 min der Messreihen lassen sich folgende relativen Reaktionsgeschwindigkeiten bei $c_0 = c_1 = 17.27 \mu\text{mol/L}$ ermitteln (Tabelle 12).

Tabelle 12: Verwendete Daten für die Berechnung der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten v am Anfang der Messreihen.

c_n (#)	c_1 [$\mu\text{mol/L}$]	c_2 [$\mu\text{mol/L}$]	t_1 [min]	t_2 [min]	Δt [sek]	v [$\mu\text{mol/Ls}$]
5 (113)	17,27	5.33 (30.86%)	0	30	1800	-0.006633
6 (122)	17,27	11.21 (64.93%)	0	31	1860	-0.003255
7 (126)	17,27	11.29 (65.36%)	0	27	1620	-0.003692

C_n = Ringgröße.

Für die Anfangszeit der Photooxygenierungen ergibt sich also ein deutlicher Unterschied in den relativen Reaktionsgeschwindigkeiten. Die Spaltung der C-C-Bindung stellt bei der Oxidation des 6-Ring- sowie 7-Ring-Chinolons **122** und **126** somit offenkundig den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar. Betrachtet man nun die Umsetzung der Chinolone und den daraus berechneten relativen Reaktionsgeschwindigkeiten im Zusammenhang mit der Ringspannung der involvierten Cycloalkane in Tabelle 13 wird ersichtlich, dass die geringe Ringspannung von ~ 0 kJ/mol pro CH_2 -Gruppe des aliphatischen Cyclohexan-Rings im 6-Ring-Chinolon **122** für die Stabilität der Verbindung und damit einhergehend für die geringste Umsatzgeschwindigkeit verantwortlich ist. Die höhere Ringspannung von 5.4 kJ/mol des Cyclopentans führt beim 5-Ring-Chinolon **113** zu einer deutlich schnelleren und höheren Umsetzung als beim 6-, bzw. 7-gliedrigen Pendant. Das Cycloheptan weist mit 3.8 kJ/mol

eine etwas geringere Ringspannung als das Cyclopentan auf, was sich in der Zeit-Umsatzkurve niederschlägt und einen Umsatz vom 6-Ring-Chinolon **122** zwischen dem 5-Ring-Chinolon **113** und dem 7-Ring-Chinolon **126** ergibt.

Tabelle 13: Ringspannung verschiedener Cycloalkane.^[264]

Ringgröße (c_n)	ΔH° Berechnet [kJ/mol]	ΔH° Gemessen [kJ/mol]	Gesamte Ringspannung [kJ/mol]	Spannung pro CH ₂ - Gruppe [kJ/mol]
5	-3295.2	-3322.4	27.2	5.4
6	-3954.0	-3954.4	0.4	~0
7	-4613.2	-4640.0	26.8	3.8
8	-5272.3	-5314.1	41.8	5.2

ΔH° = Verbrennungswärme. Zeigt das Vorhandensein von Ringspannungen auf.

Bei Betrachtung der Umsetzungen hin zu den Halbaminalen in Abbildung 14 und der Überoxidation hin zu den Dicarboxylaten in Abbildung 15 fällt auf, dass die Ringspannung der involvierten Cycloalkane offenbar nicht alleine für eine Erklärung der Ergebnisse herangezogen werden kann, da hier andere Einflussfaktoren eine größere Bedeutung haben.

Das 6-Ring-Halbaminal **114** wurde zu Beginn am schnellsten gebildet und sofort in einem erheblichen Maße zu Dicarboxylat **115** überoxygeniert, sodass der Umsatz deutlich mit steigender Messzeit fiel. Zwar wurden die 7- und 8-Ring-Halbaminale **123** und **127** ebenfalls überoxygeniert, dies erfolgte jedoch deutlich langsamer und es folgte im weiteren Reaktionsverlauf konstant eine Steigerung des Umsatzes des Halbaminals. Eine mögliche Erklärung für die deutlich höhere Überoxidationsstabilität der 7- und 8-Ring-Halbaminale **123** und **127** gegenüber dem 6-Ring-Halbaminal **114** stellen die gebildeten C-O Bindungen dar. Diese weisen einen erheblichen Einfluss auf die Stabilität der aliphatischen Ringsysteme auf. Durch die elektronenziehende Wirkung der Carbonylgruppe kommt es beim 6-Ring-Halbaminal **114** zu einer Erhöhung der Ringspannung und damit einhergehend zu einer Destabilisierung der Verbindung. Diese wird somit leichter aufgebrochen und oxygeniert. Bei den größeren aliphatischen Ringsystemen hingegen kommt es zu einer Verringerung der Ringspannung und damit zu einer Stabilisierung der Verbindungen gegenüber der oxidativen C-C-Spaltung. Hier sei noch zu erwähnen, dass die Ringspannung des 7-Ringes geringer ist als beim 8-Ring, was sich in einem höheren Umsatz des Halbaminals **123** und einer geringeren Überoxidation zum Dicarboxylat **124** widerspiegelt.

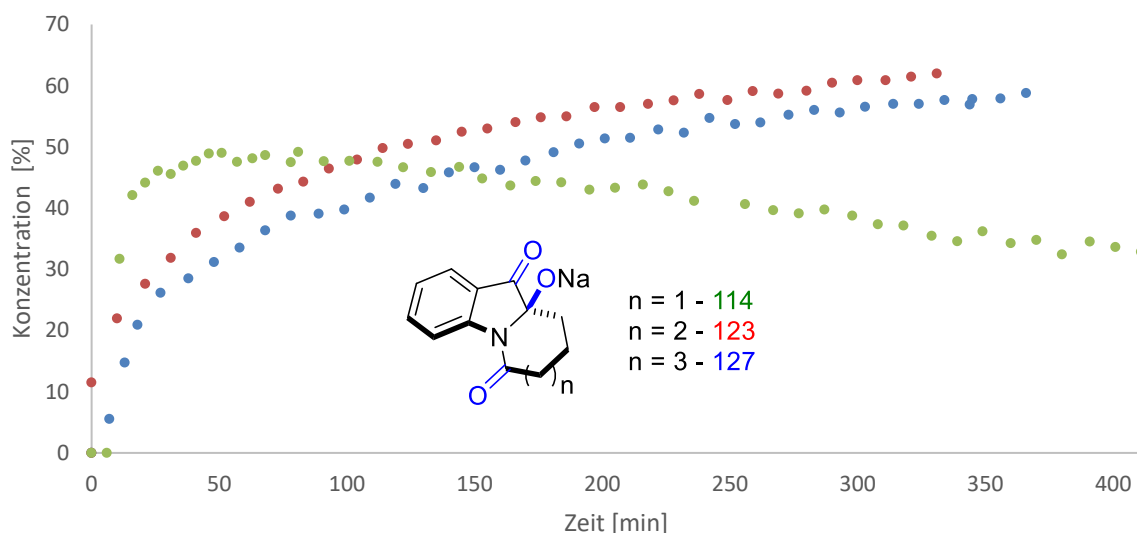


Abbildung 14: Zeit-Umsatzkurven der mittels *in situ* ^1H -NMR-Spektroskopie ermittelten relativen Verhältnisse der Halbaminale **114**, **123** und **127**.

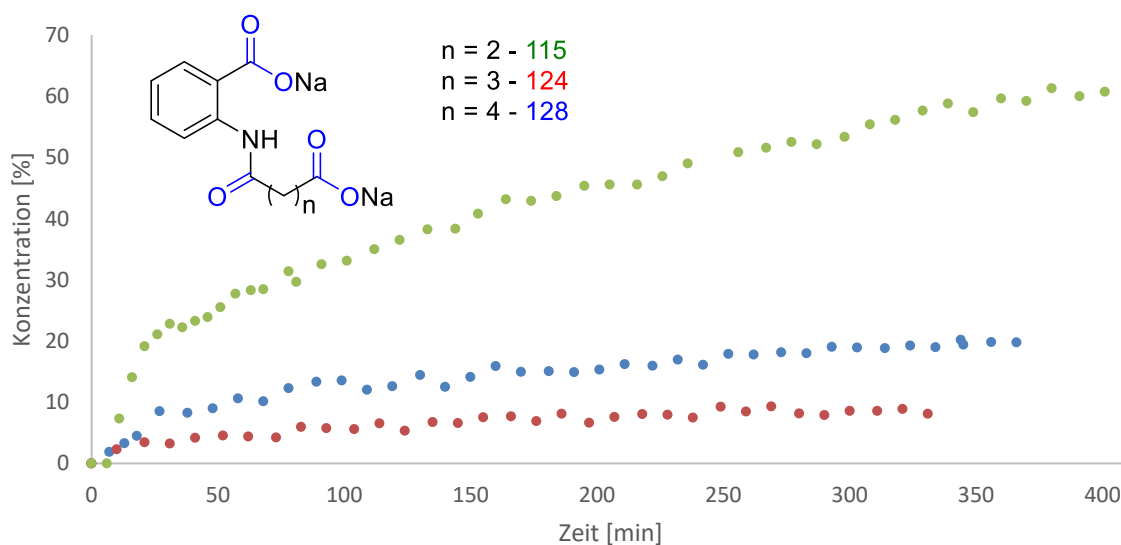


Abbildung 15: Zeit-Umsatzkurven der mittels *in situ* ^1H -NMR-Spektroskopie ermittelten relativen Verhältnisse der Dicarboxylate **115**, **124** und **128**.

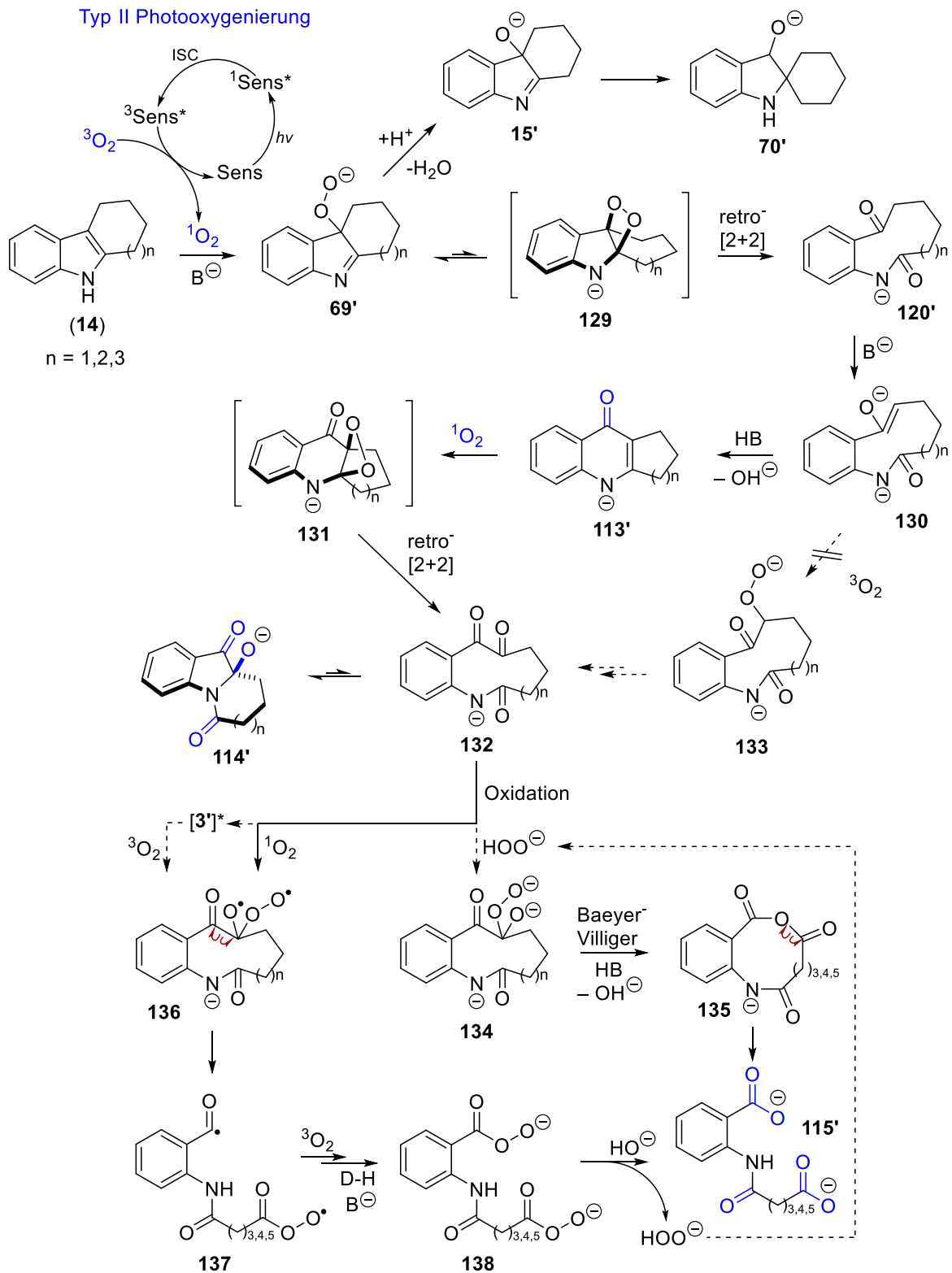
3.1.13 Vorgeschlagener Mechanismus der Photooxygenierung

Aufgrund der durch die Additivexperimente sowie der *in situ* ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchungen gewonnen Erkenntnisse lässt sich ein Reaktionsmechanismus postulieren. Im Folgenden wird die Kaskaden-Photooxygenierung unter stark alkalischen Bedingungen beschrieben und stellt einen möglichen Reaktionsverlauf nach dem aktuellen Wissensstand

dar (Schema 35). Wie bereits erwähnt sei darauf hingewiesen, das Singulett-Sauerstoff unabhängig vom verwendeten Photosensibilisator die dominante ROS darstellt. Der vorgeschlagene Mechanismus wird am Beispiel des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) dargestellt, lässt sich aber analog auf das Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**) und 6,7,8,9,10,11-Hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indol **139** übertragen.

Den Beginn stellt eine SCHENCK-En-Reaktion dar.^[265] Hierbei wird über eine Typ II-Photooxidation der Singulett-Sauerstoff als Enophil erzeugt und ermöglicht somit die Oxidation des Substrates **14** zu Hydroperoxid **69'**.^[194,246] Als Nebenreaktion kann hierbei eine weiterführende O-O-Bindungsspaltung zu Hydroxyindolenin **15'** mit anschließender Bildung des Spiro-Indoxyls **70'** auftreten. Hydroperoxid **69'** wiederum erfährt unter stark basischen Bedingungen über das instabile 1,2-Dioxetan **129**, eine schnelle C-C-Spaltung zu Ketoamid **120**. Die Deprotonierung des CH-aciden Wasserstoffes in α -Position zur Carbonylfunktion führt zur Bildung des Enolats **130**, welches wiederum als ein Produkt einer photochemischen WITKOP-WINTERFELDT artigen Reaktion^[141,266] mittels Aldol Kondensation (CAMPS-Cyclisierung^[267]) zu 4-Chinolon **113'** führt. Auch wenn während der Halbaminial-Synthese kein Ketoamid **120'** nachgewiesen werden konnte, so ist diese Zwischenstufe dennoch wahrscheinlich. Wie bereits auf Seite 37 beschrieben, konnte dieses bereits unabhängig aus Substrat (**14**) (Ketoamid **120**) synthetisiert und mittels basischer CAMPS-Cyclisierung selektiv zu 4-Chinolon **113** sowie Halbaminial **114** umgesetzt werden. Die Singulett-Oxygenierung von 4-Chinolon **113'**, gefolgt von einer C-C-Doppelbindungsspaltung eines zweiten Dioxetans **131** mittels einer Charge-Transfer-induzierten Zersetzung, hin zum Ringgeöffneten 1,2-Diketon-Tautomer **132**,^[268,269,270] gefolgt vom Ringschluss durch Ring-Ketten-Tautomerie, generiert Produkt **114'**. Wie bereits im vorigen Kapitel beschrieben, geht dieser Schritt beim 5-Ring-Chinolon **113** schnell von statten, wohingegen er bei der Oxidation des 6-Ring-Chinolons **122** und 7-Ring-Chinolon **126** den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Ein möglicher zweiter produktbildender Weg stellt die α -Oxygenierung, ausgehend von Enolat **130** zu Hydroperoxid **133** dar, welches wiederum zu 1,2-Diketon Tautomer **132** führt. Allerdings ist dieser Reaktionsweg unwahrscheinlich, da Hydroperoxid **133** nicht beobachtet werden konnte.^[271] Im Anschluss kann es zur unerwünschten Überoxidation mittels C-C-Spaltung des Halbaminials **114'** zu Dicarboxylat **115'** kommen.^[257,272,273] Diese beginnt voraussichtlich beim ringgeöffneten 1,2-Diketon-Tautomer **132** und kann mittels Photooxidation sowie vom Angriff eines *in-situ* generierten Wasserstoffperoxids stattfinden. Ein Beleg hierfür ist das zuvor durchgeführte Experiment zur Darstellung des Dicarboxylats **133'**

mittels Singulett-Sauerstoff sowie H_2O_2 auf Seite 45. Die Radikalische Fragmentierung und Sauerstoffaddition generieren aus dem 1,2-Diketon Tautomer **132** Diperoxid **134**. Diese finden in Übereinstimmung mit früheren mechanistischen Untersuchungen von FOOTE *et al.* statt.^[274,275] Eine BAEYER-VILLIGER-artige Umlagerung^[276,277] ergibt das zyklische Anhydrid **136**, welches aufgrund basischer Hydrolyse in Dicarboxylat **115'** umgewandelt werden kann. Diese Sequenz könnte ebenfalls durch eine Reaktion zwischen 1,2-Diketon Tautomer **133'** und sensibilisiertem Sauerstoff initiiert werden. Die Hydrolyse des Diperoxids **134** setzt Superoxidanionen frei, welche mit Diketon **133'** in einer ionischen C-C-Bindungsspaltung zu einem CRIEGEE Intermediat **136** reagieren können. Anschließende C-C-Spaltung und Triplett-Oxygenierung ergeben Diperoxosäure **138**, welches aufgrund der basischen Bedingungen zu Dicarboxylat **115'** desoxygeniert und das H_2O_2 generiert. Abschließend muss gesagt werden, dass weitere Untersuchungen zur Überoxidation ausstehen, um diese in Gänze verstehen zu können. Ebenjene konnte mithilfe der AAV 6 reduziert werden und verringerte den präparativen Aufwand zur Synthese des gewünschten Halbaminals, erklärt jedoch nicht zur Genüge die geringere Ausbeute im Vergleich zur AAV 5.



Schema 35: Vorgeschlagener Mechanismus der Photooxygenierung am Beispiel des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazols (14) unter stark basischen Bedingungen. Sens = Sensibilisator, ISC = *Intersystem Crossing*.

3.2 Darstellung der Tetrahydrocarbazol- und Hexahydrocyclo[*b*]indol-Derivate

Die Ergebnisse in diesem Kapitel wurden in Zusammenarbeit mit Dr. THORSTEN VON DRATHEN, B.Sc. FELIX LORENZ sowie ALICE VOSS an der Universität Hamburg und der Universität Rostock erzielt.

Nach der Optimierung der beiden „Eintopf“-Kaskaden-Photooxygenierungen wurden verschiedene kommerziell nicht erhältliche Derivate des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**), Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**) sowie 6,7,8,9,10,11-Hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indol **139** dargestellt. Das Ziel der Darstellung dieser Derivate war es, den vorgeschlagenen Mechanismus mittels an der C-3 Position substituierter Tetrahydrocarbazol-Derivate zu überprüfen. Weiterhin sollte der Einfluss verschiedener funktioneller Gruppen an unterschiedlichen Positionen am Phenylring des Indol-Grundgerüsts untersucht werden. Außerdem sollte der Einfluss eines weiteren Kohlenstoffatoms im aliphatischen Ringsystem unter den optimierten Reaktionsbedingungen untersucht werden (Abbildung 16).

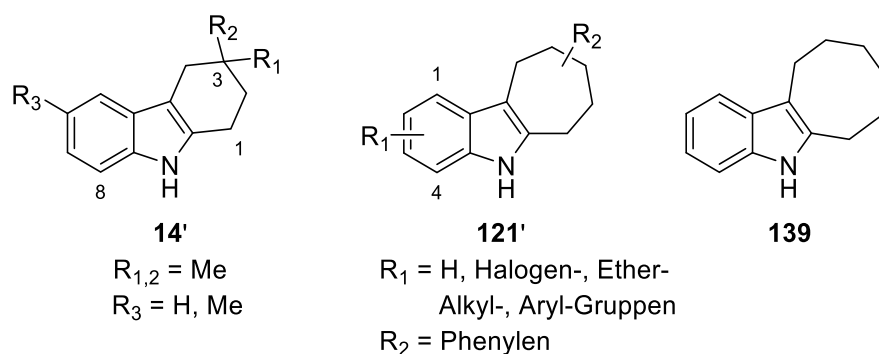


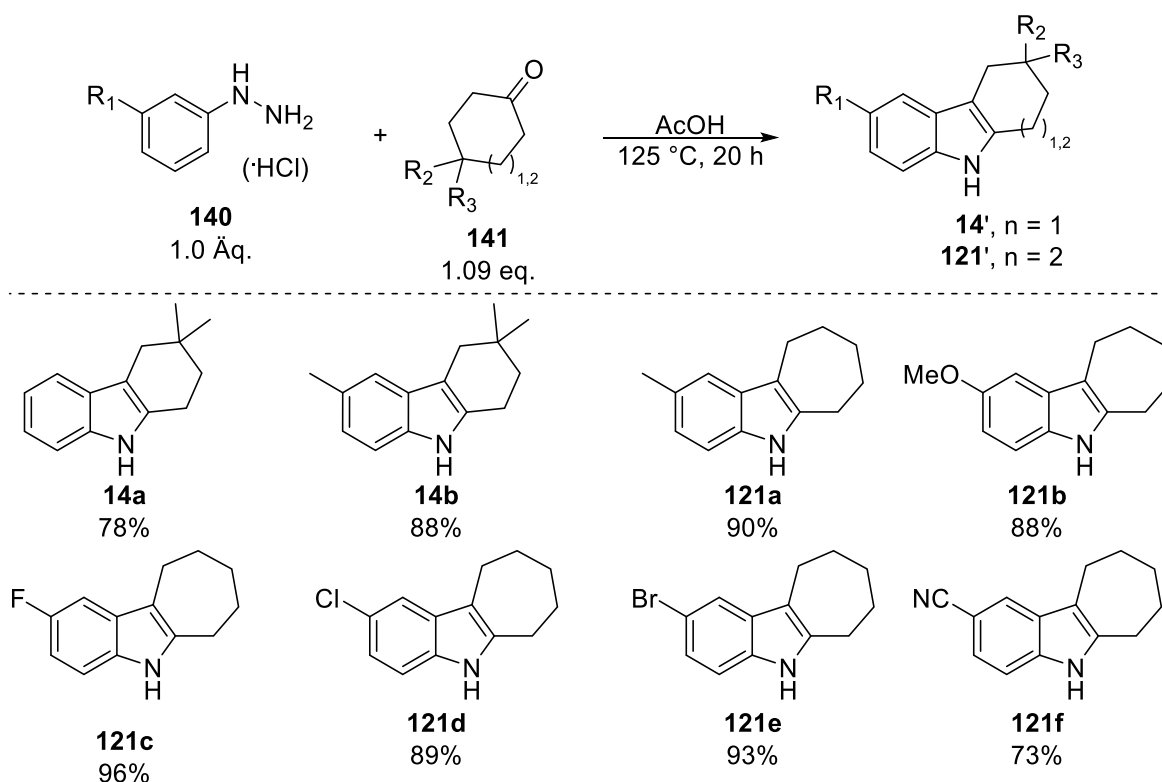
Abbildung 16: Substitutionsmuster der synthetisierten Carbazol- **14'**, Cyclohepta[*b*]- und Cycloocta[*b*]indol Derivate **121'** und **139**.

Die Einführung der verschiedenen Substituenten erfolgte mittels zweier FISCHER-Indol-Synthesen.^[122,123] Die unter anderem daraus resultierenden Brom-substituierten Derivate dienten wiederum als Ausgangsverbindung weiterer Derivate, welche mittels SUZUKI-Kupplung, zur Bildung einer C-C-Bindung, dargestellt werden konnten.^[262,279]

3.2.1 FISCHER-Indol-Synthese nach YIN *et al.* (AAV 1)

Wie im Schema 36 ersichtlich, stellt die FISCHER-Indol-Synthese nach YIN *et al.*^[122] eine sehr effektive Methode dar, um halogenierte und alkylierte Derivate in einer guten bis sehr guten Ausbeute zwischen 73% und 96% erhalten zu können. Hierbei wurde Arylhydrazin-Substrat **140** mit dem gewünschten Cycloalkanon **141** in Essigsäure gelöst, für 20 Stunden

bei 125 °C gerührt und anschließend säulenchromatographisch aufgereinigt. Vorteilig bei dieser Synthese ist, dass die verwendete Essigsäure sowohl Lösungsmittel als auch Säurekatalysator ist. Somit wirkt sich die Neutralisierung des Säurekatalysators durch Ammoniakbildung während der Reaktion deutlich weniger aus als bei einem stöchiometrischen Einsatz eines gesonderten Katalysators sowie eines separaten Lösungsmittels. Mit Blick auf die Ausbeute ließ sich ein relativ geringer Unterschied zwischen den C-2 substituierten Verbindungen erkennen. Obwohl bei Halogensubstituenten der -I-Effektes stärker als der +M Effekt ausgeprägt ist und diese somit eher deaktivierend als aktivierend wirken, sind die Auswirkungen auf die FISCHER-Indol-Synthese als sehr gering einzuschätzen und vernachlässigbar. Die einzige Ausnahme hierfür stellt Verbindung **121f** dar. Offenbar beeinflussen hier im Wettbewerb stehende kinetische und thermodynamische Faktoren die Darstellung der Cyano-substituierten Verbindung. Durch die Erhöhung der Reaktionszeit von 20 auf 26 Stunden konnte auch in diesem Fall letztendlich eine gute Ausbeute von 73% erreicht werden.

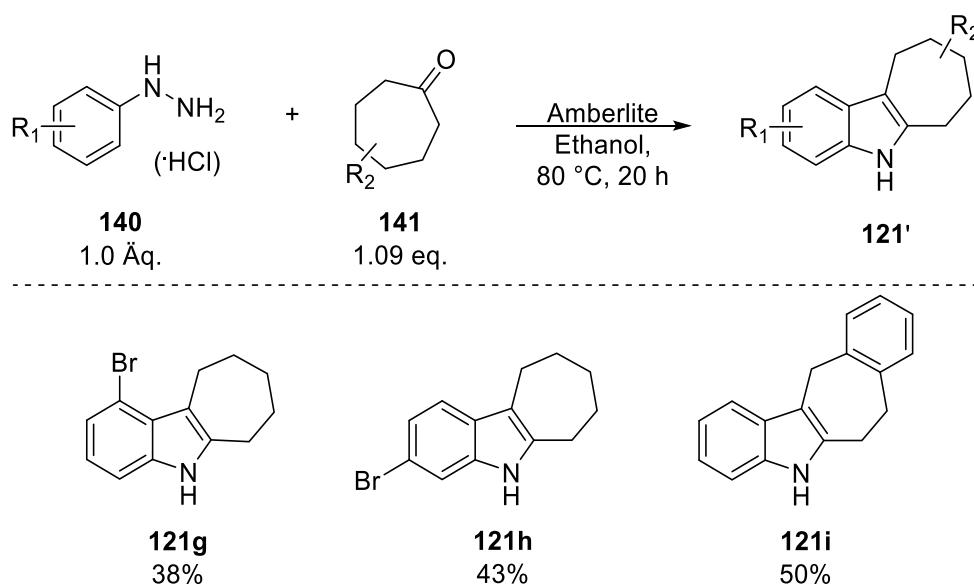


Schema 36: Darstellung von Tetrahydrocarbazol- und Cycloheptaindol-Derivaten **14'** und **121'** mittels FISCHER-Indol-Synthese nach YIN *et al.* (AAV 1).^[122]

3.2.2 FISCHER-Indol-Synthese nach CHANDRASEKHAR und MAUKHERJEE (AAV 2)

Bei der Umsetzung des 3-Bromphenylhydrazin-Hydrochlorids konnte mittels der Synthese nach YIN *et al.* 3-Bromderivat **121h** lediglich in einer Ausbeute von 35% erhalten werden. Daraufhin wurde auf die Synthese nach CHANDRASEKHAR und MAUKHERJEE umgestellt. Hierbei wurde das Arylhydrazin-Derivat mit Amberlite, dem polymergebundenen Kationenaustauscher, in Ethanol gelöst und bei 80 °C gerührt (Schema 37).^[123] Dies ermöglichte nicht nur die Steigerung der Ausbeute des 3-Bromderivates **121h** auf 43%, sondern ermöglichte ebenfalls den Erhalt des 1-Bromderivates **121g** in einer Ausbeute von 38%. Zusammengefasst entspricht das einer guten Gesamtausbeute von 81%.

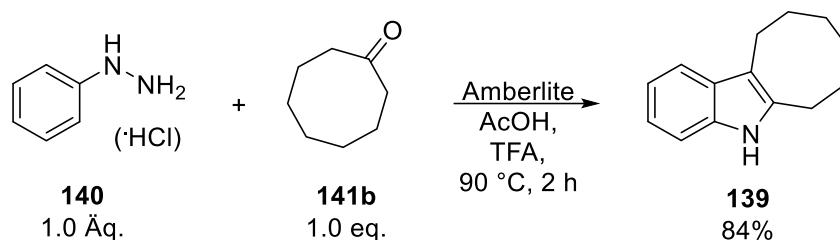
Für 5,6,7,12-Tetrahydrobenzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]indol **121i** erbrachte die Umstellung von AAV 1 auf AAV 2 ebenfalls eine Ausbeutesteigerung von unter 34% auf 50%. Grund für die deutlich geringere Ausbeute als bei den anderen Derivaten könnte die sterische Hinderung aufgrund des Benzolrings am Cycloheptanon sein. In der praktischen Darstellung konnte nach vollständigem Umsatz der beiden Substrate kein weiteres Produkt mittels Dünnschichtchromatographie gefunden werden. Dies deutet darauf hin, dass aufgrund der sterischen Hinderung eher Zersetzungsreaktionen als Konkurrenzreaktionen stattgefunden haben.



Schema 37: Darstellung weiterer Cyclohepta[*b*]-indol-Derivate **121'** mittels FISCHER-Indol-Synthese nach CHANDRASEKHAR *et al.* (AAV 2).^[123]

3.2.3 Synthese des 6,7,8,9,10,11-Hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indols **139**

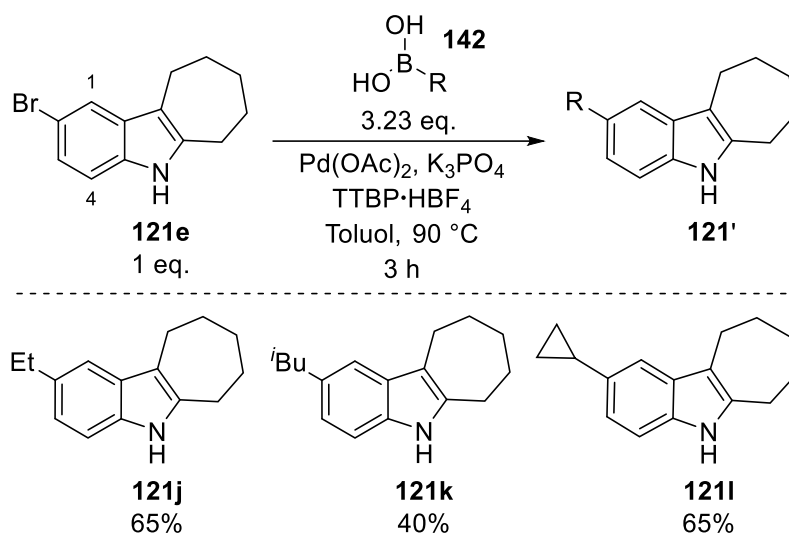
Aufgrund der ungenügenden Reaktivität von Cyclooctanon **141b** unter den beiden zuvor verwendeten Fischer-Indol Synthesen wurde das 6,7,8,9,10,11-hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indol **139** nach der Vorschrift von SARACOGLU und TALAZ^[278] mittels Amberlite und Trifluoressigsäure (TFA) in Essigsäure bei 90 °C dargestellt und einer sehr guten Ausbeute von 84% erhalten (Schema 38).



Schema 38: Darstellung von 6,7,8,9,10,11-Hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indol **139** nach SARACOGLU und TALAZ.^[278]

 3.2.4 SUZUKI-Kupplung mittels Pd(OAc)₂ und Tris-*tert*-butylphosphoniumtetrafluoroborat (AAV 3)

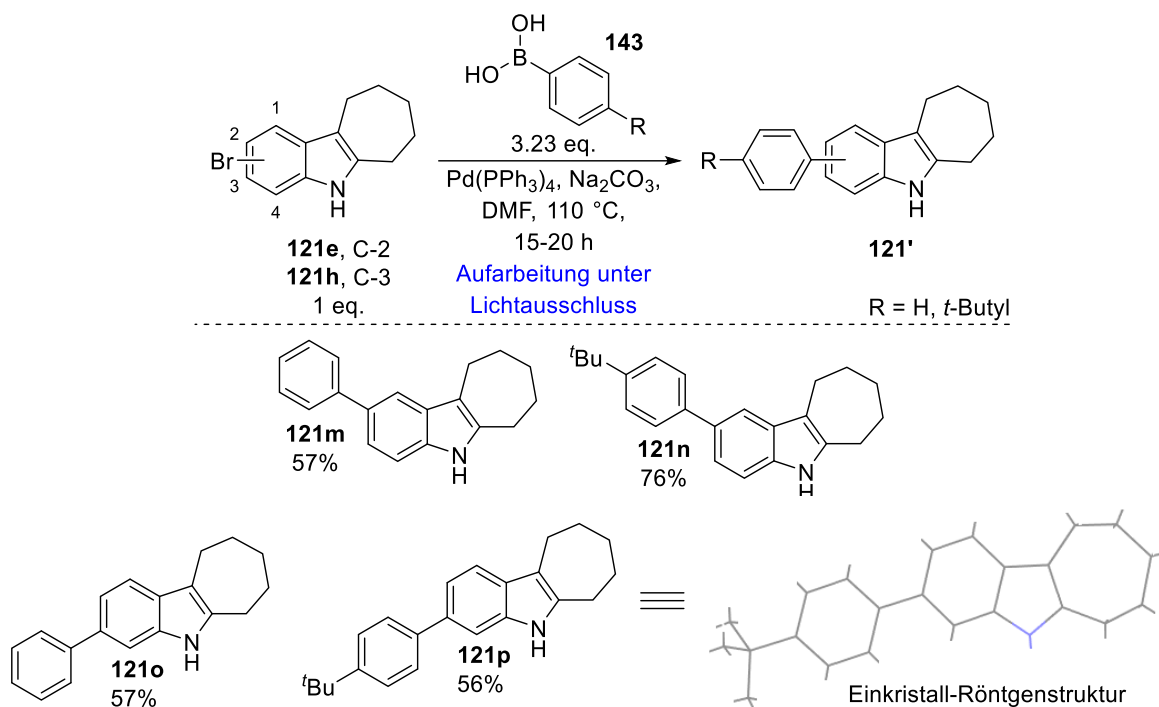
Um weitere elektronenschiebende Substituenten und ihren Einfluss auf die Photooxygenierung zu untersuchen, wurden mittels einer SUZUKI-Kupplung drei weitere alkylierte Derivate aus der Verbindung **121e** dargestellt (Schema 39). Hierbei wurde nach einer Vorschrift von ALICE VOSS^[262] 2-Brom-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol **121e**, Alkylboronsäure **142**, Kaliumphosphat, Palladium(II)-acetat und Tris-*tert*-butylphosphoniumtetrafluoroborat in Toluol gelöst und für 3 Stunden bei 90 °C gerührt. Die so gewonnenen 2-Alkylderivate konnten in einer moderaten bis guten Ausbeute von 40-65% erhalten werden.



Schema 39: Darstellung von Cyclohepta**indol**-Derivaten **121'** mittels SUZUKI-Kupplung nach einer Vorschrift von ALICE VOSS (AAV 3).^[262]

3.2.5 SUZUKI-Kupplung mittels Pd(PPh₃)₄ (AAV 4)

Zur Untersuchung des Einflusses elektronenreicher aromatischer Substituenten auf die Photooxygenierung wurden verschiedene Biaryle mit unterschiedlichem Substitutionsmuster verwendet. Hierzu wurden die beiden stabilen 2- und 3-Bromderivate (**121e** und **121h**) mittels SUZUKI-Kupplung nach einer Vorschrift von Dr. THORSTEN VON DRATHEN^[279] zu arylierten Cyclohepta[*b*]indol-Derivaten **121'** umgesetzt (Schema 40). Das jeweilige Bromderivat (**121e** und **121h**) und die entsprechende Arylboronsäure **143** wurden im Lösungsmittel gelöst, Pd(PPh₃)₄ als Katalysator und Natriumcarbonat als Base hinzugegeben und für 15-20 Stunden bei 110 °C gerührt. Weder in Toluol, Propanol, Ethanol, THF oder einem Gemisch der genannten Lösungsmittel konnte ein Umsatz bestätigt werden. Erst mit der Verwendung von DMF als Lösungsmittel konnten die Verbindungen erhalten werden. Die in einer moderaten bis guten Ausbeute von 56-76% dargestellten Biaryle sind UV-sensitiv und mussten unter Ausschluss von Licht aufgearbeitet und aufbewahrt werden. Die Struktur von 3-(4-*tert*-Butylphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121p**) wurde mittels Einkristallstrukturanalyse bestätigt.



Schema 40: Darstellung von Cyclohepta-indol-Derivaten aus Brom-Derivaten **121g** und **121j** mittels SUZUKI-Kupplung nach einer Vorschrift aus der Dissertation von Dr. THORSTEN VON DRATHEN (AAV 4).^[279]

3.2.6 Photooxygenierung der Derivate

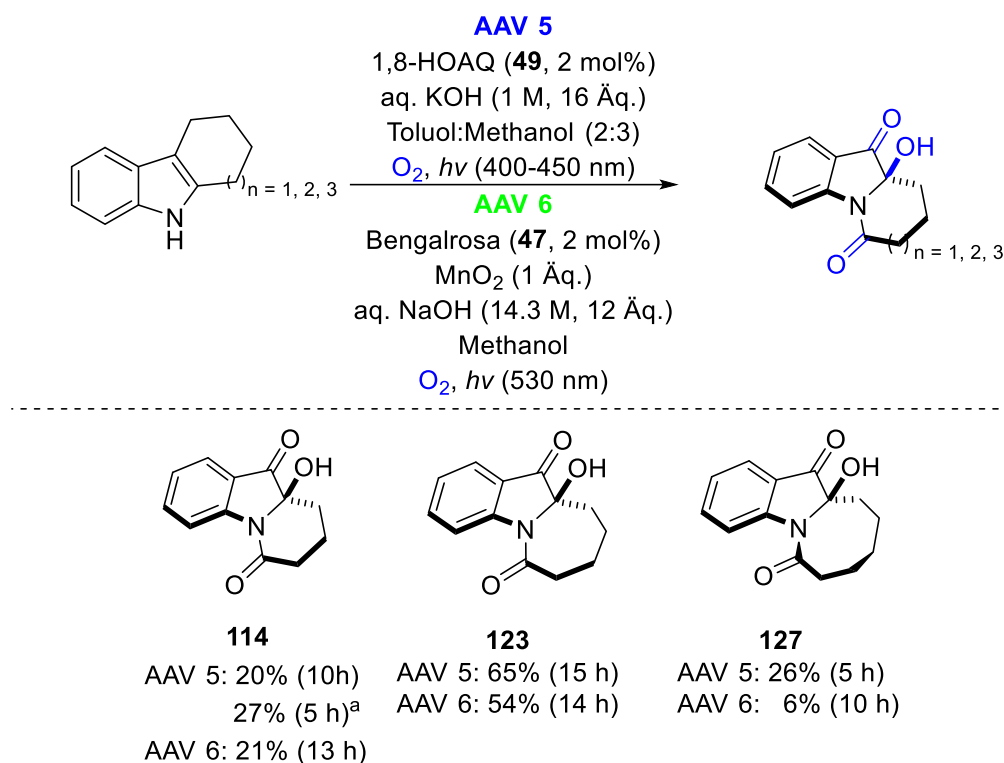
Die Ergebnisse in diesem Kapitel wurden in Zusammenarbeit mit Dr. THORSTEN VON DRATHEN und B.Sc. FELIX LORENZ an der Universität Hamburg und der Universität Rostock erzielt.

Alle Photooxygenierungsreaktionen wurden unter den beiden optimierten Reaktionsbedingungen der „Eintopf“-Kaskaden-Photooxygenierung mit 1,8-HOAQ (**49**, AAV 5) sowie Bengalrosa (**47**) mit Mangandioxid als Additiv (AAV 6) ausgeführt. Die entsprechenden Produkte konnten fast alle in moderaten bis guten Ausbeuten von 20-66% erhalten werden. Aufgrund der erhaltenen Ausbeuten schien in den meisten Fällen 1,8-HOAQ **49** der geeignetste Sensibilisator zu sein. Beim Vergleich der Ausbeuten zeigte sich, dass die Kaskadenreaktion empfindlich gegenüber den aromatischen Substituenten reagierte. Generell betrachtet lieferten elektronenschiebende Substituenten die höheren Ausbeuten gegenüber Elektronenziehenden Substituenten. Die jeweilige ideale Reaktionszeit wurde mittels Dünnschichtchromatographie ermittelt und die Photooxygenierung abgebrochen, sobald das Sub-

strat, als auch das Chinolon-Intermediat vollständig umgesetzt wurden. Bei einigen Substraten war es unter Verwendung der AAV 5 mit 1,8-HOAQ **49** jedoch notwendig vor dem vollständigen Umsatz des Chinolon Intermediates die Reaktion abubrechen. Bei Versuchen mit unterschiedlichen Reaktionszeiten zeigte sich, dass sich ein vollständiger Chinolon-Umsatz nicht notwendigerweise in einer höheren Halbaminale-Ausbeute niederschlägt. Als Gründe hierfür sind ungenügende UV-Stabilität der Halbaminale unter den gegebenen Reaktionsbedingungen sowie die sterische Hinderung durch die arylierten Substituenten zu nennen. Weiterhin spielte der Einfluss der Substituenten auf die Elektronendichte des Moleküls und der daraus resultierenden erhöhten oder erniedrigten Stabilität gegenüber der C-C-Spaltung mit anschließender Überoxidation zum jeweiligen Dicarboxylat eine Rolle. Unter Verwendung der AAV 6 mit Bengalrosa (**47**) und Mangandioxid als Additiv jedoch kam es in allen Fällen zur vollständigen Umsetzung der Chinolon Intermediate. Die Photooxygengerungsprodukte der unsubstituierten Verbindungen mit unterschiedlich großen aliphatischen Ringsystemen sind in Schema 41 abgebildet.

Betrachtet man die Ausbeute bezüglich der unterschiedlichen Größen des aliphatischen Ringsystems lässt sich schlussfolgern, dass die optimale Ringspannung und somit die höchstmögliche Stabilität beim 7-gliedrigen Halbaminale **123** gegeben ist. Betrachtet man neben der Ausbeute auch die Reaktionsdauer fällt auf, dass diese beim 6-Ring-Halbaminale **114** und beim 8-Ring-Halbaminale **127** deutlich geringer als beim 7-Ring-Halbaminale **123** ausfielen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die implementierten Hydroxy- und Carbonylgruppen am aliphatischen Ringsystem der Halbaminale ladungsverändernde Effekte aufweisen und somit die Reaktivität der Verbindung erheblich verändern. Im Falle des 6-Ring-Halbaminale **114** weisen diese aufgrund der beim Cyclohexan bereits optimalen Ringspannung von ~ 0 KJ/mol pro CH₂-Gruppe eine destabilisierende Wirkung auf, sodass es zu einer leichteren oxidativen C-C-Spaltung kommen kann. Bei 7-Ring-Halbaminale **123** hingegen kommt es durch die Einführung der Sauerstoffatome zu einer Verminderung der bereits vorhandenen Ringspannung, wodurch diese stabiler gegenüber eine oxidativen C-C-Spaltung ist. Halbaminale **127** wiederum ist unter anderem aus einem Cyclooctan-Ring aufgebaut. Dieser weist mit 3.8 KJ/mol pro CH₂-Gruppe eine höhere Ringspannung als das Cyclohexan auf und sollte infolge dessen nicht dessen Stabilität erreichen. Durch die eingeführten Sauerstoffatome wird hier ebenfalls eine stabilisierende Wirkung induziert. Diese scheint aller-

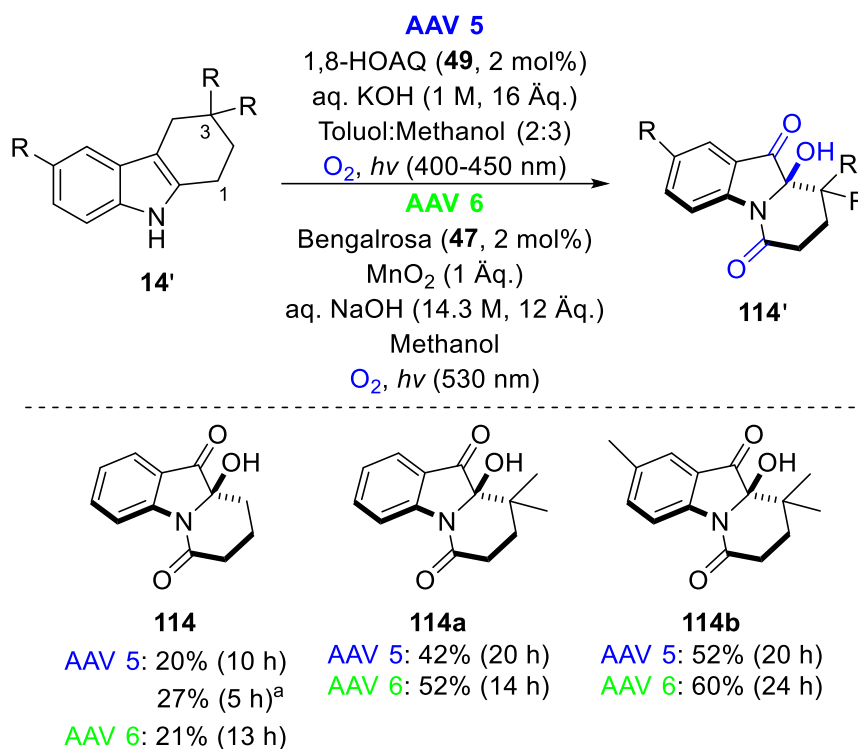
dings in Verbindung mit der Ringgröße nicht ausreichend zu sein, um das Halbaminale genügend zu stabilisieren. Somit kommt es ebenfalls zu einer leichten oxidativen C-C-Spaltung der Verbindung.



Schema 41: Photooxygenierungsprodukte der dargestellten Indol-Derivate. [a] Tol/MeOH 1:2, KOH (1 M, 4 Äq.)

Zur Bestätigung der zuvor getätigten Hypothese wurde die C-3 Position von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) mittels zweier Methylgruppen blockiert und sollte somit vor einem nucleophilen Angriff von H_2O_2 auf das offenkettige Tautomer geschützt werden. Die Folge daraus war, dass die Reaktion wie erwartet insgesamt langsamer ablief und eine Überoxidation zur Disäure deutlich geringer ausfiel. Der direkte Vergleich der Ausbeuten beider Moleküle unter gleichen Reaktionsbedingungen bestätigte diese Hypothese. Mittels der optimierten AAV 5 ergab die Photooxygenierung des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) nach 10 Stunden nur 20% und mittels AAV 6 nach 13 Stunden gerade einmal eine Ausbeute des Halbaminals **114** von 21%. Das 3,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol **14a** hingegen ergab mittels AAV 5 nach 20 Stunden eine Ausbeute des Halbaminals **114a** von 42 % und mittels AAV 6 nach 14 Stunden 52%. Die geminale Disubstitution führte also wie erwartet aufgrund der reduzierten Ringspannung im aliphatischem Ringsystem sowohl zu einer erhöhten Reaktionszeit, als auch zu einer deutlich höheren Ausbeute. Zur weiteren Überprüfung wurde nun 3,3,6-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol **14b** mittels beider Vorschriften

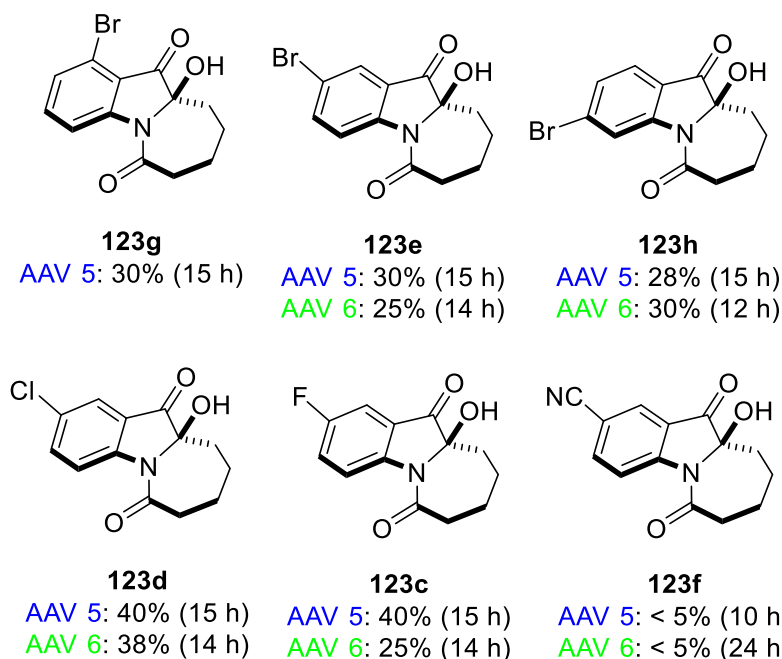
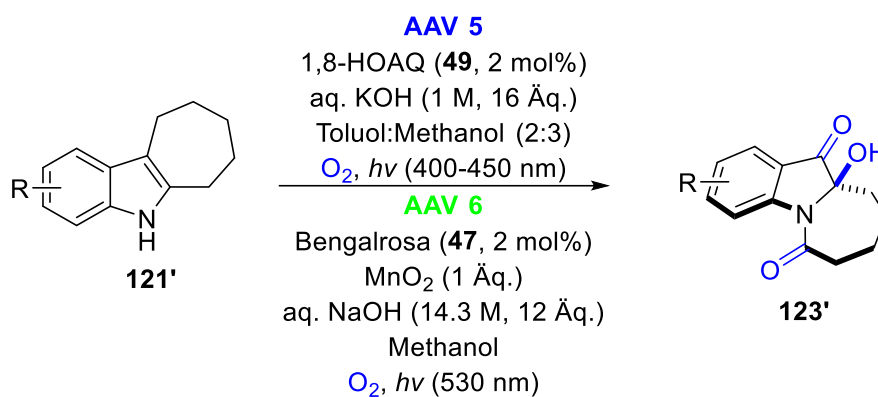
umgesetzt und wie erwartet wurde mit der AAV 6 nach 24 Stunden mit einer Ausbeute von 60% des Halbaminals **114b** mehr Produkt erhalten als mit der AAV 5 nach 20 Stunden mit 52% Ausbeute. In Verbindung von Mangandioxid als H₂O₂-Scavenger stellte Bengalrosa (**47**) den optimalen Sensibilisator für C-8 stabilisierte 6-Ring-Halbaminale **114** dar und ergab mittels der AAV 6 höhere Halbaminale-Ausbeuten als mit der AAV 5 (Schema 42).



Schema 42: Photooxygenierungsprodukte der geminal dimethylierten Tetrahydrocarbazole **14'**. [a] Tol/MeOH 1:2, KOH (1 M, 4 Äq.)

