

**Ein-Topf-Synthese von Tetrahydro- β -carbolinen
auf Basis der modifizierten
Dreikomponenten-Enaminonsynthese**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Kai Ries

aus Düsseldorf

Düsseldorf, November 2023

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Lehrstuhl für
Organische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichterstatter:

1. Prof. Dr. Thomas J. J. Müller
2. Prof. Dr. Constantin Czekelius

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2023

Ich versichere eidesstattlich, dass die Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die Dissertation wurde in der vorliegenden oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht und ich habe bisher keinen erfolglosen Promotionsversuch unternommen.

Düsseldorf den 14.11.2023

Kai Ries

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2017 bis August 2021 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, Lehrstuhl für Organische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. T. J. J. Müller angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert oder in Form von Postern auf Fachtagungen präsentiert.

Publikation

K. Ries, F. A. Aouane, T. J. J. Müller, *Consecutive Four-Component Coupling-Addition Aza-Anellation Pictet-Spengler Synthesis of Tetrahydro- β -Carbolines: An Optimized Michael Addition and Computational Study on the Aza-Anellation Step*, *Organics* **2023**, 4, 313-332. 10.3390/org4030025.

Posterpräsentation auf Fachtagung

Synthesis of substituted tetrahydro- β -carbolines based on enaminone one-pot synthesis, K. Ries, T. J. J. Müller, 7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry **2018**, Düsseldorf, Deutschland.

Betreute Bachelorarbeit

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurde eine Bachelorarbeit, basierend auf den präsentierten Promotionsforschung, konzipiert und von mir betreut. Hierbei wurden den Studierenden die Grundlagen der Laborsynthese und die Strukturanalyse synthetisierter Verbindungen nähergebracht. Ergebnisse der Bachelorarbeit wurden zum Teil in dieser Arbeit übernommen, weshalb diese im Folgenden aufgeführt wird.

F. Aouane, Bachelorarbeit, *Improved Coupling-Amination-Aza-Annulation-Pictet-Spengler Synthesis of Highly Substituted Tetrahydro- β -carbolines*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf **2020**.

Eigenbeteiligung

Teile der Ergebnisse aus Kapitel 3.6 wurden bereits in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht (K. Ries, F. A. Aouane, T. J. J. Müller, *Consecutive Four-Component Coupling-Addition Aza-Anellation Pictet-Spengler Synthesis of Tetrahydro- β -Carbolines: An Optimized Michael Addition and Computational Study on the Aza-Anellation Step*, *Organics* **2023**, 4, 313-332. 10.3390/org4030025). Das Erstellen des Konzepts für die Veröffentlichung sowie die Laborarbeiten wurden stets durch Prof. T. J. J. Müller begleitet. Hierbei erfolgten die synthetischen Arbeiten, zeitweise unterstützt durch Françoise Aouane und die erste Niederschrift des Manuskripts durch mich, während die quantenmechanischen Rechnungen von Prof. T. J. J. Müller angefertigt wurden. Die folgenden Tabellen und Abbildungen sind inhaltlich bereits in englischer Sprache veröffentlicht und wurden für die Verwendung in dieser Arbeit teilweise erheblich verändert und in die deutsche Sprache übersetzt:

Abbildung: 33, 81, 82, 83, 84, 92, 93

Tabellen: 2

Danksagung

Mein größter Dank gilt Prof. Thomas J. J. Müller, der seit Beginn der Masterarbeit meine wissenschaftliche Laufbahn begleitet und gefördert hat. Während unserer gemeinsamen Arbeit konnte ich sowohl von seiner Expertise als auch von seiner unaufgeregten Art Sachverhalte darzulegen profitieren. Bezüglich meiner Forschung stand er mir stets mit Rat und Tat zur Seite und konnte mir auch in schwierigen Zeiten der Promotion den richtigen Weg zum Ziel weisen. Ich bedanke mich im Besonderen für das Vertrauen, das er, nicht nur während meiner Promotionsarbeit, sondern auch in unserem gemeinsamen Projekt mit der Industrie, in mich gesetzt hat. Sein freundschaftlicher Umgang mit den Angestellten und das Kommunizieren auf Augenhöhe empfand ich immer als sehr sympathisch und sorgte für eine angenehme Arbeitsatmosphäre. Darüber hinaus durfte ich Thomas als hervorragenden Posaunisten kennen lernen, mit dem ich gerne zu Weihnachten musizierte und dies auch in Zukunft mit Freude wiederholen würde.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Prof. Constantin Czekelius, der das Zweitgutachten für diese Arbeit übernommen hat.

Ein großer Dank geht an Prof. Christian Ganter, der es verstanden hat, in einer Phase meines Lebens, die von Unsicherheit und Perspektivlosigkeit geprägt war, mich wieder auf den korrekten Hochschul-Kurs einzunorden. Nicht zuletzt durch unsere Zusammenarbeit im Rahmen meiner Bachelorarbeit wurde meine wissenschaftliche Neugier auf die Chemie erst geweckt und führte mich letztendlich zur Promotion. Darüber hinaus bedanke ich mich für seine Freundschaft und die vielen konstruktiven Gespräche, die ich mit ihm über die Jahre unserer Bekanntschaft führen durfte.

Mein weiterer Dank gilt PD Klaus Schaper, dem Herz der NMR-Abteilung im Fachbereich Chemie. Durch seinen Enthusiasmus und immerwährendes Engagement ermöglicht er den Forschenden Zugriff auf die wohl schlagkräftigste Methode zur Strukturaufklärung ihrer Moleküle, wovon auch meine Forschung enorm profitierte. Darüber hinaus konnte ich mit ihm stets über die Interpretation von NMR-Experimenten diskutieren und dabei auf sein umfangreiches Wissen auf diesem Gebiet zurückgreifen, wofür ich ihm sehr dankbar bin. Abgesehen von seiner fachlichen Kompetenz wusste ich immer seine Geselligkeit und sein exemplarisches Engagement für eine gemeinschaftliche Zusammenkunft im Arbeitskreis zu schätzen. Dies förderte stets die Arbeitsmoral und den Zusammenhalt aller Mitarbeiter und ließ mich in einem angenehmen Umfeld meiner Arbeit nachgehen.

Mein weiterer Dank gilt Dr. Stefan Beutner und seinem enormen Einsatz für die Lehre sowie Laborausbildung der Studierenden im Fach Chemie, das mir während meines gesamten

Studiums zugutekam. Von seinem ruhigen und freundschaftlichen Umgang mit den Studierenden konnte ich während unserer Zusammenarbeit sehr viel lernen, wovon meine eigene Lehrtätigkeit profitieren konnte. Die vielen fachlichen Gespräche, meist mechanistischer Natur, waren mir immer eine große Freude und hielten mich immer auf dem aktuellen Wissensstand, was ich sehr zu schätzen weiß. Zusätzlich möchte ich seine witzige Art und die unzähligen Gespräche nicht missen, die wir über die Jahre geführt haben und mich fast immer mit einem Lachen entließen.

Dr. Bernhard Mayer sei für seinen unermüdlichen Einsatz gedankt die Betriebsfähigkeit wichtiger Analysemethoden im Arbeitskreis zu gewährleisten, die für die Forschung unerlässlich sind. Darüber hinaus stand er mir stets für fachliche Gespräche zur Verfügung und konnte durch sein breitgefächertes Wissen meinen Horizont in der Chemie deutlich erweitern.

Dr. Peter Tommes und Ralf Bürgel danke ich nicht nur für die Durchführung der massenspektrometrischen Experimente, sondern auch im großen Maße für ihre ständige Bereitschaft für Fragestellungen zur Analytik passende Lösungsvorschläge anzubieten. Abgesehen von den vielen erfolgreichen Analysen möchte ich mich darüber hinaus für die angenehme Atmosphäre bedanken, die unsere Zusammenarbeit geprägt hat.

Mein besonderer Dank geht an Heidi Webers, die mit ihrem logistischen Know-How es stets verstanden hat die Ausbildungslabore und den Arbeitskreis mit ausreichend Labormaterial sowie Chemikalien zu versorgen und damit in Betrieb zu halten. Abgesehen davon konnte ich mich bei technischen Problemen im eigenen Labor immer auf Heidis tatkräftige Hilfe verlassen, die meist zügig für eine Lösung sorgte. Ich bedanke mich für ihre Geduld mir gegenüber und hoffe, dass ich das Spritzenkontingent nicht zu sehr strapaziert habe.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei den restlichen technischen Mitarbeiter*innen des Arbeitskreises für deren hervorragende Unterstützung meiner Forschung. Diesbezüglich danke ich Dagmar Koschel für die, nicht immer ganz einfache, Anfertigung der IR-Spektren meiner Verbindungen. Dagmar Riedel und Michael Webers danke ich für deren unermüdlichen Einsatz unsere Vakuumpumpen im Labor in Gang zu halten, die für meine Experimente unerlässlich sind. Ute Köhler danke ich für ihre Unterstützung, während der Studierenden Praktika. Maria Beuer und Mohanad Aian danke ich für die Anfertigung der NMR-Spektren meiner Verbindungen. Bei allen Mitarbeiter*innen des technischen Personals bedanke ich mich für deren Einsatzfreudigkeit sowie unkomplizierte Art die Arbeit anzugehen, weshalb ich unsere Zusammenarbeit sehr zu schätzen wusste.

Violetta Krisilia aus dem Institut für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie und Christian Wulkesch aus der Arbeitsgruppe für asymmetrische Chemie und Katalyse danke ich

ebenfalls für ihre Unterstützung meiner Promotionsarbeit. Erstere für das biologische Screening und Zweiteren für die Drehwinkelmessungen meiner Moleküle.

Gleichwohl möchte ich mich bei M. Sc. Françoise A. Aouane für ihr Mitwirken in meiner Forschungsarbeit im Rahmen Ihrer Bachelorarbeit bedanken.

Ich danke auch Anja Beineke, die nicht nur unserem Chef den Rücken freihält, sondern auch uns Studierenden bei bürokratischen Anliegen mit Rat und Tat zur Seite steht. Darüber hinaus bin ich ihr für das Organisieren der diversen Veranstaltungen im Arbeitskreis sehr dankbar, die ich immer mit Freude besucht habe.

Ein großer Dank gilt meinen Studienkolleg*innen Alae-Eddine Moubait, Angelo Altavilla, Anita Vißers, Burak Kürsat Börüşah, Gereon Hendrik Schmitz, Hilla Shaheer, Jonas Niedballa, Julia Wiefermann, Julius Krenzer, Larissa Brandner, Larissa Hinz, Lars May, Lena Leusch, Lysander Presser, Marvin Stephan, Monika Flörke, Regina Kohlbecher, Samaneh Garmroudiasabet, Simone Hauer, Sohrab Samani, Sven Daniel, Thomas Merke, Torben Schumann, Wladislaw Pisetsky sowie Yannic Hartmann, die mich während der Promotion begleitet und meinen Arbeitsalltag mit Leben erfüllt haben. Deren Begeisterung für das Fach Chemie durfte ich in unzähligen Gesprächen erfahren und spornte mich immer wieder an meine Forschung voranzutreiben. Die mehr oder weniger spontanen Zusammenkünfte in unserer Freizeit machten für mich den besonderen Charme dieses Arbeitskreises aus und sorgten für eine mehr als angenehme Arbeitsatmosphäre. Abgesehen davon bin ich für die enorme Hilfsbereitschaft dankbar, die mir von jedem Kollegen stets entgegengebracht wurde. Ein besonderer Dank geht an Philippe Mayer, Lukas Biesen und Marco Kruppa, die mittlerweile schon zu meiner Familie geworden sind. Die Freude und der Spaß, die ich mit Ihnen bis heute teilen darf, sind einzigartig in meinem Leben und werden mir bestimmt auch in Zukunft das Leben verschönern.

Zusätzlich möchte ich mich bei all meinen Freunden außerhalb der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bedanken, die ich hier nicht alle namentlich erwähnen kann. Die gemeinsame Zeit, die ich mit ihnen bis jetzt verbringen durfte, ist unvergesslich. Ohne sie könnte ich mir ein Leben nicht vorstellen.

Mein Dank gilt natürlich auch meinen Eltern Gabi und Gerd, die all meine Launen geduldig ertragen und mich dennoch mein gesamtes Leben in jeder Situation unterstützt haben. Meiner Ansicht nach ist deren Anteil an dieser Promotion mindestens genau so groß wie der meine. Darüber hinaus danke ich meinem Bruder Torsten und dessen Frau Meike sowie meinen Nichten Annika und Lisa für den Rückhalt, den ich immer bei ihnen finden kann.

Mein vorletzter Dank geht an meine Bandkollegen und liebsten Freunde Julia Engstfeld, Moritz Penning, Robert Weiss, Benjamin Pehle und Max Conradi. Das Musizieren bei Hanf im Glück

hat stets einen gewichtigen Stellenwert in meinem Leben eingenommen und ich werde ewig dankbar sein, dass ich Teil dieser grandiosen Kapelle sein darf.

