

---

# SYNTHESE UND MODIFIKATION N-HETEROCYCLISCHER VERBINDUNGEN



JOHANNES GUTENBERG  
UNIVERSITÄT MAINZ

SYNTHESE VERBRÜCKTER BICYCLEN MIT  
STICKSTOFF-BRÜCKENKOPFATOM

—  
MODIFIKATION VON INDOLEN –  
VERSUCHE ZUR TOTALSYNTHESE VON STRYCHNIN

Dissertation zur Erlangung des Grades  
„DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN“  
im Promotionsfach Chemie  
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Marco Mathias Nebe**  
geboren in Weilburg

Mainz, Juli 2018

---



Datum der mündlichen Prüfung: 29.08.2018

Dekan:

████████████████████

1. Berichterstatter:

████████████████

2. Berichterstatter:

████████████████████



Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum  
von April 2014 bis Juli 2018  
am Institut für Organische Chemie  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
unter Anleitung von Prof. Dr. Till Opatz angefertigt.



*Für meine Familie*





# Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Ich versichere, dass wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut aus anderen Werken als solches kenntlich gemacht wurde.



---

Marco Mathias Nebe



# Inhaltsverzeichnis

<b>Bemerkungen</b>	<b>xv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>xvii</b>
<b>1 Stickstoffheterocyclen</b>	<b>1</b>
<b>I Synthese verbrückter Bicyclen mit Stickstoff-Brückenkopfatom</b>	<b>3</b>
<b>2 Synthese 3,5-disubstituierter Indolizidinalkaloide</b>	<b>5</b>
2.1 Einleitung . . . . .	5
2.1.1 Indolizidinalkaloide . . . . .	5
2.1.2 $\alpha$ -Lithiierung gesättigter cyclischer Amine . . . . .	9
2.1.3 Eigene Vorarbeiten . . . . .	12
2.2 Motivation und Zielsetzung . . . . .	15
2.3 Ergebnisse und Diskussion . . . . .	17
2.4 Zusammenfassung . . . . .	27
<b>3 Synthese annelierter Pyrrole</b>	<b>29</b>
3.1 Einleitung . . . . .	29
3.1.1 Pyrrole . . . . .	29
3.1.2 $\alpha$ -Aminonitrile in der organischen Synthese . . . . .	32
3.2 Motivation und Zielsetzung . . . . .	37
3.3 Ergebnisse und Diskussion . . . . .	39
3.4 Zusammenfassung . . . . .	49

<b>II</b>	<b>Modifikation von Indolen – Versuche zur Totalsynthese von Strychnin</b>	<b>51</b>
<b>4</b>	<b>Versuche zur Totalsynthese von Strychnin</b>	<b>53</b>
4.1	Einleitung . . . . .	53
4.1.1	Totalsynthesen von Strychnin . . . . .	55
4.1.2	Weitere Methoden zum Aufbau des ABCE-Ringsystems . . . . .	60
4.2	Motivation und Zielsetzung . . . . .	63
4.3	Ergebnisse und Diskussion . . . . .	67
4.3.1	Versuche zum Aufbau des ABCE-Ringsystems durch Kaskadenreaktion . . . . .	67
4.3.2	Alternative Route zum Aufbau des ABCE-Ringsystems über präfunktionalisiertes Tryptamin . . . . .	70
4.3.3	Alternative Route zum Aufbau des ABCE-Ringsystems über ein 1,2,4',5'-Tetrahydrospiro[indol-3,3'-pyrrol] . . . . .	75
4.4	Zusammenfassung . . . . .	79
<b>5</b>	<b>Organophotoredoxkatalytische Phosphonoacetylierung von Indolen</b>	<b>81</b>
5.1	Einleitung . . . . .	81
5.1.1	Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht . . . . .	81
5.1.2	Photoredoxkatalysatoren . . . . .	83
5.1.3	Relevante Vorarbeiten . . . . .	85
5.2	Motivation und Zielsetzung . . . . .	87
5.3	Ergebnisse und Diskussion . . . . .	89
5.4	Zusammenfassung . . . . .	105
<b>III</b>	<b>Versuchsvorschriften und analytische Daten</b>	<b>107</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>109</b>
6.1	Allgemeine Methoden und Messgeräte . . . . .	109
6.2	Vorschriften zu Kapitel 2 . . . . .	117
6.2.1	Synthese der geschützten Piperidine und Alkylsubstrate . . . . .	117
6.2.2	2-Alkylierung von Piperidinen . . . . .	125

6.2.3	Herstellung der Indolizidine . . . . .	129
6.3	Vorschriften zu Kapitel 3 . . . . .	135
6.3.1	Synthesen der Substrate für die Herstellung der Bicyclen . . . . .	135
6.3.2	Synthesen der anellierten Pyrrole . . . . .	138
6.3.3	Synthesen zur Herstellung des Diphenylindolizins . . . . .	155
6.4	Vorschriften zu Kapitel 4 . . . . .	159
6.4.1	Synthesen zur versuchten Kaskadenreaktion . . . . .	159
6.4.2	Synthesen zur Route über die 2-substituierten Tryptamine . . . . .	166
6.4.3	Synthesen zur Route über das Tetrahydrospiro[indol-3,3'-pyrrol] . . . . .	175
6.5	Vorschriften zu Kapitel 5 . . . . .	183
6.5.1	Synthese der Bromphosphonoacetate . . . . .	183
6.5.2	Synthese der geschützten Indolsubstrate . . . . .	186
6.5.3	Synthese der 2-Phosphonoacetyl substituierten Indole . . . . .	193
6.5.4	Synthesen der 2-(Indol-2-yl)acrylester . . . . .	208
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>215</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>225</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>309</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>311</b>



# Bemerkungen

## Beiträge anderer Personen:

Aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## Teile dieser Arbeit wurden bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

- „Visible Light Organophotoredox-catalyzed Synthesis of Horner Precursors“: M. M. Nebe, D. Loeper, F. Fürmeyer, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2471–2476.
- „A Short and Modular Approach towards 3,5-Disubstituted Indolizidine Alkaloids“: M. M. Nebe, S. Zinn, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7084–7091.
- „3,4-Dihydro-2*H*-pyrrole-2-carbonitriles – Useful Intermediates in the Synthesis of Fused Pyrroles and 2,2'-Bipyrroles“: M. M. Nebe, M. Küçükdisli, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*(10), 4112–4121.
- „A Short Synthesis of 2,3,5-Trisubstituted Pyrroles by an Alkylation/Dehydrocyanation Sequence“: M. Küçükdisli, M. M. Nebe, S. M. Bartelt, T. Opatz, *Heterocycles* **2016**, *93*(1), 378–390.





# Abkürzungsverzeichnis

[18]K-6	Kronenether [18]Krone-6
A	Elektronenakzeptor
Ac	Acetyl
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
AlOx	Aluminiumoxid
app.	<i>apparent</i> , scheinbar
aq.	wässrig
ATR	<i>attenuated total reflection</i> , abgeschwächte Totalreflexion
ber.	berechnet
bez.	bezogen
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BODIPY	Bordipyromethen
bpy	2,2'-Bipyridin
Bu	Butyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl-Gruppe
CFL	<i>compact fluorescent lamp</i> , Kompaktleuchtstofflampe
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
CyH	Cyclohexan
D	Elektronendonator
d	Dublett
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
dec.	<i>decomposition</i> , Zersetzung
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
DLP	Dilauroylperoxid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> , Desoxyribonukleinsäure
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
d.r.	<i>diastereomeric ratio</i> , Diastereomerenverhältnis

dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin
<i>E</i>	Energie
EDC	1,2-Dichlorethan
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> , Enantiomerenüberschuss
equiv.	<i>equivalents</i> , Äquivalente
e.r.	<i>enantiomeric ratio</i> , Enantiomerenverhältnis
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
EWG	<i>electron withdrawing group</i> , elektronenziehende Gruppe
EY	Eosin Y
FT	Fourier-Transformation
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HMDS	Hexamethyldisilazid
<i>h·ν</i>	Licht
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i> , höchstes besetztes Orbital eines Moleküls
(HP)LC	<i>(high performance) liquid chromatography</i> , (Hochleistungs)Flüssigchromatographie
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i> , hochaufgelöste Massenspektrometrie
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
<i>i</i>	<i>iso</i>
IC	<i>internal conversion</i> , innere Konversion
Ind	Indol(yl)
IR	Infrarot
ISC	<i>intersystem crossing</i> , Interkombination
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat./kat.	Katalysator/katalytisch
konz.	konzentriert
$\lambda$	Wellenlänge
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LED	<i>light-emitting diode</i> , Leuchtdiode
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i> , niedrigstes unbesetztes Orbital eines Moleküls
LM	Lösungsmittel
$\mu$ W	Mikrowellenstrahlung
m	Multipllett

Me	Methyl
Mes	Mesityl
MLCT	<i>Metal-to-ligand charge-transfer</i>
Ms	Mesyl (Methylsulfonyl)
MS	Massenspektrometrie
MS	Molsieb
<i>n</i>	primär
Na-Asc	Natriumascorbat
Naph	Naphtyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> , Kernspinresonanz
NOE(SY)	<i>nuclear Overhauser effect (and exchange spectroscopy)</i> , Kern-Overhauser-Effekt(-Spektroskopie)
Ox.	Oxidation
p.a.	<i>pro analysi</i> , analysenrein
PC	<i>photocatalyst</i> , Photokatalysator
PE	Petrolether (niedrigsiedend)
PFP	Pentafluorphenyl
Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppy	<i>parts per million</i> , Anteile pro Million
PPTS	Pyridinium-toluol-4-sulfonat
ppy	2-Phenylpyridin
Pr	Propyl
präp.	präparativ
Py	Pyridin
q	Quartett
quant.	quantitativ
quin	Quintett
RB	Bengalrosa
Red.	Reduktion
Rh6G	Rhodamin 6G
RNA	<i>ribonucleic acid</i> , Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
<i>sec</i>	sekundär
SCE	<i>saturated calomel electrode</i> , Kalomelelektrode
SET	<i>single electron transfer</i> , Einelektronentransfer
Sdb.	Siedebereich
Smb.	Schmelzbereich
<i>T</i>	Temperatur

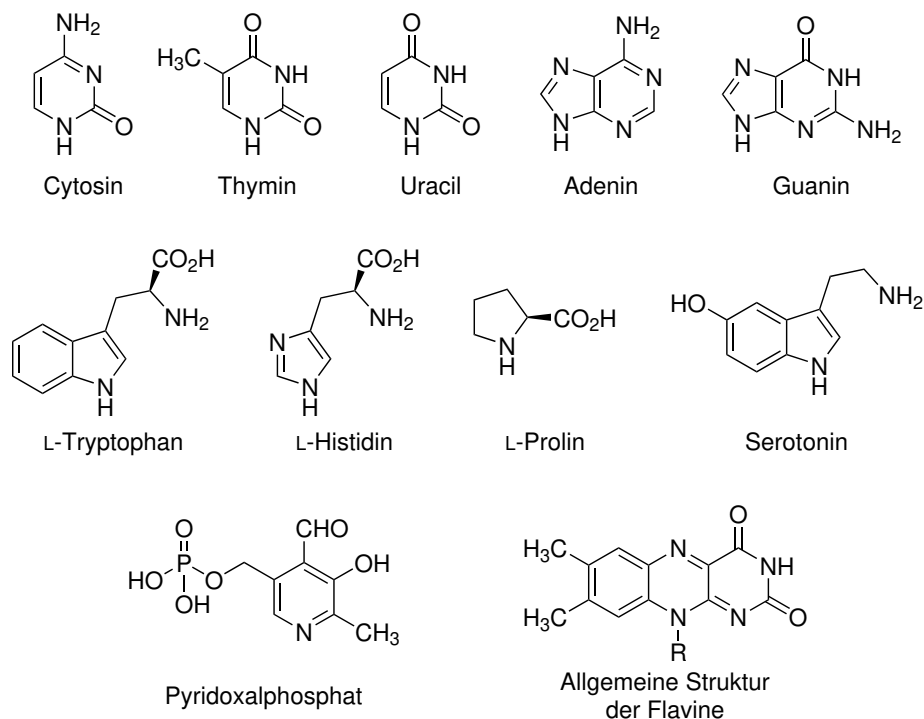
t	Triplett
t	Zeit
t	tertiär (auch: <i>tert</i> )
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAHS	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl (auch: TBDMS)
Tf	Triflyl (Trifluormethansulfonyl)
TFA	Trifluoressigsäure/Trifluoracetyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl / Tetramethylsilan
TNP	Trinitrophenol(at), Pikrinsäure/Pikrat
TOCSY	<i>total correlated spectroscopy</i>
Ts	Tosyl (Toluolsulfonyl)
üN	über Nacht
UV	Ultraviolettstrahlung
VIS	Visuelles Spektrum
XRD	<i>X-ray diffraction</i> , Röntgendiffraktion

SI-Einheiten<sup>[1]</sup> sowie gängige Abkürzungen sind nicht aufgeführt.

# Stickstoffheterocyclen

Als Stickstoffheterocyclen werden cyclische Kohlenwasserstoffe bezeichnet, bei denen mindestens ein Atom des cyclischen Systems Stickstoff ist. Sie sind in der Natur allgegenwärtige Strukturmodule, die für das Leben aller Organismen von essentieller Bedeutung sind. Stickstoffheterocyclen finden sich beispielsweise in den DNA- und RNA-Basen, in den proteinogenen Aminosäuren Tryptophan, Prolin und Histidin sowie den hieraus abgeleiteten biogenen Aminen und in vielen Cofaktoren (Abbildung 1.1).

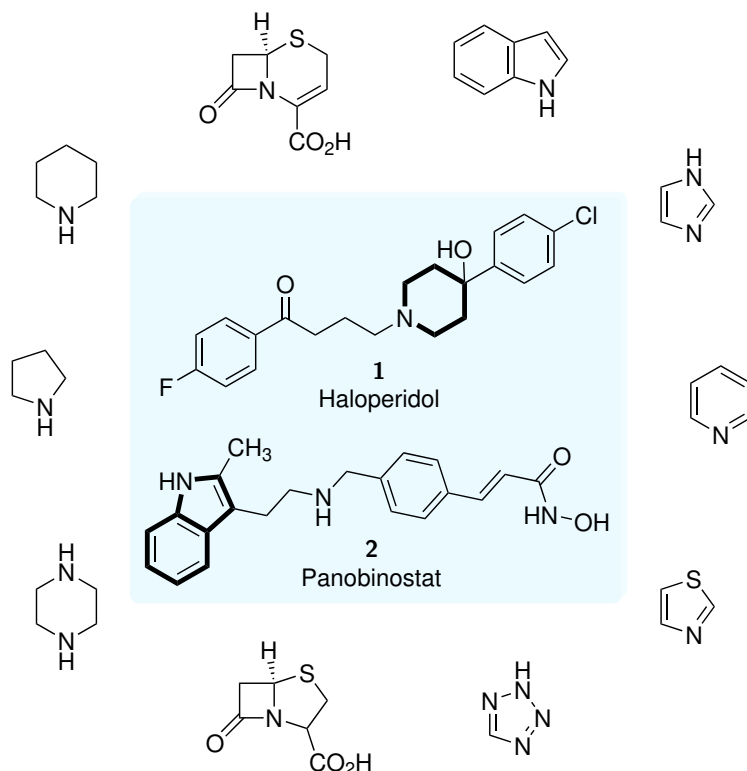
Darüber hinaus spielen Stickstoffheterocyclen im Sekundärmetabolismus zahlreicher Organismen eine Rolle als Teilstrukturen von Alkaloiden. Diese Stoffklasse weist eine extrem vielschichtige strukturelle Diversität auf, aus der unterschiedlichste biologische Aktivitäten resultieren. [2]



**Abbildung 1.1:** Beispiele für biologisch relevante Stickstoffheterocyclen. Oben: DNA- und RNA-Basen. Mitte: Aminosäuren und biogene Amine. Unten: Cofaktoren.

Neben ihrer Relevanz in natürlich vorkommenden Verbindungen sind auch synthetische Stickstoffheterocyclen von enormem kulturellen Interesse. [3] Sie treten häufig als Teilstrukturen in Pflanzenschutzmitteln, organischen Werkstoffen, Farbstoffen oder

als Additive in der Lebensmittel- und Kosmetikindustrie auf. Darüber hinaus findet man Stickstoffheterocyclen in 59% aller von der *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassenen niedermolekularen Pharmazeutika,<sup>[4]</sup> die vielseitige biologische Aktivitäten aufweisen.<sup>[5,6]</sup> Unter den zehn meist verwendeten Stickstoffheterocyclen finden sich unter anderem Piperidine, Pyrrolidine und Indole (Abbildung 1.2). Das häufigste Strukturmotiv Piperidin kommt beispielsweise im Neuroleptikum Haloperidol (**1**) vor, welches zur Behandlung von Schizophrenie zum Einsatz kommt.<sup>[7]</sup> Der bicyclische Heterocyclen Indol ist unter anderem Bestandteil des antineoplastischen Panobinostat (**2**).<sup>[8]</sup>



**Abbildung 1.2:** Strukturen der zehn am häufigsten eingesetzten Stickstoffheterocyclen in pharmazeutischen Wirkstoffen sowie Struktur des Haloperidols und Panobinostats.

Aufgrund ihrer vielseitigen physikalischen und biologischen Eigenschaften ist es nicht verwunderlich, dass der Entwicklung neuer Methoden zur Darstellung von Stickstoffheterocyclen sowie der Totalsynthese entsprechender Naturstoffe eine große Bedeutung beigemessen wird.

In der vorliegenden Arbeit werden neue Methoden zur Synthese von Indolizidinen (Kapitel 2) und anellierten Pyrrolen (Kapitel 3) präsentiert. Erstgenannte wurde hierbei in der Synthese zweier Alkaloide angewendet. Zudem wird der Versuch einer Totalsynthese des Alkaloids Strychnin diskutiert (Kapitel 4). Abschließend wird eine Methode zur regioselektiven 2-Phosphonoacetylierung von Indolen vorgestellt, die eine nachträgliche Modifikation durch Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung ermöglicht (Kapitel 5).

# Teil I

---

Synthese verbrückter Bicyclen mit  
Stickstoff-Brückenkopffatom



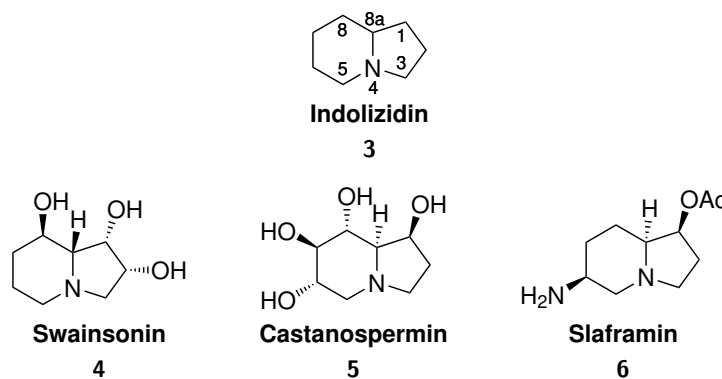


# Synthese 3,5-disubstituierter Indolizidinalkaloide

## 2.1 Einleitung

### 2.1.1 Indolizidinalkaloide

Indolizidin (auch: 1-Azabicyclo[4.3.0]nonan) bezeichnet einen vollständig gesättigten Heterobicyclus, bei dem ein Brückenkopffatom Stickstoff ist. Der Name leitet sich von der vollständig gesättigten Verbindung Indolizin und somit indirekt von Indol ab.<sup>[9]</sup> Die Struktur des Indolizidins (**3**) ist in Abbildung 2.1 dargestellt und bildet den Grundkörper zahlreicher Alkaloide, die aus Pflanzen, Tieren, Pilzen und Mikroorganismen isoliert wurden. Die Diskussion über diese Alkaloidklasse beschränkt sich in der Regel auf „einfache Indolizidinalkaloide“, bei denen das Indolizidin als isolierter Grundkörper vorliegt. Verbindungen, in denen der Bicyclus Teil eines höher kondensierten Ringsystems ist, wie beispielsweise das Vincaalkaloid Vinblastin oder das Indolalkaloid Strychnin, werden dieser Stoffklasse üblicherweise nicht zugeordnet.<sup>[10–13]</sup>



**Abbildung 2.1:** Struktur des Indolizidin-Grundkörpers und ausgewählter Indolizidinalkaloide.

Ein bekanntes Indolizidinalkaloid ist Swainsonin (**4**), das in verschiedenen Pflanzenarten vorkommt und erstmals aus dem Pilz *Rhizoctonia leguminicola* isoliert wurde.<sup>[14]</sup> In Weidevieh ruft diese Verbindung die neurologische Erkrankung *Locoismus* hervor, wobei es durch reversible Hemmung von Mannosidasen zur Akkumulation mannosereicher Oligosaccharide im Lysosom kommt.<sup>[15]</sup> Dies kann chronische neurologische Schäden zur Folge haben, wodurch unter anderem drastischer Gewichtsverlust, Depression,

reduzierte Fruchtbarkeit und Geburtsdefekte bei den betroffenen Tieren hervorgerufen werden. Swainsonin zeigt eine Hemmung des Tumorwachstums sowie der Metastasenbildung, weswegen es als potentiell Medikament gegen Krebs in der Diskussion steht.<sup>[16]</sup> Weitere Vertreter dieser Stoffklasse sind das Mykotoxin Slaframin (**6**) sowie das antivirale Castanospermin (**5**), ein Glucosidase-Inhibitor, welcher in Form seines 6-*O*-Butanylesters als *Celgosivir* für die Behandlung von Hepatitis C dient.<sup>[17–19]</sup>

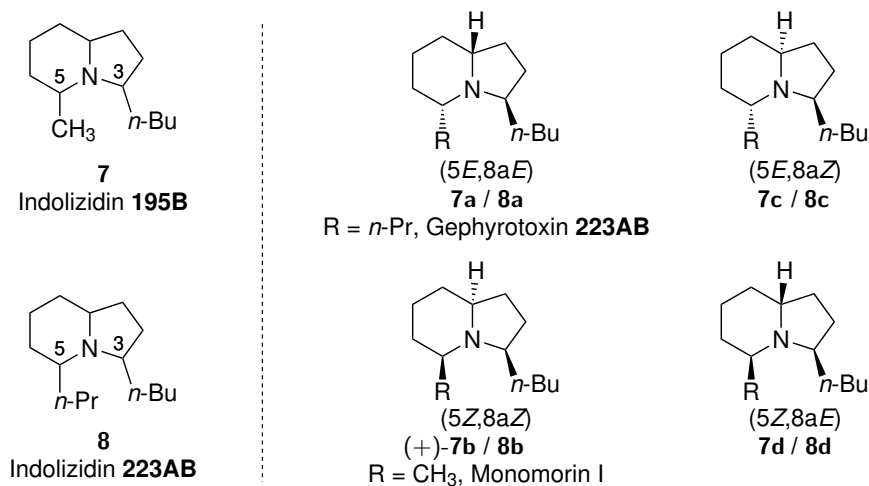
### 3,5-Disubstituierte Indolizidinalkaloide

Eine Untergruppe der Indolizidinalkaloide stellen die 3,5-disubstituierten Indolizidinalkaloide dar, deren Vertreter Alkylgruppen an den Kohlenstoffatomen C-3 und C-5 tragen. Diese sind in vielen Fällen vollständig gesättigt, kommen allerdings auch teilweise ungesättigt oder als Hydroxyalkyl-Ketten vor.<sup>[20,21]</sup> Diese Stoffklasse wurde erstmals in Baumsteigerfröschen entdeckt und kann aus deren Hautsekret isoliert werden, welches ihnen als Schutz vor Fressfeinden dient.<sup>[22,23]</sup> Ebenso wie andere Amphibienarten nehmen Baumsteigerfrösche diese Alkaloide nach der *Dietary Hypothesis* über die Nahrung auf. Die Biosynthese der 3,5-disubstituierten Indolizidine findet also in den Beuteorganismen statt, wobei es sich um Gliederfüßer wie Ameisen, Termiten oder Milben handelt, die diese Verbindungen als Toxine oder Pheromone einsetzen.<sup>[24–26]</sup>

Wie bei vielen einfachen Alkaloiden gängig, richtet sich die Nomenklatur der 3,5-disubstituierten Indolizidine nach dem Grundkörper und der Masse der jeweiligen Verbindung. So wird beispielsweise Verbindung **7**, die eine Masse von 195 u besitzt, als Indolizidin **195B** bezeichnet (Abbildung 2.2), wobei der Buchstabe B als Abgrenzung zu anderen Alkaloiden mit gleicher Masse dient. Die 3,5-disubstituierten Indolizidine besitzen drei Stereozentren an C-3, C-5 und C-8a, sodass theoretisch acht Enantiomere und somit vier Diastereomere für jedes Substitutionsmuster denkbar sind. Die absolute Konfiguration ist für viele dieser Verbindungen nicht geklärt und die relative Konfiguration wird üblicherweise durch den Bezug der Zentren C-5 und C-8a zum Zentrum C-3 angegeben. Es ergeben sich demnach die vier Diastereomere (*5E,8aE*), (*5Z,8aZ*), (*5E,8aZ*) und (*5Z,8aE*).<sup>1</sup> Die meisten Naturstoffe dieser Klasse kommen als 5,8a-*cis*-Isomere, d.h. als (*5E,8aE*)- bzw. (*5Z,8aZ*)-Indolizidine vor, einzig für die Indolizidine **195B** (**7**) und **223AB** (**8**) wurden alle vier möglichen Diastereomere als natürlich vorkommende Alkaloide nachgewiesen.<sup>[20]</sup> Über die biologische Aktivität der 3,5-disubstituierten Indolizidine ist relativ wenig bekannt, einige dieser Verbindungen zeigen jedoch eine nichtkompetitive Inhibierung nicotinischer Acetylcholinrezeptoren.<sup>[27–29]</sup>

Das wohl prominenteste der 3,5-disubstituierten Indolizidine ist Monomorin I (**7b**), das (*5Z,8aZ*)-Isomer des Indolizidin **195B**, das in der Natur als (+)-Enantiomer vorkommt

<sup>1</sup>In der Literatur der 3,5-disubstituierten Indolizidinalkaloide findet sich häufig die Bezeichnung (*5E,9E*)- usw., da dem Kohlenstoffatom am Brückenkopf hier die Nummer 9 zugewiesen wird. In dieser Arbeit wird jedoch die IUPAC-konforme Atomnummer *8a* verwendet.

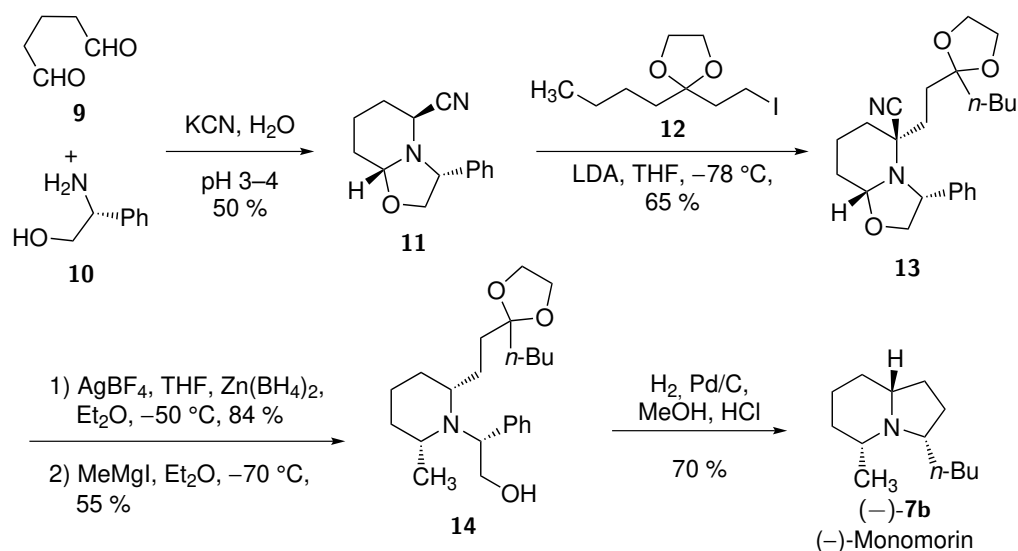


**Abbildung 2.2:** Struktur der natürlich vorkommenden Diastereomere der Indolizidin-Alkaloide **195B** und **223AB**.

(Abbildung 2.2). Die Verbindung ist Bestandteil des Spurpheromons der Pharaoameise (*Monomorium pharaonis*) und wurde später auch in den Hautsekreten mehrerer Amphibien nachgewiesen.<sup>[23,30]</sup> Monomorin I, und etwas seltener dessen Isomere, ist in dieser Stoffklasse das beliebteste Ziel für die Totalsynthese. Unter den Synthesen der anderen 3,5-disubstituierten Indolizidine finden sich auch zahlreiche Arbeiten zur Herstellung der Isomere des Indolizidin **223AB**, wobei das (5*E*,8*aE*)-Isomer Gephyrotoxin **223AB** (**8a**, Abbildung 2.2), bei dem die absolute Konfiguration des Naturstoffs unbekannt ist, das häufigste Ziel darstellt.<sup>[13]</sup>

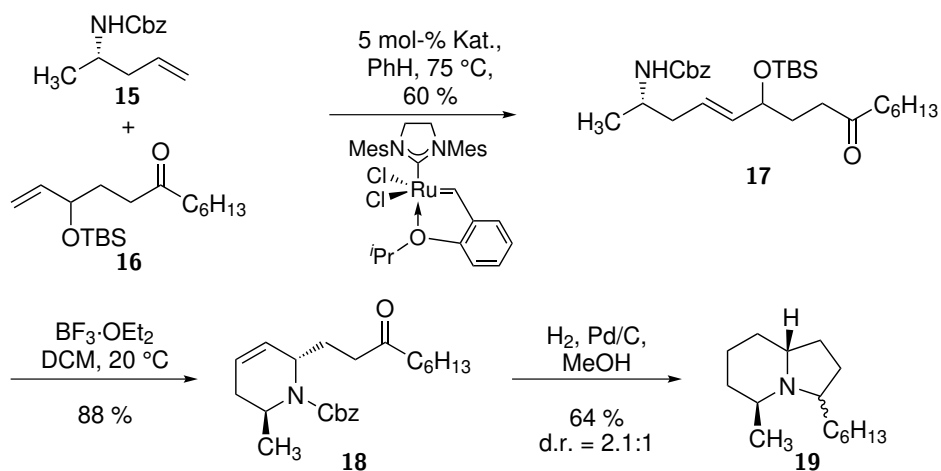
### Synthese von 3,5-disubstituierten Indolizidinalkaloiden

Neben zahlreichen racemischen Synthesen 3,5-disubstituierter Indolizidine konnten diverse enantioselektive Methoden entwickelt werden.<sup>[31–35]</sup> Oft werden bei der Herstellung ähnliche Strategien verfolgt, wobei die Bildung des Indolizidins meist durch intramolekulare N/C-3- bzw. N/C-5-Bindungsbildung aus einem zuvor aufgebauten Piperidin oder Pyrrolidin erfolgt. Häufig findet die Kondensation zum Aufbau des zweiten Ringes durch reduktive Aminierung oder intramolekulare S<sub>N</sub>-Reaktion statt.<sup>[12,13]</sup> Nachdem racemisches Monomorin I erstmals von Sonnet und Oliver hergestellt wurde, gelang Royer *et al.* einige Jahre später die erste asymmetrische Synthese, wobei das levorotatorische (–)-Monomorin erhalten wurde (Schema 2.1).<sup>[36–38]</sup> Hierdurch konnte die absolute Konfiguration des dextrorotatorischen Naturstoffs als 3*R*,5*S*,8*aS* bestimmt werden. Die Synthese verlief über das chirale Oxazolidin **11**, welches durch Kondensation von Glutaraldehyd (**9**) und dem chiralen Benzylamin **10** erhalten wurde. Durch Deprotonierung und Alkylierung des Aminonitrils, gefolgt von Decyanierung und schließlich Methylierung des Halbaminals, wurde das 2,6-*cis*-disubstituierte Piperidin **14** erhalten. Durch abschließende Reduktion wurde (–)-**7b** unter Abspaltung des benzyliischen N-Auxiliars sowie intramolekularer reduktiver Aminierung erhalten.



**Schema 2.1:** Asymmetrische Synthese des (-)-Monomorin I nach Royer *et al.*

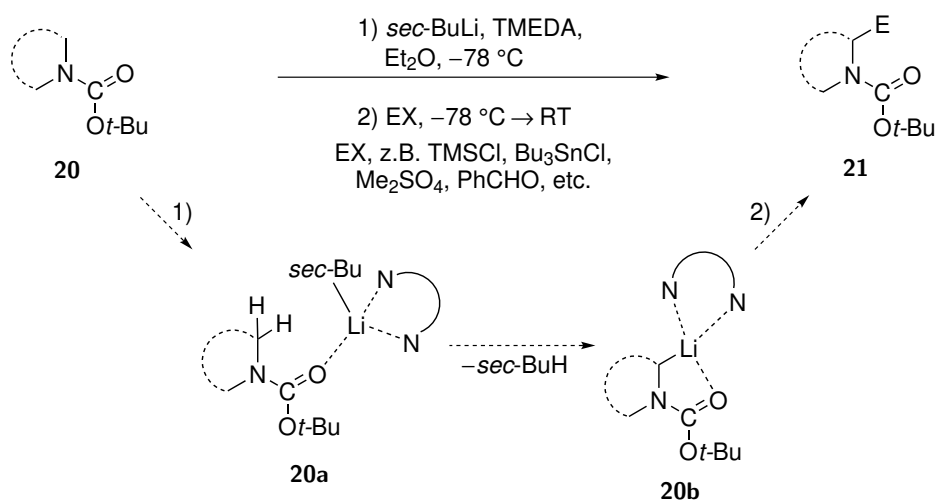
Die meisten der bekannten Synthesen dieser Stoffklasse liefern die in der Natur häufiger auftretende 5,8a-*cis*-Konfiguration und nur wenige erlauben den gezielten Aufbau des entsprechenden *trans*-Substitutionsmusters.<sup>[39–42]</sup> Eine elegante Synthese, die dieses ermöglicht, wurde von der Gruppe um Blechert entwickelt.<sup>[43]</sup> Gemäß Schema 2.2 wurde hierbei zunächst Verbindung **17** durch Kreuzmetathese des chiralen Homoallylamins **15** mit dem TBS-geschützten Allylalkohol **16** hergestellt. Letzterer wurde in fünf Stufen ausgehend von  $\gamma$ -Butyrolacton erhalten. Die Behandlung von **17** mit Bortrifluorid-Etherat führte zum intramolekularen Ringschluss unter Bildung des 2,6-*trans*-Piperidins **18**. Bei der anschließenden Reduktion mit Palladium und Wasserstoff kam es nach hydrogenolytischer Spaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe *in situ* zur Cyclisierung durch intramolekulare reduktive Aminierung sowie zur Reduktion der Doppelbindung im Piperidinring. Auf diese Weise wurde das Indolizidin **19** in einem Diastereomerenverhältnis von 2.1:1 zugunsten des (5*Z*,8a*E*)-Isomers erhalten.



**Schema 2.2:** Darstellung des (5*Z*,8a*E*)-Indolizidins **223R 19** nach Blechert.

## 2.1.2 $\alpha$ -Lithiierung gesättigter cyclischer Amine

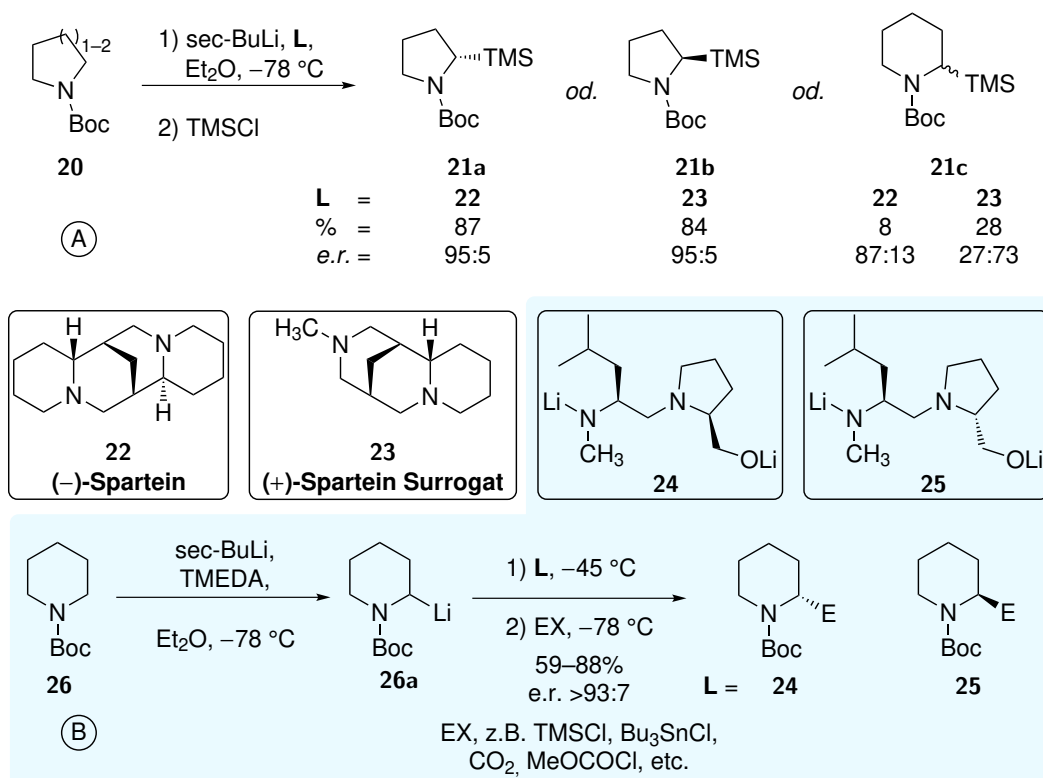
Die Untersuchungen zur Alkylolithium/Diamin-gesteuerten Funktionalisierung in  $\alpha$ -Position zu Heteroatomen wurden maßgeblich von den Gruppen um Peter Beak und Dieter Hoppe im späten 20. Jahrhundert geprägt.<sup>[44–46]</sup> Die hierauf basierende Funktionalisierung gesättigter cyclischer Amine verläuft nach dem heute gängigen Protokoll unter Verwendung von *sec*-Butyllithium und TMEDA bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Dieses wurde von Beak entwickelt und erstmals unter Verwendung der gut verfügbaren und leicht spaltbaren *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc)-Schutzgruppe am Aminstickstoff durchgeführt (Schema 2.3).<sup>[47,48]</sup> Auf diese Weise können verschiedene cyclische Amine (**20**), wie Piperidine, Pyrrolidine, Piperazine, Indoline uvm., regioselektiv zum 2-substituierten Carbamat **21** umgesetzt werden. Die Reaktion erlaubt den Einsatz diverser Elektrophile, wie beispielsweise Chlortrimethylsilan, Tributylzinnchlorid, Dimethylsulfat oder Carbonylverbindungen.<sup>[49]</sup> Die Boc-Schutzgruppe übt hierbei einen stabilisierenden Effekt aus, der einer Koordination der Carbonylgruppe an dem Lithiumatom des Butyllithiums zugeschrieben wird, welches zusätzliche Stabilisierung durch das eingesetzte Diamin erfährt (**20a**). Erst nach Ausbildung dieses Komplexes kommt es zur Deprotonierung in  $\alpha$ -Position des Stickstoffs, wobei das Lithiumorganyl **20b** erhalten wird.<sup>[50]</sup>



**Schema 2.3:** Allgemeines Protokoll und Mechanismus der Alkylolithium/Diamin-gesteuerten  $\alpha$ -Funktionalisierung gesättigter cyclischer Amine.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche Studien zur  $\alpha$ -Lithiierung gesättigter cyclischer Amine durchgeführt. Insbesondere die Entwicklung asymmetrischer Varianten dieser Reaktionen ist bis heute von großem Interesse.<sup>[46,51]</sup> Diese können durch Wechsel von TMEDA zu chiralen Diaminen erreicht werden, wodurch eine Asymmetrie im Komplex **20a** und somit eine Bevorzugung für eines der im Substrat äquivalenten Protonen erreicht wird. Dies wurde für die Reaktion am fünfgliedrigen *N*-Boc-pyrrolidin bereits Anfang der 1990er Jahre durch Einsatz des chiralen Alkaloids (–)-Sparteine (**22**) bzw. des semisynthetischen (+)-Sparteine-Surrogats **23** in hohen Ausbeuten und

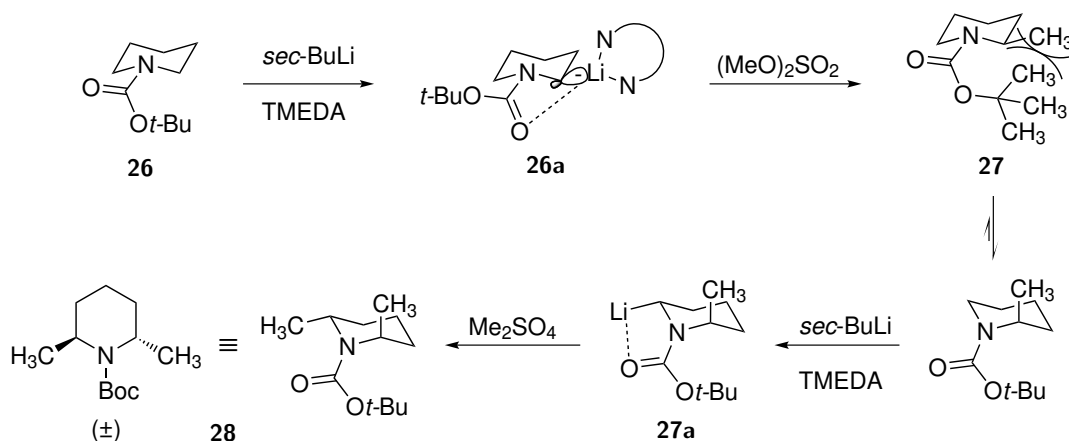
Enantioselektivitäten erreicht (Schema 2.4 A).<sup>[52,53]</sup> Neben der hier dargestellten Reaktion mit Chlortrimethylsilan erlaubt diese Reaktion den Einsatz unterschiedlicher Elektrophile. Eine Übertragung dieser Strategie auf das höhere Homologe Piperidin lieferte jedoch keine vergleichbaren Ergebnisse, was auf eine durch DFT-Kalkulationen ermittelte höhere Aktivierungsbarriere für die Deprotonierung im Piperidin-System zurückgeführt wird.<sup>[54,55]</sup> Es wurden diverse chirale Amine für die Reaktion an Piperidin untersucht, meist jedoch mit ernüchternden Ergebnissen.<sup>[56]</sup>



**Schema 2.4:** A: Direkte asymmetrische Lithierung von Pyrrolidinen und Piperidinen unter Verwendung chiraler Diamine. B: Dynamische Racematspaltung von lithiiertem Piperidin.

Wie oben erwähnt, ist die Deprotonierung des Piperidins beim Wechsel von TMEDA zu den sterisch anspruchsvolleren chiralen Diaminen kinetisch gehemmt. Inspiriert von Arbeiten der Gruppe um Coldham entwickelten Beng und Gawley ein Protokoll zur dynamischen Racematspaltung des zuvor lithiierten Piperidins.<sup>[57-59]</sup> Gemäß Schema 2.4 B wurde hierzu zunächst nach dem allgemeinen Versuchsprotokoll *N*-Boc-Piperidin (**26**) in Anwesenheit von TMEDA racemisch deprotoniert. Das so erhaltene Carbanion **26a** wurde anschließend mit einem der chiralen Amine **24** oder **25** sowie dem Elektrophil versetzt. Die erhöhte Reaktivität des chiralen gegenüber des racemischen TMEDA-Komplexes führt zur enantioselektiven Reaktion mit dem Elektrophil, wobei die jeweils bevorzugt erhaltene Konfiguration von der des chiralen Diamins abhängt. Auf diese Weise wurden verschiedene Elektrophile eingesetzt und die jeweiligen Produkte in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten.

Im Gegensatz zu den Einschränkungen bei der asymmetrischen Reaktion wurde bei der Darstellung 2,6-disubstituierter Piperidine durch  $\alpha$ -Lithiierung schon früh eine hohe Regio- und Diastereoselektivität zugunsten des *trans*-Isomers beobachtet.<sup>[45]</sup> Diese Selektivität kann durch den in Schema 2.5 gezeigten Reaktionsverlauf erklärt werden. Die Deprotonierung von *N*-Boc-piperidin (**26**) findet ausschließlich in äquatorialer Position (**26a**) statt, da in diesem Fall eine elektrostatische Abstoßung des Carbanions mit dem Carbamat- $\pi$ -System, einschließlich des Elektronenpaares am Stickstoffatom, vermieden wird, die bei einer axialen Lithiierung vorhanden wäre. Des Weiteren kommt es zu einer stabilisierenden Komplexierung des Lithium-Diamin-Komplexes durch den Carbonylsauerstoff (*vide supra*). Die nach der Substitution mit dem Elektrophil signifikante pseudo-Allylspannung zur *tert*-Butylgruppe wird durch Inversion der Konformation umgangen, sodass der 2-Substituent in **27** eine axiale Position einnimmt. Erneute Lithiierung findet analog in äquatorialer Position statt, wobei die Deprotonierung in der sterisch besser zugänglichen 6-Position erfolgt (**27a**). Bei anschließender Reaktion mit einem Elektrophil wird also das axial/äquatoriale-Produkt erhalten, womit sich für das Produkt in jedem Fall ein 2,6-*trans*-Substitutionsmuster ergibt.

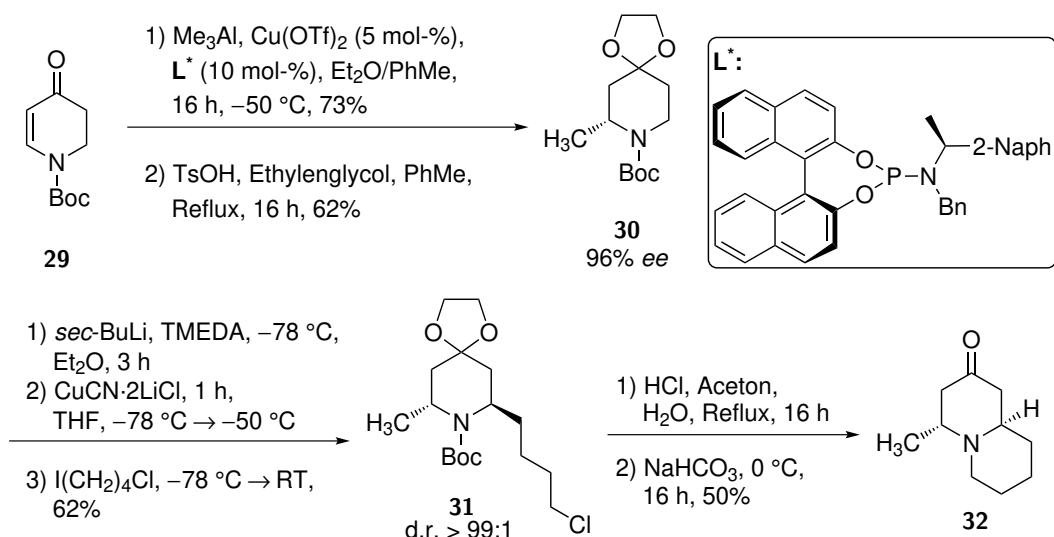


**Schema 2.5:** Diastereoselektive *trans*-Disubstitution an Piperidin am Beispiel zweier aufeinanderfolgender  $\alpha$ -Methylierungsschritte.

Eine Erweiterung des  $\alpha$ -Lithiierungs-Protokolls, die den Einsatz sonst ungeeigneter Elektrophile erlaubt, kann durch Transmetallierung des Lithiumorganyls auf Übergangsmetalle erreicht werden. Durch Zugabe von Zinksalzen kann beispielsweise eine Reaktion mit Arylhalogeniden im Sinne einer Negishi-Kupplung erreicht werden.<sup>[60]</sup> Die Gruppe um Dieter entwickelte eine Methode zur Transmetallierung auf Kupfer, bei der durch Zugabe von Kupfer(I)-iodid bzw. eines Kupfer(I)-cyanid/Di(lithiumchlorid)-Komplexes im Anschluss an den Lithiierungsschritt das entsprechende Cuprat gebildet wird. Dies ermöglicht die Reaktion mit Vinyl-, Allyl- und Propargylhalogeniden sowie die Michael-Addition an  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Ketone.<sup>[61–63]</sup>

Die Transmetallierung auf Kupfer(I) wurde von Minnaard und Feringa erfolgreich zur Alkylierung eines Piperidins mit 1-Chlor-4-iodbutan im Zuge der Totalsynthese

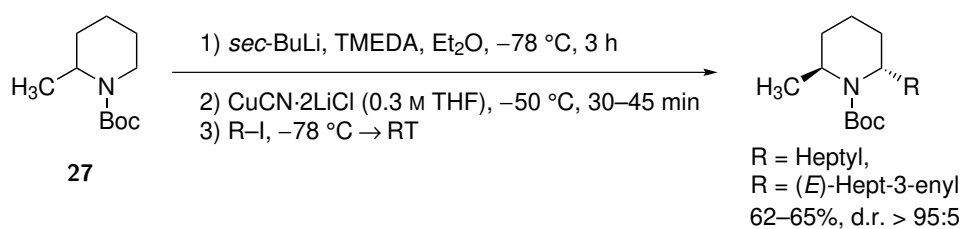
von (+)-Myrtin eingesetzt (Schema 2.6). Hierbei wurde zunächst durch asymmetrische Methylierung des Enaminons **29** mit anschließender Blockierung des Ketons das 2-substituierte Piperidin **30** erhalten. Dieses wurde durch eine *trans*-selektive Lithiierungs/Transmetallierungs/Alkylierungs-Sequenz zum 2,6-disubstituierten Piperidin **31** umgesetzt, woraus durch Deblockierung und Cyclisierung (+)-Myrtin (**32**) erhalten wurde.



**Schema 2.6:** Totalsynthese von (+)-Myrtin nach Pizzuti durch diastereoselektive  $\alpha$ -Alkylierung an Piperidin.

### 2.1.3 Eigene Vorarbeiten

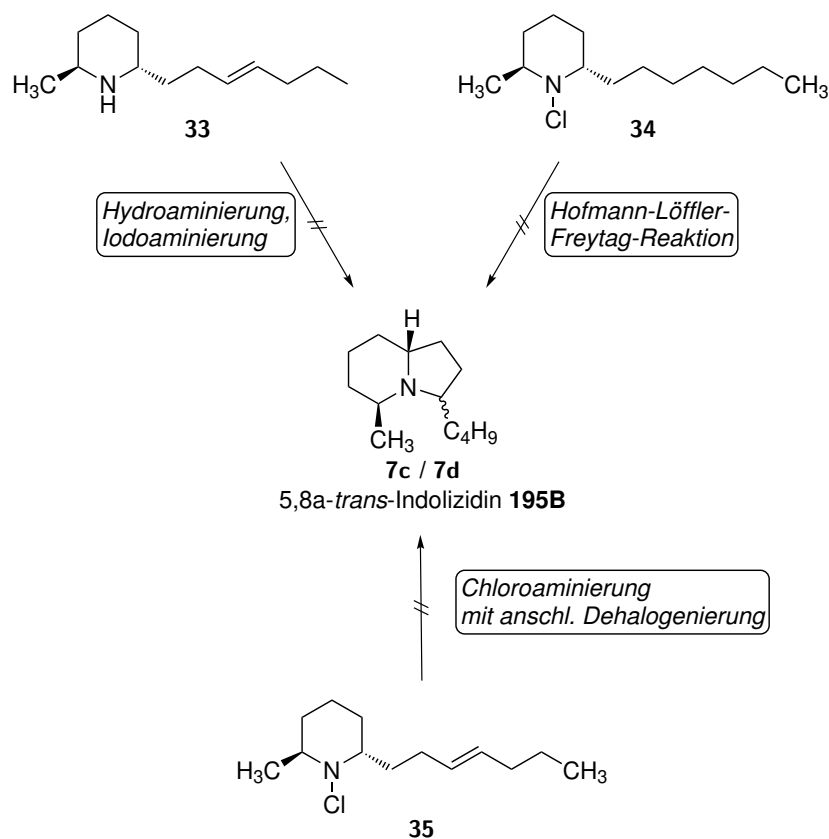
Im Rahmen der dieser Promotion vorangegangenen Diplomarbeit sollte eine Methode zur Synthese von 3,5-disubstituierten Indolizidinen über Funktionalisierung durch  $\alpha$ -Lithiierung mit anschließender intramolekularer Cyclisierung entwickelt werden.<sup>[64]</sup> Hierzu wurde die im vorangegangenen Abschnitt erläuterte Strategie zur Substitution an Boc-geschützten Piperidinen über Transmetallierung erfolgreich für die Synthese von 2-Alkyl-6-methylpiperidinen eingesetzt (Schema 2.7). Diese wurden in für diesen Reaktionstyp üblichen moderaten Ausbeuten von 62–65% bei sehr hoher Diastereoselektivität zugunsten des *trans*-Isomers erhalten.



**Schema 2.7:** Eigene Vorarbeiten zur *trans*-selektiven Darstellung von 2,6-disubstituierten  $\alpha$ -Alkyl- und  $\alpha$ -Alkenylpiperidinen.



Wie in Schema 2.8 skizziert, scheiterte jedoch jeder Versuch zur Cyclisierung dieser Verbindungen. Nach Deblockierung des geschützten Piperidins wurden mehrere Versuche zur intramolekularen Hydro- oder Iodaminierung ausgehend von **33** bzw. Chloraminierung ausgehend von **35** durchgeführt. Hierbei wurden ionische sowie radikalische Reaktionsbedingungen getestet. In allen Reaktionen konnte jedoch kein bzw. ein nur sehr geringer Umsatz des Piperidins beobachtet werden. Das gewünschte Indolizidin konnte in keinem der Fälle erfolgreich isoliert werden. Selbst unter Anwendung literaturbeschriebener Protokolle für die Cyclisierung der entsprechenden *cis*-Isomere konnte kein erfolgreicher Reaktionsverlauf erreicht werden. Gleiches gilt für die Versuche zur Cyclisierung an der gesättigten Verbindung **34**, bei der es vorwiegend zur Reduktion der N-Cl-Bindung zum sekundären Amin bei photochemischer Reaktionsführung kam. Beim Versuch der thermischen Reaktion wurde die Bildung zahlreicher Oxidationsprodukte durch massenspektrometrische Analyse vermutet, diese konnten jedoch nicht isoliert werden.



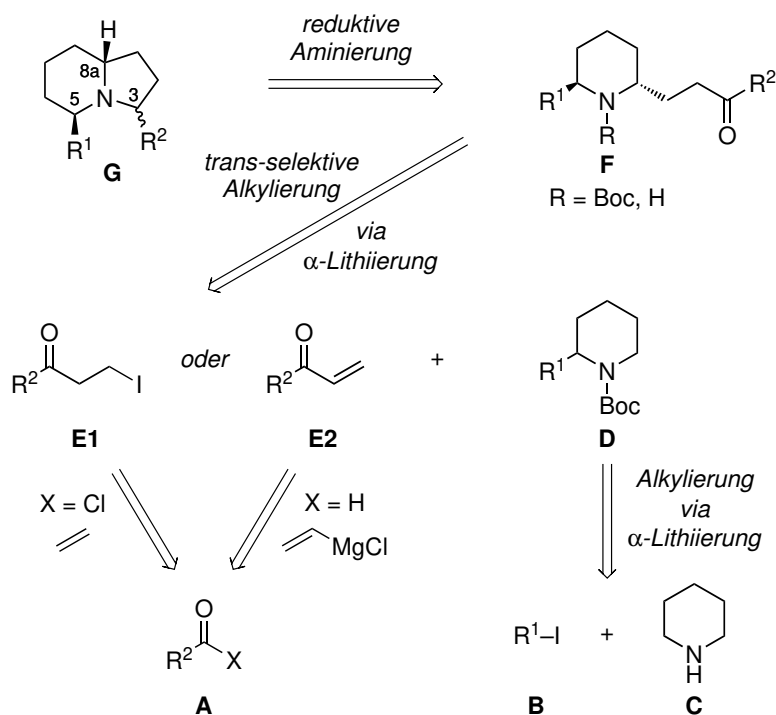
**Schema 2.8:** Eigene Vorarbeiten zur versuchten Synthese 3,5-disubstituierter Indolizidine durch intramolekulare Cyclisierung an Alkyl- und Alkenylsubstituenten.



## 2.2 Motivation und Zielsetzung

Aufbauend auf den in Abschnitt 2.1.3 geschilderten eigenen Vorarbeiten sollte eine Methode zur modularen Synthese 5,8a-*trans*-3,5-disubstituierter Indolizidinalkaloide **G** entwickelt werden, bei der eine beliebige Variabilität der Reste an C-3 und C-5 möglich ist. Da die intramolekulare Addition an Alkenyl- bzw. Alkylsubstituenten in allen Fällen misslang, sollte zu einer alternativen Strategie durch Cyclisierung über intramolekulare reduktive Aminierung gemäß Schema 2.9 übergegangen werden. Diese sollte ausgehend von den entsprechenden 2,6-disubstituierten  $\alpha$ -(3-Oxoalkyl)-piperidinen **F** erfolgen. Letztere können durch Alkylierung an 2-substituiertem Boc-geschütztem Piperidin **D**, analog zu den in Abschnitt 2.1.2 beschriebenen Synthesen, *via*  $\alpha$ -Lithiierung hergestellt werden. Durch die bei dieser Reaktion üblicherweise beobachtete Diastereoselektivität sollte die gewünschte *trans*-Konfiguration erhalten werden. Der einfach alkylierte Baustein **D** sollte ebenfalls durch Lithiierung ausgehend von Piperidin (**C**) und einhergehender Alkylierung mit dem Iodalkan **B** hergestellt werden.

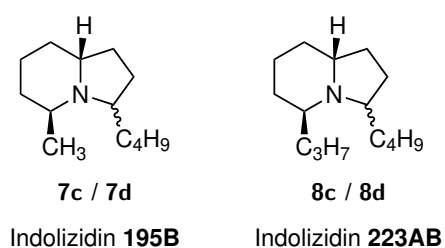
Die Synthese der Verbindungen **F** könnte entweder analog durch Substitution von **D** mit einem 3-Oxoalkyliodid **E1** oder durch Michael-Addition an ein entsprechendes Enon **E2** erfolgen. Beide Bausteine lassen sich in wenigen Stufen aus einfachen Carbonylvorläufern **A** durch Etheninsertion bzw. Addition von Vinylmagnesiumbromid erhalten.



**Schema 2.9:** Retrosynthetische Analyse von 5,8a-*trans*-3,5-Dialkylindolizidinen **G** ausgehend von Piperidin **C**.

Die beabsichtigte Modularität der Synthese wäre über die hier vorgeschlagene Sequenz durch gezielte Wahl der Bausteine **A** und **B** gegeben. Die spätere Substitution der Reste  $R^1$  und  $R^2$  am Indolizidin hinge hierbei lediglich von der Natur des ursprünglich eingesetzten Carbonyl- ( $R^2$  an C-3) bzw. Iodalkanbausteins ( $R^1$  an C-5) ab.

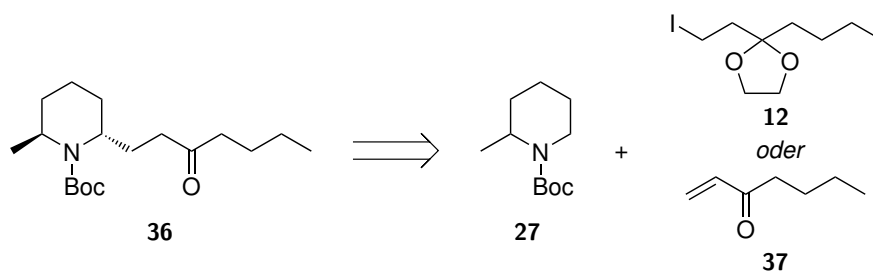
Zur Entwicklung dieser Synthese sollten zunächst geeignete Bedingungen für den zweiten Alkylierungsschritt sowie für die Cyclisierung durch reduktive Aminierung gefunden und optimiert werden. Anschließend sollten diese für die Totalsynthese der beiden Naturstoffe Indolizidin **195B** und **223AB** angewendet werden, von denen beide C-3-Epimere der 5,8a-*trans*-konfigurierten Alkaloide bekannt sind.



**Abbildung 2.3:** Struktur der Zielverbindungen Indolizidin **195B** und **223AB**.

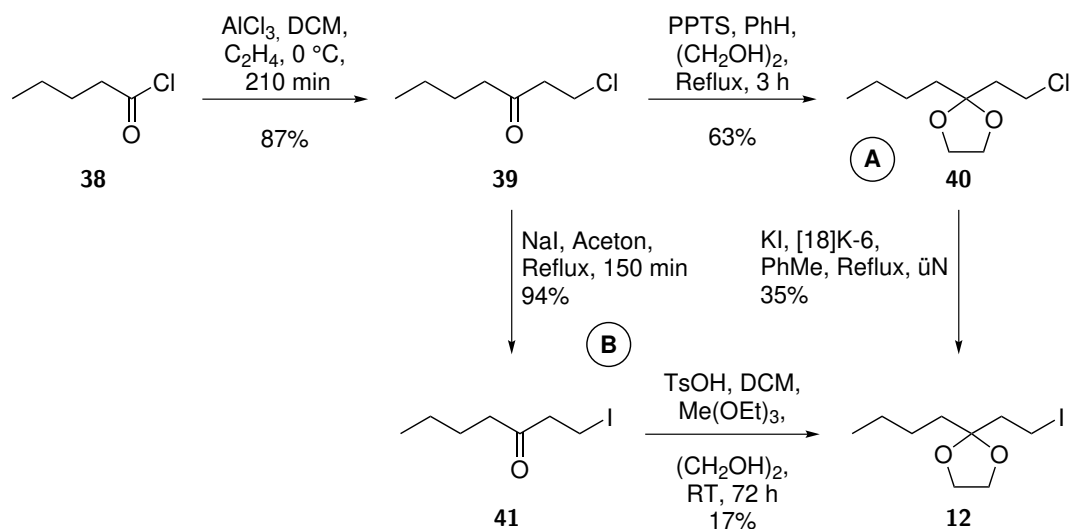
## 2.3 Ergebnisse und Diskussion

Die geplante Synthese des für die intramolekulare reduktive Aminierung benötigten (3-Oxoalkyl)-Piperidins **36** sollte gemäß Schema 2.10 durch *trans*-selektive Lithierungsreaktion erfolgen. Diese sollte durch Substitution an einem entsprechenden Alkyljodid (**12**) mit zuvor deprotoniertem Piperidin, bzw. Michael-Addition von letzterem an ein geeignetes Alk-1-en-3-on (**37**) erreicht werden. Auf Grundlage der eigenen Vorarbeiten und in Anlehnung an die Arbeit von Royer *et al.* wurde zunächst erstgenannte Variante untersucht.<sup>[38]</sup> Dies erfolgte exemplarisch durch Reaktion von bereits einfach substituiertem *N*-Boc-2-methylpiperidin (**27**), um die gewünschte Diastereoselektivität der Reaktion ermitteln zu können. Da ein Gelingen der Substitution in Gegenwart der freien Keto-Gruppe als unwahrscheinlich erachtet wurde, sollte als Alkylkomponente 2-Butyl-2-(2-iodethyl)-1,3-dioxolan (**12**) eingesetzt werden.



**Schema 2.10:** Alkylierung mit blockiertem 1-Iodheptan-3-on als erster Schlüsselschritt der Indolizidinsynthese.

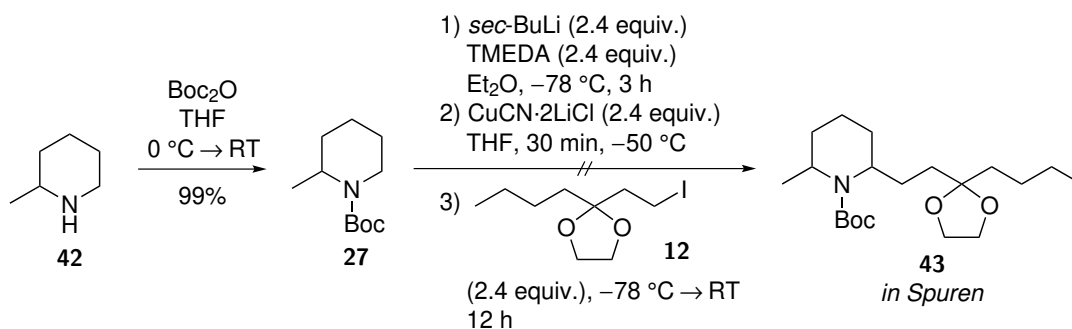
Die Synthese des Alkyljodids erfolgte gemäß Royer *et al.* ausgehend von Valeroylchlorid (**38**) in drei Stufen (Schema 2.11, A). Letzteres wurde hierzu zunächst durch Lewis-Säure-katalysierte Ethyleninsertion in einer Ausbeute von 87% zu 1-Chlorheptan-3-on (**39**) überführt, welches anschließend in moderater Ausbeute mit Ethylenglykol unter PPTS-Katalyse als entsprechendes Ketal **40** geschützt wurde. Abschließender Kronenether-vermittelter Halogenaustausch mit Kaliumiodid lieferte das als Ketal geschützte Iodalkan **12** in einer Ausbeute von 35%. Aufgrund dieser niedrigen Ausbeute wurde eine alternative Route untersucht, bei der ausgehend von 1-Chlorheptan-3-on (**39**) zunächst der Halogenaustausch durch Finkelstein-Reaktion mit Natriumiodid vorgenommen wurde (Schema 2.11, B). Hierbei wurde 1-Iodheptan-3-on (**39**) in 94% Ausbeute erhalten. Die anschließende Ketalbildung lieferte jedoch ebenfalls nur niedrige Ausbeuten des gewünschten Produkts **12**, welches unter Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure mit Triethylorthoformiat als wasserentziehender Substanz in 17% erhalten werden konnte. Trotz dieser unbefriedigenden Ergebnisse wurde die Sequenz aufgrund der im Folgenden geschilderten, nicht erfolgreichen Versuche zur Alkylierung nicht weiter optimiert.



**Schema 2.11:** Synthese von 2-Butyl-2-(2-iodoethyl)-1,3-dioxolan **12**. (A): nach Royer *et al.* (B) alternative Route.

Analog zu den in Abschnitt 2.1.3 beschriebenen Ergebnissen sollte N-geschütztes 2-Methylpiperidin **27** durch eine Lithierungs-/Transmetallierungs/Alkylierungs-Sequenz mit dem Iodalkan **12** zum Ketal-geschützten Dialkylpiperidin **43** umgesetzt werden. Hierzu wurde gemäß Schema 2.12 zunächst kommerziell erhältliches 2-Methylpiperidin (**42**) durch Reaktion mit Di-*tert*-butyldicarbonat geschützt und anschließend durch selektive  $\alpha$ -Deprotonierung mit *sec*-Butyllithium bei  $-78^\circ\text{C}$  in Anwesenheit von TMEDA der Lithium-TMEDA-Komplex gebildet. Durch Zugabe eines Kupfercyanid-Dilithiumchlorid-Komplexes bei leicht erhöhter Temperatur wurde eine Transmetallierung auf das weichere Kupfer erreicht, wodurch die beabsichtigte Substitution am Alkylidiodid ermöglicht werden sollte. Im Gegensatz zu den zuvor erfolgreich durchgeführten Reaktionen unter Verwendung von Alkyl- und Alkenyliodiden konnte bei Verwendung der geschützten Carbonylverbindung jedoch kein sauberer Umsatz zum 2,6-disubstituierten Piperidin **43** beobachtet werden. Per LC-MS ließ sich zwar eine Masse ermitteln, welche der des gewünschten Produkts entsprach, allerdings konnte die zugehörige Verbindung nur in Spuren und auch nach wiederholter säulenchromatographischer Reinigung nur in unzureichender Reinheit isoliert werden. Eine eindeutige Identifizierung der Verbindung mittels NMR-Spektroskopie war daher nicht möglich.

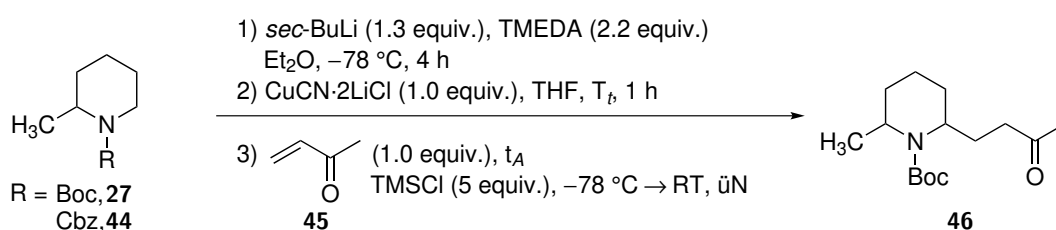
Aufgrund dieser unzufriedenstellenden Ergebnisse wurde zur alternativen Methode durch Michael-Addition übergegangen. Diese Untersuchungen sowie die darauf aufbauenden Synthesen wurden zum Teil von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.<sup>[65]</sup> Die Methode wurde in Anlehnung an die in Abschnitt 2.1.2 erwähnten Arbeiten zunächst modellhaft durch Reaktion von *N*-Boc-2-methylpiperidin mit kommerziell erhältlichem Methylvinylketon entwickelt.<sup>[62]</sup> Hierbei wurde durch Variation der Temperatur und Reaktionszeit insbesondere die Selektivität zugunsten des gewünschten *trans*-Isomers untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.1 zusammenge-



**Schema 2.12:** Versuch zur Alkylierung von *N*-Boc-2-methylpiperidin mit 2-Butyl-2-(2-iodoethyl)-1,3-dioxolan **12**.

fasst. Analog zu den Arbeiten der Gruppe um Dieter für *N*-Boc-piperidin wurde durch Deprotonierung bei  $-78\text{ °C}$  und anschließende Transmetallierung bei leicht erhöhter Temperatur von  $-50\text{ °C}$  zunächst die Kupferalkylspezies erzeugt. Diese wurde dann gemäß einer Michael-Addition an das Enon addiert und das hierbei gebildete Enolat durch gleichzeitige Zugabe von Chlortrimethylsilan als Silylenolether abgefangen. Letzterer wurde später durch Aufarbeitung mit TBAF gespalten, wobei *N*-Boc-2-methyl-6-(3-oxobutyl)piperidin (**46**) in Ausbeuten von 42–84% bei Diastereomerenverhältnissen von 3.3–6 : 1 zugunsten des *trans*-Isomers erhalten werden konnte (Eintrag 1).

**Tabelle 2.1:** Optimierung der Michael-Addition des Piperidins **27** an Methylvinylketon.



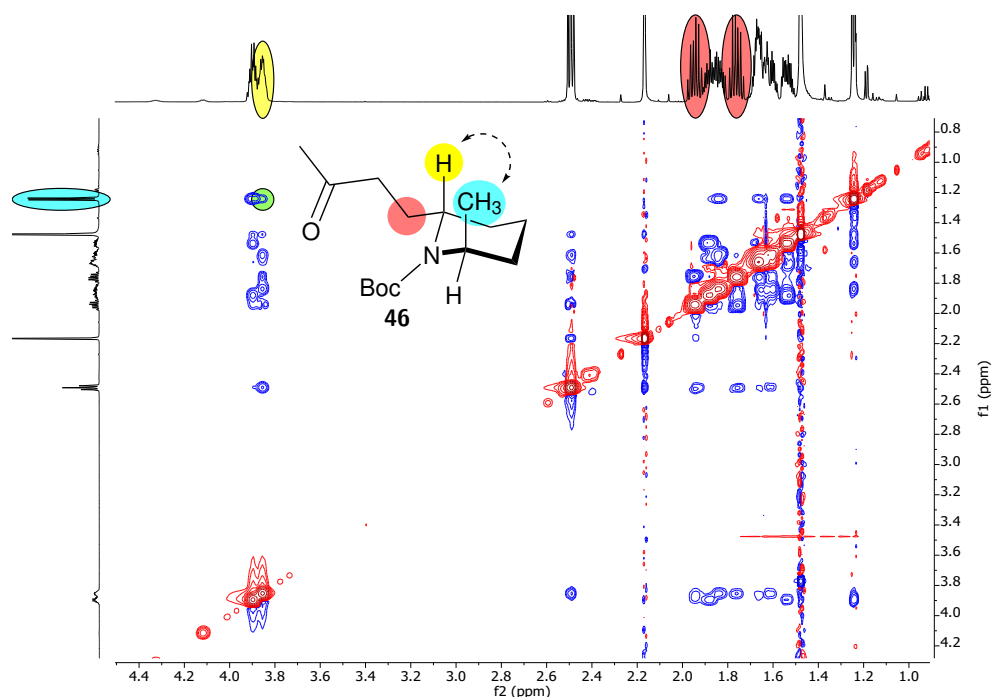
#	R	$T_t$	$t_A$	Ausbeute	d.r. ( <i>trans</i> : <i>cis</i> ) <sup>a)</sup>
1	Boc ( <b>27</b> )	$-50\text{ °C}$	–	42–84% <sup>b)</sup>	3.3–6 : 1
2	Boc ( <b>27</b> )	$-78\text{ °C}$	–	61% <sup>b)</sup>	>95 : 5
3	Boc ( <b>27</b> )	$-20\text{ °C}$	–	nicht bestimmt	2.7 : 1
4	Boc ( <b>27</b> )	$-50\text{ °C}$	30 min	39% <sup>a)</sup>	1 : 1.8
5 <sup>c)</sup>	Boc ( <b>27</b> )	–	–	kein Umsatz	–
6	Cbz ( <b>44</b> )	$-78\text{ °C}$	–	komplexes Gemisch	–

<sup>a)</sup>Durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt, <sup>b)</sup>Isolierte Ausbeute, <sup>c)</sup>Ohne Transmetallierung.

In ihren Arbeiten berichteten Dieter *et al.* von Problemen bei der Reproduzierbarkeit der Ausbeuten unter diesen Bedingungen, was in Übereinstimmung mit den hier beobachteten Schwankungen steht. Diese konnten vermieden werden, wenn die Transmetallierung ebenfalls bei niedrigerer Temperatur von  $-78\text{ °C}$  unter sorgfältiger Kontrolle der Reaktionsparameter durchgeführt wurde (Eintrag 2). Hierbei konnte Verbindung **46** in reproduzierbarer Ausbeute von 61% erhalten werden, wobei ausschließlich das 2,6-*trans*-Isomer durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachgewiesen wurde. Die erhöhte Dia-

stereoselektivität gegenüber den vorherigen Reaktionen lässt vermuten, dass der nach Transmetallierung gebildete Metallkomplex nur bei sehr niedriger Temperatur von  $-78^{\circ}\text{C}$  ausreichend konfigurationsstabil ist. Dies wurde durch weitere Erhöhung der Temperatur bei der Transmetallierung auf  $-20^{\circ}\text{C}$  noch deutlicher, wobei das Produkt neben signifikanten Eduktresten in einem Diastereomerenverhältnis von 2.7 : 1 erhalten wurde (Eintrag 3). Interessanterweise wechselte die Diastereoselektivität sogar zugunsten des *cis*-Isomers, wenn der Enolfänger TMSCl erst mit einer Verzögerung von 30 Minuten gegenüber des Enons zugegeben wurde (Eintrag 4). Um die Notwendigkeit des Transmetallierungsschrittes für diese Reaktion zu untersuchen, wurde in einem Testansatz auf diesen verzichtet und das Enon sowie TMSCl direkt nach Deprotonierung mit *sec*-Butyllithium zugegeben (Eintrag 5). Hierbei konnte jedoch erwartungsgemäß kein Umsatz des *N*-Boc-2-methylpiperidin beobachtet werden. Als alternative Strategie wurde die Reaktion gemäß Eintrag 2 mit zuvor Cbz-geschütztem 2-Methylpiperidin (**44**) getestet (Eintrag 6). Diese Schutzgruppe hätte den Vorteil, dass die nachfolgende hydrogenolytische Spaltung in Analogie zu Arbeiten der Gruppe um Blechert mit einer direkten reduktiven Aminierung zum Indolizidin einherginge.<sup>[43]</sup> Bei dieser Addition konnte jedoch lediglich ein komplexes Gemisch an Verbindungen erhalten werden. Ob eine Bevorzugung der Deprotonierung an der benzylichen Position oder eine unzureichende Stabilisierung des gebildeten Lithiumkomplexes seitens der Benzyloxycarbonylgruppe daran maßgebend war, wurde nicht näher untersucht.

Die relative Konfiguration des *trans*-Isomers konnte durch  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOE-Spektroskopie (Abbildung 2.4) bestätigt werden. Der hierbei beobachtete Kontakt zwischen den Pro-



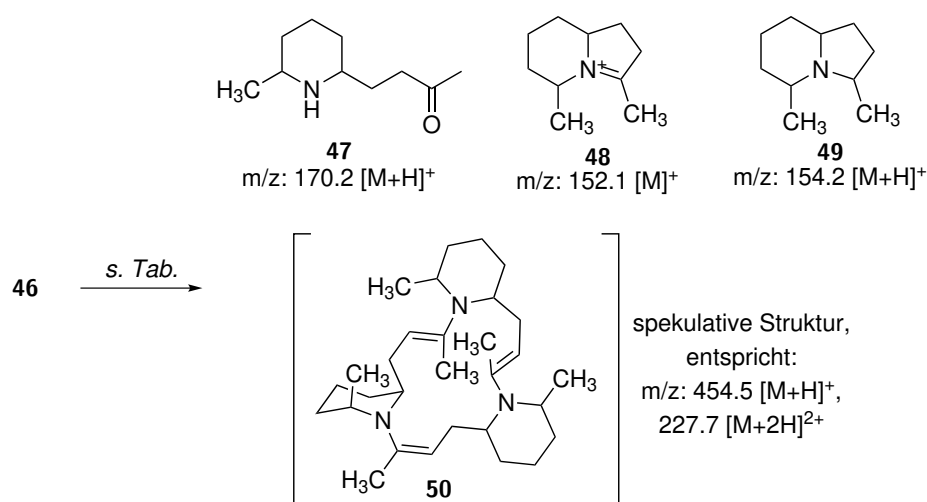
**Abbildung 2.4:** NOE-Spektrum von 2,6-*trans*-*N*-Boc-2-methyl-6-(3-oxobutyl)piperidin (**46**).



tonen der Methylgruppe an C-2 und dem Proton an C-6 lässt sich nur durch eine 2,6-diaxiale *syn*-Konfiguration dieser beiden Substituenten erklären. Ein Kontakt zwischen den Protonen der Methylgruppe zur C-1"-Methylengruppe der Oxobutyl-Einheit wurde nicht beobachtet.

Nachdem eine geeignete Methode zur selektiven Synthese des 2,6-*trans*-disubstituierten Piperidins **46** entwickelt wurde, sollte dieses als nächstes durch Deblockierung und anschließende reduktive Aminierung zu 3,5-Dimethylindolizidin (**49**) cyclisiert werden. Hierzu wurden verschiedene Bedingungen für die Entfernung der Schutzgruppe sowie für die anschließende Reduktion untersucht. Der Reaktionsverlauf wurde jeweils durch LC-MS verfolgt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.2 zusammengefasst. Zunächst wurde versucht, das freie sekundäre Amin **47** durch Deblockierung mit TFA zu erhalten. Hierbei konnte zu Beginn des Reaktionsverlaufs überwiegend eine Masse von 152.1 beobachtet werden, die eine erfolgreiche Deblockierung und Bildung des Iminiumions **48** nahelegte. Nach anschließender Aufkonzentration der Lösung wurde jedoch

**Tabelle 2.2:** Versuche zur Deblockierung und reduktiven Aminierung von **46**.



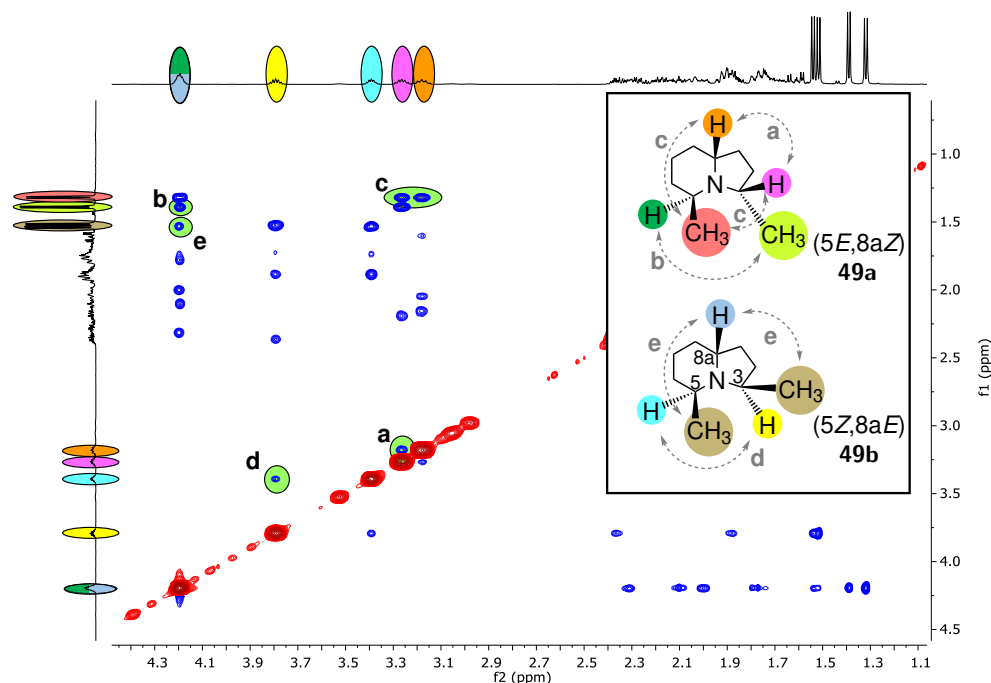
#	Reaktionsbedingungen	Beobachtungen (m/z)	% <b>49</b> <sup>a)</sup>
1	TFA, DCM	454.4, 227.7 ( $\cong$ <b>50</b> )	–
2	TFA, DCM, dann NaOH	<i>komplexes Gemisch</i>	–
3	MeOH, AcCl, dann Pd/C, H <sub>2</sub>	152.1 ( $\cong$ <b>48</b> )	–
4	MeOH, AcCl, dann K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Pd/C, H <sub>2</sub>	152.0, 170.0 ( $\cong$ <b>50</b> , <b>47</b> )	–
5	EtOH, AcCl, dann NaOAc/HOAc (pH 4–5), dann NaCNBH <sub>3</sub>	154.1 ( $\cong$ <b>49</b> )	55 <sup>b)</sup>
6	EtOH, AcCl, dann NaOAc/HOAc (pH 4–5), dann NaBH(OAc) <sub>3</sub>	152.1 ( $\cong$ <b>48</b> )	–
7	EtOH, AcCl, dann NaOAc/HOAc (pH 4–5), dann Et <sub>3</sub> SiH, Pd(OAc) <sub>2</sub>	152.1 ( $\cong$ <b>48</b> )	–
8	EtOH, AcCl, dann NaOAc/HOAc (pH 4–5), dann Pd/C, H <sub>2</sub>	154.1 ( $\cong$ <b>49</b> )	13 <sup>c)</sup>

<sup>a)</sup> Als Pikrat isoliert, <sup>b)</sup> d.r. = 1.2 : 1, <sup>c)</sup> d.r. = 1.7 : 1.

ein Massenspektrum erhalten, welches auf eine Trimerisierung des Amins, möglicherweise unter Bildung von **50**, hindeutete (Eintrag 1). Der Versuch, diese Verbindung durch Säulenchromatographie zu isolieren, missglückte jedoch. Aufgrund der hohen Polarität dieser Verbindungen wurde in keinem Fall eine Retention bei der LC-MS Untersuchung beobachtet, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich hierbei um ein Messartefakt handelt. Eine Wiederholung dieser Reaktion unter erhöhter Verdünnung und anschließender basischer Aufarbeitung führte zu einer komplexen Mischung (Eintrag 2), weswegen entschieden wurde, zu milderen Bedingungen für die Deblockierung überzugehen. Zudem sollte die im Reaktionsverlauf beobachtete Bildung des Iminiumions **48** für die Entwicklung einer *one-pot*-Reaktion mit direkter Reduktion genutzt werden. Durch *in situ* aus Acetylchlorid in Methanol gebildeter HCl konnte eine vollständige Deblockierung des Amins erreicht werden. Anschließende Behandlung mit Palladium und Wasserstoff führte jedoch weder unter sauren (Eintrag 3) noch unter basischen (Eintrag 4) Bedingungen zur Reduktion des Iminiumions. Die reduzierte Spezies konnte erstmals nach analoger Freisetzung des Amins aus ethanolischer HCl-Lösung und anschließender Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid bei pH 4–5 (Essigsäure/Acetat-Puffer) beobachtet werden (Eintrag 5). Aufgrund der hohen Flüchtigkeit dieser Substanz wurde diese als Pikrat kristallisiert, wobei das Indolizidin **49** in einer Ausbeute von 55% bei einem Diastereomerenverhältnis der C-3-Epimere von 1.2 : 1 erhalten wurde. Unter Verwendung anderer Reduktionsmittel, wie Natriumtriacetoxyborhydrid (Eintrag 6) sowie Triethylsilan und Palladium(II)-acetat (Eintrag 7, in Anlehnung an Mirza-Aghayan *et al.*), fand keine Reduktion statt.<sup>[66]</sup> Lediglich durch Reaktion mit Palladium auf Aktivkohle bei pH 4–5 konnte die Bildung des Amins **49** beobachtet werden. Diese verlief jedoch nicht vollständig und das Indolizidin konnte nur in geringer Ausbeute von 13% bei einem Diastereomerenverhältnis von 1.7 : 1 erhalten werden (Eintrag 8). Trotz dieser leicht erhöhten Selektivität wurden alle folgenden Reduktionen zugunsten der Ausbeute mit NaCNBH<sub>3</sub> durchgeführt.

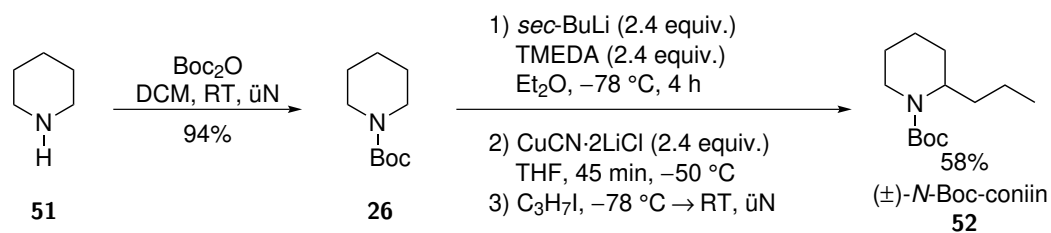
Eine eindeutige Zuordnung der Protonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zum jeweiligen Diastereomer der Mischung konnte durch <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-TOCSY und <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HSQC-TOCSY-Experimente realisiert werden. Dies ermöglichte zudem die Bestimmung der relativen Konfiguration mittels <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-NOE-Spektroskopie (vgl. Abbildung 2.5), wobei insbesondere die Wechselwirkungen zwischen den Protonen bzw. Methylgruppen in  $\alpha$ -Position zum Stickstoff betrachtet wurden. Hierbei konnte für das Hauptisomer **49a** ein Kontakt zwischen den Protonen an der C-3 und C-8a-Position (Kontakt a) sowie zwischen dem Proton an C-5 und der Methylgruppe an der C-3-Position (Kontakt b) beobachtet werden. Des Weiteren zeigte das Spektrum Kontakte zwischen der Methylgruppe an C-5 zu den beiden Protonen an C-3 und C-8a (Kontakte c). Diese Beobachtungen sprechen für eine jeweilige *syn*-Konfiguration dieser Substituenten, wodurch die Verbindung als (5*E*,8*aZ*)-Isomer **49a** identifiziert werden konnte. Analog ergab sich die relative Konfiguration des Minderisomers durch Wechselwirkung der beiden Protonen an C-3 und C-5 (Kontakt d) sowie der Kontakte zwischen den Methylgruppen an diesen beiden Positionen zum

Proton an C-8a (Kontakt e) als (5*Z*,8*aE*)-Isomer **49b**. Die zuvor bei der Alkylierung erhaltene *anti*-Konfiguration blieb in beiden Fällen erhalten, womit erfolgreich eine Methode zur stereoselektiven Synthese von 5,8*a*-*trans*-3,5-Dialkylindolizidinen entwickelt wurde.



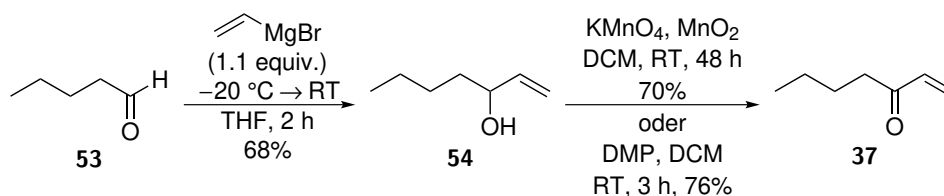
**Abbildung 2.5:** NOE-Spektrum der Diastereomerenmischung der 3,5-Dimethylindolizidinium-Pikrate **49a** und **49b**. Zur übersichtlicheren Darstellung wurde auf Abbildung der Ladung und des Gegenions verzichtet.

Die allgemeine Anwendbarkeit dieser Methode sollte durch Synthese der Alkaloide Indolizidin **195B** (**7**) und **223AB** (**8**) belegt werden. Das hierfür benötigte 3-Butyl-5-Methyl- bzw. 3-Butyl-5-Propyl-Substitutionsmuster sollte dabei gezielt durch Modifikation von Piperidin und entsprechende Synthese des Enons gemäß Schema 2.9 erreicht werden. Hierfür wurde, wie in Schema 2.13 dargestellt, zunächst *N*-Boc-2-propylpiperidin ((±)-*N*-Boc-coniin, **52**) nach dem allgemeinen Protokoll für die Deprotonierung/Transmetallierung/Alkylierung aus Boc-geschütztem Piperidin in 58% Ausbeute hergestellt. Eine analoge Synthese für *N*-Boc-2-methylpiperidin **27** ist literaturbekannt und wurde daher im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt.<sup>[48]</sup>



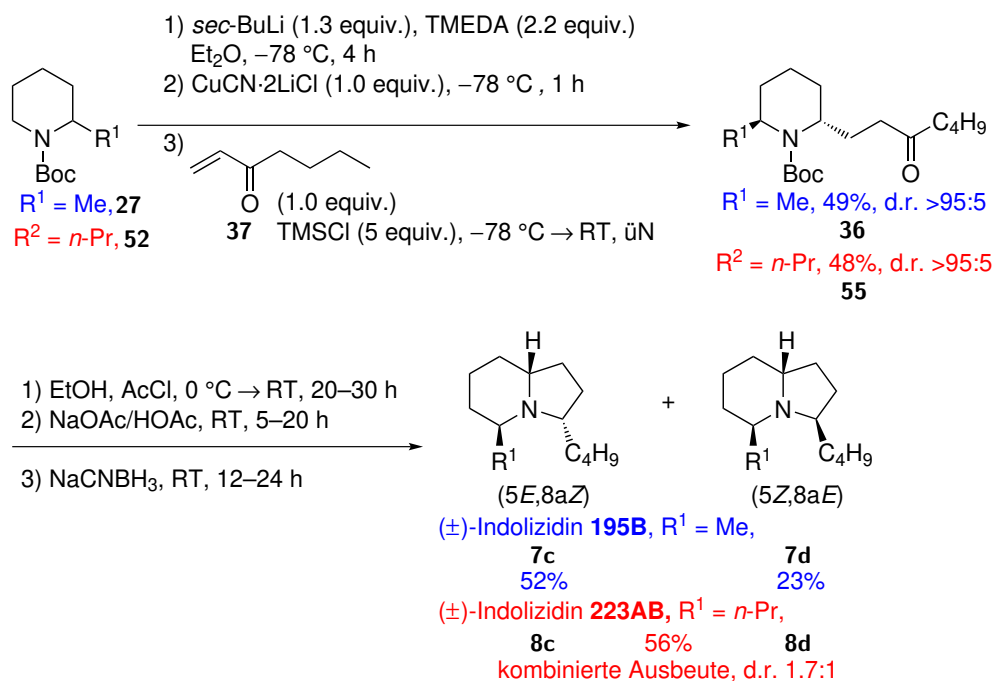
**Schema 2.13:** Synthese von *N*-Boc-2-propylpiperidin (**52**).

Weiterhin wurde 1-Hepten-3-on **37** als Enonkomponente synthetisiert, wodurch die spätere 3-Butyl-Gruppe im Indolizidin aufgebaut werden sollte. Dieses wurde nach literaturbekannten Vorschriften durch Addition von Vinylmagnesiumbromid an Valeraldehyd (**53**) mit anschließender Oxidation des hierbei gebildeten Allylalkohols **54**, entweder mit DMP oder  $\text{MnO}_2/\text{KMnO}_4$ , erhalten (Schema 2.14).<sup>[67–69]</sup> Diese Herangehensweise erlaubt den variablen Einsatz verschiedenartiger Aldehyde. Das Enon wurde dabei in Ausbeuten von 48–52% über zwei Stufen erhalten.



**Schema 2.14:** Zweistufige Synthese von 1-Hepten-3-on **37**.

Mit den Bausteinen **37** und **52** wurde die Synthese der Indolizidine wie in Schema 2.15 beschrieben durchgeführt. Eine Michael-Addition der Boc-geschützten 2-Alkylpiperidine **27** und **52** an das Enon **37** lieferte unter den optimierten Bedingungen die 3-Oxoalkyl-substituierten Verbindungen **36** und **55** in 49% bzw. 48% Ausbeute. In beiden Fällen wurde eine Diastereoselektivität von mehr als 95 : 5 zugunsten des 2,6-*trans*-Isomers durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt, wobei die relative Konfiguration analog zu Verbindung **46** jeweils durch  $^1\text{H-}^1\text{H-NOE}$ -Spektroskopie belegt werden konnte.



**Schema 2.15:** 5,8*a-trans*-Selektive Synthese der Alkaloide Indolizidin **195B** (**7**) und Indolizidin **223AB** (**8**).

Durch anschließende Deblockierung und reduktive Aminierung, wie zuvor für die Modellverbindung **49** beschrieben, wurden die beiden 5,8a-*trans*-Isomere der Indolizidine **7** und **8** jeweils als Mischung der beiden C-3-Epimere erhalten. Im Gegensatz zu **49** konnten die Alkaloide **7** und **8** jedoch nicht als Pikrate isoliert werden und auch die Kristallisation mit anderen Säuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Brom- und Chlorwasserstoffsäure misslang. Aufgrund des höheren Molekulargewichts gegenüber der Modellverbindung und der damit verbundenen geringeren Flüchtigkeit wurde zur Reinigung per Säulenchromatographie übergegangen. Während die Verbindungen bei Verwendung von Kieselgel oder Aluminiumoxid als Festphase nicht wiedergewonnen wurden, konnte eine erfolgreiche Reinigung durch Amino-funktionalisiertes Kieselgel (*KP-NH* von Biotage®) erreicht werden.

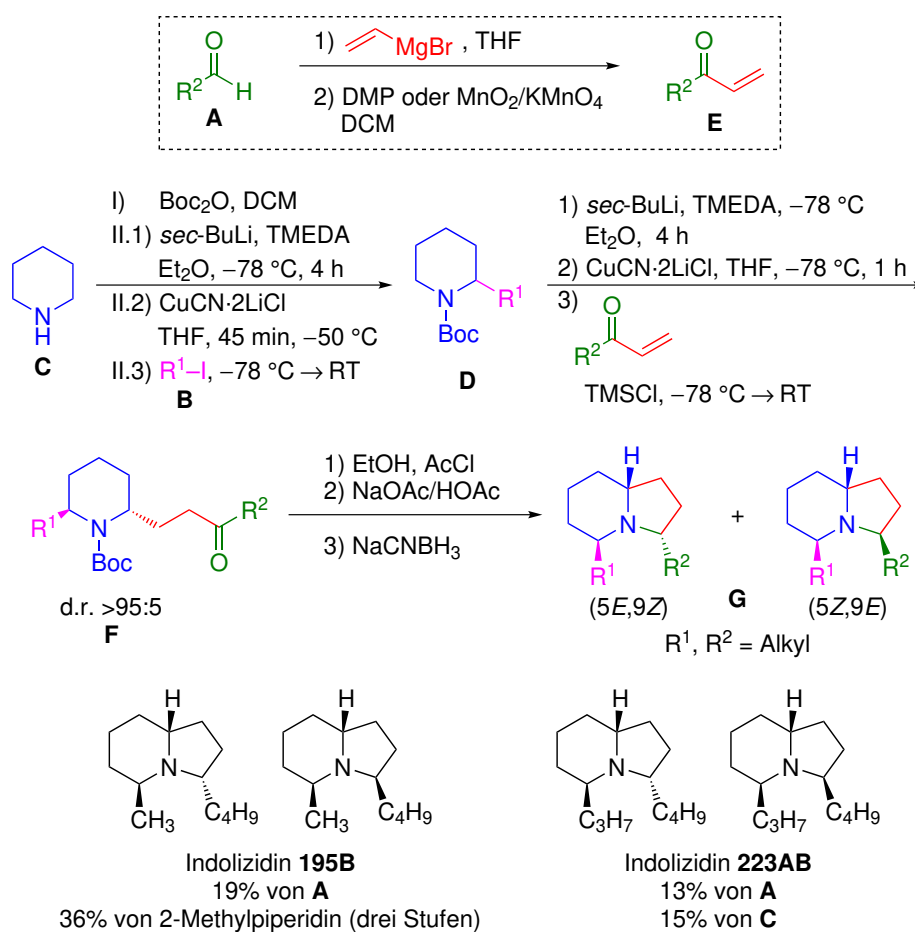
Hierbei gelang eine Trennung der beiden Isomere des Indolizidins **195B**, die in einer Gesamtausbeute von 75% isoliert wurden. Durch NOE-Experimente wurde analog zu Abbildung 2.5 die relative Konfiguration beider Isomere bestimmt, wobei das (5*E*,8a*Z*)-Indolizidin **7c** als Haupt- und das (5*Z*,8a*E*)-Indolizidin **7d** als Minderisomer identifiziert wurde. Die relativen Konfigurationen konnten jeweils durch Vergleich zu den in der Literatur berichteten NMR-Spektren bestätigt werden.<sup>[70,71]</sup> In gleicher Weise konnte die relative Konfiguration der Isomere des Indolizidins **223AB** (**8**) bestimmt werden, die durch Säulenchromatographie als Gemisch erhalten wurden. Auch hier konnte die Hauptkomponente als (5*Z*,8a*E*)- (**8c**) und die Minderkomponente als (5*Z*,8a*E*)-Isomer (**8d**) ermittelt werden, was durch den Vergleich mit der Literatur bestätigt wurde.<sup>[39]</sup> Wie bei der Modellverbindung lag das Diastereomerenverhältnis jeweils zugunsten des (5*E*,8a*Z*)-Isomers, wobei die Selektivität mit 2.3 : 1 für **7** und 1.7 : 1 für **8** in beiden Fällen über der für **49** beobachteten lag.

Die Synthese der Naturstoffe **7** und **8** konnte die allgemeine Anwendbarkeit der am Modell entwickelten Methode zur Synthese von 5,8a-*trans*-3,5-Dialkylindolizidinen über  $\alpha$ -Lithiierung mit anschließender reduktiver Aminierung bestätigen. Durch Variation des für die Bildung des Enons eingesetzten Aldehyds sowie des Alkyljodids bei der  $\alpha$ -Funktionalisierung des Piperidins ist jegliche 3,5-Dialkylsubstitution denkbar.



## 2.4 Zusammenfassung

Die geplante Entwicklung einer Methode zur Herstellung von 5,8a-*trans*-3,5-Dialkylindolizidinen konnte nach der in Schema 2.16 zusammengefassten Route erfolgreich realisiert werden. Sie erlaubt die Synthese dieser Stoffklasse in lediglich vier linearen Stufen ausgehend von Piperidin (**C**) bzw. dem jeweiligen Aldehyd (**A**). Durch ein hohes Maß an Modularität ist es möglich, die hierbei installierten Reste  $R^1$  und  $R^2$  gezielt durch die Wahl des jeweiligen Carbonyl- (**A**) bzw. Iodalkanbausteins (**B**) zu variieren. Die Reaktion verläuft über zwei konsekutive  $\alpha$ -Lithiierungs/Transmetallierungs/Alkylierungs-Schritte an Piperidin, wodurch die gewünschte *trans*-Konfiguration in hoher Stereoselektivität aufgebaut wird. Die Umsetzung des 2,6-*trans*-disubstituierten Piperidins **F** zum Indolizidin **G** verläuft als *one-pot*-Reaktion, wobei nach Deblocierung unter milden Bedingungen die Cyclisierung zum Iminiumion sowie die anschließende Reduktion zum tertiären Amin *in situ* verlaufen. Die zuvor aufgebaute *trans*-Konfiguration bleibt dabei bestehen, womit die beiden C-3 Epimere des jeweiligen 5,8a-*trans*-Indolizidins in hoher Selektivität erhalten werden.



**Schema 2.16:** Modulare Synthese von 5,8a-*trans*-3,5-Dialkylindolizidinen ausgehend von Piperidin in vier linearen Stufen.

Durch Anwendung dieser Strategie wurden die Naturstoffe 5,8a-*trans*-Indolizidin **195B** und 5,8a-*trans*-Indolizidin **223AB** synthetisiert. Es wurde jeweils sowohl das (5*E*,8a*Z*)- als auch das (5*Z*,8a*E*)-Isomer erhalten, wobei nur im Falle des Indolizidin **195B** eine Trennung der beiden Isomere durch Säulenchromatographie gelang. Durch präparative HPLC sollte eine Trennung der Isomere des **223AB**-Alkaloids jedoch ebenfalls problemlos möglich sein, was mangels geeigneter Detektionsmöglichkeit im Rahmen dieser Arbeit nicht gelang. Die durchweg moderaten Ausbeuten der einzelnen Stufen ließen sich durch die Kürze der Sequenz kompensieren, wodurch beide Naturstoffe in annehmbarer Gesamtausbeute von 19% bzw. 13% (15%) über vier Stufen erhalten wurden.

Die hohe Diastereoselektivität des zweiten Alkylierungsschrittes sollte zudem die enantioselektive Synthese dieser Alkaloidklasse ausgehend von enantiomerenreinem  $\alpha$ -Alkylpiperidin erlauben. Letztere können beispielsweise durch Racematspaltung über Kristallisation mit enantiomerenreiner Mandel- bzw. Weinsäure<sup>[72,73]</sup> oder durch Verwendung chiraler Diamine anstelle von TMEDA beim ersten Alkylierungsschritt erhalten werden.<sup>[50,58]</sup>



# Synthese annelierter Pyrrole

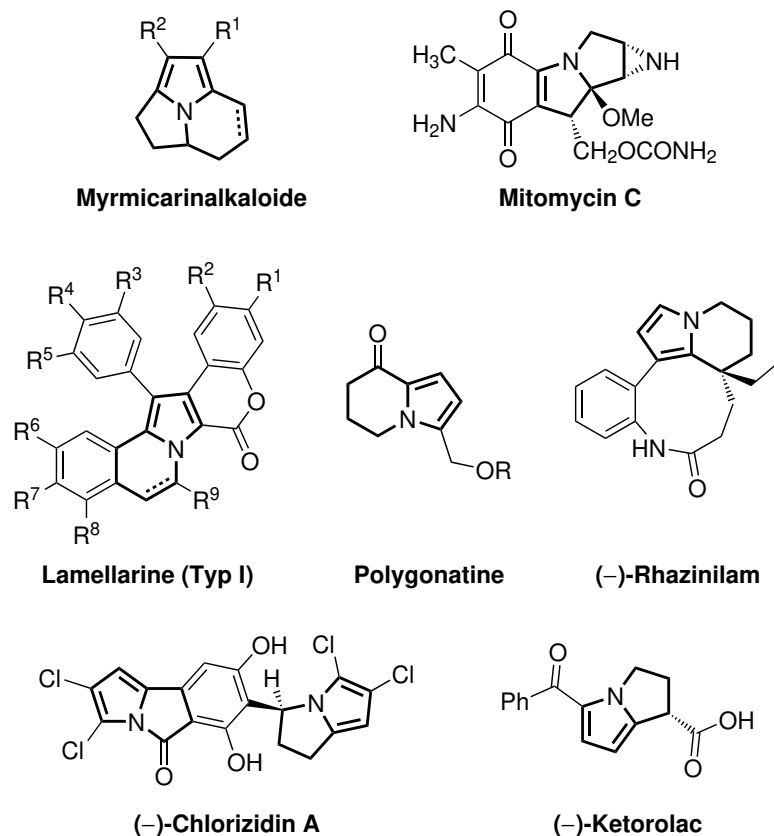
## 3.1 Einleitung

### 3.1.1 Pyrrole

Der fünfgliedrige, elektronenreiche Stickstoffaromat Pyrrol ist ein in der Natur ubiquitär vorkommendes Strukturmotiv. In Reinform wurde Pyrrol erstmals 1834 von Runge aus Steinkohleteer isoliert und die chemische Struktur einige Jahrzehnte später von Bayer vorgeschlagen.<sup>[74,75]</sup> Der Name leitet sich vom griechischen *pyrros* (feuerrot) ab, eine Bezeichnung, die diese Verbindung aufgrund der Farbreaktion Ihrer Dämpfe an salzsäuregetränkten Fichtenspänen erhielt.

Der Pyrrolgrundkörper ist Teil unzähliger Naturstoffe, wobei insbesondere die tetrapyrrolischen Porphyrine (cyclische Tetrapyrrole) und Gallenfarbstoffe (lineare Tetrapyrrole) eine enorme biologische Relevanz aufweisen.<sup>[76-78]</sup> Des Weiteren finden sich Pyrrole als Struktureinheit in zahlreichen Wirkstoffen und medizinisch relevanten Verbindungen,<sup>[79-81]</sup> die beispielsweise über antibakterielle,<sup>[82-86]</sup> antivirale<sup>[87-91]</sup> oder antitumor Aktivitäten verfügen.<sup>[92-96]</sup> Aufgrund ihrer vielseitigen Eigenschaften und ihrer Häufigkeit stellen Pyrrole spannende Zielstrukturen für die organische Synthese dar und es besteht ein nach wie vor ungebrochenes Interesse an der Entwicklung innovativer Methoden zur Herstellung dieser Verbindungen.<sup>[97-106]</sup> In vielen Naturstoffen ist die Pyrroleinheit Teil von höher kondensierten Ringsystemen, wie beispielsweise im Falle der Myrmecarinalkaloide,<sup>[107]</sup> des Mitomycin C und dessen Strukturhomologen,<sup>[108]</sup> der Lamellarine,<sup>[109,110]</sup> der Polygonatine,<sup>[111]</sup> des (-)-Rhazinilam<sup>[112]</sup> sowie des (-)-Chlorizidin A (Abbildung 3.1).<sup>[113]</sup> Des Weiteren findet sich Pyrrol als Teilkörper höherer Ringsysteme in synthetischen Pharmazeutika, wie beispielsweise dem nichtsteroidalen Antirheumatikum Ketorolac<sup>[114]</sup> oder Derivaten des zytostatischen Mitomycin C.<sup>[115]</sup>

Häufig auftretende Struktur motive sind die in Abbildung 3.1 hervorgehobenen Bicyclen 5,6,7,8-Tetrahydroindolizin sowie 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizin. Bei diesen Strukturen ist der Pyrrolring mit einem gesättigten 6- bzw. 5-Ring kondensiert, wobei das Pyrrol-Stickstoffatom eine Position am Brückenkopf einnimmt.



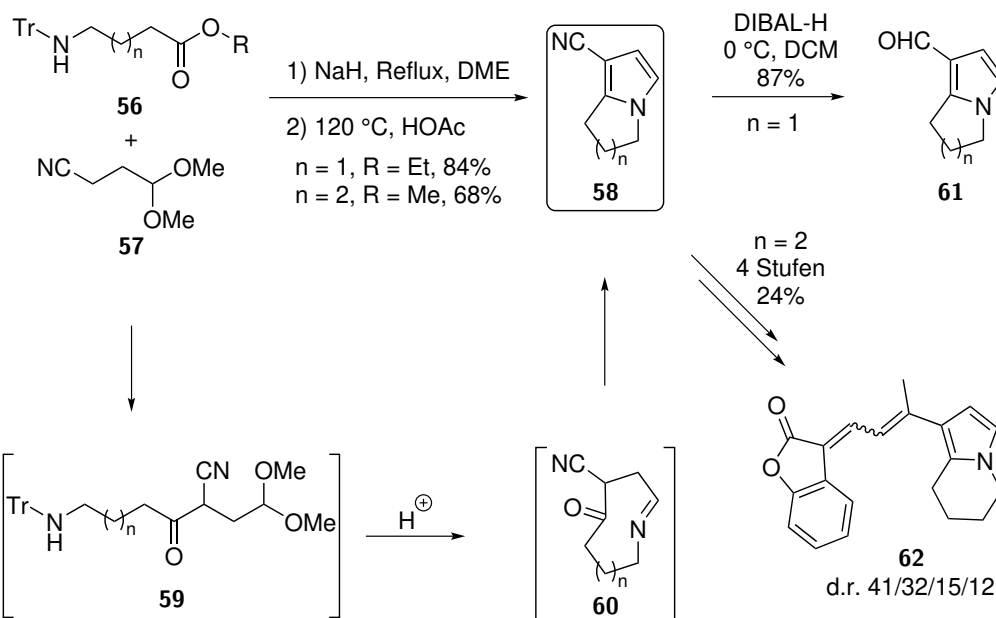
**Abbildung 3.1:** Beispiele pyrrolhaltiger Naturstoffe und Pharmazeutika.

### Synthesen der 5,6,7,8-Tetrahydroindolizine und 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizine

Aufgrund ihrer Häufigkeit in der Natur sind Tetrahydroindolizine sowie Dihydro-1*H*-pyrrolizine beliebte Ziele für die Entwicklung organischer Synthesemethoden.<sup>[116]</sup> Die 5,6,7,8-Tetrahydroindolizine bilden hierbei oft Schlüsselintermediate in der Totalsynthese vollständig gesättigter Indolizidinalkaloide.<sup>[117–120]</sup> Häufig eingesetzte Strategien für die Synthese dieser anellierten Pyrrole basieren auf Kondensationsreaktionen,<sup>[121–123]</sup> Säure-<sup>[124,125]</sup> oder Übergangsmetallkatalysierten Cyclisierungen,<sup>[126–131]</sup> Ringschlussmetathese,<sup>[132,133]</sup> Hydroacylierungs- oder Hydroaminierungsreaktionen,<sup>[134–136]</sup> pericyclischen Reaktionen<sup>[137–140]</sup> oder der partiellen Reduktion von Indolizinen.<sup>[35,141]</sup>

Eine kurze Synthese dieser Stoffklassen, die von der Gruppe um Bach entwickelt wurde, ist in Schema 3.1 dargestellt.<sup>[142]</sup> Durch Kondensation der aus Glutamin bzw. Asparagin erhältlichen  $\omega$ -Aminosäureester **56** mit dem acetalgeschützten 3-Cyanopropionaldehyd **57** konnten die nitrilsubstituierten anellierten Pyrrole **58** in einer Eintopfsynthese in hohen Ausbeuten erhalten werden. Die Reaktion verläuft durch Addition des in  $\alpha$ -Position deprotonierten Nitrils an den Ester der Aminosäure, wobei nach Eliminierung des Ester-Alkoholats das Keton **59** erhalten wird. Anschließende Behandlung mit Säure führt zur Spaltung der Trityl- und Acetalschutzgruppen, wonach es zur spontanen Kondensation des  $\omega$ -Aminoaldehyds unter Bildung des Imins **60** kommt.

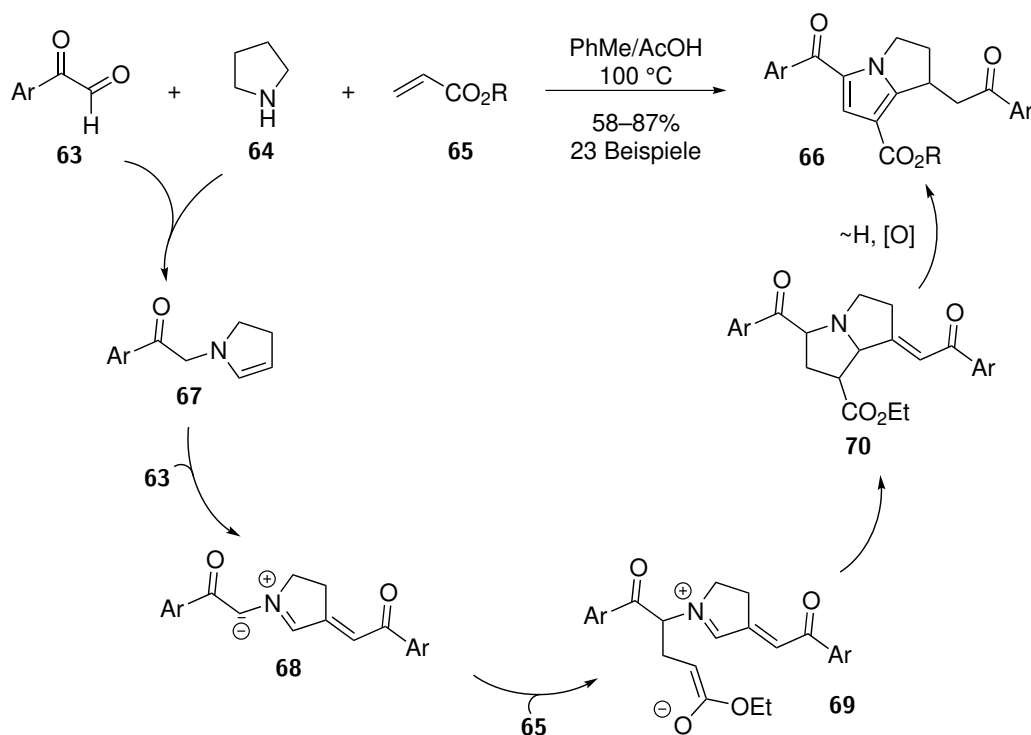
Durch tautomere Umlagerung zum Enamin und erneute Kondensation, diesmal mit der Ketofunktion, wird der Bicyclus gebildet. Die Reaktion war Teil der Totalsynthese von Danaidal (**61**) und der diastereomeren Suffrutine (**62**). Ersteres wurde durch Reduktion des 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizins mit DIBAL-H erhalten. Die Suffrutine wurden als Mischung der Doppelbindungsisomere in 24% über vier Stufen ausgehend von dem entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydroindolizin hergestellt.



**Schema 3.1:** Synthese von 5,6,7,8-Tetrahydroindolizinen und 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizinen nach Bach und Anwendung in der Totalsynthese von Danaidal (**61**) und der Suffrutine (**62**).

Zheng *et al.* berichteten eine vielseitige Multikomponentenreaktion zur Herstellung von 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizinen (Schema 3.2).<sup>[143]</sup> Hierbei konnten ausgehend von den Arylglyoxalen **63**, Pyrrolidin (**64**) und den Acrylsäureestern **65** in einer einstufigen Synthese die Bicyclen **66** erhalten werden. Die Reaktion zeigt eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen beim Einsatz der Arylglyoxale sowie der Esterfunktionen, sodass in der Regel hohe Ausbeuten erhalten werden.

Der von den Autoren vorgeschlagene Mechanismus geht von einer Kondensation des Pyrrolidins mit dem Aldehyd des Arylglyoxals aus. Aus dem hierbei gebildeten Iminiumion wird unter Deprotonierung das Enamin **67** erhalten, welches mit einem weiteren Molekül des Glyoxals unter C–C-Bindungsknüpfung kondensiert und zum Betain **68** deprotoniert wird. Anschließende Addition an den  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ester **65** und Cyclisierung der hierbei gebildeten Verbindung **69** liefert das Pyrrolizidin **70**, welches durch H-shift und Oxidation den Pyrrolring ausbildet.



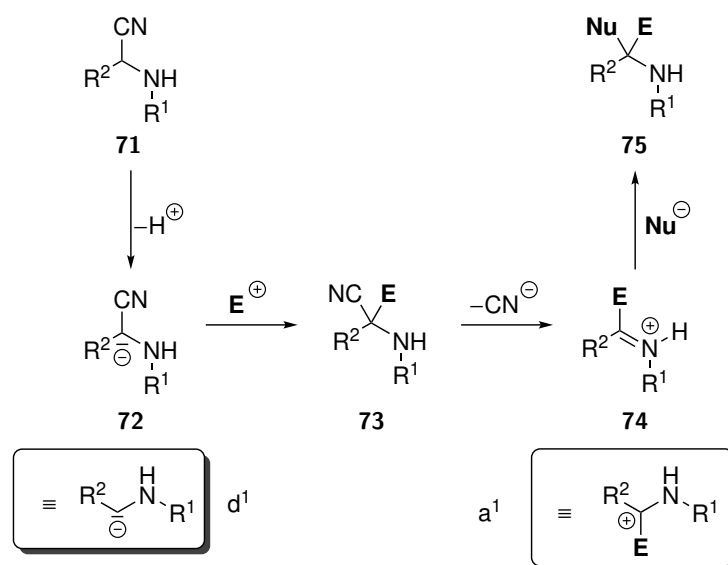
**Schema 3.2:** Multikomponentensynthese von 2,3-Dihydro-1H-pyrrolizinen nach Zheng.

### 3.1.2 $\alpha$ -Aminonitrile in der organischen Synthese

$\alpha$ -Aminonitrile stellen eine vielseitige Verbindungsklasse in der organischen Synthese dar, die als Schlüsselkomponenten in zahlreichen Reaktionen eingesetzt werden können und als Substrate für die Herstellung verschiedener Heterocyclen dienen.<sup>[144–148]</sup> Sie wurden erstmals 1850 von Strecker im Zuge seiner berühmten drei-Komponenten Aminosäuresynthese beschrieben.<sup>[149,150]</sup> Diese Reaktion wurde seitdem intensiv untersucht und zahlreiche stereoselektive Varianten entwickelt.<sup>[151,152]</sup> Neben der Darstellung von Aminosäuren durch Hydrolyse des Nitrils kann durch Reduktion das entsprechende 1,2-Diamin erhalten werden.<sup>[153,154]</sup> Des Weiteren kann das Nitril aufgrund seiner Elektrophilie als Angriffspunkt für beispielsweise Organometallverbindungen dienen.<sup>[155,156]</sup> Dem gegenüber steht die Nucleophilie der Aminogruppe, wodurch  $\alpha$ -Aminonitrile eine bifunktionale Reaktivität besitzen.

Darüber hinaus können  $\alpha$ -Aminonitrile, die ein Wasserstoffatom an der  $\alpha$ -Position tragen (71), deprotoniert werden, wodurch die Polarität des zuvor durch Cyanid maskierten Iminiumions umgekehrt wird (Schema 3.3). Die bei dieser Umpolungsreaktion erhaltenen  $d^1$ -Acylanion-Synthons 72 können als Nucleophile für Substitutions-, Additions- oder Ringöffnungsreaktionen eingesetzt werden. Da die durch das Nitril maskierte Iminiumfunktion bei diesen Reaktionen in der Regel erhalten bleibt, kann durch nachträgliche Decyanierung ein elektrophiles  $a^1$ -Synthon 74 erhalten werden. Dies erlaubt die Reaktion mit Nucleophilen, beispielsweise Hydriden oder Organometall-

verbindungen (Bruylants-Reaktion),<sup>[157,158]</sup> sodass ausgehend von  $\alpha$ -Aminonitrilen in wenigen Syntheseschritten verschiedenartige Substituenten eingeführt werden können (75). Die Iminiumionen, welche durch Reaktion von 73 mit Lewis- oder Brønsted-Säuren bzw. thermolytisch zugänglich sind, können außerdem durch Hydrolyse in die ursprüngliche Carbonylfunktion zurückgebildet<sup>[159]</sup> oder durch Deprotonierung in das entsprechende Enamin überführt werden.<sup>[160,161]</sup>



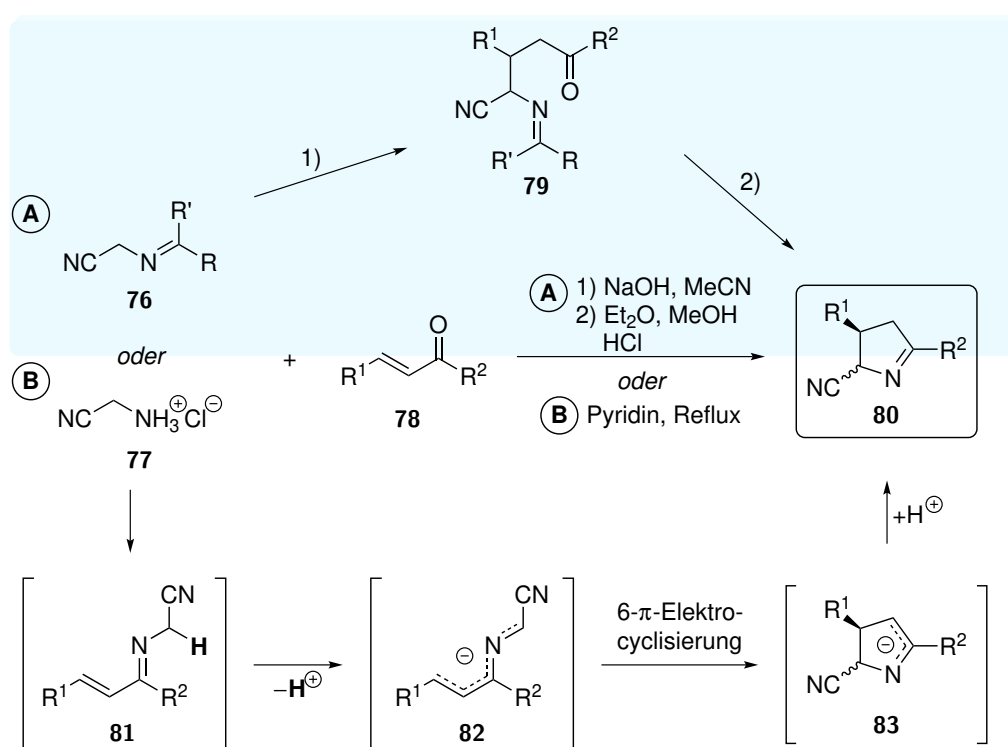
**Schema 3.3:** Reaktivität der  $\alpha$ -Aminonitrile durch konsekutive nucleophile und elektrophile Reaktion des  $\alpha$ -Zentrums.

Durch ihre vielseitige Reaktivität sind  $\alpha$ -Aminonitrile wertvolle Werkzeuge in der Naturstoffsynthese sowie in der Entwicklung neuer Methoden zur Synthese von Heterocyclen. In den vergangenen beiden Jahrzehnten wurde die Reaktivität dieser Stoffklasse alleine von der Forschungsgruppe Opatz für die Synthese von u.a. Pyrrolen,<sup>[162,163]</sup> Indolen,<sup>[164]</sup>  $\beta$ -Carbolinen,<sup>[165]</sup> Oxazolonen, Imidazolonen,<sup>[166,167]</sup> Chinolonen<sup>[168]</sup> sowie Indolizinen<sup>[169]</sup> erfolgreich genutzt. Darüber hinaus fanden  $\alpha$ -Aminonitrile Anwendung in den Totalsynthesen von beispielsweise Reserpin,<sup>[170]</sup> Alstovenin, Venenatin,<sup>[171]</sup> Tylophorin<sup>[172]</sup> sowie von Isochinolin-Alkaloiden des Opiat-<sup>[173,174]</sup> und Curare-Typs.<sup>[175]</sup>

## 2-Cyanopyrrolone

Als 2-Cyanopyrrolone (3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitrile) werden die fünfgliedrigen, cyclischen, tertiären Aminonitrile des Typs 80 bezeichnet, bei denen das Amin eine Alkylideneinheit trägt. Sie lassen sich gemäß Schema 3.4 (A) in Analogie zur Pyrrolsynthese nach von Miller und Plöchl<sup>[176–178]</sup> durch Addition von Alkylidenaminoacetonitrilen 76 an Enone 78 und anschließender intramolekularer Cyclisierung der hierbei erhaltenen  $\delta$ -Oxo- $\alpha$ -alkylidenaminonitrile 79 herstellen.<sup>[179,180]</sup>

Alternativ gelingt die Synthese der 2-Cyanopyrroline aus den Enonen **78** und Aminoacetonitrilhydrochlorid **77** unter Verwendung der schwachen Base Pyridin als Lösungsmittel in einer Eintopfreaktion (Schema 3.4 (B)).<sup>[181]</sup> Hierbei findet zunächst eine Kondensation des primären Amins mit der Carbonylgruppe des Enons unter Bildung des Imins **81** statt, welches unter den Reaktionsbedingungen zum Azapentadienylanion **82** deprotoniert wird. Letzteres bildet durch 6- $\pi$ -Elektrocyclisierung das fünfgliedrige Azaallylanion **83**, woraus das thermodynamisch stabilere Cyanopyrrolin **80** durch Re-protonierung erhalten wird. Aufgrund der hohen Azidität des Protons in der 2-Position werden die Cyanopyrroline in der Regel als Mischung der beiden 2,3-*cis/trans*-Isomere erhalten. Diese lassen sich säulenchromatographisch voneinander trennen, wobei das *cis/trans*-Gleichgewicht durch basische Behandlung aus den jeweiligen Isomeren wiederhergestellt werden kann.

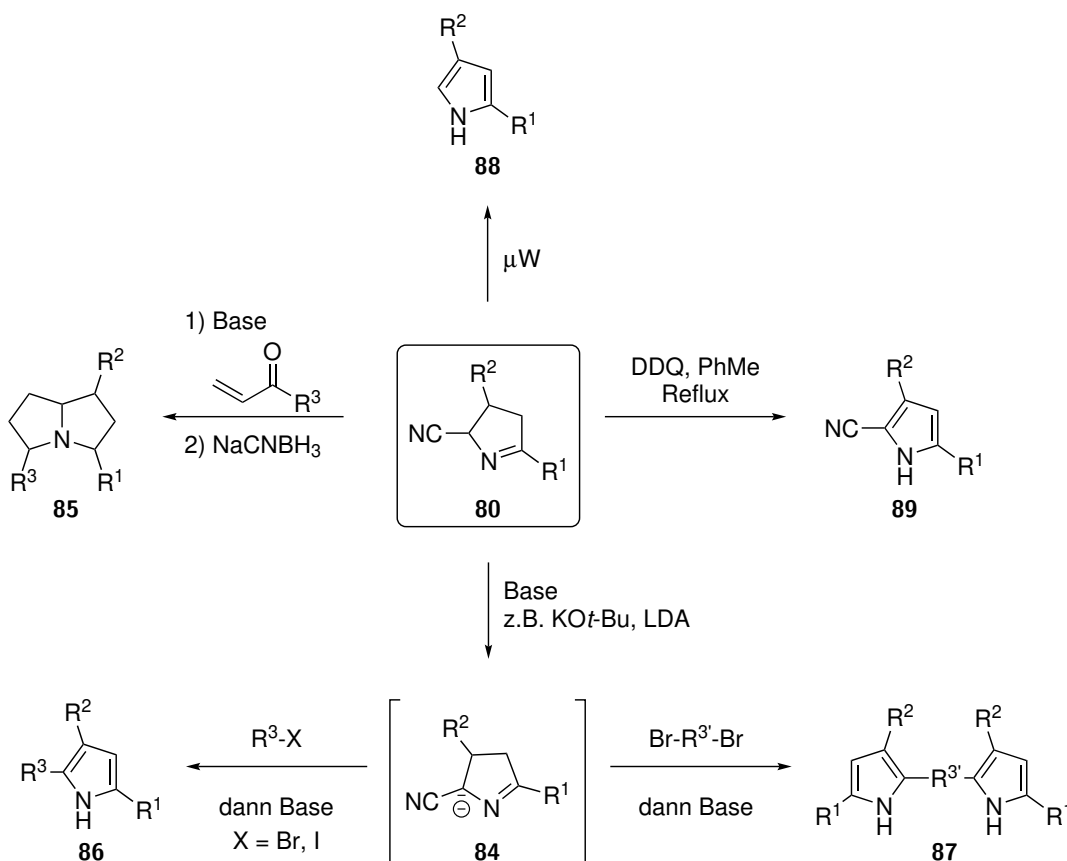


**Schema 3.4:** Darstellung der 2-Cyanopyrroline **80** durch stufenweise Additions-/Kondensationsreaktion (A), bzw. durch Eintopf-Kondensations/Elektrocyclisierungs-Sequenz (B).

Aufgrund dieser Azidität lassen sich 2-Cyanopyrroline **80**, die ein Wasserstoffatom am  $\alpha$ -Zentrum tragen, in Analogie zu dem zuvor für  $\alpha$ -Aminonitrile beschriebenen durch Behandlung mit Basen zum Carbanion **84** deprotonieren (Schema 3.5). Die hierbei erhaltenen Carbanionen können als Nucleophile in Additions- und Substitutionsreaktionen eingesetzt werden, sodass eine gezielte Funktionalisierung der 2-Position möglich ist. Dies kann beispielsweise für die Addition an Michael-Akzeptoren genutzt werden, wobei durch anschließende reduktive Aminierung die 1,3,5-trisubstituierten Pyrrolizidine (**85**) erhalten werden.<sup>[181]</sup> In früheren Arbeiten der Opatz-Gruppe zeigten

Küçükdisli *et al.*, dass sich durch Reaktion des Carbanions **84** mit Halogenalkanen eine Substitution in der 2-Position erreichen lässt. Erneute Behandlung mit Base führt zur Dehydrocyanierung unter Bildung des entsprechenden 3*H*-Pyrrols, welches rasch in das stabilere 1*H*-Isomer umlagert. Auf diese Weise lassen sich unter Verwendung einfacher Alkylbromide und -iodide die 2,3,5-trisubstituierten Pyrrole **86** und unter Einsatz von Dihalogenalkanen, beispielsweise 1,4-Dibrombutan oder  $\alpha, \alpha'$ -Dibrom-*o*-xylol, die verlinkten Dipyrrrole **87** erhalten.<sup>[182]</sup> Direkte Dehydrocyanierung der unsubstituierten 2-Cyanopyrroline **80** lässt sich, unter Bildung des entsprechenden Pyrrols **88**, durch Mikrowellenbestrahlung in Substanz erreichen. Behandlung der Cyanopyrroline mit DDQ führt zur Oxidation des Ringes zum Pyrrol **89** unter Erhalt der Nitrilfunktion.<sup>[183]</sup>

In analoger Weise können außerdem Glyciner- bzw. Glycinamid-Hydrochloride zur Synthese von Pyrrol-2-carboxylaten und -carboxamiden eingesetzt werden.<sup>[184]</sup> Diese Strategie war wesentlicher Bestandteil für die Synthesen von Lamellarin D Trimethylether und Lamellarin H sowie für die Entwicklung einer neuen Methode zur Herstellung von BODIPY-Farbstoffen.<sup>[185,186]</sup>



**Schema 3.5:** Verschiedene Reaktionen der 2-Cyanopyrroline zur Synthese von Pyrrolizidinen, unterschiedlich substituierter Pyrrole und Dipyrrrole.



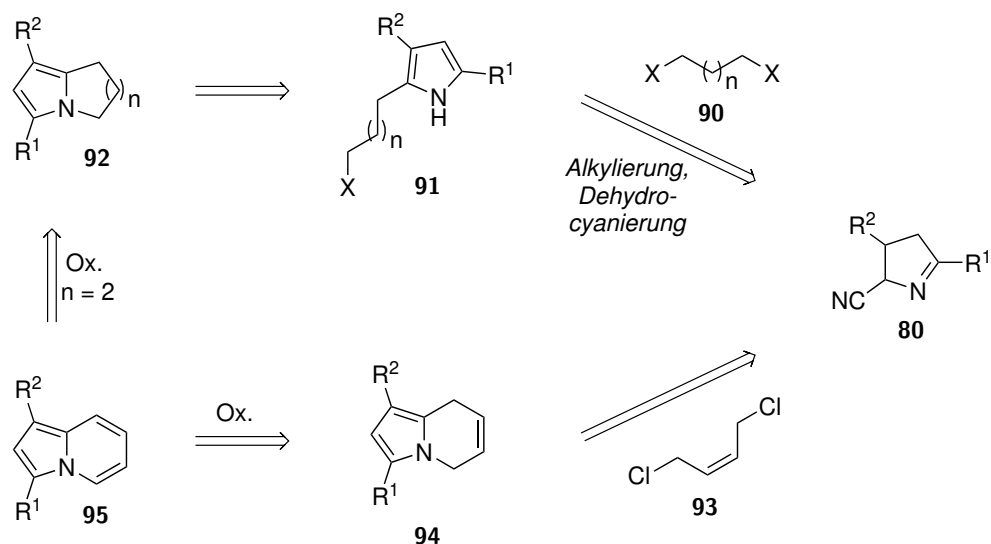


## 3.2 Motivation und Zielsetzung

Basierend auf den im Vorangegangenen beschriebenen Ergebnissen von Küçükdisli *et al.* für die Synthese der 2,3,5-trisubstituierten Pyrrole sollte eine Methode zur Herstellung der anellierten Pyrrole **92** gemäß Schema 3.6 entwickelt werden.<sup>[182]</sup> Hierzu sollten die 2-Cyanopyrrole **80** mit  $\alpha, \omega$ -Dihalogenalkanen des Typs **90** im Sinne einer Alkylierung mit anschließender Dehydrocyanierung zu den Alkylpyrrolen **91** umgesetzt werden. Beides sollte analog zu den zuvor beschriebenen Arbeiten durch Zugabe starker Basen (LDA) erfolgen.