Der nächste Schritt in der Untersuchung der Photooxygenierungsreaktion stellte die Synthese und Umsetzung verschiedener Derivate des Hexahydrocyclohepta[*b*]indols (**121**) dar (Schema 43). Zuerst wurden die synthetisierten halogenierten Substrate umgesetzt und in einer moderaten Ausbeute von 25-40% erhalten. Vergleicht man die 1-, 2- und 3-Brom-Derivate (**123g**, **123e**, **123h**) fällt auf, dass die Position des Bromatoms keinen größeren Einfluss zu haben scheint. Die Ausbeuten bewegen sich im selben Rahmen zwischen 25-30% und somit wurden analoge Ergebnisse erhalten. In Anbetracht der Ausbeuten der an der C-2 Position unterschiedlich substituierten Derivate lässt sich rückschließen, dass die Sterik des Substituenten einen größeren Einfluss als die Elektronegativität zu haben scheint. Dennoch liegen die Ausbeuten der erhaltenen Verbindungen nicht weit auseinander und es lässt sich kein eindeutiger Trend beobachten. Das 2-Cyano-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol **121f** konnte unter den AAV 5 und AAV 6 nur zu unter 5% Ausbeute zum

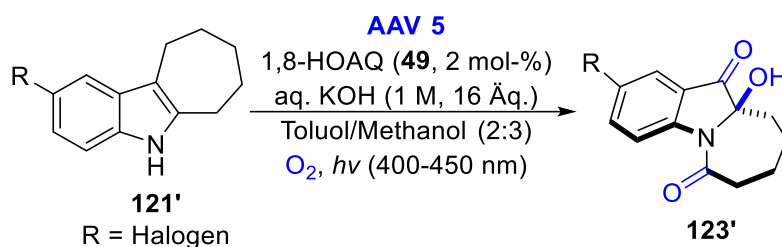
gewünschten Halbaminal-Derivat **123f** umgesetzt werden. Eine genaue Analytik des Produktes war aufgrund der äußerst geringen Umsetzung nicht sinnvoll. Während der Photoreaktion konnte mittels DC eine Umsetzung des Substrates festgestellt, jedoch kein weiteres Produkt detektiert sowie isoliert werden, was auf eine Zersetzung des Substrates hinweist. Ursache hierfür ist der starke elektronenziehende Effekt der Nitril-Gruppe, welcher zu einem Elektronentzug des aromatischen Ringsystems und einer Erhöhung der Säurestärke des Moleküls führte. Die daraus resultierende Destabilisierung der Verbindung führte unter den stark basischen Reaktionsbedingungen zur Zersetzung des Moleküls.



Schema 43: Photooxygenierungsprodukte der Hexahydrocyclohepta[b]indole **121'** mit elektronenziehenden Substituenten.

Wie bereits erwähnt stellt die optimale Reaktionszeit nicht unbedingt den Zeitpunkt der möglichst vollständigen Chinolonumsetzung dar. Bei der Umsetzung mittels AAV 5 wurden beispielsweise bei unterschiedlichen Halogenderivaten folgende Ausbeuten erhalten (Tabelle 14):

Tabelle 14: Ausbeute gegen Bestrahlungszeit ausgewählter Halogenderivate.



Substituent	15 h Bestrahlungszeit		20 h Bestrahlungszeit	
	Halbaminale [%]	Chinolon [%]	Halbaminale [%]	Chinolon [%]
Brom	29	20	24	8
Chlor	40	24	23	8
Fluor	40	15	18	/

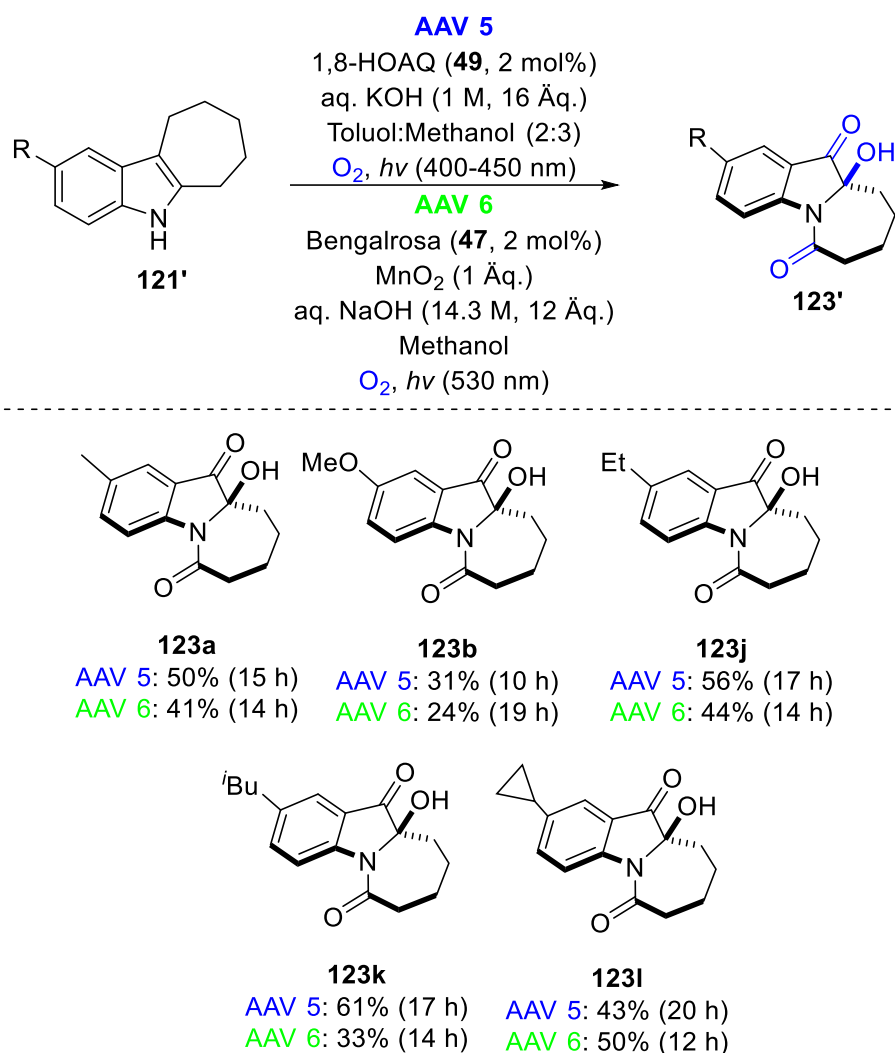
Alle Reaktionen wurden im 250 μmol -Maßstab unter O_2 -Atmosphäre durchgeführt. Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

Ersichtlich ist hierbei, dass trotz der höheren Chinolon-Umsetzungen, weniger Halbaminale isoliert werden konnte. Die Begründung hierfür liegt offenbar in der fortschreitenden Überoxidation der Halbaminale hin zur Disäure. Die oxidative C-C-Spaltung hin zum unerwünschten Nebenprodukt verläuft also deutlich schneller als die Halbaminale-Bildung aus dem verbrauchenden Chinolon-Intermediat. Besonders deutlich wurde dies beim Fluorsubstituenten. Hier erfolgte nach 20 Stunden Bestrahlung zwar eine vollständige Chinolon-Umsetzung, dennoch reduzierte sich die Ausbeute des Halbaminals **123c** aufgrund der Überoxidation erheblich.

Nach der Photooxygenierung der Substrate mit elektronenziehenden Substituenten erfolgte die Umsetzung der Substrate mit elektronenschiebenden Substituenten (Schema 44). Die Ausbeute des C-2 methoxylierten Produktes **123b** war vergleichbar mit der Ausbeute der halogenierten Produkte. Die Ausbeute der C-2 methylierten Verbindung **123a** hingegen lag unter beiden Bedingungen deutlich höher. Die Ursache hierfür ist, dass die Methoxy-Gruppe

sowohl einen negativen induktiven Effekt, als auch einen positiven mesomeren Effekt aufweist. Jedoch überwiegt hierbei der mesomere Effekt und somit wird die Elektronendichte des Moleküls leicht erhöht. Die Methyl-Gruppe hingegen weist nur einen positiven induktiven Effekt auf. Dieser erhöht die Elektronendichte des aromatischen Ringsystems und stabilisiert somit die Verbindung via Hyperkonjugation. Verglichen mit Pyridoindol **123** liegt die Ausbeute jedoch um ca. 15% niedriger. Dies weist darauf hin, dass der elektronenschiebende Effekt der Methylgruppe für das Molekül unter den gegebenen Reaktionsbedingungen noch zu stark ist. Auf Basis dieser Erkenntnis war es somit sinnvoll als nächstes Substrate umzusetzen, bei welchen der Substituent einen geringeren induktiven Einfluss aufweist, bzw. die Elektronen des aromatische Ringsystems stärker mittels eines mesomeren Effektes delokalisiert werden.

Es folgten die Umsetzungen der mittels der AAV 3 dargestellten C-2 alkylierten Substrate. Bei der Umsetzung des ethylierten Substrates **121j** kam es wie erwartet aufgrund des schwächeren positiven induktiven Effektes der Ethylgruppe zu einer weiteren Steigerung der Ausbeute und es konnten unter AAV 5 nach 17 Stunden 56% und unter AAV 6 nach 14 Stunden 44% Ausbeute der Verbindung **123j** erhalten werden. Bei der Umsetzung des *iso*-butylierten Substrates **121k** konnten unter den AAV 5 nach 17 Stunden 61% und unter AAV 6 nach 14 Stunden 33% Ausbeute von Verbindung **123k** erhalten werden. Somit erfolgte unter Verwendung von 1,8-HOAQ **49** als Sensibilisator eine weitere Steigerung der Ausbeute auf nahezu derselben Höhe wie Pyridoindol **123**. Unter Verwendung von Bengalrosa (**47**) hingegen kam es zu einer deutlichen Reduktion der Ausbeute. Eine mögliche Erklärung für die gute Ausbeute mittels 1,8-HOAQ **49** wäre die geringe sterische Hinderung der *iso*-Butyl-Gruppe von Verbindung **123k** an der C-2 Position. Bei der Photooxygenierung des empfindlichen cyclopropylierten Substrates **121l** erfolgte unter AAV 5 nach 20 Stunden mit 43% und unter AAV 6 nach 12 Stunden mit 50% Ausbeute von Verbindung **123l** ebenfalls eine moderate Ausbeute. Die höhere Ausbeute unter der AAV 6 lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Umsetzung mittels Bengalrosa (**47**) und Natronlauge das schonendere Verfahren darstellt. Weiterhin könnte das entstandene Produkt unter den Reaktionsbedingungen der AAV 6 schlicht stabiler sein.



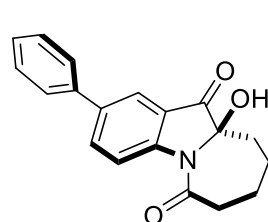
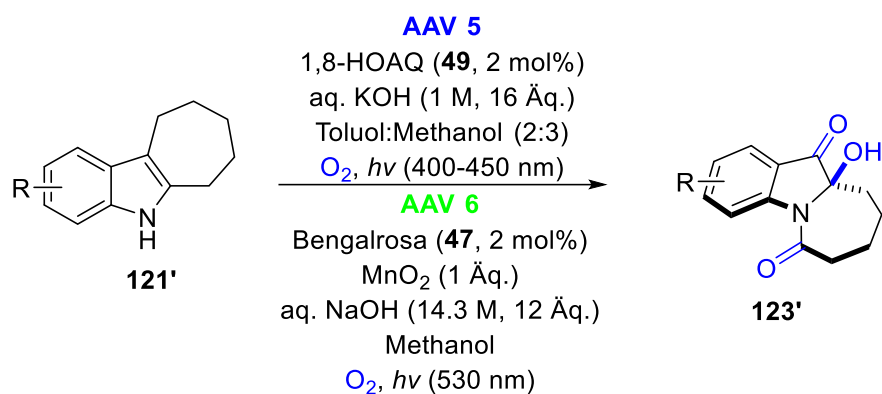
Schema 44: Photooxygenierungsprodukte der Hexahydrocyclohepta[*b*]indole **121'** mit elektronenschiebenden Substituenten.

Aufgrund der guten Ergebnisse der Verbindungen mit positiven elektronenschiebenden Effekten wurden als nächstes C-2 und C-3-arylierte Substrate dargestellt und photooxygeniert (Schema 45).

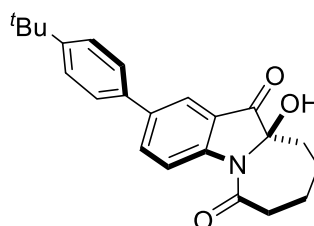
2-Phenyl-Halbaminal **123m** konnte unter AAV 5 mit 66% und AAV 6 mit 55% erhalten werden. Somit konnte diese Verbindung in einer leicht höheren Ausbeute erhalten werden als Pyridoindol **123** unter den hierfür optimierten Reaktionsbedingungen. Im Gegensatz dazu wurde 3-Phenyl-Halbaminal **123o** unter AAV 5 zu 24% und unter AAV 6 zu 11% erhalten. Die Ausbeute des 2-*tert*-Butylphenyl-Halbaminals **123n** betrug unter AAV 5 48% und unter AAV 6 25%. Bei der Photooxygenierung des 3-*tert*-Butylphenyl-Derivates **121p** wurde unter AAV 5 neben dem arylierten Halbaminal **123p** mit 40% Ausbeute, dass deary-

lierte Halbaminal **123** in einer Ausbeute von 12% isoliert. Ursache für die Zersetzungsreaktion war offenbar die ungenügende Stabilität unter den gegebenen Reaktionsbedingungen. Verwendung der AAV 6 ermöglichte die Ausbeute der Verbindung **123p** zu 31%.

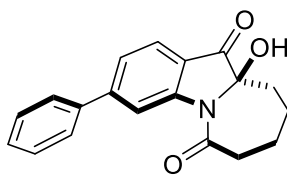
Vergleicht man die Ausbeuten der arylierten Substrate fällt auf, dass in der C-2 Position grundsätzlich höhere Ausbeuten erreicht werden konnten als in der C-3 Position. Die benötigten Bestrahlungszeiten der Verbindungen variierten bei der Bestrahlung mit 1,8-HOAQ **49** als Photosensibilisator nur geringfügig. Die Photooxygenierung der C-3 arylierten Verbindungen mittels Bengalrosa (**47**) erhöhte die benötigte Bestrahlungszeit jedoch deutlich, während sich gleichzeitig die Produktausbeute verringerte. Vergleicht man die Ausbeuten der beiden C-2 arylierten Produkte zeigt sich, dass hierbei das phenylierte Produkt **123m**, unter beiden Reaktionsbedingungen, mehr Ausbeute ermöglichte als das *tert*-butylierte Produkt **123n**. Eine mögliche Ursache für die höhere Ausbeute des phenylierten Produktes **123m** könnte die bessere Ladungsstabilisierung aufgrund des schwachen positiven mesomeren Effektes des Phenylringes sein. Halbaminal **123n** hingegen weist aufgrund der *tert*-Butylphenyl-Gruppe einen positiven mesomeren sowie induktiven Effekt auf, der das Molekül stärker aktiviert und somit die Stabilität des Moleküls herabsetzt. Zusätzlich weist das phenylierte Produkt **123m** eine geringere sterische Hinderung als *tert*-Butylphenyl-Pyrido-Indol **123n** auf. Die Betrachtung der beiden C-3 substituierten Produkte zeigt das genaue Gegenteil. Hierbei ermöglichte die *tert*-Butyl-Gruppe des Produktes **123p** deutlich mehr Ausbeute als das phenylierte Produkt **123o**. Ursache hierfür könnte sein, dass die sterische Hinderung im Zusammenhang mit dem aktivierenden Effekt der *tert*-Butylphenyl-Gruppe an dieser Position das Molekül mehr stabilisiert als der Phenylsubstituent.

**123m**

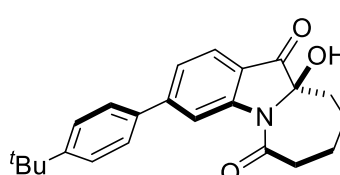
AAV 5: 66% (18 h)
 AAV 6: 55% (12 h)

**123n**

AAV 5: 48% (15 h)
 AAV 6: 25% (14 h)

**123o**

AAV 5: 24% (15 h)
 AAV 6: 11% (48 h)

**123p**

AAV 5: 40% (20 h)
 + 12% **123**
 AAV 6: 31% (24 h)

Schema 45: Photooxygenierungsprodukte der arylierten Hexahydrocyclohepta[*b*]indole **121'**.

Die Strukturen der Verbindungen 2-Phenyl-10a-Hydroxy-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (**123m**) und 3-(4-*tert*-Butylphenyl)-10a-Hydroxy-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (**123p**) konnten mittels Einkristallstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 17).

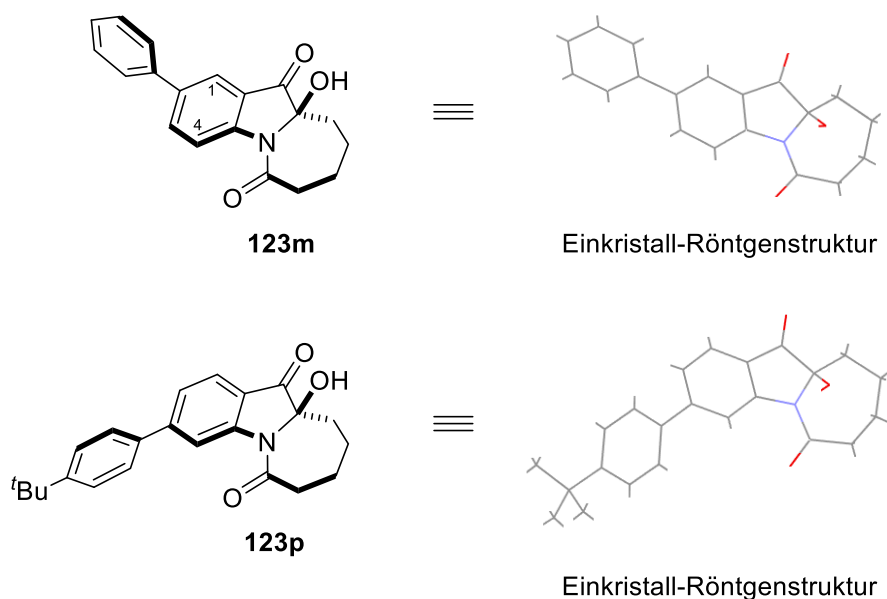
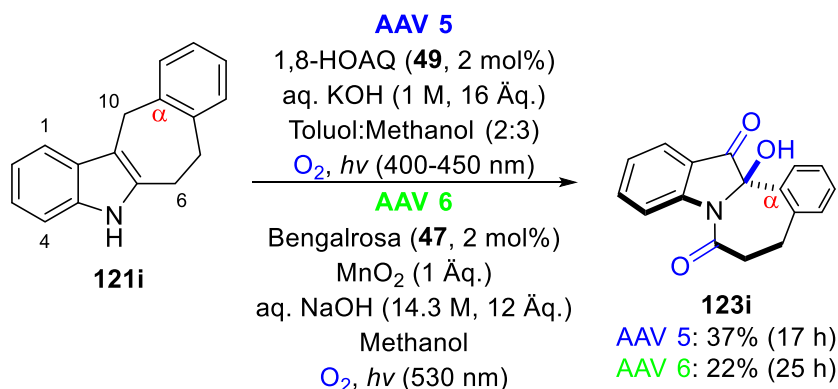


Abbildung 17: Kristallstrukturen der Verbindungen **123m** und **123p**.

Im Folgenden wird der Einfluss durch sterisch anspruchsvolle Substituenten in α -Position bei der Photooxygenierung untersucht (Schema 46). Hierzu wurde das am aliphatischen Ringsystem benzylierte Substrat **121i** dargestellt und mittels beider Photooxygenierungsvorschriften umgesetzt. Hierbei konnte mittels AAV 5 nach 17 Stunden 37% und mittels AAV 6 nach 25 Stunden 22% Ausbeute erhalten werden. Hierbei ist zu erwähnen, dass das erhaltene Produkt **123i** instabil war und während der säulenchromatographischen Reinigung relativ schnell zerfiel. Dies lässt darauf rückschließen, dass eine Stabilisierung der Verbindung nur bei einer begrenzten sterischen Hinderung erfolgen kann. Der elektronenschiebende Effekt sowie die Delokalisierung der Elektronen durch die Phenylgruppe schienen zu stark für das Ringsystem zu sein und konnten somit die Verbindung **123i** nur unzureichend stabilisieren.



Schema 46: Photooxygenierung der benzylierten Verbindung **121i** zu Verbindung **123i**.

Im zurückliegenden Kapitel dieser Arbeit erfolgte die Optimierung der Photooxygenierungsreaktionen zur Darstellung von Perhydropyrido- und Perhydroazepino[1,2-*a*]indolen. Weiterhin wurde eine alternative Photooxygenierungsreaktion zur Reduzierung der Überoxidation der gewünschten Halbaminale entwickelt. Die beiden Verfahren wurden dann zur Darstellung verschiedener Derivate sowohl des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazols (**14**), des Hexahydrocyclohepta[*b*]indols (**121**), als auch des 6,7,8,9,10,11-Hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indols **139** genutzt. Außerdem konnte, durch die Darstellung und Umsetzung geeigneter Derivate, als auch durch die Anwendung diverser Additive, der zugrunde liegende Mechanismus dieser Reaktion postuliert werden.

3.3 Naturstoffsynthese von Mersicarpin (**5**)

3.3.1 Einleitung

Das folgende Kapitel beschreibt die Totalsynthese eines Naturstoffes auf Basis der neuen Methodik zur Kaskaden-Photooxygenierung. Das Ziel war es aufzuzeigen, dass die zugänglich gemachten Halbaminale sich als Intermediate zur Synthese von komplexen Indolalkaloiden eignen und dass sich die Photooxygenierung sinnvoll in die Darstellung strukturell komplexer Naturstoffe integrieren lässt.

Die synthetisierten tricyclischen Halbaminale **114** und **123** sowie ihre Derivate stellen tatsächlich ideale Ausgangsverbindungen zur Alkaloid-Synthese dar. Diese Stoffklasse stellt aufgrund der unterschiedlichsten biologischen Aktivitäten ihrer Vertreter ein interessantes Forschungsgebiet dar.^[218,224,280-282] Beispiele bekannter Indolalkaloide hierfür sind in Abbildung 18 dargestellt: Mersicarpin (**5**) konnten antiproliferative Aktivitäten nachgewiesen werden.^[108,214,224] Isatisin A (**162**) weist Antivirale Aktivitäten auf,^[283-287] während Melokhanin E (**163**) hingegen antibakterielle Aktivitäten aufweist.^[20,288,289] Analoga des (-)-Leuconolam (**164**) wiederum weisen antimitotische Eigenschaften auf,^[218,290,291] wohingegen (-)-Leuconodin B (**165**) entzündungshemmende Aktivitäten aufweist.^[218,292]

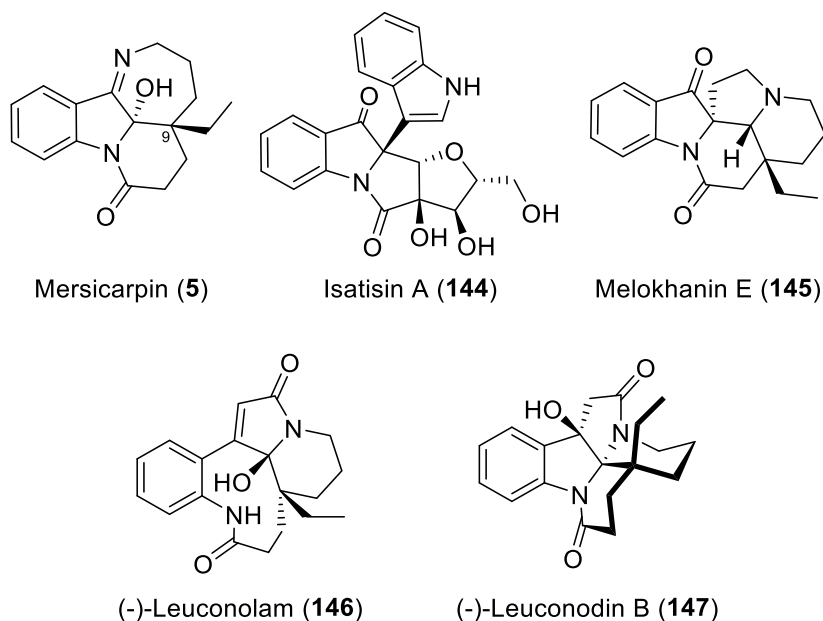
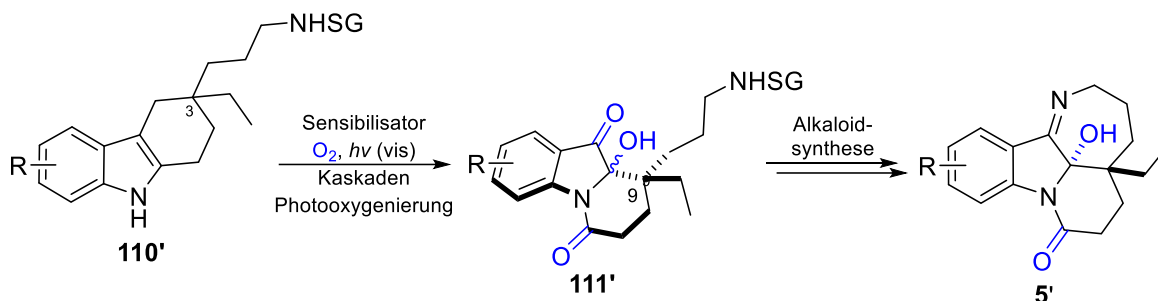


Abbildung 18: Strukturen von ausgewählten Alkaloiden als denkbare Syntheseeziele.

Die Totalsynthese eines Alkaloid-Naturstoffes sollte am Beispiel von Mersicarpin (**5**), über das Halbaminal **111'** als Schlüsselverbindung, demonstriert werden. Das Mersicarpin (**5**) weist als Grundstruktur ein 6-Ring-Halbaminal **114** auf, erweitert durch eine Ethylgruppe und ein überbrücktes Ringsystem an der C-9 Position (Schema 47).

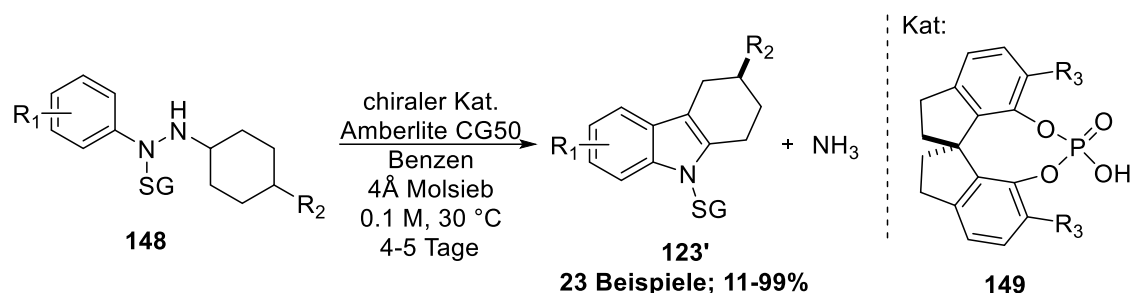


Schema 47: Strukturelle Transformation von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol-Derivaten **110'** über Halbaminal-Derivate **111'** zu (\pm)-Mersicarpin-Analoga **5'**. R = H, Halogen-, Alkyl-, Aryl-Gruppe, SG = Schutzgruppe.

Im vorherigen Kapitel dieser Arbeit konnte aufgrund der vorangegangenen Experimente bereits nachgewiesen werden, dass eine Funktionalisierung der C-3 Position am 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) mittels zweier geminaler Methylgruppen für die Reaktion kein Hindernis, sondern eine Stabilisierung des gespannten aliphatischen Ringsystems darstellt und somit die Ausbeute deutlich erhöht werden konnte. Folglich sollte eine Funktionalisierung

dieser Position mittels einer Ethyl- und Aminopropyl-Gruppe, aufgrund ihrer leicht elektroschiebenden Effekte, in einer ähnlichen Ausbeute wie die geminal dimethylierten Produkte **114a** (AAV 5: 42%, AAV 6: 52%) und **114b** (AAV 5: 52%, AAV 6: 60%) darstellbar sein.

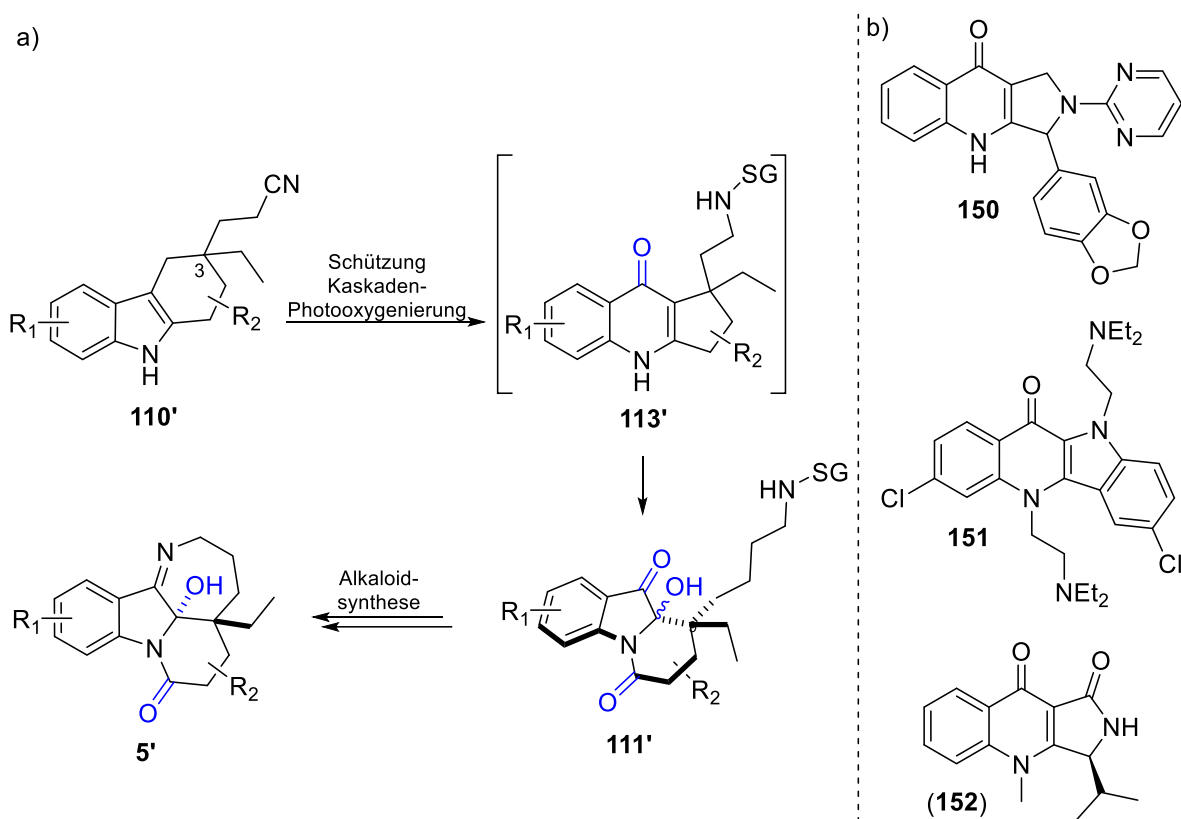
Wie bereits geschrieben, stellen die Produkte der Eintopf- Kaskaden-Photooxygenierung aufgrund ihrer molekularen Struktur interessante Ausgangsverbindungen dar und können als synthetische Schlüsselintermediate für weitere potentiell biologisch aktive Naturstoffe verwendet werden.^[293,294] Der hier beschriebene erfolgreiche Syntheseweg bietet die Möglichkeit funktionelle Gruppen sowohl am aromatischen Ring, als auch am aliphatischen Ringsystem, in der Mitte der Totalsynthese, mittels der FISCHER-Indol-Synthese einzuführen. Außerdem könnte eventuell mit chiralen Katalysatoren die absolute Konfiguration des chiralen Tetrahydrocarbazols gesteuert werden mittels einer asymmetrischen FISCHER-Indol-Synthese. Dass dies möglich ist, demonstrierten LIST *et al.* im Jahr 2011, als sie erstmals von 4-substituierten Cyclohexanonon und *N*-benzylierten Arylhydrazinen abgeleitete Hydrazone **148**, unter Nutzung von chiralen BRÖNSTED-Säure-Katalysatoren **149**, umsetzten (Schema 48).^[295]



Schema 48: FISCHER-Indolisierung nach LIST *et al.* mit spirocyclischer Phosphorsäure **149** als chiralem Katalysator.^[295] $\text{R}_{1,2}$ = Halogen-, Alkyl-, Aryl-Gruppen, SG = Schutzgruppe, R_3 = 9-Anthracenyl.

Ein weiterer Vorteil liegt in der Photooxygenierung selber, hierbei entsteht als Zwischenstufe zum gewünschten Halbaminale Produkt das Chinolon als stabiles Intermediat. Dieses könnte bei entsprechend kürzerer Bestrahlungszeit in sehr hohen Ausbeuten gewonnen und als Ausgangsstoff für weitere interessante Verbindungen verwendet werden. Mögliche Produkte hierfür wären beispielsweise folgende im Schema 49 abgebildete Verbindungen: 1,2,3,4-Tetrahydro-2-(pyrimidin-2-yl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-9*H*-pyrrolo-[3,4-*b*]-chinolon-9-on **150**, welches als Phosphodiesterase Inhibitor verwendet wird.^[296] 3,7-Dichloro-5,10-bis[2-(diethylamino)ethyl]-5*H*-indolo[3,2-*b*]chinolin-11(10*H*)-on **151**, welches

als Hämoxoin-Ligand verwendet wird und zytostatische und zytozide Aktivitäten gegen Malaria aufweist.^[297] Weiterhin ist (*S*)-(-)-Chinolactacin B (**152**) zu nennen, welches mit seiner ungewöhnlichen Struktur eine Aktivität gegen den multifunktionalen Signalstoff Tumornekrosefaktor aufweist, welcher an Entzündungsprozessen beteiligt ist.^[298]



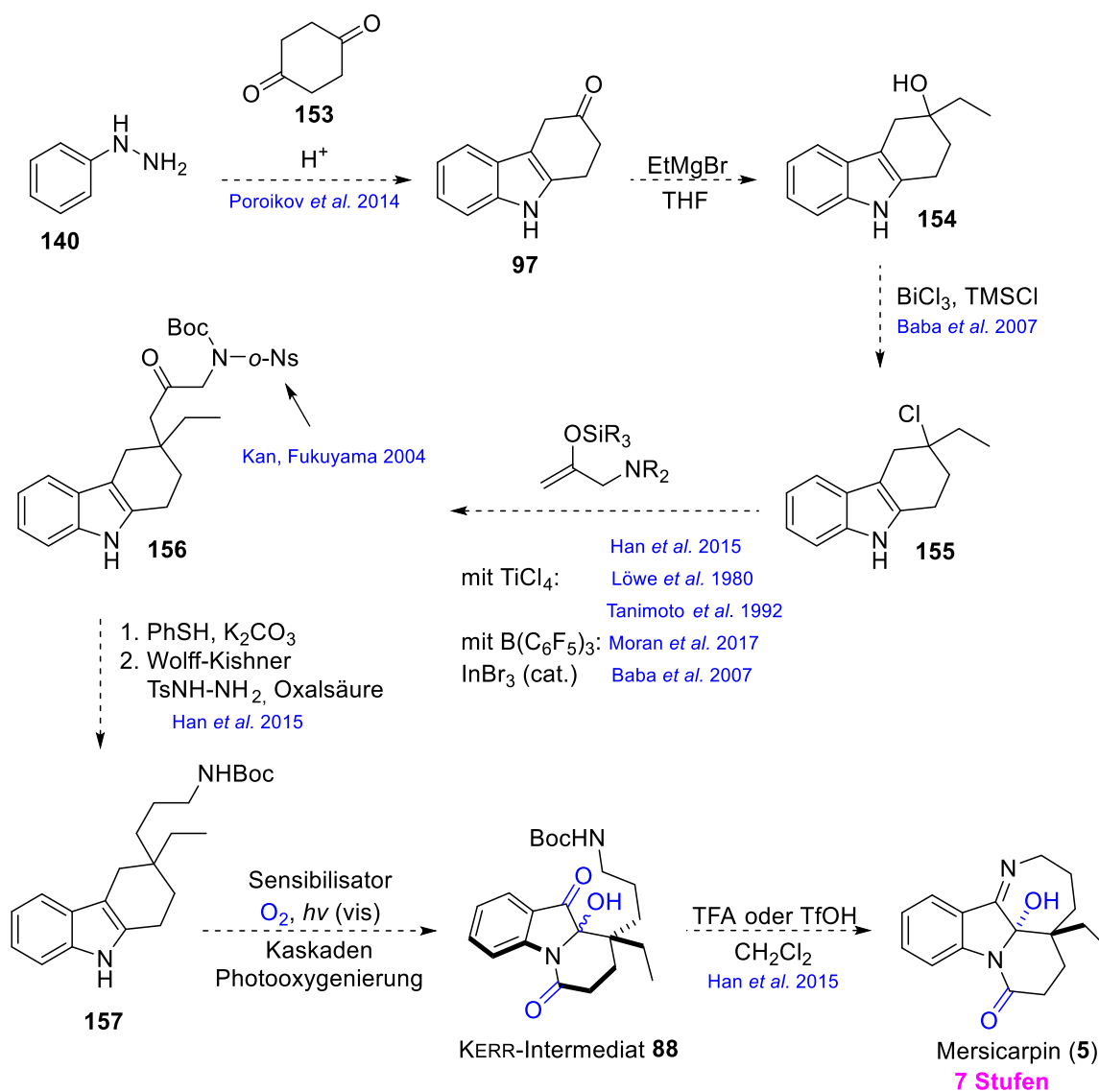
Schema 49: a) Strukturelle Transformation von Tetrahydrocarbazol-Derivaten **110'** über Halbaminol-Derivate **111'** zum (\pm)-Mersicarpin (**5**). R = H, Halogen-, Alkyl-, Aryl-Gruppe, SG = Schutzgruppe. b) Potentiell darstellbare Chinolone **113'** mittels der Photooxygenierungsreaktion.

3.3.2 Geplante Syntheseroute zur Totalsynthese von Mersicarpin (**5**)

Nach der Einführung der benötigten funktionellen Gruppen an der C-3 Position des Tetrahydrocarbazol-Grundgerüsts sollte die hier entwickelte Photooxygenierung von Carbazolen **14'** zu Pyridoindolen **114'** die Darstellung des sogenannten KERR-Intermediates **88** ermöglichen. Dieses wiederum erlaubt den direkten Zugang zum Mersicarpin (**5**).

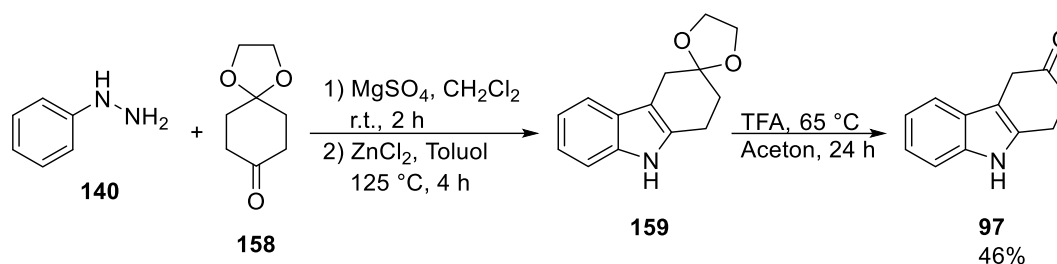
Zur Darstellung des KERR-Intermediates **88** wurde eine Syntheseroute entworfen, bei der zu Beginn eine FISCHER-Indol-Synthese zur Synthese des 1,2,4,9-Tetrahydro-3*H*-carbazol-3-ons **97** stattfinden sollte.^[299] Im nächsten Schritt sollte mittels einer GRIGNARD-Reaktion der

tertiäre Alkohol **154** alkyliert und anschließend anhand einer Halogenierungsreaktion chloriert werden.^[300] Das somit erhaltene tertiäre Chlorid **155** sollte wiederum durch nucleophile Substitution mit einem Silylenolether in ein Ketoamin **156** umgewandelt werden.^[217,300-304] Vorherige Arbeiten der Arbeitsgruppe BRASHOLZ zeigten, dass die Boc-Schutzgruppe bei Photoreaktionen unter basischen Bedingungen stabil ist.^[305] Aufgrund dessen sollte im darauffolgenden Schritt eine WOLF-KISHNER Reduktion erfolgen, sodass das α -Amino-Keton **156** zum Amin reduziert wird. Anschließend selektive Entschützung der *ortho*-Nosyl Gruppe sollte zum Boc-geschützten Carbazolderivat **157** führen.^[217] Nun sollte die Photoxygenierung unter den optimierten Bedingungen der AAV 5 sowie AAV 6 erfolgen und das daraus gebildete Acepino-Indol **88** in einer Boc-Entschützung mit anschließendem Ringschluss unter Iminbildung zum Mersicarpin (**5**) führen.^[217] Der geplante Weg sollte eine sehr elegante und effiziente Methode darstellen, um Mersicarpin (**5**) oder etwaige Analoga total-synthetisch darstellen zu können.



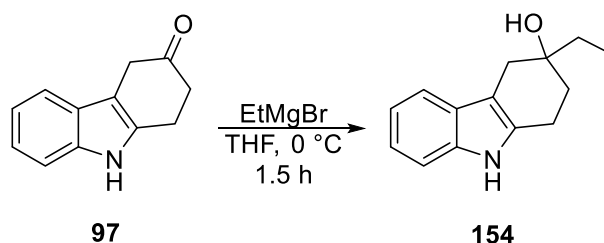
Schema 50: Geplante Syntheseroute zur Totalsynthese von Mersicarpin (5) mit der Kaskaden-Photooxygenierung als Schlüsselschritt. *o*-Ns = *ortho*-Nosyl-Gruppe.

Der erste Schritt zur Totalsynthese wurde nach der von GOTOR *et al.*^[299] beschriebenen Vorschrift durchgeführt und bestand aus einer Kupplungsreaktion des Phenylhydrazins 140 mit 1,4-Cyclohexanon Monoethylenketal 158. Die anschließende Reaktion mit ZnCl₂ unter Refluxbedingungen führte unter Verwendung von TFA zum entsprechenden Ketal 159, welches im nächsten Schritt in einer Ausbeute von 46% zum gewünschten Keton 97 entschützt wurde (Schema 51).^[299]



Schema 51: FISCHER-Indol-Synthese zur Darstellung des Ketons **97** nach GOTOR *et al.*^[299]

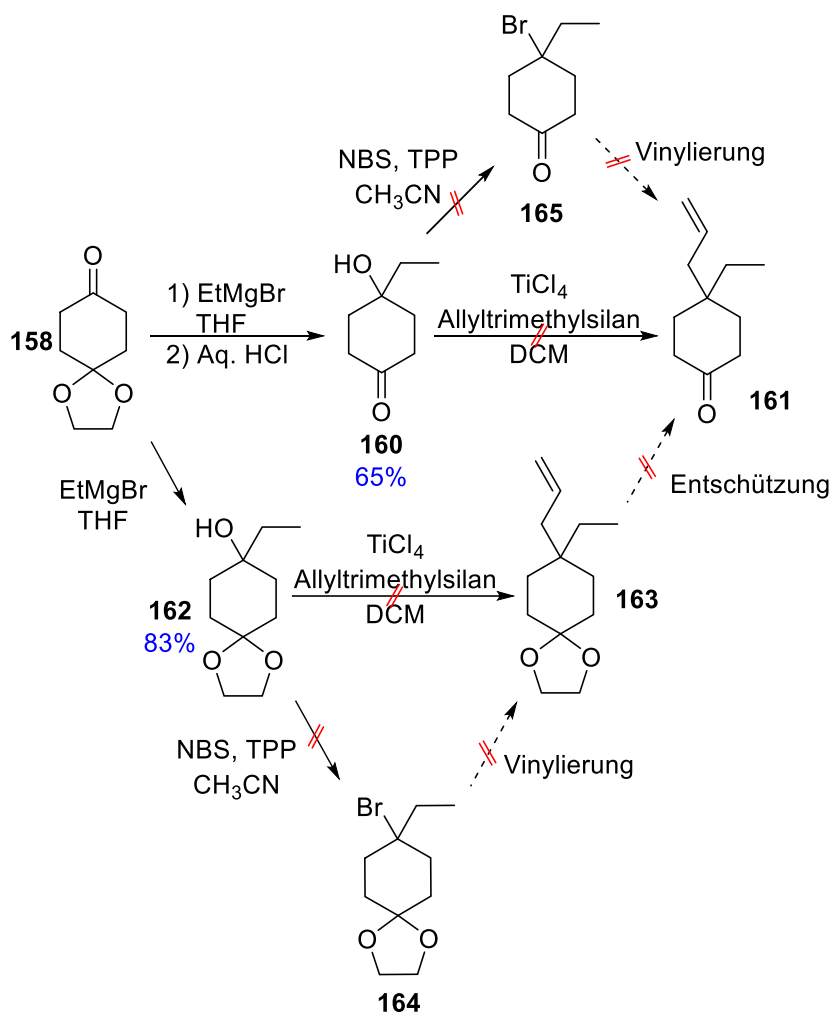
Im zweiten Schritt wurde Keton **97** mittels einer GRIGNARD-Reaktion nach COOK *et al.* zum tertiären Alkohol **154** umgesetzt.^[306] Die Kontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigte einen vollständigen Umsatz mit einem gebildeten Produkt an. Dieses zersetzte sich allerdings während der säulenchromatographischen Reinigung und somit war die Isolierung des Produktes nicht möglich (Schema 52).



Schema 52: GRIGNARD-Reaktion von **97** zu **154**.

Aufgrund der Instabilität des Carbazols **154** wurde als nächstes versucht, die Ethyl- sowie 2-Propenyl-Gruppe vor der FISCHER-Indol-Synthese einzuführen und somit diese instabile Zwischenstufe zu umgehen (Schema 53). Im ersten Schritt wurde hierzu das 1,4-Cyclohexanon Monoethylenketal **158** nach einer Vorschrift von STEWARD *et al.* mittels eines GRIGNARD-Reagenz alkyliert und anschließend die Carbonylgruppe entschützt.^[333] Hierbei wurde der gewünschte tertiäre Alkohol **160** in einer Ausbeute von 65% erhalten. Im nächsten Schritt sollte das Zwischenprodukt **160** mittels einer Vinylierungsreaktion zum gewünschten Allylcyclohexanon **161** umgesetzt werden. Der Umsetzungsversuch erfolgte nach einer Vorschrift von HASSNER *et al.* mit der LEWIS-Säure Titanatetrachlorid und Allyltrimethylsilan als Reagens.^[307] Es erfolgte zwar ein vollständiger Umsatz des Edukts **160**, allerdings fand keine Produktbildung statt. Da möglicherweise die ungeschützte Carbonylgruppe die Vinylierungsreaktion verhinderte, wurde als nächstes versucht, das gewünschte Allylcyclohexanon **161** mittels GRIGNARD-Reaktion, gefolgt von einer Vinylierung und anschließender Entschützung der Carbonylgruppe zu synthetisieren. Hierfür wurden die zuvor verwendeten Re-

aktionsbedingungen genutzt. Die GRIGNARD-Reaktion mittels Ethylmagnesiumbromid erfolgte hierbei zum tertiären Alkohol **162** in einer Ausbeute von 83%.^[308] Während der anschließenden Vinylierungsreaktion mit Titantrichlorid und Allyltrimethylsilan zum Allylcyclohexanon **163** wurde ebenfalls ein vollständiger Umsatz der Verbindung **180** festgestellt. Die Verbindung **163** konnte jedoch nicht detektiert werden. Ein weiterer Versuch das gewünschte Allylcyclohexanon **161** zu erhalten, stellte die Vinylierung des Halogenalkans **164** dar. Für diese Reaktion sollte die Hydroxy-Gruppe des zuvor synthetisierten Alkohols **162** mit einem Halogenid substituiert werden. Zu diesem Zwecke wurde der Alkohol **162** mit *N*-Bromsuccinimid und Triphenylphosphan umgesetzt.^[309] Auch bei dieser Reaktion wurde ein vollständiger Umsatz erzielt ohne jedoch das Produkt **164** synthetisieren zu können. Eine weitere Bemühung das gewünschte Allylcyclohexanon **161** ausgehend vom Alkohol **160** darzustellen, bestand aus der Halogenisierung und anschließender Vinylierung von 4-Brom-4-Ethylcyclohexanon **165**. Jedoch war auch hier die Halogenisierung des tertiären Alkohols **160** nicht erfolgreich.

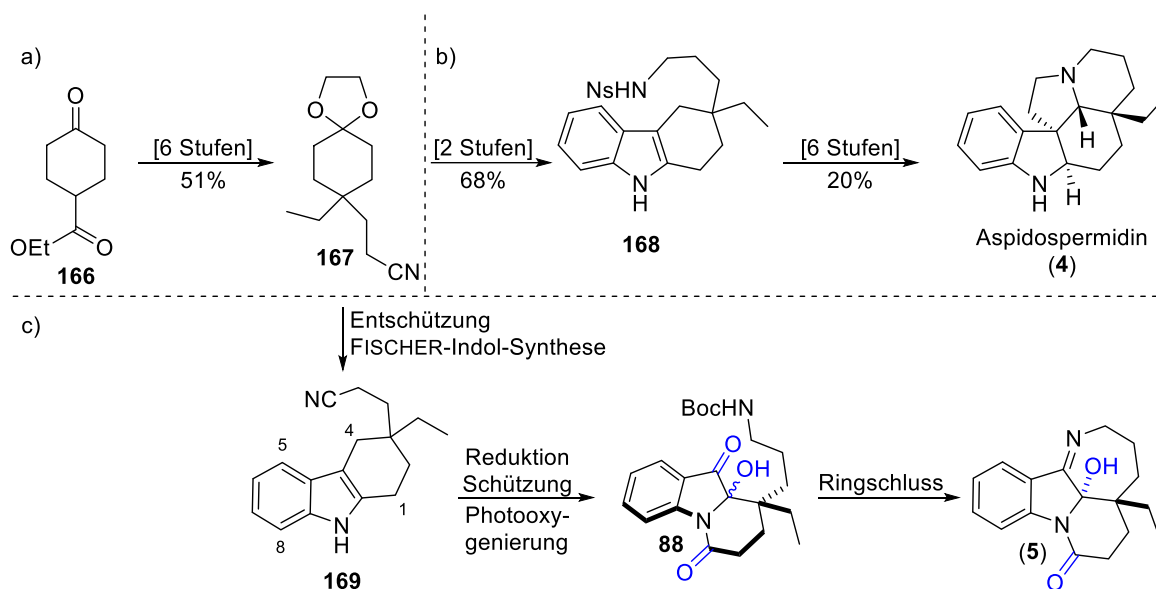


Schema 53: Alternative Darstellungsversuche von 4-Allyl-4-ethylcyclohexanon **161** ausgehend von 1,4-Cyclohexanonketal **158**.

3.3.3 Alternative Syntheseroute zur Totalsynthese von Mersicarpin (**5**)

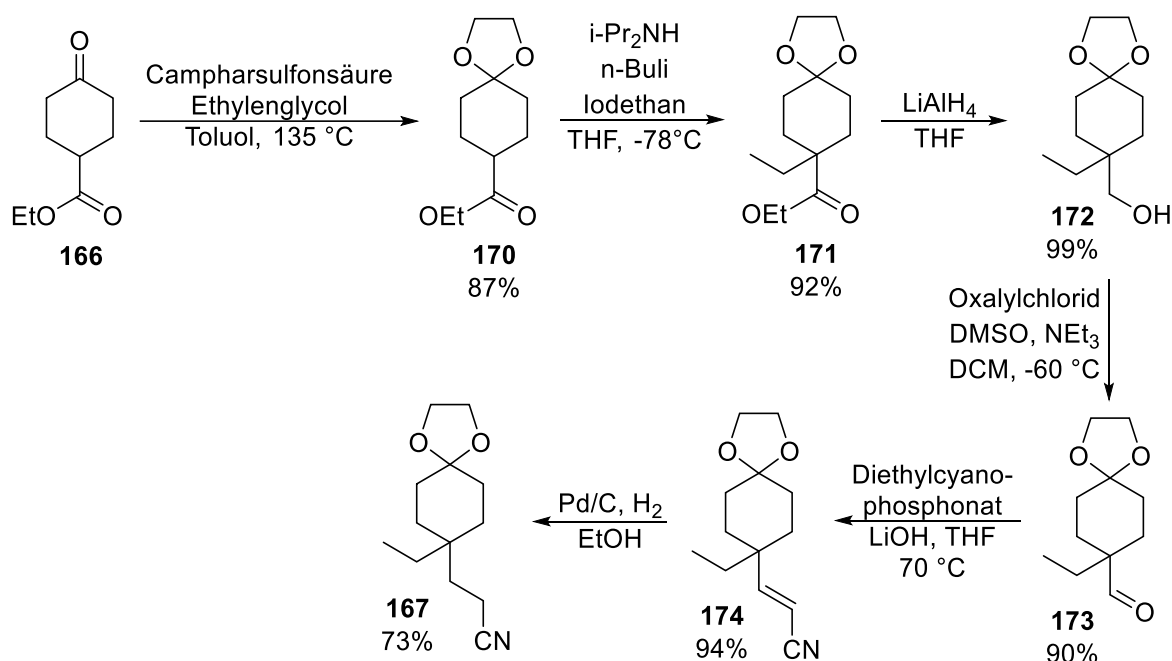
Da die zuvor gewählte Syntheseroute zur Totalsynthese von Mersicarpin (**5**) aufgrund der aufgetretenen Probleme nicht erfolgversprechend war, wurde eine andere Synthesestrategie angewandt. Da das zentrale Element der Totalsynthese das Boc-geschützte Carbazol **157** darstellt, wurde nach einem anderen Weg gesucht dieses darzustellen. Bei der Literatursuche fiel auf, dass bei der Totalsynthese des Aspidospermidins (**4**) nach MUNIZ *et al.* das Nosylgeschützte Carbazol **168** synthetisiert wurde, dessen Grundstruktur der des Carbazols **169** entsprach.^[311] Die im Schema 54 vorgestellte Totalsynthese von Mersicarpin (**5**) lässt sich in vier Teilbereiche gliedern: Der Einführung der Ethyl- und Aminopropylgruppe am Cyclohexan-Grundgerüst zu Dioxaspiro-Verbindung **167** über 6 Stufen analog zu MUNIZ *et al.*^[311]

Zweitens, die Entschützung der Carbonylgruppe mit darauffolgender FISCHER-Indol-Synthese zum gewünschten Carbazol **169**. Drittens die darauffolgende Reduktion der Nitril-Gruppe, gefolgt von einer Boc-Schützung zum Carbazol **157** und anschließender Photooxygenierung zum KERR-Intermediat **88**. Abschließende Boc-Entschützung mit Ringschluss führt zum Mersicarpin (**5**) analog zur Synthese nach KERR *et al.*^[108]



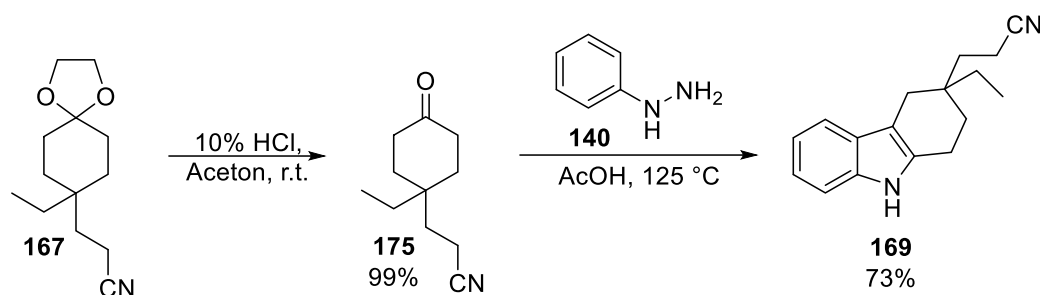
Schema 54: a) Synthese des Propannitrils **167** analog zur Totalsynthese des Aspidospermidin (**4**) nach MUNIZ *et al.*^[311] b) Weiterführende Synthese über das Carbazol **168** zum Aspidospermidin (**4**) nach MUNIZ *et al.*^[311] c) Carbazolbildung mit anschließender Kaskaden-Photooxygenierung und Ringschluss zum Mersicarpin (**5**).