Zum Schluss möchte ich meiner Freundin Anna Reiffers danken. Der gemeinsame Weg zur Promotion war eine der spektakulärsten Abschnitte in meinem Leben, an dem sie maßgeblich Anteil hatte. Ihre offene Art und ständige Bereitschaft für Unfug schaffte es stets mir ein Lächeln ins Gesicht zu zaubern, selbst wenn der Arbeitsalltag alles andere als rosig aussah. Mit ihrer Unterstützung war der Spaß während des Studiums stets garantiert und ließ mich einige Hürden mit Leichtigkeit nehmen. Kussi

*Für meine Eltern,
Gabi & Gerd*

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung und Abstract	1
1.1 Zusammenfassung	1
1.2 Abstract	5
2 Einleitung und Aufgabenstellung	9
2.1 Einleitung.....	9
2.2 Aufgabenstellung	15
3 Allgemeiner Teil	17
3.1 Literaturübersicht zur <i>Sonogashira</i> -Kupplung	17
3.2 Literaturübersicht zur <i>Aza-Michael</i> -Addition	21
3.3 Literaturübersicht zur <i>Pictet-Spengler</i> -Reaktion und <i>Aza-Anellierung-Pictet-Spengler</i> -Cyclisierungssequenz.....	24
3.4 Literaturübersicht zu Synthesen der Tetrahydro- β -carboline	33
3.5 Synthesen der Tetrahydro- β -carboline 6	39
3.5.1 Eduktsynthese für die <i>Pictet-Spengler</i> -Cyclisierung der β -Enaminone 5	42
3.5.2 Optimierungsstudie zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline 6	44
3.5.3 Strukturanalyse der Tetrahydro- β -carboline 6a·HCl und 6c·HOTf	51
3.5.4 Multikomponentenreaktionen zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline 6	56
3.5.5 Strukturanalyse der Tetrahydro- β -carboline 6·HCl	61
3.6 Synthesen der anellierten Tetrahydro- β -carboline 7	68
3.6.1 Eduktsynthese für die <i>Aza-Michael</i> -Addition der Alkinone 3 mit Tryptamin (4a)....	70
3.6.2 Optimierungsstudie zur katalysierten <i>Aza-Michael</i> -Addition.....	74
3.6.3 Multikomponentenreaktion zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline 7	77
3.6.4 Strukturanalyse der anellierten Tetrahydro- β -carboline 7	81
3.6.5 Quantenmechanische Rechnung zur <i>Aza-Anellierung-Pictet-Spengler</i> -Reaktion	88
4 Schlussfolgerung und Ausblick	96
5 Experimenteller Teil	103

5.1 Angaben zur Analytik	103
5.2 Synthesen.....	105
5.2.1 Eduktsynthesen.....	105
5.2.1.1 3-Iod-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (8b)	105
5.2.1.2 1-Tosyl-3-((trimethylsilyl)ethinyl)-1 <i>H</i> -indol (2e).....	107
5.2.1.3 3-Ethinyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2f)	109
5.2.1.4 Multikomponentenreaktion zur Synthese von 3-Ethinyl-1-tosyl-1 <i>H</i> - indol (2f)	111
5.2.1.5 (<i>S</i>)-3-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methoxy-1-oxopropan-2-ammoniumchlorid (4c).....	113
5.2.1.6 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Alkinone 3 (AV I)	114
5.2.1.7 1-(2-Thiophenyl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-on (3a)	115
5.2.1.8 1-Phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-on (3b)	116
5.2.1.9 1-(4-Nitrophenyl)-3-(trimethylsilyl)phenylprop-2-in-1-on (3c)	117
5.2.1.10 1-(4-Nitrophenyl)-3-phenylprop-2-in-1-on (3d).....	118
5.2.1.11 1-(Thiophen-2-yl)-3-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)prop-2-in-1-on (3f)	119
5.2.1.12 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Enaminone 5 (AV II)	120
5.2.1.13 (<i>Z,E</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(2-thiophenyl)-prop-2-en-1- on (5a)	121
5.2.1.14 (<i>Z,E</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-phenylprop-2-en-1-on (5b)	123
5.2.1.15 (<i>Z,E</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1- on (5c)	124
5.2.1.16 (<i>Z</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-nitrophenyl)-3-phenylprop-2- en-1-on (5d).....	125
5.2.1.17 (<i>Z</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylprop- 2-en-1-on (5e).....	126
5.2.1.18 Allgemeine Vorschrift zur Dreikomponentensynthese der Enaminone 5 (AV III)	127
5.2.1.19 (<i>Z</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-3-cyclopropyl-1-(thiophen-2-yl)- prop-2-en-1-on (5f).....	128
5.2.1.20 (<i>Z</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-nitrophenyl)hept-2-en- 1-on (5g).....	129
5.2.2 Synthesen der THBC 6	130
5.2.2.1 Einzelschrittreaktionen	130
5.2.2.1.1 <i>rac</i> -1-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido- [3,4- <i>b</i>]indol-2-ium-trifluormethansulfonat (6c·HOTf).....	130
5.2.2.1.2 1-(2-Oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido- [3,4- <i>b</i>]indol-2-iumchlorid (6a·HCl).....	131

5.2.2.2 Multikomponentenreaktion	133
5.2.2.2.1 <i>rac</i> -1-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido- [3,4- <i>b</i>]indol-2-ium-trifluormethansulfonat (6c·HOTf).....	133
5.2.2.2.2 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der THBC 6·HCl (AV IV)	135
5.2.2.2.3 <i>rac</i> -1-(2-Oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido- [3,4- <i>b</i>]indol-2-iumchlorid (6a·HCl)	137
5.2.2.2.4 <i>rac</i> -1-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2- iumchlorid (6b·HCl)	138
5.2.2.2.5 <i>rac</i> -1-(2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido- [3,4- <i>b</i>]indol-2-iumchlorid (6c·HCl)	139
5.2.2.2.6 <i>rac</i> -1-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido- [3,4- <i>b</i>]indol-2-iumchlorid (6d·HCl).....	140
5.2.2.2.7 <i>rac</i> -1-(2-(6-Chlorpyridin-3-yl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido- [3,4- <i>b</i>]indol-2-iumchlorid (6e·HCl)	141
5.2.2.2.8 <i>rac</i> -1-(2-(4-Bromphenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido- [3,4- <i>b</i>]indol-2-iumchlorid (6f·HCl).....	142
5.2.2.2.9 <i>rac</i> -1-(2-Oxo-2-(<i>p</i> -tolyl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol- 2-iumchlorid (6g·HCl)	143
5.2.2.2.10 <i>rac</i> -1-(2-oxo-2-(<i>o</i> -tolyl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol- 2-iumchlorid (6h·HCl)	144
5.2.3 Ytterbium(III)triflat-katalysierte <i>Aza-Michael</i> -Addition.....	145
5.2.3.1 (<i>Z</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(thiophen-2-yl)-3-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol- 3-yl)prop-2-en-1-on (5h).....	145
5.2.4 Allgemeine Synthesevorschrift zur Synthese der anellierten THBC 7 (AV V).....	147
5.2.4.1 <i>rac</i> -12 <i>b</i> -Butyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-2,3,6,7,12,12 <i>b</i> -hexahydroindolo- [2,3- <i>a</i>]chinolizin(1 <i>H</i>)-4-on (7a).....	149
5.2.4.2 <i>rac</i> -1-Benzoyl-12 <i>b</i> -butyl-2,3,6,7,12,12 <i>b</i> -hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin- 4(1 <i>H</i>)-on (7b)	151
5.2.4.3 <i>rac</i> -12 <i>b</i> -Butyl-1-(4-nitrobenzoyl)-2,3,6,7,12,12 <i>b</i> -hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]- chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7c)	152
5.2.4.4 <i>rac</i> -12 <i>b</i> -Butyl-1-(4-methoxybenzoyl)-2,3,6,7,12,12 <i>b</i> -hexahydroindolo- [2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7d)	154
5.2.4.5 <i>rac</i> -12 <i>b</i> -Butyl-1-(6-chlornicotinoyl)-2,3,6,7,12,12 <i>b</i> -hexahydroindolo- [2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7e).....	156
5.2.4.6 <i>rac</i> -1-(4-Brombenzoyl)-12 <i>b</i> -butyl-2,3,6,7,12,12 <i>b</i> -hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]- chinolizin-4(1 <i>H</i>)on (7f).....	157

5.2.4.7 <i>rac</i> -12b-Butyl-1-(4-methylbenzoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7g)	159
5.2.4.8 <i>rac</i> -12b-Butyl-1-(2-fluorbenzoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7h).....	161
5.2.4.9 <i>rac</i> -12b-Phenyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7i).....	163
5.2.4.10 <i>rac</i> -1-(4-Methoxybenzoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7j)	164
5.2.4.11 <i>rac</i> -1-(6-Chlornicotinoyl)-12b-phenyl-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7k).....	166
5.2.4.12 <i>rac</i> -1-(6-Chlornicotinoyl)-12b-cyclopropyl-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7l)	168
5.2.4.13 1-(Thiophen-2-carbonyl)-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7m)	169
5.2.4.14 1-(6-Chlornicotinoyl)-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7n)	171
5.2.4.15 1-(2-Fluorbenzoyl)-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7o)	173
5.2.4.16 1-(4-Brombenzoyl)-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7p)	175
5.2.4.17 1-Benzoyl-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7q)	177
5.2.4.18 1-(4-Methoxybenzoyl)-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7r)	179
5.2.4.19 1-(4-Methylbenzoyl)-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7s)	181
5.2.4.20 Methyl-(1 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>bS</i>)-12b-butyl-1-(6-chlornicotinoyl)-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-6-carboxylat (7t)	183
5.2.4.21 Methyl-(1 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,12 <i>bS</i>)-1-(4-brombenzoyl)-12b-butyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-6-carboxylat (7u)	185
6 Molekülverzeichnis	187
7 NMR-Analytik	191
7.1 3-Iodo-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (8b)	192
7.2 1-Tosyl-3-((trimethylsilyl)ethinyl)-1 <i>H</i> -indol (2e).....	193
7.3 3-Ethinyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2f)	194

7.4 3-Ethynyl-1-tosyl-1 <i>H</i> -indol (2f) via Multikomponentenreaktion.....	195
7.5 (<i>S</i>)-3-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)-1-methoxy-1-oxopropan-2-ammoniumchlorid (4c).....	196
7.6 1-(2-Thiophenyl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-on (3a).....	197
7.7 1-Phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-in-1-on (3b).....	198
7.8 1-(4-Nitrophenyl)-3-(trimethylsilyl)phenylprop-2-in-1-on (3c).....	199
7.9 1-(4-Nitrophenyl)-3-phenylprop-2-in-1-on (3d).....	200
7.10 1-(Thiophen-2-yl)-3-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)prop-2-in-1-on (3f).....	201
7.11 (<i>Z,E</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(2-thiophenyl)-prop-2-en-1-on (5a).....	202
7.12 (<i>Z,E</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-phenylprop-2-en-1-on (5b).....	203
7.13 (<i>Z,E</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-on (5c).....	205
7.14 (<i>Z</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-nitrophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-on (5d).....	207
7.15 (<i>Z</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-on (5e).....	208
7.16 (<i>Z</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-3-cyclopropyl-1-(thiophen-2-yl)-prop-2-en-1-on (5f).....	209
7.17 (<i>Z</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-nitrophenyl)hept-2-en-1-on (5g).....	210
7.18 (<i>Z</i>)-3-((2-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(thiophen-2-yl)-3-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-prop-2-en-1-on (5h).....	211
7.19 <i>rac</i> -1-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]-indol-2-ium-trifluormethansulfonat (6c·HOTf) via Einzelschrittreaktion.....	212
7.20 <i>rac</i> -1-(2-Oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido-[3,4- <i>b</i>]indol-2-iumchlorid (6a·HCl) via Einzelschrittreaktion.....	213
7.21 <i>rac</i> -1-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]-indol-2-ium-trifluormethansulfonat (6c·HOTf) via Multikomponentenreaktion.....	215
7.22 <i>rac</i> -1-(2-Oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]-indol-2-iumchlorid (6a·HCl).....	216
7.23 <i>rac</i> -1-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]indol-2-iumchlorid (6b·HCl).....	217
7.24 <i>rac</i> -1-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]-indol-2-iumchlorid (6c·HCl).....	218
7.25 <i>rac</i> -1-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]-indol-2-iumchlorid (6d·HCl).....	219
7.26 <i>rac</i> -1-(2-(6-Chlorpyridin-3-yl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido-[3,4- <i>b</i>]-indol-2-iumchlorid (6e·HCl).....	220
7.27 <i>rac</i> -1-(2-(4-Bromphenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]-indol-2-iumchlorid (6f·HCl).....	221

7.28 <i>rac</i> -1-(2-Oxo-2-(<i>p</i> -tolyl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]-indol-2-iumchlorid (6g·HCl).....	222
7.29 <i>rac</i> -1-(2-Oxo-2-(<i>o</i> -tolyl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i>]-indol-2-iumchlorid (6h·HCl).....	223
7.30 <i>rac</i> -12b-Butyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo-[2,3- <i>a</i>]-chinolizin-4-on (7a)	224
7.31 <i>rac</i> -1-Benzoyl-12b-butyl-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7b).....	225
7.32 <i>rac</i> -12b-Butyl-1-(4-nitrobenzoyl)-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]-chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7c).....	226
7.33 <i>rac</i> -12b-Butyl-1-(4-methoxybenzoyl)-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]-chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7d)	227
7.34 <i>rac</i> -12b-Butyl-1-(6-chloronicotinoyl)-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]-chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7e).....	228
7.35 <i>rac</i> -1-(4-Bromobenzoyl)-12b-butyl-2,3,6,7, 12, 12b-Hexahydroindolo-[2,3- <i>a</i>]-chinolizin-4(1 <i>H</i>)on (7f).....	229
7.37 <i>rac</i> -12b-Butyl-1-(2-fluorobenzoyl)-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]-chinolizin-4(1 <i>H</i>)on (7h).....	231
7.38 <i>rac</i> -12b-Phenyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo-[2,3- <i>a</i>]-chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7i).....	232
7.39 <i>rac</i> -1-(4-Methoxybenzoyl)-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4-(1 <i>H</i>)-on (7j)	233
7.40 <i>rac</i> -1-(6-Chloronicotinoyl)-12b-phenyl-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo-[2,3- <i>a</i>]-chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7k).....	234
7.41 <i>rac</i> -1-(6-Chloronicotinoyl)-12b-cyclopropyl-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydro-indolo[2,3- <i>a</i>]-chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7l).....	235
7.42 <i>rac</i> -1-(Thiophen-2-carbonyl)-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7m)	236
7.43 <i>rac</i> -1-(6-Chloronicotinoyl)-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7n).....	237
7.44 <i>rac</i> -1-(2-Fluorobenzoyl)-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7o).....	238
7.45 <i>rac</i> -1-(4-Brombenzoyl)-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7p).....	239
7.46 <i>rac</i> -1-Benzoyl-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7, 12, 12b-hexahydroindolo-[2,3- <i>a</i>]-chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7q)	240