Die von Küçükdisli *et al.* beschriebene Dimerisierung unter Bildung der verlinkten Dipyrrrole **87** gemäß Schema 3.5 sollte hierbei gezielt umgangen werden. Dies sollte durch eine Variation der Reaktionsführung, etwa durch Verwendung eines Überschusses des Dihalogenalkans bzw. durch den Einsatz asymmetrischer  $\alpha$ -Brom- $\omega$ -chloralkane, erreicht werden. Die höhere Elektrophilie der Bromalkanfunktion könnte hierbei eine vollständige Monoalkylierung des Cyanopyrrolins bei niedrigen Temperaturen gewährleisten, bei denen die Substitution des Chlorids nicht erfolgen kann.

Die anschließende intramolekulare Cyclisierung zum Bicyclus **92** sollte durch basenkatalysierte Substitution einfach möglich sein. Die Kettenlänge des aliphatischen Substituenten sollte hierbei variiert werden, womit neben der Synthese von 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizinen und 5,6,7,8-Tetrahydroindolizinen auch die Möglichkeit zur Darstellung höherer Homologe ( $n > 2$ ) untersucht werden sollte.



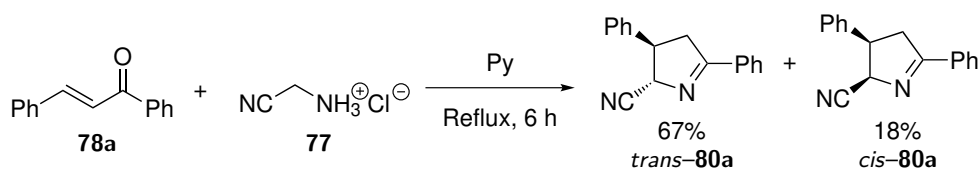
**Schema 3.6:** Retrosynthetische Analyse für die Darstellung anellierter Pyrrole (oben) und Indolizine (unten).

Weiterhin sollte untersucht werden, ob sich diese Strategie für die Darstellung der Indolizine **95** eignet. Eine Methode zur direkten Oxidation von 5,6,7,8-Tetrahydroindolizinen

zu vollständig ungesättigten Systemen wurde bisher nicht beschrieben. Dieser Ansatz erschien daher als wenig erfolgversprechend, sollte aber dennoch untersucht werden. Einfacher könnte die Oxidation aus den bereits teilweise ungesättigten 5,8-Dihydroindolizinen **94** erfolgen, die analog zu oben beschriebener Synthese aus den 2-Cyanopyrrolinen **80** und (*Z*)-1,4-Dichlorbut-2-en dargestellt werden sollten. Aufgrund der hohen Reaktivität des zweifachen Allylchlorids ist hierbei noch stärker auf die Gefahr einer Nebenreaktion durch Dimerisierung zum verlinkten Dipyrrol zu achten.

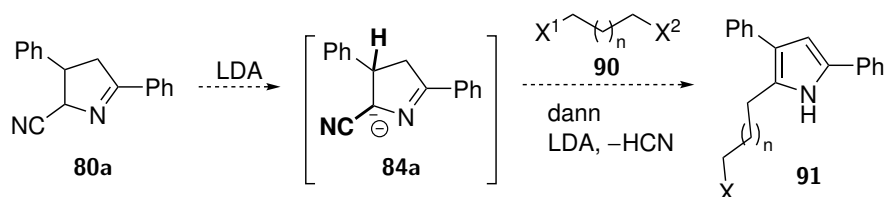
### 3.3 Ergebnisse und Diskussion

Zunächst sollte die Methode zur Darstellung der mit gesättigten Ringen anellierten Pyrrole entwickelt werden. Diese Untersuchungen wurden ausgehend von 3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril **80a** durchgeführt, welches gemäß den Arbeiten von Bergner *et al.* aus Aminoacetonitrilhydrochlorid (**77**) und Chalkon (**78a**) erhalten wurde (Schema 3.7).<sup>[181]</sup> Durch Erhöhung der Lösungsmittelmenge konnte die Gesamtausbeute bei dieser Reaktion auf 85% gegenüber den zuvor berichteten 64% gesteigert werden. Aufgrund der thermischen Instabilität des Aminoacetonitrils war, wie von Bergner *et al.* beschrieben, die portionsweise Zugabe eines Überschusses dieser Komponente notwendig. Das Cyanopyrrolin wurde in Übereinstimmung mit der Literatur als 3.7:1 Mischung der *trans/cis*-Isomere erhalten, die säulenchromatographisch getrennt wurden.



Schema 3.7: Synthese des Cyanopyrrolins **80a**.

Beide Diastereomere sind in Substanz bei verringerter Temperatur konfigurationsstabil und können, wie von Küçükdisli *et al.* gezeigt, gleichermaßen für die folgende Alkylierungsreaktion eingesetzt werden.<sup>[182]</sup> Diese sollte gemäß Schema 3.8 durch Zugabe von  $\alpha, \omega$ -Dihalogenalkanen zu einer Lösung des deprotonierten Cyanopyrrolins **84a** erfolgen, welches daraufhin durch HCN-Eliminierung die Alkylpyrrole des Typs **91** liefern sollte.



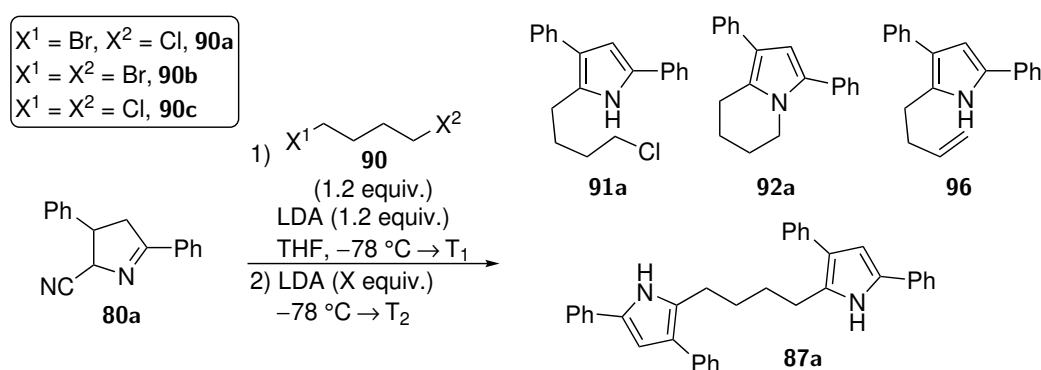
Schema 3.8: Geplante Synthese der Alkylpyrrole **91**.

Zur Entwicklung dieser Reaktion wurden zunächst verschiedene Butylhalogenide **90** eingesetzt und die Reaktionsparameter hinsichtlich der verwendeten Basenmenge und Reaktionstemperatur variiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst. Bei den Versuchen wurde analog zu den Arbeiten von Küçükdisli *et al.* zunächst das Cyanopyrrolin durch LDA bei  $-78^\circ\text{C}$  deprotoniert, mit einem geringen Überschuss des Alkylhalogenids versetzt und unter Erwärmung der Reaktionsverlauf per LC-MS nachverfolgt. Sobald das Ausgangsmaterial **80a** vollständig umgesetzt war, wurde die

Temperatur erneut verringert und die Dehydrocyanierung durch Zugabe von weiterem LDA erwirkt.

Unter Verwendung von 1-Brom-4-chlorbutan (**90a**) und Erwärmung auf jeweils  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  nach jedem Reaktionsschritt konnte das Alkylpyrrol **91a** in einer Ausbeute von 72% ohne signifikante Nebenprodukte erhalten werden (Eintrag 1). Beim Wechsel des Alkylhalogenids hin zum preiswerteren symmetrischen 1,4-Dibrombutan (**90b**) unter ansonsten identischen Bedingungen konnte keine Bildung des entsprechenden Bromalkylpyrrols beobachtet werden (Eintrag 2). Stattdessen wurde in Übereinstimmung mit den in Abschnitt 3.1.2 auf Seite 35 beschriebenen Ergebnissen das dimere, butylverknüpfte Dipyrrol **87a** in 21% Ausbeute isoliert. In den vorherigen Arbeiten wurde die Bildung des Dimers in einer Ausbeute von 96% durch Zugabe von 0.5 Äquivalenten des Dibrombutans erreicht. Der relativ geringe Anteil dieser Verbindung bei den hier vorgestellten Untersuchungen zeigt also, dass sich die Dimerisierung durch einen Überschuss des Halogenalkans vermindern lässt. Allerdings wurde bei diesem Versuch eine nicht zu vernachlässigende HBr-Eliminierung der Alkylkette unter Bildung des Olefins **96** beobachtet, welches als chromatographisch untrennbare Mischung mit dem Tetrahydroindolizin **92a** isoliert wurde. Die Ausbeuten dieser beiden Verbindungen wurden über das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der ansonsten sauberen Mischung bestimmt. Auf weitere Versuche unter Verwendung größerer Überschüsse des 1,4-Dibrombutans wurde aufgrund der Eliminierungstendenz verzichtet.

**Tabelle 3.1:** Alkylierungsreaktionen des Cyanopyrrolins **80a** mit  $\alpha,\omega$ -Dihalogenalkanen.



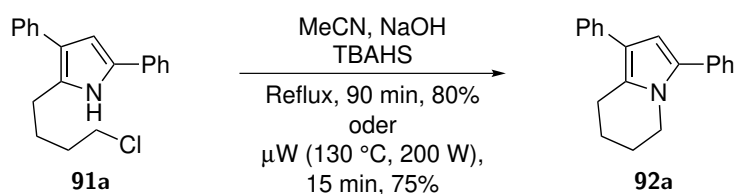
#	90	T <sub>1</sub>	X	T <sub>2</sub>	91	92a	96	87a
1	90a	$-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	2.0	$-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	72%	-	-	-
2	90b	$-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	2.0	$-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	-	27% <sup>a)</sup>	21% <sup>a)</sup>	21%
3	90a	$-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	1.2	RT	72%	-	-	-
4	90a	RT	2.4	RT	-	88%	-	-
5	90c	RT	2.4	RT	-	21%	-	-
6 <sup>b)</sup>	90a	RT	-	-	-	52%	-	-

<sup>a)</sup>Bestimmt durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, <sup>b)</sup>LDA (3.6 equiv), ohne Schritt 2).

Die Bildung des Tetrahydroindolizins unter diesen Bedingungen zeigte, dass eine direkte Cyclisierung durch intramolekulare Substitution unter diesen Reaktionsbedingungen möglich ist, weshalb versucht wurde, ein Eintopfprotokoll unter Verwendung der Alkylkomponente **90a** zu entwickeln. Hierzu wurde im Anschluss an die Dehydrocyanierung zunächst durch Erhöhung der Temperatur auf Raumtemperatur versucht, eine Reaktion des Pyrrols mit dem weniger reaktiven Chloralkan zu erreichen (Eintrag 3). Bei Zugabe von 1.2 Äquivalenten LDA im Decyanierungsschritt wurde jedoch auch nach verlängerter Reaktionszeit lediglich die Bildung des Alkylpyrrols **91a** beobachtet. Allerdings konnte durch Zugabe eines Überschusses LDA (2.4 equiv.) bei der Dehydrocyanierung vermutlich eine Deprotonierung des Pyrrolstickstoffs erreicht werden, wodurch dessen Nucleophilie erhöht wurde. Unter diesen Bedingungen gelang die Cyclisierung bei Raumtemperatur *in situ*, wobei **92a** in einer Ausbeute von 88% erhalten und somit ein geeignetes Protokoll für die Darstellung der Tetrahydroindolizine entwickelt wurde (Eintrag 4).

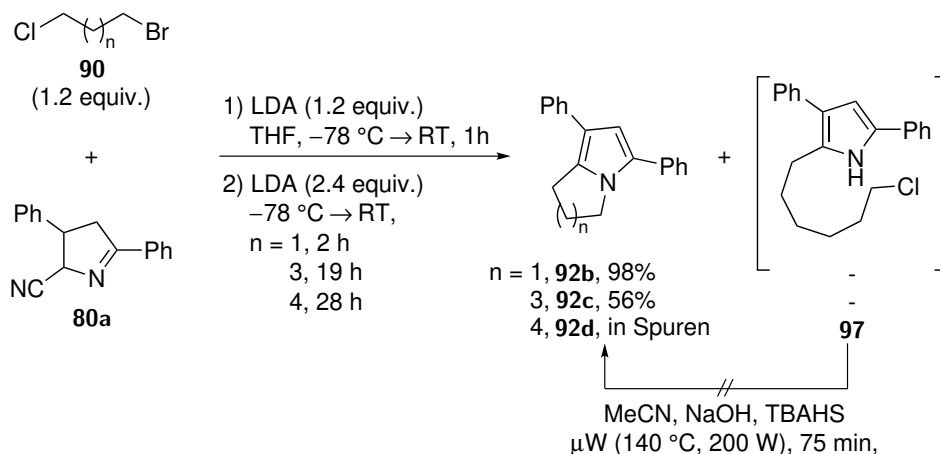
Beim Wechsel des Alkylhalogenids hin zum weniger reaktiven 1,4-Dichlorbutan (**90c**) konnte kein vollständiger Umsatz bei der Alkylierung des Cyanopyrrols erreicht werden (Eintrag 5). Zudem wurde hierbei die Bildung zahlreicher Nebenprodukte beobachtet, sodass das Tetrahydroindolizin in lediglich 21% Ausbeute isoliert werden konnte. Vermutlich findet die gewünschte Alkylierungsreaktion in diesem Fall erst bei höheren Temperaturen statt, was die Bildung von Nebenprodukten fördert. Die Notwendigkeit der stufenweisen Reaktionsführung wurde durch Zugabe von 3.6 Äquivalenten LDA zu Beginn der Reaktion überprüft (Eintrag 6). Hierbei wurde ebenfalls ein unsauberer Reaktionsumsatz beobachtet und das Produkt in verringerter Ausbeute von 52% isoliert.

Das gemäß der Einträge 1 und 3 isolierte 2-(4-Chlorbutyl)-3,5-diphenyl-1*H*-pyrrol **91a** konnte, wie in Schema 3.9 dargestellt, nachträglich zum Tetrahydroindolizin **92a** cyclisiert werden. Die Reaktion erfolgte mit Natriumhydroxid unter Phasentransferkatalyse sowohl durch konventionelles Erhitzen unter Rückfluss als auch durch Bestrahlung in der Mikrowelle, wobei das Produkt jeweils in hoher Ausbeute erhalten wurde. Mit einer Gesamtausbeute des Tetrahydroindolizins von 54–58% über zwei Stufen ist diese Variante dem Eintopfprotokoll jedoch deutlich unterlegen.



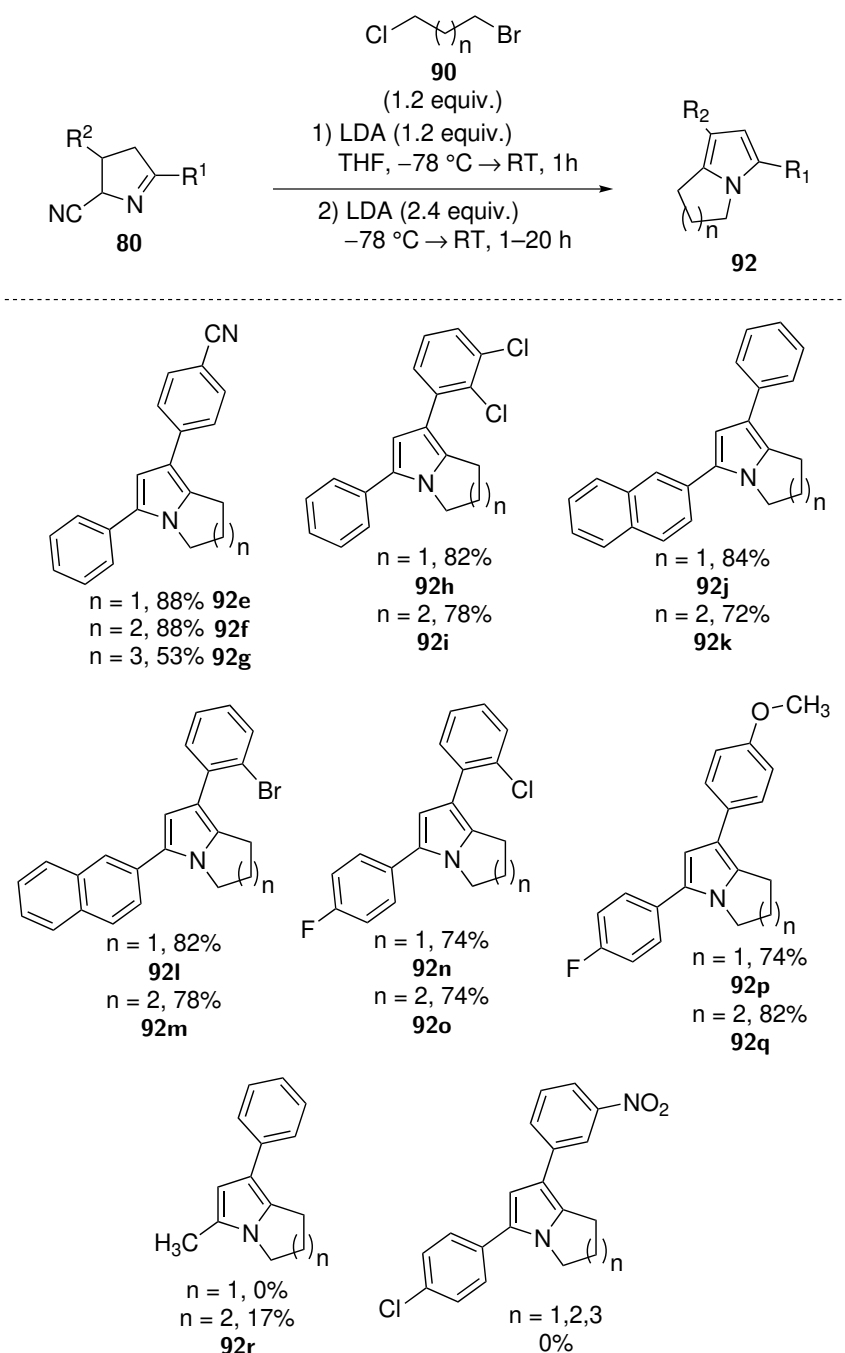
**Schema 3.9:** Basenkatalysierte Cyclisierung des Alkylpyrrols **91a** zum 5,6,7,8-Tetrahydroindolizin **92a**.

Nachdem eine erfolgreiche Methode zur Synthese des bicyclischen Tetrahydroindolizins **92a** entwickelt wurde, sollte die Anwendbarkeit des einstufigen Protokolls auf die Reaktion anderer  $\alpha$ -Brom- $\omega$ -chloralkane überprüft werden. Hierzu wurde das Cyanopyrrolin **80a** gemäß den unter Eintrag 4 in Tabelle 3.1 beschriebenen Bedingungen mit 1-Brom-3-chlorpropan (**90d**), 1-Brom-5-chlorpentan (**90e**) und 1-Brom-6-chlorhexan (**90f**) umgesetzt (Schema 3.10). Die Reaktion mit dem C<sub>3</sub>-Baustein lieferte 5,7-Diphenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin (**92b**) in exzellenter Ausbeute von 98%, während bei der Reaktion mit dem C<sub>5</sub>-Dihalogenalkan noch moderate Ausbeuten des mit einem Siebenring anellierten Pyrrols 1,3-Diphenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin (**92c**) erhalten wurden. Hierbei war die für die Cyclisierung benötigte Reaktionszeit mit 19 h jedoch deutlich höher als für die Herstellung der Fünf- und Sechsringe, bei denen die Reaktion in der Regel nach ein bis zwei Stunden abgeschlossen war. Der Versuch zur Synthese höherer Homologe scheiterte jedoch bei der Reaktion mit dem C<sub>6</sub>-Baustein. Hierbei konnte eine Masse, die dem entsprechenden 1,3-Diphenyl-5,6,7,8,9,10-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]-azocin (**92d**) entsprach, nur in Spuren nachgewiesen werden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des hierbei isolierten Rohproduktes deutete auf eine hauptsächliche Bildung des Alkylpyrrols **97** in Mischung mit dem gewünschten Bicyclus hin. Die Rohmischung wurde daher gemäß dem zuvor für das Tetrahydroindolizin beschriebenen Cyclisierungsprotokolls mit Natriumhydroxid unter Phasentransferkatalyse behandelt. Hierbei wurde jedoch ein komplexes Reaktionsgemisch erhalten, aus dem keine bevorzugte Bildung des gewünschten Bicyclus erkennbar war, sodass diese Methode für die Synthese von anellierten Ringen dieser Größe ungeeignet ist.



**Schema 3.10:** Versuche zur Herstellung der mit einem Fünf-, Sieben-, und Achtring anellierten Pyrrole im Eintopfverfahren.

Zur Überprüfung der Toleranz dieser Reaktion gegenüber funktionellen Gruppen wurden anschließend verschiedene 3,5-diarylsubstituierte Cyanopyrroline nach dem Eintopfverfahren eingesetzt. Diese wurden von [REDACTED] im Rahmen früherer Projekte synthetisiert und von ihr zur Verfügung gestellt.<sup>[183]</sup> Die Reaktion verlief in den meisten Fällen sehr sauber und in der Regel wurden hohe bis sehr hohe Ausbeuten für die Synthese der 5,6,7,8-Tetrahydroindolizine und 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizine erhal-

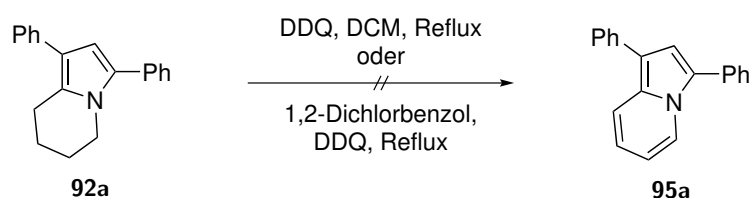


**Schema 3.11:** Darstellung verschieden substituierter anellierter Pyrrole unter Anwendung des Eintopfprotokolls.

ten. Hierbei wurden sowohl moderate Elektronenakzeptorgruppen wie Nitrile (**92e**, **92f**) als auch Elektronendonorguppen wie Methoxygruppen (**92p**, **92q**) toleriert. Des Weiteren wurde die Ausbeute in Anwesenheit von C(sp<sup>2</sup>)-Chlor-, -Brom- oder -Fluorbindungen nicht signifikant beeinträchtigt. Auch sterisch anspruchsvolle Naphthylreste stellen bei der Alkylierung kein Problem dar. Die Synthese des 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepins **92g** lieferte, wie für das zuvor beschriebene Beispiel, eine moderate Ausbeute von 53%. Einzig für Nitroaromaten konnte bei dieser Reaktion

kein Umsatz zum gewünschten Bicyclus beobachtet werden. Massenspektrometrische Untersuchungen deuteten hierbei auf die Addition eines deprotonierten Cyanopyrrolins an den Nitroaromaten eines zweiten Moleküls im Sinne einer *Vicarious*  $S_NAr$ -Reaktion hin, allerdings konnte hierbei in keinem der Fälle eine Substanz isoliert und charakterisiert werden. Gegenüber den arylsubstituierten Cyanopyrrolinen reagierte das alkylsubstituierte Substrat 5-Methyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril nur schlecht und es konnte kein Umsatz zum Dihydro-1*H*-pyrrolizin beobachtet werden. Das entsprechende Tetrahydroindolizin **92r** wurde nur in geringer Ausbeute von 17% erhalten. Ob diese Beobachtung durch die Anwesenheit zusätzlicher azider Protonen an der Methylgruppe oder durch eine generelle Instabilität dieser Substrate gegenüber Oxidations- oder Polymerisationsreaktionen zu begründen ist, konnte allerdings nicht geklärt werden.

Zur Darstellung der vollständig aromatischen Indolizine wurde zunächst versucht, eine direkte Oxidation der zuvor isolierten Tetrahydroindolizine zu erwirken. Hierzu wurde Verbindung **92a** mit DDQ bei verschiedenen Temperaturen zur Reaktion gebracht (Schema 3.12). Sowohl in Dichlormethan bei ca. 40 °C als auch in 1,2-Dichlorbenzol bei ca. 180 °C konnte jedoch keine Bildung des Indolizins beobachtet werden. In beiden Fällen wurde massenspektrometrisch ein komplexes Gemisch an Verbindungen nachgewiesen, das auf die Anwesenheit hochmolekularer Strukturen, vermutlich durch Bildung von Oligomeren oder Polymeren, hindeutete. Die übergangsmetallkatalysierte Oxidation von 5,6,7,8-Tetrahydroindolizinen mit Luftsauerstoff führt bekanntermaßen zur Oxidation am elektronenreichen Pyrrolring. Auch hierbei wurden unerwünschte Zersetzungs- und Polymerisationsprozesse beobachtet.<sup>[187]</sup> Die direkte Oxidation des Tetrahydroindolizins wurde aus diesen Gründen nicht weiter verfolgt.

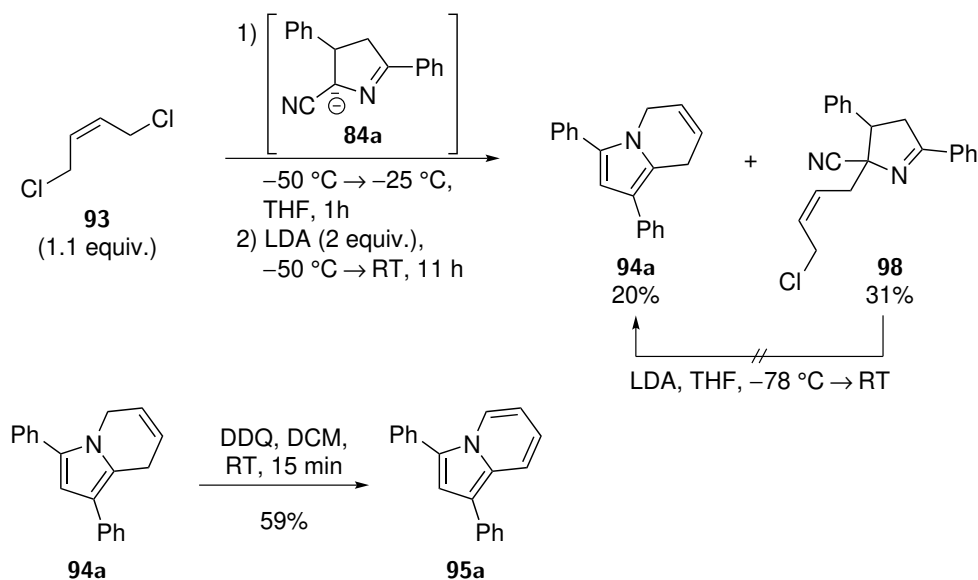


**Schema 3.12:** Versuche zur Oxidation des Tetrahydroindolizins **92a** mit DDQ.

Die Synthese der Indolizine sollte daraufhin durch Oxidation der entsprechenden 5,8-Dihydroindolizine erfolgen. Hierzu sollte zunächst eine Möglichkeit zur Herstellung der Modellverbindung **94a** entwickelt werden. Dies sollte durch Reaktion der Cyanopyrroline mit (*Z*)-1,4-Dichlorbut-2-en (**93**) analog zu den zuvor beschriebenen Synthesen erfolgen. Aufgrund der hohen antizipierten Dimerisierungstendenz bei Verwendung des stark elektrophilen allylischen Chlorids wurde nach einem modifizierten Protokoll vorgegangen. Hierbei wurde gemäß Schema 3.13 zunächst analog zu den zuvor beschriebenen Reaktionen das Cyanopyrrolin **80a** deprotoniert und anschließend langsam zum Elektrophil gegeben, um einen dauerhaften Überschuss des Alkylierungsmittels



zu gewährleisten. Durch anschließende Dehydrocyanierung sollte das Pyrrol gebildet werden, wobei die *in situ*-Cyclisierung an die *Z*-konfigurierte Seitenkette erfolgen sollte. Bei dieser Reaktion konnte das gewünschte Dihydroindolizin **94a** lediglich in einer Ausbeute von 20% isoliert werden. Als Hauptprodukt wurde bei dieser Reaktion das alkylierte Cyanopyrrolin **98** erhalten. Neben der erwarteten Bildung von dimeren Strukturen, die möglicherweise durch den Einsatz eines größeren Überschusses an Alkylierungsmittel unterdrückt werden könnten, wurden zahlreiche Nebenprodukte massenspektrometrisch nachgewiesen. Diese konnten aufgrund der geringen Mengen jedoch nicht isoliert werden. Beim Versuch, das substituierte Cyanopyrrolin **98** durch nachträgliche Behandlung mit LDA in den Bicyclus **94a** zu überführen, wurde lediglich ein komplexes Reaktionsgemisch erhalten. Aus diesem konnte weder das Dihydroindolizin isoliert, noch das Cyanopyrrolin zurückgewonnen werden. Es ist anzunehmen, dass es aufgrund der Azidität der Protonen in Allylstellung zu Nebenreaktionen bei der LDA-vermittelten Eliminierung des Cyanwasserstoffs kommt, sodass die Bildung des Pyrrols nicht stattfinden kann.

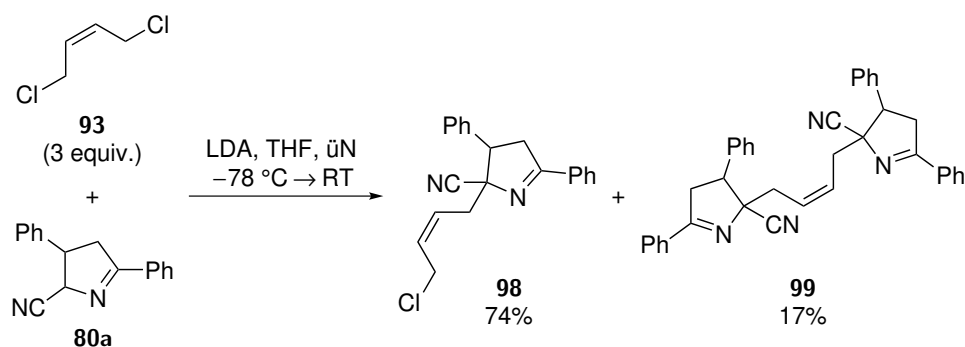


**Schema 3.13:** Darstellung des Dihydroindolizins **94a** nach modifiziertem Eintopfverfahren und anschließende Oxidation zum Indolizin.

Die anschließende Oxidation des Dihydroindolizins **94a** zum Indolizin **95a** gelang durch Behandlung mit DDQ in moderater Ausbeute von 59%, was die prinzipielle Anwendbarkeit dieser Methode belegte. Dieses Ergebnis ist nicht optimiert, sodass eine Steigerung der Ausbeute höchstwahrscheinlich möglich ist. Um dies zu erreichen, sollte zunächst eine zuverlässigere Methode zur Darstellung der Dihydroindolizine entwickelt werden.

Da, wie oben erwähnt, die Probleme bei der Eintopfreaktion im Dehydrocyanierungsschritt vermutet wurden, wurde zunächst das substituierte Cyanopyrrolin **98** gemäß Schema 3.14 hergestellt. Die Bildung des Dimers **99** konnte hierbei nach dem zuvor

beschriebenen Vorgehen weitestgehend unterdrückt werden. Alternativ konnte die Reaktion durch Zugabe eines dreifachen Überschusses von **93** zu einer Lösung des Cyanopyrrolins **80a** unter erhöhter Verdünnung durchgeführt werden. Hierbei wurde Verbindung **98** in einer Ausbeute von 74% erhalten, das dimere Produkt **99** wurde als Nebenprodukt in 17% Ausbeute isoliert.



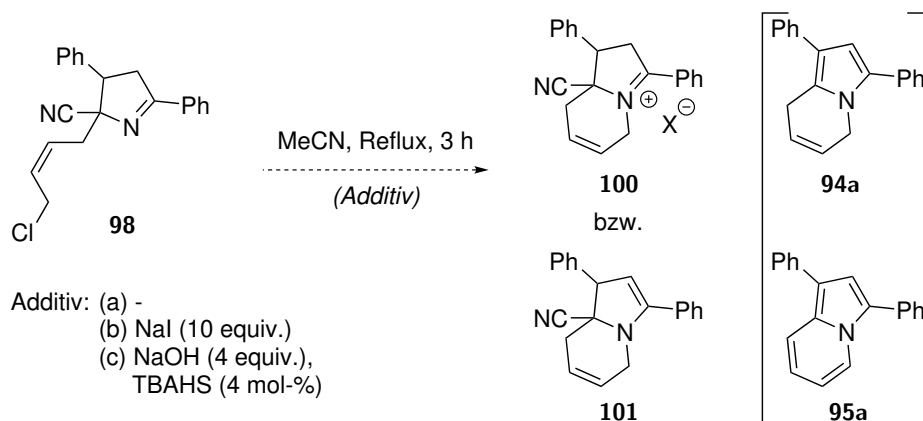
**Schema 3.14:** Darstellung des substituierten Cyanopyrrolins **98**.

Da die Bildung des Pyrrols durch HCN-Eliminierung im Basischen bei Behandlung dieser Verbindung mit LDA nicht wie erhofft ablief, sollte zunächst eine Cyclisierung des Cyanopyrrolins **98** unter Quaternisierung des Stickstoffatoms erreicht werden (Schema 3.15). Der über diese Reaktion zugängliche Bicyclus **100** bzw. die hieraus durch Deprotonierung gebildete Verbindung **101** könnte sich anschließend möglicherweise leichter durch Oxidation unter Decyanierung zum Indolizin überführen lassen. Zunächst wurde versucht, durch thermische Behandlung in Acetonitril eine Quaternisierung zu erreichen (a), wobei allerdings kein Umsatz des Edukts beobachtet wurde.

Durch gleiche Reaktionsbedingungen unter Zugabe von Natriumiodid sollte ein Halogenaustausch erreicht werden, der eine Erhöhung der Elektrophilie der Methylengruppe und somit eine erhöhte Cyclisierungstendenz hervorrufen sollte (b). Hierbei konnte sich die Bildung des quartären Bicyclus **101** in Spuren *via* LC-MS vermuten lassen. Einen weitaus größeren Anteil nahm allerdings das aus *in situ* HCN-Eliminierung entstandene Dihydroindolizin **94a** ein. Zudem konnte bereits eine teilweise Oxidation dieser Verbindung unter Bildung des Indolizins **95a** beobachtet werden. Der Hauptteil der bei dieser Messung beobachteten Signale konnte jedoch Verbindungen zugeordnet werden, die auf eine Oxidation unter Integration von Sauerstoff hindeuteten, weswegen auf eine Aufarbeitung der Reaktion verzichtet wurde. An dieser Stelle ist jedoch zu erwähnen, dass bei diesen Testansätzen nicht explizit auf einen Ausschluss von Luftsauerstoff geachtet wurde, was diese Nebenreaktionen erklären könnte.

Ein weiterer Versuch zur Cyclisierung wurde durch Zugabe von Natriumhydroxid unter Katalyse des quartären Ammoniumsalzes Tetrabutylammoniumhydrogensulfat durchgeführt (c). Bei dieser Reaktion wurde jedoch nur ein hochkomplexes Reaktionsgemisch

erhalten, in dem sich eine Bildung der Cyclisierungsprodukte nur in Spuren durch Massenspektrometrie vermuten ließ.



**Schema 3.15:** Versuche zur Cyclisierung des substituierten Cyanopyrrolins **98**.

Es ist anzunehmen, dass sich die Bildung der Nebenprodukte durch Optimierung der Reaktion unter Zugabe von Natriumiodid bei sorgfältigem Feuchtigkeits- und Luftaustausch unterdrücken ließe. Dies würde den selektiven Reaktionsverlauf zum Cyclisierungsprodukt gewährleisten. Der Testansatz zeigte, dass die Bildung des Dihydroindolizins hierbei *in situ* stattfindet, sodass sich Verbindungen dieser Art in zwei Stufen ausgehend von den entsprechenden Cyanopyrrolinen herstellen ließen. Möglicherweise wäre sogar durch Zugabe eines Oxidationsmittels die Synthese der aromatischen Indolizine als *one-pot*-Reaktion durchführbar. Aus Zeitgründen wurden allerdings keine weiteren Untersuchungen hierzu im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt.

Ein weiterer Ansatz für die Darstellung dieser Verbindungen wäre die direkte Oxidation des substituierten Cyanopyrrolins **98** zum entsprechenden 2-Alkylpyrrol unter nicht basischen Bedingungen. Gemäß des Protokolls von Küçükdisli *et al.* sollte dies durch mikrowellenunterstützte Reaktion unter Dehydrocyanierung möglich sein. Das hierbei gebildete Pyrrol ließe sich leicht durch intramolekulare Cyclisierung zum Dihydroindolizine umwandeln, womit eine einfache Methode für die Herstellung dieser Substanzklasse möglich wäre.

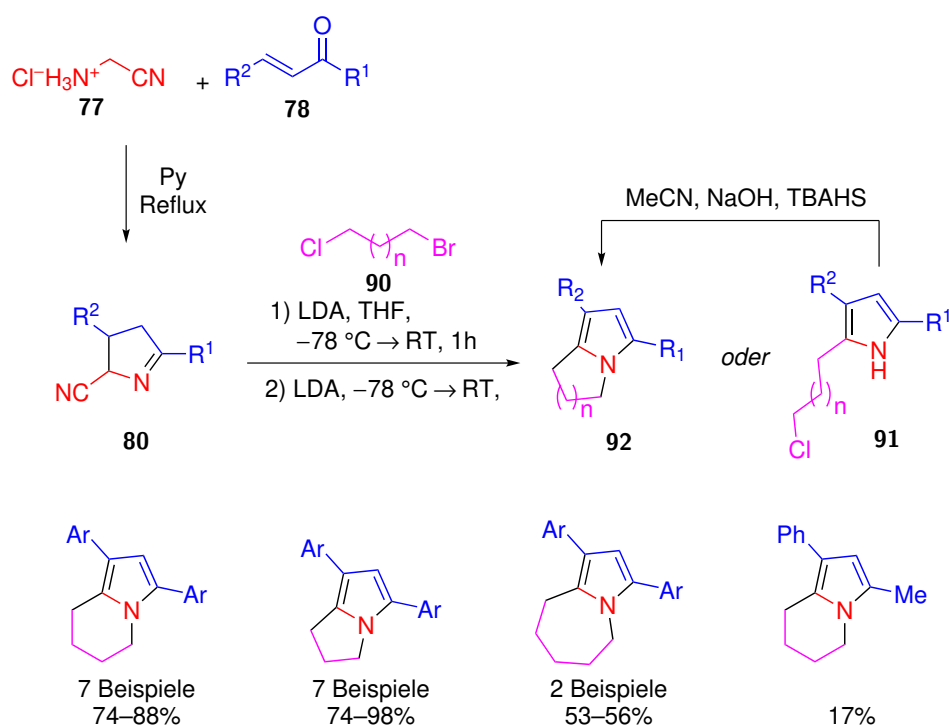


## 3.4 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine zweistufige Synthese anellierter Pyrrole ausgehend von kommerziell erhältlichen Startmaterialien entwickelt werden. Die Schlüsselkomponenten dieser Reaktion sind die 2-Cyanopyrroline **80**, die sich in einer Stufe aus Aminoacetonitrilhydrochlorid und Enonen herstellen lassen (Schema 3.16). Bei dieser Reaktion konnte die Ausbeute durch Verringerung der Konzentration gegenüber der zuvor berichteten Ausbeute um ca. 20% erhöht werden.

Durch Behandlung der Cyanopyrroline mit LDA lassen sich diese deprotonieren, mit  $\alpha$ -Brom- $\omega$ -chloralkanen alkylieren und durch nachfolgende Dehydrocyanierung zum Pyrrol umwandeln. In Abhängigkeit der bei der HCN-Eliminierung eingesetzten Basenmenge und Temperatur können hierbei gezielt die 2-Alkylpyrrole **91** oder die bicyclischen Pyrrole **92** erhalten werden. Erstere lassen sich auch nachträglich leicht durch basische Behandlung in den entsprechenden Bicyclus überführen.

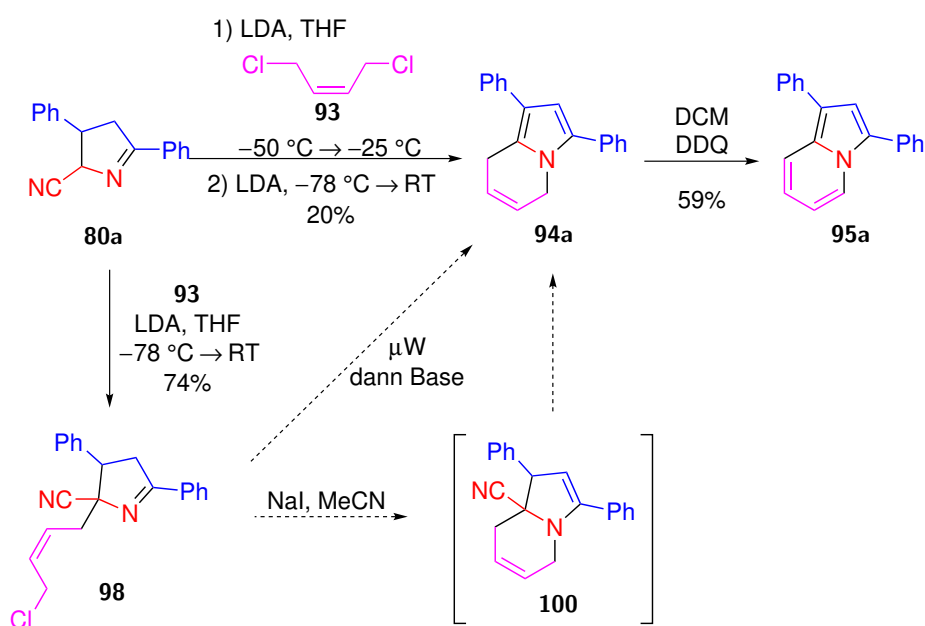
Die Reaktion eignet sich zur Darstellung von 5,6,7,8-Tetrahydroindolizinen, 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizinen und 6,7,8,9-Tetrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepinen. Arylsubstituierte Cyanopyrroline liefern hierbei generell hohe bis sehr hohe Ausbeuten der mit Fünf- und Sechsringen anellierten Pyrrole, wobei eine große Bandbreite funktioneller Gruppen toleriert wird. Die Siebenring-anellierten Homologe können in moderaten Ausbeuten



Schema 3.16: Zweistufige Synthese anellierter Pyrrole ausgehend von Enonen.

erhalten werden. Die Methode eignet sich jedoch nur bedingt für die Reaktion mit 5-alkylsubstituierten Cyanopyrrolinen.

Des Weiteren wurden erste Ansätze zur Erweiterung dieser Reaktion auf die Synthese vollständig aromatischer Indolizine untersucht (Schema 3.17). Hierbei wurde das Dihydroindolizin **94a** in mäßiger Ausbeute nach dem oben beschriebenen Eintopfverfahren erhalten. Diese Verbindung konnte leicht zum vollständig gesättigten Indolizin **95a** oxidiert werden. Erste Versuche zur alternativen Darstellung des Dihydroindolizins über das 2-Alkenyl-2-cyanopyrrolin **98** zeigten vielversprechende Ergebnisse, sodass eine Erweiterung dieser Methode über diesen Weg realisierbar erscheint.



**Schema 3.17:** Versuche zur Entwicklung einer Methode zur Herstellung von Indolizinen.

# Teil II

---

Modifikation von Indolen – Versuche zur  
Totalsynthese von Strychnin





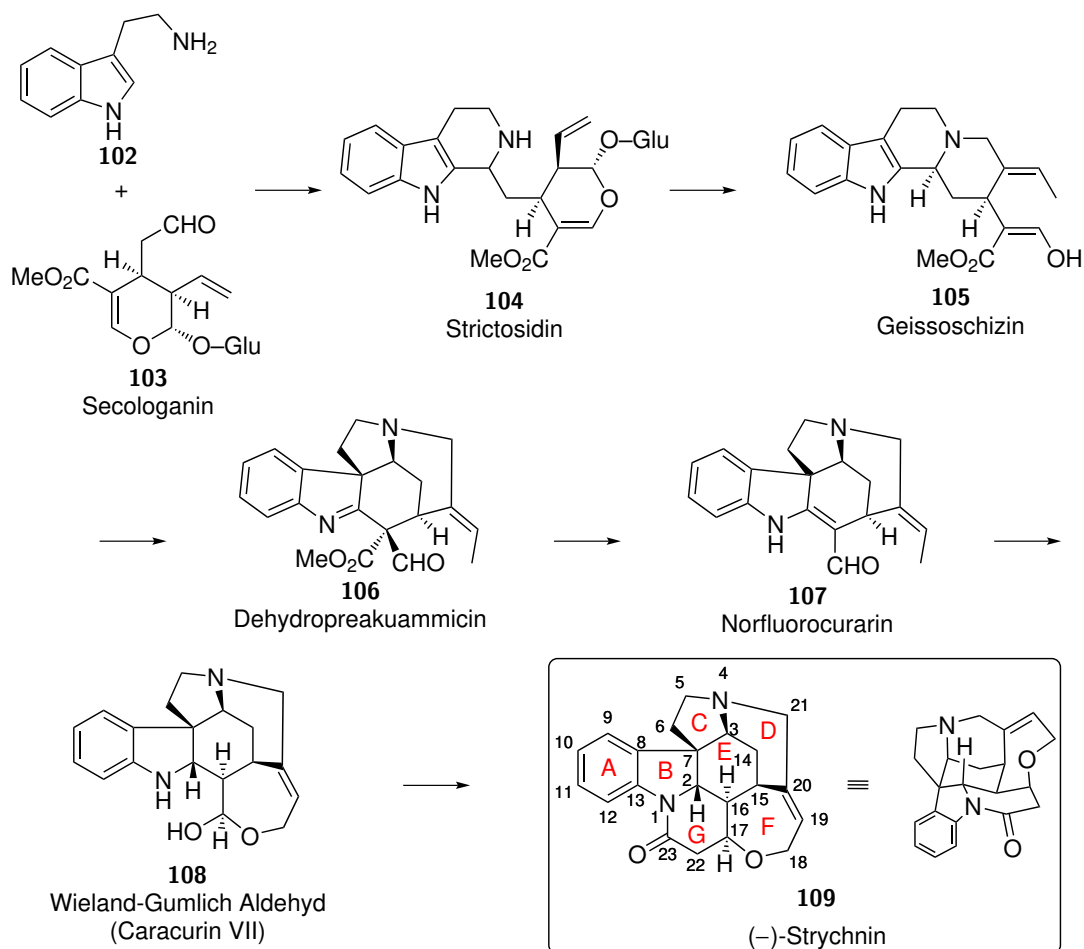
# Versuche zur Totalsynthese von Strychnin

## 4.1 Einleitung

Strychnin ist einer der wohl prominentesten Naturstoffe, der sowohl unter Wissenschaftlern als auch in der Öffentlichkeit große Bekanntheit genießt.<sup>[188]</sup> Es wird der Klasse der Strychnos-Alkaloide, einer Untergruppe der Indolalkaloide, zugeordnet. In der Natur kommt es insbesondere als Gift der in Südostasien beheimateten Gewöhnlichen Brechnuss (*Strychnos nux-vomica*) vor und kann aus den Samen dieser Pflanze gewonnen werden.<sup>[189]</sup> In Reinform wurde es erstmals 1818 von Pelletier und Caventou aus der Ignatius-Brechnuss (*Strychnos ignatii*) isoliert.<sup>[190,191]</sup>

Strychnin ist ein starkes Neurotoxin, das früher zur Bekämpfung von Schädlingen, insbesondere als Rattengift, eingesetzt wurde. Beim erwachsenen Menschen kann es bereits in geringer Dosis von 30–100 Milligramm zu letalen Vergiftungen führen.<sup>[192]</sup> Die Giftwirkung basiert auf der Bindung an den strychninsensitiven Glycin-Rezeptor, einen Chloridkanal im Rückenmark. Hierdurch kommt es zu einer Inhibierung der Glycin-abhängigen Hemmung und somit einer Übererregung der Rückenmarksnerven.<sup>[193–195]</sup> Diese führt zu den typischen Vergiftungssymptomen, welche sich durch Krämpfe und Atemnot bis hin zur Erstickung manifestieren. Aufgrund seiner biologischen Aktivität wurde Strychnin früher als Analeptikum eingesetzt und spielt bis heute eine bedeutende Rolle in der alternativmedizinischen Behandlung verschiedener Krankheiten.<sup>[188,196,197]</sup> Aufgrund der geringen therapeutischen Breite des Strychnins wird jedoch ausdrücklich vor dessen Einnahme gewarnt.<sup>[192,198]</sup>

Die Bestimmung der chemischen Struktur des Strychnins stellte lange eine große Herausforderung dar. Erst 130 Jahre nach seiner Entdeckung konnte die Konfiguration von Woodward korrekt bestimmt und einige Jahre später durch Kristallstrukturanalyse bestätigt werden.<sup>[199–203]</sup> Die korrekte Struktur wurde bereits zwei Jahre vor diesen Ergebnissen von der Gruppe um Robinson beschrieben, die allerdings zu diesem Zeitpunkt einen alternativen Strukturvorschlag favorisierten.<sup>[204,205]</sup> Die absolute Konfiguration des natürlich vorkommenden (–)-Strychnins (**109**) ist in Schema 4.1 gezeigt. Sie weist ein hohes Maß an Komplexität mit insgesamt sechs Stereozentren in einem hochkondensierten siebengliedrigen Ringsystem auf, was Robinson Mitte des



**Schema 4.1:** Struktur und Nummerierung des Alkaloids Strychnin (109) sowie dessen Biosynthese. In rot ist die gängige alphabetische Zuordnung der sieben Teilringe angegeben. Glu =  $\beta$ -D-Glucose.

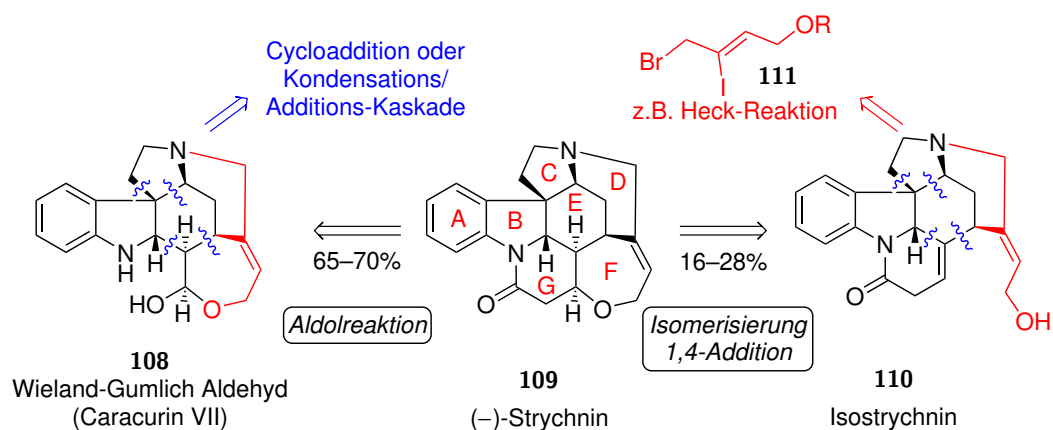
20. Jahrhunderts zu der Aussage „for its molecular size it is the most complex substance known“ bewegte.<sup>[206]</sup>

Die Biosynthese des Strychnins beginnt ausgehend von Tryptamin (102) durch enzymkatalysierte Pictet-Spengler-Reaktion mit Secologanin (103) unter Bildung von Strictosidin (104).<sup>[207,208]</sup> Strictosidin ist Vorläufer zahlreicher Naturstoffe und es sind bisher ca. 1800 monoterpenoide Indolalkaloide bekannt, bei denen eine Biosynthese über diese Zwischenstufe angenommen wird.<sup>[209]</sup> Durch Acetalspaltung und reduktive Aminierung wird hieraus Geissoschizin (105) gebildet, welches wiederum durch oxidative Ringkontraktion und intramolekulare Aldolkondensation unter Aufbau des ABCDE-Ringsystems zu Dehydropreakuammicin (106) umgewandelt wird. Anschließend Decarboxylierung zu Norfluorocurarin (107), gefolgt von einer allylischen Oxidation, liefert den Wieland-Gumlich Aldehyd (Caracurin VII, 108), der erstmal 1932 durch Fragmentierung von Strychnin nachgewiesen wurde.<sup>[210,211]</sup> Die Bildung des G-Rings erfolgt im letzten Schritt durch Kondensation mit Essigsäure.

## 4.1.1 Totalsynthesen von Strychnin

Bisher wurden 22 (zum Teil formale) Totalsynthesen von Strychnin entwickelt, von denen die erste von Woodward sechs Jahre nach dessen Strukturaufklärung beschrieben wurde.<sup>[188,189,208,239–241]</sup> Tabelle 4.1 liefert eine Übersicht über die bisher veröffentlichten Synthesen. Hierbei fällt auf, dass bei allen Strategien entweder der Wieland-

**Tabelle 4.1:** Literaturbekannte Totalsynthesen von Strychnin.



#	Autor	Jahr	Stufen <sup>a)</sup> , via	Ergebnis	Strategie
1	Woodward <sup>[212,213]</sup>	1954	29, <b>110</b>	<0.1%, (-)	A-B-C-G-E-D-F
2	Magnus <sup>[214,215]</sup>	1992	28, <b>108</b>	<0.1%, (-)	AB-D-CE-F-G
3	Stork <sup>[216]</sup>	1992	16, <b>108</b>	k.A., (±)	AB-CE-D-F-G
4	Overman <sup>[217,218]</sup>	1993	25, <b>108</b>	3%, (-)	A-D-CE-B-F-G
		1995	24, <b>108</b>	3%, (+)	
5	Kuehne <sup>[219]</sup>	1993	19, <b>110</b>	1%, (±)	AB-CE-D-G-F
6	Rawal <sup>b)</sup> , <sup>[220]</sup>	1994	12, <b>110</b>	10%, (±)	A-C-BE-G-D-F
7	Kuehne <sup>[221]</sup>	1998	21, <b>108</b>	3%, (-)	AB-CE-D-F-G
8	Bonjoch/Bosh <sup>[222,223]</sup>	1999	15, <b>108</b>	0.1%, (-)	AE-C-D-B-F-G
9	Vollhardt <sup>b)</sup> , <sup>[224]</sup>	2000	16, <b>110</b>	0.7%, (±)	AB-EG-C-D-F
10	Martin <sup>b)</sup> , <sup>[225]</sup>	2001	14, <b>108</b>	1%, (±)	AB-D-CE-F-G
11	Mori <sup>[226,227]</sup>	2002	22, <b>110</b>	0.1%, (-)	E-A-B-C-G-D-F
12	Bodwell <sup>b)</sup> , <sup>[228]</sup>	2002	12, <b>110</b>	3%, (±)	AB-CEG-D-F
13	Shibasaki <sup>[229]</sup>	2002	31, <b>108</b>	0.3%, (-)	E-A-BD-C-F-G
14	Fukuyama <sup>[230]</sup>	2004	25, <b>108</b>	1%, (-)	A-B-D-CE-F-G
15	Padwa <sup>[231]</sup>	2007	17, <b>108</b>	2%, (±)	AB-CE-D-F-G
16	Andrade <sup>[232]</sup>	2010	13, <b>108</b>	5%, (±)	AB-CE-D-F-G
17	Reißig <sup>b)</sup> , <sup>[233]</sup>	2010	9, <b>110</b>	4%, (±)	AB-EG-C-D-F
18	Vanderwal <sup>b)</sup> , <sup>[234]</sup>	2011	6, <b>108</b>	2%, (±)	AB-CE-DF-G
19	MacMillan <sup>[235]</sup>	2011	12, <b>108</b>	7%, (-)	AB-CE-DF-G
20	Canesi <sup>b)</sup> , <sup>[236]</sup>	2015	11, <b>110</b>	0.4%, (±)	E-A-G-B-C-D-F
21	Wang/Tang <sup>b)</sup> , <sup>[237]</sup>	2017	16, <b>108</b>	1%, (±)	AB-E-C-DF-G
22	Chen <sup>[238]</sup>	2017	10, <b>108</b>	3%, (±)	C-A-B-E-D-F-G

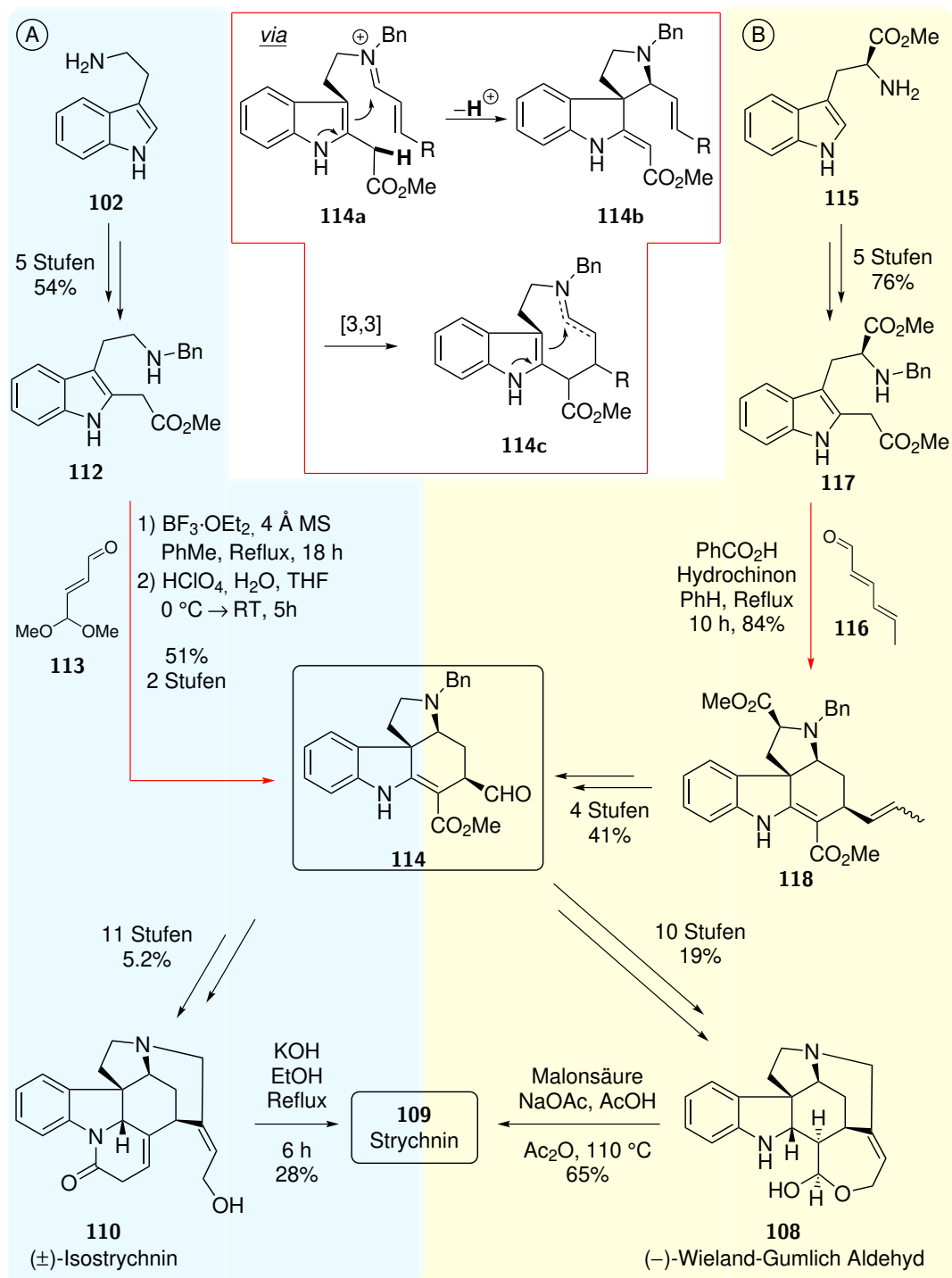
<sup>a)</sup> Längste lineare Sequenz, <sup>b)</sup> formale Totalsynthese. k.A. – keine Angabe

Gumlich Aldehyd **108** oder Isostrychnin **110** als letzte Zwischenstufe der Synthese gewählt wurde und somit alle mit dem Aufbau des G- oder F-Ringes enden. Neben einigen asymmetrischen Synthesen wurden auch zahlreiche racemische Methoden entwickelt. Auch die Synthese des unnatürlichen (+)-Enantiomers ist bekannt (Eintrag 4). Die bisher effizienteste Synthese wurde von Rawal entwickelt, bei der eine Gesamtausbeute von 10% des racemischen Strychnins erhalten wurde (Eintrag 6). Die mit 7% höchste Gesamtausbeute von (–)-Strychnin wurde 2011 von MacMillan erhalten (Eintrag 19), wobei gleichzeitig die bis dato schnellste Route zur Synthese der enantiomerenreinen Verbindung entwickelt wurde. Die bisher kürzeste Sequenz zur Herstellung des racemischen Strychnins wurde im gleichen Jahr von Vanderwal beschrieben (Eintrag 18). An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass in Tabelle 4.1 die Gesamtausbeute und Länge der Sequenzen bei den formalen Totalsynthesen über die im jeweiligen Paper referenzierte Methode zur Vervollständigung der Totalsynthese extrapoliert wurde. Trotz der teilweise sehr verschiedenen Synthesestrategien lassen sich einige wiederkehrende Motive erkennen. So wird zum Beispiel die Bildung des D- und F-Ringes in vielen Fällen durch nucleophile Substitution mit anschließender intramolekularer Heck-Reaktion oder radikalischer Cyclisierung aus dem in wenigen Stufen zugänglichen Vinylidid **111** erreicht. Häufig besteht die Schlüsselsequenz der Synthesen daher in einer effizienten und eleganten Methode zum Aufbau des ABCE-Ringsystems. Dies gelingt beispielsweise durch Kaskadenreaktionen, bei denen einfache Additions-, Kondensations- oder Substitutionsreaktionen miteinander verknüpft werden, oder durch (formale) Cycloadditionen. Bei diesen Reaktionen werden in einem Schritt mehrere der in Tabelle 4.1 blau angedeuteten C–C-Bindungen geknüpft, womit ein hohes Maß an struktureller Komplexität in wenigen Stufen erreicht wird.

Die einzelnen Synthesen im Detail zu diskutieren, würde den Rahmen dieser Arbeit übersteigen. Daher werden lediglich einige ausgewählte, für die nachfolgenden Untersuchungen relevanten Beispiele kurz vorgestellt. Eine racemische Synthese des Strychnins ausgehend von Tryptamin (**102**) wurde von der Gruppe um Kuehne im Jahr 1993 berichtet (Schema 4.2, A).<sup>[219]</sup> Hierbei gelang der Aufbau des ABCE-Ringsystems durch eine Domino Kondensations-Additions-Kaskade. Hierfür wurde zunächst die benzylgeschützte Tryptaminylessigsäure **112** in 5 Stufen hergestellt. Bei der anschließenden Reaktion mit dem Aldehyd **113** wurde zunächst das entsprechende Iminiumion **114a** gebildet, an welches das Indol über die nucleophile 3-Position addiert. Deprotonierung des hierbei gebildeten Indoleniniumions lieferte die Verbindung **114b**, welche *in situ* durch [3,3]-sigmatrope Reaktion zu **114c** umlagerte. Erneute intramolekulare Cyclisierung in Analogie zum ersten Schritt lieferte den Tetracyclus **114**.<sup>[242]</sup>

Auf ähnliche Weise konnte diese Verbindung einige Jahre später von der gleichen Gruppe in enantiomerenreiner Form erhalten werden (Schema 4.2, B). Entscheidend war hierbei die Verwendung von Tryptophanmethylester anstelle des Tryptamins in einer *ex-chiral-pool*-Strategie, womit eine asymmetrische Synthese des Strychnins erreicht

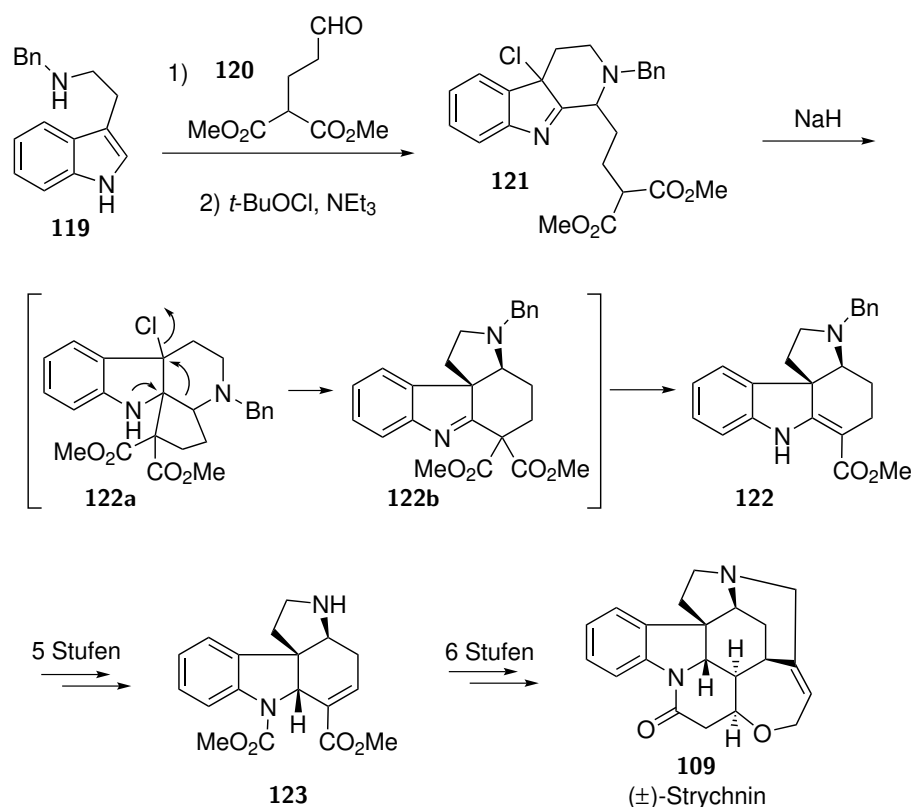
wurde.<sup>[221]</sup> Zudem wurde durch den Wechsel der Aldehydkomponente eine höhere Ausbeute erzielt. In ihren Arbeiten konnte die Gruppe ausgehend von dem gemeinsamen Intermediat **114** verschiedene Totalsynthesen des Strychnins entwickeln, die entweder über das Isostrychnin (**110**) oder über den Wieland-Gumlich-Aldehyd (**108**) führen. Die später entwickelte, letztgenannte Sequenz liefert insgesamt höhere Ausbeuten



**Schema 4.2:** Kuehn's racemische (A) und enantioselective (B) Synthese von Strychnin über das gemeinsame Intermediat **114**.

und benötigt eine Stufe weniger, womit das enantiomerenreine (–)-Strychnin in einer Gesamtausbeute von ca. 3% über 21 Stufen erhalten wurde.

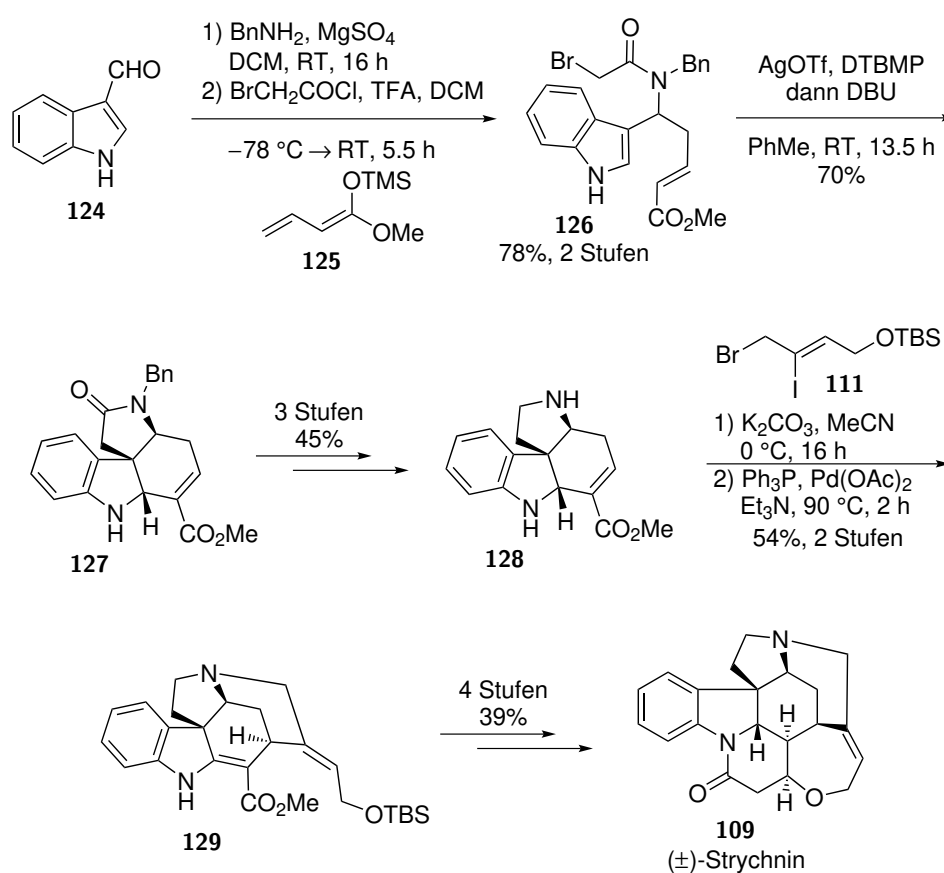
Fast zeitgleich zu den Arbeiten von Kuehne entwickelte die Gruppe um Stork eine weitere racemische Totalsynthese des Strychnins, die 1992 auf einer Tagung in Ischia Porto (Italien) präsentiert, aber nie veröffentlicht wurde.<sup>[208,216]</sup> Die Ausbeuten und genauen Bedingungen der einzelnen Reaktionen sind daher nicht bekannt. Durch Pictet-Spengler-Reaktion von benzylgeschütztem Tryptamin (**119**) mit dem Malonesterfunktionalisierten Acrolein **120** und anschließender Chlorierung in der Indol-3-Position wurde das Hexahydro- $\beta$ -carbolin **121** erhalten (Schema 4.3). Dieses konnte durch anschließende Behandlung mit Natriumhydrid deprotoniert werden, wonach es zum Angriff auf das Indolenin unter Bildung von **122a** kam. Anschließende Umlagerung unter Ringkontraktion lieferte das Indolenin **122b**, welches daraufhin durch Decarboxylierung, gefolgt von allylischem Protonenshift, in den ABCE-tetracyclus **122** überführt wurde.<sup>[243]</sup> Dieser wurde durch einige Schutzgruppenoperationen und eine netto-Isomerisierung der Doppelbindung zu **123** transformiert, aus dem racemisches Strychnin über sechs Stufen erhalten werden konnte.



**Schema 4.3:** Storks unveröffentlichte racemische Synthese von Strychnin.

2010 berichtete die Gruppe um Andrade von einer racemischen Totalsynthese von Strychnin, ausgehend von Indol-3-carbaldehyd (**124**).<sup>[232]</sup> Hierbei wurde zunächst gemäß Schema 4.4 mit Benzylamin das Imin gebildet. Dieses wurde anschließend mit

Bromessigsäurechlorid quartärniert und in einer vinylogenen Mannich-Reaktion mit dem konjugierten Silylenolether **125** umgesetzt. Das hierbei erhaltene Bromessigsäureamid **126** wurde dann in einer Friedel-Crafts-Alkylierung mit *in situ* aza-Baylis-Hillman-Reaktion zum ABCE-tetracyclischen Amid **127** umgesetzt. Durch Desoxygenierung und Deblockierung wurde das Amid in drei Stufen in die Verbindung **128** überführt, woraus sich durch nucleophile Substitution mit dem Allylbromid **111**, gefolgt von einer intramolekularen Heck-Reaktion, der D-Ring aufbauen ließ (*vide supra*). Der so gebildete Pentacyclus **129** wurde durch Reduktion und Deblockierung in vier Stufen über den Wieland-Gumlich Aldehyd zu Strychnin umgesetzt. Auf diesem Wege konnte racemisches Strychnin über 13 lineare Stufen in einer Gesamtausbeute von ca. 5% synthetisiert werden.

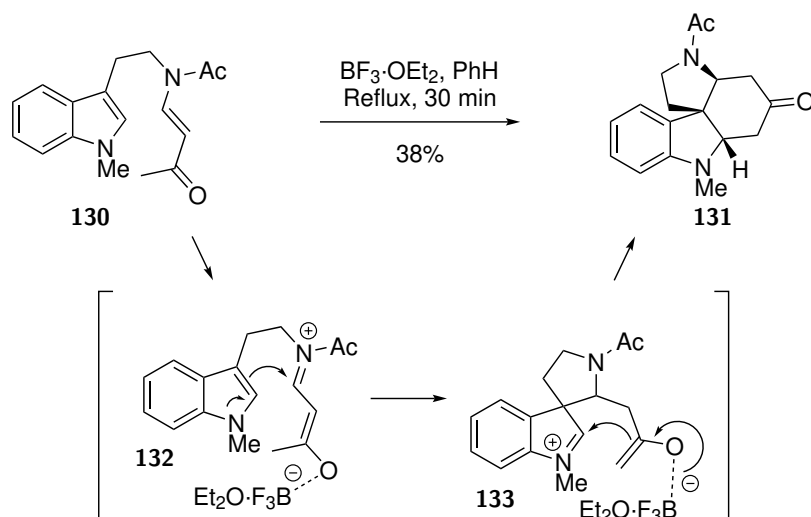


**Schema 4.4:** Racemische Synthese von Strychnin nach Andrade.

Die hier vorgestellten Sequenzen weisen gewisse Ähnlichkeiten auf, die sich insbesondere durch die vergleichbaren Strukturen der Schlüsselintermediate **114**, **122** und **123** sowie **128** zeigen. Alle Methoden zeichnen sich durch einen effizienten Aufbau des ABCE-Ringsystems aus, der durch einfache Kondensations-, Additions- und (intramolekulare) Substitutionsreaktionen gelingt.

## 4.1.2 Weitere Methoden zum Aufbau des ABCE-Ringsystems

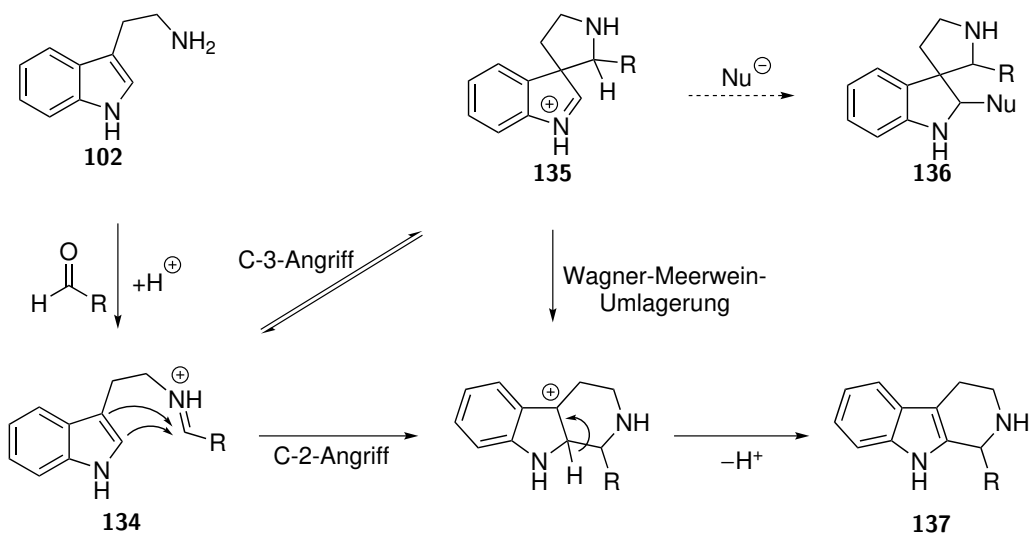
Neben der im Zuge einer Strychnin-Totalsynthese entwickelten Methoden zur Synthese des ABCE-Ringsystems wurden einige weitere Reaktionen beschrieben, die den Aufbau dieses tetracyclischen Systems ermöglichen.<sup>[244–246]</sup> Dessen Synthese kann beispielsweise durch radikalische Tandem-Cyclisierung,<sup>[247–250]</sup> intramolekulare Diels-Alder-Reaktion<sup>[251]</sup> oder durch Domino-Kondensations-Additionsreaktion erfolgen.<sup>[252,253]</sup> Bei letzteren wird häufig durch intramolekularen Angriff über die Indol-3-Position ein Spiroindolenin gebildet, welches anschließend ebenfalls intramolekular durch Angriff eines Nucleophils abgefangen wird.<sup>[254–263]</sup> So konnte beispielsweise Büchi zeigen, dass eine Reaktion des Enaminons **130** zur tetracyclischen Verbindung **131** möglich ist (Schema 4.5). Durch Behandlung mit Bortrifluorid-Etherat wurde über das Iminiumion **132** der Spirocyclus **133** gebildet, welcher nach doppelter Tautomerisierung das ABCE-Ringsystem durch intramolekulare Heteroaldol-Addition ausbildete.



Schema 4.5: Synthese des Strychnos-ABCE-Ringsystems nach Büchi.

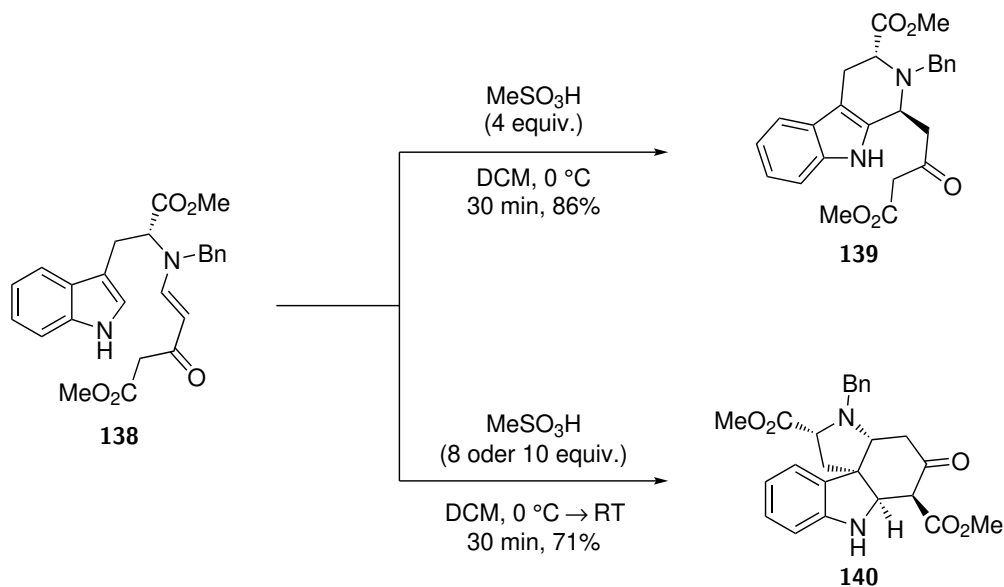
An dieser Stelle ist die Ähnlichkeit zur bereits zuvor erwähnten Pictet-Spengler-Reaktion hervorzuheben. Sie beschreibt einen Spezialfall der Mannich-Reaktion, bei der die Kondensation von Tryptamin (**102**) mit einem Aldehyd unter Bildung von Tetrahydro- $\beta$ -carbolinen **137** gemäß Schema 4.6 stattfindet.<sup>[264–266]</sup> Hierbei findet ebenfalls zunächst die Bildung eines Imins bzw. Iminiumions statt, das anschließend vom elektronenreichen Indolring angegriffen wird. Ob die Bildung des Carbolinsystems durch direkten C-2-Angriff des Indols oder durch intramolekulare Wagner-Meerwein-Umlagerung aus dem zuvor gebildeten Spirocyclus **135** stattfindet, ist noch nicht eindeutig geklärt.<sup>[266]</sup> Die schnelle und reversible intermediäre Bildung des Spirocyclus tritt jedoch zweifelsfrei auf,<sup>[267]</sup> sodass in Analogie zu den Arbeiten von Büchi auch bei der klassischen Pictet-Spengler-Reaktion die Möglichkeit zur nucleophilen Addition unter Bildung von **136** gegeben sein sollte.





**Schema 4.6:** Mechanismus der Pictet-Spengler-Reaktion.

Basierend auf den Ergebnissen von Büchi sowie der Gruppe um Pandit konnte Cook 2012 zeigen, dass sich die Reaktion der vom D-Tryptophan abgeleiteten Enaminone **138** gezielt variieren lässt (Schema 4.7).<sup>[257–260]</sup> In Abhängigkeit von der Temperatur und der Menge an Brønstedt-Säure wurde entweder das klassische Pictet-Spengler-Produkt **139** oder der Tetracyclus **140** erhalten. Die erhöhte Säuremenge im letztgenannten Fall bewirkt hierbei vermutlich eine stärkere Enolisierung des  $\beta$ -Ketoesters, wodurch die Cyclisierung unter Ausbildung des Sechsrings beschleunigt wird.

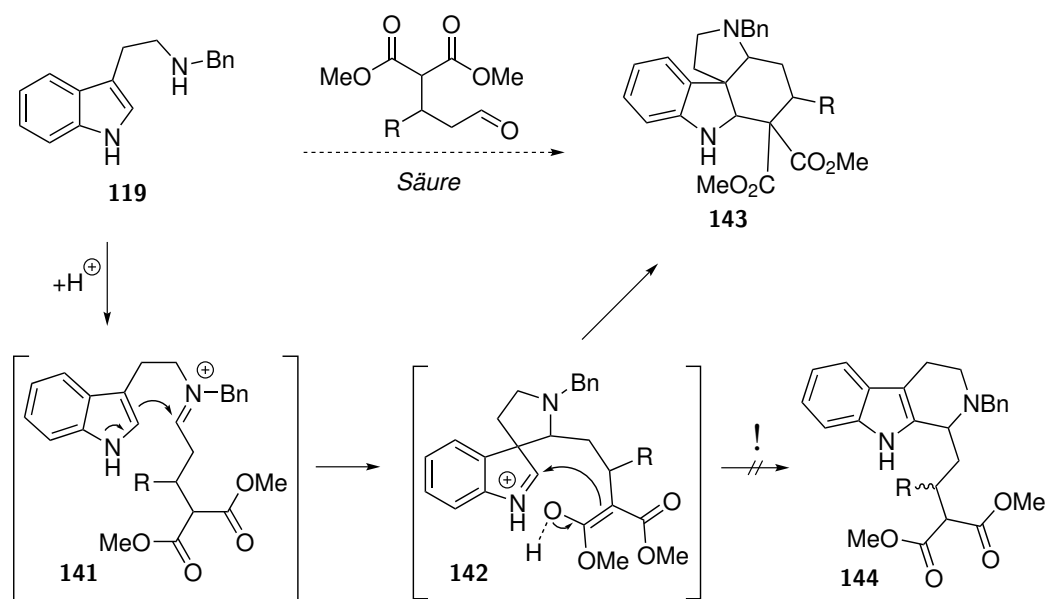


**Schema 4.7:** Variable Synthese des Tetrahydro- $\beta$ -Carbolins **139** bzw. der tetracyclischen Verbindung **140** nach Cook.



## 4.2 Motivation und Zielsetzung

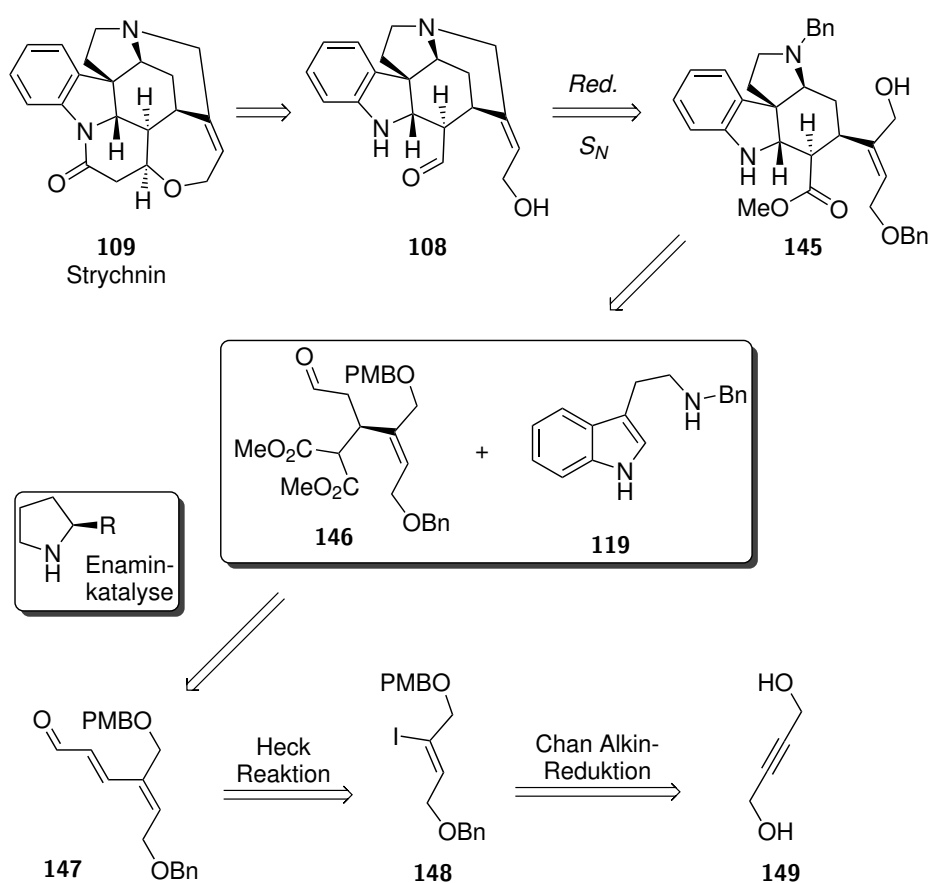
Inspiziert von den Ergebnissen von Büchi und Cook (vgl. Abschnitt 4.1.2) sollte eine Methode zum Aufbau des tetracyclischen Strychnos-ABCE-Ringsystems entwickelt und als Schlüsselreaktion in einer Totalsynthese von Strychnin eingesetzt werden. Gemäß Schema 4.8 sollte hierzu die Kondensation des geschützten Tryptaminderivats **119** mit einem 3-malonylsubstituierten Aldehyd erfolgen. Das hierbei gebildete Iminiumion **141** sollte dann schnell das entsprechende Spiro[indolenin-3,3'-pyrrolidin] **142** bilden (vgl. Schema 4.6). Dieses könnte wiederum durch das Enol des Malonesters, unter Bildung des Tetracyclus **143**, angegriffen werden, womit eine einstufige Kaskadenreaktion zum Aufbau dieses anspruchsvollen Ringsystems erreicht würde. In Analogie zu den Arbeiten der Gruppe um Cook sollte hierbei ein ausreichend hoher Enolisierungsgrad der Malonester-Einheit durch Zugabe eines hohen Überschusses starker Brønsted- oder Lewis-Säuren erreicht werden (vgl. Schema 4.7). Dieser ist notwendig, um die Konkurrenzreaktion im Sinne einer Pictet-Spengler-Cyclisierung zum Tetrahydro- $\beta$ -carbolin **144** zu unterdrücken.



**Schema 4.8:** Geplante Kaskadenreaktion zum Aufbau des tetracyclischen Strychnos-ABCE-Ringsystems.

Diese Kaskadenreaktion sollte zunächst an einem geeigneten Modell, etwa durch Verwendung der vom Crotonaldehyd oder Zimtaldehyd abgeleiteten Malonester-Komponente, entwickelt werden. Anschließend wäre eine Anwendung dieser Methode auf die Totalsynthese von Strychnin gemäß der in Schema 4.9 dargestellten Retrosynthese denkbar. Hierbei könnte eine über den Wieland-Gumlich-Aldehyd (**108**) führende Synthese zugrunde gelegt werden. Dieser ließe sich aus der Verbindung **145**, durch Reduktion der Estergruppe, hydrogenolytischer Spaltung und intramolekulare  $S_N$ -Reaktion, beispielsweise über Appel-Halogenierung der primären Hydroxyfunktion, darstellen. Der

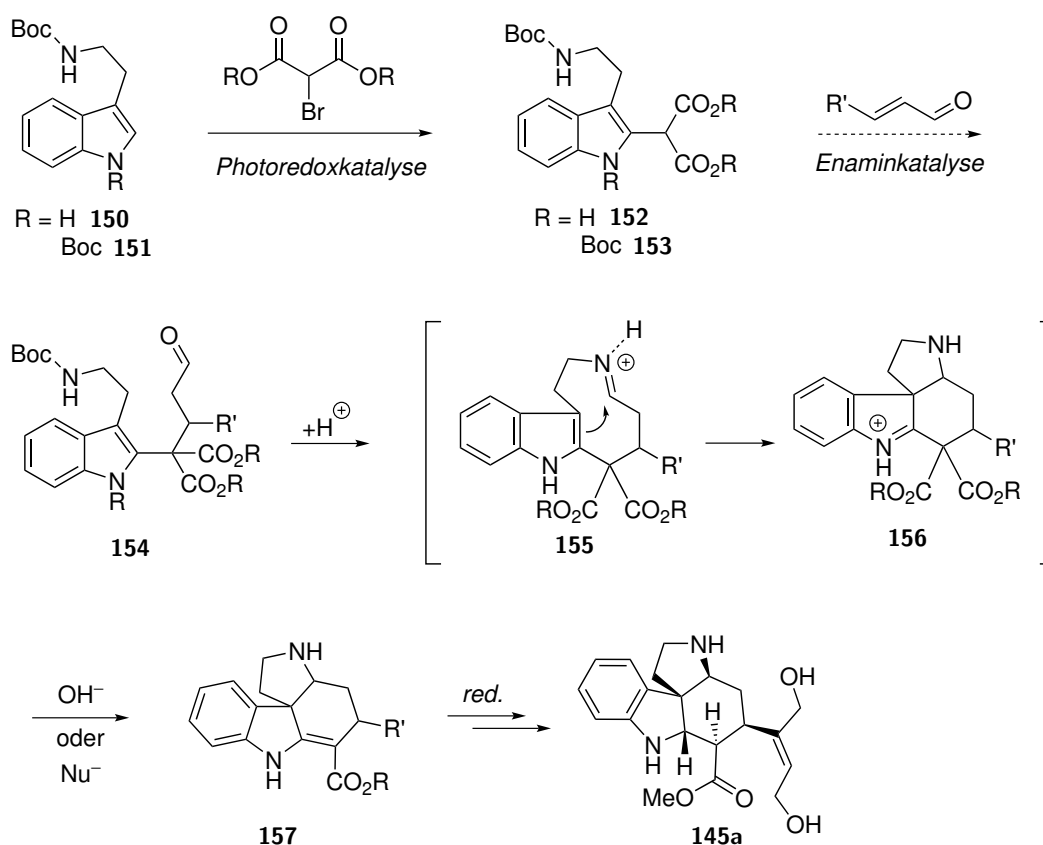
Pentacyclus **145** könnte durch die zuvor erwähnte intramolekulare Cyclisierung, gefolgt von einer Krapcho-Decarboxylierung, aus den Bausteinen **119** und **146** synthetisiert werden. Letzterer sollte durch eine enaminkatalysierte Addition von Malonsäureester an den Aldehyd **147** hergestellt werden, wobei bekanntermaßen eine Bevorzugung für das 1,4- gegenüber dem 1,6-Additionsprodukt beobachtet wird.<sup>[268]</sup> Verbindung **147** wäre durch Heck-Kupplung mit Acrolein bzw. Acroleindiethylacetal aus dem Vinylidiodid **148** zugänglich,<sup>[269,270]</sup> welches sich wiederum in drei Stufen ausgehend von 2-Butin-1,4-diol (**149**) durch Einführung einer PMB-Schutzgruppe, gefolgt von Chan-Alkin-Reduktion und schließlich erneuter Schutzgruppen-Operation, herstellen ließe.<sup>[271,272]</sup> Die Verwendung chiraler Prolinderivate bei der geplanten enaminkatalysierten Additionsreaktion könnte hierbei eine enantioselektive Addition an den Aldehyd **147** ermöglichen, womit eine asymmetrische Synthese von Strychnin denkbar wäre.<sup>[273,274]</sup>



**Schema 4.9:** Retrosynthetische Analyse zur Totalsynthese von Strychnin über die geplante Kaskadenreaktion.

Eine alternative Synthese des tetracyclischen Ringsystems ließe sich gemäß Schema 4.10 durch vorgelagerte Funktionalisierung des Tryptamingerüsts in der 2-Position erreichen. Durch photoredoxkatalysierte Kupplung des Indolrings mit einem Brommalonsäureester lassen sich gemäß Arbeiten der Gruppe um Stephenson die 2-malonylsubstituierten Tryptamine **152** und **153** erhalten.<sup>[275]</sup> Diese könnten durch Enaminkatalyse analog zur

Addition von unsubstituiertem Malonester an einen  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyd addiert werden, wodurch sich die Verbindungen des Typs **154** darstellen ließen. Anschließende Deblokierung durch Zugabe von Säure hätte eine Kondensation zum Imin **155** zur Folge, welches wiederum unter Bildung des Indolenins **156** cyclisieren könnte. Das Indolenin **156** entspricht der Zwischenstufe **122b** der Strychninsynthese nach Stork (vgl. Schema 4.3), sodass auch hier eine Decarboxylierung unter Ausbildung der tetracyclischen Verbindung **157** denkbar ist. Alternativ wäre eine Krapcho-Decarboxylierung bereits auf der Stufe von **154** denkbar, womit eine einfachere Stabilisierung des Indolenins durch Deprotonierung möglich wäre. Bei Verwendung von **147** als Aldehyd-komponente in der vorangehenden Michael-Addition ließe sich der Tetracyclus **157** leicht durch Reduktion in die zu **145** analoge Verbindung **145a** überführen, welches wiederum eine geeignete Vorstufe für die Synthese des Wieland-Gumlich-Aldehyds (**108**) und damit Strychnin (**109**) darstellt.



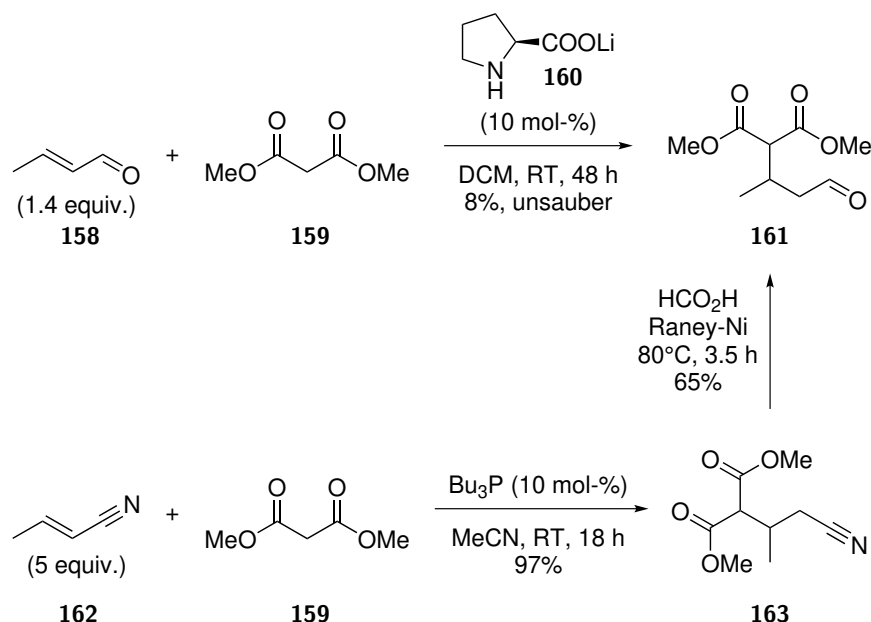
**Schema 4.10:** Alternative Synthese des tetracyclischen Ringsystems ausgehend von photoredoxkatalytischer 2-Funktionalisierung von Tryptamin.



## 4.3 Ergebnisse und Diskussion

### 4.3.1 Versuche zum Aufbau des ABCE-Ringsystems durch Kaskadenreaktion

Der Aufbau des tetracyclischen Ringsystems sollte durch eine direkte Kondensations/Cyclisierungs/Additions-Kaskade von geschütztem Tryptamin mit einem an der 3-Position Malonester-funktionalisierten Aldehyd erfolgen. Diese Synthese sollte an einem geeigneten Modell entwickelt werden, wofür zunächst 2-(4-Oxobutan-2-yl)malonsäuredimethylester (**161**) gemäß Schema 4.11 hergestellt wurde. Dies sollte über direkte Addition von Malonsäuredimethylester (**159**) an Crotonaldehyd (**158**), nach einer Vorschrift von Kochetkov *et al.*, unter Verwendung des Lithium-Salzes von Prolin erfolgen.<sup>[276]</sup> Die in der Veröffentlichung berichtete hohe Ausbeute von 90% konnte jedoch nicht reproduziert werden und der entsprechende Aldehyd wurde nur verunreinigt in geringer Ausbeute von 8%, unter Bildung zahlreicher Nebenprodukte, erhalten. Auch unter Verwendung von Methanol als Lösungsmittel nach Yamaguchi *et al.*<sup>[277]</sup> sowie anderer Katalysatorsysteme wie LiCl/NEt<sub>3</sub>,<sup>[278]</sup> Morpholin oder Triethylbenzylammoniumchlorid<sup>[279]</sup> konnte keine Steigerung der Ausbeute erreicht werden. In den meisten Fällen wurde ein Verlust der Aldehyd-Funktion im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum beobachtet, was auf eine 1,2-Addition anstelle der vinylogenen-Addition hindeuten könnte.

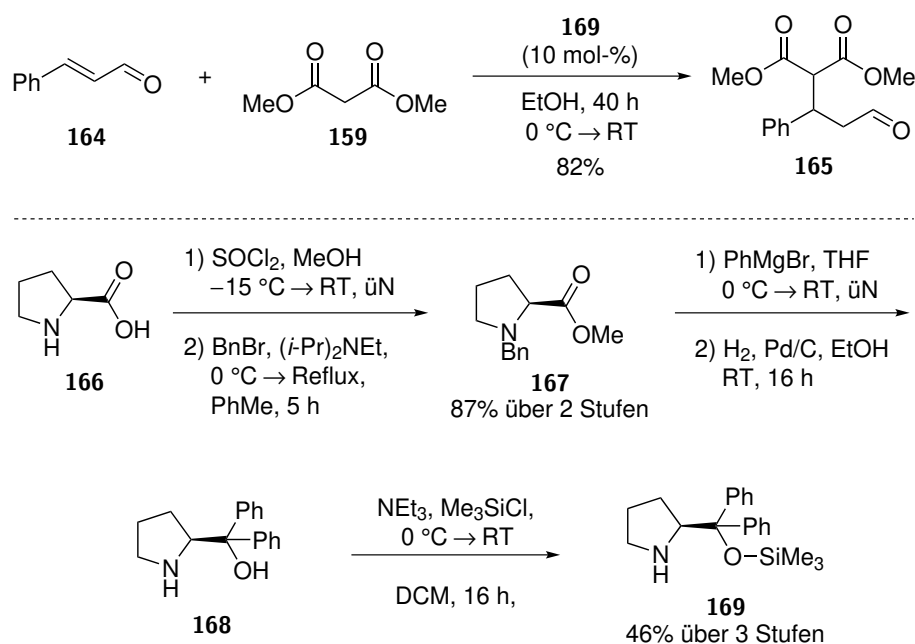


Schema 4.11: Synthese des Aldehyds **161**.

Es wurde daher zu einer Ausweichroute über das entsprechend substituierte Butyronitril **163** übergegangen. Dieses konnte durch 1,4-Addition von Malonsäuredimethylester (**159**) an Crotonsäurenitril (**162**) in 97% Ausbeute erhalten werden.<sup>[280]</sup> Anschließend

Reduktion des Nitrils mit Raney-Nickel in Ameisensäure nach einer Vorschrift von Moss *et al.* lieferte den Aldehyd **161** in einer Ausbeute von 65% ohne notwendige Reinigung.<sup>[281]</sup>

Für die Reduktion des Nitrils waren äquimolare Mengen an Raney-Nickel notwendig, weswegen diese Route als nicht sehr nachhaltig erschien und nach alternativen Methoden gesucht wurde. Eine direkte 1,4-Addition von Malonsäuredimethylester (**159**) konnte unter Verwendung des von L-Prolin abgeleiteten Katalysators **169** erreicht werden (Schema 4.12). Als Aldehyd wurde hierbei Zimtaldehyd (**164**) gewählt, um eine alternative Modellverbindung zum oben genannten Aldehyd bei der geplanten Kaskadenreaktion zu testen. Die Addition ist aber analog auch an Crotonaldehyd möglich.<sup>[282]</sup> Das Additionsprodukt **165** wurde auf diesem Wege in einer Ausbeute von 82% erhalten. Der chirale Katalysator sollte eine asymmetrische Synthese des Additionsproduktes **165** und somit des tetracyclischen Systems **143** ermöglichen.<sup>[274]</sup> Da die Synthese aber zunächst hinsichtlich ihrer generellen Eignung überprüft werden sollte, wurden an dieser Stelle keine Untersuchungen des Enantiomerenüberschusses bei der Addition angestellt.



**Schema 4.12:** Darstellung des auf L-Prolin basierenden Katalysators **169** und dessen Anwendung zur Darstellung von **165**.

Das chirale Amin **169** konnte gemäß Schema 4.12 in wenigen Stufen aus L-Prolin (**166**) hergestellt werden.<sup>[283]</sup> Durch Veresterung über das *in situ* gebildete Säurechlorid wurde das Hydrochlorid des Prolinmethylesters erhalten, welches durch Reaktion mit Benzylbromid in das zweifach geschützte Prolin **167** in 87% über zwei Stufen überführt wurde. Anschließende doppelte Grignard-Addition an den Ester, gefolgt von hydrogenolytischer Spaltung der Benzylschutzgruppe, lieferte das Prolinol **168**, das

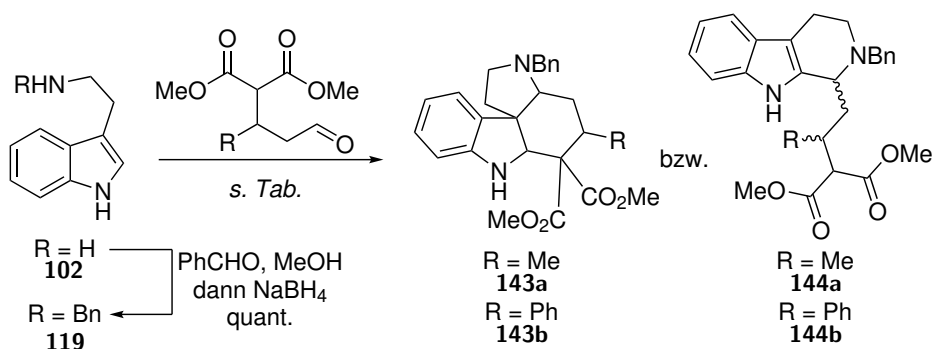


durch Reaktion mit Chlortrimethylsilan zum TMS-Ether umgesetzt wurde. Das als Organokatalysator eingesetzte sekundäre Amin **169** wurde somit in einer Ausbeute von 40% über fünf Stufen erhalten.

Mit den Aldehydbausteinen wurde anschließend der Versuch zur Bildung des tetracyclischen Systems **143** gemäß Tabelle 4.2 durchgeführt. Als Indolkomponente wurde benzylgeschütztes Tryptamin (**119**), das durch reduktive Aminierung von Tryptamin (**102**) mit Benzaldehyd erhalten wurde, eingesetzt. Hierbei sollte, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, eine intramolekulare nucleophile Addition der enolisierten Malonylgruppe an das intermediär gebildete Spiroindolenin erfolgen und somit die Bildung des Tetrahydrocarbolins **144** im Sinne einer Pictet-Spengler-Reaktion unterdrückt werden. Ein ausreichender Enolisierungsgrad sollte durch Zugabe eines signifikanten Überschusses an Brønsted- oder Lewis-Säuren erreicht werden (vgl. Schema 4.7).

Durch Behandlung mit einem zehnfachen Überschuss an Methansulfonsäure (Einträge 1–3), Trifluoressigsäure (Einträge 4–6) und Ameisensäure (Einträge 7–9) bei

**Tabelle 4.2:** Versuche zur Säurekatalysierten Synthese des ABCE-Ringsystems **143**.



#	R	Säure <sup>a)</sup>	LM	T	t	Produkt
1	Me	MsOH	DCM	0 °C	90 min	<b>144</b> <sup>b)</sup>
2	Me / Ph	MsOH	DCM	RT	90 min	<b>144</b> <sup>b)</sup>
3	Me	MsOH	DCM	40 °C	90 min	<b>144</b> <sup>b)</sup>
4	Me	TFA	DCM	0 °C	90 min	<b>144</b> <sup>b)</sup>
5	Me / Ph	TFA	DCM	RT	90 min	<b>144</b> <sup>b)</sup>
6	Me	TFA	DCM	40 °C	90 min	<b>144</b> <sup>b)</sup>
7	Me	HCO <sub>2</sub> H	DCM	0 °C	18 h	<b>144</b> <sup>c)</sup>
8	Me / Ph	HCO <sub>2</sub> H	DCM	RT	18 h	<b>144</b> <sup>c)</sup>
9	Me	HCO <sub>2</sub> H	DCM	40 °C	18 h	<b>144</b> <sup>c)</sup>
10	Me / Ph	TMSOTf	DCM	0 °C → RT	3.5 d	<b>144</b> <sup>b)</sup> (wenig Umsatz)
11	Me / Ph	TMSCl	DCM	0 °C → RT	18 h	<b>144</b> <sup>b)</sup>
12	Me / Ph	TiCl <sub>4</sub>	DCM	0 °C → RT	3.5 d	<b>144</b> <sup>b)</sup>
13	Me / Ph	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	DCM	0 °C → RT	3.5 d	<b>144</b> <sup>b)</sup> (wenig Umsatz)
14	Me / Ph	Sc(OTf) <sub>3</sub> <sup>d)</sup>	DCM	0 °C → RT	3.5 d	<b>144</b> <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> 10 equiv., <sup>b)</sup> Nicht isoliert, <sup>c)</sup> 63% kombinierte Ausbeute für **144a**, d.r. = 1.3:1., <sup>d)</sup> 0.4 equiv.

verschiedenen Temperaturen konnte jedoch in allen Fällen lediglich die Bildung des Tetrahydrocarbolins **144a** durch Pictet-Spengler-Reaktion beobachtet werden. Dieses wurde aus den kombinierten Ansätzen der Einträge 7–9 in einer Ausbeute von 63% als Diastereomergemisch im Verhältnis 1.3 : 1 isoliert. Durch Vergleich der LC-MS und Dünnschicht-Chromatogramme wurde auf die Bildung des gleichen Produktes bei den Reaktionen 1–6 geschlossen. Bei allen drei verwendeten Brønsted-Säuren zeigte sich, dass Reaktionszeit und Selektivität nicht wesentlich von der hier angelegten Reaktionstemperatur beeinflusst wurden.

Es wurden daraufhin verschiedene Lewis-Säuren auf ihre Eignung getestet (Einträge 10–14). Unter Verwendung von Chlortrimethylsilan zeigte sich ein zu den Brønsted-Säuren vergleichbarer Umsatz nach 18 Stunden (Eintrag 11), wohingegen die Reaktionen mit Titan-tetrachlorid und Scandiumtriflat (Einträge 12 und 14) erst nach über drei Tagen vollständigen Umsatz zeigten. Bei Einsatz von Bortrifluorid-Etherat und Trimethylsilyltriflat konnte auch nach einigen Tagen nur ein geringer Umsatz erhalten werden (Einträge 10 und 13). In allen Fällen wurde allerdings ebenfalls nur die Bildung des Pictet-Spengler-Produktes per LC-MS und DC beobachtet.

Die gemäß der Einträge 2, 5, 8 und 10–14 durchgeführten Reaktionen wurden analog unter Verwendung von Methanol sowie Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt. Auch hierbei wurde jedoch in keinem Fall die Bildung eines anderen Produktes als des Tetrahydrocarbolins **144a** beobachtet.

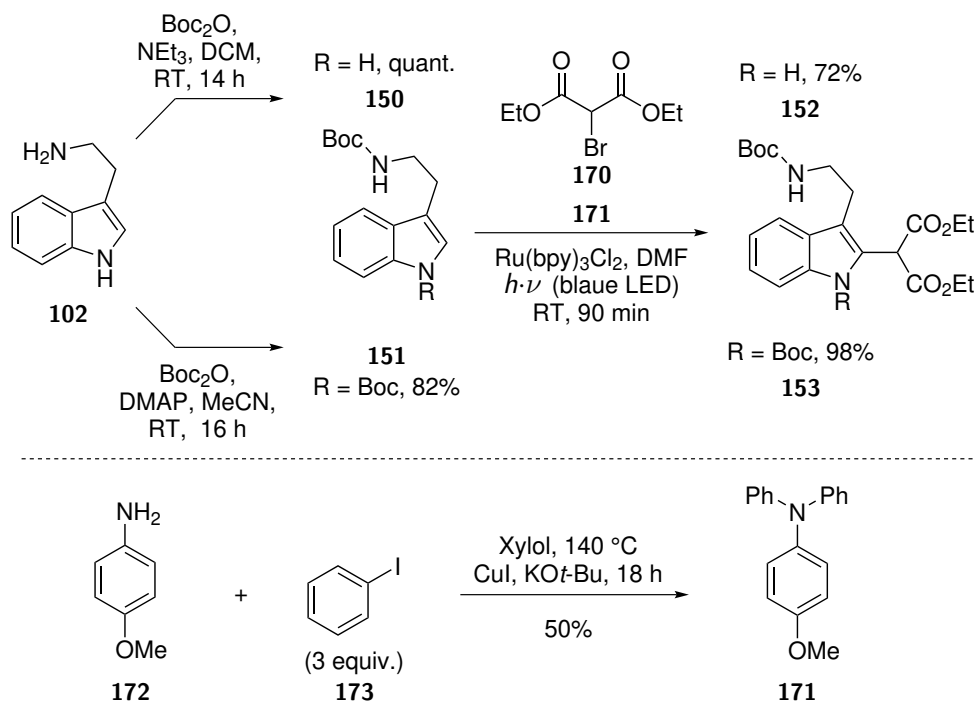
Um einen Einfluss des Substituenten am C-4 des Aldehyds auf den Reaktionsverlauf auszuschließen, wurden dieselben Reaktionen (Einträge 2, 5, 8 und 10–14) von Tristan McGinnis im Rahmen seines Auslandssemesters unter Verwendung des phenylsubstituierten Derivats **165** durchgeführt. Allerdings wurde erwartungsgemäß auch hierbei lediglich die Bildung des Pictet-Spengler-Produktes **144b** beobachtet.

### 4.3.2 Alternative Route zum Aufbau des ABCE-Ringsystems über präfunktionalisiertes Tryptamin

Da in keinem der oben beschriebenen Ansätze eine Bildung des tetracyclischen ABCE-Ringsystems beobachtet wurde, erschien die Strategie zur Iminbildung und direkter Addition des Malonats als wenig erfolgversprechend. Es wurde daher zur alternativen Route durch vinyloge Addition eines zuvor in der 2-Position substituierten Indols übergegangen. Hierfür wurden die einfach bzw. zweifach Boc-geschützten Tryptamine **150** und **151** durch photoredoxkatalysierte Substitution in die entsprechenden 2-malonylfunktionalisierten Tryptamine **153** und **152** überführt (Schema 4.13).<sup>1</sup> Dies

<sup>1</sup>Eine detailliertere Betrachtung dieser Transformation folgt in Abschnitt 5.1.3. Für eine generelle Einführung in das Thema Photoredoxkatalyse siehe Abschnitt 5.1.

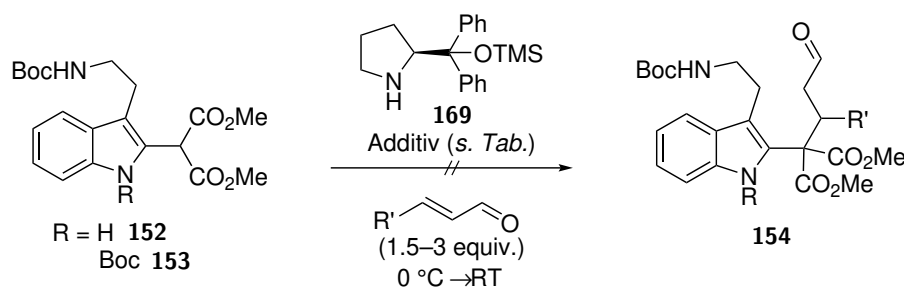
gelang nach Furst *et al.* durch Bestrahlung einer Lösung der Tryptamine **150** und **151** mit blauem Licht, unter Verwendung von Tris-(2,2'-bipyridyl)-ruthenium(II)-chlorid als Katalysator.<sup>[275]</sup> Die 2-funktionalisierten Tryptamine **153** und **152** wurden auf diesem Wege in einer Ausbeute von 98% bzw. 72% erhalten. Der für diese Reaktion benötigte reduktive Quencher **171** wurde durch Ullmann-Goldberg-Reaktion aus *p*-Anisidin (**172**) und Iodbenzol (**173**) in moderater Ausbeute hergestellt.<sup>[284]</sup>



**Schema 4.13:** Synthese der 2-malonylsubstituierten Tryptamine **152** und **153** durch photoredoxkatalytische Kupplungsreaktion.

Die 2-malonylsubstituierten Tryptamine sollten anschließend durch 1,4-Addition an einen  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyd gemäß Tabelle 4.3 zu Verbindungen des Typs **154** umgesetzt werden, welche infolgedessen in den entsprechenden Tetracyclus überführt werden sollten (vgl. Schema 4.10). Als Modell-Aldehyd wurde zunächst in Analogie zur Synthese der Verbindung **165** (Schema 4.12) Zimtaldehyd gewählt, der durch Enaminkatalyse mit dem Prolinolderivat **169** umgesetzt werden sollte. Unter analoger Reaktionsführung in Ethanol konnte jedoch weder für **152** noch **153** ein Umsatz des Startmaterials beobachtet werden (Einträge 1 und 2), was ebenso bei Wechsel des Lösungsmittels zu Dichlormethan galt (Eintrag 3). Auch unter Zugabe von Benzoesäure oder Natriumacetat als schwache Säure bzw. Base konnte in keinem dieser beiden Lösungsmittel ein Umsatz des Tryptamins verzeichnet werden (Einträge 4–7).<sup>[285]</sup> Gleiches gilt für Reaktionen unter Zugabe von Kaliumcarbonat (Einträge 8 und 10), DBU (Einträge 9 und 11) oder DABCO (Eintrag 12) in verschiedenen Lösungsmitteln, selbst bei Zugabe stöchiometrischer Mengen des sekundären Amins. Es wurde daraufhin versucht, durch quantitative Deprotonierung der Malonylgruppe eine Addition an den Aldehyd zu erreichen. Jedoch konnte weder durch Verwendung von Alkoholat (Eintrag

**Tabelle 4.3:** Versuche zur Addition der 2-malonylfunktionalisierten Tryptamine **153** und **152** an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde.

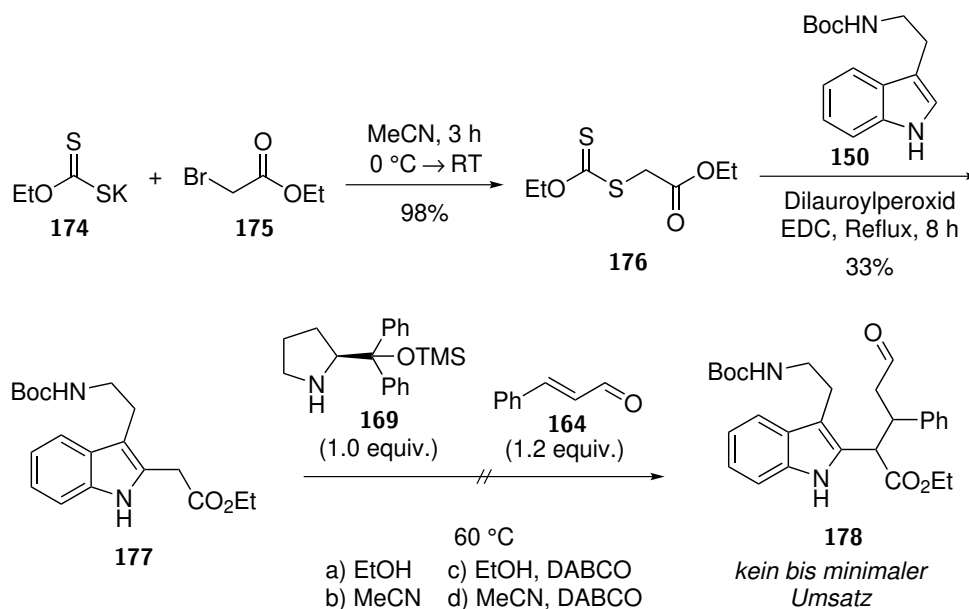


#	R	R'	equiv. <b>169</b>	LM	Additiv (equiv.)	Umsatz
1	Boc	Ph	0.2	EtOH	-	-
2	H	Ph	0.2	EtOH	-	-
3	Boc	Ph	0.2	DCM	-	-
4	Boc	Ph	0.2	EtOH	PhCO <sub>2</sub> H (0.2)	-
5	Boc	Ph	0.2	EtOH	NaOAc (1)	-
6	Boc	Ph	0.2	DCM	PhCO <sub>2</sub> H (0.2)	-
7	Boc	Ph	0.2	DCM	NaOAc (1)	-
8	Boc	Ph	0.2	EtOH	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	-
9	Boc	Ph	0.2	THF	DBU (1)	-
10	H	Ph	1	MeCN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (9)	-
11	H	Ph	1	MeCN	DBU (2)	-
12	H	Ph	1	MeCN	DABCO (2)	-
13	Boc	Ph	0.2	EtOH	KOt-Bu (1)	-
14	Boc	Ph	0.2	THF	LDA (1.2)	-
15	Boc	Ph	0	THF	NaH (1.2)	-
16	Boc	H	0	THF	NaH (1.2)	-
17	H	Ph	0	THF	NaH (2.5)	gering, unspezifisch
18	H	H	0	THF	NaH (2.5)	gering, unspezifisch

13) noch von Lithiumdiisopropylamid (Eintrag 14) ein Umsatz beobachtet werden, sodass nach wässriger Aufarbeitung lediglich das unveränderte Tryptamin **152** bzw. **153** beobachtet wurde. Um zu überprüfen, ob die fehlende Reaktivität durch sterische Hinderung am dreifach substituierten Malonat zu erklären ist, wurde auf Natriumhydrid als sterisch wenig anspruchsvolle Base übergegangen. Hierbei wurde bei Zugabe von 1.2 Äquivalenten der Base jedoch weder unter Verwendung von Zimtaldehyd noch beim Versuch der Addition an den sterisch wenig gehinderten Aldehyd Acrolein ein Umsatz erhalten (Einträge 15 und 16). Erst unter Verwendung eines signifikanten Überschusses der Base wurde eine Reaktion per LC-MS beobachtet, die jedoch nur in geringem Maße stattfand und ein komplexes Reaktionsgemisch zur Folge hatte (Einträge 17 und 18). Es ist zu vermuten, dass bei der Verwendung starker Basen eine Deprotonierung am Indol-Stickstoff bzw. an der aliphatischen Carbamatgruppe in Konkurrenz zur Deprotonierung an der Malonatgruppe steht.

Um den Einfluss einer sterischen Hinderung an der Malonestergruppe ausschließen zu können, sollte die Reaktion testweise mit dem Tryptamin-2-essigester **177** durchgeführt werden, welcher nur eine Estergruppe am potentiellen nucleophilen Enol-Zentrum trägt (Schema 4.14). Die C–H-Azidität dieser Verbindung ist zwar geringer als im Malonsäureester, könnte durch die benzyliche Aktivierung der Indol-Gruppe jedoch ausreichen, um die 1,4-Addition an einen durch Enaminkatalyse aktivierten Aldehyd zu ermöglichen. Der Tryptamin-2-essigester **177** wurde durch Dilauroylperoxid-vermittelte radikalische Addition des Xanthogenat-Esters **176** an das einfach geschützte Tryptamin **150** in einer Ausbeute von 33% erhalten. Verbindung **176** wurde zuvor durch Reaktion von Kaliummethylxanthogenat (**174**) mit Bromessigsäureethylester (**175**) hergestellt.

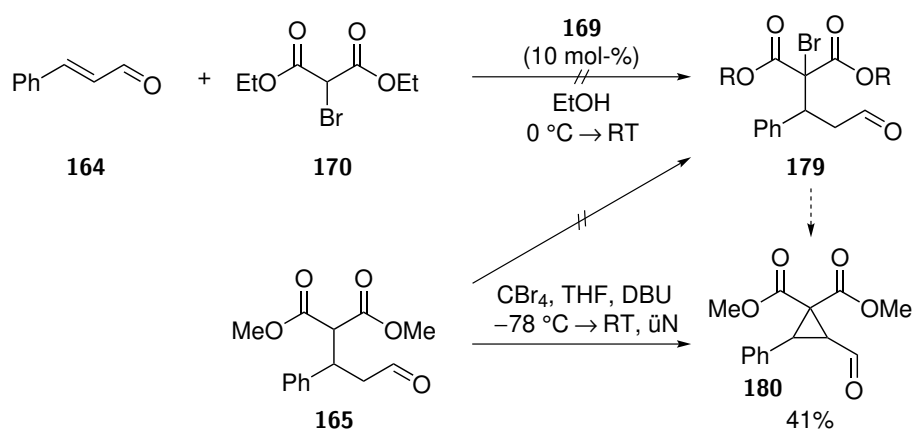
Der anschließende Versuch zur Addition des Tryptamin-2-essigesters **177** an Zimtaldehyd (**164**) wurde in Analogie zu den in Tabelle 4.3 beschriebenen Versuchen unter Zugabe des Prolinol-Derivats **169** durchgeführt. Selbst bei erhöhter Temperatur von 60 °C und äquimolarer Zugabe des sekundären Amins wurde jedoch kein oder nur minimaler Umsatz des Startmaterials beobachtet (Schema 4.14, a und b). Gleiches galt für Reaktionen, die unter Zugabe von DABCO als Base durchgeführt wurden, womit eine Erhöhung des Enolisierungsgrades erreicht werden sollte (c und d). Ob letzterer trotz Basenzugabe in diesem weniger aziden System dennoch zu gering war oder ob ein genereller Einfluss der Tryptamin-Funktion dem Misslingen dieser Reaktion zugrunde lag, wurde jedoch nicht weiter untersucht, da dieser Ansatz nach diesen negativen Ergebnissen nicht weiter verfolgt wurde.



**Schema 4.14:** Zweistufige Synthese der Tryptaminyllessigsäure **177** und Versuche zur Addition an Zimtaldehyd.

Als alternative Synthese sollte eine direkte photoredoxkatalytische Substitution des bromierten 2-(3-Oxo-1-phenylpropyl)malonats **179** an die Tryptamine **150** und **151** in

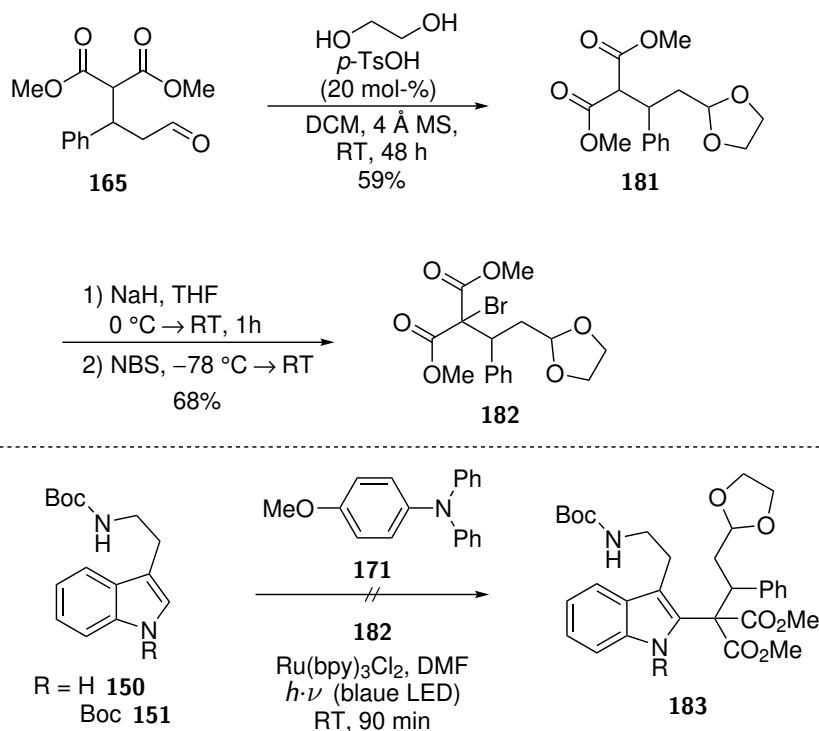
Analogie zur Darstellung von **152** und **153** getestet werden (vgl. Schema 4.13). Beim Versuch der direkten Addition von 2-Brommalonsäurediethylester (**170**) an Zimtaldehyd (**164**) wurde das gewünschte Produkt **179** jedoch nicht erhalten (Schema 4.15). Auch bei Bromierung der Verbindung **165** mit Tetrabrommethan konnte keine Bildung von **179** beobachtet werden. In beiden Fällen kam es vermutlich zu einer intramolekularen Cyclisierung dieser Verbindung unter Ausbildung des Cyclopropanderivats **180**, welches beim Versuch der direkten Bromierung mit Tetrabrommethan in einer Ausbeute von 41% isoliert werden konnte. Dieser Reaktionsverlauf ist für die Addition von Brommalonaten an  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Aldehyde unter den hier angeführten Bedingungen literaturbeschrieben, was zu gegebenem Zeitpunkt jedoch nicht bekannt war.<sup>[286]</sup>



**Schema 4.15:** Versuche zur direkten Herstellung des 4-brommalonylfunktionalisierten Aldehyds **179**.

Der Aldehyd wurde daher zunächst als Acetal geschützt, um eine Enolisierung und damit eine Bildung des Cyclopropanrings bei der nachfolgenden Bromierung zu unterdrücken (Schema 4.16). Das Acetal **181** wurde durch Reaktion von **165** mit Ethylenglykol unter Säurekatalyse in einer Ausbeute von 59% erhalten. Durch Deprotonierung mit Natriumhydrid gefolgt von *N*-Bromsuccinimid-Zugabe konnte das entsprechende acetalgeschützte Brommalonat **182** in 68% erhalten werden.

Dieses sollte im Folgenden zur Darstellung eines 2-funktionalisierten Tryptamins **183** durch photoredoxkatalysierte Substitution an den geschützten Tryptaminen **150** und **151** eingesetzt werden. Die Reaktionen wurden analog zur zuvor beschriebenen Photosubstitution von Brommalonsäurediethylester durch Zugabe von Tris(bipyridin)ruthenium(II)-chlorid und dem reduktiven Quencher **171** unter Bestrahlung mit blauem Licht durchgeführt. In beiden Fällen konnte allerdings lediglich die reduktive Dehalogenierung des eingesetzten Brommalonester-Derivats **182** unter Bildung von **181** per LC-MS beobachtet werden.<sup>[287]</sup> Das jeweilige geschützte Tryptamin **150** bzw. **151** ging aus beiden Reaktionen unverändert hervor. Da die acetalgeschützte Aldehydfunktion ebenfalls keine Reaktion zeigte, scheint diese nicht die Ursache für das Misslingen dieser Transformation zu sein. Möglicherweise ist auch hier ein zu hoher sterischer



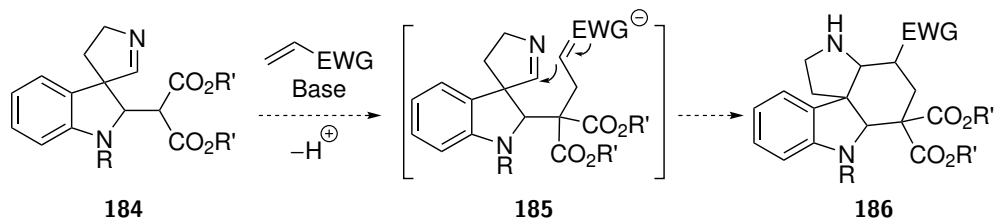
**Schema 4.16:** Synthese des acetalgeschützten Aldehyds **182** und Versuche zur photoredoxkatalytischen Addition an geschützte Tryptamine.

Anspruch des dreifach substituierten Brommalonesters ausschlaggebend, wodurch die Addition an den Indolkörper gehemmt sein könnte.

### 4.3.3 Alternative Route zum Aufbau des ABCE-Ringsystems über ein 1,2,4',5'-Tetrahydrospiro[indol-3,3'-pyrrol]

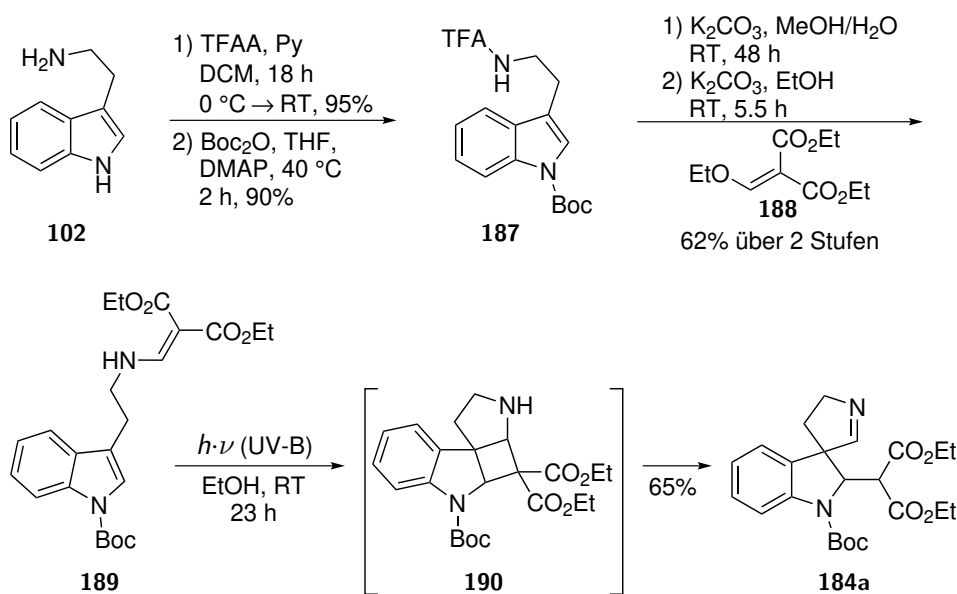
Bei den zuvor beschriebenen Versuchen zur Addition 2-malonylsubstituierter Tryptamine an  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Aldehyde konnte neben der vermuteten sterischen Hinderung bei der Addition eine Konkurrenzreaktion mit den aziden Protonen am Carbamat- bzw. Indolstickstoff bei der Verwendung starker Basen nicht ausgeschlossen werden. Um derartige Nebenreaktionen zu vermeiden, sollte eine alternative Route über den in Schema 4.17 dargestellten Spirocyclus **184** getestet werden. Bei dieser Verbindung ist das aliphatische Amin im fünfgliedrigen Pyrrolinring als Imin maskiert. Durch Einführung einer Schutzgruppe am Indolinkörper ließe sich auch das zweite Stickstoffatom blockieren. Hierdurch sollte eine selektive Deprotonierung der Malonestergruppe unter Verwendung starker Basen möglich sein, was eine Addition an einen geeigneten Michael-Akzeptor erlauben würde. Durch die elektrophile Iminofunktion im Pyrrolinring wäre sogar denkbar, dass im Zuge der Michael-Reaktion eine *in situ* Addition des intermediär gebildeten Enolats **185** an das Imin stattfindet, sodass sich der Tetracyclus **186** in einem Schritt aufbauen ließe. Durch geeignete Wahl des Michael-Akzeptors ließe sich

die elektronenziehende Gruppe (EWG) aus dem hierbei aufgebauten Cyclohexanring, beispielsweise durch Decarboxylierung (EWG = CO<sub>2</sub>R) oder durch reduktive Desulfonylierung (EWG = SO<sub>2</sub>R), entfernen. Die Untersuchungen zu dieser Route wurden von [REDACTED] im Rahmen ihres Forschungsmoduls durchgeführt.



**Schema 4.17:** Geänderte Synthesestrategie zur Darstellung des Strychnos-ABCE-Ringsystems über das Tetrahydrospiro[indol-3,3'-pyrrol] **184**.

Die Synthese der spirocyclischen Verbindung **184a** erfolgte gemäß Schema 4.18 nach White *et al.* in fünf Stufen ausgehend von Tryptamin (**102**).<sup>[288]</sup> Dieses wurde hierfür zunächst durch zwei konsekutive Schutzgruppenoperationen in einer Gesamtausbeute von 86% in das doppelt geschützte Tryptamin **187** überführt. Durch anschließende Deblockierung des primären Amins gefolgt von Kondensation mit Ethoxymethylidenmalonsäurediethylester (**188**) wurde hieraus die entsprechende Ethoxymethylidenverbindung **189** in 62% über zwei Stufen erhalten. Diese konnte durch photokatalysierte [2+2]-Cycloaddition gefolgt von *in situ* Retro-Mannich-Fragmentierung in das Malonester-substituierte Tetrahydrospiro[indol-3,3'-pyrrol] **184** überführt werden. Der Spirocyclus wurde hierbei in einer Ausbeute von 65% erhalten.