In Anlehnung an die Arbeit von MUNIZ *et al.* begann die Totalsynthese mit der Schützung der Carbonylgruppe von Carbonsäureester **166** mittels Ketalisierung und ergab Dioxaspirocarboxylat **170** in einer Ausbeute von 87% (Schema 55). Die Enolisierung durch *in situ* dargestelltes LDA aus Diisoprylamin (*i*-Pr₂NH) und *n*-BuLi^[310] sowie nachfolgende C-Alkylierung lieferte den ethylierten Ester **171** in einer Ausbeute von 92%. Die Reduktion zum entsprechenden Alkohol **172** erfolgte nahezu quantitativ mit LiAlH₄. Die anschließende Durchführung einer SWERN-Oxidation durch *in situ* gebildete Dimethylchlorsulfonium-Ionen aus Oxalylchlorid und Dimethylsulfoxid (DMSO) ermöglichte die Bildung des Aldehyds **173** in einer Ausbeute von 90%. Die folgende WITTIG-HORNER-Olefinierung ergab das gewünschte α,β -ungesättigte Nitril **174** in Höhe von 94%. Der letzte Schritt analog zur Synthese nach MUNIZ *et al.* war eine Hydrogenolyse der Acrylnitril-Einheit zum gesättigten Nitril **167** in einer Ausbeute von 73%.



Schema 55: Synthese von Dioxaspiroverbindung **167** analog zur Synthese von MUNIZ *et al.*^[311]

Die Entschützung der Carbonylgruppe von Propannitril **167** erfolgte, in nahezu quantitativer Ausbeute, durch Acetalhydrolyse zu Keton **175** (Schema 56). Die anschließende FISCHER-Indol-Synthese mit Phenylhydrazin **140** unter den Bedingungen der bereits genannten AAV 1 mit 1,8-HOAQ **49** führte zur Bildung des 3-Ethyl-3-(2-carbonitrilethyl)-Tetrahydrocarbazols **169**.



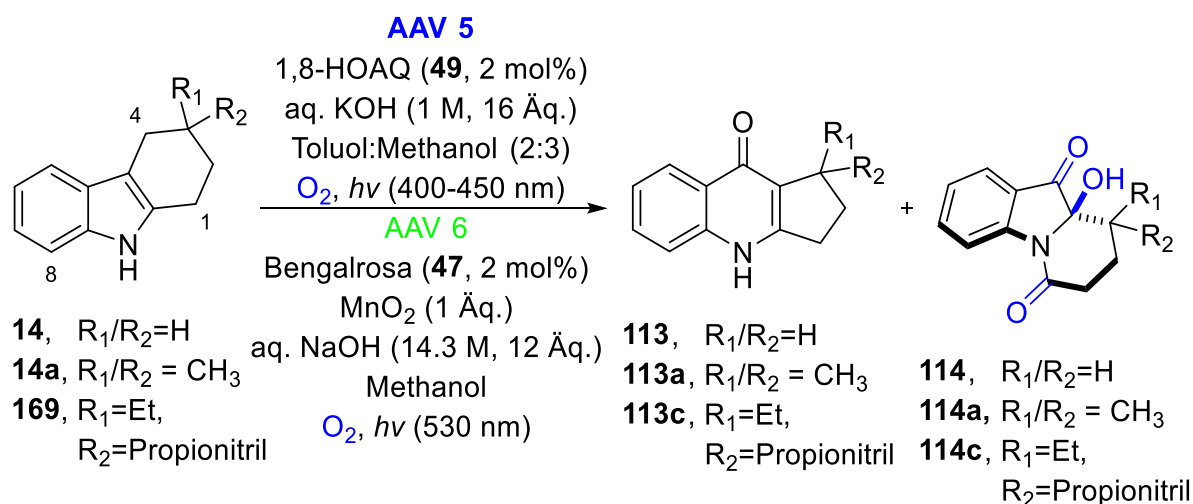
Schema 56: Entschützung der Carbonylgruppe von Propannitril **167** mit anschließender FISCHER-Indol-Synthese zum Carbazol **169**.

Im Anschluss erfolgte die Photooxygenierung des Tetrahydrocarbazols **169**. Unter Verwendung Bedingungen der AAV 5 und konstanter DC Kontrolle des Reaktionsfortschrittes erfolgte nach 15 Stunden Bestrahlungsdauer ein vollständiger Umsatz des Eduktes. Nach insgesamt 40 Stunden Reaktionsdauer wurde die Bestrahlung abgebrochen, da die wässrige Phase vollständig verdunstete. Das Chinolon-Intermediat **113c** wurde hierbei nicht vollstän-

dig umgesetzt und zu 21% erhalten. Das gewünschte Halbaminale **114c** konnte mit 12% Ausbeute erhalten werden. Bei der Umsetzung unter der AAV 6 erfolgte nach 20 Stunden die vollständige Umsetzung des Startmaterials **169** und nach 48 Stunden der Abbruch der Reaktion, da kein Chinolon **113c** mehr feststellbar war. Als Ergebnis wurden 15% des gewünschten Halbaminale **114c** sowie 4% des Chinolons **113c** erhalten. Wie bereits im Kapitel der Derivat-Photooxygenierungen erwähnt, stellt die vollständige Substitution mittels zweier geminaler Methylgruppen des C-3 Position des Tetrahydrocarbazol-Grundgerüsts kein Hindernis für die Umlagerungsreaktionen während der Photooxygenierung dar. Stellt man den bisher gewonnenen Werten nun verschiedene Reaktionszeiten sowie die Ausbeuten von Verbindung **169** gegenüber, kommt man zum Schluss, dass die C-3 Substituierung mittels einer Ethyl- sowie einer Propionitril-Gruppe einen deutlich größeren Einfluss auf die Umlagerungsreaktion aufweist.

Wie in Tabelle 15 ersichtlich, erklärt nicht allein die Substitution mittels sterisch anspruchsvollerer Gruppen der Verbindung **169** die deutliche Erhöhung der benötigten Reaktionszeiten. Zusätzlich traten im Vergleich zum 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) sowie dem 3,3-Dimethyl substituierten Tetrahydrocarbazol **14a** stark reduzierte Ausbeuten auf. Möglicherweise findet zwischen der Propionitril-Gruppe und dem internen sekundären Amin des Indol-Grundgerüsts eine Konkurrenzreaktion, sowohl während der intramolekularen Umlagerungsreaktion zur Bildung des Chinolon-Intermediates **113'**, als auch während der Umlagerungsreaktion zur Bildung des gewünschten Halbaminale **114'** statt. Für verschiedene Zersetzungsreaktionen hierbei spricht, dass während der Durchführung durch dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion deutlich mehr Verbindungen beobachtbar waren, als es bei den anderen durchgeführten Photooxygenierungen üblich war. Eine Isolierung der Produkte war allerdings nicht möglich.

Tabelle 15: Photooxygenierung verschiedener C-3 substituierter Carbazole.



Edukt R ₁ /R ₂	14 H/H		14a CH ₃ /CH ₃		169 C ₂ H ₅ /C ₃ H ₄ N	
	AAV 5	AAV 6	AAV 5	AAV 6	AAV 5	AAV 6
t [h]	10	13	20	14	9/25/40	14/48
Chinolon [%]	22	-	43	-	48/43/21	33/4
Halbaminol [%]	20	21	42	52	2/7/12	3/15

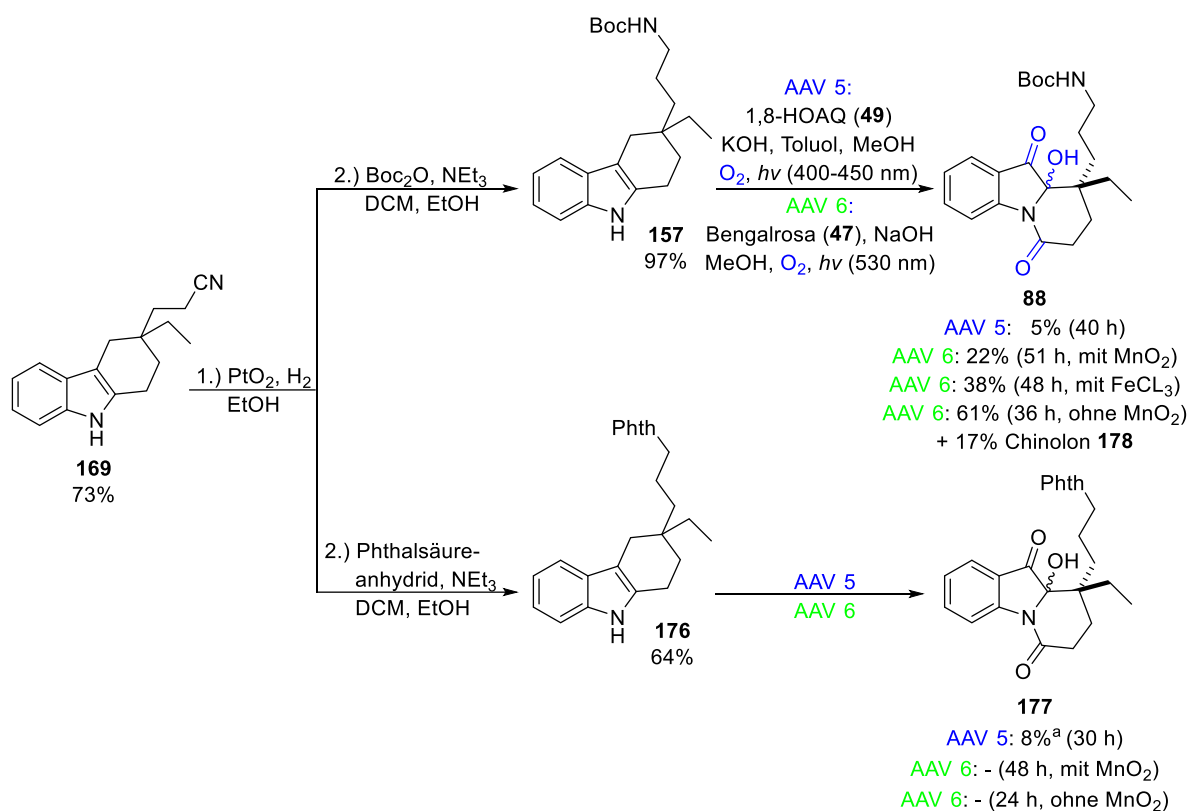
Alle Reaktionen wurden im 130-250 µmol-Maßstab unter O₂-Atmosphäre durchgeführt. Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung.

Um unerwünschte Nebenreaktionen aufgrund der Instabilität der Aminogruppe im weiteren Verlauf der Totalsynthese zu vermeiden, erfolgte nun die chemoselektive Reduktion der Nitril- zur Aminogruppe und anschließende Schützung derselbigen (Schema 57). Da es bei der nächsten Synthesestufe - der Photooxygenierung - wichtig ist, dass die Schutzgruppe sowohl basenstabil, als auch photostabil ist und das geschützte Amin genügend deaktiviert sein muss, wurden hierfür verschiedene Schutzgruppen in Betracht gezogen. Die Boc-Schutzgruppe wurde ausgewählt, da diese bereits in unserer Arbeitsgruppe von Dr. EVA SCHENDERA erfolgreich unter Verwendung von UV-Bestrahlung eingesetzt werden konnte.^[305] Zusätzlich wurde als alternative Schutzgruppe aufgrund ihrer Stabilität gegenüber Reduktion und der vollständigen Substituierung desamins die Phthalimid-Schutzgruppe ausgewählt. Carbazol **169** wurde nun chemoselektiv über ADAMS-Katalysator reduziert, das gebildete instabile primäre Amin mittels Boc-Anhydrid geschützt und ergab 3-

(Aminopropyl)-Tetrahydrocarbazol **174**. Die Schützung mittels der Phthalimid-Schutzgruppe erfolgte ebenfalls nach chemoselektiver Reduktion des Carbazols **169** über ADAMS-Katalysator und ergab das 3-(Aminopropyl)-Tetrahydrocarbazol **176**.

Die Bestrahlung des Boc geschützten Amins **174** erfolgte zunächst mittels der AAV 5. Nach 15 Stunden Bestrahlung wurde das Edukt vollständig umgesetzt und nach 40 Stunden musste, aufgrund der vollständigen Verdunstung der wässrigen Phase, die Reaktion beendet werden. Chinolon **198** wurde in einer Ausbeute von 19% und das KERR-Intermediat **88** in einer Ausbeute von 5% erhalten. Die Bestrahlung mittels der AAV 6 ergab beim Boc geschützten Amin **157** nach einer Reaktionszeit von 51 Stunden eine Ausbeute von 31% des Chinolon-Intermediates **178** sowie 22% des Halbaminals **93**. Bei der Ersetzung des Mangandioxid Additivs durch 1 Äquivalent Eisen(III)-chlorid konnte nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden die Ausbeute auf 34% des Chinolons **178** und 38% des Halbaminals **88** gesteigert werden.

Hierbei fiel auf, dass aufgrund der größeren sterischen Hinderung der Boc-Schutzgruppe, die benötigte Bestrahlungszeit deutlich höher ausfiel als bei der Photooxygenierung des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazols **14** sowie dem 3,3-Dimethylcarbazol **14a**. Im Gegensatz zum ungeschützten Carbazol **169** sowie dem Boc-geschützten Carbazol **157** erfolgte bei den beiden Tetrahydrocarbazolverbindungen **14** sowie **14a** unter den AAV 6 ein vollständiger Edukt-, als auch Chinolon-Umsatz. In Tabelle 6 auf Seite 47 konnte mit den getätigten Additiv-Experimenten gezeigt werden, dass die Zugabe von z.B. Mangandioxid oder Eisen(III)-chlorid als H₂O₂-Scavengern eine geringere Umsatzgeschwindigkeit der Edukte zur Folge hatte. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde nun die Bestrahlung des Boc geschützten Amins **169** mittels der AAV 6 dieses Mal jedoch ohne Additiv wiederholt. Hierbei ergab sich bei einer deutlich geringeren Reaktionszeit von 36 Stunden eine Ausbeute des Chinolons **178** von 17% sowie Halbaminale **88** als ein 1:1 Diastereoisomeren-Gemisch in einer Ausbeute von 61%. Bei einer Verlängerung der Reaktionszeit erfolgte, aufgrund der nachgelagerten Reaktion zur Disäure, nur einer Verringerung der Ausbeute. Die separate Umsetzung des Chinolons **178** zum Halbaminale **88** mittels der modifizierten AAV 6 ergab nach 30 Stunden eine Ausbeute von 58%, woraus sich eine gute Gesamtausbeute des Halbaminals **88** von 71% ergibt.

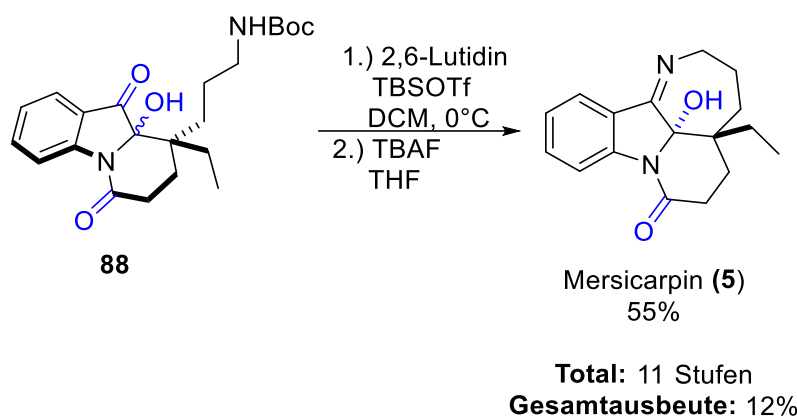


Schema 57: Boc- sowie Phthalimid-Schützung des Carbazols **169** mit darauffolgender Photooxygenierung. [a] Ausbeuteberechnung erfolgte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie gegen 1,2-Dibrommethan als internem Standard mit Grundlinien-getrennten Signalen.

Die Bestrahlung des Phthalimid geschützten Amins **176** erfolgte analog zur AAV 5. Nach 30 Stunden wurde die Bestrahlung abgebrochen, da mittels Dünnschichtchromatographie kein Chinolon mehr nachgewiesen werden konnte. Jedoch zeigte sich nach der Aufarbeitung und Auswertung mittels Roh- $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie mit Dibrommethan als internem Standard, dass nur 8% Chinolon und 4% Halbamin **177** gebildet wurden. Die Isolierung der beiden Verbindungen war nicht möglich, da sich diese während der säulenchromatographischen Reinigung zersetzten. Die Umsetzung des Phthalimid geschützten Amins **176** mittels der modifizierten AAV 6 ohne Zusatz von Additiv ergab keinen Umsatz zum gewünschten Halbamin **177**. Mögliche Erklärungen für den unter AAV 5 geringen sowie unter AAV 6 nicht erfolgten Umsatz zum gewünschten Halbamin **177** sind die deutlich erhöhte sterische Hinderung der Umlagerungsreaktionen durch die Phthalimid-Gruppe, was im Zusammenhang mit der Instabilität der Phthalimid-Schutzgruppe unter photokatalytischen Bedingungen zu einer bevorzugten Zersetzung führte.

Der finale Schritt zur Vervollständigung der Synthese zu Mersicarpin (**5**), wurde an die Arbeit von KERR *et al.* zur Totalsynthese von Mersicarpin (**5**) angelehnt und ist in Schema 58

dargestellt.^[108] Hierbei erfolgte eine Amin-Entschützung mit folgendem intramolekularem Ringschluss zum 7-gliedrigen cyclischen Imin und lieferte (\pm)-Mersicarpin (**5**) diastereoselektiv in einer Ausbeute von 55 %. Zusammengefasst ergibt sich somit für die Totalsynthese eine Gesamtausbeute von 12% über 11 Stufen. Bei Hinzunahme der Umsetzung des Chinolon-Intermediates **178** zu Halbaminal **88** erhöht sich die Gesamtausbeute auf 14%. Besonders erwähnenswert für die hier vorgestellte Totalsynthese ist, dass die FISCHER-Indol-Synthese die Darstellung vieler verschiedener Derivate durch einfache Modifikation ermöglicht. Weiterhin bietet die Photooxygenierung die Möglichkeit aus einem THC-Grundgerüst ein Pyridoindol sowie das stabile Chinolon-Intermediat zu bilden, was zu vollkommen andersartigen Produktmöglichkeiten führt.



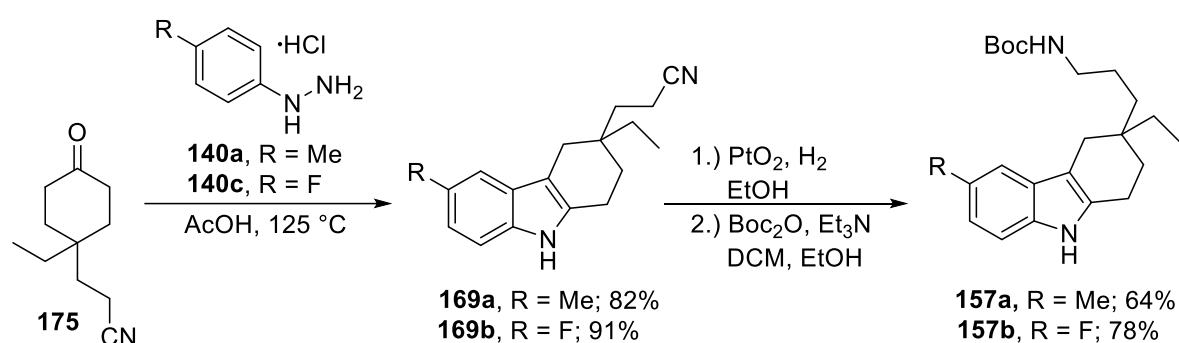
Schema 58: Entschützung des KERR-Intermediates **88** mit anschließender Cyclisierung zum Mersicarpin (**5**) nach KERR *et al.*^[108]

3.3.4 Darstellung weiterer Mersicarpin-Analoga

Wie bereits zuvor erwähnt stellt ein großer Vorteil der hier vorgestellten Totalsynthese des Mersicarpins die Möglichkeit dar, verschiedene Substituenten in das THC-Grundgerüst mittels der FISCHER-Indol-Synthese einzuführen. Um dies in einer praktischen Anwendung umzusetzen, wurden hierfür zwei verschiedene Substituenten ausgewählt und über die FISCHER-Indol-Synthese in die Totalsynthese integriert. Für die hier vorgestellten Analoga wurde aufgrund ihrer unterschiedlichen mesomeren und induktiven Effekte und deren Einfluss auf die Photoreaktion das 4-Methylphenylhydrazinhydrochlorid **140a** als ein elektronenschiebender Substituent sowie das 4-Fluorphenylhydrazinhydrochlorid **140c** als ein elektronenziehender Substituent gewählt (Schema 59).

Zu Beginn der Synthesen wurden unter Anwendung der AAV 1 die jeweiligen Phenylhydrazine zusammen mit dem substituiertem Cyclohexanon **175** umgesetzt. Bei der Indolisierung mit 4-Methylphenylhydrazinhydrochlorid **140a** wurde nach 40 Stunden Reaktionszeit lediglich eine Ausbeute des methylierten Carbazols **169a** von unter 15% erreicht, 69% des Cyclohexanons **175** waren nach der säulenchromatographischen Reinigung noch nicht umgesetzt. Bei der Umsetzung des Cyclohexanons **175** mit 4-Fluorphenylhydrazinhydrochlorid **140b** wurde nach 40 Stunden Reaktionszeit lediglich unter 5% des fluorierten Produktes **169b** erhalten, 68% des Cyclohexanons **175** waren nach der säulenchromatographischen Reinigung noch vorhanden. Aufgrund der geringen Ausbeute wurde auf die AAV 2 mit Amberlite als Ionenaustauscher umgestiegen. Nach 20 Stunden konnte somit das 2-Methylcarbazol **169a** in einer Ausbeute von 82% und nach 24 Stunden das 2-Fluorcarbazol **169b** in einer Ausbeute von 91% erhalten werden.

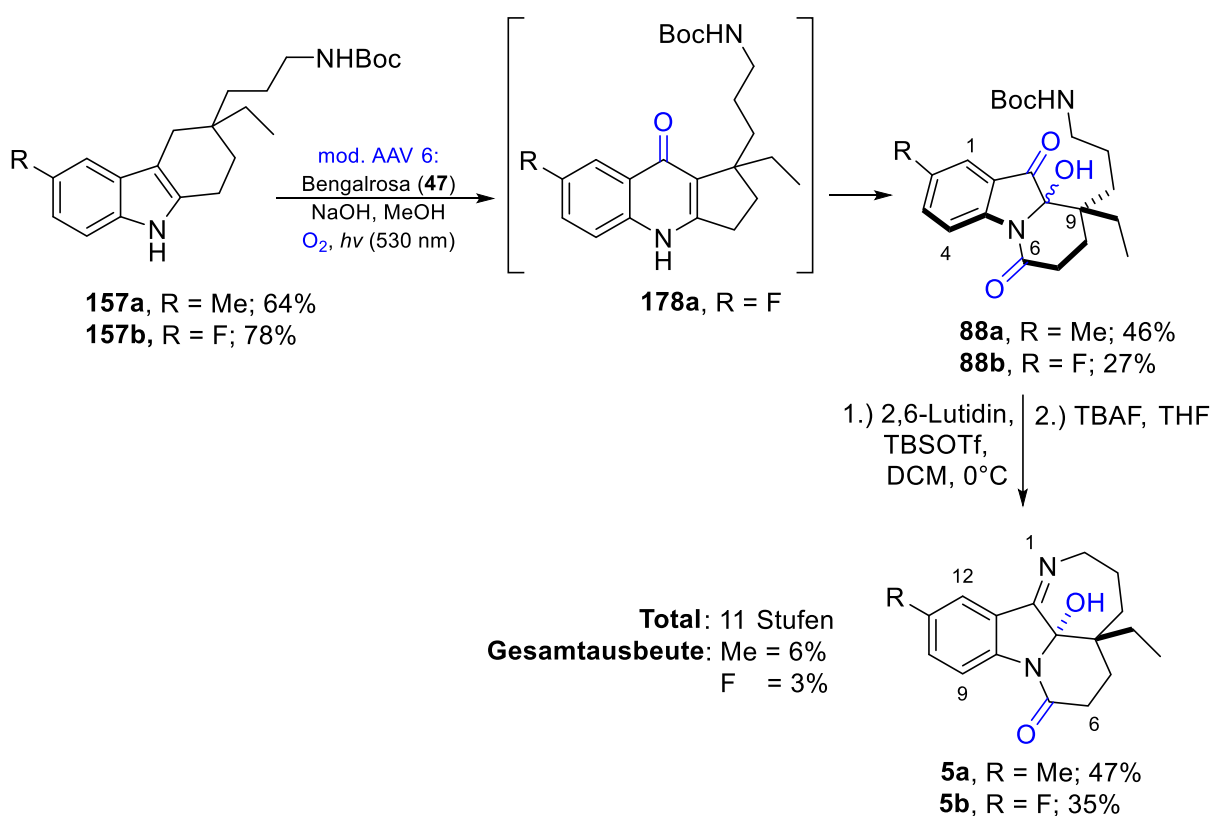
Aufgrund der vorausgegangenen Erfahrungen bezüglich der Schützung des Carbazols **169** wurde für die beiden Analoga die Boc-Schützung mit dem entsprechenden Boc-Anhydrid gewählt. Die funktionalisierten Carbazole **169a** und **169b** wurden im ersten Schritt chemoselektiv über ADAMS-Katalysator hydriert. Die anschließende Schützung der gebildeten instabilen primären Amine mittels Boc-Anhydrid ergaben 3-(Aminopropyl)-6-methyl-tetrahydrocarbazol **157a** und 3-(Aminopropyl)-6-fluoro-tetrahydrocarbazol **157b** in einer Ausbeute von 64%, bzw. 78%.



Schema 59: FISCHER-Indol-Synthese mit anschließender Hydrierung und Boc-Schützung der Amin-Gruppen zu 2-Methyl- und 2-Fluorocarbazol-Derivaten **157a** und **157b**.

Im vorletzten Schritt wurden die beiden geschützten Analoga mit der modifizierten AAV 6 ohne Additiv umgesetzt (Schema 60). Vollständige Umsetzung sowohl des 2-Methyl-Carbazols **157a**, als auch des Chinolon-Intermediates **178a** ergaben nach 33 Stunden das 2-Methylhalbaminal **88a** in einer Ausbeute von 46%. Die Umsetzung des 2-Fluorcarbamats **157b**

ergab nach 33 Stunden das fluorierte Halbaminale **88b** in einer Ausbeute von 27%. Das entsprechende Chinolon-Intermediat **178b** wurde nahezu vollständig umgesetzt und zu 4% isoliert. Wie zu erwarten war, verringerte sich, im Vergleich zum unsubstituierten Carbamat **157**, die Ausbeute der Analoga aufgrund des Einflusses der Methyl-Gruppe um 15%. Beim Fluor-Analogen hingegen fand mit 34% eine deutlich höhere Reduktion der Ausbeute statt. Der finale Schritt zur Darstellung der Mersicarpin-Analoga erfolgte in Anlehnung an die von KERR *et al.* durchgeführte Methode.^[108] Hierbei erfolgte die Entschützung der Amino-Gruppe mit anschließendem intramolekularem Ringschluss zum 7-gliedrigen cyclischen Imin. Nach vollständigem Umsatz des 2-Methyl-Halbaminale **88a** sowie des 2-Fluor-Halbaminale **88b** ergab sich eine Ausbeute von 47% für das 11-Methylmersicarpin **5a** und 35% für das 11-Fluormersicarpin **5b**.



Schema 60: Totalsynthese der Methyl- und Fluorid-Mersicarpin-Analoga.

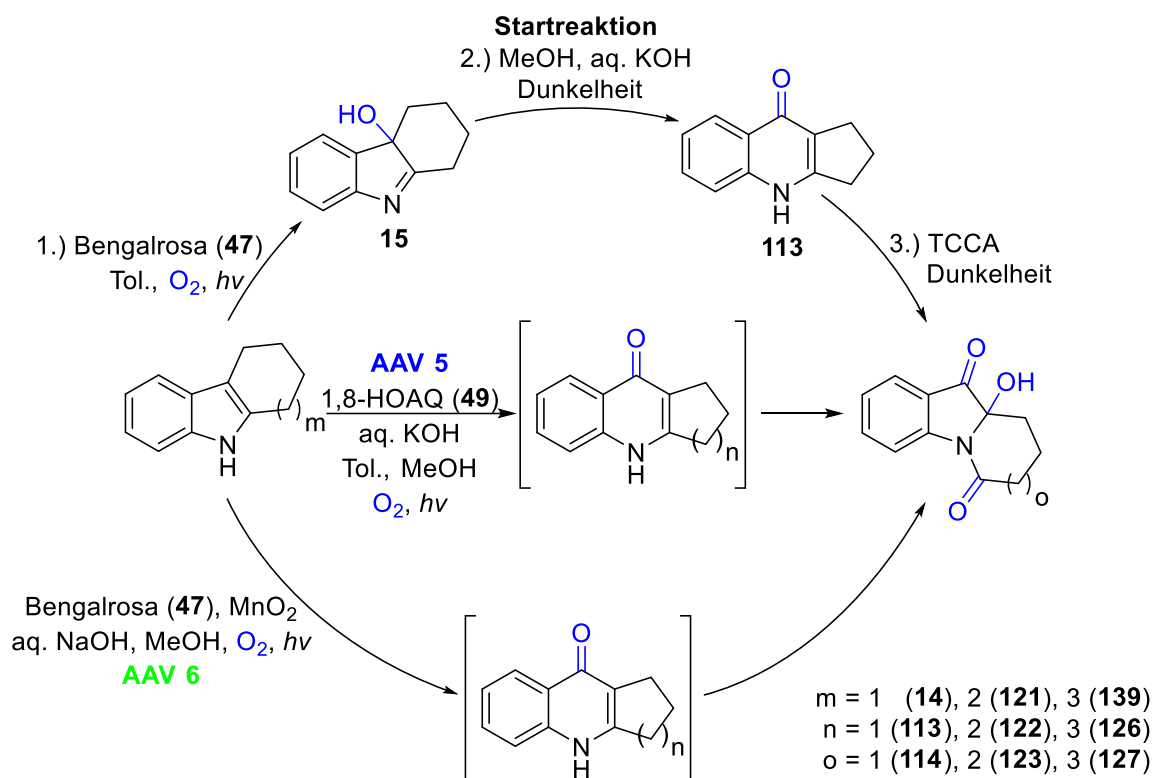
Zusammengefasst ergibt sich somit für die Totalsynthese des 11-Methylmersicarpins **5a** eine Gesamtausbeute von 6% und für 11-Fluormersicarpin **5b** eine Gesamtausbeute von 3% über 11 Stufen. Im Vergleich zum Mersicarpin (**5**) fällt die Ausbeute bei beiden Analoga zwar ab, jedoch sei darauf hingewiesen, dass dies nur Anwendungsbeispiele der Totalsynthese darstellen und diese bei Bedarf deutlich optimiert werden können.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation lag der Schwerpunkt auf der Kaskaden-Photooxygenierung von 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) und Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**) zu Bausteinen der Alkaloidsynthese.

Zu Beginn dieser Arbeit stand die Optimierung der durch Licht vermittelten dreistufigen Photooxygenierung des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**) im basischen Milieu im Fokus. Trotz erfolgter Optimierung der Teilschritte wurde, wie unter den Ausgangsbedingungen, eine isolierte Ausbeute von 24% erhalten. Erst durch den Einsatz einer neuen Synthesestrategie war es möglich eine deutlich höhere Ausbeute des Chinolon-Intermediates **113** zu erzielen. Hierzu wurden die ersten beiden Reaktionsstufen zusammengelegt und Edukt (**14**) sowie der Photosensibilisator in einem Toluol-Methanol Gemisch gelöst, anschließend die Base hinzugegeben und bestrahlt. Bei einem Toluol/Methanol-Verhältnis von 1:2 und 16 Äquivalenten konnte eine isolierte Ausbeute des Chinolons **113** von 78% erhalten werden. Parallel dazu wurde festgestellt, dass bei einem Toluol/Methanol-Verhältnis von 1:2 und 4 Äquivalenten Base neben 24% des Chinolon-Intermediates **113**, 27% des gewünschten Pyridoindols **114** als Hauptprodukt der Photooxygenierung gebildet wurde. Nach weiteren Versuchen die Reaktionen zu optimieren, wurde lediglich eine Ausbeute von 27% des isolierten Produktes **114** generiert. Jedoch konnte die dreistufige Synthese auf eine Stufe und somit der Arbeitsaufwand deutlich reduziert werden. Als Ursache für die geringe Ausbeute wurde eine hohe Ringspannung im aliphatischen Ringsystem des erhaltenen chiralen trizyklischen Perhydropyrido[1,2-*a*]indols **114** sowie eine daraus begünstigte leichte Überoxidation zur Disäure **115** vermutet.

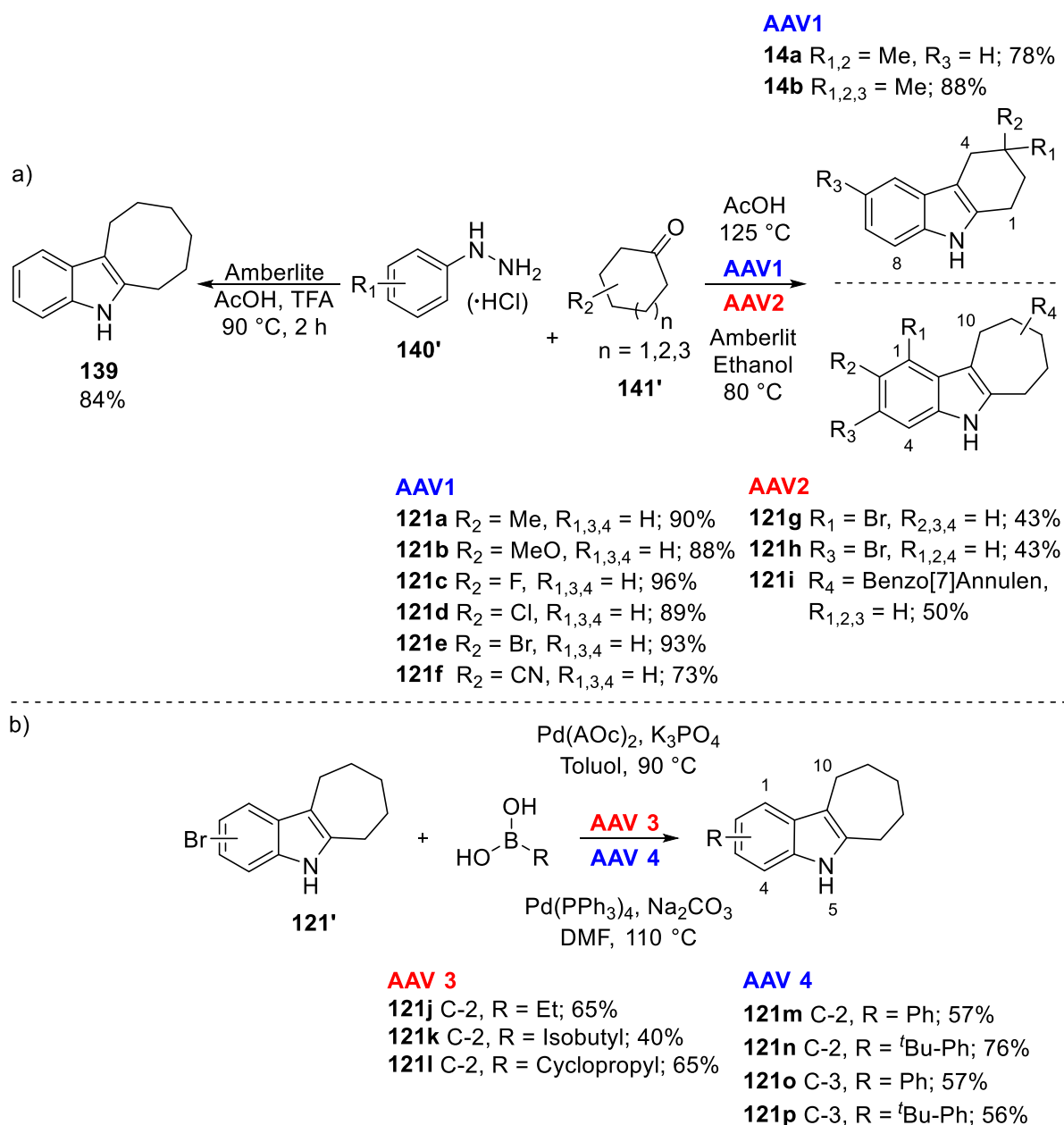
Um der Überoxidation vorzubeugen wurde als Edukt auf das Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**) gewechselt. Die Optimierung der Reaktionsvorschrift AAV 5 ermöglichte eine gute Ausbeute des Pyrido-Indols **123** von 65%. Verschiedene Additivexperimente ermöglichten die Erstellung einer alternativen Reaktionsvorschrift AAV 6. Die Zuhilfenahme von Mangandioxid als H₂O₂-Scavenger, konnte die Nebenreaktion des *in situ* entstandenen Wasserstoffperoxids deutlich reduzieren. Somit wurde die Überoxidation zur Disäure **124** um ca. 30% reduziert und eine Ausbeute des Produktes **123** von 54% erhalten. Dieser Synthesepfad stellt präparativ die elegantere Methode dar, da hier der Katalysator und das Additiv zu Beginn der Reaktion hinzugegeben werden und im weiteren Reaktionsverlauf keine weitere Katalysatorzugabe notwendig ist (Schema 61).



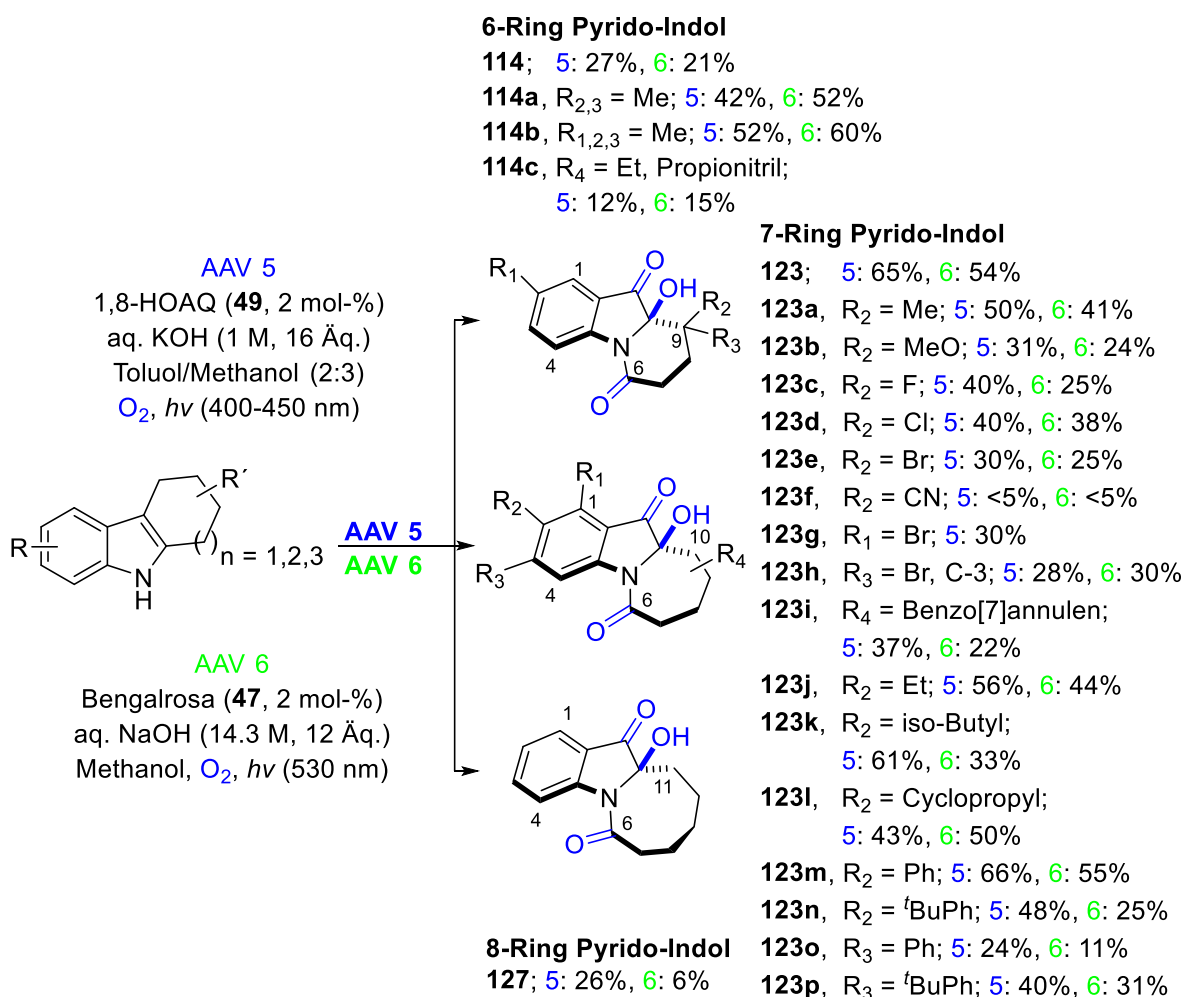
Schema 61: Synthesewege zur Darstellung der Pyridoindole.

Die zuvor durchgeführten Versuche und weitere Additiv-Experimente bezüglich der gebildeten Disäure **124** sowie die Aufnahme von Zeit-Umsatz-Profilen mittels *in situ* ¹H-NMR-Spektroskopie ermöglichten die Aufklärung des Mechanismus nach aktuellem Wissensstand.

In Kooperation mit DR. THORSTEN VON DRATHEN von der Universität Hamburg, B.SC. FELIX LORENZ und ALICE VOSS von der Universität Rostock konnte anschließend an 24 Beispielen, mit guten Ausbeuten bis zu 66%, die Kaskaden-Photooxygenierung demonstriert werden. In Schema 62 sind die Synthesen der Ausgangsverbindungen abgebildet. Schema 63 zeigt die Kaskaden-Photooxygenierung der umgesetzten Verbindungen.



Schema 62: a) FISCHER-Indol-Synthesen zur Darstellung halogenierter und alkylierter Carbazolderivate, b) SUZUKI-Kupplungen zur Darstellung weiterer alkylierter und arylierter Carbazolderivate.

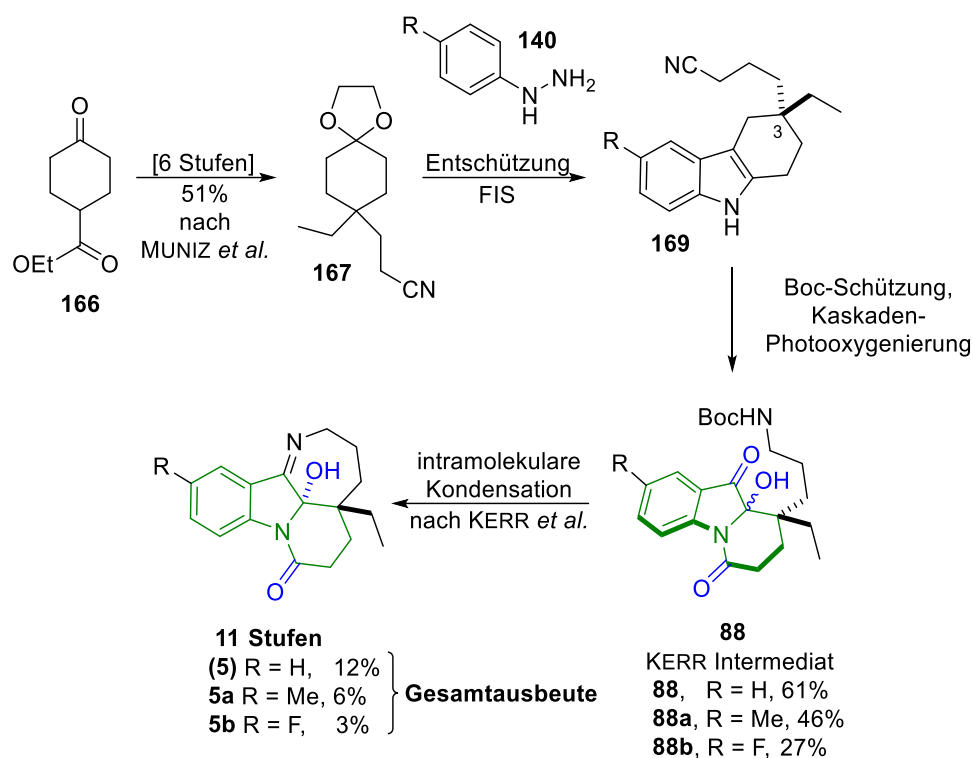


Schema 63: Eintopf-Kaskaden-Photooxygenierungen von Carbazol- und Cyclohepta[*b*]indolen.

Die katalytische Kaskaden-Singulett-Oxygenierung ermöglichte die Photooxygenierung verschiedener Ringgrößen des aliphatischen Ringsystems. Weiterhin wurden halogenierte, alkylierte und arylierte Cyclohepta[*b*]indole mit unterschiedlichen Substitutionsmustern umgesetzt. Ebenfalls möglich war, aufgrund der relativ milden Reaktionsbedingungen, die Umsetzung der empfindlichen Cyclopropyl-Gruppe. In der Auswertung der gewonnenen Daten zeigte sich, dass die induktiven und mesomeren Effekte der funktionellen Gruppen sowie deren sterischer Anspruch erheblichen Einfluss auf die Ausbeuten aufwiesen. Generell wiesen Substituenten mit einem elektronenschiebenden Effekt eine höhere Ausbeute auf, als Substituenten mit einem elektronenziehenden Effekt. Mit der Wahl geeigneter Substituenten, wie z.B. Alkyl- oder Aryl-Gruppen, war es möglich eine nahezu identische Ausbeutehöhe, wie bei der Photooxygenierung des unsubstituierten Hexahydrocyclohepta[*b*]indols (**121**), zu erhalten.

Anhand der geminalen Dimethylierung der C-3 Position des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazols (**14**) konnte nachgewiesen werden, dass eine Stabilisierung des oxygenierten Produktes möglich war. Beispielsweise ergab die trimethylierte Verbindung **114b** mit 52% (AAV 5) und 60% (AAV 6) ungefähr die doppelte, bzw. dreifache Ausbeute der unsubstituierten Verbindung **114** mit 27% (AAV 5) und 21% (AAV 6).

Im zweiten Teil dieser Arbeit erfolgte die Anwendung der hier entwickelten Kaskaden-Photooxygenierung auf die Totalsynthese eines Naturstoffes. Als Beispielanwendung wurde hierfür das Mersicarpin (**5**) gewählt, da die Grundstruktur des Moleküls der des Perhydropyrido[1,2-*a*]indols **114**, erweitert durch eine Ethylgruppe und ein überbrücktes Ringsystem entspricht (Schema 64).



Schema 64: Totalsynthese von Mersicarpin (**5**) und dessen Analoga, FIS = FISCHER-Indol-Synthese.

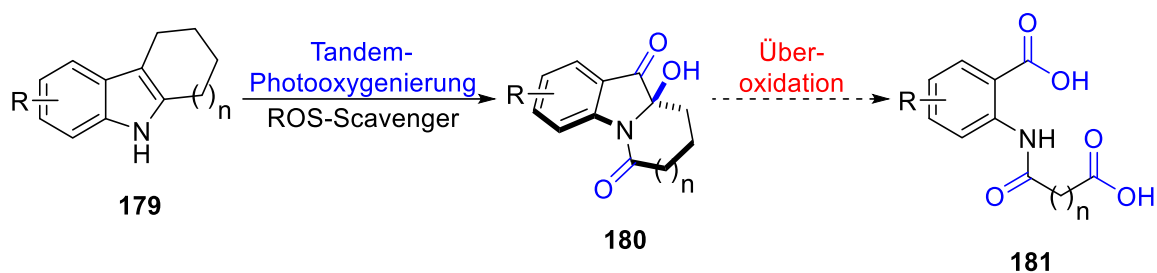
Die ersten 6 Stufen wurden analog zur Totalsynthese des Aspidospermidin (**4**) nach MUNIZ *et al.*^[311] synthetisiert. Die anschließende Abspaltung der Acetal-Schutzgruppe ergab das Keton **175**, welches mittels einer FISCHER-Indol-Synthese das C-3 alkylierte und propan-nitrierte Carbazol **169** bildete. Boc-Schätzung des Nitrils und Photooxygenierung mittels der AAV 6, ohne Zusatz des Additivs, führte zum gewünschten KERR-Intermediat **88**.

Anschließende Entfernung der Boc-Schutzgruppe und Ringschluss ergaben das Mersicarpin (**5**) über 11 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12%.

Als Abschluss der Arbeit wurden zwei funktionalisierte Carbazol-Derivate mittels FISCHER-Indol-Synthese dargestellt und anhand der beschriebenen weiteren Schritte der Totalsynthese zu Mersicarpin-Analoga umgesetzt. Die Funktionalisierung des Mersicarpins (**5**) reduzierte die Gesamtausbeute des methyliertes Analogon **88a** auf 6% und die Gesamtausbeute des fluorierten Analogon auf 3%. Mit der Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen für die jeweiligen Teilschritte sollte bei Bedarf eine deutliche Anhebung der erhaltenen Ausbeuten möglich sein.

5. Ausblick

Trotz des Einsatzes von ROS-Scavengern zur Verminderung der Überoxidation des Pyrido-Indols **180** zur Disäure **181** weist die Photooxygenierung mit Bengalrosa (**47**) in den meisten Fällen eine geringere Ausbeute als die Reaktion mit 1,8-HOAQ **49** auf. Es könnten weitere chemische Methoden wie z.B. der Einsatz von weiteren Additiven als ROS-Scavenger, zum Abfangen der Intermediate sowie möglicher reaktiver Zwischenstufen verwendet werden. Auch die UV/Vis-Spektroskopie könnte vorkommende Intermediate nachweisbar machen. Eine Variation des pH-Wertes, bzw. die Verwendung verschiedener Basen könnte die Geschwindigkeit der Reaktion sowie die Protonierung/Deprotonierung der Intermediate und das daraus resultierende Reaktionsverhalten verändern und so sichtbar machen. Zum Nachweis von Radikalen und ihrer Charakterisierung wäre die Elektronen-Spin-Resonanz-Spektroskopie (ESR) geeignet.