7.47 <i>rac</i> -1-(4-Methoxybenzoyl)-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7r).....	241
7.48 <i>rac</i> -1-(4-Methylbenzoyl)-12b-(1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-4(1 <i>H</i>)-on (7s)	243
7.49 Methyl-(6 <i>S</i>)-12b-butyl-1-(6-chlornicotinoyl)-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-6-carboxylat (7t).....	245
7.50 Methyl-(6 <i>S</i>)-1-(4-brombenzoyl)-12b-butyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3- <i>a</i>]chinolizin-6-carboxylat (7u).....	246
8 DFT-Rechnungen	247
8.1 Allgemeine Information und berechnete Energien.....	247
8.2 xyz-Koordinaten der Strukturen und Übergangszustände	248
8.2.1 xyz-Koordinaten der Strukturen 5i + 9a	248
8.2.2 xyz-Koordinaten des Übergangszustands $T_{(5i+9a) \rightarrow v}$	250
8.2.3 xyz-Koordinaten der Struktur V	252
8.2.4 xyz-Koordinaten der Struktur III	254
8.2.5 xyz-Koordinaten des Übergangszustands $T_{III \rightarrow IV}$	256
8.2.6 xyz-Koordinaten der Struktur IV	258
8.2.7 xyz-Koordinaten der Struktur VI	260
8.2.8 xyz-Koordinaten des Übergangszustands $T_{VI \rightarrow VII}$	262
8.2.9 xyz-Koordinaten der Struktur VII	264
8.2.10 xyz-Koordinaten des Übergangszustands $T_{VII \rightarrow VIII}$	266
8.2.11 xyz-Koordinaten der Struktur VIII	268
8.2.12 xyz-Koordinaten der Strukturen 7v + HCl	270
9 Literaturverzeichnis	272

Abkürzungsverzeichnis

[]	katalytische Mengen
AA	Aza-Anellierung
Abb.	Abbildung
Äq. (equivs.)	Äquivalente (equivalents)
Ar	aromatischer Rest
ATCC	american type culture collection
B3LYP	<i>Becke</i> drei Parameter Hybridfunktional, Korrelationsfunktional von <i>Lee, Yang</i> und <i>Parr</i>
BINAP	2,2'-Bis(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1-1'-Bi-2-naphtol
CA	coupling-addition (Kupplung-Addition)
CAAPS	coupling-addition-Aza-anellation- <i>Pictet-Spengler</i> (Kupplung-Addition-Aza-Anellierung- <i>Pictet-Spengler</i>)
CbZ	Benzyloxycarbonylrest
COSY	correlation spectroscopy (Korrelations-Spektroskopie)
C-PCM	conductor-like polarizable continuum model (Leiterähnliches polarisierbares Kontinuum-Modell)
Cy	Cyclohexylrest
DC	Dünnschichtchromatographie
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
E ⁺	Elektrophil
ee	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
EC	enzyme comission
ESI	Elektronenspray Ionisation

Et	Ethylrest
EWG	electron withdrawing group (elektronenziehende Gruppe)
Glc	Glucoserest
H37Rv	<i>mycobacterium tuberculosis</i>
HEK	human-embryonic-kidney cells (Menschliche-Embriionale-Nierenzellen)
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HSQC	hetero nuclear single quantum coherence (Heteronukleare Einzelquantenkohärenz)
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration (Mittlere inhibitorische Konzentration)
Ind	1- <i>H</i> -Indol-3-yl Rest
<i>J</i>	Kopplungskonstante
k. R.	keine Reaktion
Kat.	Katalysator
\bar{M}_w	mittleres Molekulargewicht
M. S.	Molekularsieb
MA	<i>Michael</i> -Addition
MCR	multicomponent reaction (Multikomponentenreaktion)
Me	Methylrest
MHK	minimale Hemm-Konzentration
MIRC	<i>Michael</i> initiated ring closure (<i>Michael</i> initiiertes Ringschluss)
MNDO	modified neglect of diatomic overlap (Modifizierte Vernachlässigung der diatomaren Überlappung)
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowelle
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butylrest
NMR	Nuklearmagnetresonanz

Nu	Nucleophil
OTf	Trifluormethansulfonatrest
PDE	Phosphodiesterase
Ph	Phenylrest
PS	<i>Pictet-Spengler</i>
R	Rest
RT (rt)	Raumtemperatur (298 K) (<i>room temperature</i>)
SG	Strictosidin-Glucosidase
SK	<i>Sonogashira</i> -Kupplung
SPINOL	(<i>R</i>)-2,2',3,3'-Tetrahydro-1,1'-spirobi[inden]-7,7'-diol
STR	Strictosidin-Synthase
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
Temp.	Temperatur
TFA	Trifluoressigsäure
THBC	Tetrahydro- β -carbolin
THF	Tetrahydrofuran
THP-1	menschliche monozytäre Leukämie-Zelllinie
TMS	Trimethylsilylrest
TMSA	Trimethylsilylacetylen
TMSOTf	Trimethylsilyltriflat
Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonsäurerest
TS	transition state (Übergangszustand)
z. B.	zum Beispiel
δ	chemische Verschiebung
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl in cm^{-1}

1 Zusammenfassung und Abstract

1.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der methodischen Entwicklung neuer Synthesen von Tetrahydro- β -carbolinen (THBC), die das Leitmotiv vieler Indol-basierter Alkaloide darstellen und vielseitig therapeutisch einsetzbar sind. Synthesen für nicht-anellierte Tetrahydro- β -carboline **6**, ausgehend von Acceptor-substituierten Alkinonen **3**, sind literaturbekannt doch existierte bislang kein Eintrag zu einer Multikomponentensynthese, ausgehend von leicht zugänglichen Säurechloriden **1** und den entsprechenden Alkinen **2**. Diese Lücke konnte nun mit der in Abb. 1 abgebildeten dreistufigen Reaktion im Ein-Topf-Verfahren zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** geschlossen werden, die mit der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung der Säurechloride **1** mit Trimethylsilylacetylen (**2a**) beginnt.

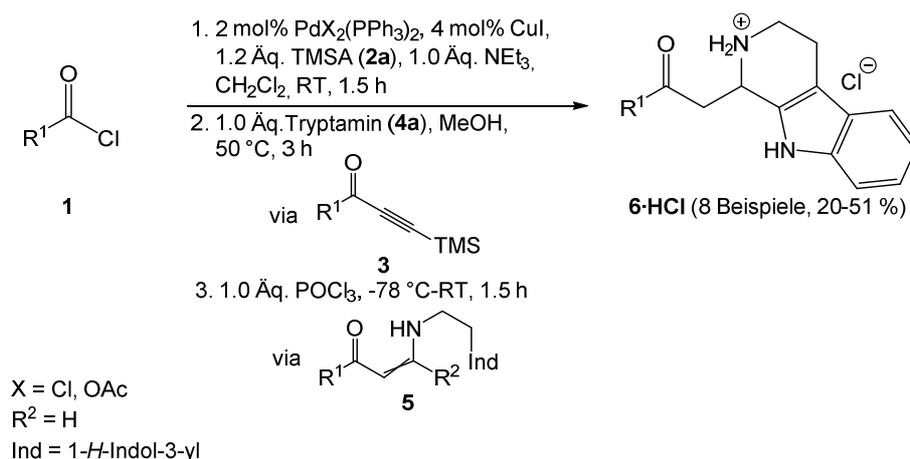


Abb. 1: Dreikomponentenreaktion zur Synthese der THBC **6·HCl** im Ein-Topf-Verfahren.

Die nach der *Sonogashira*-Reaktion erhaltenen Alkinone **3** wurden im nächsten Reaktionsschritt *in situ* mit Tryptamin (**4a**) via *Aza-Michael*-Addition zu den entsprechenden Enaminon-Intermediaten umgesetzt, wobei keines der Zwischenprodukte isoliert werden musste. Die Initiierung der Sequenz abschließenden *Pictet-Spengler*-Cyclisierung erfolgte mit Phosphorylchlorid als elektrophilem Mediator. Mit dieser *Sonogashira*-Kupplung-*Aza-Michael*-Addition-*Pictet-Spengler*-Cyclisierungs-Sequenz (CAPS-Sequenz) konnten acht hydrochlorierte Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** mit Ausbeuten von 20-51 % im Ein-Topf-Verfahren erhalten werden. Die Reaktionssequenz toleriert eine breite Palette an elektronenziehenden sowie -schiebenden, aromatischen Säurechloriden **1**, doch konnte lediglich Trimethylsilylacetylen (**2a**) als Alkin-Komponente erfolgreich in der Sequenz eingesetzt werden, was die Diversität der Reaktionssequenz einschränkt. Eine Optimierungsstudie mit

ausgesuchten β -Enaminonen **5** ($R^2 = n$ -Butyl, Phenyl, Cyclopropyl) konnte zeigen, dass die *Pictet-Spengler*-Reaktion der β -Enaminone **5** offenbar durch die Substituenten R^2 (siehe Abb. 1) behindert wird. Dies kann einerseits bedeuten, dass deren sterischer Anspruch die Reaktion verhindert oder andererseits die Reaktivität der dabei intermediär auftretenden Iminiumionen zu gering ist, als dass der intramolekulare Angriff des Indols und damit die Cyclisierung stattfinden kann.

Im Gegensatz dazu konnten die Synthesen der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** auch mit sterisch anspruchsvolleren Alkinen **2**, erfolgreich durchgeführt werden. Die Vierkomponentenreaktionen wurden ebenfalls im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt und durch die *Sonogashira*-Kupplung der Säurechloride **1** mit den Alkinen **2** initiiert.

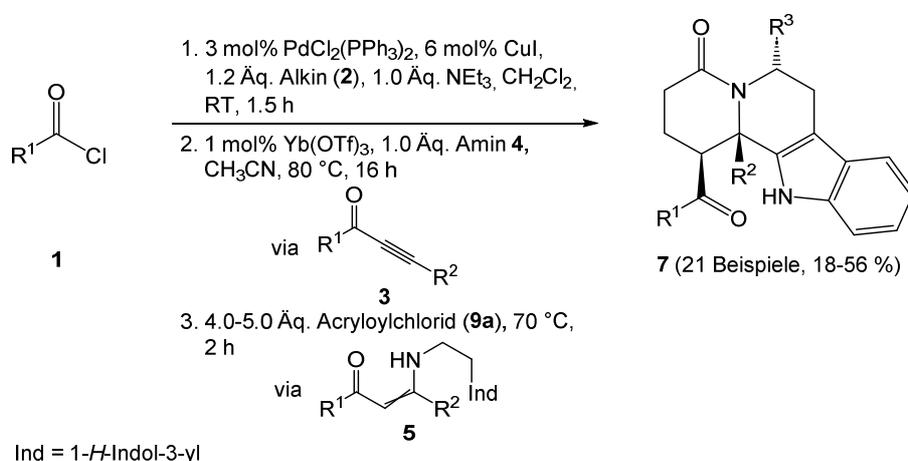


Abb. 2: Vierkomponentenreaktion zur Synthese der anellierten THBC **7**.

An die dabei gebildeten Alkinone **3** erfolgte im Anschluss *in situ* die Ytterbium(III)triflat-katalysierte *Aza-Michael*-Addition der Amine **4**, das in der Bildung der intermediären Enaminone **5** resultierte. Auch hier wurden die Intermediate nicht isoliert. Zur sequenzabschließenden *Aza*-Anellierung-*Pictet-Spengler*-Reaktion wurde Acryloylchlorid (**9a**) hinzugegeben, wobei im ersten Reaktionsschritt reaktive *N*-Acyliminiumionen erzeugt wurden. Diese dienen als reaktive Vorstufen für die nachfolgende *Pictet-Spengler*-Cyclisierung, die durch den intramolekularen, nucleophilen Angriff des angehenden Indols an das *N*-Acyliminiumion ausgelöst wird. Mit diesem Ein-Topf-Verfahren konnten 21 anellierte Tetrahydro- β -carboline **7** in kurzer Zeit mit Ausbeuten von 18-56 % produziert werden. Für die Synthese eignen sich neben elektronenziehenden und -schiebenden auch halogenierte aromatische Säurechloride **1**. Als Aminkomponente kann neben Tryptamin (**4a**) auch Tryptophanmethylester (**4c**) problemlos für die Reaktionssequenz verwendet werden. Dass zusätzlich zu Trimethylsilylacetylen (**2a**) auch Phenylacetylen (**2b**), Hexin (**2c**), Cyclopropanacetylen (**2d**) sowie Indolacetylen **2f** als Alkinen erfolgreich eingesetzt werden können bedingt die Annahme, dass nicht deren sterischer Anspruch die sequenzabschließende Cyclisierung in der CAPS-Sequenz verhindert. Vielmehr ist davon auszugehen, dass das intermediär

gebildete Iminiumion, im Gegensatz zum elektronenärmeren *N*-Acyliminiumion, eine zu geringe Reaktivität zum Initiieren der *Pictet-Spengler*-Reaktion aufweist. Das Reaktionskonzept einer *Sonogashira*-Kupplung-*Michael*-Addition-*Aza*-Anellierung-*Pictet-Spengler* Sequenz (CAAPS-Sequenz) zur Synthese anellierter Tetrahydro- β -carboline **7** ist bereits literaturbekannt, jedoch konnte durch Implementierung einer neu entwickelten Ytterbium(III)triflat-katalysierten *Michael*-Addition, der Verbrauch des eingesetzten Amins **4** zur Synthese der intermediären β -Enaminone **5** auf lediglich ein Äquivalent reduziert werden, wodurch die Ansprüche einer nachhaltigen Reaktion erfüllt werden.^[1] Abgesehen davon konnten mit dieser verbesserten CAAPS-Sequenz der Bibliothek anellierter Tetrahydro- β -carboline **7** weitere Beispiele, wie die Indol-substituierten Produkte **7m-7s** hinzugefügt werden.

Das für die Herstellung der zuletzt genannten Verbindungen benötigte Indolacetylen **2f** wurde hierbei mit einer neuartigen Multikomponentenreaktion synthetisiert, die, ausgehend von Indol (**8a**), in vier Reaktionsschritten einen schnellen Zugang zur gewünschten Indolverbindung **2f** ermöglicht.

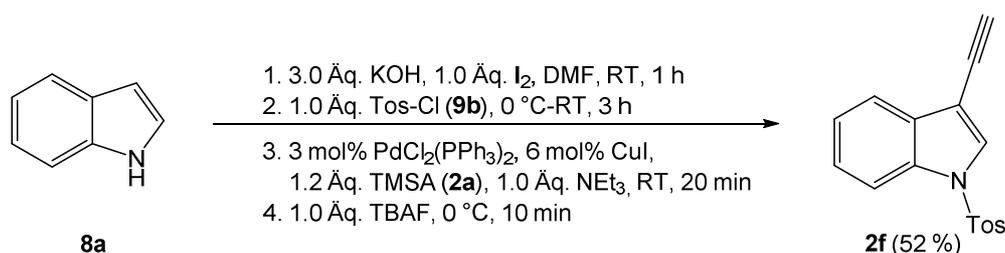


Abb. 3: Vierstufige Reaktion zur Synthese des Indolacetylens **2f** im Ein-Topf-Verfahren.