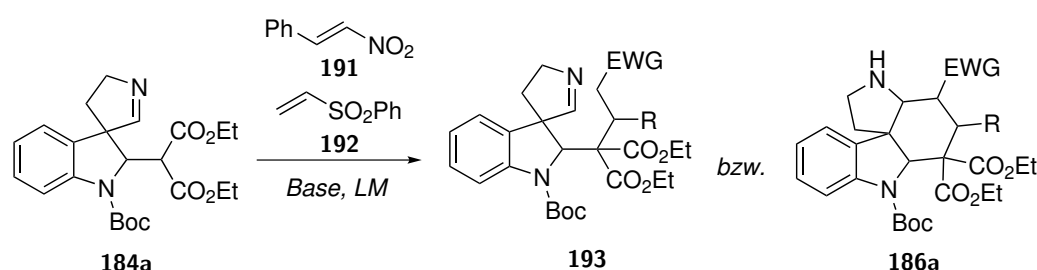


**Schema 4.18:** Darstellung des malonylsubstituierten Spiro[indolin-3,3'-pyrrolin] **184a** nach White *et al.*



Geeignete Bedingungen für eine 1,4-Addition der spirocyclischen Verbindung wurden modellhaft anhand der Michael-Akzeptoren  $\beta$ -Nitrostyrol (**191**) bzw. Phenylvinylsulfon (**192**) gemäß Tabelle 4.4 evaluiert. Hierzu wurde die Verbindung **184a** mit äquimolaren Mengen bzw. einem leichten Überschuss des jeweiligen Michael-Akzeptors (*E*) sowie verschiedenen Additiven zur Reaktion gebracht. Zunächst wurde durch die Zugabe katalytischer Mengen der nicht nucleophilen tertiären Basen DBU bzw. DABCO versucht, eine Enolisierung des Malonesters zu erreichen, um so eine Addition unter milden Bedingungen zu ermöglichen (Einträge 1 und 2).<sup>[289]</sup> Alternativ wurde die Möglichkeit zur Bildung des Enols, in Anlehnung an Untersuchungen von Yoo *et al.*, durch Zugabe der Lewis-Säure Scandiumtriflat untersucht (Eintrag 3).<sup>[290]</sup> In allen drei Fällen wurde jedoch kein Umsatz des Spirocyclus **184a** beobachtet, sodass zur Deprotonierung mit stärkeren Basen übergegangen wurde. Bei Behandlung der Malonesterkomponente mit Natriumhydrid, gefolgt von einer Zugabe des Elektrophils, wurde im Falle des Nitrostyrols (**191**) lediglich ein komplexes Reaktionsgemisch erhalten, in dem das gewünschte Produkt massenspektrometrisch nicht nachgewiesen werden konnte (Eintrag 4). Unter analoger Reaktionsführung mit dem Sulfon (**192**) als Elektrophil konnte ein sauberer Umsatz per Dünnschichtchromatographie beobachtet werden. Beim anschließenden Versuch das hierbei entstandene Reaktionsprodukt durch Säulenchromatographie zu reinigen und zu charakterisieren wurde jedoch ebenfalls eine komplexe Mischung erhalten, die sich chromatographisch nicht trennen ließ (Eintrag 5). Die zuvor per Reaktionskontrolle beobachtete Verbindung konnte hierbei nicht mehr nachgewiesen werden. Es ist anzunehmen, dass sich die bei dieser Reaktion gebildete Verbindung entweder während der Aufarbeitung oder bei der säulenchromatographischen Reinigung zersetzte. In Anlehnung an eine Vorschrift von Campaña *et al.* wurde daraufhin

**Tabelle 4.4:** Versuche zur Addition des malonylsubstituierten Spirocyclus **184a** an die Michael-Akzeptoren **191** und **192**.



#	<i>E</i>	Additiv (equiv.)	LM	T	t (h)	Ergebnis
1	<b>191</b>	DBU (0.1)	MeCN	RT	16	kein Umsatz
2	<b>192</b>	DABCO (0.2)	Aceton	RT	48	kein Umsatz
3	<b>192</b>	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0.05)	DCM	RT	48	kein Umsatz
4	<b>191</b>	NaH (1.2)	THF	0 °C → RT	15.5	komplexe Mischung
5	<b>192</b>	NaH (1.2)	THF	0 °C → RT	2	komplexe Mischung
6	<b>192</b>	NaB(OMe) <sub>4</sub> (0.1)	MeCN	RT	72	37% <b>193</b>
7	<b>192</b>	NaOMe (1.0)	PhH	RT	72	52% <b>193</b>

versucht, die Addition durch Zugabe von Natriumtetramethoxyborat, welches zuvor aus Natriumborhydrid und Methanol hergestellt wurde, zu katalysieren (Eintrag 6).<sup>[291]</sup> Bei Zugabe von 10 mol-% des Borats konnte ein sauberer, wenngleich unvollständiger, Umsatz beobachtet und das Additionsprodukt **193** in einer Ausbeute von 37% erhalten werden. Die erhoffte *in situ*-Cyclisierung durch intramolekulare Addition an das Imin unter Bildung von **186a** fand hierbei jedoch nicht statt. Gleiches wurde durch Reaktion mit Natriummethanolat beobachtet (Eintrag 7), wobei eine leichte Erhöhung der Ausbeute auf 52% erreicht wurde.

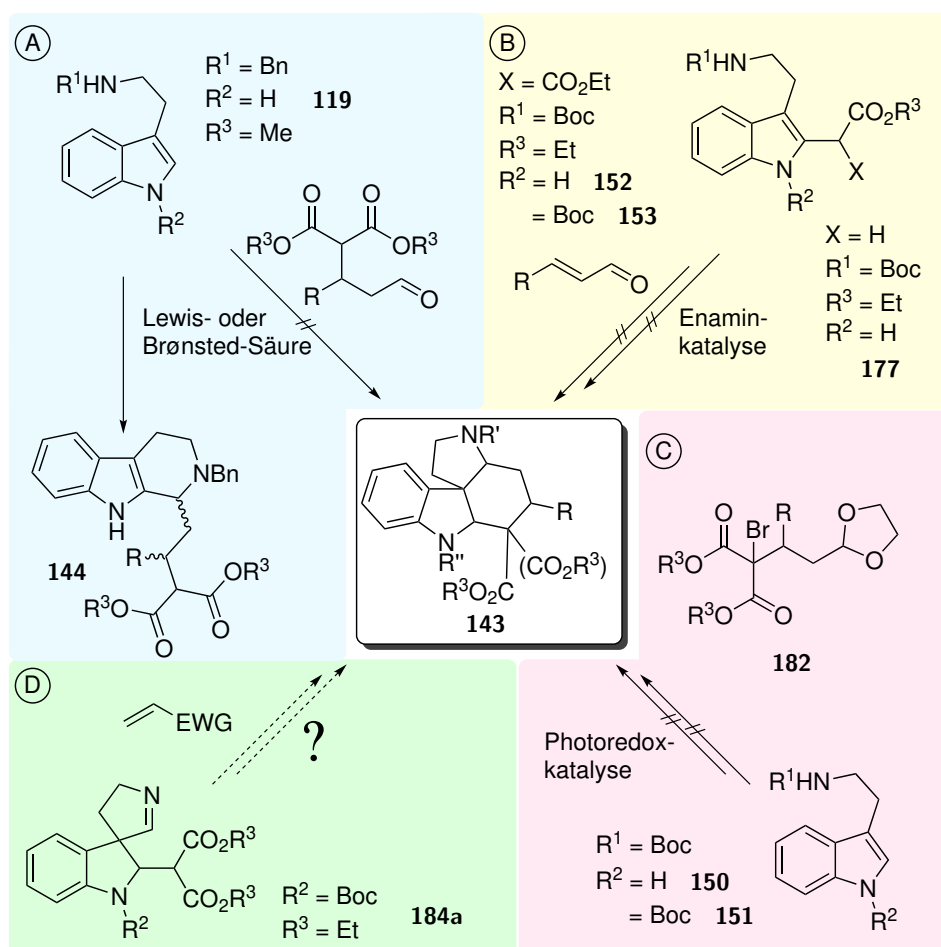
Die gemäß den Einträgen 6 und 7 durchgeführten Reaktionen wurden im Rahmen dieser Arbeit aus Zeitgründen nicht weiter optimiert. Es ist jedoch denkbar, dass unter Zugabe eines Überschusses an Natriummethanolat bzw. größerer Mengen des zunächst katalytisch eingesetzten Borat-Komplexes eine Erhöhung der Ausbeute erzielt werden kann. Gleiches gilt für das Elektrophil, welches bei diesen Reaktionen in äquimolarer Menge eingesetzt wurde. Zudem wurde das Natriummethanolat (Eintrag 7) kommerziell bezogen und vor der Reaktion nicht gereinigt, weswegen anzunehmen ist, dass sich auch die Verwendung frisch hergestellten Methanolats positiv auf die Ausbeute auswirken könnte. Des Weiteren wurden diese Reaktionen unter vergleichsweise langer Reaktionszeit bei Raumtemperatur durchgeführt. Eine Erhöhung der Temperatur könnte hier eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit ermöglichen, was einen weiteren Ansatz zur Optimierung dieser Transformation bietet.

Die zuvor erhoffte Cyclisierung zum Tetracyclus **186a** konnte, wie erwähnt, unter den hier beschriebenen Bedingungen nicht beobachtet werden. Möglicherweise könnte auch hier eine Erhöhung der Reaktionstemperatur förderlich sein, sofern dieser Angriff einer kinetischen Hemmung unterliegt. Alternativ wäre eine zusätzliche Aktivierung der Iminofunktion denkbar, welche durch vorhergehende Reaktion des tertiären Imino-Stickstoffatoms mit einem Alkylhalogenid oder Meerwein-Salz unter Bildung der entsprechenden quartären Iminiumverbindung realisierbar sein sollte. Auch die Zugabe von Brønsted- oder Lewis-Säure zur Verbindung **193** könnte eine Aktivierung des Imins bei gleichzeitiger Bildung des für den Angriff notwendigen Enol-Analogons ermöglichen.

## 4.4 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Möglichkeiten zum Aufbau eines tetracyclischen ABCE-Ringsystems des Typs **143**, wie es in Alkaloiden der Strychnos-Familie vorkommt, untersucht (Schema 4.19). Alle Versuche, dieses durch direkte Kondensations/Additions-Kaskade aus dem geschützten Tryptamin **119** mit 3-malonyl-substituierten Aldehyden zu erhalten, scheiterten jedoch (Schema 4.19, A). Hierbei konnte in keinem der Fälle die Pictet-Spengler-Reaktion unter Bildung der Tetrahydro- $\beta$ -carboline **144** unterdrückt werden. Vermutlich wurde kein ausreichender Enolisierungsgrad der hierbei eingesetzten Malonester-Komponente erreicht, womit die intramolekulare Addition an das intermediär gebildete Indolenin erzwungen werden sollte (vgl. Abschnitt 4.2).

Auch die Versuche zur enaminkatalysierten Addition der 2-funktionalisierten Tryptamine **152**, **153** und **177** an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde blieben ohne Erfolg (Sche-

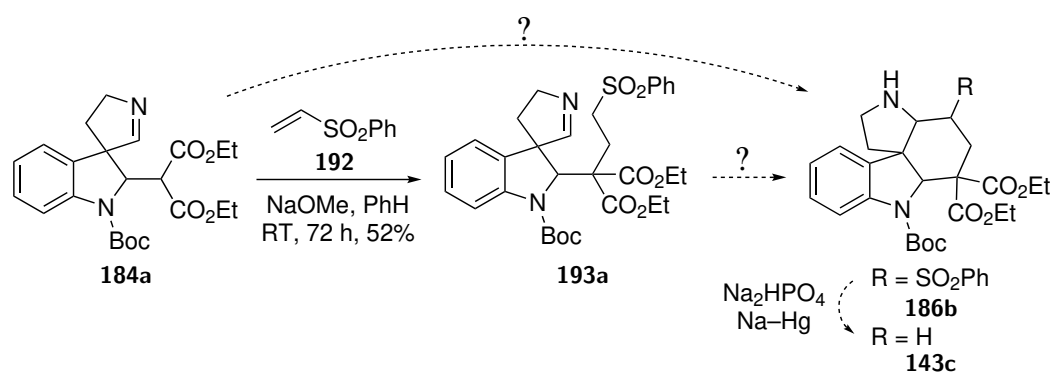


**Schema 4.19:** Übersicht über die verschiedenen im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Ansätze zur Synthese der tetracyclischen Verbindungen des Typs **143**.

ma 4.19, B). Die Additionsprodukte dieser Reaktion hätten durch intramolekulare Iminbildungs/Spirocyclisierungs-Reaktion und ggf. Decarboxylierung in den entsprechenden Tetracyclus (**143**) überführt werden sollen. Trotz analoger Reaktionsführung zur Addition 2-unsubstituierter Malonester konnte jedoch in keinem Falle ein Umsatz des eingesetzten Startmaterials beobachtet werden. Gleiches galt für die Reaktionen unter Einsatz eines entsprechenden Tryptamin-2-essigsäureesters.

Auch die Darstellung über eine photoredoxkatalytische Substitution von Tryptaminen mit dem funktionalisierten Brommalonester **182** scheiterte (Schema 4.19, C). Hierbei sollte ein zu Schema 4.19, B analoges Intermediat erhalten werden, welches sich gleichermaßen in den Tetracyclus hätte überführen lassen können. Allerdings konnte bei Anwendung der für die photoredoxkatalytische Reaktion mit 2-Brommalonestern beschriebenen Bedingungen nur eine Dehalogenierung der Verbindung **182** ohne erkennbaren Umsatz der eingesetzten Tryptaminderivate **150** und **151** erhalten werden.

Eine Route, welche über die Addition der Malonester-Einheit des Spirocyclus **184a** an geeignete Michael-Akzeptoren führen sollte, zeigte erste vielversprechende Ergebnisse (Schema 4.19, D). Hierbei konnte durch Reaktion mit Phenylvinylsulfon und Natriummethanolat das Additionsprodukt **193a** in moderater Ausbeute erhalten werden (Schema 4.20). Es ist anzunehmen, dass sich die Ausbeute durch weitere Reaktionsoptimierung steigern lässt. Diese Verbindung könnte als mögliches Substrat für die Cyclisierung zum Tetracyclus **186b**, welche durch intramolekulare Addition des  $\alpha$ -aktivierten Sulfons an das Pyrrolinsystem erfolgen könnte, dienen. Unter geeigneten Reaktionsbedingungen ließe sich diese Cyclisierung möglicherweise auch *in situ* bei der Addition an die Phenylvinylsulfonsäure erreichen. Diese möglichen Anknüpfungspunkte wurden am Ende von Abschnitt 4.3 ausführlicher diskutiert. Durch reduktive Desulfonylierungsreaktion mit Dinatriumhydrogenphosphat und Natriumamalgam ließe sich auf diese Weise der Tetracyclus **143c** erhalten.<sup>[292]</sup>



**Schema 4.20:** Addition des Spirocyclus **184a** an Phenylvinylsulfon unter Bildung von **193a** als mögliche Vorstufe der tetracyclischen Verbindung **143a**.

# Organophotoredoxkatalytische Phosphonoacetylierung von Indolen

## 5.1 Einleitung

Die Nutzung von Licht als Energiequelle spielt eine entscheidende Rolle in einem der bedeutendsten biochemischen Prozesse, der Photosynthese. Die Idee, Photonen in Form von Sonnenlicht als ubiquitäre und erneuerbare Energiequelle für chemische Reaktionen im Labor<sup>1</sup> zu nutzen, wurde von Ciamician zu Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelt.<sup>[294]</sup> Seitdem wurden detaillierte Untersuchungen im Bereich der klassischen Photochemie durch direkte Anregung organischer Moleküle mit UV-Strahlung durchgeführt, wohingegen lange Zeit vergleichsweise wenige Reaktionen, die eine Katalyse oder Photosensibilisierung mit sichtbarem Licht nutzten, beschrieben wurden.<sup>[295,296]</sup> Dies lässt sich auf die mangelnde Fähigkeit farbloser organischer Verbindungen zur Absorption in diesem Wellenlängenbereich zurückführen. Gleichzeitig stellt dies allerdings auch eine große Chance dar. Durch den Einsatz sichtbaren Lichts kann demzufolge die Zahl an Nebenreaktionen reduziert und somit eine höhere Selektivität für die gewünschte Transformation erreicht werden. Darüber hinaus besitzt sichtbares Licht eine geringere Energie als UV-Strahlung ( $E = 112.7, 71.5, 35.75 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$  bei 254, 400, 800 nm), wodurch die Gefahr von Bindungsbrüchen in organischen Molekülen reduziert wird ( $E = 95\text{--}100, 80\text{--}100, 85 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$  für C–H-, C–O-, C–C-Bindungen).<sup>[297]</sup>

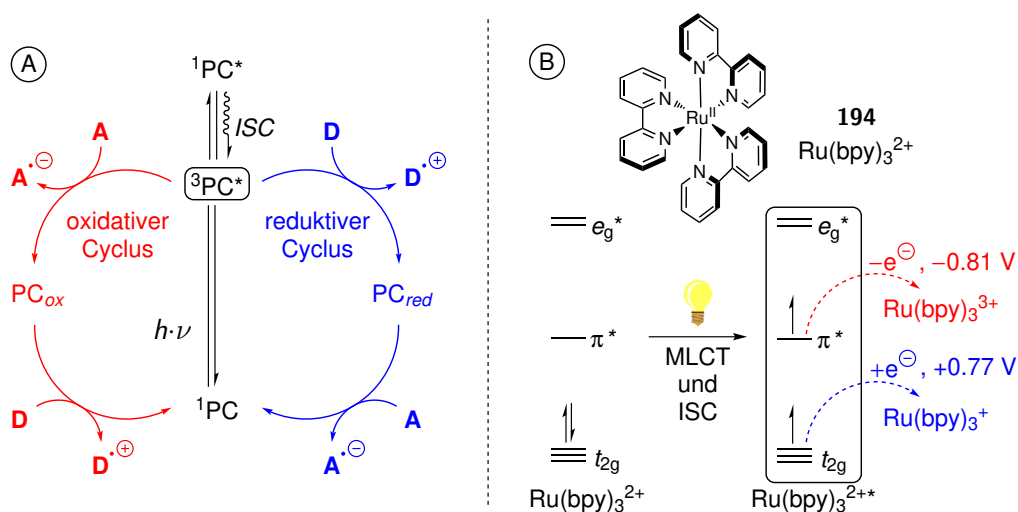
### 5.1.1 Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht

Eine bedeutende Teildisziplin der Photochemie ist die Photoredoxkatalyse, bei der die Anregung eines Katalysators (bzw. Photosensibilisators) zum Ablauf von Einelektronen-Redoxprozessen ausgenutzt wird. Den Pionierarbeiten von Kellogg, der in den 1970er Jahren die Photoredoxkatalyse mit sichtbarem Licht zur Reduktion von Phenacylsulfoniumsalzen nutzte, folgten weitere Untersuchungen zur reduktiven Photoredoxkatalyse.<sup>[298,299]</sup> Einige Jahre später gelang der Gruppe um Deronzier die erste redoxneutrale photoredoxkatalysierte Reaktion im Sinne einer Pschorr-Cyclisierung.<sup>[300,301]</sup> Trotz dieser wegweisenden Arbeiten wurde das Gebiet der Photoredoxkatalyse lange außer Acht gelassen und kam erst im vergangenen Jahrzehnt als eine viel genutzte Methode in

<sup>1</sup>Beziehungsweise außerhalb des Labors, denkt man an das berühmte Foto Ciamicians auf dem Dach des Chemieinstituts in Bologna.<sup>[293]</sup>

der organischen Synthese auf.<sup>[299,302–309]</sup> Diese Entwicklung wird insbesondere einem gesteigerten Bewusstsein für umweltfreundliche, nachhaltige Prozesse (*green chemistry*) sowie neuen technischen Möglichkeiten zugeschrieben. Vor allem die Fortschritte und damit verbundene kommerzielle Verfügbarkeit im Bereich der LEDs ermöglichten den energieeffizienten Einsatz sichtbaren Lichts mit hoher Intensität in verschiedenen Farben bei schmaler Emissionsbande.<sup>[296]</sup>

Der allgemeine Reaktionsverlauf der Photoredoxkatalyse ist in Schema 5.1 dargestellt. Durch Absorption eines Photons wird der Katalysator (PC) aus dem Singulett-Grundzustand ( $^1\text{PC}$ ) in den angeregten Singulett-Zustand ( $^1\text{PC}^*$ ) überführt (Schema 5.1, A). Aus diesem Zustand kann entweder die Emission eines Photons zurück in den Grundzustand oder die Spinumkehr eines Elektrons durch ISC in den angeregten Triplett-Zustand ( $^3\text{PC}^*$ ) erfolgen. Der angeregte Zustand kann, wie am Beispiel des Tris-(2,2'-bipyridyl)-ruthenium(II) veranschaulicht (Schema 5.1, B), sowohl als Oxidationsmittel (blau) als auch als Reduktionsmittel (rot) reagieren. Hierbei wird entweder ein Elektron aus dem HOMO eines Elektronendonors (D) in das  $t_{2g}$ -Orbital aufgenommen oder das durch MLCT in die Ligandensphäre angeregte Elektron an das LUMO eines Elektronenakzeptors (A) abgegeben. Der Elektronentransfer kann theoretisch sowohl aus dem angeregten Singulett- als auch aus dem Triplett-Zustand erfolgen, wobei letzterem aufgrund der höheren Lebensdauer häufig eine größere Bedeutung zukommt.<sup>[310]</sup>



**Schema 5.1:** Anregungs- und Elektronentransferprozesse von Photokatalysatoren. A: Allgemeines Schema und mögliche Reaktionspfade der Photoredoxkatalyse. B: Vereinfachte Molekülorbitalbetrachtung am Beispiel von  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ .

Auf diesem Wege kann entweder die oxidierte ( $\text{PC}_{\text{ox}}$ ) oder reduzierte ( $\text{PC}_{\text{red}}$ ) Form des Katalysators erhalten werden, die ihrerseits durch Reaktion mit einem Elektronendonator oder -akzeptor in den Grundzustand zurückgeführt werden kann. Um einen redoxneutralen Katalysezyklus zu erreichen, muss die Reaktion daher immer unter Zugabe eines Reduktions- sowie Oxidationsmittels erfolgen. Idealerweise kommt es nach der Generie-

rung eines Radikals zur angestrebten organischen Reaktion, aus der ein entsprechend transformiertes Radikal hervorgeht, das in der Lage ist, den Cyclus zu schließen. Ist das Redoxpotential des Katalysators jedoch für einen der Teilprozesse zu niedrig, kann dieser durch Zugabe externer Quencher substituiert werden. Diese übernehmen hierbei die Rolle des Elektronendonors (reduktiver Quencher) oder -akzeptors (oxidativer Quencher) und werden anschließend durch Reaktion mit dem Substrat (oder dem hieraus gebildeten Radikal) regeneriert. Häufig eingesetzte reduktive Quencher sind tertiäre Alkyl- oder Arylamine, EDTA oder Oxalate. Als oxidative Quencher kommen u.a. Halogenalkane, (Luft)Sauerstoff oder Viologene zum Einsatz.

Die Anwendung der Photoredoxkatalyse hat sich zu einem leistungsfähigen Werkzeug in der organischen Synthese entwickelt, das vielseitige Reaktionen unter milden Bedingungen ermöglicht. In der Regel finden die Reaktionen bei Raumtemperatur statt und erlauben die Durchführung von Redoxprozessen ohne die Zugabe stöchiometrischer Mengen Oxidations- oder Reduktionsmittel. Hierdurch gelingt beispielsweise die Funktionalisierung von C–Halogen- oder C–H-Bindungen sowie die Generierung von Iminiumionen, was zum Aufbau neuer C–C-, C–N-, oder C–P-Bindungen genutzt werden kann.<sup>[311–315]</sup>

### 5.1.2 Photoredoxkatalysatoren

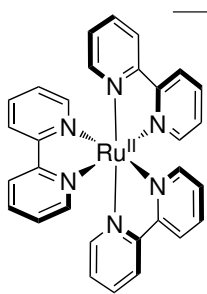
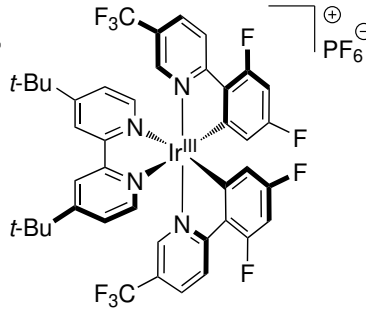
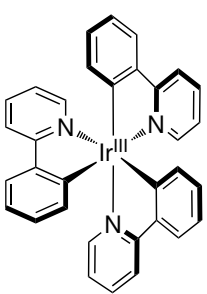
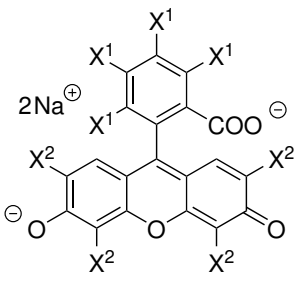
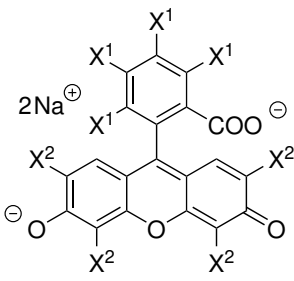
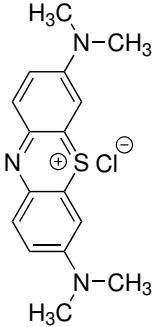
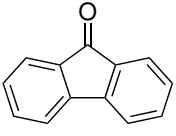
Eine Übersicht gängiger Photoredoxkatalysatoren ist in Tabelle 5.1 zusammengefasst. Zu den am häufigsten eingesetzten Katalysatoren gehören Polypyridinkomplexe der späten Übergangsmetalle Ruthenium und Iridium (z.B. **194**, **196**, **195**).<sup>[299,308]</sup> Aufgrund der Seltenheit dieser Elemente und der damit verbundenen hohen Kosten wird vermehrt nach alternativen Katalysatorsystemen gesucht, wobei sich insbesondere organische Farbstoffe bewährt haben.<sup>[310,316–318]</sup> Darüber hinaus sind Komplexe der häufiger vorkommenden frühen Übergangsmetalle wie Eisen, Chrom oder Kupfer<sup>[319]</sup> sowie anorganische Halbleiter oder Kohlenstoffnitride von wachsendem Interesse.<sup>[296,320,321]</sup>

Die organischen Photoredoxkatalysatoren lassen sich anhand ihrer strukturellen Ähnlichkeiten in Xanthenfarbstoffe (z.B. **197**, **198**), Thiazine (z.B. **199**), Benzophenone (z.B. **200**), Cyanoarene, Chinone, Pyrylium-, Acridinium- und Chinoliniumsalze einteilen. Darüber hinaus finden (teilweise substituierte) polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe Anwendung.<sup>[310]</sup> Unter ihnen finden sich neben den erwähnten Farbstoffen auch farblose Verbindungen, die Licht im (meist langwelligen) UV-Bereich absorbieren.

Zu den wichtigen Eigenschaften von Photokatalysatoren zählt, neben ihrer Fähigkeit zur Absorption eines möglichst langwelligen Photons (*vide supra*), ein ausreichend hohes Reduktions- und Oxidationspotential der nach Anregung auftretenden Zwischenstufen (Tabelle 5.1). Üblicherweise liegen diese Potentiale im Bereich von ca. einem

Volt. Die höchsten Werte werden für die Iridiumkomplexe beobachtet, weshalb diese insbesondere für organische Reaktionen mit hohem Redoxpotential interessant sind. Darüber hinaus ist eine ausreichend lange Lebensdauer des angeregten Zustands nötig, um die für den Elektronentransfer benötigte bimolekulare Interaktion zu gewährleisten. Wie zuvor erwähnt, findet dieser häufig aus dem Triplett-Zustand heraus statt, der insbesondere bei Katalysatoren mit Schweratomen (z.B. Ru-, Ir-Katalysatoren oder brom- bzw. iodhaltige Xantheme) vergleichsweise leicht durch ISC erreicht werden kann. Üblicherweise liegt die Lebensdauer der Triplett-Zustände im Bereich von wenigen Mikrosekunden.<sup>[299]</sup>

**Tabelle 5.1:** Struktur und photophysikalische Eigenschaften häufig verwendeter Photoredoxkatalysatoren.<sup>[299,310]</sup>

 <p><b>194</b> [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub></p>	 <p><b>196</b> [Ir(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub></p>	 <p><b>195</b> Ir(ppy)<sub>3</sub></p>	
 <p><b>197</b> X<sup>1</sup> = H, X<sup>2</sup> = Br Eosin Y</p>	 <p><b>198</b> X<sup>1</sup> = Cl, X<sup>2</sup> = I Bengalrosa</p>	 <p><b>199</b> Methylenblau</p>	 <p><b>200</b> Fluorennon</p>

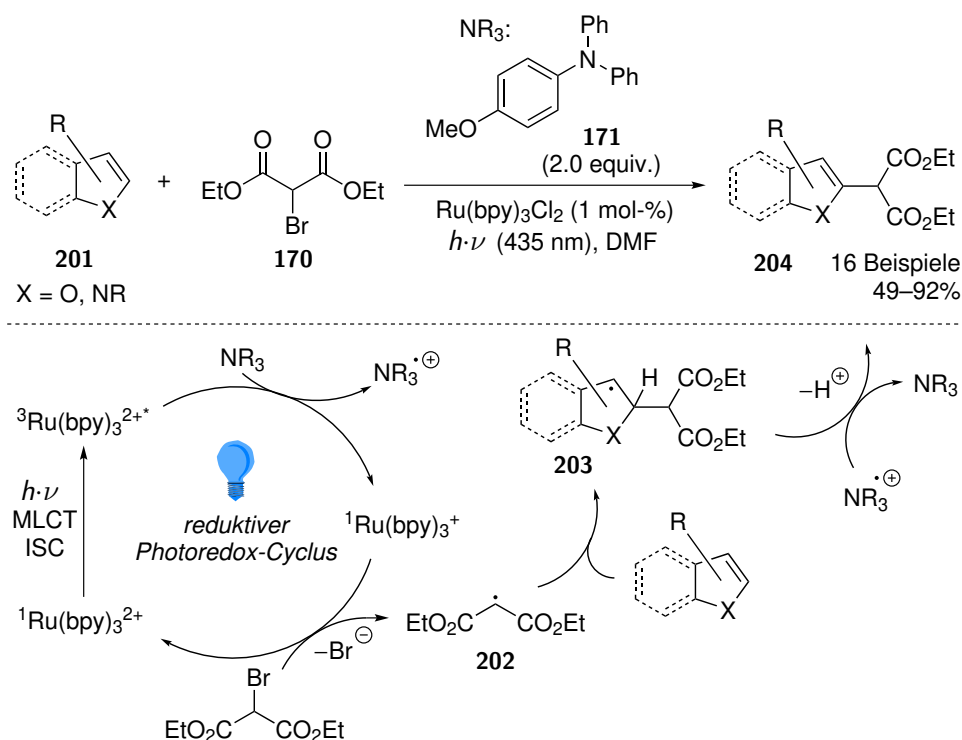
Kat.	<i>E</i> (V) <sup>a)</sup>		<i>E</i> (V) <sup>a)</sup>		$\lambda_{\max}$ (nm)
	(PC <sub>ox</sub> / <sup>3</sup> PC*)	(PC <sub>ox</sub> / <sup>1</sup> PC)	( <sup>3</sup> PC*/PC <sub>red</sub> )	( <sup>1</sup> PC/PC <sub>red</sub> )	
<b>194</b>	-0.81	+1.29	+0.77	-1.33	452
<b>196</b>	-0.89	+1.69	+1.21	-1.37	380
<b>195</b>	-1.73	+0.77	+0.31	-2.19	375
<b>197</b>	-1.15	+0.76	+0.83	-1.08	533
<b>198</b>	-0.96	+0.84	+0.81	-0.99	549
<b>199</b>	-0.68	+1.13	+1.60	-0.30	650
<b>200</b>	-0.61	+1.70	+0.96	-1.35	377

<sup>a)</sup>In Referenz zur SCE.



### 5.1.3 Relevante Vorarbeiten

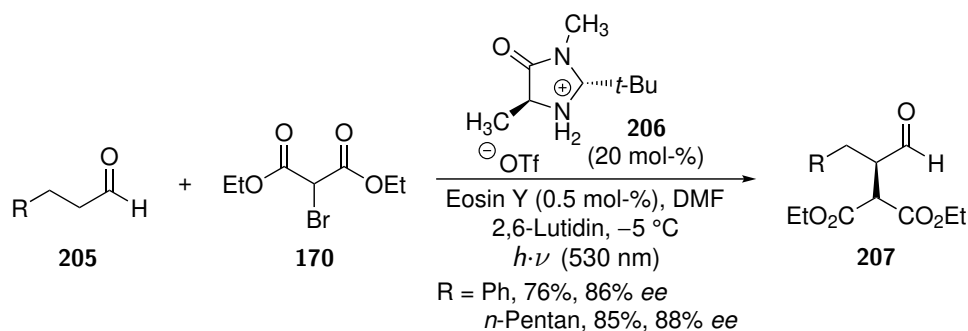
Im Jahr 2010 berichtete die Gruppe um Corey Stephenson von einer direkten 2-Funktionalisierung elektronenreicher Heteroaromaten **201** mit Brommalonsäurediethylester (**170**) durch Photoredoxkatalyse (Schema 5.2).<sup>[275]</sup> Diese Reaktion wurde bereits in Abschnitt 4.3.2 kurz erwähnt. Hierbei wurde durch Bestrahlung mit blauem Licht (435 nm) der Photoredoxkatalysator Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> angeregt und über einen Quench mit dem Triarylamin **171** reduziert. Die hierbei generierte Ruthenium(I)-Spezies wurde durch Oxidation mit dem Brommalonsäureester **170** in den Ruthenium(II)-Ausgangszustand zurückversetzt, wobei das Malonylradikal **202** generiert wurde, welches anschließend an den Heterocyclen addierte. Das hierbei gebildete Radikal **203** wurde durch SET auf das zuvor erhaltene Radikalkation des Triarylamins zum Carbeniumion oxidiert und schließlich durch Deprotonierung unter Bildung des Produktes **204** rearomatisiert. Auf diesem Wege konnten verschiedene Indole, einige Pyrrole sowie Furan selektiv in der 2-Position in moderaten bis hohen Ausbeuten funktionalisiert werden.



**Schema 5.2:** Photoredoxkatalytische Synthese verschiedener 2-malonylsubstituierter Heterocyclen nach Stephenson.

Die Gruppen um König und Zeitler beschrieben im darauffolgenden Jahr eine Möglichkeit zur photoredoxkatalytischen  $\alpha$ -Funktionalisierung von Aldehyden, ebenfalls durch radikalische Substitution eines Protons mit einer Malonylgruppe (Schema 5.3).<sup>[322]</sup> Die Reaktion stellt eine Modifikation der zuvor beschriebenen Arbeiten der Gruppe um MacMillan dar,<sup>[323]</sup> bei welcher der Einsatz von Übergangsmetallkatalysatoren durch die Verwendung des organischen Farbstoffs Eosin Y umgangen werden konnte. Dieser

wurde in geringer Beladung von 0.5 mol-% eingesetzt und durch die Bestrahlung mit einer grünen LED (530 nm) angeregt. Durch die Zugabe des chiralen Imidazolidinons **206** wurde hierbei nach der Kondensation mit dem Aldehyd unter Deprotonierung ein chirales Enamin erzeugt, an welches das zuvor generierte Malonylradikal addierte. Anschließende Oxidation des hierbei gebildeten Radikals lieferte das Iminiumion, welches unter Rückgewinnung der Aldehydfunktion verseift wurde. Der hierfür postulierte oxidative Reaktionscyclus basiert auf der initialen Oxidation katalytischer Mengen des Enamins. Durch diese Reaktion konnten Aldehyde enantioselektiv in der  $\alpha$ -Position funktionalisiert werden, wobei die entsprechenden Verbindungen des Typs **207** in hohen Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen erhalten wurden.

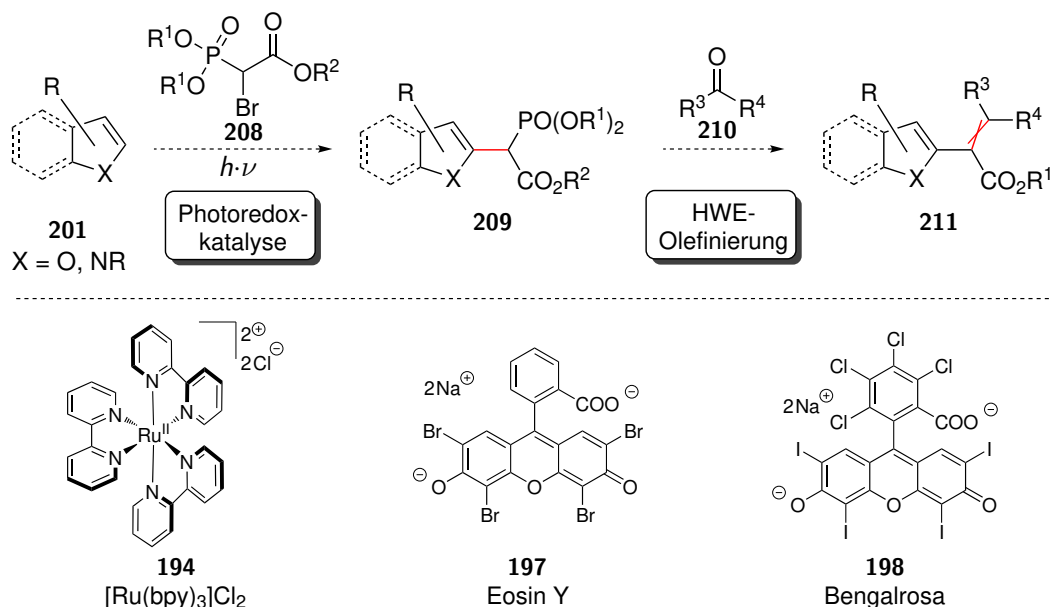


**Schema 5.3:** Organophotoredoxkatalytische Reaktion von Brommalonester mit *in situ* gebildeten Enaminen nach König und Zeitler.

## 5.2 Motivation und Zielsetzung

Ziel der im Folgenden geschilderten Untersuchung war die Entwicklung einer Methode zur Funktionalisierung von Heterocyclen durch Einführung einer Phosphonoacetylgruppe. Gemäß Schema 5.4 sollte hierzu eine photoredoxkatalysierte Kupplung zwischen elektronenreichen Heterocyclen (**201**) und den Bromphosphonoacetaten **208** in Analogie zu den Arbeiten der Gruppe um Stephenson erreicht werden (vgl. Schema 5.2). Die Photoreaktion sollte hinsichtlich der Anwendbarkeit verschiedener Katalysatorsysteme untersucht werden. Hierbei sollte neben gängigen Übergangsmetallkomplexen, wie dem Tris-(2,2'-bipyridyl)-ruthenium(II)-chlorid (**194**), insbesondere die Eignung organischer Farbstoffe als Katalysatoren überprüft werden, um ein ökologisch und ökonomisch möglichst nachhaltiges Protokoll für diese Transformation zu entwickeln. In Anlehnung an die Arbeit von König und Zeitler sollten hierbei die Xanthenfarbstoffe Eosin Y (**197**) und Bengalrosa (**198**) eingesetzt werden (vgl. Schema 5.3).

Die phosphonoacetylsubstituierten Heterocyclen **209** sollten geeignete Substrate für eine Olefinierung im Sinne einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion darstellen. Durch Reaktion mit verschiedenen Carbonylverbindungen (**210**) sollten hieraus substituierte Acrylsäureester des Typs **211** hergestellt werden. Bei diesen Synthesen sollte neben der Reaktion mit Aldehyden auch die Eignung weniger reaktiver Ketone getestet werden. Die Olefinierung sollte zudem hinsichtlich der Diastereoselektivität beim Aufbau der Doppelbindung untersucht und gegebenenfalls einander ergänzende Protokolle für die Herstellung beider Isomere etabliert werden. Dies wäre beispielsweise durch Variation

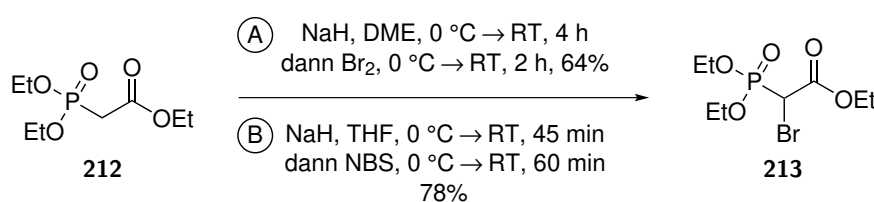


**Schema 5.4:** Geplante photoredoxkatalytische Phosphonoacetylierung der Heterocyclen **201** und anschließende Funktionalisierung durch Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierung.

der Reste R<sup>1</sup> am Phosphonat möglich, indem neben der klassischen HWE-Olefinierung auch die Varianten nach Ando bzw. Still und Gennari untersucht werden könnten.

## 5.3 Ergebnisse und Diskussion

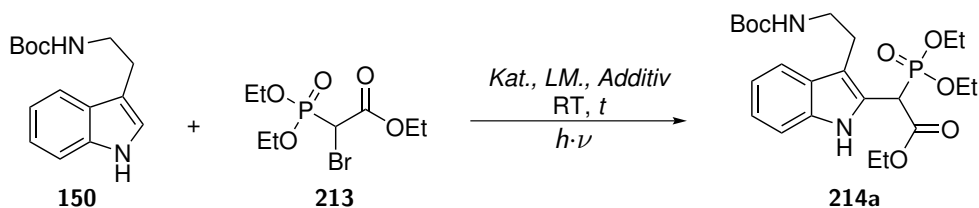
Die Ermittlung geeigneter Reaktionsparameter für die photoredoxkatalysierte Kupplung der Heteroaromaten mit Bromphosphonoacetaten sollte zunächst am Beispiel des Bromphosphonoessigsäuretriethylesters (**213**) bestimmt werden. Intensive Untersuchungen zur Herstellung verschiedener bromierter Phosphonoacetate wurden von der Gruppe um Brückner berichtet.<sup>[324]</sup> Durch das darin beschriebene Protokoll für die Synthese von **213** gemäß Schema 5.5, A konnte die in der Literatur beschriebene hohe Ausbeute von 98% jedoch nicht reproduziert werden. Durch Deprotonierung von Phosphonoessigsäuretriethylester (**212**) mit Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan, gefolgt von einer Bromierung mit elementarem Brom, wurde das monobromierte Produkt in einer Ausbeute von 64% neben signifikanter Mengen des Eduktes sowie der dibromierten Verbindung erhalten. Eine höhere Ausbeute von 78% konnte durch Zugabe einer Lösung des zuvor deprotonierten Phosphonoessigsäuretriethylesters (**212**) zu einer Lösung aus *N*-Bromsuccinimid *via* Transferkanüle erreicht werden (Schema 5.5, B). Eine destillative Trennung des Produktes vom Edukt sowie der dibromierten Spezies konnte aufgrund der ähnlichen Siedepunkte nicht erreicht werden, die chromatographische Reinigung über Kieselgel gelang jedoch problemlos.



**Schema 5.5:** Synthese des Bromphosphonoessigsäuretriethylesters (**213**).

Das monobromierte Phosphonoacetat wurde daraufhin in verschiedenen Testansätzen zur Photoreaktion mit *N*-Boc-tryptamin (**150**) eingesetzt. Die Wahl von Verbindung **150** als Modellverbindung der zu untersuchenden Heterocyclen wurde aus verschiedenen Gründen getroffen. Zum Einen eignete sich die zugrunde gelegte Methode von Stephenson insbesondere für die Reaktion an Indolen, wobei Verbindung **150** hohe Ausbeuten lieferte. Eine ähnliche Reaktivität wurde für die hier beschriebene Untersuchung antizipiert. Zum Anderen sollten, zur einfacheren Auswertung der Ergebnisse bei der Parameteroptimierung, durch die vorhandene Substitution in der 3-Position des Indolgrundkörpers, etwaige Nebenreaktionen aufgrund fehlender Regioselektivität vermieden werden. Gleichzeitig wurde auf eine Blockierung der 1-Position am Indol verzichtet, um eine sterische Hinderung bei der Kupplung mit der raumfordernden Phosphonatgruppe zu minimieren. Des Weiteren bot die Carbamatfunktionalität der Verbindung **150** eine einfache Möglichkeit zur Kontrolle des Reaktionsverlaufs *via* LC-MS, wohingegen unfunktionalisierte Indole in der Regel nur sehr schwer über ESI ionisierbar sind.

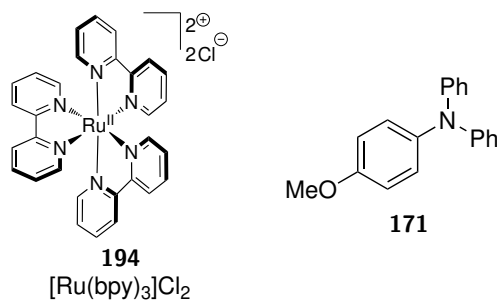
Die Untersuchungen zur Photoreaktion wurden gemäß der in Schema 5.6 dargestellten allgemeinen Reaktionsgleichung durchgeführt. Hierbei wurden verschiedene Ansätze unter Variation des Photoredoxkatalysators, des Lösungsmittels, etwaiger Additive sowie der Belichtungszeit und -wellenlänge durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Reaktionsscreenings sind in den Tabellen 5.2 bis 5.7 aufgeführt, die im Folgenden einzeln diskutiert werden. Die in diesen Tabellen angegebenen Ausbeuten wurden, sofern nicht anders angegeben, in Referenz zu einer definierten Menge an 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt. Der experimentelle Aufbau der jeweiligen verwendeten Photoreaktoren ist in Abschnitt 6.1 zu finden.



**Schema 5.6:** Allgemeine Reaktionsgleichung für die Testansätze zur Parameteroptimierung der photoredoxkatalytischen Phosphonoacetylierung.

Zur Überprüfung der generellen Anwendbarkeit der Reaktion wurde diese zunächst durch Verwendung von Tris-(2,2'-bipyridyl)-ruthenium(II)-chlorid (**194**) unter Zugabe verschiedener reduktiver Quencher gemäß Tabelle 5.2 durchgeführt. Durch Bestrahlung mit einer blauen LED, unter analogen Bedingungen wie von Stephenson für die

**Tabelle 5.2:** Versuche zur photoredoxkatalytischen Phosphonoacetylierung unter Verwendung von  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  (**194**) und verschiedenen reduktiven Quenchern.<sup>a)</sup>



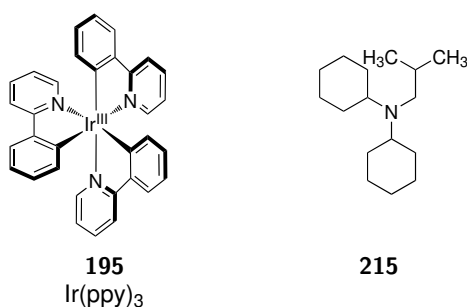
#	Kat. <sup>b)</sup>	equiv. <b>213</b>	$h\nu$ (nm)	Additiv (equiv.)	LM	t (h)	% <b>214a</b> <sup>c)</sup>
1	<b>194</b>	2.0	blau (462)	<b>171</b> (2.0)	DMF	20	74
2	<b>194</b>	1.0	blau (462)	<b>171</b> (2.0)	DMF	24	60 <sup>d)</sup>
3	<b>194</b>	1.0	blau (462)	$\text{NPh}_3$ (2.0)	DMF	24	21 <sup>d)</sup>
4	<b>194</b>	1.0	blau (462)	$\text{NEt}_3$ (2.0)	DMF	24	-
5	<b>194</b>	1.0	blau (462)	DIPEA (2.0)	DMF	24	-
6	<b>194</b>	1.0	blau (462)	$\text{Na}_2\text{EDTA}$ (2.0)	DMF	24	-
7	<b>194</b>	1.0	blau (462)	Na-Asc (2.0)	DMF	24	-
8	<b>194</b>	1.0	blau (462)	$\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$ (2.0)	DMF	24	-

<sup>a)</sup>  $c$  (**150**) = 0.06–0.08 mol · L<sup>-1</sup>, <sup>b)</sup> 1 mol-%, <sup>c)</sup> Ermittelt durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard, <sup>d)</sup> isolierte Ausbeute.

Reaktion mit Brommalonsäurediethylester beschrieben, konnte das Kupplungsprodukt **214a** in einer Ausbeute von 74% nach 20 Stunden Bestrahlungszeit erhalten werden (Eintrag 1). Als reduktiver Quencher kam hierbei das Triarylamin **171** zum Einsatz, welches gemäß Schema 4.13 hergestellt wurde. Die Menge des Bromphosphonoacetats konnte auf ein Äquivalent reduziert werden, wobei das Produkt in leicht verringerter Ausbeute von 60% erhalten wurde (Eintrag 2). Da der verwendete Quencher **171** zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Experimente nicht kommerziell verfügbar war und die Synthese dieser Verbindung, wie unter Abschnitt 4.3.2 beschrieben, nur in unbefriedigender Ausbeute gelang, wurden alternative gängige Quencher untersucht. Durch Verwendung von Triphenylamin konnte nur ein unvollständiger Umsatz des Tryptamins **150** nach gleicher Reaktionszeit beobachtet werden (Eintrag 3). Das Kupplungsprodukt **214a** wurde hierbei in einer Ausbeute von 21% isoliert. Unter Verwendung anderer gängiger reduktiver Quencher wie den tertiären aliphatischen Aminen Triethylamin und Diisopropylethylamin (Einträge 4 und 5) sowie den Natriumsalzen von EDTA, Ascorbinsäure und Oxalsäure (Einträge 6–8) konnte kein Umsatz des Startmaterials beobachtet werden.

Als Nächstes wurden gemäß Tabelle 5.3 verschiedene Katalysatorsysteme getestet, um eine Alternative zur Verwendung des Ruthenium-Komplexes **194** in Verbindung mit dem kommerziell nicht verfügbaren Quencher **171** zu erhalten. Hierzu wurde nach einer Vorschrift der Gruppe um Weaver der Katalysator Tris(2-phenylpyridinato)iridium(III) (**195**) unter Zugabe katalytischer Mengen an Dicyclohexylisobutylamin (**215**) sowie einem Überschuss an Kaliumcarbonat als Hilfsbase getestet.<sup>[325]</sup> Die Synthese des Katalysators und des tertiären Amins erfolgte im Rahmen vorheriger Projekte der

**Tabelle 5.3:** Versuche zur photoredoxkatalytischen Phosphonoacetylierung unter Verwendung verschiedener Katalysatorsysteme.<sup>a)</sup>



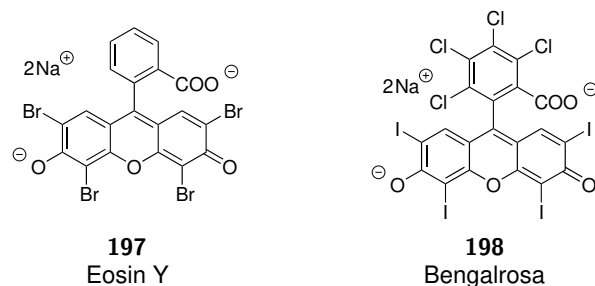
#	Kat. <sup>b)</sup>	<i>h</i> · <i>ν</i> (nm)	Additiv (equiv.)	LM	t (h)	% <b>214a</b> <sup>d)</sup>
1	<b>195</b>	blau (462)	<b>215</b> (0.5), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	MeCN	20	78
2	<b>194</b>	blau (462)	<b>215</b> (0.5), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	MeCN	20	60
3	<b>194</b>	blau (462)	<b>215</b> (0.5), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	DMF	20	-
4	<b>194</b>	blau (462)	<b>215</b> (2.0)	DMF	20	49

<sup>a)</sup> *c* (**150**) = 0.04–0.06 mol · L<sup>-1</sup>, <sup>b)</sup> 1 mol-%, <sup>d)</sup> Ermittelt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard.

Arbeitsgruppe Opatz. Diese beiden Verbindungen wurden von [REDACTED] bzw. [REDACTED] zur Verfügung gestellt. Durch die Anwendung dieser Bedingungen auf die hier beschriebene Synthese konnte das gewünschte Produkt **214a** in einer Ausbeute von 78% erhalten werden (Eintrag 1). Diese Bedingungen ließen sich ebenso auf den preiswerteren Ruthenium-Katalysator übertragen, wobei eine etwas verringerte Ausbeute von 60% erhalten wurde (Eintrag 2). Beim Wechsel des Lösungsmittels zu Dimethylformamid konnte lediglich unter Zugabe eines Überschusses des tertiärenamins die Bildung des gewünschten Produktes beobachtet werden, welches in einer verringerten Ausbeute von 49% erhalten wurde (Einträge 3 und 4).

Es konnten somit also zwei Übergangsmetallkatalysierte Protokolle erfolgreich auf die angestrebte Reaktion angewendet werden. Zur Entwicklung einer ökologisch und ökonomisch nachhaltigeren Methode, die ohne die Verwendung seltener Metalle auskommt, sollten als nächstes organische Farbstoffe auf ihre Eignung als Photokatalysatoren getestet werden. Hierzu wurden in Anlehnung an die Arbeiten von König und Zeitler die Xanthenfarbstoffe Eosin Y (**197**) und Bengalrosa (**198**) getestet (vgl. Schema 5.3). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.4 zusammengefasst. Bei zu König und Zeitler analoger Reaktionsführung, unter Verwendung von 2,6-Lutidin als Base in DMF und Bestrahlung mit grünem Licht, konnte bei Verwendung von 1 mol-% Eosin Y keine Bildung des Produktes beobachtet werden (Eintrag 1). Erst unter Einsatz größerer Mengen des Farbstoffs wurde das Produkt in geringer Ausbeute von 14% erhalten (Eintrag 2). Auch

**Tabelle 5.4:** Versuche zur photoredoxkatalytischen Phosphonoacetylierung mit organischen Farbstoffen (I).<sup>a)</sup>



#	Kat.	$h\nu$ (nm)	Additiv (equiv.)	LM	t (h)	% <b>214a</b> <sup>d)</sup>
1	<b>197</b> <sup>b)</sup>	grün (520)	2,6-Lutidin (2.0)	DMF	48	-
2	<b>197</b> <sup>c)</sup>	grün (520)	2,6-Lutidin (2.0)	DMF	48	14
3	<b>198</b> <sup>b)</sup>	grün (520)	2,6-Lutidin (2.0)	DMF	48	7
4	<b>198</b> <sup>c)</sup>	grün (520)	2,6-Lutidin (2.0)	DMF	48	8
5	<b>197</b> <sup>b)</sup>	grün (520)	2,6-Lutidin (2.0)	MeCN	94	29
6	<b>197</b> <sup>c)</sup>	grün (520)	2,6-Lutidin (2.0)	MeCN	94	43
7	<b>198</b> <sup>b)</sup>	grün (520)	2,6-Lutidin (2.0)	MeCN	94	12
8	<b>198</b> <sup>c)</sup>	grün (520)	2,6-Lutidin (2.0)	MeCN	94	19

<sup>a)</sup>  $c$  (**150**) = 0.06 mol · L<sup>-1</sup>, 2 equiv. **213**, <sup>b)</sup> 1 mol-%, <sup>c)</sup> 2.5 mol-%, <sup>d)</sup> Ermittelt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard.



bei der Verwendung von Bengalrosa wurden unter diesen Bedingungen nur geringe Ausbeuten von 7 bzw. 8% erhalten (Einträge 3 und 4). Eine Erhöhung der Ausbeute konnte durch Wechsel des Lösungsmittels zu Acetonitril und einer Erhöhung der Belichtungszeit erreicht werden (Einträge 5–8). Hierbei konnte ein allgemein sauberer Reaktionsverlauf beobachtet und das Produkt bei Verwendung von 2.5 mol-% Eosin Y als Katalysator in einer Ausbeute von 43% erhalten werden (Eintrag 6). Die Ausbeuten bei der Verwendung von Bengalrosa waren generell niedriger.

Durch einen Wechsel der Lichtquelle zu blauem Licht konnte eine weitere Steigerung der Ausbeute erreicht werden (Tabelle 5.5). Durch Bestrahlung einer Lösung von Eosin Y in DMF mit blauem Licht konnte bei Einsatz von 2.5 mol-% des Katalysators ein vollständiger Umsatz des Startmaterials nach 24 Stunden beobachtet werden. Das Kuppelungsprodukt **214a** konnte hierbei in einer Ausbeute von 65% erhalten werden (Eintrag 1). Die gleiche Ausbeute wurde bei Verwendung von 1 mol-% Eosin Y nach 48 Stunden erzielt (Eintrag 2). Die Verwendung anderer Basen als 2,6-Lutidin erwies sich nicht als vorteilhaft. Bei Verwendung tertiärer aliphatischer Amine wie, Triethylamin oder DIPEA, konnte keine Bildung des gewünschten Produktes beobachtet werden (Einträge 3 und 4), was sich vermutlich auf eine Konkurrenzreaktion unter Oxidation dieser Amine zum jeweiligen Iminiumion zurückführen lässt.<sup>[312]</sup> Auch die unter Verwendung der Metallkatalysatoren eingesetzten reduktiven Quencher **171** und **215** führten zu keiner Steigerung der Ausbeute (Einträge 5 und 6). Durch einen Wechsel des Lösungsmittels zu Acetonitril bei Verwendung von 2.5 mol-% Eosin Y konnte hingegen wie zuvor ein sehr selektiver Umsatz beobachtet und das Produkt in hoher Ausbeute von 82% nach einer Belichtungszeit von 48 Stunden erhalten werden (Eintrag 7). Dieses Protokoll ist somit hinsichtlich der Ausbeute mit den zuvor diskutierten übergangsmetallkatalysierten Synthesen konkurrenzfähig. Bengalrosa erwies sich auch hier als weniger geeignet, weswegen sich die folgenden Untersuchungen auf die Verwendung von Eosin Y beschränkten (Eintrag 8).

**Tabelle 5.5:** Versuche zur photoredoxkatalytischen Phosphonoacetylierung mit organischen Farbstoffen (II).<sup>a)</sup>

#	Kat.	$h\nu$ (nm)	Additiv (equiv.)	LM	t (h)	% <b>214a</b> <sup>d)</sup>
1	<b>197</b> <sup>c)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	DMF	24	65
2	<b>197</b> <sup>b)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	DMF	48	65
3	<b>197</b> <sup>b)</sup>	blau (462)	NEt <sub>3</sub> (2.0)	DMF	24	-
4	<b>197</b> <sup>b)</sup>	blau (462)	DIPEA (2.0)	DMF	24	-
5	<b>197</b> <sup>b)</sup>	blau (462)	<b>171</b> (2.0)	DMF	48	66
6	<b>197</b> <sup>b)</sup>	blau (462)	<b>215</b> (0.5), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	MeCN	24	39
7	<b>197</b> <sup>c)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	MeCN	48	82
8	<b>198</b> <sup>c)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	MeCN	72	32

<sup>a)</sup>  $c$  (**150**) = 0.06 mol · L<sup>-1</sup>, 2 equiv. **213**, <sup>b)</sup> 1 mol-%, <sup>c)</sup> 2.5 mol-%, <sup>d)</sup> Ermittelt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard.

Die Reaktion wurde daraufhin unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel durchgeführt, um eine weitere Möglichkeit zur Optimierung der Ausbeute und Reaktionszeit zu untersuchen (Tabelle 5.6). Unter Verwendung von 2.5 mol-% Eosin Y und zwei Äquivalenten Lutidin bei Bestrahlung mit blauem Licht konnte hierbei jedoch in keinem der Fälle eine Steigerung der Ausbeute erreicht werden. Diese waren in der Regel signifikant niedriger als für die Reaktion in Acetonitril (Einträge 1–7). Einzig unter Verwendung von Dichlormethan konnte eine gleich hohe Ausbeute von 83% bei sehr nebenproduktarmem Reaktionsumsatz erhalten werden (Eintrag 8). Die Reaktion war in diesem Fall bereits nach 20 Stunden Belichtungszeit beendet, womit sich dieses Lösungsmittel als am besten geeignet erwies, und die Reaktion auch hinsichtlich der Reaktionszeit mit den übergangsmetallkatalysierten Varianten vergleichbar war. Eine Verringerung der Katalysatorladung auf 1 mol-% resultierte in einer moderaten Einbuße der Ausbeute, die in diesem Fall noch 71% betrug (Eintrag 9).

**Tabelle 5.6:** Lösungsmittel-Screening zur photoredoxkatalytischen Phosphonoacetylierung mit Eosin Y.<sup>a)</sup>

#	Kat.	$h\nu$ (nm)	Additiv (equiv.)	LM	t (h)	% <b>214a</b> <sup>d)</sup>
1	<b>197</b> <sup>c)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH	48	37
2	<b>197</b> <sup>c)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	MePh	48	60
3	<b>197</b> <sup>c)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	THF	48	38
4	<b>197</b> <sup>c)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	MeOH	48	52
5	<b>197</b> <sup>c)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	PhH	48	50
6	<b>197</b> <sup>c)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	DMSO	48	32
7	<b>197</b> <sup>c)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	NMP	48	8
8	<b>197</b> <sup>c)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	DCM	20	83
9	<b>197</b> <sup>b)</sup>	blau (462)	2,6-Lutidin (2.0)	DCM	20	71

<sup>a)</sup>c (150) = 0.06 mol · L<sup>-1</sup>, 2 equiv. **213**, <sup>b)</sup>1 mol-%, <sup>c)</sup>2.5 mol-%, <sup>d)</sup>Ermittelt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard.

Die Bedingungen gemäß Tabelle 5.6, Eintrag 8 lieferten befriedigende Ergebnisse für die Kupplung, bei denen das 2-Phosphonoacetyltryptamin **214a** in hoher Ausbeute bei vergleichsweise moderater Reaktionszeit erhalten wurde. Allerdings ergaben sich bei den hier vorgestellten Reaktionen wiederholt Probleme mit der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, sodass zum Teil unter gleichen Reaktionsbedingungen kein Umsatz des Startmaterials beobachtet werden konnte. Diese Probleme wurden dem hierbei verwendeten Reaktionsaufbau zugeschrieben (vgl. Abbildung 6.1), bei dem mehrere potentielle systematische Fehlerquellen denkbar sind. Zum Einen war bei diesem Aufbau aufgrund der hohen Wärmeabgabe der verwendeten LED eine Kühlung der Reaktionsgefäße mit temperiertem Wasser in einem Aquarium nötig. Möglicherweise kam es hierbei zur Interaktion des Lichts mit Verunreinigungen im Wasser, wodurch die Strahlungsintensität beeinträchtigt worden sein könnte. Zum Anderen fand die Bestrahlung jeweils nur mit einer einzelnen LED, d.h. aus nur einem Belichtungsvektor statt. Die Positionierung des Reaktionsgefäßes im Aquarium relativ zur Lichtquelle war

hierdurch immer mit einer gewissen Schwankung verbunden. Um diesen möglichen Fehlerquellen entgegen zu wirken, wurden alternative Apparaturen zur Belichtung getestet (Tabelle 5.7). Zunächst wurde die Belichtung mit einer gewöhnlichen Haushalts-CFL durchgeführt. Hierbei wurden jedoch unter den zuvor optimierten Bedingungen nach 48 Stunden Belichtungszeit lediglich 10% des Kupplungsproduktes erhalten (Eintrag 1). Beim Wechsel zu weißen LED-Streifen, die eine Emission sowohl im blauen als auch im grünen Bereich des sichtbaren Lichts aufweisen, wurde hingegen bereits nach einer Belichtungszeit von 14 Stunden ein vollständiger Umsatz verzeichnet und das Produkt konnte in einer Ausbeute von 76% isoliert werden (Eintrag 2). Durch den radialen Aufbau des hierbei verwendeten Reaktors war eine gleichmäßige Rundumbestrahlung des Reaktionsgefäßes gegeben, womit die zuvor angesprochenen Probleme bei der Positionierung des Reaktionsgefäßes vernachlässigbar wurden (vgl. Abbildung 6.2). Zudem wurde hierdurch eine größere Gesamtfläche des Gefäßes zur gleichen Zeit bestrahlt, womit sich eine höhere Gesamteindringtiefe der Photonen vermuten lässt, was jedoch nicht quantifiziert wurde. Durch diesen Aufbau wurde ein reproduzierbarer Reaktionsverlauf erreicht, der das gewünschte Produkt in hoher Ausbeute bei geringer Reaktionszeit lieferte. Eine Verringerung der eingesetzten Menge des Bromphosphonoacetats **213** auf 1.25 Äquivalente hatte eine signifikante Reduzierung der Ausbeute auf weniger als 15% zur Folge (Eintrag 3). Um sicherzustellen, dass die Reaktion tatsächlich photoredoxkatalytisch abläuft, wurde je ein Ansatz ohne eine Zugabe von Eosin Y (Eintrag 4) bzw. ohne Bestrahlung mit Licht (Eintrag 5) durchgeführt. In beiden Reaktionen konnte kein Umsatz des Startmaterials **150** beobachtet werden.

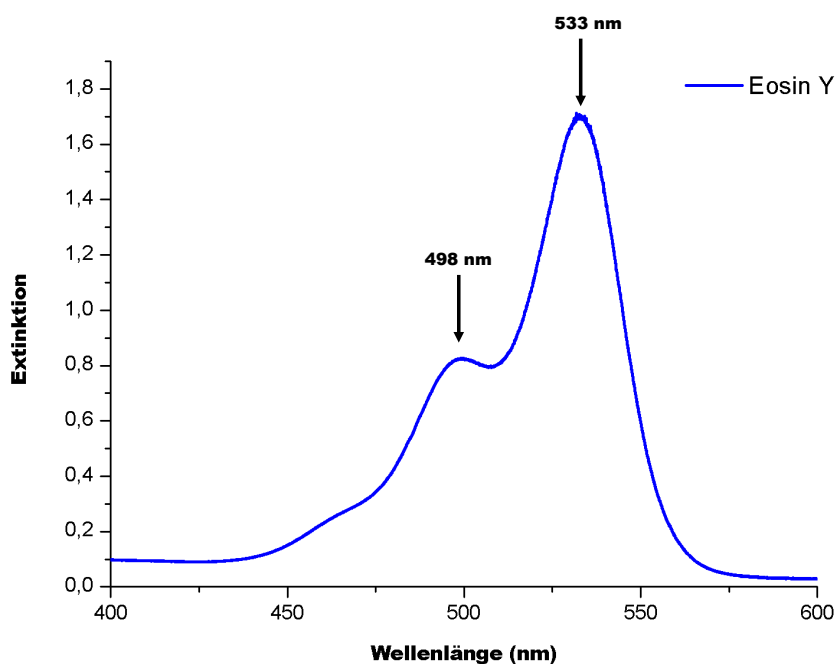
**Tabelle 5.7:** Versuche zur photoredoxkatalytischen Phosphonoacetylierung mit Eosin Y unter Verwendung alternativer Lichtquellen sowie Kontrollexperimente.<sup>a)</sup>

#	Kat.	$h\nu$	Additiv (equiv.)	LM	t (h)	% <b>214a</b> <sup>d)</sup>
1	<b>197</b> <sup>c)</sup>	CFL	2,6-Lutidin (2.0)	DCM	48	10 (73% <b>150</b> )
2	<b>197</b> <sup>c)</sup>	weiße LEDs	2,6-Lutidin (2.0)	DCM	14	76 <sup>e)</sup>
3 <sup>f)</sup>	<b>197</b> <sup>c)</sup>	weiße LEDs	2,6-Lutidin (2.0)	DCM	22	<15%
4	-	weiße LEDs	2,6-Lutidin (2.0)	DCM	48	-
5	<b>197</b> <sup>c)</sup>	-	2,6-Lutidin (2.0)	DCM	48	-

<sup>a)</sup>  $c$  (**150**) = 0.06 mol · L<sup>-1</sup>, <sup>b)</sup> 2 equiv. **213**, <sup>c)</sup> 1 mol-%, <sup>d)</sup> 2.5 mol-%, <sup>e)</sup> Ermittelt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard, <sup>f)</sup> isolierte Ausbeute, <sup>g)</sup> 1.25 equiv. **213**.

Die Beobachtungen bei der Verwendung der organischen Farbstoffe entsprachen nicht den Erwartungen, was bei der vorangegangenen Diskussion noch nicht thematisiert wurde. Das Absorptionsmaximum der Verbindungen Eosin Y (**197**) und Bengalrosa (**198**) liegt im Bereich des grünen Lichts des Farbspektrums, weswegen vermutet wurde, dass eine Bestrahlung mit einer grünen LED die höchsten Ausbeuten für die hier getestete Transformation liefern sollte.<sup>[326]</sup> Die Untersuchungen zeigten jedoch, dass wider Erwarten ein höherer Umsatz und eine höhere Ausbeute bei niedrigeren Wellenlängen unter Bestrahlung mit blauem Licht erreicht wurde. Bei Betrachtung des Absorptions-

spektrums einer Lösung, welche gemäß Tabelle 5.7, Eintrag 2 angesetzt wurde, zeigt sich neben der Hauptabsorption bei ca. 533 nm eine deutliche Absorptionsschulter bei niedrigerer Wellenlänge von 498 nm, also im blauen Wellenlängenbereich des Lichts (Abbildung 5.1).<sup>2</sup> Diese wird der Bildung eines Eosin Y-Dimers zugeschrieben, welches das Licht in diesem Wellenlängenbereich absorbiert.<sup>[327]</sup> Es ist also denkbar, dass das Dimer die eigentliche aktive Spezies ist, welche die hier beschriebene Reaktion katalysiert, was den höheren Umsatz bei niedrigeren Wellenlängen erklären könnte. Ein weiterer denkbarer Erklärungsansatz wurde von der Gruppe um König geliefert, die eine doppelte Anregung des strukturverwandten Xanthenfarbstoffs Rhodamin 6G beobachteten.<sup>[328]</sup> Hierbei konnte zunächst aus dem mit grünem Licht angeregten Rhodamin 6G durch reduktives Quenching die entsprechende Form  $\text{Rh6G}^{\cdot-}$  gebildet werden, welche ihrerseits in der Lage war, durch Absorption von blauem Licht eine zweite Anregung zu erfahren. Die hierbei gebildete angeregte Spezies besitzt ein hohes Reduktionspotential von  $-2.4\text{ V}$  gegenüber der SCE, wodurch Kupplungen erreicht wurden, die anhand der Potentiale des einfach angeregten Rhodamins nicht zu erklären waren. Für Eosin Y wurde eine Absorption der einfach oxidierten Spezies  $\text{EY}^{\cdot+}$  bei 460 nm berichtet, sodass bei der hier untersuchten Transformation ein ähnlicher Reaktionsverlauf denkbar ist.<sup>[329,330]</sup> Aus Zeitgründen wurden jedoch keine detaillierten Untersuchungen zu dieser Fragestellung im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt.



**Abbildung 5.1:** Absorptionsspektrum von Eosin Y unter den hier angewendeten Reaktionsbedingungen.

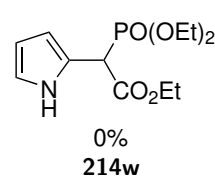
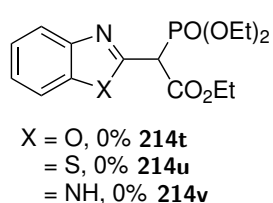
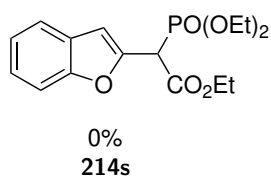
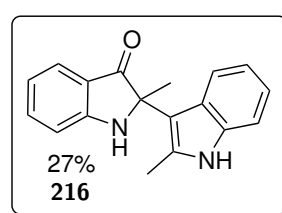
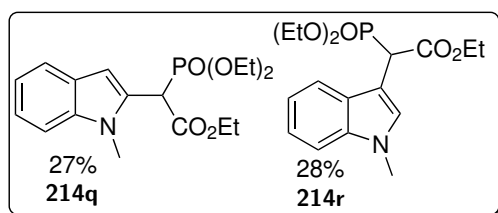
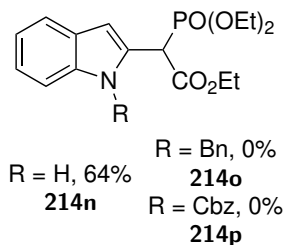
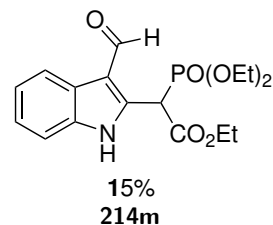
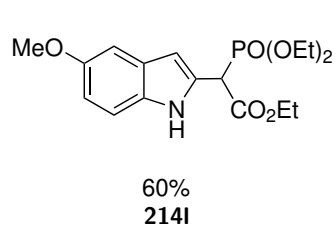
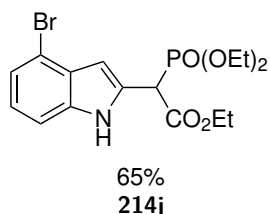
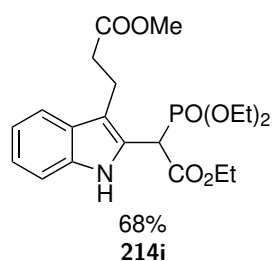
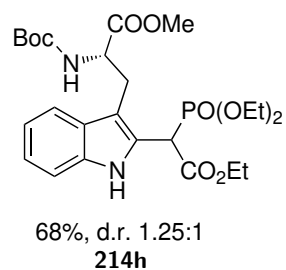
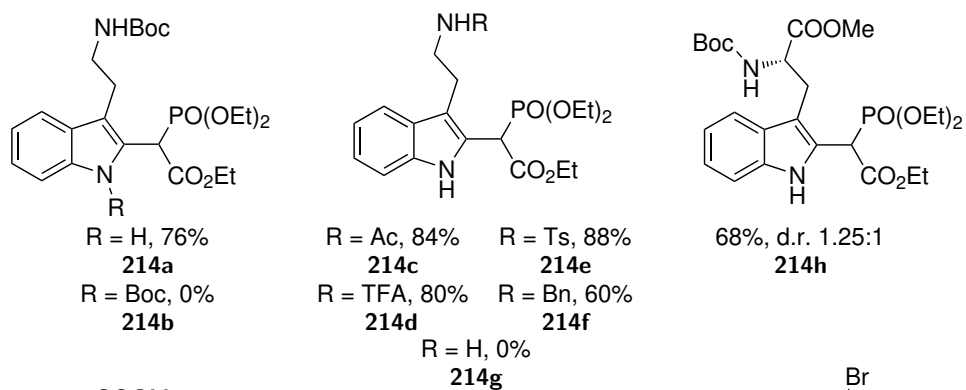
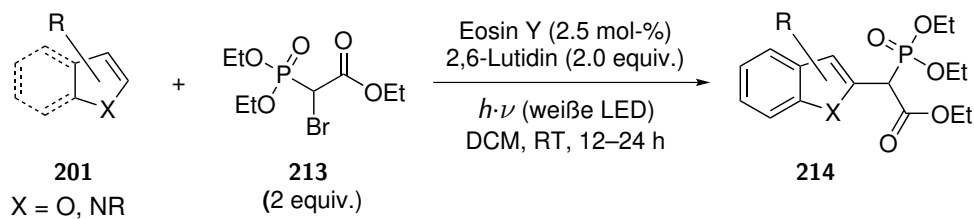
<sup>2</sup>Das Absorptionsspektrum wurde von [REDACTED] im Rahmen ihrer Bachelorarbeit aufgenommen.

Nach erfolgreicher Evaluation geeigneter Reaktionsparameter wurde diese Methode hinsichtlich ihrer Substratbreite untersucht. Hierfür wurden unterschiedliche Heterocyclen **201** unter den allgemeinen Reaktionsbedingungen mit dem Bromphosphonoacetat **213** umgesetzt. Eine Übersicht ist in Schema 5.7 dargestellt. Zunächst wurden verschieden substituierte Tryptamine getestet. Wie für das *N*-Boc-Tryptamin konnten auch für *N*-Acetyl-, *N*-Tosyl-, *N*-Trifluoracetyl- und sogar *N*-Benzyltryptamin, welches eine zweifach aktivierte Methylengruppe besitzt, hohe Ausbeuten der jeweiligen Kupplungsprodukte **214c–f** isoliert werden. Ungeschütztes Tryptamin reagierte wie erwartet unselektiv unter Bildung zahlreicher Nebenprodukte, die vermutlich auf eine Oxidation des primären Amins zurückgeführt werden können und nicht isoliert wurden. Eine Bildung des Kupplungsproduktes **214g** konnte hierbei nicht beobachtet werden.

Die Reaktion mit *N*-Boc-tryptophanmethylester zeigte einen selektiven Umsatz zum 2-substituierten Produkt **214h**, was potentiell für die Funktionalisierung von Peptiden interessant sein könnte. Verbindung **214h** konnte hierbei in einer Ausbeute von 68% als Diastereomerenmisch im Verhältnis 1.25 : 1 erhalten werden. Eine gleich hohe Ausbeute wurde für das 3-Indolylpropionsäuremethylester-Derivat **214i** erhalten. Die Reaktion tolerierte zudem C(sp<sup>2</sup>)- und C(sp<sup>3</sup>)-Br-Bindungen sowie Elektronendonorsubstituenten am Indolring, was durch die Synthese der Verbindungen **214j–l** gezeigt werden konnte. Hierbei wurden Ausbeuten von 60–65% erhalten. Erstaunlicherweise konnte bei dieser Radikalreaktion selbst unter Verwendung des ungeschützten Aldehyds 3-Formylindol das entsprechende Kupplungsprodukt **214m** noch in einer Ausbeute von 15% isoliert werden.

Unter Einsatz von unsubstituiertem Indol wurde ausschließlich das 2-funktionalisierte Phosphonoacetylindol **214n** in hoher Ausbeute erhalten. Interessanterweise wurde jedoch bei Verwendung von 1-Methylindol neben dem 2-substituierten Produkt **214q** auch das 3-substituierte **214r** erhalten. Diese Produkte wurden nach säulenchromatographischer Trennung in einem Verhältnis von nahezu 1 : 1 isoliert. Möglicherweise kam es durch sterische Hinderung der Methylgruppe zu einer Abschirmung der 2-Position, sodass der Angriff zum Teil in der 3-Position stattfand. Bei sterisch noch anspruchsvolleren Substituenten am Indol-Stickstoff konnte jedoch keinerlei Reaktion, weder in der 2- noch in der 3-Position, beobachtet werden (**214b**, **214o**, **214p**). Interessanterweise wurde bei der Reaktion mit 2-Methylindol unter Raumatmosphäre das Homokupplungsprodukt **216** erhalten, was zuvor bereits für andere Photoredoxkatalyse-Systeme beschrieben wurde.<sup>[331]</sup> Unter inerten Bedingungen wurde kein Umsatz des 2-Methylindols beobachtet.

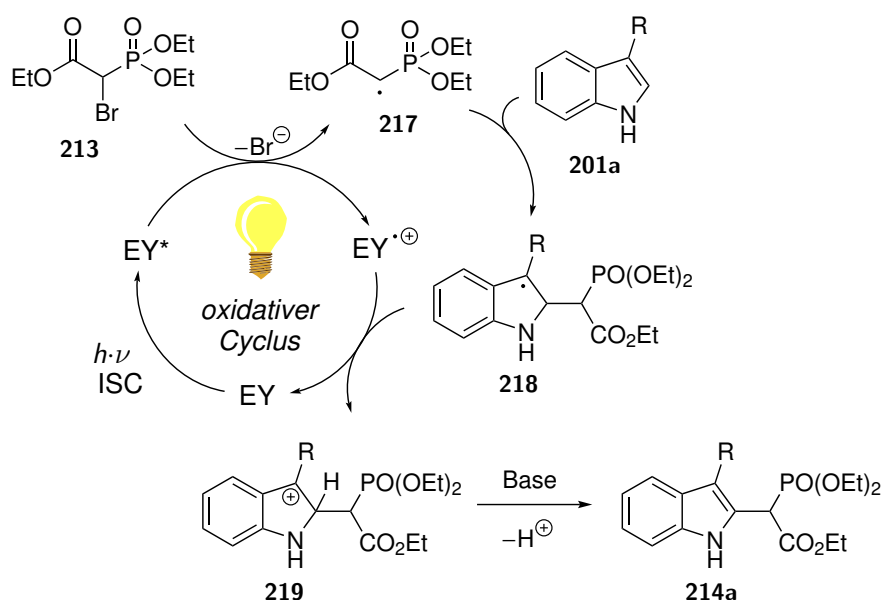
Bei Verwendung anderer Heterocyclen als Indol, wie Benzofuran, Benzoxazol, Benzothiazol oder Benzimidazol, konnte auch nach verlängerter Belichtungszeit kein Umsatz des jeweiligen Startmaterials beobachtet werden, sodass die Kupplungsprodukte **214s–v** nicht erhalten werden konnten. Pyrrol reagierte, ähnlich wie Tryptamin, sehr unse-



**Schema 5.7:** Synthese verschiedener phosphonoacetylierter Indole und Versuche zur Übertragung auf andere Heterocyclen.

lektiv unter Bildung zahlreicher Nebenprodukte, die sich vermutlich insbesondere auf Oxidation und Oligomerisation des Pyrrolkörpers zurückführen lassen. Aufgrund der geringen Spezifität dieser Reaktion wurden allerdings auch hier keine Bemühungen zur Charakterisierung dieser Nebenprodukte angestellt.

Ein plausibler Mechanismus für die hier durchgeführte Reaktion ist in Schema 5.8 postuliert. Es ist anzunehmen, dass sich durch Aufnahme eines Photons, gefolgt von ISC, zunächst der angeregte Triplett-Zustand  $EY^*$  des Eosins bildet. Dieser könnte im Anschluss durch SET auf das Bromphosphonoacetat **213** in die oxidierte Spezies  $EY^{\cdot+}$  überführt werden, wobei neben Bromid das Phosphonoacetylradikal **217** gebildet würde. Durch Addition dieser Verbindung an den Heterocyclus ließe sich das benzylstabilisierte Radikal **218** bilden, welches durch erneuten SET den Katalysator regenerieren und gleichzeitig in das Carbeniumion **219** überführt würde. Deprotonierung unter Regenerierung des aromatischen Systems würde das Kupplungsprodukt **214a** liefern.



**Schema 5.8:** Postulierter Mechanismus für die organophotoredoxkatalytische Phosphonoacetylierung von **150**.

Der hier vorgeschlagene Mechanismus liefere im Gegensatz zu dem von Stephenson postulierten (vgl. Schema 5.2) also über einen oxidativen Zyklus ab. Dies wirkt wahrscheinlich, weil das Oxidationspotential von 2,6-Lutidin zu hoch ist, um einen reduktiven Zyklus in Analogie zum Triarylamin **171** zu initiieren ( $E_{ox} = 2.25 \text{ V vs. SCE}$ ).<sup>[332]</sup> Des Weiteren konnte durch die Zugabe dieses Quenchers kein Einfluss auf den Reaktionsverlauf beobachtet werden, was jedoch bei Ablauf eines reduktiven Zyklus zu erwarten wäre (Tabelle 5.5). Auch die Initiierung eines reduktiven Zyklus, wie es in den Arbeiten von MacMillan sowie Zeitler und König durch Oxidation katalytischer Mengen des Enamins diskutiert wird, ist hier unwahrscheinlich (vgl. Abschnitt 5.1.3). Dies würde eine Oxidation des Indolkörpers voraussetzen, was in Analogie zu Lutidin bei den



hier diskutierten Potentialen nicht möglich erscheint.<sup>[333–335]</sup> Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass katalytische Mengen des Bromphosphonoacetats **213** zum entsprechenden Anion deprotoniert werden, welches anschließend unter Initiierung eines reduktiven Cyclus oxidiert werden könnte.

Aufbauend auf den Ergebnissen der Phosphonoacetylierung sollte als nächstes eine Methode zur Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion der erhaltenen Verbindungen entwickelt werden.<sup>[336,337]</sup> Gemäß Tabelle 5.8 wurden hierzu verschiedene Bedingungen für die Olefinierung getestet. Als Modellverbindung wurde analog zu den Untersuchungen der Photoreaktion das vom *N*-Boc-tryptamin abgeleitete Derivat **214a** eingesetzt, als Carbonylkomponente wurde Benzaldehyd (**220**) gewählt. Unter Verwendung starker Basen wie Natriumhydrid (Eintrag 1), Kalium-*tert*-butanolat (Eintrag 2) oder Lithium-hexamethyldisilazid (Eintrag 3) konnte kein Umsatz beobachtet und das Edukt **214a** nach wässriger Aufarbeitung unverändert zurückgewonnen werden. Möglicherweise kam es hier zur Konkurrenzreaktion mit den aziden Protonen an der 1-Position des

**Tabelle 5.8:** Ermittlung geeigneter Bedingungen für die HWE-Olefinierung von **214a** mit Benzaldehyd (**220**).<sup>a)</sup>

Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(COP(=O)(OCC)OCC)C(=O)OCC + O=Cc1ccccc1
 $\xrightarrow[0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow T, t]{\text{Base, LM., Add.}}$ 
Cc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)C(C=Cc3ccccc3)C(=O)OCC

**214a**                      **220**    **221a**

#	equiv. <b>220</b>	Base (equiv.)	Add. (equiv.)	LM	T	t (h)	<b>221a</b> <sup>b)</sup>
1	1.0	NaH (1.0)	-	THF	RT	18	-
2	1.0	KOt-Bu (1.0)	-	THF	RT	18	-
3	1.0	LiHMDS (1.0)	-	THF	RT	18	-
4	1.0	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5)	-	Dioxan <sup>c)</sup>	RT	18	-
5	1.0	Ba(OH) <sub>2</sub> (1.0)	-	THF <sup>c)</sup>	RT	60	-
6	1.0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	[18]K-6 (0.1)	PhMe	RT	48	2%
7	1.0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	[18]K-6 (0.1)	PhMe	75 °C	48	22%
8	5.0	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	[18]K-6 (0.1)	PhMe	110 °C	48	23%
9	1.0	DBU (1.0)	-	MeCN	RT	140	42%
10	1.0	DBU (1.0)	LiCl (1.3)	MeCN	RT	140	16%
11	1.0	DBU (0.03)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	MeCN	RT	140	45%
12	5.0	DBU (0.1)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	MeCN	70 °C	48	45%
13	5.0	DBU (1.5)	-	MeCN	70 °C	16	52%
14	5.0	DBU (1.5)	-	THF	RT	64	62%
15	5.0	DBU (1.5)	-	THF	60 °C	26	60%
16	5.0	DBU (1.5)	-	DCM	35 °C	16	63%
17	5.0	DBU (5.0)	-	DCM	40 °C	19	61% <sup>d)</sup>

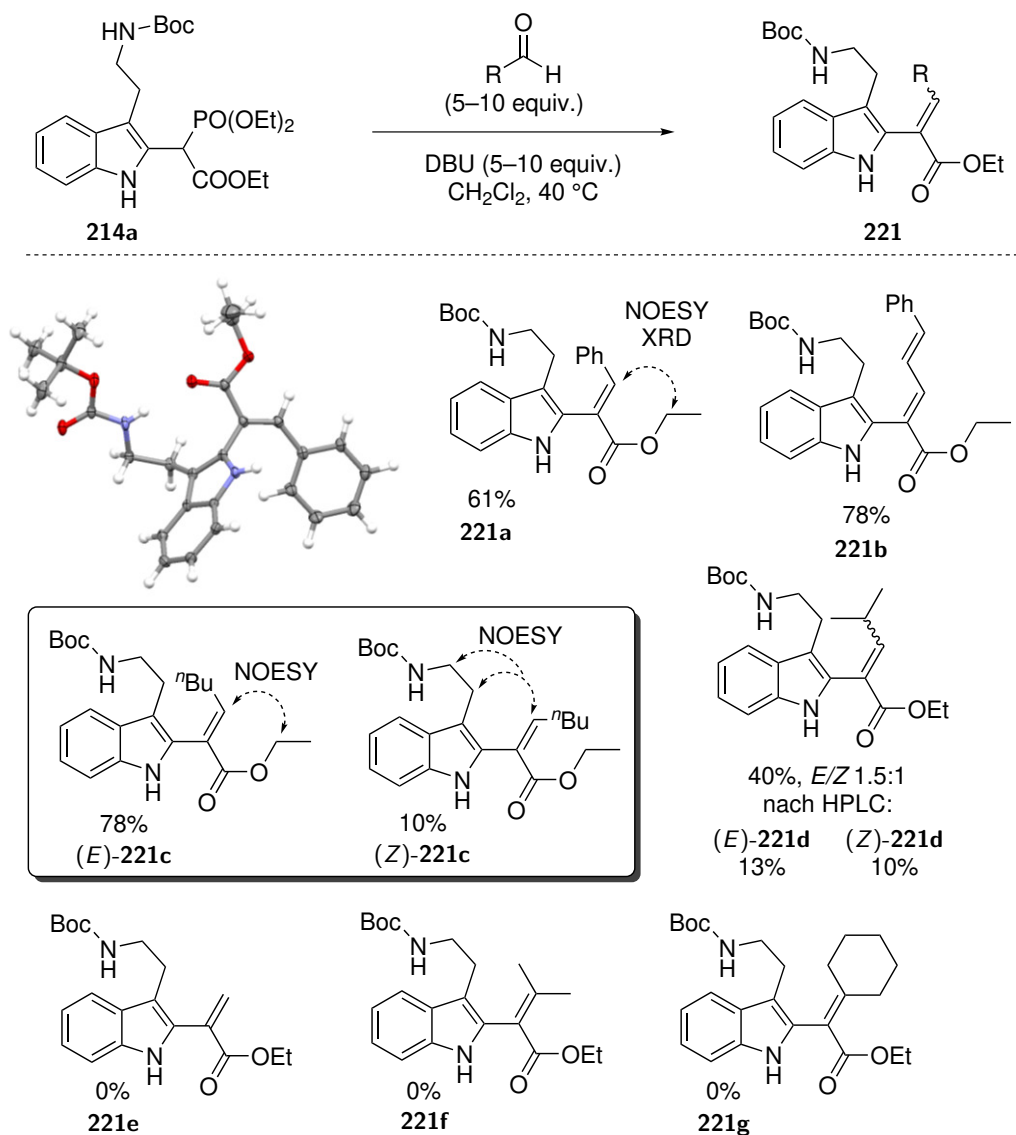
<sup>a)</sup> *c* (**214a**) = 0.1–0.4 mol · L<sup>-1</sup>, <sup>b)</sup> Ermittelt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie mit 1,4-Bis(trimethylsilyl)benzol als internem Standard, <sup>c)</sup> 2.5 Vol-% H<sub>2</sub>O, <sup>d)</sup> isolierte Ausbeute.



Indols bzw. des Carbamats (vgl. Abschnitt 4.3.2). Auch unter Verwendung von Cäsiumcarbonat<sup>[338]</sup> (Eintrag 4) oder Bariumhydroxid<sup>[339]</sup> (Eintrag 5) wurde kein Umsatz des Phosphonoacetyltryptamins **214a** beobachtet. Analoge Ergebnisse wurden unter Verwendung anderer Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide erhalten. Beim Wechsel der Base zu Kaliumcarbonat unter Zugabe von Kronenether konnte in Toluol ein Umsatz zum gewünschten Produkt beobachtet werden. Bei Raumtemperatur konnte dieses in einer Ausbeute von 2% erhalten werden (Eintrag 6), welche sich durch Erhöhung der Temperatur auf 75 °C zu 22% steigern lies (Eintrag 7). Eine weitere Erhöhung durch Erhitzen der Reaktion unter Rückfluss sowie ein Überschuss des Aldehyds hatten jedoch keine weitere Steigerung der Ausbeute zur Folge (Eintrag 8). Beim Wechsel der Base und des Lösungsmittels zu DBU in Acetonitril konnte bei Raumtemperatur eine Ausbeute von 42% erhalten werden (Eintrag 9). Masamune-Roush-Bedingungen unter Zugabe von Lithiumchlorid führten zu zahlreichen Nebenreaktionen und einer Reduzierung der Ausbeute auf 16% (Eintrag 10).<sup>[340]</sup> Die Verwendung katalytischer Mengen DBU, unter Zugabe von Kaliumcarbonat als äquimolarer Base, führte zu vergleichbaren Ausbeuten (Einträge 11 und 12). Eine Steigerung dieser auf 52% konnte durch Erhöhung der Basen- sowie Aldehydmenge erreicht werden (Eintrag 13). Durch Wechsel des Lösungsmittels zu Tetrahydrofuran (Einträge 14 und 15) oder Dichlormethan (Eintrag 16) konnte eine weitere Erhöhung der Ausbeute auf über 60% erreicht werden. Die bis zum vollständigen Umsatz benötigte Reaktionszeit war hierbei in Dichlormethan am geringsten. Durch weitere Erhöhung der Basenmenge konnte das Produkt schließlich in 61% isolierter Ausbeute erhalten werden (Eintrag 17).

Die in Tabelle 5.8 angegebenen Ausbeuten beziehen sich in allen Fällen auf den hier dargestellten *E*-Acrylsäureester **221a**, dessen Konfiguration durch NOE-Spektroskopie sowie durch Kristallstrukturanalyse ermittelt wurde (Schema 5.9). Die Bildung des *Z*-Isomers konnte zwar durch die Beobachtung zweier Signale gleicher Masse bei der Reaktionskontrolle durch LC-MS vermutet werden, die entsprechende Minderkomponente konnte jedoch in keinem Fall sauber isoliert und charakterisiert werden.

Es wurden daraufhin verschiedene Aldehyde für die Olefinierungsreaktion eingesetzt. Unter Verwendung von Zimtaldehyd konnte ebenfalls nur das entsprechende *E*-Isomer **221b** in einer Ausbeute von 78% isoliert werden. Auch hierbei wurde die Bildung des *Z*-Isomers massenspektrometrisch vermutet und die entsprechende Verbindung, welche allerdings nach säulenchromatographischer Trennung noch erhebliche Verunreinigungen enthielt, per <sup>1</sup>H-NMR untersucht. Beim Versuch diese durch präparative HPLC zu reinigen und eindeutig zu charakterisieren zeigte sich jedoch eine rasche Isomerisierung zum thermodynamisch stabileren *E*-Isomer, sodass das *Z*-Isomer nicht isoliert werden konnte.<sup>[341]</sup> Dieser Effekt wurde für aliphatisch substituierte Acrylsäureester nicht beobachtet. Bei Verwendung von Valeraldehyd konnte neben 78% des *E*-Isomers *E*-**221c** auch die entsprechende *Z*-Verbindung *Z*-**221c** in 10% per Säulenchromatographie isoliert werden. Die relative Konfiguration konnte in beiden Fällen erneut

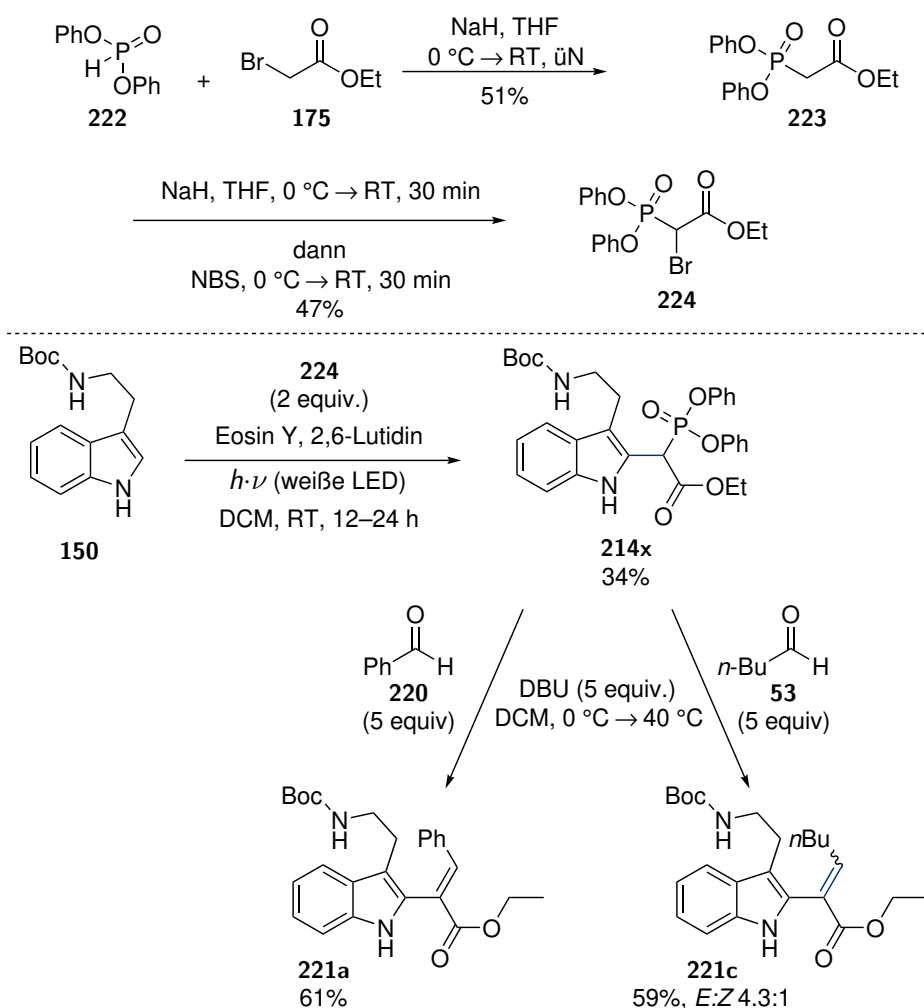


**Schema 5.9:** Substratspektrum für die HWE-Reaktion von **214a** mit verschiedenen Aldehyden und Kristallstruktur des Olefins **221a**

durch NOE-Spektroskopie ermittelt werden. Der sterisch anspruchsvollere Isobutyraldehyd lieferte eine durch Säulenchromatographie untrennbare 1.5 : 1-Mischung der *E* : *Z*-Isomere des Acrylsäureesters **221d** in einer kombinierten Ausbeute von 40%. Die Isomere konnten unter gewissem Substanzverlust mittels präparativer HPLC getrennt werden. Die geringere Ausbeute und Selektivität zugunsten des *E*-Isomers lässt sich in diesem Fall vermutlich über den größeren räumlichen Anspruch der Isopropylgruppe erklären, die eine Bildung des intermediären Oxaphosphetans behindern könnte. Im cyclischen Intermediat, welches zur Ausbildung der *E*-Konfiguration führt, befindet sich der Isopropylrest in einer *syn*-Anordnung zu der raumgreifenden Indolgruppe, sodass sich dieser Effekt besonders für die Bildung des *E*-Isomers auswirken dürfte.

Die HWE-Olefinierung wurde anschließend für die Reaktion mit Formaldehyd getestet. Hierbei wurde die Bildung eines komplexen Reaktionsgemisches per DC beobachtet, in dem der Acrylsäureester **221e** nicht nachgewiesen werden konnte. Die verbreiterten Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sowie die gelartige Konsistenz des hierbei erhaltenen Rohproduktes deuteten auf die Bildung oligomerer oder polymerer Strukturen hin. Die angestrebte Bildung des Olefins **221e** kann hierbei nicht ausgeschlossen werden, es ist jedoch denkbar, dass dieses 3-unsubstituierte Acrylat unmittelbar durch Reaktion mit sich selbst oder dem im Überschuss eingesetzten Formaldehyd polymerisierte. Unter Verwendung der Ketone Aceton und Cyclohexanon als Carbonylkomponente zeigte sich auch nach verlängerter Reaktionszeit keinerlei Umsatz des eingesetzten Phosphonoacetats **214a**. Dies lässt sich, analog zu dem für Isobutyraldehyd Beschriebenen, mit dem höheren sterischen Anspruch dieser Verbindungen, insbesondere aber mit der gegenüber Aldehyden verringerten Carbonylreaktivität der Ketone begründen.

Die hier vorgestellte Olefinierungsreaktion zeigt eine hohe Selektivität zugunsten des jeweiligen *E*-Olefins. Um eine größere Variabilität dieser Methode zu erreichen, sollte ein alternatives Protokoll zur selektiven Synthese der entsprechenden *Z*-Olefine entwickelt werden. Hierzu sollte gemäß Schema 5.10 die Eignung einer Ando-Variante der HWE-Olefinierung durch die Verwendung von Phenoxy-substituenten an der Phosphonateinheit getestet werden, die eine Eliminierung aus dem kinetisch bevorzugten *cis*-Oxaphosphetan beschleunigen sollte.<sup>[342]</sup> Zu diesem Zweck wurde zunächst das Bromphosphonoacetat **224** synthetisiert. Durch Michaelis-Arbusow-Reaktion von Diphenylphosphinoxid (**222**) mit Bromessigsäureethylester (**175**) wurde der Phosphonoessigester **223** in moderater Ausbeute von 51% erhalten. Auch die nachfolgende Bromierung unter den zuvor für **212** beschriebenen Bedingungen lieferte nur eine moderate Ausbeute von 47% des monobromierten Produktes **224**. Beide Reaktionen wurden nicht optimiert, insbesondere für die Bromierung des Diphenylphosphonoessigsäureethylesters **223** wurden allerdings auch von der Gruppe um Brückner, die diese Reaktion intensiv untersuchten, nur geringe Selektivitäten zugunsten des monobromierten Produkts erhalten.<sup>[324]</sup> Die anschließende organophotoredoxkatalytische Kupplung an das *N*-Boc-tryptamin **150**, unter den optimierten Reaktionsbedingungen, lieferte das entsprechend substituierte Tryptamin **214x** in ebenfalls nur geringer Ausbeute von 34%. Dieses wurde daraufhin unter den zuvor beschriebenen Parametern für die HWE-Olefinierung mit Benzaldehyd (**220**) eingesetzt. Hierbei wurde ausschließlich das *E*-Olefin **221a** in einer Ausbeute von 61% erhalten, was auf die zuvor für **221b** beobachtete *cis-trans*-Isomerisierung zurückgeführt wurde. Beim Wechsel des Aldehyds zum primären aliphatischen Valeraldehyd (**53**) wurde das Olefin **221c** in einer Ausbeute von 59% als 4.3 : 1 Mischung der *E* : *Z*-Isomere erhalten, was mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie der Mischung ermittelt wurde. Die Ausbeute war hierbei deutlich geringer als bei der Reaktion mit dem Triethylphosphonoacetat **214a**, und auch die Diastereoselektivität zeigte noch eine deutliche Bevorzugung des *E*-Isomers. Letztere war zwar etwas weniger



**Schema 5.10:** Versuche zur Entwicklung eines *Z*-selektiven Protokolls der HWE-Olefinierung über das Ando-Phosphonoacetat **214x**.

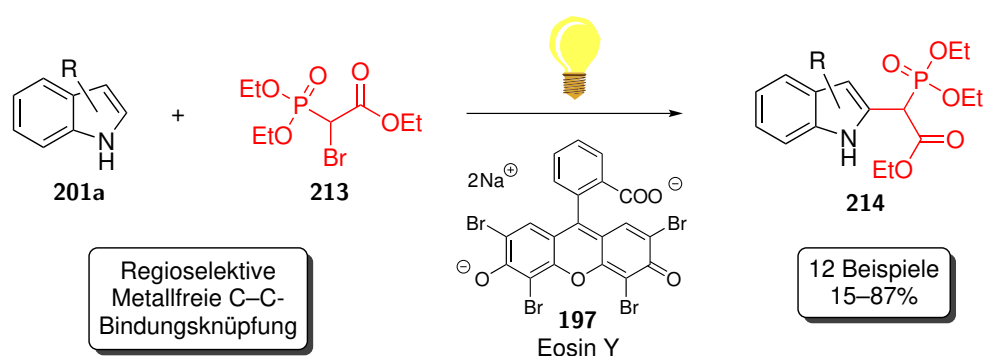
stark ausgeprägt als unter Verwendung der Triethylkomponente (4.3 : 1 vs. 7.2 : 1), das *Z*-Isomer war jedoch noch immer eindeutig die Minderkomponente.

Aufgrund der geringen Ausbeute bei der photoredoxkatalytischen Kupplung mit dem Diphenylphosphonoacetat **224** und der nur geringen Steigerung der Selektivität zugunsten des *Z*-Isomers erschienen weitere Versuche zur Optimierung dieser Variante nicht lohnenswert. Eine naheliegende Alternative wäre die Durchführung im Sinne einer Still-Gennari-Variante, unter Verwendung perfluorierter Alkoxyketten an der Phosphonatgruppe.<sup>[343]</sup> Diese Alternative wurde allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht getestet.

## 5.4 Zusammenfassung

Die photoredoxkatalytische Kupplung von Heteroaromaten mit stabilisierten Alkylradikalen wurde erfolgreich um die Reaktion von Bromphosphonoessigsäureestern erweitert. Die Reaktion konnte photosensibilisiert durch Verwendung der gängigen Übergangsmetallkatalysatoren Tris-(2,2'-bipyridyl)-ruthenium(II)-chlorid (**194**) sowie Tris(2-phenylpyridinato)iridium(III) (**195**) unter Zugabe von kommerziell nicht erhältlichen reduktiven Quenchern realisiert werden. Des Weiteren wurde eine organophotoredoxkatalytische Durchführung dieser Transformation unter Verwendung des Xanthenfarbstoffs Eosin Y bei gleicher Ausbeute und Reaktionszeit entwickelt. Der hier eingesetzte Farbstoff ist, bezogen auf die benötigte molare Menge, um den Faktor 35 bzw. 250 günstiger als die angesprochenen Übergangsmetallkatalysatoren, was dieses Protokoll wirtschaftlich interessant macht.<sup>3</sup> Darüber hinaus benötigte diese Methode lediglich die Zugabe der gängigen kommerziell erhältlichen Base 2,6-Lutidin als Additiv.

Die Methode wurde erfolgreich für die Funktionalisierung verschiedener Indole eingesetzt, wobei 1-unsubstituierte Indole selektiv in der 2-Position unter Bildung der entsprechenden Phosphonoacetylindole **214** reagierten (Schema 5.11). Die Methode zeigte eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und die entsprechenden Kupplungsprodukte wurden in hohen bis sehr hohen Ausbeuten (57–87%) erhalten. Lediglich unter Verwendung eines ungeschützten Aldehyds wurde eine niedrige Ausbeute von 15% beobachtet. Indole, die einen Substituenten in der 1-Position tragen, reagierten in den meisten Fällen nicht, was einem zu hohen sterischen Anspruch bei der Funktionalisierung mit der raumfordernden Phosphonatgruppe zugesprochen wird. Lediglich für 1-Methylindol konnten das 2- und 3-substituierte Produkt in einer Gesamtausbeute von 55% bei einem nahezu 1 : 1-Verhältnis erhalten werden. Die Übertragung dieser Methode auf andere heterocyclische Systeme als Indol misslang. Bei Verwendung

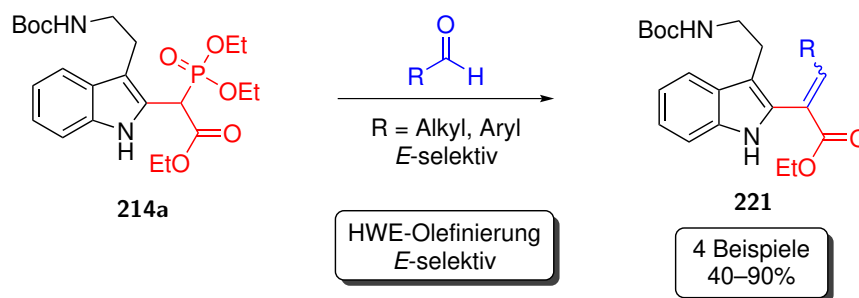


**Schema 5.11:** Organophotoredoxkatalytische Phosphonoacetylierung von 1H-Indolen.

<sup>3</sup>Preise nach TCI: <http://www.tcichemicals.com/de/de/index.html>, Stand: 02.07.2018

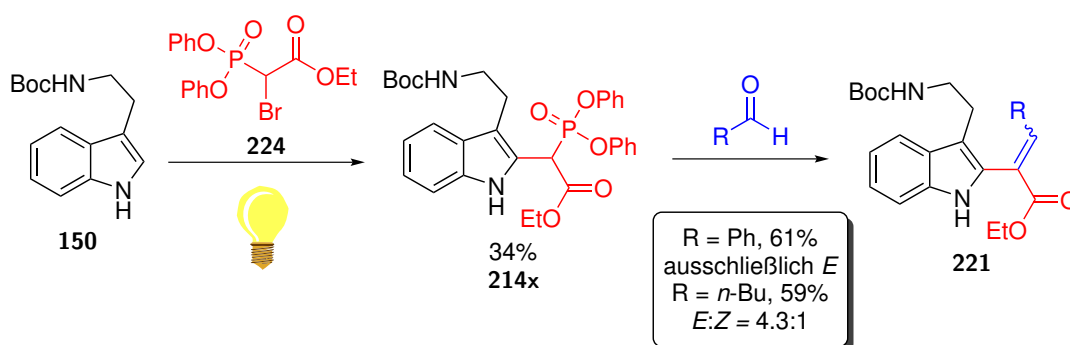
von Benzofuran, Benzoxazol, Benzothiazol und Benzimidazol wurde keine Reaktion dieser Startmaterialien beobachtet.

Das 2-(Indol-2-yl)phosphonoacetat **214a** konnte durch nachträgliche HWE-Olefinierung erfolgreich in die entsprechenden 2-(Indol-2-yl)acrylsäureester **221** überführt werden (Schema 5.12). Unter Verwendung aromatischer und primärer aliphatischer Aldehyde wurden die entsprechenden *E*-Olefine in hoher Selektivität und Ausbeute unter milden Bedingungen erhalten. Ein höherer sterischer Anspruch des Aldehyds ging mit einer reduzierten Ausbeute und Selektivität für das *E*-Olefin einher.



**Schema 5.12:** HWE-Olefinierung des phosphonoacetylierten Tryptamins **214a**.

Die Entwicklung einer alternativen Methode für die selektive Darstellung der entsprechenden *Z*-Olefine konnte nicht erfolgreich realisiert werden. Hierfür wurde das substituierte Ando-Phosphonoacetat **214x**, welches aus Verbindung **224** über das allgemeine Protokoll für die photoredoxkatalysierte Phosphonoacetylierung in geringer Ausbeute erhalten wurde, eingesetzt. Unter analoger Reaktionsführung zur oben beschriebenen Olefinierung konnte jedoch nur eine geringe Steigerung des *E* : *Z*-Verhältnisses zugunsten des *Z*-Olefins bei Verwendung des primären aliphatischen Aldehyds Valeraldehyd unter verringerter Ausbeute erreicht werden. Benzaldehyd lieferte, wie für die zuvor beschriebene Variante, ausschließlich das *E*-Olefin in vergleichbarer Ausbeute.



**Schema 5.13:** Versuch einer *Z*-selektiven Variante der HWE-Olefinierung unter Verwendung des Ando-Phosphonoacetats **214x**.

# Teil III

---

Versuchsvorschriften und analytische Daten





# Experimenteller Teil

## 6.1 Allgemeine Methoden und Messgeräte

### Lösungsmittel und Chemikalien

Alle verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel wurden von kommerziellen Anbietern erworben und, sofern nicht anders angegeben, in der erhaltenen Form eingesetzt. Zur Absolutierung der jeweiligen Lösungsmittel wurden diese nach den folgenden gängigen Methoden unter Argon- oder Stickstoffatmosphäre getrocknet und anschließend über eine ca. 20 cm Vigreux-Kolonnen destilliert. Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Ethylenglycoldimethylether und Diethylether wurden bis zur Blaufärbung über Natrium mit Benzophenon unter Rückfluss erhitzt. Dichlormethan, Dichlorethan und Chloroform wurden über Calciumhydrid, Methanol über Magnesium zum Rückfluss erhitzt. Acetonitril, *N,N'*-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und *N*-Methyl-2-pyrrolidon wurden von der Firma Acros in AcroSeal<sup>®</sup>-Gebinden über Molekularsieb bezogen und ohne Reinigung eingesetzt. Das Entgasen der Lösungsmittel erfolgte in Schlenkgefäßen unter Stickstoffatmosphäre im Feinvakuum durch drei konsekutive „freeze-pump-thaw“-Zyklen. Für die präparative HPLC eingesetzte Lösungsmittel wurden unmittelbar vor ihrer Verwendung für 30 Minuten im Ultraschallbad entgast. Entionisiertes Wasser für HPLC sowie Säulenchromatographie an C<sub>18</sub>-Umkehrphasenmaterial wurde über ein Omnia-Pure-Reinstwassersystem der Firma Stakpure erzeugt. HPLC-Grade-Acetonitril wurde ebenso wie die Lösungsmittel für HPLC-ESI-MS-Messungen (Optima-LC/MS<sup>®</sup>: Wasser, Acetonitril, Ameisensäure) von der Firma Fisher Scientific erworben. Cyclohexan, Petrolether und Essigsäureethylester für die Säulenchromatographie wurden in technischer Qualität bezogen und vor ihrer Verwendung über eine ca. 20 cm Vigreux-Kolonnen destilliert. Deuteriertes Chloroform wurde zur Entfernung von Säurespuren über basischem Aluminiumoxid (Brockmann-Aktivitätsstufe I) gelagert.

### Entfernen von Lösungsmittelresten

Lösungsmittelreste wurden im Membranpumpenvakuum an einem Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C entfernt. Vollständige Trocknung von Feststoffen und hochsiedenden Flüssigkeiten erfolgte mit Hilfe einer Ölpumpe im Feinvakuum. Substanzen in wässriger Lösung bzw. Wasser-Acetonitrilgemische, die durch Chromato-

graphie an einer C<sub>18</sub>-Umkehrphase anfielen, wurden durch Gefriertrocknung an einer Alpha 2-4 LDplus-Gefriertrocknungsanlage der Firma Martin Christ vom Lösungsmittel befreit.

## Reaktionsbedingungen

Reaktionen unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Inertgasatmosphäre (Argon- bzw. Stickstoffatmosphäre) durchgeführt. Angegebene Reaktionstemperaturen beziehen sich immer auf die Temperatur des jeweiligen Heiz- bzw. Kältebades. Reaktionskontrollen wurden mittels Dünnschichtchromatographie, HPLC-ESI-MS oder <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie durchgeführt.

### Photochemische Reaktionen

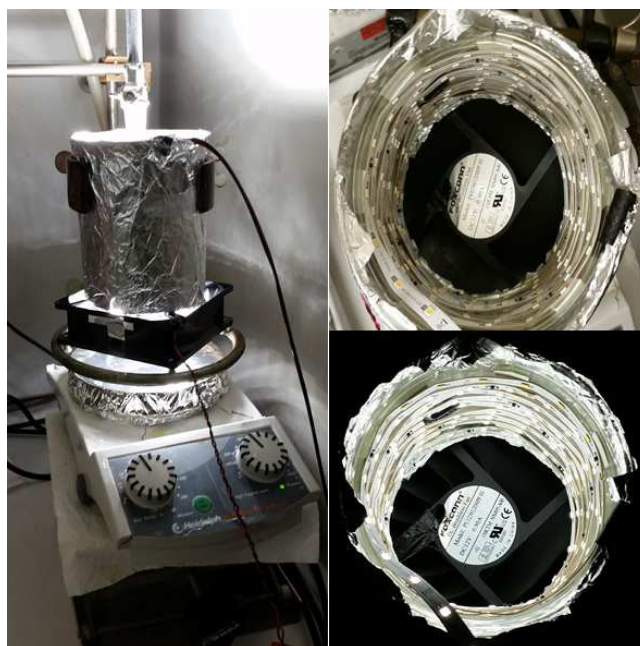
Photochemische Reaktionen wurden mit den folgenden Apparaturen durchgeführt:

- a) **Rayonet-Reaktor:** *Rayonet RPR-100 Photochemical Reactor*<sup>®</sup> der Firma *Southern New England Ultraviolet Company*, bestückt mit 16 x 8 W zylindrisch angeordneten Lampen. Es wurden Niederdruck-Quecksilberdampflampen des Typs *G8T5E UV-B* ( $\lambda_{max} = 306 \text{ nm}$ ; UV-B) der Firma *Ushio* sowie *TL 8W BLB 1FM/10X25CC* ( $\lambda_{max} \approx 375 \text{ nm}$ ; UV-A) der Firma *Philips* verwendet. Durchmischung des Reaktionsgemisches wurde durch einen nachträglich installierten Magnetprüher realisiert. Eine konstante Temperatur wurde durch einen eingebauten Ventilator (Raumtemperatur) gewährleistet. Die Reaktionen wurden in ausgeheizten Quarzglasgefäßen unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.
- b) **HP-LED-blau:** *HPR40E-48K100BG-100 W* hochleistungs-LED der Firma *Huey Jann Electronic Industry CO, LTD., Taiwan* ( $\lambda_{max} = 462 \pm 3 \text{ nm}$ ). Diese LED wurde in ein eigens angefertigtes Gehäuse mit Kühlkörper integriert. Um während der Bestrahlung eine konstante Temperatur zu gewährleisten, wurde die LED vor ein wassergefülltes, mit Aluminiumfolie umwickeltes Aquarium platziert, welches auf einem Magnetprüher stand. Durch eine handelsübliche Aquariumpumpe wurde eine konstante Zirkulation des Wassers durch zwei Rückflusskühler erreicht, deren Kühlwendel mit einem Kryostaten ( $T = 20 \text{ °C}$ ) verbunden waren (Abbildung 6.1). Die Reaktionsgefäße wurden in einem Abstand von ca. 4 cm zur LED in dem Aquarium platziert. Es wurde sichergestellt, dass der mit Reaktionslösung befüllte Teil des Gefäßes vollständig mit Wasser bedeckt war.
- c) **HP-LED-grün:** Analog zum in Punkt b) beschriebenen Aufbau unter Verwendung einer *HPR40E-43K100G-100 W* hochleistungs-LED der Firma *Huey Jann Electronic Industry CO, LTD., Taiwan* ( $\lambda_{max} = 520 \pm 5 \text{ nm}$ ).
- d) **LED-Streifen-weiß:**  $23 \text{ W} \cdot \text{m}^{-1}$  LED-Streifen ( $5200 \pm 100 \text{ K}$ ;  $2900 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-1}$ ;  $2.75 \text{ m}$ ) der Firma *Abrams & Mantler*. Der flexible LED-Streifen wurde in einen hohlen Glas-



**Abbildung 6.1:** Experimenteller Aufbau für die mit **HP-LED-blau** bzw. **HP-LED-grün** durchgeführten Photoreaktionen.

zylinder ( $h = 10 \text{ cm}$ ,  $\varnothing = 10 \text{ cm}$ ) geklebt, welcher mit Aluminiumfolie umwickelt und über einem Magnetrührer platziert wurde. Das Reaktionsgefäß wurde im Zentrum des Reaktors platziert und mit Hilfe eines Ventilators auf Raumtemperatur gekühlt (Abbildung 6.2).



**Abbildung 6.2:** Experimenteller Aufbau für die mit **LED-Streifen-weiß** durchgeführten Photoreaktionen.

- e) **CFL:** *DULUX SUPERSTAR MICRO TWIST 24 W/840 E27-24 W-CFL*-Haushaltslampe der Firma *Osram*. Die Lampe wurden in einem Abstand von 3–5 cm zu den Reaktionsgefäßen platziert.

### Mikrowellenunterstützte Reaktionen

Mikrowellenunterstützte Reaktionen wurden mit einer *Discover SP*-Mikrowellenkammer der Firma *CEM* in speziellen Mikrowellengefäßen (10 mL) derselben Firma durchgeführt.

Die Gefäße wurden mit druckbeständigen teflonbeschichteten Septen verschlossen. Temperatur- und Druckmessung erfolgte automatisch durch externe Infrarot-Messung am Gefäßboden bzw. durch einen Piezo-Drucksensor am abgedichteten Druckbehälter. Die jeweiligen Reaktionsparameter (Temperatur, Leistung, Zeit) sind bei den entsprechenden Reaktionen angeführt.

## Chromatographie

### Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographie wurde auf Aluminiumplatten der Firma Merck (*DC Kieselgel 60 F<sub>254</sub>* bzw. *DC Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub>, neutral*) mit Fluoreszenzindikator durchgeführt. Für stark basische Alkaloide wurden mit *KP-NH*-Kieselgel beschichtete Glasplatten (*TLC-KPNH-0510-FI*) der Firma Biotage<sup>®</sup> verwendet. Die Laufmittelgemische sind als Volumenverhältnisse angegeben. Die Visualisierung erfolgte durch UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) sowie durch Anfärben mit einer der folgenden Tauchlösungen:

- **Anisaldehyd-Reagenz:** Lösung aus Anisaldehyd (4.1 mL), konz. HOAc (1.7 mL), konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5.6 mL) und EtOH (250 mL).
- **Kaliumpermanganat-Reagenz:** KMnO<sub>4</sub> (2 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.5 g) und H<sub>2</sub>O (250 mL).
- **2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz:** Lösung aus DNPH (1 g), EtOH (25 mL, ketonfrei), H<sub>2</sub>O (8 mL) und konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 mL).
- **Dragendorff's-Reagenz:** *Lösung 1* aus KI (10 g) in H<sub>2</sub>O (40 mL) und *Lösung 2* aus Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (1.5 g) und Weinsäure (20 g) in H<sub>2</sub>O (80 mL) wurden vereinigt, ca. 15 Minuten gerührt, dann vom Feststoff abfiltriert.

### Flash-Chromatographie

Säulenchromatographische Reinigungen wurden als Flashchromatographie mit Stickstoffüberdruck bis 0.2 bar mit den angegebenen Laufmittelverhältnissen (Volumenverhältnisse) durchgeführt. Es wurde Kieselgel mit einer Partikelgröße von 35–70  $\mu\text{m}$  der Firma Acros bzw. 25–40  $\mu\text{m}$  der Firma Macherey-Nagel verwendet. Alternativ wurde *Aluminiumoxid 90 neutral* (pH  $7 \pm 0.5$ , Brockmann-Aktivitätsstufe I) mit einer Partikelgröße von 50–200  $\mu\text{m}$  der Firma Macherey-Nagel eingesetzt. Zur Trennung stark basischer Alkaloide wurde *KP-NH*-Kieselgel der Firma Biotage<sup>®</sup> verwendet. Automatisierte Flashchromatographie wurde an einem *Isolera™ One*-Chromatographiesystem der Firma Biotage<sup>®</sup> mit integriertem Diodenarray-Detektor vorgenommen. Hierbei wurden *SNAP*-Kartuschen für Normalphase bzw. *SNAP Ultra C<sub>18</sub>*-Kartuschen für Umkehrphase, jeweils von Biotage<sup>®</sup> verwendet.

## Analytische HPLC

Analytische HPLC-Untersuchungen wurden auf einem *1260 Infinity II LC*-System der Firma *Agilent Technologies* mit eingebauter binärer Pumpe und integriertem Diodenarray-Detektor durchgeführt. Als mobile Phase wurden Wasser-Acetonitril-Gemische mit einer Flussrate von  $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  eingesetzt. Als stationäre Phase diente eine *ACE 3 C18-PFP*-Säule ( $150 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$ ,  $3 \mu\text{m}$ ) der Firma *Advanced Chromatography Technologies* bei einer Temperatur von  $40^\circ\text{C}$ .

## Präparative HPLC

Präparative HPLC-Trennungen wurden auf einem *Smartline*-HPLC-System der Firma *Knauer* mit zwei *Smartline* K-1800-Pumpen (je  $100 \text{ mL}$  Probenköpfe) und einem S-2600-Diodenarray-Detektor durchgeführt. Als mobile Phase wurden Wasser-Acetonitril-Gemische mit einer Flussrate von  $37.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  eingesetzt. Als stationäre Phase diente eine *ACE 5 C18-PFP*-Säule ( $150 \text{ mm} \times 30 \text{ mm}$ ,  $5 \mu\text{m}$ ) der Firma *Advanced Chromatography Technologies* bei einer Temperatur von  $20^\circ\text{C}$ . Die Injektion der Probe erfolgte manuell über eine  $5 \text{ mL}$  Probenschleife.

## NMR-Spektroskopie

Alle NMR-Spektren wurden an einem der folgenden Geräte unter Verwendung von Standardpulssequenzen aufgenommen:

- *Bruker Avance III HD 300*, 5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM (für 300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR, 75.5 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR, 121.5 MHz  $^{31}\text{P}$ -NMR, 282.4 MHz  $^{19}\text{F}$ -NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden).
- *Bruker Avance II 400*, 5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM (für 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR, 100.6 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR, 162 MHz  $^{31}\text{P}$ -NMR, 376.5 MHz  $^{19}\text{F}$ -NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden).
- *Bruker Avance III HD 400*, 5 mm BBFO-SmartProbe mit z-Gradient und ATM (für 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR, 100.6 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden).
- *Bruker Avance III 600* mit 5 mm TCI-CryoProbe mit z-Gradient und ATM (für 600 MHz  $^1\text{H}$ -NMR, 150.9 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR sowie 2D-Spektroskopie-Methoden).

Bei den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurde eine  $^1\text{H}$ -Breitbandentkopplung vorgenommen. Die HSQC Experimente wurden phasensensitiv durchgeführt (CH und  $\text{CH}_3$  positiv,  $\text{CH}_2$  negativ). Die chemischen Verschiebungen der  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden auf das entsprechende deuterierte Lösungsmittel referenziert und in ppm relativ zu TMS (0 ppm) angegeben ( $\text{CDCl}_3$ :  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta = 7.26 \text{ ppm}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta = 77.16 \text{ ppm}$ ;  $\text{DMSO}-d_6$ :  $^1\text{H}$ -NMR  $\delta = 2.50 \text{ ppm}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\delta = 39.52 \text{ ppm}$ ).<sup>[344]</sup> Chemische Verschiebungen der

$^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren sind relativ zu  $\text{C}(^{35}\text{Cl})_2(^{37}\text{Cl})\text{F}$  angegeben, für die Messung wurde das Spektrometer mit 0.05% Trifluormethylbenzol in  $\text{CDCl}_3$  ( $-63.9$  ppm) kalibriert.  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren sind auf 5%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  in  $\text{D}_2\text{O}$  (0 ppm) referenziert. Zur Auswertung wurde die Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research* verwendet.

## IR-Spektroskopie

Infrarotspektren wurden an einem *Tensor 27* FT-IR Spektrometer mit Diamant-ATR-Einheit der Firma *Bruker* gemessen. Zur Auswertung wurde die Software *Opus* verwendet.

## UV-Vis-Spektroskopie

UV-Vis-Spektren wurden an einem *Evolution 201*-Spektrometer der Firma *Thermo Scientific* gemessen.

## Massenspektrometrie

### HPLC-ESI-MS

HPLC-ESI-Massenspektren wurden auf einem *Agilent-1200*-System der Firma *Agilent Technologies* mit eingebauter binärer Pumpe, einem integrierten UV-Diodenarraydetektor sowie einem gekoppeltem *XCT-Ion-Trap*-Massenspektrometer der Firma *Agilent Technologies* durchgeführt. Die Ionisierung erfolgte über eine Elektrosprayionisationsquelle (ESI). Als stationäre Phase diente eine *Ascentis Express*  $\text{C}_{18}$ -Säule (Partikelgröße  $2.7 \mu\text{m}$ , Länge: 3 cm, Durchmesser: 2.1 mm) der Firma *Supelco* bei einer Temperatur von  $40^\circ\text{C}$ . Die Proben wurden in Acetonitril-Wasser-Gemischen gelöst (Massenkonzentration  $< 0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) und mit Wasser (unter Zusatz von 0.1% Ameisensäure) und Acetonitril bei Flussraten zwischen  $0.5$  und  $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  vermessen. Die Ionisierung erfolgte bei einer Trockentemperatur von  $350^\circ\text{C}$ , einem Zerstäubedruck von 70 psi und einer Kapillarspannung von 3500 V. Die Flussrate des Trockengases betrug  $12 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ . Die Werte für  $m/z$  sind relativ zu dem intensivsten Signal angegeben.

### HR-ESI-MS

Proben für hochaufgelöste ESI-Massenspektren wurden in Acetonitril gelöst (Massenkonzentration  $< 0.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) und durch die Abteilung für Massenspektrometrie des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz auf einem der folgenden Geräte vermessen:



- *Q-ToF-Ultima-3* der Firma *Waters* mit einem *LockSpray*-Interface. Die Masse des bei der Ionisierung entfernten Elektrons wurde bei der Kalibrierung des Gerätes berücksichtigt. Die an diesem Gerät gemessenen Massen beziehen sich daher auf die Masse des neutralen Moleküls und sind in der Form  $[M \pm X]$  angegeben.
- *Agilent 6545 QTOF-LC/MS* der Firma *Agilent Technologies*. Die an diesem Gerät gemessenen Massen beziehen sich auf die Masse des positiv geladenen Moleküls und sind in der Form  $[M \pm X]^+$  angegeben.

## Kristallstrukturanalyse

Die Bestimmung von Kristallstrukturen geschah durch die Abteilung für Kristallstrukturanalyse des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Die Messungen erfolgten auf einem *IPDS 2T*-Diffraktometer der Firma *STOE* mittels  $\text{Mo-K}_\alpha$  Graphitmonochromator. Die Visualisierung erfolgte durch die Software *Mercury*.

## Schmelzpunktbestimmung

Schmelzbereiche wurden an einem Schmelzpunktmessgerät *KSP1N* der Firma *A. Krüss Optronic* bestimmt.

## Polarimetrie

Die polarimetrische Drehwertbestimmung erfolgte auf einem *241-Polarimeter* der Firma *PerkinElmer* bei  $\lambda = 589 \text{ nm}$  (Na-Lampe) oder bei  $\lambda = 546, 578 \text{ nm}$  (Hg-Lampe) unter Verwendung einer 10 cm Quarzglas-Küvette. In letzterem Fall wurde der spezifische Drehwert  $[\alpha]_D^T$  durch Anwendung der ersten Näherung der Drudeschen Formel und Extrapolation der gemessenen Werte auf die Natrium-D-Linie erhalten. <sup>[345]</sup>

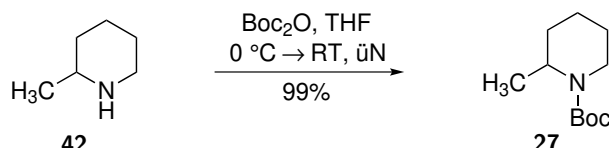




## 6.2 Vorschriften zu Kapitel 2

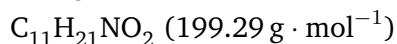
### 6.2.1 Synthese der geschützten Piperidine und Alkylsubstrate

#### *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-methylpiperidin (**27**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Stead *et al.* <sup>[50]</sup> wurde Di-*tert*-butyldicarbonat (10.7 g, 49.0 mmol, 1.0 equiv.) unter Argonatmosphäre bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  in trockenem THF (50 mL) vorgelegt und tropfenweise mit 2-Methylpiperidin (**42**, 5.90 mL, 50.0 mmol, 1.0 equiv.) versetzt. Anschließend wurde 30 Minuten bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  (50 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 50\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges.  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  (50 mL), dann ges.  $\text{NaCl}(\text{aq})$  (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltene Verbindung konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

**Ausbeute:** 9.69 g (48.6 mmol, 99%) als farbloses Öl.



**DC:**  $R_f = 0.23$  ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 20:1).

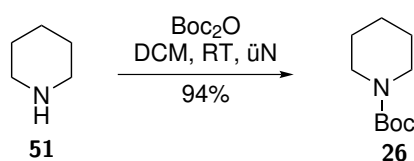
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2934, 1687, 1406, 1364, 1337, 1274, 1172, 1141, 1075, 770.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.33–4.24 (m, 1H, H-2), 3.83 (dd, br,  $J = 13.2, 3.9\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_a$ -6), 2.72 (td,  $J = 13.2, 2.8\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_b$ -6), 1.63–1.19 (m, 6H, H-3, H-4, H-5), 1.37 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.04 (d,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 155.2 (C=O), 79.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 46.2 (C-2), 38.8 (C-6), 30.2 (C-3), 28.7 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.8 (C-5), 18.8 (C-4), 15.8 ( $\text{CH}_3$ ).

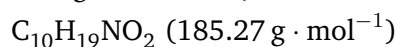
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. <sup>[50]</sup>

### *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)piperidin (**26**)



Nach einer Vorschrift von Takasu *et al.* [346] wurde Di-*tert*-butyldicarbonat (3.70 g, 17.0 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (50 mL) gelöst und tropfenweise mit Piperidin (**51**, 1.85 mL, 18.7 mmol, 1.1 equiv.) versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung per Kugelrohrdestillation (7 mbar, 150 °C) lieferte das Produkt.

**Ausbeute:** 2.96 g (16.0 mmol, 94%) als farbloses Öl.



**DC:**  $R_f = 0.67$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

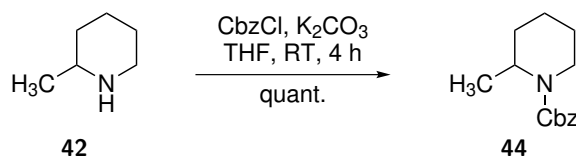
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2976, 2934, 2858, 1690, 1411, 1365, 1268, 1170, 1147.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.36–3.32 (m, 4H, H-2,6), 1.60–1.45 (m, 6H, H-3,5, H-4), 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 155.1 (C=O), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.9 (br, 2C, C-2,6), 28.6 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (2C, C-3,5), 24.6 (C-4).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [346]

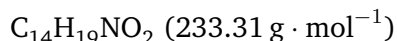
### *N*-Benzyloxycarbonyl-2-methylpiperidin (**44**)



Nach einer Vorschrift von Occhiato *et al.* [347] wurde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.18 g, 30.3 mmol, 3.0 equiv.) unter Argonatmosphäre in trockenem THF (50 mL) suspendiert und mit 2-Methylpiperidin (**42**, 1.01 g, 10.2 mmol, 1.0 equiv.) sowie Chlorameisensäurebenzylester (2.15 mL, 12.7 mmol, 1.2 equiv.) versetzt. Es wurde vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit H<sub>2</sub>O (10 mL) versetzt und weitere 30 Minuten gerührt. Es wurde weiteres H<sub>2</sub>O (50 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. NaHCO<sub>3(aq)</sub>, dann ges. NaCl<sub>(aq)</sub> (je 2 × 50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel

befreit. Das Produkt wurde durch Filtration über Kieselgel (CyH/EtOAc 50:1 → 20:1) erhalten.