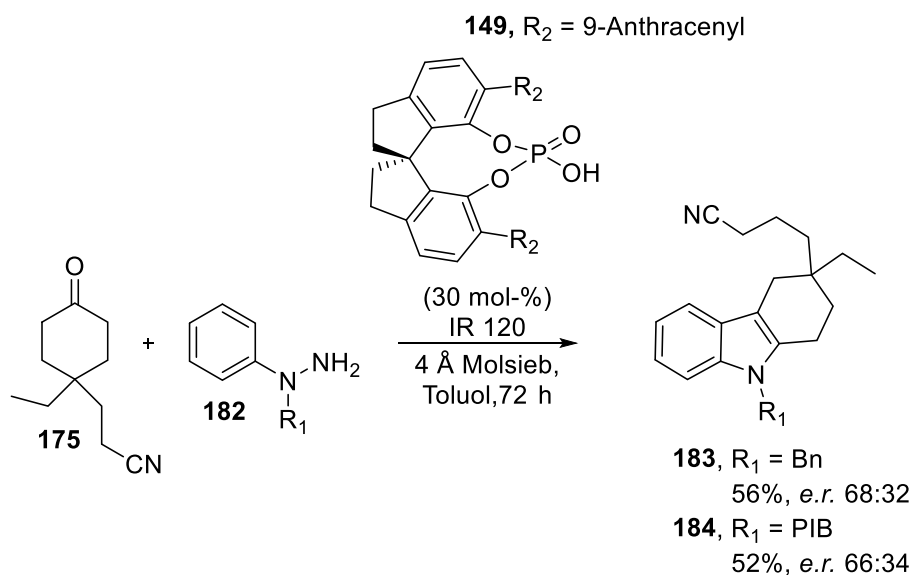


Schema 65: Photooxygenierung des Eduktes **179** zum Halbaminol **180**, gefolgt von der oxidativen C-C-Spaltung zur Disäure **181**.

Die Photooxygenierung der funktionalisierten Tetrahydrocarbazole und Cyclohepta[*b*]indole zeigte, dass die gewählten Substituenten sowie deren Substitutionsmuster, einen starken Einfluss auf die Ausbeute nahmen. Folglich wäre es sinnvoll weitere Substituenten zu untersuchen. Von besonderem Interesse wären hierbei weitere alkylierte und arylierte Verbindungen, da diese in den Versuchen besonders hohe Ausbeuten erreichten. Ebenfalls wurde nachgewiesen, dass die Reaktivität des aliphatischen 6-Ringes für die leichte Überoxidation des Halbaminols **114** zur Disäure **115** verantwortlich ist. Durch Funktionalisierung zweier Methylgruppen an der C-3 Position des 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazols (**14**) wurde ein stabilisierender Einfluss auf die Reaktionsprodukte festgestellt. Diesbezüglich sollte die Funktionalisierung des aliphatischen Ringsystems weiter untersucht werden. Hier wäre es empfehlenswert weitere funktionelle Gruppen mit verschiedenen elektronenschiebenden Effekten zu implementieren.

USUI *et al.* beschrieben 2021 als erste eine antiproliferative Aktivität des Mersicarpins (**5**) gegenüber menschlichen Krebszellen.^[109] Aufgrund der Vielzahl an biologisch aktiven Indol-Alkaloiden erscheint es ratsam Mersicarpin (**5**) und seine Analoga auf weitere mögliche Anwendungsfelder zu untersuchen. Mit Hilfe der hier vorgestellten Totalsynthese des Mersicarpins (**5**) sollte es neben weiteren funktionalisierten Carbazol-Derivaten möglich sein, in einer analogen Synthese funktionalisierte Hexahydrocyclohepta[*b*]indol-Derivate darzustellen und somit eine Vielzahl weiterer potentiell biologisch aktiver Mersicarpin-Analoga zu erhalten.

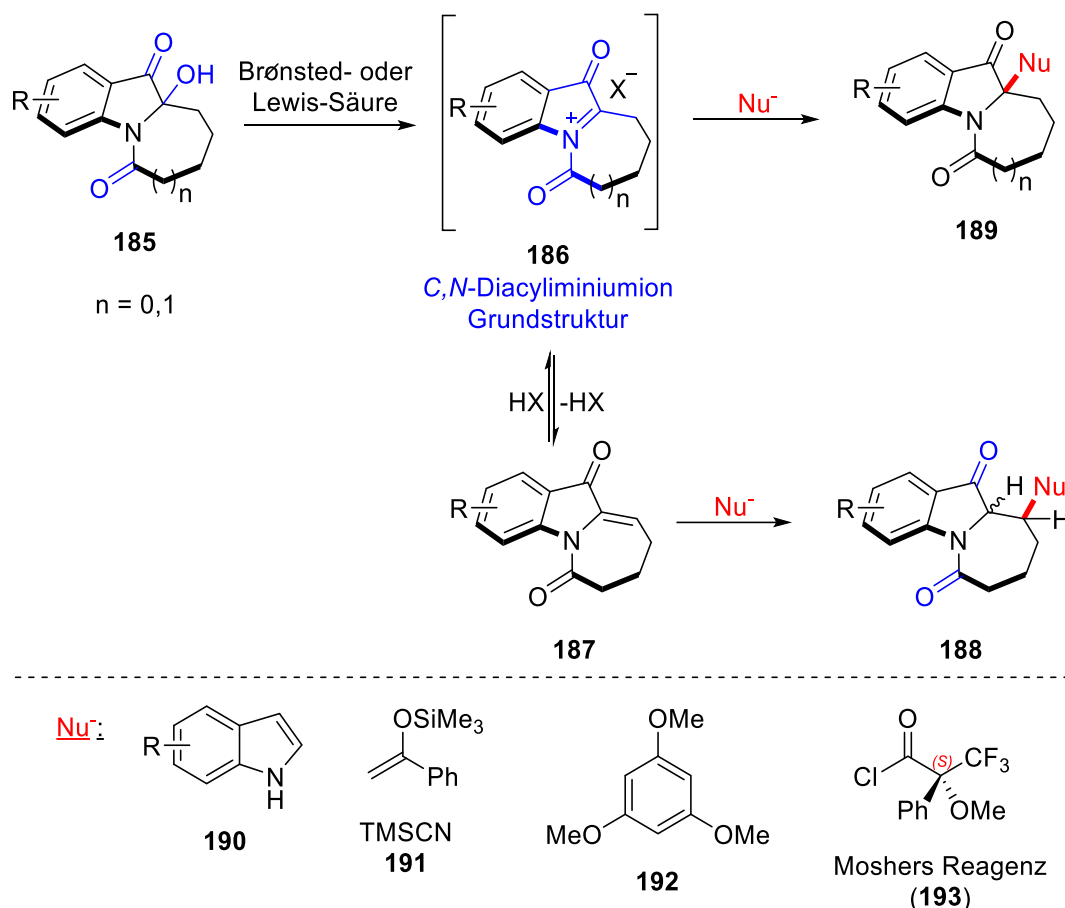
ALICE VOSS aus dem Arbeitskreis BRASHOLZ gelang es durch chirale BRØNSTED-Säure-katalysierte FISCHER-Indolisierung von Hydrazonen die Tetrahydrocarbazole **183** und **184** in einer Ausbeute von 56% und 52% und einer moderaten Enantioselektivität von 70:30 darzustellen (Schema 66).^[312] Hierbei wurde Amberlite IR 120 als stark saurer Kationenaustauscher zum Einfangen des gebildeten Ammoniaks verwendet. Dennoch bleibt die asymmetrische FISCHER-Indolisierung, um Zugang zu einer 3,3-difunktionalisierten Tetrahydrocarbazol-Vorstufe zu erhalten, enantioselektiv herausfordernd. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse sollten in weiterführenden Forschungen ausgebaut und auf weitere Edukte angewandt werden. Mögliche Derivatisierungsreagenzien wären z.B. MOSHERs Reagenz (**193**)^[313] oder weitere chirale FISCHER-Indol-Synthesen.^[314]



Schema 66: Durch Chirale Phosphorsäure (**149**) katalysierte FISCHER-Indolisierung zwischen Keton **175** und N-Benzylphenylhydrazin **182**.^[312] Bn = Benzyl, PIB = 4-Iodobenzyl.^[312]

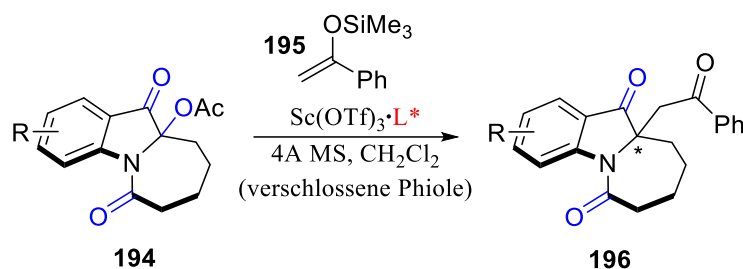
Dass die Implementierung der Kaskaden-Photooxygenierung in die Totalsynthese von Mersicarpin (**5**) nicht die einzige Anwendungsmöglichkeit darstellt, demonstrierte M.Sc. LISA MARIE GRONBACH im Arbeitskreis BRASHOLZ eindrucksvoll.^[262,294]

Mit Hilfe starker BRØNSTED- oder LEWIS-Säuren konnten die Azepinoindole **185** in ungewöhnliche polyzyklische *C,N*-Diacyliminiumionen **186** umgewandelt werden (Schema 67). *C,N*-Diacyliminiumionen gehören zu der Gruppe der *N*-Acylimminiumionen.^[315-318] Diese stellen eine noch relativ unbekannt Klasse dar und eine systematische Untersuchung der Reaktivität dieses Chemotyps wurde bisher noch nicht unternommen. Während der ersten Untersuchungen der Ionen wurde eine starke Wirkung des Lösungsmittels auf die Arylierungsreaktion mit *1H*-Indol **190** beobachtet. Mit Toluol als Lösungsmittel und einer Reaktionstemperatur von 120 °C erfolgte überwiegend die Eliminierung zu entsprechenden Enonen **187** und es wurden 1,4-Additionsprodukte **188** als Hauptprodukte isoliert. Die Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel bei 65 °C ermöglichte hingegen den Zugang zu FRIEDEL-Crafts-Produkten **189**. Hierbei kamen verschiedene substituierte Indole als Nucleophile zur Anwendung. Die Indol-substituierten Verbindungen weisen eine *N*-Acyl-2-(indol-3-yl)-3-oxoindolin-Kernstruktur auf. Da diese in zahlreichen Naturprodukten anzufinden sind, wären weitere Untersuchungen im Hinblick auf ihre biologische Aktivität von besonderem Interesse und sollten weiter verfolgt werden.^[287]

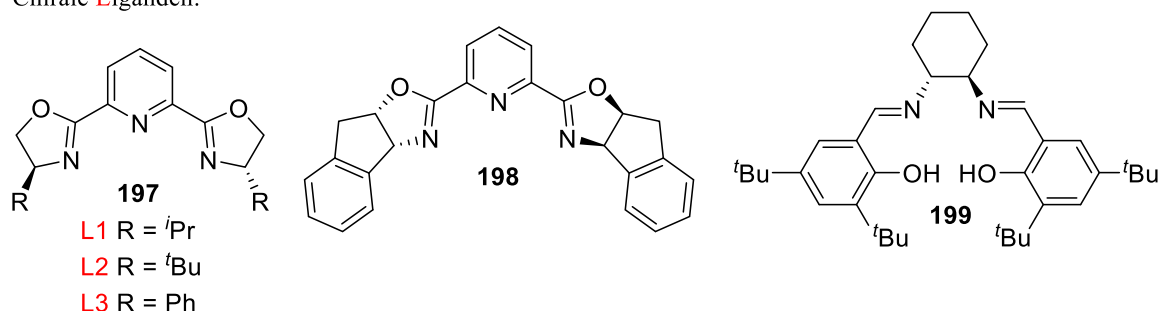


Schema 67: BRØNSTED-, bzw. LEWIS-Säure katalysierte Aktivierung von tricyclischen Indolen **185** zu C,N -Diacyliminiumionen mit anschließenden C-C-Bindungsreaktionen.^[262] Nu^- = Nucleophil.

In der weiteren Forschungsarbeit konnte von M.SC. LISA MARIE GRONBACH zudem die hochregioselektive LEWIS-Säure-katalysierte Carbonylfunktionalisierung der C,N -Diacyliminium-Ionen **194** gezeigt werden (Schema 68). Die Verwendung von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ zusammen mit chiralen Pybox-Liganden, ermöglichte die erste enantioselektive Alkylierungsreaktion vom $\text{S}_{\text{N}}1$ -Typ mit Silyl Enolether **195**. Die durch M.SC. LISA MARIE GRONBACH entwickelte Darstellung potentiell biologisch aktiver Stoffe sollte in zukünftigen Arbeiten weiterentwickelt werden. Denkbar wären hierbei weitere enantioselektive Funktionalisierungen wie z.B. durch Alkylierungsreaktionen. Zudem wäre die Identifizierung weiterer geeigneter chiraler Katalysatorsysteme sowie der Anwendung dieser Methodik in anwendungsorientierten Synthesen, zur Darstellung weiterer potentiell biologisch aktiver Verbindungen erstrebenswert. Weiterhin könnte die hier beschriebene Carbonylfunktionalisierung Beispielsweise in die Mersicarpinsynthese implementiert werden, um so weitere potentiell biologisch aktive Naturstoffanaloge zu erhalten.



Chirale Liganden:



Schema 68: Asymmetrische Alkylierung des Azepinoindolacetats **194** mit Silylenolether mit Chiralen Scandiumtriflat Komplexen.^[294]

Ein weiterer interessanter Aspekt der Einbindung der Kaskaden-Photooxygenierung in die Totalsynthese von Naturstoffen besteht darin, dass aufgrund der Umstrukturierung und Oxygenierung über das stabile Chinolon-Intermediat weitere potentiell biologisch aktive Indolalkaloide darstellbar sind, welche auf anderem Wege nicht oder nur deutlich aufwendiger darstellbar wären. Mögliche Produkte hierfür sind in

Abbildung 19 dargestellt. Diese wurden bereits auf Seite 89 besprochen und weisen verschiedene medizinisch interessante Eigenschaften auf. Beispielsweise wird Chinolon **150** als Phosphodiesterase Inhibitor genutzt.^[296] Chinolon **151** weist zytostatische und Zytoide Aktivitäten gegen Malaria auf^[297] und das Chinolon (**152**) weist Aktivitäten gegen den multifunktionalen Signalstoff Tumornekrosefaktor auf.^[298]

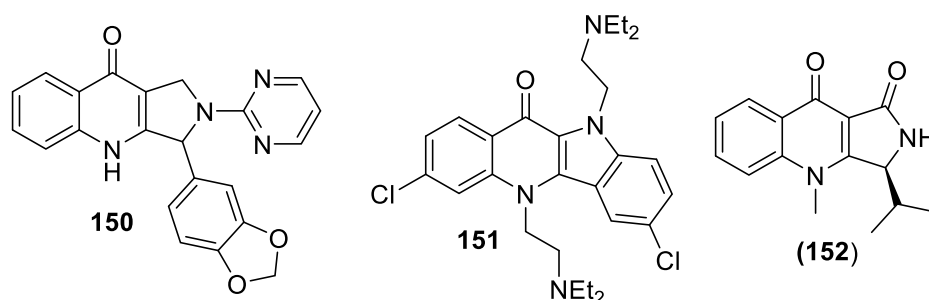


Abbildung 19: biologisch aktive Chinolone.

6. Anhang

6.1 Experimenteller Teil

6.1.1 Materialien und Methoden

6.1.1.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Die verwendeten Chemikalien wurden von kommerziellen Quellen (*ABCR, Acros, Alfa Aesar, Sigma-Aldrich, Merck, TCI*) erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Lösungsmittel welche für Reaktionen, Extraktionen und Säulenchromatographie verwendet wurden, waren von technischer Qualität und wurden vor der Verwendung unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer destilliert. Reaktionen unter Beteiligung von Luftsauerstoff- und/oder hydrolyseempfindlicher Reagenzien wurden unter Inertgasatmosphäre (Argon) und absolutierten Lösungsmitteln durchgeführt. Die hierbei verwendeten Kanülen und PE-Spritzen wurden zuvor mit Argon gespült.

Für präparative Arbeiten wurden Standard-Glasapparaturen, Reaktionsrohre (50 mL, $d = 30$ mm) sowie Druckröhrchen der Firma *CEM* (10 mL, $d = 12$ mm) verwendet.

Für die Photoreaktionen wurden ein LED-Reaktor (19 W, 530 ± 15 nm, 460 ± 15 nm) der Firma *Paulmann Licht GmbH* und Leuchtstoffröhren der Firma *Osram* (Leuchtstoffröhren mit 2G11-Sockel, $I_v = 7800$ cd,) als Lichtquellen verwendet:

- Osram Dulux L Blue (Lichtfarbe 71, 400-450 nm, 2x18W/0.37 A, $\Phi = 356$ lm)
- Osram Dulux L Luminux Warm White (Lichtfarbe 830, 300-830 nm, 2x18W/0.37 A, $\Phi = 1200$ lm)

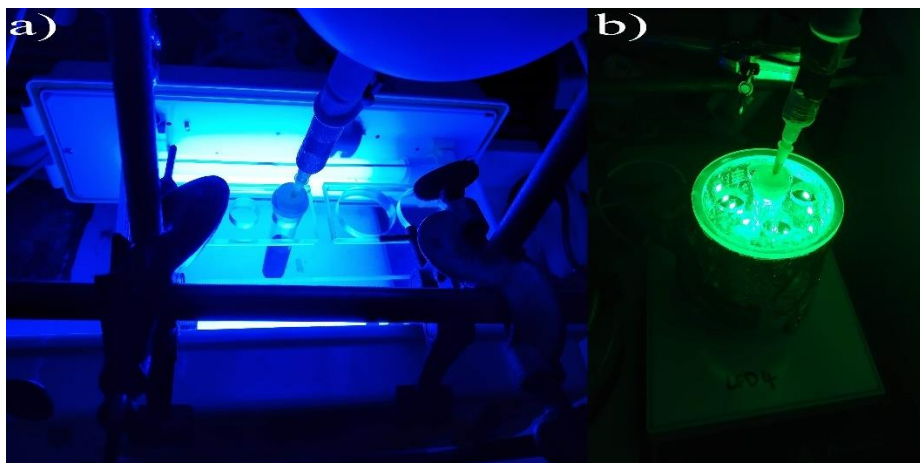


Abbildung 20: Regulärer Aufbau der Photoreaktoren: a) FI-Aufbau (400-450 nm), b) LED-Reaktor (530 nm).

6.1.1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC)

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden mit Kieselgel 60 und Fluoreszenzindikator (Alugram Xtra SIL G/UV₂₅₄; Schichtdicke 0.2 mm) der Firma *Merck* durchgeführt. R_f -Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt, die Detektion der UV-aktiven Substanzen erfolgte mit einer UV-Lampe bei $\lambda = 254$ nm, bzw. 366 nm. Nicht UV-aktive Substanzen wurden mit folgenden Färbereagenzien angefärbt:

- Cer-Ammoniummolybdat (Molybdatophosphorsäure (2.5 g), Cer(IV)-sulfat (1.0 g), konz. H₂SO₄ (8 mL), H₂O (100 mL))
- Kaliumpermanganat (KMnO₄ (1.5 g), K₂CO₃ (10 g), NaOH (10%ig, 1.3 mL), H₂O (200 mL))

Säulenchromatographie (SC)

Säulenchromatographische Reinigung der Substanzen erfolgte an Kieselgel 60 (230–400 mesh), Korngröße 0.040–0.063 mm, *Machery-Nagel*). Die benötigten Elutionsmittel wurden zuvor destillativ gereinigt.

6.1.1.3 Instrumentelle Analytik und Geräte

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Für die Aufnahme der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden folgende Geräte der Firma *Brucker* verwendet:

- *AVANCE 250 II* (^1H -Resonanz: 250 MHz, ^{13}C -Resonanz: 62 MHz)
- *AVANCE 300 III* (^1H -Resonanz: 300 MHz, ^{13}C -Resonanz: 75 MHz, ^{19}F -Resonanz: 282 MHz)
- *AVANCE 400 I* (^1H -Resonanz: 400 MHz, ^{13}C -Resonanz: 101 MHz)

Die chemische Verschiebung δ ist in ppm angegeben und wurde auf folgende deuterierte Lösungsmittelsignale kalibriert: CDCl_3 ($\delta^{1\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta^{13\text{C}} = 77.00$ ppm), CD_3OD ($\delta^{1\text{H}} = 3.31$ ppm, $\delta^{13\text{C}} = 49.00$ ppm), DMSO-d_6 ($\delta^{1\text{H}} = 2.5$ ppm, $\delta^{13\text{C}} = 39.52$ ppm). ^{13}C -Spektren wurden unter ^1H -Breitbandentkopplung aufgenommen und die Zuordnung der jeweiligen Signale erfolgte mittels zweidimensionaler Korrelationsexperimente (HH-COSY, HSQC, HMBC, NOESY). Die Kopplungskonstanten J wurden in Hertz und die Multiplizitäten mit s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, q = Quartett sowie m = Multiplett angegeben. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Computerprogramm *MestReNova 9*.

Infrarot-Spektroskopie (IR)

IR-Spektren wurden an einem Nicolet 380 FT-IR der Firma *Thermo Fisher Scientific* aufgenommen. Die Wellenzahl $\tilde{\nu}$ ist in cm^{-1} angegeben.

Massenspektrometrie (MS)

Hochaufgelöste Massenspektren wurden an einem *Thermo Electron Finnigan MAT 95-XP* über Elektronenstoßionisation sowie einem *Agilent 1200/6210 Time-of-flight* LC-MS über Elektrospray-Ionisation aufgenommen. Die detektierten Ionenmassen sind als Masse-zu-Ladung-Verhältnis m/z angegeben und beziehen sich auf die Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit.

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkte wurden mit einem FP90/FP82HT Thermosystem der Firma *Mettler* ermittelt.

Einkristalldiffraktometrie

Röntgenographische Messungen von Einkristallen wurden an einem *Apex Kappa-II* CCD-Diffraktometer mit einem 4-Kreis-Goniometer in Kappa Geometrie, das mit einem Apex-II CCD-Flächendetektor ausgestattet ist und einem *D8 QUEST* Einkristall-Diffraktometer mit einem 4-Kreis-Goniometer in Kappa Geometrie, das mit einem Photon 100 CMOS-Detektor (CMOS active pixel sensor) ausgestattet ist, durchgeführt. Die Lösung und Verfeinerung wurde von Dr. ALEXANDER VILLINGER mit Hilfe des Programms WinGX (Version 1.80.05) durchgeführt. Die abgebildeten Strukturen wurden mit dem Programm *Mercury* visualisiert.

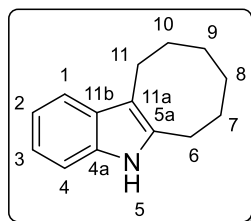
6.1.1.4 Benennung der Verbindungen

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

6.1.2 Versuchsvorschriften und analytische Daten

6.1.2.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

6,7,8,9,10,11-Hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indol (**139**)



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[278]

Phenylhydrazin (**140**, 857.6 mg, 7.93 mmol, 1.0 Äq.), Cyclooctanon (**141d**, 1.0 g, 1.0 Äq.) und Amberlite IR 120 (ca. 1 g) werden in Eisessig (2.5 mL pro mmol Hydrazin·HCl) gelöst. Anschließend werden Fünf Tropfen TFA zugegeben und für 2 h bei 90 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in EE (150 mL) gelöst, mit ges. NaHCO₃ (250 mL) und Wasser (50 mL) gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 9:1) ergibt die Verbindung **157** als gelben Feststoff (1,33 mg, 84%).

$R_f = 0.47$ (Heptan/EE 5:1), **Smp.:** 70-76 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) $\delta = 1.30\text{-}1.42$ (m, 4H, 8-H, 9-H), 1.67 (dp, $J = 12.1, 5.7$ Hz, 4H, 7-H, 10-H), 2.71-2.77 (m, 2H, 11-H), 2.77-2.83 (m, 2H, 6-H), 6.95-7.05 (m, 2H, 2-H, 3-H), 7.24 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H, 4-H), 7.40 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, 1-H) ppm.

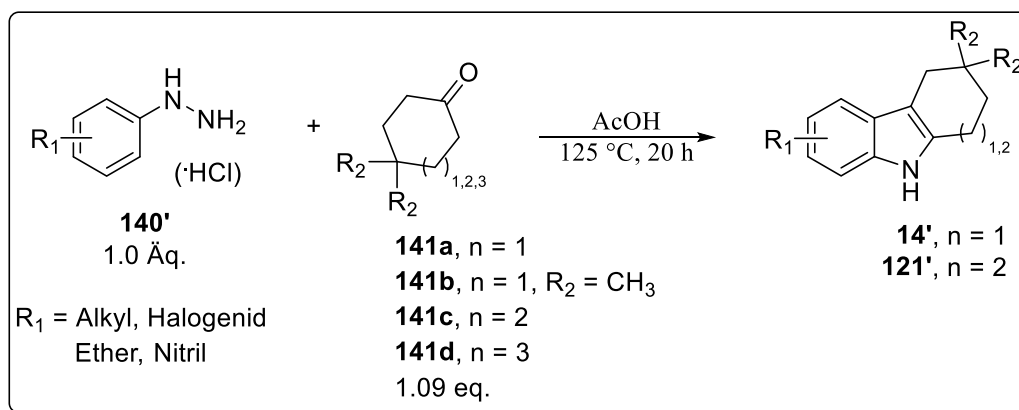
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_3OD) $\delta = 23.0$ (C-11), 26.3 (C-9), 26.9 (C-7), 26.9 (C-8), 30.7 (C-10), 31.0 (C-6), 111.3 (C-4), 111.6 (C-11a), 118.1 (C-1), 119.2 (C-2), 120.9 (C-3), 129.6 (C-11b), 136.7 (C-5a), 137.0 (C-4a) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3385, 2915, 2525, 1435, 740$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z ber.: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$: 199.1355, gef.: 199.1351.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen bereits publizierter Daten.^[319]

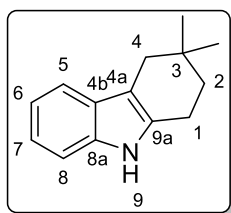
6.1.2.1.1 AAV 1: FISCHER-Indol-Synthese mittels Essigsäure



AAV 1: FISCHER-Indol-Synthese vermittelt mit Essigsäure.

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[122]

Arylhydrazin-Hydrochlorid (**140**, 2.5 mmol, 1.0 Äq.) und Cycloalkanon (**141**, 1.09 Äq.) werden in einem Reaktionsrohr (Länge ca. 10 cm, $\text{Ø} = 1.5$ cm) in Essigsäure (99%, 1.6 mL pro mmol Hydrazin-HCl) gelöst. Anschließend wird das Reaktionsrohr mit einer Bördelkappe verschlossen und für 20 h bei 125 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

3,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (14a)

Gemäß *AAV I*: Phenylhydrazin·Hydrochlorid (**140**, 197 μL , 2.0 mmol), 4,4-Dimethyl-cyclohexanon (**141a**, 206.3 mg) in Essigsäure (4.0 mL), Reaktionszeit 17.5 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 15:1) ergibt die Verbindung **14a** als farblosen Feststoff (309.7 mg, 78%).

R_f = 0.55 (Heptan/EE 5:1), **Smp.**: 106-109 °C.

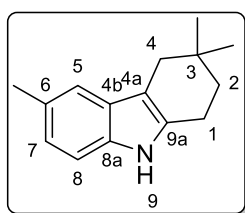
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 1.07 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H, 2-H), 2.52 (t, J = 1.7 Hz, 2H, 4-H), 2.73 (tt, J = 6.4, 1.6 Hz, 2H, 1-H), 7.09 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, 6-H), 7.13 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.29 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H, 8-H), 7.48-7.43 (d, 1H, 5-H), 7.65 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 20.6 (C-1), 28.1 ($2 \times \text{CH}_3$), 30.2 (C-3), 34.9 (C-4), 36.1 (C-2), 109.7 (C-4a), 110.3 (C-8), 117.6 (C-5), 119.0 (C-6), 120.9 (C-7), 128.1 (C-4b), 132.8 (C-9a), 136.1 (C-8a) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3390, 1460, 735, 495, 430 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z ber.: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 200.1439, gef.: 200.1438.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen bereits publizierter Daten.^[320]

3,3,6-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (14b)

Gemäß *AAV I*: 4-Methylphenylhydrazin·Hydrochlorid (**140a**, 237.9 mg, 1.5 mmol), 4,4-Dimethyl-cyclohexanon (**141a**, 206.3 mg) in Essigsäure (3 mL), Reaktionszeit 8 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 15:1) ergibt die Verbindung **14b** als farblosen Feststoff (281.1 mg, 88%).

R_f = 0.53 (Heptan/EE 5:1), **Smp.**: 123-128 °C.

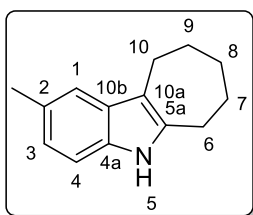
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.09 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H, 2-H), 2.48 (s, 3 H, CH_3), 2.51 (br. s., 2H, 4-H), 2.71 (br. t, J = 6.3 Hz, 2H, 1-H), 6.97 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H, 7-H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 7.27 (d, J = 1.1 Hz, 1H, 5-H), 7.51 (br. s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 20.7 (C-1), 21.5 (CH_3), 28.1 ($2 \times \text{CH}_3$), 30.2 (C-3), 34.9 (C-4), 36.1 (C-2), 109.2 (C-4a), 110.0 (C-8), 117.5 (C-5), 122.3 (C-7), 128.1 (C-6), 128.4 (C-4b), 133.0 (C-9a), 134.4 (C-8a) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3385, 2910, 1455, 1310, 1180, 790, 595 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z ber.: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.1590, gef.: 214.1601.

2-Methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (121a)



Gemäß *AAV I*: 4-Methylphenylhydrazin-Hydrochlorid (**140a**, 317.3 mg, 2.0 mmol), Cycloheptanon (**141b**, 235.9 μL) in Essigsäure (4.0 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 7:1) ergibt die Verbindung **121a** als farblosen Feststoff (357.6 mg, 90%).

R_f = 0.53 (Heptan/EE 5:1), **Smp.:** 120-123 °C (Lit.: 123-127 °C).^[321]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 1.82-1.72 (m, 4H, 7-H, 9-H), 1.93-1.85 (m, 2H, 8-H), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.80-2.74 (m, 2H, 10-H), 2.86-2.80 (m, 2H, 6-H), 6.92 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H, 3-H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.26 (s, 1H, 1-H), 7.57 (br. s, 1H, NH) ppm.

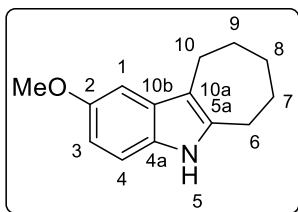
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ = 21.7 (CH_3), 24.9 (C-10), 27.7 (C-7), 28.9 (C-9), 29.8 (C-6), 32.0 (C-8), 110.0 (C-4), 113.8 (C-10a), 117.6 (C-1), 122.2 (C-3), 128.3 (C-2), 131.6 (C-10b), 132.7 (C-4a), 141.3 (C-5a) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3395, 2915, 2845, 1445, 1365, 1235, 910, 790, 730, 600 cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z : ber.: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 200.1434, gef.: 200.1432.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen bereits publizierter Daten.^[322]

2-Methoxy-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (121b)



Gemäß *AAV I*: 4-Methoxyphenylhydrazin-Hydrochlorid (**140b**, 218.3 mg, 1.25 mmol), Cycloheptanon (**141b**, 161.0 μL) in Essigsäure (2.0 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 7:1) ergibt die Verbindung **121b** als farblosen Feststoff (235.7 mg, 88%).

$R_f = 0.38$ (Heptan/EE 5:1), **Smp.:** 120-123 °C (Lit.: 122-124 °C).^[323]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.82$ -1.74 (m, 4H, 7-H, 9-H), 1.94-1.85 (m, 2H, 8-H), 2.77 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, 10-H), 2.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, 6-H), 3.86 (s, 3H, CH₃), 6.75 (dd, $J = 8.7$, 2.4 Hz, 1H, 4-H), 6.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 1-H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.58 (br. s., 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 25.0$ (C-10), 27.6 (C-7), 28.9 (C-9), 29.9 (C-6), 31.9 (C-8), 56.1 (CH₃), 100.2 (C-1), 110.6 (C-4), 111.0 (C-3), 113.6 (C-10a)*, 129.4 (C-10b)*, 129.7 (C-4a)*, 138.7 (C-5a)*, 153.9 (C-2)* ppm.

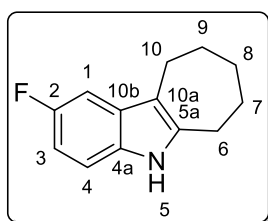
*¹³C-Signale wurden über das HMBC-Spektrum zugewiesen.

IR: $\tilde{\nu} = 3400, 2920, 2845, 1625, 1585, 1485, 1450, 1215, 1030, 825, 795$ cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ ber.: C₁₄H₁₈NO⁺ 216.1383, gef.: 216.1358.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen bereits publizierter Daten.^[323]

2-Fluor-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (**121c**)



Gemäß *AAV I*: 4-Fluorphenylhydrazin·Hydrochlorid (**140c**, 406.5 mg, 2.5 mmol), Cycloheptanon (**141b**, 322.1 μ L) in Essigsäure (4.0 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 7:1) ergibt die Verbindung **121c** als farblosen Feststoff (488.5 mg, 96%).

$R_f = 0.40$ (Heptan/EE 5:1), **Smp.:** 112-116 °C (Lit. 115-116 °C).^[321]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.74$ -1.81 (m, 4H, 7-H^a, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.88-1.92 (m, 2H, 7-H^b, 8-H^b), 2.75 (mc, 2H, 10-H^a, 10-H^b), 2.82 (mc, 2H, 6-H^a, 6-H^b), 6.83 (dt, $J = 2.5$, 9.2 Hz, 1H, 3-H), 7.11 (dd, $J = 2.5, 9.8$ Hz, 1H, 1-H), 7.15 (dd, $J = 4.4, 8.7$ Hz, 1H, 4-H), 7.67 (br. s., 1H, NH) ppm.

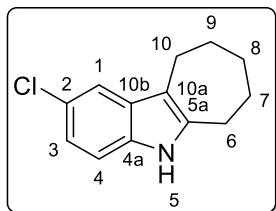
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) $\delta = 24.7$ (C-10), 27.4 (C-7), 28.6 (C-9), 29.7 (C-6), 31.7 (C-8), 102.7 ($J_{C,F} = 23.4$ Hz, C-1), 108.6 ($J_{C,F} = 26.2$ Hz, C-3), 110.6 ($J_{C,F} = 9.8$ Hz, C-4), 114.0 (C-10a), 129.7 ($J_{C,F} = 9.7$ Hz, C-10b), 130.7 (C-4a), 139.5 (C-5a), 157.8 ($J = 233.9$ Hz, C-2) ppm.

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃) $\delta = -125.5$ (s, 1 F, C-F) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3410, 2920, 2845, 1580, 1485, 1450, 1175, 1100, 955, 850, 790, 605 cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NF}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204.1183, gef.: 204.1186.

2-Chlor-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (**121d**)



Gemäß *AAV I*: 4-Chlorphenylhydrazin-Hydrochlorid (**140d**, 447.6 mg, 2.5 mmol), Cycloheptanon (**141b**, 322.0 μL) in Essigsäure (4.0 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 4:1) ergibt die Verbindung **121d** als farblosen Feststoff (488.5 mg, 89%).

R_f = 0.40 (Heptan/EE 5:1), **Smp.:** 129-134 $^{\circ}\text{C}$ (Lit. 124-126 $^{\circ}\text{C}$).^[324]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ = 1.69-1.80 (m, 4H, 7- H^a , 8- H^a , 9- H^a , 9- H^b), 1.85-1.93 (m, 2H, 7- H^b , 8- H^b), 2.70-2.75 (m_c , 2H, 10- H^a , 10- H^b), 2.79-2.85 (m_c , 2H, 6- H^a , 6- H^b), 6.91 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, 3-H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 4-H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 1-H) ppm.

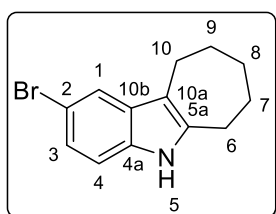
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_3OD) δ = 25.6 (C-10), 28.7 (C-7), 30.0 (C-9), 30.1 (C-6), 33.2 (C-8), 112.3 (C-4), 113.6 (C-10a), 117.5 (C-1), 120.8 (C-3), 125.0 (C-2), 131.5 (C-10b), 134.4 (C-4a), 141.0 (C-5a) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3395, 2915, 1570, 1425, 795, 595, 475 cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 220.0893, gef.: 220.0893.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen bereits publizierter Daten.^[324]

2-Brom-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (**121e**)



Gemäß *AAV I*: 4-Bromphenylhydrazin-Hydrochlorid (**140e**, 894.0 mg, 4.0 mmol), Cycloheptanon (**141b**, 472.0 μL) in Essigsäure (8.0 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 10:1) ergibt die Verbindung **121e** als farblosen Feststoff (986.4 mg, 93%).

R_f = 0.35 (Heptan/EE 5:1), **Smp.:** 127-130 $^{\circ}\text{C}$ (Lit. 160-162 $^{\circ}\text{C}$).^[123]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ = 1.72 (tdd, J = 11.6, 9.7, 5.8 Hz, 4H, 7- H^a , 8- H^a , 9- H^a , 9- H^b), 1.88 (dtd, J = 11.3, 6.0, 5.4, 2.4 Hz, 2H, 7- H^b , 8- H^b), 2.68-2.74 (m, 2H, 10- H^a , 10- H^b),

2.78-2.84 (m, 2H, 6-H^a, 6-H^b), 7.03 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H, 3-H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4-H), 7.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 1-H) ppm.

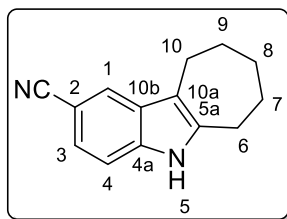
¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD) $\delta = 25.6$ (C-10), 28.7 (C-7), 30.0 (C-9), 30.0 (C-6), 33.1 (C-8), 112.4 (C-10a), 112.7 (C-4), 113.5 (C-2), 120.6 (C-1), 123.4 (C-3), 132.2 (C-10b), 134.6 (C-4a), 140.9 (C-5a) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3400, 2920, 1570, 1430, 780, 590, 495$ cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): m/z ber.: C₁₃H₁₅BrN⁺ [M+H]⁺: 265.0283, gef.: 265.0281.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen bereits publizierter Daten.^[123]

2-Cyan-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (121f)



Gemäß *AAV I*: 4-Cyanphenylhydrazin-Hydrochlorid (**140f**, 169.6 mg, 1.0 mmol), Cycloheptanon (**141b**, 116.0 μ L) in Essigsäure (2.0 mL), Reaktionszeit 26 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 5:1) ergibt die Verbindung **121f** als farblosen Feststoff (152.6 mg, 73%).

$R_f = 0.27$ (Heptan/EE 5:1), **Smp.**: 135-138 °C.

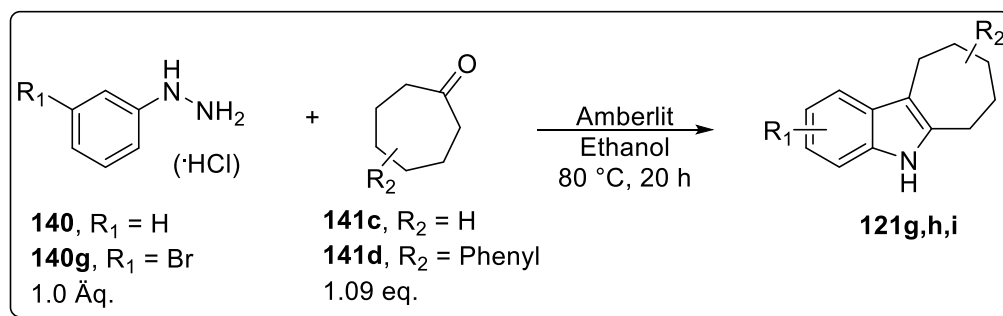
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.73$ -1.85 (m, 4H, 7-H^a, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.85-1.95 (m, 2H, 7-H^b, 8-H^b), 2.78 (mc, 2H, 10-H^a, 10-H^b), 2.86 (mc, 2H, 6-H^a, 6-H^b), 7.30-7.31 (m, 2H, 3-H, 4-H), 7.79 (br. s, 1H, 1-H), 8.26 (br. s., 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 24.4$ (C-10), 27.1 (C-7), 28.4 (C-9), 29.3 (C-6), 31.4 (C-8), 101.5 (C-2), 110.9 (C-4), 114.4 (C-10a), 121.3 (CN), 123.1 (C-1), 123.5 (C-3), 129.0 (C-10b), 136.0 (C-4a), 140.0 (C-5a) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3310, 2915, 2215, 1470, 1330, 875, 810, 625$ cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): m/z ber.: C₁₄H₁₅N₂⁺ [M+H]⁺: 211.1230, gef.: 211.1235.

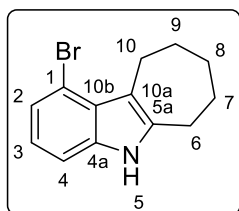
6.1.2.1.2 AAV 2: FISCHER-Indol-Synthese mittels Amberlite



AAV 2: FISCHER-Indol-Synthese vermittelt von Amberlite.

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[123]

Arylhidrazin-Hydrochlorid (**140'**, 2.5 mmol, 1.0 Äq.), Cycloheptanon (**141'**, 1.09 Äq.) und Amberlite IR 120 (ca. 1 g) werden in einem Reaktionsrohr (Länge ca. 10 cm, Ø = 1.5 cm) in Ethanol (1.7 mL pro mmol Hydrazin·HCl) gelöst. Anschließend wird das Reaktionsrohr mit einer Bördelkappe verschlossen und für 20 h bei 80 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

1-Bromo-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (121g**)**


Gemäß *AAV 2*: 3-Bromphenylhydrazin-Hydrochlorid (**140g**, 276.7 mg, 1.24 mmol), Cycloheptanon (**141c**, 157.8 µL), Amberlite IR 120 (400 mg) in Ethanol (2.5 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/Tol 2:1) ergibt die Verbindung **121g** als farblosen Film (123.0 mg, 38%) und die Verbindung **121h** als farblosen Feststoff (140.1 mg, 43%).

R_f = 0.27 (Heptan/Tol 3:2).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 1.81-1.73 (m, 4H, 7-H, 9-H), 1.91-1.85 (m, 2H, 8-H), 2.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, 10-H), 3.31 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, 6-H), 6.87 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H, 3-H), 7.22-7.18 (m, 2H, 2-H, 4-H), 7.86 (br. s, 1H, NH) ppm.

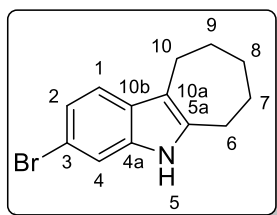
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 25.1 (C-10), 27.0 (C-7), 28.3 (C-9), 29.4 (C-6), 31.9 (C-8), 109.8 (C-4), 113.6 (C-1), 116.0 (C-10a), 121.4 (C-3), 124.4 (C-2), 126.5 (C-10b)*, 135.5 (C-4a)*, 139.7 (C-5a) ppm.

* ^{13}C -Signale wurden über das HMBC-Spektrum zugewiesen.

IR: $\tilde{\nu} = 3405, 2920, 2845, 1445, 1420, 1330, 820, 770, 740 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NBr}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 264.0382, gef.: 264.0341.

3-Bromo-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (**121h**)



Gemäß *AAV 2*: 3-Bromphenylhydrazin·Hydrochlorid (**140g**, 276.7 mg, 1.24 mmol), Cycloheptanon (**141c**, 157.8 μL), Amberlite IR 120 (400 mg) in Ethanol (2.5 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/Tol 2:1) ergibt die Verbindung **121g** als farblosen Film (123.0 mg, 38%) und die Verbindung **121h** als farblosen Feststoff (140.1 mg, 43%).

$R_f = 0.63$ (Heptan/Tol 3:2), **Smp.:** 110–112 °C.

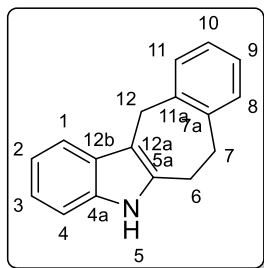
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.81\text{-}1.73$ (m, 4H, 7-H, 9-H), 1.92-1.86 (m, 2H, 8-H), 2.77 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, 10-H), 2.81 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, 6-H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 1-H), 7.39 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 4-H), 7.67 (br. s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 24.7$ (C-10), 27.5 (C-7), 28.7 (C-9), 29.7 (C-6), 31.8 (C-8), 113.2 (C-4), 114.1 (C-3), 114.1 (C-10a), 119.0 (C-1), 122.3 (C-2), 128.4 (C-10b), 135.1 (C-4a), 138.2 (C-5a) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3410, 2920, 2845, 1465, 1440, 1420, 1330, 1310, 1180, 1045, 905, 800, 730 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NBr}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 264.0382, gef.: 264.0373.

5,6,7,12-Tetrahydrobenzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]indol (**121i**)



Gemäß *AAV 2*: Phenylhydrazin·Hydrochlorid (**140**, 148.0 μL , 1.50 mmol), 7-Benzocycloheptanon (**141d**, 240.3 mg), Amberlite IR 120 (450 mg) in Ethanol (2.5 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/Tol 1:1) ergibt die Verbindung **121i** als gelben Feststoff (176.1 mg, 50%).

$R_f = 0.32$ (Heptan/EE 5:1), **Smp.:** 140-146 °C (Lit. 145-146 °C).^[325]

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 3.03 (dt, J = 9.1, 3.3 Hz, 2H, 7-H^a, 6-H^a), 3.21 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 2H, 6-H^b, 7-H^b), 4.08 (s, 2H, 12-H), 6.96-7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.12 (pd, J = 7.4, 1.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.18-7.30 (m, 3H, Ar-H), 7.51-7.59 (m, 1H, 1-H) ppm.

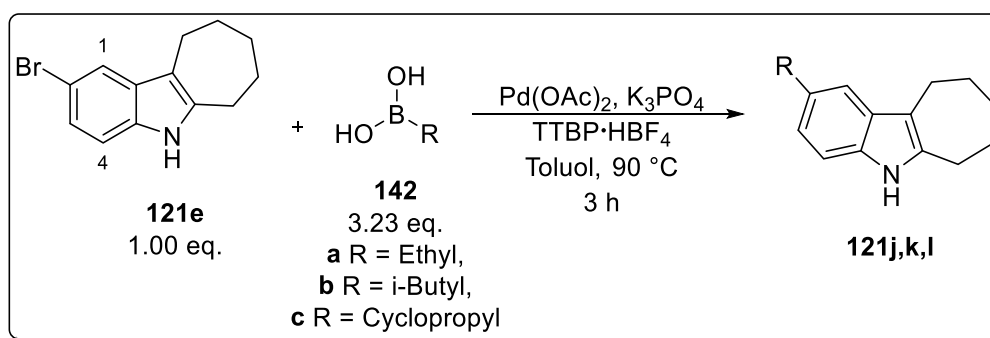
¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD) δ = 28.6 (C-6), 30.3 (C-12), 32.6 (C-7), 109.4 (C-12a), 111.1 (Ar), 118.0 (C-1), 119.3 (C-2), 121.4 (C-3), 127.3 (Ar), 127.4 (Ar), 128.8 (Ar), 129.5 (C-12b), 129.8 (C-8), 134.9 (C-5a), 136.7 (C-4a), 142.4 (C-11a), 143.6 (C-7a) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3380, 1450, 1330, 1235, 1180, 1135, 1010, 735, 605, 580 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z ber.: C₁₇H₁₆N⁺ [M+H]⁺: 234.1283, gef.: 234.1281.

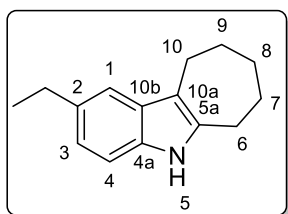
Die spektroskopischen Daten entsprechen denen bereits publizierter Daten.^[325]

6.1.2.1.3 AAV 3: Suzuki-Kupplung mittels Pd(OAc)₂ und Tris-tert-butylphosphoniumtetrafluoroborat



AAV 3: SUZUKI-Kupplung mittels Pd(OAc)₂ Tris-tert-butylphosphoniumtetrafluoroborat.

2-Brom-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (**121e**, 1.0 Äq.) und Boronsäure (**142'**, 3.05 Äq.) werden in einem Zweihals-Kolben in trockenem Toluol (23 mL) unter Inertgasatmosphäre gelöst. Anschließend werden Pd(OAc)₂ (23 mg, 100 μ mol, 10 mol-%) und Tris-tert-butylphosphoniumtetrafluoroborat (60 mg, 210 μ mol), gefolgt von einer entgasten K₃PO₄ Lösung (1.11 g, 5.25 mmol, in 1.50 mL H₂O) hinzugefügt und für 3 h bei 90 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC) und abkühlen auf RT wird die Lösung in EE aufgenommen, durch Celite filtriert und das Filtrat mittels Wasser und wässriger NaCl Lösung gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

2-Ethyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (121j)

Gemäß *AAV 3*: 2-Brom-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (**121e**, 265 mg, 1.00 mmol), Ethylboronsäure (**142a**, 225 mg, 3.05 mmol), Pd(OAc)₂ (23 mg, 100 μmol, 10 mol-%) and Tris-*tert*-butylphosphonium-tetrafluorborat (60 mg, 210 μmol), K₃PO₄ Lösung (1.11 g, 5.25 mmol, in 1.50 mL H₂O) in Toluol (23.0 mL), Reaktionszeit 3 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/Toluol 3:2 + 0.1% NEt₃) ergibt die Verbindung **121j** als gelben Feststoff (140 mg, 65%).

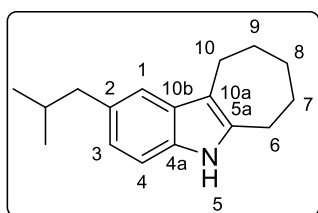
R_f = 0.32 (Heptan/EE 10:1), **Smp.**: 82-84 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.30 (t, J = 7.7 Hz, 3H, CH₃), 1.76-1.81 (m, 4H, 7-H^a, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.89-1.93 (m, 2H, 7-H^b, 8-H^b), 2.76 (q, J = 7.7 Hz, 2H, CH₂), 2.82 (m, 4H, 10-H^a, 10-H^b, 6-H^a, 6-H^b), 6.97 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H, 3-H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.30 (br. s, 1H, 1-H), 7.57 (br. s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 16.6 (CH₃), 24.7 (C-10), 27.5 (C-7), 28.8 (C-9), 29.1 (CH₂), 29.6 (C-6), 31.8 (C-8), 110.0 (C-4), 113.5 (C-10a), 116.2 (C-1), 121.1 (C-3), 129.4 (C-10b), 132.8 (C-4a), 134.7 (C-2), 137.5 (C-5a) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3395, 2915, 2870, 2835, 1450, 1440, 1320, 875, 805, 615, 490 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z ber.: C₁₅H₁₉N⁺ [M]⁺: 213.1512, gef.: 213.1508.

2-(2-Methylpropyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (121k)

Gemäß *AAV 3*: 2-Brom-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (**121e**, 265 mg, 1.00 mmol), 2-Methylpropylboronsäure (**142b**, 306 mg, 3.00 mmol), Pd(OAc)₂ (23 mg, 100 μmol, 10 mol-%) and Tris-*tert*-butylphosphonium-tetrafluorborat (60 mg, 210 μmol), K₃PO₄ Lösung (1.11 g, 5.25 mmol, in 1.50 mL H₂O) in Toluol (23.0 mL), Reaktionszeit 3 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/Toluol 3:2 + 0.1% NEt₃) ergibt die Verbindung **121k** als gelben Feststoff (100 mg, 40%).

R_f = 0.35 (Heptan/EE 6:1), **Smp.**: 115-117 °C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 6H, 2×CH₃), 1.64-1.70 (m, 4 H, 7-H^a, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.78-1.87 (m, 2H, 7-H^b, 8-H^b, CH), 2.47 (d, 2H, J = 6.9 Hz, CH₂),

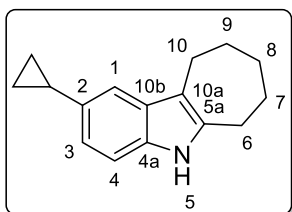
2.69 (m_c, 2H, 10-H^a, 10-H^b), 2.78 (m_c, 2H, 6-H^a, 6-H^b), 6.75 (dd, *J* = 1.0, 8.0 Hz, 1H, 3-H), 7.09 (br. s, 1H, 1-H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4-H), 10.49 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 22.3 (2×CH₃), 24.3 (C-10), 27.2 (C-7), 28.55 (C-9), 28.64 (CH), 30.2 (C-6), 31.5 (C-8), 45.2 (CH₂), 109.9 (C-4), 111.4 (C-10a), 116.8 (C-1), 121.0 (C-3), 128.7 (C-10b), 130.4 (C-2), 132.6 (C-4a), 137.9 (C-5a) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3400, 2920, 2860, 2835, 1500, 1475, 1455, 1435, 1090, 790, 490 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* ber.: C₁₇H₂₄N⁺ [M+H]⁺: 242.1903, gef.: 242.1909.