Die Reaktionssequenz umfasst die Iodierung und Tosylierung des Indols (**8a**), die sich anschließende *Sonogashira*-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen (**2a**) sowie die Entschützung des intermediären Trimethylsilyl-geschützten Indolacetylens mit Tetra-*n*-butylammonium-fluorid. Sie bietet im Vergleich zu den literaturbekannten Reaktionen zur Synthese des Indols **2f** den Vorteil, dass nahezu alle eingesetzten Substrate mit äquimolarer Stöchiometrie eingesetzt werden können. Darüber hinaus muss keines der reaktiven Intermediate isoliert und gereinigt werden, wodurch einerseits der Verbrauch an Lösemittel minimiert und andererseits die Zeit zur Herstellung der gewünschten Verbindung **2f** enorm verkürzt wird. Mit einer Ausbeute von insgesamt 52 %, das einer Ausbeute von 85 % pro Reaktionsschritt entspricht, und einer Reaktionszeit von insgesamt 4.5 h gestaltet sich diese Synthese somit als äußerst effizient.

Alle anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** konnten als diastereomeren-reine Verbindungen erhalten werden. Zum besseren Verständnis dieser Selektivität der Reaktionssequenz wurde der Mechanismus der *Aza*-Anellierung-*Pictet-Spengler*-Reaktion, insbesondere die Bildung des intermediären *N*-Acyliminiumions, mit Hilfe von DFT-Rechnungen näher untersucht. Die

hierfür berechneten Aktivierungsenergien der konkurrierenden Mechanismen von Aza-En-Reaktion und 6π -Elektrocyclisierung der Aza-Anellierung von Enaminon **5i** mit Acryloylchlorid (**9a**) weisen einen deutlichen Unterschied von 30.47 kJ/mol auf, das auf einen Verlauf der Reaktion zu Gunsten der Aza-En-Reaktion hinweist.

Darüber hinaus wurden 12 ausgesuchte anellierte Tetrahydro- β -carboline **7** auf ihre biologische Aktivität hin untersucht. Hierbei konnte keine nennenswerte antimikrobielle Aktivität jedoch eine geringe cytotoxische Aktivität für die Verbindungen **7d**, **7f** sowie **7k** beobachtet werden.

In Summe ist es somit in dieser Arbeit zum einen gelungen, eine Dreikomponentenreaktion zu entwickeln, die ausgehend von diversen Säurechloriden **1** einen schnellen Zugriff auf die Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** im Ein-Topf-Verfahren gewährt. Zum anderen konnte eine neuartige Ytterbium(III)triflat-katalysierte Aza-Michael-Addition zur Synthese der β -Enamine **5** erfolgreich in die CAAPS-Sequenz implementiert werden, wodurch ein stöchiometrischer Einsatz der Amine **4** gewährleistet wird. Die Sequenz toleriert eine große Bandbreite an Säurechloriden **1** sowie Alkinen **2** und kann zur Synthese von dicht funktionalisierten, anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** eingesetzt werden. Zusätzlich dazu konnten die durchgeführten quantenmechanischen Rechnungen einen tieferen Einblick in den Mechanismus der Aza-Anellierung-Pictet-Spengler-Reaktion gewähren und lassen den Schluss zu, dass der operative Mechanismus der Aza-Anellierung dem Verlauf einer Aza-En-Reaktion entspricht. Mit Hilfe von biologischen Tests konnte bis jetzt kein aktives anelliertes Tetrahydro- β -carbolin **7** identifiziert werden, jedoch deutet die geringe cytotoxische Aktivität einiger Derivate das biologische Potential dieser Verbindungsklasse bereits an.

1.2 Abstract

The present work deals with the methodical development of new syntheses of tetrahydro- β -carbolines (THBC), which are structural motif of many indole-based alkaloids and allow for versatile therapeutic applications. Syntheses for non-anellated tetrahydro- β -carbolines **6** starting from acceptor-substituted ynones **3** are known from literature, but interestingly no entry exists for a multicomponent synthesis starting from readily available acid chlorides **1** and the corresponding alkynes **2**. This gap could now be closed with the three-step reaction for the synthesis of tetrahydro- β -carbolines **6·HCl** in a one-pot procedure shown in Fig. 1, which starts with the palladium-catalyzed cross-coupling of the acid chlorides **1** with trimethylsilyl-acetylene (**2a**).

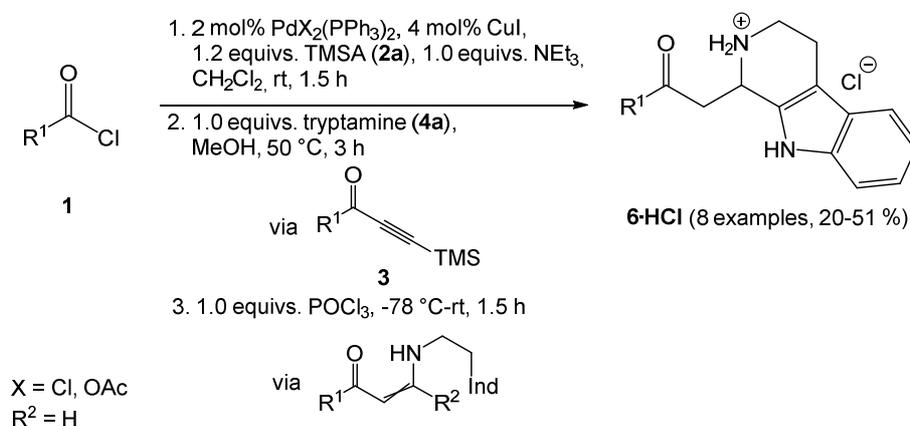


Fig. 1: Three-component reaction for synthesis of THBC **6·HCl** by one-pot method.

The ynones **3** obtained after the *Sonogashira* reaction were reacted *in situ* with tryptamine (**4a**) via *aza-Michael* addition to give the corresponding β -enaminone intermediates in the next reaction step, while none of the intermediates had to be isolated. Initiation of the sequence-terminating *Pictet-Spengler* cyclization was achieved using phosphorus oxychloride as an electrophilic mediator. With this *Sonogashira*-coupling-*Michael*-addition-*Pictet-Spengler* cyclization sequence (CAPS sequence) in a one-pot procedure, eight hydrochlorinated tetrahydro- β -carbolines **6·HCl** were obtained with yields of 20-51%. The reaction sequence tolerates a wide range of electron-withdrawing as well as -donating aromatic acid chlorides **1**, but only trimethylsilylacetylene (**2a**) could be successfully used as an alkyne component in the sequence, which limits the diversity of the reaction sequence. An optimization study with selected β -enaminones **5** (R² = *n*-butyl, phenyl, cyclopropyl) could show that the *Pictet-Spengler* reaction of β -enaminones **5** is apparently hindered by the substituent R² (see Fig. 1). On the one hand, this may allude to the fact that its steric claim prevents the reaction or, on the other hand, that the reactivity of the iminium ion formed in this process is too low for the intramolecular attack of the indole to take place.

In contrast, the syntheses of the anellated tetrahydro- β -carbolines **7** could also be carried out successfully with sterically more demanding alkynes **2**. The four-component reactions were also carried out in a one-pot procedure and initiated by *Sonogashira* coupling of the acid chlorides **1** with the alkynes **2**.

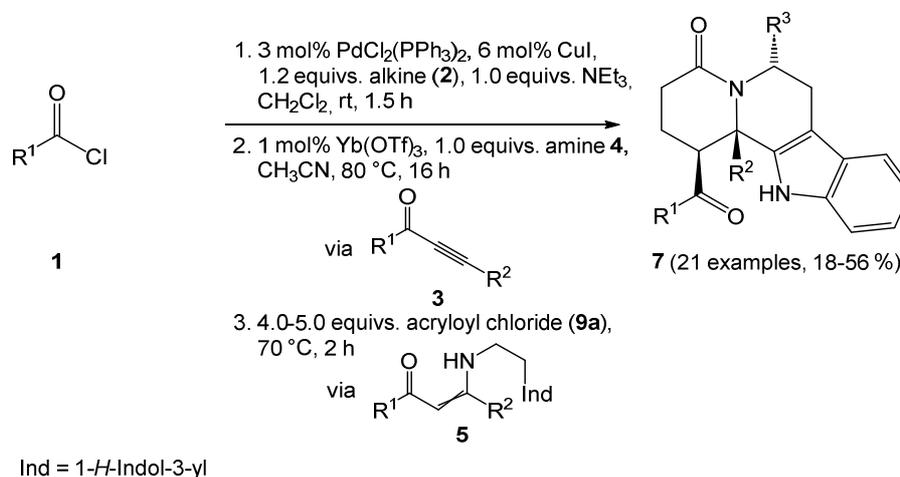


Fig. 2: Four-component reaction for the synthesis of anellated THBC **7**.

Amines **4** were added to the ynones **3** generated in this process via ytterbium(III)triflate catalyzed *aza-Michael* addition, which resulted in the formation of the intermediate β -enaminones **5**. Again, the intermediates were not isolated. For the sequence-terminating *aza-anellation-Pictet-Spengler* reaction, acryloyl chloride (**9a**) was added to generate reactive *N*-acyliminium-ions. They served as reactive precursors for the subsequent *Pictet-Spengler* cyclization, which is triggered by the intramolecular nucleophilic attack of the tethered indole at the *N*-acyliminium ion. Using this one-pot procedure, 21 anellated tetrahydro- β -carbolines **7** were produced in a short time with yields of 18-56%. Apart of electron-withdrawing and -donating, also halogenated aromatic acid chlorides are suitable for the synthesis. In addition to tryptamine (**4a**), tryptophan methyl ester (**4c**) can also be used without difficulty as an amine component for the reaction sequence. The fact that, besides trimethylsilylacetylene (**2a**), phenylacetylene (**2b**), hexyne (**2c**), cyclopropane acetylene (**2d**) as well as indoloacetylene **2f** can also be successfully implemented as alkyne components leads to the assumption that it is not the steric demand of the alkyne substituents R² that prevents the sequence-terminating cyclization in the CAPS sequence. Instead, the intermediately formed iminium ion, in contrast to the electron-poorer *N*-acyliminium ion, might have too low reactivity to initiate the *Pictet-Spengler* reaction. The reaction concept of a *Sonogashira-coupling-Michael-addition-aza-anellation-Pictet-Spengler* sequence (CAAPS sequence) for the synthesis of anellated tetrahydro- β -carbolines **7** is already known, however, by implementing a newly developed ytterbium(III)triflate-catalyzed *Michael* addition, the consumption of the amine **4** used for the synthesis of the intermediate β -enaminones **5** could be reduced to only one equivalent, which

fulfills an important aspect of a sustainable reaction.^[1] Applying this improved CAAPS sequence, further examples could be added to the library of anellated tetrahydro- β -carbolines **7**, such as the indole-substituted products **7m-7s**. The indoloacetylene **2f** required for the preparation of the latter compounds was synthesized using a novel multicomponent reaction that, starting from indole (**8a**), provides rapid access to the desired indole compound **2f** in four reaction steps.

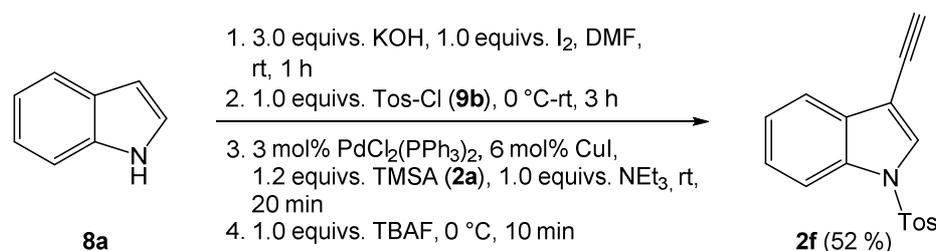


Fig. 3: Four step reaction for the synthesis of indoloacetylene 2f in a one-pot procedure.

The reaction sequence involves iodination and tosylation of the indole (**8a**), subsequent *Sonogashira* coupling with trimethylsilyl acetylene (**2a**), and deprotection of the intermediate trimethylsilyl-protected indole acetylene with Tetra-*n*-butylammonium fluoride. Compared to the literature-known reactions for the synthesis of indole **2f**, it offers the advantage that almost all substrates can be employed with equimolar stoichiometry. Moreover, none of the reactive intermediates are isolated and purified, which on the one hand minimizes the consumption of solvent and on the other hand enormously shortens the time required to prepare the desired compound **2f**. With an overall yield of 52%, which corresponds to a yield of 85% per reaction step, and a total reaction time of 4.5 h, this synthesis turns out to be extremely efficient.

All anellated tetrahydro- β -carbolines **7** could be obtained as diastereomerically pure compounds. For a better understanding of this selectivity of the reaction sequence, the mechanism of the aza-anellation-*Pictet-Spengler* reaction, in particular the formation of the intermediate *N*-acyliminium ion, was further investigated using DFT calculations. The activation energies of the competing mechanisms of aza-ene reaction and 6π -electrocyclization of the aza-anellation of β -enaminone **5i** with acryloyl chloride (**9a**) calculated for this purpose show a significant difference of 30.47 kJ/mol, which indicates that the reaction proceeds in favor of the aza-ene reaction.

In addition, some selected anellated tetrahydro- β -carbolines **7** were investigated for their biological activity and were found to exhibit no significant antimicrobial activity. Low cytotoxic activity was observed for compounds **7d**, **7f** and **7k**.

In summary, this work has on the one hand succeeded in developing a three-component reaction which, starting from various acid chlorides **1**, provides rapid access to the tetrahydro- β -carbolines **6·HCl** in a one-pot procedure. On the other hand, a novel ytterbium(III)

triflate-catalyzed *aza-Michael* addition for the synthesis of β -enaminones **5** was successfully implemented into the CAAPS sequence, ensuring stoichiometric use of amines **4**. The sequence tolerates a wide range of acid chlorides **1** as well as alkynes **2** and can be used for the synthesis of densely functionalized anellated tetrahydro- β -carbolines **7**. In addition to this, the quantum mechanical calculations performed were able to provide a deeper insight into the mechanism of the *aza-anellation-Pictet-Spengler* reaction, suggesting that the operative mechanism of the *aza-anellation* corresponds to the course of an *aza-ene* reaction. Biological assays have not yet identified an active tetrahydro- β -carboline **7**, but the low cytotoxic activity of some examples already shows the biological potential of this class of compounds.