**Ausbeute:** 2.44 g (quant.) als farbloses Öl.



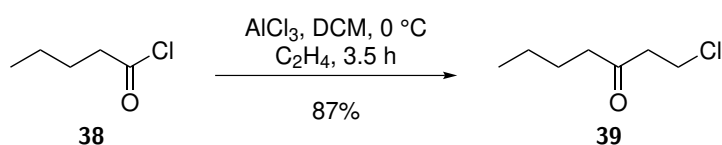
**DC:**  $R_f = 0.47$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 5:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2936, 1689, 1417, 1335, 1258, 1142, 1061, 1007, 766, 697.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.42–7.27 (m, 5H, Ph-H), 5.13 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 4.04 (d, br,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 4.14–3.93 (m, 1H), 2.90 (td,  $J = 13.2, 2.8$  Hz, 1H), 1.73–1.54 (m, 4H), 1.53–1.47 (m, 1H), 1.46–1.33 (m, 1H), 1.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).

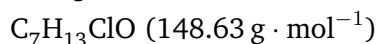
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[347]</sup>

### 1-Chlorheptan-3-on (39)



Nach einer Vorschrift von Royer *et al.*<sup>[38]</sup> wurde  $\text{AlCl}_3$  (12.7 g, 95.2 mmol, 1.1 equiv.) unter Argonatmosphäre in trockenem DCM (400 mL) vorgelegt und bei  $0^\circ\text{C}$  tropfenweise über einen Zeitraum von 10 Minuten mit frisch destilliertem Valerylchlorid (38, 10.5 g, 87.1 mmol, 1.0 equiv.) versetzt. Unter starkem Rühren und Eiskühlung wurde über einen Ballon für ca. dreieinhalb Stunden ein konstanter Ethylengasstrom durch die Suspension geleitet. Anschließend wurde langsam in eine stark gerührte Mischung aus Eiswasser (80 mL) und konz.  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  (20 mL) gegossen, kurz weiter gerührt und die wässrige Phase mit DCM ( $3 \times 20$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$ , ges.  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  und schließlich ges.  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  (je 80 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltene Verbindung konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

**Ausbeute:** 11.3 g (76.0 mmol, 87%) als rötliche Flüssigkeit.



**DC:**  $R_f = 0.30$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 10:1).

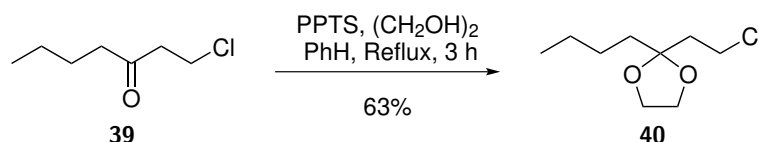
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2960, 2874, 1714, 1465, 1408, 1372, 1126, 1071, 1025, 655.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.74 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H-1), 2.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H-2), 2.44 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-4), 1.69–1.50 (m, 2H), 1.42–1.21 (m, 2H), 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 207.8 (C=O), 45.1, 43.2, 38.5, 25.8, 22.4, 14.0.

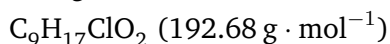
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. <sup>[38]</sup>

### 2-Butyl-2-(2-chlorethyl)-1,3-dioxolan (40)



Nach einer Vorschrift von Royer *et al.* <sup>[38]</sup> wurde 1-Chlorheptan-3-on (**39**, 2.28 g, 15.3 mmol, 1.0 equiv.) unter Argonatmosphäre in einem Zweihalskolben, bestückt mit Wasserabscheider und Rückflusskühler, vorgelegt und in trockenem Benzol (100 mL) gelöst. Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (0.48 g, 1.91 mmol, 0.12 equiv.) und Ethylenglykol (1.9 mL, 34.0 mmol, 2.2 equiv.) wurden zugesetzt und die Lösung unter Rückfluss erhitzt bis sich kein Wasser mehr abschied (ca. 3 Stunden). Es wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit ges.  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  ( $2 \times 30$  mL) und ges.  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  (30 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte durch fraktionierende Destillation.

**Ausbeute:** 1.86 g (9.65 mmol, 63%) als farblose Flüssigkeit.



**Sdb.:** 79–81 °C (0.2–0.3 mbar).

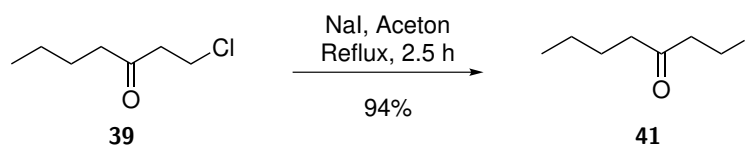
**DC:**  $R_f = 0.24$  ( $\text{AlOx}$ , PE/DCM 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2956, 2874, 1467, 1379, 1208, 1121, 1045, 947, 884, 736.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.96–3.91 (m, 4H), 3.62–3.50 (m, 2H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.67–1.51 (m, 2H), 1.42–1.23 (m, 4H), 0.98–0.84 (m, 3H).

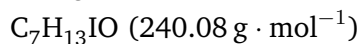
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. <sup>[38]</sup>

## 1-Iodheptan-3-on (41)



Nach einer Vorschrift von Trost *et al.* [348] wurde Natriumiodid (11.4 g, 75.9 mmol, 1.2 equiv.) in Aceton (100 mL) gelöst und tropfenweise zu 1-Chlorheptan-3-on (**39**, 9.40 g, 63.2 mmol, 1.0 equiv.) gegeben. Es wurde ca. 2.5 Stunden unter Rühren und Rückfluss erhitzt und anschließend der Großteil des Acetons (ca. 60 mL) am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rest wurde mit H<sub>2</sub>O (50 mL) versetzt und mit DCM (6 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 20%iger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3(aq)</sub> (2 × 50 mL), dann ges. NaCl<sub>(aq)</sub> (50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltene Verbindung konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

**Ausbeute:** 14.3 g (59.6 mmol, 94%) als gelbliche Flüssigkeit.



**DC:**  $R_f = 0.38$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 10:1).

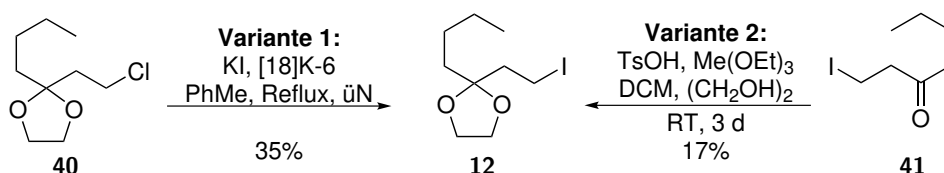
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2957, 2872, 1712, 1464, 1407, 1368, 1208, 1146, 1123, 1059.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-1), 3.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-2), 2.41 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-4), 1.65–1.51 (m, 1H, H-5), 1.40–1.24 (m, 1H, H-6), 0.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 208.5 (C-3), 46.3 (C-2), 42.9 (C-4), 25.8 (C-5), 22.4 (C-6), 14.0 (C-7), -4.1 (C-1).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [349]

## 2-Butyl-2-(2-iodethyl)-1,3-dioxolan (**12**)

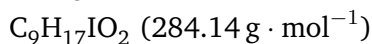


### Variante 1:

Nach einer Vorschrift von Royer *et al.* [38] wurde 2-Butyl-2-(2-chlorethyl)-1,3-dioxolan (**40**, 1.82 g, 9.45 mmol, 1.0 equiv.) mit KI (1.97 g, 11.9 mmol, 1.3 equiv.) in trockenem Toluol (25 mL) gelöst und eine Lösung aus [18]Krone-6 (0.18 g, 0.68 mmol, 5 mol-%)

in trockenem Toluol (5 mL) zugegeben. Es wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt, nach dem Abkühlen vom Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie über eine kurze Säule (AlOx, PE/DCM 1:1)

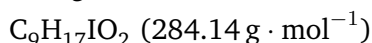
**Ausbeute:** 0.94 g (3.31 mmol, 35%) als farblose Flüssigkeit.



#### Variante 2:

In Anlehnung an eine Vorschrift von Deng *et al.* [350] wurde 1-Iodheptan-3-on (**41**, 5.0 g, 20.8 mmol, 1.0 equiv.) unter Lichtausschluss in trockenem DCM (130 mL) vorgelegt und nacheinander Ethylenglykol (12.5 mL, 224 mmol, 11 equiv.), Triethylorthoformiat (20 mL, 120 mmol, 5.8 equiv.) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (0.20 g, 1.05 mmol, 5 mol-%) zugegeben. Es wurde ca. drei Tage bei Raumtemperatur und Lichtausschluss gerührt, anschließend mit verdünnter  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  (40 mL) versetzt und ca. 30 Minuten weiter gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit verdünnter  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  (40 mL), dann  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Filtration über basisches Aluminiumoxid (PE) lieferte das Produkt.

**Ausbeute:** 0.98 g (3.45 mmol, 17%) als farblose Flüssigkeit.



**DC:**  $R_f = 0.33$  (AlOx, PE/DCM 1:1).

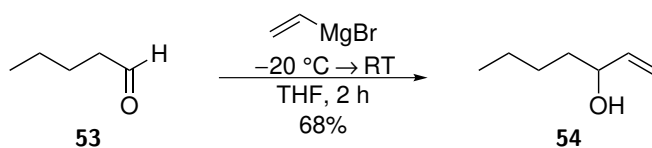
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2955, 2874, 1465, 1379, 1209, 1123, 1076, 1038, 947, 861.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 3.97–3.91 (m, 4H,  $(\text{OCH}_2)_2$ ), 3.22–3.08 (m, 2H, H-1), 2.32–2.23 (m, 2H, H-2), 1.65–1.49 (m, 2H, H-4), 1.42–1.22 (m, 4H, H-5, H-6), 0.93–0.84 (m, 3H, H-7).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 111.8 (C-3), 65.3 (2C,  $(\text{OCH}_2)_2$ ), 42.7 (C-2), 37.1 (C-4), 26.0 (C-5), 23.0 (C-6), 14.2 (C-7), –1.8 (C-1).

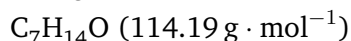
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [38]

## 1-Hepten-3-ol (54)



Nach einer Vorschrift von Felluga *et al.* [67] wurde Valeraldehyd (**53**, 3.20 mL, 29.4 mmol, 1.0 equiv.) in trockenem THF (50 mL) unter Stickstoffatmosphäre bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  tropfenweise mit einer Lösung aus Vinylmagnesiumbromid in THF (0.7 M, 50 mL, 35 mmol, 1.2 equiv.) versetzt. Das Kältebad wurde entfernt und die Lösung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 1 M  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  (60 mL) versetzt, 10 Minuten gerührt und die wässrige Phase anschließend mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 60\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges.  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  (50 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Reinigung per Kugelrohrdestillation (10–20 mbar, 90–100  $^\circ\text{C}$ ) lieferte das Produkt.

**Ausbeute:** 2.28 g (20.0 mmol, 68%) als farblose Flüssigkeit.



**DC:**  $R_f = 0.21$  ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 5:1).

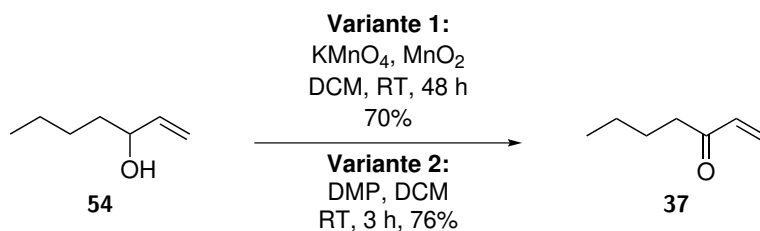
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3417, 2957, 2933, 2872, 2864, 1720, 1466, 1379, 1146, 962.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 5.86 (ddd,  $J = 17.1, 10.4, 6.3\text{ Hz}$ , 1H, H-2), 5.20 (d-pseudo-t,  $J_d = 17.1, J_t \approx 1\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_a$ -1), 5.09 (d-pseudo-t,  $J_d = 10.4, J_t \approx 1\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_b$ -1), 4.08 (pseudo-q-pseudo-t,  $J_q \approx 6\text{ Hz}, J_t \approx 1\text{ Hz}$ , 1H, H-3), 1.66 (s, br, 1H, OH), 1.57–1.48 (m, 2H), 1.42–1.24 (m, 4H), 0.91 (m, 3H, H-7).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 141.5 (C-2), 114.7 (C-1), 73.4 (C-3), 36.9 (C-4), 27.6, 22.8 (C-5, C-6), 14.2 (C-7).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [67]

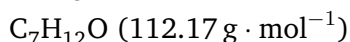
## 1-Hepten-3-on (37)<sup>1</sup>



### Variante 1:

In Anlehnung an eine Vorschrift von Shaabani *et al.* [68] wurde 1-Hepten-3-ol (**54**, 2.51 g, 22.0 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (50 mL) gelöst und ein fein gemörseretes Gemisch aus frisch hergestelltem MnO<sub>2</sub><sup>2</sup> (6.00 g, 69 mmol, 3.1 equiv.) und KMnO<sub>4</sub> (2.00 g, 12.7 mmol, 0.6 equiv.) zugegeben. Die Mischung wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die so erhaltene Verbindung konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

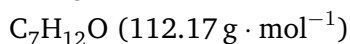
**Ausbeute:** 1.73 g (15.4 mmol, 70%) als farbloses Öl.



### Variante 2:

In Anlehnung an eine Vorschrift von Allais *et al.* [69] wurde 1-Hepten-3-ol (**54**, 0.23 g, 2.01 mmol, 1.0 equiv.) in trockenem DCM (4 mL) unter Argonatmosphäre gelöst und tropfenweise zu einer Lösung aus DMP (0.94 g, 2.22 mmol, 1.1 equiv.) in trockenem DCM (4 mL) gegeben. Es wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, über Kieselgel filtriert, H<sub>2</sub>O (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit DCM (2 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. NaCl<sub>(aq)</sub> (10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltene Verbindung konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

**Ausbeute:** 0.17 g (1.52 mmol, 76%) als farbloses Öl.



**DC:**  $R_f = 0.51$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 5:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2958, 2929, 2872, 1727, 1465, 1380, 1368, 1286, 1126, 1074.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.35 (dd,  $J = 17.7, 10.5$  Hz, 1H, H-2), 6.21 (dd,  $J = 17.7, 1.3$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1), 5.81 (dd,  $J = 10.5, 1.3$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1), 2.59 (t,  $J =$

<sup>1</sup>Durchgeführt von ██████████.

<sup>2</sup>Nach Attenburrow *et al.*: [351] KMnO<sub>4</sub> (28.8 g, 0.18 mol) wurde in Wasser (180 mL) gelöst und auf 70 °C erwärmt. Eine Lösung aus MnSO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O (33.6 g, 0.20 mol) in Wasser (45 mL) wurde zeitgleich mit 10 M NaOH<sub>(aq)</sub> (35 mL) zugegeben und die Mischung 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde über Kieselgur filtriert und der Braunstein bei 40 °C unter vermindertem Druck getrocknet.



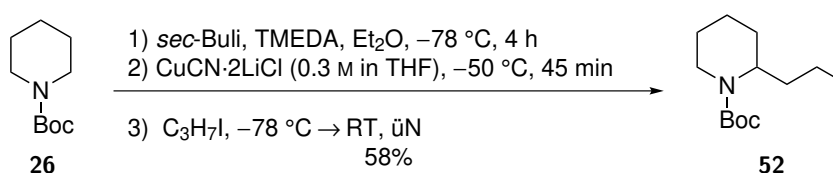
7.4 Hz, 2H, H-4), 1.64–1.56 (m, 2H, H-5), 1.38–1.29 (m, 2H, H-6), 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 201.3 (C-3), 136.7 (C-1), 128.0 (C-2), 39.5 (C-4), 26.3, 22.5 (C-5, C-6), 14.0 (C-7).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [352]

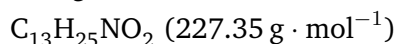
## 6.2.2 2-Alkylierung von Piperidinen

### *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-propylpiperidin (**52**)<sup>3</sup>



In Anlehnung an eine Vorschrift von Pizzuti *et al.* [353] wurde *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)piperidin (**26**, 1.03 g, 5.56 mmol, 1.0 equiv.) in trockenem  $\text{Et}_2\text{O}$  (40 mL) unter Argonatmosphäre vorgelegt und mit TMEDA (2.0 mL, 13 mmol, 2.4 equiv.) versetzt. Die Lösung wurde auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit *sec*-Butyllithium in CyH/Hexan (92:8) (1.3 M, 10 mL, 13 mmol, 2.4 equiv.) versetzt. Nach 4 Stunden Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde eine frisch hergestellte Lösung von  $\text{CuCN}\cdot 2\text{LiCl}$  in THF<sup>4</sup> (0.3 M, 44 mL, 13 mmol, 2.4 equiv.) zugegeben, die Lösung auf  $-50^\circ\text{C}$  erwärmt und 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde erneut auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit 1-Iodpropan (1.3 mL, 13 mmol, 2.4 equiv.) versetzt. Es wurde langsam auf RT erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde ges.  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  (50 mL) zugegeben, die Mischung für eine Stunde gerührt und die wässrige Phase mit  $\text{EtOAc}$  (3  $\times$  60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$ , dann ges.  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  (je 60 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , PE/ $\text{EtOAc}$  30:1).

**Ausbeute:** 0.73 g (3.21 mmol, 58%) als farbloses Öl.



**DC:**  $R_f = 0.41$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/ $\text{EtOAc}$  5:1).

<sup>3</sup>Durchgeführt von [REDACTED].

<sup>4</sup>Lithiumchlorid (1.12 g, 26.4 mmol) wurde für mindestens 4 Stunden im Feinvakuum bei  $140^\circ\text{C}$  getrocknet. Kupfer(I)cyanid (1.18 g, 13.2 mmol) wurde zugegeben und die Mischung mit trockenem THF (44 mL) versetzt. Anschließend wurde bis zur vollständigen Lösung der Feststoffe bei Raumtemperatur gerührt (ca. 1 Stunde).

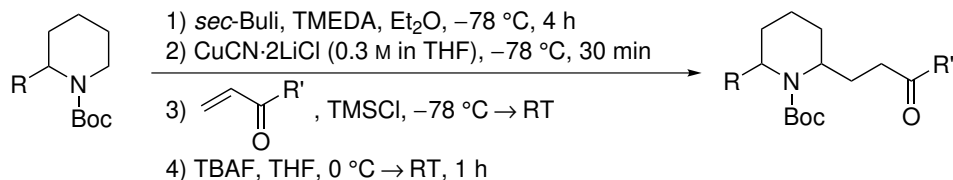
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2955, 2931, 2865, 1687, 1414, 1364, 1244, 1170, 1144.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 4.20 (s br, 1H, H-2), 3.95 (d, br,  $J$  = 12.4 Hz, 1H, H<sub>a</sub>-6), 2.78–2.69 (m, 1H, H<sub>b</sub>-6), 1.71–1.16 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-1', H-2'), enthält 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.91 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, H-3').

<sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 155.3 (C=O), 79.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.3 (C-2), 38.7 (br, C-6), 32.0 (C-1'), 28.6 (4C, C-3, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (C-5), 19.6 (C-2'), 19.2 (C-4), 14.2 (C-3').

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[354]</sup>

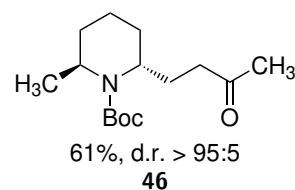
### Allgemeine Versuchsvorschrift A für die Michael-Addition von *N*-Boc-Piperidinen an Enone



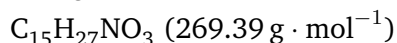
Das jeweilige *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-alkylpiperidin (1.0 equiv.) wurde in trockenem Et<sub>2</sub>O (3–5 mL · mmol<sup>-1</sup>) unter Inertgasatmosphäre mit frisch destilliertem TMEDA (2.2–2.3 equiv.) versetzt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und *sec*-Butyllithium in CyH/Hexan (92:8) (1.3 M, 1.2–1.4 equiv.) tropfenweise zugegeben. Es wurde vier Stunden bei -78 °C gerührt, eine Lösung von CuCN · 2 LiCl in THF (0.3 M, 3.3 mL · mmol<sup>-1</sup>, 1.0 equiv.) langsam zugegeben und weitere 30 Minuten bei derselben Temperatur gerührt. Das Enon (1.0 equiv.) und frisch destilliertes TMSCl (5.0 equiv.) wurden tropfenweise zugegeben und die Lösung unter Rühren über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die nun schwarze Lösung wurde bei 0 °C mit TBAF in THF (1 M, 5.0 equiv.) versetzt und ca. eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde über Kieselgel filtriert (PE/EtOAc 5:1), die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt.

## 2,6-*trans*-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-methyl-6-(3-oxobutyl)piperidin (**46**)<sup>5</sup>

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A unter Verwendung von *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-methylpiperidin (**27**, 1.06 g, 5.32 mmol, 1.0 equiv.), Et<sub>2</sub>O (20 mL), TME-DA (1.8 mL, 11.9 mmol, 2.2 equiv.), *sec*-Butyllithium (1.3 M, 5.4 mL, 7.02 mmol, 1.3 equiv.), CuCN · 2 LiCl in THF (0.3 M, 18 mL, 5.4 mmol, 1.0 equiv.), TMSCl (3.4 mL, 26.6 mmol, 5.0 equiv.) und 1-Buten-3-on (**45**, 0.46 mL, 5.45 mmol, 1.0 equiv.). Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 10:1).



**Ausbeute:** 0.88 g (3.27 mmol, 61%) als farbloses Öl, d.r. > 95:5.



**DC:**  $R_f = 0.17$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2967, 2931, 2872, 1717, 1684, 1454, 1392, 1364, 1324, 1175.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.90–3.86 (m, 1H, H-2), 3.85–3.80 (m, 1H, H-6), 2.47 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-2''), 2.14 (s, 3H, H-4''), 1.95–1.89 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1''), 1.88–1.78 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>a</sub>-5), 1.77–1.70 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1''), 1.66–1.56 (m, 3H, H-4, H<sub>b</sub>-5), 1.54–1.48 (m, 1H, H<sub>b</sub>-3), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.22 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-1').

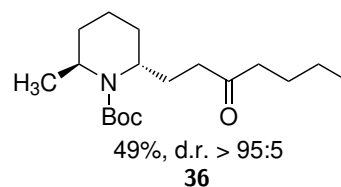
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 208.9 (C-3''), 155.7 (Boc-C=O), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.1 (C-6), 47.5 (C-2), 41.3 (C-2''), 30.2 (C-4''), 28.7 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.6 (C-1''), 27.1 (C-3), 24.6 (C-5), 20.8 (C-1'), 14.2 (C-4).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 292.2 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 170.1 (74) [M – Boc + 2H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> + Na] 292.1889, gef. 292.1877.

## 2,6-*trans*-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-methyl-6-(3-oxoheptyl)piperidin (**36**)<sup>6</sup>

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A unter Verwendung von *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-methylpiperidin (**27**, 0.97 g, 4.87 mmol, 1.0 equiv.), Et<sub>2</sub>O (20 mL), TMEDA (1.7 mL, 11.3 mmol, 2.3 equiv.), *sec*-Butyllithium (1.3 M, 5.2 mL, 6.76 mmol, 1.4 equiv.), CuCN · 2 LiCl in THF (0.3 M, 16.3 mL, 4.89 mmol, 1.0 equiv.), TMSCl (3.1 mL, 24.3 mmol,

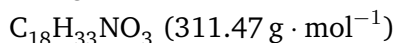


<sup>5</sup>Durchgeführt von [REDACTED].

<sup>6</sup>Durchgeführt von [REDACTED].

5.0 equiv.) und 1-Hepten-3-on (**37**, 0.65 mL, 4.87 mmol, 1.0 equiv.). Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 15:1).

**Ausbeute:** 0.75 g (2.41 mmol, 49%) als schwach gelbes Öl, d.r. > 95:5.



**DC:**  $R_f = 0.34$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2957, 2933, 2872, 1684, 1456, 1392, 1364, 1324, 1174, 1121, 772.

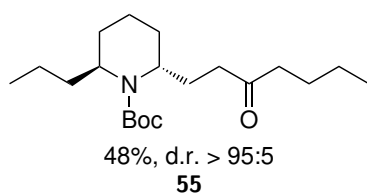
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.90–3.86 (m, 1H, H-2), 3.84–3.80 (m, 1H, H-6), 2.43 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, H-2''), 2.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-4''), 1.95–1.89 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1''), 1.88–1.78 (m, 2H, H<sub>a</sub>-3, H<sub>a</sub>-5), 1.77–1.70 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1''), 1.66–1.48 (m, 6H, H<sub>b</sub>-3, H-4, H<sub>b</sub>-5, H-5''), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33–1.26 (m, 2H, H-6''), 1.22 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, H-1'), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, H-7'').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 211.3 (C-3''), 155.7 (Boc-C=O), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.3 (C-6), 47.5 (C-2), 42.8 (C-4''), 40.4 (C-2''), 28.7 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.6 (C-1''), 27.1 (C-3), 26.2 (C-5''), 24.6 (C-5), 22.5 (C-6''), 20.8 (C-1'), 14.3 (C-4), 14.0 (C-7'').

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 212.1 (100) [M – Boc + 2H]<sup>+</sup>, 334.2 (41) [M + Na]<sup>+</sup>, 312.2 (34) [M + H]<sup>+</sup>.

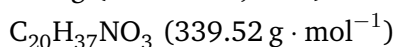
**HRMS (ESI)  $m/z$ :** ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub> + Na] 334.2358, gef. 334.2354.

### 2,6-*trans*-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-(3-oxoheptyl)-6-propylpiperidin (**55**)<sup>7</sup>



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift A unter Verwendung von *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-propylpiperidin (**52**, 0.43 g, 1.88 mmol, 1.0 equiv.), Et<sub>2</sub>O (10 mL), TMEDA (0.66 mL, 4.37 mmol, 2.3 equiv.), *sec*-Butyllithium (1.3 M, 2.0 mL, 2.60 mmol, 1.4 equiv.), CuCN · 2 LiCl in THF (0.3 M, 6.3 mL, 1.89 mmol, 1.0 equiv.), TMSCl (1.2 mL, 9.39 mmol, 5.0 equiv.) und 1-Hepten-3-on (**37**, 0.25 mL, 1.87 mmol, 1.0 equiv.). Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 15:1).

**Ausbeute:** 0.30 g (0.89 mmol, 48%) als schwach gelbes Öl, d.r. > 95:5.



<sup>7</sup>Durchgeführt von [REDACTED].

DC:  $R_f = 0.33$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2957, 2933, 2872, 1713, 1682, 1455, 1391, 1364, 1170, 773.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.71–3.66 (m, 2H, H-2, H-6), 2.45–2.38 (m, 4H, H-2', H-4'), 2.00–1.94 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1'), 1.77–1.51 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H<sub>b</sub>-1', H-5', H<sub>a</sub>-1''), 1.47–1.39 (m, 1H, H<sub>b</sub>-1''), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33–1.26 (m, 4H, H-6', H-2''), 0.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, H-3''), 0.89 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, H-7').

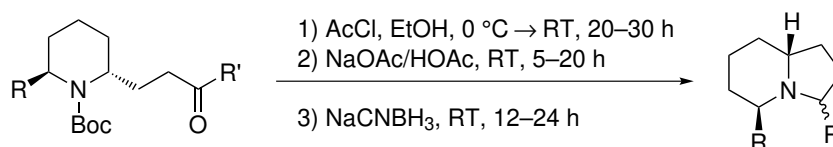
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 211.4 (C-3'), 155.9 (Boc-C=O), 79.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.3 (C-6), 51.7 (C-2), 42.8 (C-4'), 40.4 (C-2'), 36.2 (C-1''), 28.7 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (C-1'), 26.1 (C-5'), 25.7, 24.8 (C-3, C-5), 22.5 (C-6'), 20.4 (C-2''), 15.6 (C-4), 14.2 (C-3''), 14.0 (C-7').

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 240.2 (100) [M – Boc + 2H]<sup>+</sup>, 362.3 (36) [M + Na]<sup>+</sup>, 340.2 (6) [M + H]<sup>+</sup>, 284.1 (2) [M – *t*-Bu + 2H]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub> + Na] 362.2671, gef. 362.2664.

## 6.2.3 Herstellung der Indolizidine

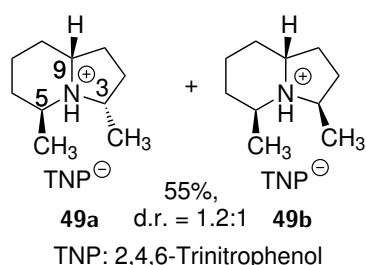
### Allgemeine Versuchsvorschrift B für die Darstellung der 3,5-Dialkylindolizidine



Das jeweilige 2,6-disubstituierte *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)piperidin (1.0 equiv.) wurde in EtOH (5–15 mL · mmol<sup>-1</sup>) unter Inertgasatmosphäre gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, Acetylchlorid portionsweise (2–3 × 8–15 equiv.) im Abstand von mindestens 3 Stunden zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt, bis ein vollständiger Umsatz per LC-MS beobachtet wurde (20–30 h). Durch Zugabe von wässriger 1 M NaOAc/HOAc (ca. 50 mL · mmol<sup>-1</sup>) wurde die Lösung auf pH 4–5 eingestellt und so lange gerührt, bis eine vollständige Bildung des Iminiumions per LC-MS beobachtet werden konnte (5–20 Stunden). NaCNBH<sub>3</sub> wurde portionsweise (1–2 × 3–4 equiv.) im Abstand von 12 Stunden bis zur vollständigen Reduktion des Iminiumions zugegeben (12–24 h). Die Lösung wurde mit 2 M HCl<sub>(aq)</sub> (10 mL · mmol<sup>-1</sup>) versetzt und das hierbei entstehende HCN durch einen konstanten Stickstoffstrom aus der Lösung ausgetrieben (ACHTUNG!). Die Lösung wurde mit EtOAc (2 × 20 mL · mmol<sup>-1</sup>) gewaschen und die organischen Extrakte mit 2 M HCl<sub>(aq)</sub> (2 × 5 mL · mmol<sup>-1</sup>) rückextrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden durch Zugabe von 2 M NaOH<sub>(aq)</sub> auf pH 10 eingestellt und mit DCM

(6 × 15 mL · mmol<sup>-1</sup>) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck (>500 mbar) vom Lösungsmittel befreit.

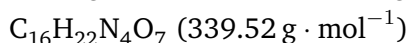
### 5,8a-*trans*-3,5-Dimethyloctahydroindolizinium-2,4,6-trinitrophenolat (49)<sup>8</sup>



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B unter Verwendung von 2,6-*trans*-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-methyl-6-(3-oxobutyl)piperidin (**46**, 174 mg, 0.65 mmol, 1.0 equiv.), EtOH (4.5 mL), AcCl (2 × 0.4 mL, je 5.61 mmol, 8.6 equiv.), NaOAc/-HOAc-Puffer (1 M, 12.5 mL), NaCNBH<sub>3</sub> (1 × 145 mg, 2.31 mmol, 3.6 equiv.). Das Rohprodukt wurde in

EtOH (4 mL) gelöst und mit einer gesättigten ethanolschen Pikrinsäurelösung (4 mL) versetzt. Es wurde kurz zum Rückfluss erhitzt und zur Kristallisation langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wurde filtriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Das Produkt wurde als Mischung der beiden C-3-Epimere im Verhältnis **49a**:**49b** 1.2:1 erhalten.<sup>9</sup>

**Ausbeute:** 136 mg (0.36 mmol, 55%) als gelber Feststoff, d.r. = 1.2:1.



**Smb.:** 200–201 °C dec. (EtOH).

**DC:**  $R_f = 0.26$  (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3025, 2954, 2918, 2849, 1631, 1564, 1365, 1316, 1297, 1269.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY, TOCSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **49a**:  $\delta$  (ppm) = 9.49 (s, br, 1H, NH), 8.86 (s, 2H, Ar-H), 4.20–4.14 (m, 1H, H-5), 3.28–3.20 (m, 1H, H-3), 3.19–3.11 (m, 1H, H-8a), 2.39–1.94 (m, 5H, H-1, H<sub>a</sub>-2, H<sub>a</sub>-6, H<sub>a</sub>-8), 1.93–1.79 (m, 2H, H<sub>b</sub>-2, H<sub>b</sub>-8), 1.79–1.57 (m, 3H, H<sub>b</sub>-6, H-7), 1.36 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, C-3-CH<sub>3</sub>), 1.29 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, C-5-CH<sub>3</sub>); **49b**:  $\delta$  (ppm) = 9.49 (s, br, 1H, NH), 8.86 (s, 2H, Ar-H), 4.20–4.14 (m, 1H, H-8a), 3.83–3.73 (m, 1H, H-3), 3.40–3.33 (m, 1H, H-5), 2.39–1.94 (m, 3H, H<sub>a</sub>-1, H<sub>a</sub>-2, H<sub>a</sub>-8), 1.93–1.79 (m, 3H, H<sub>b</sub>-1, H<sub>b</sub>-2, H<sub>a</sub>-6), 1.79–1.57 (m, 4H, H<sub>b</sub>-6, H-7, H<sub>b</sub>-8), 1.52 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, C-5-CH<sub>3</sub>), 1.49 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, C-3-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC, HSQC-TOCSY** (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **49a**:  $\delta$  (ppm) = 161.7 (Ar-C-1), 141.9 (2C, Ar-C-2,6), 128.0 (Ar-C-4), 126.5 (2C, Ar-C-3,5), 60.1 (C-8a), 59.0 (C-3), 50.9 (C-5), 28.7 (C-6), 28.5 (C-8), 27.9 (C-2), 26.2 (C-1), 17.5 (C-7), 14.6

<sup>8</sup>Durchgeführt von [REDACTED].

<sup>9</sup>Durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie ermittelt.

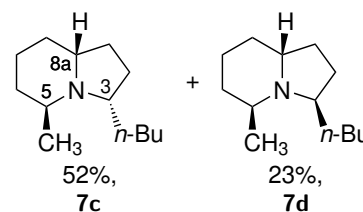
(C-3-CH<sub>3</sub>), 10.0 (C-5-CH<sub>3</sub>); **49b**:  $\delta$  (ppm) = 161.7 (Ar-C-1), 141.9 (2C, Ar-C-2,6), 128.0 (Ar-C-4), 126.5 (2C, Ar-C-3,5), 59.8 (C-3), 59.2 (C-8a), 53.3 (C-5), 29.3 (C-2), 27.2 (C-6), 26.8 (C-1), 25.3 (C-8), 18.1 (C-3-CH<sub>3</sub>), 17.4 (C-5-CH<sub>3</sub>), 16.9 (C-7).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 154.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N + H] 154.1596, gef. 154.1595.

### 5,8a-*trans*-3-Butyl-5-methyloctahydroindolizin (7)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B unter Verwendung von 2,6-*trans*-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-methyl-6-(3-oxoheptyl)piperidin (**36**, 84 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv.), EtOH (5 mL), AcCl (3 × 0.3 mL, je 4.20 mmol, 15 equiv.), NaOAc/HOAc-Puffer (1 M, 25 mL), NaCNBH<sub>3</sub> (2 × 63 mg, je 1.00 mmol, 3.7 equiv.). Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (*KP-NH*, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O 100:1), wobei beide C-3-Epimere isoliert werden konnten.



**Ausbeute:** **7c** – 28 mg (0.14 mmol, 52%) als farbloses Öl.

**7d** – 12 mg (0.061 mmol, 23%) als farbloses Öl.

C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N (195.35 g · mol<sup>-1</sup>)

**DC:**  $R_{f1}$  = 0.42,  $R_{f2}$  = 0.25 (*KP-NH*, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2953, 2921, 2852, 1646, 1465, 1377, 1299, 1242.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY, TOCSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **7c**:  $\delta$  (ppm) = 3.39–3.34 (m, 1H, H-5), 2.45–2.38 (m, 2H, H-3, H-8a), 1.79–1.65 (m, 5H, H<sub>a</sub>-1, H<sub>a</sub>-2, H<sub>a</sub>-6, H<sub>a</sub>-8, H<sub>a</sub>-1'), 1.55–1.50 (m, 2H, H<sub>b</sub>-6, H<sub>a</sub>-7), 1.49–1.41 (m, 1H, H<sub>b</sub>-7), 1.37–1.08 (m, 8H, H<sub>b</sub>-1, H<sub>b</sub>-2, H<sub>b</sub>-8, H<sub>b</sub>-1', H-2', H-3'), 0.91–0.86 (m, 6H, H-4', C-5-CH<sub>3</sub>); **7d**:  $\delta$  (ppm) = 3.32–3.26 (m, 1H, H-8a), 2.95–2.90 (m, 1H, H-3), 2.89–2.83 (m, 1H, H-5), 2.05–1.96 (m, 1H, H<sub>a</sub>-2), 1.80–1.64 (m, 2H, H<sub>a</sub>-1, H<sub>a</sub>-6), 1.63–1.52 (m, 2H, H<sub>a</sub>-7, H<sub>a</sub>-1'), 1.50–1.42 (m, 2H, H<sub>b</sub>-1, H<sub>b</sub>-7), 1.41–1.20 (m, 9H, H<sub>b</sub>-2, H<sub>b</sub>-6, H-8, H<sub>b</sub>-1', H-2', H-3'), 1.16 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, C-5-CH<sub>3</sub>), 0.89 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H-4').

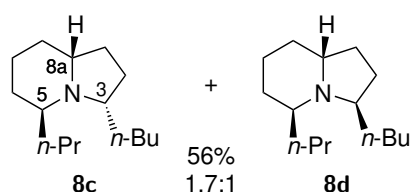
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC, HSQC-TOCSY** (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **7c**:  $\delta$  (ppm) = 59.3 (C-3), 55.5 (C-8a), 47.5 (C-5), 32.6 (C-8), 32.5 (C-1'), 31.7 (C-6), 29.4 (C-2), 29.0 (C-2'), 28.3 (C-1), 23.3 (C-3'), 19.5 (C-7), 14.3 (C-4'), 7.7 (C-5-CH<sub>3</sub>); **7d**:  $\delta$  (ppm) = 59.8 (C-3), 55.4 (C-8a), 48.7 (C-5), 36.4 (C-1'), 29.3 (C-2'), 29.1 (C-2), 28.7 (C-1), 27.1 (C-8), 27.0 (C-6), 23.2 (C-3'), 20.7 (C-5-CH<sub>3</sub>), 19.2 (C-7), 14.3 (C-4').

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 196.1 (100)  $[M + H]^+$ .

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für  $[C_{13}H_{25}N + H]$  196.2065, gef. 196.2058.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[70]</sup>

### 5,8a-*trans*-3-Butyl-5-propyloctahydroindolizin (8)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift B unter Verwendung von 2,6-*trans*-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-(3-oxoheptyl)-6-propylpiperidin (**55**, 108 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.), EtOH (5 mL), AcCl (3 × 0.3 mL, je 4.20 mmol, 13 equiv.),

NaOAc/HOAc-Puffer (1 M, 25 mL), NaCNBH<sub>3</sub> (2 × 63 mg, je 1.00 mmol, 3.1 equiv.). Die Reinigung durch Säulenchromatographie (*KP-NH*, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O 100:1) lieferte das Produkt als Mischung der beiden C-3-Epimere im Verhältnis **8c**:**8d** 1.7:1.<sup>10</sup>

**Ausbeute**: 40 mg (0.18 mmol, 56%) als farbloses Öl, d.r. = 1.7:1.

$C_{15}H_{29}N$  (223.40 g · mol<sup>-1</sup>)

**DC**:  $R_{f1}$  = 0.58,  $R_{f2}$  = 0.44 (*KP-NH*, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O 10:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2955, 2922, 2852, 1647, 1464, 1377, 1299, 1243.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY, TOCSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **8c**:  $\delta$  (ppm) = 3.07–3.04 (m, 1H, H-5), 2.57–2.52 (m, 1H, H-3), 2.43–2.38 (m, 1H, H-8a), 1.80–1.73 (m, 2H, H<sub>a</sub>-2, H<sub>a</sub>-1'), 1.71–1.62 (m, 4H, H<sub>a</sub>-1, H<sub>a</sub>-6, H<sub>a</sub>-8, H<sub>a</sub>-1''), 1.59–1.49 (m, 2H, H<sub>b</sub>-6, H<sub>a</sub>-7), 1.48–1.39 (m, 1H, H<sub>b</sub>-7), 1.38–1.08 (m, 11H, H<sub>b</sub>-1, H<sub>b</sub>-2, H<sub>b</sub>-8, H<sub>b</sub>-1', H-2', H-3', H<sub>b</sub>-1'', H-2''), 0.93–0.87 (m, 6H, H-4', H-3''); **8d**:  $\delta$  (ppm) = 3.25–3.22 (m, 1H, H-8a), 2.94–2.89 (m, 1H, H-3), 2.72–2.68 (m, 1H, H-5), 2.02–1.95 (m, 1H, H<sub>a</sub>-2), 1.80–1.73 (m, 1H, H<sub>a</sub>-1), 1.71–1.62 (m, 1H, H<sub>a</sub>-6), 1.59–1.49 (m, 3H, H<sub>a</sub>-7, H<sub>a</sub>-1', H<sub>a</sub>-1''), 1.48–1.39 (m, 2H, H<sub>b</sub>-7, H<sub>b</sub>-1''), 1.38–1.08 (m, 12H, H<sub>b</sub>-1, H<sub>b</sub>-2, H<sub>b</sub>-6, H-8, H<sub>b</sub>-1', H-2', H-3', H-2''), 0.93–0.87 (m, 6H, H-4', H-3'').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC, HSQC-TOCSY** (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): **8c**:  $\delta$  (ppm) = 58.6 (C-3), 56.3 (C-8a), 52.6 (C-5), 32.7 (C-1'), 32.6 (C-8), 29.6 (C-1), 28.9 (C-2'), 28.5 (C-2), 27.9 (C-6), 23.3 (C-3'), 23.0 (C-1''), 21.0 (C-2''), 19.5 (C-7), 14.7 (C-3''), 14.3 (C-4'); **8d**:  $\delta$  (ppm) = 58.6 (C-3), 55.1 (C-8a), 52.4 (C-5), 36.1 (C-1'), 35.6 (C-1''), 29.2 (C-1), 28.9 (C-2'), 28.8 (C-2), 27.4 (C-8), 23.3 (C-3'), 23.0 (C-6), 20.5 (C-2''), 19.5 (C-7), 14.4, 14.3 (C-4', C-3'').

<sup>10</sup>Durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie ermittelt.



**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 224.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI)**  $m/z$ : ber. für [C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>N + H] 224.2378, gef. 224.2375.

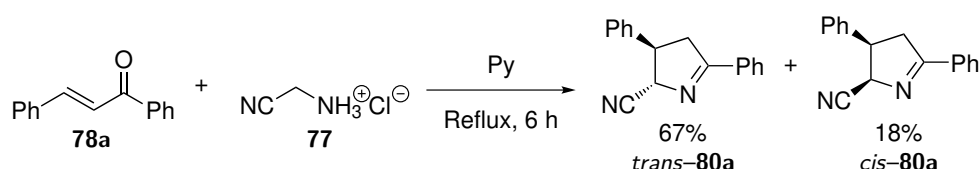
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[39]</sup>



## 6.3 Vorschriften zu Kapitel 3

### 6.3.1 Synthesen der Substrate für die Herstellung der Bicyclen

#### 3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80a**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Bergner *et al.* [181] wurde eine Mischung aus Aminoacetonitrilhydrochlorid (**77**, 3.29 g, 35.6 mmol, 1.5 equiv.) und Chalkon (**78**, 5.07 g, 24.3 mmol, 1.0 equiv.) in Pyridin (150 mL) unter Rückfluss ca. vier Stunden erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine weitere Portion Aminoacetonitrilhydrochlorid (**77**, 1.23 g, 13.3 mmol, 0.55 equiv.) zugegeben und die Reaktion weitere zwei Stunden fortgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Feststoff abfiltriert, mit EtOAc (100 mL) und ges.  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  (100 mL) verdünnt und die organische Phase mit weiterer ges.  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  ( $2 \times 50$  mL) sowie ges.  $\text{NaCl}(\text{aq})$  (50 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit EtOAc ( $2 \times 50$  mL) extrahiert, die kombinierten organischen Extrakte über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung des tiefschwarzen Rückstandes ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 10:1) lieferte die C-2-Epimere *trans*-**80a** und *cis*-**80a**, welche gleichermaßen für die im Folgenden beschriebenen Alkylierungs/Anellierungs-Sequenzen einsetzbar sind. Das Hauptisomer *trans*-**80a** wurde zunächst als Öl erhalten, welches durch Behandlung mit PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  als Feststoff ausfiel.

**Ausbeute:** *trans*-**80a** – 4.00 g (16.2 mmol, 67%) als gelblicher Feststoff.

*cis*-**80a** – 1.10 g (4.47 mmol, 18%) als gelblicher Feststoff.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2$  ( $246.31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ )

(*trans*)-3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (*trans*-**80a**)

**Smb.:** 68–70 °C dec. (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$ ), Lit.: 69–70 °C dec.

**DC:**  $R_f = 0.42$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 5:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3063, 2923, 2245, 1610, 1576, 1449, 1345, 1027, 759, 692.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.93–7.89 (m, 2H, C-5-Ph-H-2,6), 7.56–7.51 (m, 1H, C-5-Ph-H-4), 7.49–7.45 (m, 2H, C-5-Ph-H-3,5), 7.40–7.35 (m, 2H, C-3-Ph-H-3,5), 7.33–7.29 (m, 1H, C-3-Ph-H-4), 7.29–7.26 (m, 2H, C-3-Ph-H-2,6), 4.94 (dt, *J*

= 7.2, 1.9 Hz, 1H, H-2), 3.95 (d-pseudo-t,  $J_d = 9.5$  Hz,  $J_t \approx 7$  Hz, 1H, H-3), 3.70 (ddd,  $J = 17.4, 9.5, 1.9$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.27 (ddd,  $J = 17.4, 7.5, 1.9$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 176.9 (C-5), 140.3 (C-3-Ph-C-1), 132.8 (C-5-Ph-C-1), 132.1 (C-5-Ph-C-4), 129.4 (2C, C-3-Ph-C-3,5), 128.9 (2C, C-5-Ph-C-3,5), 128.3 (2C, C-5-Ph-C-2,6), 128.0 (C-3-Ph-C-4), 126.9 (2C, C-3-Ph-C-2,6), 119.4 (CN), 69.2 (C-2), 49.0 (C-3), 43.9 (C-4).

(cis)-3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (cis-80a)

**Smb.:** 111–113 °C dec. (CyH/EtOAc), Lit.: 103–104 °C.

**DC:**  $R_f = 0.22$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

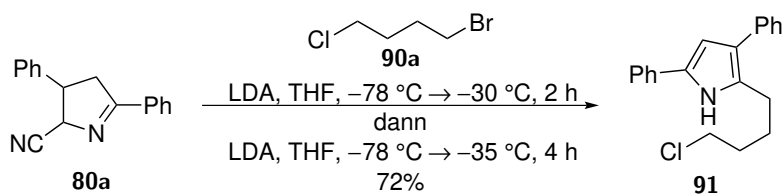
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3062, 2924, 2245, 1608, 1575, 1449, 1345, 1026, 762, 694.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.96–7.91 (m, 2H, C-5-Ph-H-2,6), 7.58–7.45 (m, 3H, C-5-Ph-H-4, C-5-Ph-H-3,5), 7.40–7.32 (m, 3H, C-3-Ph-H-3,5, C-3-Ph-H-4), 7.29–7.25 (m, 2H, C-3-Ph-H-2,6), 5.33 (dt,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H, H-2), 3.96 (pseudo-td,  $J_t \approx 8$  Hz,  $J_d = 6.5$  Hz, 1H, H-3), 3.53 (ddd,  $J = 17.3, 8.5, 1.5$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4), 3.43 (ddd,  $J = 17.3, 6.5, 1.5$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 177.9 (C-5), 138.8 (C-3-Ph-C-1), 132.9 (C-5-Ph-C-1), 132.1 (C-5-Ph-C-4), 129.1 (2C, C-3-Ph-C-3,5), 128.9 (2C, C-5-Ph-C-3,5), 128.3 (2C, C-5-Ph-C-2,6), 128.2 (C-3-Ph-C-4), 127.6 (2C, C-3-Ph-C-2,6), 117.1 (CN), 67.5 (C-2), 46.3 (C-3), 42.6 (C-4).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[181]</sup>

## 2-(4-Chlorbutyl)-3,5-diphenyl-1H-pyrrol (91)

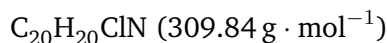


3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80a**, 123 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.) wurde in trockenem THF (2 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Es wurde auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit LDA<sup>11</sup> (1.6 M, 0.38 mL, 0.61 mmol, 1.2 equiv.) versetzt.

<sup>11</sup>LDA wurde von der Firma Acros in AcroSeal<sup>®</sup>-Gebinden als Lösung in THF/*n*-Heptan/Ethylbenzol bezogen und vor der Verwendung zur Titerbestimmung nach einer Vorschrift von Burchat *et al.*<sup>[355]</sup>

Nach ca. fünf Minuten Rühren wurde 1-Brom-4-chlorbutan (**90a**, 0.07 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.) in trockenem THF (3 mL) tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde langsam über zwei Stunden auf  $-30^{\circ}\text{C}$  erwärmt, woraufhin vollständiger Umsatz des Cyanopyrrolins **80a** per LC-MS festgestellt werden konnte. Die Lösung wurde wieder auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt, weiteres LDA (1.6 M, 0.63 mL, 1.0 mmol, 2 equiv.) zugegeben und erneut langsam, über einen Zeitraum von vier Stunden auf  $-35^{\circ}\text{C}$  erwärmt, bis eine vollständige Bildung des Pyrrols **91** per LC-MS beobachtet werden konnte. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) gequencht, mit EtOAc (15 mL) versetzt, gut durchmischt und die organische Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 5$  mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit EtOAc ( $2 \times 10$  mL) extrahiert, die kombinierten organischen Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 10:1).

**Ausbeute:** 113 mg (0.36 mmol, 72%) als gelbliches Öl.



**DC:**  $R_f = 0.27$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 10:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3426, 2935, 1605, 1494, 1450, 1155, 1073, 754, 693, 524.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.29 (s, 1H, H-1), 7.61–7.52 (m, 4H,  $2 \times \text{Ph-H-2,6}$ ), 7.52–7.42 (m, 4H,  $2 \times \text{Ph-H-3,5}$ ), 7.38–7.27 (m, 2H,  $2 \times \text{Ph-H-4}$ ), 6.72 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H, H-4), 3.60–3.56 (m, 2H, H-4'), 2.92–2.87 (m, 2H, H-1'), 1.91–1.86 (m, 4H, H-2', H-3').

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 136.8, 132.5 (2C,  $2 \times \text{Ph-C-1}$ ), 130.4 (C-5), 129.3 (C-2), 128.9, 128.5 (4C,  $2 \times \text{Ph-C-3,5}$ ), 127.9 (2C,  $1 \times \text{Ph-C-2,6}$ ), 126.1, 125.6 (2C,  $2 \times \text{Ph-C-4}$ ), 123.5 (2C,  $1 \times \text{Ph-C-2,6}$ ), 123.2 (C-3), 106.6 (C-4), 44.8 (C-4'), 32.0, 27.2 (2C, C-2', C-3'), 25.8 (C-1').

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 310.2 (100) [ $\text{M}(^{35}\text{Cl}) + \text{H}$ ] $^+$ , 312.1 (33) [ $\text{M}(^{37}\text{Cl}) + \text{H}$ ] $^+$ .

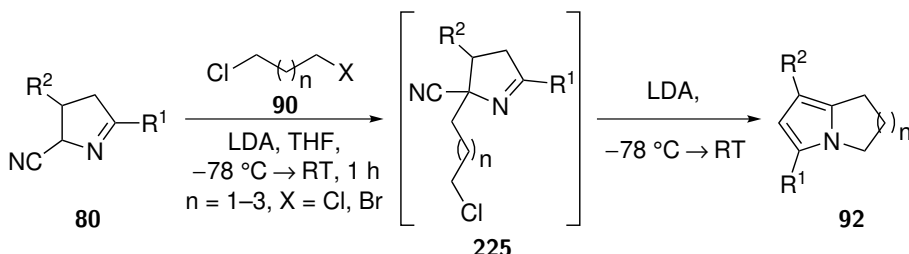
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [ $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN} + \text{H}$ ] $^+$  310.1357, gef. 310.1354.

---

gegen *N*-Benzylbenzamid titriert. Die Titerbestimmung erfolgte für alle im Folgenden beschriebenen Reaktionen analog.

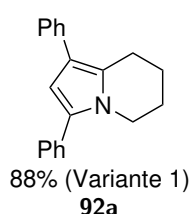
## 6.3.2 Synthesen der anellierten Pyrrole

### Allgemeine Versuchsvorschrift C für die Alkylierungs/Anellierungs-Sequenz zur Darstellung der bicyclischen Verbindungen 92



Das jeweilige 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril (**80**, ca. 0.5 mmol, 1.0 equiv.) wurde in trockenem THF (10 mL, 0.05 mmol · mL<sup>-1</sup>) unter Inertgasatmosphäre gelöst. Es wurde auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit LDA (1.2 equiv.) versetzt. Nach ca. fünf Minuten Rühren wurde das entsprechende Alkylhalogenid (**90**, 0.6 mmol, 1.2 equiv.) tropfenweise zugegeben, das Kältebad entfernt und die Lösung gerührt, bis ein vollständiger Umsatz des Cyanopyrrolins **80** per LC-MS beobachtet werden konnte (ca. 1 h). Die Lösung wurde erneut auf -78 °C gekühlt und eine weitere Portion LDA (2.4 equiv.) tropfenweise zugegeben. Nach etwa fünf Minuten wurde das Kältebad entfernt und die Lösung bei Raumtemperatur gerührt, bis ein vollständiger Umsatz des intermediären Alkylcyanopyrrolins **225** per LC-MS beobachtet wurde (Reaktionszeit jeweils angegeben). Die Reaktion wurde durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (10 mL) gequench, mit EtOAc (10 mL) versetzt, gut durchmischt und die organische Phase mit H<sub>2</sub>O, dann ges. NaCl<sub>(aq)</sub> (je 10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit EtOAc (2 × 10 mL) extrahiert, die kombinierten organischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

#### 1,3-Diphenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin (92a)

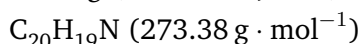


##### Variante 1:

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril (**80a**, 123 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-4-chlorbutan (**90a**, 0.07 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der

Anellierung betrug zwei Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 250:1 → 100:1).

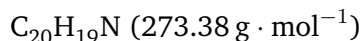
**Ausbeute:** 120 mg (0.44 mmol, 88%) als farbloser Feststoff.



### Variante 2:

Eine Lösung von 2-(4-Chlorbutyl)-3,5-diphenyl-1*H*-pyrrol (**91**, 108 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (6 mL) wurde unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur mit fein gemörsertem NaOH (55 mg, 1.38 mmol, 4 equiv.) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (4.8 mg, 8.3  $\mu$ mol, 4 mol-%) versetzt. Es wurde 90 Minuten unter Rückfluss gerührt, abgekühlt, vom Feststoff abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 200:1).

**Ausbeute:** 77 mg (0.28 mmol, 80%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 111–112 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

**DC:**  $R_f = 0.28$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3053, 2930, 1602, 1560, 1490, 1451, 1327, 1169, 759, 698.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.48–7.39 (m, 6H, 1-Ph-H-2,6, 3-Ph-H-2,6, 3-Ph-H-3,5), 7.36–7.32 (m, 2H, 1-Ph-H-3,5), 7.32–7.27 (m, 1H, 3-Ph-H-4), 7.17–7.12 (m, 1H, 1-Ph-H-4), 6.41 (s, 1H, H-2), 3.96 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-5), 2.95 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, H-8), 1.91–1.85 (m, 2H, H-6), 1.84–1.77 (m, 2H, H-7).

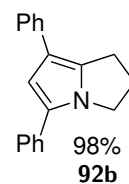
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 136.6 (1-Ph-C-1), 132.9 (3-Ph-C-1), 132.1 (C-3), 128.5 (2C, 3-Ph-C-2,6), 128.4 (2C, 1-Ph-C-3,5), 128.2 (2C, 3-Ph-C-3,5), 126.9 (C-8a), 126.6 (2C, 1-Ph-C-2,6), 126.4 (3-Ph-C-4), 124.6 (1-Ph-C-4), 119.1 (C-1), 107.6 (C-2), 44.7 (C-5), 23.8 (C-8), 23.1 (C-6), 20.4 (C-7).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 274.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

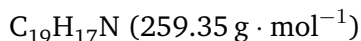
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N + H] 274.1596, gef. 274.1593.

### 5,7-Diphenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin (**92b**)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril (**80a**, 123 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-3-chlorpropan (**90d**, 0.06 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug zwei Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 100:1).



**Ausbeute:** 126 mg (0.49 mmol, 98%) als schwach gelber Feststoff.



**Smb.:** 148–149 °C (PE/Et<sub>2</sub>O), Lit.: 149–150 °C.

**DC:**  $R_f = 0.23$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3032, 2954, 1602, 1492, 1455, 1391, 1298, 1144, 754, 694.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.56–7.51 (m, 4H, 5-Ph-H-2,6, 7-Ph-H-2,6), 7.43–7.39 (m, 2H, 5-Ph-H-3,5), 7.39–7.34 (m, 2H, 7-Ph-H-3,5), 7.28–7.22 (m, 1H, 5-Ph-H-4), 7.20–7.14 (m, 1H, 7-Ph-H-4), 6.74 (s, 1H, H-6), 4.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-3), 3.15 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-1), 2.61 (*pseudo*-quin,  $J \approx 7$  Hz, 2H, H-2).

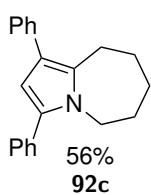
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 136.5 (7-Ph-C-1), 136.0 (C-7a), 133.5 (5-Ph-C-1), 129.4 (C-5), 128.8, 128.7 (4C, 5-Ph-C-3,5, 7-Ph-C-3,5), 126.1 (5-Ph-C-4), 125.9 (2C, 5-Ph-C-2,6), 125.3 (2C, 7-Ph-C-2,6), 124.8 (7-Ph-C-4), 116.3 (C-7), 108.8 (C-6), 46.8 (C-3), 28.1 (C-2), 25.5 (C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 260.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N + H] 260.1439, gef. 260.1439.

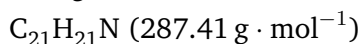
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[122]</sup>

### 1,3-Diphenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepin (92c)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80a**, 128 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-5-chlorpentan (**90e**, 0.08 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug 19 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1).

**Ausbeute:** 82 mg (0.29 mmol, 56%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 131–132 °C (PE/Et<sub>2</sub>O), Lit.: 130–131 °C.

**DC:**  $R_f = 0.34$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1).



**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3029, 2924, 1602, 1490, 1445, 1394, 1344, 909, 757, 699.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.46–7.38 (m, 8H, 2 × Ph-H-2,6, 2 × Ph-H-3,5), 7.35–7.30 (m, 1H, 1 × Ph-H-4), 7.27–7.22 (m, 1H, 1 × Ph-H-4), 6.27 (s, 1H, H-2), 4.06–4.03 (m, 2H, H-5), 2.99–2.96 (m, 2H, H-9), 1.92–1.77 (m, 6H, H-6, H-7, H-8).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 137.6 (Ph-C<sub>q</sub>), 133.8 (Ph-C<sub>q</sub>), 133.6 (C-3), 133.4 (C-9a), 129.3 (2C, Ph-CH), 128.7 (2C, Ph-CH), 128.5 (2C, Ph-CH), 128.4 (2C, Ph-CH), 126.7 (Ph-CH), 125.4 (Ph-CH), 121.6 (C-1), 108.1 (C-2), 46.6 (C-5), 31.2 (C-7), 29.7 (C-6), 28.0 (C-8), 26.0 (C-9).

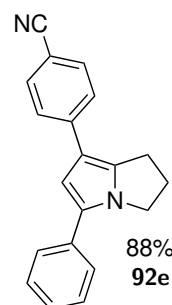
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 288.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N + H] 288.1752, gef. 288.1744.

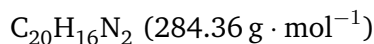
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[356]</sup>

#### 4-(5-Phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin-7-yl)benzonnitril (**92e**)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 3-(4-Cyanophenyl)-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80b**, 136 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-3-chlorpropan (**90d**, 0.06 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug eine Stunde. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 10:1).



**Ausbeute:** 126 mg (0.44 mmol, 88%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 217–219 °C (CyH/EtOAc).

**DC:**  $R_f$  = 0.20 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 10:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2941, 2854, 2221, 1599, 1524, 1300, 1179, 846, 767, 698.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.61 (d<sub>app</sub>,  $J_{app}$  = 8.7 Hz, AA' Teil eines AAB'B'-Systems, 2H, Ar-H-3,5), 7.56 (d<sub>app</sub>,  $J_{app}$  = 8.7 Hz, BB' Teil eines AAB'B'-Systems, 2H, Ar-H-2,6), 7.52–7.48 (m, 2H, Ph-H-2,6), 7.43–7.37 (m, 2H, Ph-H-3,5), 7.29–7.24

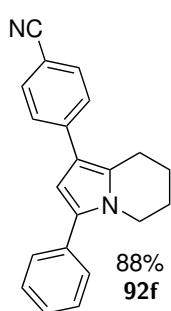
(m, 1H, Ph-H-4), 6.71 (s, 1H, H-6), 4.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-3), 3.15 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-1), 2.65 (*pseudo*-quin,  $J \approx 7$  Hz, 2H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 141.2 (Ar-C-1), 137.7 (C-7a), 132.9 (Ph-C-1), 132.6 (2C, Ar-C-3,5), 130.4 (C-5), 128.9 (2C, Ph-C-3,5), 126.6 (Ph-C-4), 126.1 (2C, Ph-C-2,6), 125.1 (2C, Ar-C-2,6), 119.9 (CN), 114.8 (C-7), 108.7 (C-6), 107.4 (Ar-C-4), 46.9 (C-3), 27.9 (C-2), 25.9 (C-1).

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 285.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 307.1 (26)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ : ber. für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2 + \text{H}]$  285.1392, gef. 285.1393.

#### 4-(3-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl)benzonitril (92f)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 3-(4-Cyanophenyl)-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80b**, 136 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-4-chlorbutan (**90a**, 0.07 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug eine Stunde. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 15:1).

**Ausbeute:** 131 mg (0.44 mmol, 88%) als farbloser Feststoff.  
 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2$  (299.40  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ )

**Smb.:** 128.5–129.5 °C (CyH/EtOAc).

**DC:**  $R_f = 0.26$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 15:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2945, 2864, 2221, 1602, 1526, 1327, 1174, 842, 763, 700.

$^1\text{H-NMR}$ , COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.62 ( $d_{\text{app}}$ ,  $J_{\text{app}} = 8.6$  Hz, AA' Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H-3,5), 7.54 ( $d_{\text{app}}$ ,  $J_{\text{app}} = 8.6$  Hz, BB' Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H-2,6), 7.44–7.39 (m, 4H, Ph-H-2,6, Ph-H-3,5), 7.36–7.31 (m, 1H, Ph-H-4), 6.45 (s, 1H, H-2), 3.98 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, H-5), 3.05 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, H-8), 2.00–1.88 (m, 4H, H-6, H-7).

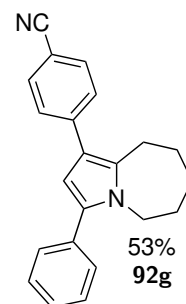
$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 141.8 (Ar-C-1), 134.0 (C-3), 132.9 (Ph-C-1), 132.4 (2C, Ar-C-3,5), 129.0 (2C, Ph-C-2,6), 128.7 (C-8a), 128.6 (2C, Ph-C-3,5), 127.3 (Ph-C-4), 127.1 (2C, Ar-C-2,6), 119.8 (CN), 118.6 (C-1), 107.8 (C-2), 107.7 (Ar-C-4), 45.3 (C-5), 24.6 (C-8), 23.5 (C-6), 20.9 (C-7).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 299.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 321.1 (11) [M + Na]<sup>+</sup>.

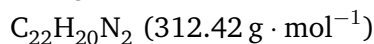
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> + H] 299.1548, gef. 299.1535.

#### 4-(3-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrrolo[1,2-a]azepin-1-yl)benzonnitril (92g)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 3-(4-Cyanophenyl)-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80b**, 139 mg, 0.51 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-5-chlorpentan (**90e**, 0.08 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug 20 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 30:1).



**Ausbeute:** 85 mg (0.27 mmol, 53%) als schwach gelber Feststoff.



**Smb.:** 155–156 °C (CyH/EtOAc).

**DC:**  $R_f$  = 0.30 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 20:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2925, 2851, 2223, 1603, 1346, 910, 844, 761, 731, 702.

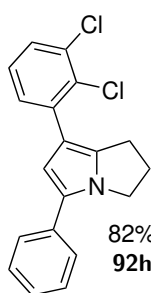
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.64 (d<sub>app</sub>,  $J_{app}$  = 8.6 Hz, AA' Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H-3,5), 7.46 (d<sub>app</sub>,  $J_{app}$  = 8.6 Hz, BB' Teil eines AA'BB'-Systems, 2H, Ar-H-2,6), 7.43–7.40 (m, 2H, Ph-H-3,5), 7.37–7.31 (m, 3H, Ph-H-2,6, Ph-H-4), 6.22 (s, 1H, H-1), 4.03–4.01 (m, 2H, H-5), 2.95–2.92 (m, 2H, H-9), 1.92–1.85 (m, 2H, H-7), 1.85–1.74 (m, 4H, H-6, H-8).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 142.6 (Ar-C-1), 134.4 (2C, C-3, C-9a), 133.2 (Ph-C-1), 132.3 (2C, Ar-C-3,5), 129.3 (2C, Ph-C-2,6), 128.8, 128.6 (4C, Ar-C-2,6, Ph-C-3,5), 127.2 (Ph-C-4), 120.1 (C-1), 119.7 (CN), 108.4 (Ar-C-4), 107.8 (C-2), 46.6 (C-5), 31.1 (C-7), 29.5 (C-6), 27.6 (C-8), 26.0 (C-9).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 313.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 335.1 (9) [M + Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> + Na] 355.1524, gef. 355.1518.

## 7-(2,3-Dichlorphenyl)-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (92h)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 3-(2,3-Dichlorphenyl)-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80c**, 158 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-3-chlorpropan (**90d**, 0.06 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug zwei Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1).

**Ausbeute:** 135 mg (0.41 mmol, 82%) als farbloses Öl,  
welches nach einigen Wochen bei –25 °C kristallisierte.  
C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N (328.24 g · mol<sup>-1</sup>)

**Smb.:** 104–106 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.35 (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 100:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2976, 2879, 1603, 1584, 1451, 1402, 1298, 1137, 758, 695.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.53–7.50 (m, 2H, Ph-H-2,6), 7.41–7.36 (m, 2H, Ph-H-3,5), 7.35–7.30 (m, 2H, Ar-H-4, Ar-H-6), 7.25–7.21 (m, 1H, Ph-H-4), 7.18 (*pseudo-t*, *J* ≈ 8 Hz, 1H, Ar-H-5), 6.65 (s, 1H, H-6), 4.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-3), 2.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-1), 2.57 (*pseudo-quin*, *J* ≈ 7 Hz, 2H, H-2).

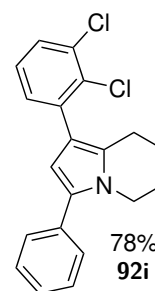
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 138.0 (Ar-C-3), 137.8 (C-7a), 133.7 (Ar-C-2), 133.3 (Ph-C-1), 130.6 (Ar-C-1), 129.2 (Ar-C-6), 128.8 (3C, C-5, Ph-C-3,5), 127.7 (Ar-C-4), 127.0 (Ar-C-5), 126.2 (Ph-C-4), 125.9 (2C, Ph-C-2,6), 114.3 (C-7), 112.0 (C-6), 47.2 (C-3), 28.2 (C-2), 25.6 (C-1).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 328.1 (100) [M(<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>) + H]<sup>+</sup>, 330.1 (68) [M(<sup>35</sup>Cl<sup>37</sup>Cl) + H]<sup>+</sup>, 332.1 (12) [M(<sup>37</sup>Cl<sub>2</sub>) + H]<sup>+</sup>.

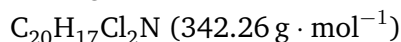
**HRMS** (ESI) *m/z*: ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N + H] 328.0660, gef. 328.0670.

### 1-(2,3-Dichlorphenyl)-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin (92i)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 3-(2,3-Dichlorphenyl)-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80c**, 158 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-4-chlorbutan (**90a**, 0.07 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug zwei Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1 → 100:1).



**Ausbeute:** 135 mg (0.39 mmol, 78%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 151–152 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

**DC:**  $R_f = 0.28$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 100:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2948, 2861, 1601, 1582, 1446, 1403, 1326, 1030, 760, 698.

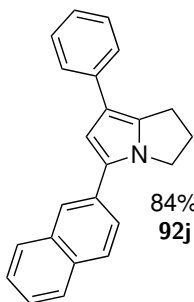
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.48–7.44 (m, 2H, Ph-H-2,6), 7.42–7.37 (m, 2H, Ph-H-3,5), 7.36 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H, Ar-H-4), 7.31–7.25 (m, 2H, Ph-H-4, Ar-H-6), 7.17 (pseudo-t,  $J \approx 8$  Hz, 1H, Ar-H-5), 6.37 (s, 1H, H-2), 4.02 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-5), 2.79 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-8), 2.00–1.94 (m, 2H, H-6), 1.88–1.81 (m, 2H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 138.2 (Ar-C-1), 133.5 (Ar-C-3), 133.3 (Ph-C-1), 132.4 (C-3), 131.9 (Ar-C-2), 130.2 (Ar-C-6), 128.9 (2C, Ph-C-2,6), 128.6 (C-8a), 128.5 (2C, Ph-C-3,5), 128.1 (Ar-C-4), 126.7 (2C, Ar-C-5, Ph-C-4), 117.9 (C-1), 110.0 (C-2), 45.1 (C-5), 24.0 (C-6), 23.5 (C-8), 20.9 (C-7).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 342.2 (100) [M(<sup>35</sup>Cl<sub>2</sub>) + H]<sup>+</sup>, 344.1 (68) [M(<sup>35</sup>Cl<sup>37</sup>Cl) + H]<sup>+</sup>, 346.1 (11) [M(<sup>37</sup>Cl<sub>2</sub>) + H]<sup>+</sup>.

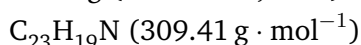
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N + H] 342.0816, gef. 342.0813.

## 5-(Naphthalen-2-yl)-7-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (92j)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 5-(Naphthalen-2-yl)-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80d**, 148 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-3-chlorpropan (**90d**, 0.06 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug zwei Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1).

**Ausbeute:** 130 mg (0.42 mmol, 84%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 153.5–154.5 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

**DC:**  $R_f = 0.26$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 100:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3052, 2851, 1627, 1602, 1491, 1398, 1141, 818, 758, 694.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.92–7.90 (m, 1H, Naph-H-1), 7.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, Naph-H-4), 7.84–7.80 (m, 2H, Naph-H-5, Naph-H-8), 7.71 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H, Naph-H-3), 7.58–7.54 (m, 2H, Ph-H-2,6), 7.48 (ddd,  $J = 8.1, 6.8, 1.5$  Hz, 1H, Naph-H-7), 7.44 (ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.4$  Hz, 1H, Naph-H-6), 7.40–7.35 (m, 2H, Ph-H-3,5), 7.19–7.15 (m, 1H, Ph-H-4), 6.86 (s, 1H, H-6), 4.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-3), 3.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-1), 2.65 (*pseudo-quin*,  $J \approx 7$  Hz, 2H, H-2).

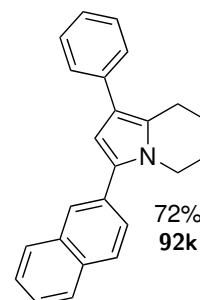
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 136.5 (C-7a), 136.4 (Ph-C-1), 133.8 (Naph-C-8a), 131.9 (Naph-C-4a), 130.9 (Naph-C-2), 129.4 (C-5), 128.7 (2C, Ph-C-3,5), 128.4 (Naph-C-4), 127.9, 127.8 (2C, Naph-C-5, Naph-C-8), 126.5 (Naph-C-7), 125.5 (Naph-C-6), 125.3 (2C, Ph-C-2,6), 125.1 (Naph-C-3), 124.9 (Ph-C-4), 123.2 (Naph-C-1), 116.5 (C-7), 109.4 (C-6), 47.0 (C-3), 28.1 (C-2), 25.5 (C-1).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 310.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

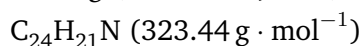
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N + H] 310.1596, gef. 310.1606.

### 3-(Naphthalen-2-yl)-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin (92k)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 5-(Naphthalen-2-yl)-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80d**, 148 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-4-chlorbutan (**90a**, 0.07 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug zwei Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1 → 100:1).



**Ausbeute:** 115 mg (0.36 mmol, 72%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 167–169 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

**DC:**  $R_f = 0.20$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 100:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3053, 2943, 1628, 1601, 1449, 1327, 1170, 908, 762, 698.

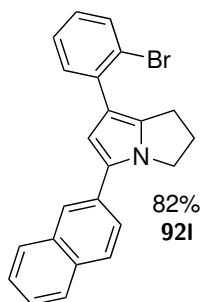
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.88–7.84 (m, 4H, Naph-H), 7.61 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H, Naph-H), 7.52–7.45 (m, 4H, Ph-H-2,6, 2 × Naph-H), 7.41–7.36 (m, 2H, Ph-H-3,5), 7.22–7.18 (m, 1H, Ph-H-4), 6.56 (s, 1H, H-2), 4.09 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-5), 3.09 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-8), 2.02–1.96 (m, 2H, H-6), 1.94–1.88 (m, 2H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 136.9 (Ph-C-1), 133.6 (Naph-C<sub>q</sub>), 133.1 (C-3), 132.3 (Naph-C<sub>q</sub>), 130.9 (Naph-C<sub>q</sub>), 128.5 (2C, Ph-C-3,5), 128.1 (2C, 2 × Naph-CH), 127.8 (Naph-CH), 127.6 (C-8a), 127.4 (3C, Ph-C-2,6, Naph-CH), 127.1 (Naph-CH), 126.4 (Naph-CH), 125.9 (Naph-CH), 125.1 (Ph-C-4), 120.5 (C-1), 108.7 (C-2), 45.4 (C-5), 24.3 (C-8), 23.9 (C-6), 21.2 (C-7).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 324.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

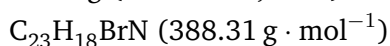
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N + H] 324.1752, gef. 324.1763.

## 7-(2-Bromphenyl)-5-(naphthalen-2-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (92l)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 3-(2-Bromphenyl)-5-(naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80e**, 188 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-3-chlorpropan (**90d**, 0.06 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug 2.5 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 100:1).

**Ausbeute:** 161 mg (0.41 mmol, 82%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 159.5–160.5 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

**DC:**  $R_f = 0.18$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 100:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3054, 2954, 1628, 1600, 1467, 1129, 1024, 906, 727, 647.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.92–7.90 (m, 1H, Naph-H), 7.86–7.79 (m, 3H, Naph-H), 7.70 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H, Naph-H), 7.66 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H, 7-Ar-H-3), 7.50–7.40 (m, 3H, 2 × Naph-H, 7-Ar-H-6), 7.31 (*pseudo*-td,  $J_t \approx 7.5$  Hz,  $J_d = 1.3$  Hz, 1H, 7-Ar-H-5), 7.10 (ddd,  $J = 8.0, 7.3, 1.8$  Hz, 1H, 7-Ar-H-4), 6.81 (s, 1H, H-6), 4.33 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-3), 3.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, H-1), 2.61 (*pseudo*-quin,  $J \approx 7$  Hz, 2H, H-2).

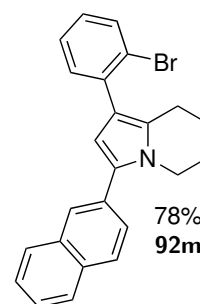
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 137.9 (C-7a), 137.6 (7-Ar-C-1), 133.9 (Naph-C<sub>q</sub>), 133.5 (7-Ar-C-3), 131.9 (Naph-C<sub>q</sub>), 131.4 (7-Ar-C-6), 130.9 (Naph-C<sub>q</sub>), 128.4 (2C, C-5, Naph-CH), 127.9 (Naph-CH), 127.8 (Naph-CH), 127.3 (2C, 7-Ar-C-4, 7-Ar-C-5), 126.4 (Naph-CH), 125.5 (Naph-CH), 125.1 (Naph-CH), 123.1 (Naph-CH), 122.8 (7-Ar-C-2), 116.3 (C-7), 112.7 (C-6), 47.5 (C-3), 28.2 (C-2), f **MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 390.1 (100) [M(<sup>81</sup>Br) + H]<sup>+</sup>, 388.2 (98) [M(<sup>79</sup>Br) + H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>BrN + H] 388.0701, gef. 388.0704.

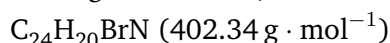


### 1-(2-Bromphenyl)-3-(naphthalen-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin (92m)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 3-(2-Bromphenyl)-5-(naphthalen-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80e**, 190 mg, 0.51 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-4-chlorbutan (**90a**, 0.07 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug 2.5 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1 → 100:1).



**Ausbeute:** 161 mg (0.40 mmol, 78%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 114.5–115.5 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

**DC:**  $R_f = 0.24$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 100:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3053, 2944, 1628, 1600, 1326, 1025, 908, 756, 730, 639.

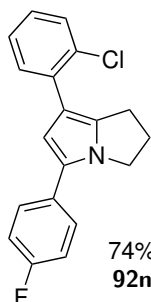
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.90–7.83 (m, 4H, Naph-H), 7.66 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H, 1-Ar-H-3), 7.63 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H, Naph-H), 7.52–7.43 (m, 2H, Naph-H), 7.39 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H, 1-Ar-H-6), 7.31 (*pseudo*-td,  $J_t \approx 7.5$  Hz,  $J_d = 1.3$  Hz, 1H, 1-Ar-H-5), 7.12 (ddd,  $J = 8.0, 7.3, 1.8$  Hz, 1H, 1-Ar-H-4), 6.50 (s, 1H, H-2), 4.12 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-5), 2.84 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-8), 2.03–1.97 (m, 2H, H-6), 1.90–1.84 (m, 2H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 137.9 (1-Ar-C-1), 133.6 (Naph-C<sub>q</sub>), 133.1 (1-Ar-C-3), 132.2 (1-Ar-C-6), 132.2 (C-3), 132.1 (Naph-C<sub>q</sub>), 130.9 (Naph-C<sub>q</sub>), 128.6 (C-8a), 128.0 (Naph-CH), 127.9 (Naph-CH), 127.8 (Naph-CH), 127.7 (1-Ar-C-4), 127.4 (Naph-CH), 127.1 (1-Ar-C-5), 126.8 (Naph-CH), 126.4 (Naph-CH), 125.8 (Naph-CH), 124.3 (1-Ar-C-2), 120.0 (C-1), 110.7 (C-2), 45.3 (C-5), 24.1 (C-6), 23.6 (C-8), 20.9 (C-7).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 402.2 (100) [M(<sup>79</sup>Br) + H]<sup>+</sup>, 404.1 (98) [M(<sup>81</sup>Br) + H]<sup>+</sup>.

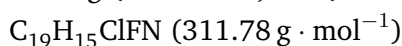
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrN + H] 402.0857, gef. 402.0848.

## 7-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (92n)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 3-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80f**, 148 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-3-chlorpropan (**90d**, 0.06 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug eine Stunde. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1).

**Ausbeute:** 114 mg (0.37 mmol, 74%) als schwach gelber, amorpher Feststoff.



**Smb.:** 92–95 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

**DC:**  $R_f = 0.23$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 100:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3061, 2976, 1593, 1525, 1480, 1221, 1157, 835, 756, 732.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.50–7.40 (m, 4H, 5-Ar-H-2,6, 7-Ar-H-3, 7-Ar-H-6), 7.25 (m, 1H, 7-Ar-H-5), 7.16 (ddd,  $J = 7.9, 7.3, 1.7$  Hz, 1H, 7-Ar-H-4), 7.08 (t<sub>app</sub>, BB' Teil eines AA'BB'-Systems,  $J_{app} = 8.8$  Hz, 2H, 5-Ar-H-3,5), 6.64 (s, 1H, H-6), 4.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, H-3), 3.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H-1), 2.57 (pseudo-quin,  $J \approx 7$  Hz, 2H, H-2).

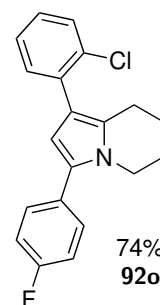
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.5 (d,  $J_{CF} = 245.1$  Hz, 5-Ar-C-4), 137.5 (C-7a), 135.4 (7-Ar-C-1), 132.3 (7-Ar-C-2), 130.9 (7-Ar-C-6), 130.2 (7-Ar-C-3), 129.7 (d,  $J_{CF} = 3.2$  Hz, 5-Ar-C-1), 127.8 (C-5), 127.5 (d,  $J_{CF} = 7.8$  Hz, 2C, 5-Ar-C-2,6), 126.9 (7-Ar-C-4), 126.7 (7-Ar-C-5), 115.7 (d,  $J_{CF} = 21.5$  Hz, 2C, 5-Ar-C-3,5), 114.3 (C-7), 111.8 (C-6), 47.0 (C-3), 28.2 (C-2), 25.5 (C-1).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 312.1 (100) [M(<sup>35</sup>Cl) + H]<sup>+</sup>, 314.1 (37) [M(<sup>37</sup>Cl) + H]<sup>+</sup>.

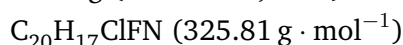
**HRMS (ESI)  $m/z$ :** ber. für [C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClFN + H] 312.0955, gef. 312.0966.

### 1-(2-Chlorphenyl)-3-(4-fluorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin (92o)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 3-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80f**, 148 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-4-chlorbutan (**90a**, 0.07 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug eine Stunde. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1).



**Ausbeute:** 122 mg (0.37 mmol, 74%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 112–113.5 °C (PE/Et<sub>2</sub>O).

**DC:**  $R_f = 0.32$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 100:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3058, 2944, 1594, 1524, 1488, 1222, 909, 839, 757, 732.

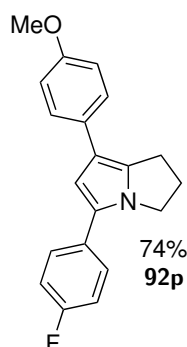
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.46–7.39 (m, 2H, 3-Ar-H-2,6), enthält 7.45 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H, 1-Ar-H-3), 7.36 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H, 1-Ar-H-6), 7.25 (*pseudo*-td,  $J_t \approx 7.5$  Hz,  $J_d = 1.5$  Hz, 1H, 1-Ar-H-5), 7.19 (*pseudo*-td,  $J_t \approx 7.5$  Hz,  $J_d = 1.8$  Hz, 1H, 1-Ar-H-4), 7.09 (*t<sub>app</sub>*, BB' Teil eines AA'BB'-Systems,  $J_{app} = 8.8$  Hz, 2H, 3-Ar-H-3,5), 6.37 (s, 1H, H-2), 3.97 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-5), 2.83 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-8), 2.00–1.95 (m, 2H, H-6), 1.87–1.81 (m, 2H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.9 (d,  $J_{CF} = 245.8$  Hz, 3-Ar-C-4), 135.7 (1-Ar-C-1), 133.5 (1-Ar-C-2), 132.1 (1-Ar-C-6), 131.2 (C-3), 130.5 (d,  $J_{CF} = 8.0$  Hz, 2C, 3-Ar-C-2,6), 129.9 (1-Ar-C-3), 129.6 (d,  $J_{CF} = 3.1$  Hz, 3-Ar-C-1), 128.4 (C-8a), 127.3 (1-Ar-C-4), 126.5 (1-Ar-C-5), 117.8 (C-1), 115.4 (d,  $J_{CF} = 21.3$  Hz, 2C, 3-Ar-C-3,5), 110.1 (C-2), 45.0 (C-5), 24.0 (C-6), 23.5 (C-8), 20.9 (C-7).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 326.1 (100) [M(<sup>35</sup>Cl) + H]<sup>+</sup>, 328.1 (37) [M(<sup>37</sup>Cl) + H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClFN + H] 326.1112, gef. 326.1119.

## 5-(4-Fluorphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrolizin (92p)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80g**, 147 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-3-chlorpropan (**90d**, 0.06 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug eine Stunde. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 10:1).

**Ausbeute:** 113 mg (0.37 mmol, 74%) als farbloser Feststoff.

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FNO (307.37 g · mol<sup>-1</sup>)

**Smb.:** 145.5–146.5 °C (CyH/EtOAc).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.28 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 10:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3061, 2954, 1601, 1505, 1290, 1245, 1178, 1157, 1034, 834.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.48–7.41 (m, 4H, 5-Ar-H-2,6, 7-Ar-H-2,6), 7.07 (t<sub>app</sub>, BB' Teil eines AA'BB'-Systems, J<sub>app</sub> = 8.7 Hz, 2H, 5-Ar-H-3,5), 6.92 (d<sub>app</sub>, BB' Teil eines AA'BB'-Systems, J<sub>app</sub> = 8.8 Hz, 2H, 7-Ar-H-3,5), 6.58 (s, 1H, H-2), 4.12 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H-3), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.10 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H-8), 2.60 (pseudo-quin, J ≈ 7 Hz, 2H, H-2).

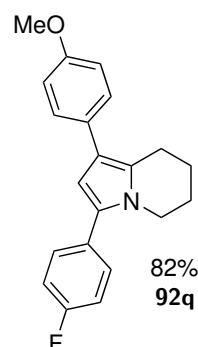
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.5 (d, J<sub>CF</sub> = 245.1 Hz, 5-Ar-C-4), 157.3 (7-Ar-C-4), 135.0 (C-7a), 129.8 (d, J<sub>CF</sub> = 3.1 Hz, 5-Ar-C-1), 129.2 (7-Ar-C-1), 128.3 (C-5), 127.5 (d, J<sub>CF</sub> = 7.8 Hz, 2C, 5-Ar-C-2,6), 126.4 (2C, 7-Ar-C-2,6), 116.0 (C-7), 115.7 (d, J<sub>CF</sub> = 21.5 Hz, 2C, 5-Ar-C-3,5), 114.2 (2C, 7-Ar-C-3,5), 108.5 (C-6), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 46.6 (C-3), 28.1 (C-2), 25.3 (C-1).

**MS (ESI):** m/z (%) = 308.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

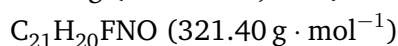
**HRMS (ESI)** m/z: ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FNO + H] 308.1451, gef. 308.1458.

### 3-(4-Fluorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin (92q)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80g**, 147 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-4-chlorbutan (**90a**, 0.07 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug eine Stunde. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 20:1).



**Ausbeute:** 131 mg (0.41 mmol, 82%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 131.5–133 °C (CyH/EtOAc).

**DC:**  $R_f = 0.36$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 20:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3071, 2937, 1573, 1503, 1244, 1178, 1158, 1033, 835, 728.

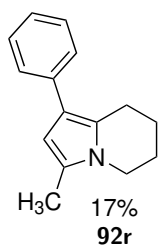
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.42–7.36 (m, 4H, 1-Ar-H-2,6, 3-Ar-H-2,6), 7.09 (t<sub>app</sub>, BB' Teil eines AA'BB'-Systems,  $J_{app} = 8.8$  Hz, 2H, 3-Ar-H-3,5), 6.93 (d<sub>app</sub>, BB' Teil eines AA'BB'-Systems,  $J_{app} = 8.9$  Hz, 2H, 1-Ar-H-3,5), 6.34 (s, 1H, H-2), 3.94 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-5), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.01 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-8), 1.99–1.92 (m, 2H, H-6), 1.90–1.84 (m, 2H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 162.0 (d,  $J_{CF} = 246.4$  Hz, 3-Ar-C-4), 157.4 (1-Ar-C-4), 131.9 (C-3), 130.6 (d,  $J_{CF} = 8.0$  Hz, 2C, 3-Ar-C-2,6), 129.7 (d,  $J_{CF} = 3.1$  Hz, 3-Ar-C-1), 129.5 (1-Ar-C-1), 128.5 (2C, 1-Ar-C-2,6), 126.5 (C-8a), 119.9 (C-1), 115.4 (d,  $J_{CF} = 21.3$  Hz, 2C, 3-Ar-C-3,5), 114.0 (2C, 1-Ar-C-3,5), 108.0 (C-2), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 45.1 (C-5), 24.1 (C-8), 23.8 (C-6), 21.2 (C-7).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 322.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

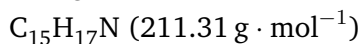
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FNO + H] 322.1607, gef. 322.1602.

### 3-Methyl-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin (92r)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift C unter Verwendung von 5-Methyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril (**80h**, 95 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv.), 1-Brom-4-chlorbutan (**90a**, 0.07 mL, 0.60 mmol, 1.2 equiv.), LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv. für die Alkylierung, dann 1.20 mmol, 2.4 equiv. für die Anellierung). Die Reaktionszeit der Anellierung betrug zwei Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1).

**Ausbeute:** 19 mg (0.090 mmol, 17%) als farbloses Öl.



**DC:**  $R_f = 0.38$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 100:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3053, 2931, 1565, 1523, 1423, 1368, 1168, 1069, 760, 698.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.34–7.28 (m, 4H, Ph-H-2,6, Ph-H-3,5), 7.09–7.06 (m, 1H, Ph-H-4), 6.00 (s, 1H, H-2), 3.76 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, H-5), 2.82 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, H-8), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.93–1.89 (m, 2H, H-6), 1.74–1.70 (m, 2H, H-7).

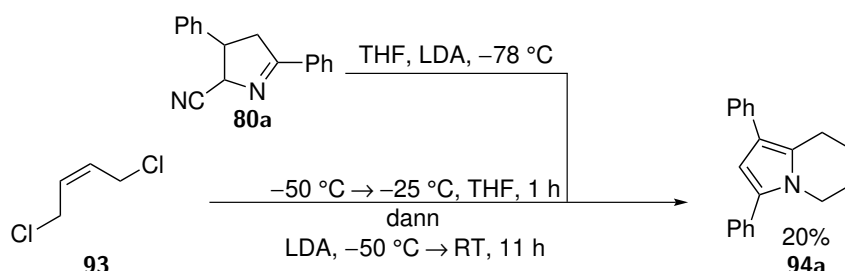
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 137.1 (Ph-C-1), 128.3 (2C, Ph-C-3,5), 126.4 (C-3), 126.2 (2C, Ph-C-2,6), 124.4 (C-8a), 124.0 (Ph-C-4), 117.3 (C-1), 104.8 (C-2), 42.4 (C-5), 23.9 (C-8), 22.8 (C-6), 20.5 (C-7), 11.6 (CH<sub>3</sub>).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 212.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI)**  $m/z$ : ber. für [C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N + H] 212.1439, gef. 212.1443.

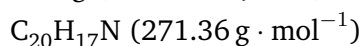
### 6.3.3 Synthesen zur Herstellung des Diphenylindolizins

#### 1,3-Diphenyl-5,8-dihydroindolizin (94a)



3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril (**80a**, 126 mg, 0.51 mmol, 1.0 equiv.) wurde unter Argonatmosphäre in trockenem THF (10 mL) gelöst und auf  $-78\text{ °C}$  gekühlt. Die Lösung wurde tropfenweise mit LDA (0.60 mmol, 1.2 equiv.) versetzt, für fünf Minuten gerührt und anschließend *via* Transferkanüle in eine Lösung aus (*Z*)-1,4-Dichlorbut-2-en (**93**, 0.06 mL, 0.57 mmol, 1.1 equiv.) in trockenem THF (10 mL) bei  $-50\text{ °C}$  gegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde über eine Stunde auf  $-25\text{ °C}$  erwärmt, woraufhin ein vollständiger Umsatz des Cyanopyrrolins **80a** mittels LC-MS beobachtet werden konnte. Es wurde erneut auf  $-50\text{ °C}$  gekühlt, LDA (1.00 mmol, 2 equiv.) zugegeben, das Kältebad entfernt und die Lösung bei Raumtemperatur weitere elf Stunden gerührt. Es wurde durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) gequenchet, mit EtOAc (20 mL) versetzt, die organische Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$ , dann ges.  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  (je 20 mL) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen mit EtOAc ( $2 \times 20\text{ mL}$ ) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , PE/Et $_2\text{O}$  100:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 28 mg (0.10 mmol, 20%) als schwach gelbes Öl.



**DC:**  $R_f = 0.57$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 20:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3050, 2954, 1602, 1492, 1451, 1376, 1177, 1073, 759, 698.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.54–7.52 (m, 2H, 3-Ph-H-2,6), 7.50–7.47 (m, 2H, 1-Ph-H-2,6), 7.45–7.41 (m, 2H, 3-Ph-H-3,5), 7.38–7.34 (m, 2H, 1-Ph-H-3,5), 7.33–7.29 (m, 1H, 3-Ph-H-4), 7.19–7.14 (m, 1H, 1-Ph-H-4), 6.52 (s, 1H, H-2), 6.07–6.01 (m, 1H, H-7), 5.98–5.92 (m, 1H, H-6), 4.59–4.56 (m, 2H, H-5), 3.63–3.59 (m, 2H, H-8).

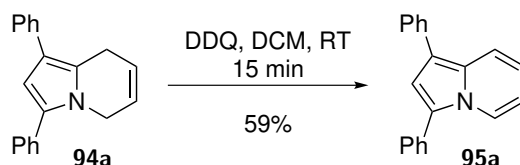
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 136.4 (1-Ph-C-1), 132.8 (3-Ph-C-1), 132.2 (C-3), 128.5 (4C, 1-Ph-C-3,5, 3-Ph-C-3,5), 128.2 (2C, 3-Ph-C-2,6),

126.6 (3C, 1-C-2,6, 3-Ph-C-4), 124.8 (1-Ph-C-4), 123.9 (C-8a), 122.1 (C-7), 121.4 (C-6), 119.0 (C-1), 108.0 (C-2), 44.0 (C-5), 24.6 (C-8).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 272.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

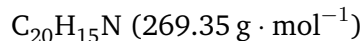
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N + H] 272.1439, gef. 272.1441.

### 1,3-Diphenylindolizin (95a)



Eine Lösung von 1,3-Diphenyl-5,8-dihydroindolizin (**94a**, 12 mg, 0.044 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (3 mL) wurde tropfenweise mit DDQ (20 mg, 0.088 mmol, 2.0 equiv.) in DCM (2 mL) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 150:1).

**Ausbeute:** 7 mg (0.026 mmol, 59%) als schwach gelbes Öl.



**DC:**  $R_f = 0.37$  (SiO<sub>2</sub>, PE/Et<sub>2</sub>O 100:1).

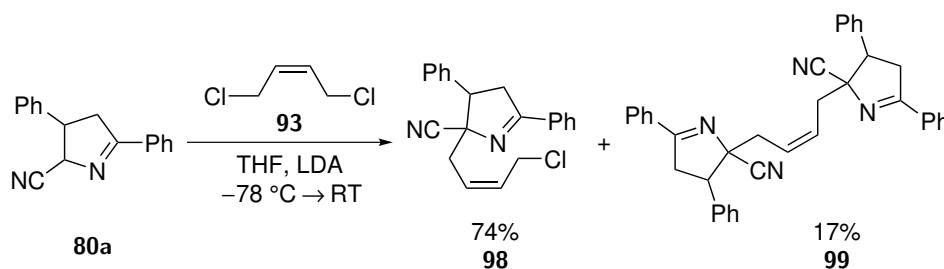
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.40 (dt,  $J = 7.2, 1.1$  Hz, 1H), 7.78 (dt,  $J = 9.1, 1.3$  Hz, 1H), 7.65–7.60 (m, 4H), 7.57–7.52 (m, 2H), 7.47–7.38 (m, 3H), 7.27–7.22 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.88 (ddd,  $J = 9.1, 6.5, 1.1$  Hz, 1H), 6.68 (ddd,  $J = 7.2, 6.5, 1.3$  Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 135.6, 131.4, 129.6, 129.2 (2C), 128.9 (2C), 127.9 (2C), 127.4, 127.0 (2C), 125.4, 125.3, 122.9, 119.0, 118.1, 114.3, 113.8, 111.7.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[357]</sup>



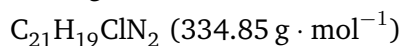
**2-[(2Z)-4-Chlorbut-2-en-1-yl]-3,5-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (98)**



3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**80a**, 130 mg, 0.53 mmol, 1.0 equiv.) wurde in trockenem THF (40 mL) unter Argonatmosphäre gelöst. Es wurde auf  $-78\text{ °C}$  gekühlt und tropfenweise mit LDA (1.6 M, 0.35 mL, 0,56 mmol, 1.1 equiv.) versetzt. Nach ca. fünf Minuten Rühren wurde (Z)-1,4-Dichlorbut-2-en (**93**, 0.16 mL, 1.51 mmol, 3.0 equiv.) zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde erneut auf  $-78\text{ °C}$  gekühlt, tropfenweise mit LDA (1.6 M, 0.35 mL, 0,56 mmol, 1.1 equiv.) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Da kein signifikanter Umsatz per LC-MS festgestellt werden konnte, wurde erneut mit LDA (1.6 M, 1.0 mL, 1,6 mmol, 3.0 equiv.) versetzt und über Nacht gerührt, wonach vollständiger Umsatz des Cyanopyrrolins **226** beobachtet wurde. Die Reaktion wurde durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) gequenchet, mit EtOAc (10 mL) versetzt, gut durchmischt und die organische Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$ , dann ges.  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  (je 10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit EtOAc ( $2 \times 10\text{ mL}$ ) extrahiert, die kombinierten organischen Extrakte über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 10:1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt. Neben dem gewünschten Produkt **98** wurde 2,2'-(2Z)-But-2-en-1,4-diylbis(3,5-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril) (**99**) als Nebenprodukt isoliert.

2-[(2Z)-4-Chlorbut-2-en-1-yl]-3,5-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (98)

**Ausbeute:** 130 mg (0.39 mmol, 74%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 100–101 °C (CyH/EtOAc).

**DC:**  $R_f = 0.25$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 10:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3032, 2240, 1609, 1575, 1497, 1449, 1345, 1027, 762, 693.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.96–7.93 (m, 2H, 5-Ph-H-2,6), 7.58–7.54 (m, 1H, 5-Ph-H-4), 7.52–7.47 (m, 2H, 5-Ph-H-3,5), 7.44–7.39 (m, 2H, 3-Ph-H-3,5), 7.38–7.33 (m, 3H, 3-Ph-H-2,6, 3-Ph-H-4), 5.97 (dtt,  $J = 10.8, 7.8, 1.4\text{ Hz}$ , 1H, H-3'),

5.85 (dt,  $J = 10.8, 7.5, 1.0$  Hz, 1H, H-2'), 4.19 (ddd,  $J = 11.8, 7.8, 1.0$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-4'), 4.13 (ddd,  $J = 11.8, 7.8, 1.0$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-4'), 3.64–3.54 (m, 2H, H-3, H<sub>a</sub>-4), 3.52–3.42 (m, 1H, H<sub>b</sub>-4), 2.91 (ddd,  $J = 14.5, 7.5, 1.4$  Hz, 1H, H<sub>a</sub>-1'), 2.85 (ddd,  $J = 14.5, 7.5, 1.4$  Hz, 1H, H<sub>b</sub>-1').

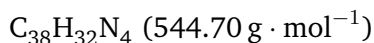
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 176.8 (C-5), 138.0 (3-Ph-C-1), 132.7 (5-Ph-C-1), 132.1 (5-Ph-C-4), 130.2 (C-3'), 129.0 (3-Ph-C-3,5), 128.8 (5-Ph-C-3,5), 128.3 (3C, 3-Ph-C-4, 5-Ph-C-2,6), 128.2 (3-Ph-C-2,6), 127.2 (C-2'), 118.7 (CN), 79.1 (C-2), 51.5 (C-3), 42.9 (C-4), 39.1 (C-4'), 36.7 (C-1').

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 335.1 (100) [M(<sup>35</sup>Cl) + H]<sup>+</sup>, 337.1 (36) [M(<sup>37</sup>Cl) + H]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub> + H] 335.1315, gef. 355.1322.

2,2'-(2Z)-But-2-en-1,4-diylbis(3,5-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril) (99)

**Ausbeute:** 25 mg (0.046 mmol, 17%) als gelbliches Öl.



**DC:**  $R_f = 0.17$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.94–7.88 (m, 4H, 5',5''-Ph-H-2,6), 7.56–7.42 (m, 6H, 5',5''-Ph-H-3,5, 5',5''-Ph-H-4), 7.40–7.27 (m, 10H, 3',3''-Ph-H-2,6, 3',3''-Ph-H-3,5, 3',3''-Ph-H-4), 5.98–5.91 (m, 2H, H-2,3), 3.65–3.50 (m, 4H, H-3,3', H<sub>a</sub>-4,4'), 3.46–3.38 (m, 2H, H<sub>b</sub>-4,4'), 2.94–2.80 (m, 4H, H-1,4).

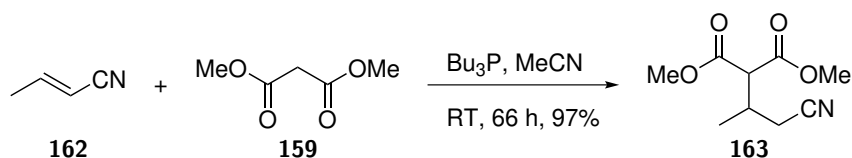
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 176.6 (2C, C-5',5''), 138.4 (2C, 3',3''-Ph-C-1), 132.9 (2C, 5',5''-Ph-C-1), 132.1 (2C, 5',5''-Ph-C-4), 129.0 (4C, 3',3''-Ph-C-3,5), 128.9 (4C, 5',5''-Ph-C-3,5), 128.4 (4C, 5',5''-Ph-C-2,6), 128.2 (6C, 3',3''-Ph-C-2,6, 3,3'-Ph-C-4), 127.4 (2C, C-2,3), 119.0 (2C, 2 × CN), 79.4 (2C, C-2',2''), 51.7 (2C, C-3',3''), 43.0 (2C, C-4',4''), 37.6 (2C, C-1,4).

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 545.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 273.2 (30) [M + 2H]<sup>2+</sup>, 567.3 (9) [M + Na]<sup>+</sup>.

## 6.4 Vorschriften zu Kapitel 4

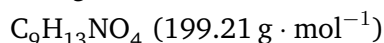
### 6.4.1 Synthesen zur versuchten Kaskadenreaktion

#### 2-(1-Cyanopropan-2-yl)malonsäuredimethylester (163)



Nach einer Vorschrift von Gimbert *et al.* [280] wurde Malonsäuredimethylester (159, 6.77 g, 51.2 mmol, 1.0 equiv.) unter Argonatmosphäre in trockenem MeCN (17.5 mL) vorgelegt und nacheinander Crotonsäurenitril (162, 21 mL, 258 mmol, 5.0 equiv.) und Tributylphosphin (1.3 mL, 5.20 mmol, 0.1 equiv.) zugegeben. Es wurde 66 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel und restliches Crotonsäurenitril unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 5:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 9.87 g (49.5 mmol, 97%) als farbloses Öl.



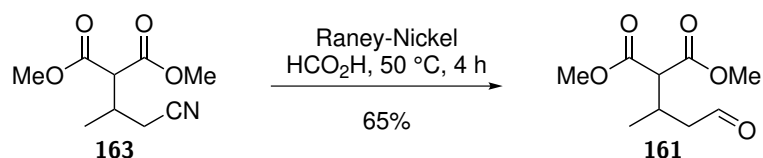
**DC:**  $R_f = 0.18$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 5:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.77 (s, 6H), 3.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.70–2.50 (m, 3H), 1.19 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 168.3 (2C), 118.0, 55.4, 52.9 (2C), 30.5, 22.3, 17.6.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [280]

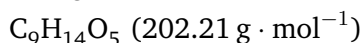
#### 2-(4-Oxobutan-2-yl)malonsäuredimethylester (161)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Moss *et al.* [281] wurde Raney-Nickel (50 gew.-% in  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.3 g) in Ameisensäure (98%, 15 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert und tropfenweise mit 2-(1-Cyanopropan-2-yl)malonsäuredimethylester (163, 0.53 g,

2.66 mmol, 1.0 equiv.) versetzt. Die Mischung wurde auf 50 °C erhitzt und ca. vier Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Im Anschluss wurde die Mischung über Kieselgur filtriert und das Filtrat mit H<sub>2</sub>O und DCM (je 50 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 × 20 mL) extrahiert, hiernach durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3(aq)</sub> schwach basisch gestellt und mit weiterem DCM (2 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges. NaHCO<sub>3(aq)</sub> (20 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der so erhaltene Aldehyd wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

**Ausbeute:** 0.35 g (1.73 mmol, 65%) als farbloses Öl.



**DC:**  $R_f = 0.14$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 6:1).

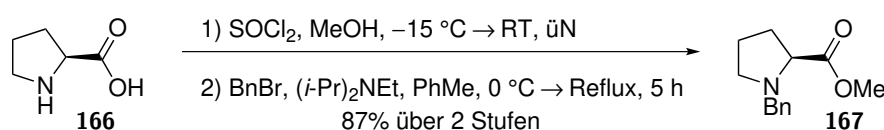
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.71 (dd,  $J = 2.0, 1.1$  Hz, 1H, CHO), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, O'C'H<sub>3</sub>), 3.39 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-2), 2.90–2.76 (m, 1H, H-2'), 2.67 (ddd,  $J = 17.5, 4.5, 1.1$ , 1H, H<sub>a</sub>-3'), 2.41 (ddd,  $J = 17.5, 8.3, 2.0$ , 1H, H<sub>b</sub>-3'), 1.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, H-1').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 200.9 (C-4'), 168.9, 168.8 (2C, 2 × CO<sub>2</sub>Me), 56.1 (C-2), 52.6 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 48.1 (C-3'), 28.0 (C-2'), 18.1 (C-1').

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 225.0 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 171.1 (82) [M – OMe]<sup>+</sup>, 203.1 (80) [M + H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[358]</sup>

### N-Benzyl-L-prolinmethylester (167)

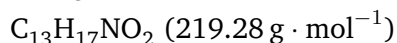


In Anlehnung an eine Vorschrift von Palomo *et al.*<sup>[283]</sup> wurde L-Prolin (**166**, 5.00 g, 43.4 mmol, 1 equiv.) in Methanol (85 mL) gelöst und im Eis-Kochsalz-Bad auf –15 °C gekühlt. Thionylchlorid (4.6 mL, 63.5 mmol, 1.5 equiv.) wurde tropfenweise über ca. eine Stunde zugegeben, die Lösung langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und unter vermindertem Druck eingengt.

Das daraus resultierende gelbe Öl wurde in einem 100 mL Zweihalskolben unter Argonatmosphäre in trockenem Toluol (45 mL) gelöst. Zur Lösung wurden Diisopropylethylamin (22 mL, 133 mmol, 3.1 equiv.) und tropfenweise Benzylbromid (5.8 mL, 48.5 mmol, 1.1 equiv.) zugegeben und anschließend zunächst fünf Stunden unter Rückfluss, dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Morgen wurde mit

ges.  $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  (35 mL) versetzt, zehn Minuten gerührt und die wässrige Phase mit EtOAc ( $2 \times 40$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 20%iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{aq})$ , dann ges.  $\text{NaCl}(\text{aq})$  (je 30 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Reinigung erfolgte durch fraktionierende Destillation.

**Ausbeute:** 8.26 g (37.7 mmol, 87% über zwei Stufen) als gelbliches Öl.



**Sdb.:** 99–101 °C (8.0–8.5 mbar), Lit.:<sup>[359]</sup> 100–102 °C (2 mmHg).

**DC:**  $R_f = 0.39$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 3:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2951, 2798, 1748, 1733, 1495, 1454, 1198, 1171, 747, 700.

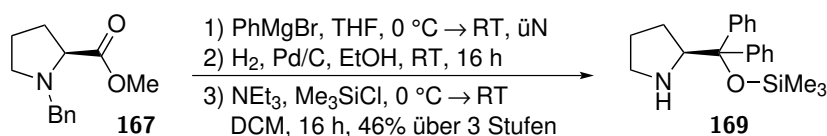
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.37–7.15 (m, 5H, Ph-H), 3.88 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H, Ph- $\text{CH}_{2-a}$ ), 3.64 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H, Ph- $\text{CH}_{2-b}$ ), 3.25 (dd,  $J = 8.8, 6.2$  Hz, 1H, H-2), 3.08–3.02 (m, 1H, H-5<sub>a</sub>), 2.39 (pseudo-q,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-5<sub>b</sub>), 2.24–2.07 (m, 1H, H-3<sub>a</sub>), 2.06–1.71 (m, 3H, H-3<sub>b</sub>, H-4).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 174.7 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 138.4 (Ph-C-1), 129.4 (2C, Ph-C-2,6), 128.3 (2C, Ph-C-3,5), 127.2 (Ph-C-4), 65.4 (C-2), 58.9 (Ph- $\text{CH}_2$ ), 53.4 (C-5), 51.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 29.5 (C-3), 23.1 (C-4).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 220.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[360]</sup>

### (2S)-2-{Diphenyl[(trimethylsilyl)oxy]methyl}pyrrolidin (169)



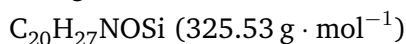
In Anlehnung an eine Vorschrift von Palomo *et al.*<sup>[283]</sup> wurde Magnesium (2.77 g, 114 mmol, 3.0 equiv.) unter Argonatmosphäre in einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler vorgelegt und Brombenzol (0.5 mL, 4.75 mmol, 0.1 equiv.) in trockenem THF (7 mL) zugegeben. Die Reaktion wurde durch Zugabe von etwas Iod gestartet und das restliche Brombenzol (11.5 mL, 109 mmol, 2.9 equiv.) in trockenem THF (60 mL) so zugegeben, dass die Mischung schwach siedete. Nach beendeter Zugabe wurde eine weitere Stunde unter Rückfluss erhitzt und im Anschluss auf 0 °C gekühlt. *N*-Benzyl-L-prolinmethylester (**167**, 8.25 g, 37.6 mmol, 1.0 equiv.) wurde in trockenem THF (70 mL) gelöst, tropfenweise zu der gekühlten Grignard-Verbindung gegeben und

nach beendeter Zugabe über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde dann mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  (50 mL) versetzt, 30 Minuten gerührt und die wässrige Phase anschließend mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der erhaltene gelbe Feststoff wurde in  $\text{EtOH}$  (430 mL) und konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5.5 mL) gelöst, Palladium auf Aktivkohle (20%, 2.5 g) zugegeben und die Lösung durch drei *freeze-pump-thaw*-Zyklen entgast und jeweils mit Wasserstoff geflutet. Die Mischung wurde dann unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht (ca. 16 h) gerührt, über Kieselgur mit  $\text{EtOAc}$  als Eluent filtriert und anschließend unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in 2 M  $\text{HCl}$  (ca. 30 mL) gelöst, mit 2 M  $\text{NaOH}$  auf pH 14 gestellt und mit  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das hierbei erhaltene Öl (5.00 g, 19.7 mmol) wurde ohne weitere Reinigung in trockenem  $\text{DCM}$  (40 mL) gelöst und mit  $\text{NEt}_3$  (5.6 mL, 39.8 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, Chlortrimethylsilan (3.3 mL, 25.8 mmol) tropfenweise zugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 50$  mL) und ges.  $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$  (50 mL) gewaschen und die wässrigen Phasen mit  $\text{DCM}$  ( $2 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  50:1  $\rightarrow$  40:1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt.

**Ausbeute:** 5.61 g (17.2 mmol, 46% über drei Stufen) als gelbliches Öl.



**DC:**  $R_f = 0.48$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  10:1).

$[\alpha]_D^{24} = -39.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), Lit.:  $[\alpha]_D^{33} = -52.4$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2954, 1492, 1446, 1249, 1071, 1023, 879, 837, 754, 701.

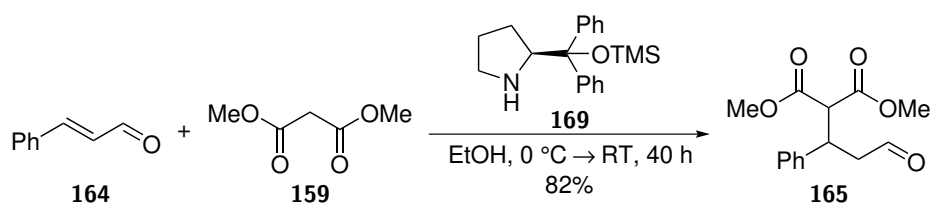
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.51–7.48 (m, 2H, Ph-H-2,6), 7.41–7.37 (m, 2H, Ph-H-2,6), 7.34–7.21 (m, 6H,  $2 \times$  Ph-H-3,5,  $2 \times$  Ph-H-4), 4.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-2), 2.93–2.79 (m, 2H, H-5), 1.72 (s, br, 1H, NH), 1.67–1.54 (m, 3H, H-3, H-4<sub>a</sub>), 1.47–1.37 (m, 1H, H-4<sub>b</sub>),  $-0.06$  (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 147.0, 145.9 (2C,  $2 \times$  Ph-C-1), 128.5 (2C, Ph-C-2,6), 127.7 (6C, Ph-C-2,6,  $2 \times$  Ph-C-3,5), 127.0, 126.8, (2C,  $2 \times$  Ph-C-4), 83.3 ( $\text{Ph}_2\text{CO}$ ), 65.5 (C-2), 47.3 (C-5), 27.6 (C-3), 25.2 (C-4), 2.3 (3C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 326.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 236.2 (95)  $[\text{M} - \text{OSiMe}_3]^+$ .

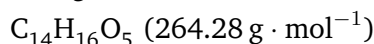
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[361]</sup>

## 2-(3-Oxo-1-phenylprop-1-yl)malonsäuredimethylester (165)



Nach einer Vorschrift von Fang *et al.* [282] wurde (2S)-2-{Diphenyl[(trimethylsilyl)oxy]-methyl}pyrrolidin (**169**, 1.25 g, 3.84 mmol, 0.1 equiv.) in EtOH (100 mL) bei 0 °C vorgelegt und Zimtaldehyd (**164**, 5.6 mL, 42.4 mmol, 1.1 equiv.) sowie Malonsäuredimethylester (**159**, 4.98 g, 37.7 mmol, 1.0 equiv.) zugegeben. Die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 40 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in EtOAc (150 mL) aufgenommen und mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  (3 × 50 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) sowie ges.  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  (50 mL) gewaschen. Die kombinierten wässrigen Waschlösungen wurden mit DCM (2 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, unter vermindertem Druck von Lösungsmitteln und restlichem Zimtaldehyd befreit und der Rückstand aus PE/EtOAc 10:1 kristallisiert.

**Ausbeute:** 8.15 g (30.8 mmol, 82%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 63–65 °C (PE/EtOAc) nach vorherigem Sintern ab 44 °C, Lit.: 42–43 °C.

**DC:**  $R_f = 0.32$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 3:1).

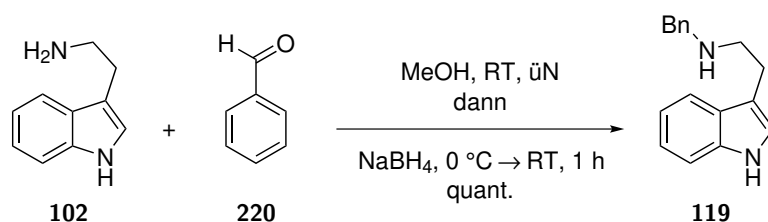
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2955, 1726, 1497, 1435, 1318, 1252, 1154, 1015, 769, 703.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.60 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H, CHO), 7.32–7.21 (m, 5H, Ph-H), 4.02 (ddd,  $J = 9.8, 8.5, 5.8$  Hz, 1H, H-1'), 3.75 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-2), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.50 (s, 3H,  $\text{O}'\text{C}'\text{H}_3$ ), 2.94–2.90 (m, 2H, H-2').

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 200.1 (C-3'), 168.5, 168.0 (2C, 2 ×  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 139.8 (Ph-C-1), 128.9 (2C, Ph-C-3,5), 128.1 (2C, Ph-C-2,6), 127.7 (Ph-C-4), 57.4 (C-2), 52.9, 52.6 (2C, 2 ×  $\text{OCH}_3$ ), 47.3 (C-2'), 39.6 (C-1').

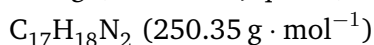
Mit Ausnahme des Schmelzpunkts stimmen die erhaltenen analytischen Daten mit denen aus der Literatur überein. [285]

## N-Benzyltryptamin (119)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Huang *et al.* [362] wurde Tryptamin (**102**, 0.67 g, 4.18 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (15 mL) gelöst, Benzaldehyd (**220**, 0.50 g, 4.71 mmol, 1.1 equiv.) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde auf  $0\text{ °C}$  gekühlt, Natriumborhydrid (0.11 g, 2.91 mmol, 2.8 equiv.) zugegeben und langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Nach etwa einer Stunde wurde die Lösung durch Zugabe von halbkonzentrierter HCl (10 mL) gequenchet, mit EtOAc ( $2 \times 20\text{ mL}$ ) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit 2 M HCl ( $2 \times 10\text{ mL}$ ) gewaschen. Die kombinierten wässrigen Phasen wurden durch Zugabe von 1 M NaOH basisch gestellt, mit DCM ( $4 \times 20\text{ mL}$ ) extrahiert und die Extrakte über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , PE/EtOAc 1:1, 2%  $\text{NEt}_3$ ) gereinigt.

**Ausbeute:** 1.05 g (4.19 mmol, quant.) als schwach gelbes Öl.



**DC:**  $R_f = 0.16$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 1:1 +  $\text{NEt}_3$ ).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3415, 2918, 1455, 1355, 1229, 1106, 1010, 740, 699.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.05 (s, br, 1H, H-1), 7.62 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H, H-4), 7.40 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1H, H-7), 7.30–7.21 (m, 5H, Ph-H), 7.20 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.2\text{ Hz}$ , 1H, H-6) 7.12 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.2\text{ Hz}$ , 1H, H-5) 7.02 (d,  $J = 2.3\text{ Hz}$ , 1H, H-2), 3.82 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ ) 3.04–2.98 (m, 4H, NH- $\text{CH}_2$ , (3-Ind)- $\text{CH}_2$ ), 1.77 (s, br, 1H, NHBn).

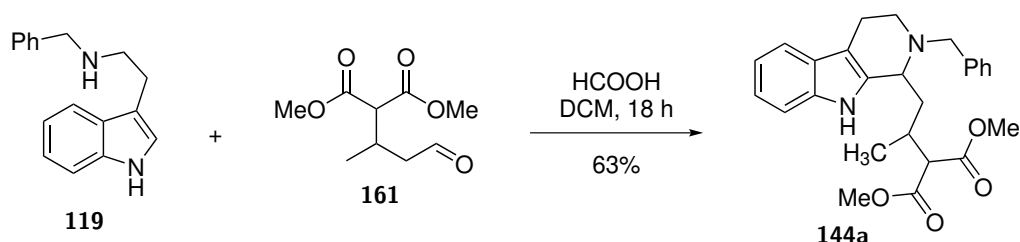
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 140.5 (Ph-C-1), 136.5 (C-7a), 128.5 (2C, Ph-C-3,5), 128.2 (2C, Ph-C-2,6), 127.6 (C-3a), 127.0 (Ph-C-4), 122.1 (C-6), 122.0 (C-2), 119.4 (C-5), 119.1 (C-4), 114.2 (C-3), 111.2 (C-7), 54.1 (Ph- $\text{CH}_2$ ), 49.5 (NH- $\text{CH}_2$ ), 25.9 ((3-Ind)- $\text{CH}_2$ ).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 251.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [362]

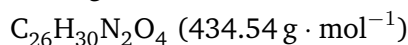


**[1-(2-Benzyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*- $\beta$ -carbolin-1-yl)propan-2-yl]malonsäurediethylester (144a)**



In Anlehnung an eine Vorschrift von Edwankar *et al.* [260] wurde in drei verschiedenen Gefäßen *N*-Benzyltryptamin (**119**, je 157 mg, 0.63 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (5 mL) gelöst und 2-(4-Oxobutan-2-yl)malonsäuredimethylester (**161**, je 127 mg, 0.63 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (1 mL) zugegeben. Die Lösungen wurden bei verschiedenen Temperaturen (0 °C, 20 °C, 40 °C) für 30 Minuten gerührt, mit Ameisensäure (je 0.24 mL, 6.36 mmol, 10 equiv.) versetzt und anschließend bei der angegebenen Temperatur gerührt. Da die drei Reaktionen das gleiche Produktspektrum per DC und LC-MS aufwiesen, wurden die Ansätze vereinigt, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 8:1 → 5:1) gereinigt. Das Produkt wurde als Mischung zweier Diastereomere im Verhältnis A:B = 1.3:1 erhalten.<sup>12</sup>

**Ausbeute:** 515 mg (1.19 mmol, 63% bez. auf drei Ansätze) als brauner Feststoff.



**Smb.:** 95–97 °C (CyH/EtOAc).

**DC:**  $R_f = 0.28$  (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 5:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3405, 2925, 1704, 1554, 1457, 1339, 1209, 1159, 1094, 727.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.09 (s, 1H, H<sub>A</sub>-9''), 7.91 (s, 1H, H<sub>B</sub>-9''), 7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H<sub>A,B</sub>-5''), 7.37–7.24 (m, 12H, Ph<sub>A,B</sub>-H, H<sub>A,B</sub>-8''), 7.19–7.08 (m, 4H, H<sub>A,B</sub>-6''), H<sub>A,B</sub>-7''), 3.73–3.68 (m, 18H, 2 × OCH<sub>3-A,B</sub>, CH<sub>2-A,B</sub>-Ph, H<sub>A,B</sub>-1''), 3.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sub>B</sub>-2), 3.31–3.19 (m, 2H, 1 × H-3''), 3.16 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H, H<sub>A</sub>-2), 3.05–2.86 (m, 4H, 1 × H-3'', 1 × H-4''), 2.72–2.51 (m, 4H, H<sub>A,B</sub>-2', 1 × H-4''), 2.02–1.49 (m, 4H, H<sub>A,B</sub>-1'), 1.04 (d,  $J = 6.9$ , 3H, H<sub>A</sub>-1'), 0.79 (d,  $J = 6.8$ , 3H, H<sub>B</sub>-1').

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 169.7–169.5 (4C, 2 × C<sub>A,B</sub>O<sub>2</sub>Me), 139.8 (2C, Ph-C<sub>A,B</sub>-1), 136.1, 135.9 (2C, C<sub>A,B</sub>-8a''), 135.2, 135.0 (2C, C<sub>A,B</sub>-9a''), 129.3 (4C, Ph-C<sub>A,B</sub>-2,6), 128.4 (4C, Ph-C<sub>A,B</sub>-3,5), 127.5, 127.4 (2C, C<sub>A,B</sub>-4b''), 127.2, 127.1 (2C, Ph-C<sub>A,B</sub>-4), 121.6, (2C, C<sub>A,B</sub>-7''), 119.5, 119.4 (2C, C<sub>A,B</sub>-6''), 118.2

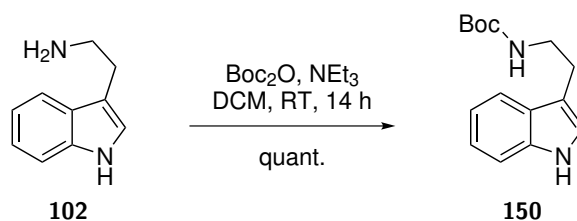
<sup>12</sup>Durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie ermittelt.

(2C, C<sub>A,B</sub>-5''), 111.0, 110.9 (2C, C<sub>A,B</sub>-8''), 107.8, 107.6 (2C, C<sub>A,B</sub>-4a''), 57.5 (C<sub>B</sub>-2), 57.4, 57.2 (2C, C<sub>A,B</sub>H<sub>2</sub>-Ph), 55.2 (C<sub>A</sub>-2), 54.6 (1 × OCH<sub>3</sub>), 53.7, 52.5 (2C, C<sub>A,B</sub>-1''), 52.4 (3C, 3 × OCH<sub>3</sub>), 44.8, 43.9 (2C, C<sub>A,B</sub>-3''), 39.6, 39.3 (2C, C<sub>A,B</sub>-1'), 31.1, 30.5 (2C, C<sub>A,B</sub>-2'), 18.2 (C<sub>A</sub>-3'), 17.5, 17.3 (2C, C<sub>A,B</sub>-4''), 17.2 (C<sub>B</sub>-3').

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 435.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

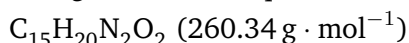
## 6.4.2 Synthesen zur Route über die 2-substituierten Tryptamine

### *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)tryptamin (**150**)



Nach einer Vorschrift von Zheng *et al.* [363] wurde Tryptamin (**102**, 2.00 g, 12.5 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (20 mL) suspendiert und Triethylamin (1.75 mL, 12.6 mmol, 1.0 equiv.) zugegeben. Die Mischung wurde mit Di-*tert*-butyldicarbonat (2.67 g, 12.2 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (10 mL) versetzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde über Kieselgel mit DCM als Eluent filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die so erhaltene Verbindung konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

**Ausbeute:** 3.19 g (12.3 mmol, quant.) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 93–94 °C (DCM), Lit.: 97 °C.

**DC:**  $R_f = 0.29$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3412, 3323, 2977, 1689, 1510, 1457, 1366, 1249, 1166, 739.

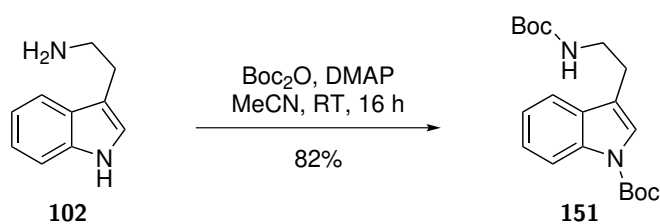
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 8.15 (s, br, 1H, H-1), 7.61 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-4), 7.37 (d-*pseudo-t*,  $J_d = 8.2$ ,  $J_t \approx 1.0$  Hz, 1H, H-7), 7.21 (ddd,  $J = 8.2$ , 7.0, 1.3 Hz, 1H, H-6), 7.13 (ddd,  $J = 7.9$ , 7.0, 1.1 Hz, 1H, H-5), 7.02 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-2), 4.63 (s, br, 1H, Boc-NH), 3.47 (*pseudo-q*,  $J \approx 6.5$  Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.96 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, (3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 156.1 (Boc-C=O), 136.5 (C-7a), 127.5 (C-3a), 122.2 (2C, C-2, C-6), 119.5 (C-5), 118.9 (C-4), 113.2 (C-3), 111.3 (C-7), 79.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 41.0 ( $\text{NH-CH}_2$ ), 28.6 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ((3-Ind)- $\text{CH}_2$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 283.2 (100)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 161.1 (41)  $[\text{M} - \text{Boc} + 2\text{H}]^+$ , 205.1 (32)  $[\text{M} - t\text{-Bu} + 2\text{H}]^+$ , 144.2 (32)  $[\text{M} - \text{NH}(\text{Boc})]^+$ .

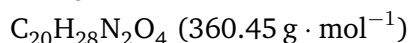
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[364]</sup>

### *N,N'*-(Di-*tert*-Butyloxycarbonyl)tryptamin (**151**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Jacquemard *et al.*<sup>[365]</sup> wurde Tryptamin (**102**, 2.40 g, 15.0 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (60 mL) gelöst, DMAP (0.19 g, 1.56 mmol, 0.1 equiv.) und Di-*tert*-butyldicarbonat (7.0 mL, 30.1 mmol, 2.0 equiv.) zugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) versetzt, 30 Minuten gerührt, mit DCM ( $4 \times 50$  mL) extrahiert und die organischen Extrakte über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit Petrolether/EtOAc 10:1 (ca. 20 mL) gewaschen. Die so erhaltene Verbindung konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

**Ausbeute:** 4.43 g (12.3 mmol, 82%) als hellbrauner Schaum.



**DC:**  $R_f = 0.44$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 6:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3356, 2977, 1729, 1712, 1514, 1454, 1367, 1253, 1159, 747.

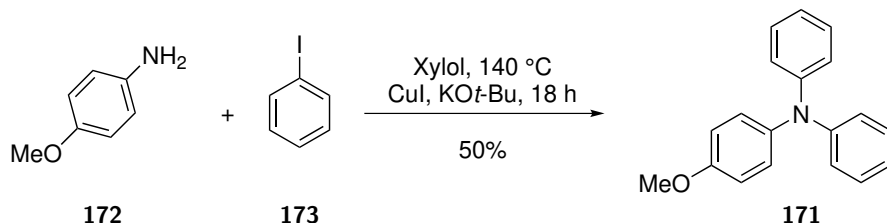
$^1\text{H-NMR}$ , **COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.13 (d, br,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-7), 7.54 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-4), 7.41 (s, br, 1H, H-2), 7.32 (ddd,  $J = 8.3, 7.2, 1.4$  Hz, 1H, H-6), 7.27–7.21 (m, 1H, H-5), 4.63 (s, br, 1H, Boc-NH), 3.47 (pseudo-q,  $J \approx 6.5$  Hz, 2H,  $\text{NH-CH}_2$ ), 2.96 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H, (3-Ind)- $\text{CH}_2$ ), 1.67 (s, 9H,  $1 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.45 (s, 9H,  $1 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 156.0 (NH-Boc-C=O), 149.9 (1-Boc-C=O), 135.7 (C-7a), 130.6 (C-3a), 124.6 (C-6), 123.3 (C-2), 122.6 (C-5), 119.1 (C-4), 117.9 (C-3), 115.4 (C-7), 83.7, 79.4 (2C,  $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 40.4 ( $\text{NH-CH}_2$ ), 28.6, 28.4 (6C,  $2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.7 ((3-Ind)- $\text{CH}_2$ ).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 383.2 (100)  $[M + Na]^+$ .

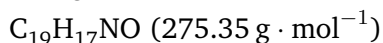
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[365]</sup>

### *p*-Methoxy-*N,N*-diphenylanilin (171)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Kelkar *et al.*<sup>[284]</sup> wurden frisch aus H<sub>2</sub>O umkristallisiertes *p*-Anisidin (172, 2.00 g, 16.2 mmol, 1 equiv.), Kupfer(I)-iodid (61 mg, 0.32 mmol, 0.02 equiv.) sowie Kalium-*tert*-butanolat (5.48 g, 48.8 mmol, 3.0 equiv.) unter Argonatmosphäre in trockenem und entgastem Xylol (80 mL) vorgelegt und Iodbenzol (173, 5.5 mL, 49 mmol, 3.0 equiv.) zugegeben. Die Mischung wurde 18 Stunden unter Rückfluss gekocht und anschließend vom Feststoff abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie über eine kurze Säule (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 50:1) gereinigt. Hierbei fiel neben sauberem Produkt (0.63 g) noch verunreinigtes (2.12 g) an, welches aus EtOH umkristallisiert und mit der ersten Fraktion vereinigt wurde.

**Ausbeute:** 2.24 g (8.14 mmol, 50%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** = 101–102 °C (EtOH), Lit.: 101–102 °C.

**DC:**  $R_f$  = 0.35 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 50:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2917, 1587, 1506, 1491, 1462, 1241, 1034, 829, 752, 695.

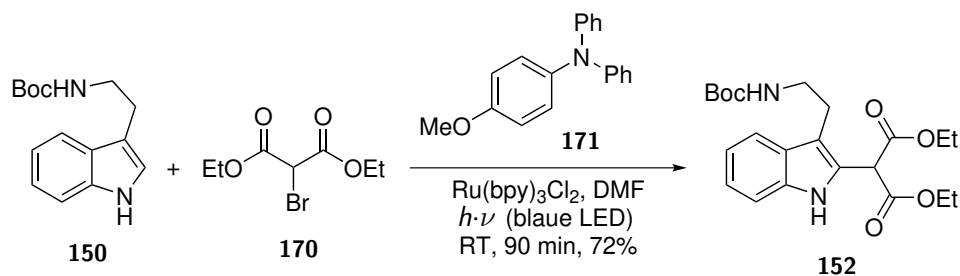
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.26–7.19 (m, 4H, 2 × Ph-H-3,5), 7.12–7.03 (m, 6H, H-2,6, 2 × Ph-H-2,6), 6.98–6.93 (m, 2H, 2 × Ph-H-4), 6.88–6.83 (m, 2H, H-3,5), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 156.3 (C-4), 148.3 (2C, 2 × Ph-C-1), 140.9 (C-1), 129.2 (4C, 2 × Ph-C-3,5), 127.4 (2C, C-2,6), 123.0 (4C, 2 × Ph-C-2,6), 121.9 (2C, 2 × Ph-C-4), 114.9 (2C, C-3,5), 55.6 (OCH<sub>3</sub>).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 276.1 (100)  $[M + H]^+$ .