2-Cyclopropyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (121I)



Gemäß *AAV* 3: 2-Brom-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121e**, 265 mg, 1.00 mmol), Cyclopropylboronsäure (**142c**, 258 mg, 3.00 mmol), Pd(OAc)₂ (23 mg, 100 μmol, 10 mol-%) and Tris-*tert*-butylphosphonium-tetrafluorborat (60 mg, 210 μmol), K₃PO₄

Lösung (1.11 g, 5.25 mmol, in 1.50 mL H₂O) in Toluol (23.0 mL), Reaktionszeit 2 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/Toluol 3:2 + 0.1% NEt₃) ergibt die Verbindung **121I** als gelben Feststoff (150 mg, 65%).

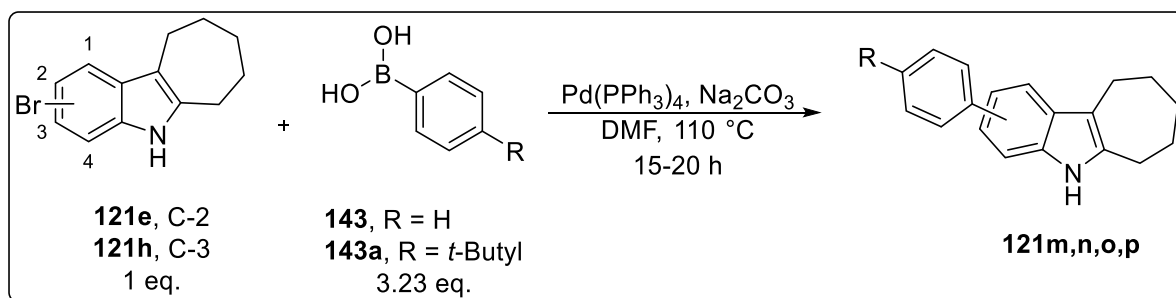
R_f = 0.32 (Heptan/EE 6:1), **Smp.**: 89-91 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 0.70 (m_c, 2H, CH₂), 0.91 (m_c, 2H, CH₂), 1.74-1.79 (m, 4H, 7-H^a, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.87-1.91 (m, 2H, 7-H^b, 8-H^b), 2.01 (m_c, 1H, CH), 2.79 (m_c, 4H, 10-H^a, 10-H^b, 6-H^a, 6-H^b), 6.87 (dd, *J* = 1.0, 8.2 Hz, 1H, 3-H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 4-H), 7.20 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, 1-H), 7.56 (br. s, 1 H, NH) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 8.4 (2×CH₂), 15.6 (CH), 24.6 (C-10), 27.5 (C-7), 28.7 (C-9), 29.6 (C-6), 31.8 (C-8), 109.9 (C-4), 113.3 (C-10a), 114.5 (C-1), 119.5 (C-3), 129.4 (C-10b), 132.8 (C-4a), 134.2 (C-5a), 137.7 (C-2) ppm.

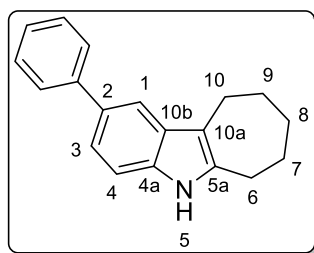
IR: $\tilde{\nu}$ = 3400, 2920, 2860, 2835, 1500, 1475, 1455, 1435, 1090, 790, 490 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* ber.: C₁₆H₂₀N⁺ [M+H]⁺: 226.1590, gef.: 226.1597.

6.1.2.1.4 AAV 4: SUZUKI-Kupplung mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ AAV 4: SUZUKI-Kupplung mittels $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[279]

Brom-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121'**, 1.0 Äq.) und Phenylboronsäure (**143**, 3.23 Äq.) werden in einem Zweihals-Kolben in trockenem DMF (17.3 mL pro mmol Indol) unter Inertgasatmosphäre gelöst. Anschließend wird $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mol-%) und eine entgaste Na_2CO_3 Lösung (2 M, 10.5 Äq.) hinzugefügt und für 17 h bei 110 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC) und abkühlen auf RT wird die Lösung in EE aufgenommen und mittels Wasser und 1 M NaCl Lösung gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Zu beachten ist, dass die gesamte Aufarbeitung, säulenchromatographische Reinigung sowie Lagerung der Produkte unter Lichtausschluss stattfinden muss, da die erhaltenen Verbindungen Lichtempfindlich sind.

2-Phenyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121m**)

Gemäß **AAV 4**: 2-Bromo-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121e**, 79.2 mg, 0.30 mmol), Phenylboronsäure (**143**, 117.5 mg, 969.0 μmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20.8 mg, 18.0 μmol , 6 mol-%), Na_2CO_3 Lösung (333.8 mg, 3.15 mmol, in 1.6 mL H_2O) in DMF (5.2 mL), Reaktionszeit 17 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 9:1) ergibt die Verbindung **121m** als farbloser Feststoff (44.4 mg, 57%).

R_f = 0.35 (Heptan/EE 5:1), **Smp.**: 110-114 °C

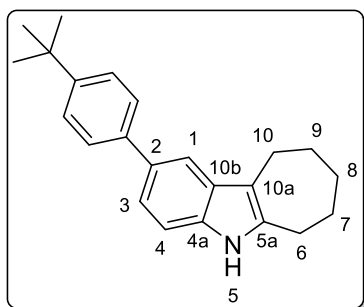
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.73-1.82 (m, 4H, 7-H^a, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.91 (qd, J = 5.8, 5.0, 1.9 Hz, 2H, 7-H^b, 8-H^b), 2.80-2.88 (m, 4H, 6-H^a, 6-H^b, 10-H^a, 10-H^b), 7.19-7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.22-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.31-7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.53-7.64 (m, 3H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 25.8 (C-10), 28.9 (C-7), 30.1 (C-9), 30.2 (C-6), 33.3 (C-8), 111.5 (C-4), 114.2 (C-10a), 116.5 (C-1), 120.6 (C-3), 126.8 (Ar), 128.0 (2xAr), 129.5 (2xAr), 131.0 (C-10-b), 133.0 (C-2), 135.7 (C-5a), 139.0 (C-4a), 144.6 (Ar) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3400, 2920, 1465, 820, 695, 485 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): m/z ber.: C₁₉H₂₀N⁺ [M+H]⁺: 318.2216, gef.: 318.2220.

2-(4-*tert*-Butylphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (**121n**)



Gemäß *AAV* 4: 2-Bromo-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (**121e**, 158.5 mg, 0.60 mmol), 4-*tert*-Butylphenylboronsäure (**143a**, 345.0 mg, 1.94 mmol), Pd(PPh₃)₄ (41.6 mg, 36.0 μ mol, 6 mol-%), Na₂CO₃ Lösung (667.7 mg, 6.3 mmol, in 3.2 mL H₂O) in DMF (5.2 mL), Reaktionszeit 16.5 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 9:1) ergibt die Verbindung **121n** als farbloser Feststoff (145.1 mg, 76%).

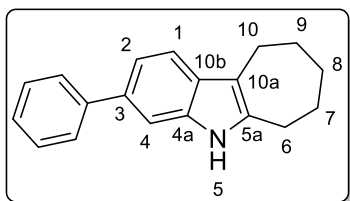
R_f = 0.43 (Heptan/EE 5:1), **Smp.:** 174-195 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.35 (s, 9H, *t*-Bu), 1.75-1.81 (m, 4H, 7-H^a, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.90-1.94 (m, 2H, 7-H^b, 8-H^b), 2.84 (mc, 4H, 6-H^a, 6-H^b, 10-H^a, 10-H^b), 7.23-7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.40-7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.51-7.57 (m, 3H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ = 25.8 (C-10), 28.9 (C-7), 30.1 (C-9), 30.2 (C-6), 31.9 (*t*-Bu), 33.3 (C-8), 35.2 (*t*-Bu), 111.4 (C-4), 114.1 (C-10a), 116.2 (C-1), 120.5 (C-3), 125.4 (C-10b), 126.4 (Ar), 127.6 (Ar), 132.8 (Ar), 135.6 (C-4a), 139.9 (Ar), 141.6 (C-5a), 149.7 (Ar) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3270, 2935, 1680 1485, 815, 560 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): m/z ber.: C₂₃H₂₈N⁺ [M+H]⁺: 318.2216, gef.: 318.2219.

3-Phenyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (121o)

Gemäß *AAV 4*: 3-Bromo-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (**121h**, 264.3 mg, 1.00 mmol), Phenylboronsäure (**143**, 394.0 mg, 3.23 mmol), Pd(PPh₃)₄ (115.5 mg, 0.10 mmol, 10 mol-%), Na₂CO₃ Lösung (1115.6 mg, 10.50 mmol, in 5.25 mL H₂O) in DMF (17 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 11:1) ergibt die Verbindung **121o** als farbloser Feststoff (150.1 mg, 57%).

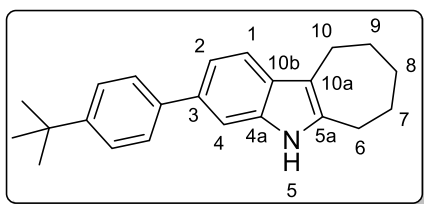
R_f = 0.44 (Heptan/EE 5:1), **Smp.**: 150-153 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.83-1.72 (m, 4H, 9-H, 11-H), 1.94-1.83 (m, 2H, 10-H), 2.88-2.76 (m, 4H, 8-H, 12-H), 7.32-7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.34 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 7.42-7.37 (m, 2H, 2xAr-H), 7.45-7.43 (m, 1H, 4-H), 7.51 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, 1-H), 7.65-7.59 (m, 2H, 14-H, Ar-H), 7.75 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 24.7 (C-6), 27.5 (C-9), 28.7 (C-7), 29.6 (C-10), 31.8 (C-8), 108.8 (C-4), 113.7 (C-10a), 117.8 (C-2), 118.9 (C-1), 126.2 (Ar), 127.3 (2xC, Ar), 128.6 (2xC, Ar), 128.6 (C-10b), 134.1 (C-4a), 134.8 (C-3), 138.3 (C-5a), 142.6 (Ar) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3400, 2915, 2845, 1465, 750, 690, 455 cm⁻¹.

HR-MS (ESI+): m/z ber.: C₁₉H₂₀N⁺ [M+H]⁺: 262.1596, gef.: 262.1595.

3-(4-tert-Butylphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (121p)

Gemäß *AAV 4*: 3-Bromo-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (**121h**, 158.5 mg, 0.60 mmol), 4-tert-Butylphenylboronsäure (**143a**, 345.0 mg, 1.94 mmol), Pd(PPh₃)₄ (41.6 mg, 36.0 μ mol, 6 mol-%), Na₂CO₃ Lösung (667.7 mg, 6.3 mmol, in 3.2 mL H₂O) in DMF (8 mL), Reaktionszeit 16 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 11:1) ergibt die Verbindung **121p** als farbloser Feststoff (106.2 mg, 56%).

R_f = 0.48 (Heptan/EE 5:1), **Smp.**: 165-176 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.39 (s, 9H, *t*-Bu), 1.72-1.87 (m, 4H, 7-H^a, 8-H^a, 9-H^a, 9-H^b), 1.87-1.97 (m, 2H, 7-H^b, 8-H^b), 2.76-2.90 (m, 4H, 6-H^a, 6-H^b, 10-H^a, 10-H^b), 7.36 (dd,

$J = 1.6, 8.2$ Hz, 1H, 2-H), 7.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, 4-H), 7.47 (td, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 1-H), 7.59 (td, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.73 (br. s., 1 H, NH) ppm.

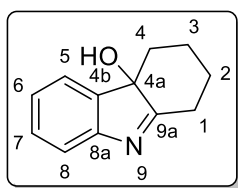
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 24.8$ (C-10), 27.5 (C-7), 28.7 (C-9), 29.7 (C-6), 31.4 (*t*-Bu), 31.8 (C-8), 34.4 (*t*-Bu), 108.7 (C-4), 113.4 (C-10a), 117.8 (C-1), 118.9 (C-2), 125.6 (Ar), 126.9 (Ar), 128.6 (C-10b), 134.1 (Ar), 134.8 (C-4a), 139.4 (Ar), 139.7 (C-5a), 149.2 (Ar) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3390, 2905, 2835, 1470, 810$ cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318.2216, gef.: 318.2220.

6.1.2.1.5 Darstellung der Intermediate

1,2,3,4-Tetrahydro-4aH-carbazol-4a-ol (**15**)



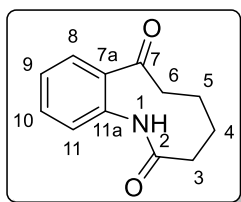
1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**, 171.2 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) wird mit Bengalrosa (**47**, 10.2 mg, 1 mol-%) in Toluol (10 mL) gelöst und unter Sauerstoffatmosphäre bei Raumtemperatur für 6 h mit Dulux warm white Fluoreszenzlampen (2 x 18 w) bestrahlt. Nach vollständigem Umsatz wird mittels DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/EE 1:1) ergibt die Verbindung **15** als braunen Feststoff (51.3 mg, 25%).

R_f = 0.31 (PE:EE; 1:2, Kieselgel), **Smp.:** 157-159 °C (Lit. 158-159 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.19$ (td, $J = 13.8, 4.0$ Hz, 1H, 4-H^a), 1.36 (qt, $J = 13.2, 4.2$ Hz, 1H, 2-H^a), 1.68-1.64 (m, 1H, 3-H^a), 1.97 (qt, $J = 13.6, 3.7$ Hz, 1H, 3-H^b), 2.17-2.09 (m, 1H, 2-H^b), 2.58-2.47 (m, 2H, 1-H^a, 4-H^b), 2.65 (td, $J = 13.1, 5.8$ Hz, 1H, 1-H^b), 3.22 (br. s., 1H, OH), 7.18 (ddd, $J = 7.3, 6.0, 2.6$ Hz, 1H, 6-H), 7.0 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.30-7.27 (m, 2H, 7-H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 20.7$ (C-3), 28.8 (C-1), 29.3 (C-2), 39.0 (C-4), 81.9 (C-4a), 120.5 (C-8), 122.3 (C-5), 125.8 (C-6), 129.5 (C-7), 141.8 (C-4b), 153.2 (C-8a), 188.0 (C-9a) ppm.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen bereits publizierter Daten.^[194]

3,4,5,6-Tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azonin-2,7-dion (120)

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[326]

1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**, 856.9 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq.), in Methanol (25 mL) gelöst wird zu einer Lösung aus Natriumperiodat (2.14 g, 2 Äq., 10.00 mmol) in Wasser (15 mL). Die Lösung wird warm und es fällt Natriumperiodat als farblose Kristalle aus. Nach 2.5 h wird mittels DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/EE 1:3) ergibt die Verbindung **120** als farblosen Feststoff (849.5 mg, 84%).

R_f = 0.35 (Pentan/EE 1:3), **Smp.**: 158-160 °C (Lit.: 156-157 °C).

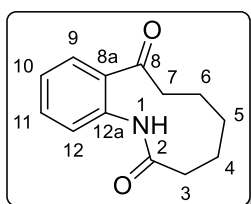
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.88 (s, 4H, 4-H, 5-H), 2.21 (s, 2H, 3-H^a, 6-H^a), 2.64 (s, 1H, 3-H^b), 2.89 (s, 1H, 6-H^b), 7.21-7.63 (m, 4H, Ar-Hr) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 24.4 (C-4), 25.9 (C-5), 33.5 (C-3), 42.9 (C-6), 127.8 (C-11), 128.0 (C-9), 129.1 (C-8), 129.6 (C-10), 135.9 (C-7a), 140.7 (C-11a), 176.2 (C-2), 208.0 (C-7) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3205, 2925, 2350, 1680, 1630, 1410, 745, 575 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z ber.: C₁₂H₁₃NO₂: 203.0940, gef.: 203.0941.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen bereits publizierter Daten.^[194,327]

4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]azecin-2,8(1*H*,3*H*)-dion (200)

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[194]

Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**, 46.3 mg, 250 μ mol, 1.0 Äq.), in Methanol (5.0 mL) gelöst wird zu einer Lösung aus Natriumperiodat (106.9 mg, 2 Äq., 500 μ mol) in Wasser (3.0 mL). Die Lösung wird warm und es fällt Natriumperiodat als farblose Kristalle aus. Nach 7 h wird mittels DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/EE 1:3) ergibt die Verbindung **200** als farblosen Feststoff (19.6 mg, 36%).

R_f = 0.38 (Heptan/EE 1:3), **Smp.**: 169-171 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 1.68 (dddd, J = 11.5, 7.0, 5.2, 1.8 Hz, 2H, 5-H), 1.77-1.87 (m, 2H, 6-H), 1.87-1.95 (m, 2H, 4-H), 2.31-2.40 (m, 2H, 3-H), 2.74-2.83 (m, 2H, 7-H), 7.22 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H, 12-H), 7.37 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, 10-H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, 9-H), 7.54 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, 11-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD) δ = 24.8 (C-6), 25.2 (C-4), 25.9 (C-5), 38.0 (C-3), 40.3 (C-7), 128.5 (C-10), 129.0 (C-9), 129.2 (C-12), 132.9 (C-11), 136.3 (C-8a), 140.4 (C-12a), 177.4 (C-2), 207.3 (C-8) ppm.

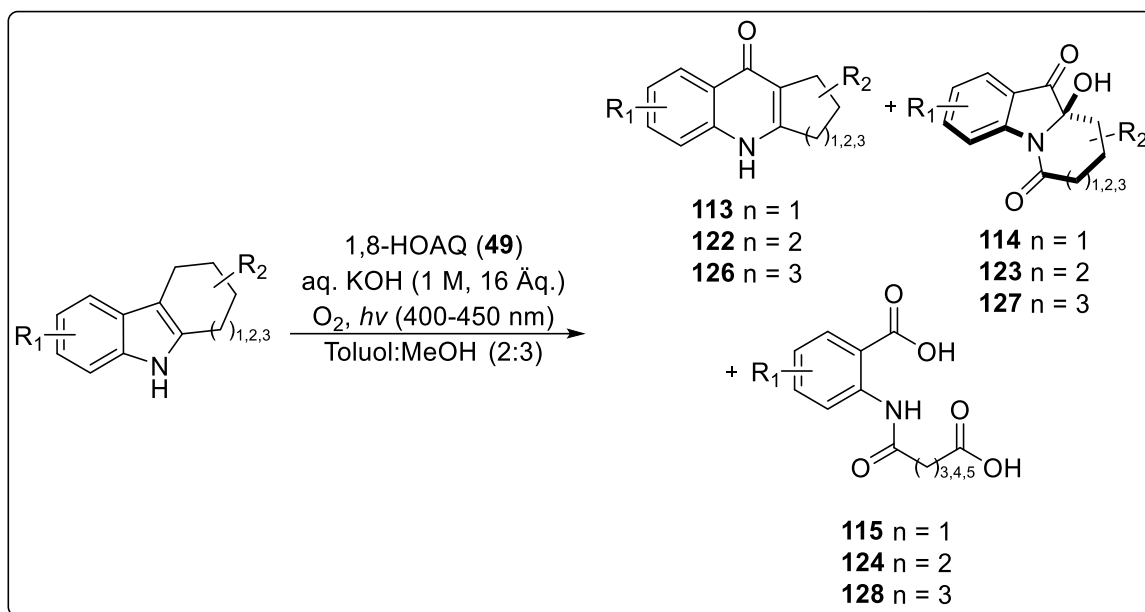
IR: $\tilde{\nu}$ = 3280, 2935, 1670, 1510, 1270, 1195, 1005, 760, 605 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z ber.: C₁₃H₁₆NO₂⁺ [M+H]⁺: 218.1181, gef.: 218.1180.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen bereits publizierter Daten.^[328]

6.1.2.2 Photooxygenierungsvorschriften

6.1.2.2.1: AAV 5: Photooxygenierung mit 1,8-HOAQ 49

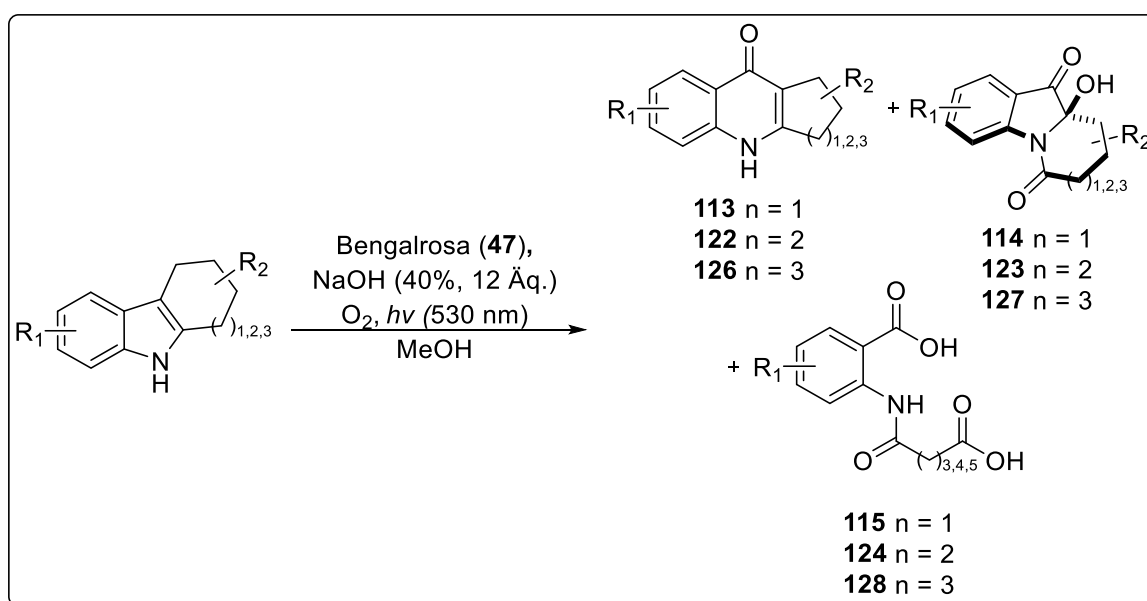


AAV 5: Photooxygenierung mit 1,8-HOAQ 49.

Tetrahydrocarbazol- bzw. Cycloheptaindol-Derivat (250 μ mol, 1.0 Äq.) und 1,8-HOAQ (49, 2 mol-%) werden in einem Glasrohr (Länge ca. 15 cm, \varnothing = 3.0 cm) in Methanol (20 mL pro mmol vom Indol) und Toluol (14 mL pro mmol vom Indol) gelöst. Anschließend wird 1 M KOH (16 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsrohr wird mit einem Septum verschlossen, mit einem Sauerstoffballon bestückt und mit blauen CFL Lampen (400-500 nm, 2x18 W) bestrahlt

und für 5 h gerührt. Eine zweite Portion 1,8-HOAQ (**49**, 2 mol-%) wird hinzugegeben und für weitere 5 h bestrahlt. Eine dritte Portion 1,8-HOAQ (**49**, 2 mol-%) wird hinzugegeben und für weitere 5 h bestrahlt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC) werden H₂O (~10 mL) und 1 M HCl (~3 mL, bis das Gemisch pH Neutral ist) hinzugegeben und mit DCM (4x) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

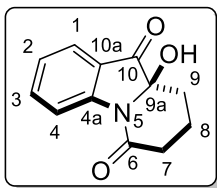
6.1.2.2.2: AAV 6: Photooxygenierung mit Bengalrosa (**47**) / MnO₂



AAV 6: Photooxygenierung mit Bengalrosa **47** und MnO₂.

Tetrahydrocarbazol- bzw. Cycloheptaindol-Derivat (250 µmol, 1.0 Äq.) und Bengalrosa (**47**, 2 mol-%) werden in einem Glasrohr (Länge ca. 15 cm, Ø = 3.0 cm) in Methanol (20 mL pro mmol vom Indol) gelöst. Anschließend werden MnO₂ (1 Äq.) und NaOH (40%, 12 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsrohr wird mit einem Septum verschlossen, mit einem Sauerstoffballon bestückt und mit grünen LEDs (530 nm, 10 W) bestrahlt und für 14 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC) werden H₂O (~10 mL) und 1 M HCl (~2 mL, bis das Gemisch pH Neutral ist) hinzugegeben und mit DCM (4x) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

6.1.2.2.3: Photooxygenierungsreaktionen

9a-Hydroxy-7,8,9,9a-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-6,10-dion (114)

Gemäß modifizierter *AAV 5*: 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**, 42.8 mg, 250 μmol), 1,8-HOAQ (**49**, 1 x 1.2 mg, 5 μmol), 1 M KOH (1.0 mL, 1.0 mmol) in MeOH (2.0 mL) und Toluol (1.0 mL), Reaktionszeit 5 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 1:1) ergibt die Verbindung **114** als farblosen Feststoff (14.6 mg, 27%) und die Verbindung **113** als farblosen Feststoff (11,1 mg, 24%).

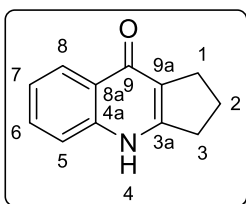
Gemäß *AAV 6*: 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**, 42.8 mg, 250 μmol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μmol), MnO_2 (21.5 mg, 250 μmol), 40%ige NaOH (204.0 μL 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 13 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 7:1) ergibt die Verbindung **114** als farblosen Feststoff (11.3 mg, 21%).

$R_f = 0.36$ (Hep/EE 1:2), **Smp.:** 175-177 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) $\delta = 1.66$ (ddd, $J = 6.8, 11.1, 13.6$ Hz, 1H, 9- H^a), 1.93-2.01 (m, 1H, 8- H^a), 2.16 (s, 1H, OH), 2.24 (ddd, $J = 2.6, 6.2, 13.6$ Hz, 1H, 9- H^b), 2.32 (ddtt, $J = 1.9, 4.2, 6.2, 12.8$ Hz, 1H, 8- H^b), 2.53 (ddd, $J = 6.4, 8.0, 17.5$ Hz, 1H, 7- H^a), 2.84 (ddd, $J = 4.2, 8.0, 17.5$ Hz, 1H, 7- H^b), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 3-H), 7.70-7.77 (m, 1H, 2-H), 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4-H), 8.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) $\delta = 16.9$ (C-8), 29.0 (C-9), 32.6 (C-7), 88.3 (s, C-9a), 119.4 (C-1), 123.3 (s, C-10a), 125.9 (C-4), 126.3 (C-2), 139.1 (C-3), 152.7 (s, C-4a), 172.4 (C-6), 199.4 (C-10) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[253]

1,2,3,4-Tetrahydro-9H-cyclopenta[b]chinolin-9-on (113)

Gemäß *AAV 5*: 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol (**14**, 43.0 mg, 250 μmol), 1,8-HOAQ (**49**, 1 x 1.2 mg, insgesamt 5 μmol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (2.5 mL), Reaktionszeit 5 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, EtOH/EE 1:2) ergibt die Verbindung **113** als farblosen Feststoff (36.1 mg, 78%).

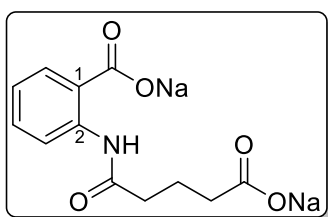
$R_f = 0.42$ (EtOH/EE 1:2), **Smp.:** 326 $^{\circ}\text{C}$.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 2.11-2.24 (m, 2H, 2-H), 2.84-2.93 (m, 2H, 1-H), 3.03-3.12 (m, 2H, 3-H), 7.36 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H, 7-H), 7.51 (ddd, J = 8.4, 1.2, 0.6 Hz, 1H, 5-H), 7.63 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H, 6-H), 8.26 (ddd, J = 8.2, 1.5, 0.6 Hz, 1H, 8-H).ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ = 23.0 (C-2), 28.6 (C-1), 33.2 (C-3), 119.1 (C-5), 121.9 (s, C-9a), 124.7 (C-7), 125.9 (s, C-8a), 126.0 (C-8), 132.5 (C-6), 141.6 (s, C-4a), 158.0 (s, C-3a), 177.0 (C-9) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[329]

Dinatrium 2-(4-carboxylatbutanamido)benzoat (**115**)



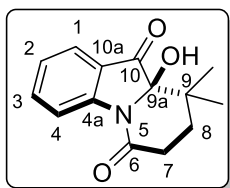
Dicarboxylat **115** wurde via NMR Spektroskopie als sein Dinatrium-Salz in Lösung charakterisiert.

Gemäß der modifizierten *AAV* 5: Chinolin **113** (10.1 mg, 55 μ mol), 1,8-HOAQ (**49**, 0.26 mg, 1.1 μ mol), 40%ige NaOD in D₂O (23 μ L) in CD₃OD (1 mL). Reaktionszeit 14 h. Ein Teil der Lösung wurde direkt in ein NMR-Röhrchen überführt und analysiert. Hierbei zeigte sich eine vollständige Umwandlung in die Verbindung **115**.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.96-2.07 (m, 3H, 3'-H, 4'-H^a), 2.19-2.28 (m, 1H, 4'-H^b), 2.42-2.48 (m, 2H, 2'-H), 7.02 (dt, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H, 5-H), 7.34 (dt, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H, 4-H), 8.02 (dd, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H, 6-H), 8.48 (br. d, J = 7.7 Hz, 1H, 3-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ = 23.8 (C-3'), 38.3 (C-4'), 39.3 (C-2'), 120.5 (C-3), 123.3 (C-5), 125.0 (C-1), 132.1 (C-4), 132.3 (C-6), 141.3 (C-2), 174.1 (C-1'), 174.9 (Ar-CO), 182.0 (C-5') ppm.

9a-Hydroxy-9,9-dimethyl-7,8,9,9a-tetrahydropyrido[1,2-a]indol-6,10-dion (**114a**)



Gemäß *AAV* 5: 3,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**14a**, 49.8 mg, 250 μ mol), 1,8-HOAQ (**49**, 4 x 1.2 mg, insgesamt 20 μ mol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 8:1 \rightarrow Heptan/EE 0:1) ergibt die Verbindung **114a** als farblosen Feststoff (25.9 mg, 42%) und die Verbindung **113a** als farblosen Feststoff (23.1 mg, 43%).

Gemäß **AAV 6**: 3,3-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**14a**, 49.8 mg, 250 μmol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μmol), MnO_2 (21.5 mg, 250 μmol), 40%ige NaOH (204.0 μL 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 14 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 4:1) ergibt die Verbindung **114a** als farblosen Feststoff (31.9 mg, 52%).

$R_f = 0.50$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 166-167 $^\circ\text{C}$.

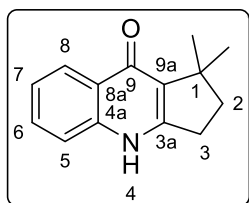
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.84$ (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.54 (ddd, $J = 3.7, 8.9, 13.5$ Hz, 1H, 8- H^a), 2.28 (ddd, $J = 8.0, 9.4, 13.5$ Hz, 1H, 8- H^b), 2.55 (ddd, $J = 8.0, 8.9, 18.1$ Hz, 1H, 7- H^a), 2.78 (ddd, $J = 3.7, 9.4, 18.1$ Hz, 1H, 7- H^b), 3.51 (br. s, 1H, OH), 7.20 (dt, $J = 0.8, 7.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.65 (dt, $J = 1.4, 7.7$ Hz, 1H, 3-H), 7.70 (br. d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 1-H), 8.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.8$ (CH_3), 22.6 (CH_3), 29.7 (C-7), 31.0 (C-8), 36.7 (C-9), 89.7 (C-9a), 118.1 (C-4), 121.3 (C-10a), 124.4 (C-1), 124.6 (C-2), 138.0 (C-3), 151.9 (C-4a), 169.6 (C-6), 197.6 (C-10) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3260, 2935, 2875, 1720, 1635, 1460, 1385, 760$ cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246.1125, gef.: 246.1137.

1,1-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-cyclopenta[b]chinolon-9-on (**113a**)



Gemäß **AAV 5**: Die Verbindung **113a** konnte als farbloser Feststoff (23.1 mg, 43%) zusammen mit Verbindung **114a**, wie auf Seite 139 beschrieben, erhalten werden.

$R_f = 0.66$ (EE/MeOH = 10/1), **Smp.:** 287-292 $^\circ\text{C}$.

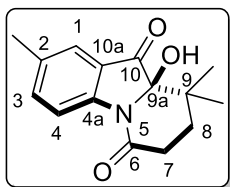
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) $\delta = 1.44$ (d, $J = 1.5$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.95 (dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 2H, 2-H), 2.97 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.4$ Hz, 2H, 3-H), 7.32 (ddt, $J = 8.5, 6.9, 1.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.47 (ddd, $J = 8.4, 1.2, 0.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.59 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.5$ Hz, 1H, 6-H), 8.23 (ddd, $J = 8.2, 1.5, 0.6$ Hz, 1H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3OD) $\delta = 27.3$ ($2 \times \text{C}, \text{CH}_3$), 30.1 (C-3), 40.1 (C-2), 44.8 (C-1), 118.9 (C-5), 124.3 (C-7), 126.0 (C-8), 127.3 (C-9a), 128.2 (C-8a), 132.3 (C-6), 141.6 (C-4a), 156.2 (C-3a), 177.4 (C-9) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2950, 1560, 1495, 760, 670, 555$ cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z ber.: $C_{14}H_{16}NO^+$ $[M+H]^+$: 214.1232, gef.: 214.1238.

9a-Hydroxy-2,9,9-trimethyl-7,8,9,9a-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-6,10-dion (113b)



Gemäß *AAV* 5: 3,3,6-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**14b**, 53.3 mg, 250 μ mol), 1,8-HOAQ (**49**, 4 x 1.2 mg, insgesamt 20 μ mol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 8:1 \rightarrow EE/MeOH = 10/1) ergibt die Verbindung **114b** als farblosen Feststoff (33.6 mg, 52%) und die Verbindung **113b** als farblosen Feststoff (16.5 mg, 29%).

Gemäß *AAV* 6: 3,3,6-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**14b**, 25.8 mg, 121 μ mol), Bengalrosa (**47**, 2.5 mg, 2.4 μ mol), MnO_2 (10.5 mg, 121 μ mol), 40%ige NaOH (99.0 μ L 1.5 mmol) in MeOH (2.4 mL), Reaktionszeit 14 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 5:1) ergibt die Verbindung **114b** als farblosen Feststoff (18.4 mg, 60%).

R_f = 0.50 (Heptan/EE 1:1), **Smp.**: 186-188°C.

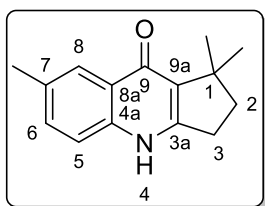
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.79 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3), 1.50 (ddd, J = 3.6, 8.9, 13.7 Hz, 1H, 8- H^a), 2.26 (ddd, J = 8.0, 9.3, 13.7 Hz, 1H, 8- H^b), 2.31 (s, 3H, CH_3), 2.43-2.52 (m, 1H, 7- H^a), 2.71 (ddd, J = 3.6, 9.3, 18.2 Hz, 1H, 7- H^b), 4.19 (br. s, 1H, OH), 7.40 (dd, J = 1.2, 8.3 Hz, 1H, 3-H), 7.42 (d, J = 1.2 Hz, 1H, 1-H), 8.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H, 4-H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 20.7 (CH_3), 21.7 (CH_3), 22.6 (CH_3), 29.5 (C-7), 30.9 (C-8), 36.7 (C-9), 90.0 (C-9a), 117.8 (C-4), 121.5 (C-10a), 124.0 (C-1), 134.5 (C-2), 138.8 (C-3), 149.9 (C-4a), 169.6 (C-6), 197.7 (C-10) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3175, 1720, 1645, 1390, 1060, 840 cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z ber.: $C_{15}H_{18}NO^+$ $[M+H]^+$: 260.1287, gef.: 260.1290.

1,1,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-cyclopenta[*b*]chinolon-9-on (113b)



Gemäß *AAV 5*: Die Verbindung **113b** konnte als farbloser Feststoff (16.5 mg, 29%) zusammen mit Verbindung **114b**, wie auf Seite 140 beschrieben, erhalten werden.

$R_f = 0.66$ (EE/MeOH = 10/1), **Smp.:** 301-305 °C.

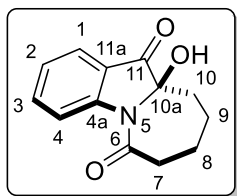
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) $\delta = 1.44$ (s, 6H, 2x CH_3), 1.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 2-H), 2.44 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.96 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 2H, 3-H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 6-H), 7.44 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H, 5-H), 8.03 (dt, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_3OD) $\delta = 21.2$ (CH_3), 27.4 (2xC, CH_3), 30.1 (C-3), 40.2 (C-2), 44.7 (C-1), 118.8 (C-5), 125.2 (C-8), 127.3 (C-9a), 128.0 (C-8a), 133.9 (C-6), 134.4 (C-7), 139.7 (C-4a), 155.9 (C-3a), 177.2 (C-9) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2935, 1480, 810, 560 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI⁺): m/z ber.: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 228.1388, gef.: 228.1387.

10a-Hydroxy-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7H)-dion (123)



Gemäß *AAV 5*: Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**, 46.3 mg, 250 μmol), 1,8-HOAQ (**49**, 3 x 1.2 mg, insgesamt 15 μmol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 15 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 5:1) ergibt die Verbindung **123** als farblosen Feststoff (37.5 mg, 65%).

Gemäß *AAV 6*: Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**, 37.0, 200 μmol), Bengalrosa (**47**, 4.1 mg, 4 μmol), MnO_2 (17.4 mg, 200 μmol), 40%ige NaOH (163.2 μL 2.4 mmol) in MeOH (4.0 mL), Reaktionszeit 14 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 3:1) ergibt die Verbindung **123** als farblosen Feststoff (25.0 mg, 54%).

$R_f = 0.22$ (Heptan/EE 1:3), **Smp.:** 147 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.45$ (dt, $J = 3.7, 13.7$ Hz, 1H, 10- H^a), 1.56 (dq, $J = 2.4, 13.7$ Hz, 1H, 8- H^a), 1.82-1.89 (m, 1 H, 9- H^a), 1.92-2.00 (m, 1H, 8- H^b), 2.18 (tq, $J = 3.3, 13.5$ Hz, 1H, 9- H^b), 2.21-2.26 (m, 1H, 10- H^b), 2.53 (dd, $J = 7.3, 14.1$ Hz, 1H, 7- H^a), 3.14 (dt, $J = 1.8, 13.7$ Hz, 1H, 7- H^b), 4.27 (br. s, 1H, OH), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, 2-H), 7.60 (dt, $J = 1.2, 7.4$ Hz, 1H, 3-H), 7.65 (dd, $J = 1.2, 7.4$ Hz, 1H, 1-H), 8.36 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, 4-H) ppm.

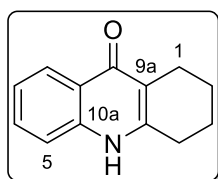
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ = 24.1 (C-9), 25.2 (C-8), 35.8 (C-10), 39.2 (C-7), 90.0 (C-10a), 119.5 (C-4), 122.2 (C-11a), 125.2 (C-1), 125.6 (C-2), 139.0 (C-3), 153.0 (C-4a), 176.3 (C-6), 200.6 (C-11) ppm.

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

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232.0968, gef.: 232.0963.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[330]

1,3,4,10-Tetrahydroacridin-9(2H)-on (**122**)



Gemäß *AAV 5*: Hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121**, 46.3 mg, 250 μmol), 1,8-HOAQ (**49**, 1 x 2.4 mg, 10 μmol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 13 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 5:1) ergibt die Verbindung **122** als farblosen Feststoff (37.5 mg, 59%).

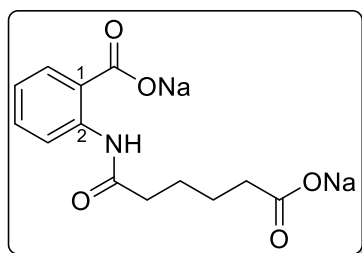
R_f = 0.46 (EE/ MeOH 10:1), **Smp.:** 333-342 $^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ = 1.75-1.96 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.62 (t, J = 5.8 Hz, 2H, 4-H), 2.81 (t, J = 5.8 Hz, 2H, 1-H), 7.32 (dt, J = 1.2, 6.9, Hz, 1H, 7-H), 7.48 (br. d, J = 8.2 Hz, 1H, 5-H), 7.61 (dt, J = 1.2, 6.9 Hz, 1H, 6-H), 8.22 (dd, J = 1.2, 8.2, Hz, 1H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ = 22.9 (C-2), 23.0 (C-4), 23.3 (C-3), 28.8 (C-1), 117.9 (C-4a), 118.6 (C-5), 124.2 (C-7), 124.6 (C-8a), 126.0 (C-8), 132.7 (C-6), 140.7 (C-10a), 150.3 (C-9a), 179.3 (C-9) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[331]

Dinatrium 2-(5-carboxylatpentanamido)benzoat (**124**)



Das Dicarboxylat **124** wurde via NMR Spektroskopie als sein Dinatrium-Salz in Lösung charakterisiert.

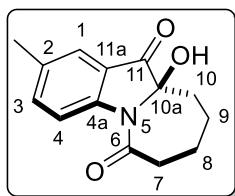
Gemäß der modifizierten *AAV 5*: Chinolin **122** (10.9 mg, 55 μmol), 1,8-HOAQ (**49**, 3 x 0.26 mg, insgesamt 3.3 μmol), 40%ige NaOD in D_2O (23 μL) in CD_3OD (1 mL). Reaktionszeit 3 x 14 h (insgesamt: 42 h). Ein Teil der Lösung wurde direkt in ein NMR-Röhrchen

überführt und analysiert. Hierbei zeigte sich eine vollständige Umwandlung in die Verbindung **124**.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.67-1.72 (m, 2H, 4-H), 1.75-1.80 (m, 2H, 3-H), 2.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 5-H), 2.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 7.03 (dt, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H, 5-H), 7.34 (dt, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H, 4-H), 8.02 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H, 6-H), 8.47 (br. d, J = 7.8 Hz, 1H, 3-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ = 27.0 (C-3'), 27.4 (C-4'), 38.2 (C-5'), 39.4 (C-2'), 120.5 (C-3), 123.3 (C-5), 125.1 (C-1), 132.1 (C-4), 132.3 (C-6), 141.3 (C-2), 174.2 (C-1'), 174.9 (Ar-CO), 182.7 (C-6') ppm.

10a-Hydroxy-2-methyl-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (123a)



Gemäß **AAV 5**: 2-Methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121a**, 49.8 mg, 250 μ mol), 1,8-HOAQ (**49**, 3 x 1.2 mg, insgesamt 15 μ mol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 15 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 4:1 \rightarrow EE/MeOH 10:1) ergibt die Verbindung **123a** als farblosen Feststoff (30.6 mg, 50%) und die Verbindung **122a** als farblosen Feststoff (5.3 mg, 10%).

Gemäß **AAV 6**: 2-Methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121a**, 49.8, 250 μ mol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μ mol), MnO₂ (21.5 mg, 250 μ mol), 40%ige NaOH (204.0 μ L 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 14 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 4:1) ergibt die Verbindung **123a** als farblosen Feststoff (25.3 mg, 41%).

R_f = 0.59 (Heptan/EE 1:1), **Smp.**: 126 °C.

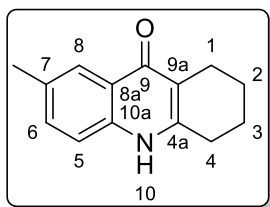
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 1.46 (dt, J = 3.3, 10.4 Hz, 1H, 10-H^a), 1.59 (ddq, J = 1.8, 2.8, 13.2 Hz, 1H, 8-H^a), 1.81-1.88 (m, 1H, 9-H^a), 1.96-2.04 (m, 1H, 8-H^b), 2.14-2.26 (m, 2H, 9-H^b, 10-H^b), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.53 (dd, J = 7.3, 13.2 Hz, 1H, 7-H^a), 3.26 (dt, J = 1.6, 13.5 Hz, 1H, 7-H^b), 7.55-7.59 (m, 2 H, 1-H, 3-H), 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 4-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ = 20.7 (CH₃), 24.1 (C-9), 25.2 (C-8), 35.1 (C-10), 39.1 (C-7), 90.2 (C-10a), 119.3 (C-4), 122.3 (C-2), 124.7 (C-1), 135.9 (C-11a), 140.1 (C-3), 151.2 (C-4a), 176.0 (C-6), 200.6 (C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3270, 2935, 2860, 1725, 1640, 1485, 825 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246.1125, gef.: 246.1123.

7-Methyl-1,3,4,10-Tetrahydroacridin-9(2H)-on (**122a**)



Gemäß *AAV 5*: Die Verbindung **122a** konnte als farbloser Feststoff (5.3 mg, 10%) zusammen mit der Verbindung **123a**, wie auf Seite 144 beschrieben, erhalten werden.

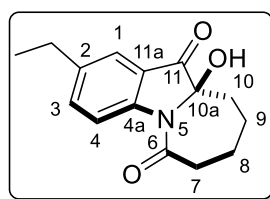
$R_f = 0.64$ (EE/MeOH 10:1), **Smp.:** 353-355 °C (Lit.: 352-356 °C).^[331]

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) $\delta = 1.80\text{-}1.97$ (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.44-2.50 (m, 3H, CH₃), 2.59-2.69 (m, 2H, 4-H), 2.82 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, 1-H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.49 (ddd, $J = 8.6, 2.0, 0.5$ Hz, 1H, 5-H), 8.03 (dt, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H, 8-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD) $\delta = 21.2$ (CH₃), 22.9 (C-2), 23.0 (C-4), 23.4 (C-3), 28.8 (C-1), 117.7 (C-9a), 118.5 (C-5), 124.5 (C-8a), 125.1 (C-8), 134.3 (C-7), 134.3 (C-6), 138.8 (C-10a), 149.9 (C-4a), 179.0 (C-9) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[331]

10a-Hydroxy-2-ethyl-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7H)-dion (**123j**)



Gemäß *AAV 5*: 2-Ethyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121j**, 36.4 mg, 170 μmol), 1,8-HOAc (**49**, 4 x 0.8 mg, insgesamt 13.6 μmol), 1 M KOH (2.7 mL, 2.7 mmol) in MeOH (3.4 mL) und Toluol (2.4 mL), Reaktionszeit 17 h. Säulenchromatographische

Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 8:1) ergibt die Verbindung **123j** als farblosen Feststoff (24.8 mg, 56%).

Gemäß *AAV 6*: 2-Ethyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121j**, 53.3, 250 μmol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μmol), MnO₂ (21.5 mg, 250 μmol), 40%ige NaOH (204.0 μL 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 14 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 6:1) ergibt die Verbindung **123j** als farblosen Feststoff (28.8 mg, 44%).

$R_f = 0.60$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 177-183 °C.

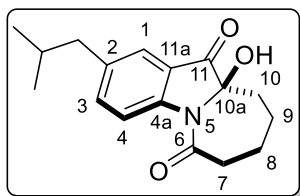
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.48 (dt, $J = 3.8, 13.6$ Hz, 1H, 10- H^a), 1.60 (ddq, $J = 1.7, 2.7, 14.0$ Hz, 1H, 8- H^a), 1.85-1.91 (m, 1H, 9- H^a), 1.95-2.01 (m, 1H, 8- H^b), 2.18 (tq, $J = 3.5, 14.0$ Hz, 1H, 9- H^b), 2.26 (td, $J = 3.5, 14.0$ Hz, 1H, 10- H^b), 2.58 (dd, $J = 7.3, 14.0$ Hz, 1H, 7- H^a), 2.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 3.14 (dt, $J = 1.7, 14.0$ Hz, 1H, 7- H^b), 3.49 (br. s, 1H, OH), 7.50 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 1-H), 8.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 15.3$ (CH_3), 22.9 (C-9), 23.9 (C-8), 28.1 (CH_2), 34.8 (C-10), 38.2 (C-7), 88.5 (C-10a), 118.4 (C-4), 120.3 (C-2), 122.9 (C-1), 138.6 (C-3), 140.8 (C-11a), 150.6 (C-4a), 174.0 (C-6), 198.8 (s, C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2930, 1720, 1625, 1390, 840, 585$ cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260.1281, gef.: 260.1288.

10a-Hydroxy-2-(2-methylpropyl)-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (123k)



Gemäß **AAV 5**: 2-(2-Methylpropyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121k**, 37.5 mg, 155 μmol), 1,8-HOAQ (**49**, 4 x 0.74 mg, insgesamt 12.4 μmol), 1 M KOH (2.5 mL, 2.5 mmol) in MeOH (3.1 mL) und Toluol (2.2 mL), Reaktionszeit 17 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 8:1) ergibt die Verbindung **123k** als farblosen Feststoff (27.1 mg, 61%).

Gemäß **AAV 6**: 2-(2-Methylpropyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121k**, 60.3 250 μmol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μmol), MnO_2 (21.5 mg, 250 μmol), 40%ige NaOH (204.0 μL 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 14 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 5:1) ergibt die Verbindung **123k** als farblosen Feststoff (23.8 mg, 33%).

$R_f = 0.65$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 155-162 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.90$ (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.53 (dt, $J = 3.7, 13.6$ Hz, 1H, 10- H^a), 1.62 (ddq, $J = 1.7, 3.1, 13.6$ Hz, 1H, 8- H^a), 1.86 (non., $J = 6.8$ Hz, 1H, CH), 1.87- 1.93 (m, 1H, 9- H^a), 1.98-2.03 (m, 1H, 8- H^b), 2.18 (tq, $J = 3.1, 13.6$ Hz, 1H, 9- H^b), 2.28

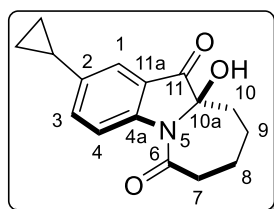
(td, $J = 3.7, 18.1$ Hz, 1H, 10-H^b), 2.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.63 (dd, $J = 7.3, 13.8$ Hz, 1H, 7-H^a), 2.97 (br. s, 1H, OH), 3.15 (dt, $J = 1.7, 13.6$ Hz, 1H, 7-H^b), 7.49 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 1-H), 8.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃ / CD₃OD) $\delta = 22.1$ (2×CH₃), 23.0 (C-9), 24.0 (C-8), 30.1 (CH), 34.9 (C-10), 38.2 (C-7), 44.5 (CH₂), 88.4 (C-10a), 118.3 (C-4), 120.1 (C-2), 124.3 (C-1), 138.3 (C-3), 139.7 (C-11a), 150.8 (C-4a), 173.8 (s, C-6), 198.7 (C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3220, 2955, 2865, 1725, 1640, 1390, 1010, 855, 570$ cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): m/z ber.: C₁₇H₂₂NO₃⁺ [M+H]⁺: 288.1594, gef.: 288.1600.

2-Cyclopropyl-10a-Hydroxy-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7H)-dion (123I)



Gemäß *AAV 5*: 2-Cyclopropyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]-indol (**121I**, 55.8 mg, 248 μ mol), 1,8-HOAQ (**49**, 4 x 1.2 mg, insgesamt 15 μ mol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 8:1) ergibt die Verbindung **123I** als farblosen Feststoff (29.0 mg, 43%).

Gemäß *AAV 6*: 2-Cyclopropyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121I**, 56.1 250 μ mol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μ mol), MnO₂ (21.5 mg, 250 μ mol), 40%ige NaOH (204.0 μ L 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 12 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 8:1) ergibt die Verbindung **123I** als farblosen Feststoff (34.0 mg, 50%).

$R_f = 0.53$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.**: 205-212 °C.

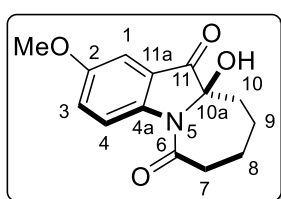
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃ / CD₃OD) $\delta = 0.58$ (mc, 2H, CH₂), 0.89 (mc, 2H, CH₂), 1.34 (dt, $J = 3.6, 13.6$ Hz, 1H, 10-H^a), 1.49 (dq, $J = 1.9, 13.6$ Hz, 1H, 8-H^a), 1.72-1.78 (m, 1H, 9-H^a), 1.82 (mc, CH), 1.86-1.91 (m, 1H, 8-H^b), 2.07 (tq, $J = 3.6, 13.6$ Hz, 1H, 9-H^b), 2.15 (td, $J = 3.6, 13.6$ Hz, 1H, 10-H^b), 2.45 (dd, $J = 7.1, 13.7$ Hz, 1H, 7-H^a), 3.15 (dt, $J = 1.9, 13.6$ Hz, 1H, 7-H^b), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 1-H), 7.33 (dd, $J = 2.0, 8.6$ Hz, 1H, 3-H), 8.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3 / \text{CD}_3\text{OD}$) $\delta = 8.95$ (CH_2), 9.02 (CH_2), 14.6 (CH), 22.7 (C-9), 23.9 (C-8), 34.5 (C-10), 37.8 (C-7), 88.7 (C-10a), 118.0 (C-4), 120.0 (C-1), 120.6 (C-2), 136.2 (C-3), 140.6 (C-11a), 149.7 (C-4a), 174.5 (C-6), 199.5 (C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3325, 2930, 1725, 1625, 1485, 1390, 1060, 1010, 840 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 272.1281, gef.: 272.1290.