2 Einleitung und Aufgabenstellung

2.1 Einleitung

Die Nachfrage nach neuartigen biologisch aktiven Verbindungen steigt, im Zuge des Wachstums der Weltbevölkerung und deren medizinischer Versorgung rapide an und stellt die Organische Chemie vor eine große Herausforderung. So leben beispielsweise heute etwa 40 % der Menschheit in von Malaria befallenen Gebieten und es warten jährlich geschätzt 200 Millionen Menschen auf entsprechende Medikamente.^[2] Zusätzlich dazu rücken Antibiotika-resistente Erreger immer mehr in den Fokus und sorgen dafür, dass die Forschung nach Pharmazeutika mit antibakteriellen sowie antiviralen Eigenschaften vorangetrieben werden muss.^[3] Bei einer steigenden Rate der Krebserkrankungen weltweit, die leider viel zu oft mit Todesfolge enden, sind darüber hinaus Präparate mit antitumorale Wirkung von enormer Bedeutung.^[4]

Die daraus resultierende Suche nach biologisch aktiven Verbindungen führt unter anderem zur äußerst wirksamen Stoffklasse der Tetrahydro- β -carboline, die eine ungewöhnlich große Bandbreite an biologischen Eigenschaften innerhalb einer Stoffklasse vereinen. Sie gehören zur Familie der Indolalkaloide und sind in vielen natürlich vorkommenden Alkaloiden das zentrale Strukturmotiv.^[5] Im Zeitraum von 1931 bis 2017 konnten über hundert strukturell verschiedene Tetrahydro- β -carboline aus zahlreichen Pflanzen, Pilzen, maritimen Lebewesen sowie einigen Amphibien extrahiert werden, darunter die in Abb. 4 dargestellten Verbindungen.^[6-10]

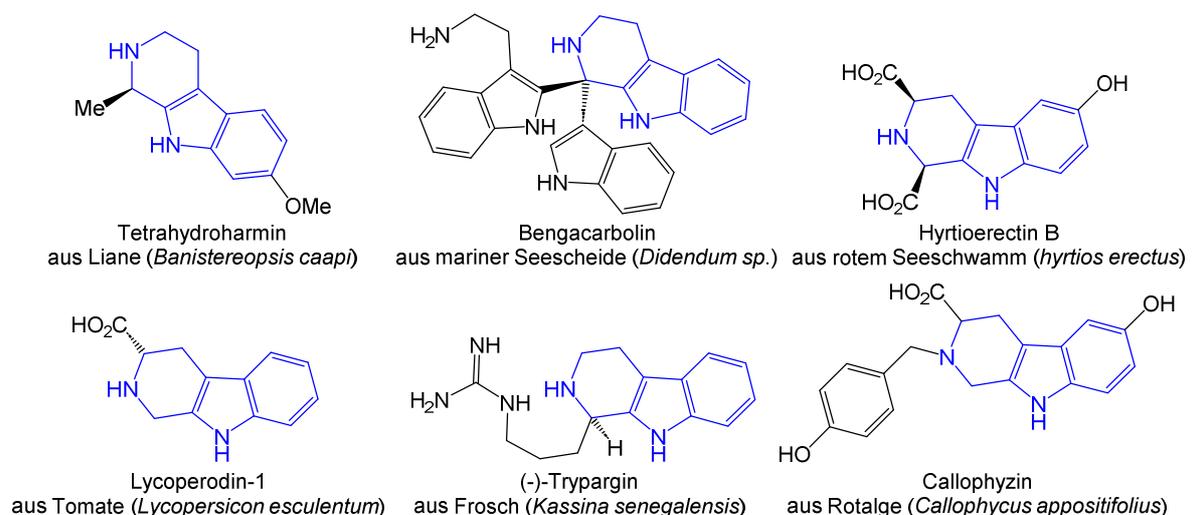


Abb. 4: Ausgesuchte THBC und deren natürlicher Ursprung. Das zentrale Strukturmotiv der Verbindungen ist blau eingefärbt.^[10]

Tetrahydro- β -carboline besitzen aufgrund ihres Einflusses auf die Aufnahme von Serotonin in

den Nervenenden, schmerzlindernde, Körpertemperatur-senkende und appetithemmende Eigenschaften.^[11] Als PDE-5 Hemmer können sie zur Behandlung von erektiler Dysfunktion eingesetzt werden und besitzen darüber hinaus antivirale, antibakterielle sowie cytotoxische Wirkung.^[12-15] Einige Tetrahydro- β -carbolin-Derivate zeigen anti-protozoale Wirkung, das z. B. zur Herstellung neuartiger Malariamedikamente ausgenutzt werden könnte, während wiederum andere Derivate sich durch ihre Monoaminoxidase-A inhibierenden Eigenschaften auszeichnen und damit interessante Kandidaten für die Herstellung von Psychopharmaka darstellen. ^[16-18] Alkaloide wie Tetrahydroharmin finden, angesichts ihrer halluzinogenen Wirkung, ferner im traditionellen Brauchtum Anwendungen, beispielsweise bei Ayahuasca Ritualen einiger Stämme im Amazonasgebiet.^[19] Diese vielseitigen Eigenschaften zeichnen Tetrahydro- β -carboline als eine besondere Gruppe von biologisch aktiven Verbindungen aus und erklärt das steigende Interesse an dieser Stoffklasse.

Abgesehen von ihrer Wirksamkeit für den Menschen sind Tetrahydro- β -carboline in der Natur unter anderem beim Aufbau komplexer Alkaloide beteiligt. Strictosidin ist dabei von besonderem Interesse, da es als einziger Vorläufer in der Biosynthese, wahrscheinlich, sämtlicher monoterpenoider Indolalkaloide eine zentrale Rolle in diversen Pflanzen einnimmt. Hier ist es am Aufbau von etwa 2000 strukturell unterschiedlicher Indol-basierten Alkaloide beteiligt, von denen einige wenige Beispiele in Abb. 5 wiedergegeben sind.^[5,20,21]

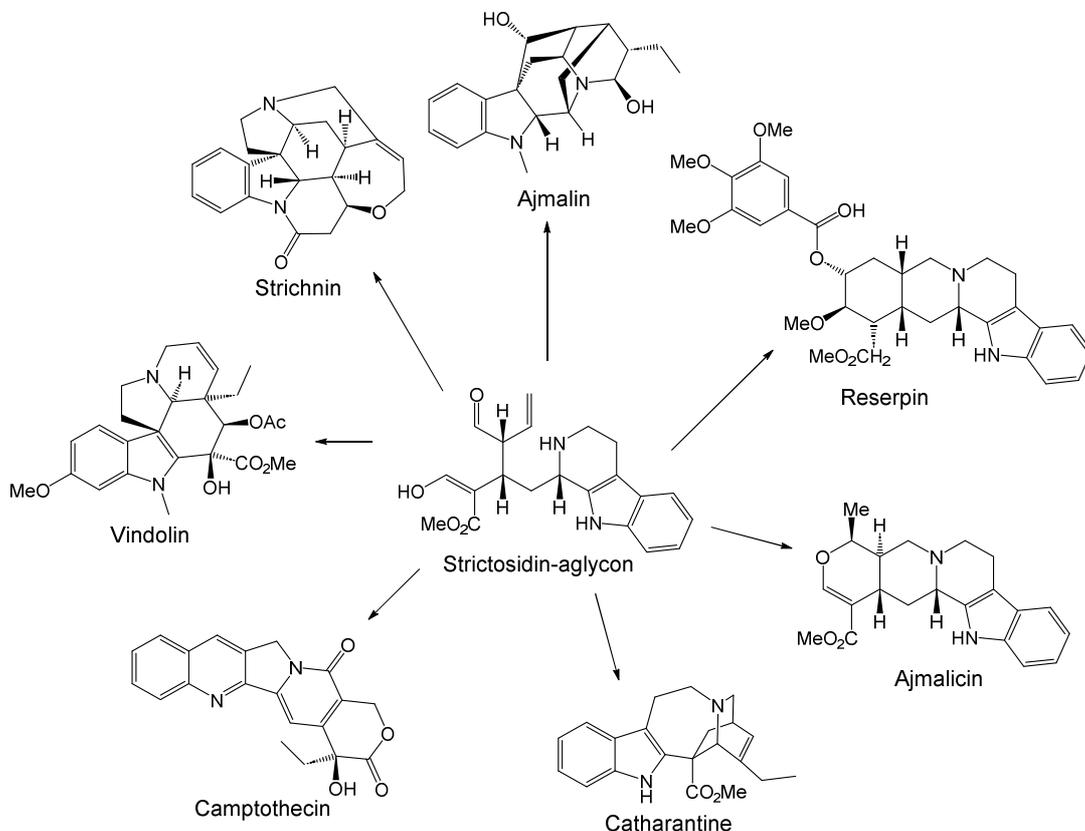


Abb. 5: Strictosidin-aglycon als Wegbereiter vieler natürlich vorkommender Alkaloide.^[5]

In vivo erfolgt die Synthese des Strictosidins unter der Beteiligung mehrerer Proteine, wobei der Schlüsselschritt die Strictosidin Synthase (STR, EC 4.3.3.2) katalysierte Kondensation von Tryptamin mit dem monoterpenoiden Aldehyd Secologanin darstellt und effektiv einer *Pictet-Spengler*-Reaktion entspricht.^[22]

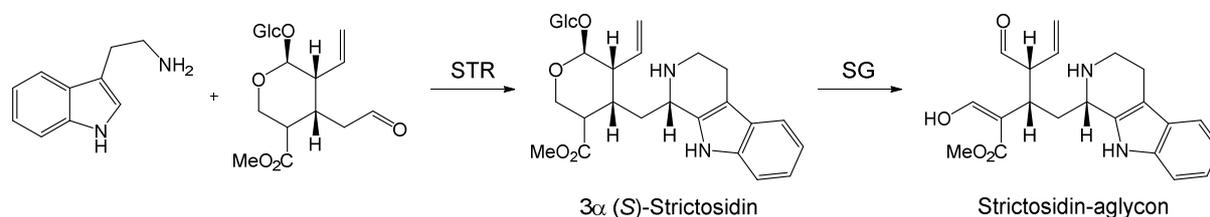


Abb. 6: Biosynthese des Strictosidin-aglycon durch STR-katalysierte Kondensation von Tryptamin mit Secologanin. STR: Strictosidin-Synthase, SG: Strictosidin-Glucosidase.

Die Bildung des (S)-konfigurierten Strictosidins erfolgt dabei stereoselektiv.^[22] Abgesehen von der Gewinnung der Tetrahydro- β -carboline durch Extraktion aus pflanzlichem oder tierischem Material rechtfertigt deren beeindruckende Bandbreite an möglichen Eigenschaften die Erforschung neuer Methoden zur Synthese dieser Stoffklasse, wobei die heutigen Ansprüche an eine moderne Synthese gewährleistet sein müssen. Diese spiegeln sich im Konzept der Idealen Synthese wider, das erstmals 1975 von *Hendrickson* eingeführt wurde.^[23] Er definiert hierbei eine Reaktionssequenz als ideal mit der sich, ausgehend von strukturell einfachsten Verbindungen, komplexe Strukturen aufbauen lassen, wobei die intermediär auftretenden Verbindungen für eine folgende Reaktion genutzt werden und keine weitere Funktionalisierung sowie Isolierung erfahren. Im Laufe der Jahre wurden der Definition der Idealen Synthese, nicht zuletzt aufgrund eines steigenden ökologischen Anspruchs an die Chemie, weitere Aspekte hinzugefügt, die in Abb. 7 zusammengefasst sind.^[24]

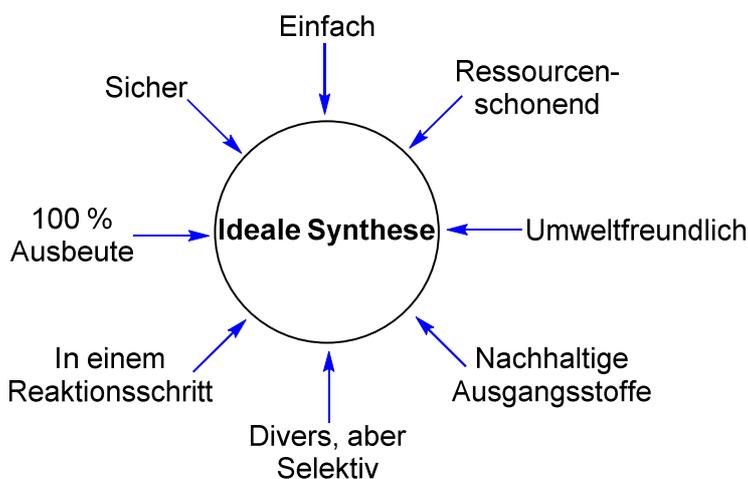


Abb. 7: Aspekte einer Idealen Synthese.

Oberste Priorität einer Idealen Synthese gilt dem Schutz der reaktionsausführenden Person, weshalb eine Synthese so einfach und sicher wie möglich gestaltet werden sollte. Darüber

hinaus läuft sie im günstigsten Fall in einem Reaktionsschritt ab, erzielt eine Ausbeute von 100 % und bietet gleichzeitig einen stereoselektiven Zugang zu unterschiedlichen Derivaten einer Stoffklasse. Durch das Verwenden von nachhaltigen Ausgangsverbindungen und ressourcenschonenden sowie umweltfreundlichen Methodiken wird die ideale Synthese auch letztlich den ökologischen Anforderungen an eine moderne Synthese gerecht.