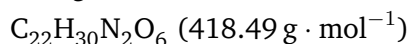
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[366]</sup>

**(3-{2-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino]ethyl}-1*H*-indol-2-yl)malonsäurediethylester (152)**



Nach einer Vorschrift von Furst *et al.* [275] wurden *N*-Boc-tryptamin (**150**, 0.26 g, 1.00 mmol, 1.0 equiv.), Brommalonsäurediethylester (**170**, 0.34 mL, 2.00 mmol, 2.0 equiv.), *p*-Methoxy-*N,N*-diphenylanilin (**171**, 0.55 g, 2.00 mmol, 2.0 equiv.) und Tris-(2,2'-bipyridyl)-ruthenium(II)-chlorid Hexahydrat (**227**, 7.8 mg, 0.01 mmol, 1 mol-%) in trockenem DMF (10 mL) gelöst und durch drei *freeze-pump-thaw*-Zyklen entgast. Die Lösung wurde anschließend 150 Minuten unter Argonatmosphäre mit blauem Licht (HP-LED-blau, vgl. Abbildung 6.1) bestrahlt, nach beendeter Reaktion mit  $\text{H}_2\text{O}$  und EtOAc (je 30 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit weiterem EtOAc (3  $\times$  20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$ , dann ges.  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  (je 30 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 5:1).

**Ausbeute:** 0.30 g (0.72 mmol, 72%) als schwach oranges Wachs.



**DC:**  $R_f = 0.33$  ( $\text{SiO}_2$ , Cy/EtOAc 3:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3406, 2979, 1732, 1585, 1506, 1488, 1241, 1168, 1033, 752.

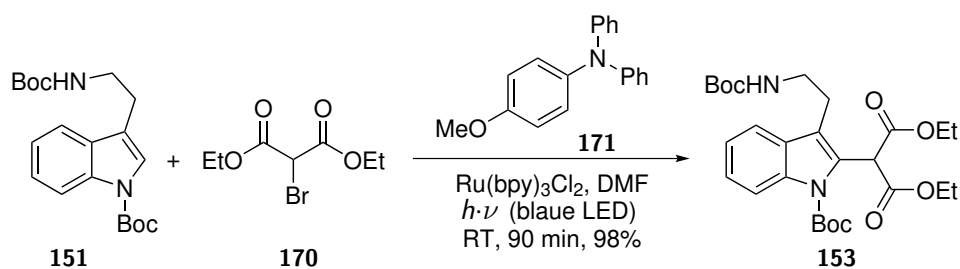
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.91 (s, 1H, H-1'), 7.58 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-4'), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7'), 7.21 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 7.11 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 4.95 (s, 1H, H-2), 4.73 (s, br, 1H, Boc-NH), 4.33–4.16 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.42 (*pseudo-q*,  $J \approx 6.5$  Hz, 2H, NH- $\text{CH}_2$ ), 2.96 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, (3-Ind)- $\text{CH}_2$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 167.5 (2C,  $2 \times \text{CO}_2\text{Et}$ ), 156.1 (Boc-C=O), 136.2 (C-7a'), 127.6 (C-3a'), 125.8 (C-2'), 122.8 (C-6'), 119.7 (C-5'), 119.1 (C-4'), 112.5 (C-3'), 111.4 (C-7'), 79.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 62.6 (2C,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 49.3 (C-2), 41.2 (NH- $\text{CH}_2$ ), 28.6 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.8 ((3-Ind)- $\text{CH}_2$ ), 14.2 (2C,  $2 \times \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 441.3 (100)  $[M + Na]^+$ , 319.3 (67)  $[M - Boc + 2H]^+$ , 363.3 (23)  $[M - t-Bu + 2H]^+$ .

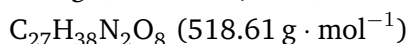
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[275]</sup>

**[1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-3-{2-[(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]ethyl}-1*H*-indol-2-yl]malonsäurediethylester (153)**



Nach einer Vorschrift von Furst *et al.*<sup>[275]</sup> wurden *N,N'*-(Di-*tert*-Butyloxycarbonyl)-tryptamin (**151**, 0.48 g, 1.33 mmol, 1.0 equiv.), Brommalonsäurediethylester (**170**, 0.45 mL, 2.64 mmol, 2.0 equiv.), *p*-Methoxy-*N,N*-diphenylanilin (**171**, 0.73 g, 2.65 mmol, 2.0 equiv.) und Tris-(2,2'-bipyridyl)-ruthenium(II)-chlorid Hexahydrat (**227**, 9.9 mg, 0.013 mmol, 1 mol-%) in trockenem DMF (15 mL) gelöst und durch drei *freeze-pump-thaw*-Zyklen entgast. Die Lösung wurde anschließend 90 Minuten unter Argonatmosphäre mit blauem Licht (HP-LED-blau, vgl. Abbildung 6.1) bestrahlt, nach beendeter Reaktion mit  $H_2O$  und EtOAc (je 50 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit weiterem EtOAc ( $3 \times 50$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit  $H_2O$ , dann ges.  $NaCl_{(aq)}$  (je 30 mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie ( $SiO_2$ , CyH/EtOAc 8:1 + 1%  $NEt_3$ ).

**Ausbeute:** 0.68 g (1.31 mmol, 98%) als schwach gelber Schaum.



**DC:**  $R_f = 0.24$  ( $SiO_2$ , Cy/EtOAc 6:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3406, 2979, 1722, 1456, 1366, 1231, 1158, 1130, 1036, 843, 703.

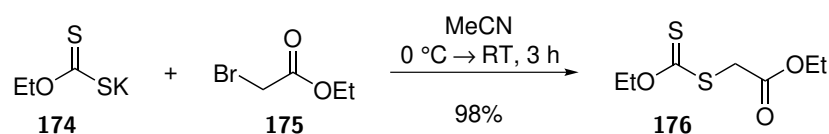
**$^1H$ -NMR, COSY** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.02 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H-7'), 7.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-4'), 7.33 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 7.26 (*pseudo-t*,  $J \approx 7.5$  Hz, 1H, H-5'), 5.20 (s, 1H, H-2), 4.88 (s, br, 1H, Boc-NH), 4.31–4.15 (m, 4H,  $2 \times OCH_2CH_3$ ), 3.40 (*pseudo-q*,  $J \approx 6.5$  Hz, 2H, NH- $CH_2$ ), 2.88 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, (3-Ind)- $CH_2$ ), 1.66 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.43 (s, 9H,  $C'(CH_3)_3$ ), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $2 \times OCH_2CH_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 166.6 (2C,  $2 \times \text{CO}_2\text{Et}$ ), 156.1 (NH–Boc–C=O), 150.6 (1–Boc–C=O), 135.7 (C-7a'), 129.3 (C-3a'), 129.1 (C-2'), 124.9 (C-6'), 122.8 (C-5'), 119.6 (C-3'), 119.0 (C-4'), 116.0 (C-7'), 84.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.4 (C'(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 61.9 (2C,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 50.1 (C-2), 40.3 (NH–CH<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C'(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.8 ((3-Ind)–CH<sub>2</sub>), 14.2 (2C,  $2 \times \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 363.3 (100)  $[\text{M} - \text{Boc}, t\text{-Bu} + 3\text{H}]^+$ , 541.2 (65)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 419.2 (64)  $[\text{M} - \text{Boc} + 2\text{H}]^+$ .

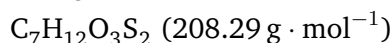
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[275]</sup>

### 2-(Ethoxythiocarbonylthio)essigsäureethylester (176)



Nach einer Vorschrift von Reyes-Gutiérrez *et al.*<sup>[367]</sup> wurde Bromessigsäureethylester (**175**, 1.63 g, 9.76 mmol, 1.0 equiv.) unter Argonatmosphäre in trockenem MeCN (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Kaliummethylxanthogenat (**174**, 1.88 g, 11.7 mmol, 1.2 equiv.) wurde portionsweise zugegeben, das Kältebad entfernt und die farblose Suspension für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in EtOAc (50 mL) aufgenommen und mit H<sub>2</sub>O (2 × 20 mL), dann ges. NaCl<sub>(aq)</sub> (20 mL) gewaschen. Die kombinierten wässrigen Waschlösungen wurden mit DCM (2 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck von Lösungsmitteln befreit. Die so erhaltene Verbindung konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

**Ausbeute:** 1.99 g (9.55 mmol, 98%) als schwach grüne Flüssigkeit.



**DC:**  $R_f = 0.66$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1).

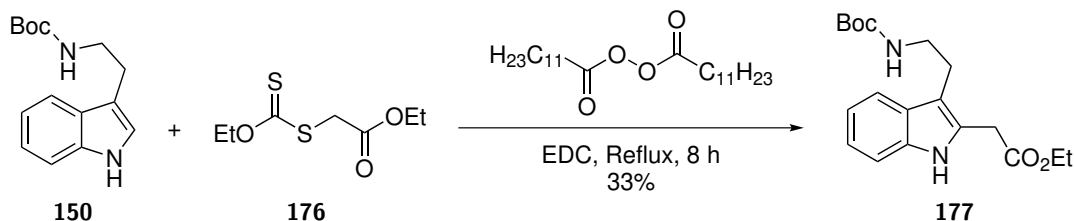
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2983, 1739, 1445, 1366, 1297, 1228, 1152, 1112, 1050.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.64 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 163.1 (100)  $[\text{M} - \text{OEt}]^+$ , 209.0 (79)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 231.0 (30)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

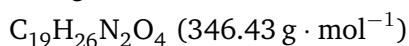
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[367]</sup>

**(3-{2-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino]ethyl}-1*H*-indol-2-yl)essigsäureethylester (177)**



Nach einer Vorschrift von Reyes-Gutiérrez *et al.* [367] wurden *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-tryptamin (**150**, 0.52 g, 2.00 mmol, 1.0 equiv.) und 2-(Ethoxythiocarbonylthio)essigsäureethylester (**176**, 0.75 g, 3.60 mmol, 1.8 equiv.) in trockenem und entgastem EDC (20 mL) gelöst und unter Rückfluss erhitzt. Dilauroylperoxid (1.44 g, 3.61 mmol, 1.8 equiv.) wurde ebenfalls in trockenem und entgastem EDC (10 mL) gelöst und über einen Zeitraum von ca. acht Stunden zugegeben. Anschließend wurde auf Raumtemperatur gekühlt und über Nacht weiter gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch zweimalige Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 6:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 0.23 g (0.664 mmol, 33%) als braunes Öl.



**DC:**  $R_f = 0.23$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 6:1).

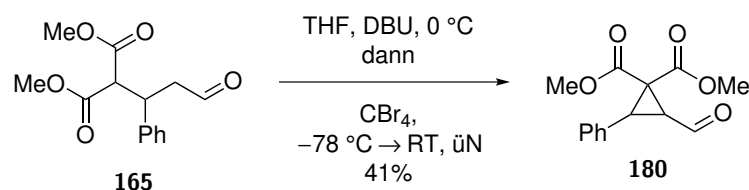
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.60 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.33 (dt,  $J = 8.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.17 (ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.10 (ddd,  $J = 8.0, 7.1, 1.1$  Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.40–3.36 (m, 2H), 2.92 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 247.2 (100) [M – Boc + 2H]<sup>+</sup>, 369.2 (95) [M + Na]<sup>+</sup>, 230.3 (62) [M – BocNH]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [367]

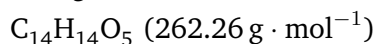


## [2-Formyl-3-phenylcyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (180)



2-(3-Oxo-1-phenylprop-1-yl)malonsäuredimethylester (**165**, 0.20 g, 0.76 mmol, 1.0 equiv.) wurde unter Argonatmosphäre in trockenem THF (12 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit DBU (0.12 mL, 0.80 mmol, 1.0 equiv.) versetzt und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde auf –78 °C gekühlt, mit Tetrabrommethan (0.27 g, 0.81 mmol, 1.1 equiv.) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt (ca. 18 Stunden). Es wurde mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  (25 mL) versetzt, die wässrige Phase mit DCM (3 × 25 mL) extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 8:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 80 mg (0.31 mmol, 41%) als farbloses Öl.



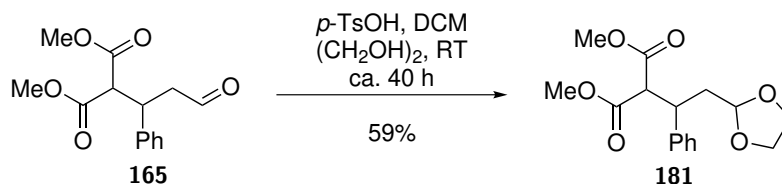
**DC:**  $R_f = 0.45$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.52 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, CHO), 7.36–7.28 (m, 3H, Ph-H-3,5, Ph-H-4), 7.27–7.23 (m, 2H, Ph-H-2,6), 3.77–3.72 (m, 1H, H-3), enthält 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.44 (dd,  $J = 7.6, 3.7$  Hz, H-2) 3.41 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$ , **HSQC**, **HMBC** (75.5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 197.3 (CHO), 166.0, 165.0 (2C, 2 ×  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 132.6 (Ph-C-1), 128.4 (4C, Ph-C-2,6, Ph-C-3,5), 127.8 (Ph-C-4), 53.2, 52.9 (2C, 2 ×  $\text{OCH}_3$ ), 44.4 (C-1), 37.4 (C-2), 35.1 (C-3).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. <sup>[286]</sup>

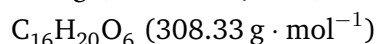
## [2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-1-phenyleth-1-yl]malonsäuredimethylester (181)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Zandvoort *et al.* <sup>[368]</sup> wurde 2-(3-Oxo-1-phenylprop-1-yl)malonsäuredimethylester (**165**, 0.20 g, 0.76 mmol, 1.0 equiv.) zusammen mit Ethylenglykol (0.17 mL, 3.04 mmol, 4.0 equiv.) und *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (14 mg,

0.074 mmol, 0.1 equiv.) in trockenem DCM (10 mL) mit 4 Å Molsieb über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten morgen wurde zusätzliches *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (14 mg, 0.074 mmol, 0.1 equiv.) zugegeben und die Mischung weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde ges. NaHCO<sub>3(aq)</sub> (10 mL) zugegeben, für eine Stunde gerührt und die wässrige Phase anschließend mit DCM (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit H<sub>2</sub>O (10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 10:1 + 1% NEt<sub>3</sub>).

**Ausbeute:** 0.14 g (0.45 mmol, 59%) als schwach gelbes Öl.



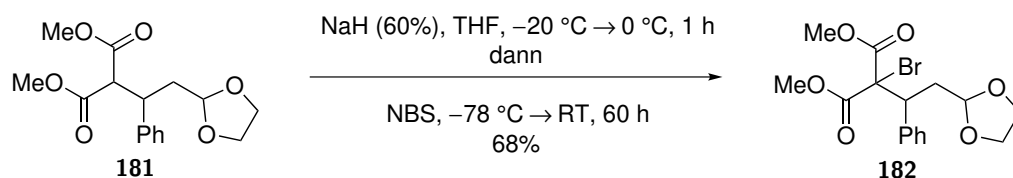
**DC:**  $R_f = 0.31$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2887, 1756, 1736, 1435, 1253, 1142, 1010, 951, 703.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.32–7.18 (m, 5H), 4.51 (dd,  $J = 7.4, 2.9$  Hz, 1H), 3.95–3.86 (m, 2H), 3.78–3.62 (m, 4H), enthält 3.76 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.12 (ddd,  $J = 13.4, 10.4, 2.9$ , 1H), 1.94 (ddd,  $J = 13.4, 7.4, 3.6$ , 1H).

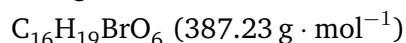
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[369]</sup>

### [2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-1-phenyleth-1-yl]brommalonsäuredimethylester (**182**)



Natriumhydrid (60%, 55 mg, 1.38 mmol, 1.2 equiv.) wurde unter Argonatmosphäre in trockenem THF (5 mL) suspendiert und bei  $-20$  °C tropfenweise mit 2-[(1,3-dioxolan-2-yl)-1-phenyleth-1-yl]malonsäuredimethylester (**181**, 0.35 g, 1.14 mmol, 1.0 equiv.) in trockenem THF (5 mL) versetzt. Es wurde langsam auf  $0$  °C erwärmt und bei dieser Temperatur eine Stunde gerührt. Anschließend wurde auf  $-78$  °C gekühlt und NBS (0.30 g, 1.69 mmol, 1.5 equiv.) in trockenem THF (5 mL) zugegeben. Die Lösung wurde ca. 60 Stunden unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt, anschließend über Kieselgur mit EtOAc als Eluent filtriert, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 12:1 + 1% NEt<sub>3</sub>) gereinigt.

**Ausbeute:** 0.30 g (0.77 mmol, 68%) als schwach gelbes Wachs.



DC:  $R_f = 0.25$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 8:1).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2887, 1743, 1434, 1237, 1211, 1140, 1007, 883, 729, 702.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.36–7.25 (m, 5H, Ph-H), 4.55 (dd,  $J = 7.8, 2.7$  Hz, 1H, CHO<sub>2</sub>), 3.98–3.84 (m, 3H, H-1', (OCH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.79–3.68 (m, 2H, (OCH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>), 3.55 (s, 3H, O'C'H<sub>3</sub>), 2.44 (ddd,  $J = 13.7, 11.2, 2.7$ , 1H, H<sub>a</sub>-2'), 2.31 (ddd,  $J = 13.7, 7.8, 2.8$ , 1H, H<sub>b</sub>-2').

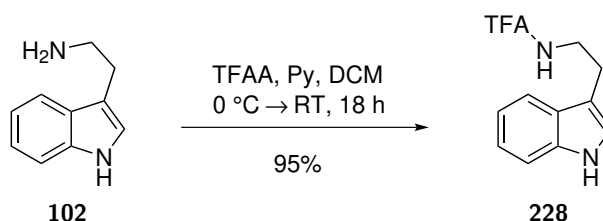
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 167.1, 166.1 (2C, 2 × CO<sub>2</sub>Me), 137.2 (Ph-C-1), 129.4 (2C, Ph-C-2,6), 128.3 (2C, Ph-C-3,5), 128.2 (Ph-C-4), 102.8 (CHO<sub>2</sub>), 68.4 (C-2), 64.9, 64.7 (2C, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 53.9, 53.7 (2C, 2 × OCH<sub>3</sub>), 47.5 (C-1'), 37.8 (C-2').

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 411.0 (100) [M(<sup>81</sup>Br), + Na]<sup>+</sup>, 409.3 (93) [M(<sup>79</sup>Br), + Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[369]</sup>

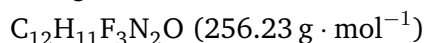
### 6.4.3 Synthesen zur Route über das Tetrahydrospiro[indol-3,3'-pyrrol]

#### N-Trifluoracetyltryptamin (228)



Nach einer Vorschrift von White *et al.*<sup>[288]</sup> wurde Tryptamin (**102**, 2.00 g, 12.5 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (85 mL) suspendiert und Pyridin (8.5 mL) zugegeben. Es wurde auf 0 °C gekühlt, mit Trifluoressigsäureanhydrid (1.9 mL, 13.4 mmol, 1.1 equiv.) versetzt und unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Die Lösung wurde mit DCM (ca. 100 mL) verdünnt, mit ges. NaHCO<sub>3(aq)</sub>, ges. NH<sub>4</sub>Cl<sub>(aq)</sub> und schließlich H<sub>2</sub>O (je 50 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1 → 3:1).

**Ausbeute:** 3.06 g (11.9 mmol, 95%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 100.5–101.5 °C (CyH/EtOAc). Lit.:<sup>[370]</sup> 102–103 °C.

**DC:**  $R_f = 0.40$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3401, 2923, 1702, 1554, 1458, 1339, 1208, 1153, 743.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.17 (s, br, 1H, H-1), 7.60 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-4), 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7), 7.28–7.22 (m, 1H, H-6), 7.17 (*pseudo-t*,  $J \approx 7.5$  Hz, 1H, H-5), 7.04 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-2), 6.46 (s, br, 1H, TFA–NH), 3.69 (*pseudo-q*,  $J \approx 6.5$  Hz, 2H, NH–CH<sub>2</sub>), 3.06 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, (3-Ind)–CH<sub>2</sub>).

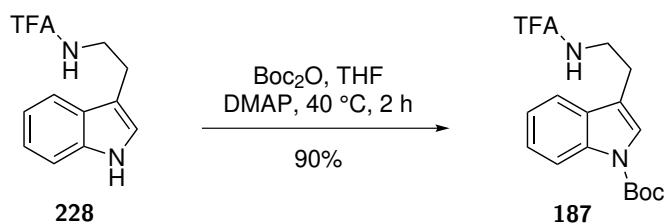
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 157.3 (q,  $J_{CF} = 36.8$  Hz, COCF<sub>3</sub>), 136.6 (C-7a), 127.0 (C-3a), 122.6 (C-6), 122.4 (C-2), 119.9 (C-5), 118.6 (C-4), 115.9 (q,  $J_{CF} = 287.8$  Hz, CF<sub>3</sub>), 111.8 (C-3), 111.6 (C-7), 40.2 (NH–CH<sub>2</sub>), 24.8 ((3-Ind)–CH<sub>2</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (282.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = –77.15.

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 257.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 279.0 (22) [M + Na]<sup>+</sup>.

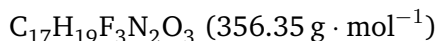
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[288]</sup>

### 1-*tert*-Butyloxycarbonyl-*N*-trifluoracetyltryptamin (187)<sup>13</sup>



Nach einer Vorschrift von White *et al.*<sup>[288]</sup> wurde *N*-Trifluoracetyltryptamin (**228**, 2.50 g, 9.76 mmol, 1.0 equiv.) in trockenem THF (100 mL) gelöst und Di-*tert*-butyldicarbonat (2.24 mL, 10.5 mmol, 1.1 equiv.) sowie DMAP (60 mg, 0.49 mmol, 5 mol-%) zugegeben. Die Mischung wurde zwei Stunden bei 40 °C gerührt, anschließend mit H<sub>2</sub>O (40 mL) versetzt und mit DCM (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 3.13 g (8.78 mmol, 90%) als gelblicher Feststoff.



<sup>13</sup>Durchgeführt von [REDACTED].

**Smb.:** 92–93 °C (CyH/EtOAc).

**DC:**  $R_f = 0.37$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3316, 2981, 1705, 1556, 1453, 1371, 1255, 1153, 1091, 746.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.15 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.44 (s,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.35 (ddd,  $J = 8.4, 7.2, 1.4$  Hz, 1H), 7.29–7.24 (m, 1H), 6.36 (s, br, 1H), 3.70 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.06 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.67 (s, 9H).

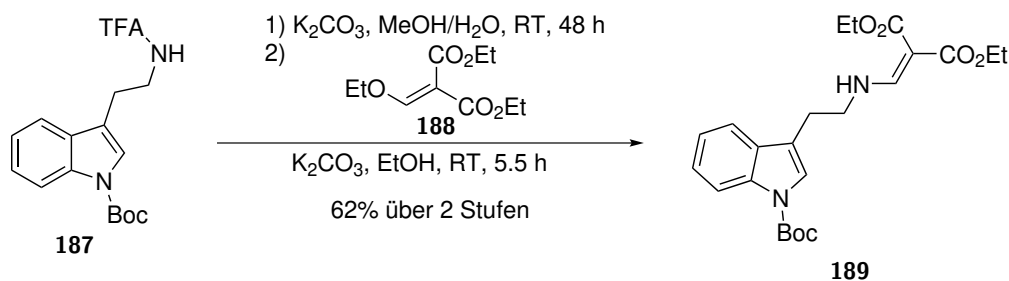
**<sup>13</sup>C-NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 157.5 (q,  $J_{CF} = 36.9$  Hz), 149.5, 135.6, 129.9, 124.8, 123.4, 122.7, 118.6, 116.3, 115.7 (q,  $J_{CF} = 287.8$  Hz), 115.5, 83.8, 39.6, 28.2 (3C), 24.5.

**<sup>19</sup>F-NMR** (282.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = -77.11.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 374.5 (100) [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 379.2 (39) [M + Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [288]

**({2-[1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethylamino}methyliden)malonsäure-diethylester (189)<sup>14</sup>**

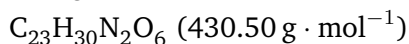


Nach einer Vorschrift von White *et al.* [288] wurde 1-*tert*-Butyloxycarbonyl-*N*-trifluoracetyltryptamin (**187**, 2.50 g, 7.02 mmol, 1.0 equiv.) in einem MeOH/H<sub>2</sub>O-Gemisch (70:30, 70 mL) unter leichter Wärmezufuhr gelöst und Kaliumcarbonat (3.42 g, 24.7 mmol, 3.5 equiv.) zugegeben. Die Mischung wurde ca. 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit H<sub>2</sub>O (ca. 50 mL) versetzt und mit DCM (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein hellgelbes Öl (1.58 g) erhalten wurde. Dieses wurde mit Ethoxymethylenmalonsäurediethylester (**188**, 1.49 g, 6.88 mmol,

<sup>14</sup>Durchgeführt von [REDACTED].

1.0 equiv.) in EtOH (6 mL) gelöst und Kaliumcarbonat (1.09 g, 7.88 mmol, 1.3 equiv.) zugegeben. Die Suspension wurde 5.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit H<sub>2</sub>O (100 mL) versetzt und mit DCM (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cy/EtOAc 4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 1.88 g (4.37 mmol, 62% über zwei Stufen) als hellgelbes Öl.



**DC:**  $R_f = 0.21$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2979, 1729, 1654, 1607, 1453, 1376, 1255, 1154, 1084, 744.

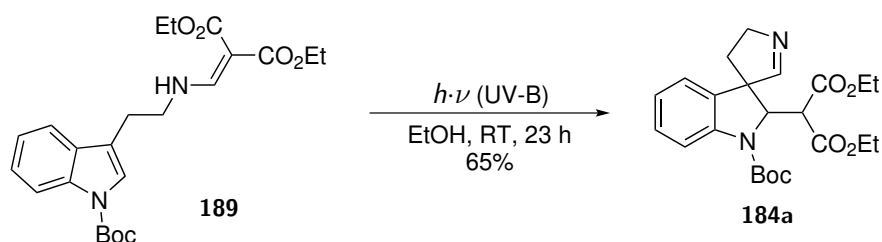
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.36–9.18 (m, 1H, NH), 8.15 (d, br,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ind-H-7), 7.91 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, (C-2)=CH), 7.48 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ind-H-4), 7.41 (s, 1H, Ind-H-2), 7.33 (ddd,  $J = 8.4, 7.2, 1.4$  Hz, 1H, Ind-H-6), 7.25 (*pseudo*-t,  $J \approx 7.5$  Hz, 1H, Ind-H-5), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, C'O<sub>2</sub>C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>), 3.64 (*pseudo*-q,  $J \approx 7.0$  Hz, 2H, NH–CH<sub>2</sub>), 2.99 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H, (3-Ind)–CH<sub>2</sub>), 1.66 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, C'O<sub>2</sub>C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 169.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 166.0 (C'O<sub>2</sub>C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>), 160.0 ((C-2)=CH), 149.5 (Boc-C=O), 135.6 (Ind-C-7a), 129.9 (Ind-C-3a), 124.7 (Ind-C-6), 123.6 (Ind-C-2), 122.6 (Ind-C-5), 118.5 (Ind-C-4), 116.1 (Ind-C-3), 115.5 (Ind-C-7), 89.8 (C-2), 83.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 59.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59.6 (C'O<sub>2</sub>C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>), 49.3 (NH–CH<sub>2</sub>), 28.2 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.8 ((3-Ind)–CH<sub>2</sub>), 14.4 (2C, 2 × CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 431.5 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 453.3 (66) [M + Na]<sup>+</sup>.

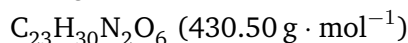
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[288]</sup>

[1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1,2,4',5'-tetrahydrospiro[indol-3,3'-pyrrol]-2-yl]malonsäurediethylester (**184a**)<sup>15</sup>



In Anlehnung an eine Vorschrift von White *et al.* [288] wurde eine Lösung aus ({2-[1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1*H*-indol-3-yl]ethylamino}methyliden)malonsäurediethylester (**189**, 0.20 g, 0.46 mmol) in entgastem EtOH (10 mL) in einem 10-mL-Quarz-glasrohr gelöst und unter Stickstoffatmosphäre und starkem Rühren mit UV-B-Strahlung (Rayonet-Reaktor, vgl. Abschnitt 6.1) 23 Stunden bestrahlt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Cy/EtOAc 2:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 0.13 g (4.37 mmol, 65%) als hellgelbes Öl.



**DC:**  $R_f = 0.32$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2980, 2931, 1732, 1698, 1482, 1382, 1255, 1166, 1034, 737.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.67 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H, Py-H-2), 7.49 (s, br, 1H, Ind-H-7), 7.24 (*pseudo*-t,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, Ind-H-6), 7.00 (*pseudo*-t,  $J \approx 7.5$  Hz, 1H, Ind-H-5), 6.82 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ind-H-4), 4.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ind-H-2), 4.21 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-2), 4.13–3.80 (m, 6H, Py-H-5, 2 × CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.27 (ddd,  $J = 12.9, 7.6, 5.5$  Hz, 1H, Py-H<sub>a</sub>-4), 1.86 (ddd,  $J = 12.9, 8.0, 6.2$  Hz, 1H, Py-H<sub>b</sub>-4), 1.52 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.01 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, C'O<sub>2</sub>C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>).

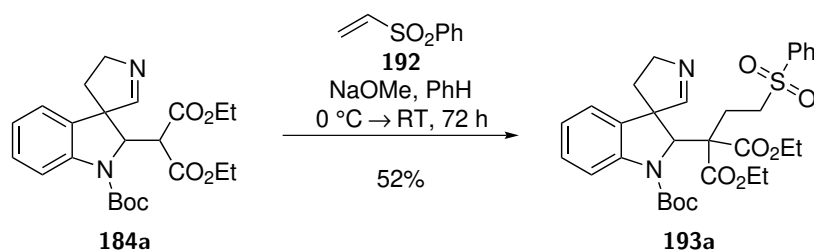
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.8, 166.4 (2C, 2 × CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 165.3 (Py-C-2), 151.0 (Boc-C=O), 140.2 (Ind-C-7a), 134.8 (Ind-C-3a), 128.4 (Ind-C-6), 123.4 (Ind-C-5), 122.8 (Ind-C-4), 115.1 (Ind-C-7), 81.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.9 (Ind-C-2), 63.7 (Ind-C-3), 61.4, 61.1 (2C, 2 × CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59.7 (Py-C-5), 52.0 (C-2), 41.5 (Py-C-4), 27.8 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.6 (2C, 2 × CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 431.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [288]

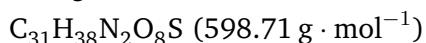
<sup>15</sup>Durchgeführt von [REDACTED].

[1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1,2,4',5'-tetrahydrospiro[indol-3,3'-pyrrol]-2-yl][2-(phenylsulfonyl)ethyl]malonsäurediethylester (**193a**)<sup>16</sup>



1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1,2,4',5'-tetrahydrospiro[indol-3,3'-pyrrol]-2-yl]malonsäurediethylester (**184b**, 0.10 g, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) wurde zusammen mit Natriummethanolat (12.4 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) in trockenem Benzol (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Phenylvinylsulfon (**192**, 38.7 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) wurde ebenfalls in trockenem Benzol (0.6 mL) gelöst und tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 72 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 71 mg (0.12 mmol, 52%) als farbloses Öl.



**DC:**  $R_f = 0.15$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2921, 2854, 1740, 1463, 1376, 1253, 1127, 1100, 838, 779.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, TOCSY** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ph-H-2,6), 7.75 (s, br, 1H, Py-H-2), 7.64 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ph-H-4), 7.53 (*pseudo-t*,  $J \approx 7.5$  Hz, 2H, Ph-H-3,5), 7.34 (s, br, 1H, Ind-H-7), 7.20 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, Ind-H-6), 6.99 (*pseudo-t*,  $J \approx 7.5$  Hz, 1H, Ind-H-5), 6.75 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ind-H-4), 5.03 (s, 1H, Ind-H-2), 4.20 (dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2-a</sub>CH<sub>3</sub>), 4.05 (dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2-b</sub>CH<sub>3</sub>), 3.97–3.88 (m, 2H, Py-H-5), 3.70 (s, br, 1H, C'O<sub>2</sub>C'H<sub>2-a</sub>C'H<sub>3</sub>), 3.37–3.08 (m, br, 3H, Et-H-2, C'O<sub>2</sub>C'H<sub>2-b</sub>C'H<sub>3</sub>), 2.33–2.18 (m, br, 3H, Et-H-1, Py-H<sub>a</sub>-4), 1.92 (ddd,  $J = 13.1, 7.4, 6.0$  Hz, 1H, Py-H<sub>b</sub>-4), 1.54 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.99 (t, br,  $J = 7.3$  Hz, 3H, C'O<sub>2</sub>C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 168.5, 167.9 (2C, 2 × CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 166.6 (Py-C-2), 153.2 (Boc-C=O), 140.9 (Ind-C-7a), 138.9 (Ph-C-1), 136.5 (Ind-C-3a), 133.7 (Ph-C-4), 129.4 (2C, Ph-C-3,5), 128.4 (Ind-C-6), 128.2 (2C, Ph-C-2,6), 124.4 (Ind-C-5), 121.6 (Ind-C-4), 118.9 (Ind-C-7), 82.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 72.1 (br, Ind-C-2), 65.5 (br, Ind-C-3), 62.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.0 (C'O<sub>2</sub>C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>), 60.6 (C-2),

<sup>16</sup>Durchgeführt von [REDACTED].



59.4 (Py-C-5), 52.5 (Et-C-2), 42.1 (Py-C-4), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.6 (br, Et-C-1), 13.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.6 (C'O'<sub>2</sub>C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>),

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 599.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

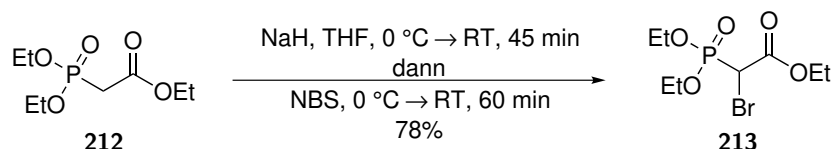
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S + H]<sup>+</sup> 599.2422, gef. 599.2417.



## 6.5 Vorschriften zu Kapitel 5

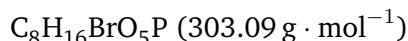
### 6.5.1 Synthese der Bromphosphonoacetate

#### 2-Bromphosphonoessigsäuretriethylester (**213**)<sup>17</sup>



Natriumhydrid (1.35 g, 56.3 mmol, 1.05 equiv.) wurde in einem 250 mL Schlenk-Kolben in trockenem THF (100 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Phosphonoessigsäuretriethylester (**212**, 12.0 g, 53.5 mmol, 1.0 equiv.) wurde tropfenweise unter Rühren zu der Suspension gegeben und diese nach vollständiger Zugabe und abgeklungener Gasentwicklung für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die nun gelbliche Lösung wurde über eine Transferkanüle tropfenweise unter starkem Rühren in einen weiteren 250 mL Schlenk-Kolben überführt, welcher eine auf 0 °C gekühlte Lösung aus NBS (10.0 g, 56.2 mmol, 1.05 equiv.) in trockenem THF (100 mL) enthält. Nach vollständiger Zugabe wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, anschließend H<sub>2</sub>O (100 mL) und DCM (100 mL) zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und mit weiterem DCM (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1.4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 12.6 g (41.6 mmol, 78%) als farbloses Öl.



**DC:**  $R_f = 0.33$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2984, 2912, 1740, 1445, 1368, 1261, 1162, 1019, 977, 793.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 4.35 (d,  $J_{HP} = 14.0$  Hz, 1H, H-2), 4.33–4.21 (m, 6H, 3 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 165.2 (CO<sub>2</sub>Et), 64.8 (d,  $J_{CP} = 6.6$  Hz, 2C, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 63.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 35.9 (d,  $J_{CP} = 145.8$  Hz, C-2), 16.5 (d,  $J_{CP} = 6.0$  Hz, 2C, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

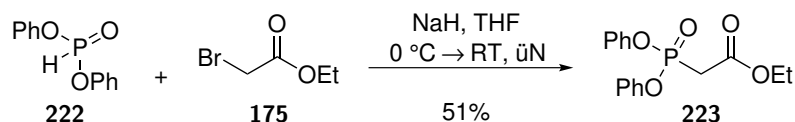
<sup>17</sup>Durchgeführt von [REDACTED].

$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 12.66.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 303.0 (100)  $[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$ , 304.9 (90)  $[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$ , 325.0 (16)  $[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$ , 326.9 (15)  $[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{Na}]^+$ .

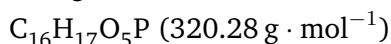
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[371]</sup>

### Diphenylphosphonoessigsäureethylester (**223**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Olpp *et al.*<sup>[324]</sup> wurde Natriumhydrid (1.21 g, 50.4 mmol, 1.0 equiv.) in trockenem THF (50 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert und auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Diphenylphosphit (**222**, 11.8 g, 50.4 mmol, 1.0 equiv.) wurde über zehn Minuten zugegeben und die nun orange Lösung für eine Stunde bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Bromessigsäureethylester (**175**, 8.35 g, 50.0 mmol, 1.0 equiv.) wurde über zehn Minuten zugegeben, das Eisbad entfernt und die Mischung über Nacht (ca. 13 Stunden) bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  (10 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) und DCM (50 mL) versetzt und die wässrige Phase mit weiterem DCM ( $5 \times 25\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck von Lösungsmittel und anschließend per Kugelrohrdestillation ( $200\text{ }^\circ\text{C}$ , 0.2 mbar) von Eduktresten befreit. Der Rückstand wurde durch Filtration über eine kurze Säule ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CyH}/\text{EtOAc}$  4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 8.23 g (25.7 mmol, 51%) als farbloses Öl.



**DC:**  $R_f = 0.36$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CyH}/\text{EtOAc}$  3:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2984, 2923, 1736, 1590, 1488, 1283, 1184, 1113, 927, 762, 689.

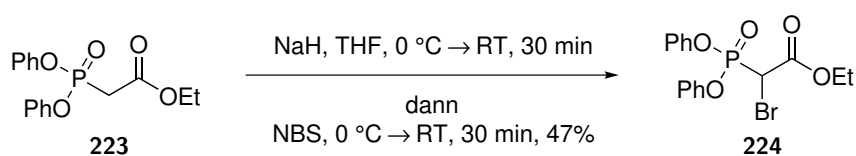
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.36–7.31 (m, 4H, Ph-H), 7.25–7.17 (m, 6H, Ph-H), 4.23 (q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.27 (d,  $J_{\text{HP}} = 21.6\text{ Hz}$ , 2H, H-2), 1.28 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P-NMR}$  (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 12.88.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 321.1 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 343.1 (22)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

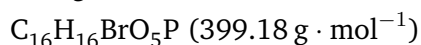
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[324]</sup>

## 2-Brom(diphenylphosphono)essigsäureethylester (224)



Natriumhydrid (0.27 g, 11.3 mmol, 1.1 equiv.) wurde in einem 100 mL Schlenk-Kolben in trockenem THF (30 mL) unter Argonatmosphäre suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Diphenylphosphonoessigsäureethylester (**223**, 3.24 g, 10.1 mmol, 1.0 equiv.) wurde tropfenweise unter Rühren zu der Suspension gegeben und diese nach vollständiger Zugabe und abgeklungener Gasentwicklung für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die nun gelbliche Lösung wurde über eine Transferkanüle tropfenweise unter starkem Rühren in einen weiteren 100 mL Schlenk-Kolben überführt, welcher eine auf 0 °C gekühlte Lösung aus NBS (1.96 g, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) in trockenem THF (30 mL) enthielt. Nach vollständiger Zugabe wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend H<sub>2</sub>O (50 mL), ges. NaCl<sub>(aq)</sub> (50 mL) und DCM (100 mL) zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und mit weiterem DCM (5 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 1.89 g (4.73 mmol, 47%) als farbloses Öl.



**DC:**  $R_f = 0.26$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2981, 1738, 1589, 1488, 1456, 1285, 1181, 1156, 934, 761, 688.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.38–7.31 (m, 4H, Ph-H), 7.30–7.17 (m, 6H, Ph-H), 4.64 (d,  $J_{HP} = 13.7$  Hz, 1H, H-2), 4.27 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 164.1 (CO<sub>2</sub>Et), 150.2 (d,  $J = 8.8$  Hz., 1 × Ph-C-1), 150.1 (d,  $J = 8.8$  Hz., 1 × Ph-C-1), 129.9–129.8 (m, 4C, 2 × Ph-C-3,5), 125.9–129.6 (m, 2C, 2 × Ph-C-4), 120.7–120.4 (m, 4C, 2 × Ph-C-2,6), 63.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 35.0 (d,  $J_{CP} = 150.3$  Hz, C-2), 13.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

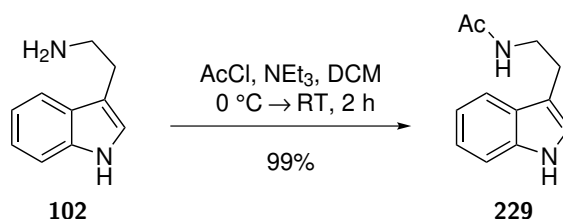
**<sup>31</sup>P-NMR** (121.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 5.04.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 401.0 (100) [M(<sup>81</sup>Br) + H]<sup>+</sup>, 399.1 (97) [M(<sup>79</sup>Br) + H]<sup>+</sup>, 421.1 (18) [M(<sup>79</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>, 422.9 (16) [M(<sup>81</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[324]</sup>

## 6.5.2 Synthese der geschützten Indolsubstrate

### N-Acetyltryptamin (229)



Nach einer Vorschrift von Shao *et al.*<sup>[372]</sup> wurde Tryptamin (**102**, 0.25 g, 1.56 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (2.5 mL) suspendiert und Triethylamin (0.26 mL, 1.9 mmol, 1.2 equiv.) zugegeben. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt, Acetylchlorid (115  $\mu\text{L}$ , 1.61 mmol, 1.0 equiv.) zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit H<sub>2</sub>O und DCM (je 10 mL) versetzt, die wässrige Phase abgetrennt und mit weiterem DCM (2  $\times$  5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt durch Filtration über eine kurze Säule (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 10:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 313 mg (1.55 mmol, 99%) als farbloses Öl.



**DC:**  $R_f = 0.21$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 95:5).

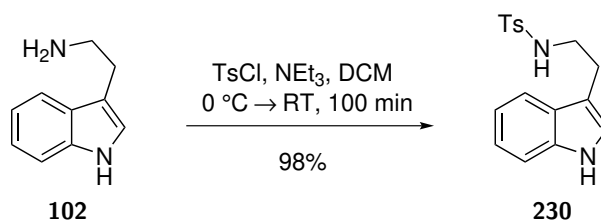
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3404, 3282, 2928, 1650, 1550, 1457, 1435, 1366, 1099, 744.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.23 (s, br, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.38 (dt,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, 1H), 7.21 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.13 (ddd,  $J = 7.9, 7.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 5.56 (s, br, 1H), 3.60 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.98 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.92 (s, 3H).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 225.1 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 203.2 (96) [M + H]<sup>+</sup>.

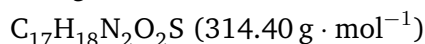
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[372]</sup>

## *N*-(*p*-Toluolsulfonyl)tryptamin (230)



Nach einer Vorschrift von Priebbenow *et al.* [373] wurde Tryptamin (**102**, 1.00 g, 6.24 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (10 mL) suspendiert und Triethylamin (0.96 mL, 6.93 mmol, 1.1 equiv.) zugegeben. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt, mit Tosylchlorid (1.43 g, 7.50 mmol, 1.2 equiv.) versetzt und 100 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit DCM (ca. 40 mL) verdünnt, mit 1 M HCl, dann 1 M NaOH (je 2 × 10 mL) und abschließend mit ges. NaCl<sub>(aq)</sub> (20 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die so erhaltene Verbindung konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

**Ausbeute:** 1.92 g (6.11 mmol, 99%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 115–116 °C (DCM), Lit.: [374] 114–116 °C.

**DC:**  $R_f = 0.57$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3404, 2923, 1598, 1457, 1319, 1154, 1092, 813, 742, 661, 550.

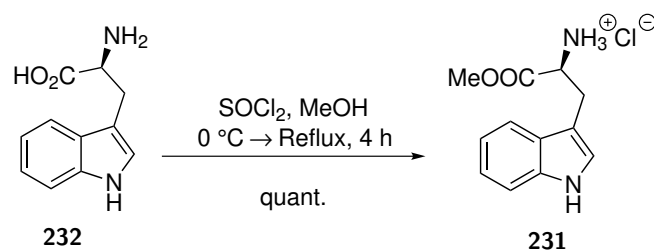
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.04 (s, br, 1H, H-1), 7.64 (d<sub>app</sub>, AA' Teil eines AAB'B'-Systems,  $J_{app} = 8.3$  Hz, 2H, Ts-H-2,6) 7.41 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-4), 7.36 (d-pseudo-t,  $J_d = 8.2$ ,  $J_t \approx 1.0$  Hz, 1H, H-7), 7.24–7.17 (m, 3H, H-6, Ts-H-3,5), 7.06 (ddd,  $J = 7.9$ , 7.0, 1.0 Hz, 1H, H-5), 6.98 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-2), 4.39 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, Ts-NH), 3.28 (pseudo-q,  $J \approx 6.5$  Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.94 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, (3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 143.3 (Ts-C-4), 136.8 (Ts-C-1), 136.4 (C-7a), 129.6 (2C, Ts-C-3,5), 127.0 (2C, Ts-C-2,6), 126.8 (C-3a), 122.6 (C-2), 122.3 (C-6), 119.6 (C-5), 118.5 (C-4), 111.6 (C-3), 111.3 (C-7), 43.0 (NH-CH<sub>2</sub>), 25.5 ((3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 315.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 337.1 (82) [M + Na]<sup>+</sup>, 144.1 (41) [M - NHTs]<sup>+</sup>.

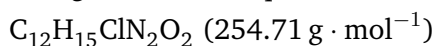
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [373]

## L-Tryptophanmethylester Hydrochlorid (231)<sup>18</sup>



Nach einer Vorschrift von Appleton *et al.* [375] wurde L-Tryptophan (**232**, 1.02 g, 4.99 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Thionylchlorid (0.9 mL, 12.4 mmol, 2.5 equiv.) wurde tropfenweise zugegeben und die Lösung anschließend vier Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das so erhaltene Hydrochlorid ohne weitere Reinigung eingesetzt.

**Ausbeute:** 1.27 g (4.99 mmol, quant.) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 210–211 °C dec. (MeOH), Lit.: 211–215 °C.

**DC:**  $R_f = 0.40$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 10:1 + NEt<sub>3</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3404, 3284, 2871, 1747, 1516, 1459, 1444, 1230, 1081, 737.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.11 (s, br, 1H, H-1), 8.58 (s, br, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) 7.50 (dt,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H, H-4), 7.37 (dt,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, 1H, H-7), 7.25 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, H-2), 7.09 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.0$  Hz, 1H, H-6), 7.01 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.0$  Hz, 1H, H-5), 4.22 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, C<sub>α</sub>H), 3.65 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.36–3.25 (m, 2H, C<sub>β</sub>H<sub>2</sub>).

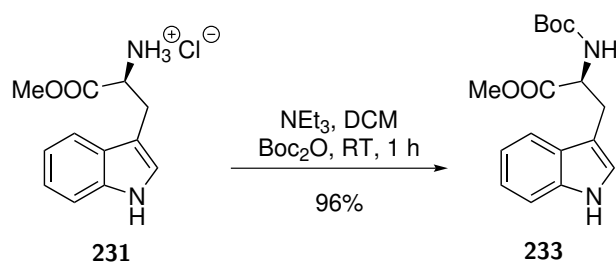
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 219.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 241.0 (17) [M + Na]<sup>+</sup>, 202.1 (82) [M – NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (jeweils bezogen auf die freie Base).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [375]

<sup>18</sup>Durchgeführt von [REDACTED].

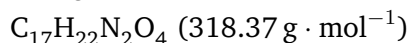


### *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-L-tryptophanmethylester (**233**)



In Anlehnung an eine Vorschrift von Zhang *et al.* [376] wurde L-Tryptophanmethylester Hydrochlorid (**231**, 0.50 g, 1.96 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (10 mL) gelöst und Triethylamin (1.4 mL, 10 mmol, 5.0 equiv.) sowie Di-*tert*-butyldicarbonat (0.64 g, 2.93 mmol, 1.5 equiv.) zugegeben. Es wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 3:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 0.60 g (1.88 mmol, 96%) als farbloser Feststoff.



**Smb.:** 146.5–147.5 °C (CyH/EtOAc), Lit.: 144–146 °C.

**DC:**  $R_f = 0.13$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 3:1).

$[\alpha]_D^{24} = +40.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), Lit.:  $[\alpha]_D = +44.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

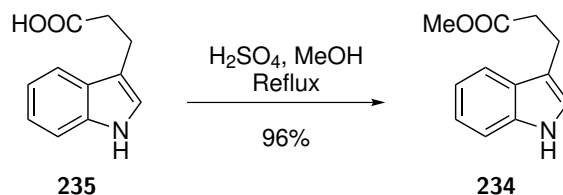
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3350, 2978, 1737, 1692, 1500, 1457, 1366, 1162, 1063, 739.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.24 (s, br, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.34 (dt,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 7.19 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.12 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.1$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.66 (dt,  $J = 8.2$  Hz, 5.5, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.39–3.19 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 341.2 (100)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , 219.1 (54)  $[\text{M} - \text{Boc} + 2\text{H}]^+$ , 202.1 (42)  $[\text{M} - \text{NH}(\text{Boc})]^+$ , 263.1 (22)  $[\text{M} - t\text{-Bu} + 2\text{H}]^+$ .

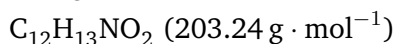
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [377]

### 3-Indolylpropionsäuremethylester (234)



Nach einer Vorschrift von Shao *et al.* [372] wurde 3-Indolpropionsäure (**235**, 1.10 g, 5.81 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (20 mL) gelöst und konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.5 mL) zugegeben. Es wurde eine Stunde unter Rückfluss erhitzt, ges. NaHCO<sub>3(aq)</sub> (20 mL) zugegeben und die Lösung mit DCM (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit H<sub>2</sub>O, dann ges. NaCl<sub>(aq)</sub> (je 30 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte durch Filtration über eine kurze Säule (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1).

**Ausbeute:** 1.13 g (5.56 mmol, 96%) als schwach brauner Feststoff.



**Smb.:** 78.5–79.5 °C (CyH/EtOAc), Lit.: [378] 79–80 °C.

**DC:**  $R_f = 0.28$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1).

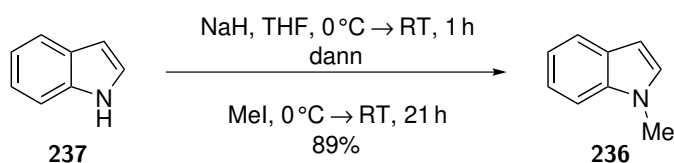
**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2951, 1719, 1457, 1436, 1339, 1200, 1161, 1071, 1011, 741.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.96 (s, br, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.36 (dt,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, 1H), 7.20 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.3$  Hz, 1H), 7.13 (ddd,  $J = 8.0, 7.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.12 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.74 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 204.0 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 172.0 (27) [M – MeO]<sup>+</sup>, 226.0 (24) [M + Na]<sup>+</sup>.

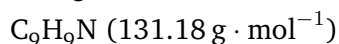
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein. [372]

### N-Methylindol (236)<sup>19</sup>



In Anlehnung an eine Vorschrift von Kong *et al.*<sup>[379]</sup> wurde Indol (**237**, 3.51 g, 30.0 mmol, 1.0 equiv.) im Argongegenstrom portionsweise zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension aus Natriumhydrid (1.08 g, 45.0 mmol, 1.5 equiv.) in trockenem THF (120 mL) gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 15 Minuten bei 0 °C, dann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt und Iodmethan (2.3 mL, 40 mmol, 1.3 equiv.) tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bei 0 °C mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$  (120 mL) versetzt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit ges.  $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$  (10 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte per Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 9:1).

**Ausbeute:** 3.50 g (26.7 mmol, 89%) als gelbes Öl.



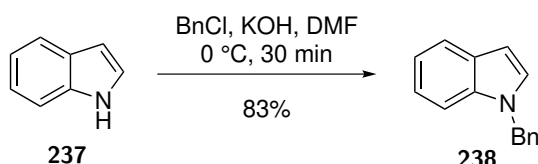
**DC:**  $R_f = 0.50$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 10:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2924, 1614, 1513, 1464, 1423, 1330, 1317, 1242, 1014, 740.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.66–7.62 (m, 1H, Ar-H), 7.36–7.32 (m, 1H, Ar-H), 7.24–7.20 (m, 1H, Ar-H), 7.14–7.08 (m, 1H, Ar-H), 7.06 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, H-2), 6.50 (dd,  $J = 3.1, 0.8$  Hz, 1H, H-3), 3.81 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[379]</sup>

### N-Benzylindol (238)<sup>20</sup>



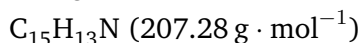
Nach einer Vorschrift von Xu *et al.*<sup>[380]</sup> wurde eine Mischung aus Indol (**237**, 0.59 g, 5.04 mmol, 1.0 equiv.), Benzylchlorid (0.95 g, 7.51 mmol, 1.5 equiv.) und Kaliumhydroxid (0.42 g, 7.49 mmol, 1.5 equiv.) in DMF (10 mL) 30 Minuten bei 0 °C unter

<sup>19</sup>Durchgeführt von [REDACTED]

<sup>20</sup>Durchgeführt von [REDACTED].

Stickstoffatmosphäre gerührt. Die Mischung wurde durch Zugabe von EtOAc (40 mL) verdünnt und mit H<sub>2</sub>O (2 × 30 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit EtOAc (2 × 30 mL) extrahiert und die organischen Extrakte über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE/EtOAc 15:1) gereinigt.

**Ausbeute:** 0.87 g (4.20 mmol, 83%) als hellroter Feststoff.



**Smb.:** 42–44 °C (PE/EtOAc), Lit.: 43–45 °C.

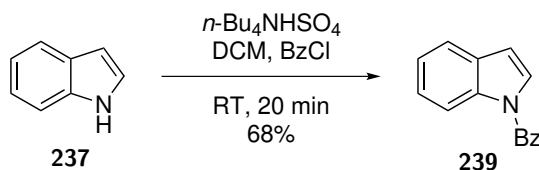
**DC:**  $R_f = 0.39$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 50:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3029, 1511, 1462, 1356, 1316, 1255, 1181, 738, 716, 694.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.74–7.66 (m, 1H), 7.37–7.27 (m, 4H), 7.24–7.18 (m, 1H), 7.18–7.12 (m, 4H), 6.60 (dd,  $J = 3.1, 0.9$  Hz, 1H), 5.35 (s, 2H).

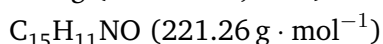
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[380]</sup>

#### **N-Benzoylindol (239)<sup>21</sup>**



Nach einer Vorschrift von Yan *et al.*<sup>[381]</sup> wurde eine Mischung aus Indol (**237**, 1.17 g, 10 mmol, 1.0 equiv.) und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (34 mg, 0.10 mmol, 1 mol-%) in DCM (30 mL) mit fein gemörstertem Natriumhydroxid (1.00 g, 25 mmol, 2.5 equiv.) versetzt. Benzoylchlorid (2.11 g, 15 mmol, 1.5 equiv.) wurde in DCM (10 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 15–20 Minuten tropfenweise zu der Lösung des Indols gegeben, wobei bei zu starker Wärmeentwicklung mit einem Wasserbad gekühlt wurde. Nach beendeter Zugabe wurde weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, anschließend über Kieselgel mit DCM als Eluent filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte per Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 5:1).

**Ausbeute:** 1.50 g (6.78 mmol, 68%) als beiger Feststoff.



**Smb.:** 68–70 °C (PE/EtOAc), Lit.: 65–66 °C.

<sup>21</sup>Durchgeführt von [REDACTED].

DC:  $R_f = 0.16$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 50:1).

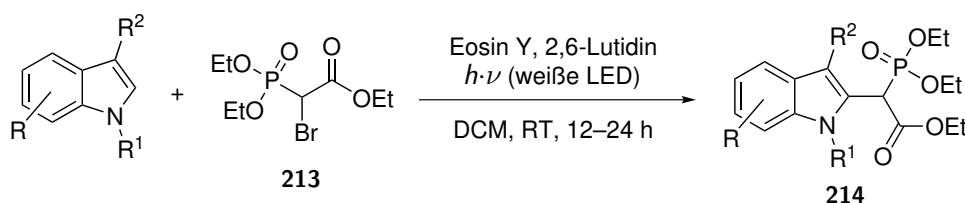
IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3056, 1684, 1535, 1450, 1378, 1336, 1205, 887, 749, 684.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 8.42 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.78–7.71 (m, 2H), 7.65–7.58 (m, 2H), 7.58–7.49 (m, 2H), 7.40 (ddd,  $J = 8.3, 7.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 3.7, 0.8$  Hz, 1H).

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[381]</sup>

### 6.5.3 Synthese der 2-Phosphonoacetyl substituierten Indole

#### Allgemeine Versuchsvorschrift D für die organophotoredoxkatalytische Phosphonoacetylierung von Indolen



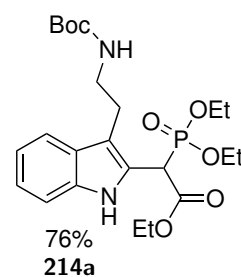
Das jeweilige Indol (0.25 mmol, 1.0 equiv.) wurde in einem 10 mL Schlenk-Rohr in getrocknetem und entgastem DCM (4.5 mL) unter Inertgasatmosphäre vorgelegt und 2-Bromphosphonoessigsäuretriethylester (**213**, 150 mg, 0.50 mmol, 2.0 equiv.), 2,6-Lutidin (60  $\mu$ L, 0.50 mmol, 2.0 equiv.) und Eosin Y Dinatriumsalz (**197**, 4.3 mg, 6.2  $\mu$ mol, 2.5 mol-%) zugegeben. Die Lösung wurde mit weißem Licht (LED-Streifenweiß, vgl. Abbildung 6.2) bestrahlt, bis ein vollständiger Umsatz des eingesetzten Indols per DC oder LC-MS beobachtet werden konnte (12–24 h). Die Lösung wurde anschließend mit EtOAc über Kieselgel filtriert, eingengt und säulenchromatographisch gereinigt.

#### (3-{2-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino]ethyl}-1H-indol-2-yl)phosphonoessigsäuretriethylester (**214a**)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von *N*-Boc-tryptamin (**150**, 65 mg, 0.25 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 14 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie an der Umkehrphase (C<sub>18</sub>, 0 → 100% MeCN in H<sub>2</sub>O).

**Ausbeute:** 94 mg (0.19 mmol, 76%) als hellbrauner Feststoff.

C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P (482.51 g · mol<sup>-1</sup>)



**Smb.:** 108–109 °C, (CyH/EtOAc).

**DC:**  $R_f = 0.32$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3317, 2979, 1696, 1507, 1366, 1243, 1164, 1019, 969, 740.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.18 (s, 1H, H-1'), 7.58 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-4'), 7.38 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7'), 7.20 (*pseudo*-t,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 7.10 (*pseudo*-t,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 4.87 (s, br, 1H, Boc-NH), 4.59 (d,  $J_{HP} = 23.7$  Hz, 1H, H-2), 4.32–4.10 (m, 4H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.10–3.98 (m, 1H, PO(O'C'H<sub>2-a</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.91 (ddq,  $J = 10.2, 8.9, 7.1$  Hz, 1H, PO(O'C'H<sub>2-b</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.47–3.36 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 3.00–2.88 (m, 2H, (3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.31 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)).

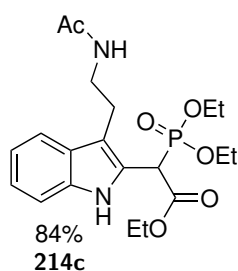
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 167.1 (d,  $J_{CP} = 3.0$  Hz, CO<sub>2</sub>Et), 156.1 (Boc-C=O), 135.9 (C-7a'), 127.7 (C-3a'), 123.9 (d,  $J_{CP} = 11.0$  Hz, C-2'), 122.5 (C-6'), 119.7 (C-5'), 119.0 (C-4'), 112.1 (C-3'), 111.4 (C-7'), 79.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.8 (*pseudo*-t,  $J_{CP} \approx 6.0$  Hz, 2C, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 62.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.7 (d,  $J_{CP} = 133.7$  Hz, C-2), 41.2 (NH-CH<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.8 ((3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 16.5 (d,  $J_{CP} = 6.0$  Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 16.4 (d,  $J_{CP} = 5.8$  Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 14.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P-NMR** (162.0 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 17.88.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 383.2 (100) [M - Boc + 2H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P + Na]<sup>+</sup> 505.2080, gef. 505.2079.

### {3-[2-(Acetylamino)ethyl]-1H-indol-2-yl}phosphonoessigsäuretriethylester (214c)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von *N*-Acetyltryptamin (**229**, 51 mg, 0.25 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 15 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/NEt<sub>3</sub> 100:1).

**Ausbeute:** 90 mg (0.21 mmol, 84%) als rötliches Öl.

C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P (424.43 g · mol<sup>-1</sup>)

**DC:**  $R_f = 0.26$  (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 95:5 + NEt<sub>3</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3295, 2981, 2930, 1733 1655, 1545, 1490, 1391, 1242, 1020, 972, 733.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.61 (s, 1H, H-1'), 7.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, Ac-NH), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4'), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-7'), 7.07 (*pseudo-t*, *J*  $\approx$  8.0 Hz, 1H, H-6'), 6.99 (*pseudo-t*, *J*  $\approx$  8.0 Hz, 1H, H-5'), 4.77 (d, *J*<sub>HP</sub> = 24.6 Hz, 1H, H-2), 4.26–4.13 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.08 (dq, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 2H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 3.97 (ddq, *J* = 10.3, 8.1, 7.0 Hz, 1H, PO(O'C'H<sub>2-a</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.86 (ddq, *J* = 10.3, 9.0, 7.0 Hz, 1H, PO(O'C'H<sub>2-b</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.30–3.15 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, (3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 1.80 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 169.2 (NC(O)Me), 166.5 (d, *J*<sub>CP</sub> = 2.7 Hz, CO<sub>2</sub>Et), 136.1 (C-7a'), 127.1 (d, *J*<sub>CP</sub> = 2.3 Hz, C-3a'), 124.2 (d, *J*<sub>CP</sub> = 10.4 Hz, C-2'), 121.3 (C-6'), 118.6 (C-5'), 118.1 (C-4'), 111.9 (C-7'), 111.3 (d, *J*<sub>CP</sub> = 8.8 Hz, C-3'), 63.0 (d, *J*<sub>CP</sub> = 6.4 Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 62.9 (d, *J*<sub>CP</sub> = 6.4 Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 61.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.5 (d, *J*<sub>CP</sub> = 133.6 Hz, C-2), 39.6 (NH-CH<sub>2</sub>), 23.9 ((3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 22.7 (COCH<sub>3</sub>), 16.2 (d, *J*<sub>CP</sub> = 5.4 Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 16.1 (d, *J*<sub>CP</sub> = 5.3 Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 13.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P-NMR** (162.0 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 17.56.

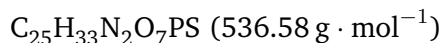
**MS** (ESI): *m/z* (%) = 425.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 447.2 (36) [M + Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z*: ber. für [C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P + Na]<sup>+</sup> 447.1655, gef. 447.1638.

### {3-[2-(*p*-Toluolsulfonylamino)ethyl]-1*H*-indol-2-yl}phosphonoessigsäuretriethyl-ester (214e)

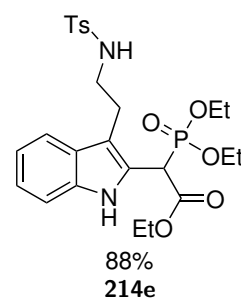
Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von *N*-Tosyltryptamin (230, 79 mg, 0.25 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 23 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie an der Umkehrphase (C<sub>18</sub>, 0 → 100% MeCN in H<sub>2</sub>O).

**Ausbeute:** 117 mg (0.22 mmol, 88%) als farbloser Schaum.



**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.24 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3379, 3174, 2982, 1734, 1459, 1321, 1243, 1158, 1024, 975, 746.



**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.62 (s, 1H, H-1'), 7.67 (d<sub>app</sub>, AA' Teil eines AA'BB'-Systems,  $J_{app}$  = 8.2 Hz, 2H, Ts-H-2,6), 7.65–7.63 (m, 1H, Ts-NH), 7.46 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-7'), 7.36 (d<sub>app</sub>, BB' Teil eines AA'BB'-Systems,  $J_{app}$  = 8.2 Hz, 2H, Ts-H-3,5), 7.33 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-4'), 7.05 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 6.95 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 4.66 (d,  $J_{HP}$  = 24.6 Hz, 1H, H-2), 4.20–4.10 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.08–4.00 (m, 2H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 3.92 (ddq,  $J$  = 10.3, 8.2, 7.1 Hz, 1H, PO(O'C'H<sub>2-a</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.80 (ddq,  $J$  = 10.3, 9.0, 7.1 Hz, 1H, PO(O'C'H<sub>2-b</sub>C'H<sub>3</sub>)), 2.90–2.85 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.82–2.76 (m, 2H, (3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3H, Ts-CH<sub>3</sub>), 1.21 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1.20 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.03 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)).

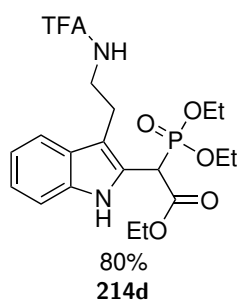
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.4 (d,  $J_{CP}$  = 2.3 Hz, CO<sub>2</sub>Et), 142.6 (Ts-C-4), 137.6 (Ts-C-1), 136.0 (C-7a'), 129.6 (2C, Ts-C-3,5), 126.8 (d,  $J_{CP}$  = 2.5 Hz, C-3a'), 126.5 (2C, Ts-C-2,6), 124.4 (d,  $J_{CP}$  = 10.5 Hz, C-2'), 121.3 (C-6'), 118.7 (C-5'), 117.8 (C-4'), 111.9 (C-7'), 110.3 (d,  $J_{CP}$  = 8.9 Hz, C-3'), 62.9–62.8 (m, 2C, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 61.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.4 (d,  $J_{CP}$  = 134.4 Hz, C-2), 43.3 (NH-CH<sub>2</sub>), 24.2 ((3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 21.0 (Ts-CH<sub>3</sub>), 16.2 (d,  $J_{CP}$  = 5.5 Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 16.0 (d,  $J_{CP}$  = 5.5 Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 13.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P-NMR** (162.0 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 17.52.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 537.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 559.2 (8) [M + Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>PS + Na]<sup>+</sup> 559.1638, gef. 559.1618.

### {3-[2-(Trifluoracetylamino)ethyl]-1H-indol-2-yl}phosphonoessigsäuretriethyl-ester (214d)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von *N*-Trifluoracetyltryptamin (**228**, 64 mg, 0.25 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 14 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie an der Umkehrphase (C<sub>18</sub>, 0 → 100% MeCN in H<sub>2</sub>O).

**Ausbeute:** 96 mg (0.20 mmol, 80%) als braunrotes Öl.

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P (478.40 g · mol<sup>-1</sup>)

**DC:**  $R_f$  = 0.30 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3259, 2984, 1715, 1559, 1459, 1243, 1154, 1023, 976, 745.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.30 (s, 1H, H-1'), 7.93 (s, br, 1H, TFA-NH), 7.58 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-4'), 7.38 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-7'), 7.21 (*pseudo-t*,



$J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 7.11 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 4.61 (d,  $J_{HP} = 24.3$  Hz, 1H, H-2), 4.35–4.20 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.18–3.93 (m, 4H,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.86–3.78 (m, 1H,  $\text{NH}-\text{CH}_{2-a}$ ), 3.73–3.65 (m, 1H,  $\text{NH}-\text{CH}_{2-b}$ ), 3.19–3.12 (m, 1H, (3-Ind)- $\text{CH}_{2-a}$ ), 3.02–2.95 (m, 1H, (3-Ind)- $\text{CH}_{2-b}$ ), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ ), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{PO}(\text{O}'\text{C}'\text{H}_2\text{C}'\text{H}_3)$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 167.3 (d,  $J_{CP} = 4.4$  Hz,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 157.7 (q,  $J_{CF} = 37.0$  Hz,  $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ), 135.9 (C-7a'), 127.3 (d,  $J_{CP} = 2.9$  Hz, C-3a'), 123.6 (d,  $J_{CP} = 11.7$  Hz, C-2'), 122.7 (C-6'), 119.9 (C-5'), 118.7 (C-4'), 116.0 (q,  $J_{CF} = 287.6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 111.4 (C-7'), 111.0 (d,  $J_{CP} = 8.9$  Hz, C-3'), 64.3 (d,  $J_{CP} = 7.2$  Hz,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ ), 63.8 (d,  $J_{CP} = 7.2$  Hz,  $\text{PO}(\text{O}'\text{C}'\text{H}_2\text{C}'\text{H}_3)$ ), 62.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 43.6 (d,  $J_{CP} = 131.8$  Hz, C-2), 40.3 ( $\text{NH}-\text{CH}_2$ ), 23.3 ((3-Ind)- $\text{CH}_2$ ), 16.4 (d,  $J_{CP} = 5.8$  Hz,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ ), 16.3 (d,  $J_{CP} = 5.8$  Hz,  $\text{PO}(\text{O}'\text{C}'\text{H}_2\text{C}'\text{H}_3)$ ), 14.1 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (162.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 17.05.

$^{19}\text{F}$ -NMR (376.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = -76.66.

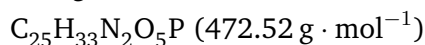
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 479.3 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 501.2 (28)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ : ber. für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{P} + \text{Na}]^+$  501.1373, gef. 501.1355.

### {3-[2-(Benzylamino)ethyl]-1H-indol-2-yl}phosphonoessigsäuretriethylster (214f)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von *N*-Benzyltryptamin (**119**, 63 mg, 0.25 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 14 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}/\text{NEt}_3$  100:1).

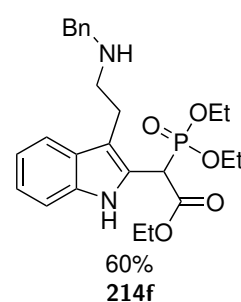
**Ausbeute:** 73 mg (0.15 mmol, 60%) als hellbraunes Öl.



**DC:**  $R_f = 0.15$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  95:5 +  $\text{NEt}_3$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3303, 2982, 2929, 1733, 1493, 1368, 1246, 1024, 973, 742.

$^1\text{H}$ -NMR, COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.20 (s, 1H, H-1'), 7.59 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-4'), 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7'), 7.32–7.29 (m, 4H, Ph-H-2,6, Ph-H-3,5), 7.27–7.19 (m, 2H, H-6', Ph-H-4), 7.11 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 4.74 (d,  $J_{HP} = 23.6$  Hz, 1H, H-2), 4.26–4.10 (m, 4H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ ), 3.99 (ddq,  $J = 10.2, 7.9, 7.1$  Hz, 1H,  $\text{PO}(\text{O}'\text{C}'\text{H}_{2-a}\text{C}'\text{H}_3)$ ), 3.90–3.75 (m, 1H,  $\text{PO}(\text{O}'\text{C}'\text{H}_{2-b}\text{C}'\text{H}_3)$ ), enthält 3.82 (s, 2H,  $\text{Ph}-\text{CH}_2$ ), 3.04–2.90 (m, 4H,  $\text{NH}-\text{CH}_2$ , (3-Ind)- $\text{CH}_2$ ), 1.87 (s,



br, 1H, Bn–NH), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.12 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)).

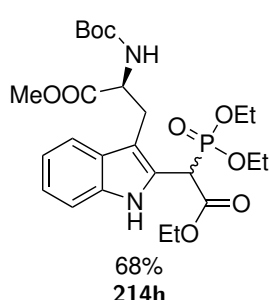
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.9 (d,  $J_{CP} = 3.0$  Hz, CO<sub>2</sub>Et), 140.3 (Ph-C-1), 135.9 (C-7a'), 128.3 (2C, Ph-C-3,5), 128.1 (2C, Ph-C-2,6), 127.5 (d,  $J_{CP} = 2.3$  Hz, C-3a'), 126.8 (Ph-C-4), 123.8 (d,  $J_{CP} = 11.1$  Hz, C-2'), 122.3 (C-6'), 119.3 (C-5'), 118.7 (C-4'), 111.0 (d,  $J_{CP} = 10.1$  Hz, C-3'), 111.3 (C-7'), 63.7 (d,  $J_{CP} = 7.1$  Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 63.5 (d,  $J_{CP} = 7.3$  Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 62.3 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.0 (Ph–CH<sub>2</sub>), 49.8 (NH–CH<sub>2</sub>), 43.7 (d,  $J_{CP} = 133.1$  Hz, C-2), 24.9 ((3-Ind)–CH<sub>2</sub>), 16.4 (d,  $J_{CP} = 6.0$  Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 16.3 (d,  $J_{CP} = 5.6$  Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 14.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P-NMR (162.0 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 18.08.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 473.3 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P + H]<sup>+</sup> 473.2200, gef. 473.2183.

#### *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-[1-(diethoxyphosphoryl)-2-ethoxy-2-oxoethyl]-*L*-tryptophanmethylester (214h)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von *N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-*L*-tryptophanmethylester (**233**, 80 mg, 0.25 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 24 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie an der Umkehrphase (C<sub>18</sub>, 0 → 100% MeCN in H<sub>2</sub>O). Das Produkt wurde als Mischung beider Diastereomere (A:B 1.25:1) erhalten.<sup>22</sup>

**Ausbeute:** 92 mg (0.17 mmol, 68%) als hellgelbes Öl.  
C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>P (540.55 g · mol<sup>-1</sup>)

DC:  $R_f = 0.22$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3275, 2980, 1734, 1708 1458, 1366, 1245, 1022, 974, 745.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.68 (s, 1H, H<sub>A</sub>-1), 10.62 (s, 1H, H<sub>B</sub>-1), 7.58–7.37 (m, 4H, H<sub>A,B</sub>-4, H<sub>A,B</sub>-7), 7.27–7.22 (m, 2H, Boc–NH<sub>A,B</sub>), 7.12–7.03 (m, 2H, H<sub>A,B</sub>-6), 7.02–6.97 (m, 2H, H<sub>A,B</sub>-5), 5.00 (d,  $J_{HP} = 25.3$  Hz, 1H, H<sub>A</sub>-2'), 4.82 (d,  $J_{HP} = 24.8$  Hz, 1H, H<sub>B</sub>-2'), 4.31–4.12 (m, 6H, H<sub>A,B</sub>- $\alpha$ , CO<sub>2</sub>CH<sub>2-A,B</sub>CH<sub>3</sub>), 4.12–3.99 (m, 4H, PO(OCH<sub>2-A,B</sub>CH<sub>3</sub>)), 3.99–3.76 (m, 4H, PO(O'C'H<sub>2-A,B</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.63 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3-A</sub>),

<sup>22</sup>Durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie ermittelt.

3.50 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3-B</sub>), 3.13–3.03 (m, 4H, H<sub>A,B</sub>-β), 1.32 (s, 9H, C(CH<sub>3-B</sub>)<sub>3</sub>), 1.29 (s, 9H, C(CH<sub>3-A</sub>)<sub>3</sub>), 1.25–1.19 (m, 12H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3-A,B</sub>, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3-A,B</sub>)), 1.27 (2 × t, *J* = 7.1 Hz, 6H, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3-A,B</sub>)).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 172.9 (2C, C<sub>A,B</sub>O<sub>2</sub>Me), 166.4 (2C, C<sub>A,B</sub>O<sub>2</sub>Et), 155.6 (Boc-C<sub>A</sub>=O), 155.3 (Boc-C<sub>B</sub>=O), 136.0 (2C, C<sub>A,B</sub>-7a), 127.0 (2C, C<sub>A,B</sub>-3a), 125.2 (d, *J*<sub>CP</sub> = 10.2 Hz, C<sub>A</sub>-2), 124.8 (d, *J*<sub>CP</sub> = 10.8 Hz, C<sub>B</sub>-2), 121.4 (2C, C<sub>A,B</sub>-6), 118.7 (2C, C<sub>A,B</sub>-5), 118.0, 117.9 (2C, C<sub>A,B</sub>-4), 112.0 (2C, C<sub>A,B</sub>-7), 109.5 (d, *J*<sub>CP</sub> = 8.2 Hz, C<sub>A</sub>-3), 109.1 (d, *J*<sub>CP</sub> = 8.8 Hz, C<sub>B</sub>-3), 78.2, 78.1 (2C, C<sub>A,B</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.2–62.7 (m, 4C, PO(OC<sub>A,B</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 61.7, 61.6 (2C, CO<sub>2</sub>C<sub>A,B</sub>H<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.6, 54.5 (2C, C<sub>A,B</sub>-α), 51.9 (CO<sub>2</sub>C<sub>A</sub>H<sub>3</sub>), 51.7 (CO<sub>2</sub>C<sub>B</sub>H<sub>3</sub>), 43.4 (d, *J*<sub>CP</sub> = 133.6 Hz, C<sub>A</sub>-2'), 43.3 (d, *J*<sub>CP</sub> = 132.1 Hz, C<sub>B</sub>-2'), 28.1 (6C, C(C<sub>A,B</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9, 25.6 (2C, C<sub>A,B</sub>-β), 16.2–16.0 (m, 4C, PO(OCH<sub>2</sub>C<sub>A,B</sub>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.0, 13.9 (2C, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>A,B</sub>H<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P-NMR (162.0 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 18.12, 17.53.

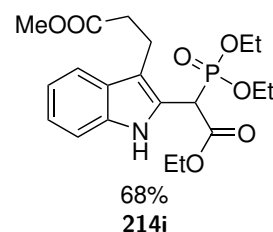
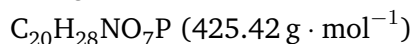
MS (ESI): *m/z* (%) = 441.2 (100) [M – Boc + 2H]<sup>+</sup>, 563.2 (20) [M + Na]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI) *m/z*: ber. für [C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>P + Na]<sup>+</sup> 563.2129, gef. 563.2114.

### 3-{2-[1-(Diethoxyphosphoryl)-2-ethoxy-2-oxoethyl]-1H-indol-3-yl}propionsäuremethylester (214i)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von 3-Indolylpropionsäuremethylester (234, 51 mg, 0.25 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 22 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie an der Umkehrphase (C<sub>18</sub>, 0 → 100% MeCN in H<sub>2</sub>O).

**Ausbeute:** 71 mg (0.17 mmol, 68%) als hellgelbes Öl.



**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.19 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2983, 1732, 1458, 1368, 1249, 1163, 1022, 974, 745.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 10.57 (s, 1H, H-1'), 7.48–7.45 (m, 2H, H-4', H-7'), 7.06 (*pseudo-t*, *J* ≈ 7.5 Hz, 1H, H-6'), 6.96 (*pseudo-t*, *J* ≈ 7.5 Hz, 1H, H-5'), 4.83 (d, *J*<sub>HP</sub> = 24.8 Hz, 1H, H-2''), 4.24–4.12 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.10–4.02 (m, 2H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 3.94 (ddq, *J* = 10.3, 8.1, 7.1 Hz, 1H, PO(O'C'H<sub>2-a</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.82 (ddq, *J* = 10.3, 8.9, 7.1 Hz, 1H, PO(O'C'H<sub>2-b</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.56 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.97 (t, *J*

= 7.5 Hz, 2H, H-3), 2.58–2.54 (m, 2H, H-2), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ ), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{PO}(\text{O}'\text{C}'\text{H}_2\text{C}'\text{H}_3)$ ).

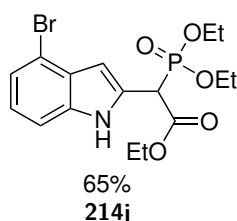
$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 173.0 (C-1), 166.5 (d,  $J_{CP} = 2.3$  Hz,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 136.0 (C-7a'), 126.7 (d,  $J_{CP} = 2.5$  Hz, C-3a'), 124.0 (d,  $J_{CP} = 10.5$  Hz, C-2'), 121.3 (C-6'), 118.6 (C-5'), 118.0 (C-4'), 112.2 (d,  $J_{CP} = 8.6$  Hz, C-3'), 111.8 (C-7'), 62.9–62.8 (m, 2C,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 61.6 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 51.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 43.5 (d,  $J_{CP} = 133.6$  Hz, C-2''), 34.5 (C-2), 19.0 (C-3), 16.2 (d,  $J_{CP} = 5.6$  Hz,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ ), 16.0 (d,  $J_{CP} = 5.6$  Hz,  $\text{PO}(\text{O}'\text{C}'\text{H}_2\text{C}'\text{H}_3)$ ), 13.9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (121.5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 17.69.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 426.3 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 448.2 (77)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

HRMS (ESI)  $m/z$ : ber. für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_7\text{P} + \text{Na}]^+$  448.1496, gef. 448.1476.

#### (4-Bromindol-2-yl)phosphonoessigsäuretriethylester (214j)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von 4-Bromindol (**240**, 50 mg, 0.26 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 15 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie an der Umkehrphase ( $\text{C}_{18}$ , 0 → 100% MeCN in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

**Ausbeute:** 73 mg (0.17 mmol, 65%) als braunes Öl.  
 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}_5\text{P}$  ( $418.22 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ )

DC:  $R_f = 0.21$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 1:1).

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3210, 2983, 1735, 1430, 1249, 1177, 1150, 1025, 975, 771.

$^1\text{H}$ -NMR, COSY (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.37 (s, 1H, H-1'), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-7'), 7.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-5'), 7.01 (pseudo-t,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 6.51 (pseudo-t,  $J \approx 2.0$  Hz, 1H, H-3'), 4.87 (d,  $J_{HP} = 24.4$  Hz, 1H, H-2), 4.24–4.12 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.10–4.02 (m, 4H,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ ), 1.13 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{PO}(\text{O}'\text{C}'\text{H}_2\text{C}'\text{H}_3)$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 166.2 (d,  $J_{CP} = 3.9$  Hz,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 136.5 (C-7a'), 129.4 (d,  $J_{CP} = 9.0$  Hz, C-2'), 127.9 (d,  $J_{CP} = 2.5$  Hz, C-3a'), 122.4 (C-6'), 121.7 (C-5'), 112.8 (C-4'), 111.2 (C-7'), 102.0 (d,  $J_{CP} = 6.9$  Hz, C-3'), 63.1–63.0 (m, 2C,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 61.7 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 45.2 (d,  $J_{CP} = 131.8$  Hz, C-2),

16.2 (d,  $J_{CP} = 5.8$  Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 16.0 (d,  $J_{CP} = 5.8$  Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 13.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P-NMR (121.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 16.81.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 420.0 (100) [M(<sup>81</sup>Br) + H]<sup>+</sup>, 418.2 (93) [M(<sup>79</sup>Br) + H]<sup>+</sup>, 440.0 (10) [M(<sup>79</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>, 442.0 (10) [M(<sup>81</sup>Br) + Na]<sup>+</sup>.

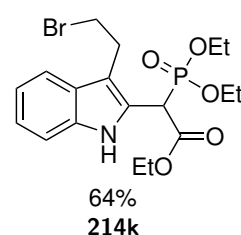
HRMS (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>BrNO<sub>5</sub>P + Na]<sup>+</sup> 440.0233, gef. 440.0222.

### [3-(2-Bromomethyl)indol-2-yl]phosphonoessigsäuretriethylester (214k)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von 3-(2-Bromomethyl)indol (**241**, 56 mg, 0.25 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 18 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie an der Umkehrphase (C<sub>18</sub>, 0 → 100% MeCN in H<sub>2</sub>O).

**Ausbeute:** 73 mg (0.16 mmol, 64%) als hellbraunes Öl.

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>5</sub>P (446.28 g · mol<sup>-1</sup>)



**DC:**  $R_f = 0.32$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3279, 2981, 1732, 1458, 1444, 1368, 1243, 1020, 973, 745.

<sup>1</sup>H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.73 (s, 1H, H-1'), 7.52 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-4'), 7.49 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7'), 7.08 (*pseudo-t*,  $J \approx 7.5$  Hz, 1H, H-6'), 6.99 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 4.88 (d,  $J_{HP} = 24.9$  Hz, 1H, H-2), 4.25–4.13 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.12–4.02 (m, 2H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 4.01–3.91 (m, 1H, PO(O'C'H<sub>2-a</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.90–3.81 (m, 1H, PO(O'C'H<sub>2-b</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.68–3.56 (m, 2H, Et-H-2), 3.39–3.20 (m, 2H, Et-H-1), 1.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1.08 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)).

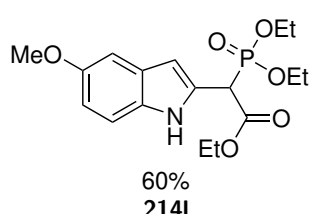
<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.4 (d,  $J_{CP} = 2.6$  Hz, CO<sub>2</sub>Et), 135.8 (C-7a'), 126.8 (d,  $J_{CP} = 2.3$  Hz, C-3a'), 124.9 (d,  $J_{CP} = 10.3$  Hz, C-2'), 121.5 (C-6'), 118.8 (C-5'), 118.1 (C-4'), 111.9 (C-7'), 110.9 (d,  $J_{CP} = 8.7$  Hz, C-3'), 62.9 (d,  $J_{CP} = 7.1$  Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 62.8 (d,  $J_{CP} = 6.8$  Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 61.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.7 (d,  $J_{CP} = 133.7$  Hz, C-2), 33.8 (Et-C-2), 27.6 (Et-C-1), 16.2 (d,  $J_{CP} = 5.4$  Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 16.1 (d,  $J_{CP} = 5.6$  Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 13.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P-NMR (121.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 17.46.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 446.2 (100)  $[M(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$ , 448.1 (99)  $[M(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$ , 470.1 (11)  $[M(^{81}\text{Br}) + \text{Na}]^+$ , 468.1 (10)  $[M(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$ .

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrNO}_5\text{P} + \text{Na}]^+$  468.0546, gef. 468.0536.

#### (5-Methoxyindol-2-yl)phosphonoessigsäuretriethylester (214I)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von 5-Methoxyindol (**242**, 37 mg, 0.25 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 20 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie an der Umkehrphase ( $\text{C}_{18}$ , 0  $\rightarrow$  100% MeCN in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

**Ausbeute:** 55 mg (0.15 mmol, 60%) als hellbraunes Öl.  
 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{P}$  ( $369.35 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ )

**DC:**  $R_f = 0.24$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3251, 2984, 1734, 1488, 1234, 1204, 1165, 1027, 974, 800.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.78 (d,  $J = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H, H-1'), 7.30 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H, H-7'), 7.00 (d,  $J = 2.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-4'), 6.70 (dd,  $J = 8.8, 2.5 \text{ Hz}$ , 1H, H-6'), 6.43 (pseudo-t,  $J \approx 2.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-3'), 4.71 (d,  $J_{\text{HP}} = 24.0 \text{ Hz}$ , 1H, H-2), 4.23–4.11 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.09–3.87 (m, 4H,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.22 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.21 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ ), 1.12 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{PO}(\text{O}'\text{C}'\text{H}_2\text{C}'\text{H}_3)$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (100.6 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 166.2 (d,  $J_{\text{CP}} = 3.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 153.4 (C-5'), 131.2 (C-7a'), 128.3 (d,  $J_{\text{CP}} = 9.3 \text{ Hz}$ , C-2'), 127.9 (d,  $J_{\text{CP}} = 2.7 \text{ Hz}$ , C-3a'), 112.1 (C-7'), 111.3 (C-6'), 101.9 (d,  $J_{\text{CP}} = 6.7 \text{ Hz}$ , C-3'), 101.4 (C-4'), 62.9 (d,  $J_{\text{CP}} = 6.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{PO}(\text{O}'\text{C}'\text{H}_2\text{C}'\text{H}_3)$ ), 62.8 (d,  $J_{\text{CP}} = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ ), 61.5 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.5 (d,  $J_{\text{CP}} = 132.8 \text{ Hz}$ , C-2), 16.2 (d,  $J_{\text{CP}} = 5.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$ ), 16.1 (d,  $J_{\text{CP}} = 5.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{PO}(\text{O}'\text{C}'\text{H}_2\text{C}'\text{H}_3)$ ), 13.9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

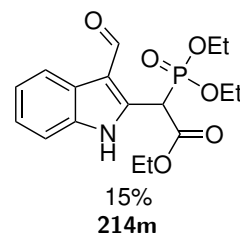
**$^{31}\text{P-NMR}$**  (162.0 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 17.15.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 370.2 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 392.1 (19)  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

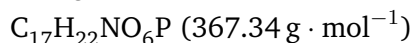
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{P} + \text{Na}]^+$  392.1233, gef. 392.1228.

### (3-Formylindol-2-yl)phosphonoessigsäuretriethylester (214m)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von Indol-3-carbaldehyd (**124**, 36 mg, 0.25 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 20 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie an der Umkehrphase (C<sub>18</sub>, 0 → 100% MeCN in H<sub>2</sub>O).



**Ausbeute:** 14 mg (0.038 mmol, 15%) als braunes Öl.



**DC:**  $R_f = 0.14$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3213, 2983, 1736, 1653, 1455, 1397, 1250, 1026, 979, 748.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.98 (s, 1H, H-1'), 10.19 (s, 1H, CHO), 8.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-4'), 7.61 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-7'), 7.26–7.17 (m, 2H, H-5', H-6'), 5.68 (d,  $J_{HP} = 25.8$  Hz, 1H, H-2), 4.30–4.18 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.17–4.06 (m, 2H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 4.03–3.81 (m, 2H, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1.05 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)).

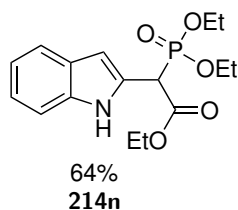
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 186.1 (CHO), 165.7 (d,  $J_{CP} = 4.1$  Hz, CO<sub>2</sub>Et), 137.9 (d,  $J_{CP} = 9.9$  Hz, C-2'), 136.0 (C-7a'), 125.1 (C-3a'), 123.3 (C-6'), 122.2 (C-5'), 120.1 (C-4'), 114.6 (d,  $J_{CP} = 6.0$  Hz, C-3'), 112.6 (C-7'), 63.4 (d,  $J_{CP} = 7.0$  Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 63.2 (d,  $J_{CP} = 6.7$  Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 62.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.7 (d,  $J_{CP} = 130.0$  Hz, C-2), 16.2 (d,  $J_{CP} = 5.8$  Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 16.0 (d,  $J_{CP} = 5.8$  Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 13.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P-NMR** (121.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 15.83.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 390.2 (100) [M + Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>P + Na]<sup>+</sup> 390.1077, gef. 390.1071.

## Indol-2-ylphosphonoessigsäuretriethylester (214n)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von Indol (**237**, 29 mg, 0.25 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 16 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**Ausbeute:** 55 mg (0.16 mmol, 64%) als hellgelbes Öl.  
C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>P (339.33 g · mol<sup>-1</sup>)

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0.23 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2982, 1734, 1553, 1456, 1286, 1236, 1148, 1025, 972, 749.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.95 (s, 1H, H-1'), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4'), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-7'), 7.06 (*pseudo-t*, *J* ≈ 8.0 Hz, 1H, H-6'), 6.97 (*pseudo-t*, *J* ≈ 8.0 Hz, 1H, H-5'), 6.53–6.50 (m, 1H, H-3'), 4.76 (d, *J*<sub>HP</sub> = 24.1 Hz, 1H, H-2), 4.26–4.12 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.09–3.87 (m, 4H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, PO(O'CH<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.4 (d, *J*<sub>CP</sub> = 3.1 Hz, CO<sub>2</sub>Et), 136.1 (C-7a'), 128.0 (d, *J*<sub>CP</sub> = 9.4 Hz, C-2'), 127.6 (d, *J*<sub>CP</sub> = 2.4 Hz, C-3a'), 121.1 (C-6'), 119.8 (C-5'), 119.0 (C-4'), 111.5 (C-7'), 102.0 (d, *J*<sub>CP</sub> = 7.0 Hz, C-3'), 63.0 (d, *J*<sub>CP</sub> = 6.7 Hz, PO(O'CH<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 62.8 (d, *J*<sub>CP</sub> = 6.8 Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 61.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 45.4 (d, *J*<sub>CP</sub> = 132.7 Hz, C-2), 16.2 (d, *J*<sub>CP</sub> = 5.5 Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 16.1 (d, *J*<sub>CP</sub> = 5.8 Hz, PO(O'CH<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 13.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P-NMR** (121.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 17.25.

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 340.1 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 362.1 (24) [M + Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI) *m/z*: ber. für [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>P + Na]<sup>+</sup> 362.1128, gef. 362.1117.

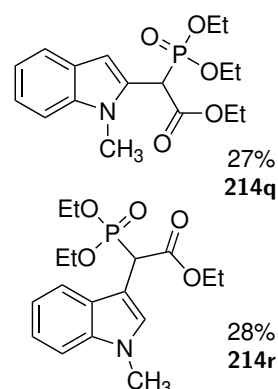
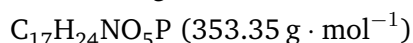


**(1-Methylindol-2-yl)phosphonoessigsäuretriethylester (214q) und  
(1-Methylindol-3-yl)phosphonoessigsäuretriethylester (214r)**

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von 1-Methylindol (**236**, 33 mg, 0.25 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 14 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, 10 → 50% EtOAc in CyH).

**Ausbeute: 214q:** 24 mg (0.068 mmol, 27%) als gelbes Öl.

**Ausbeute: 214r:** 25 mg (0.071 mmol, 28%) als gelbes Öl.



(1-Methylindol-2-yl)phosphonoessigsäuretriethylester (**214q**)

**DC:**  $R_f = 0.20$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2927, 1735, 1467, 1367, 1341, 1255, 1142, 1020, 964, 737.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-4'), 7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-7'), 7.14 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 7.02 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 6.66 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H, H-3'), 5.02 (d,  $J_{HP} = 25.0$  Hz, 1H, H-2), 4.22–4.13 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.10–3.98 (m, 3H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), PO(O'C'H<sub>2-a</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.94 (ddq,  $J = 10.3, 8.9, 7.1$  Hz, 1H, PO(O'C'H<sub>2-b</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.72 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.4 (d,  $J_{CP} = 3.0$  Hz, CO<sub>2</sub>Et), 137.1 (C-7a'), 130.0 (d,  $J_{CP} = 6.6$  Hz, C-2'), 126.8 (d,  $J_{CP} = 2.4$  Hz, C-3a'), 121.3 (C-6'), 120.1 (C-5'), 119.3 (C-4'), 109.8 (C-7'), 102.5 (d,  $J_{CP} = 5.8$  Hz, C-3'), 62.9–62.8 (m, 2C, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 61.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.6 (d,  $J_{CP} = 135.7$  Hz, C-2), 29.9 (1-CH<sub>3</sub>), 16.3 (d,  $J_{CP} = 5.9$  Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 16.1 (d,  $J_{CP} = 5.8$  Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 13.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P-NMR** (162.0 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 17.01.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 354.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 376.1 (11) [M + Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>P + Na]<sup>+</sup> 376.1284, gef. 376.1269.

(1-Methylindol-3-yl)phosphonoessigsäuretriethylester (214r)

**DC:**  $R_f = 0.11$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 1:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 2924, 1734, 1471, 1371, 1333, 1254, 1148, 1027, 968, 742.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-4'), 7.43 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H-2'), 7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-7'), 7.15 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 7.04 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 4.73 (d,  $J_{HP} = 23.8$  Hz, 1H, H-2), 4.17–4.07 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.02 (dq,  $J = 8.2, 7.0$  Hz, 2H, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 3.97–3.90 (m, 1H, PO(O'C'H<sub>2-a</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.94 (ddq,  $J = 10.3, 8.7, 7.1$  Hz, 1H, PO(O'C'H<sub>2-b</sub>C'H<sub>3</sub>)), 3.79 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>), 1.20–1.17 (m, 6H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 1.06 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)).

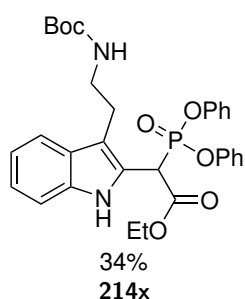
**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 167.9 (d,  $J_{CP} = 2.0$  Hz, CO<sub>2</sub>Et), 136.1 (C-7a'), 129.3 (d,  $J_{CP} = 6.5$  Hz, C-2'), 127.0 (d,  $J_{CP} = 6.3$  Hz, C-3a'), 121.4 (C-6'), 119.2 (C-5'), 118.9 (C-4'), 109.8 (C-7'), 103.0 (d,  $J_{CP} = 9.1$  Hz, C-3'), 62.5 (d,  $J = 6.6$ , PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 62.4 (d,  $J = 6.7$ , PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 61.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 42.4 (d,  $J_{CP} = 135.2$  Hz, C-2), 32.6 (1-CH<sub>3</sub>), 16.3 (d,  $J_{CP} = 5.9$  Hz, PO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 16.1 (d,  $J_{CP} = 5.6$  Hz, PO(O'C'H<sub>2</sub>C'H<sub>3</sub>)), 14.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P-NMR** (162.0 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 19.92.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 354.2 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 376.1 (22) [M + Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>P + Na]<sup>+</sup> 376.1284, gef. 376.1272.

**(3-{2-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino]ethyl}-1*H*-indol-2-yl)(diphenylphosphono)-essigsäuretriethylester (214x)**



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von *N*-Boc-tryptamin (**150**, 65 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) und 2-Brom(diphenylphosphono)essigsäureethylester (**224**, 200 mg, 0.50 mmol, 2.0 equiv.). Die Belichtungszeit betrug ca. 14 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie an der Umkehrphase (C<sub>18</sub>, 5 → 100% MeCN in H<sub>2</sub>O).

**Ausbeute:** 50 mg (0.086 mmol, 34%) als hellbraunes Öl.

C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P (578.60 g · mol<sup>-1</sup>)

**DC:**  $R_f = 0.18$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3330, 2979, 1736, 1698, 1491, 1276, 1183, 1163, 1025, 945, 763.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 9.24 (s, br, 1H, H-1'), 7.61 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-4'), 7.36–7.28 (m, 3H, H-7', Ph-H-3,5), 7.24–7.07 (m, 8H, H-5', H-6', Ph-H-2,6, Ph-H-4, Ph'-H-3,5, Ph'-H-4), 6.87 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H, Ph'-H-2,6), 4.99 (d,  $J_{HP}$  = 24.1 Hz, 1H, H-2), 4.79 (s, br, 1H, Boc-NH), 4.31–4.17 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.45–3.40 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.96 (t,  $J$  = 7.0, 2H, (3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.1 (d,  $J_{CP}$  = 2.2 Hz, CO<sub>2</sub>Et), 156.1 (CO<sub>2</sub>NH), 150.3 (d,  $J$  = 9.7 Hz, Ph-C-1), 150.0 (d,  $J$  = 9.5 Hz, Ph'-C-1), 136.1 (C-7a'), 129.9, 129.8 (4C, Ph-C-3,5, Ph'-C-3,5), 127.6 (C-3a'), 125.7, 125.6 (2C, Ph-C-4, Ph'-C-4), 122.8 (C-6'), 122.5 (d,  $J_{CP}$  = 11.8 Hz, C-2'), 120.4–120.3 (m, 4C, Ph-C-2,6, Ph'-C-2,6), 119.7 (C-5'), 119.1 (C-4'), 113.1 (d,  $J$  = 10.8 Hz, C-3'), 111.4 (C-7'), 79.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 62.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 44.1 (d,  $J_{CP}$  = 137.9 Hz, C-2), 41.2 (NH-CH<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.8 ((3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 14.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P-NMR** (162.0 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.13.

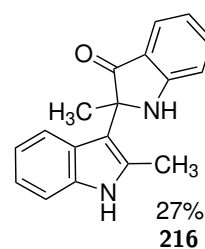
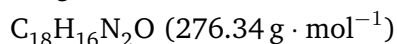
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 479.2 (100) [M - Boc + 2H]<sup>+</sup>, 601.3 (10) [M + Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>P + Na]<sup>+</sup> 601.2074, gef. 601.2068.

### 2,2'-Dimethyl-1,2-dihydro-1'H,3H-2,3'-biindol-3-on (216)

Hergestellt unter Umgebungsatmosphäre nach der allgemeinen Versuchsvorschrift D unter Verwendung von 2-Methylindol (**243**, 32 mg, 0.24 mmol). Die Belichtungszeit betrug ca. 17 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, 5 → 35% EtOAc in CyH).

**Ausbeute:** 9 mg (0.033 mmol, 27%) als rötliches Öl.



**DC:**  $R_f$  = 0.39 (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 2:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3316, 2923, 1693, 1618, 1463, 1247, 1194, 1163, 1023, 748.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.88 (s, 1H, H-1'), 7.72 (s, 1H, H-1), 7.49 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H-6), 7.47–7.43 (m, 1H, H-4), 7.28–7.18 (m, 2H, H-4', H-7'), 6.94 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H, H-6'), 6.88 (dd,  $J$  = 8.3, 0.9 Hz,

1H, H-7), 6.79 (ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.2$  Hz, 1H, H-5'), 6.71 (ddd,  $J = 7.9, 7.0, 0.9$  Hz, 1H, H-5), 2.39 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.74 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 203.9 (C-3), 159.9 (C-7a), 137.5 (C-6), 134.7 (C-7a'), 133.0 (C-2'), 127.2 (C-3a'), 124.4 (C-4), 120.0 (C-6'), 119.4 (C-4'), 118.4 (C-5'), 117.7 (C-3a), 117.0 (C-5), 111.8 (C-7), 110.5 (C-7'), 108.5 (C-3'), 66.2 (C-2), 24.4 (2-CH<sub>3</sub>), 14.0 (2'-CH<sub>3</sub>).

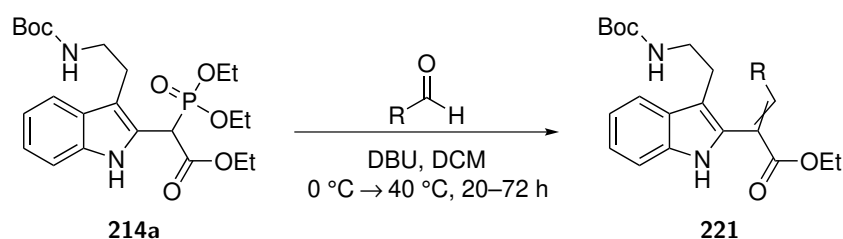
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 299.3 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 277.3 (55) [M + H]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O + Na]<sup>+</sup> 299.1155, gef. 299.1149.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[331]</sup>

#### 6.5.4 Synthesen der 2-(Indol-2-yl)acrylester

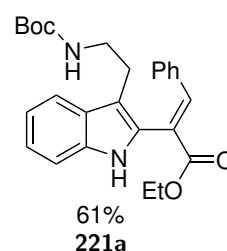
##### Allgemeine Versuchsvorschrift E für die Horner-Olefinierung von Phosphonoacetylindol **214a**



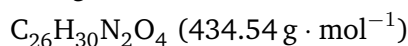
In einem 10-mL-Schlenk-Rohr wurde (3-{2-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino]ethyl}-1*H*-indol-2-yl)phosphonoessigsäuretriethylester (**214a**, 110 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) unter Inertgasatmosphäre bei 0 °C in trockenem DCM (2.5 mL) gelöst. Der jeweilige Aldehyd (1.15 mmol, 5.0 equiv.) und DBU (0.17 mL, 1.14 mmol, 5.0 equiv.) wurden zugegeben und die Lösung bei 40 °C gerührt, bis ein vollständiger Umsatz des Phosphonoacetylindols **214a** per DC festgestellt wurde. In einigen Fällen war hierfür die Zugabe einer weiteren Portion des Aldehyds und der Base notwendig. Die Lösung wurde im Anschluss über Kieselgel mit EtOAc als Eluent filtriert und das Olefin per Säulenchromatographie gereinigt.

**(2E)-2-(3-{2-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino]ethyl}-1H-indol-2-yl)-3-phenylprop-2-ensäureethylester (221a)**

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift E unter Verwendung von frisch destilliertem Benzaldehyd (**220**, 115  $\mu\text{L}$ , 1.14 mmol, 5.0 equiv.). Die Reaktionszeit betrug ca. 20 Stunden. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , 0  $\rightarrow$  15% EtOAc in CyH).



**Ausbeute:** 62 mg (0.14 mmol, 61%) als hellgelber Feststoff.



**Smb.:** 78–80 °C (CyH/EtOAc).

**DC:**  $R_f = 0.41$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 3:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3344, 2977, 1693, 1610, 1448, 1366, 1244, 1168, 1099, 741.

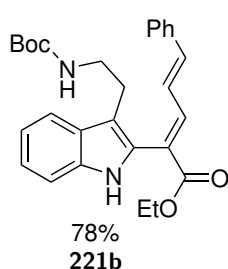
**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, NOESY** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.13 (s, br, 1H, H-1'), 7.99 (s, 1H, H-3), 7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-4'), 7.37 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7'), 7.26–7.22 (m, 2H, H-6', Ph-H-4), 7.21–7.13 (m, 3H, H-5', Ph-H-3,5), 7.09 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, Ph-H-2,6), 4.54 (s, br, 1H, Boc–NH), 4.30 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.26 (pseudo-q,  $J \approx 6.5$  Hz, 2H, NH– $\text{CH}_2$ ), 2.64 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, (3-Ind)– $\text{CH}_2$ ), 1.38 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 167.4 (C-1), 156.0 (Boc–C=O), 144.5 (C-3), 136.5 (C-7a'), 134.1 (Ph-C-1), 130.3 (2C, Ph-C-2,6), 130.2 (Ph-C-4), 129.1 (C-2'), 128.8 (2C, Ph-C-3,5), 128.3 (C-3a'), 122.9 (C-2), 122.5 (C-6'), 119.7 (2C, C-4', C-5'), 112.1 (C-3'), 111.3 (C-7'), 79.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 61.8 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 40.4 (NH– $\text{CH}_2$ ), 28.5 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.2 ((3-Ind)– $\text{CH}_2$ ), 14.5 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 335.3 (100) [ $\text{M} - \text{Boc} + 2\text{H}$ ] $^+$ , 457.3 (77) [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ .

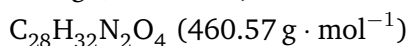
**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [ $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{Na}$ ] $^+$  457.2098, gef. 457.2097.

**(2E,4E)-2-(3-{2-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino]ethyl}-1H-indol-2-yl)-5-phenylpenta-2,4-diensäureethylester (221b)**



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift E unter Verwendung von frisch destilliertem Zimtaldehyd (**164**, 145  $\mu\text{L}$ , 1.15 mmol, 5.0 equiv.). Nach 20 Stunden wurde eine weitere Portion Zimtaldehyd (**164**, 145  $\mu\text{L}$ , 1.15 mmol, 5.0 equiv.) sowie DBU (0.17 mL, 1.14 mmol, 5.0 equiv.) zugegeben und weitere 24 Stunden bei 40 °C gerührt. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , 0  $\rightarrow$  20% EtOAc in CyH).

**Ausbeute:** 84 mg (0.18 mmol, 78%) als hellgelbes Öl.



**DC:**  $R_f = 0.23$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 4:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3257, 2977, 1702, 1614, 1365, 1232, 1168, 1027, 751, 693.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, NOESY** (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.99 (s, br, 1H, H-1'), 7.72 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H, H-3), 7.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-4'), 7.42 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, Ph-H-2,6), 7.33–7.28 (m, 5H, H-5, H-7', Ph-H-3,5, Ph-H-4), 7.11 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 7.03 (*pseudo-t*,  $J \approx 7.5$  Hz, 1H, H-5'), 6.75–6.70 (m, 2H, H-4, Boc–NH), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.05 (*pseudo-q*,  $J \approx 6.5$  Hz, 2H, NH– $\text{CH}_2$ ), 2.66 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, (3-Ind)– $\text{CH}_2$ ), 1.31 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

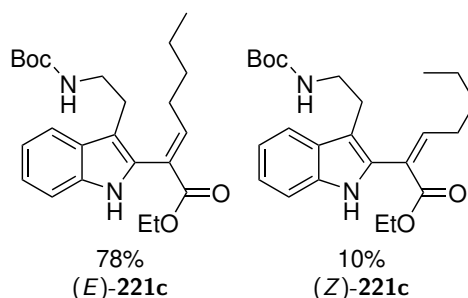
**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (150.9 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 166.2 (C-1), 155.5 (Boc–C=O), 143.1 (C-3), 141.8 (C-5), 136.1 (C-7a'), 135.9 (Ph-C-1), 129.3 (Ph-C-4), 129.0 (2C, Ph-C-3,5), 128.7 (C-2'), 127.6 (C-3a'), 127.3 (2C, Ph-C-2,6), 124.6 (C-4), 123.8 (C-2), 121.4 (C-6'), 118.8 (C-4'), 118.4 (C-5'), 111.8 (C-3'), 111.2 (C-7'), 77.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 60.7 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 40.6 (NH– $\text{CH}_2$ ), 28.2 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.4 ((3-Ind)– $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 361.3 (100) [ $\text{M} - \text{Boc} + 2\text{H}$ ] $^+$ , 483.3 (59) [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ .

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [ $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{Na}$ ] $^+$  483.2254, gef. 483.2259.

## 2-(3-{2-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino]ethyl}-1*H*-indol-2-yl)hept-2-ensäure-ethylester (221c)

Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift E unter Verwendung von frisch destilliertem Valeraldehyd (**244**, 122  $\mu\text{L}$ , 1.15 mmol, 5.0 equiv.). Die Reaktionszeit betrug ca. 20 Stunden. Reinigung und Trennung der Diastereomere erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , 0  $\rightarrow$  10% EtOAc in CyH).



**Ausbeute:** (*E*)-221c: 75 mg (0.18 mmol, 78%) als farbloses Öl.

(*Z*)-221c: 10 mg (0.024 mmol, 10%) als farbloses Öl.

$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$  (414.55  $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ )

### (*E*)-Isomer

**DC:**  $R_f = 0.47$  ( $\text{SiO}_2$ , CyH/EtOAc 3:1).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3274, 2960, 1702, 1507, 1461, 1365, 1243, 1169, 1027, 742.

**$^1\text{H-NMR}$ , COSY, NOESY** (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 10.85 (s, br, 1H, H-1'), 7.56 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-4'), 7.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7'), 7.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3), 7.07 (*pseudo*-t,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 6.99 (*pseudo*-t,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 6.75 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, Boc-NH), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.09–3.05 (m, 2H, NH- $\text{CH}_2$ ), 2.66–2.58 (m, 2H, (3-Ind)- $\text{CH}_2$ ), 2.06 (*pseudo*-q,  $J \approx 7.5$  Hz, 2H, H-4), 1.41–1.36 (m, 11H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , H-5), 1.24–1.19 (m, 2H, H-6), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.77 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-7).

**$^{13}\text{C-NMR}$ , HSQC, HMBC** (150.9 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 165.8 (C-1), 155.5 (Boc-C=O), 149.2 (C-3), 135.9 (C-7a'), 128.8 (C-2'), 127.5 (C-3a'), 125.5 (C-2), 121.1 (C-6'), 118.5 (C-4'), 118.3 (C-5'), 111.1 (C-7'), 110.5 (C-3'), 77.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 60.5 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 40.5 (NH- $\text{CH}_2$ ), 30.0 (C-5), 29.3 (C-4), 28.3 (3C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.3 ((3-Ind)- $\text{CH}_2$ ), 21.9 (C-6), 14.2 ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.7 (C-7).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 315.3 (100) [ $\text{M} - \text{Boc} + 2\text{H}$ ] $^+$ , 437.3 (78) [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ .

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [ $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{Na}$ ] $^+$  437.2411, gef. 437.2393.

### (Z)-Isomer

**DC:**  $R_f = 0.56$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 3:1).

**IR (ATR):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3348, 2960, 1694, 1510, 1459, 1366, 1248, 1170, 1036, 742.

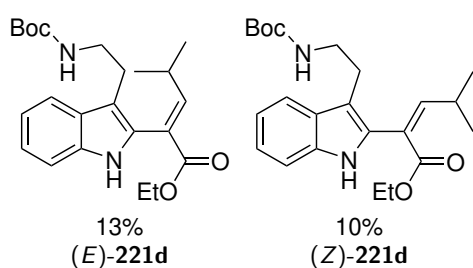
**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.90 (s, br, 1H, H-1'), 7.53 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-4'), 7.28 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7'), 7.07 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 6.97 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 6.93 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, Boc-NH), 6.31 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-3), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.07–3.04 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.70–2.67 (m, 2H, (3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 2.42 (*pseudo-q*,  $J \approx 7.5$  Hz, 2H, H-4), 1.51–1.46 (m, 2H, H-5), 1.40–1.35 (m, 11H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, H-6), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (150.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.9 (C-1), 155.6 (Boc-C=O), 141.1 (C-3), 135.6 (C-7a'), 131.6 (C-2'), 128.1 (C-3a'), 126.2 (C-2), 121.7 (C-6'), 118.6 (2C, C-4', C-5'), 111.0 (C-7'), 109.8 (C-3'), 77.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.8 (NH-CH<sub>2</sub>), 30.8 (C-5), 29.1 (C-4), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.2 ((3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 21.9 (C-6), 14.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.8 (C-7).

**MS (ESI):**  $m/z$  (%) = 437.3 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 315.3 (80) [M - Boc + 2H]<sup>+</sup>, 359.2 (29) [M - *t*-Bu + 2H]<sup>+</sup>.

**HRMS (ESI)  $m/z$ :** ber. für [C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup> 437.2411, gef. 437.2430.

### 2-(3-{2-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino]ethyl}-1*H*-indol-2-yl)-4-methylpent-2-ensäureethylester (221d)



Hergestellt nach der allgemeinen Versuchsvorschrift E unter Verwendung von frisch destilliertem Isobutyraldehyd (**245**, 105  $\mu$ L, 1.15 mmol, 5.0 equiv.). Nach 48 Stunden Reaktionszeit wurde eine weitere Portion Isobutyraldehyd (**245**, 105  $\mu$ L, 1.15 mmol, 5.0 equiv.) sowie DBU (0.17 mL, 1.14 mmol,

5.0 equiv.) zugegeben und weitere 24 Stunden bei 40 °C gerührt. Die Reinigung erfolgte durch automatisierte Säulenchromatographie an der Umkehrphase (C<sub>18</sub>, 0 → 100% MeCN in H<sub>2</sub>O), wobei 37 mg (0.092 mmol, 40%) des Produkts als Mischung der beiden Doppelbindungsisomere (*E*:*Z* 1.5:1)<sup>23</sup> erhalten wurde. Trennung der beiden Isomere erfolgte durch präparative HPLC (C<sub>18</sub>-PPF, MeCN/H<sub>2</sub>O 60:40).

<sup>23</sup>Durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie ermittelt.



**Ausbeute:** (*E*)-**221d**: 12 mg (0.030 mmol, 13%) als farbloses Öl.  
(*Z*)-**221d**: 9 mg (0.022 mmol, 10%) als farbloses Öl.  
 $C_{23}H_{32}N_2O_4$  (400.52 g · mol<sup>-1</sup>)

(*E*)-Isomer

**DC:**  $R_f = 0.27$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1).

**präp. HPLC:**  $R_t = 10.0$  min (C<sub>18</sub>-PPF, MeCN/H<sub>2</sub>O 60:40, 20 min).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3335, 2973, 2930, 1696, 1509, 1343, 1249, 1176, 1028, 743.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.85 (s, br, 1H, H-1'), 7.54 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-4'), 7.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7'), 7.07 (*pseudo-t*,  $J \approx 8.0$  Hz, 1H, H-6'), 7.02–6.97 (m, 2H, H-3, H-5'), 6.77 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, Boc–NH), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.08–3.02 (m, 2H, NH–CH<sub>2</sub>), 2.65–2.61 (m, 2H, (3-Ind)–CH<sub>2</sub>), 2.30–2.20 (m, 1H, H-4), 1.38 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC** (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 165.9 (C-1), 155.5 (2C, C-3, Boc–C=O), 135.7 (C-7a'), 128.9 (C-2'), 127.5 (C-3a'), 123.3 (C-2), 121.0 (C-6'), 118.4 (2C, C-4', C-5'), 111.1 (C-7'), 110.1 (C-3'), 77.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.6 (NH–CH<sub>2</sub>), 29.0 (C-4), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.2 ((3-Ind)–CH<sub>2</sub>), 21.6 (2C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 423.3 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 301.3 (88) [M – Boc + 2H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI)  $m/z$ : ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup> 423.2254, gef. 423.2254.

(*Z*)-Isomer

**DC:**  $R_f = 0.34$  (SiO<sub>2</sub>, CyH/EtOAc 4:1).

**präp. HPLC:**  $R_t = 12.8$  min (C<sub>18</sub>-PPF, MeCN/H<sub>2</sub>O 60:40, 20 min).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3307, 2969, 2931, 1695, 1506, 1339, 1248, 1171, 1028, 742.

**<sup>1</sup>H-NMR, COSY, NOESY** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.88 (s, br, 1H, H-1'), 7.53 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H-4'), 7.28 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-7'), 7.07 (*pseudo-t*,  $J \approx 7.5$  Hz, 1H, H-6'), 6.97 (*pseudo-t*,  $J \approx 7.0$  Hz, 1H, H-5'), 6.92 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, Boc–NH), 6.12 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H-3), 4.25 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.09–3.04 (m,

2H, NH-CH<sub>2</sub>), 2.99–2.90 (m, 1H, H-4), 2.71–2.67 (m, 2H, (3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 166.9 (C-1), 155.6 (Boc-C=O), 147.2 (C-3), 135.6 (C-7a'), 131.4 (C-2'), 128.1 (C-3a'), 124.0 (C-2), 121.7 (C-6'), 118.6 (2C, C-4', C-5'), 111.0 (C-7'), 109.9 (C-3'), 77.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.7 (NH-CH<sub>2</sub>), 28.8 (C-4), 28.3 (3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.2 ((3-Ind)-CH<sub>2</sub>), 22.5 (2C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

MS (ESI): *m/z* (%) = 423.3 (100) [M + Na]<sup>+</sup>, 301.3 (71) [M – Boc + 2H]<sup>+</sup>, 345.2 (31) [M – *t*-Bu + 2H]<sup>+</sup>.

HRMS (ESI) *m/z*: ber. für [C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup> 423.2254, gef. 423.2252.

## Literaturverzeichnis

- [1] *The International System of Units (SI), NIST Special Publication 330 2008 Edition*, National Institute of Standards and Technology (NIST), Gaithersburg, MD, **2008**, <https://www.nist.gov/sites/default/files/documents/2016/12/07/sp330.pdf>.
- [2] T. Aniszewski, *Alkaloids – Secrets of Life*, Elsevier, Amsterdam [u.a.], **2007**.
- [3] A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in life and society : an introduction to heterocyclic chemistry and biochemistry and the role of heterocycles in science, technology, medicine, and agriculture*, Wiley, Chichester [u.a.], **1997**.
- [4] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- [5] A. Gomtsyan, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 7–10.
- [6] D. Kumar, S. Kumar Jain, *Curr. Med. Chem.* **2016**, *23*, 4338–4394.
- [7] A. M. Bender, C. K. Jones, C. W. Lindsley, *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, *8*, 444–453.
- [8] N. Chadha, O. Silakari, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 159–184.
- [9] G. Habermehl, P. Hammann, H. C. Krebs, W. Ternes, *Naturstoffchemie: Eine Einführung*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2008**.
- [10] S. Gomi, D. Ikeda, H. Nakamura, H. Naganawa, F. Yamashita, K. Hotta, S. Kondo, Y. Okami, H. Umezawa, Y. Iitaka, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1491–1494.
- [11] A. S. Howard, J. P. Michael, „Simple Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids“ in *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Bd. 28 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, Orlando, FL [u.a.], **1986**, S. 183–308.
- [12] J. P. Michael, „Simple Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids“ in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Bd. 55 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, San Diego, CA [u.a.], **2001**, S. 91–258.
- [13] J. P. Michael, „Simple Indolizidine and Quinolizidine Alkaloids“ in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Bd. 75 (Hrsg.: H.-J. Knölker), Academic Press, Amsterdam [u.a.], **2016**, S. 1–498.
- [14] D. W. Roberts, R. J. St. Leger, „Metarhizium spp., cosmopolitan insect-pathogenic fungi: Mycological aspects“ in *Advances in Applied Microbiology*, Bd. 54 (Hrsg.: A. Laskin, J. Bennett, G. Gadd), Academic Press, Amsterdam [u.a.], **2004**, S. 1–70.
- [15] D. Cook, D. R. Gardner, J. A. Pfister, *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 7326–7334.
- [16] J. W. Dennis, K. Koch, S. Yousefi, I. VanderElst, *Cancer Res* **1990**, *50*, 1867–1872.
- [17] B. L. Stegelmeier, R. Field, K. E. Panter, J. O. Hall, K. D. Welch, J. A. Pfister, D. R. Gardner, S. T. Lee, S. Colegate, T. Z. Davis, B. T. Green, D. Cook, „Selected Poisonous Plants Affecting Animal and Human Health“ in *Haschek and Rousseaux’s Handbook of Toxicologic Pathology (Third Edition)*, Bd. II (Hrsg.: W. M. Haschek, C. G. Rousseaux, M. A. Wallig, B. Bolon, R. Ochoa), Academic Press, Amsterdam [u.a.], **2013**, S. 1259–1314.
- [18] K. Whitby, T. C. Pierson, B. Geiss, K. Lane, M. Engle, Y. Zhou, R. W. Doms, M. S. Diamond, *J. Virol.* **2005**, *79*, 8698–8706.
- [19] F. P. Guengerich, S. J. DiMari, H. P. Broquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2055–2056.
- [20] J. W. Daly, T. F. Spande, H. M. Garraffo, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556–1575.
- [21] J. W. Daly, H. Martin Garraffo, T. F. Spande, „Alkaloids from Amphibian Skins“ in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Bd. 13 (Hrsg.: S. William Pelletier), Pergamon, Oxford, **1999**, S. 1–161.
- [22] J. W. Daly, G. B. Brown, M. Mensah-Dwumah, C. W. Myers, *Toxicon* **1978**, *16*, 163–188.
- [23] J. W. Daly, J. M. Wilham, T. F. Spande, H. M. Garraffo, R. R. Gil, G. L. Silva, M. Vaira, *J. Chem. Ecol.* **2007**, *33*, 871–887.

- [24] R. A. Saporito, T. F. Spande, H. M. Garraffo, M. A. Donnelly, *Heterocycles* **2009**, *79*, 277–297.
- [25] R. A. Saporito, R. A. Norton, N. R. Andriamaharavo, H. M. Garraffo, T. F. Spande, *J. Chem. Ecol.* **2011**, *37*, 213–218.
- [26] S. Leclercq, J. C. Braekman, D. Daloze, J. M. Pasteels, „The Defensive Chemistry of Ants“ in *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products.*, Bd. 79 (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G. Kirby, R. Moore), Springer-Verlag, Wien, **2000**, S. 115–229.
- [27] R. S. Aronstam, J. W. Daly, T. F. Spande, T. K. Narayanan, E. X. Albuquerque, *Neurochem. Res.* **1986**, *11*, 1227–1240.
- [28] J. W. Daly, Y. Nishizawa, M. W. Edwards, J. A. Waters, R. S. Aronstam, *Neurochem. Res.* **1991**, *16*, 489–500.
- [29] D. Zhou, N. Toyooka, H. Nemoto, K. Yamaguchi, H. Tsuneki, T. Wada, T. Sasaoka, H. Sakai, Y. Tezuka, S. Kadota, T. H. Jones, H. M. Garraffo, T. F. Spande, J. W. Daly, *Heterocycles* **2009**, *79*, 565–571.
- [30] F. J. Ritter, I. E. Rotgans, E. Talman, P. E. Verwiël, F. Stein, *Experientia* **1973**, *29*, 530–531.
- [31] A. B. Smith, D. S. Kim, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1493–1495.
- [32] S. R. Angle, M. Kim, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8791–8796.
- [33] Y.-G. Wang, T. Kumano, T. Kano, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2027–2029.
- [34] F. Abels, C. Lindemann, E. Koch, C. Schneider, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5972–5975.
- [35] N. Ortega, D.-T. D. Tang, S. Urban, D. Zhao, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9500–9503.
- [36] J. E. Oliver, P. E. Sonnet, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2662–2663.
- [37] P. E. Sonnet, J. E. Oliver, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 289–294.
- [38] J. Royer, H. P. Husson, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 670–673.
- [39] D. J. Hart, Y. M. Tsai, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4403–4409.
- [40] K. Kiewel, M. Tallant, G. A. Sulikowski, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6621–6623.
- [41] N. Toyooka, H. Nemoto, *Heterocycles* **2005**, *66*, 549–555.
- [42] G. Barbe, G. Pelletier, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3398–3401.
- [43] S. Mix, S. Blechert, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 157–160.
- [44] P. Beak, W. J. Zajdel, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 471–523.
- [45] P. Beak, A. Basu, D. J. Gallagher, Y. S. Park, S. Thayumanavan, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 552–560.
- [46] D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282–2316.
- [47] P. Beak, W. J. Zajdel, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1010–1018.
- [48] P. Beak, W. K. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1197–1200.
- [49] K. R. Campos, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069–1084.
- [50] D. Stead, G. Carbone, P. O'Brien, K. R. Campos, I. Coldham, A. Sanderson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7260–7261.
- [51] E. A. Mitchell, A. Peschiulli, N. Lefevre, L. Meerpoel, B. U. W. Maes, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 10092–10142.
- [52] S. T. Kerrick, P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708–9710.
- [53] M. J. Dearden, C. R. Firkin, J. P. R. Hermet, P. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11870–11871.
- [54] W. F. Bailey, P. Beak, S. T. Kerrick, S. Ma, K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1889–1896.
- [55] M. J. McGrath, J. L. Bilke, P. O'Brien, *Chem. Commun.* **2006**, 2607–2609.
- [56] G.-Q. Liu, T. Opatz, „Recent Advances in the Synthesis of Piperidines: Functionalization of Preexisting Ring Systems“ in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Bd. 125 (Hrsg.: E. F. Scriven, C. A. Ramsden), Academic Press, Cambridge, MA [u.a], **2018**, S. 107–234.
- [57] I. Coldham, J. J. Patel, S. Raimbault, D. T. E. Whittaker, *Chem. Commun.* **2007**, 4534–4536.
- [58] T. K. Beng, R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12216–12217.
- [59] T. K. Beng, W. S. Tyree, T. Parker, C. Su, P. G. Williard, R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16845–16855.

- [60] K. R. Campos, A. Klapars, J. H. Waldman, P. G. Dormer, C. Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3538–3539.
- [61] R. K. Dieter, S. Li, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7726–7735.
- [62] R. K. Dieter, C. M. Topping, L. E. Nice, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2302–2311.
- [63] R. K. Dieter, G. Oba, K. R. Chandupatla, C. M. Topping, K. Lu, R. T. Watson, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3076–3086.
- [64] M. Nebe, „Versuche zur Synthese von 3,5-disubstituierten Indolizidin- und Pyrrolizidinalkaloiden“, Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2014**.
- [65] ████████, „Synthese 3,5-disubstituierter Indolizidine über  $\alpha$ -metallierte Piperidine“, Bachelorarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2015**.
- [66] M. Mirza-Aghayan, R. Boukherroub, M. Rahimifard, *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 174–176.
- [67] F. Felluga, C. Forzato, F. Ghelfi, P. Nitti, G. Pitacco, U. M. Pagnoni, F. Roncaglia, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 527–536.
- [68] A. Shaabani, P. Mirzaei, S. Naderi, D. G. Lee, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11415–11420.
- [69] F. Allais, M. Aouhansou, A. Majira, P.-H. Ducrot, *Synthesis* **2010**, 2787–2793.
- [70] D. R. Artis, I. S. Cho, S. Jaime-Figueroa, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456–2466.
- [71] N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1396–1408.
- [72] M. F. Adamo, V. K. Aggarwal, M. A. Sage, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1747–1756.
- [73] K. Ogawa, Y. Nomura, Y. Takeuchi, S. Tomoda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 3031–3035.
- [74] F. F. Runge, *Ann. Phys. Chem.* **1834**, *31*, 65–78.
- [75] A. Baeyer, A. Emmerling, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, *3*, 514–517.
- [76] A. Gossauer, „Monopyrrolic Natural Compounds Including Tetramic Acid Derivatives“ in *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Bd. 86 (Hrsg.: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby), Springer, Wien, **2003**, S. 1–188.
- [77] C. T. Walsh, S. Garneau-Tsodikova, A. R. Howard-Jones, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 517–531.
- [78] I. S. Young, P. D. Thornton, A. Thompson, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1801–1839.
- [79] M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, N. Nikbin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442–495.
- [80] V. Bhardwaj, D. Gumber, V. Abbot, S. Dhiman, P. Sharma, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233–15266.
- [81] S. S. Gholap, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *110*, 13–31.
- [82] R. W. Bürli, D. McMinn, J. A. Kaizerman, W. Hu, Y. Ge, Q. Pack, V. Jiang, M. Gross, M. Garcia, R. Tanaka, H. E. Moser, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1253–1257.
- [83] M. V. Raimondi, S. Cascioferro, D. Schillaci, S. Petruso, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1439–1445.
- [84] M. Z. Wang, H. Xu, T. W. Liu, Q. Feng, S. J. Yu, S. H. Wang, Z. M. Li, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1463–1472.
- [85] A. Al-Mourabit, M. A. Zancanella, S. Tilvi, D. Romo, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1229–1260.
- [86] D. T. Mahajan, V. H. Masand, K. N. Patil, T. B. Hadda, V. Rastija, *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 2284–2292.
- [87] A. M. Almerico, A. Lauria, P. Diana, P. Barraja, *Arkivoc* **2000**, *iv*, 486–496.
- [88] R. Snoeck, G. Andrei, B. Bodaghi, L. Lagneaux, D. Daelemans, E. De Clercq, J. Neyts, D. Schols, L. Naesens, S. Michelson, D. Bron, M. J. Otto, A. Bousseau, C. Nemecek, C. Roy, *Antiviral Res.* **2002**, *55*, 413–424.
- [89] S. Jiang, H. Lu, S. Liu, Q. Zhao, Y. He, A. K. Debnath, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 4349–4359.
- [90] W. Peng, D. C. Peltier, M. J. Larsen, P. D. Kirchhoff, S. D. Larsen, R. R. Neubig, D. J. Miller, *J. Infect. Dis.* **2009**, *199*, 950–957.
- [91] X. Y. He, L. Lu, J. Qiu, P. Zou, F. Yu, X. K. Jiang, L. Li, S. Jiang, S. Liu, L. Xie, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7539–7548.

- [92] Y. Kashman, G. Koren-Goldshlager, M. D. Gravalos, M. Schleyer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 997–1000.
- [93] J. T. Gupton, „Pyrrole Natural Products with Antitumor Properties“ in *Heterocyclic Antitumor Antibiotics* (Hrsg.: M. Lee), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2006**, S. 53–92.
- [94] C. Boonlarpradab, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5505–5508.
- [95] J. D. Solano, I. González-Sánchez, M. A. Cerbón, Á. Guzmán, M. A. Martínez-Urbina, M. A. Vilchis-Reyes, E. C. Martínez-Zuñiga, C. Alvarado, A. Quintero, E. Díaz, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 350–359.
- [96] S. A. Rostom, A. A. Bekhit, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 712–722.
- [97] V. F. Ferreira, M. C. B. V. de Souza, A. C. Cunha, L. O. R. Pereira, M. L. G. Ferreira, *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 411–454.
- [98] G. Balme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6238–6241.
- [99] J. Uday, P. Muriel, N. Sebastien, D. Didier, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 261–288.
- [100] F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213–7256.
- [101] S. Schmuck, D. Rupprecht, *Synthesis* **2007**, 3095–3110.
- [102] C. Thirumalairajan, B. M. Pearce, A. Thompson, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1797–1812.
- [103] V. Estévez, M. Villacampa, J. C. Menéndez, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402–4421.
- [104] S. D. Joshi, U. A. More, V. H. Kulkarni, T. M. Aminabhavi, *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2279–2304.
- [105] A. V. Gulevich, A. S. Dudnik, N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084–3213.
- [106] V. Estévez, M. Villacampa, J. C. Menéndez, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4633–4657.
- [107] F. Schröder, S. Franke, W. Francke, H. Baumann, M. Kaib, J. M. Pasteels, D. Daloz, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13539–13546.
- [108] M. Tomasz, *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 575–579.
- [109] H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann, J.-F. Hu, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264–287.
- [110] D. Imbri, J. Tauber, T. Opatz, *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 6142–6177.
- [111] A. Dinsmore, K. Mandy, J. P. Michael, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1032–1037.
- [112] O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 333–341.
- [113] X. Alvarez-Mico, P. R. Jensen, W. Fenical, C. C. Hughes, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 988–991.
- [114] A. Guzman, F. Yuste, R. A. Toscano, J. M. Young, A. R. Van Horn, J. M. Muchowski, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 589–591.
- [115] B. S. Iyengar, W. A. Remers, R. T. Dorr, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1947–1951.
- [116] W. J. Olivier, J. A. Smith, A. C. Bissember, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1216–1226.
- [117] C. W. Jefford, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 205–230.
- [118] M. C. Corvo, M. M. A. Pereira, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 455–458.
- [119] R. I. J. Amos, B. S. Gourlay, P. P. Molesworth, J. A. Smith, O. R. Sprod, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8226–8230.
- [120] J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139–165.
- [121] S. S. Capomolla, N. K. Lim, H. Zhang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3564–3567.
- [122] Y. Kang, M. T. Richers, C. H. Sawicki, D. Seidel, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10648–10651.
- [123] A. Q. Cusumano, M. W. Boudreau, J. G. Pierce, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13714–13721.
- [124] P. Dallemagne, P. Sonnet, C. Enguehard, S. Rault, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1689–1694.
- [125] A. M. Magerramov, I. A. Aliev, S. F. Farzaliev, N. D. Sadykhova, I. M. Akhmedov, *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1101–1102.
- [126] T. Biletzki, W. Imhof, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6513–6516.
- [127] Z. Y. Yan, Y. Xiao, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8624–8627.
- [128] J. A. Johnson, N. Li, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6900–6903.
- [129] Z. Liu, A. S. Wasmuth, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10352–10353.
- [130] K. Sugimoto, K. Toyoshima, S. Nonaka, K. Kotaki, H. Ueda, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7168–7171.
- [131] S. Hildebrandt, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9719–9722.