10a-Hydroxy-2-methoxy-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (123b)



Gemäß *AAV* 5: 2-Methoxy-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121b**, 53.8 mg, 250 μmol), 1,8-HOAQ (**49**, 2 x 1.2 mg, insgesamt 10 μmol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 10 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 3:1 \rightarrow EE/MeOH 20:1) ergibt die Verbindung **123b** als farblosen Feststoff (20.0 mg, 31%) und die Verbindung **122b** als braunen Feststoff (7.8 mg, 14%).

Gemäß *AAV* 6: 2-Methoxy-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121b**, 53.8, 250 μmol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μmol), MnO_2 (21.5 mg, 250 μmol), 40%ige NaOH (204.0 μL 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 19 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 3:1) ergibt die Verbindung **123b** als farblosen Feststoff (15.7 mg, 24%).

$R_f = 0.62$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 222 $^\circ\text{C}$.

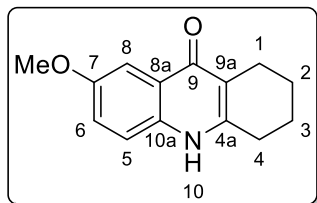
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.45$ -1.54 (m, 1H, 10- H^a), 1.54-1.68 (m, 1H, 8- H^a), 1.86-1.93 (m, 1H, 9- H^a), 1.93-2.04 (m, 1H, 8- H^b), 2.19 (tq, $J = 3.3, 13.2 \text{ Hz}$, 1H, 9- H^b), 2.24-2.31 (m, 1H, 10- H^b), 2.61 (dd, $J = 7.1, 13.9 \text{ Hz}$, 1H, 7- H^a), 3.14 (dt, $J = 1.8, 13.6 \text{ Hz}$, 1H, 7- H^b), 3.29 (br. s, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, CH_3), 7.13 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H, 1-H), 7.26 (dd, $J = 2.9, 9.1 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 8.46 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 22.5$ (C-9), 24.0 (C-8), 33.8 (C-10), 37.3 (C-7), 54.5 (CH_3), 89.5 (C-10a), 104.6 (C-1), 119.9 (C-4), 121.0 (C-11a), 127.3 (C-3), 147.1 (C-4a), 156.6 (C-2), 173.5 (C-6), 198.9 (C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3315, 2935, 2860, 1725, 1665, 1640, 1490, 1280, 825 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI+): m/z ber.: $C_{14}H_{16}NO_4^+$ $[M+H]^+$: 262.1074, gef.: 262.1080.

7-Methoxy-1,3,4,10-Tetrahydroacridin-9(2H)-on (122b)



Gemäß *AAV 5*: Die Verbindung **122b** konnte als brauner Feststoff (7.8 mg, 14%) zusammen mit der Verbindung **123b**, wie auf Seite 148 beschrieben, erhalten werden.

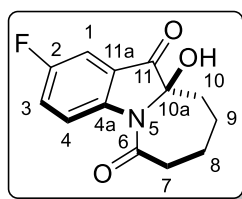
R_f = 0.38 (EE/ MeOH 10:1), **Smp.:** 298-302 °C (Lit.: 299-301 °C).^[331]

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ = 1.87 (d, J = 3.6 Hz, 4H, 2-H, 3-H), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H, 2H, 4-H), 2.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H, 2H, 1-H), 3.91 (s, 3H, CH_3), 7.29 (dd, J = 9.1 Hz, 1H, 5-H), 7.46 (dd, J = 9.1, 0.5 Hz, 1H, 6-H), 7.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 8-H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ = 22.9 (C-2), 23.1 (C-4), 23.4 (C-3), 28.7 (C-1), 56.0 (CH_3), 104.6 (C-8), 117.2 (C-9a), 120.3 (C-5), 122.5 (C-8a), 124.0 (C-6), 135.5 (C-10a), 149.2 (C-4a), 157.6 (C-7), 178.4 (C-9) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[331]

10a-Hydroxy-2-fluor-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7H)-dion (123c)



Gemäß *AAV 5*: 2-Fluor-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121c**, 50.8 mg, 250 μ mol), 1,8-HOAQ (**49**, 3 x 1.2 mg, insgesamt 15 μ mol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 15 h. Säulenchromatographische Reinigung

(Kieselgel, Heptan/EE 3:1 \rightarrow EE/MeOH 20:1) ergibt die Verbindung **123c** als farblosen Feststoff (24.9 mg, 40%) und die Verbindung **122c** als farblosen Feststoff (8.1 mg, 15%).

Gemäß *AAV 6*: 2-Fluor-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121c**, 50.8, 250 μ mol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μ mol), MnO_2 (21.5 mg, 250 μ mol), 40%ige NaOH (204.0 μ L 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 14 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 4:1) ergibt die Verbindung **123c** als farblosen Feststoff (15.8 mg, 25%).

R_f = 0.54 (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 184-187 °C.

¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) δ = 1.48-1.53 (m, 1H, 10-H^a), 1.60 (ddq, J = 1.0, 2.8, 13.0 Hz, 1H, 8-H^a), 1.83-1.88 (m, 1H, 9-H^a), 1.97-2.03 (m, 1H, 8-H^b), 2.15-2.24 (m, 2H, 9-H^b, 10-H^b), 2.55 (dd, J = 7.1, 13.7 Hz, 1H, 7-H^a), 3.25 (dt, J = 1.9, 13.7 Hz, 1H, 7-H^b), 7.44 (dd, J = 2.9, 7.0 Hz, 1H, 1-H), 7.51 (dt, J = 2.9, 9.0 Hz, 1H, 3-H), 8.57 (dd, J = 4.3, 9.0 Hz, 1H, 4-H) ppm.

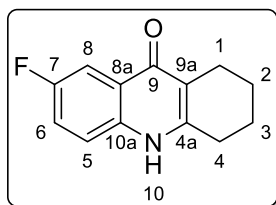
¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) δ = 24.0 (C-9), 25.2 (C-8), 35.8 (C-10), 39.1 (C-7), 90.5 (C-10a), 110.3 ($J_{C,F}$ = 23.6 Hz, C-1), 121.3 ($J_{C,F}$ = 7.3 Hz, C-4), 123.6 ($J_{C,F}$ = 7.3 Hz, C-11a), 125.9 ($J_{C,F}$ = 23.6 Hz, C-3), 149.5 ($J_{C,F}$ = 2.2 Hz, C-4a), 160.6 ($J_{C,F}$ = 245.3 Hz, C-2), 175.9 (C-6), 199.8 (C-11) ppm.

¹⁹F-NMR (565 MHz, CDCl₃) δ = -119.5 (s, 1 F, C-F) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3270, 2935, 2860, 1730, 1670, 1640, 1480, 1265, 1010, 830 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z ber.: C₁₃H₁₃NO₃⁺ [M+H]⁺: 250.0874, gef.: 250.0864.

7-Fluor-1,3,4,10-Tetrahydroacridin-9(2H)-on (**122c**)



Gemäß *AAV 5*: Die Verbindung **122c** konnte als farbloser Feststoff (8.1 mg, 15%) zusammen mit der Verbindung **123c**, wie auf Seite 149 beschrieben, erhalten werden.

R_f = 0.58 (EE/ MeOH 10:1), **Smp.:** 353-355 °C (Lit.: >350 °C).^[197]

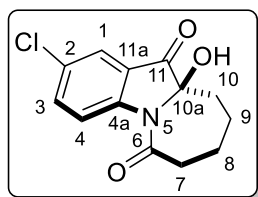
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.82-1.91 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.62 (t, J = 6.2 Hz, 2H, 4-H), 2.82 (t, J = 6.2 Hz, 2H, 2-H, 1-H), 7.44 (td, J = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.55 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H, 6-H), 7.84 (dd, J = 2.9 Hz, 1H, 8-H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 22.8 (C-2), 23.0 (C-4), 23.2 (C-3), 28.8 (C-1), 109.8 (d, $J_{C,F}$ = 22.9 Hz, C-8), 117.5 (C-9a), 121.1 (d, $J_{C,F}$ = 8.2 MHz, C-5), 121.7 (d, $J_{C,F}$ = 25.9 MHz, C-6), 123.6 (C-8a), 125.5, 137.3 (C-10a), 150.5 (C-4a), 157.6 (d, $J_{C,F}$ = 237.6 Hz, C-7), 178.4 (C-9) ppm.

¹⁹F-NMR (282 MHz, CD₃OD) δ = -119.5 (s, 1 F, C-F) ppm.

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

10a-Hydroxy-2-chlor-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (123d)



Gemäß *AAV 5*: 2-Chlor-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121d**, 54.9 mg, 250 μmol), 1,8-HOAQ (**49**, 3 x 1.2 mg, insgesamt 15 μmol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 15 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 3:1 + 1% $\text{NEt}_3 \rightarrow \text{EE/MeOH}$ 10:1 + 1% NEt_3) ergibt die Verbindung **123d** als farblosen Feststoff (26.6 mg, 40%) und die Verbindung **122d** als farblosen Feststoff (13.9 mg, 24%).

Gemäß *AAV 6*: 2-Chlor-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121d**, 54.9, 250 μmol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μmol), MnO_2 (21.5 mg, 250 μmol), 40%ige NaOH (204.0 μL 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 14 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 3:1 + 1% NEt_3) ergibt die Verbindung **123d** als farblosen Feststoff (25.0 mg, 38%).

$R_f = 0.60$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** = 196-198 $^\circ\text{C}$.

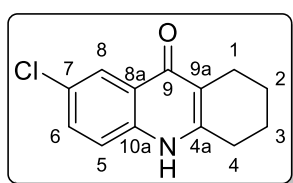
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 1.50 (dt, $J = 3.6, 13.8$ Hz, 1H, 10- H^a), 1.60 (dq, $J = 3.6, 13.8$ Hz, 1H, 8- H^a), 1.87-1.93 (m, 1H, 9- H^a), 1.95-2.04 (m, 1H, 8- H^b), 2.17 (tq, $J = 3.6, 17.1$ Hz, 1H, 9- H^b), 2.26 (ddt, $J = 1.1, 3.6, 13.8$ Hz, 1H, 10- H^b), 2.60 (dd, $J = 7.3, 13.8$ Hz, 1H, 7- H^a), 3.15 (dt, $J = 1.9, 13.8$ Hz, 1H, 7- H^b), 3.69 (br. s, 1H, OH), 7.58 (dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz, 1H, 3-H), 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 1-H), 8.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 22.8 (C-9), 23.8 (C-8), 34.8 (C-10), 38.1 (C-7), 88.7 (C-10a), 119.8 (C-4), 121.5 (C-11a), 123.9 (C-1), 130.0 (C-2), 138.0 (C-3), 150.5 (C-4a), 174.2 (C-6), 197.7 (C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3190, 2925, 1735, 1620, 1385, 1250, 1175, 835$ cm^{-1} .

HRMS (ESI $^+$): m/z ber.: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.0506, gef.: 265.0503.

7-Chlor-1,3,4,10-Tetrahydroacridin-9(2*H*)-on (122d)



Gemäß *AAV 5*: Die Verbindung **122d** konnte als farbloser Feststoff (13.9 mg, 24%) zusammen mit der Verbindung **123d**, wie auf Seite 151 beschrieben, erhalten werden.

$R_f = 0.58$ (EE/ MeOH 10:1), **Smp.:** 360-363 °C

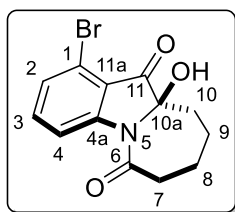
(Lit.: 359-361 °C).^[331]

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) $\delta = 1.79$ -1.91 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, 4-H), 2.81 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, 1-H), 7.46-7.52 (m, 1H, 5-H), 7.59 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H, 6-H), 8.17 (dd, $J = 2.4, 0.5$ Hz, 1H, 8-H) ppm.

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) $\delta = 22.8$ (C-2), 23.0 (C-4), 23.2 (C-3), 28.8 (C-1), 118.4 (C-9a), 120.7 (C-5), 125.2 (C-8), 125.5 (C-8a), 129.9 (C-7), 133.0 (C-6), 139.1 (C-10a), 150.7 (C-4a), 178.1 (C-9) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[331]

**10a-Hydroxy-1-brom-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7H)-dion
(123g)**



Gemäß *AAV 5*: 1-Bromo-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121g**, 58.0 mg, 220 μ mol), 1,8-HOAQ (**49**, 2 x 1.2 mg, insgesamt 10 μ mol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 15 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/EE 1:0 \rightarrow Pentan/EE 0:1) ergibt die Verbindung **123g** als blass gelben Feststoff (20 mg, 30%).

$R_f = 0.26$ (PE:EE; 4:1, Kieselgel), **Smp.:** 128–130 °C.

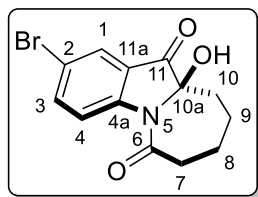
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) $\delta = 1.57$ -1.44 (m, 1H, 10-H^b), 1.68-1.56 (m, 1H, 8-H^b), 1.91-1.81 (m, 1H, 9-H^b), 2.07-1.95 (m, 1H, 8-H^a), 2.29-2.13 (m, 2H, 9-H^a, 10-H^a), 2.56 (ddt, $J = 13.8, 7.2, 1.3$ Hz, 1H, 7-H^a), 3.26 (dd, $J = 13.5, 1.6$ Hz, 1H, 7-H^b), 7.42 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H, 2-H), 7.57 (dd, $J = 8.2, 8.2$ Hz, 1H, 3-H), 8.56 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H, 4-H) ppm.

¹³C-NMR (151 MHz, CD₃OD) $\delta = 24.1$ (C-9), 25.2 (C-8), 36.0 (C-10), 39.4 (C-7), 90.0 (C-10a), 118.2 (C-4), 120.2 (C-11a), 120.6 (C-1), 130.0 (C-2), 139.1 (C-3), 154.8 (C-4a), 176.1 (C-6), 198.1 (C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3295, 2935, 2860, 1730, 1680, 1645, 1585, 1435, 1105, 1010, 790$ cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z : ber.: C₁₃H₁₃NO₃Br⁺ [M+H]⁺: 310.0073, gef.: 310.0074.

10a-Hydroxy-2-brom-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (123e)



Gemäß *AAV 5*: 2-Brom-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121e**, 66.0 mg, 250 μ mol), 1,8-HOAQ (**49**, 3 x 1.2 mg, insgesamt 15 μ mol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 15 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 3:1 \rightarrow EE/MeOH 10:1) ergibt die Verbindung **123e** als farblosen Feststoff (20.3 mg, 29%) und die Verbindung **122e** als gelben Feststoff (11.4 mg, 20%).

Gemäß *AAV 6*: 2-Brom-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121e**, 66.0, 250 μ mol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μ mol), MnO₂ (21.5 mg, 250 μ mol), 40%ige NaOH (204.0 μ L 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 14 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 8:1 + 1% NEt₃) ergibt die Verbindung **123e** als farblosen Feststoff (18.8 mg, 24%).

R_f = 0.64 (Heptan/EE 1:1), **Smp.**: 210-213 °C.

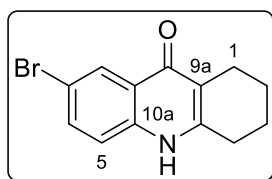
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.47-1.55 (m, 1H, 10-H^a), 1.59-1.66 (dddd, J = 14.5, 13.2, 3.0, 1.2 Hz, 1H, 8-H^a), 1.87-1.94 (m, 1H, 9-H^a), 1.97-2.05 (m, 1H, 8-H^b), 2.13-2.24 (m, 1H, 9-H^b), 2.23-2.30 (dtd, J = 14.3, 3.7, 1.4 Hz, 1H, 10-H^b), 2.59-2.67 (ddt, J = 13.9, 7.2, 1.3 Hz, 1H, 7-H^a), 3.11-3.19 (m, 1H, 7-H^b), 7.73 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H, 3-H), 7.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H, 1-H), 8.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H, 4-H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 22.8 (C-9), 23.8 (C-8), 34.8 (C-10), 38.2 (C-7), 88.5 (C-10a), 117.3 (C-2), 120.2 (C-4), 121.9 (C-11a), 127.1 (C-1), 140.8 (C-3), 151.0 (C-4a), 174.1 (C-6), 197.5 (C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3190, 2915, 1750, 1620, 1380, 1245, 1170, 1070, 1010, 830, 580 cm⁻¹.

HRMS (ES⁺): m/z ber.: C₁₃H₁₃NO₃Br⁺ [M+H]⁺: 310.0079, gef.: 310.0088.

7-Brom-1,3,4,10-Tetrahydroacridin-9(2H)-on (122e)



Gemäß *AAV 5*: Die Verbindung **122e** konnte als gelber Feststoff (11.4 mg, 20%) zusammen mit der Verbindung **123e**, wie auf Seite 153 beschrieben, erhalten werden.

R_f = 0.66 (EE/ MeOH 10:1), **Smp.**: 250-252 °C (Lit.: 252-253 °C).^[331]

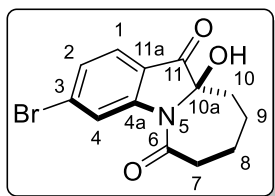
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 1.82-1.96 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.63 (t, J = 6.0 Hz, 2H, 2-H, 4-H), 2.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H, 1-H), 7.41-7.50 (m, 1H, 5-H), 7.74 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H, 6-H), 8.36 (dd, J = 2.3, 0.5 Hz, 1H, 8-H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 22.8 (C-2), 23.0 (C-4), 23.2 (C-3), 28.8 (C-1), 117.3 (C-9a), 118.5 (C-7), 120.8 (C-5), 127.5 (C-8a), 128.5 (C-8), 135.6 (C-6), 139.4 (C-10a), 150.7 (C-4a), 177.9 (C-9) ppm.

HRMS (ES⁺): m/z ber.: C₁₃H₁₃NOBr⁺ [M+H]⁺: 278.0180, gef.: 278.0174.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[331]

10a-Hydroxy-3-brom-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (123h)



Gemäß **AAV 5**: 3-Bromo-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121h**, 62.0 mg, 230 μ mol), 1,8-HOAQ (**49**, 3 x 1.2 mg, insgesamt 14 μ mol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 15 h . Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/EE 1:1 \rightarrow PE/EE 0:1) ergibt die Verbindung **123h** als gelblichen Feststoff (20.0 mg, 28%). und die Verbindung **122h** als farblosen Feststoff (11.3 mg, 16%).

Gemäß **AAV 6**: 3-Bromo-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121h**, 28.3 mg, 107 μ mol), Bengalrosa (**47**, 2.2 mg, 2.1 μ mol), MnO₂ (9.2 mg, 107 μ mol), 40%ige NaOH (87.0 μ L 1.3 mmol) in MeOH (2.1 mL), Reaktionszeit 12 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 6:1) ergibt die Verbindung **123h** als gelblichen Feststoff (9.8 mg, 30%).

R_f = 0.64 (Heptan/EE 1:1), **Smp.**: 165-167 °C.

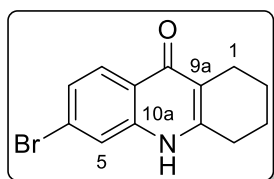
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 1.45-1.56 (m, 1H, 10-H^a), 1.56-1.69 (m, 1H, 8-H^a), 1.82-1.92 (m, 1H, 9-H^a), 1.94-2.04 (m, 1H, 8-H^b), 2.12-2.28 (m, 2H, 9-H^b, 10-H^b), 2.56 (dd, J = 7.2, 13.6 Hz, 1H, 7-H^a), 3.25 (dt, J = 2.0, 13.6 Hz, 1H, 7-H^b), 7.45 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H, 2-H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 1-H), 8.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ = 24.0 (C-9), 25.1 (C-8), 35.7 (C-10), 39.1 (C-7), 90.5 (C-10a), 121.2 (C-11a), 122.4 (C-4), 126.4 (C-1), 128.9.0 (C-2), 133.8 (C-3), 153.3 (C-4a), 176.2 (C-6), 199.4 (C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3310, 2935, 2860, 1730, 1680, 1645, 1595, 1420, 1010 cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Br}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310.0073, gef.: 310.0076.

6-Brom-1,3,4,10-Tetrahydroacridin-9(2H)-on (122h)



Gemäß *AAV 5*: Die Verbindung **122h** konnte als farbloser Feststoff (11.3 mg, 16%) zusammen mit der Verbindung **123h**, wie auf Seite 154 beschrieben, erhalten werden.

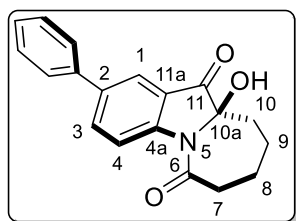
R_f = 0.66 (EE/ MeOH 10:1), **Smp.:** 232-235 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ = 1.77-1.93 (m, 4H, 2-H, 3-H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H, 2-H, 4-H), 2.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H, 2H, 1-H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 5-H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 7-H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: konnte aufgrund geringer Probenmenge und zu geringer Löslichkeit in CD_3OD , CDCl_3 , und $\text{DMSO-}d_6$ nicht erfasst werden.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[331]

2-Phenyl-10a-Hydroxy-8,9,10,10a-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol-6,11(7H)-dion (123m)



Gemäß *AAV 5*: 2-Phenyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121m**, 42.7 mg, 163.0 μmol), 1,8-HOAQ (**49**, 4 x 0.78 mg, insgesamt 13.0 μmol), 1 M KOH (2.6 mL, 2.6 mmol) in MeOH (2.3 mL) und Toluol (3.3 mL), Reaktionszeit 18 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 8:1) ergibt die Verbindung **123m** als farblosen Feststoff (18.6 mg, 24%).

Gemäß *AAV 6*: 2-Phenyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121m**, 16.0 mg, 61.2 μmol), Bengalrosa (**47**, 1.3 mg, 1.2 μmol), MnO_2 (5.4 mg, 62.2 μmol), 40%ige NaOH (51.0

μL 735.0 μmol) in MeOH (1.3 mL) in einem Glasrohr (Länge ca. 10 cm, $\varnothing = 1.5$ cm) Reaktionszeit 12 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 7:1) ergibt die Verbindung **123m** als farblosen Feststoff (10.4 mg, 55%).

$R_f = 0.54$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 203-206 °C.

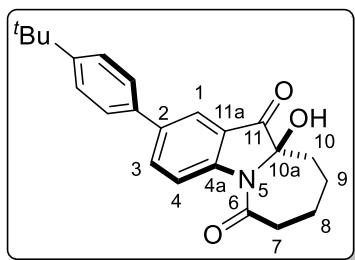
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) $\delta = 1.5$ (td, $J = 13.3, 3.4$ Hz, 1H, 10-H^a), 1.6-1.7 (m, 1H, 8-H^a), 1.9 (dt, $J = 13.6, 3.7$ Hz, 1H, 9-H^a), 2.0-2.1 (m, 1H, 8-H^b), 2.2-2.3 (m, 2H, 9-H^b, 10-H^b), 2.6 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 1H, 7-H^a), 3.3 (dd, $J = 13.5, 1.9$ Hz, 1H, 7-H^b), 7.3-7.4 (tf, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.5 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.6-7.7 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ar-H), 8.0 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 1-H), 8.0 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H, 3-H), 8.6 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 22.9$ (C-9), 23.9 (C-8), 34.8 (C-10), 38.2 (C-7), 88.9 (C-10a), 118.8 (C-4), 120.8 (C-11a), 122.2 (C-1), 126.7 (2xC, Ar), 127.8 (Ar), 129.0 (2xC, Ar), 137.2 (C-3), 137.6 (C-2), 138.9 (Ar), 151.2 (C-4a), 174.3 (C-6), 198.8 (C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3251, 2924, 1726, 1632, 1380, 1180, 1009, 760, 690$ cm^{-1} .

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.1287, gef.: 308.1290.

2-(4-*tert*-Butylphenyl)-10a-Hydroxy-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (123n)



Gemäß **AAV 5:** 2-(4-*tert*-Butylphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclohepta[*b*]indol (**121n**, 68.3 mg, 215 μmol), 1,8-HOAQ (**49**, 3 x 1.0 mg, insgesamt 12.9 μmol), 1 M KOH (3.4 mL, 3.4 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 15 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 5:1 \rightarrow Heptan/EE 0:1) ergibt die Verbindung **123n** als farblosen Feststoff (20.6 mg, 45%).

Gemäß **AAV 6:** 2-(4-*tert*-Butylphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclohepta[*b*]indol (**121n**, 79.4, 250 μmol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μmol), MnO_2 (21.5 mg, 250 μmol), 40%ige NaOH (204.0 μL 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 14 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 5:1) ergibt die Verbindung **123n** als farblosen Feststoff (22.3 mg, 25%).

$R_f = 0.62$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 199-203 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.36 (s, 9H, *t*-Bu), 1.52 (dt, J = 3.3, 13.7 Hz, 1H, 10-H^a), 1.63 (dq, J = 1.5, 13.7 Hz, 1H, 8-H^a), 1.87 (mc, 1H, 9-H^a), 1.98-2.06 (m, 1H, 8-H^b), 2.21 (tq, J = 3.3, 13.7 Hz, 1H, 9-H^b), 2.24-2.30 (m, 1H, 10-H^b), 2.57 (dd, J = 7.1, 13.7 Hz, 1H, 7-H^a), 3.29 (dt, J = 1.5, 13.7 Hz, 1H, 7-H^b), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H, 1-H), 8.03 (dd, J = 2.0, 8.7 Hz, 1H, 3-H), 8.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 4-H) ppm.

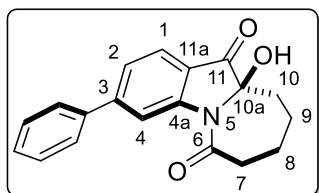
¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ = 24.1(C-9), 25.2 (C-8), 31.7 (*t*-Bu), 35.4 (*t*-Bu), 35.9 (C-10), 39.2 (C-7), 90.4 (C-10a) 119.8 (C-4), 122.4 (C-1), 122.8 (C-11a), 127.1 (Ar), 127.4 (Ar), 137.5 (Ar), 137.6 (C-3), 138.8 (C-2), 152.0 (C-4a), 152.1 (Ar), 176.2 (C-6), 200.6 (C-11) ppm.

(C-4a), 174.2 (C-6), 197.7 (C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3180, 2950, 1725, 1630, 1475, 825 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): m/z ber.: C₂₃H₂₅NO₃⁺ [M+H]⁺: 364.1907, gef.: 364.1913.

10a-Hydroxy-3-Phenyl-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6,11(7*H*)-dion (123o)



Gemäß **AAV 5**: 3-Phenyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121o**, 65.3 mg, 215 μ mol), 1,8-HOAQ (**49**, 3 x 1.2 mg, insgesamt 15.0 μ mol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 15 h. Säulen-

lenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 3:1) ergibt die Verbindung **123o** als gelben Feststoff (18.6 mg, 24%).

Gemäß **AAV 6**: 3-Phenyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121o**, 55.9 mg, 214.0 μ mol), Bengalrosa (**47**, 4.4 mg, 4.3 μ mol), MnO₂ (18.3 mg, 213.9 μ mol), 40%ige NaOH (173.4 μ L 2.6 mmol) in MeOH (4.3 mL), Reaktionszeit 48 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Toluol/EE 1:1) ergibt die Verbindung **123o** als gelben Feststoff (7.3 mg, 11%).

R_f = 0.59 (Heptan/EE 1:1), **Smp.**: 188-192 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ = 1.54 (td, J = 13.9, 4.0 Hz, 1H, 10-H^a), 1.58-1.70 (m, 1H, 8-H^a), 1.88 (dt, J = 13.6, 3.7 Hz, 1H, 9-H^a), 1.98-2.07 (m, 1H, 8-H^b), 2.23 (dt, J = 13.1, 3.3

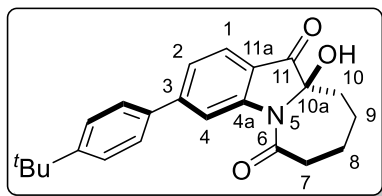
Hz, 1H, 9-H^b), 2.24-2.31 (m, 1H, 10-H^b), 2.58 (dd, $J = 13.9, 7.2$ Hz, 1H, 7-H^a), 3.31 (dt, $J = 1.6$ Hz, 1H, 7-H^b), 7.41-7.47 (dd, $J = 7.4$ f, 1H, Ar-H), 7.50 (dd, $J = 8.3, 6.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.56 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, 2-H), 7.70 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 1-H), 8.82 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 4-H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD) $\delta = 24.1$ (C-9), 25.2 (C-8), 35.9 (C-10), 39.3 (C-7), 90.5 (C-10a), 117.6 (C-4), 121.0 (C-11a), 124.8 (C-2), 125.7 (C-1), 128.5 (2xC, Ar), 130.0 (Ar), 130.2 (2xC, Ar), 141.4 (Ar), 152.3 (C-3), 153.5 (4a), 176.5 (C-6), 200.1 (C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2925, 1720, 1650, 1605, 1420, 1380, 1010, 760$ cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): m/z ber.: C₁₉H₁₈NO₃⁺ [M+H]⁺: 308.1287, gef.: 308.1290.

3-(4-*tert*-Butylphenyl)-10a-Hydroxy-8,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-



6,11(7*H*)-dion (**123p**)

Gemäß der modifizierten *AAV* 5: 3-(4-*tert*-Butylphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121p**, 34.2 mg, 108 μ mol), 1,8-HOAQ (**49**, 4 x 0.8 mg, insgesamt 8.3 μ mol), 1 M KOH (1.7 mL, 1.7 mmol) in MeOH (7.0 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 2:1 \rightarrow EE/MeOH 10:1) ergibt die Verbindung **123p** als farblosen Feststoff (15.5 mg, 40%), die Verbindung **123** als farblosen Feststoff (2.9 mg, 12%) und die Verbindung **122p** als gelblichen Feststoff (8.4 mg, 23%).

Gemäß *AAV* 6: 3-(4-*tert*-Butylphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[*b*]indol (**121p**, 65.7 mg, 207 μ mol), Bengalrosa (**47**, 4.2 mg, 4.1 μ mol), MnO₂ (17.8 mg, 207 μ mol), 40%ige NaOH (169 μ L 2.5 mmol) in MeOH (4.1 mL), Reaktionszeit 24 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 8:1) ergibt die Verbindung **123p** als farblosen Feststoff (23.4 mg, 31%).

$R_f = 0.65$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 154-156 °C.

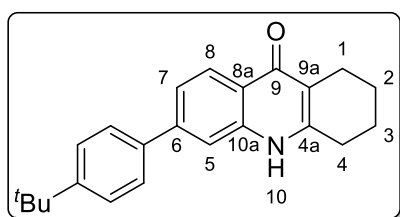
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.37$ (s, 9H, *t*-Bu), 1.53 (dt, $J = 3.3, 13.7$ Hz, 1H, 10-H^a), 1.61 (dq, $J = 2.4, 13.9$ Hz, 1H, 8-H^a), 1.80-1.93 (m, 1H, 9-H^a), 1.93-2.03 (m, 1H, 8-H^b), 2.20 (tq, $J = 3.3, 13.6$ Hz, 1H, 9-H^b), 2.25-2.36 (m, 1H, 10-H^b), 2.57 (dd, $J = 7.1, 14.3$ Hz, 1H, 7-H^a), 3.15 (dt, $J = 1.4, 14.3$ Hz, 1H, 7-H^b), 3.89 (br. s, 1H, OH), 7.40 (dd, $J = 1.3, 8.2$ Hz, 1H, 2-H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 1-H), 8.76 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 22.7$ (C-9), 23.6 (C-8), 31.0 (*t*-Bu), 34.3 (*t*-Bu), 34.4 (C-10), 38.0 (C-7), 88.7 (C-10a), 115.3 (C-4), 119.4 (C-11a), 122.9 (C-2), 124.6 (C-1), 126.1 (Ar), 127.9 (Ar), 136.5 (Ar), 149.4 (C-3), 151.7 (C-4a), 151.9 (Ar), 172.9 (C-6), 197.9 (C-11) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3280, 2920, 2865, 1725, 1595, 1430, 1010, 750 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 364.1907, gef.: 364.1916.

6-(4-*tert*-Butylphenyl)-1,3,4,10-Tetrahydroacridin-9(2*H*)-on (122p)



Gemäß *AAV 5*: Die Verbindung **122p** konnte als gelblicher Feststoff (8.4 mg, 23%) zusammen mit der Verbindung **123p**, wie auf Seite 158 beschrieben, erhalten werden.

$R_f = 0.68$ (EE/ MeOH 10:1), **Smp.:** 357-358 °C.

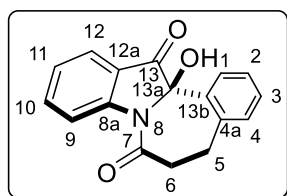
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.23$ (s, 4H, 2-H, 3-H), 1.34 (s, 9H, *t*-Bu), 2.65 (s, 2H, 1-H), 2.93 (s, 2H, 4-H), 7.58-7.42 (m, 4H, Ar-H, 7-H), 7.90 (s, 1H, 5-H), 8.43 (d, $3J = 8.6$ Hz, 1H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$: konnte aufgrund schlechter Löslichkeit in CD_3OD , CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ und D_2O nicht erfasst werden.

IR: $\tilde{\nu} = 3075, 2935, 1635, 1555, 1495, 815, 555 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 332.2014, gef.: 332.2011.

13a-Hydroxy-5,13a-dihydro-7*H*-benzo[3,4]azepino[1,2-*a*]indol-7,13(6*H*)-dion (123i)



Gemäß *AAV 5*: 5,6,7,12-Tetrahydrobenzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]indol (**121i**, 43.2 mg, 185.2 μmol), 1,8-HOAQ (**49**, 5 x 0.9 mg, insgesamt 18.5 μmol), 1 M KOH (3.0 mL, 3.0 mmol) in MeOH (3.7 mL) und Toluol (2.6 mL), Reaktionszeit 25 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 8:1) ergibt die Verbindung **123i** als gelben Feststoff (11.4 mg, 22%).

Gemäß *AAV 6*: 5,6,7,12-Tetrahydrobenzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]indol (**121i**, 58.3 mg, 250 μ mol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μ mol), MnO₂ (21.5 mg, 250 μ mol), 40%ige NaOH (204.0 μ L 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 17 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Toluol/EE 20:1) ergibt die Verbindung **123i** als gelben Feststoff (25.9 mg, 37%).

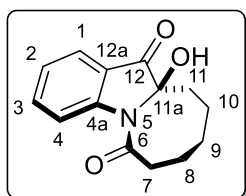
R_f = 0.31 (Heptan/EE 1:1), **Smp.**: 181-189 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 1.66 (m, 1H, 5-H^a), 1.96-2.10 (m, 1H, 5-H^b), 3.02-3.16 (m, 2H, 6-H), 6.75 (ddd, J = 7.8, 7.0, 0.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.85 (dt, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.05-7.21 (m, 4H, Ar-H), 7.44 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.53 (ddd, J = 7.9, 1.4, 0.8 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 25.85 (C-5), 29.2 (C-6), 80.84 (C-13a), 118.95 (C-9), 120.27 (C-12a), 125.04 (C-11), 126.20 (C-2), 126.51 (C-12), 127.45 (C-1), 129.02 (C-4), 129.72 (C-3), 133.45 (C-13b), 134.74 (C-4a), 135.46 (C-8a), 137.20 (C-10), 159.99 (C-7), 203.94 (C-13) ppm. Reinheitsgrad: 80%

IR: $\tilde{\nu}$ = 3344, 2926, 1679, 1617, 1487, 1322, 1090, 754 cm⁻¹.

(R)-11a-Hydroxy-7,8,9,10,11,11a-hexahydroazocino[1,2-*a*]indol-6,12-dion (127)



Gemäß *AAV 5*: 6,7,8,9,10,11-Hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indol (**139**, 49.8 mg, 250 μ mol), 1,8-HOAQ (**49**, 1.2 mg, 5 μ mol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 5 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 5:1) ergibt die Verbindung **127** als farblosen Feststoff (15.9 mg, 26%).

Gemäß modifizierter *AAV 5*: 6,7,8,9,10,11-Hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indol (**139**, 49.8 mg, 250 μ mol), Bengalrosa (**47**, 4.8 mg, 5 μ mol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 5 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 7:1) ergibt die Verbindung **127** als farblosen Feststoff (17.7 mg, 29%).

Gemäß *AAV 6*: 6,7,8,9,10,11-Hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indol (**139**, 49.8 mg, 250 μ mol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μ mol), MnO₂ (21.5 mg, 250 μ mol), 40%ige NaOH (204.0 μ L 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 10 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 8:1) ergibt die Verbindung **127** als farblosen Feststoff (3.8 mg, 6%).

R_f = 0.57 (Heptan/EE 1:1), **Smp.**: 195-198 °C.

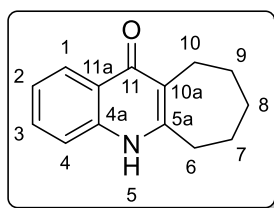
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.58-1.61 (m, 1H, 7-H^b), 1.68-1.73 (dp, *J* = 8.4, 3.0 Hz, 2H, 8-H^a, 9-H^a), 1.82-1.86 (m, 2H, 10-H), 1.91-1.98 (m, 1H, 8-H^b), 2.04-2.11 (m, 1H, 9-H^b), 2.19 (ddd, *J* = 14.8, 5.5, 2.9 Hz, 1H, 7-H^b), 2.41 (ddd, *J* = 12.8, 5.3, 3.2 Hz, 1H, 11-H^a), 3.70 (td, *J* = 13.1, 5.6 Hz, 1H, 11-H^b), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 7.67 (ddd, *J* = 8.6, 7.2, 1.5 Hz, 1H, 3-H), 7.74 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, 1-H), 8.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 4-H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 20.1 (C-10), 25.5 (C-8), 26.7 (C-9), 33.2 (C-11), 39.5 (C-7), 90.0 (C-11a), 119.2 (C-4), 119.9 (C-12a), 124.5 (C-2), 124.6 (C-1), 138.4 (C-3), 152.3 (C-4a), 174.6 (C-6), 199.3 (C-12) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3231, 2917, 1724, 1621, 1458, 1386, 1296, 758 cm⁻¹.

HRMS (ESI⁺): *m/z* ber.: C₁₄H₁₆NO₃⁺ [M+H]⁺: 246.1130, gef.: 246.1130.

5,6,7,8,9,10-hexahydro-11*H*-cyclohepta[*b*]chinolin-11-on (**126**)



Gemäß modifizierter *AAV* **5**: 6,7,8,9,10,11-Hexahydro-5*H*-cycloocta[*b*]indol (**139**, 199.3 mg, 1.0 mmol), 9-Mesityl-10-methyl-acridiniumperchlorat (**117**, 8.2 mg, 20.0 μmol), 1 M KOH (8.0 mL, 8.0 mmol) in MeOH (10.0 mL) und Toluol (7.0 mL), Reaktionszeit

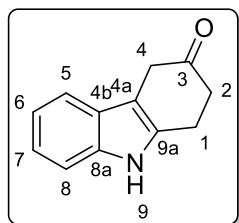
15 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, EE/MeOH 20:1) ergibt die Verbindung **126** als farblosen Feststoff (39.1 mg, 18%).

R_f = 0.51 (EE/ MeOH 10:1), **Smp.:** 300-313 °C (Lit.: 330 °C).^[332]

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ = 1.54-1.64 (m, 2H, 8-H), 1.71-1.81 (m, 2H, 7-H), 1.85-1.95 (m, 2H, 9-H), 2.91-2.95 (m, 4H, 6-H, 10-H), 7.35 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H, 2-H), 7.52 (ddd, *J* = 8.4, 1.2, 0.6 Hz, 1H, 4-H), 7.62 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.5 Hz, 1H, 3-H), 8.23 (ddd, *J* = 8.2, 1.5, 0.6 Hz, 1H, 1-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD) δ = 24.7 (C-7), 27.3 (C-10), 28.5 (C-9), 33.4 (C-8), 35.4 (C-6), 118.9 (C-4), 123.1 (C-10a), 124.7 (C-2), 125.0 (C-11a), 126.5 (C-1), 132.5 (C-3), 140.1 (C-4a), 156.7 (C-5a), 177.9 (C-11) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[328]

6.1.2.2.4: *Naturstoffsynthese von Mersicarpin (5)***1,2,4,9-tetrahydro-3H-carbazol-3-on (97)**

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[311]

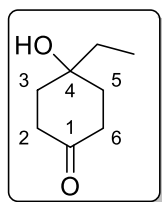
Zu einer Lösung aus Phenylhydrazin (**140**, 970 μL , 7.4 mmol) und 1,4-Cyclohexandionmonoethylenacetal (**158**, 1.54 g, 9.86 mmol) in 40 mL trockenem DCM gelöst, MgSO_4 (6 g, 50 mmol) hinzugegeben und für 2 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das MgSO_4 abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende braune Öl wird in 30 mL trockenem Toluol gelöst, ZnCl_2 (1.24 g, 9.2 mmol) hinzugegeben und die Mischung bei 125 °C mit einem Wasserabscheider für 4 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit NaOH (4 M, 40 mL) versetzt und die organische Phase mit EE (3 x 40 mL) extrahiert, filtriert und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 40 mL Aceton gelöst, TFA (1.65 mL, 21.4 mmol) hinzugegeben und die Lösung bei 65 °C für 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Mehrfache säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, DCM) ergibt die Verbindung **97** als farblosen Feststoff (635.7 mg, 46%).

$R_f = 0.27$ (DCM), **Smp.:** 155-156 °C (Lit.: 154-156 °C).^[299]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.82$ (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, 1-H), 3.18 (tt, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 2H, 2-H), 3.62 (t, $J = 1.4$ Hz, 2H, 4-H), 7.13 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz, 1H, 6-H), 7.19 (ddd, $J = 8.1, 7.1, 1.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.33 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, 8-H), 7.43 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H, 5-H), 7.90 (s, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3OD) $\delta = 22.7$ (C-1), 36.5 (C-4), 38.7 (C-2), 107.4 (C-4a), 110.7 (C-8), 117.8 (C-5), 119.8 (C-6), 122.1 (C-7), 127.1 (C-4b), 131.6 (C-9a), 136.6 (C-8a), 209.5 (C-3) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[299]

4-Ethyl-4-hydroxycyclohexan-1-on (160)

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[333]

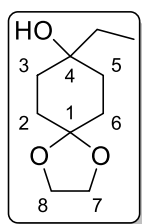
Zu Ethylmagnesiumbromid (13.3 mL, 6.0 Äq., 0.9 M in THF) wird 1,4-Cyclohexandiononmonoethylenketal (**158**, 312.4 mg, 2 mmol, gelöst in 5.3 mL trockenem THF) hinzugegeben und bei RT für 2.5 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz erfolgt Quenchen mit 15 mL Wasser bei 0 °C (Achtung! Sehr Reaktiv). Es folgt Extraktion mit Diethylether (3 x 40 mL), Filtration und Trocknung über MgSO₄. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 1 M HCl (27 mL) gelöst und bei RT für 4 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird mit EE (4 x 50 mL) extrahiert, filtriert und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 2/1) ergibt die Verbindung **160** als farblosen Feststoff (185.2 mg, 65%).

R_f = 0.26 (Heptan/EE 1:1), **Smp.**: 49-55 °C (Lit.: 48-50 °C).^[334]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.59 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.77 (td, *J* = 13.5, 4.9 Hz, 2H, 5-H), 1.94 (ddt, *J* = 14.8, 6.4, 3.2 Hz, 2H, 6-H), 2.23 (ddt, *J* = 14.9, 5.1, 2.1 Hz, 2H, 2-H), 2.66-2.77 (m, 2H, 3-H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 7.6 (CH₃), 35.0 (CH₂), 36.3 (2xC, C-3, C-5), 37.0 (2xC, C-2, C-6), 70.3 (C-4), 212.4 (C-1) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[333]

8-Ethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (162)

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[333]

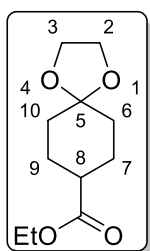
Zu Ethylmagnesiumbromid (26.7 mL, 6.0 Äq., 0.9 M in THF) wird 1,4-Cyclohexandiononmonoethylenketal (**158**, 625.0 mg, 4 mmol, gelöst in 12.0 mL trockenem THF) hinzugegeben und bei RT für 2 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz erfolgt Quenchen mit 30 mL Wasser bei 0 °C (Achtung! Sehr Reaktiv). Es folgt Extraktion mit Diethylether (3 x 10 mL), Filtration und Trocknung über MgSO₄. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Toluol/EE 1/1 + 1% NEt₃) ergibt die Verbindung **162** als farblose Flüssigkeit (185.2 mg, 83%).

$R_f = 0.30$ (Toluol/EE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.88$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.47 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2), 1.52-1.63 (m, 6H, 2-H, 3- H^a , 5- H^a , 6-H), 1.75-1.95 (m, 2H, 3- H^b , 5- H^b), 3.83-3.98 (m, 4H, 7-H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.5$ (CH_3), 30.5 (2xC, C-2, C-6), 34.2 (2xC, C-3, C-5), 35.0 (CH_2), 64.2 (2xC, C-7, C-8), 70.5 (C-4), 108.9 (C-1) ppm.

Ethyl 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (**170**)



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[311]

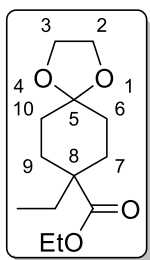
4-Oxocyclohexan-1-carboxylat (**166**, 4.63 mL, 29.38 mmol), (+)-10-Campfersulfonsäure (682.0 mg, 2.94 mmol) und Ethylenglycol (8.3 mL, 148.9 mmol) werden in 67 mL Toluol gelöst und mit Hilfe eines Wasserabscheiders 10 h unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung in Diethylether gelöst und der restliche Ethylenglycol mit der Wasserphase abgetrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO_3 Lösung (2 x 20 mL) und Brine (1 x 20 mL) gewaschen, filtriert und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/ Et_2O 2/1) ergibt die Verbindung **170** als farbloses Öl (5.50 g, 87%).

$R_f = 0.34$ (Heptan/ Et_2O 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.23$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.47-1.60 (m, 2H, CH_2), 1.71-1.81 (m, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 1.86-1.97 (m, 2H, CH_2), 2.31 (tt, $J = 3.9, 10.3$ Hz, 1H, CH_2), 3.92 (s, 4H, 2 $\times\text{CH}_2$), 4.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.2$ (CH_3), 26.2 (CH_2), 33.7 (CH_2), 41.6 (CH), 60.2 (CH_2), 64.2 (2 $\times\text{CH}_2$), 108.0 (C^{tert}), 175.1 (CO) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[311]

Ethyl 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (171)

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[311]

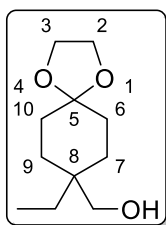
i-PrNH (3.39 mL, 24.27 mmol) werden in 30 mL trockenem THF gelöst und auf -78 °C gekühlt, *n*-Buli (10.29 mL, 25.73 mmol, 2.5 M in trockenem THF) tropfenweise hinzugegeben und für 30 min bei -78 °C gerührt. Ethyl 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (**170**, 2.5 g, 11.67 mmol, gelöst in 8 mL trockenem THF) wird tropfenweise hinzugegeben und das Gemisch abschließend auf RT aufgewärmt und 30 min gerührt. Gemisch erneut auf -78 °C abkühlen, Iodethan (1.41 mL, gelöst in 10 mL trockenem THF) tropfenweise hinzugegeben und für 1 h bei -78 °C gerührt. Gemisch über Nacht auf RT unter Rühren auftauen lassen. Die Reaktionslösung wird in Diethylether gelöst und die organische Phase mit gesättigter wässriger NH₄Cl Lösung (2 x 30 mL) und Brine (1 x 30 mL) gewaschen, filtriert und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/Et₂O 2/1) ergibt die Verbindung **171** als farbloses Öl (2.603 g, 92%).

$R_f = 0.33$ (Heptan/Et₂O 2:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.75$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 1.33-1.64 (m, 8H, 4×CH₂), 2.08 (mc, 2H, CH₂), 3.86 (mc, 4H, 2×CH₂), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.7$ (CH₃), 14.2 (CH₃), 30.9 (2×CH₂), 32.0 (2×CH₂), 32.7 (CH₂), 46.3 (C^{tert}), 60.0 (CH₂), 64.1 (2×CH₂), 108.6 (C^{tert}), 175.8 (CO) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[311]

(8-Ethyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)methanol (172)

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[311]

8-Ethyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (**171**, 1.6542 g, 6.83 mmol) wird in 30 mL trockenem THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. LiAlH₄ (1.04 g, 27.31 mmol) wird hinzugegeben und für 2 h gerührt (DC vollständig). Nach beendeter Reaktion wird Wasser (20 mL), wässriger NaOH (~ 2 mL), Wasser (10 mL), Kaliumnatrium-Tartrat (1 M, 0.4 L), MeOH (150 mL) hinzugegeben und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Es wird mit DCM (4 x 25 mL) extrahiert, filtriert und über MgSO₄

getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 1/1) ergibt die Verbindung **172** als farbloses Öl (1.3501 g, 99%).

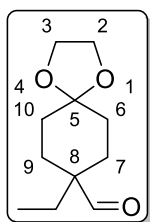
$R_f = 0.29$ (Heptan/EE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.80$ (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.34-1.48 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.55-1.62 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.74 (br. s, OH), 3.41 (s, 2H, CH_2), 3.91 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.6$ (CH_3), 25.7 (CH_2), 29.2 ($2 \times \text{CH}_2$), 30.3 ($2 \times \text{CH}_2$), 36.2 (C^{tert}), 64.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 67.0 (CH_2), 109.1 (C^{tert}) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[311]

8-Ethyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbaldehyd (**173**)



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[311]

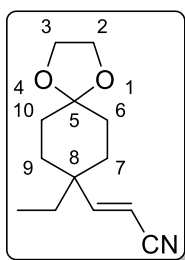
Oxalylchlorid (1.16 mL, 13.48 mmol) wird in 17 mL trockenem DCM gelöst und unter Inertgasatmosphäre auf -60 °C gekühlt, DMSO (1.92 mL, 26.96 mmol, gelöst in 17 mL trockenem DCM) tropfenweise hinzugegeben und für 15 min bei -60 °C gerührt. Ethyl 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxylat (**172**, 1.35 g, 6.74 mmol, gelöst in 17 mL trockenem DCM) werden tropfenweise hinzugegeben und 45 min bei -60 °C gerührt. Danach erfolgt die tropfenweise Hinzugabe von NEt_3 (6.58 mL, 47.19 mmol) und dem Reaktionsgemisch wird erlaubt auf RT unter Rühren aufzuwärmen. Nach 19 h rühren bei RT (vollständiger Umsatz) wird die Reaktionslösung mit Wasser (3 x 30 mL) gewaschen, filtriert und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 2/1) ergibt die Verbindung **173** als farbloses Öl (1.2075 g, 90%).

$R_f = 0.55$ (Heptan/EE 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.76$ (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.42-1.55 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.58-1.70 (m, 2H, CH_2), 1.88-2.03 (m, 2H, CH_2), 3.89 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 9.40 (s, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.1$ (CH_3), 27.7 ($2 \times \text{CH}_2$), 28.3 (CH_2), 31.3 ($2 \times \text{CH}_2$), 49.0 (C^{tert}), 64.2 ($2 \times \text{CH}_2$), 108.4 (C^{tert}), 206.2 (CHO) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[311]

(E)-3-(8-Ethyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)acrylonitril (174)

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[311]

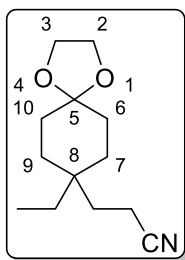
8-Ethyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbaldehyd (**173**, 1.2075 g, 6.09 mmol), Cyanmethylphosphonsäure-diethylester (1.67 mL, 10.35 mmol) und Molekularsieb (gemörsert, 3.5 g, 4 Å) werden in 64 mL trockenem THF gelöst. LiOH (291.7 mg, 12.18 mmol) hinzugegeben und bei 70 °C für 20.5 h unter Inertgasatmosphäre gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, Rohprodukt in 80 mL Et₂O gelöst, mit Wasser (2 x 30 mL) und Brine (30 mL) gewaschen, filtriert und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 2/1) ergibt die Verbindung **174** als gelbliches Öl (1.2652 g, 94%).

$R_f = 0.63$ (Heptan/EE 2:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.77$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.44 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.51-1.70 (m, 8H, 2×CH₂), 3.92 (s, 4H, 2×CH₂), 5.27 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, CH), 6.57 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, CH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.9$ (CH₃), 30.8 (2×CH₂), 31.4 (2×CH₂), 31.6 (CH₂), 40.5 (C^{tert}), 64.11 (CH₂), 64.15 (CH₂), 99.0 (CH), 108.2 (C^{tert}), 117.6 (CN), 162.1 (CH) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[311]

3-(8-Ethyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)propannitril (167)

Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[311]

Pd/C (10 Gew.-% Pd, 69.6 mg, 653.7 μ mol) wird in einen Zweihalskolben gefüllt, evakuiert und mit Inertgas geflutet (5 x). (E)-3-(8-Ethyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)acrylonitril (**174**, 669.7 mg, 3.026 mmol) wird hinzugegeben und das Gemisch mit 7 mL trockenem Ethanol gelöst. Danach wird ein Wasserstoffballon befestigt, evakuiert und mit Wasserstoff geflutet (5 x) und für 49.5 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Gemisch mittels Celite filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 2/1) ergibt die Verbindung **167** als farbloses Öl (494.5 mg, 73%).