Ein methodischer Ansatz zur Umsetzung dieses ehrgeizigen Ziels sind Mehrkomponentenreaktionen (MCR), bei denen mindestens drei Reaktanten in einem einzigen Gefäß entweder zu Beginn der Reaktion oder sukzessive im Laufe der Zeit kombiniert werden, um die gewünschten Produkte zu erhalten.^[25]

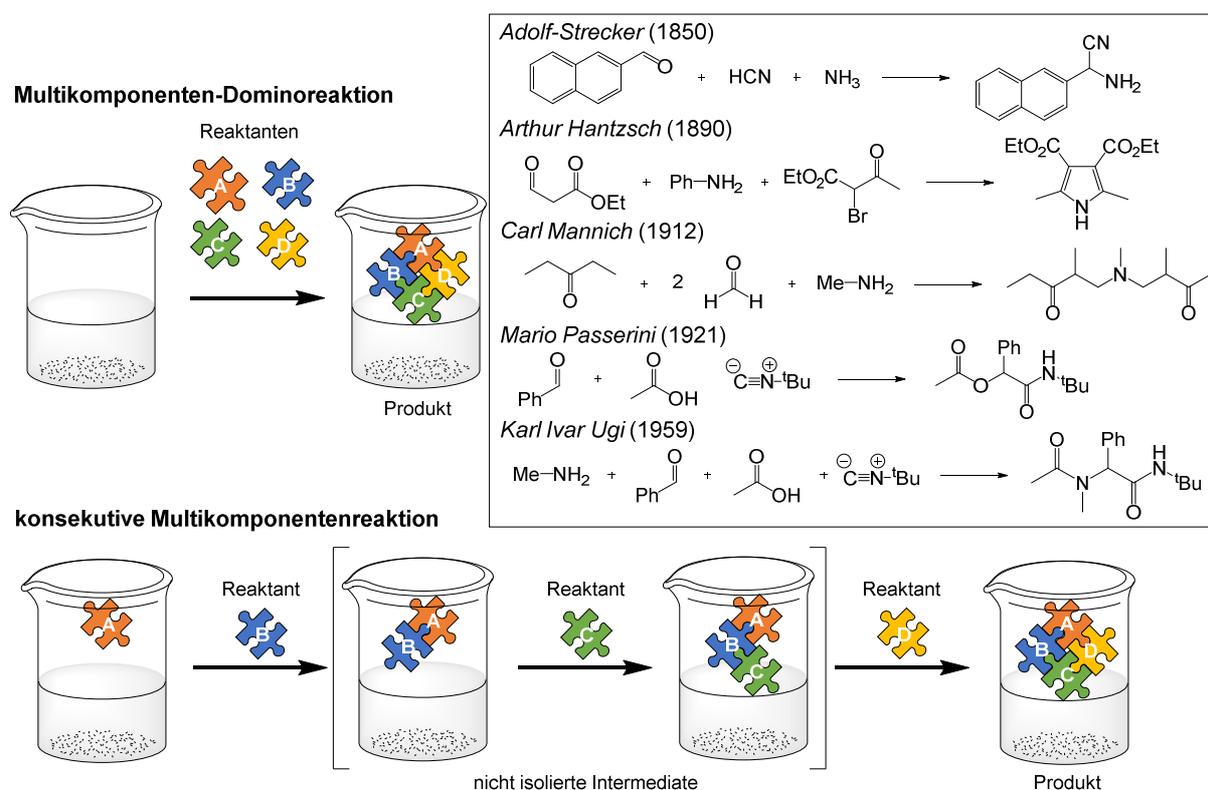


Abb. 8: Grafische Darstellung zur Methodik einer MCR. Oben: Multikomponenten-Dominoreaktion und deren prominente Vertreter. Alle Reaktanten werden zu Beginn der Reaktion zugegeben. Unten: konsequente Multikomponentenreaktion. Reaktanten werden nacheinander hinzugefügt. Intermediate werden nicht isoliert.

Die Zwischenprodukte dieser Ein-Topf-Verfahren werden nicht isoliert, sondern in einem nachfolgenden Reaktionsschritt *in situ* mit der nächsten Funktionalität umgesetzt, wodurch der Verbrauch von Materialien für die Reinigung entfällt. Dies ist nicht nur ressourcenschonend, sondern ermöglicht es darüber hinaus, in kurzer Zeit umfangreiche Bibliotheken einer bestimmten Stoffklasse zu generieren, die in der Biologie und Pharmazie von besonderem Interesse sind, um Treffer biologisch aktiver Verbindungen zu erhalten und Wirkmechanismen zu untersuchen.^[26] Von den prominenten Beispielen einer Multikomponenten-Domino-Reaktion, bei der zu Beginn der Synthesen alle Reaktanten in einem Reaktionsgefäß vorgelegt

werden, sind namentlich die *Strecker*-Synthese von Aminosäuren, die *Hantzsche*-Pyrrol-Synthese, die *Mannich*-Reaktion zum Aufbau von β -Aminocarbonylverbindungen sowie die *Passerini*- und *Ugi*-Reaktionen zur Synthese von Amidin und Bisamidin zu nennen (Abb. 8).^[27-31] Seit einigen Jahren werden im Arbeitskreis *Müller* besonders die konsekutiven Multikomponentenreaktionen intensiv untersucht, von denen einige auf der von *Karpov* eingeführten Dreikomponentenreaktion zur Synthese von β -Enaminonen (CA-Sequenz) im Ein-Topf Verfahren beruhen.^[24,32] Die Sequenz beginnt mit der *Sonogashira*-Kupplung Aryl-substituierter Säurechloride mit Alkinen. Die dabei gebildeten Alkinonintermediate werden nicht isoliert, sondern reagieren direkt mit ausgesuchten Aminen in einer *Aza-Michael*-Addition zu den entsprechenden β -Enaminonen.

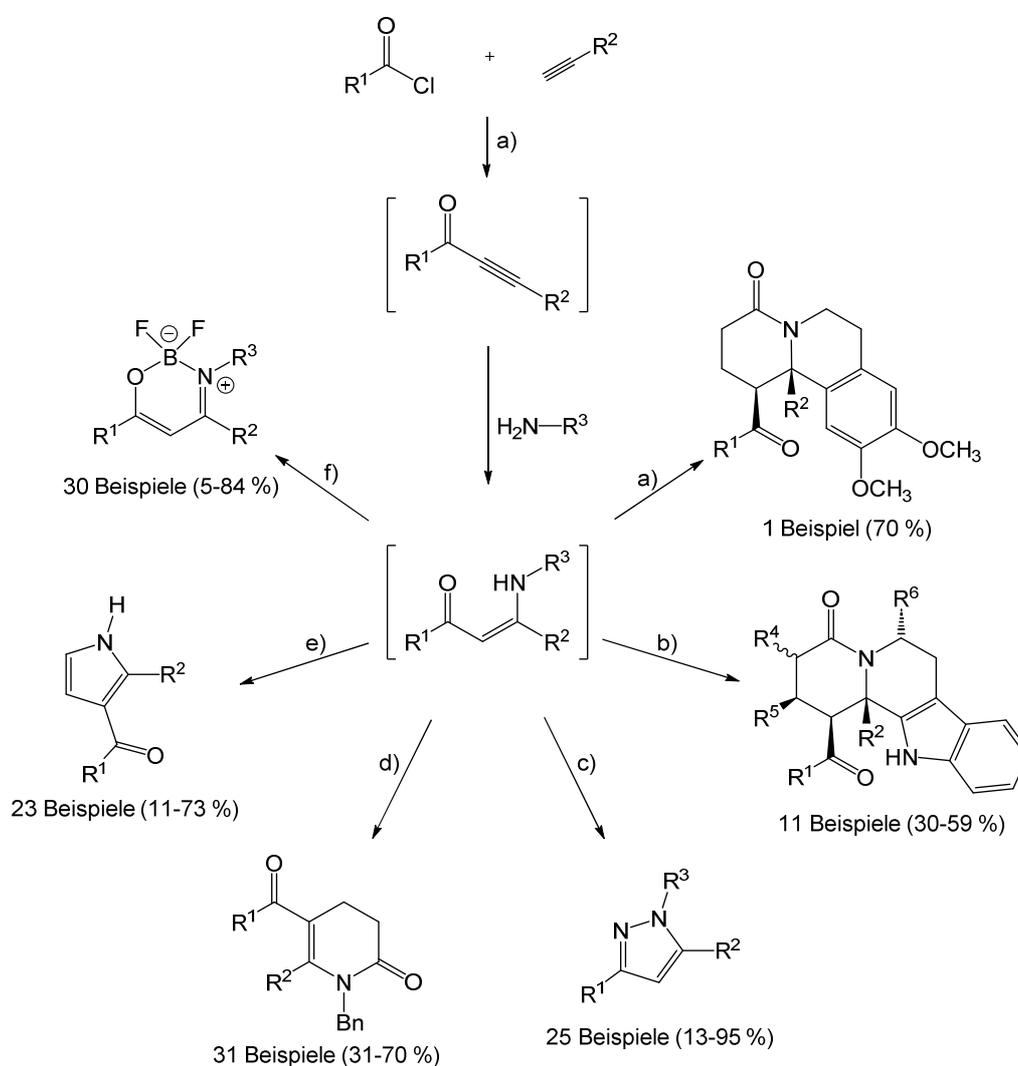


Abb. 9: CA-Sequenz zur Synthese von β -Enaminonen als Intermediate in der Herstellung von Stickstoff-Heterocyclen. a) Acryloylchlorid, THF, 70 °C, 3 h. b) Acryloylchlorid (oder Derivat), 70 °C, THF, 3 h. c) MeOH, CH₃CO₂H, 110 °C, 10 min, Mikrowelle. d) Acryloylchlorid, RT, 70 °C, 3 h. e) MeSO₃H, CH₂Cl₂ 40 °C, 16 h. f) BF₃·Et₂O, THF, 65 °C, 3 h.

Als reaktive Intermediate können diese in weiteren Reaktionsschritten zu funktionalisierten Stickstoff-Heterocyclen umgesetzt werden, das z.B. in den Multikomponentenreaktionen zur

Synthese von Acyl-Pyrrolen, Pyrazolen, Acyl-Pyridonen, Isochinolinen, Bordifluorid-Enamin-Komplexen sowie anellierten Tetrahydro- β -carbolinen bereits Anwendung findet.^[1,33-36]

2.2 Aufgabenstellung

Die *Sonogashira-Kupplung-Aza-Michael-Additions-Sequenz* zur Synthese von β -Enaminonen stellt nicht nur die Basis für die Herstellung diverser Stickstoff-Heterocyclen via Multikomponentenreaktion, sondern bildet ebenfalls die Grundlage dieser Arbeit. Auf dieser Methode aufbauend sollten Folgereaktionen untersucht werden, die einen Zugang zu nicht-anellierten Tetrahydro- β -carbolinen eröffnen. Hierbei kommt Tryptamin als Aminkomponente in der *Michael-Addition* eine strukturelle Schlüsselrolle zu und ist zum Aufbau der Tetrahydro- β -carboline via *Pictet-Spengler-Cyclisierung* unerlässlich.

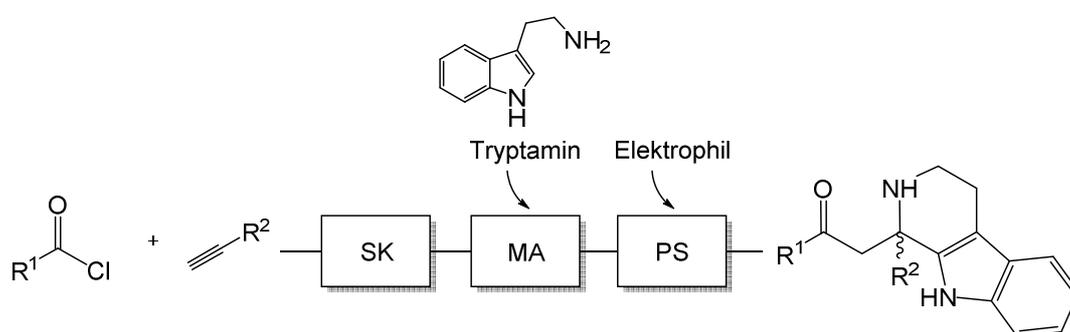


Abb. 10: Synthesestrategie zum Aufbau nicht-anellierter THBC via Dreikomponentenreaktion. SK: *Sonogashira-Kupplung*, MA: *Michael-Addition*, PS: *Pictet-Spengler-Reaktion*. Intermediate werden nicht isoliert.

Entscheidend für den Erfolg dieser Methode ist die Wahl des Elektrophils, mit dem die Sequenz-abschließende Cyclisierung herbeigeführt werden soll. Dessen reaktives Verhalten muss mit den gewählten Bedingungen für den Kupplungs- sowie Additionsschritt kompatibel sein, damit es nicht in Nebenreaktionen verbraucht werden kann, wodurch die Effizienz der Methode verringert würde.

Darüber hinaus konnte *Karpov* mit seiner CAAPS-Sequenz bereits zeigen, dass das Konzept der Multikomponentenreaktion auch zur Synthese von anellierten Tetrahydro- β -carbolinen herangezogen werden kann (Abb. 9).^[1] Die Reaktionssequenz umfasst dabei vier Reaktionsschritte, wobei alle beteiligten Verbindungen auf atomökonomische Weise im Produkt verbaut sind und zusätzlich, bis auf die Aminkomponente (2 Äq.) und Acryloylchlorid (5 Äq.), in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden können. Obwohl dieser kurze Weg zu Tetrahydro- β -carbolinen eine vielseitige Strategie darstellt, kann die überstöchiometrische Verwendung von Amin im Additionsschritt als verbesserungswürdig angesehen werden. Diese resultiert aus dem Verzicht auf Methanol als Cosolvens für die *Michael-Addition*, das einen stabilisierenden Einfluss auf gebildete Zwischenprodukte ausübt und damit die Effizienz, hinsichtlich Reaktionszeit und Ausbeute, deutlich verbessert.^[37] Trotz dieser Vorzüge kann Methanol in der CAAPS-Sequenz zur Synthese der Enaminon-Intermediate nicht verwendet werden, da sich dessen Einsatz als polares protisches Lösemittel durch die Zugabe von

Acryloylchlorid im nächsten Reaktionsschritt ausschließt. Diesbezüglich sollte die Alternative einer Methanol-freien *Michael*-Addition entwickelt werden, die mit den Konditionen der CAAPS-Sequenz kompatibel ist und, integriert in die Reaktionssequenz, den stöchiometrischen Einsatz der Aminkomponenten garantieren kann. Hierzu kann entweder das Alkinon-Intermediat oder aber das Amin aktiviert werden, wobei, hinsichtlich des Gebrauchs von Acryloylchlorid, lediglich die elektrophile Aktivierung untersucht werden sollte.