- [132] S. Senthilkumar, S. S. Prasad, A. Das, S. Baskaran, *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 15914–15918.
- [133] Y. Zhou, X. W. Liu, Q. Gu, S. L. You, *Synlett* **2016**, *27*, 586–590.
- [134] X. W. Du, A. Ghosh, L. M. Stanley, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4036–4039.
- [135] S. Rocchiccioli, R. Settambolo, R. Lazzaroni, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1866–1870.
- [136] J. Barluenga, M. Tomás, V. Kouznetsov, A. Suárez-Sobrino, E. Rubio, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2185–2190.
- [137] M. T. Pizzorno, S. M. Albonico, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 909–910.
- [138] B. P. Coppola, M. C. Noe, S. S. K. Hong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7159–7162.
- [139] I. Deb, D. Seidel, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2945–2947.
- [140] L. Bianchi, M. MacCagno, G. Petrillo, C. Scapolla, C. Tavani, A. Tirocco, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 39–43.
- [141] B. V. Teodoro, J. T. M. Correia, F. Coelho, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2529–2538.
- [142] J. M. Wiest, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6149–6156.
- [143] K. L. Zheng, W. M. Shu, J. R. Ma, Y. D. Wu, A. X. Wu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3526–3529.
- [144] J. Albright, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3207–3233.
- [145] D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359–373.
- [146] T. Opatz, *Synthesis* **2009**, 1941–1959.
- [147] P. Drabina, M. Sedlák, *Arkivoc* **2012**, *i*, 152–172.
- [148] N. Otto, T. Opatz, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 13064–13077.
- [149] A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27–45.
- [150] A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, *91*, 349–351.
- [151] C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584–4671.
- [152] X. H. Cai, B. Xie, *Arkivoc* **2014**, *i*, 205–248.
- [153] M. Freifelder, R. B. Hasbrouck, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 696–698.
- [154] P. Rajagopalan, B. G. Advani, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2197–2200.
- [155] J. Yoshimura, Y. Ohgo, T. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 1809–1813.
- [156] J. Zhu, J. C. Quirion, H. P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5137–5140.
- [157] P. Bruylants, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1924**, *33*, 467–478.
- [158] P. Bruylants, L. Mathds, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1926**, *35*, 139–154.
- [159] G. Stork, A. A. Ozorio, A. Y. Leong, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5175–5178.
- [160] H. Ahlbrecht, W. Raab, C. Vonderheid, *Synthesis* **1979**, 127–129.
- [161] D. Enders, H. Lotter, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 639–642.
- [162] I. Bergner, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7083–7090.
- [163] I. Schäfer, T. Opatz, *Synthesis* **2011**, 1691–1704.
- [164] T. Opatz, D. Ferenc, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4473–4475.
- [165] J. Letessier, H. Detert, K. Götz, T. Opatz, *Synthesis* **2012**, 747–754.
- [166] C. Kison, T. Opatz, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 843–845.
- [167] S. Pusch, T. Opatz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5430–5433.
- [168] A. Romek, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5841–5849.
- [169] M. Kucukdisli, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6670–6676.
- [170] G. Stork, P. C. Tang, M. Casey, B. Goodman, M. Toyota, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16255–16262.
- [171] T. P. Lebold, J. L. Wood, J. Deitch, M. W. Lodewyk, D. J. Tantillo, R. Sarpong, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 126–131.
- [172] G. Lahm, A. Stoye, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6620–6623.
- [173] M. Geffe, T. Opatz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5282–5285.
- [174] A. Lipp, D. Ferenc, C. Gütz, M. Geffe, N. Vierengel, D. Schollmeyer, H. J. Schäfer, S. R. Waldvogel, T. Opatz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11055–11059.
- [175] N. Otto, D. Ferenc, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1205–1217.
- [176] W. v. Miller, J. Plöchl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2718–2720.
- [177] S. Bodforss, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 1111–1115.
- [178] A. Treibs, R. Derra, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1954**, *589*, 176–187.
- [179] N. Meyer, T. Opatz, *Synlett* **2004**, 787–790.
- [180] D. Tasheva, A. Petrova, S. Simova, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3971–3979.
- [181] I. Bergner, C. Wiebe, N. Meyer, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8243–8253.

- [182] M. Kucukdisli, M. M. Nebe, S. M. Bartelt, T. Opatz, *Heterocycles* **2016**, *93*, 378–390.
- [183] M. Kucukdisli, D. Ferenc, M. Heinz, C. Wiebe, T. Opatz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 466–470.
- [184] D. Imbri, N. Netz, M. Kucukdisli, L. M. Kammer, P. Jung, A. Kretzschmann, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11750–11758.
- [185] C. Dialer, D. Imbri, S. P. Hansen, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11605–11610.
- [186] N. Netz, C. Díez-Poza, A. Barbero, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4580–4599.
- [187] M. D. Wang, H. Alper, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6855–6858.
- [188] K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2011**, *45*, 202–218.
- [189] J. S. Cannon, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4288–4311.
- [190] P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1818**, *8*, 323–324.
- [191] P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1819**, *10*, 142–177.
- [192] D. N. Franz, „Central Nervous System Stimulants“ in *The pharmacological basis of therapeutics, Bd. 5* (Hrsg.: L. S. Goodman, H. Gilman), MacMillan, New York, NY [u.a.], **1975**, S. 359–366.
- [193] M. Cascio, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 19383–19386.
- [194] H. Betz, B. Laube, *J. Neurochem.* **2006**, *97*, 1600–1610.
- [195] J. W. Lynch, *Neuropharmacology* **2009**, *56*, 303–309.
- [196] T. A. Gossel, J. D. Bricker, *Principles of clinical toxicology*, 3. Aufl., Raven Press, New York, **1994**.
- [197] P. M. Wax, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **1997**, *35*, 203–209.
- [198] A. M. Gordon, D. W. Richards, *JACEP* **1979**, *8*, 520–522.
- [199] R. B. Woodward, W. J. Brehm, A. L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2250.
- [200] R. B. Woodward, W. J. Brehm, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2107–2115.
- [201] J. H. Robertson, C. A. Beevers, *Acta Crystallogr.* **1951**, *4*, 270–275.
- [202] C. Bokhoven, J. C. Schoone, J. M. Bijvoet, *Acta Crystallogr.* **1951**, *4*, 275–280.
- [203] A. F. Peerdeman, *Acta Crystallogr.* **1956**, *9*, 824–824.
- [204] L. H. Briggs, H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1946**, 903–908.
- [205] H. L. Holmes, H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1946**, 910–912.
- [206] R. Robinson, *Prog. Org. Chem.* **1952**, *1*, 1–21.
- [207] S. I. Heimberger, A. I. Scott, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 217–218.
- [208] J. Bonjoch, D. Solé, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455–3482.
- [209] R. Hänsel, O. Sticher, *Pharmakognosie – Phytopharmazie*, 8. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2007**.
- [210] H. Wieland, W. Gumlich, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *494*, 191–200.
- [211] H. Wieland, K. Kaziro, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *506*, 60–76.
- [212] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751.
- [213] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 247–288.
- [214] P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403–4405.
- [215] P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, G. Johnson, L. McQuire, M. Deluca, A. Merritt, C. S. Kim, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8116–8129.
- [216] G. Stork, „Uveröffentlichte Ergebnisse“, vorgestellt auf der *Ischia Advanced School of Organic Chemistry, Ischia Porto, Italien*, **1992**.
- [217] S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293–9294.
- [218] S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776–5788.
- [219] M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7490–7497.
- [220] V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685–2686.
- [221] M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9427–9433.
- [222] D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 395–397.
- [223] D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6*, 655–665.
- [224] M. J. Eichberg, R. L. Dorta, K. Lamottke, K. P. C. Vollhardt, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2479–2481.



- [225] M. Ito, C. W. Clark, M. Mortimore, J. B. Goh, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8003–8010.
- [226] M. Nakanishi, M. Mori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1934–1936.
- [227] M. Mori, M. Nakanishi, D. Kajishima, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9801–9807.
- [228] G. J. Bodwell, J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3261–3262.
- [229] T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, S. Shimizu, D. Zhong, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546–14547.
- [230] Y. Kaburagi, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10246–10247.
- [231] H. Zhang, J. Boonsombat, A. Padwa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 279–282.
- [232] G. Sirasani, T. Paul, W. Dougherty, S. Kassel, R. B. Andrade, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3529–3532.
- [233] C. Beemelmans, H. U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8021–8025.
- [234] D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 649.
- [235] S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183–188.
- [236] G. Jacquemot, G. Maertens, S. Canesi, *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 7713–7715.
- [237] L. W. Feng, H. Ren, H. Xiong, P. Wang, L. Wang, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3055–3058.
- [238] G. S. Lee, G. Namkoong, J. Park, D. Y. Chen, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 16189–16193.
- [239] U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1144–1149.
- [240] M. Shibasaki, T. Ohshima, „Recent Studies on the Synthesis of Strychnine“ in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Bd. 64 (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, Amsterdam [u.a.], **2007**, S. 103–138.
- [241] M. Mori, *Heterocycles* **2010**, *81*, 259–292.
- [242] M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7950–7960.
- [243] J. Vercauteren, G. Massiot, J. Levy, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3230–3231.
- [244] G. Sirasani, R. B. Andrade, „Total synthesis of strychnos alkaloids akuammicine, strychnine, and leuconicines A and B“ in *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, Bd. 9 (Hrsg.: M. Harmata), Academic Press, Amsterdam [u.a.], **2013**, S. 1–44.
- [245] J. W. Beatty, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10270–10273.
- [246] A. D. Gammack Yamagata, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1894–1897.
- [247] M. Kizil, J. A. Murphy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1409–1410.
- [248] M. Kizil, B. Patro, O. Callaghan, J. A. Murphy, M. B. Hursthouse, D. Hibbs, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7856–7862.
- [249] S. T. Hilton, K. Jones, T. C. T. Ho, G. Pljevaljcic, M. Schulte, *Chem. Commun.* **2001**, 209–210.
- [250] B. Wyler, F. Brucelle, P. Renaud, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1370–1373.
- [251] M. E. Kuehne, J. C. Bohnert, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3443–3447.
- [252] X. Wu, J. Huang, B. Guo, L. Zhao, Y. Liu, J. Chen, W. Cao, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3377–3382.
- [253] W. He, J. Hu, P. Wang, L. Chen, K. Ji, S. Yang, Y. Li, Z. Xie, W. Xie, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3806–3809.
- [254] K. E. Matsumoto, G. Biichi, H. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3299–3301.
- [255] M. Natsume, I. Utsunomiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2477–2479.
- [256] M. Ogawa, Y. Kitagawa, M. Natsume, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3985–3986.
- [257] H. C. Hiemstra, H. Bieräugel, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3301–3304.
- [258] R. H. Huizenga, J. van Wiltenburg, U. K. Pandit, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7105–7106.
- [259] R. H. Huizenga, U. K. Pandit, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4155–4164.
- [260] R. V. Edwankar, C. R. Edwankar, O. A. Namjoshi, J. R. Deschamps, J. M. Cook, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 181–188.
- [261] R. Delgado, S. B. Blakey, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1506–1510.
- [262] J. Zhu, Y. J. Cheng, X. K. Kuang, L. Wang, Z. B. Zheng, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9224–9228.
- [263] Y. Wang, J. Lin, X. Wang, G. Wang, X. Zhang, B. Yao, Y. Zhao, P. Yu, B. Lin, Y. Liu, M. Cheng, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 4026–4032.
- [264] A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030–2036.
- [265] E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797–1842.

- [266] J. Stöckigt, A. P. Antonchick, F. Wu, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8538–8564.
- [267] P. D. Bailey, *J. Chem. Res., Synop.* **1987**, 202–203.
- [268] Y. Hayashi, D. Okamura, S. Umemiya, T. Uchimaru, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 959–962.
- [269] T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667–2670.
- [270] G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777–780.
- [271] K.-K. Chan, N. Cohen, J. P. De Noble, A. C. Specian, G. Saucy, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3497–3505.
- [272] S. Y. Yun, M. Kim, D. Lee, D. J. Wink, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 24–25.
- [273] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.
- [274] J. Wang, P. Li, P. Y. Choy, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 917–925.
- [275] L. Furst, B. S. Matsuura, J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104–3107.
- [276] K. A. Kochetkov, S. R. Harutyunyan, N. A. Kuz'mina, T. F. Savel'eva, V. I. Maleev, A. S. Peregudov, S. Vyskočil, A. S. Sagiyan, *Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 1620–1624.
- [277] M. Yamaguchi, N. Yokota, T. Minami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1088–1089.
- [278] M. Widegren, M. Dietz, A. Friberg, T. Frejd, B. Hahn-Hägerdal, M. Gorwa-Grauslund, M. Katz, *Synthesis* **2006**, 3527–3530.
- [279] G. V. Kryshtal, V. V. Kulganek, V. F. Kucherov, L. A. Yanovskaya, *Synthesis* **1979**, 107–109.
- [280] C. Gimbert, M. Lumbierres, C. Marchi, M. Moreno-Mañas, R. M. Sebastián, A. Vallribera, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8598–8605.
- [281] N. Moss, J.-M. Ferland, S. Goulet, I. Guse, E. Malenfant, L. Plamondon, R. Plante, R. Déziel, *Synthesis* **1997**, 32–34.
- [282] H. Fang, X. Wu, L. Nie, X. Dai, J. Chen, W. Cao, G. Zhao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5366–5369.
- [283] C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente, S. Vera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431–8435.
- [284] A. A. Kelkar, N. M. Patil, R. V. Chaudhari, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7143–7146.
- [285] I. Fleischer, A. Pfaltz, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 95–99.
- [286] I. Ibrahim, G.-L. Zhao, R. Rios, J. Vesely, H. Sundén, P. Dzedzic, A. Córdova, *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 7867–7879.
- [287] J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757.
- [288] J. D. White, Y. Li, D. C. Ihle, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3569–3577.
- [289] J. Alemán, V. del Solar, C. Martín-Santos, L. Cubo, C. N. Ranninger, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7287–7293.
- [290] W.-J. Yoo, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3095–3103.
- [291] A. G. Campaña, N. Fuentes, E. Gómez-Bengoia, C. Mateo, J. E. Oltra, A. M. Echavarren, J. M. Cuerva, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8127–8130.
- [292] N. Sasaki, C. Hashimoto, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6069–6072.
- [293] *Green Chem.* **2004**, *6*, G13.
- [294] G. Ciamician, *Science* **1912**, *36*, 385–394.
- [295] K. Zeitle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9785–9789.
- [296] B. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1979–1981.
- [297] J. Kagan, *Organic Photochemistry: Principles and Applications.*, Academic Press, London [u.a], **1993**, S. 241.
- [298] D. M. Hedstrand, W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255–1258.
- [299] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [300] R. Pschorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 496–501.
- [301] H. Cano-Yelo, A. Deronzier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 1093–1098.
- [302] T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527–532.
- [303] J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113.
- [304] J. Xuan, W. J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828–6838.
- [305] J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617–1622.
- [306] M. Reckenthäler, A. G. Griesbeck, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727–2744.
- [307] D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **2014**, *343*, 1239176.
- [308] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.

- [309] J. K. Matsui, S. B. Lang, D. R. Heitz, G. A. Molander, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2563–2575.
- [310] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- [311] J. Xie, H. Jin, P. Xu, C. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 36–48.
- [312] J. W. Beatty, C. R. J. Stephenson, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474–1484.
- [313] S. Garbarino, D. Ravelli, S. Protti, A. Basso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15476–15484.
- [314] D. Ravelli, S. Protti, M. Fagnoni, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9850–9913.
- [315] K. Luo, W. C. Yang, L. Wu, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 350–367.
- [316] D. Ravelli, M. Fagnoni, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 169–171.
- [317] D. P. Hari, B. König, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688–6699.
- [318] M. Majek, A. Jacobi Von Wangelin, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2316–2327.
- [319] C. B. Larsen, O. S. Wenger, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 2039–2058.
- [320] D. W. Manley, J. C. Walton, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1570–1582.
- [321] J. Z. Bloh, R. Marschall, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2085–2094.
- [322] M. Neumann, S. Földner, B. König, K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 951–954.
- [323] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- [324] T. Olpp, R. Brückner, *Synthesis* **2004**, 2135–2152.
- [325] A. Arora, J. D. Weaver, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3996–3999.
- [326] D. Neckers, *J. Photochem. Photobiol., A* **1989**, *47*, 1–29.
- [327] S. De, S. Das, A. Girigoswami, *Spectrochim. Acta, Part A* **2005**, *61*, 1821–1833.
- [328] I. Ghosh, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7676–7679.
- [329] E. Joselevich, I. Willner, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 6903–6912.
- [330] S. D.-M. Islam, T. Konishi, M. Fujitsuka, O. Ito, Y. Nakamura, Y. Usui, *Photochem. Photobiol.* **2000**, *71*, 675–680.
- [331] C. Zhang, S. Li, F. Bureš, R. Lee, X. Ye, Z. Jiang, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6853–6860.
- [332] T. Tajima, A. Nakajima, Y. Doi, T. Fuchigami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3550–3552.
- [333] X. Shen, J. Lind, G. Merényi, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 4403–4406.
- [334] G. Merényi, J. Lind, X. Shen, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 134–137.
- [335] P. Jennings, A. C. Jones, A. R. Mount, A. D. Thomson, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1997**, *93*, 3791–3797.
- [336] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 64–67.
- [337] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505.
- [338] Z. Mouloungui, I. Murengezi, M. Delmas, A. Gaset, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1241–1245.
- [339] J. V. Sinisterra, A. Fuentes, J. M. Marinas, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3875–3879.
- [340] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essenfeld, S. Masamune, W. R. Roush, T. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- [341] G. M. Wyman, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 625–657.
- [342] K. Ando, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8411–8416.
- [343] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408.
- [344] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [345] G. Lippke, H. Thaler, *Starch - Stärke* **1970**, *22*, 344–351.
- [346] N. Takasu, K. Oisaki, M. Kanai, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1918–1921.
- [347] E. G. Occhiato, C. Prandi, A. Ferrali, A. Guarna, P. Venturello, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9728–9741.
- [348] B. M. Trost, R. A. Kunz, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7152–7157.
- [349] M. L. F. Cadman, L. Crombie, S. Freeman, J. Mistry, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1397–1407.
- [350] S. Deng, B. Yu, Y. Lou, Y. Hui, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 202–208.
- [351] J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen, T. Walker, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1094–1111.
- [352] M. Vavrecka, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 438–444.
- [353] M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3464–3466.
- [354] K. Matsumoto, K. Usuda, H. Okabe, M. Hashimoto, Y. Shimada, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 108–115.

- [355] A. F. Burchat, J. Chong, N. Nielsen, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281–283.
- [356] M. Reisser, G. Maas, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4913–4924.
- [357] V. Helan, A. V. Gulevich, V. Gevorgyan, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1928–1931.
- [358] H. Huang, S. Abbaraju, J. C. Zhao, *Synlett* **2016**, *27*, 1379–1382.
- [359] Y. N. Belokon', V. I. Maleev, S. O. Videnskaya, M. B. Saporovskaya, V. A. Tsyryapkin, V. M. Belikov, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1991**, *40*, 110–118.
- [360] M. P. Sibi, R. Zhang, S. Manyem, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9306–9307.
- [361] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215.
- [362] D. Huang, F. Xu, X. Lin, Y. Wang, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 3148–3152.
- [363] C. Zheng, Y. Lu, J. Zhang, X. Chen, Z. Chai, W. Ma, G. Zhao, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 5853–5857.
- [364] L. Chavez-Acevedo, L. D. Miranda, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4408–4412.
- [365] U. Jacquemard, V. Bénéteau, M. Lefoix, S. Routier, J.-Y. Mérour, G. Coudert, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10039–10047.
- [366] X. Tao, L. Li, Y. Zhou, X. Qian, M. Zhao, L. Cai, X. Xie, *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 1749–1754.
- [367] P. E. Reyes-Gutiérrez, R. O. Torres-Ochoa, R. Martínez, L. D. Miranda, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1388–1396.
- [368] E. Zandvoort, E. M. Geertsema, B.-J. Baas, W. J. Quax, G. J. Poelarends, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1240–1243.
- [369] S. Hatakeyama, T. Matsubara, J. Ishihara, *Heterocycles* **2015**, *90*, 405.
- [370] J. Bergman, S. Bergman, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1246–1255.
- [371] A. M. Faisca Phillips, M. T. Barros, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 152–163.
- [372] C. Shao, G. Shi, Y. Zhang, S. Pan, X. Guan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2652–2655.
- [373] D. L. Priebbenow, L. C. Henderson, F. M. Pfeffer, S. G. Stewart, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1787–1790.
- [374] D. E. Stephens, O. V. Larionov, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3662–3670.
- [375] D. R. Appleton, R. C. Babcock, B. R. Copp, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10181–10189.
- [376] Y. Zhang, P. Yang, C. J. Chou, C. Liu, X. Wang, W. Xu, *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 235–238.
- [377] F.-M. Meyer, S. Liras, A. Guzman-Perez, C. Perreault, J. Bian, K. James, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3870–3873.
- [378] Z. Iqbal, A. H. Jackson, K. R. N. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2577–2580.
- [379] A. Kong, X. Han, X. Lu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1339–1342.
- [380] S. Xu, X. Huang, X. Hong, B. Xu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4614–4617.
- [381] Z. L. Yan, W. L. Chen, Y. R. Gao, S. Mao, Y. L. Zhang, Y. Q. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1085–1092.

- $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren aller literaturunbekannten Verbindungen und Schlüsselintermediate sowie ausgewählte 2D-NMR-Spektren (Seiten 227 bis 303).
- Daten der Kristallstrukturanalyse von (*2E*)-2-(3-{2-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino]ethyl}-1*H*-indol-2-yl)-3-phenylprop-2-ensäureethylester (**221a**) (Seiten 305 bis 308).



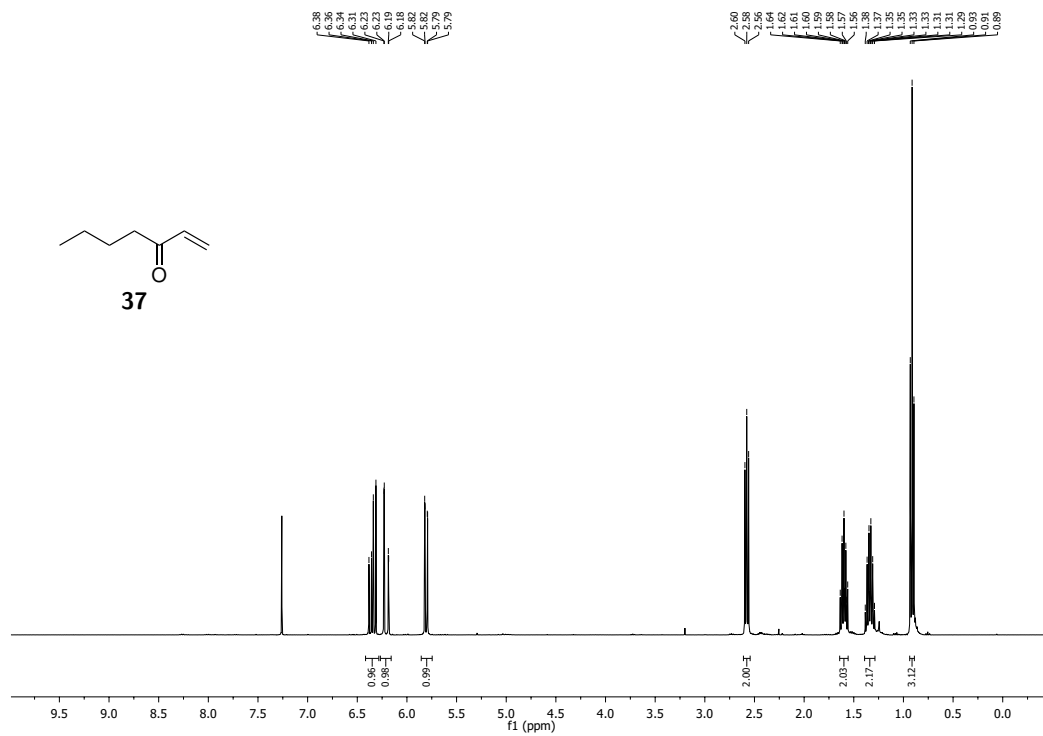


Abbildung 8.1: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 37.

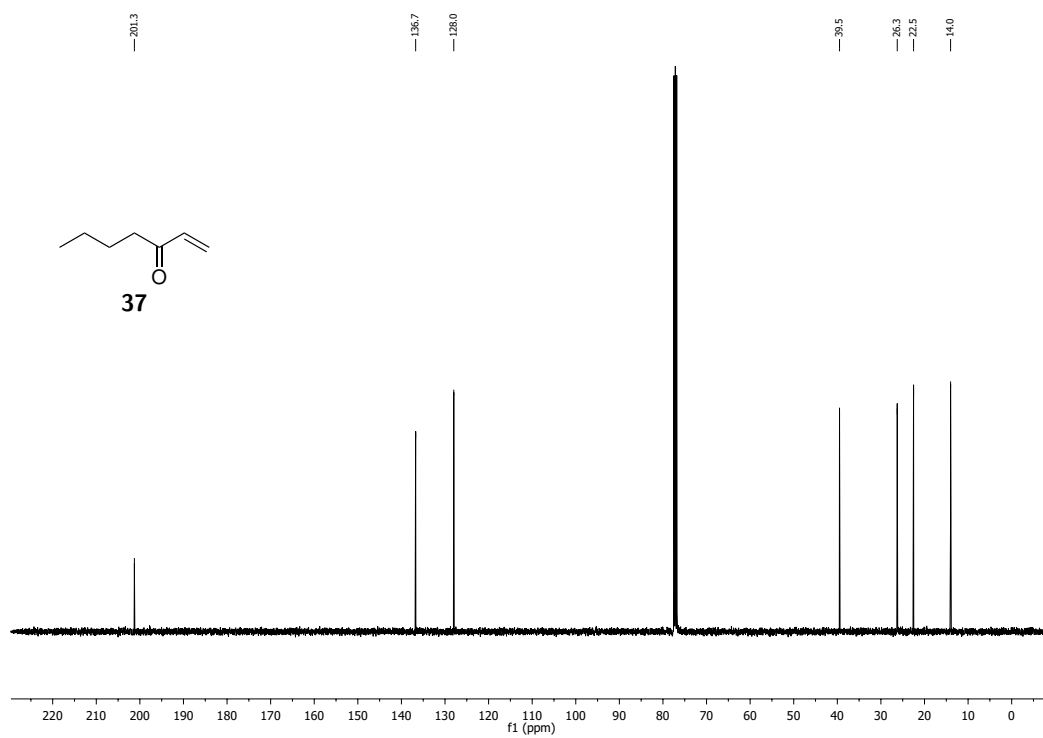


Abbildung 8.2: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 37.

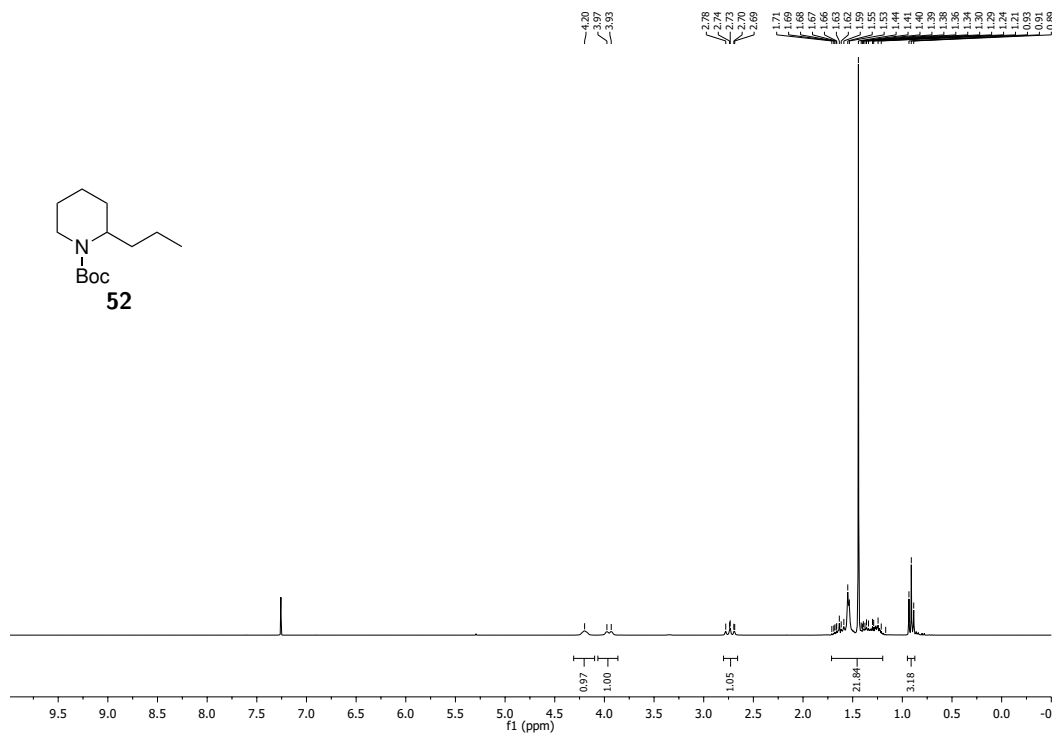


Abbildung 8.3: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 52.

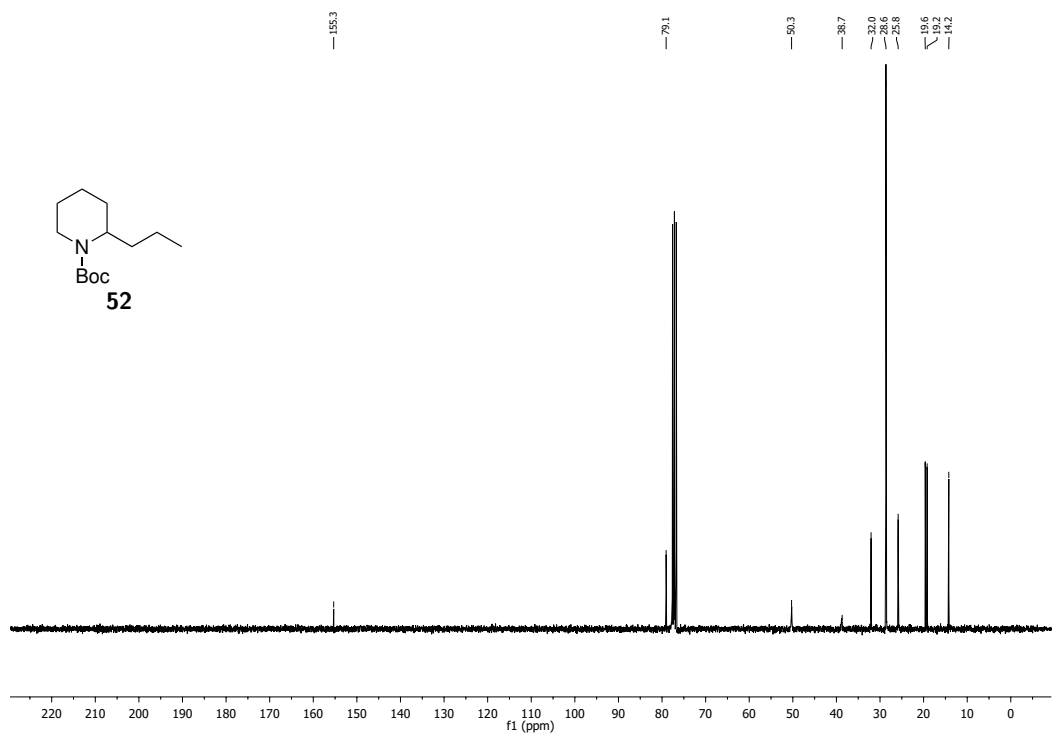


Abbildung 8.4: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 52.



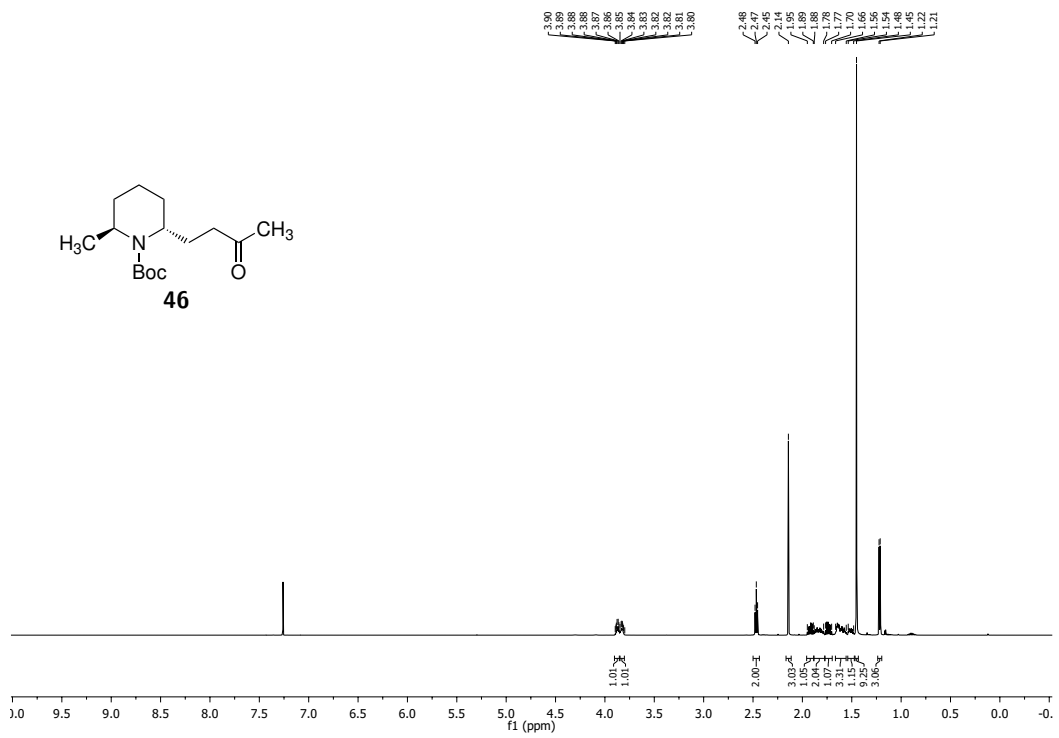


Abbildung 8.5: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 46.

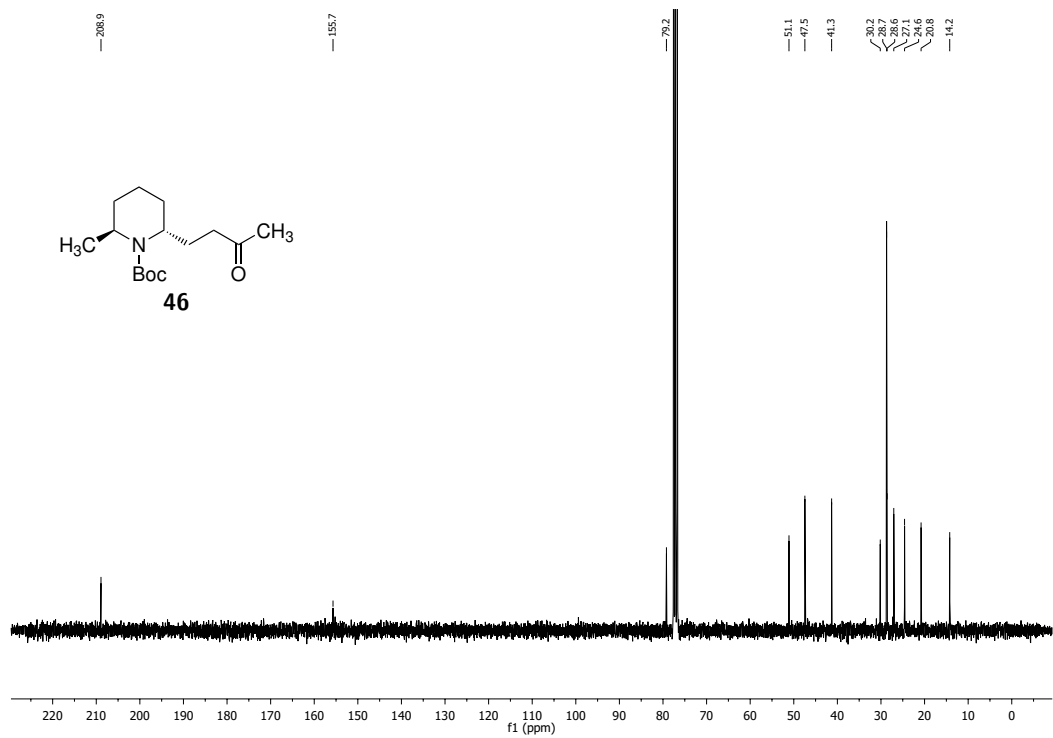


Abbildung 8.6: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 46.

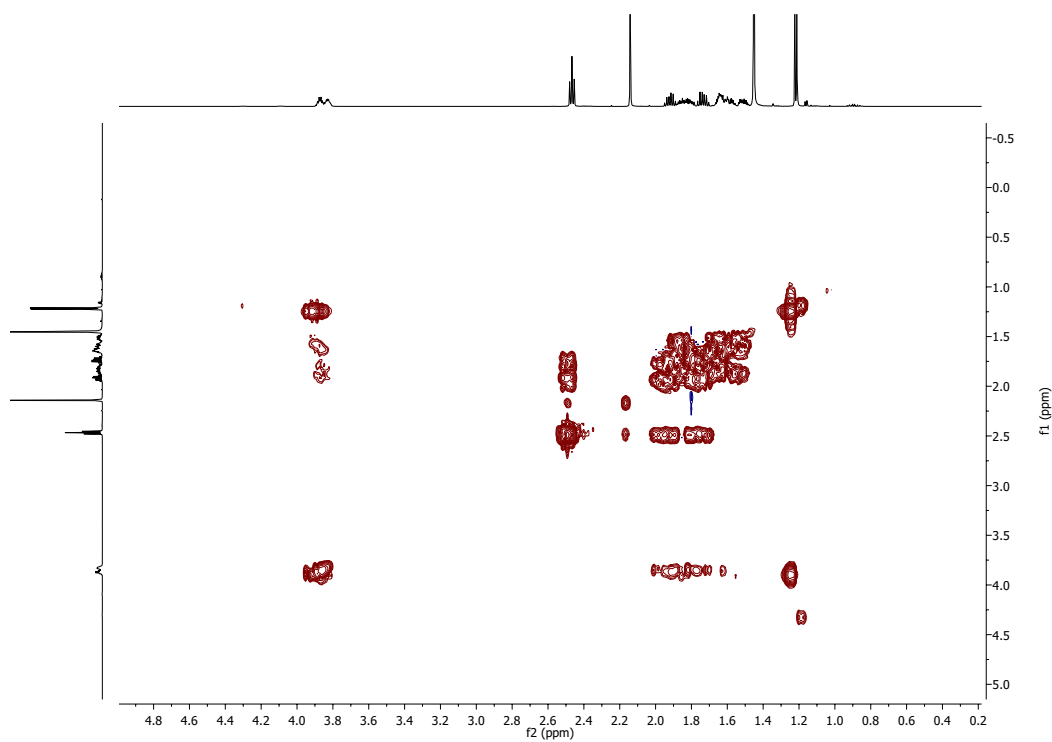


Abbildung 8.7:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung 46.

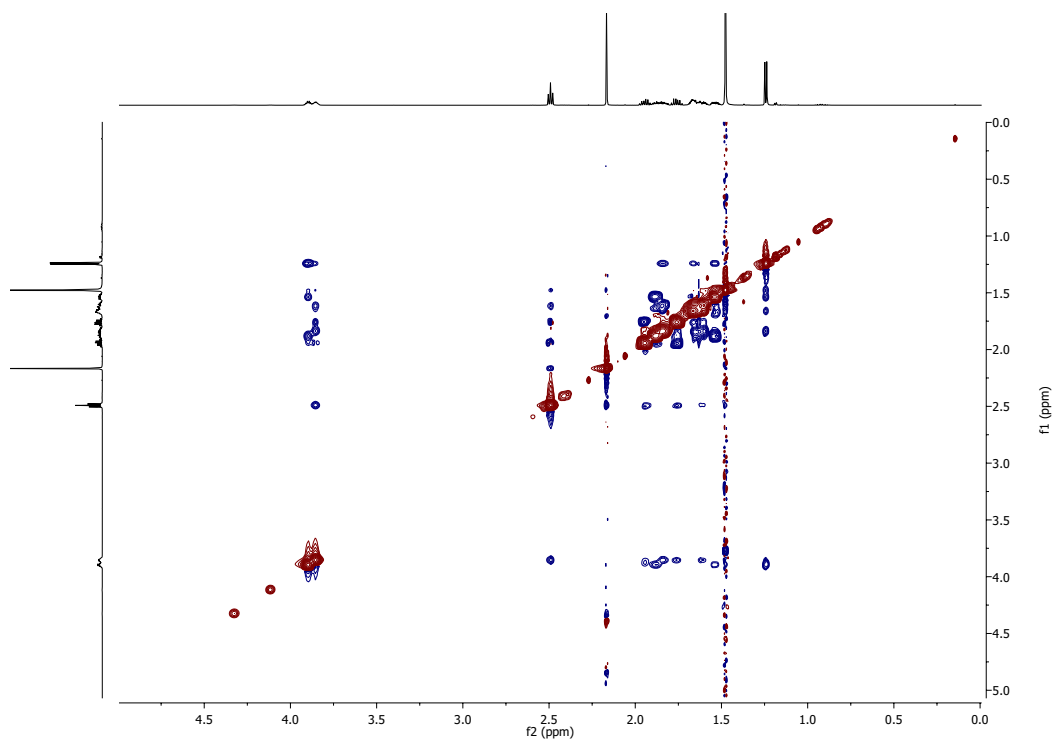


Abbildung 8.8:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung 46.

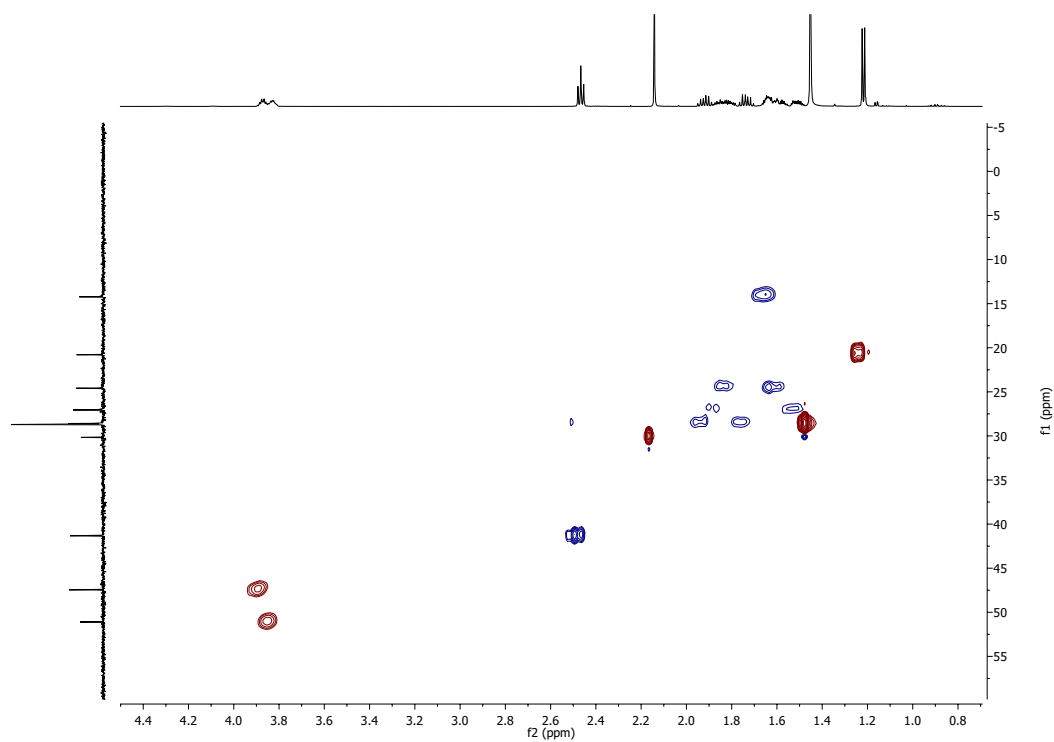


Abbildung 8.9:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung 46.

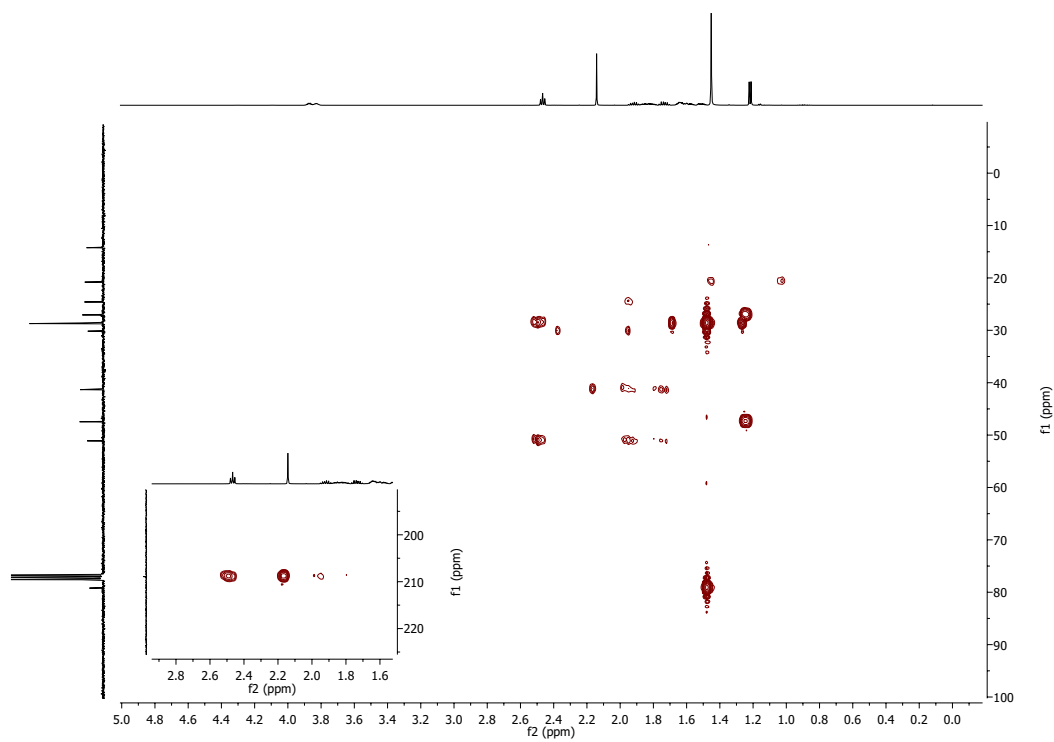


Abbildung 8.10:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung 46.

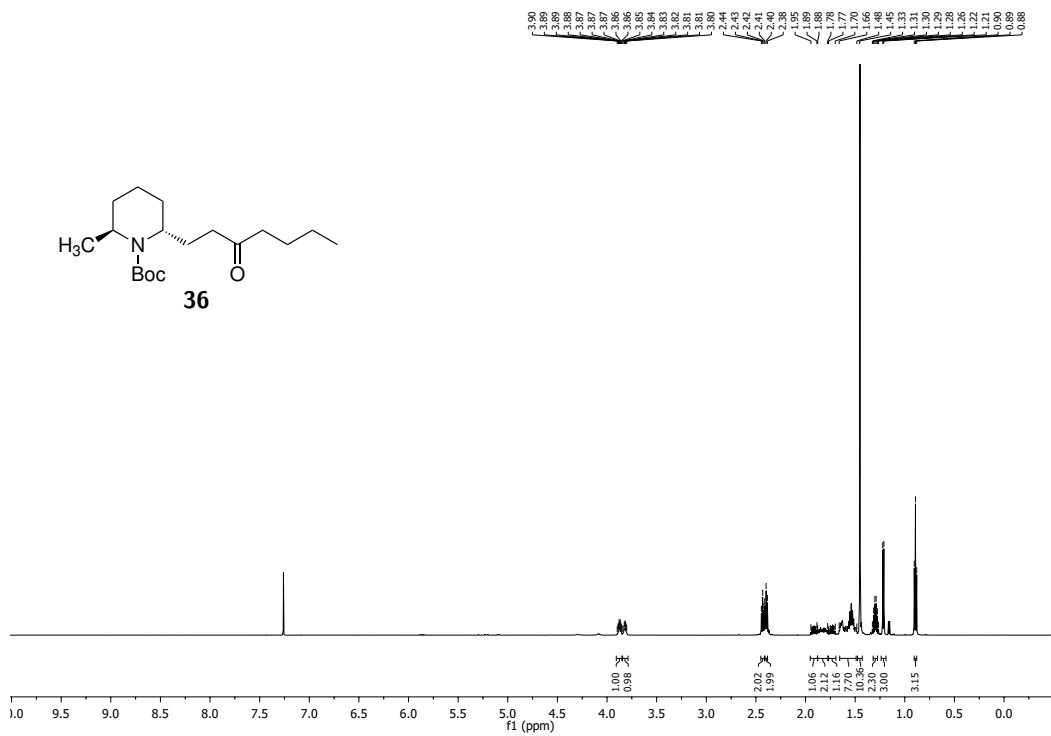


Abbildung 8.11: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 36.

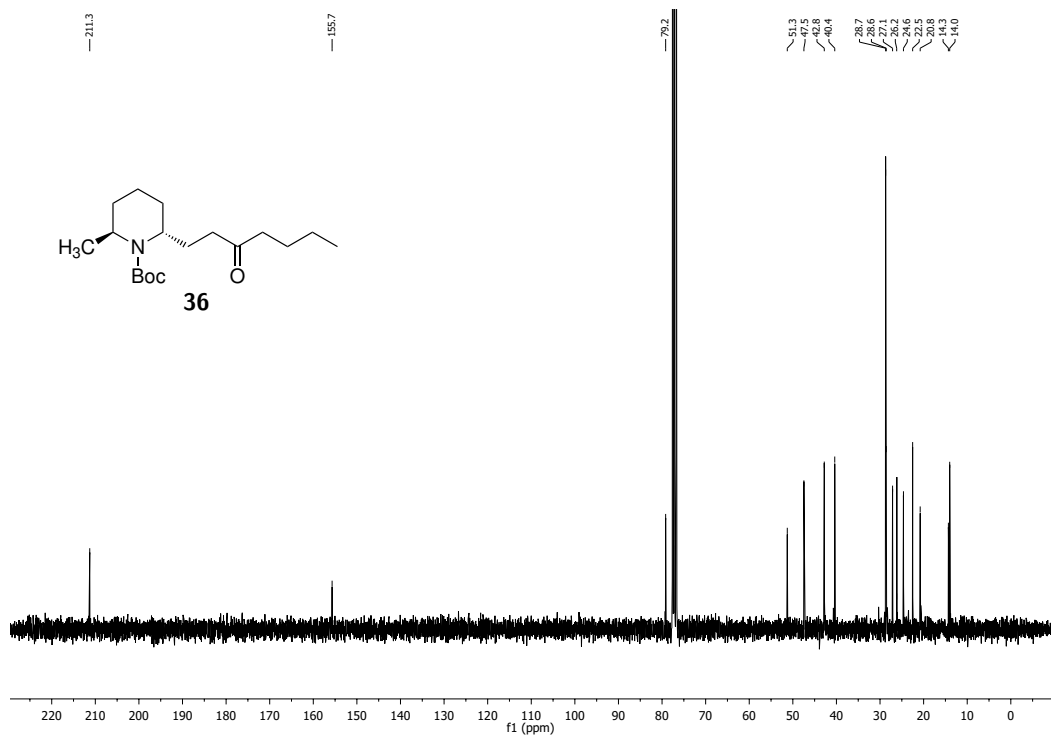


Abbildung 8.12: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 36.

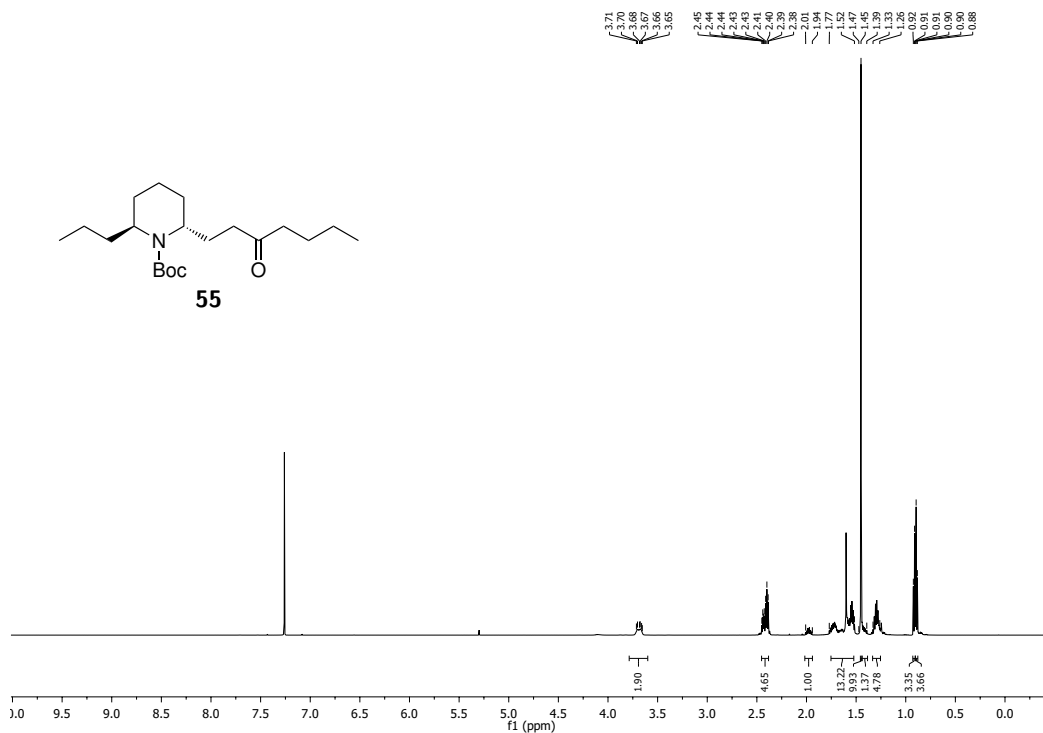


Abbildung 8.13: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 55.

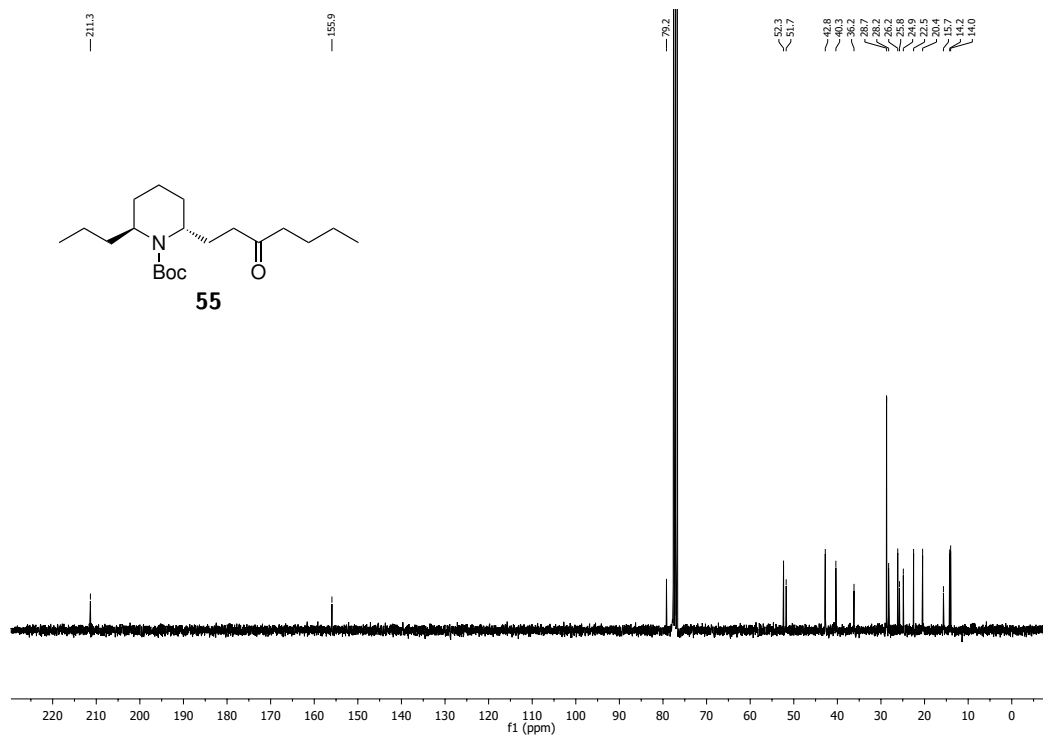


Abbildung 8.14: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 55.

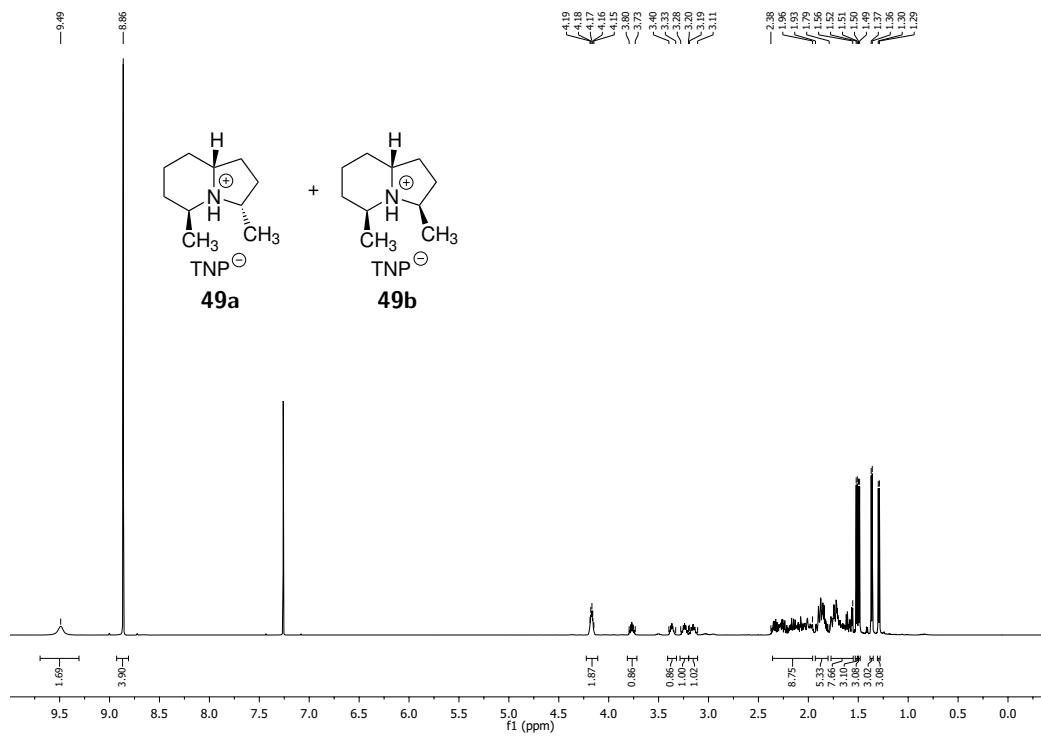


Abbildung 8.15:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindungen 49a und 49b.

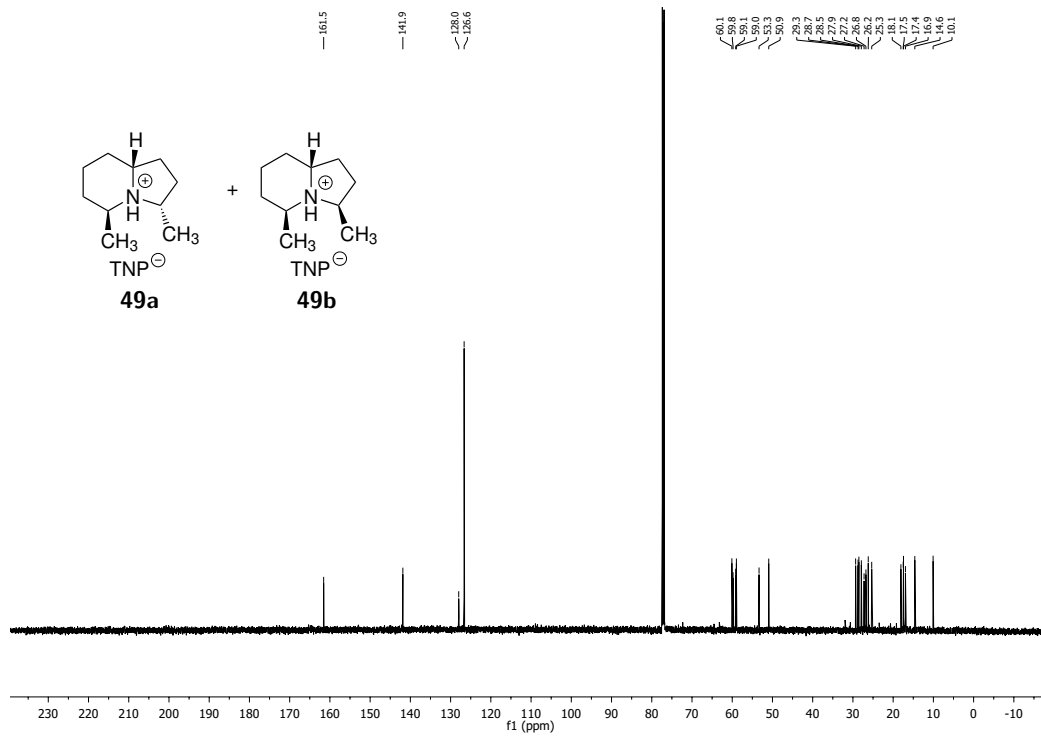
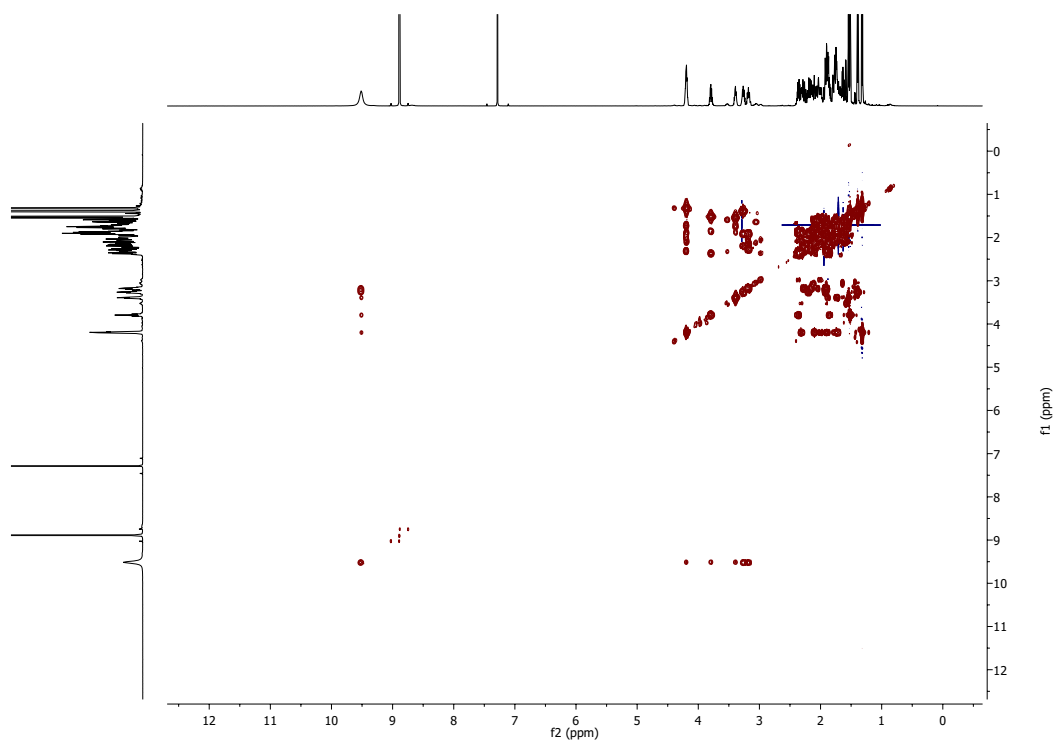
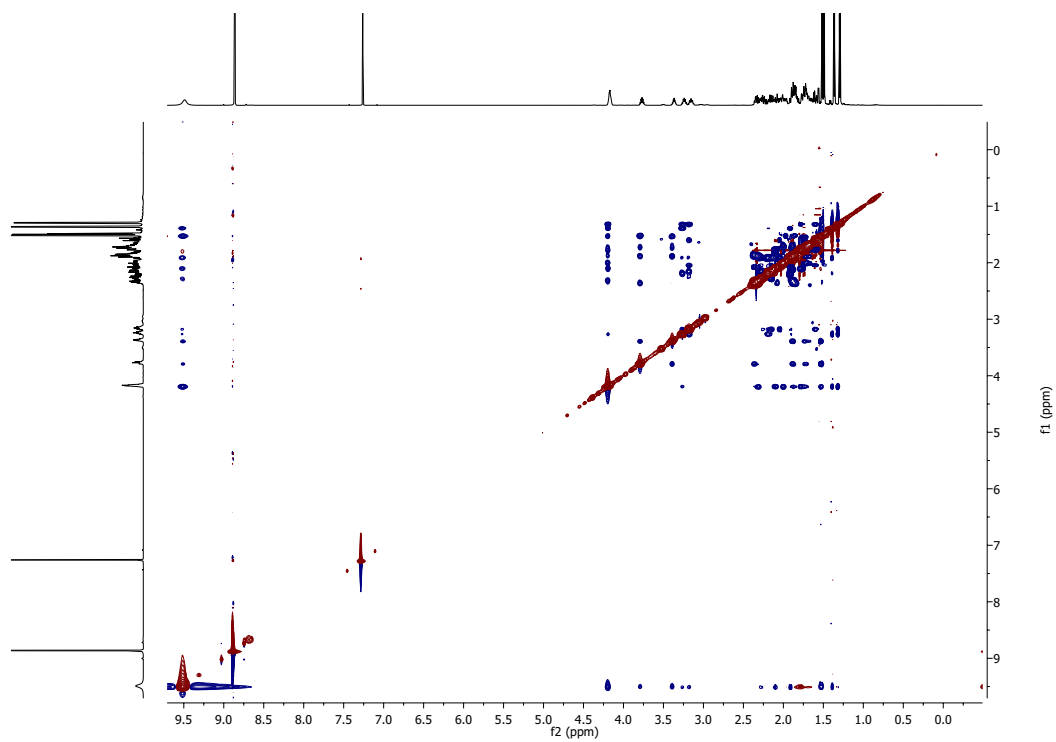


Abbildung 8.16:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindungen 49a und 49b.



**Abbildung 8.17:** <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>), Verbindungen 49a und 49b.



**Abbildung 8.18:** <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-NOESY-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>), Verbindungen 49a und 49b.

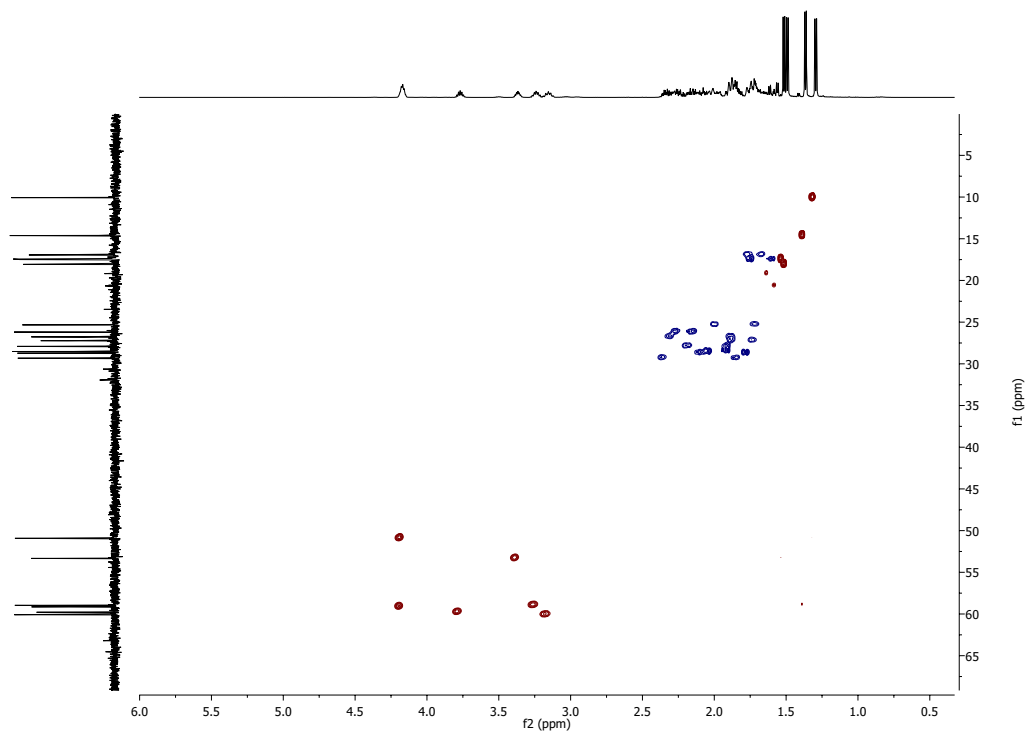


Abbildung 8.19:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindungen 49a und 49b.

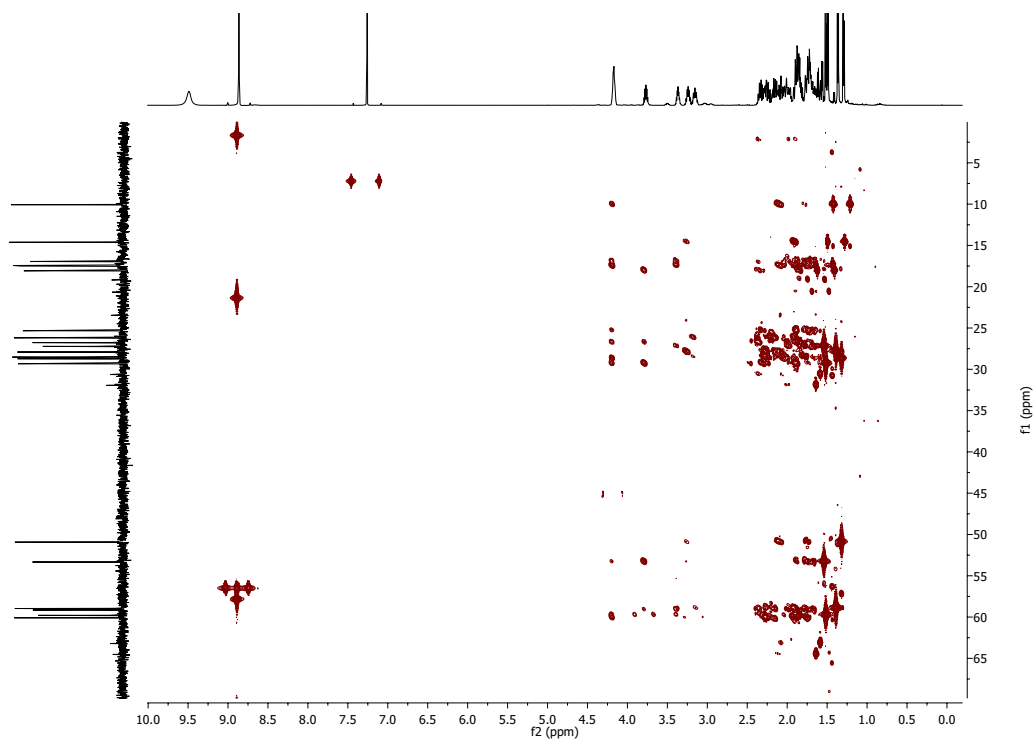


Abbildung 8.20:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindungen 49a und 49b.



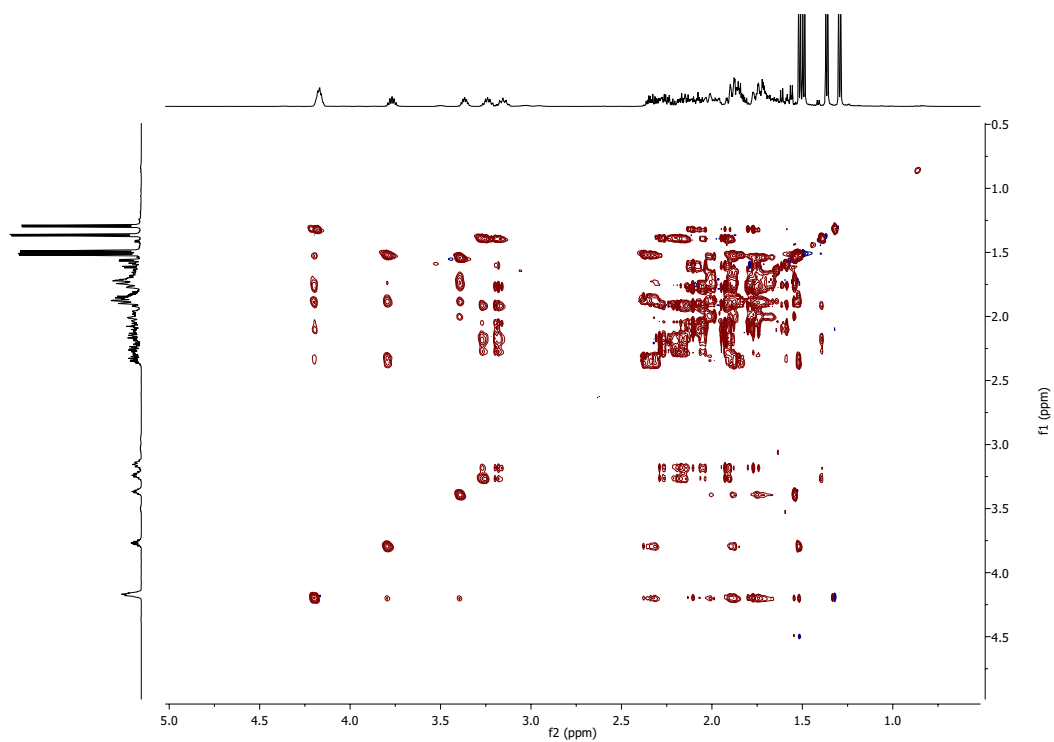


Abbildung 8.21:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -TOCSY-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindungen 49a und 49b.

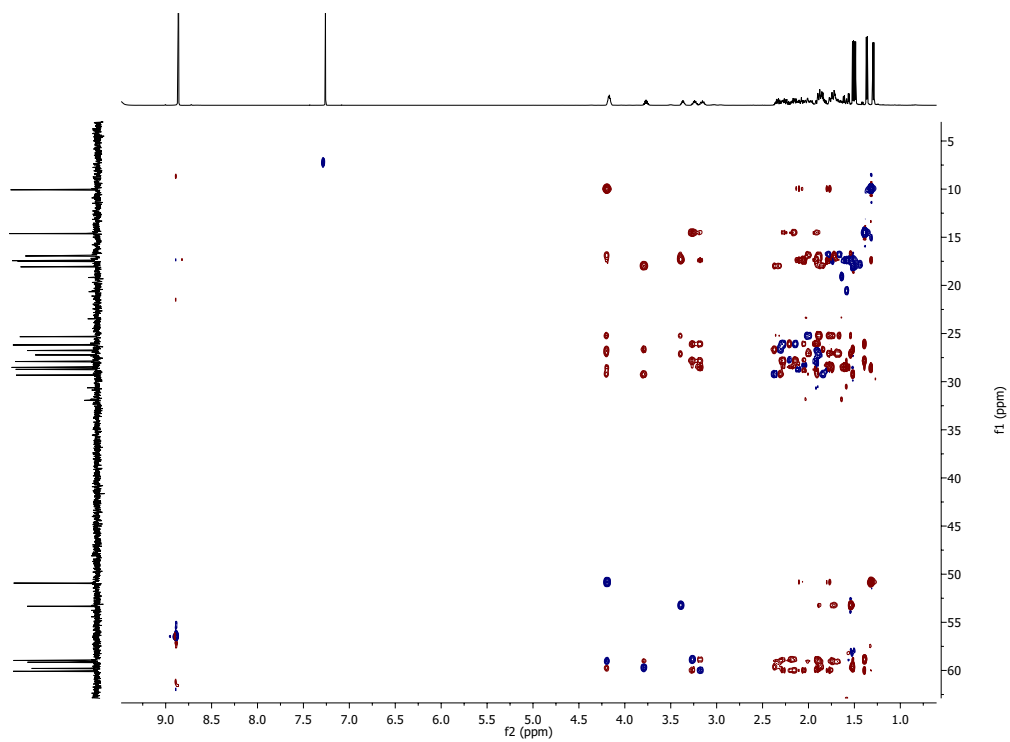


Abbildung 8.22:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC TOCSY-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindungen 49a und 49b.

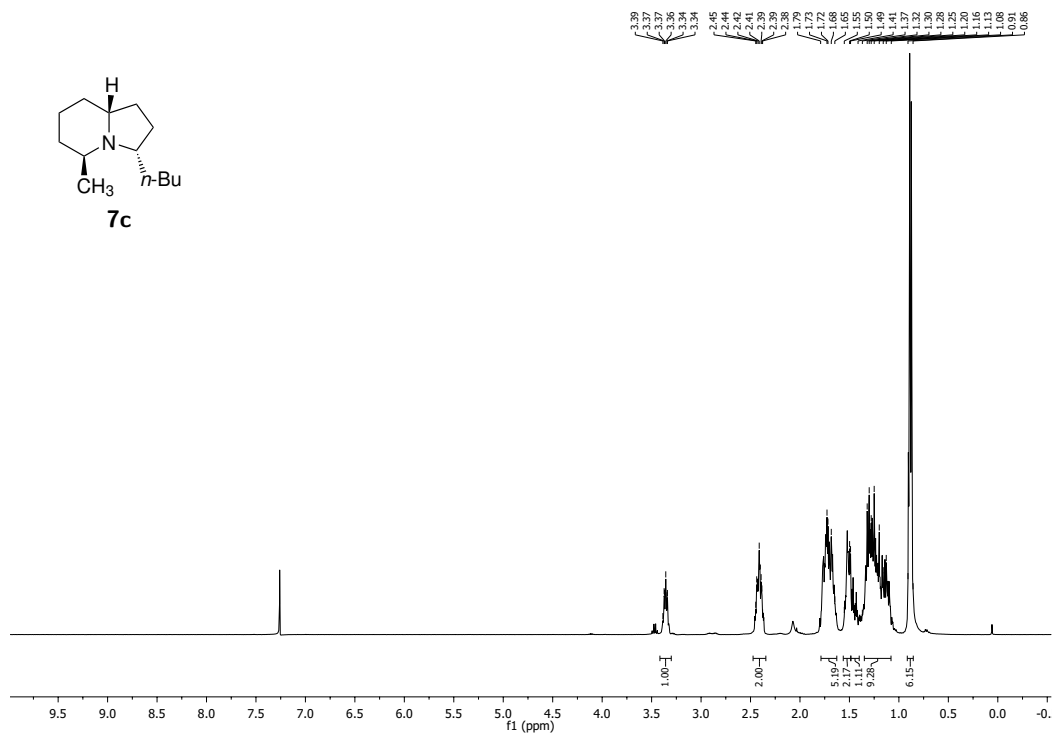


Abbildung 8.23: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 7c.

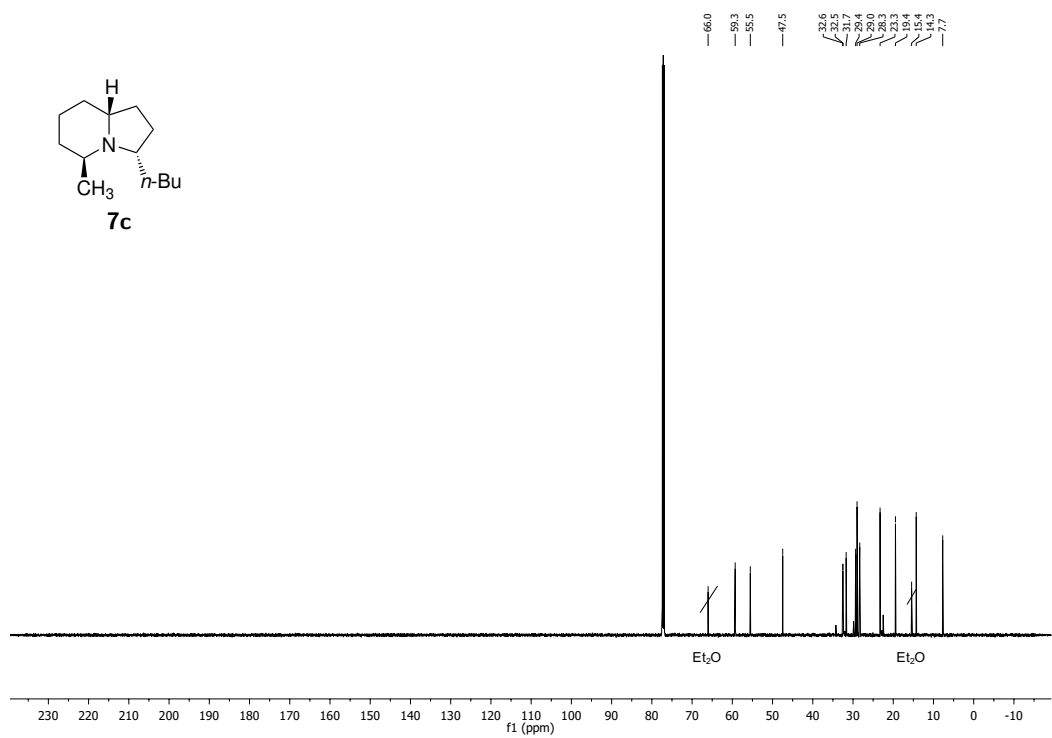


Abbildung 8.24: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 7c.

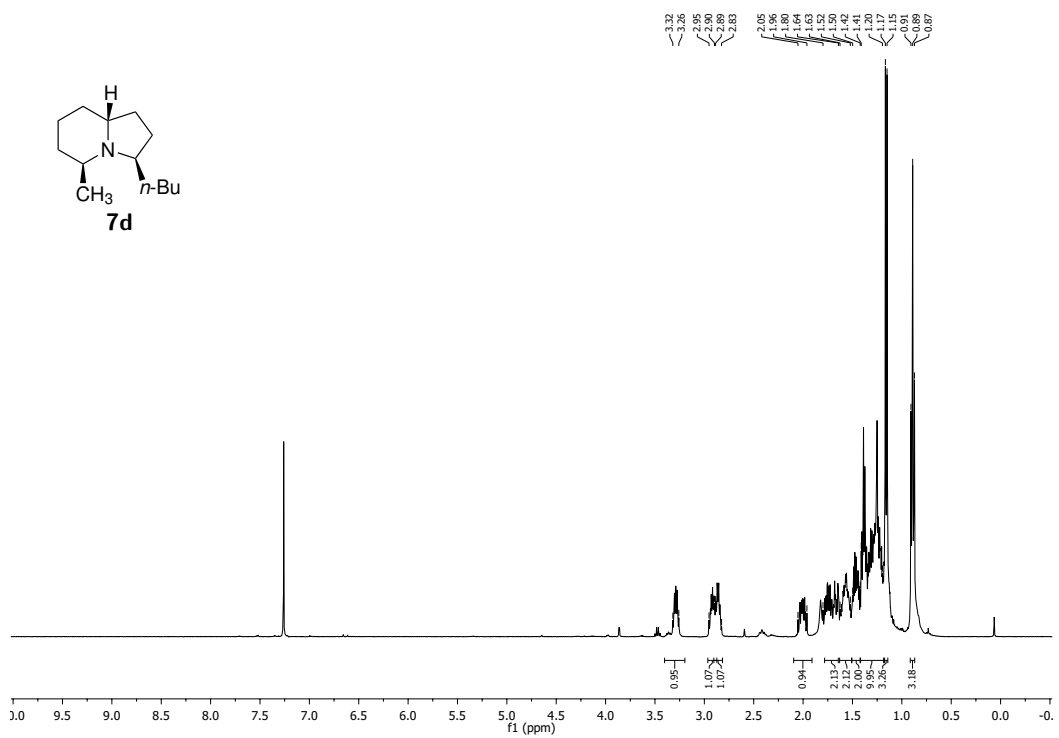


Abbildung 8.25: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 7d.

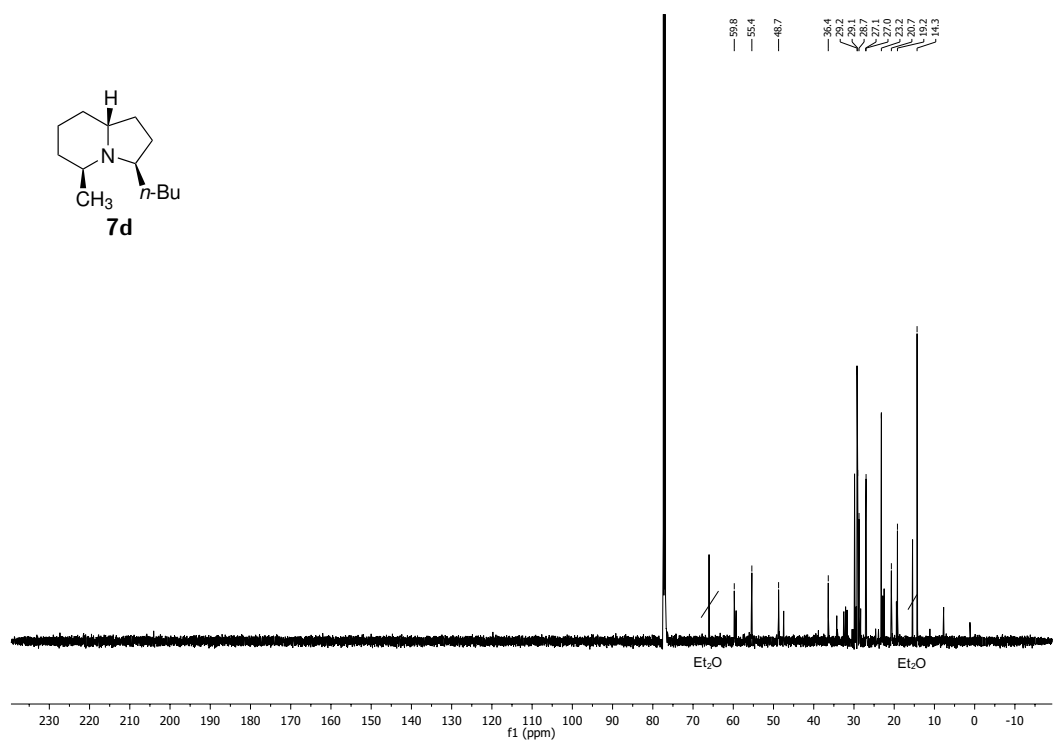


Abbildung 8.26: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 7d. Verunreinigt mit ca. 10% von Verbindung 7c

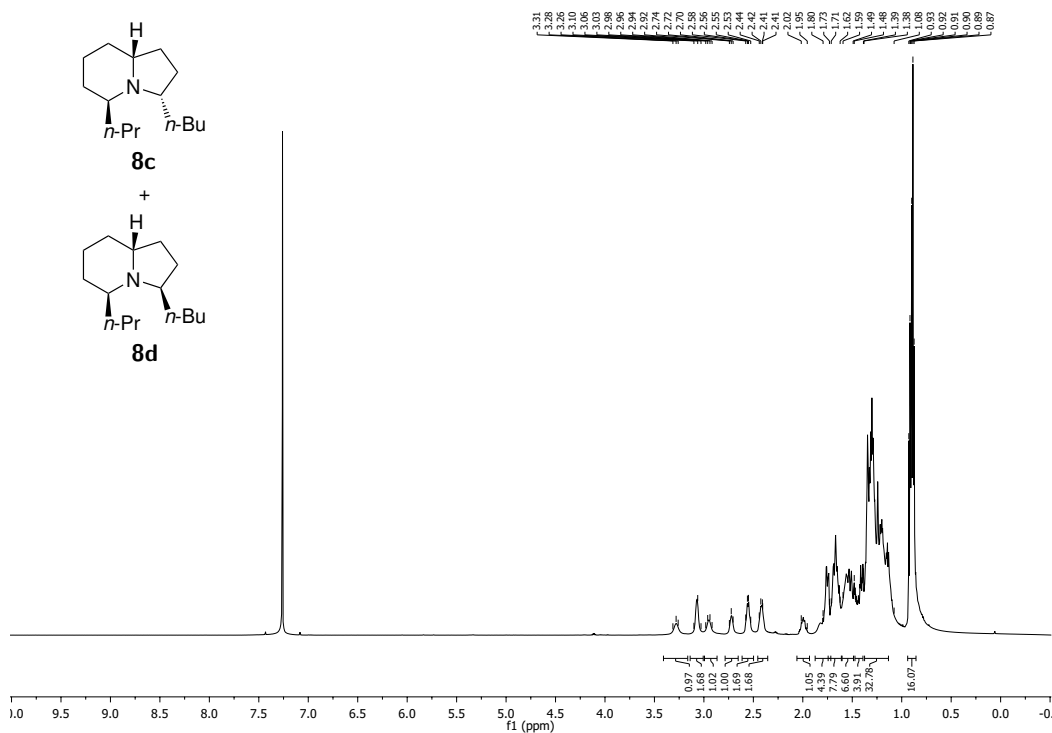


Abbildung 8.27:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindungen **8c** und **8d**.

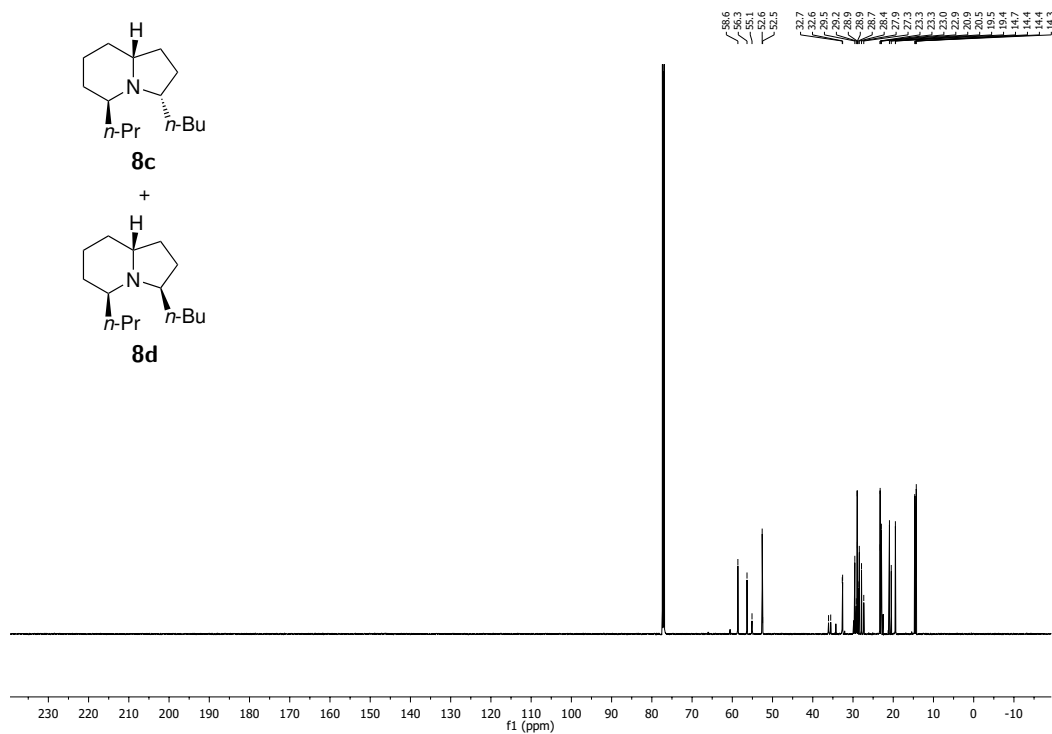


Abbildung 8.28:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (150.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindungen **8c** und **8d**.

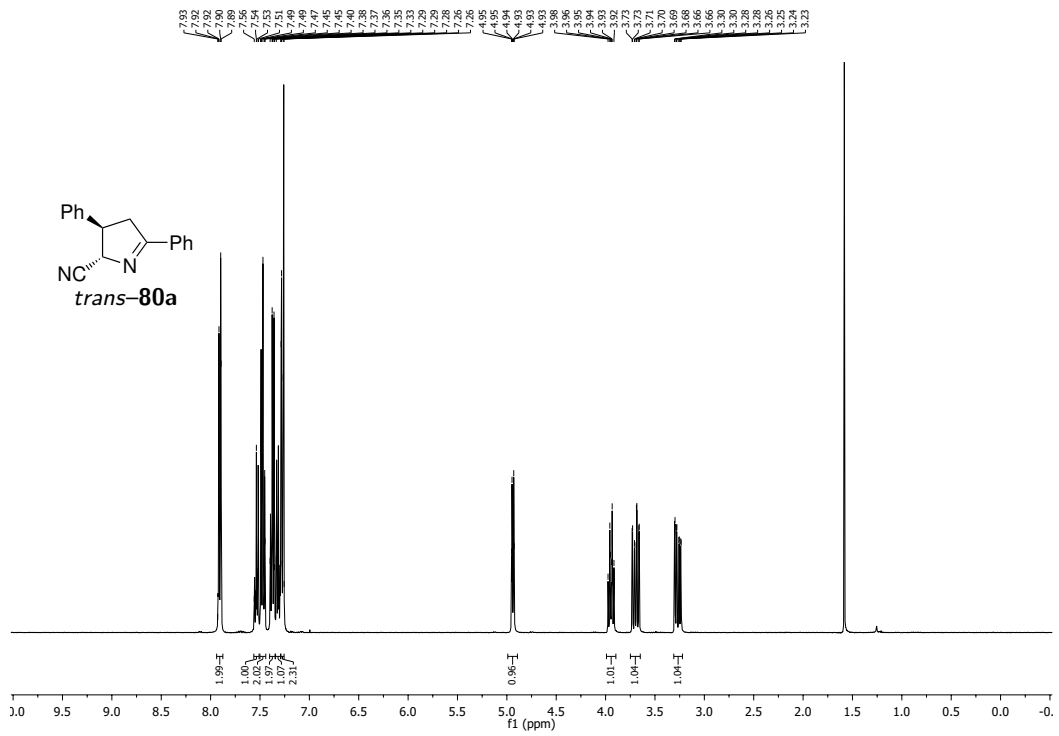


Abbildung 8.29:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung *trans*-80a.

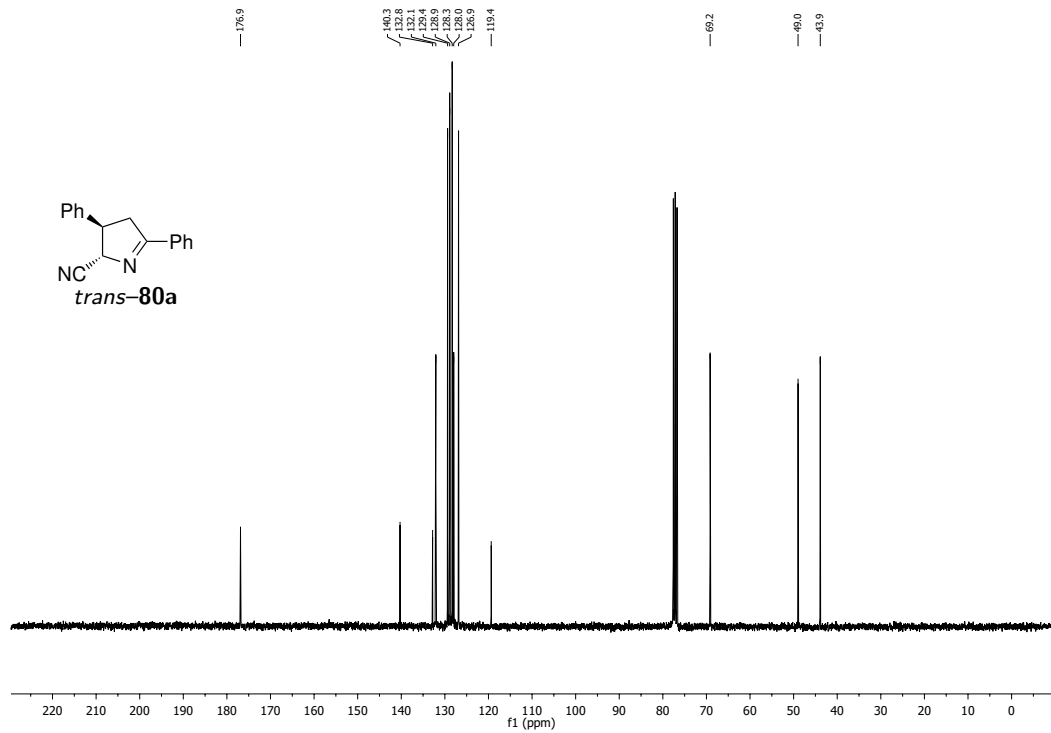


Abbildung 8.30:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung *trans*-80a.

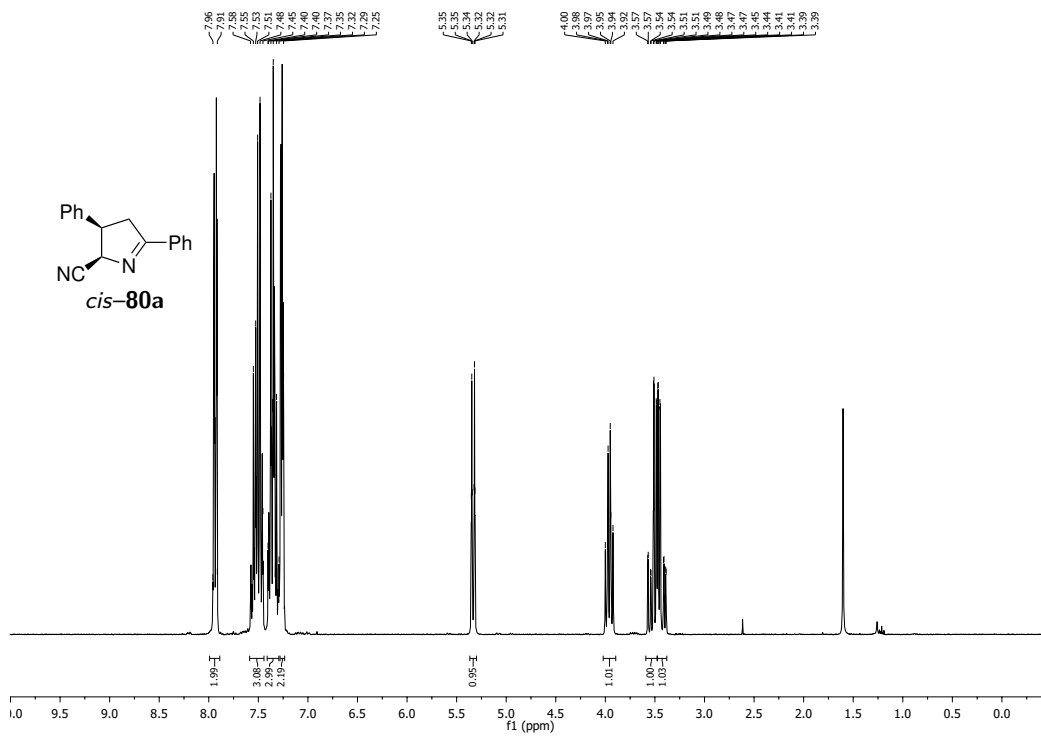


Abbildung 8.31: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung *cis*-80a.

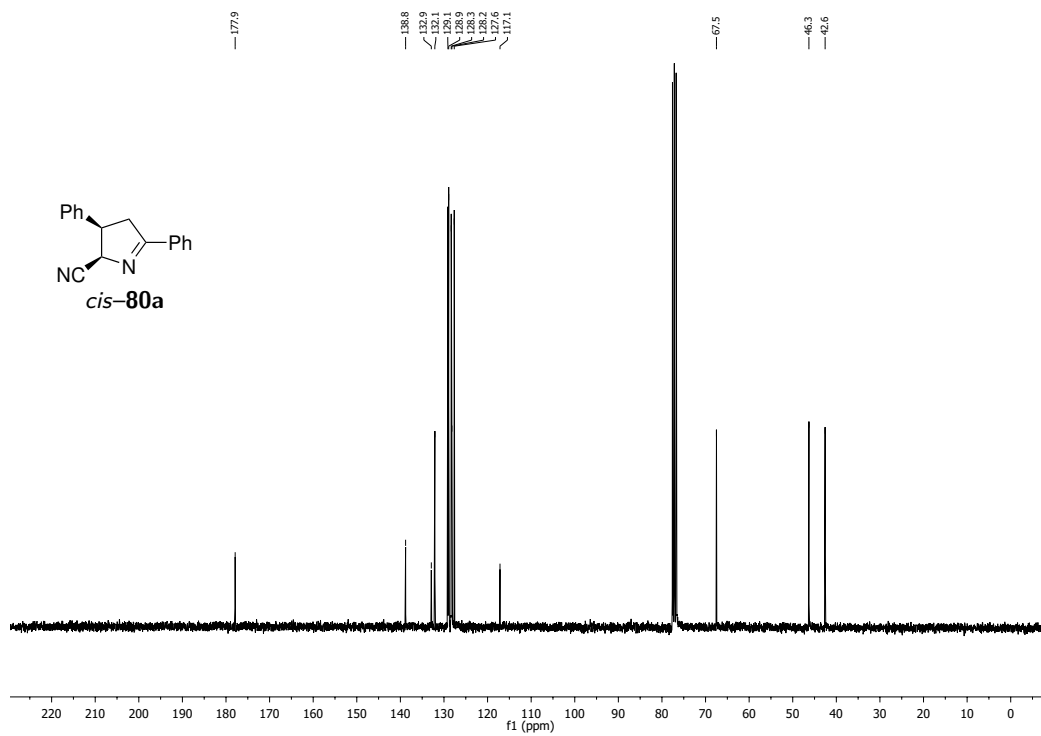


Abbildung 8.32: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung *cis*-80a.

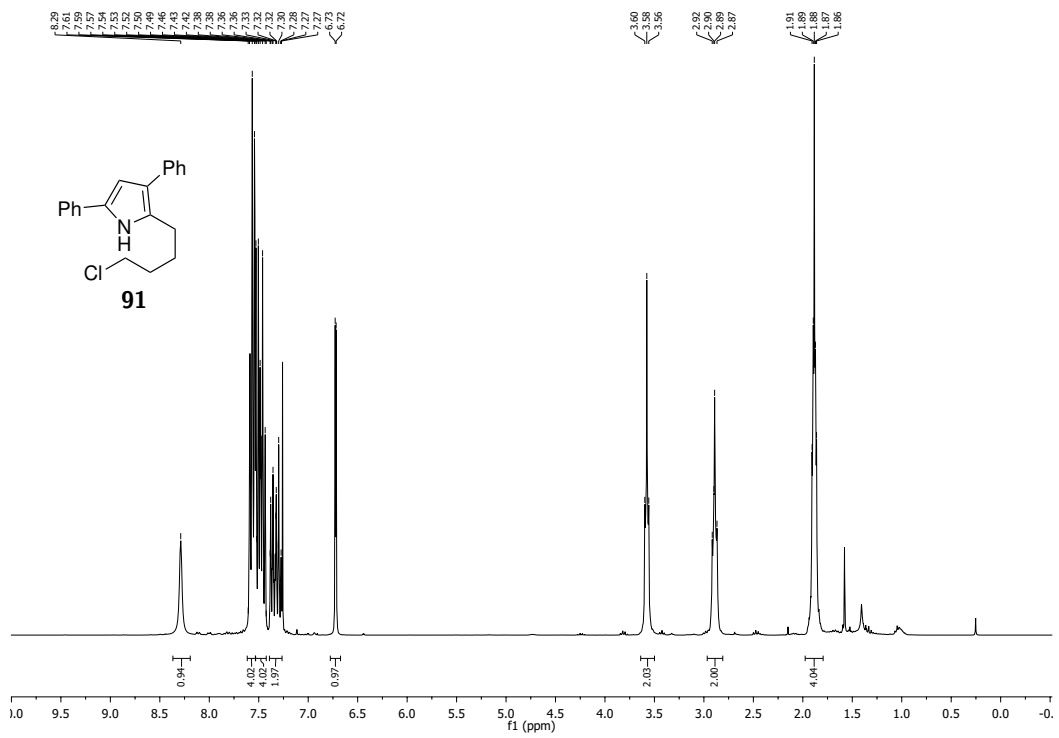


Abbildung 8.33: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 91.

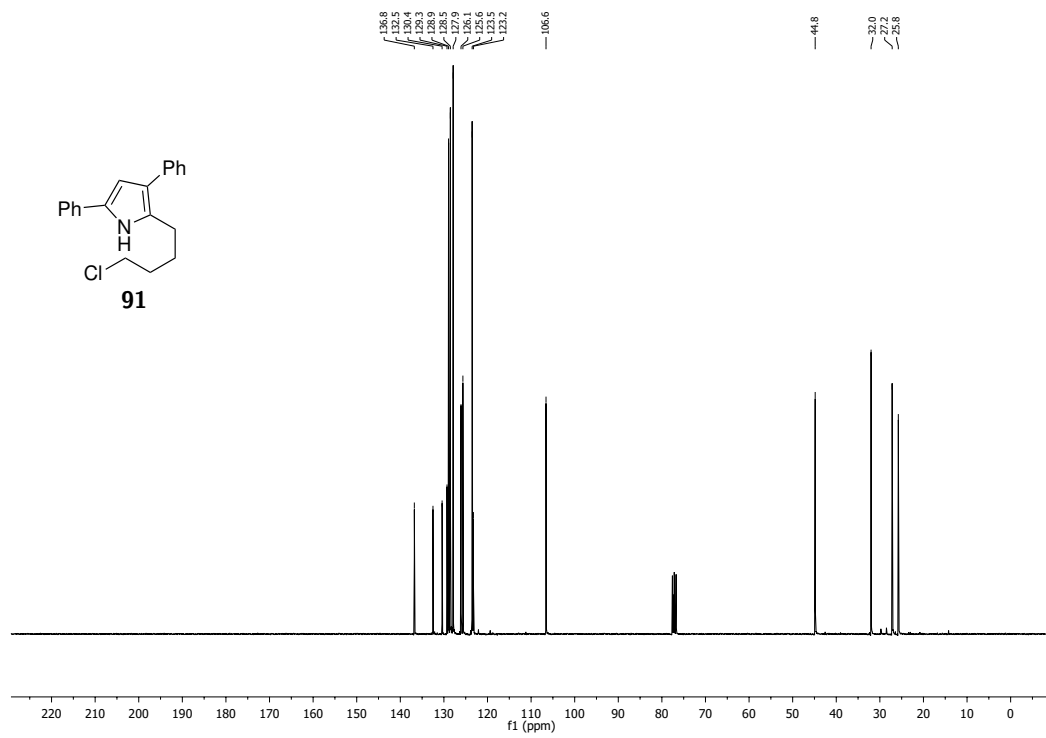


Abbildung 8.34: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 91.

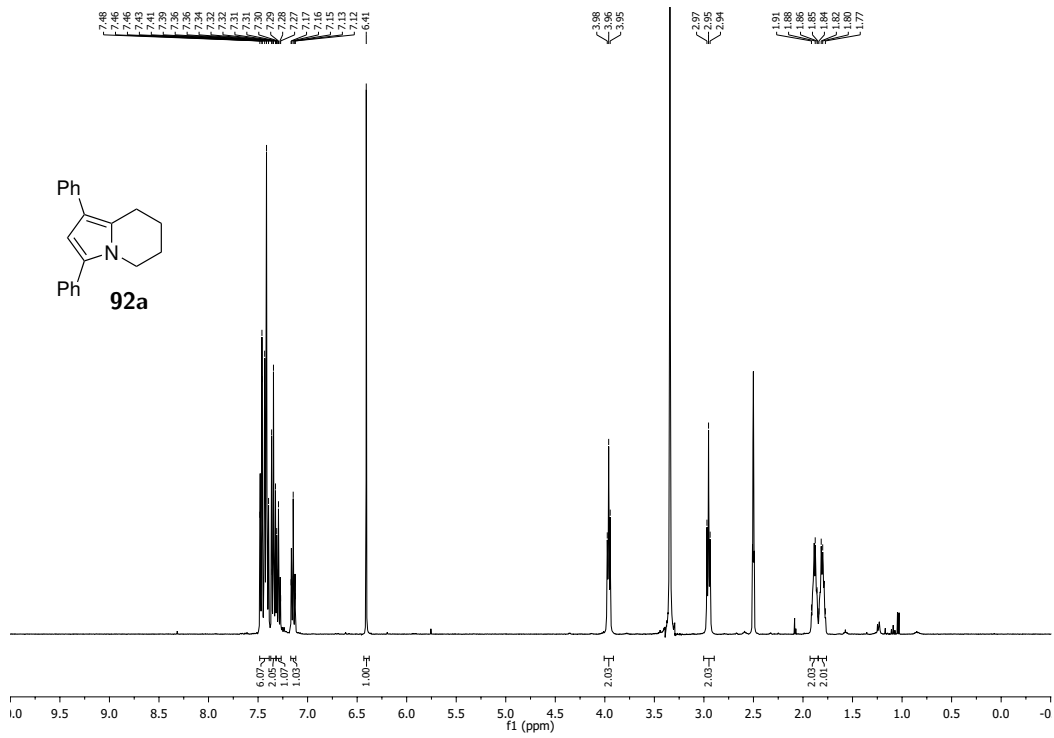


Abbildung 8.35: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 92a.

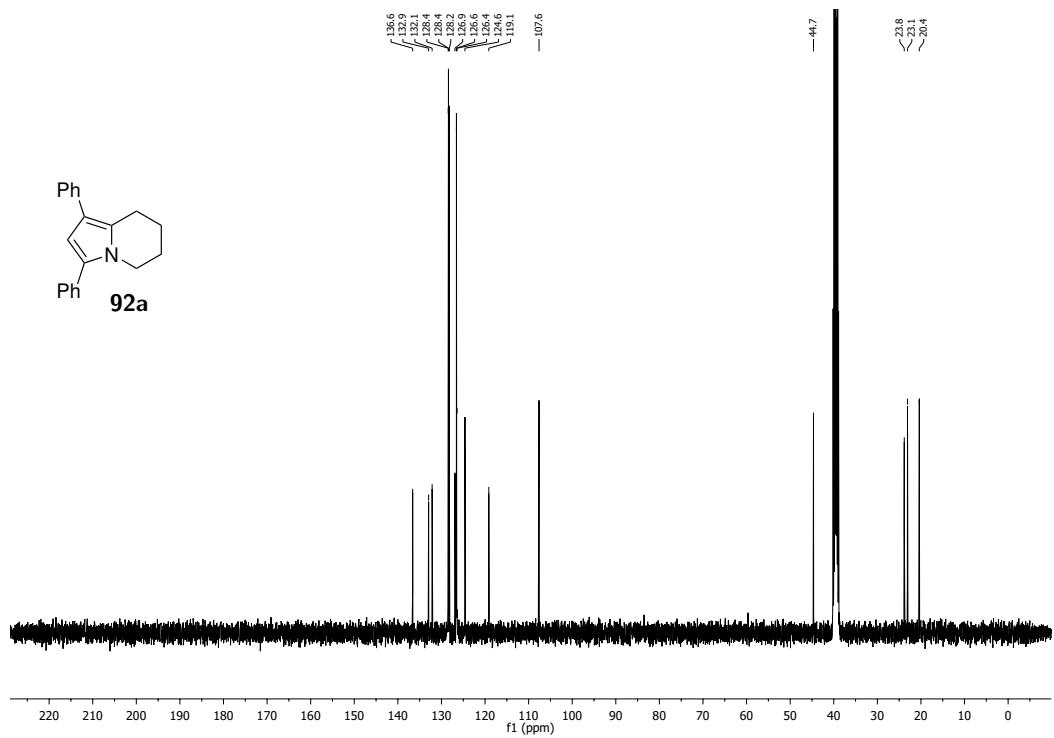


Abbildung 8.36: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 92a.



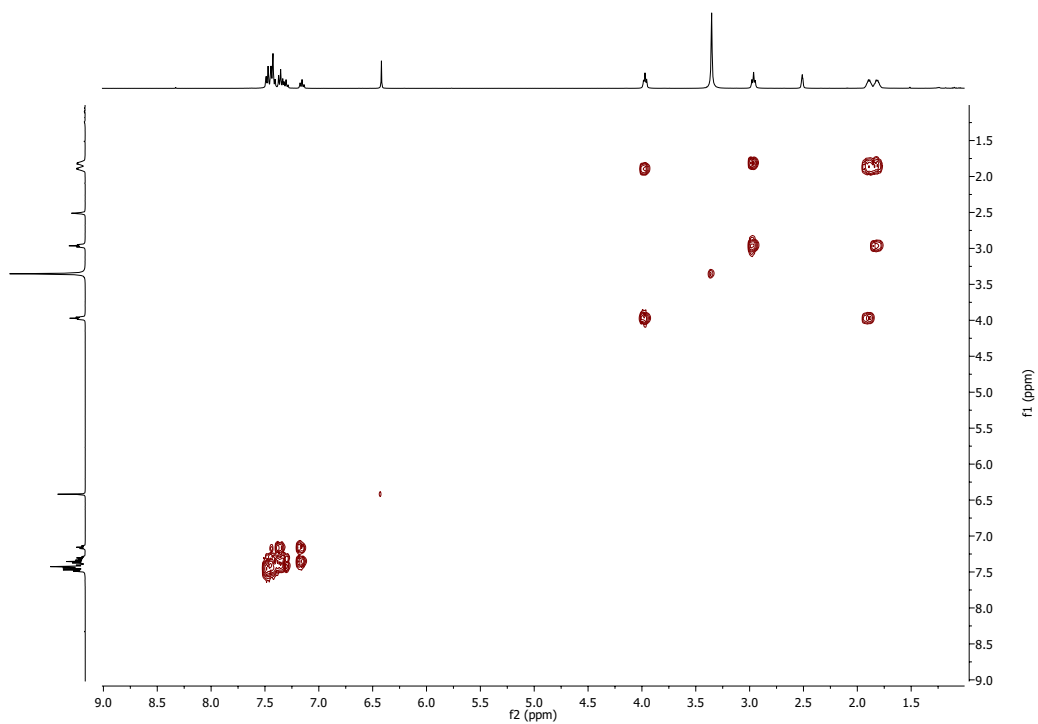


Abbildung 8.37:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung 92a.

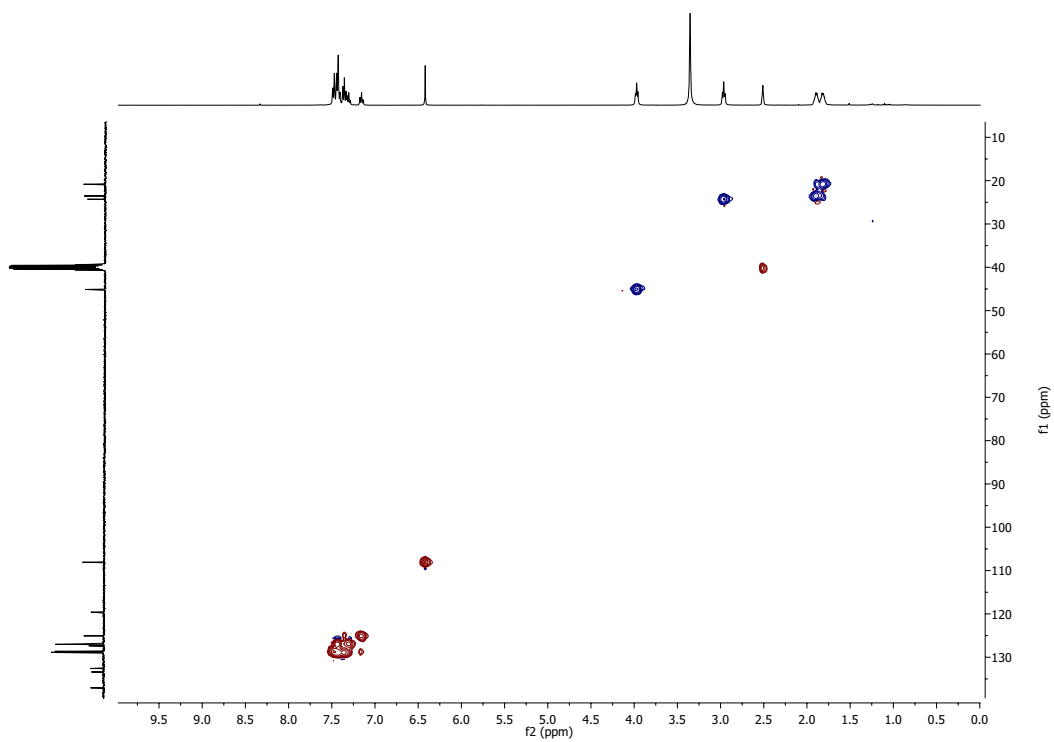
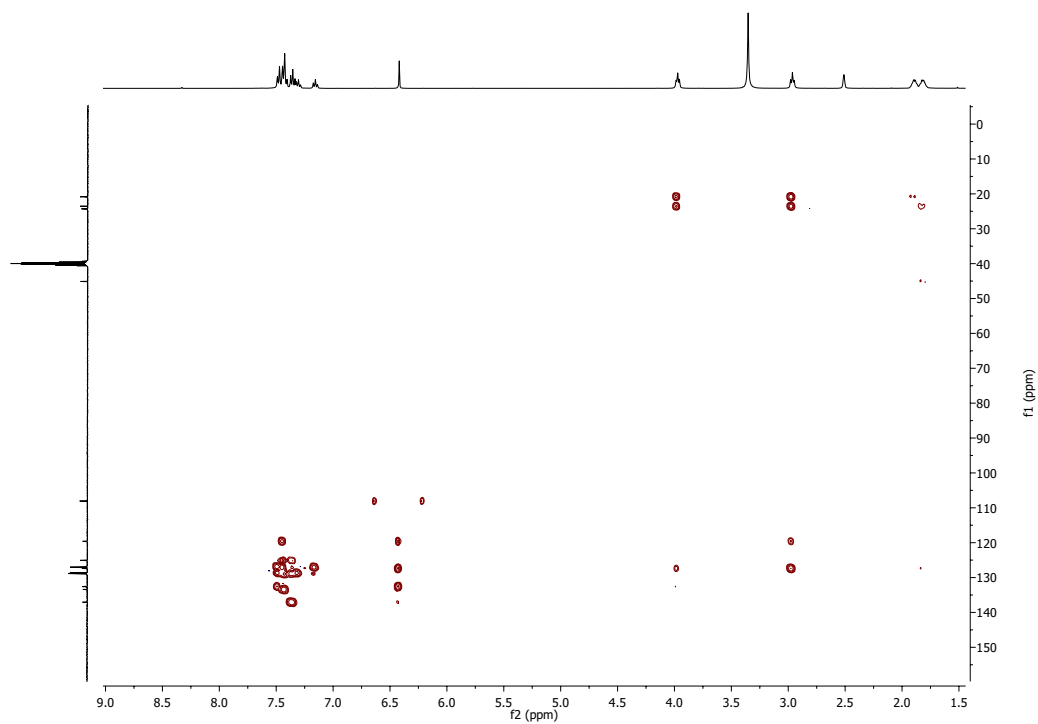


Abbildung 8.38:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung 92a.



**Abbildung 8.39:**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung **92a**.

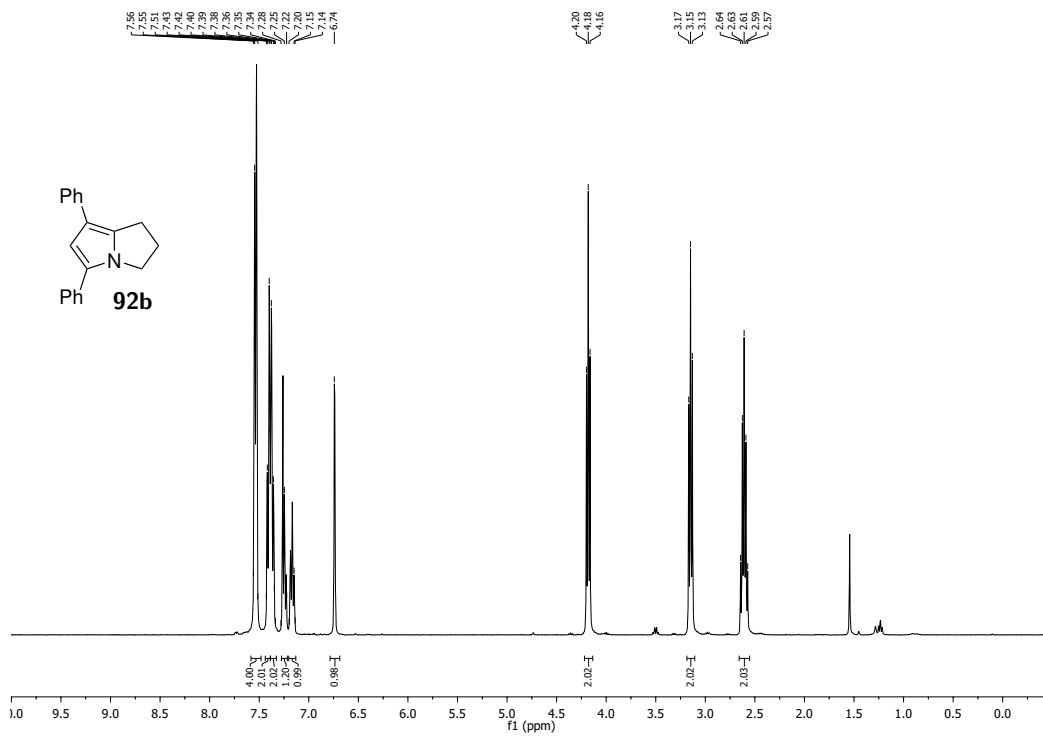


Abbildung 8.40: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92b.

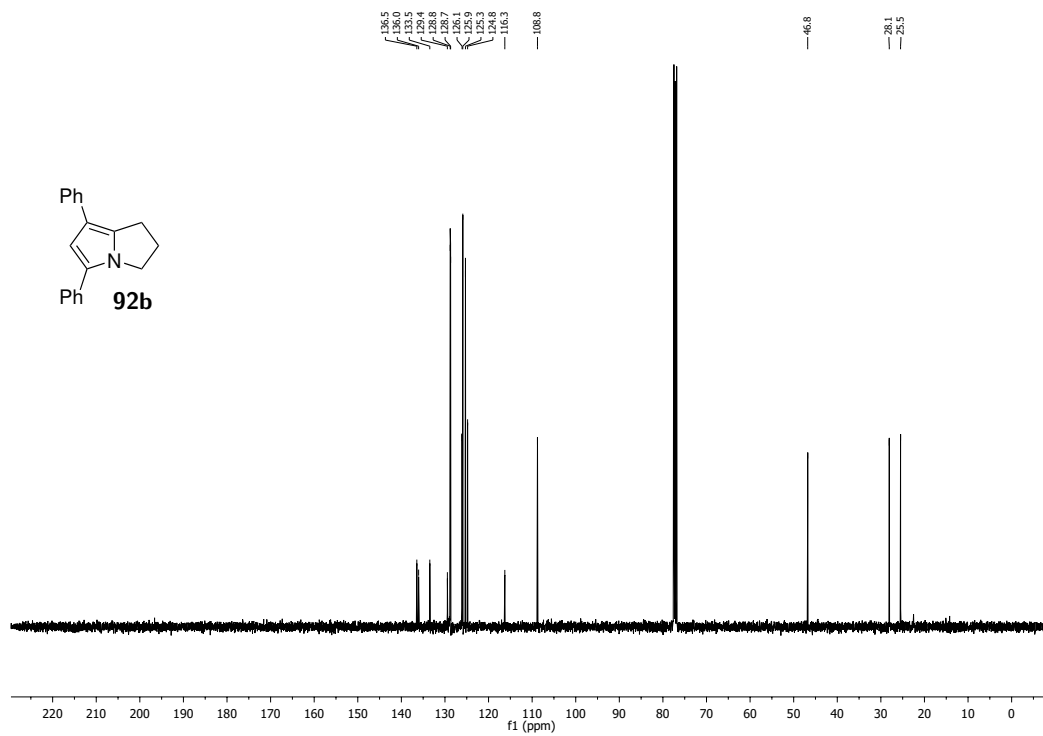


Abbildung 8.41: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92b.

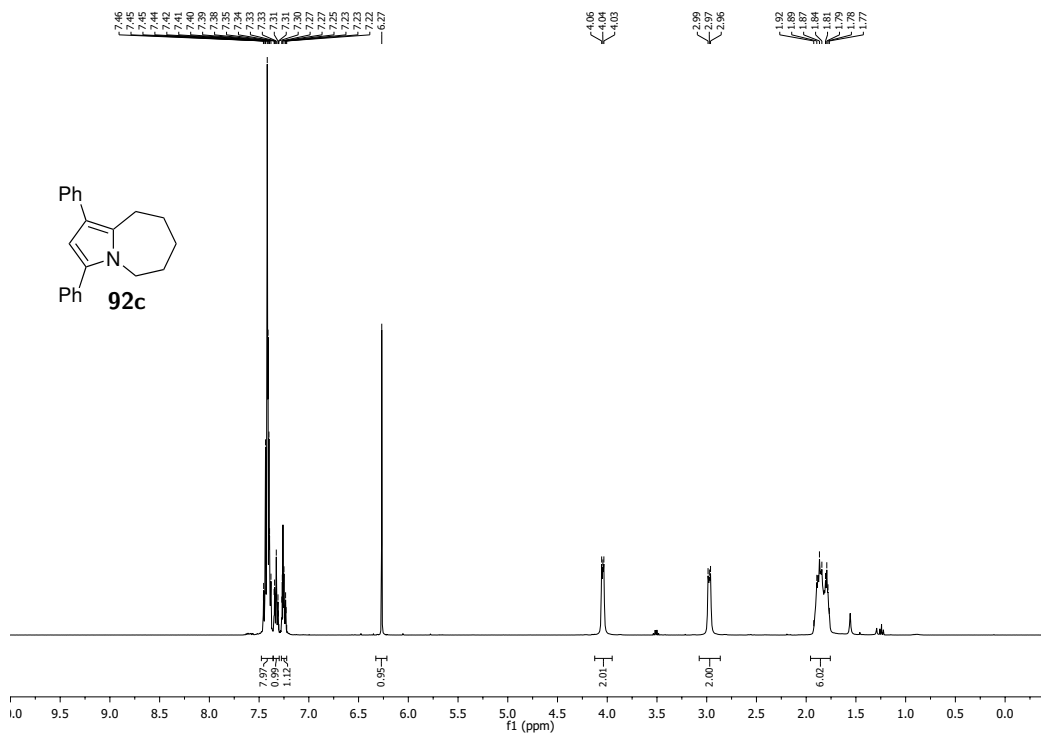


Abbildung 8.42: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92c.

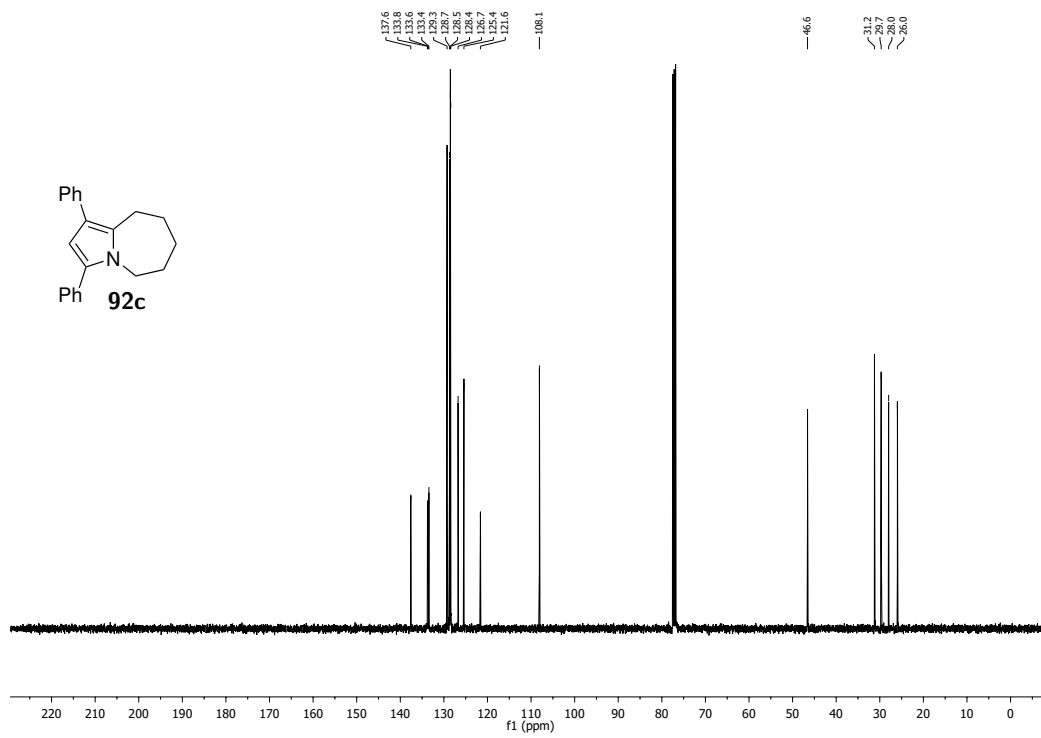


Abbildung 8.43: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92c.

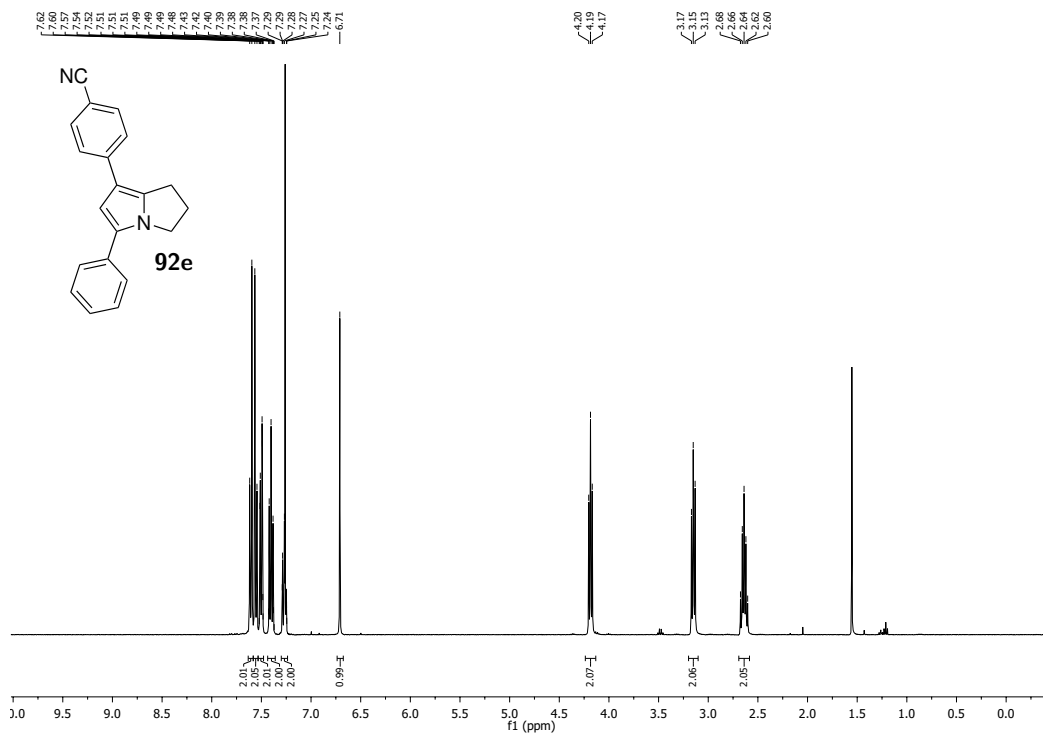


Abbildung 8.44: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92e.