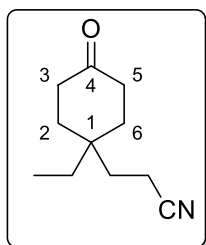
$R_f = 0.61$ (Heptan/EE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.79$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.33 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.38-1.47 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.55-1.63 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.63-1.72 (m, 2H, CH_2), 2.17-2.25 (m, 2H, CH_2), 3.91 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.4$ (CH_3), 11.5 (CH_2), 27.0 (CH_2), 30.2 ($2 \times \text{CH}_2$), 31.7 (CH_2), 31.8 ($2 \times \text{CH}_2$), 34.0 (C^{tert}), 64.10 (CH_2), 64.13 (CH_2), 108.5 (C^{tert}), 120.3 (CN) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[311]

3-(1-Ethyl-4-oxocyclohexyl)propannitril (**175**)



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[311]

3-(8-Ethyl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)propannitril (**167**, 512.2 mg, 2.29 mmol) wird in 25 mL Aceton gelöst, wässrige HCl (10%, 9.7 mL) hinzugegeben und für 25 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wird Brine (150 mL) hinzugegeben, mit DCM/ Et_2O (1/2, 3 x 100 mL) extrahiert, mit ges. NaHCO_3 (2 x 25 mL) und Brine (25 mL) gewaschen, filtriert und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 2/1) ergibt die Verbindung **175** als farbloses Öl (407.6 mg, 99%).

$R_f = 0.39$ (Heptan/EE 1:1).

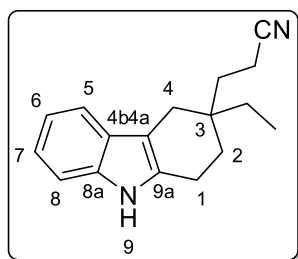
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.90$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.49 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.62-1.70 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.78 (m, 2H, CH_2), 1.82 (m_c , 2H, CH_2), 2.28-2.38 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.5$ (CH_3), 11.7 (CH_2), 26.9 (CH_2), 31.6 (CH_2), 34.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 34.3 (C^{tert}), 36.8 ($2 \times \text{CH}_2$), 119.9 (CN), 210.9 (CO) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2935, 2245, 1705, 1465, 1425, 1135, 750, 505, 415 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z ber.: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 180.1388, gef.: 180.1392.

3-Ethyl-3-(2-isocyanoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol (**169**)



Gemäß *AAV 1*: Phenylhydrazin Hydrochlorid (**140**, 245 μL , 2.49 mmol), 3-(1-Ethyl-4-oxocyclohexyl)propannitril (**175**, 445.8 mg, 2.49 mmol) in Essigsäure (3.0 mL), Reaktionszeit 22 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 5:1) ergibt die Verbindung **169** als farblosen Feststoff (461.1 mg, 73%).

R_f = 0.60 (Heptan/EE 1:1), **Smp.**: 67-72 °C

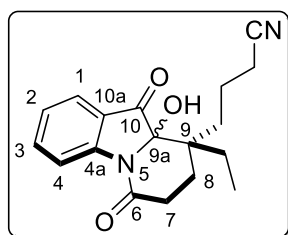
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3), 1.39 (mc, 1H, CH_2), 1.48 (mc, 1H, CH_2), 1.69-1.89 (m, 4H, 2-H, CH_2), 2.34 (dd, J = 7.8, 8.2 Hz, 2H, CH_2), 2.53 (mc, 2H, 4-H), 2.72 (mc, 2H, 1-H), 7.08 (td, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H, 6-H), 7.13 (td, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H, 7-H), 7.29 (dd, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H, 8-H), 7.43 (dd, J = 1.1, 7.5 Hz, 1H, 5-H), 7.74 (br. s, 1H, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 7.7 (CH_3), 11.9 (CH_2), 19.9 (C-1), 28.3 (CH_2), 31.0 (C-4), 31.4 (C-2), 31.6 (CH_2), 35.2 (C-3), 108.1 (C-4a), 110.5 (C-8), 117.5 (C-5), 119.2 (C-6), 120.4 (CN), 121.3 (C-7), 127.8 (C-4b), 132.4 (C-9a), 136.2 (C-8a) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3390, 2920, 2245, 1465, 1325, 735, 635, 430 cm^{-1} .

HRMS (ESI+) m/z : ber.: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 253.1704, gef.: 253.1705.

3-(9-Ethyl-9a-hydroxy-6,10-dioxo-6,7,8,9,9a,10-hexahydropyrido[1,2-a]indol-9-yl)propannitril (**114c**)



Gemäß *AAV 5*: 3-Ethyl-3-(2-isocyanoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol (**169**, 63.1 mg, 250 μmol), 1,8-HOAQ (**49**, 8 x 1.2 mg, insgesamt 40 μmol), 1 M KOH (4.0 mL, 4.0 mmol) in MeOH (5.0 mL) und Toluol (3.5 mL), Reaktionszeit 40 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 3:2 + 1% NEt_3 \rightarrow Heptan/EE 0:1 + 1% NEt_3) ergibt die Verbindung **114c** als farblosen Feststoff (8.8 mg, 12%) und die Verbindung **113c** als farblosen Feststoff (13.7 mg, 21%).

Gemäß *AAV 6*: Verbindung (**169**, 63.1 mg, 250 μmol), Bengalrosa (**47**, 5.1 mg, 5 μmol), MnO_2 (21.5 mg, 250 μmol), 40%ige NaOH (204.0 μL 3.0 mmol) in MeOH (5.0 mL), Reaktionszeit 48 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 7:1) ergibt die

Verbindung **114c** als farblosen Feststoff (11.3 mg, 21%) und die Verbindung **113c** als farblosen Feststoff (2.6 mg, 4%).

$R_f = 0.30$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 169-175 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD) $\delta = 0.56$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.03 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.46 (ddd, $J = 13.6, 8.3, 4.2$ Hz, 1H, 11- H^a), 1.91 (ddd, $J = 14.5, 10.6, 5.8$ Hz, 1H, 8- H^a), 2.00-2.20 (m, 2H, 8- H^b , 11- H^b), 2.25-2.40 (m, 1H, 7- H^a), 2.43-2.71 (m, 3H, 7- H^b , 12-H), 7.04 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H, 2-H), 7.44-7.56 (m, 2H, 3-H, 4-H), 8.18 (dt, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H, 1-H) ppm.

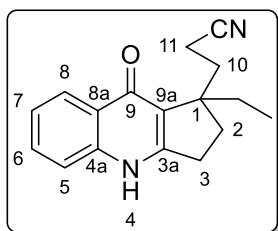
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.6$ (CH_3), 12.9 (C-12), 24.1 (C-11), 25.0 (CH_2), 28.3 (C-8), 29.0 (C-7), 42.0 (C-9), 89.6 (C-9a), 117.3 (C-1), 120.7 (CN), 121.3 (10a), 123.8 (C-2), 124.4 (C-4), 137.5 (C-3), 150.8 (C-4a), 169.8 (C-6), 197.8 (C-10) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2925, 2360, 1720, 1645, 1465, 1405, 1300, 755$ cm^{-1} .

HRMS (ESI⁺): m/z ber.: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.1215, gef.: 321.1218.

3-(1-Ethyl-9-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-cyclopenta[b]chinolin-1-yl)propannitril (**113c**)

Gemäß **AAV 5**: Die Verbindung **113c** konnte als farbloser Feststoff (13.7 mg, 21%) zusammen



mit der Verbindung **114c**, wie auf Seite 173 beschrieben, erhalten werden.

Gemäß **AAV 6**: Die Verbindung **113c** konnte als farbloser Feststoff (2.6 mg, 4%) zusammen mit der Verbindung **114c**, wie auf Seite 172 beschrieben, erhalten werden.

$R_f = 0.59$ (EtOH/EE 1:2), **Smp.:** 223-228 °C.

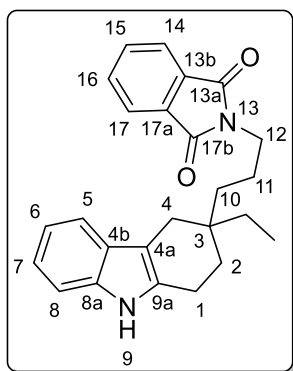
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) $\delta = 1.41$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.35 (dq, $J = 14.5, 7.4$ Hz, 1H, CH_2^a), 2.5-2.7 (m, 4H, CH_2^b , 2-H, 10- H^a), 2.85-2.99 (m, 2H, 11-H), 3.02-3.12 (m, 1H, 10- H^b), 3.53-3.64 (m, 2H, 3-H), 7.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 7-H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 8.13-8.20 (m, 1H, 6-H), 8.83-8.88 (m, 1H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_3OD) $\delta = 9.1$ (CH_3), 13.4 (C-11), 30.0 (C-3), 31.0 (CH_2), 31.6 (C-2), 34.2 (C-10), 51.5 (C-1), 118.1 (C-5), 121.0 (CN), 121.9 (C-9a), 123.7 (C-7), 125.4 (C-8), 126.0 (C-8a), 131.7 (C-6), 140.6 (C-4a), 155.9 (C-3a), 176.5 (C-9) ppm. Aufgrund von Signalüberlappung wurde auf das CD_3OD -Signal bei 4.870 ppm kalibriert.

IR: $\tilde{\nu} = 3070, 2940, 1560, 1500, 1465, 765, 570 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI+): m/z ber.: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 267.1497, gef.: 267.1492.

2-(3-(3-Ethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-yl)propyl)isoindolin-1,3-dion (176)



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[335]

3-Ethyl-3-(2-isocyanoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol (**169**, 125.0 mg, 495.2 μmol) wird in einem Zweihalskolben mit einem Dreiwegehahn in 8 mL trockenem Ethanol gelöst und Vier Tropfen Chloroform hinzugegeben. Pt_2O (16.9 mg, 74.3 μmol) wird hinzugegeben und ein Wasserstoffballon am Dreiwegehahn befestigt, der Kolben evakuiert/mit Wasserstoff geflutet (jeweils 5 x) und anschließend für 24 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC Kontrolle) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Gemisch wird in 9 mL trockenem Toluol gelöst, Molsieb (4 Å), NEt_3 (137.3 μL , 990.6 μmol), Phthalsäureanhydrid (80.7 mg, 544,9 μmol) hinzugegeben und für 15.5 h bei 125 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Gemisch auf RT abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, in 20 mL DCM gelöst, mit ges. NaHCO_3 (1 x 20 mL) und Wasser (1 x 20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 3/1 + 1% NEt_3) ergibt die Verbindung **176** als gelben Feststoff (121.6 mg, 64%).

$R_f = 0.64$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 60-64 °C.

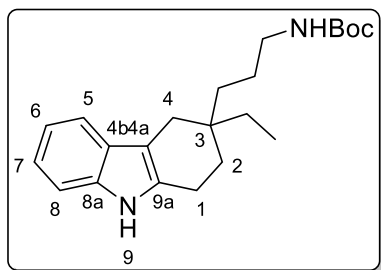
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.85$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.28-1.53 (m, 5H, CH_2 , 10-H, 2-H, 11- H^a), 1.70 (td, $J = 6.6, 2.6$ Hz, 3H, 2- H^b , 11-H), 2.47-2.54 (m, 2H, 4-H), 2.67 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 1-H), 3.66 (td, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 2H, 12-H), 7.01-7.12 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.24 (dd, $J = 1.6, 1.0$ Hz, 1H, 8-H), 7.39-7.43 (m, 1H, 5-H), 7.68-7.71 (m, 2H, 15-H, 16-H), 7.79-7.86 (m, 2H, 14-H, 17-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.8$ (CH_3), 20.1 (C-1), 22.8 (C-11), 28.6 (CH_2), 31.5 (C-4), 31.9 (C-2), 33.0 (C-10), 35.0 (C-3), 38.8 (C-12), 109.0 (C-4a), 110.3 (C-8), 117.6 (C-5), 119.0 (C-6), 120.9 (C-7), 123.1 (2xC, C-14, C-17), 128.1 (C-4b), 132.1 (C-13b, C-17a), 132.9 (C-9a), 133.8 (2xC, C-15, C-16), 136.1 (C-8a), 168.4 (C-13a, C-17b) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3395, 2920, 1700, 1395, 1010, 715, 530 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z ber.: $C_{25}H_{27}N_2O_2^+$ $[M+H]^+$: 387.2072, gef.: 387.2071.

***tert*-Butyl (3-(3-ethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-3-yl)propyl)carbammat (**157**)**



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[108]

3-Ethyl-3-(2-isocyanoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol (**169**, 63.1 mg, 250 μ mol) wird in einem Zweihalskolben mit einem Dreiwegehahn in 5 mL trockenem Ethanol gelöst und Vier Tropfen Chloroform hinzugegeben. Pt_2O (8.5 mg, 37.5 μ mol) wird hinzugegeben und ein Wasserstoffballon am Dreiwegehahn befestigt, der Kolben evakuiert/mit Wasserstoff geflutet (jeweils 5 x) und anschließend für 24 h bei RT gerührt (DC: Stattmaterial unvollständig umgesetzt). Eine zweite Portion Pt_2O (8.5 mg, 37.5 μ mol) wird hinzugefügt und für 16 h gerührt (DC: unvollständiger Umsatz). Eine dritte Portion Pt_2O (8.5 mg, 37.5 μ mol) wird hinzugefügt und für 2 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Gemisch mittels Celite filtriert, mit Ethanol sowie EE gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Mischung wird in 2 mL trockenem DCM gelöst, Boc_2O (632 μ L, 2.75 mmol, in 1 mL trockenem DCM) tropfenweise hinzugegeben. Anschließend wird NEt_3 (69.3 μ L, 500 μ mol) hinzugefügt und für 4 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Gemisch in HCl (5%, 20 mL) gelöst, mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert, filtriert, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 5/1 + 1% NEt_3) ergibt die Verbindung **157** als gelblichen Feststoff (86.4 mg, 97%).

R_f = 0.65 (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 63-66°C

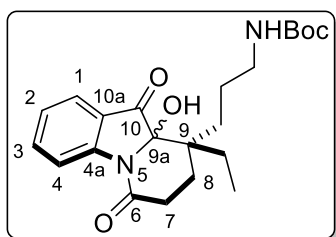
1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ = 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3), 1.25-1.34 (m, 2H, CH_2), 1.40 (s, 9H, *t*-Bu), 1.43-1.54 (m, 4H, 2 \times CH_2), 1.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H, 2-H), 2.46 (m_c, 2H, 4-H), 2.64–2.70 (m, 2H, 1-H), 2.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 3.09 (br. s, 1H, N-H), 6.91 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 8-H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 5-H), 7.89 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.8 (CH_3), 20.0 (C-1), 24.1 (CH_2), 28.4 (*t*-Bu), 28.8 (CH_2), 31.6 (C-4), 31.9 (C-2), 32.9 (CH_2), 35.0 (C-3), 41.4 (CH_2), 79.0 (*t*-Bu), 108.9 (C-4a), 110.4 (C-8), 117.5 (C-5), 118.9 (C-6), 120.9 (C-7), 128.1 (C-4b), 133.0 (C-9a), 136.1 (C-8a), 155.9 (CO) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3325, 2925, 1685, 1510, 1455, 1365, 1240, 1160, 735 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI+) m/z : ber.: $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$: 357.2542, gef.: 357.2543.

***tert*-Butyl (3-(9-ethyl-9a-hydroxy-6,10-dioxo-6,7,8,9,9a,10-hexahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl)propyl)carbamate (**88**)**



Gemäß modifizierter *AAV 6*: *tert*-Butyl (3-(3-ethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-3-yl)propyl)carbamate (**157**, 45.9 mg, 128.7 μmol), Bengalrosa (**47**, 2.6 mg, 2.57 μmol) und 40%ige NaOH (108 μL 1.54 mmol), in MeOH (2.6 mL), Reaktionszeit 36 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 3:2) ergibt die Verbindung **88** als farblosen Feststoff (31.4 mg, 61%) und die Verbindung **178** als farblosen Feststoff (8.0 mg, 17%).

R_f = 0.37+0.31 (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 58-60 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), 1:1 Diastereomerengemisch, $\delta = 0.64$ (t, $J = 7.7$ Hz, 3H, CH₃), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.16-1.23 (m, 4H, CH₂), 1.33 (s, 9H, *t*-Bu), 1.39 (s, 9H, *t*-Bu), 1.46-1.72 (m, 8H, 8-H, CH₂), 1.76-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.96-2.10 (m, 2H, CH₂), 2.13-2.32 (m, 4H, 8-H, CH₂), 2.41-2.57 (m, 2H, 7-H), 2.67-2.84 (m, 4H, 7-H, CH₂), 3.00-3.24 (m, 2H, CH₂), 4.25 (m_c, 1H, N-H), 4.73 (br. s, 1H, N-H), 7.17 (td, $J = 0.7, 7.5$ Hz, 1H, 2-H), 7.18 (td, $J = 0.7, 7.5$ Hz, 1H, 2-H), 7.58-7.65 (m, 2H, 3-H), 7.65-7.70 (m, 2H, 1-H), 8.36 (dt, $J = 0.7, 8.3$ Hz, 1H, 4-H), 8.37 (dt, $J = 0.7, 8.3$ Hz, 1H, 4-H) ppm.

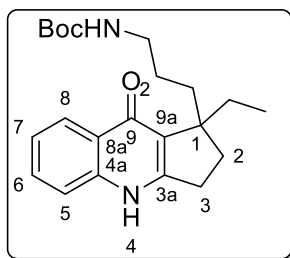
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃), 1:1 Diastereomerengemisch, $\delta = 8.18, 9.43$ (CH₃), 24.00 (CH₂), 24.45 (CH₂), 24.50 (CH₂), 25.66 (CH₂), 26.35, 26.59 (C-8), 28.27, 28.35 (*t*-Bu), 28.48 (CH₂), 29.39, 29.47 (C-7), 35.31, 35.39 (C-9), 42.92, 43.03 (CH₂), 79.20 (*t*-Bu), 89.88, 89.95 (C-9a), 117.85, 117.89 (C-4), 121.36, 121.52 (C-10a), 124.31, 124.38 (C-1), 124.46, 124.57 (C-2), 137.81, 137.98 (C-3), 151.11, 151.15 (C-4a), 155.74, 156.15 (CO), 169.75, 169.83 (C-6), 197.82, 197.86 (C-10) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2925, 1675, 1465, 1365, 1160, 755 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z ber.: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5^+ [\text{M}]^+$: 402.21492, gef.: 402.21471.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen bereits publizierter Daten.^[108]

Butyl (3-(1-ethyl-9-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]chinolin-1-yl)propyl)carbammat (178)



Gemäß modifizierter *AAV 6*: Die Verbindung **178** konnte als farbloser Feststoff (8.0 mg, 17%) zusammen mit der Verbindung **88**, wie auf Seite 173 beschrieben, erhalten werden.

$R_f = 0.65$ (EE/MeOH 10:1), **Smp.:** 330 °C (Zersetzung).

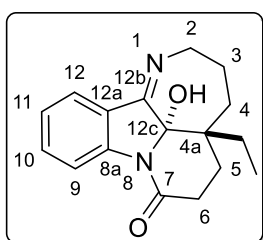
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) $\delta = 0.80$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.20-1.27 (m, 1H, 2-H), 1.40 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.41-1.52 (m, 1H, 2-H), 1.63-1.75 (m, 2H, 3-H, CH_2), 1.95–2.12 (m, 4H, 3-H, CH_2), 2.93-3.04 (m, 4H, CH_2), 7.35 (ddd, $J = 1.4, 7.0, 8.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.50 (dd, $J = 1.4, 8.2$ Hz, 1H, 5-H), 7.63 (ddd, $J = 1.4, 7.0, 8.2$ Hz, 1H, 6-H), 8.24 (dd, $J = 1.4, 8.2$ Hz, 1H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_3OD) $\delta = 9.6$ (CH_3), 26.6 (C-2), 28.8 (*t*-Bu), 31.2 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.4 (CH_2), 37.1 (C-3), 42.1 (CH_2), 52.8 (C-1), 79.7 (*t*-Bu), 118.9 (C-5), 124.3 (C-7), 124.7 (C-9a), 126.1 (C-8), 126.9 (C-8a), 132.4 (C-6), 141.7 (C-4a), 157.3 (CO), 158.5 (C-3a), 177.6 (C-9) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2935, 1685, 1630, 1565, 1505, 1470, 1365, 1165, 1020, 760$ cm^{-1} .

HRMS (ESI+) m/z : ber.: $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.2335, gef.: 371.2338.

(±)-Mersicarpin (5)



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[108]

tert-Butyl (3-(1-ethyl-9-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]chinolin-1-yl)propyl)carbammat (**88**, 30.0 mg, 74.54 μmol) wird in 3.5 mL trockenem DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. 2,6-Lutidin (432.0 μL , 3.73 mmol) und TBSOTf (342.0 μL , 1.49 mmol) werden hinzugefügt und für 25 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung mit HCl (5%, 20 mL) versetzt, mit DCM extrahiert (4 x 20 mL), über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das rohe Zwischenprodukt wird in 3.9 mL trockenem THF gelöst, TBAF (223.6 μL , 223.6 μmol , 1 M in trockenem THF) hinzugegeben und

für 20 h bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel gezogen. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 1:1) ergibt die Verbindung (**5**) als farblosen Feststoff (11.7 mg, 55%).

R_f = 0.23 (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 232-235 °C (Literatur: 150 °C Zersetzung^[219]).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 0.74 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.04-1.15 (m, 1H, CH₂), 1.25– 1.35 (m, 1H, CH₂), 1.60–1.71 (m, 3H, 3-H, 5-H), 1.75 (dt, J = 3.4, 14.7 Hz, 1H, 4-H), 1.86– 1.96 (m, 1H, 5-H), 2.00–2.11 (m, 1H, 4-H), 2.38 (ddd, J = 8.7, 8.7, 18.1 Hz, 1H, 6-H), 2.57 (ddd, J = 1.5, 9.5, 18.1 Hz, 1H, 6-H), 3.76–3.90 (m, 2H, 2-H), 5.59 (br. s, 1H, OH), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 11-H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 10-H), 7.60–7.73 (m, 1H, 12-H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 9-H) ppm.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 6.8 (CH₃), 21.0 (CH₂), 22.8 (C-3), 25.5 (C-5), 29.1 (C-6), 34.2 (C-4), 39.4 (C-4a), 50.0 (C-2), 94.0 (C-12c), 116.8 (C-9), 122.7 (C-12), 123.6 (C-12a), 124.4 (C-11), 134.0 (C-10), 146.9 (C-8a), 169.4 (C-7), 169.8 (C-12b) ppm.

Die Signale bei 122.7, 123.6, 134.0, 146.9, 169.8 ppm sind von geringer Intensität. Ihre Anwesenheit wurde eindeutig durch HMBC Experimente belegt.

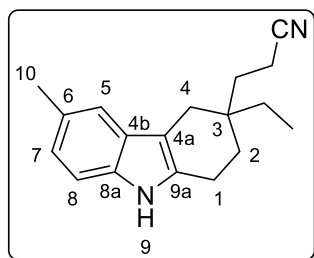
IR: $\tilde{\nu}$ = 2920, 1600, 1500, 1215, 1155, 900, 810, 755, 575, 500 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z ber.: C₁₇H₂₁N₂O₂⁺ [M+H]⁺: 285.1603, gef.: 285.1596.

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen bereits publizierter Daten.^[108]

6.1.2.2.5: Mersicarpin Analoga

3-Ethyl-6-methyl-3-(2-isocyanoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol (**169a**)



Gemäß **AAV 2**: 4-Methylphenylhydrazin Hydrochlorid (**140a**, 79.3 mg, 0.5 mmol), 3-(1-Ethyl-4-oxocyclohexyl)propannitril (**175**, 89.6 mg, 0.5 mmol), Amberlite IR 120 (1.0 g) in Ethanol (4.0 mL), Reaktionszeit 20 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 5:1) ergibt die Verbindung **169a** als gelben Feststoff (109.4 mg, 82%).

R_f = 0.64 (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 57-60 °C.

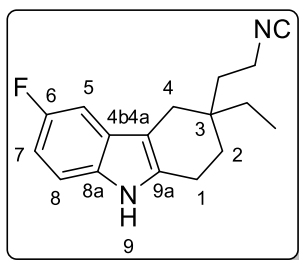
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.38 (m_c, 1H, CH₂), 1.48 (m_c, 1H, CH₂), 1.64-1.89 (m, 4H, 2-H, CH₂), 2.33 (dd, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH₂), 2.47 (s, 3H, 10-H), 2.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, 4-H), 2.69 (m_c, 2H, 1-H), 6.98 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H, 7-H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 8-H), 7.25 (s, 1H, 5-H), 7.66 (br. s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 7.6 (CH₃), 11.8 (CH₂), 19.8 (C-1), 21.4 (C-10), 28.2 (CH₂), 30.9 (C-4), 31.4 (C-2), 31.5 (CH₂), 35.1 (C-3), 107.5 (C-4a), 110.1 (C-8), 117.3 (C-5), 120.4 (CN), 122.6 (C-7), 128.0 (C-6), 128.3 (C-4b), 132.5 (C-9a), 134.4 (C-8a) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3390, 2920, 1460, 1310, 795, 750, 595 cm⁻¹.

HRMS (ESI+) *m/z*: ber.: C₁₈H₂₃N₂⁺ [M+H]⁺: 267.1861, gef.: 267.1859.

3-Ethyl-6-fluor-3-(2-isocyanoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol (**169b**)



Gemäß *AAV 2*: 4-Fluorphenylhydrazin Hydrochlorid (**140c**, 119.0 mg, 723.6 μmol), 3-(1-Ethyl-4-oxocyclohexyl)propannitril (**175**, 120.4 mg, 663.8 μmol), Amberlite IR 120 (1.0 g) in Ethanol (5.0 mL), Reaktionszeit 24 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 4:1) ergibt die Verbindung **169b** als farb-

loses Öl (163.8 mg, 90%).

R_f = 0.58 (Heptan/EE 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 0.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.37 (dq, *J* = 14.8, 7.5 Hz, CH₂), 1.47 (dt, *J* = 15.1, 7.4 Hz, 1H, CH₂), 1.66-1.88 (m, 4H, 2-H, CH₂), 2.33 (dd, *J* = 8.7, 7.7 Hz, 2H, CH₂), 2.41-2.52 (m_c, 2H, 4-H), 2.64-2.77 (m_c, 2H, 1-H), 6.87 (td, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H, 7-H), 7.07 (dd, *J* = 9.6, 2.5 Hz, 1H, 5-H), 7.18 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H, 8-H), 7.78 (br. s, 1H, NH) ppm.

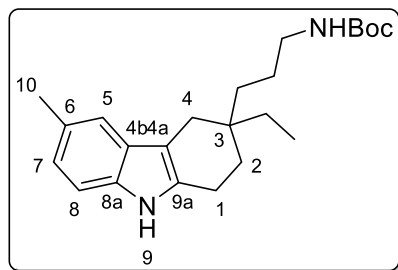
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 7.6 (CH₃), 11.89 (CH₂), 19.9 (C-1), 28.2 (CH₂), 30.9 (C-4), 31.2 (C-2), 31.4 (CH₂), 35.1 (C-3), 102.7 (d, *J* = 23.4 Hz, C-5), 108.3 (d, *J* = 4.5 Hz, C-4a), 109.1 (d, *J* = 25.9 Hz, C-7), 110.9 (d, *J* = 9.8 Hz, C-8), 120.3 (CN), 128.2 (d, *J* = 9.7 Hz, C-4b), 132.6 (C-8a), 134.5 (C-9a), 157.7 (d, *J* = 233.9 Hz, C-6) ppm.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = -125.1 (s, 1 F, C-F) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3345, 2920, 1585, 1485, 1450, 1315, 795, 600 cm⁻¹.

HRMS (ESI+) *m/z*: ber.: C₁₇H₂₀FN⁺ [M+H]⁺: 271.1610, gef.: 271.1611.

***tert*-Butyl (3-(3-ethyl-6-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-3-yl)propyl)carbammat (157a)**



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[108]

3-Ethyl-6-Methyl-3-(2-isocyanoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol (**169a**, 109.4 mg, 410.7 μmol) wird in einem Zweihalskolben mit einem Dreiwegehahn in 8 mL trockenem Ethanol gelöst und 6 Tropfen Chloroform hinzugegeben. Pt_2O (14.0 mg, 61.6 μmol) wird hinzugegeben und ein Wasserstoffballon am Dreiwegehahn befestigt, der Kolben evakuiert/mit Wasserstoff geflutet (jeweils 5 x) und anschließend für 26.5 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC Kontrolle) wird das Gemisch mittels Celite filtriert, mit Ethanol sowie EE gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Mischung wird in 3.3 mL trockenem DCM gelöst, Boc_2O (1.04 mL, 4.5 mmol, in 1 mL trockenem DCM) tropfenweise hinzugegeben. Anschließend wird NEt_3 (74.4 μL , 533.9 μmol) hinzugefügt und für 20.5 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Gemisch in HCl (5%, 30 mL) gelöst, mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert, filtriert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 7/1 \rightarrow 5/1) ergibt die Verbindung **157a** als gelben Feststoff (97.4 mg, 64%).

$R_f = 0.66$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 65-67°C

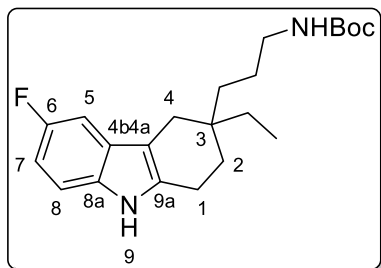
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) $\delta = 0.84\text{-}0.90$ (m, 3H, CH_3), 1.19-1.40 (m, 2H, CH_2), 1.40 (s, 9H, *t*-Bu), 1.40 – 1.50 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, 2-H), 2.37 (s, 3H, 10-H), 2.40 (mc, 2 H, 4-H), 2.59-2.65 (m, 2H, 1-H), 2.94 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2), 6.81 (dd, $J = 8.2$, 1.7 Hz, 1H, 7-H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 8-H), 7.10 (s, 1H, 5-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_3OD) $\delta = 8.2$ (CH_3), 20.9 (C-1), 21.7 (C-10), 25.1 (CH_2), 28.8 (3 x C, *t*-Bu), 30.1 (CH_2), 32.9 (CH_2), 33.3 (C-2), 33.7 (CH_2), 36.0 (C-3), 42.1 (CH_2), 79.7 (*t*-Bu), 108.3 (C-4a), 111.1 (C-8), 117.9 (C-5), 122.7 (C-7), 128.0 (C-4b), 129.7 (C-6), 134.5 (C-9a), 136.3 (C-8a), 158.5 (CO) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2925, 1685, 1500, 1155, 575, 500$ cm^{-1} .

HRMS (ES⁺) *m/z*: ber.: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 393.2517, gef.: 393.2515.

tert-Butyl (3-(3-ethyl-6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-yl)propyl)carbamat (157b)



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[108]

3-Ethyl—6-Fluor-3-(2-isocyanoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol (**169b**, 160.0 mg, 591.8 μmol) wird in einem Zweihalskolben mit einem Dreiwegehahn in 12 mL trockenem Ethanol gelöst und 8 Tropfen Chloroform hinzugegeben. Pt_2O (20.2 mg, 88.8 μmol) wird hinzugegeben und ein Wasserstoffballon am Dreiwegehahn befestigt, der Kolben evakuiert/mit Wasserstoff geflutet (jeweils 5 x) und anschließend für 22 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC Kontrolle) wird das Gemisch mittels Celite filtriert, mit Ethanol sowie EE gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Mischung wird in 4.5 mL trockenem DCM und 2 mL trockenem Ethanol gelöst, Boc_2O (1.50 mL, 6.51 mmol, in 1 mL trockenem DCM) tropfenweise hinzugegeben. Anschließend wird NEt_3 (107.2 μL , 769.4 μmol) hinzugefügt und für 16.5 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird das Gemisch in HCl (5%, 30 mL) gelöst, mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert, filtriert, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 5/1) ergibt die Verbindung **157b** als gelblichen Feststoff (173.0 mg, 78%).

$R_f = 0.63$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 60-66°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) $\delta = 0.90$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.24-1.39 (m, 2H, CH_2), 1.40 (s, 9H, *t*-Bu), 1.41-1.51 (m, 4H, 2x CH_2), 1.69 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 2-H), 2.36-2.49 (m, 2H, 4-H), 2.64-2.71 (m, 2H, 1-H), 2.98 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2), 6.72 (td, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H, 7-H), 6.95 (dd, $J = 9.9, 2.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.14 (dd, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1H, 8-H) ppm.

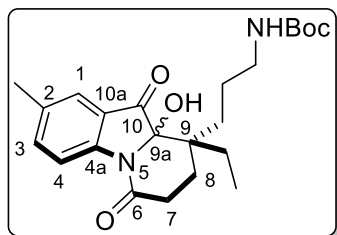
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_3OD) $\delta = 8.11$ (CH_3), 20.9 (C-1), 25.1 (CH_2), 28.8 (3 x C, *t*-Bu), 30.1 (CH_2), 32.8 (CH_2), 33.2 (C-2), 33.7 (CH_2), 36.1 (C-3), 42.1 (CH_2), 79.8 (*t*-Bu), 102.8 (d, $J = 23.3$ Hz, C-5), 108.7 (d, $J = 26.1$ Hz, C-7), 109.1 (d, $J = 4.4$ Hz, C-4a), 111.7 (d, $J = 9.9$ Hz, C-8), 129.8 (d, $J = 9.6$ Hz, C-4b), 134.5 (C-8a), 136.7 (C-9a), 157.8 (CO), 158.8 (d, $J = 231.1$ Hz, C-6) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CD_3OD) $\delta = -128.2$ (s, 1 F, C-F) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2925, 1685, 1500, 1155, 890, 575, 500$ cm^{-1} .

HRMS (ES+) *m/z*: ber.: $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{FNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 397.2267, gef.: 397.2267.

***tert*-Butyl (3-(9-ethyl-9a-hydroxy-2-methyl-6,10-dioxo-6,7,8,9,9a,10-hexahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl)propyl)carbammat (88a)**



Gemäß modifizierter *AAV 6*: *tert*-Butyl (3-(3-ethyl-6-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-3-yl)propyl)carbammat (**157a**, 16.0 mg, 41.2 μmol), Bengalrosa (**47**, 0.9 mg, 0.9 μmol) und 40%ige NaOH (37 μL 518.2 μmol), in MeOH (1.0 mL), Reaktionszeit 33 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 3:2) ergibt die Verbindung **88a** als gelben Feststoff (8.2 mg, 46%).

R_f = 0.38+0.32 (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 57-61 °C.

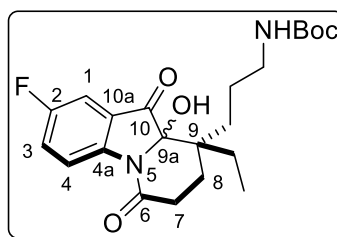
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD), 1:1 Diastereomergemisch, δ = 0.66 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H, CH_3), 1.19-1.32 (m, 2H, CH_2), 1.35 (s, 9H, *t*-Bu), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu), 1.49-1.58 (m, 8H, 8-H, CH_2), 1.70 (dtd, J = 13.1, 9.2, 3.4 Hz, 2H, CH_2), 1.80-1.97 (m, 2H, CH_2), 2.09 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 1H, CH_2), 2.21 (dtt, J = 14.3, 10.8, 7.3 Hz, 3H, 8-H, CH_2), 2.39 (d, J = 3.2 Hz, 6H, 11-H), 2.44-2.57 (m, 2H, 7-H), 2.68-2.80 (m, 4H, 7-H, CH_2), 3.07 (m, 2H, CH_2), 7.50-7.59 (m, 4H, 1-H, 3-H), 8.28 (dd, J = 8.3, 4.5 Hz, 2H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_3OD), 1:1 Diastereomergemisch, δ = 8.7, 9.9 (CH_3), 20.8, 20.8 (C-11), 25.3 (CH_2), 25.4 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.7 (CH_2), 27.4, 27.6 (C-8), 28.7, 28.8 (*t*-Bu), 29.7 (CH_2), 30.2, 30.2 (CH_2), 30.6 (C-7), 41.6, 42.3 (C-9), 43.8, 44.1 (CH_2), 79.7, 79.8 (*t*-Bu), 91.5, 91.6 (C-9a), 118.5, 118.6 (C-4), 123.5, 123.6 (C-10a), 124.8, 124.9 (C-1), 136.0, 136.1 (C-2), 139.6 (C-3), 150.2, 150.3 (C-4a), 158.3, 158.5 (CO), 171.7 (C-6), 199.4, 199.4 (C-10) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2920, 1680, 1485, 1365, 1160, 830, 755 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z ber.: $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 439.2208, gef.: 439.2202.

***tert*-Butyl (3-(9-ethyl-9a-hydroxy-2-fluor-6,10-dioxo-6,7,8,9,9a,10-hexahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl)propyl)carbammat (88b)**



Gemäß modifizierter *AAV 6*: *tert*-Butyl (3-(3-ethyl-6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-3-yl)propyl)carbammat (**157b**, 130.0 mg, 347.5 μmol), Bengalrosa (**47**, 7.1 mg, 6.9 μmol) und 40%ige NaOH (291.0 μL 4.2 mmol), in MeOH (7.0 mL), Re-

aktionszeit 33 h. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Tol/EE 2/1) ergibt die Verbindung **88b** als gelben Feststoff (39.8 mg, 27%) und die Verbindung **178a** als farblosen Feststoff (4.8 mg, 4%).

$R_f = 0.33+0.29$ (Heptan/EE 1:1), **Smp.:** 57-62 °C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), 1:1 Diastereomerengemisch, $\delta = 0.66$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3), 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.19-1.30 (m, 4 H, CH_2), 1.34 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.38 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.45-1.73 (m, 8 H, 8-H, CH_2), 1.76-1.88 (m, 2 H, CH_2), 2.00-2.08 (m, 2 H, CH_2), 2.12-2.26 (m, 4H, 8-H, CH_2), 2.46-2.55 (m, 2H, 7-H), 2.69-2.79 (m, 4 H, 7-H, CH_2), 3.12 (m, 2 H, CH_2), 4.3 (mc, 1 H, N-H), 4.7 (br. s, 1 H, N-H), 7.35 (m, 4H, 1-H, 3-H), 8.40 (td, $J = 8.2, 4.1$ Hz, 2H, 4-H) ppm.

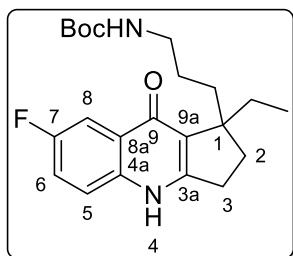
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3), 1:1 Diastereomerengemisch, $\delta = 8.67, 9.92$ (CH_3), 25.27 (CH_2), 25.45 (CH_2), 26.47 (CH_2), 26.82 (CH_2), 27.38 (CH_2), 27.58 (C-8), 28.73, 28.82 (*t*-Bu), 29.67 (CH_2), 30.13, 30.18 (CH_2), 30.53 (C-7), 41.55, 42.30 (C-9), 43.95, 44.25 (CH_2), 79.79, 79.84 (*t*-Bu), 92.04, 92.08 (C-9a), 110.57, 110.68 ($J_{\text{C,F}} = 23.6$ Hz, C-1), 120.5, 120.5 ($J_{\text{C,F}} = 6.7$ Hz, C-4), 124.89, 124.95 ($J_{\text{C,F}} = 7.5$ Hz, C-10a), 125.58 ($J_{\text{C,F}} = 24.3$ Hz, C-3), 148.61 (C-4a), 158.35, 158.57 (CO), 161.0 ($J_{\text{C,F}} = 245.4$ Hz, C-2), 171.61, 171.69 (C-6), 198.57, 198.64 ($J_{\text{C,F}} = 2.7$ Hz, C-10) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CD_3OD) $\delta = -119.12$ (s, 1 F, C-F) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3055, 2200, 1450, 1240, 925, 825, 795, 750, 535, 450$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z ber.: $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 443.1957, gef.: 443.1956.

***tert*-Butyl (3-(1-Ethyl-7-fluor-9-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]chinolin-1-yl)-propyl)carbammat (**178a**)**



Gemäß modifizierter **AAV 6**: Die Verbindung **178a** konnte als farbloser Feststoff (4.8 mg, 4%) zusammen mit der Verbindung **88b**, wie auf Seite 180 beschrieben, erhalten werden.

$R_f = 0.75$ (EE/MeOH 10:1), **Smp.:** 106-110 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) $\delta = 0.78$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.16-1.30 (m, 1H, 2-H), 1.38 (s, 9H, *t*-Bu), 1.40-1.52 (m, 1H, 2-H), 1.54-1.77 (m, 1H, 3-H,

CH₂), 1.99-2.14 (m, 4 H, 3-H, CH₂), 2.91-3.02 (m, CH₂), 7.41 (ddd, $J = 9.1, 7.9, 2.9$ Hz, 1H, 6-H), 7.53 (dd, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.83 (dd, $J = 9.6, 2.9$ Hz, 1H, 8-H) ppm.

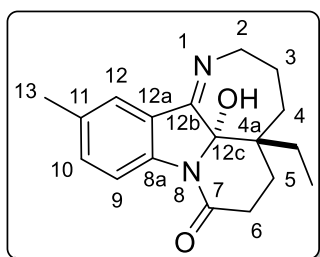
¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD) $\delta = 9.6$ (CH₃), 26.6 (C-2), 28.8 (*t*-Bu), 31.1 (CH₂), 32.3 (2xCH₂), 36.9 (C-3), 42.0 (CH₂), 52.8 (C-1), 79.7 (*t*-Bu), 110.1 (d, $J_{C,F} = 3.0$ Hz, C-8), 121.0 (d, $J_{C,F} = 18.9$ Hz, C-6), 121.3 (C-5), 124.4 (C-9a), 128.1 (d, $J_{C,F} = 6.9$ Hz, C-8a), 138.3 (C-4a), 157.5 (C-3a), 158.5 (CO), 160.4 (d, $J_{C,F} = 242.9$ Hz, C-7), 176.4 (d, $J_{C,F} = 3.0$ Hz, C-9) ppm.

¹⁹F-NMR (282 MHz, CD₃OD) $\delta = -120.1$ (s, 1 F, C-F) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2955, 1680, 1510, 1475, 1365, 1160, 820$ cm⁻¹.

HRMS (ESI+) m/z : ber.: C₂₂H₂₉FN₂O₃Na [M+Na]⁺: 411.2059, gef.: 411.2064.

4a-Ethyl-4a1-hydroxy-11-methyl-3,4,4a,4a1,5,6-hexahydroazepino[4,3,2-*hi*]-benzo[*b*]indolizin-7(2*H*)-on (5a)



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[108]

tert-Butyl (3-(9-ethyl-9a-hydroxy-2-methyl-6,10-dioxo-6,7,8,9-,9a,10-hexahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl)propyl)carbamat (**88a**, 38.6 mg, 92.7 μ mol) wird in 4.5 mL trockenem DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. 2,6-Lutidin (567.0 μ L, 4.9 mmol) und TBSOTf (426.0 μ L, 1.9 mmol) werden hinzugefügt und für 25 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung mit HCl (5%, 20 mL) versetzt, mit DCM extrahiert (4 x 20 mL), über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das rohe Zwischenprodukt wird in 4.5 mL trockenem THF gelöst, TBAF (278.0 μ L, 278.0 μ mol, 1 M in trockenem THF) hinzugegeben und für 20 h bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel gezogen. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 1:1) ergibt die Verbindung **5a** als farblosen Feststoff (13.1 mg, 47%).

R_f = 0.25 (Heptan/ EtOAc 1:1), **Smp.**: 239-248 °C.

R_f = 0.25 (Heptan/ EtOAc 1:1), **Smp.**: 239-248 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) $\delta = 0.83$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.16 (m, 1H, CH₂), 1.38-1.49 (m, 1H, CH₂), 1.73-1.81 (m, 3H, 3-H, 5-H^a), 1.83 (dt, $J = 15.1, 4.2, 1.9$ Hz, 1H, 1-H, 4-H^a), 1.90-1.99 (m, 1H, 5-H^b), 2.11-2.21 (m, 1H, 4-H^b), 2.36 (s, 3H, 13-H), 2.44 (ddd, $J = 18.3, 9.2, 7.6$ Hz, 1H, 6-H^a), 2.72 (ddd, $J = 18.2, 9.7, 3.4$ Hz, 1H, 6-H^b), 3.97 (ddt, $J = 13.2,$

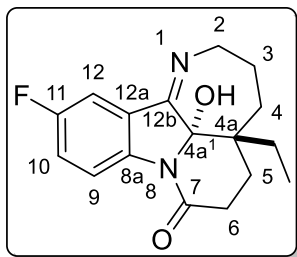
3.6, 1.9 Hz, 1H, 2-H^a), 4.09 (ddd, $J = 13.6, 11.0, 2.5$ Hz, 1H, 2-H^b), 7.29-7.35 (m, 1H, 10-H), 7.52 (s, 1H, 12-H), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 9-H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD) $\delta = 7.3$ (CH₃), 21.0 (C-13), 22.4 (CH₂), 24.0 (C-3), 26.6 (C-5), 29.9 (C-6), 35.6 (C-4), 40.7 (C-4a), 51.4 (C-2), 95.6 (C-12c), 117.8 (C-9), 123.3 (C-12), 126.1 (C-12a), 135.4 (C-10), 135.8 (C-11), 146.3 (C-8a), 171.3 (C-12b), 171.7 (C-7) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2945, 1655, 1490, 1390, 1135, 815$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z ber.: C₁₈H₂₃N₂O₂⁺ [M+H]⁺: 299.1759, gef.: 299.1759.

4a-Ethyl-11-fluoro-4a1-hydroxy-3,4,4a,4a1,5,6-hexahydroazepino[4,3,2-*hi*]-benzo[*b*]indolizin-7(2*H*)-on (5b)



Durchführung in Anlehnung an die Literatur.^[108]

tert-Butyl (3-(9-ethyl-9a-hydroxy-2-fluor-6,10-dioxo-6,7,8,9,9a,-10-hexahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl)propyl)carbamat (**88b**, 39.8 mg, 94.7 μ mol) wird in 4.5 mL trockenem DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. 2,6-Lutidin (548.0 μ L, 4.7 mmol) und TBSOTf (435.0

μ L, 1.9 mmol) werden hinzugefügt und für 28 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Lösung mit 5% HCl (5%, 20 mL) versetzt, mit DCM extrahiert (4 x 20 mL), über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das rohe Zwischenprodukt wird in 4.6 mL trockenem THF gelöst, TBAF (284.0 μ L, 284.0 μ mol, 1 M in trockenem THF) hinzugegeben und für 20 h bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel gezogen. Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Heptan/EE 1:1) ergibt die Verbindung **5b** als farblosen Feststoff (10.1 mg, 35%).

$R_f = 0.33$ (Heptan/ EtOAc 1:1), **Smp.**: 232-240 °C.

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) $\delta = 0.83$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.11-1.22 (m, 1H, CH₂), 1.38-1.49 (m, 1H, CH₂), 1.73-1.80 (m, 3H, 3-H, 5-H), 1.83 (dt, $J = 2.4, 13.2$ Hz, 1H, 4-H), 1.8-1.9 (m, 1H, 5-H), 1.93-2.02 (m, 1H, 4-H), 2.11-2.21 (m, 1H, 4-H), 2.45 (ddd, $J = 18.3, 9.2, 7.7$ Hz, 1H, 6-H), 2.71 (ddd, $J = 18.4, 9.7, 3.3$ Hz, 1H, 6-H), 3.97-4.05 (m, 1H, 2-H^a), 4.09 (ddd, $J = 13.6, 11.0, 2.6$ Hz, 1H, 2-H^b), 7.24 (td, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H, 9-H), 7.39 (dd, $J = 8.0, 2.8$ Hz, 1H, 12-H), 8.26 (dd, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H, 10-H) ppm.

¹³C-NMR (126 MHz, CD₃OD) δ = 7.2 (CH₃), 22.3 (CH₂), 23.8 (C-3), 26.5 (C-5), 29.8 (C-6), 35.4 (C-4), 40.7 (C-4a), 51.6 (C-2), 95.8 (C-12c), 109.2 (d, $J_{C,F}$ = 24.5 Hz, C-12), 119.5 (d, $J_{C,F}$ = 7.9 Hz, C-10), 121.2 (d, $J_{C,F}$ = 24.0 Hz, C-9), 127.8 (d, $J_{C,F}$ = 8.4 Hz, C-12a), 144.7 (C-8a), 161.3 (d, $J_{C,F}$ = 243.0 Hz, C-11), 170.9 (C-7), 171.3 (C-12b) ppm.

¹⁹F-NMR (471 MHz, CD₃OD) δ = -119.7 (s, 1 F, C-F) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2935, 1655, 1480, 1370, 1260, 1125, 820 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z ber.: C₁₇H₂₀FN₂O₂⁺[M+H]⁺: 303.1509, gef.: 303.1516.

6.2 Kristallographischer Anhang

Nachfolgend sind die Daten der Einkristallstrukturanalysen für die Verbindungen **121p**, **123m**, und **123p** dargestellt.

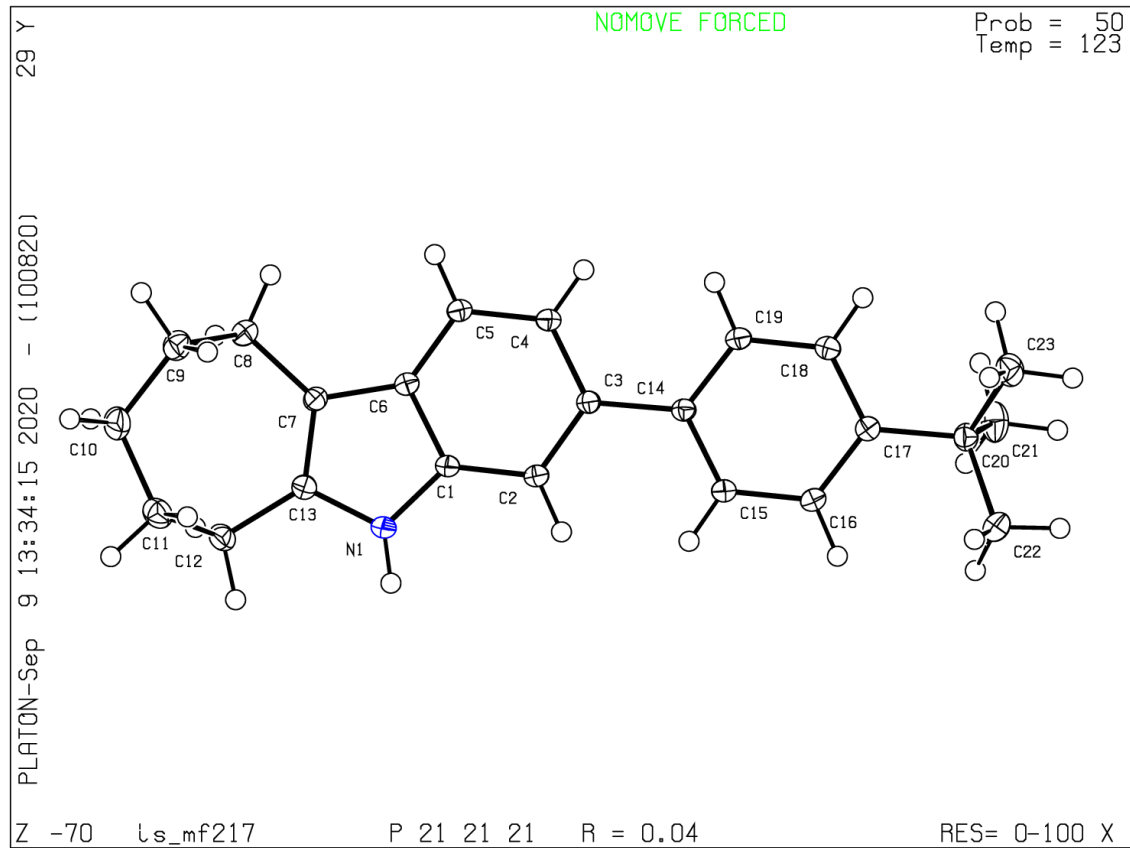


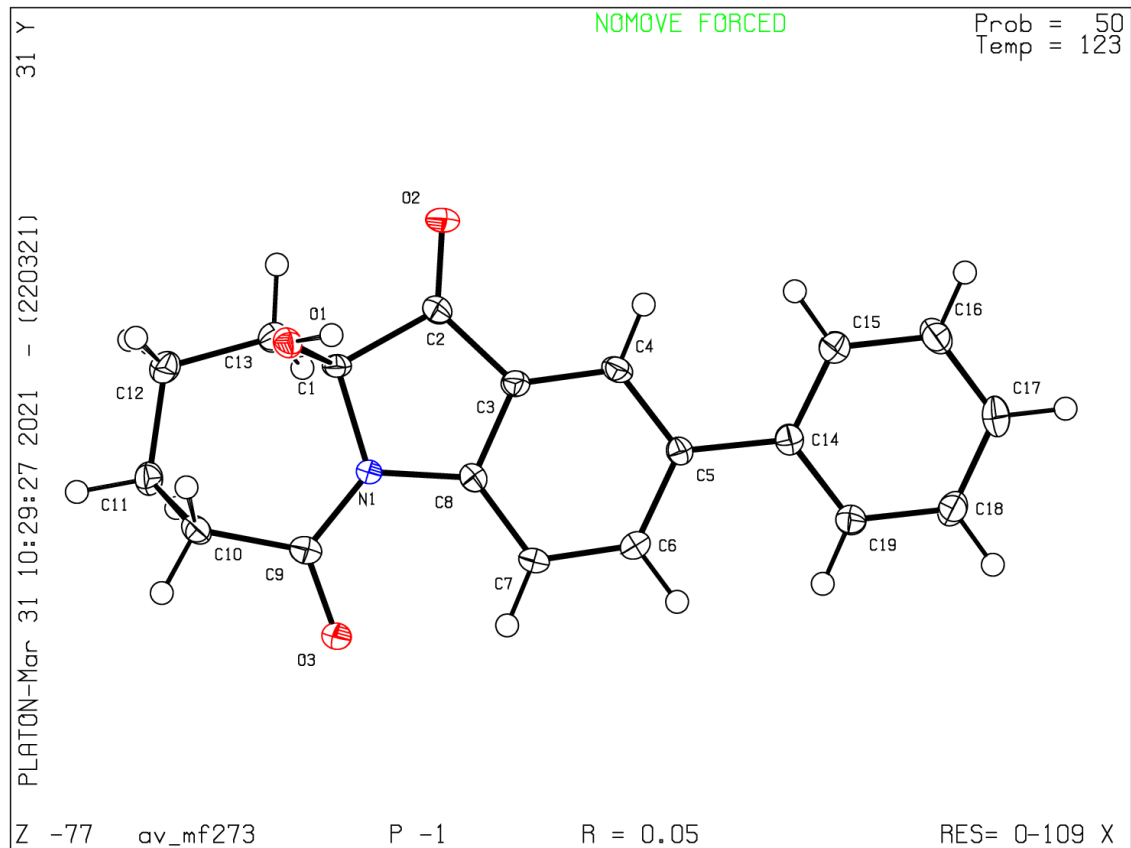
Abbildung 21: Röntgenkristallstruktur von Verbindung **121p**.