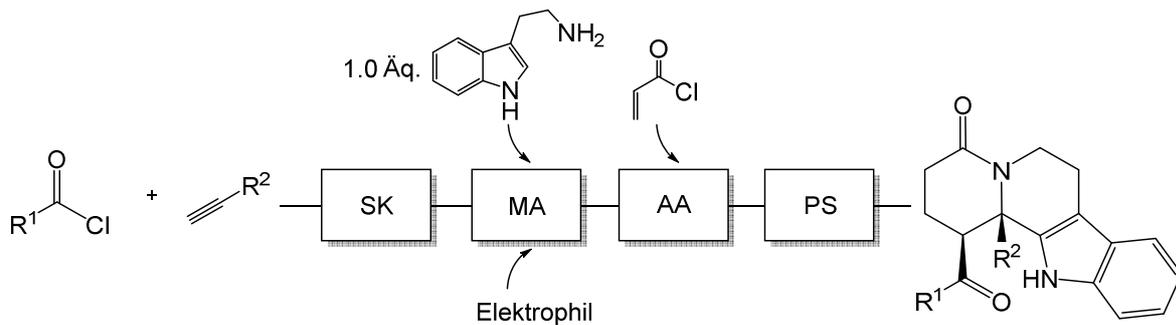


Abb. 11: Strategie für eine verbesserte CAAPS-Sequenz mit dem Einsatz von lediglich 1.0 Äq. des Amins. SK: *Sonogashira*-Kupplung. MA: *Michael*-Addition. AA: *Aza*-Anellierung. PS: *Pictet-Spengler*-Reaktion. Intermediate werden nicht isoliert.

Mit dieser Multikomponentenreaktion sollte dann der diversitätsorientierte Aufbau von dicht-funktionalisierten, anellierten Tetrahydro-β-carbolinen im Ein-Topf-Verfahren erfolgen.

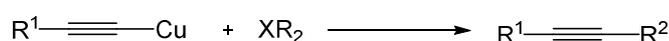
3 Allgemeiner Teil

Die in dieser Arbeit durchgeführten Multikomponentenreaktionen umfassen *Sonogashira*-Kupplung, *Aza-Michael*-Addition sowie *Aza-Anellierung-Pictet-Spengler*-Cyclisierung, für die im Folgenden eine kurze Literaturübersicht gegeben wird.

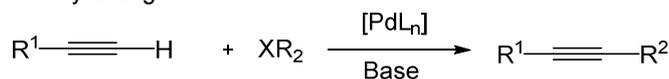
3.1 Literaturübersicht zur *Sonogashira*-Kupplung

Die *Sonogashira*-Kupplung ist eine der wichtigsten Methoden zur Herstellung substituierter Alkine und zeichnet sich durch einfache Handhabung, gute Ausbeuten und eine hohe Toleranz gegenüber einer breiten Palette an funktionellen Gruppen und Reaktionsbedingungen aus.^[38] Die Palladium- und Kupfer-katalysierte Kreuzkupplung von Alkinen mit Aryl- und Vinylhalogeniden wurde erstmals 1975 von *Sonogashira* und *Hagihara* publiziert und stellt die Fusion der *Stephens-Castro* mit der *Heck*-Alkinylierungsreaktion dar.^[39-41]

Stephens-Castro-Reaktion



Heck-Alkinylierung



Sonogashira-Alkinylierung

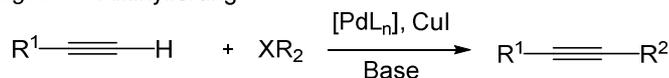


Abb. 12: *Stephens-Castro*- und *Heck*-Alkinylierungsreaktion als formale Teilreaktionen der *Sonogashira*-Kupplung.

Obwohl sich die *Heck*-Alkinylierung als einfachere Methode zur Kreuzkupplung erweist, gilt die *Sonogashira*-Reaktion im Vergleich zu dieser und zur *Stephens-Castro* Reaktion weithin als überlegen, da sie ein breiteres Anwendungsspektrum in der Organischen Chemie findet und unter milderen Bedingungen abläuft.^[42] Als Katalysatoren kommen traditionell Palladium(0)- und Kupfer(I)-Komplexe zum Einsatz, wobei Palladium(II)acetat oder Palladium(II)chlorid gute Palladiumquellen darstellen und zunächst zur aktiven Palladium(0)-Spezies reduziert werden. Gängige Reduktionsmittel sind hierbei die eingesetzten Phosphan-Liganden, wie Triphenylphosphan, oder aber Amine, Alkene sowie Kupferacetylide (siehe Abb. 13, oben).^[43] Der aktive Palladium(0)-Komplex **A** erfährt zu Beginn des Katalysezyklus eine oxidative

Addition durch ein sp^2 -C Halogenid, das in der Bildung des tetrasubstituierten Komplex **B** resultiert.

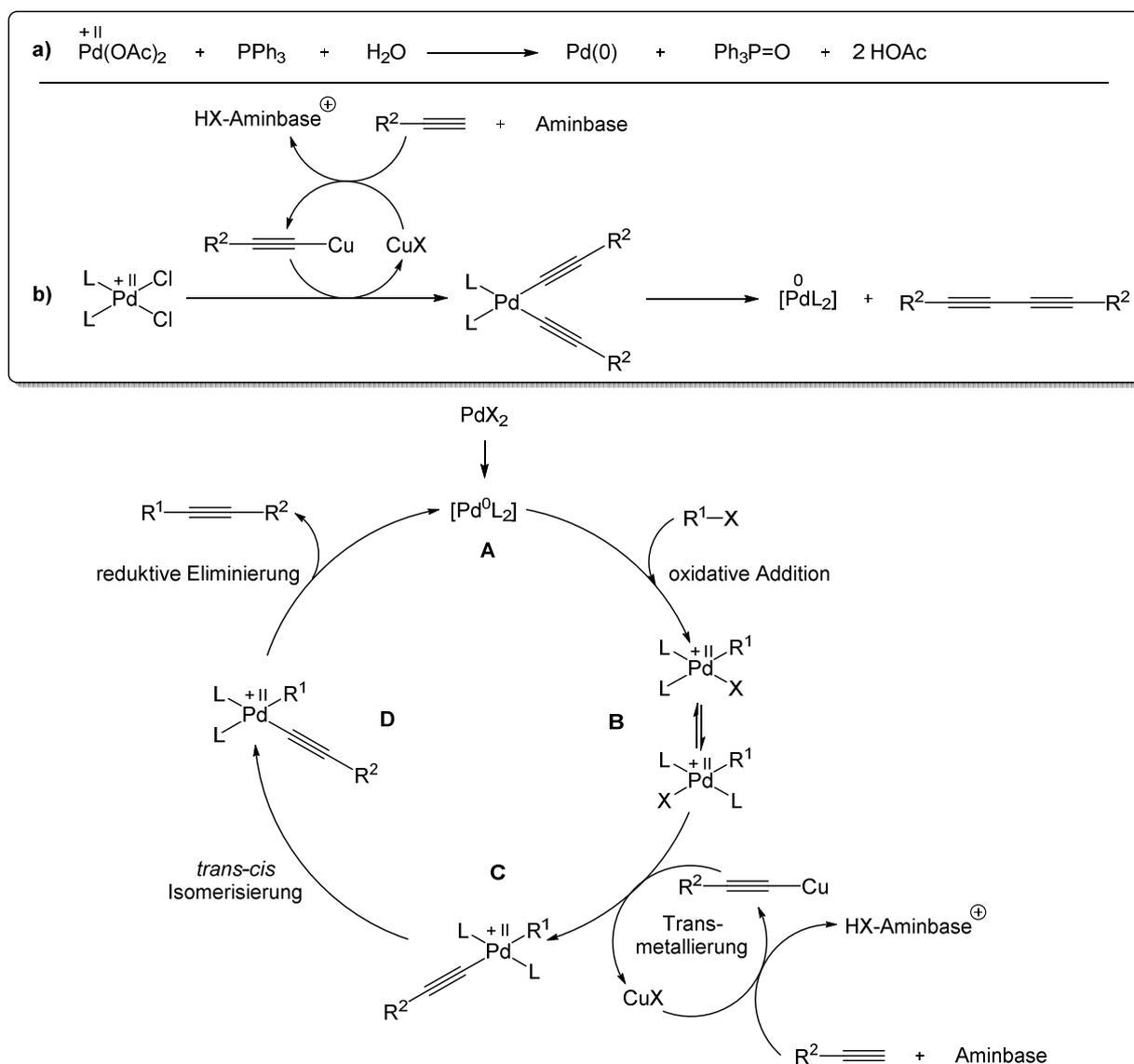


Abb. 13: Oben: Beispiele für die Reduktion des Palladium(II)-Vorläufers zur aktiven Palladium(0)-Spezies. a) Reduktion durch Phosphanligand. b) Reduktion durch Kupferacetylid. Unten: Mechanismus des Katalysezyklus einer *Sonogashira*-Reaktion. L = Ligand, X = Halogen.

Im nächsten Schritt erfolgt die Transmetallierung eines Kupferacetylids an den Palladium(II)komplex, wobei die Alkinspezies durch einen vorgelagerten Reaktionszyklus generiert wird, der sich durch die Cu-katalysierte Deprotonierung des terminalen Alkins mittels einer Aminbase auszeichnet. Nach dem Durchlaufen einer *trans-cis* Isomerisierung des Alkin-substituierten Komplex **C** kommt es schließlich zur reduktiven Eliminierung an Komplex **D**, wodurch auf der einen Seite das substituierte Alkin erhalten und auf der anderen Seite die Palladium(0)-Spezies **A** wieder hergestellt wird. Diese steht dann dem Katalysezyklus weiter zur Verfügung. Die Geschwindigkeit der einzelnen Teilreaktionen ist von den beteiligten Liganden bzw. Substituenten abhängig. So erhöht sich die Geschwindigkeit der oxidativen

Addition sowohl durch das Verwenden von elektronenreichen Liganden für den Palladiumkomplex als auch durch Einsatz elektronenarmer Halogenide.^[44] Die reduktive Eliminierung dagegen wird durch elektronenarme sowie sterisch anspruchsvolle Komplexliganden begünstigt. Dem entsprechend empfehlen sich für die *Sonogashira*-Kupplung Phosphanliganden wie Triphenylphosphan, da diese eine hohe Elektronendichte mit gleichzeitig großem *Tolman*-Winkel aufweisen und somit die oxidative Addition als auch die reduktive Eliminierung begünstigen.^[45] Ursprünglich wurden von *Sonogashira* und *Hagihara* lediglich Vinyl- und Arylhalogenide eingesetzt, deren Reaktivität in der Reihe $C_2H_3-I > C_2H_3-Br > Ar-I > C_2H_3-Cl > Ar-Br > Ar-Cl$ abnimmt. Zwei Jahre später konnte das Konzept durch *Tohda* auf die für diese Arbeit wichtigen Säurechloride erweitert werden.^[46]

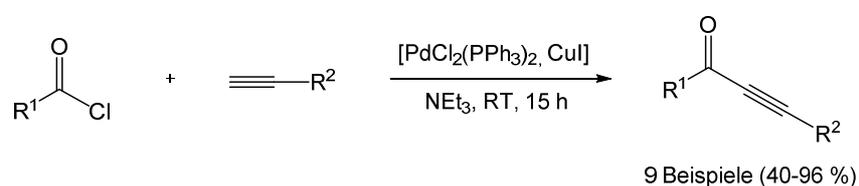


Abb. 14: *Sonogashira*-Reaktion zur Kupplung von Säurechloriden und Alkinen nach *Tohda*.

Die Kupplung kann bei Raumtemperatur mit lediglich 0.1 mol% Palladiumkatalysator durchgeführt werden und toleriert Aryl-, Alkyl- sowie Amin-substituierte Säurechloride. Nachteile dieser Synthese bestehen sowohl in der Verwendung von Triethylamin als Lösemittel und in langen Reaktionszeiten von bis zu 15 h. Verbesserungen diesbezüglich konnten 1998 durch *Krause* erzielt werden, der THF als Lösemittel und lediglich 1.5 Äq. Triethylamin verwendete und dennoch quantitative Umsätze für seine Kupplungen erzielen konnte.^[47] Zusätzlich waren die Reaktionen nach 1 h abgeschlossen, was einen deutlichen Vorteil gegenüber der ursprünglichen Methode darstellt. 2003 präsentierte *Karpov* eine Variante der *Sonogashira*-Reaktion, die unter Einsatz stöchiometrischer Mengen aller beteiligten Substrate sowie Basen und mit einer kurzen Reaktionszeit von 1 h durchgeführt werden kann.^[48] Darüber hinaus kann dieses Konzept dazu genutzt werden, TMS-geschützte Alkine mit Säurechloriden zu kuppeln, was bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt war.

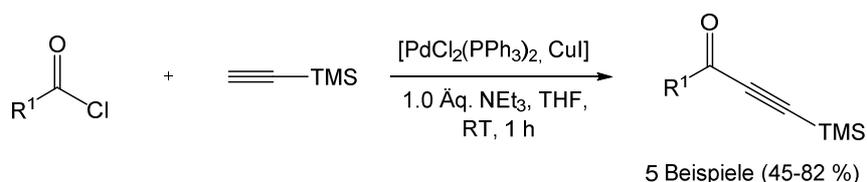


Abb. 15: *Sonogashira* Kupplung von TMS-geschützten Alkinen mit Säurechloriden nach *Karpov*.

Häufig auftretende Nebenprodukte der *Sonogashira*-Reaktion sind konjugierte Diene, die auf die Kupfer-Homokupplung der eingesetzten Alkine in Gegenwart von Sauerstoff zurückzuführen sind und als *Glaser*-Produkte bezeichnet werden.^[49] Diese reduzieren die

effektive Ausbeute der *Sonogashira*-Produkte, weshalb Anstrengungen unternommen wurden, eine kupferfreie *Sonogashira*-Reaktionen zu entwickeln, was erstmals 1998 von *Linstrumelle* umgesetzt werden konnte und später durch diverse Arbeitsgruppen aufgegriffen wurde.^[50] Weitere Untersuchungen auf dem Gebiet der *Sonogashira*-Kupplung konnten außerdem zeigen, dass Reaktionen nicht nur mit homogenen, sondern auch heterogenen Systemen sowie immobilisierten Katalysatorsystemen durchgeführt werden können.^[51,52] Zusätzlich sind Polymerisationsreaktionen bekannt, die auf der *Sonogashira*-Reaktion beruhen. So konnte *Sonogashira* durch Polykondensation eines *trans*-Bis-butadiinyl-Platin(II)-komplexes mit *trans*-Platin(II)dichlorid ein Polymer mit einem mittleren Molekulargewicht von $\bar{M}_w = 12200$ herstellen.^[43] Arbeiten mit unterschiedlichen Katalysatorsystem lassen des Weiteren erkennen, dass die Synthese substituierter Alkine nicht nur auf den Einsatz von Palladium beschränkt ist, sondern ebenso mit Kupfer, Gold, Indium oder Eisen betrieben werden kann.^[53-56] Ebenso kann der Co-Katalysator Kupfer durch andere Metalle wie Gold, Zink sowie Silber ersetzt werden, ohne dabei größere Einbußen in der Effizienz der Reaktion hinnehmen zu müssen.^[57-59]

Die umfangreiche Forschung zu einsetzbaren Substraten, Katalysatorsystemen und Lösemitteln zeigt, dass die seit nahezu 50 Jahren etablierte *Sonogashira*-Reaktion immer noch zu den wichtigsten C-C-Knüpfungsmethoden gehört und damit einen bedeutsamen Platz in der synthetischen Organischen Chemie einnimmt.^[60]

3.2 Literaturübersicht zur *Aza-Michael-Addition*

Die Addition von stabilisierten Carbanionen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen ist als der Prototyp der *Michael-Addition* anzusehen und wurde erstmals 1887 veröffentlicht.^[61]

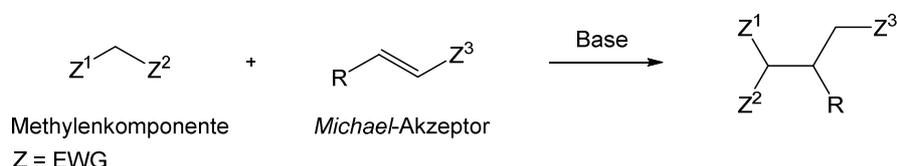


Abb. 16: Typische *Michael-Addition* einer Methylenkomponente an einen *Michael-Akzeptor*.