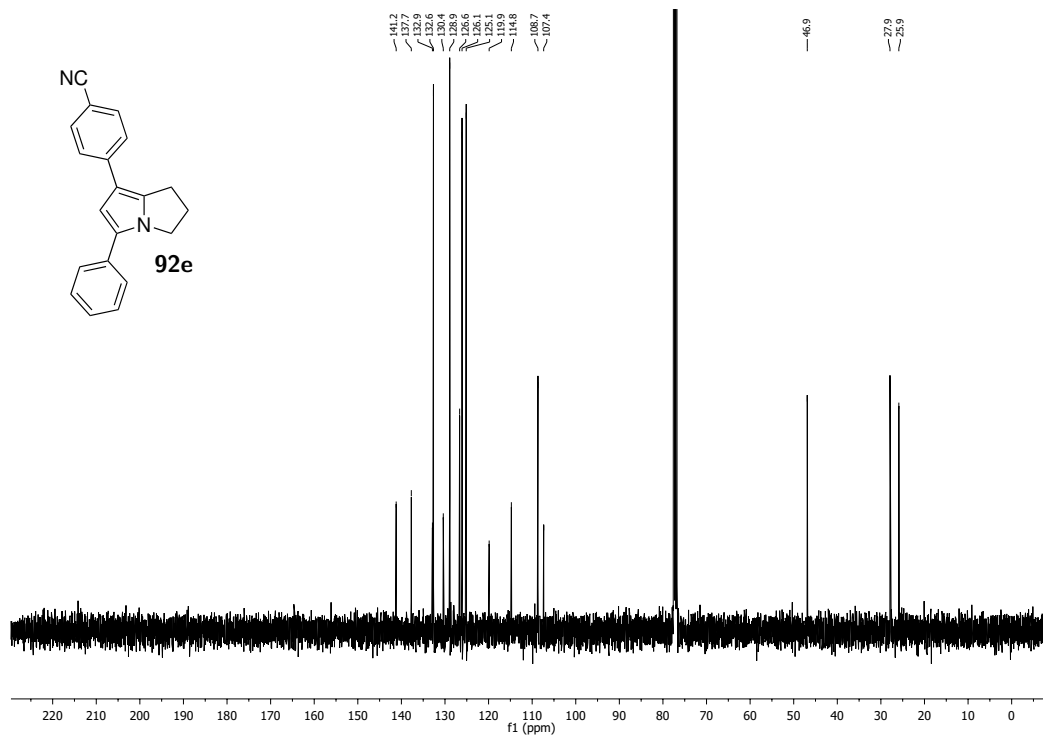


Abbildung 8.45: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92e.

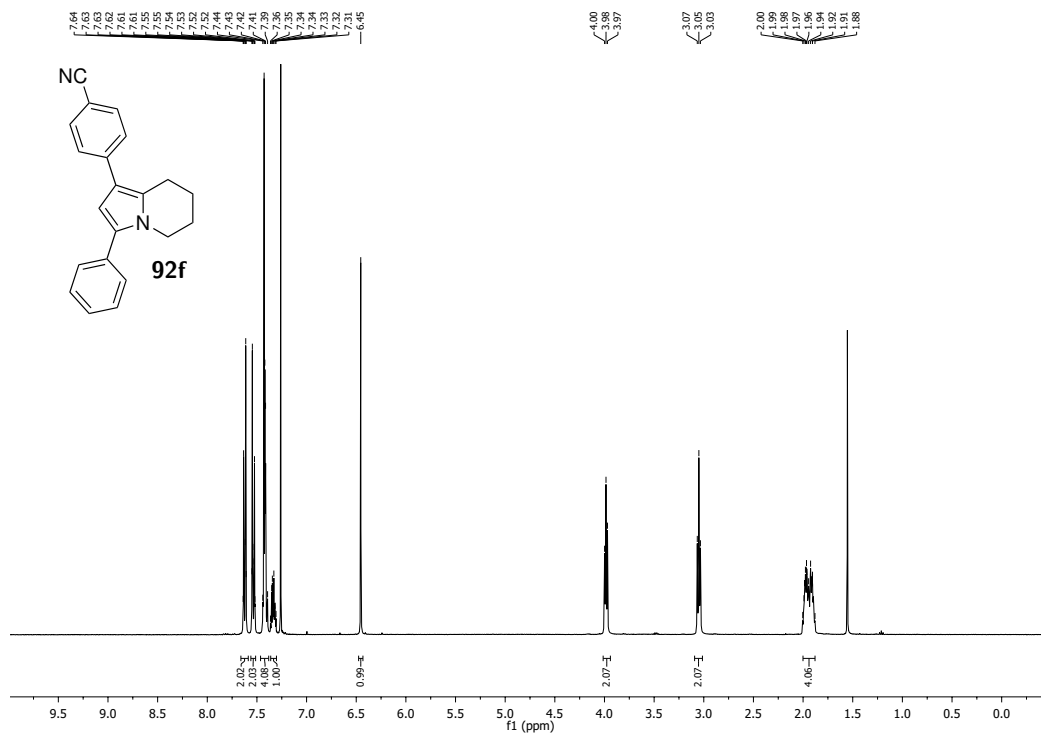


Abbildung 8.46: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92f.

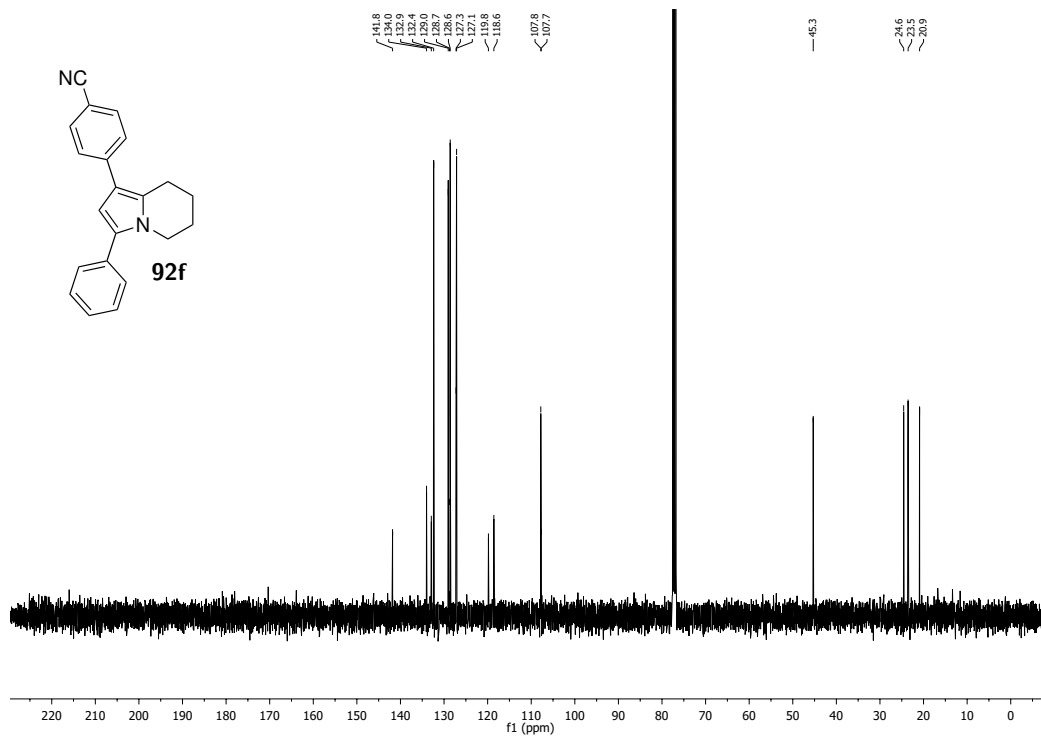


Abbildung 8.47: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92f.

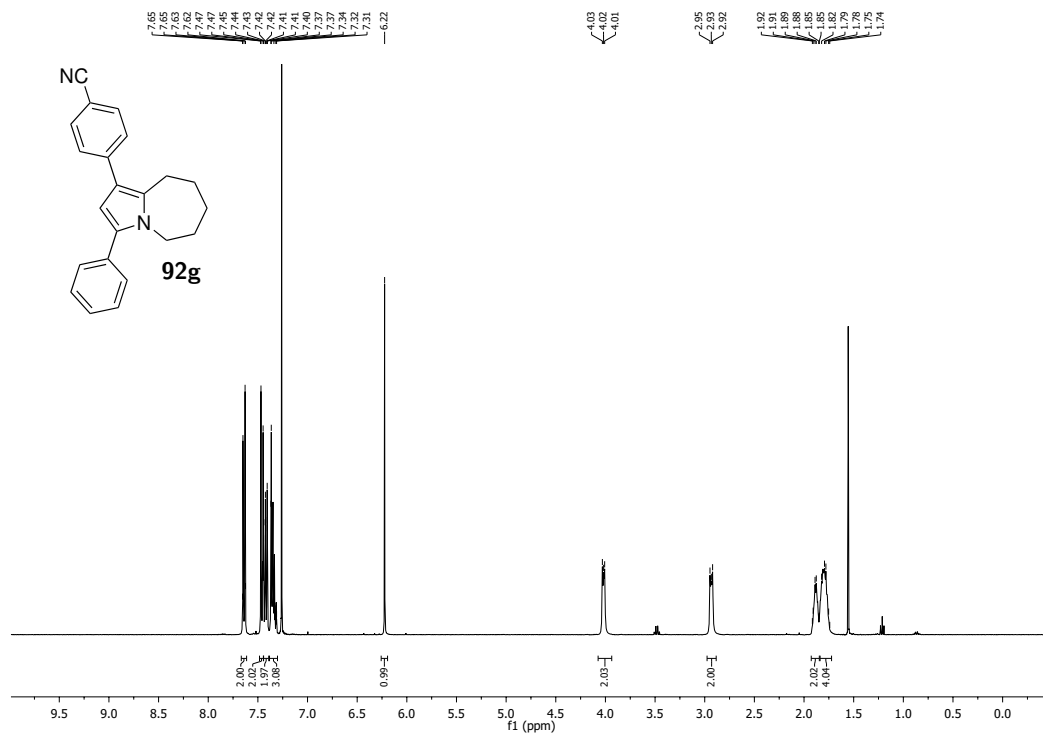


Abbildung 8.48: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **92g**.

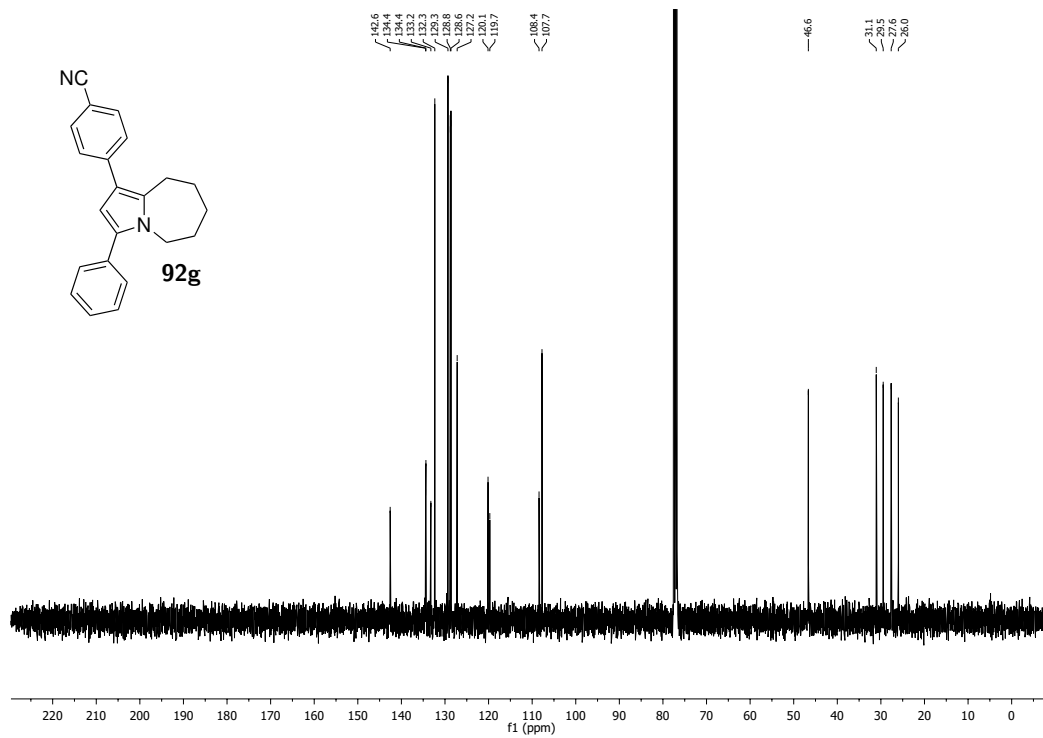


Abbildung 8.49: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **92g**.

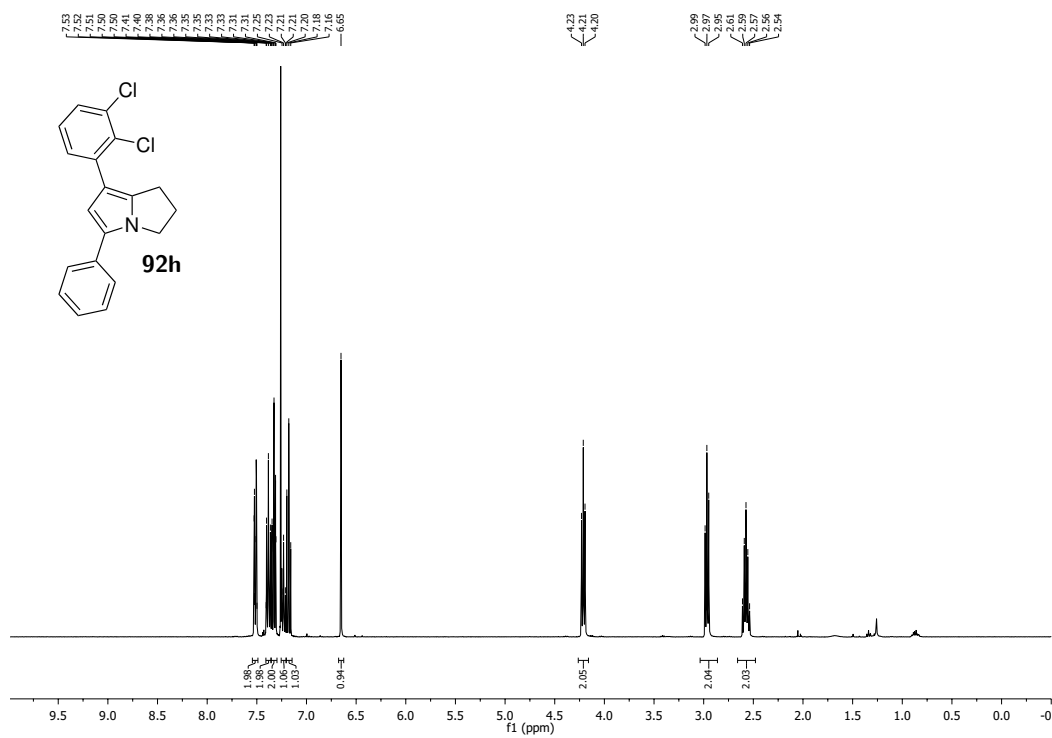


Abbildung 8.50: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92h.

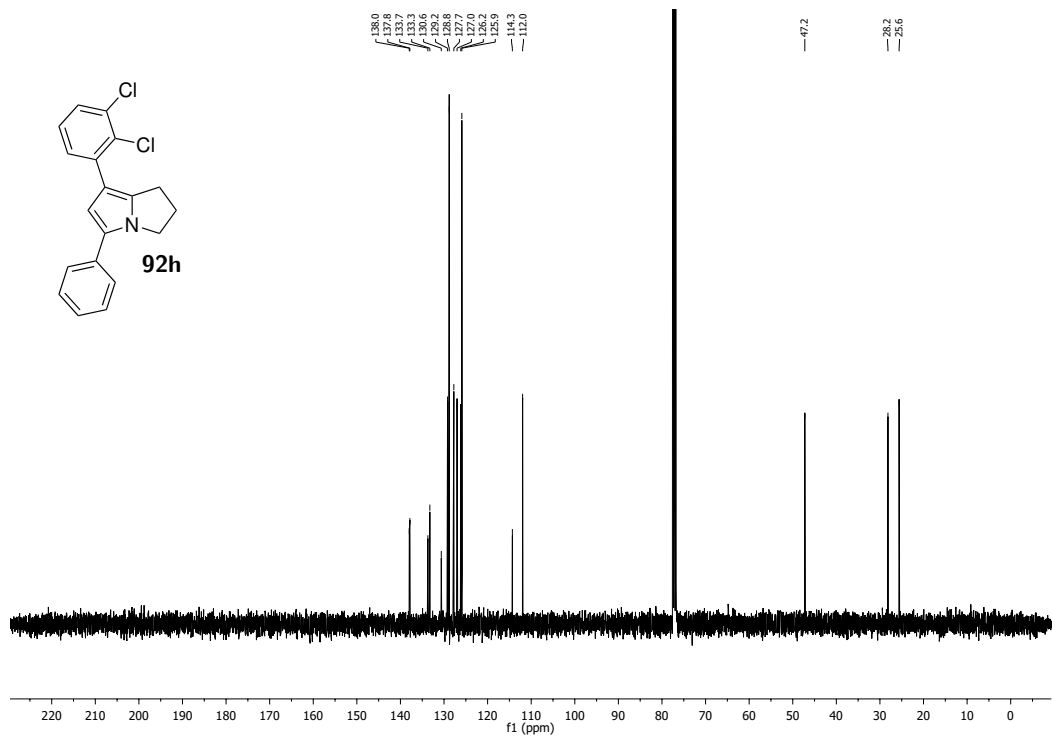


Abbildung 8.51: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92h.



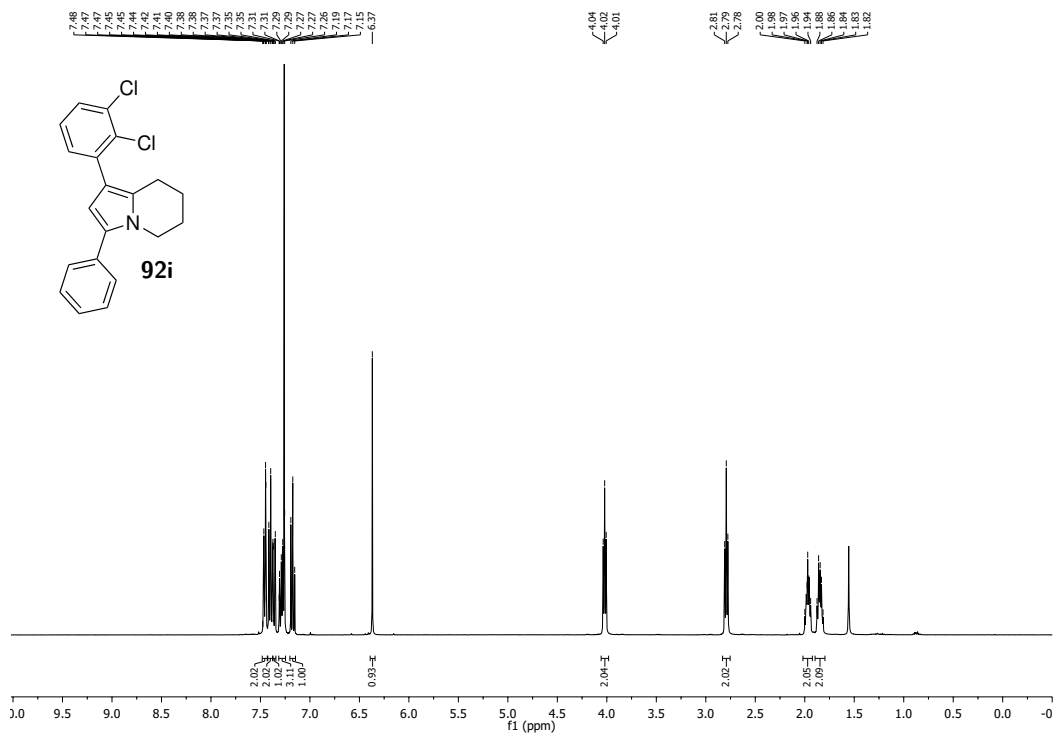


Abbildung 8.52: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **92i**.

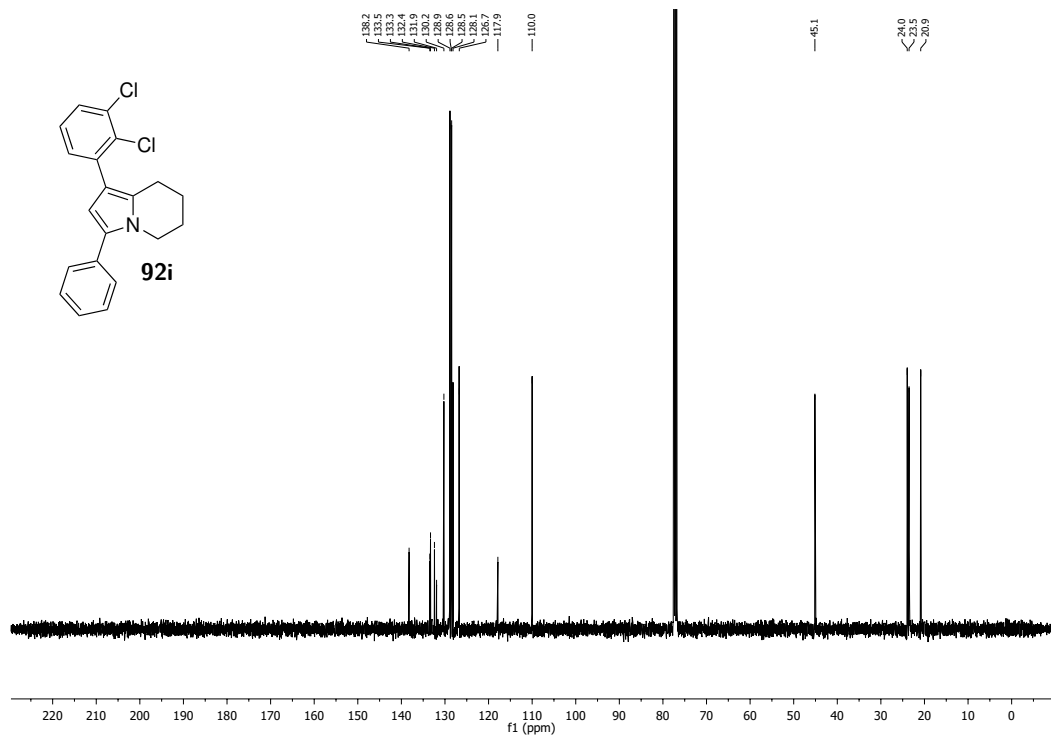


Abbildung 8.53: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **92i**.

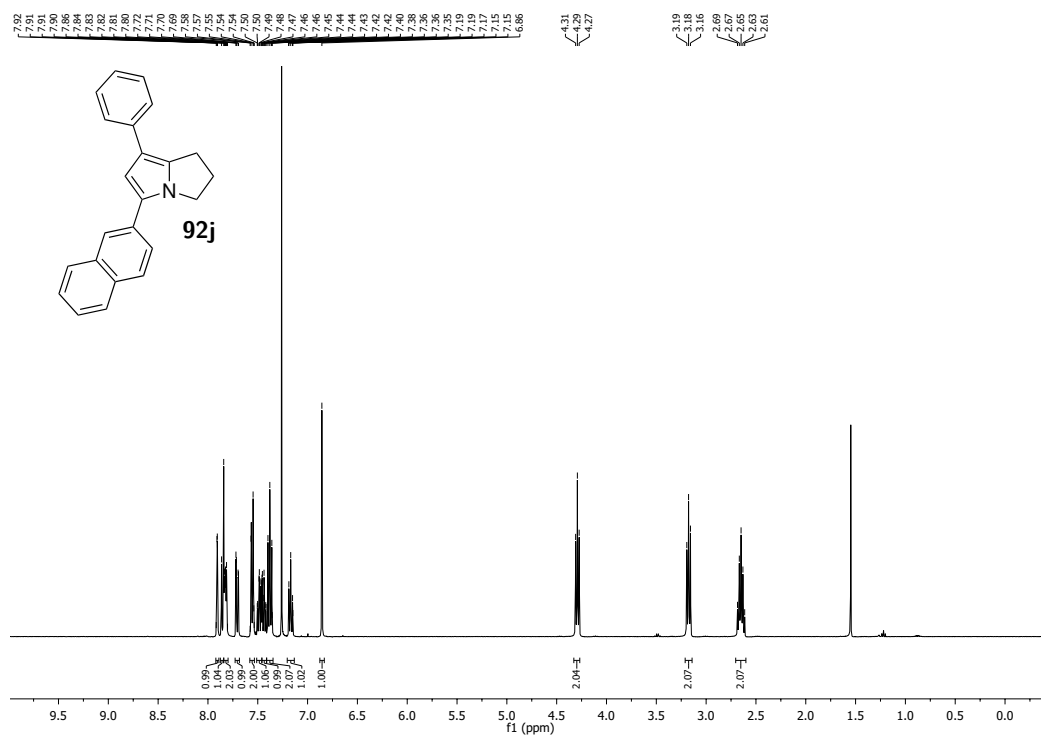


Abbildung 8.54: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92j.

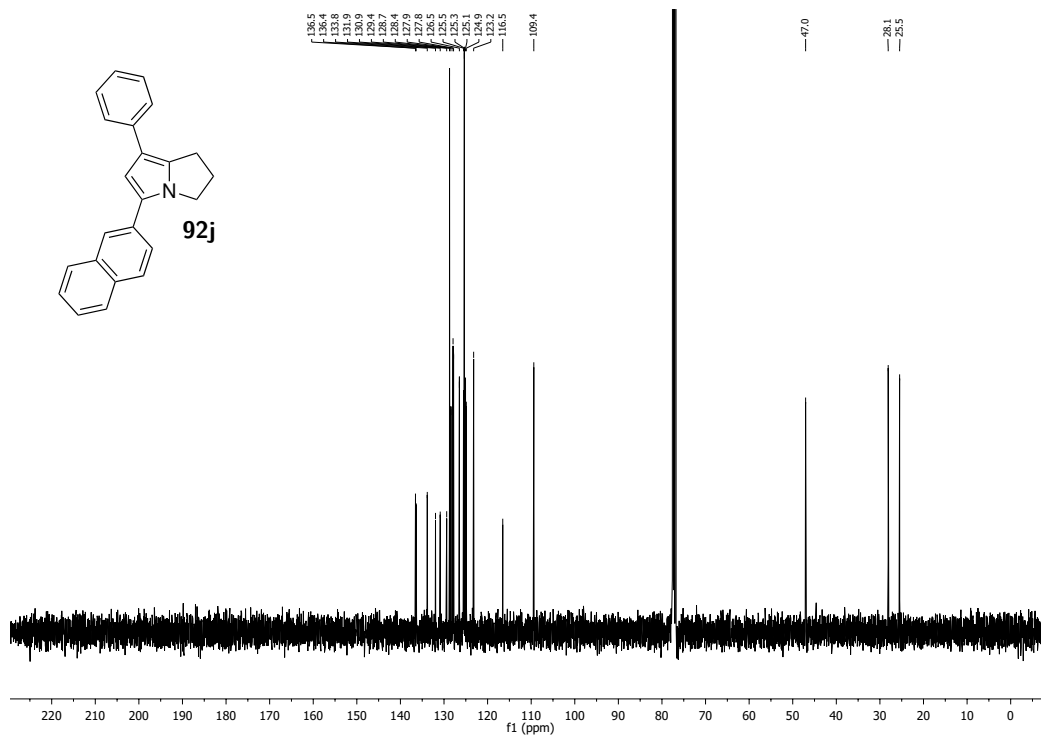


Abbildung 8.55: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92j.



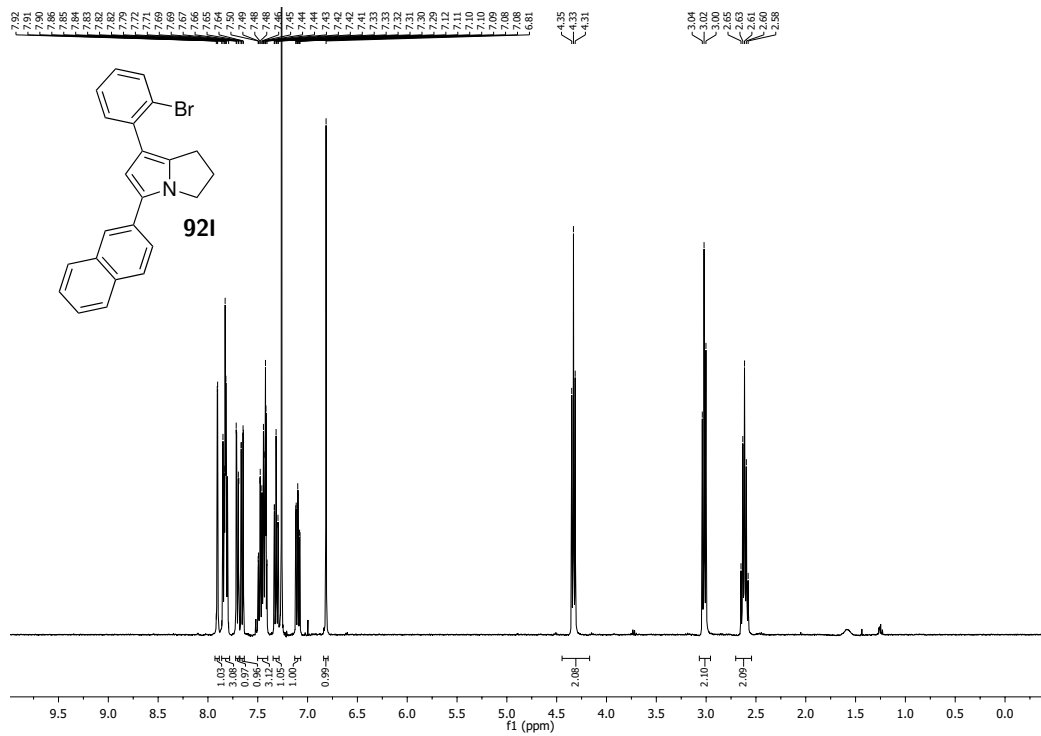


Abbildung 8.58:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung 921.

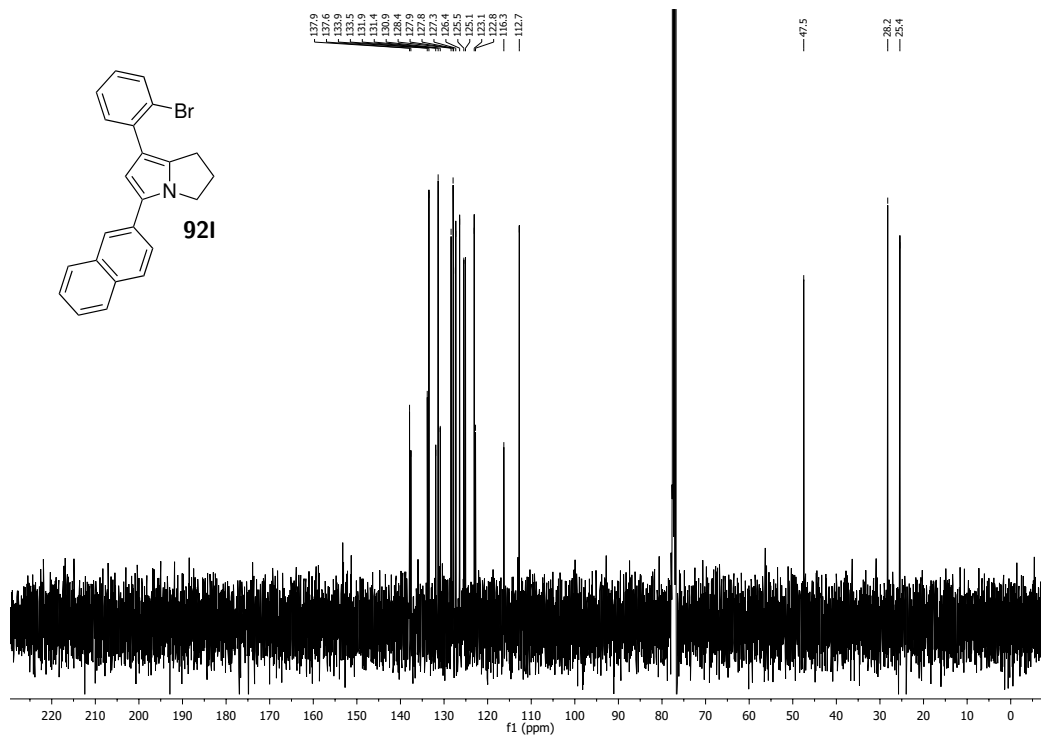


Abbildung 8.59:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung 921.



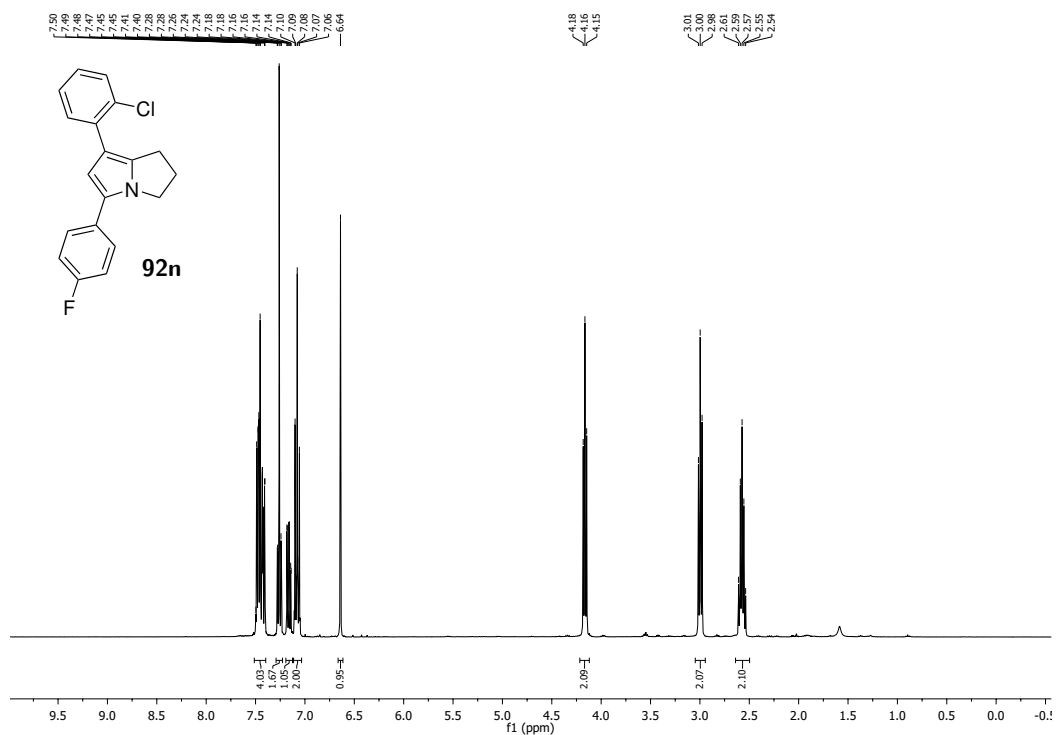


Abbildung 8.62:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **92n**.

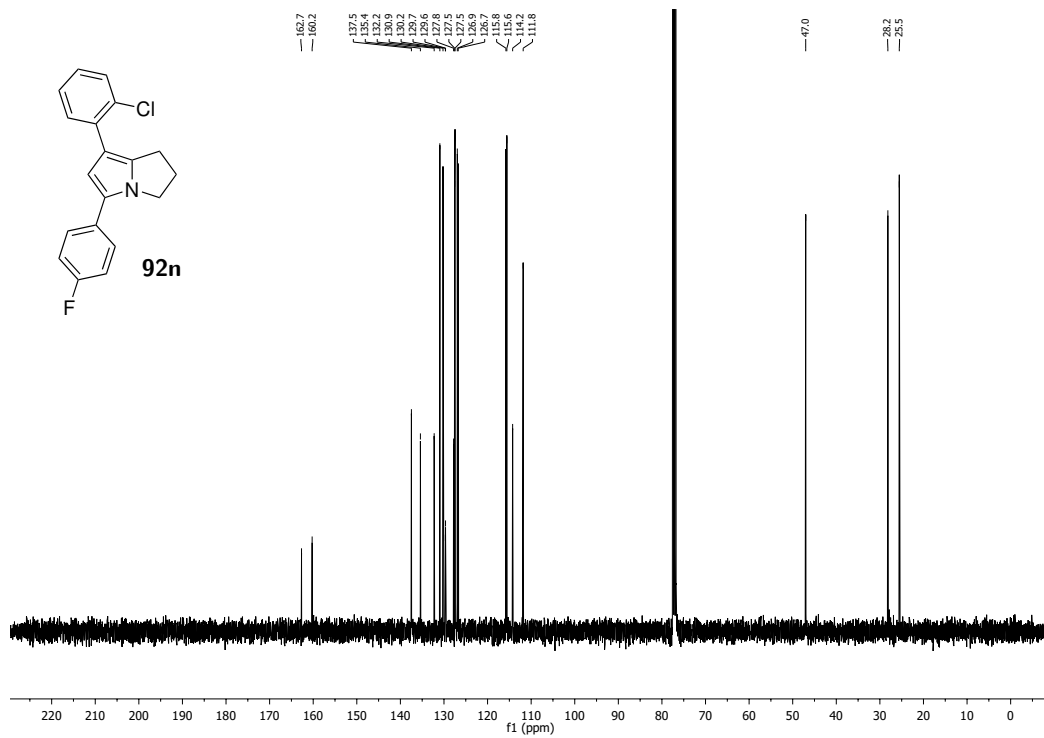


Abbildung 8.63:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **92n**.

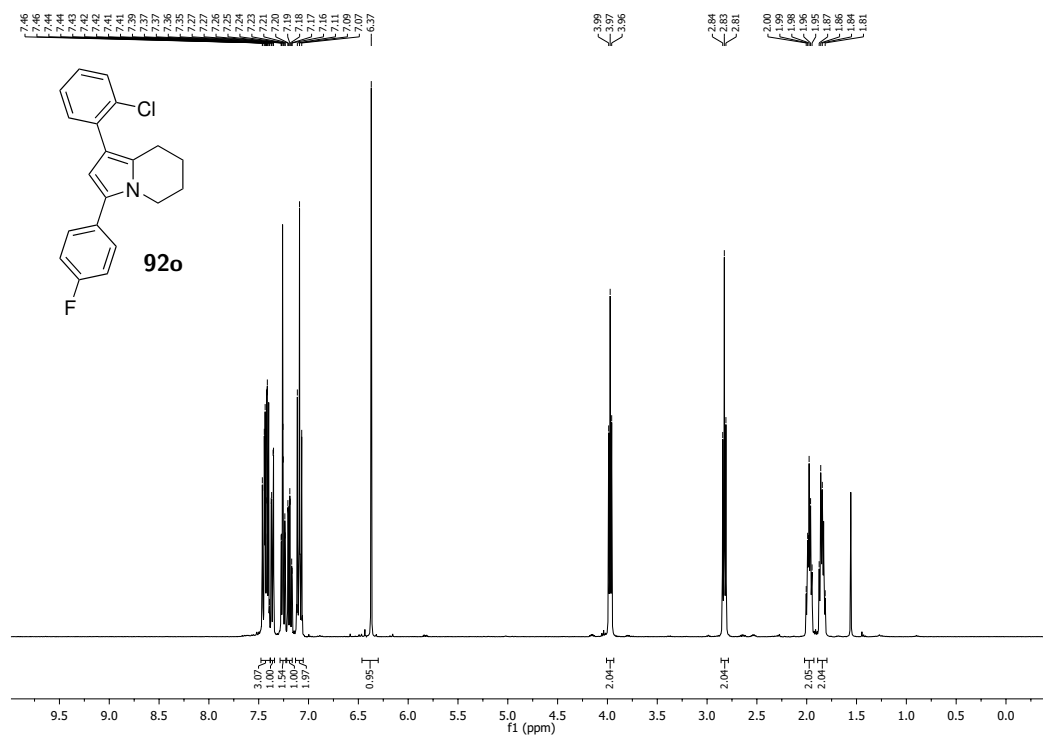


Abbildung 8.64: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **92o**.

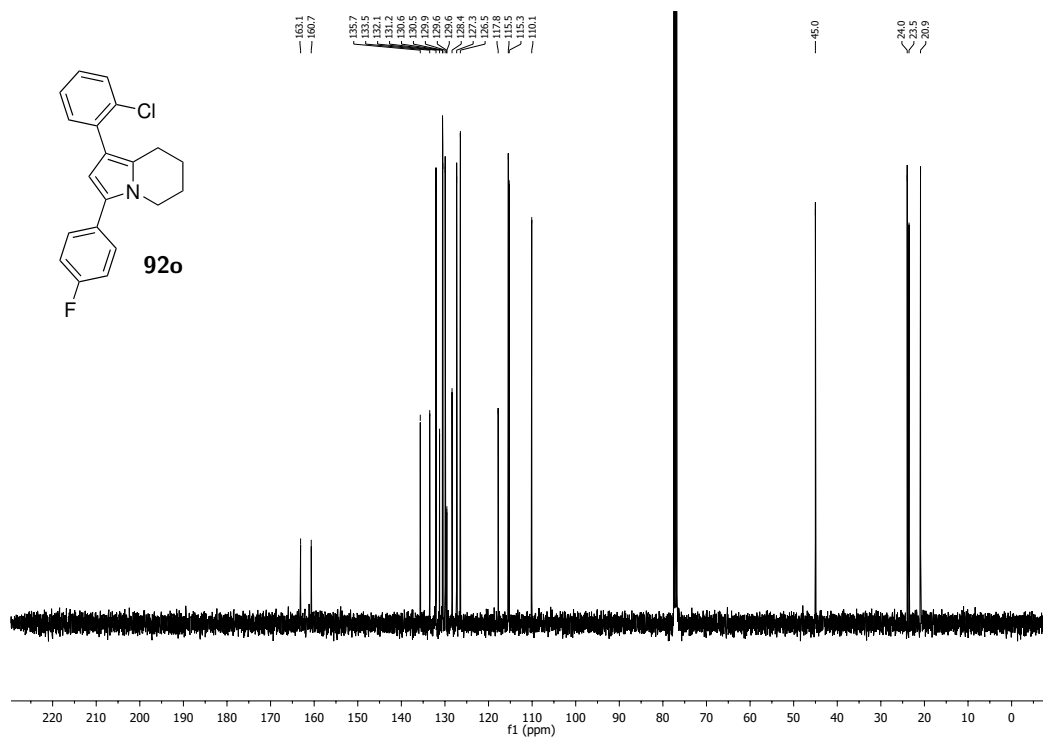


Abbildung 8.65: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **92o**.

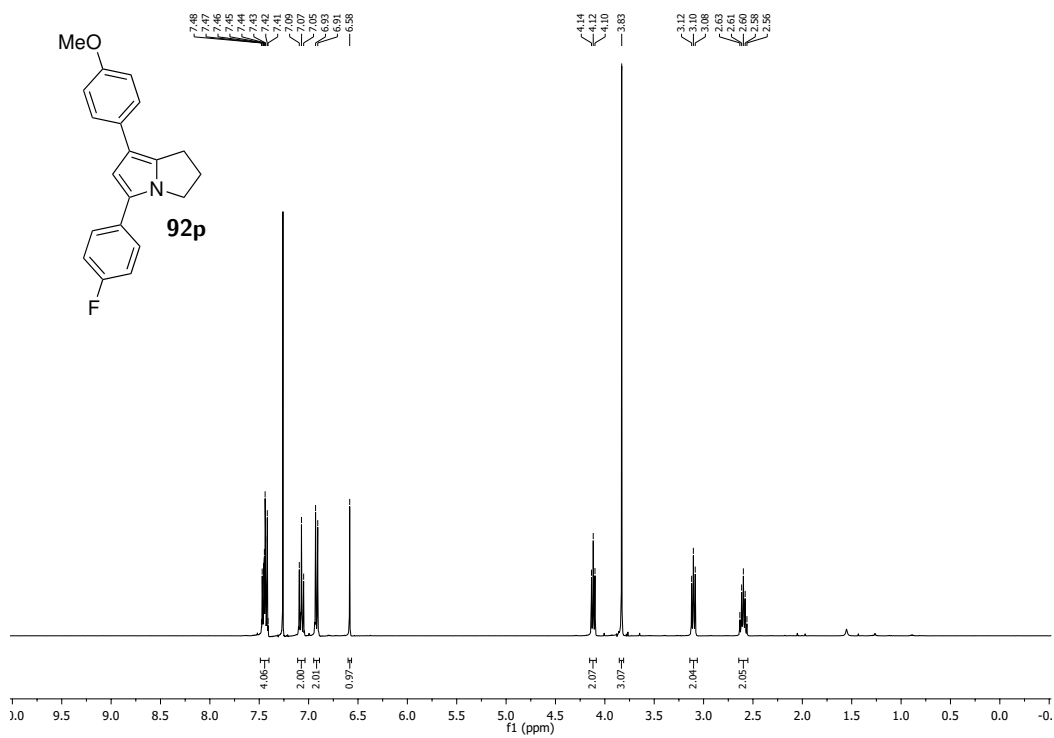


Abbildung 8.66: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92p.

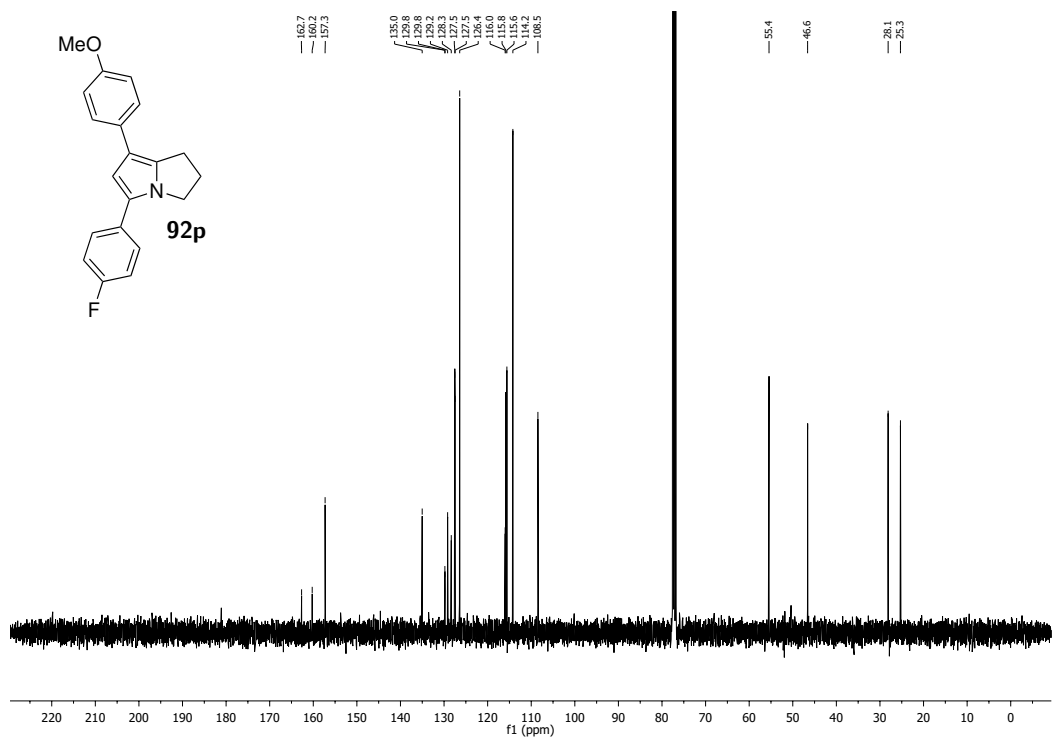


Abbildung 8.67: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 92p.



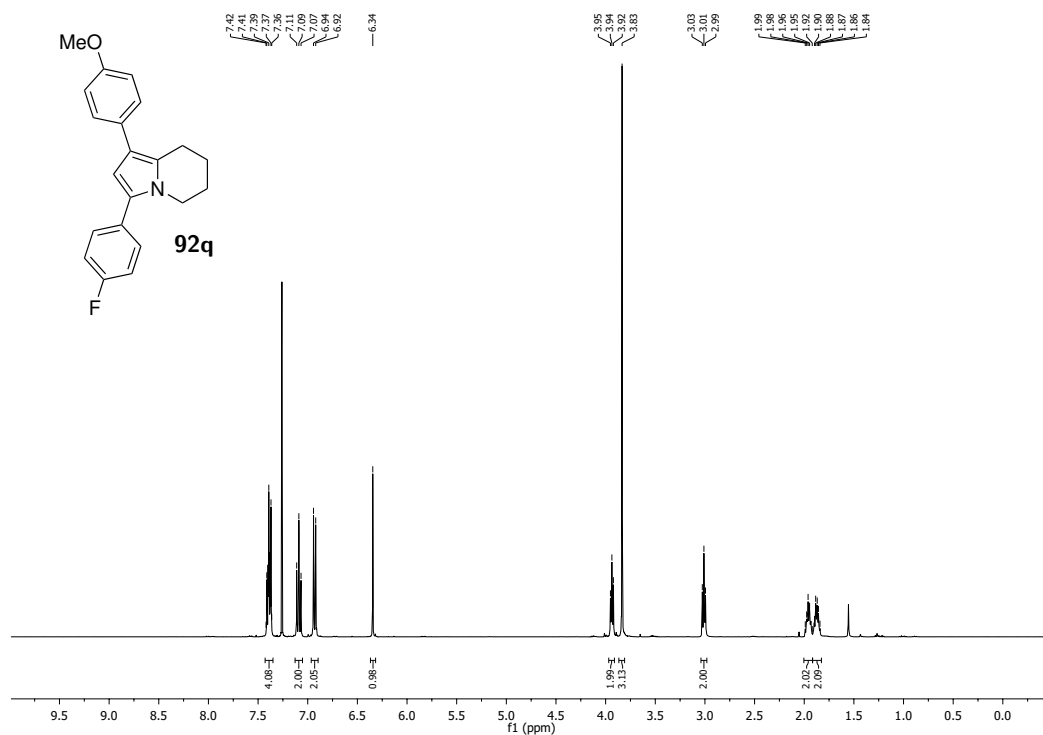


Abbildung 8.68: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **92q**.

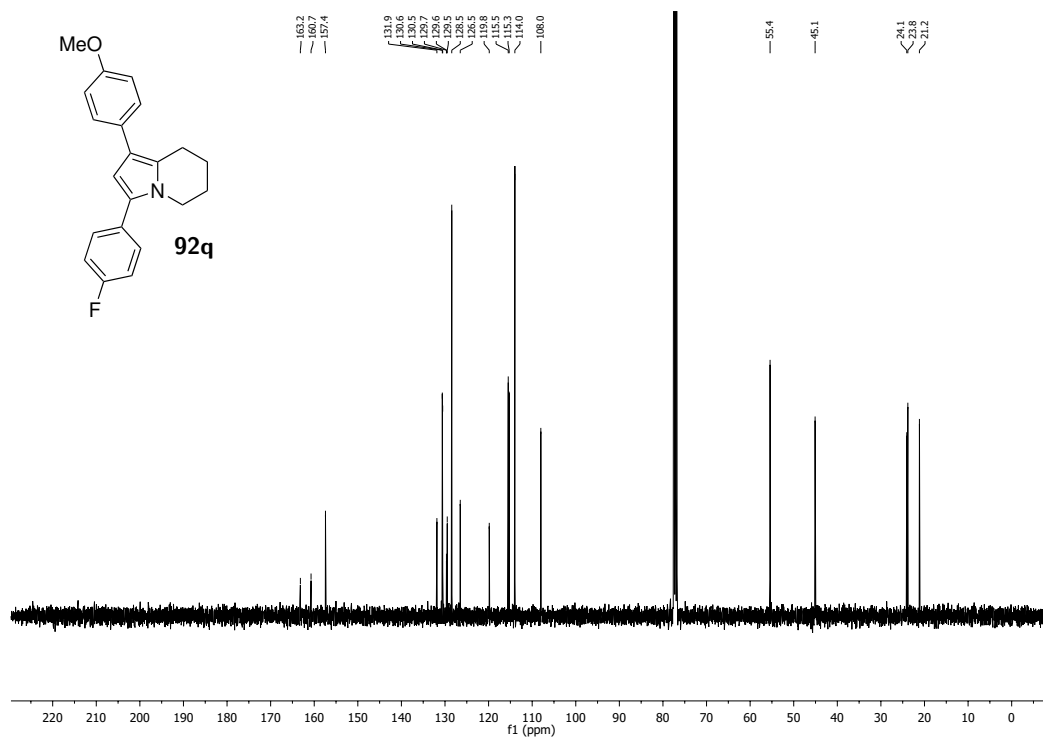


Abbildung 8.69: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **92q**.

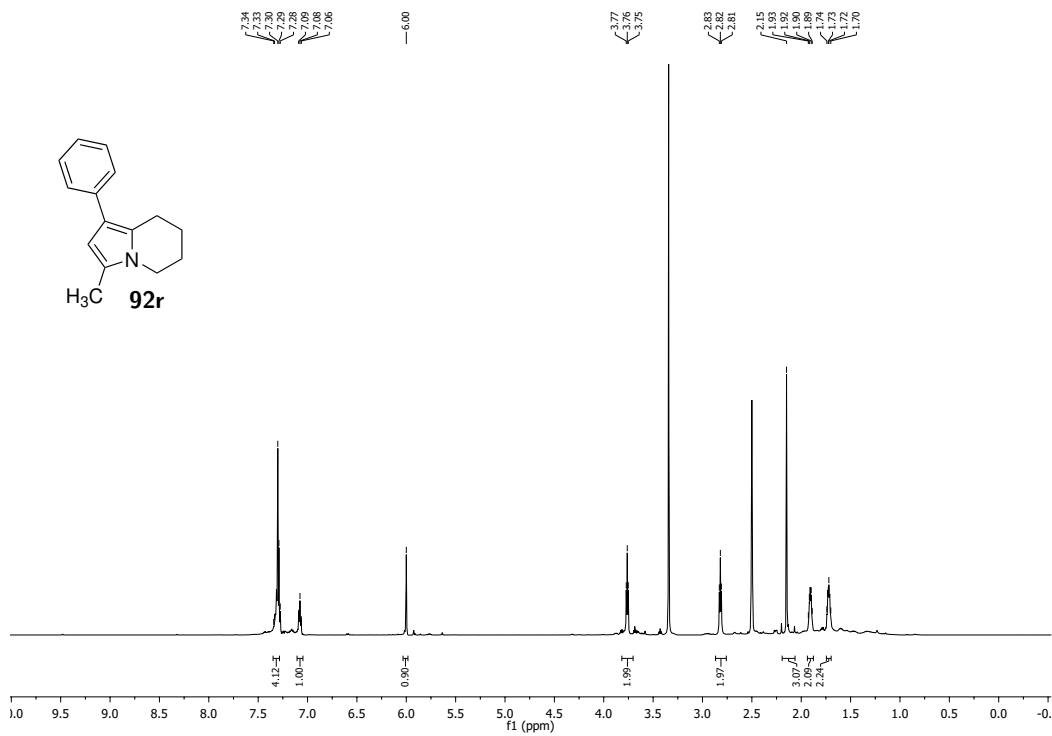


Abbildung 8.70:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung **92r**.

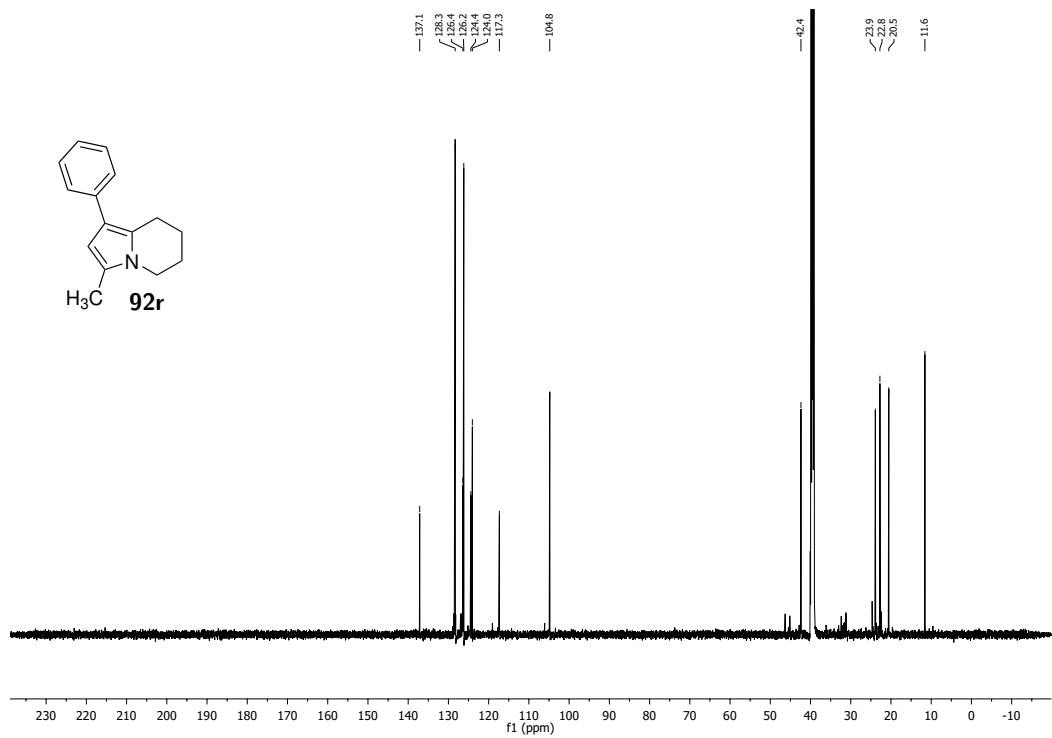
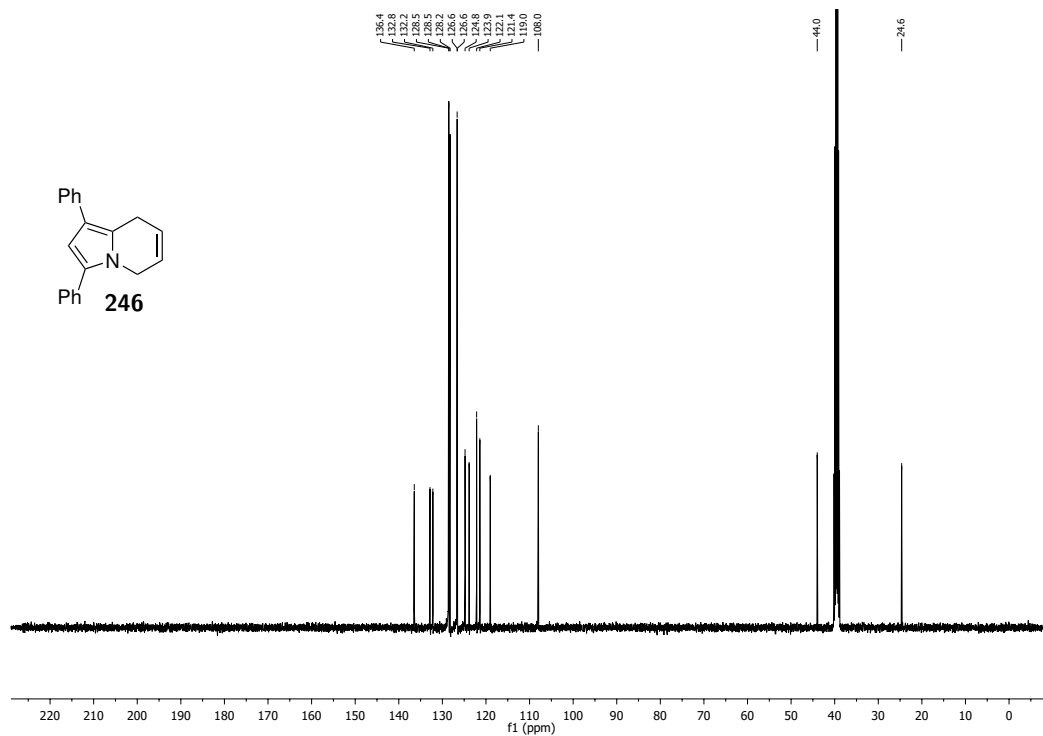
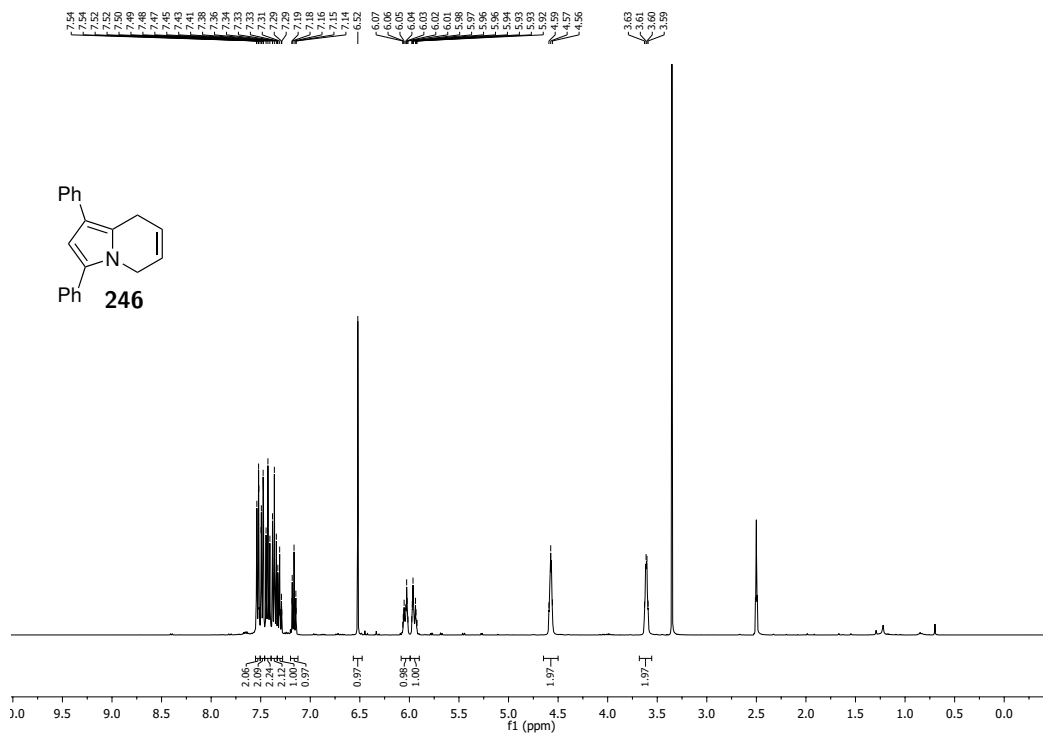


Abbildung 8.71:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (150.9 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung **92r**.



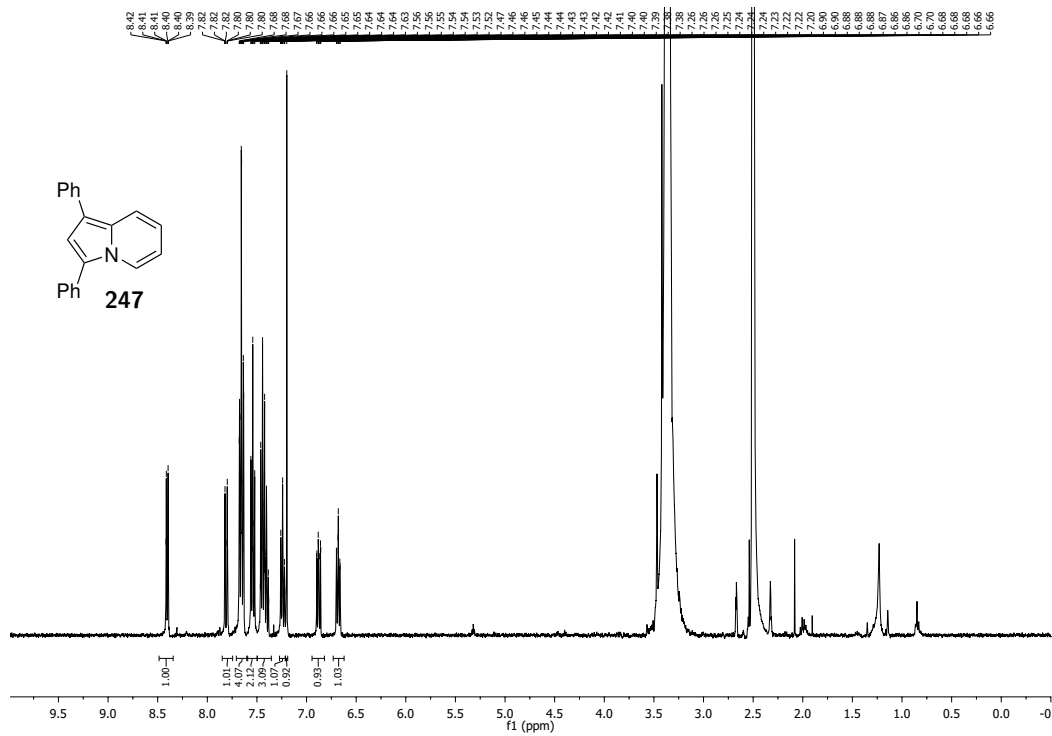


Abbildung 8.74: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 247.

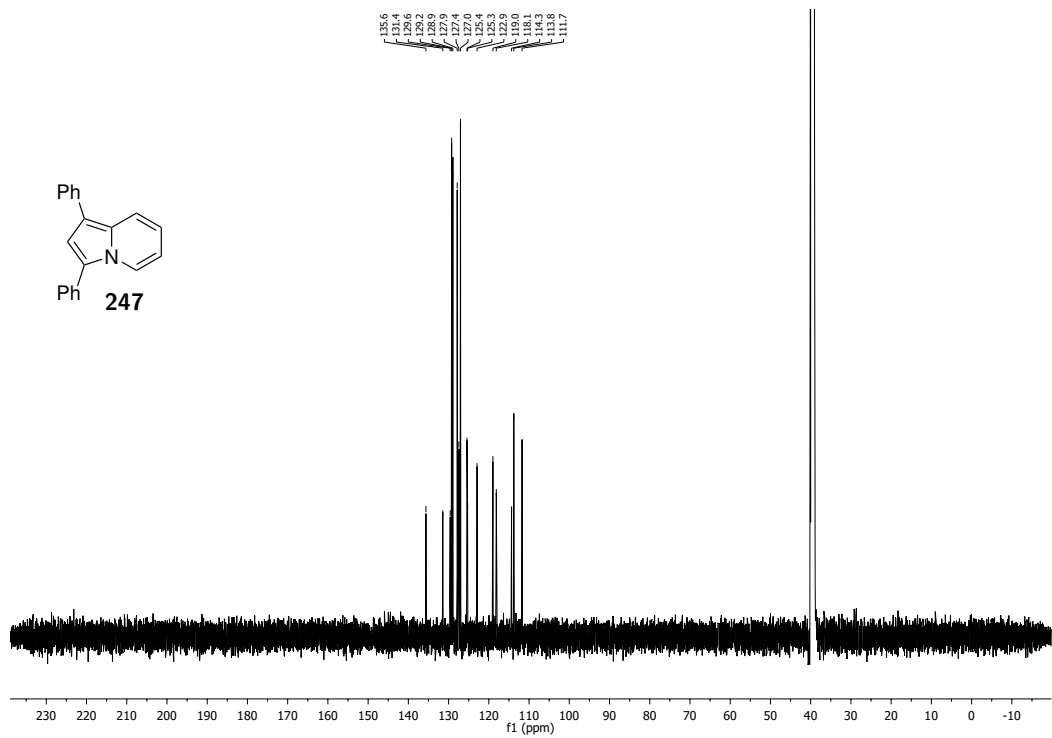


Abbildung 8.75: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (150.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 247.

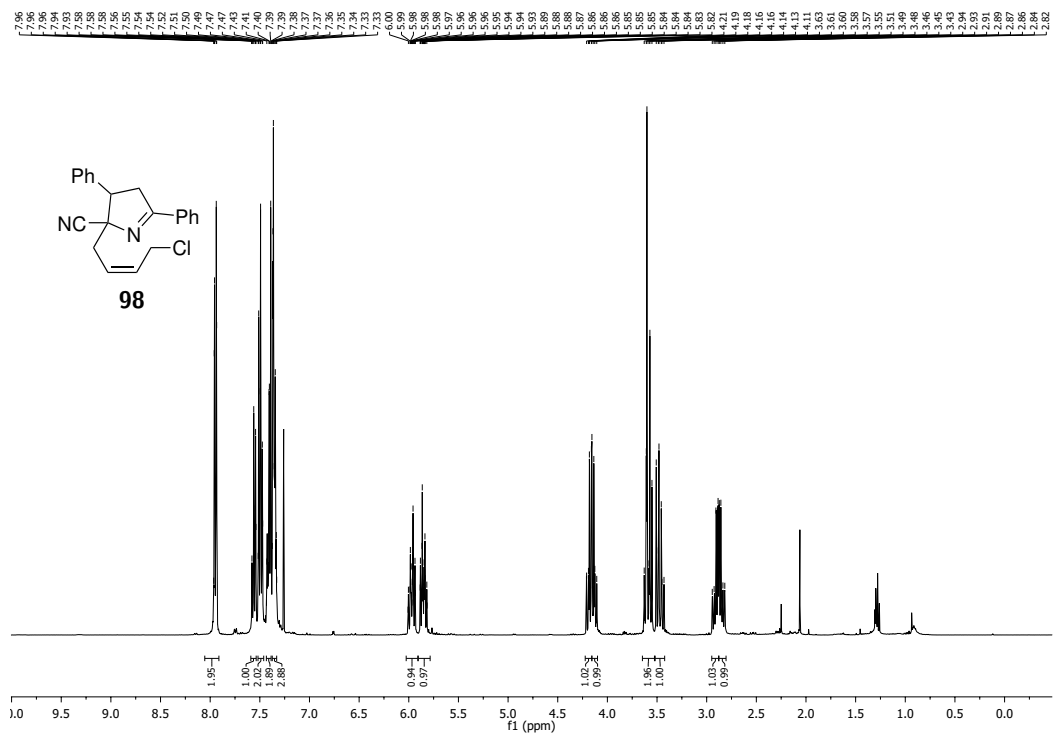


Abbildung 8.76: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 98.

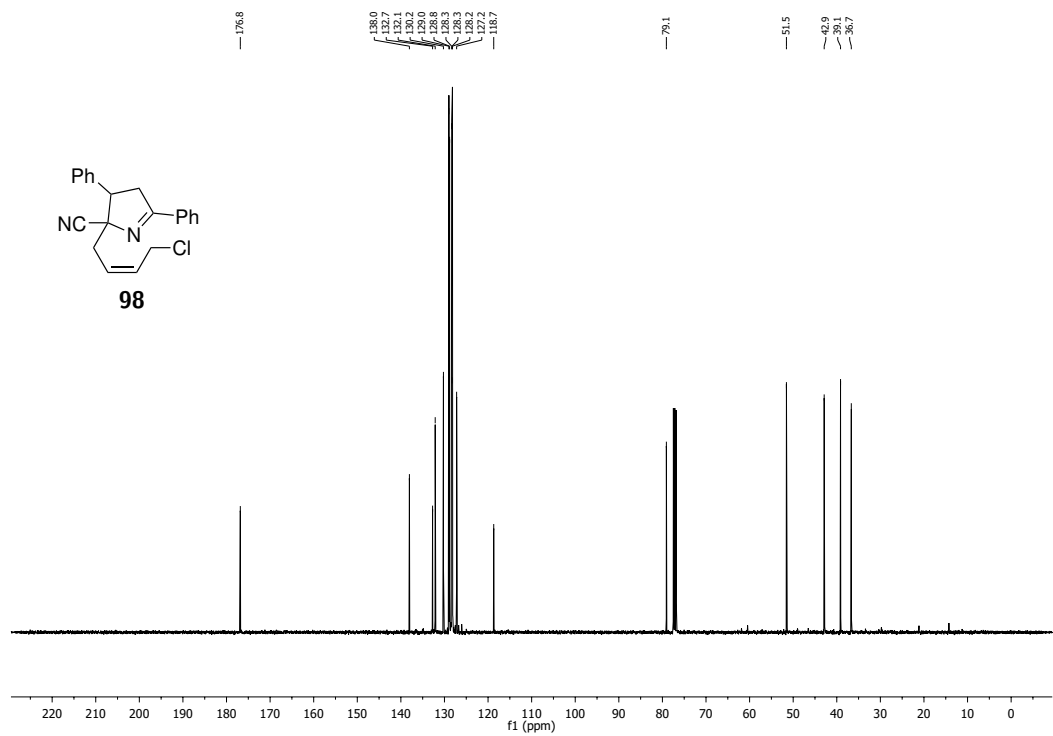


Abbildung 8.77: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 98.

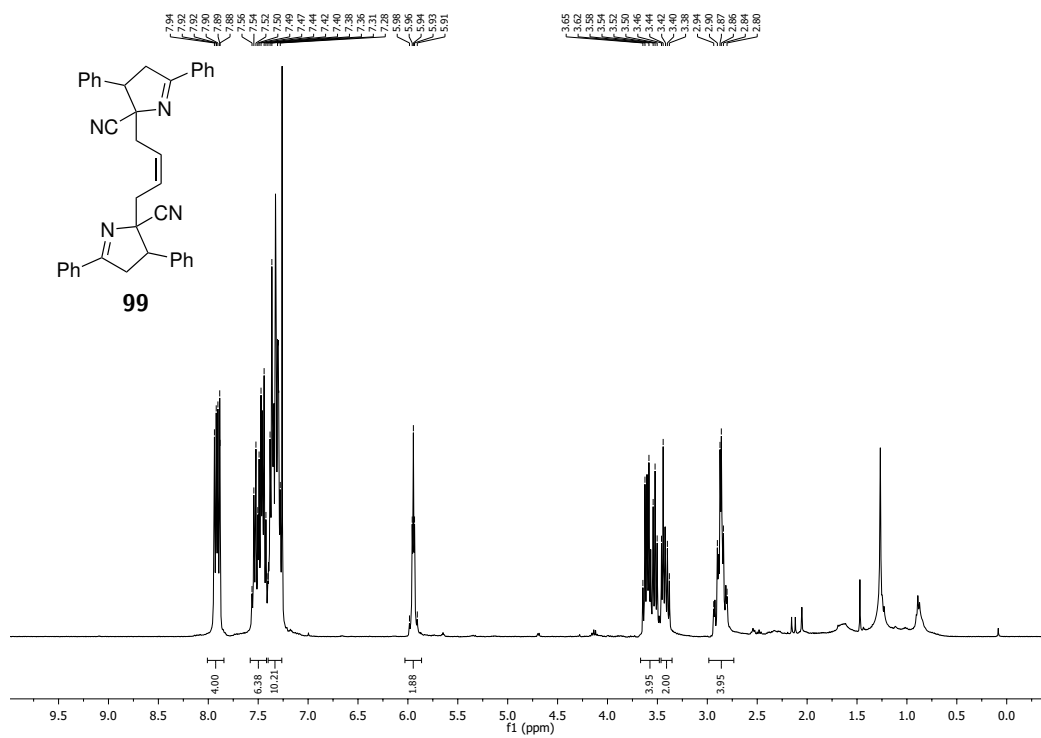


Abbildung 8.78: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 99.

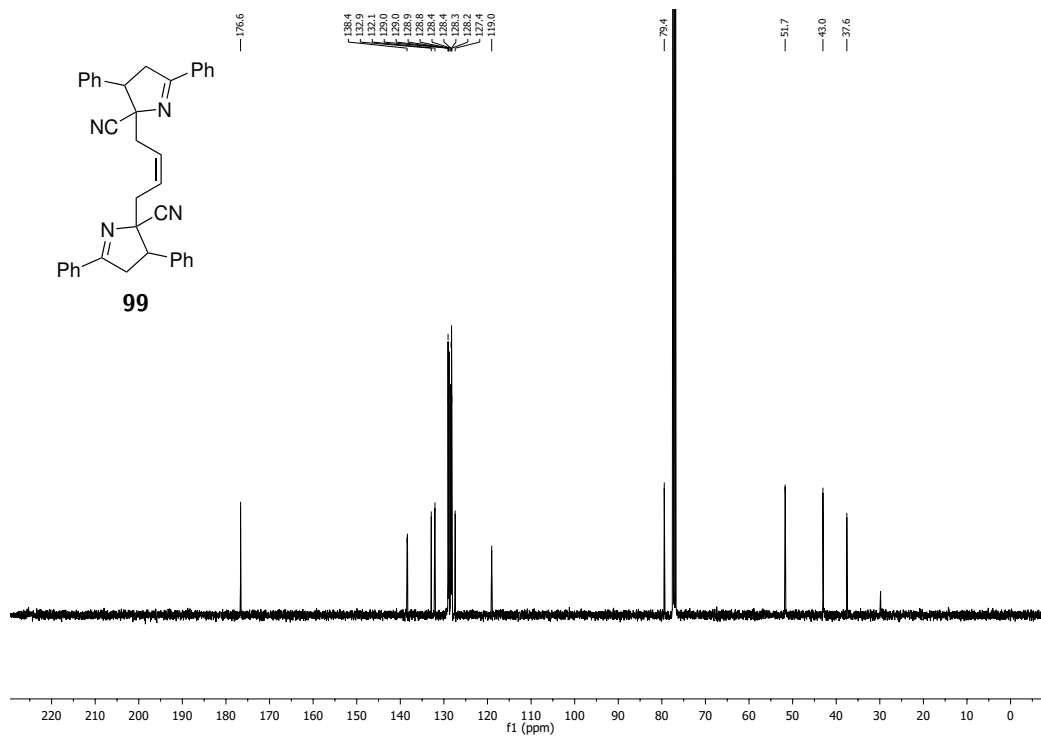


Abbildung 8.79: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 99.

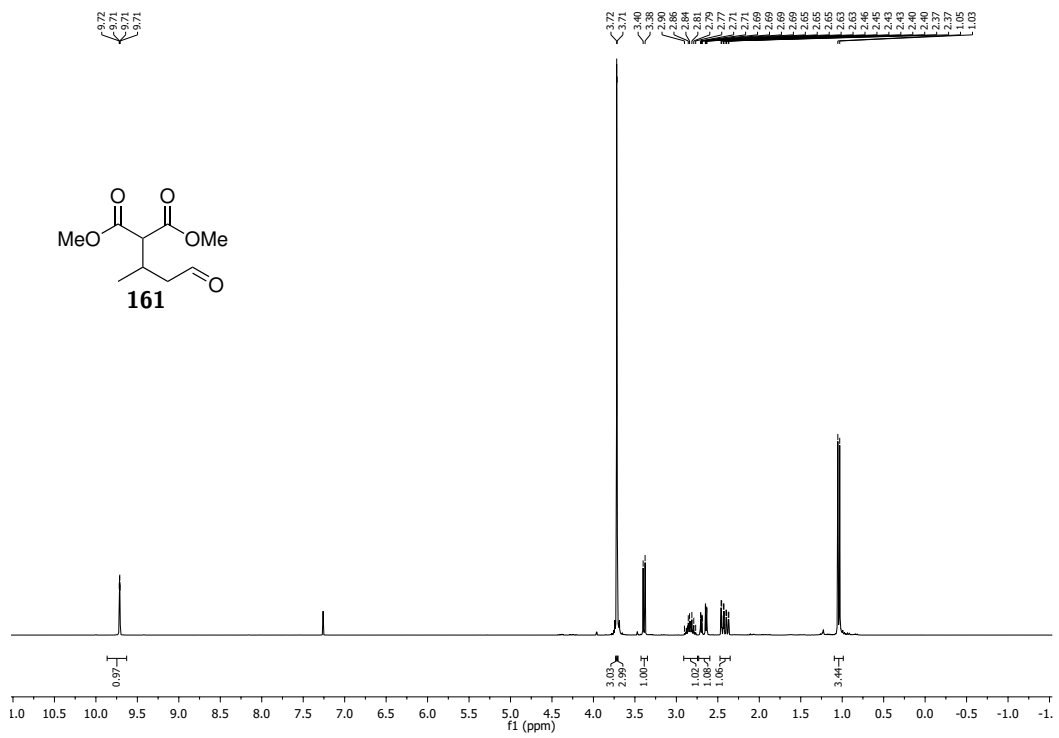


Abbildung 8.80:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung 161.

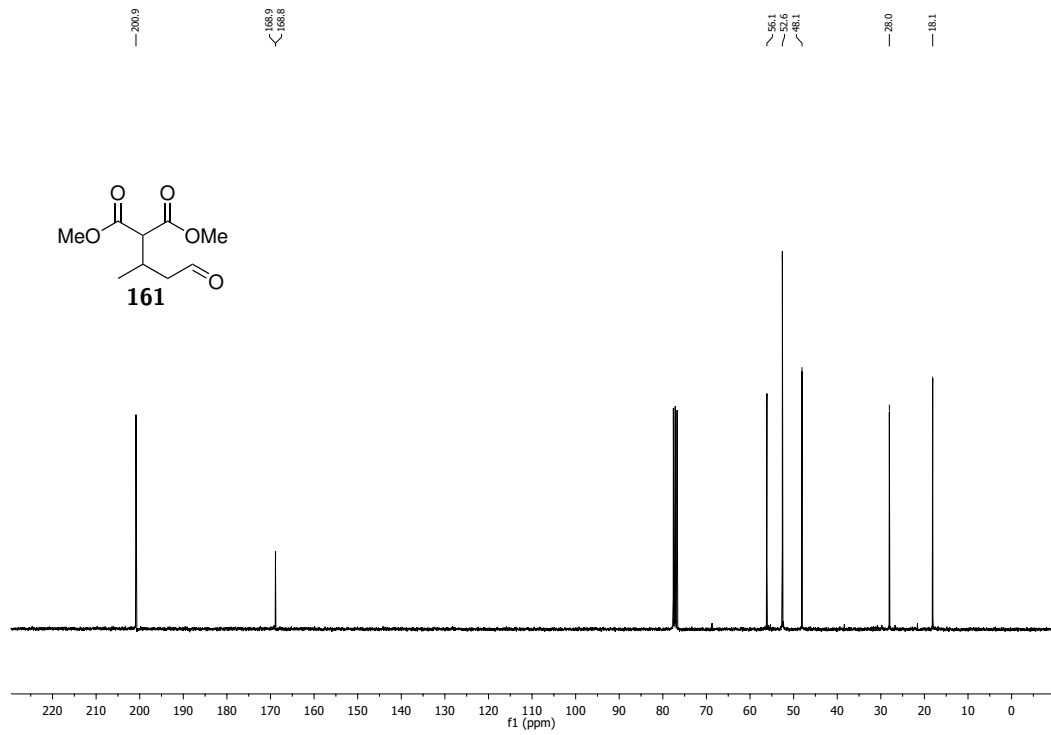


Abbildung 8.81:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung 161.

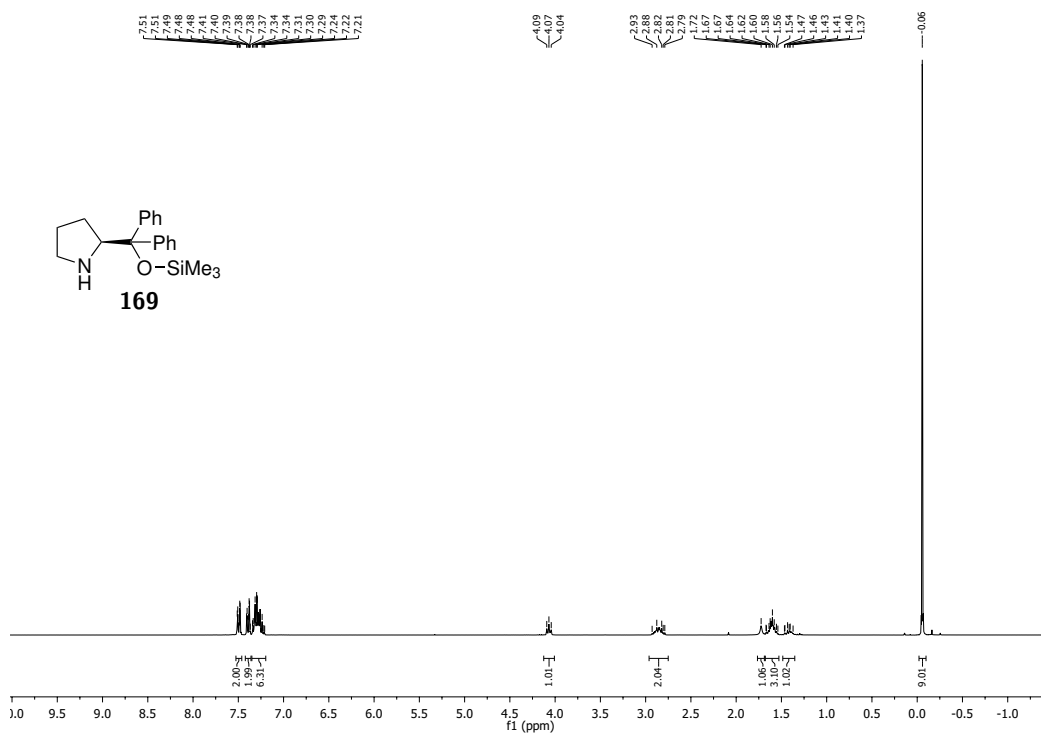


Abbildung 8.82:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **169**.

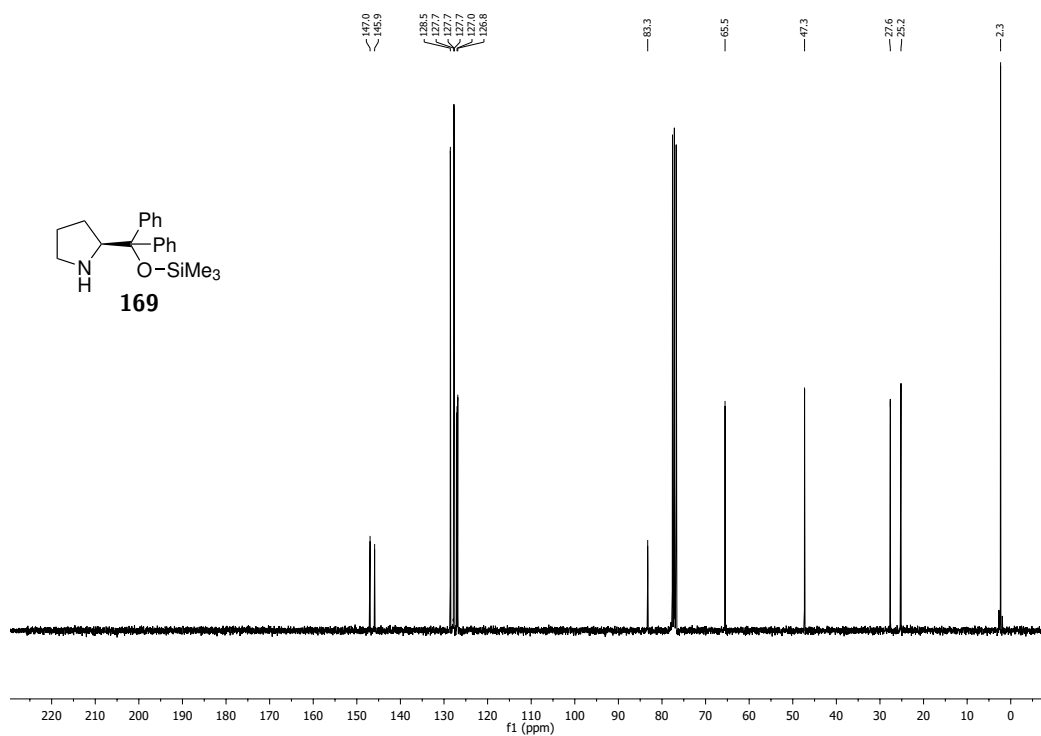


Abbildung 8.83:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **169**.



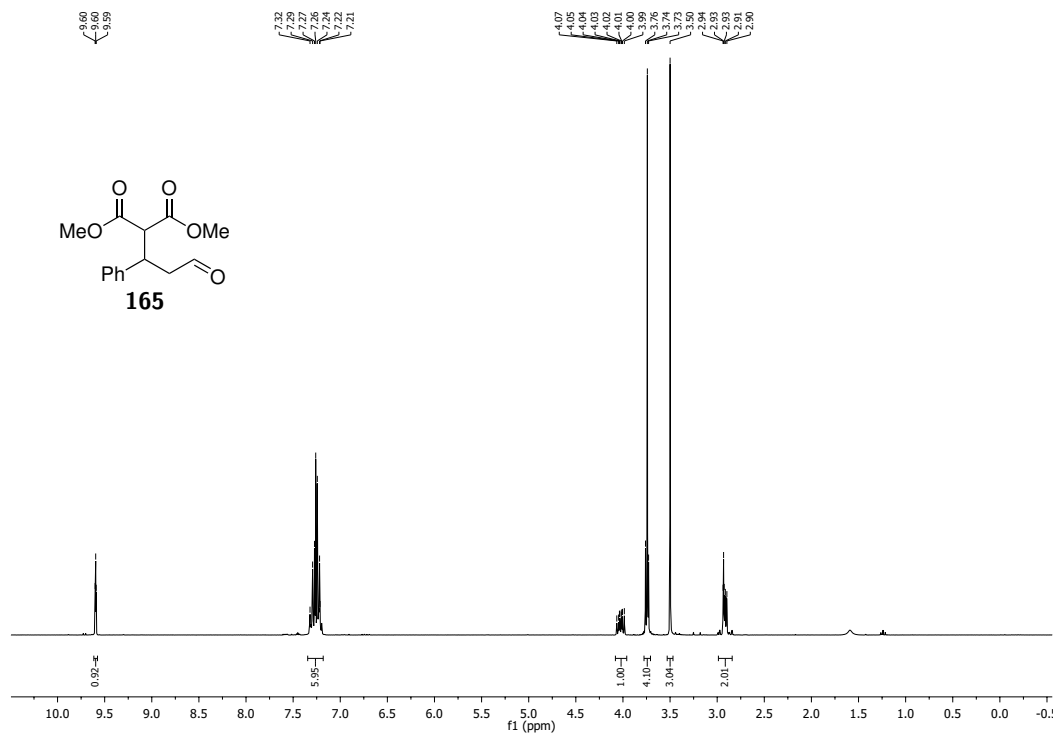


Abbildung 8.84: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 165.

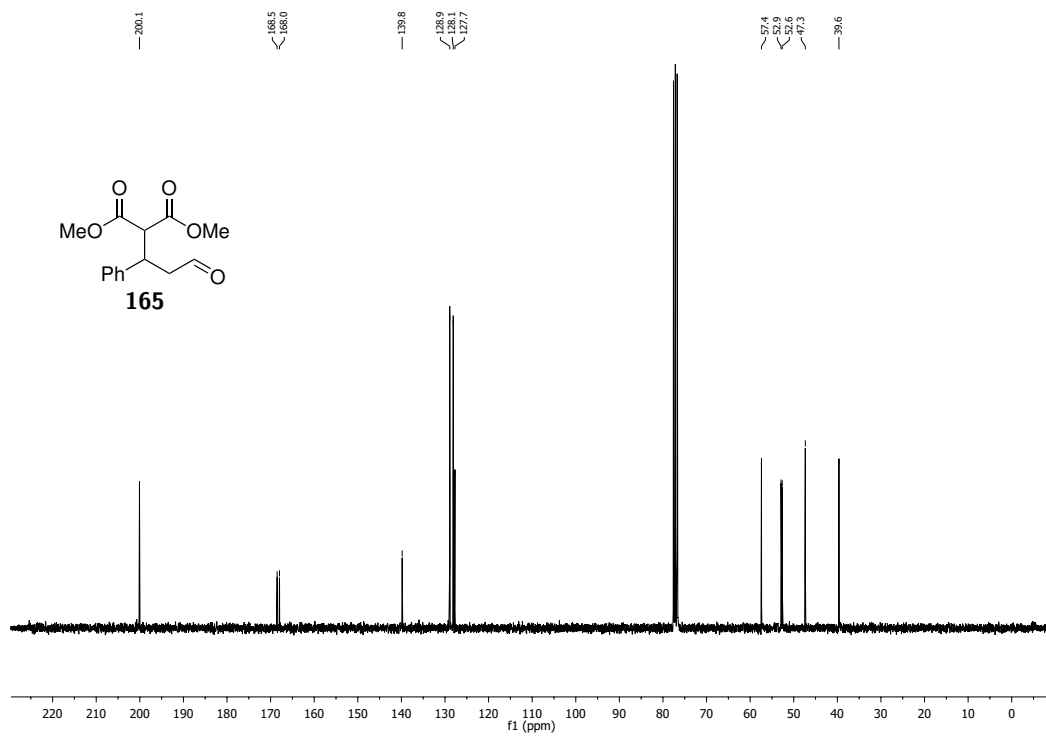


Abbildung 8.85: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 165.

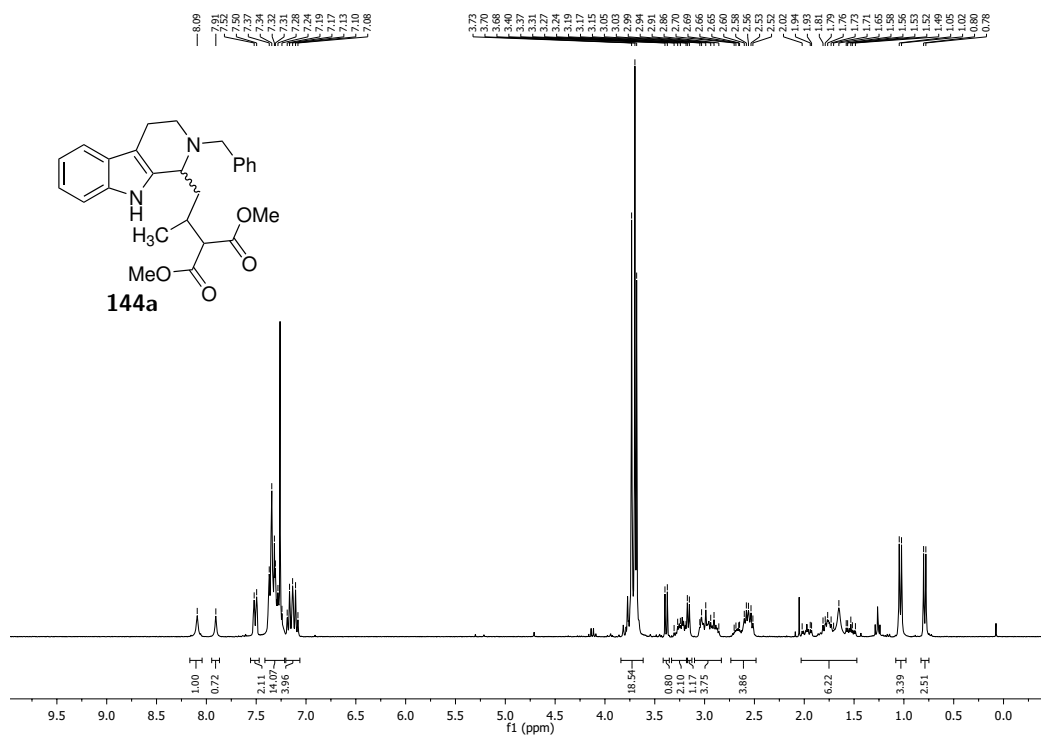


Abbildung 8.86: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 144a.

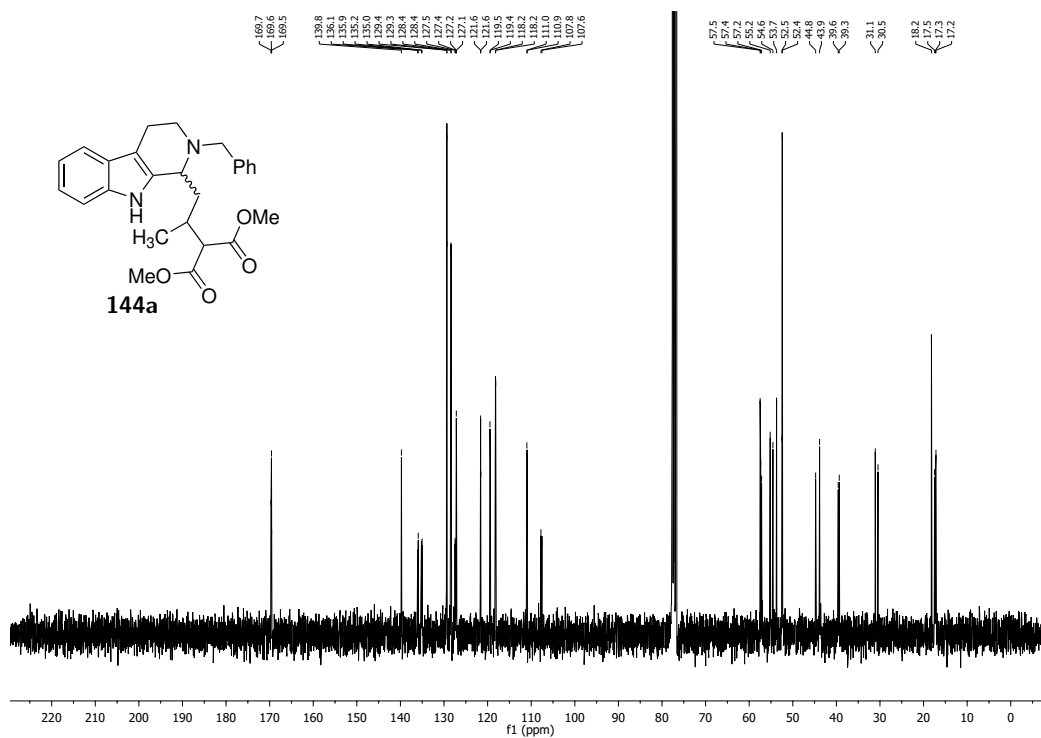


Abbildung 8.87: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung *cis*-144a.

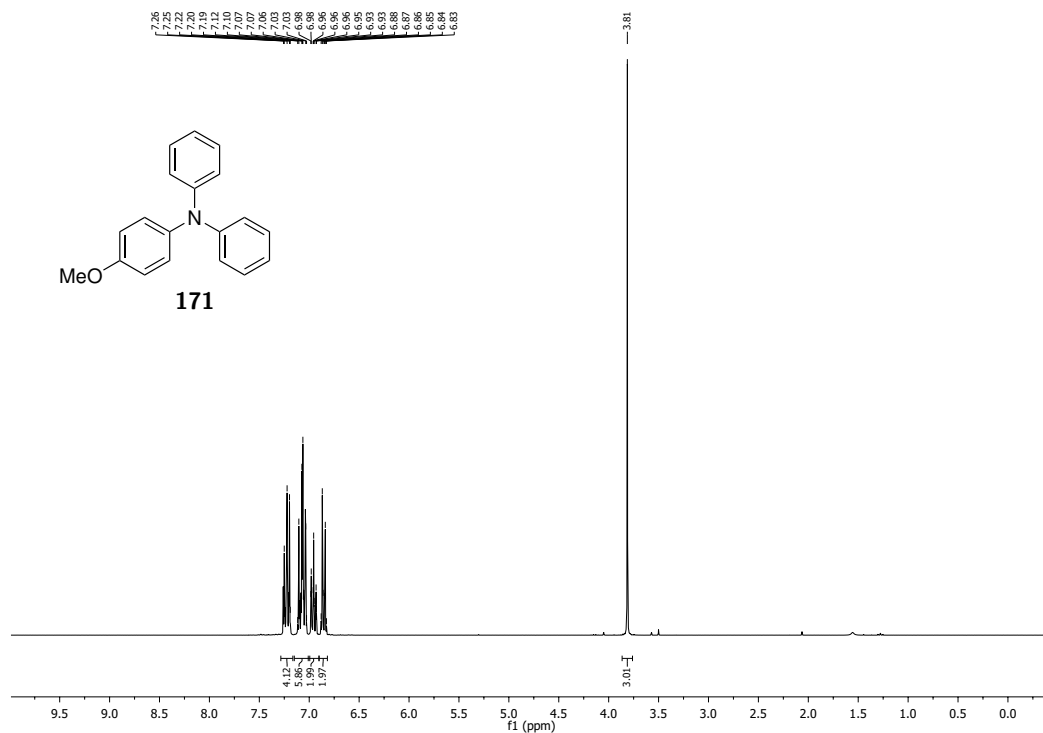


Abbildung 8.88: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 171.

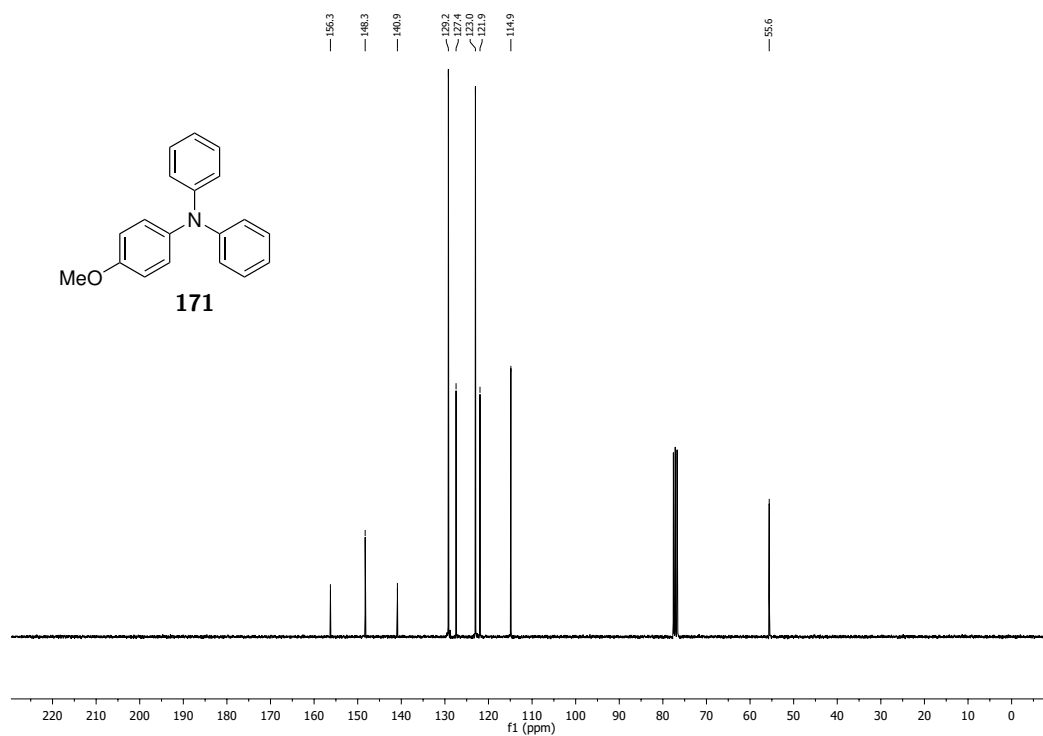


Abbildung 8.89: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 171.

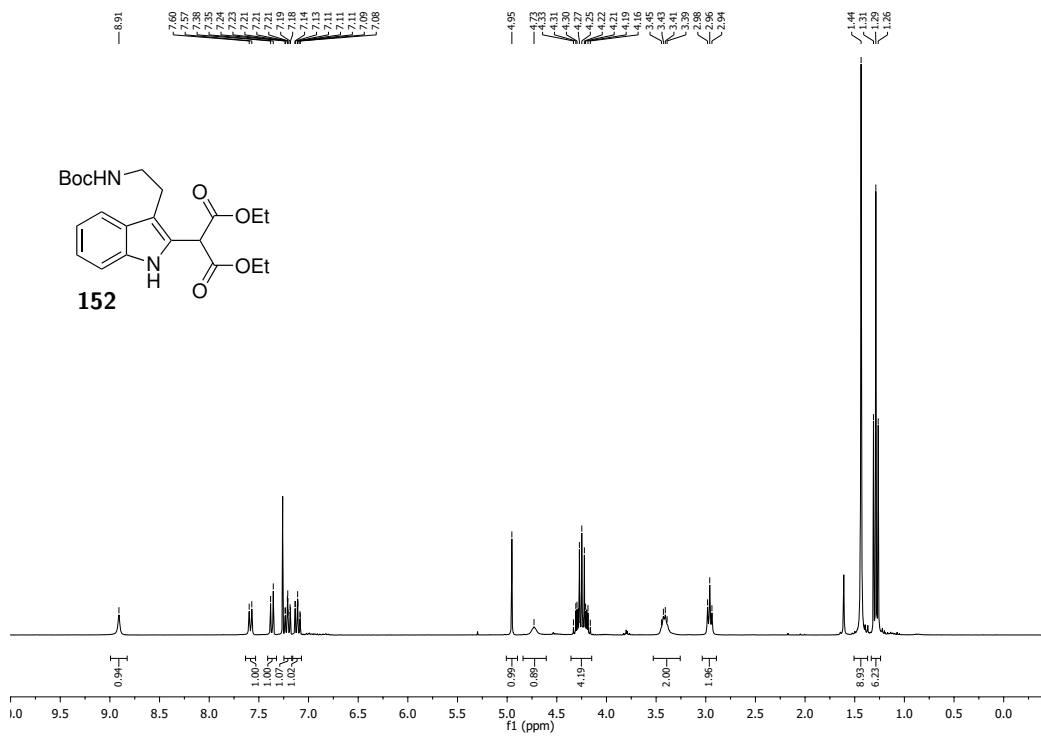


Abbildung 8.90: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 152.

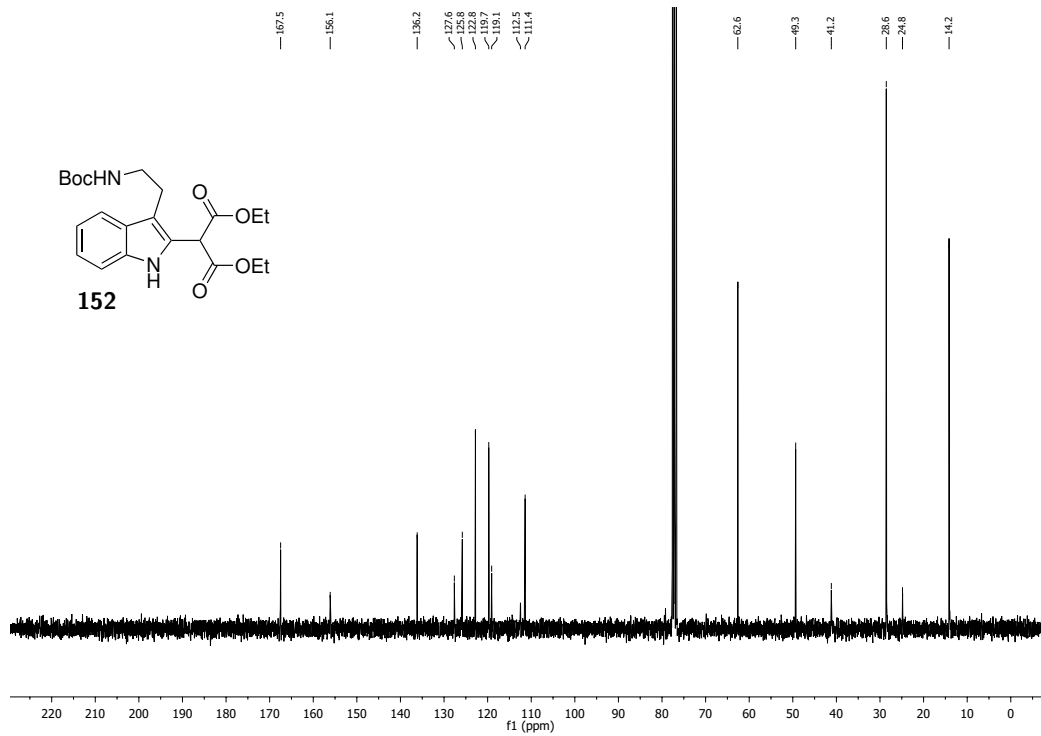


Abbildung 8.91: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 152.

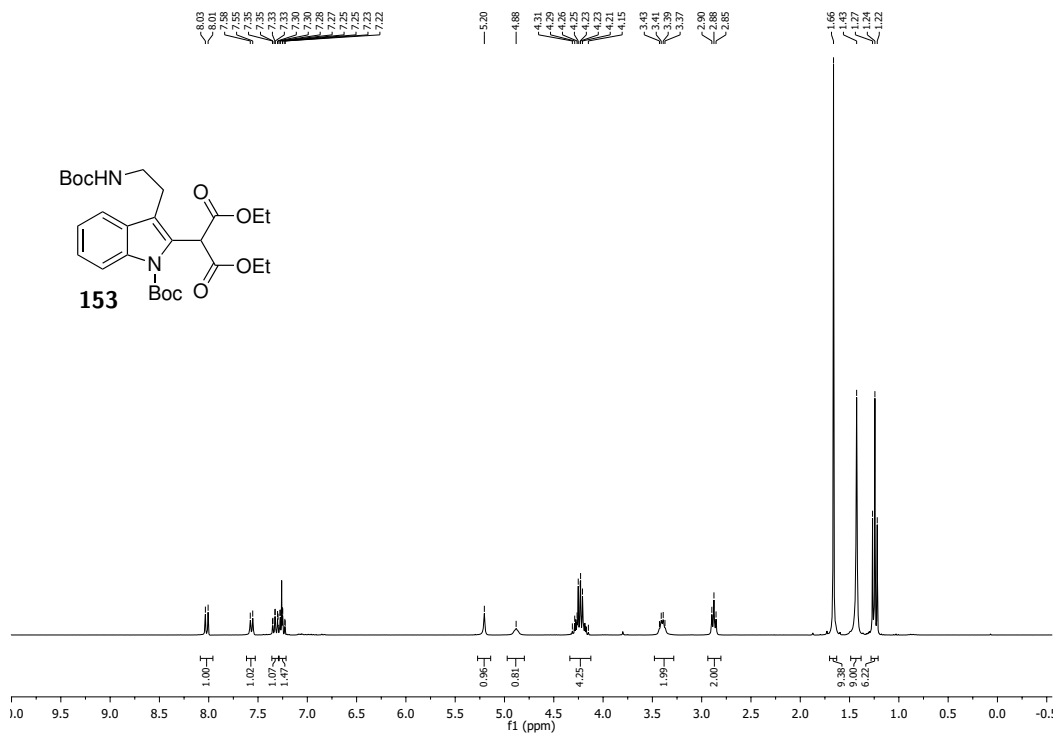


Abbildung 8.92: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 153.

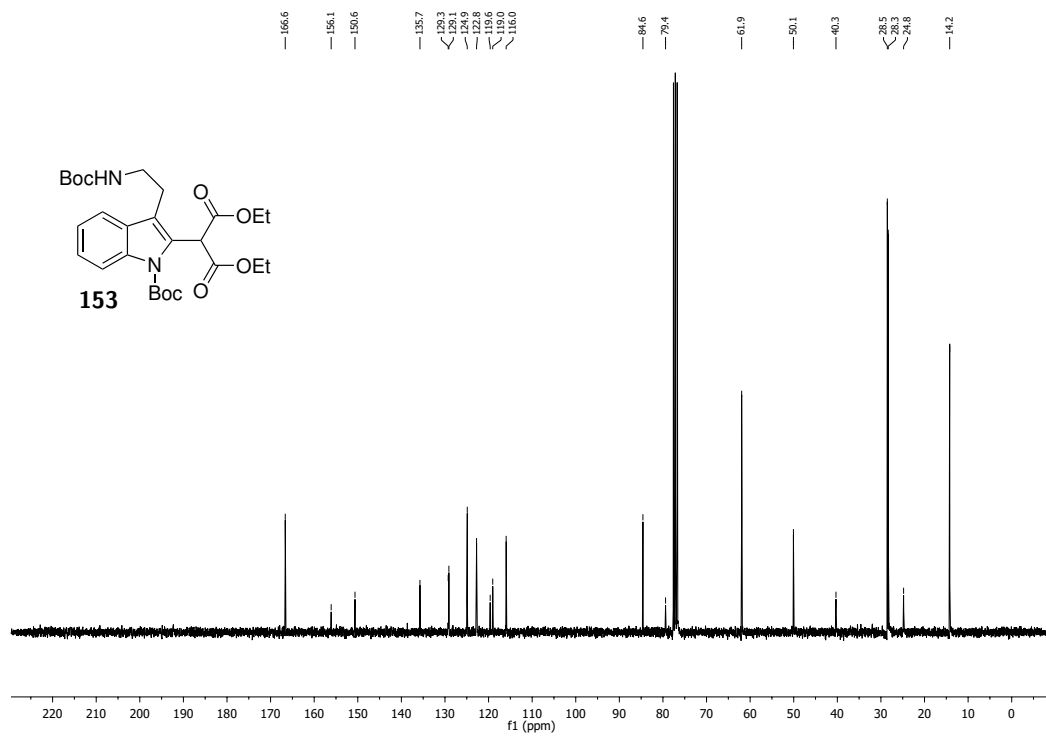


Abbildung 8.93: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 153.

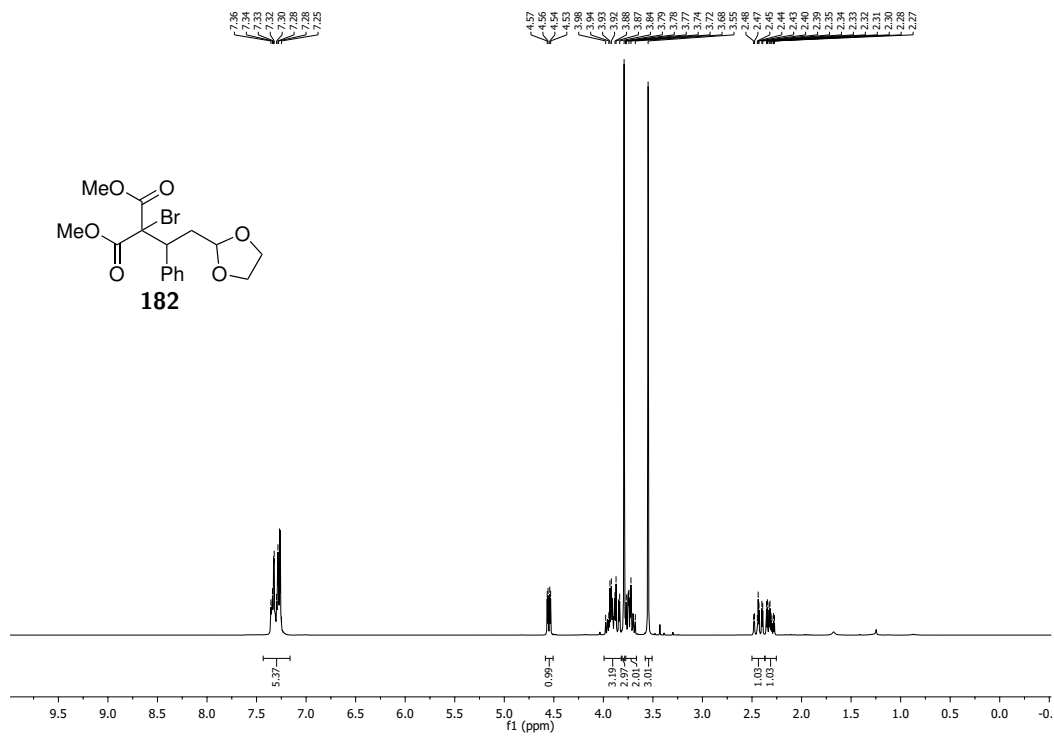


Abbildung 8.94:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **182**.

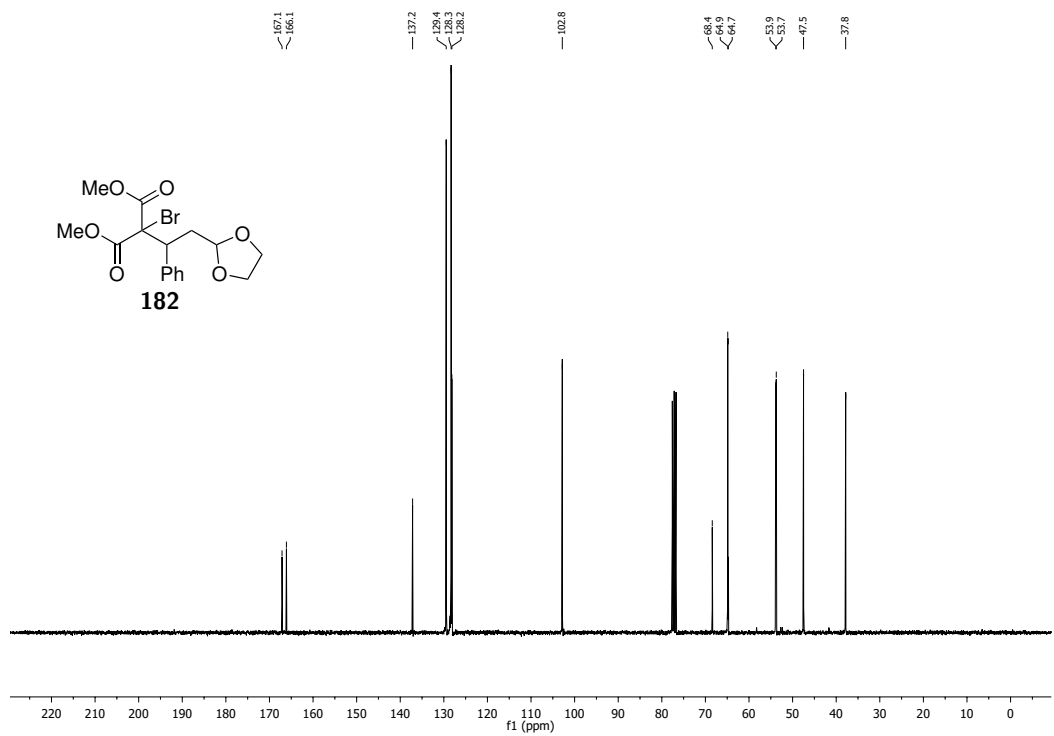


Abbildung 8.95:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **182**.

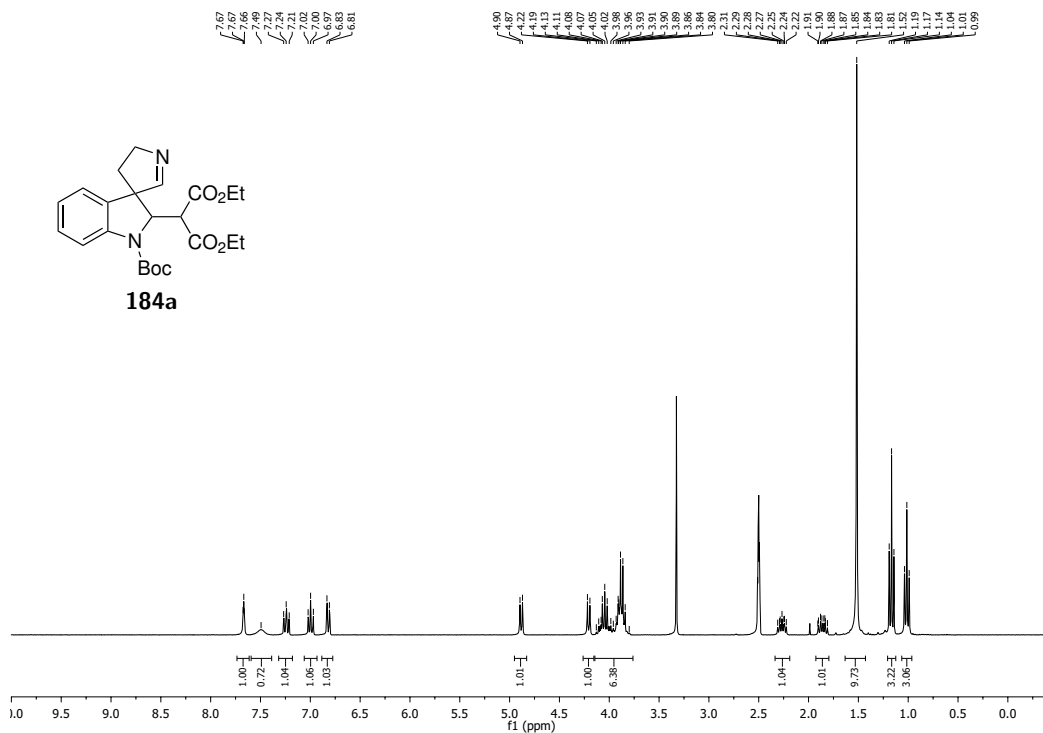


Abbildung 8.96:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung **184a**.

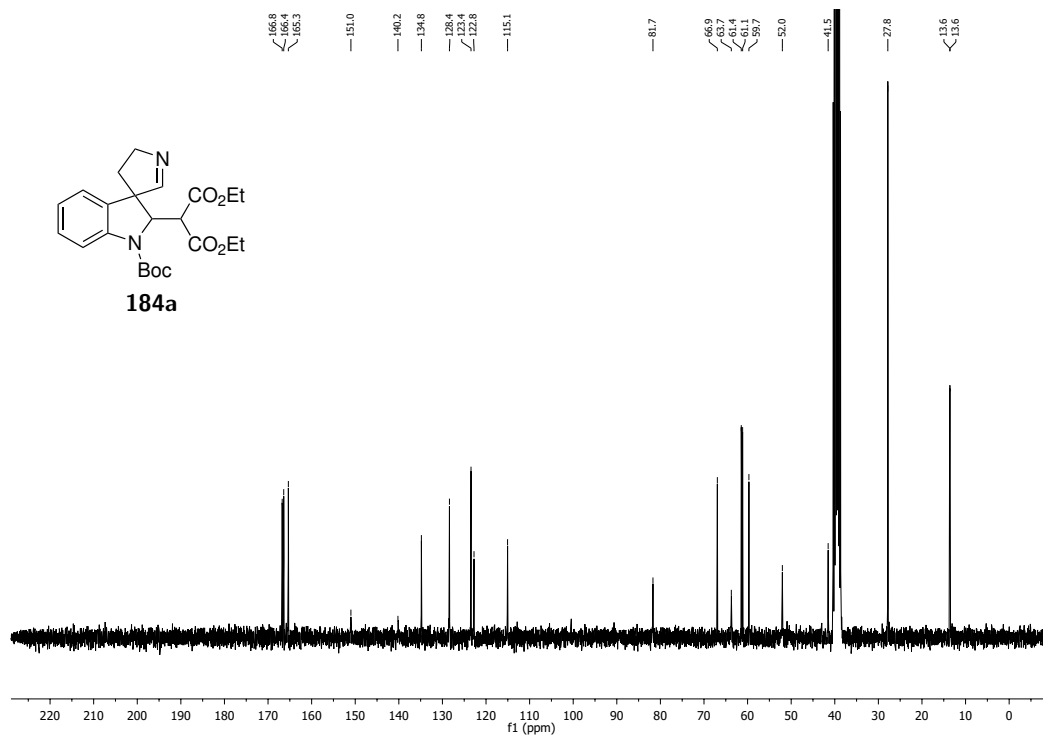


Abbildung 8.97:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (75.5 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung **184a**.

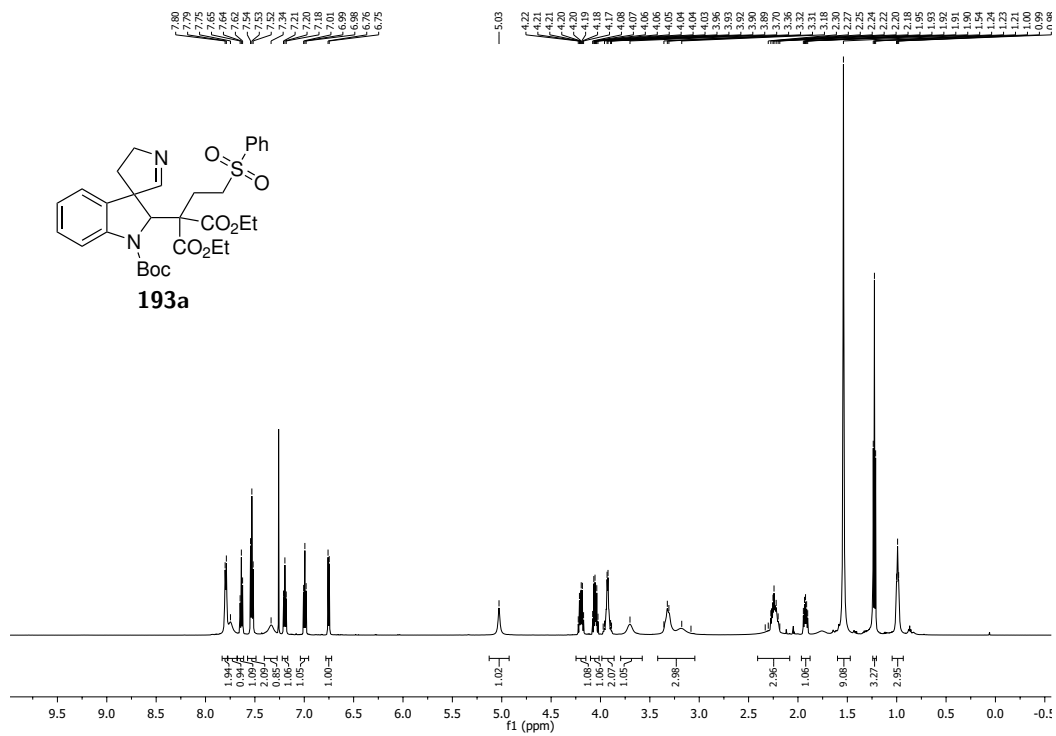


Abbildung 8.98: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 193a.

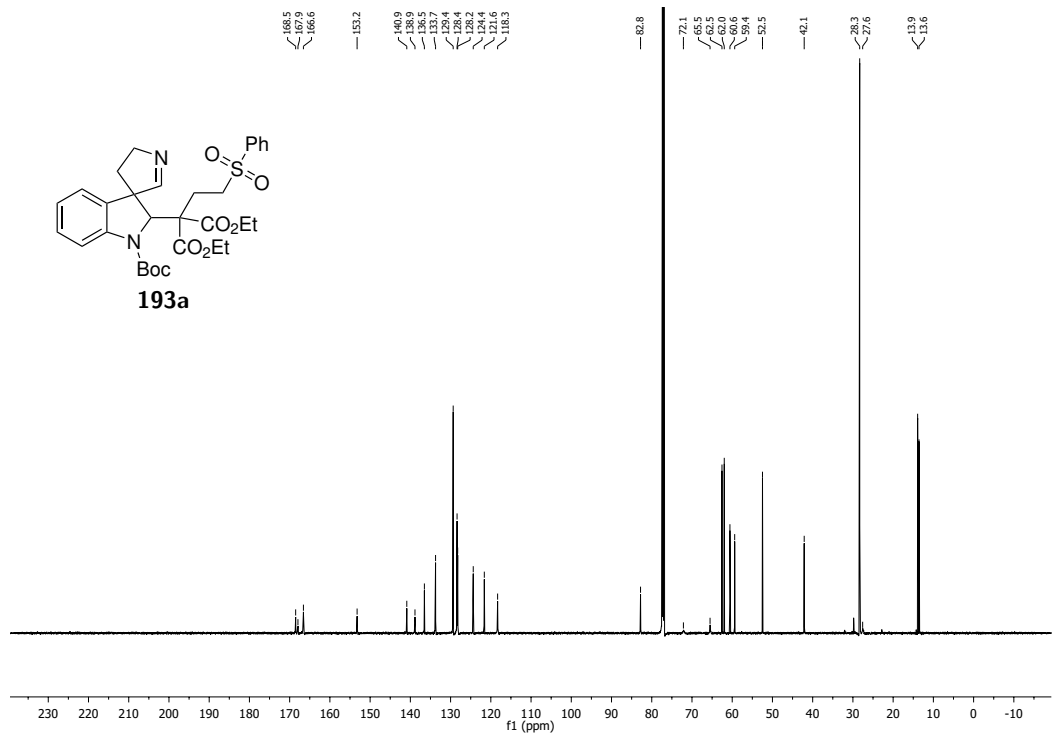


Abbildung 8.99: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 193a.



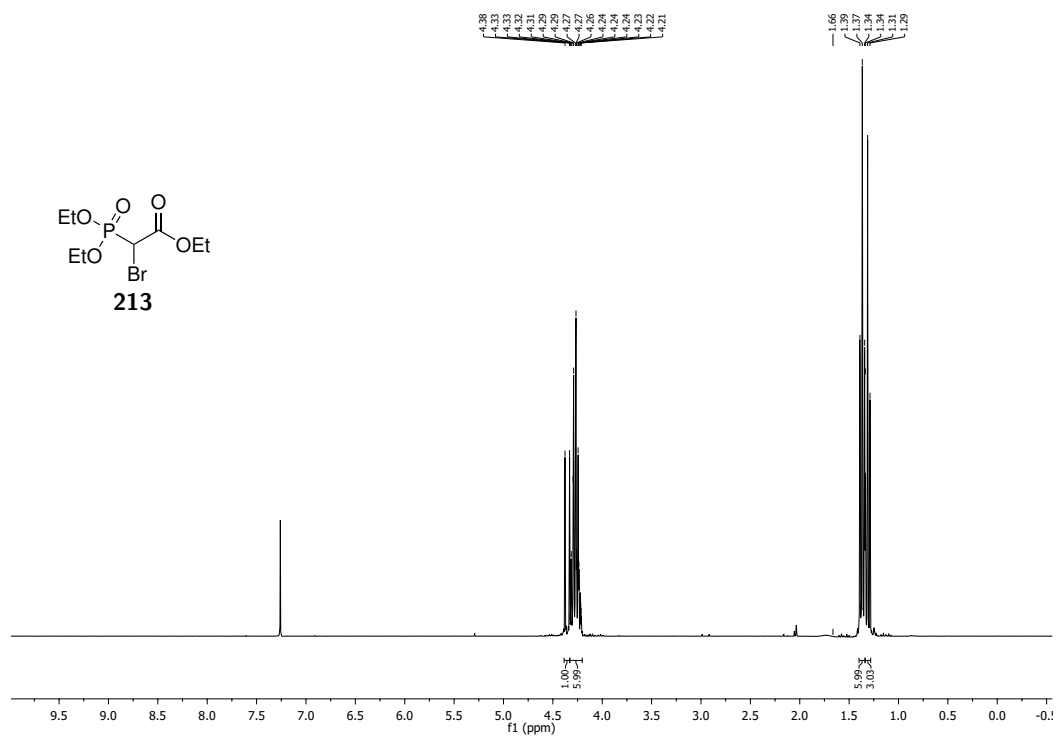


Abbildung 8.100:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung 213.

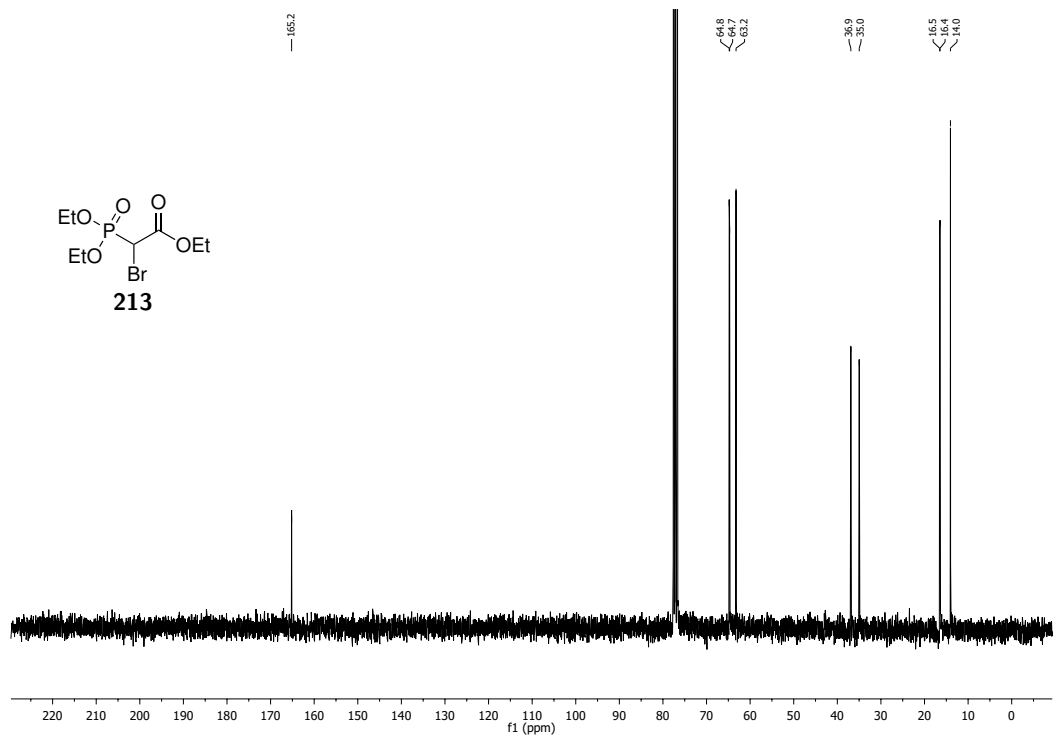


Abbildung 8.101:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung 213.