Tabelle 16: Kristallographische Daten von Verbindung **121p**.

Bond precision: C-C = 0.0016 Å Wavelength=0.71073
 Cell: a=6.1772(4) Å b=8.1439(6) Å c=34.947(3) Å
 α=90 ° β=90 ° γ=90 °
 Temperature: 123 K

	Calculated	Reported
Volume [Å ³]	1758.1(2)	1758.1(2)
Space group	P 21 21 21	P 21 21 21

Hall group	P 2ac 2ab	P 2ac 2ab
Moiety formula	C ₂₃ H ₂₇ N	C ₂₃ H ₂₇ N
Sum formula	C ₂₃ H ₂₇ N	C ₂₃ H ₂₇ N
Mr [g/mol]	317.46	317.45
Dx,[g·cm ⁻³]	1.199	1.199
Z	4	4
μ [mm ⁻¹]	0.068	0.068
F000	688.0	688.0
F000'	688.23	
h,k,l _{max}	9,12,54	9,12,54
N _{ref}	7168 [4099]	7155
T _{min} ,T _{max}	0.969,0.982	0.720,0.747
T _{min} '	0.955	
Correction method= # Reported T Limits: T _{min} =0.720 T _{max} =0.747		
AbsCorr = MULTI-SCAN		
Data completeness= 1.75/1.00	Theta _(max) = 34.000	
R _(reflections) = 0.0365(6726)	wR _{2(reflections)} = 0.0991(7155)	
S = 1.071	N _{par} = 225	

Abbildung 22: Röntgenkristallstruktur von Verbindung **123m**.Tabelle 17: Kristallographische Daten von Verbindung **123m**.

Bond precision: C-C = 0.0030 Å Wavelength=0.71073

Cell: a=5.9319 (6) Å b=9.2597 (10) Å c=13.4159 (13) Å

 α=86.496 (3) ° β=89.313 (3) ° γ=81.340 (3) °

Temperature: 123 K

	Calculated	Reported
Volume [Å ³]	727.14(13)	727.14(13)
Space group	P -1	P -1
Hall group	-P 1	-P 1
Moiety formula	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃

Sum formula	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃
Mr [g/mol]	307.34	307.33
Dx [g·cm ⁻³]	1.404	1.404
Z	2	2
μ [mm ⁻¹]	0.095	0.095
F000	324.0	324.0
F000'	324.15	
h,k,l _{max}	7,12,17	7,12,17
N _{ref}	3517	3517
T _{min} ,T _{max}	0.992,0.999	0.690,0.746
T _{min} '	0.979	

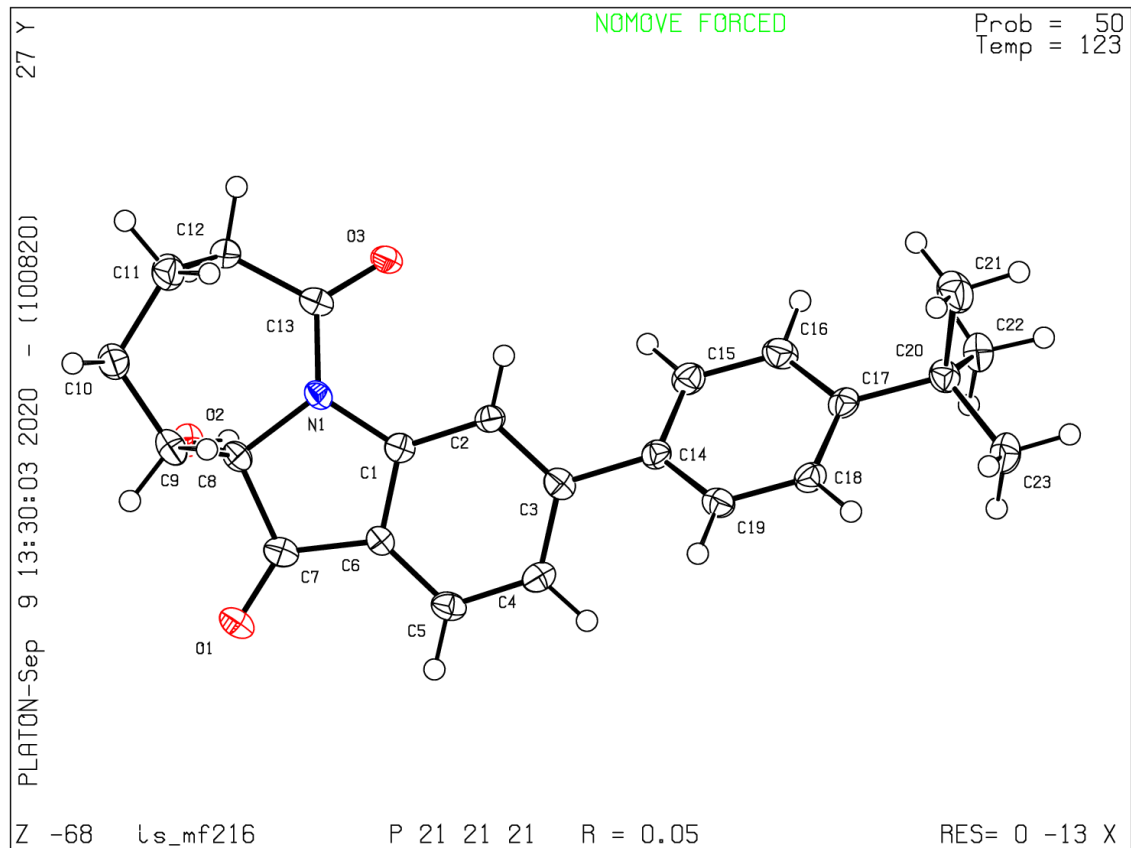
Correction method= # Reported T Limits: T_{min}=0.690 T_{max}=0.746

AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 1.000 Theta_(max)= 27.997

R_(reflections)= 0.0530(2186) wR_{2(reflections)}= 0.1278(3517)

S = 1.037 Npar= 212

Abbildung 23: Röntgenkristallstruktur von Verbindung **123p**.Tabelle 18: Kristallographische Daten von Verbindung **123p**.

Bond precision: C-C = 0.0060 Å

Wavelength=0.71073

Cell: a=6.2475(10) Å

b=15.299(2) Å

c=19.547(3) Å

 $\alpha=90^\circ$ $\beta=90^\circ$ $\gamma=90^\circ$

Temperature: 123 K

	Calculated	Reported
Volume [Å ³]	1868.3(5)	1868.4(5)
Space group	P 21 21 21	P 21 21 21
Hall group	P 2ac 2ab	P 2ac 2ab
Moiety formula	C ₂₃ H ₂₅ NO ₃	C ₂₃ H ₂₅ NO ₃

Sum formula	C ₂₃ H ₂₅ NO ₃	C ₂₃ H ₂₅ NO ₃
Mr [g/mol]	363.44	363.44
Dx [g·cm ⁻³]	1.292	1.292
Z	4	4
μ [mm ⁻¹]	0.085	0.085
F000	776.0	776.0
F000'	776.35	
h,k,l _{max}	7,19,24	7,19,24
N _{ref}	4054 [2342]	4054
T _{min} ,T _{max}	0.993,0.995	0.657,0.746
T _{min} '	0.919	
Correction method= # Reported T Limits: T _{min} =0.657 T _{max} =0.746		
AbsCorr = MULTI-SCAN		
Data completeness= 1.73/1.00	Theta _(max) = 26.998	
R _(reflections) = 0.0549(2501)	wR _{2(reflections)} = 0.1371(4054)	
S = 1.034	N _{par} = 252	

6.3 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Mario Frahm, geboren am 26. Januar 1986 in Rostock

Parkstraße 62, 18057 Rostock

verheiratet, 3 Kinder

mario.frahm@gmx.de

Beruflicher Werdegang

seit 07/2022 **Lehrer** für Chemie, Physik, Mathematik, Naturwissenschaften

Ostsee-Schule Wismar

05/2018-06/2022 **Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Doktorand**

Universität Rostock, Fachbereich Organische Chemie

Ausbildung

seit 05/2018 **Promotionsstudium im Fachbereich Chemie**

Universität Rostock

- Dissertation in der Abt. Organische Chemie
- Thema: „Kaskaden-Photooxygenierung von Tetrahydrocarbazolen und Hexahydrocycloheptaindolen zu Bausteinen der Alkaloidsynthese“

10/2015-11/2017 **Masterstudium im Fachbereich Chemie**

Universität Rostock

- Masterarbeit am Leibnitz-Institut für Katalyse in der Präparativen Organischen Chemie
- Thema “Organokatalytische Oxyfunktionalisierung mittels

photoinduziertem Sauerstoffatom-Transfer“

- Gesamtnote M.Sc.: 2.3

10/2011-09/2015 **Bachelorstudium im Fachbereich Chemie**

Universität Rostock

- Bachelorarbeit in der Abt. Anorganische Chemie
- Die Rolle des $[\text{Nb}_6\text{Cl}_{12}\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_4]\cdot 4\cdot\text{H}_2\text{O}$ -Clusters in der Bildung des Methylthiomethylsulfonium-Kations und Umsetzungsversuche mit anderen Sulfoxiden“
- Gesamtnote B.Sc.: 3.2

10/2006-09/2011 **Diplomstudium im Fachbereich Maschinenbau**

Universität Rostock

- Vertiefung Schiffs- und Meerestechnik
- kein Abschluss

Abitur

1996-2001 Goethe-Gymnasium, Rostock

2001-2006 Gymnasium Reutershagen, Rostock

- Abiturnote: 3.3

Lehrtätigkeiten

10/2018-09/2021 Seminare „Chemie für Mediziner“

04/2019-09/2021 Betreuung im Grund- und Hauptpraktikum „Organische Chemie“

- Vermitteln von allgemeinen Grundkenntnissen der präparativen organischen Chemie
- Mündliche Prüfungen

6.4 Publikationen

- [1] M. Frahm, T. von Drahten, L. M. Gronbach, A. Voss, F. Lorenz, J. Bresien, A. Villinger, F. Hoffmann and M. Brasholz, *Angew. Chem.*, **2020**, 59, 30, 12450 – 12454.
- [2] L. M. Gronbach, A. Voss, M. Frahm, A. Villinger, J. Bresien, D. Michalik, M. Brasholz, *Org. Lett.* **2021**, 23, 20, 7834–7838.
- [3] M. Frahm, A. Voss, M. Brasholz, *Chem. Commun.* **2022**, 58, 5467-5469.

7. Literaturverzeichnis

- [1] A. Baeyer, *Liebigs Ann.* **1866**, *140*, 295-296.
- [2] R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press, **1970**, New York.
- [3] R. K. Brown, *Indoles* (Ed.: W. J. Houlihan), Wiley-Interscience, **1972**, New York.
- [4] A. K. Clarke, H. E. Ho, J. A. Rossi-Ashton, R. J. K. Taylor, W. P. Unsworth, *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 1900-1911.
- [5] D. I. Bugaenko, A. V. Karchava, M. A. Yurovskaya, *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 99-159.
- [6] R. Mancuso, R. Dalpozzo, *Catalysts* **2018**, *8*, 458.
- [7] G. Bartoli, R. Dalpozzo, M. Nardi, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4728-4750.
- [8] N. Yoshikai, Y. Wei, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 466-478.
- [9] M. Inman, C. J. Moody, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29-41.
- [10] R. Vicente, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6469-6480.
- [11] D. F. Taber, P. K. Tirunahari, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195-7210.
- [12] G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.
- [13] S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920.
- [14] F.-R. Chen, J. Huang, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4671-4706.
- [15] R. A. Bohannon, D. G. Miller, H. D. Diamond, *Cancer Res.* **1963**, *23*, 613-621.
- [16] R. J. Sundberg, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, "Pyrroles and Their Benzoderivatives: Synthesis and Applications", Vol. 4 (Eds.: A. R. Katritzky, C.W. Rees), Pergamon, **1984**, Oxford S. 313-376.
- [17] W. Wang, M.-H. Cheng, X.-H. Wang, *Molecules* **2013**, *18*, 7309-7322.
- [18] S. Y. Xu, R. L. Bian, X. Chen, *People's Sanitation Press*: Beijing, China, **2003**, 1651-1653.
- [19] H.-F. Yu, X.-J. Qin, C.-F. Ding, X. Wei, J. Yang, J.-R. Luo, L. Liu, A. Khan, L.-C. Zhang, C.-F. Xia, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4116-4120.
- [20] G.-G. Cheng, D. Li, B. Hou, X.-N. Li, L. Liu, Y.-Y. Chen, P.-K. Lunga, A. Khan, Y.-P. Liu, Z.-L. Zuo, A.-J. Melokhanines, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2158-2166.
- [21] L. Zhang, C.-J. Zhang, D.-B. Zhang, J. Wen, X.-W. Zhao, Y. Li, K. Gao, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1815-1817.
- [22] C.-J. Tan, Y.-T. Di, Y.-H. Wang, Y. Zhang, Y.-K. Si, Q. Zhang, S. Gao, X.-J. Hu, X. Fang, S.-F. Li, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2370-2373.
- [23] Y.-P. Liu, Q.-L. Liu, X.-L. Zhang, H.-Y. Niu, C.-Y. Guan, F.-K. Sun, W. Xu, Y.-H. Fu, *Bioorg. Chem.* **2019**, *83*, 1-5.
- [24] J. Rahman, A. M. Tareq, M. M. Hossain, S. A. Sakib, M. N. Islam, M. H. Ali, A. B. M. N. Uddin, M. Hoque, M. S. Nasrin, T. B. Emran, R. Capasso, A. S. M. A. Reza, J. Simal-Gangala, *Pharmaceuticals* **2020**, *13*, 232.
- [25] T.A. Bristy, N. Barua, A. M. Tareq, S. A. Sakib, S. T. Etu, K. H. Chowdhury, M. A. Jyoti, M. Aziz, A. Ibn, A. Reza, *Pharmaceuticals* **2020**, *13*, 183.
- [26] D. Farzin, N. Mansouri, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2008**, *11*, 126.
- [27] F. L. Both, L. Meneghini, V. A. Kerber, A. T. Henriques, E. Elisabetsky, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 374-380.

- [28] C. A. I. Xiang-Hai, H. Jiang, L.I. Yan, G.-G. Cheng, L. I. U. Ya-Ping, F. Tao, L. U. O. Xiao-Dong, *J. Nat. Med.* **2011**, *9*, 259-263.
- [29] X.-K. Deng, W. Yin, W.-D. Li, F.-Z. Yin, X.-Y. Lu, X.-C. Zhang, Z.-C. Hua, B.-C. Cai, *J. Ethnopharmacol.* **2006**, *106*, 179-186.
- [30] J. Sichaem, S. Surapinit, P. Siripong, S. Khumkratok, J. Jong-aramruang, S. Tip-pyang, *Fitoterapia* **2010**, *81*, 830-833.
- [31] D. P. Mishra, M. A. Khan, D. K. Yadav, A. K. Rawat, R. K. Singh, T. Ahamad, M. K. Hussain, M. Saquib, M. F. Khan, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 8468-8472.
- [32] L.-L. Guo, H.-P. He, Y.-T. Di, S.-F. Li, Y.-Y. Cheng, W. Yang, Y. Li, J.-P. Yu, Y. Zhang, X.-J. Hao, *Phytochemistry* **2012**, *74*, 140-145.
- [33] V. J. Raja, K.-H. Lim, C.-O. Leong, T.-S. Kam, T. D. Bradshaw, *Investig. New Drugs* **2014**, *32*, 838-850.
- [34] L. Fang, S.-M. Tian, J. Zhou, Y.-L. Lin, Z.-W. Wang, X. Wang, *Fitoterapia* **2016**, *115*, 173-176.
- [35] P. Cao, Y. Liang, X. Gao, X.-M. Li, Z.-Q. Song, G. Liang, *Molecules* **2012**, *17*, 13631-13641.
- [36] I. Jahan, M. R. Tona, S. Sharmin, M. A. Sayeed, F. Z. Tania, A. Paul, M. Chy, N. Uddin, A. Rakib, T. B. Emran, *Molecules* **2020**, *25*, 3536.
- [37] W. Yin, T.-S. wang, F.-Z. Yin, B.-C. Cai, *J. Ethnopharmacol.* **2003**, *88*, 205-214.
- [38] A. R. Shamima, S. Fakurazi, M. T. Hidayat, I. Hairuszah, M. A. M. Moklas, P. Arulselvan, *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 11427-11442.
- [39] A. Rakib, S. Ahmed, M. A. Islam, M. M. N. Uddin, A. Paul, M. N. U. Chy, T. B. Emran, V. Seidel, *Phytother Res.* **2020**, *34*, 2978-2984.
- [40] A. Rakib, S. Ahmed, M. A. Islam, M. M. N. Uddin, A. Paul, M. N. U. Chy, T. B. Emran, *Food Sci. Nutr.* **2020**, *8*, 547-556.
- [41] S. H. Tiong, C. Y. Looi, H. Hazni, A. Arya, M. Paydar, W. F. Wong, S.-C. Cheah, M. R. Mustafa, K. Awang, *Molecules* **2013**, *18*, 9770-9784.
- [42] S. H. Tiong, C. Y. Looi, A. Arya, W. F. Wong, H. Hazni, M. R. Mustafa, K. Awang, *Fitoterapia* **2015**, *102*, 182-188.
- [43] H. Shittu, A. Gray, B. Furman, L. Young, *Phytochem. Lett.* **2010**, *3*, 53-55.
- [44] L. F. R. Silva, A. Montoia, R. C. N. Amorim, M. R. Melo, M. C. Henrique, S. M. Nunomura, M. R. F. Costa, V. F. A. Neto, D. S. Costa, G. Dantas, *Phytomedicine* **2012**, *20*, 71-76.
- [45] L.S. Fernandez, M. S. Buchanan, A. R. Carroll, Y. J. Feng, R. J. Quinn, V. M. Avery, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 329-332.
- [46] A. C. Mitaine-Offer, M. Sauvain, A. Valentin, J. Callapa, M. Mallié, M. Zèches-Hanrot, *Phytomedicine* **2002**, *9*, 142-145.
- [47] S. Y. Liew, M. R. Mukhtar, A. H. A. Hadi, K. Awang, M. R. Mustafa, K. Zaima, H. Morita, M. Litaudon, *Molecules* **2012**, *17*, 4028-4036.
- [48] K. Koyama, Y. Hirasawa, K. Zaima, T. C. Hoe, K.-L. Chan, H. Morita, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6483-6488.

- [49] Y. Hirasawa, X. Dai, J. Deguchi, S. Hatano, T. Sasaki, R. Ohtsuka, A. E. Nugroho, T. Kaneda, H. Morita, *J. Nat. Med.* **2019**, *73*, 627-632.
- [50] H. Matsuo, R. Okamoto, K. Zaima, Y. Hirasawa, I. S. Ismail, N. H. Lajis, H. Morita, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4075-4079.
- [51] M. Fadaeinasab, A. Basiri, Y. Kia, H. Karimian, H. M. Ali, V. Murugaiyah, *Cell. Physiol. Biochem.* **2015**, *37*, 1997-2011.
- [52] M. T. Andrade, J. A. Lima, A. C. Pinto, C. M. Rezende, M. P. Carvalho, R. A. Epifanio, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4092-4095.
- [53] Z.-J. Zhan, O. Yu, Z.-L. Wang, W.-G. Shan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6185-6187.
- [54] S. Y. Liew, K. Y. Khaw, V. Murugaiyah, C. Y. Looi, Y. L. Wong, M.R. Mustafa, M. Litaudon, K. Awang, *Phytomedicine* **2015**, *22*, 45-48.
- [55] J.-H. Im, Y.-R. Jin, J.-J. Lee, J.-Y. Yu, X.-H. Han, S.-H. Im, J. T. Hong, H.-S. Yoo, M.-Y. Pyo, Y.-P. Yun, *Vasc. Pharmacol.* **2009**, *50*, 147-152.
- [56] S. Mandal, A. Nayak, M. Kar, S. K. Banerjee, A. Das, S. N. Upadhyay, R. K. Singh, A. Banerji, J. Banerji, *Fitoterapia* **2010**, *81*, 72-74.
- [57] M. A. Jyoti, N. Barua, M. S. Hossain, M. Hoque, T. A. Bristy, S. Mahmud, M. Adnan, M. Chy, N. Uddin, A. Paul, *Molecules*, **2020**, *25*, 4737.
- [58] M. F. M. Diniz, B. A. Da Silva, R. Mukherjee, *Phytomedicine* **1994**, *1*, 205-207.
- [59] B. A. Da Silva, A. P. de Araujo Filho, R. Mukherjee, A. D. A. Chiappeta, *Phytother. Res.* **1993**, *7*, 419-424.
- [60] Z. Al Mahmud, N. Qais, S. C. Bachar, C. M. Hasan, T. B. Emran, M. M. N. Uddin, *BMC Res Notes* **2017**, *10*, 245.
- [61] C. C. Shi, J. F. Liao, C. F. Chen, *Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *89*, 259-264.
- [62] J. C. A. Tanaka, C. C. Da Silva, I. C. P. Ferreira, G. M. C. Machado, L. L. Leon, A. J. B. De Oliveira, *Phytomedicine* **2007**, *14*, 377-380.
- [63] X. U. Yao-Hao, L. I. Wei, R. A. O. Yong, Z.-S. Huang, Y. I. N. Sheng, *Chin. J. Nat. Med.* **2019**, *17*, 663-671.
- [64] N. Tanaka, M. Takao, T. Matsumoto, *Plant Cell Tissue Organ Cult.* **1995**, *41*, 61-64.
- [65] H. S. Nandini, P. R. Naik, *Eur. J. Pharmacol.* **2019**, *843*, 233-239.
- [66] R. C. Garcellano, J. R. Cort, S. G. A. Moinuddin, S. G. Franzblau, R. Ma, A. M. Aguinaldo, *Nat. Prod. Res.* **2020**, *34*, 1175-1179.
- [67] A. P. G. Macabeo, W. S. Vidar, X. Chen, M. Decker, J. Heilmann, B. Wan, S. G. Franzblau, E. V. Galvez, M. A. M. Aguinaldo, G. A. Cordell, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3118-3123.
- [68] M. A. Rahman, T. bin Imran, S. Islam, *Saudi J. Biol. Sci.* **2013**, *20*, 213-225.
- [69] S. L. Guzmán-Gutiérrez, M. Silva-Miranda, F. Kregel, E. Huerta-Salazar, M. León-Santiago, J. K. Díaz-Cantón, C. E. Pinzón, R. Reyes-Chilpa, *Planta Med.* **2022**, *88*, 53-61.
- [70] M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608-9644.
- [71] D. J. Abrams, P. A. Provencher, E. J. Sorensen, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8925-8967.

- [72] G. B. Shul'pin, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4217-4228.
- [73] M. A. J. Duncton, *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 1135.
- [74] Y. Kommagalla, N. Chatani, *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *350*, 117-135.
- [75] K.-J. Jiao, C.-Q. Zhao, P. Fang, T.-S. Mei, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 797-802.
- [76] V. Sharma, D. Pathak, P. Kumar, *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 491-502.
- [77] N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma, E. H. Choi, *Molecules* **2013**, *18*, 6620-6662.
- [78] N. Otero, M. Mandado, R. A. Mosquera, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 5557-5562.
- [79] P. M. Dewick, *Essentials of Organic Chemistry: For Students of Pharmacy, Medicinal Chemistry and Biological Chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2006**, New York.
- [80] F. de Sa Alves, E. Barreiro, C. Manssour Fraga, *Mini Rev Med Chem.* **2009**, *9*, 7, 782-793.
- [81] S. Lal, T. J. Snape, *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 28, 4828-4837.
- [82] E. Stempel, T. Gaich, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2390-2402.
- [83] T. V. Sravanthi, S. L. Manju, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *91*, 1-10.
- [84] S. Dadashpour, S. Emami, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 9-29.
- [85] R. B. Woodward, Michael P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749.
- [86] J. S. Cannon, L. E. Overman, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4362-4386.
- [87] S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairedeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293-929.
- [88] D. Sole, J. Bonjoch, S. Garcia-Rubio, E. Peidro, J. Bosch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3, 395-397.
- [89] T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, S. Shimizu, D. Zhong, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 49, 14546-14547.
- [90] J. M. Müller, E. Schlittler, H. J. Bein, *Experientia* **1952**, *8*, 338.
- [91] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023-2025.
- [92] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2657.
- [93] R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, *2*, 1-57.
- [94] N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma, E. H. Choi, *Molecules* **2013**, *18*, 6620-6662.
- [95] J. Huang, F.-E. Chen, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4671-4706.
- [96] O. Hesse, *Liebigs Ann.* **1882**, *211*, 249-282.
- [97] K. Biemann, M. Spitteller-Friedmann, G. Spitteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 631-638.
- [98] J. P. Kutney, N. Abdurahman, P. Le Quesne, E. Piers, I. Vlattas, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3656-3657.
- [99] E. E. Anagnostaki, A. L. Zografos, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5613-5625.
- [100] J. P. Marino, M. B. Rubio, G. Cao, A. de Dios, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13398-13399.
- [101] S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2011**, *475*, 183-188.
- [102] H. Ma, X. Xie, P. Jing, W. Zhang, X. She, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5255-5259.

- [103] O. Callaghan, C. Lampard, A. R. Kennedy, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 995-1002.
- [104] S. A. Kozmin, T. Iwama, Y. Huang, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628-4641.
- [105] J.-Y. Kim, C.-H. Suhl, J.-H. Lee, C.-G. Cho, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6168-6171.
- [106] S. E. O'Connor, J. J. Maresh, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532-547.
- [107] T.-S. Kam, G. Subramaniam, K.-H. Lim, Y.-M. Choo, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5995-5998.
- [108] J. Magolan, C. A. Carson, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1437-1440.
- [109] T. Shiobara, Y. Nagumo, R. Nakajima, T. Fukuyama, S. Yokoshima, T. Usui, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2021**, *85*, 92-96.
- [110] R. Kreher, Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), *Georg Thieme Verlag*, Stuttgart, 1994.
- [111] E. Fischer, O. Hess, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 559-568.
- [112] D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 607-632.
- [113] B. Robinson, The Fischer Indole Synthesis, *Wiley-Interscience*, New York, **1982**.
- [114] B. Robinson, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 227-250.
- [115] B. Robinson, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373-401.
- [116] K. G. Liu, A. J. Robichaud, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 461-463.
- [117] A. Dierks, M. Schmidtman, J. Christoffers, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5451-5462.
- [118] K. G. Liu, A. J. Robichaud, J. R. Lo, J. F. Mattes, Y. Cai, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5769-5771.
- [119] B. W. Boal, A. W. Schammel, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3458-3461.
- [120] A. W. Schammel, B. W. Boal, L. Zu, T. Mesganaw, N. K. Garg, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4687-4695.
- [121] M. M. Heravi, S. Rohani, V. Zadsirjan, N. Zahedi, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 52852-52887.
- [122] Z. Yin, L. R. Whittel, Y. Wang, S. Jergic, M. Liu, E. J. Harry, N. E. Dixon, J. J. Beck, M. J. Kelso, A. J. Oakley, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2799-2806.
- [123] S. Chandrasekhar, S. Mukherjee, *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1018-1022.
- [124] E. Fischer, F. Jourdan, *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2241-2245.
- [125] S. Mgller, M. J. Webber, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18534-18537.
- [126] L. Kçtzner, M. Leutzsch, S. Sievers, S. Patil, H. Waldmann, Y. Zheng, W. Thiel, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7693-7697.
- [127] L. Kçtzner, M. J. Webber, A. Martinez, C. De Fusco, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5202-5205.
- [128] A. Martinez, M. J. Webber, S. Mgller, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9486-9490.
- [129] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1979, *19*, 866-867.
- [130] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437-3440.
- [131] I. Kondolff, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3813-3818.
- [132] T. Hoshi, T. Honma, A. Mori, M. Konishi, T. Sato, H. Hagiwara, T. Suzuki, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 11513-11524.
- [133] W.-J. Huang, Z.-P. Chen, L.-X. Liu, Y.-G. Zhou, B. Wu, G.-F. Jiang, *J. Het. Chem.* **2022**, *59*, 6, 1116-1122.

- [134] A. J. Hutchison, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6786-6788.
- [135] T. Glinka, E. Kwast, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5927-5929.
- [136] W. Adam, M. Ahrweiler, K. Paulini, H.-U. Reisig, V. Voerckel, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2719-2721.
- [137] X. Zhang, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8867-8868.
- [138] J. Xu, L. Liang, H. Zheng, Y. R. Chi, R. Tong, *Nat. Comm.* **2019**, *10*, 4754.
- [139] B. Witkop, J. B. Patrick, *J. Am. Chem. Soc.* 1951, *73*, 2188-2195.
- [140] B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1428-1429.
- [141] M. Mentel, R. Breinbauer, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 159-176.
- [142] C.P. Jones, K.W. Anderson, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 21, 7968-7973.
- [143] E. Winterfeldt, *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *745*, 23-30.
- [144] B. Witkop, *Science* **1968**, *162*, 318-326.
- [145] R. Sheng, J. Zhu, Y. Hu, *Molecules* **2012**, *17*, 1177-1190.
- [146] V. Srinivasulu, G. Srikanth, M. A. Khanfar, I. A. Abu-Yousef, A. F. Majdalawieh, R. Mazitschek, S. C. Setty, A. Sebastian, T. H. Al-Tel, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2, 1377-1397.
- [147] I. J. MacDonald, T. J. Dougherty, *J. Porphyr. Phthalocyanines*, **2001**, *5*, 105-129.
- [148] B. König, *Photocatalysis in Organic Synthesis*, Georg Thieme Verlag KG, **2019**, Stuttgart.
- [149] L. Buzzetti, G. E. M. Crisenza, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3730-3747.
- [150] M. N. Alberti, M. Orfanopoulos in *CRC Handbook of Synthetic Photochemistry and Photobiology (3rd Edition)*, CRC Press, Boca Raton, **2012**, A. Griesbeck, M. Oelgemöller, F. Ghetti, Eds.; S. 765-788 ff.
- [151] B. König, *Chemical Photocatalysis*, De Gruyter, **2013**, Berlin.
- [152] C.S. Foote, *Type I and Type II Mechanisms of Photodynamic Action*, ACS Symposium Series. **1987**, Vol. 339. S. 22-38 ff.
- [153] C.S. Foote, *Science*, **1968**, *162*; 963-970.
- [154] M. R. Lesce, F. Cermola, F. Temussi, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 109-139.
- [155] F. Cermola, F. Temussi, M. R. Iesce, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 109-139.
- [156] A. Greer, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 797-804.
- [157] C. S. Foote, *Photochem. Photobiol.* **1991**, *54*, 659.
- [158] S. Lerch, L.-N. Unkel, M. Brasholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6558-6562.
- [159] H.-J. Gurka, H.-J. Duchstein, *Arch. Pharm.* **1992**, *325*, 129-146.
- [160] G. Stork, P. M. Sher, H. L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384-6385.
- [161] P. D. Bartlett, A. P. Schaap, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3223-3225.
- [162] I. Tabushi, R. Oda, K. Okazaki, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3743-3747.
- [163] S. Proskow. H.E. Simmons, T. L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2341.
- [164] O. L. Chapman, S. J. Dominianni, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3862-3863.
- [165] R. Huisgen. L. Feiler., G. Binsch, *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 892-893.
- [166] J. Marchand-Brynaert, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2870-2872.
- [167] E. J. Moriconi, J. F. Kelley, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 1435-1439.
- [168] M. B. Smith: *March's Advanced Organic Chemistry*, 7. Auflage, Wiley, **2013**, S. 834.

- [169] C. Kaneko, A. Sugimoto, S. Tanaka, *Synthesis* **1974**, *12*, 876-877.
- [170] S. Inagaki, K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *76*, 7480-7484.
- [171] M. Prein, W. Adam, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 477-494.
- [172] T. Yui, Y. Tamaki, K. Sekizawa, O. Ishitani, *Top Curr Chem.* **2011**, *303*, 151-184.
- [173] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075-10166.
- [174] T. Shen, Z.-G. Zhao, Q. Yu, H.-J. Xu, *J. Photochem. Photobiol. A* **1989**, *47*, 203-212.
- [175] K. Fidaly, C. Ceballos, A. Falguières, M. S.-I. Veitia, A. Guy, C. Ferroud, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1293.
- [176] P. Gottschalk, J. Paczkowski, D. C. Neckers, *J. Photochem.* **1986**, *35*, 277-281.
- [177] L. Huang, J. Zhao, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 23377-23388.
- [178] J. C. Andre, I. Kawenoki, J. Kossanyi, P. Valat, *J. of Photochem.* **1982**, *19*, 139-150.
- [179] K. Gollnick, S. Held, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1993**, *70*, 135-145.
- [180] K. Gollnick, S. Held, D. O. Mártire, S. E. Braslavsky, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1992**, *69*, 155-165.
- [181] D. K. Palit, H. Pal, T. Mukherjee, J. P. Mittal, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1990**, *86*, 3861-3869.
- [182] K. Bhattacharyya, P. K. Das, *Chem. Phys. Lett.* **1985**, *116*, 326.
- [183] R. Bonett, D. J. McGarvey, A. Harriman, E. J. Land, T. G. Truscott, U-J. Winfield, *Photochem. Photobiol.* **1988**, *48*, 271-276.
- [184] A. J. McLean, D. J. McGarvey, T. G. Truscott, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1990**, *86*, 3075-3080.
- [185] N. Oda, K. Tsuji, A. Ichimura, *Anal. Sci.* **2001**, *17*, 375-378.
- [186] M. Martiny, E. Steckhan, T. Esch, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1671.
- [187] Y. Usui, *Chem. Lett.* **1973**, *2*, 743-744.
- [188] M. S. Baptista, J. Cadet, P. Di Mascio, A. A. Ghogare, A. Greer, M. R. Hamblin, C. Lorente, S. C. Nunez, M. S. Ribeiro, A. H. Thomas, M. Vignoni, T. M. Yoshimura, *Photochem. Photobiol.* **2017**, *93*, 912-919.
- [189] G. E. Ronsein, M. C. B. Oliveira, S. Miyamoto, M. H. G. Medeiros, P. Di Mascio, *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 1271-1283.
- [190] I. Saito, M. Imuta, T. Matsuura, *Chem. Lett.* **1972**, *1*, 1197-1200.
- [191] J. G. Rodriguez, F. Temprano, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1990**, *42*, 1-6.
- [192] B. Trost, M. Brennan, *Synthesis* **2009**, *18*, 3003-3025.
- [193] J. E. M. N. Klein, R. J. K. Taylor, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *34*, 6821-6841.
- [194] C. A. Mateo, A. Urrutia, J. G. Rodriguez, I. Fonseca, F. H. Cano, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 810-812.
- [195] *Index Nominum 2000: International Drug Directory. Taylor & Francis.* **2000**. S. 340 ff.
ISBN 978-3-88763-075-1.
- [196] J. R. Saper, S. Silberstein, D. Dodick, A. Rapoport, *Headache* **2006**, *46*, 212-220.
- [197] S. Banu, S. Choudhari, G. Patel, P. P. Yadav, *Green Chem.* **2021**, *23*, 3039-3047.
- [198] J. Buckingham, K. H. Baggaley, A. D. Roberts, L. F. Szabó, in "Dictionary of Alkaloids", 2. Edition, CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, 2010.
- [199] W. A. Creasey in *Monoterpenoid Indole Alkaloids*, Supplement to Vol. 25, Part 4 (Ed.: J. E. Saxton), Wiley, New York, **1994**, pp. 715-754.

- [200] M. Toyota, M. Ihara, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 327–340.
- [201] J. Bonjoch, D. Sole, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455.
- [202] J. E. Saxton in *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Wiley, New York, **2008**, S. 331–437.
- [203] J. S. Cannon, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4288.
- [204] J.-L. Kim, K.-S. Sim, K.-T. Yong, B.-J. Loong, K.-N. Ting, S.-H. Lim, Y.-Y. Low, T.-S. Kam, *Phytochemistry* **2015**, *117*, 317-324.
- [205] Y. Wu, M. Suehiro, M. Kitajima, T. Matsuzaki, S. Hashimoto, M. Nagaoka, R. Zhang, H. Takayama, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 204-209.
- [206] C. Y. Gan, K. Yoganathan, K.-S. Sim, Y.-Y. Low, S.-H. Lim, T.-S. Kam, *Phytochemistry* **2014**, *108*, 234-242.
- [207] G. Subramaniam, O. Hiraku, M. Hayashi, T. Koyano, K. Komiyama, T.-S. Kam, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 53-57.
- [208] C.-Y. Gan, Y.-Y. Low, N. F. Thomas, T.-S. Kam, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 957-964.
- [209] K. Springob, T. M. Kutchan, InPlant-Derived Natural Products: Synthesis, Function, and Application, Vol. 1, Springer: New York, **2009**, S. 14 ff, A. E. Osborn, V. Lanzotti.
- [210] K.-H. Lim, T.-S. Kam, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 31-35
- [211] F. Abe, T. Yamauchi, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 169-171.
- [212] A. Banerji, P. L. Majumder, A. Chatterjee, *Phytochemistry* **1970**, *9*, 1491-1493.
- [213] A. Biechy, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2800-2803.
- [214] R. Nakajima, T. Ogino, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1236-1237.
- [215] Y. Iwama, K. Okano, K. Sugimoto, H. Tokuyama, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2320-2322.
- [216] Y. Iwama, K. Okano, K. Sugimoto, H. Tokuyama, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9325-9334.
- [217] X. Zhong, S. Qi, Y. Li, J. Zhang, F.-S. Han, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3734-3740.
- [218] Z. Xu, Q. Wang, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19127-19130.
- [219] Z. Lv, Z. Li, G. Liang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1653-1655.
- [220] K. Higuchi, S. Suzuki, R. Ueda, N. Oshima, E. Kobayashi, M. Tayu, T. Kawasaki, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 154-157.
- [221] Y. Yang, Y. Bai, S. Sun, M. Dai, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6216-6219.
- [222] M. Pfaffenbach, T. Gaich, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *16*, 3427-3429.
- [223] Z. Li, Q. Geng, Z. Lv, B. P. Pritchett, K. Baba, Y. Numajiri, B. M. Stoltz, G. Liang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 236-240.
- [224] Y. Liu, H. Wang, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3544-3547.
- [225] Y. Zhang, Y. Xue, T. Luo, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4201-4205.
- [226] R. Kim, A. J. Ferreira, C. M. Beaudry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12595-12598.
- [227] X. Zhong, Y. Li, F.-S. Han, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9784-9788.
- [228] S. Ordeix, M. Alcaraz, N. Llor, A. Calbó, J. Bosch, M. Amat, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131017.
- [229] J. Xiao, G.-H. Zhou, C.-B. Ji, *ChemistrySelect* **2022**, *7*, 26, 1-11.
- [230] P. T. Anastas, J. C. Werner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.

- [231] M. Zamadar, A. Greer in *Handbook of Synthetic Photochemistry*, Wiley, Weinheim **2010**, A. Albini, M. Fagnoni, Eds.; S. 353-386 ff.
- [232] M. Oelgemöller, C. Jung, J. Mattay, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1939-1947.
- [233] M. R. Iesce, F. Cermola, M. Rubino, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1053-1075.
- [234] M. R. Iesce, F. Cermola, F. Temussi, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 109-139.
- [235] W. Adam, S. Bosio, A. Bartoschek, A. G. Griesbeck in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photo biology (2nd Edition)*, CRC Press, Boca Raton, **2004**, W. Horspool, F. Lenci, Eds., S. 25/1-25/19 ff.
- [236] L. Lopez in *Topics in Current Chemistry, Vol. 156*, J. Mattay, Ed.; pp. 117-166, Springer, Berlin, **1990**.
- [237] Y. Zhang, W. Schilling, S. Das, *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2898-2910.
- [238] S. Protti, M. Fagnoni, D. Ravelli, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1516-1523.
- [239] M. D. Tzirakis, I. N. Lykakis, M. Orfanopoulos, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2609-2621.
- [240] T. Montagnon, D. Noutsias, I. Alexopoulou, M. Tofi, G. Vassilikogiannakis, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031-2039.
- [241] T. Montagnon, M. Tofi, G. Vassilikogiannakis, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1001-1011.
- [242] W. Fudickar, T. Linker in *Patai's Chemistry of Functional Groups, Peroxides (2014)*, Wiley **2014**, DOI: 10.1002/9780470682531.pat0872.
- [243] J. Turconi, F. Griollet, R. Guevel, G. Oddon, R. Villa, A. Geatti, M. Hvala, K. Rossen, R. Göller, A. Burgard, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 417-422.
- [244] S. Malik, S. A. Khan, P. Ahuja, S. K. Arya, S. Sahu, K. Sahu, *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 5633-5653.
- [245] C. W. Jefford, *Curr. Top. Med. Chem.* **2012**, *12*, 373-399.
- [246] N. Gulzar, M. Klussmann, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4516-4520.
- [247] T. Hino, H. Yamaguchi, K. Matsuki, K. Nakano, M. Sodeoka, M. Nakagawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 141-146.
- [248] M. Blaess, N. Bibak, R. A. Claus, M. Kohl, G. A. Bonaterra, R. Kinscherf, S. Laufer, H.-P. Deigner, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *153*, 73-104.
- [249] S. Kotha, V. R. Aswar, G. Singhal, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6436-6442.
- [250] S. Kotha, M. Saifuddin, V. R. Aswar, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9868-9873.
- [251] G. Liu, C. Lancefield, M. Lorion, A. Slawin, N. Westwood, *Synthesis* **2014**, *46*, 2808-2814.
- [252] X. Li, R. Vince, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2942-2955.
- [253] Z. Li, G. Liang, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 242-244.
- [254] H. Möhrle, M. Busch, *Arch. Pharm. Med. Chem.* **1981**, *314*, 524-531.
- [255] G. A. Khodarahmi, M. Shamshiri, F. Hassanzadeh, *Res. Pharm. Sci.* **2012**, *7*, 119-125.
- [256] B. Witkop, J. B. Patrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2196-2200.
- [257] B. Staskun, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5287-5291.
- [258] S. Say-Liang-Fat, J.-P. Cornard, A. Moncomble, *Polyhedron* **2012**, *48*, 237-244.
- [259] Y. Nosaka, A. Y. Nosaka, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11302-11336.
- [260] S. Sahu, P. R. Sahoo, S. Patel, B. K. Mishra, *J. Sulfur Chem.* **2011**, *32*, 171-197.

- [261] S.-H. Do, B. Batchelor, H.-K. Lee, S.-H. Kong, *Chemosphere* **2009**, *75*, 8-12.
- [262] M. Frahm, T. von Drahten, L. M. Gronbach, A. Voss, F. Lorenz, J. Bresien, A. Villinger, F. Hoffmann, M. Brasholz, *Angew. Chem.* **2020**, *59*, 12450-12454.
- [263] J. Bresien, T. Kröger-Badge, S. Lochbrunner, D. Michalik, H. Müller, A. Schulz, E. Zander, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3486-3493.
- [264] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty. "Chapter 2: Strain and Stability." *Modern Physical Organic Chemistry*. Sausalito, CA: University Science, **2006**. 100-09.
- [265] M. Prein, W. Adam, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 519-538.
- [266] X. Ji, D. Li, Z. Wang, M. Tan, H. Huang, G.-J. Deng, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 711-714.
- [267] R. Camps, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3228-3234.
- [268] F. H. Bartoloni, M. Almeida de Oliveira, L. F. M. Leite Ciscato, F. A. Augusto, E. Leite Bastos, W. J. Baader, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3745-3751.
- [269] H. Isobe, Y. Takano, M. Okumura, S. Kuramitsu, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8667-8679.
- [270] M. A. Syroeshkin, F. Kuriakose, E. A. Saverina, V. A. Timofeeva, M. P. Egorov, I. V. Alabugin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5532-5550.
- [271] I. A. Yaremenko, V. A. Vil', D. V. Demchuk, A. O. Terent'ev, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1647-1748.
- [272] J. L. C. Marais, W. Pickl, B. Staskun, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1969-1972.
- [273] J. C. A. Boeyens, L. Denner, J. L. C. Marais, B. Staskun, *S. Afr. J. Chem.* **1988**, *41*, 63-67.
- [274] Y. Sawaki, C. S. Foote, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4934-4940.
- [275] Y. Sawaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3464-3470.
- [276] Y. Sawaki, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5035-5040.
- [277] Y. Sawaki, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6292-6296.
- [278] O. Talaz, N. Saracoglu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1902-1910.
- [279] T. von Drahten, *Chinon-katalysierte Photooxygenierung und BRØNSTED-Säure-vermittelte Prenylierung von Indol- und Tetrahydrocarbazol-Derivaten* (Dissertation), Universität Hamburg, 2019, Hamburg.
- [280] Z. Xu, Q. Wang, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6712-6724.
- [281] A. M. Jones, S. Patterson, M. M. Lorion, A. M. Z. Slawin, N. J. Westwood, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8998-9011.
- [282] S. Fang, S. Jin, R. Ma, T. Lu, D. Du, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5211-5214.
- [283] J. Lee, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2959-2971.
- [284] A. Karadeolian, M. A. Kerr, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6830-6841.
- [285] W. Wu, M. Xiao, J. Wang, Y. Li, Z. Xie, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1624-1627.
- [286] A. Karadeolian, M. A. Kerr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1133-1135.
- [287] 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.

- [288] G. Li, C. Piemontesi, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2870–2874.
- [289] C. Piemontesi, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6556–6560.
- [290] B. David, T. Sévenet, M. Morgat, D. Guénard, A. Moissand, Y. Tollon, O. Thoison, M. Wright, *Cell Motil. Cytoskeleton* **1994**, *28*, 317-326.
- [291] O. Baudoin, D. Guénard, F. Gueritte, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 333.
- [292] J.-H. Shang, X.-H. Cai, T. Feng, Y.-L. Zhao, J.-K. Wang, L.-Y. Zhang, M. Yan, X.-D. Luo, *J. Ethnopharmacol.* **2010**, *129*, 174-181.
- [293] M. Frahm, T. von Drathen, L. M. Gronbach, A. Voss, F. Lorenz, J. Bresien, A. Villinger, F. Hoffmann, Malte Brasholz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12450-12454.
- [294] L. M. Gronbach, A. Voss, M. Frahm, A. Villinger, J. Bresien, D. Michalik, M. Brasholz, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7834-7838.
- [295] S. Müller, M. J. Webber, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18534-18537.
- [296] D. Pissarnitski, *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 369-395.
- [297] A. Paulo, M. Figueiras, M. MacHado, C. Charneira, J. Lavrado, S. A. Santos, D. Lopes, F. Nogueira, R. Moreira, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3295-3313.
- [298] N. Shankaraiah, W. A. da Silva, C. K. Z. Andrade, L. S. Santos, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4289–4291.
- [299] E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4842–4848.
- [300] Y. Nishimoto, M. Yasuda, A. Baba, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4931–4934.
- [301] M. T. Reetz, W. F. Maier, I. Chatziiosifidis, A. Giannis, H. Heimbach, U. Löwe, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3741-3757.
- [302] T. Akio, H. Chitaru, T. Shigeo, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 2.
- [303] M. Dryzhakov, E. Richmond, G. Li, J. Moran, *J. Fluor. Chem.* **2017**, *193*, 45-51.
- [304] T. Kann, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2004**, 353-359.
- [305] E. Schendera, L.-N. Unkel, H. Q. Phung Phan, G. Salkewitz, F. Hoffmann, A. Villinger, M. Brasholz, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 269-274.
- [306] C. A. McAdam, M. McLaughlin, A. J. S. Johnston, J. Chen, M. W. Walter, M. J. Cook, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4488-4502.
- [307] A. Hassner, C. R. Bandi, *Synlett* **2013**, *24*, 1275-1279.
- [308] M. D. Mihovilovic, G. Chen, S. Wang, B. Kyte, F. Rochon, M. M. Kayser, J. D. Steward, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 733–738.
- [309] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, F. Ebrahimzadeh, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1771-1775.
- [310] A. P. Smith, J. J. S. Lamba, C. L. Fraser, *Org. Synth.* **2002**, *78*, 82.
- [311] J. Berges, B. Garcia, K. Muniz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15891 –15895.
- [312] M. Frahm, A. Voss, M. Brasholz, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 5467-5469.
- [313] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543–2549.
- [314] B. Gosh, R. Balhara, G. Jindal, S. Mukherjee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 9086-9092.
- [315] Y. Ozaki, T. Iwasaki, H. Horikawa, M. Miyoshi, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 391-395.
- [316] E. C. Roos, H. H. Mooiweer, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6769-6778.

- [317] E. C. Roos, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, B. Kaptein, J. Kamphuis, H. E. Shoemaker, *Synlett* **1992**, 451-452.
- [318] J. L. Bullington, J. H. Dodd, *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 397-403.
- [319] B. L. Li, D-Q. Xu, A. G. Zhong, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *144*, 45-50.
- [320] Y. Qiu, M. Dlugosch, X. Liu, F. Khan, J. S. Ward, P. Lan, M. G. Banwell, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 12023 – 12033.
- [321] L. M. Rice, E. Hertz, M. E. Freed, *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 313–319.
- [322] K. Matsumoto, A. Tanaka, I. Yukio, N. Hayashi, M. Toda, *Heterocyclic Commun.* **2003**, *9*, 9.
- [323] B.-C. Hong, Y.-F. Jiang, Y.-L. Chang, S.-J. Lee, *J. Chin. Chem. Soc.* **2006**, *53*, 647–662.
- [324] 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.
- [325] Y. Xia, S. Ochi, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13038 – 13042.
- [326] L. J. Dolby, D. L. Booth, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1049–1051.
- [327] N. Llopis, P. Gisbert, A. Bazea, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3245-3249.
- [328] D. J. Gale, J. F. K. Wilshire, *Austr. J. Chem.* **1974**, *27*, 1295-1308.
- [329] F. T. Luo, V. K. Ravi, C. Xue, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9365-9372.
- [330] L. Zining, L. Guangxin, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 242 – 244.
- [331] R. M. Cross, J. R. Maignan, T. S. Mutka, L. Luong, J. Sargent, D. E. Kyle, R. Manetsch, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4399-4426.
- [332] C.-M. Lee, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 388-390.
- [333] A. Fiorati, P. Berglund, M. S. Humble, D. Tessaro, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1156-1166.
- [334] M. M. Kayser, C. M. Clouthier, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8424-8430.
- [335] A. K. Maity, S. Roy, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2627 – 2642.