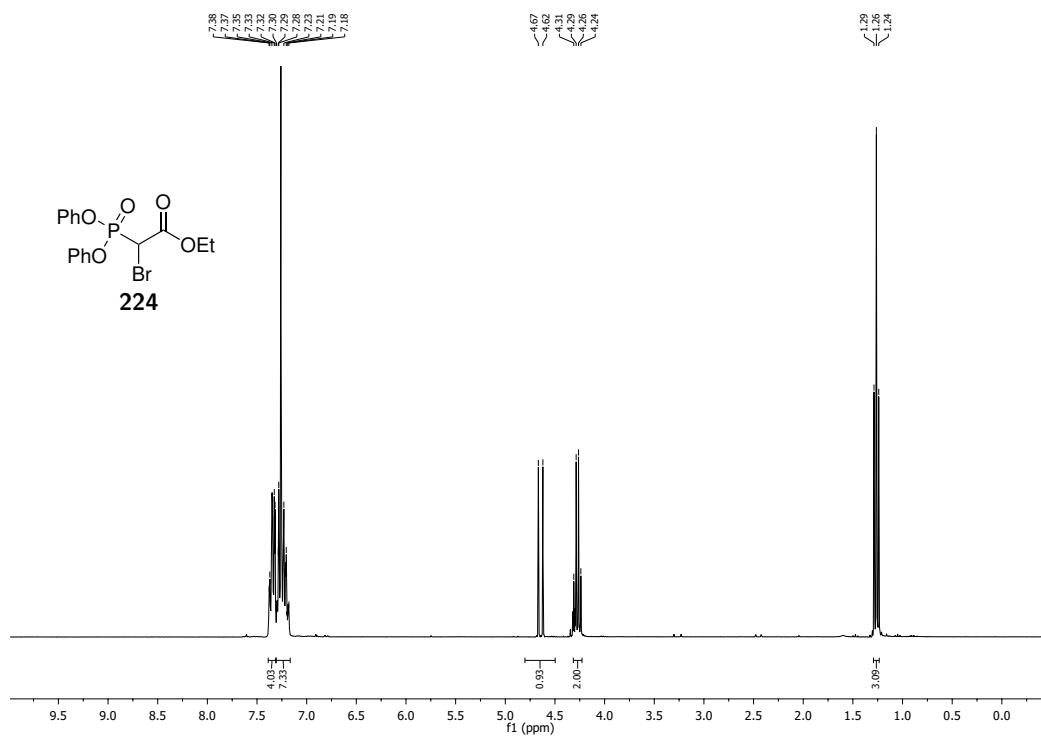


Abbildung 8.102: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 224.

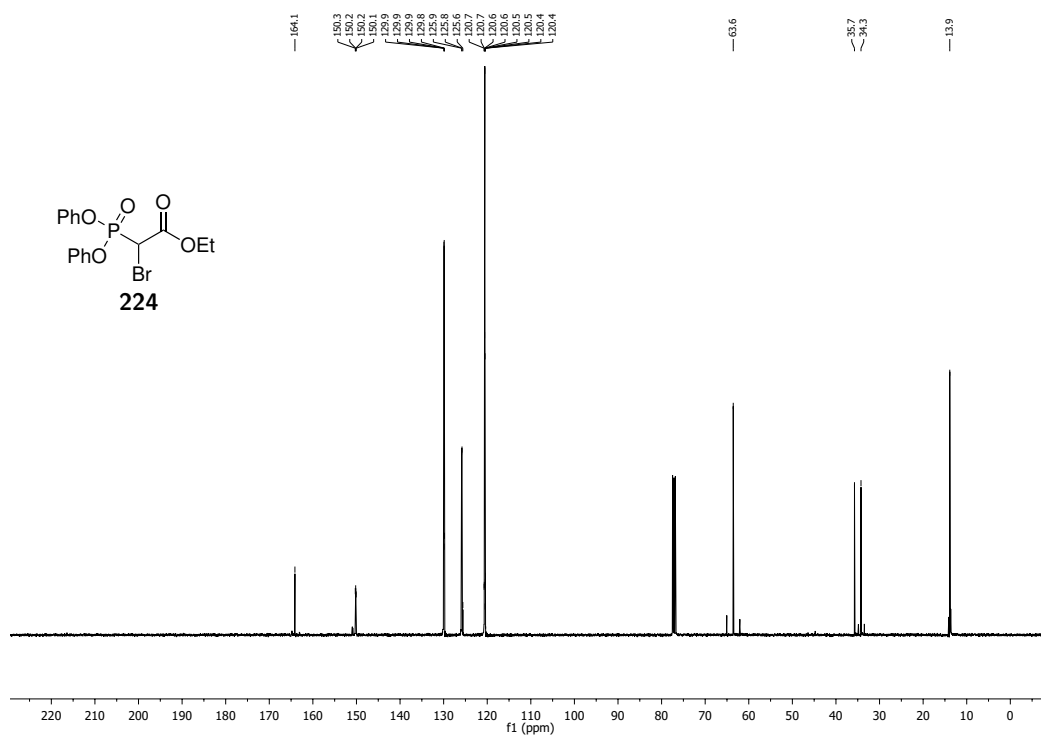


Abbildung 8.103: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 224.

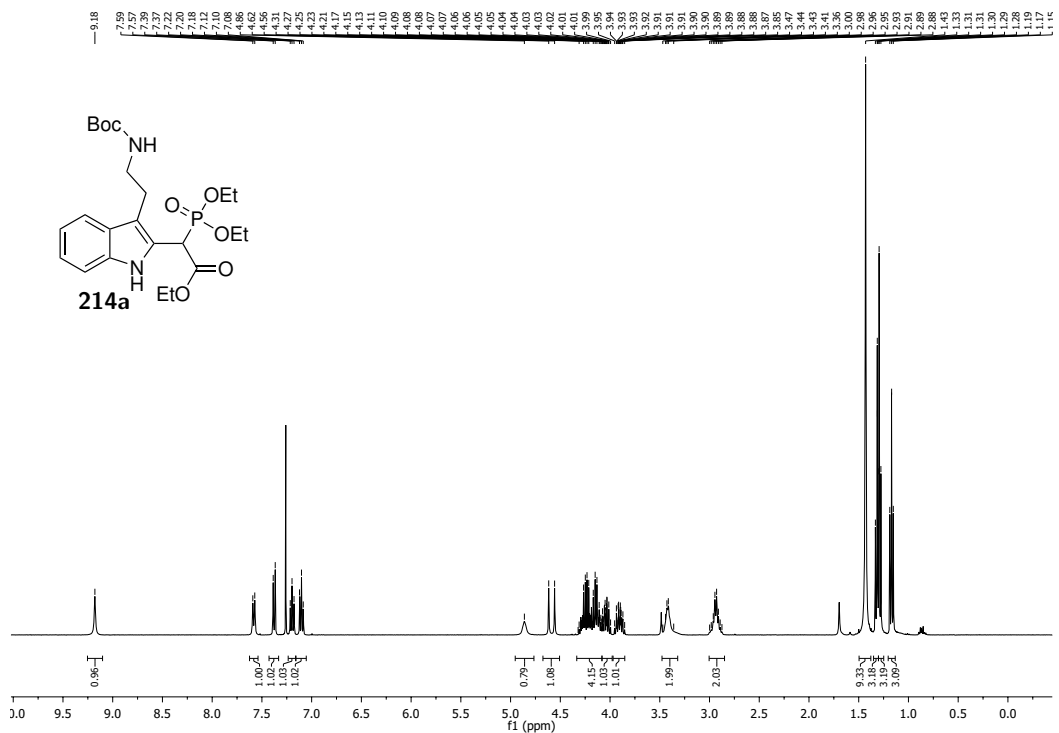


Abbildung 8.104: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 214a.

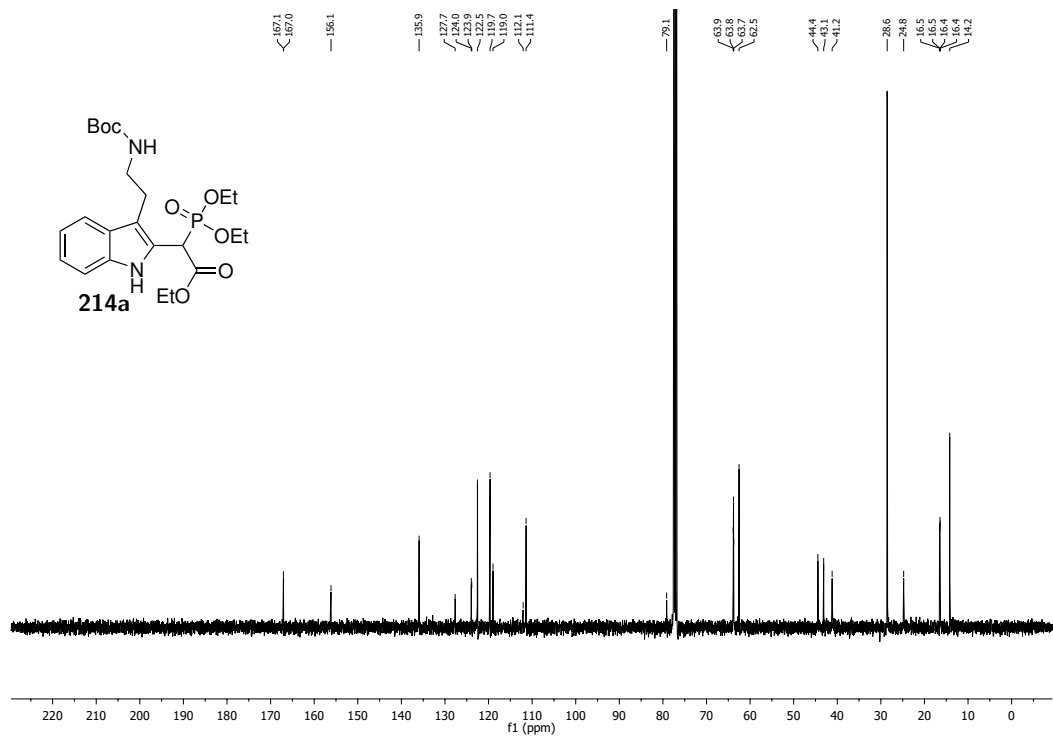


Abbildung 8.105: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 214a.

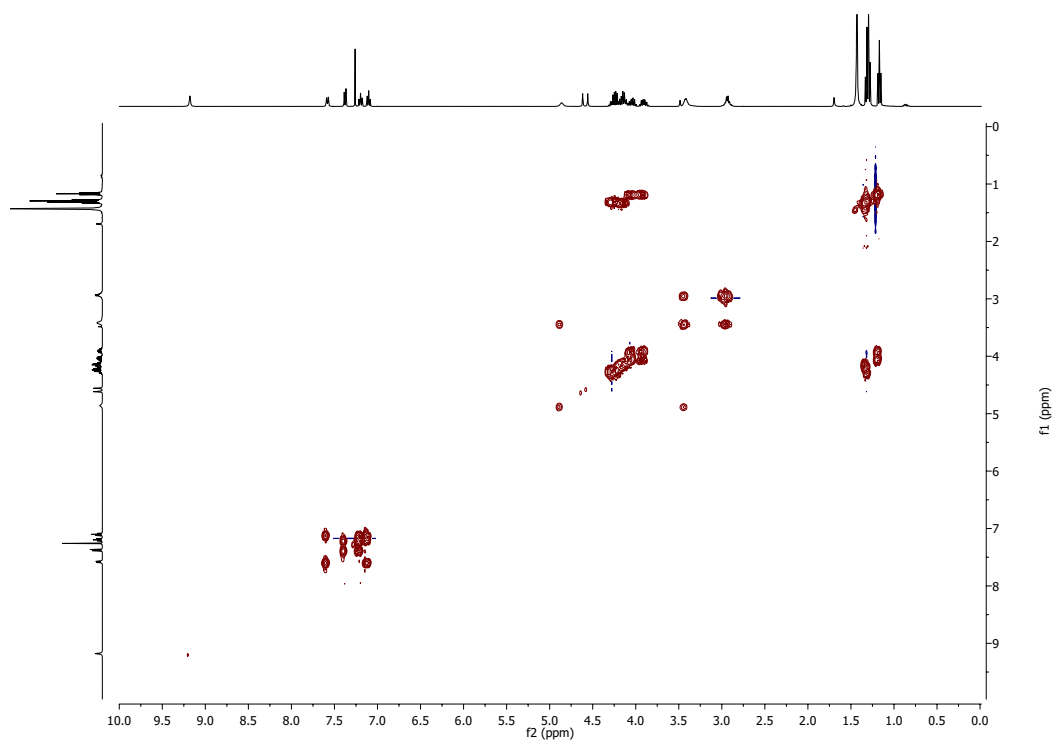


Abbildung 8.106:  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **214a**.

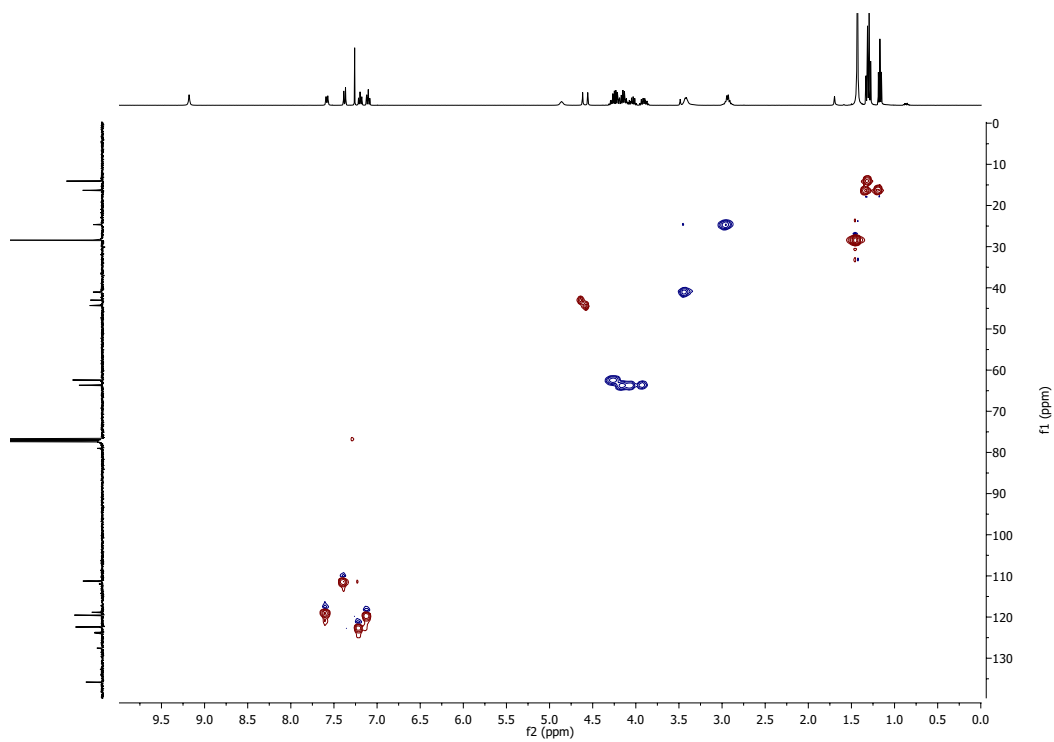


Abbildung 8.107:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **214a**.

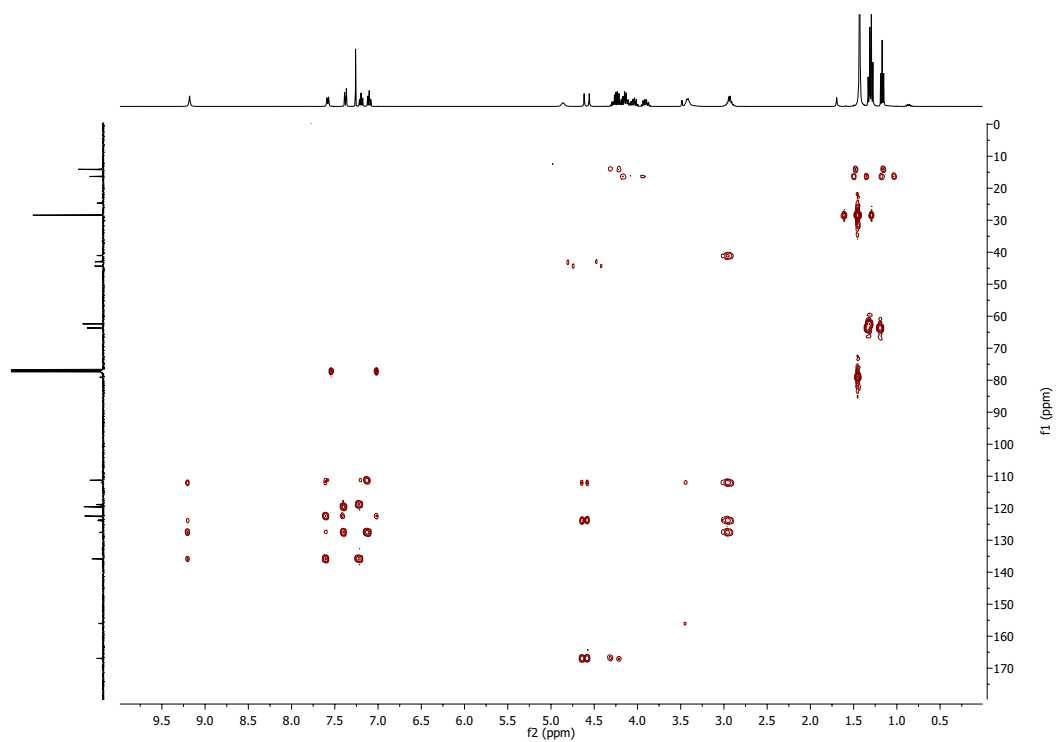


Abbildung 8.108:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung 214a.

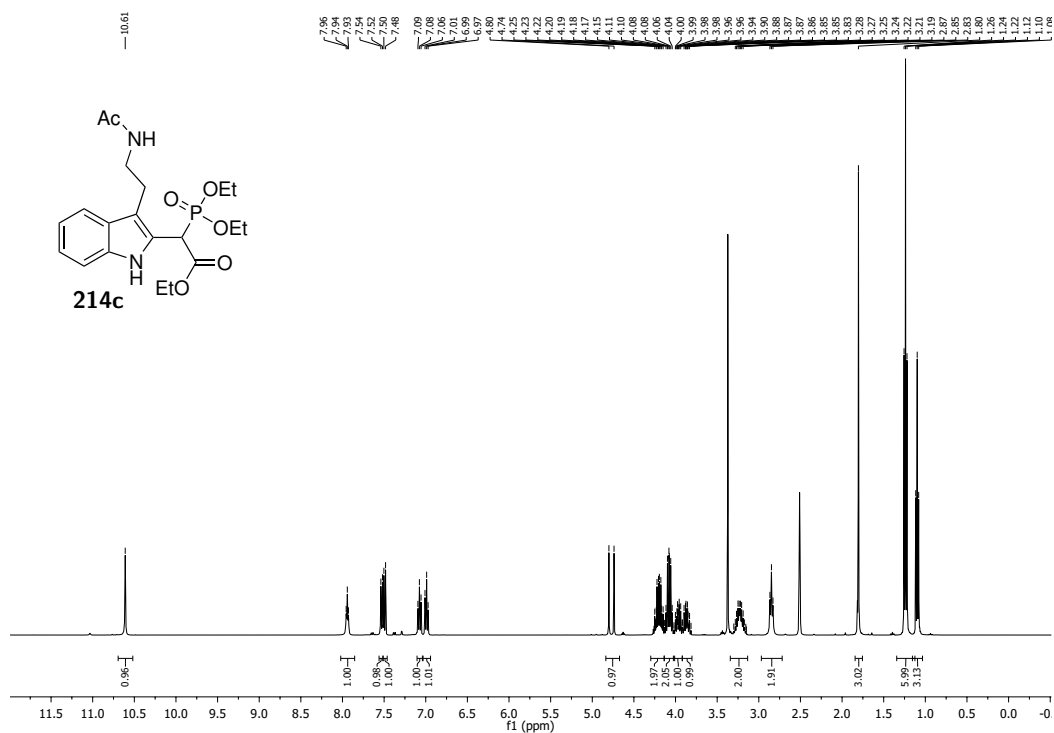


Abbildung 8.109: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214c.

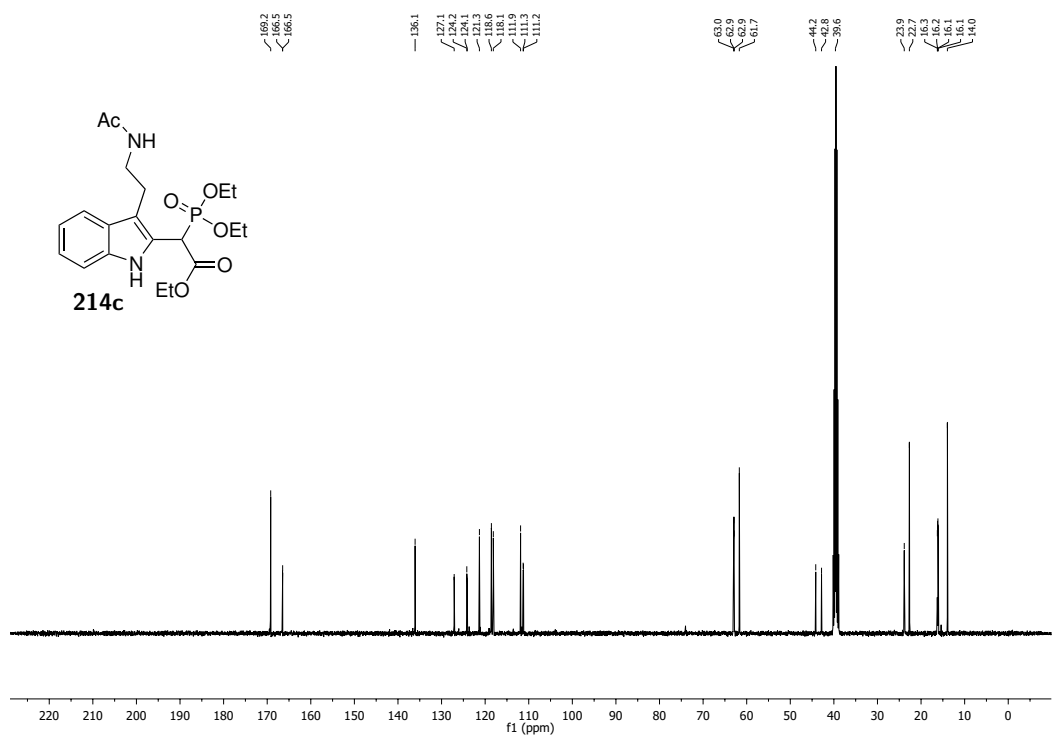


Abbildung 8.110: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214c.

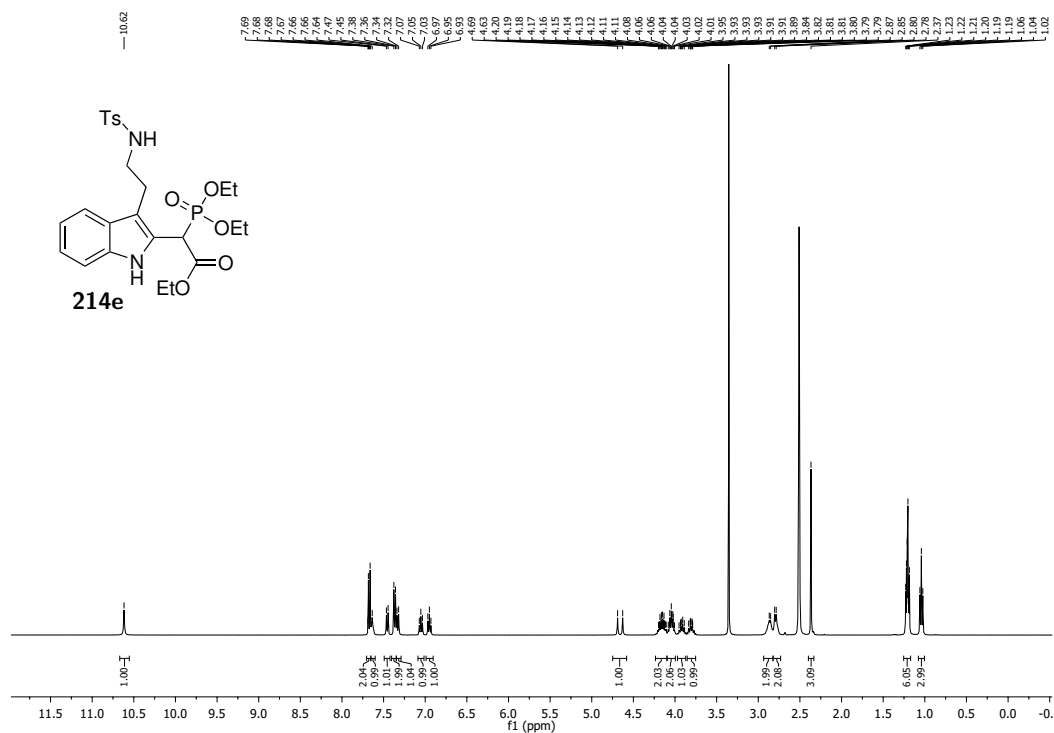


Abbildung 8.111: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214e.

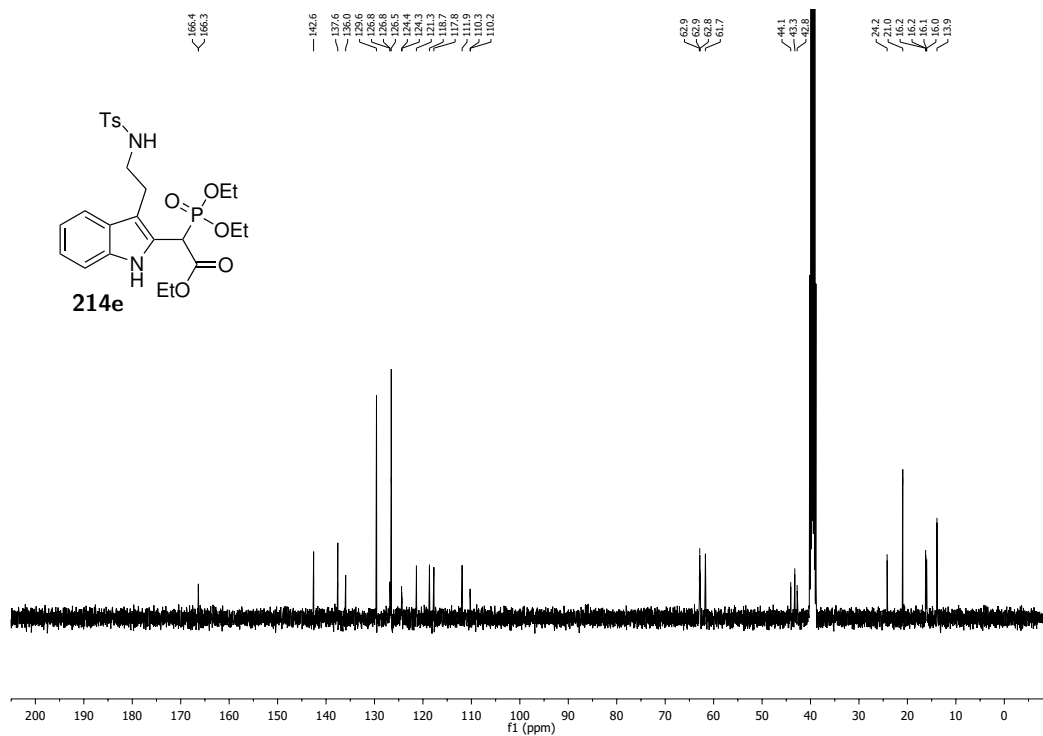


Abbildung 8.112: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214e.

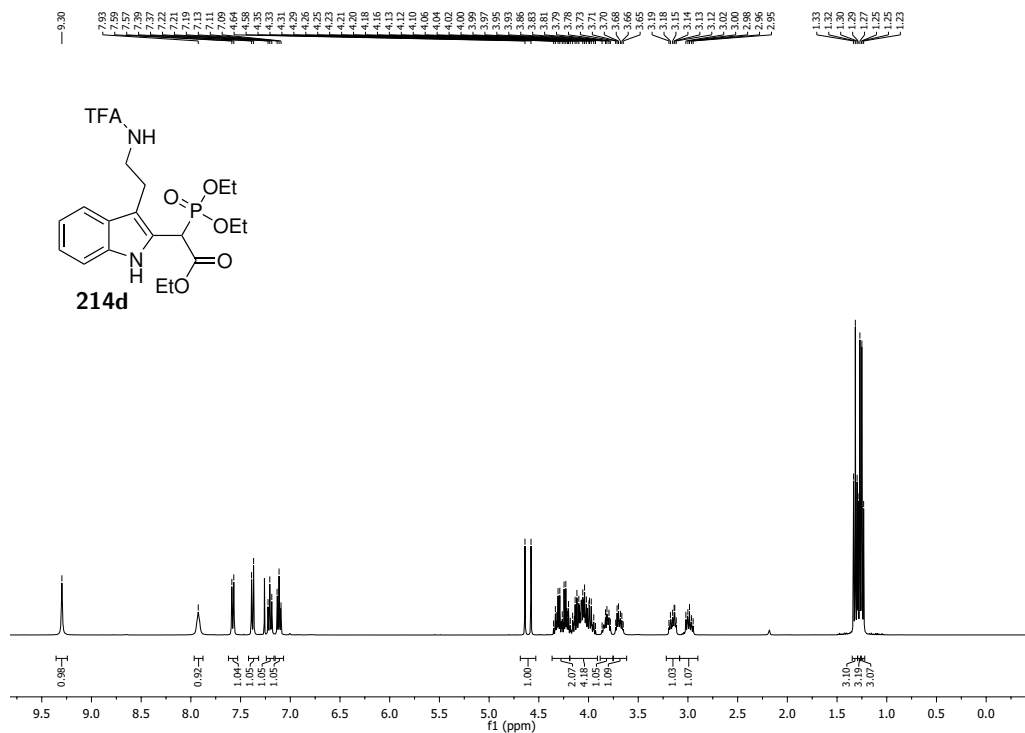


Abbildung 8.113: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 214d.

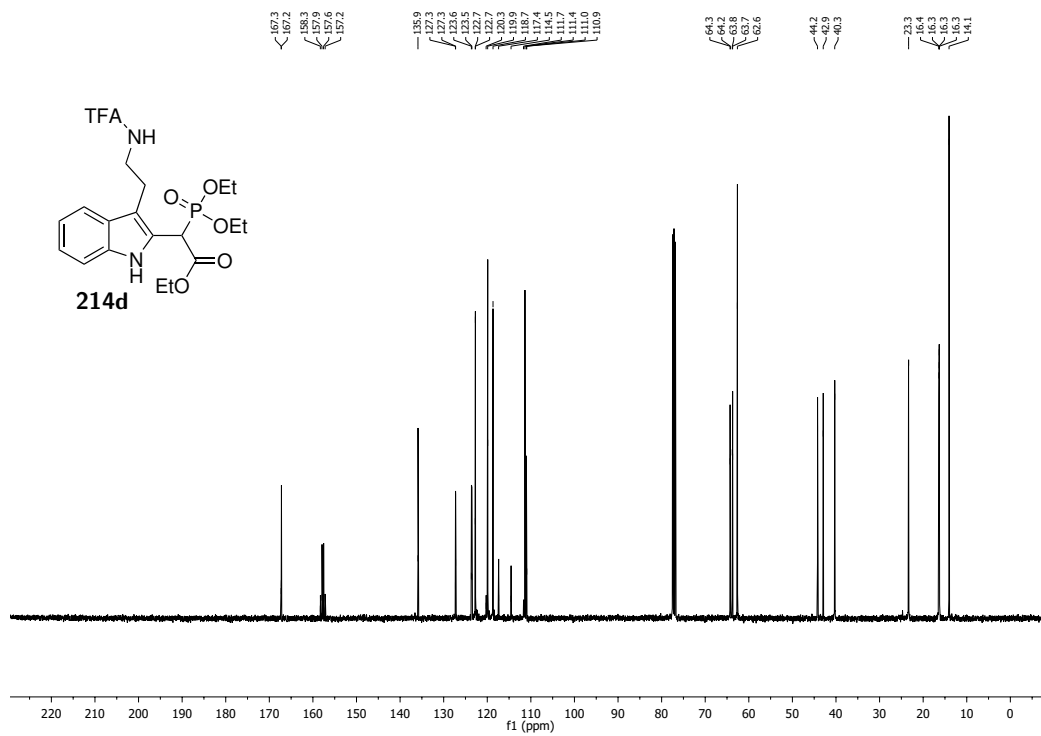


Abbildung 8.114: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 214d.



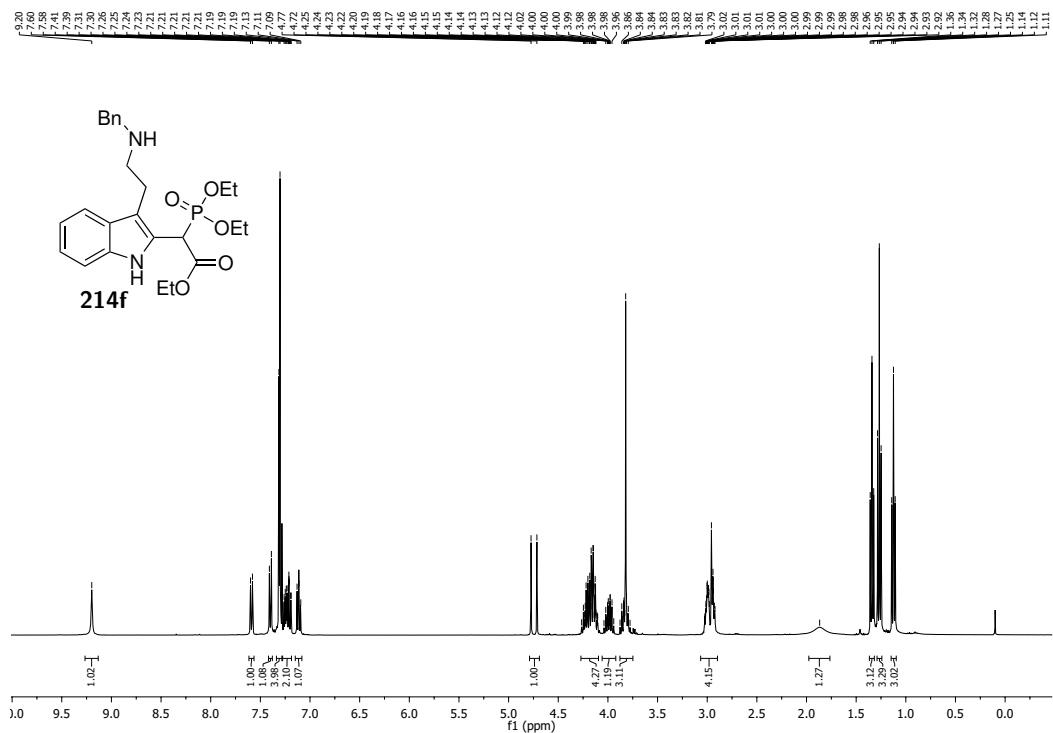


Abbildung 8.115: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 214f.

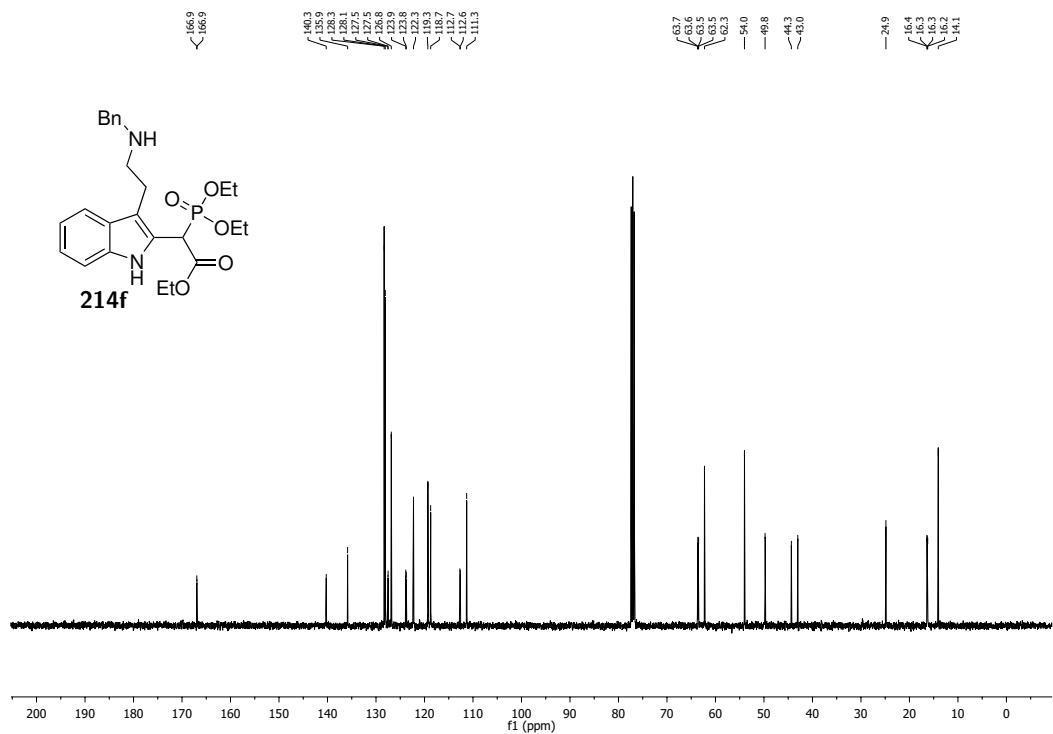


Abbildung 8.116: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 214f.

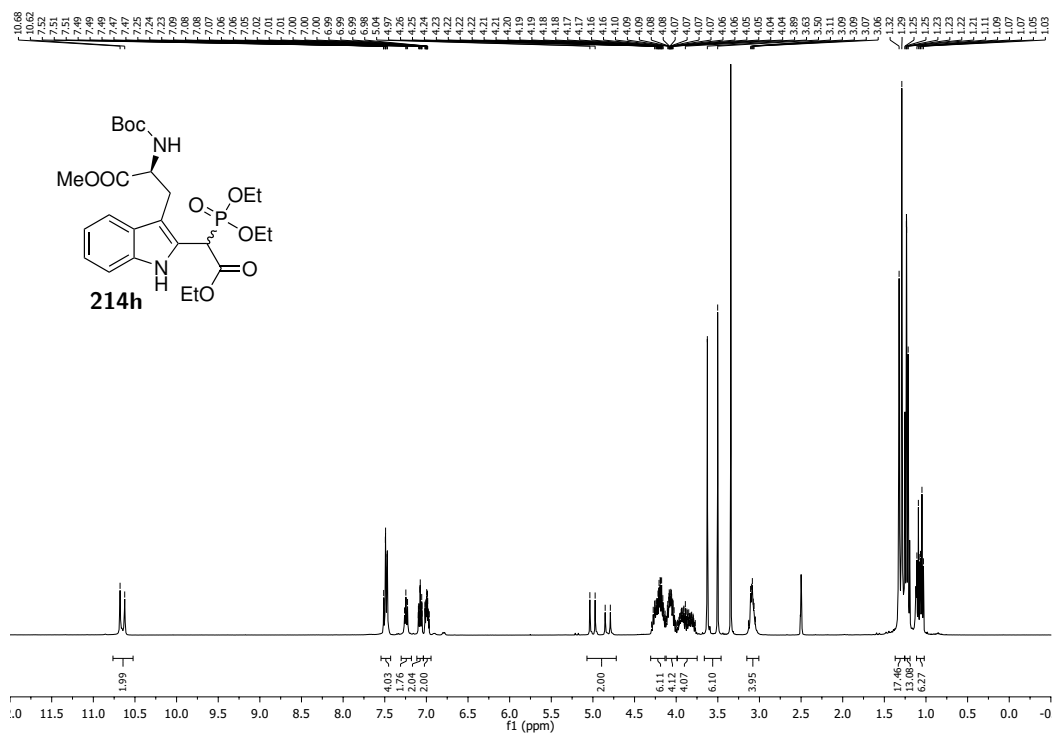


Abbildung 8.117: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214h.

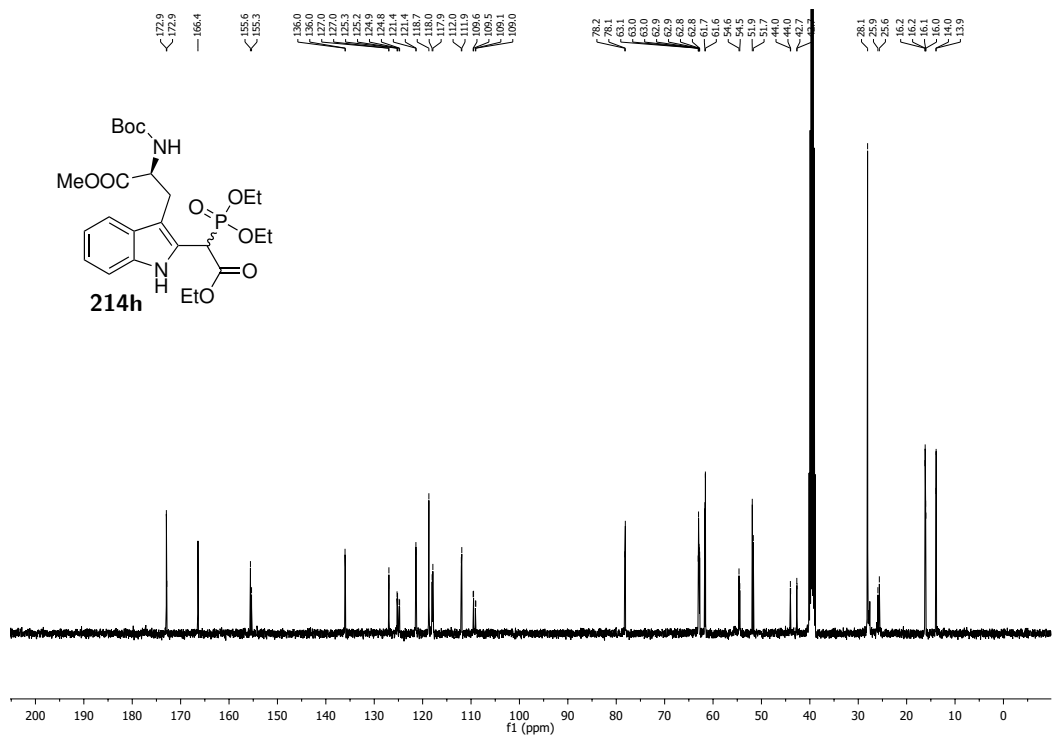


Abbildung 8.118: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214h.



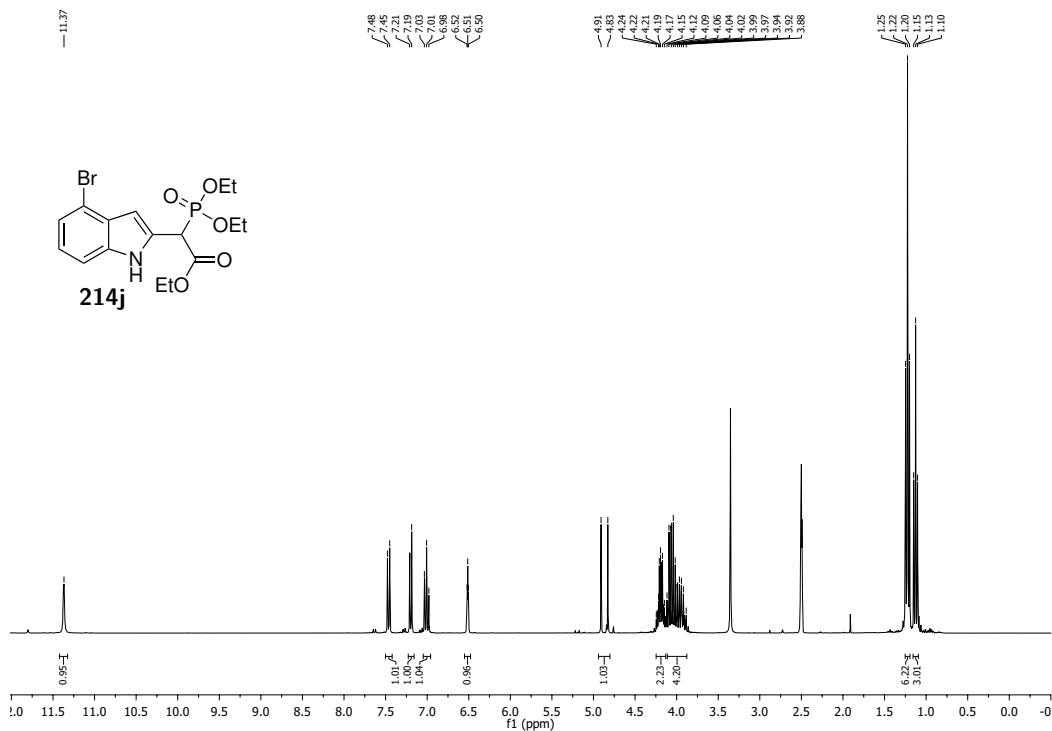


Abbildung 8.121: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214j.

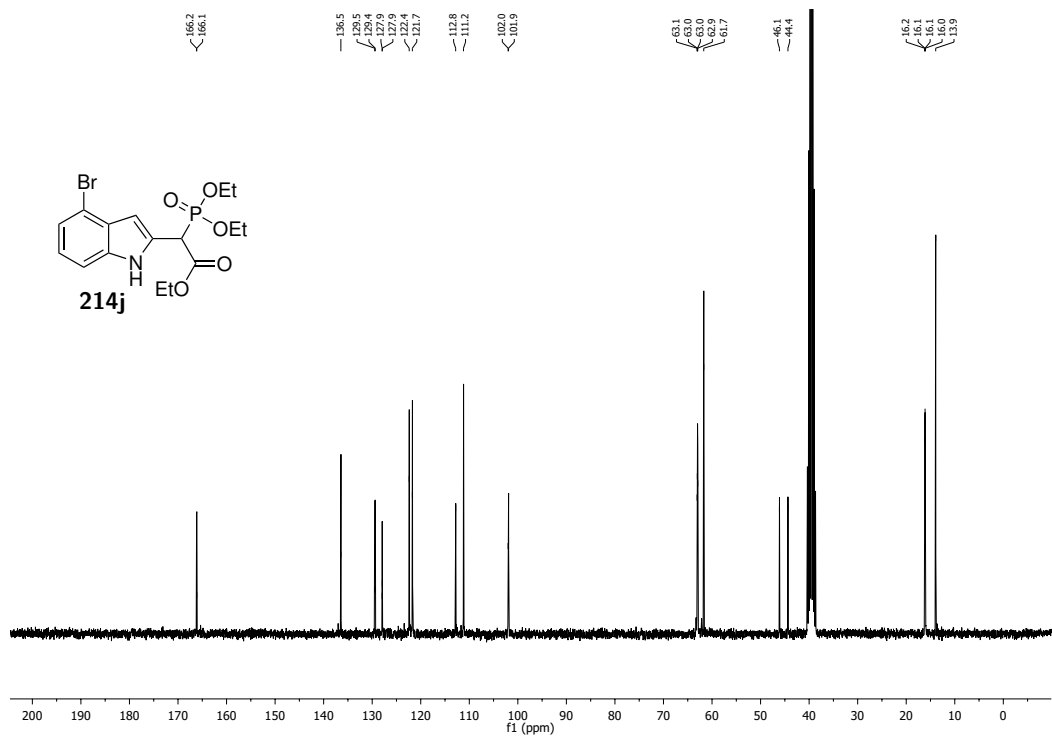


Abbildung 8.122: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214j.

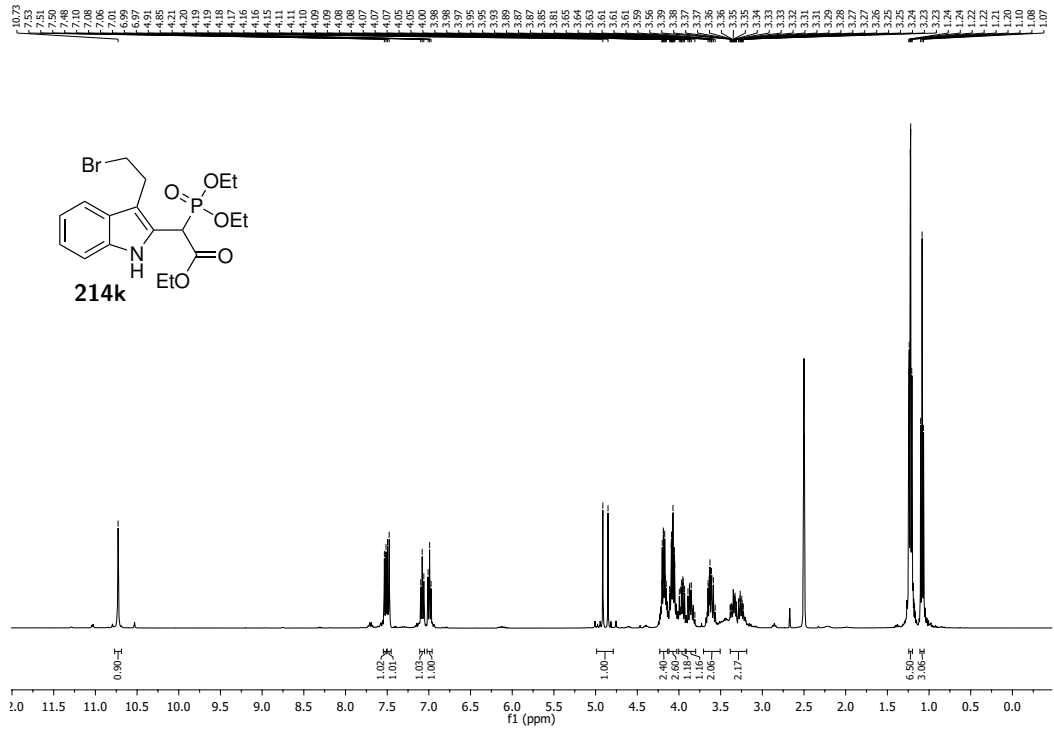


Abbildung 8.123:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung 214k.

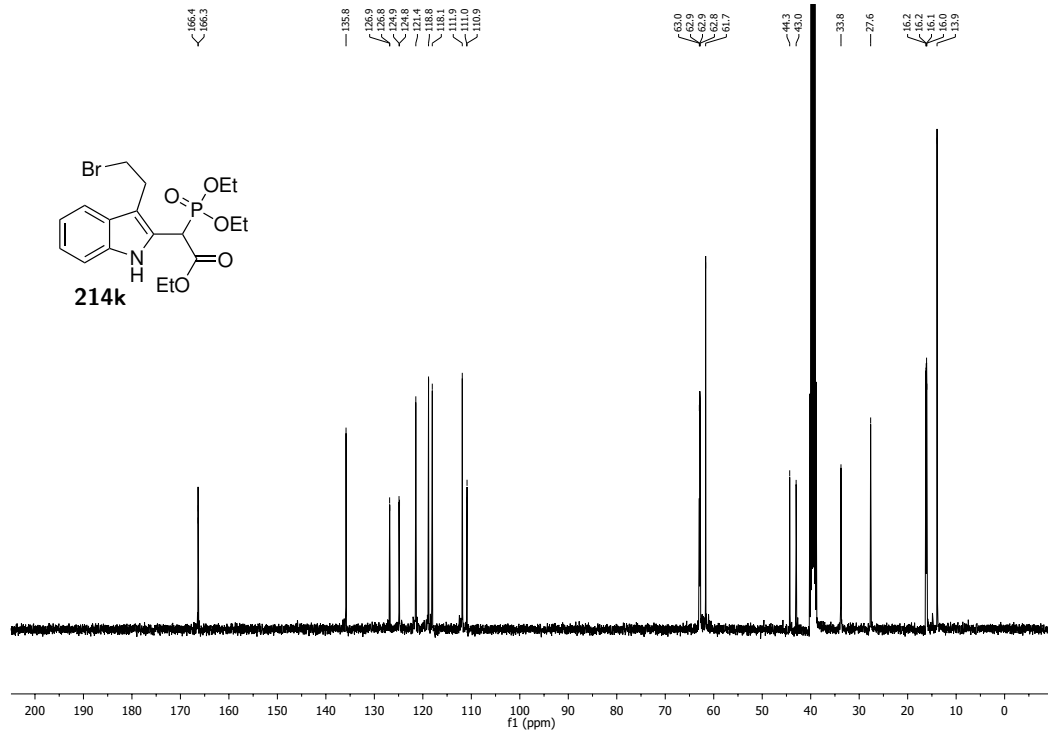


Abbildung 8.124:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (100.6 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung 214k.

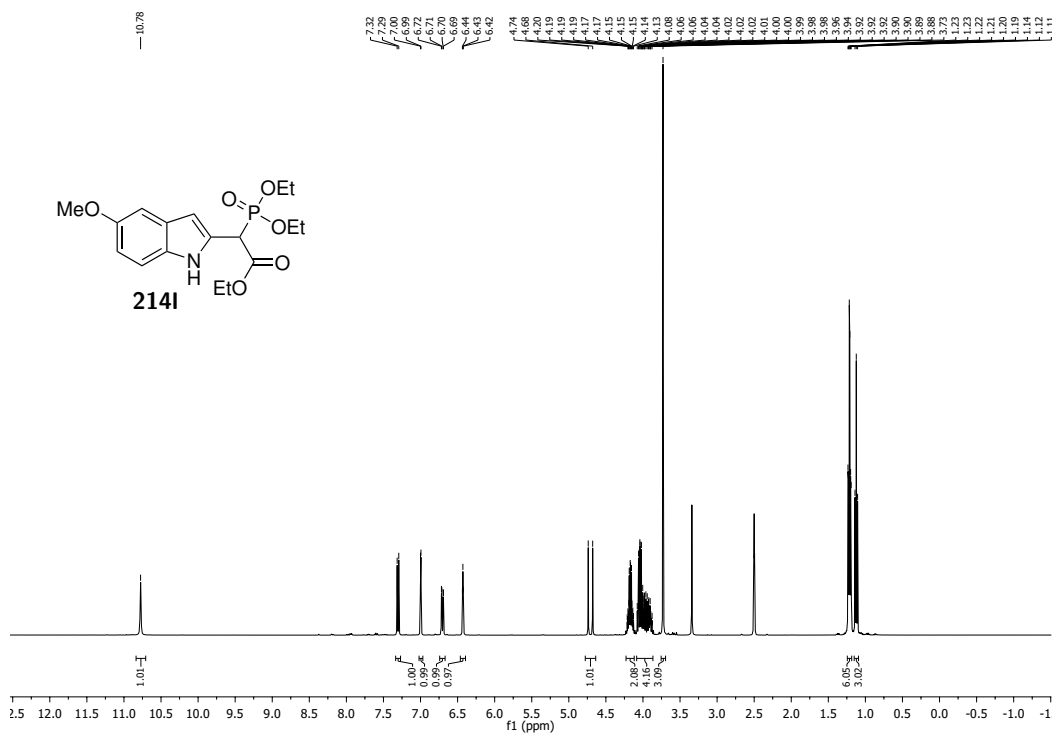


Abbildung 8.125:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung 214I.

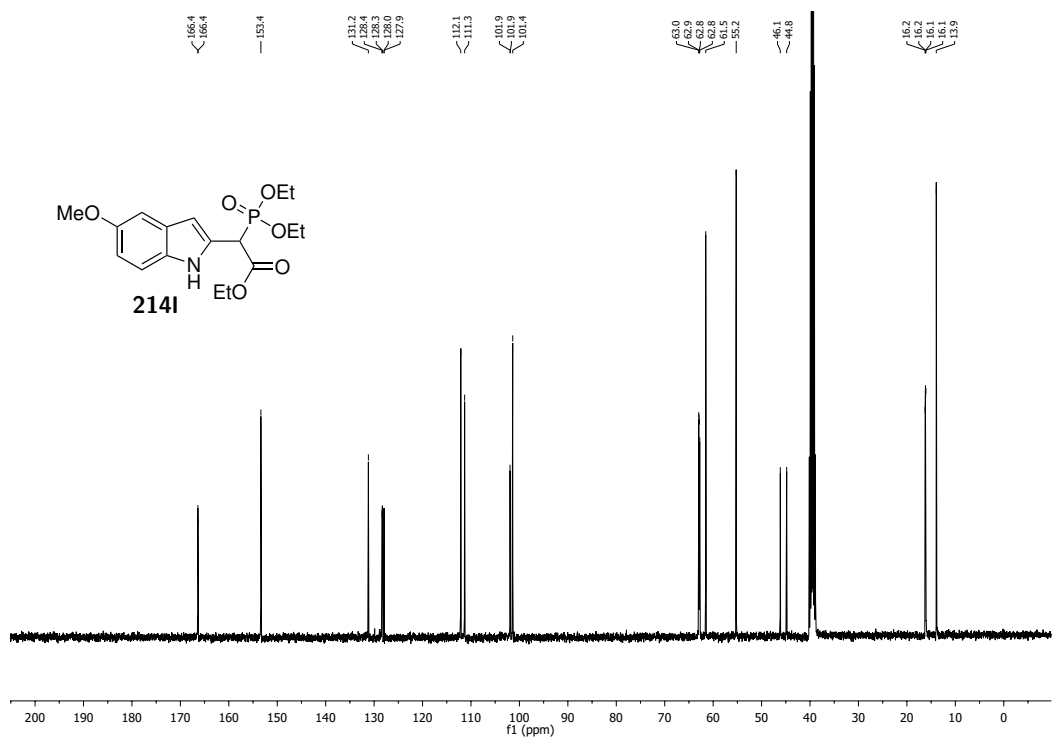


Abbildung 8.126:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (100.6 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung 214I.

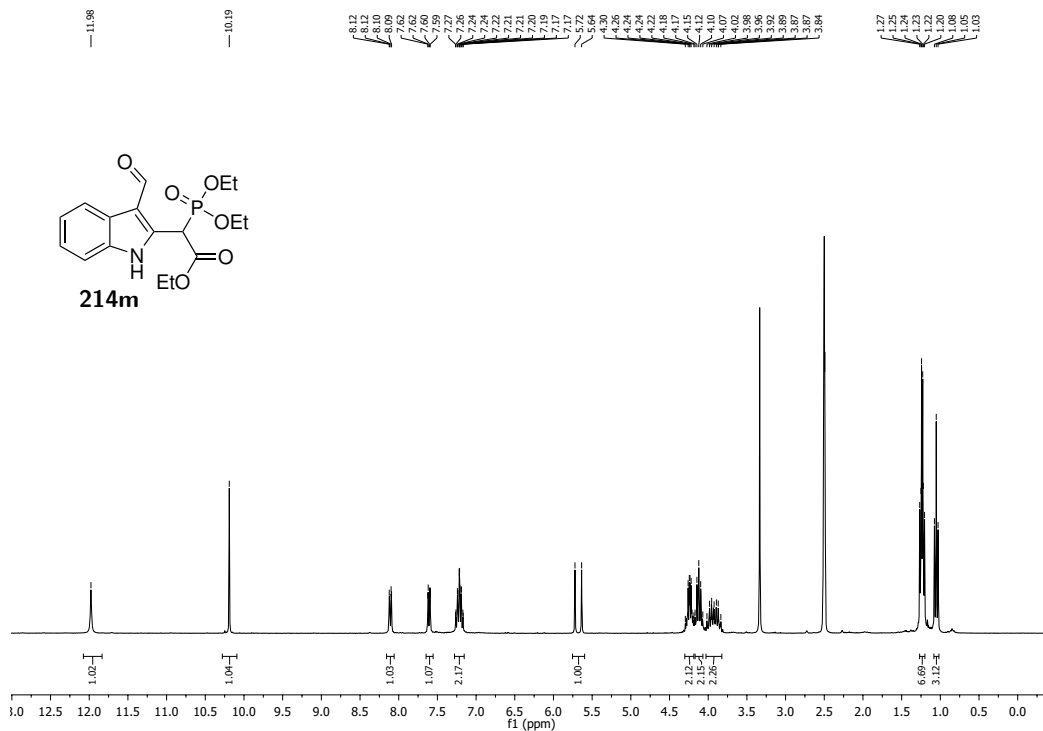


Abbildung 8.127: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214m.

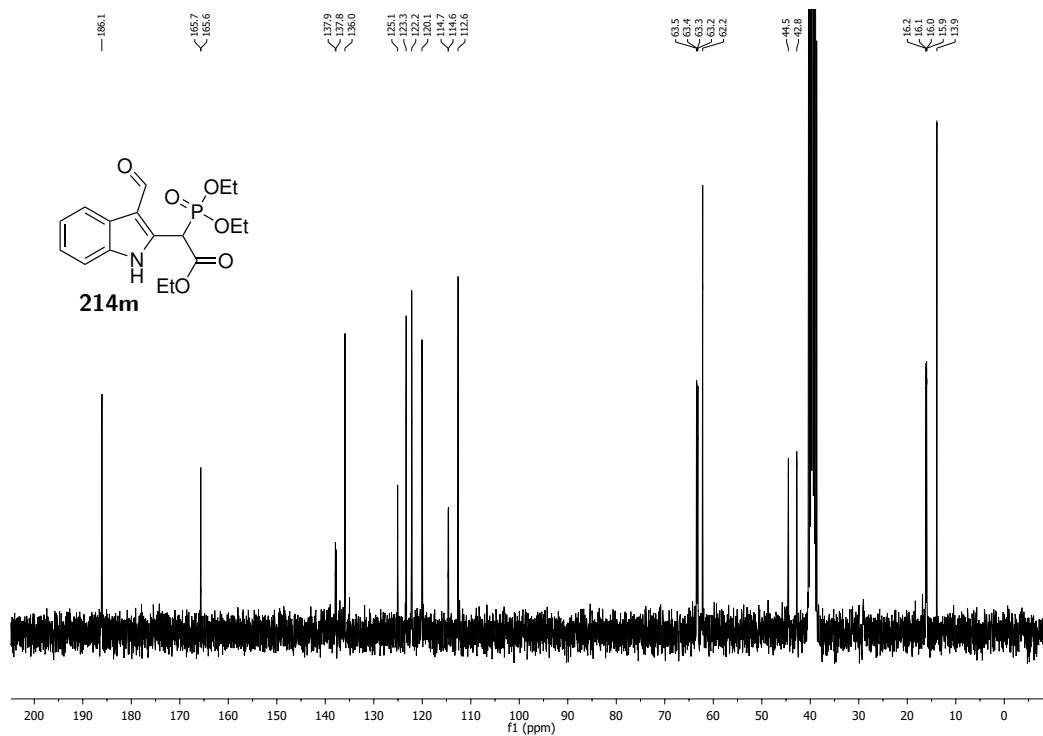


Abbildung 8.128: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (75.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214m.

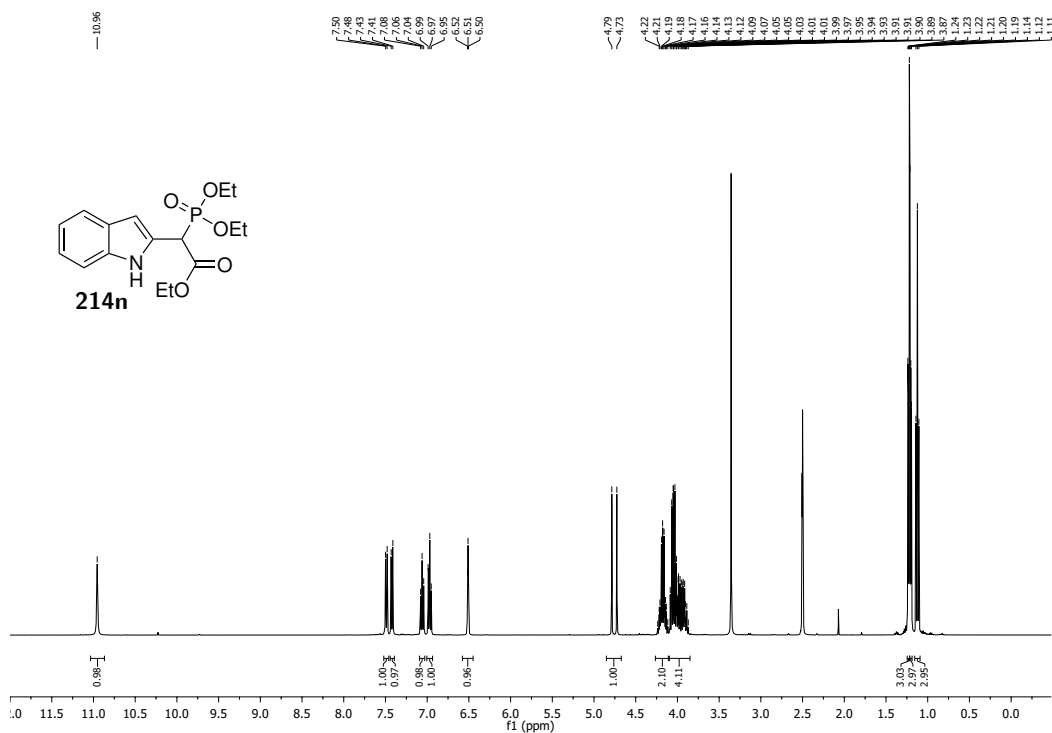


Abbildung 8.129: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214n.

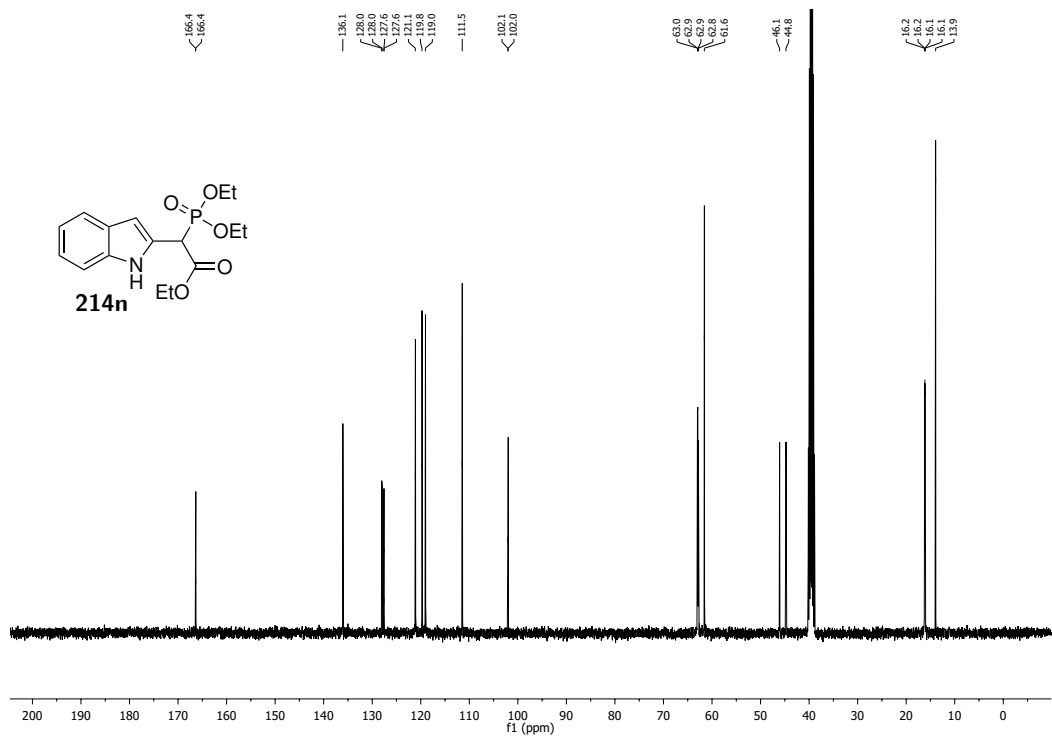


Abbildung 8.130: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214n.



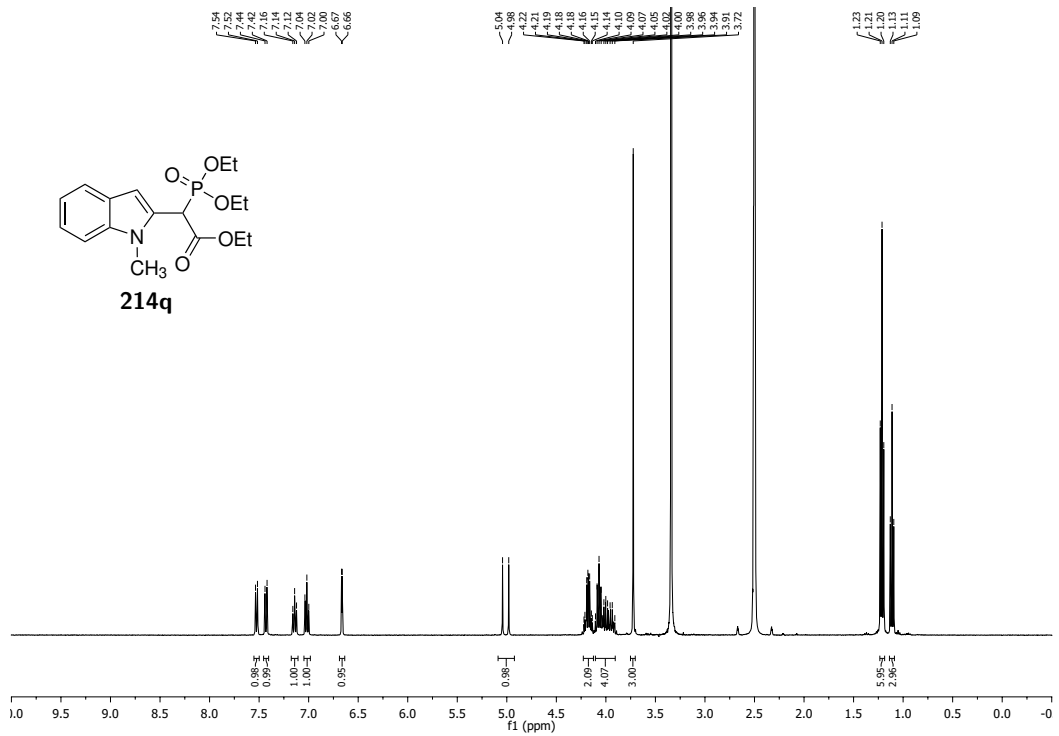


Abbildung 8.131: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214q.

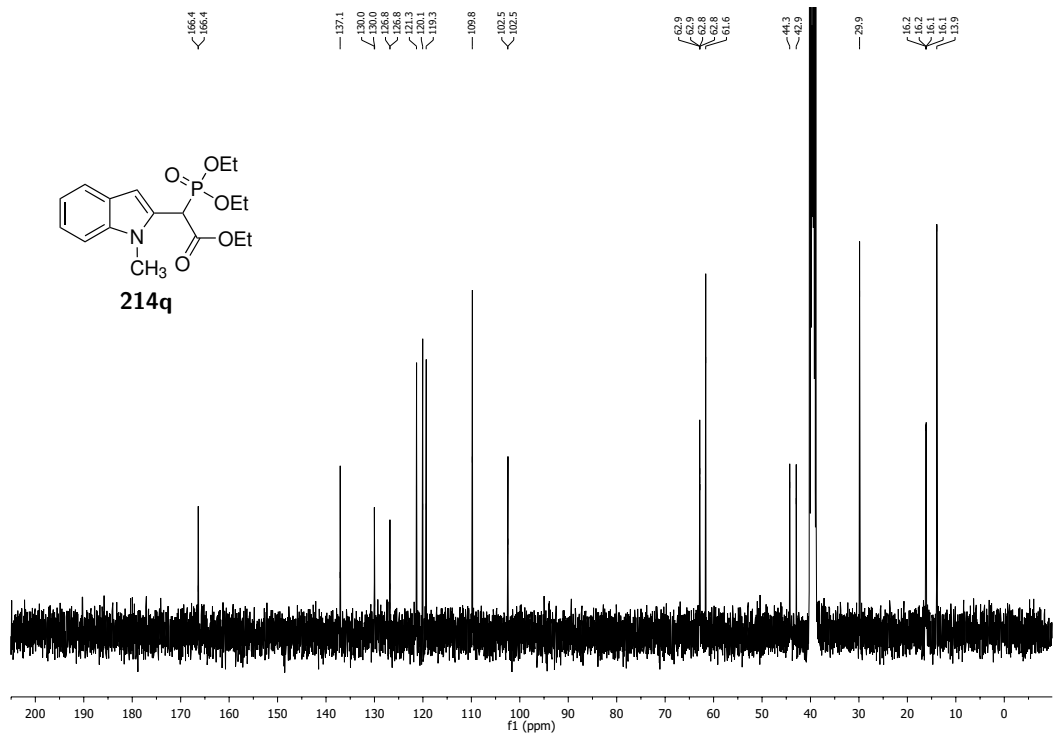


Abbildung 8.132: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (150.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214q.

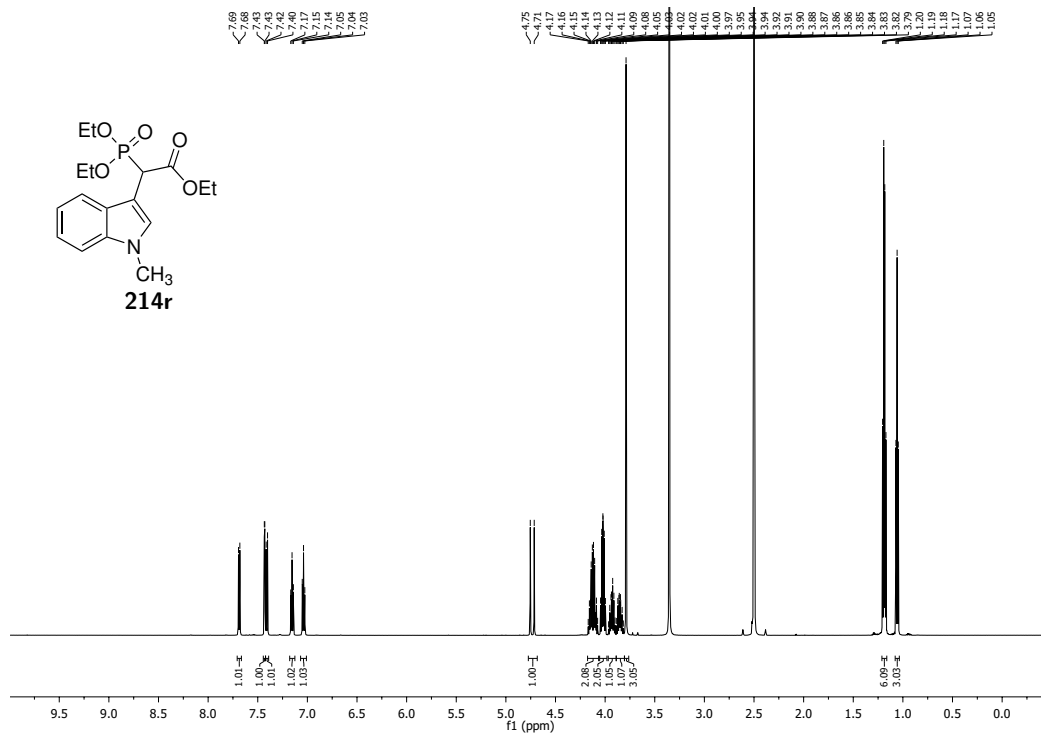


Abbildung 8.133: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214r.

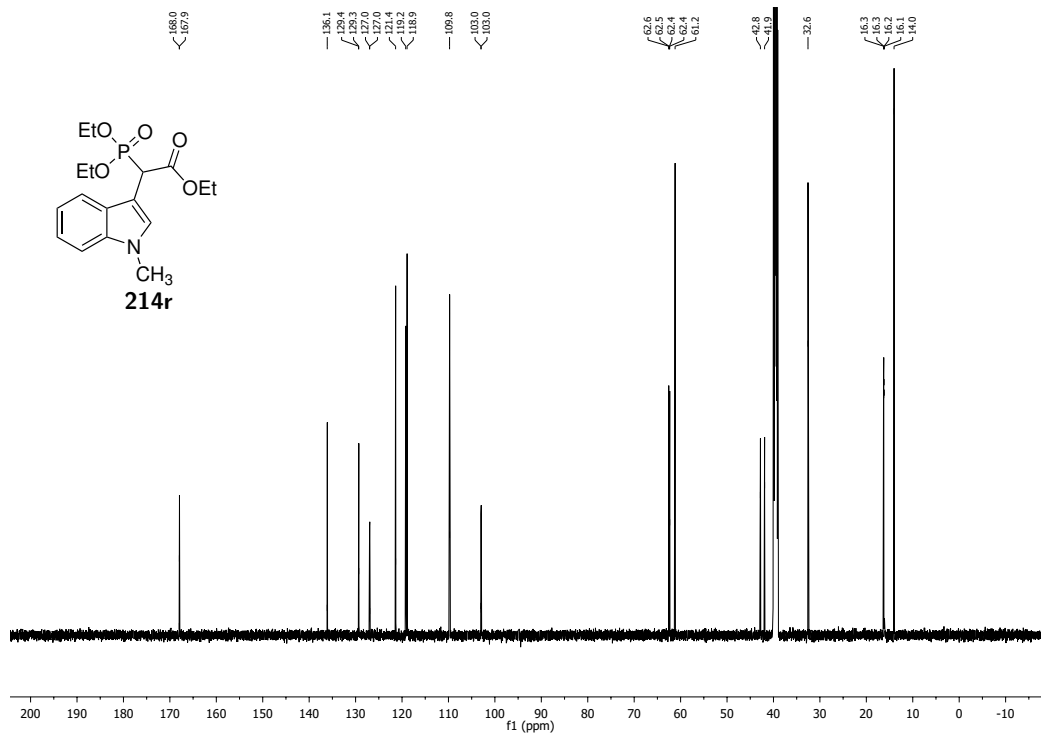


Abbildung 8.134: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (150.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung 214r.

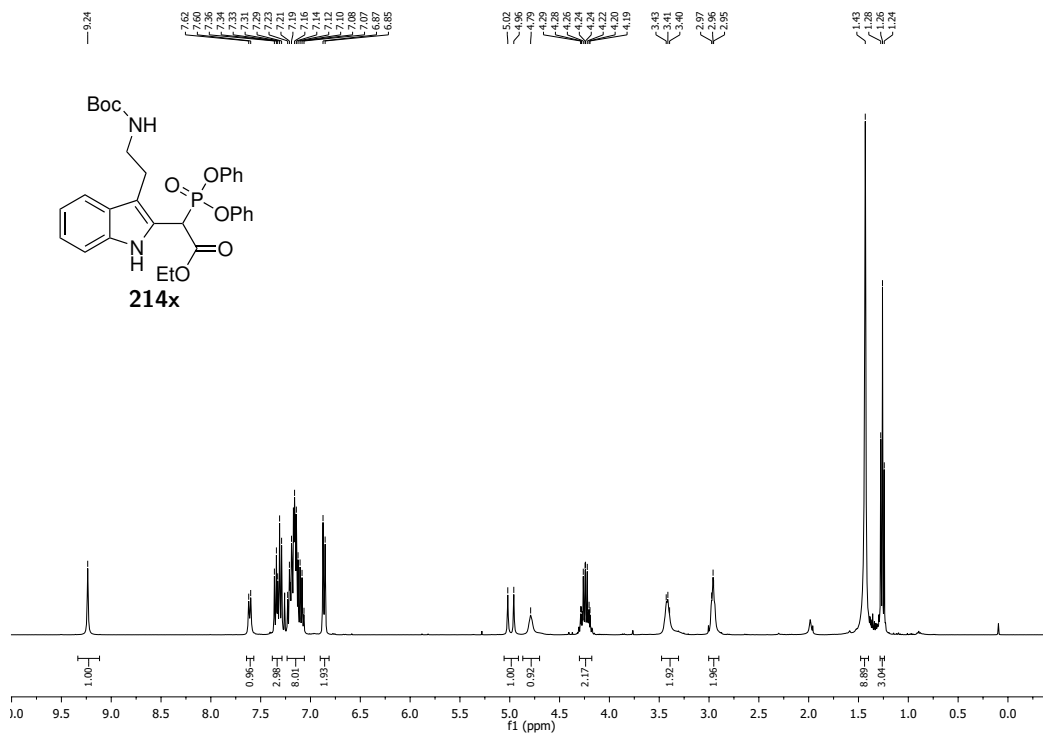


Abbildung 8.135: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **214x**.

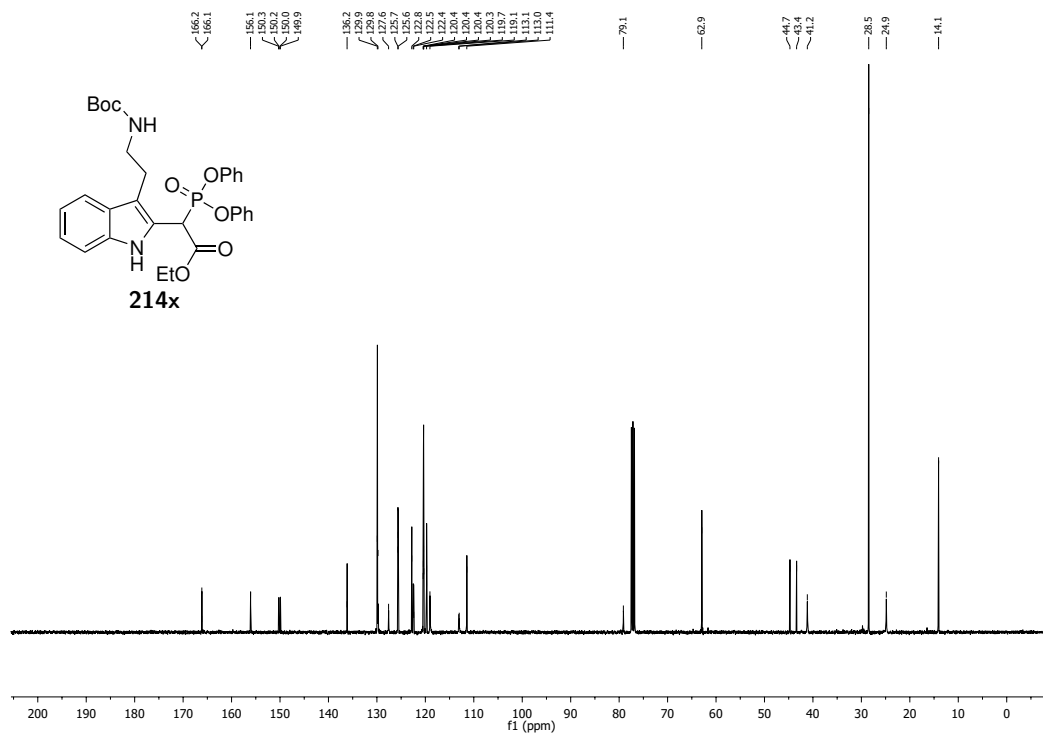


Abbildung 8.136: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung **214x**.

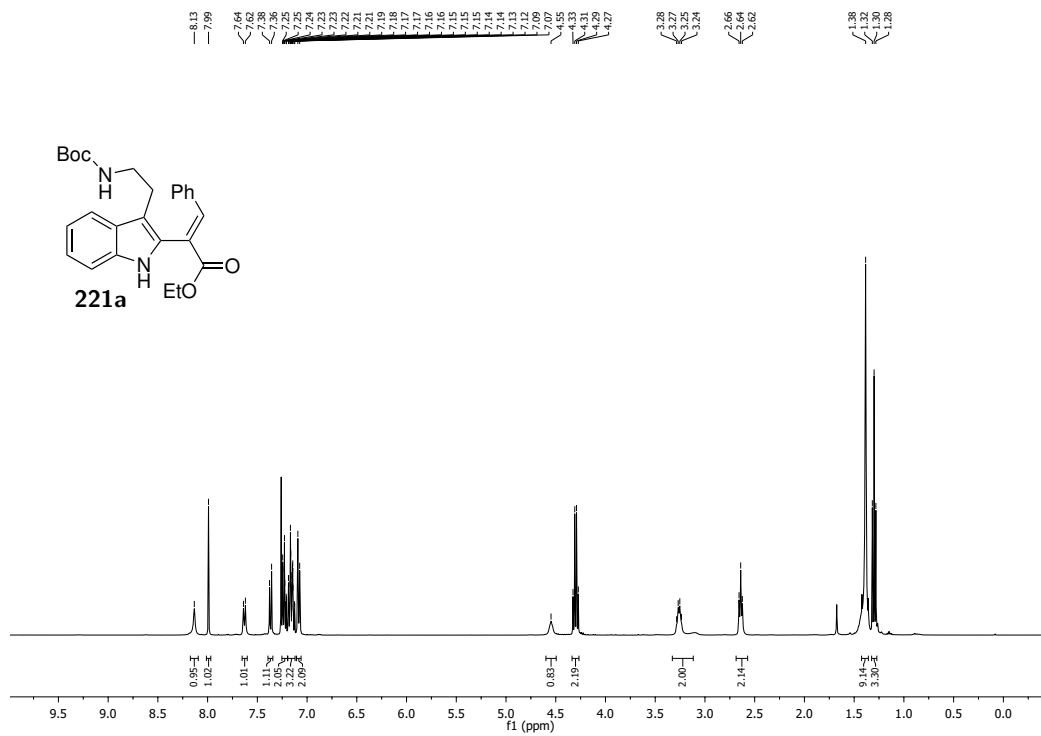


Abbildung 8.137: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 221a.

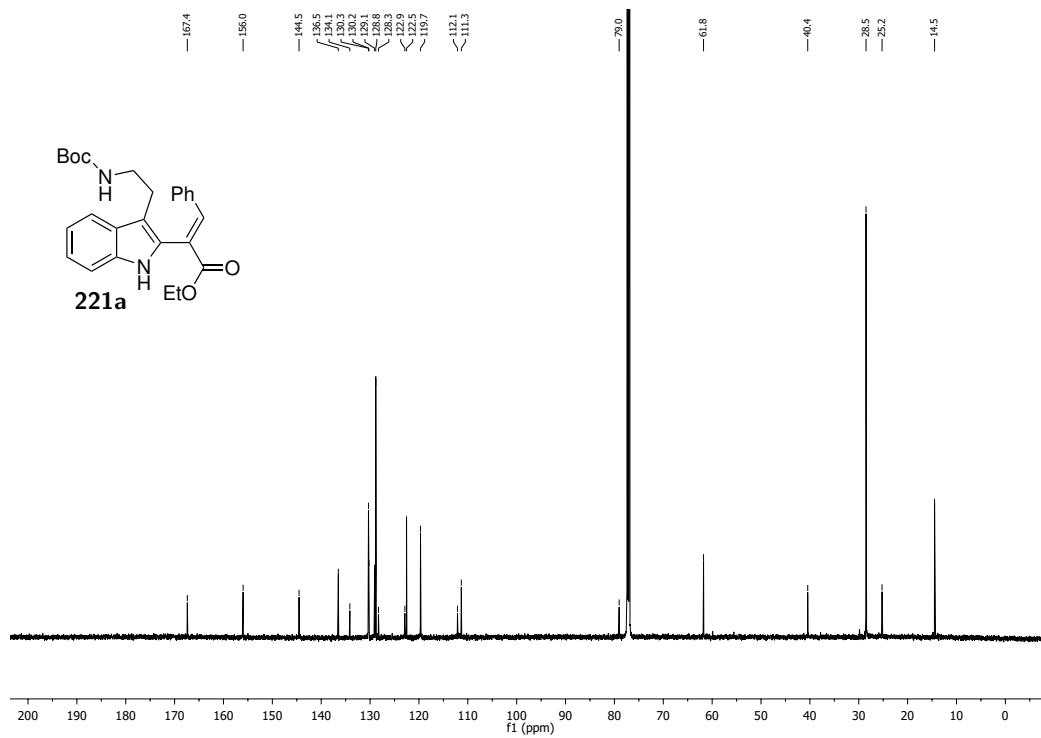
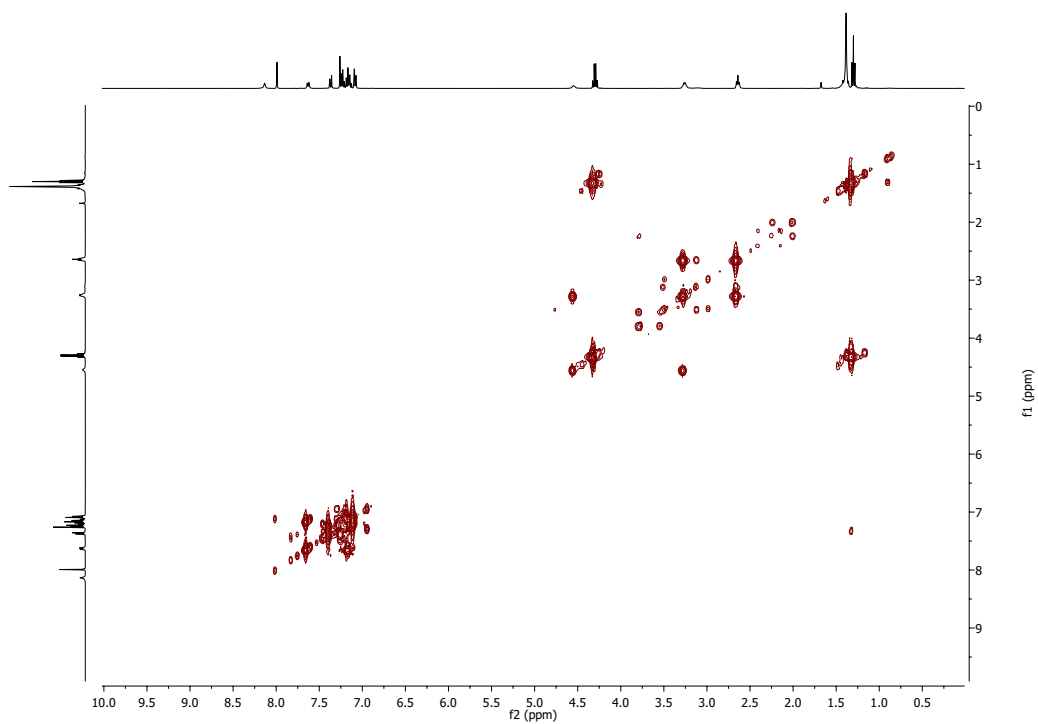
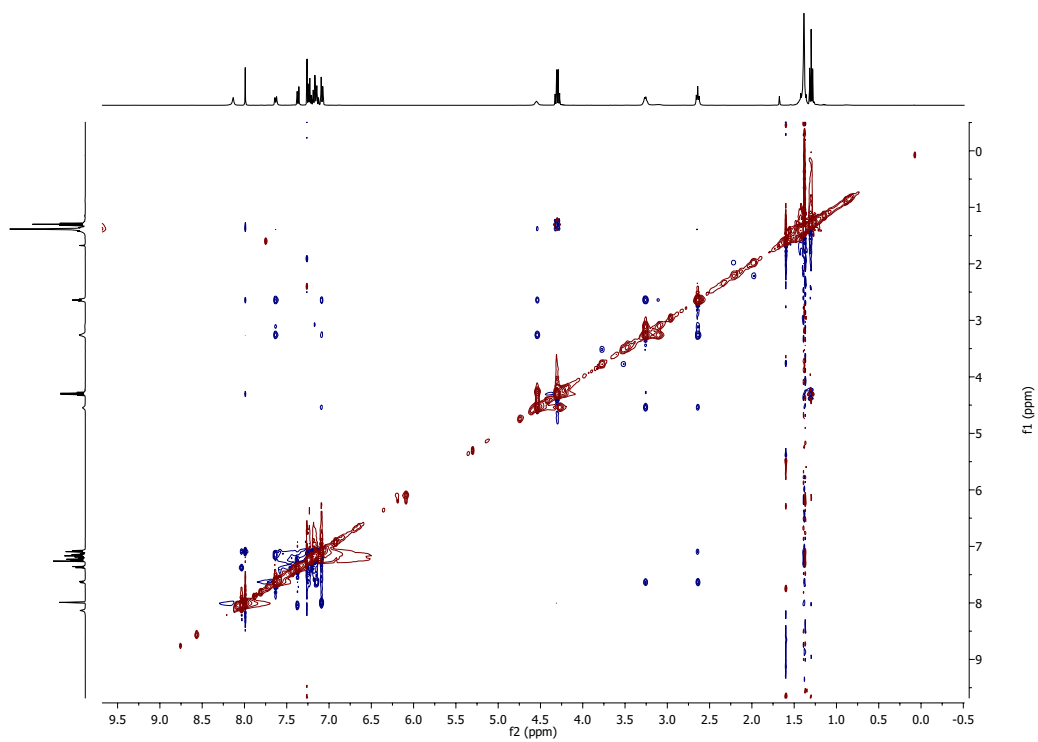


Abbildung 8.138: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Verbindung 221a.



**Abbildung 8.139:**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **221a**.



**Abbildung 8.140:**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **221a**.

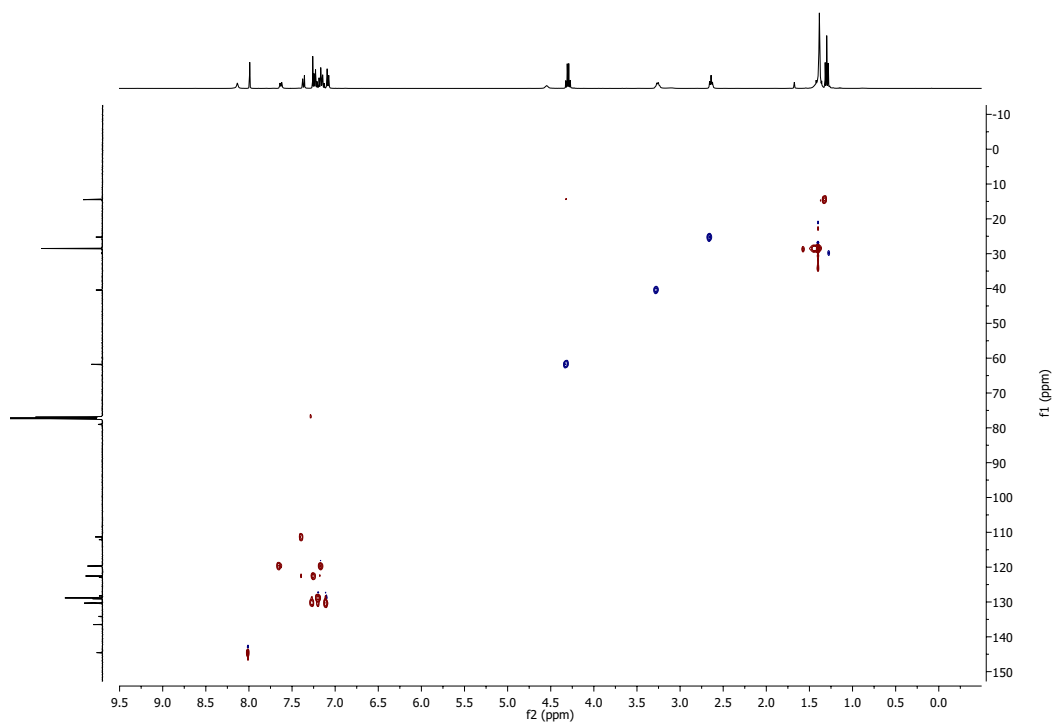


Abbildung 8.141:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **221a**.

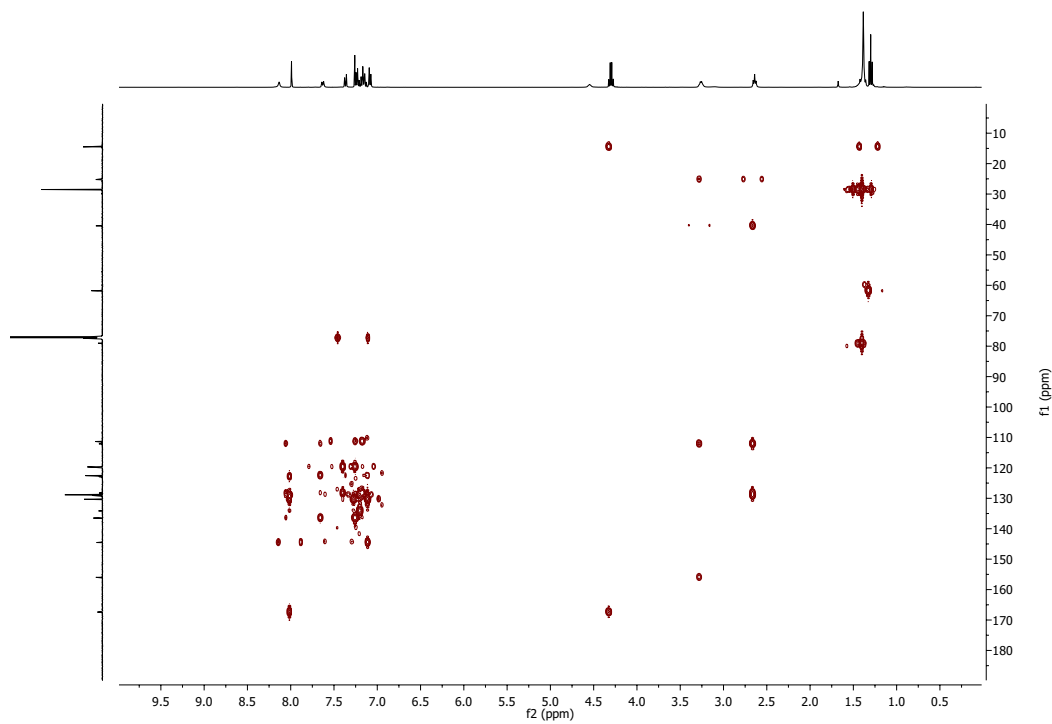


Abbildung 8.142:  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ), Verbindung **221a**.

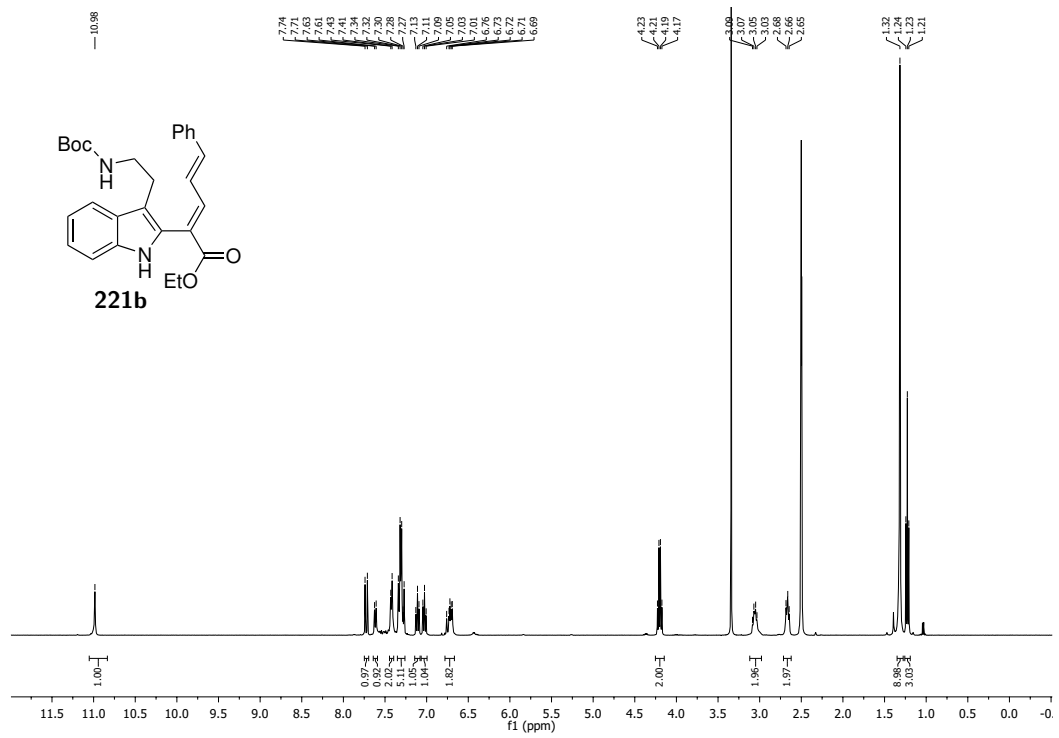


Abbildung 8.143:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung 221b.

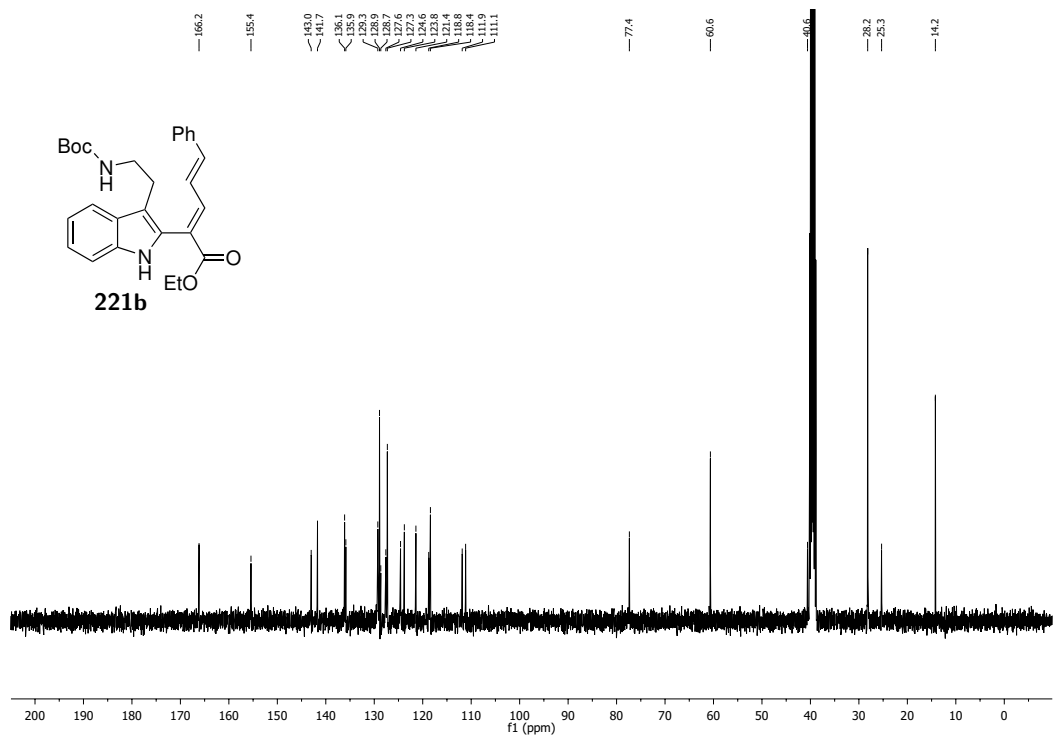


Abbildung 8.144:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (150.9 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ), Verbindung 221b.

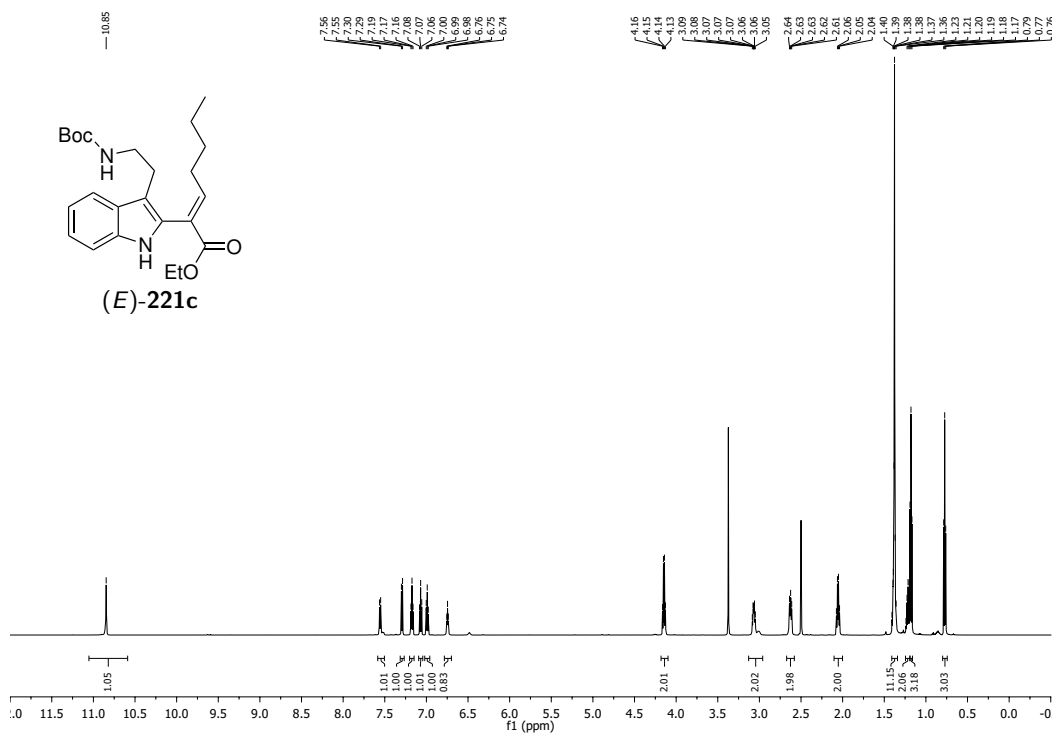


Abbildung 8.145: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung (E)-221c.

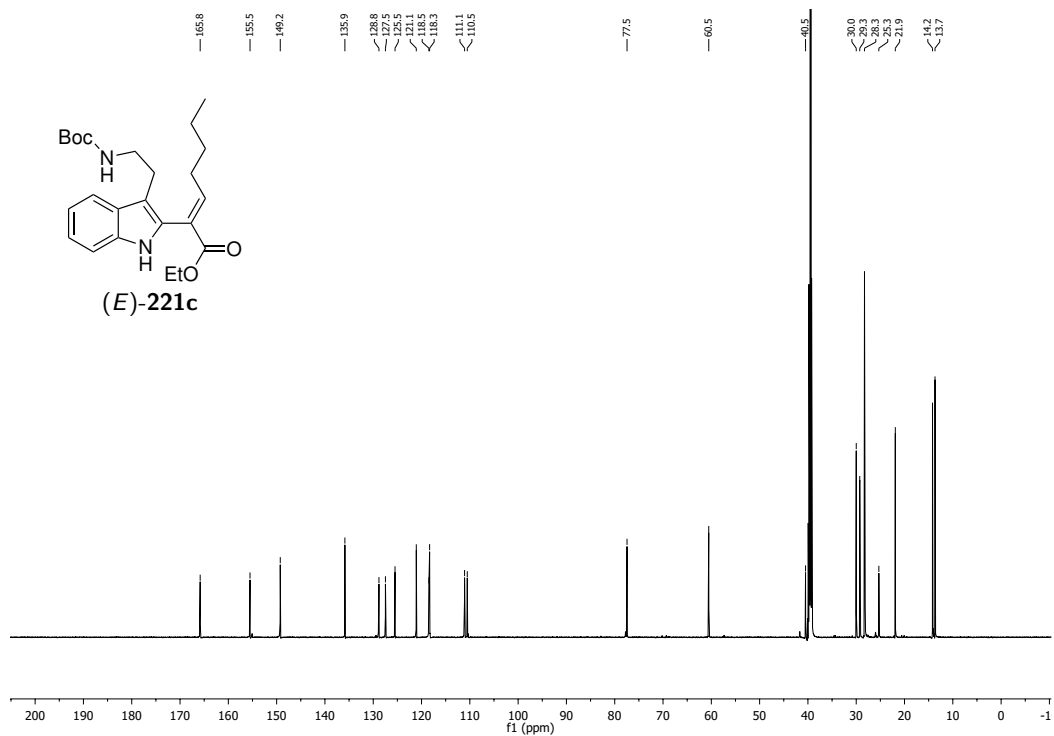


Abbildung 8.146: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (150.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung (E)-221c.



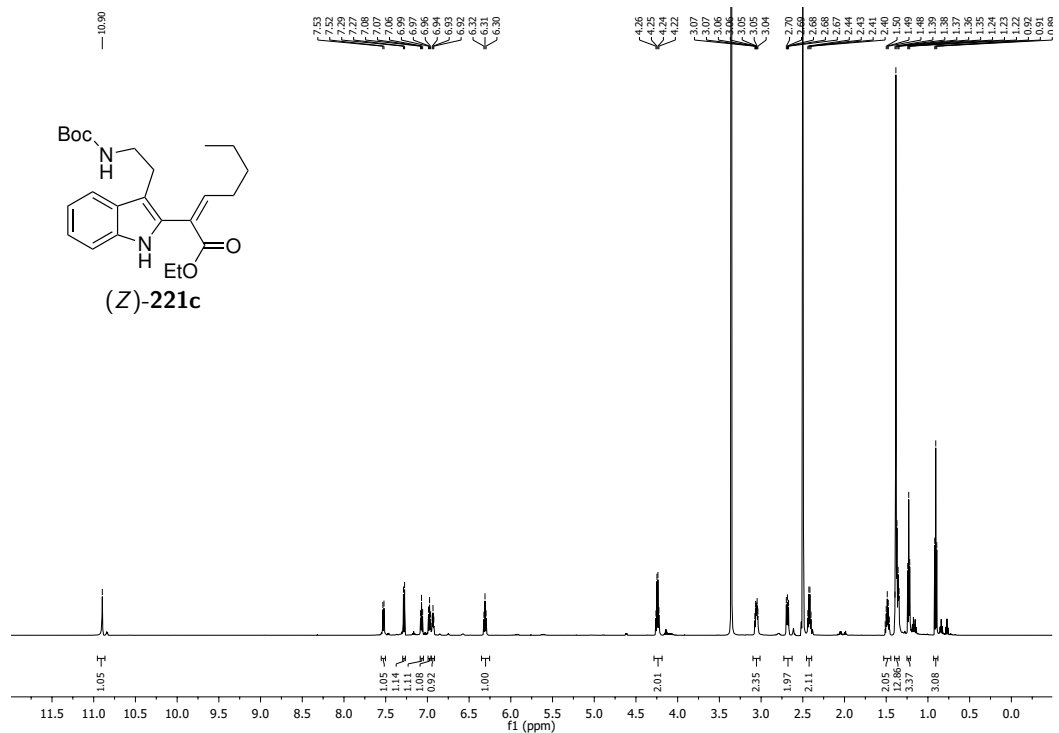


Abbildung 8.147: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung (Z)-221c.

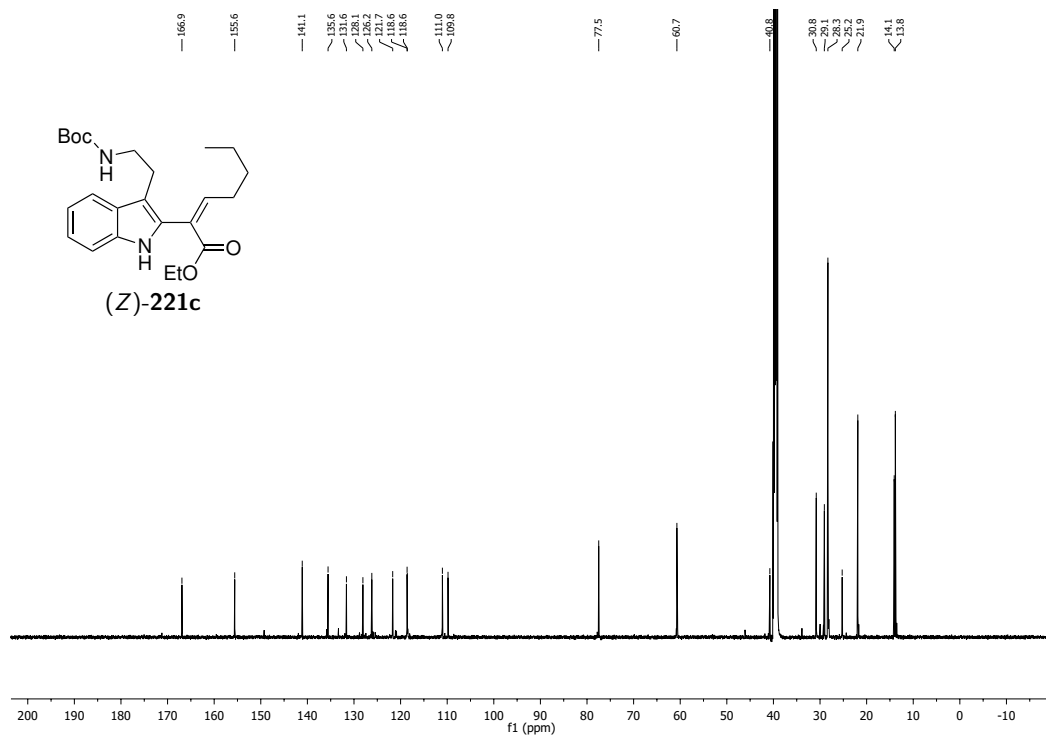


Abbildung 8.148: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (150.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung (Z)-221c.

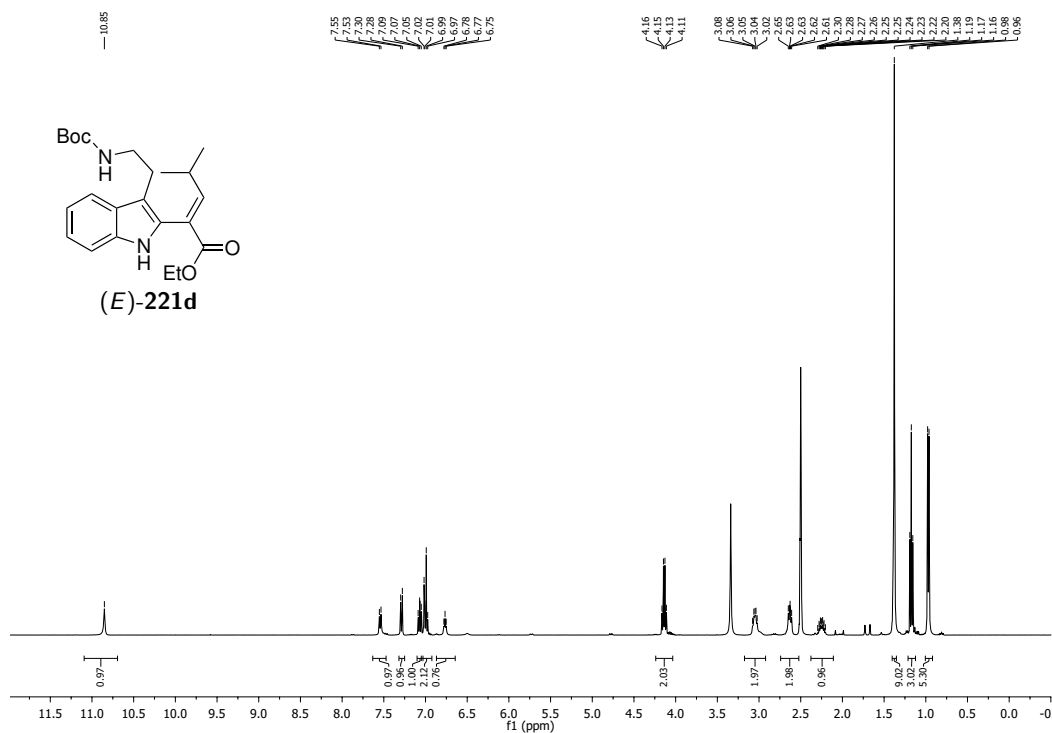


Abbildung 8.149: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung (E)-221d.

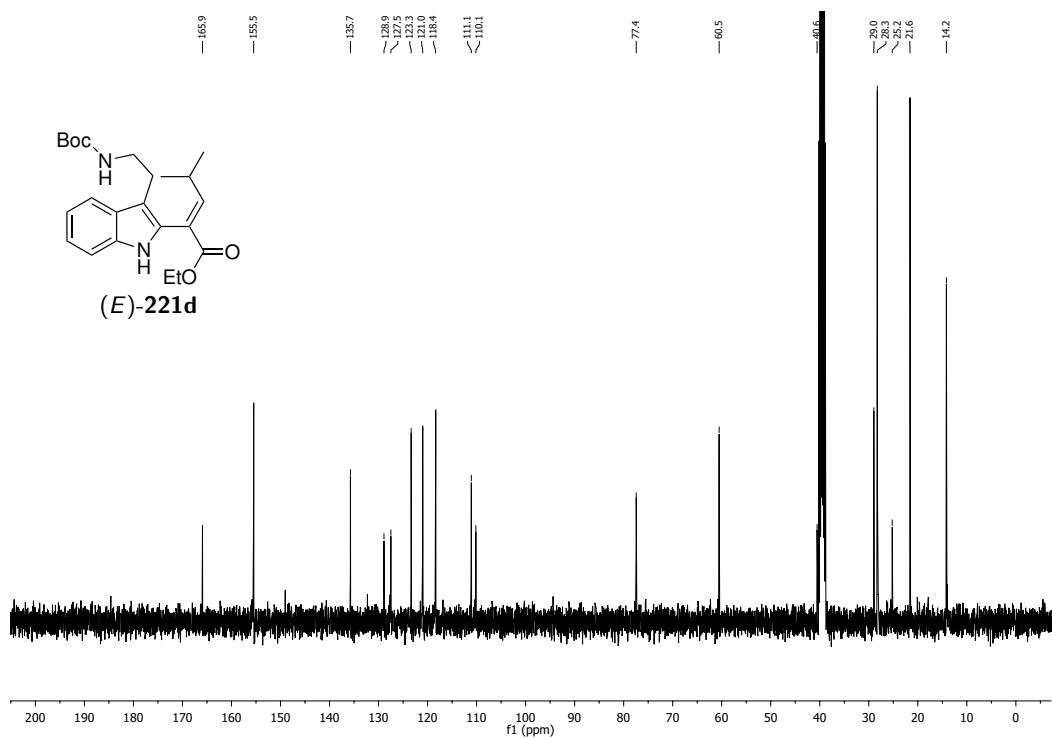


Abbildung 8.150: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung (E)-221d.

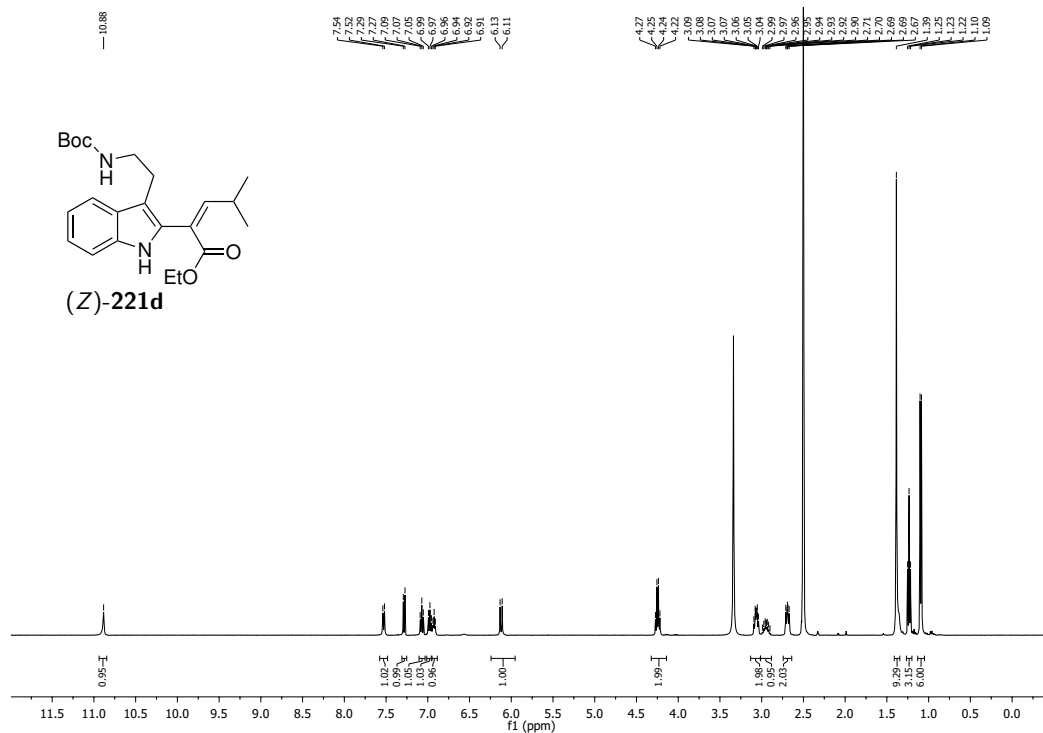


Abbildung 8.151: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung (Z)-221d.

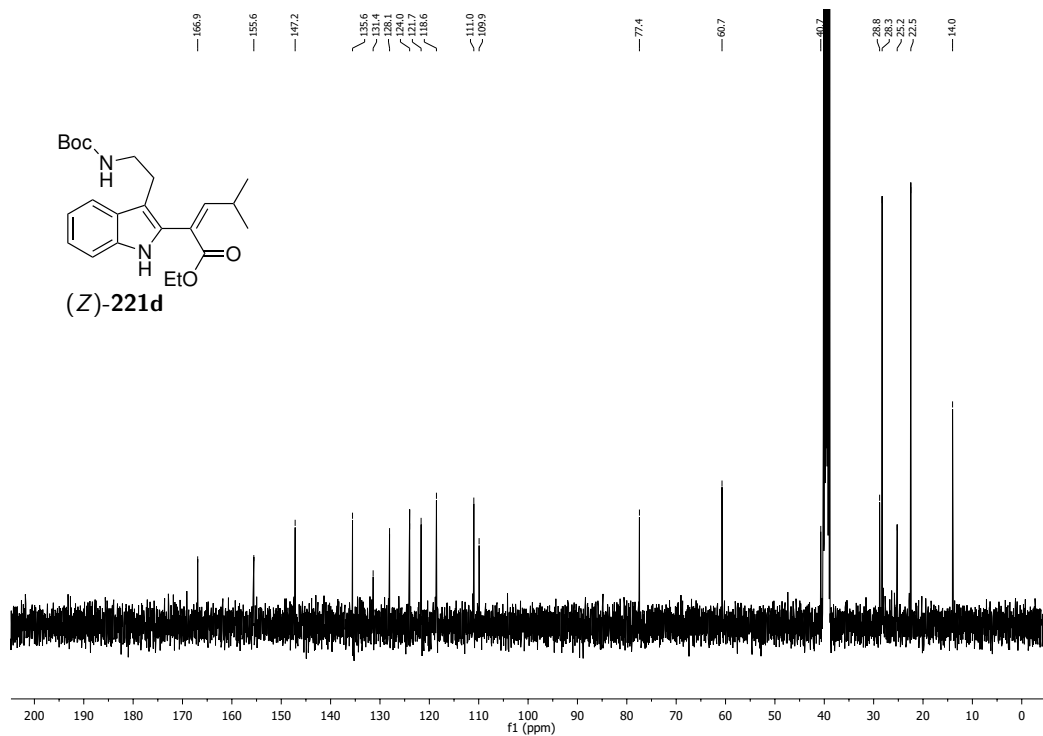


Abbildung 8.152: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), Verbindung (Z)-221d.



Daten der Kristallstrukturanalyse von (2E)-2-(3-{2-[(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino]-ethyl}-1*H*-indol-2-yl)-3-phenylprop-2-ensäureethylester (**221a**)

Summenformel	$C_{26}H_{30}N_2O_4$
Molgewicht	$434.5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$
Raumgruppe	P -1 (triklin)
Absorption	$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$
Kristallgröße	$0.08 \times 0.14 \times 0.15 \text{ mm}^3$ farbloser Block
Gitterkonstanten	$a = 9.2414(6) \text{ \AA}$ $\alpha = 98.886(5)^\circ$
(berechnet aus	$b = 10.1404(7) \text{ \AA}$ $\beta = 106.335(5)^\circ$
8657 Reflexen mit	$c = 15.1186(11) \text{ \AA}$ $\gamma = 115.134(5)^\circ$
$2.3^\circ < \Theta < 28.5^\circ$ )	$V = 1168.09(14) \text{ \AA}^3$ $z = 2$ $F(000) = 464$
Temperatur	120 K
Dichte	$d_{\text{rön}} = 1.235 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$

Datensammlung

Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Strahlung	Mo-K $_{\alpha}$ Graphitmonochromator
Scan – Typ	$\omega$ scans
Scan – Breite	$1^\circ$
Meßbereich	$2^\circ \leq \Theta \leq 28.3^\circ$ $-12 \leq h \leq 12$ $-13 \leq k \leq 12$ $-17 \leq l \leq 20$
Reflexzahl:	
gemessen	10593
unabhängige	5800 ( $R_{\text{int}} = 0.0411$ )
beobachtete	3939 ( $ F /\sigma(F) > 4.0$ )

Datenkorrektur, Strukturlösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur.
Lösung	Programm: SHELXT-2014
Verfeinerung	Programm: SHELXL-2014 (Vollmatrixverfahren). 398 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.028 \cdot P)^2 + 1.27 \cdot P]$ wobei $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \cdot F_c^2)/3$ . Wasserstoffatome lokalisiert und isotrop verfeinert, Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0.0603$ ( $R1 = 0.1484$ für beobachtete Reflexe, $0.1010$ für alle Reflexe)
Fitgüte	$S = 1.064$
maximale Änderung der Parameter	$0.001 \cdot \text{e.s.d}$
maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	$0.32, -0.24 \text{ e\AA}^{-3}$

## Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) * \sum \sum_{ij} a_i * a_j * \mathbf{a}_i \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	U <sub>äq</sub>
C1	0.3359(3)	0.6369(2)	0.3037(2)	0.0262(9)
N2	0.1625(2)	0.5287(2)	0.2532(1)	0.0277(8)
C3	0.1418(3)	0.3858(3)	0.2480(2)	0.0269(9)
C4	-0.0082(3)	0.2426(3)	0.2025(2)	0.0313(10)
C5	0.0063(3)	0.1146(3)	0.2097(2)	0.036(1)
C6	0.1680(3)	0.1289(3)	0.2611(2)	0.037(1)
C7	0.3167(3)	0.2698(3)	0.3039(2)	0.032(1)
C8	0.3069(3)	0.4026(3)	0.2974(2)	0.0273(9)
C9	0.4296(3)	0.5642(3)	0.3311(2)	0.0273(9)
C10	0.3848(3)	0.8009(3)	0.3205(2)	0.0283(9)
C11	0.4766(3)	0.8802(3)	0.2623(2)	0.032(1)
O12	0.5478(2)	0.8340(2)	0.2205(1)	0.0421(9)
O13	0.4712(2)	1.0092(2)	0.2594(2)	0.048(1)
C14	0.5554(4)	1.0935(4)	0.2026(3)	0.055(2)
C15	0.4338(7)	1.0322(6)	0.0998(4)	0.088(3)
C16	0.3411(3)	0.8777(3)	0.3796(2)	0.0306(10)
C17	0.2558(3)	0.8312(3)	0.4461(2)	0.0314(10)
C18	0.1900(3)	0.9211(3)	0.4805(2)	0.036(1)
C19	0.1101(3)	0.8874(3)	0.5452(2)	0.042(1)
C20	0.0956(4)	0.7653(4)	0.5780(2)	0.048(1)
C21	0.1630(4)	0.6763(4)	0.5465(2)	0.048(1)
C22	0.2414(4)	0.7076(3)	0.4807(2)	0.039(1)
C23	0.6223(3)	0.6378(3)	0.3854(2)	0.0307(10)
C24	0.7135(3)	0.5877(3)	0.3286(2)	0.032(1)
N25	0.7055(3)	0.6412(2)	0.2449(1)	0.0317(9)
C26	0.7755(3)	0.6097(3)	0.1840(2)	0.0313(10)
O27	0.8501(2)	0.5340(2)	0.1944(1)	0.0394(8)
O28	0.7531(2)	0.6709(2)	0.1122(1)	0.0377(8)
C29	0.8053(3)	0.6413(3)	0.0311(2)	0.041(1)
C30	0.7412(5)	0.7224(5)	-0.0334(2)	0.057(2)
C31	1.0017(4)	0.7166(4)	0.0675(2)	0.050(1)
C32	0.7158(4)	0.4719(4)	-0.0220(2)	0.053(2)

### anisotrope Ablenkungsparameter

Atom	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	0.024(1)	0.030(1)	0.027(1)	0.0161(9)	0.0101(8)	0.0080(8)
N2	0.0234(9)	0.0316(9)	0.0327(10)	0.0173(8)	0.0111(8)	0.0100(8)
C3	0.027(1)	0.033(1)	0.027(1)	0.0178(9)	0.0146(9)	0.0106(9)
C4	0.027(1)	0.034(1)	0.033(1)	0.0138(10)	0.0145(10)	0.0081(9)
C5	0.036(1)	0.030(1)	0.040(1)	0.015(1)	0.019(1)	0.009(1)
C6	0.047(1)	0.034(1)	0.043(1)	0.026(1)	0.021(1)	0.017(1)
C7	0.034(1)	0.038(1)	0.035(1)	0.025(1)	0.0143(10)	0.0133(10)
C8	0.029(1)	0.034(1)	0.026(1)	0.0207(9)	0.0115(9)	0.0088(9)
C9	0.026(1)	0.033(1)	0.026(1)	0.0174(9)	0.0093(9)	0.0062(9)
C10	0.023(1)	0.031(1)	0.033(1)	0.0162(9)	0.0088(9)	0.0093(9)
C11	0.026(1)	0.034(1)	0.039(1)	0.0181(10)	0.0116(10)	0.0105(10)
O12	0.050(1)	0.049(1)	0.052(1)	0.0358(9)	0.0309(9)	0.0235(9)
O13	0.055(1)	0.0416(10)	0.079(1)	0.0337(9)	0.046(1)	0.0343(10)
C14	0.063(2)	0.054(2)	0.083(2)	0.038(2)	0.053(2)	0.042(2)
C15	0.102(3)	0.100(3)	0.096(3)	0.055(3)	0.056(3)	0.069(3)
C16	0.027(1)	0.031(1)	0.034(1)	0.0164(9)	0.0092(9)	0.0083(9)
C17	0.030(1)	0.034(1)	0.027(1)	0.0182(10)	0.0065(9)	0.0041(9)
C18	0.037(1)	0.035(1)	0.034(1)	0.021(1)	0.012(1)	0.004(1)
C19	0.043(1)	0.052(2)	0.035(1)	0.028(1)	0.016(1)	0.007(1)
C20	0.058(2)	0.065(2)	0.032(1)	0.035(2)	0.023(1)	0.017(1)
C21	0.067(2)	0.058(2)	0.035(1)	0.039(2)	0.024(1)	0.024(1)
C22	0.051(2)	0.046(1)	0.032(1)	0.032(1)	0.016(1)	0.015(1)
C23	0.025(1)	0.036(1)	0.026(1)	0.0158(10)	0.0041(9)	0.0057(9)
C24	0.025(1)	0.039(1)	0.034(1)	0.020(1)	0.0085(9)	0.0106(10)
N25	0.032(1)	0.043(1)	0.0306(10)	0.0283(9)	0.0107(8)	0.0108(8)
C26	0.023(1)	0.039(1)	0.031(1)	0.0185(10)	0.0064(9)	0.0037(9)
O27	0.0322(9)	0.052(1)	0.0448(10)	0.0311(8)	0.0147(8)	0.0127(8)
O28	0.0404(9)	0.058(1)	0.0290(8)	0.0360(9)	0.0152(7)	0.0124(8)
C29	0.038(1)	0.061(2)	0.029(1)	0.031(1)	0.015(1)	0.007(1)
C30	0.066(2)	0.093(3)	0.037(2)	0.054(2)	0.027(2)	0.026(2)
C31	0.038(2)	0.069(2)	0.044(2)	0.028(1)	0.019(1)	0.014(1)
C32	0.045(2)	0.068(2)	0.042(2)	0.029(2)	0.016(1)	-0.001(1)

## Endkoordinaten und isotrope Auslenkungsparameter der Wasserstoffatome(Å<sup>2</sup>)

Atom	X	Y	Z	U <sub>iso</sub>
H2	0.075(4)	0.547(3)	0.238(2)	0.043(7)
H4	-0.121(4)	0.234(3)	0.169(2)	0.046(8)
H5	-0.094(4)	0.015(3)	0.183(2)	0.041(7)
H6	0.170(3)	0.037(3)	0.266(2)	0.036(7)
H7	0.426(4)	0.278(3)	0.336(2)	0.041(7)
H14A	0.662(4)	1.082(4)	0.208(2)	0.072(7)
H14B	0.578(4)	1.204(4)	0.224(2)	0.072(7)
H15A	0.324(7)	1.047(6)	0.101(4)	0.15(1)
H15B	0.431(7)	0.924(7)	0.078(4)	0.15(1)
H15C	0.502(7)	1.108(6)	0.066(4)	0.15(1)
H16	0.375(3)	0.988(3)	0.376(2)	0.035(6)
H18	0.209(3)	1.011(3)	0.458(2)	0.045(7)
H19	0.067(4)	0.959(3)	0.571(2)	0.055(8)
H20	0.036(4)	0.740(3)	0.623(2)	0.058(9)
H21	0.147(4)	0.586(4)	0.570(2)	0.067(10)
H22	0.290(3)	0.644(3)	0.459(2)	0.042(7)
H23A	0.644(3)	0.606(3)	0.445(2)	0.032(4)
H23B	0.679(3)	0.755(3)	0.404(2)	0.032(4)
H24A	0.837(3)	0.629(3)	0.370(2)	0.035(5)
H24B	0.656(3)	0.472(3)	0.307(2)	0.035(5)
H25	0.656(4)	0.692(3)	0.234(2)	0.046(8)
H30A	0.795(4)	0.834(4)	-0.001(2)	0.066(6)
H30B	0.611(5)	0.676(4)	-0.053(2)	0.066(6)
H30C	0.768(4)	0.716(4)	-0.090(3)	0.066(6)
H31A	1.038(4)	0.658(4)	0.109(2)	0.064(5)
H31B	1.055(4)	0.826(4)	0.101(2)	0.064(5)
H31C	1.036(4)	0.713(3)	0.009(2)	0.064(5)
H32A	0.593(4)	0.427(3)	-0.037(2)	0.052(5)
H32B	0.755(4)	0.418(3)	0.019(2)	0.052(5)
H32C	0.742(4)	0.463(3)	-0.082(2)	0.052(5)



# Danksagung

Aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.



# Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