Als Substituenten Z kommen elektronenziehende Funktionalitäten (EWG) in Frage, deren Fähigkeit zur Aktivierung sowohl der Methylenkomponente als auch des *Michael-Akzeptors* in der Reihe $-\text{NO}_2 > -\text{CHO} > -\text{COR} > -\text{CO}_2\text{R} > -\text{SO}_2\text{R} > -\text{CN} > -\text{CONR}_2$ abnimmt.^[62] Die Base dient hierbei der Deprotonierung der Methylenkomponente, wodurch die benötigten Carbanionen erzeugt und dann an den Akzeptor addiert werden. Neben den Kohlenstoffbasierten Methylenkomponenten lassen sich auch Heteroatome für die konjugate nucleophile Addition einsetzen. Hierzu zählen Sauerstoff-, Selen-, Schwefel-, Phosphor- sowie Stickstoffhaltige Nucleophile, wobei die Addition der zuletzt genannten Gruppe als *Aza-Michael-Addition* bezeichnet wird.^[63-67]

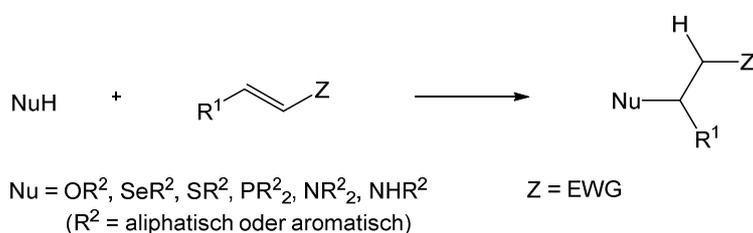


Abb. 17: *Michael-Addition* mit Heteroatom-haltigen Nucleophilen.

Entsprechend der Angaben von *Pfizer Inc.* enthält jede siebte Reaktion, die in der pharmazeutischen Industrie durchgeführt wird, die Bildung von Kohlenstoff-Stickstoffbindungen, wodurch klar wird warum der *Aza-Michael-Addition* eine besondere Rolle in der Organischen Chemie zukommt.^[68] Die Reaktion zeichnet sich als besonders vielseitig aus, da neben aromatischen und aliphatischen Aminen auch Azide, Amide, Carbamate sowie Ammoniak als Aminkomponenten eingesetzt werden können.^[69-73] Sie gilt als höchst atomökonomisch, kann mit billigen, leicht verfügbaren Ausgangsmaterialien betrieben werden und ist sehr beliebt bei der Synthese von Heterocyclen, z.B. mittels *Michael* induzierten Ringschlussmethoden (MIRC).^[74] Darüber hinaus ist sie meistens die schnellste Route zu β -Aminosäuren bzw. β -Aminoketonen, die wichtige Bausteine in der Organischen Chemie darstellen.^[75] Die erste *Aza-Michael-Addition* geht auf die Reaktion von Ammoniak mit

Mesityloxid nach *Sokoloff* und *Latschinoff* zurück, die ihre Ergebnisse bereits 15 Jahre vor *Michael* veröffentlichten.^[76] Prinzipiell sind für die *Aza-Michael*-Addition als Spezialfall der Hydroaminierung hohe Aktivierungsenergien zu überwinden, weshalb viele Reaktionen basenvermittelt oder unter Zuhilfenahme elektrophiler Katalyse durchgeführt werden.^[77] Hierbei gilt die elektrophile Katalyse der Aktivierung des *Michael*-Akzeptors, wohingegen Basen die Amine aktivieren. Als wichtige elektrophile Katalysatoren sind diesbezüglich InCl_3 , $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, FeCl_3 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, CuBr , ZrCl_4 , RuCl_3 , CdCl_2 , $\text{Sm}(\text{OTf})_3$, $\text{La}(\text{OTf})_3$ sowie $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ zu nennen.^[78-86] Die *Aza-Michael*-Addition ist jedoch keineswegs nur auf Alkene als Substrate beschränkt, sondern lässt sich auch mit Alkinen durchführen, wodurch Enamine erhalten werden können.

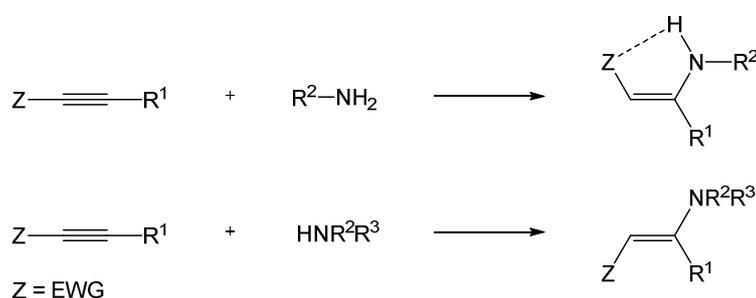


Abb. 18: Prototyp der *Aza-Michael* Addition eines Amins an ein Alkin. Oben: Addition von primären Aminen unter Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zum elektronenziehenden Substituent Z. Unten: Addition von sekundären Aminen.

Zumeist werden für diese Art der Reaktion aktivierte Alkine mit stark elektronenziehenden Substituenten Z, wie beispielsweise $-\text{COCF}_3$, $-\text{COOR}$ oder $-\text{COR}$ eingesetzt.^[87-89] Primäre Amine liefern hierbei aufgrund der Ausbildung von Wasserstoffbrücken, meist das (*Z*)-konfigurierte Produkt, während sekundäre Amine das (*E*)-konfigurierte Produkt liefern.^[37,90] Die Wahl des Lösemittels ist dabei breit gefächert und reicht von aprotisch, unpolaren bis hin zu protisch, polaren Solventien, wobei Reaktionen in Letzteren ohne katalytischen Zusatz mit kurzen Reaktionszeiten von wenigen Stunden und sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden können. Eine elegante Variante diesbezüglich bietet die Dreikomponentenreaktion von *Karpov*, die durch die *Sonogashira*-Kupplung von Säurechloriden mit terminalen Alkinen initiiert wird.^[37]

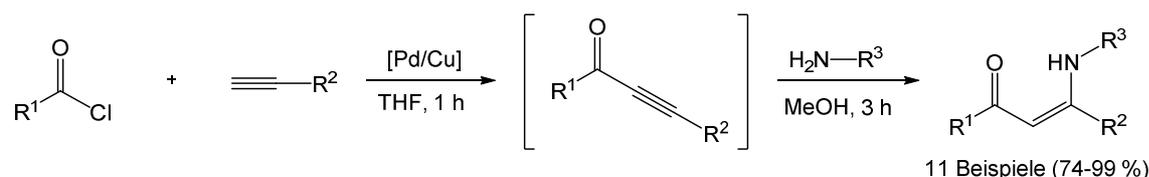


Abb. 19: Dreikomponentenreaktion zur Synthese von β -Enaminonen nach *Karpov*.

Die gebildeten Alkinone dienen als Edukte für die *Aza-Michael*-Addition und werden bei dieser Methode nicht isoliert, sondern direkt nach ihrer Bildung mit den entsprechenden Aminen zur

Reaktion gebracht, wodurch die gewünschten β -Enaminone erhalten werden können. Mit dieser Multikomponentenreaktion lassen sich die benötigten Edukte (hier: Alkinone) mit nahezu beliebigem Substitutionsmuster *in situ* mit kostengünstigen Ausgangsstoffen leicht herstellen und können daraufhin für die Synthese von unterschiedlich substituierten β -Enaminonen dienen. Darüber hinaus kann die *Aza-Michael*-Addition, dank des Zusatzes von Methanol, mit kurzen Reaktionszeiten von etwa 3 h durchgeführt werden und liefert neben einer ausgezeichneten Selektivität der erhaltenen Produkte zusätzlich sehr gute Gesamtausbeuten von 74-99 %. Der Mechanismus dieser Addition von Aminen an Alkinone beinhaltet wahrscheinlich die Bildung eines intermediären Allenols.

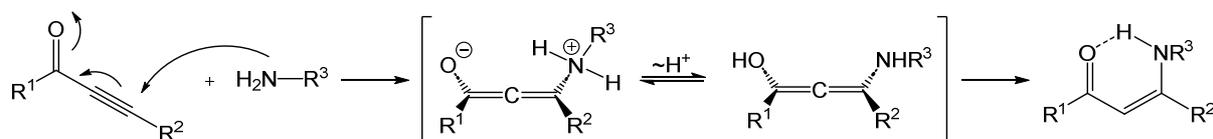


Abb. 20: Mechanistischer Vorschlag zur Aza-Michael-Addition eines primären Amins an ein Alkinon.

Dieses erfährt eine Keto-Enol-Tautomerisierung, wodurch schlussendlich das β -Enaminon gebildet wird. Abgesehen von den traditionellen Synthesen, lassen sich *Aza-Michael*-Additionen auch Mikrowellen-unterstützt durchführen. In diesem Zusammenhang konnte Willy die inhärenten Eigenschaften der Mikrowellen-Synthese ausnutzen, ultra-schnelle Aminadditionen an Alkinone durchzuführen, die bereits nach wenigen Minuten beendet waren.^[34] Ebenso schnell können lösemittelfreie Reaktionen zur Synthese der β -Enaminone durchgeführt werden, wobei die Substrate in der Petrischale einfach miteinander gemischt werden und die Produkte mit sehr guten Ausbeuten erhalten werden können.^[91] In aprotisch, unpolaren Lösemitteln dagegen werden zum vollständigen Umsatz der Substrate via *Aza-Michael*-Addition längere Reaktionszeiten von bis zu 24 h benötigt, die jedoch durch den Einsatz diverser Katalysatoren reduziert werden können. Hierzu zählen unter anderen AgNTf₂, CuCl₂, MgSO₄, Ag/C, InCl₃ sowie Yb(OTf)₃.^[92-97]

3.3 Literaturübersicht zur *Pictet-Spengler-Reaktion* und *Aza-Anellierung-Pictet-Spengler-Cyclisierungssequenz*

1911 entdeckt, wurde die *Pictet-Spengler-Cyclisierung* ursprünglich dazu verwendet Tetrahydroisochinoline zu synthetisieren.^[98] Hierbei handelt es sich um einen Spezialfall der *Mannich-Reaktion*, bei der β -Phenylethylamin mit Acetaldehyd-Dimethylacetal in Gegenwart von Salzsäure kondensiert wird. Das intermediär gebildete Iminiumion wird intramolekular vom Benzolkern unter Ausbildung eines Sechsrings angegriffen, wodurch der Stickstoff Heterocyclus entsteht.

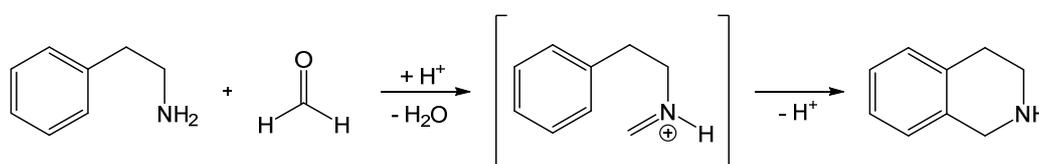


Abb. 21: *Pictet-Spengler-Reaktion* von β -Phenylethylamin mit Acetaldehyd.

17 Jahre später konnte das Reaktionsprinzip von *Tatsui* auf die Synthese von Tetrahydro- β -harman übertragen werden, wobei anstelle des β -Phenylethylamin Tryptamin als aromatisches Nucleophil verwendet wurde.^[99]

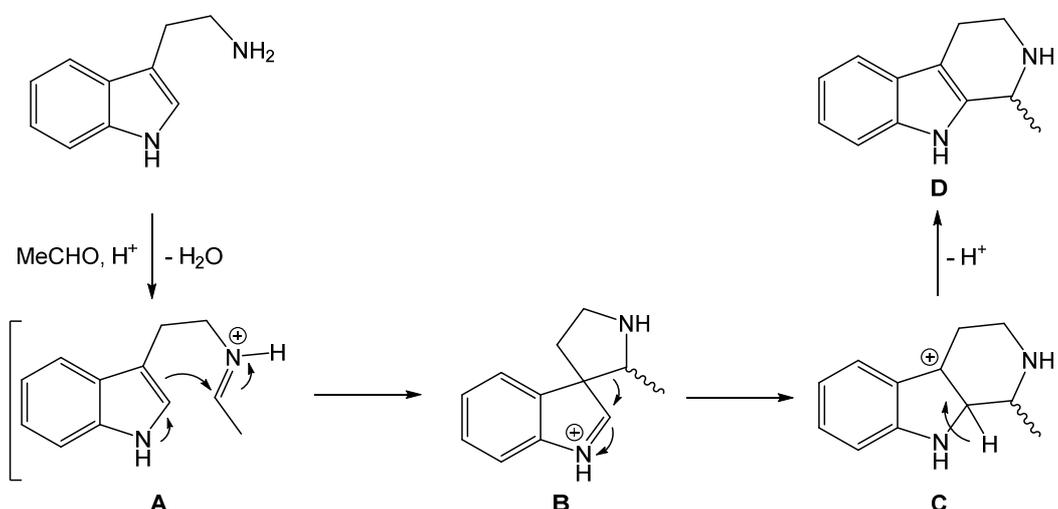
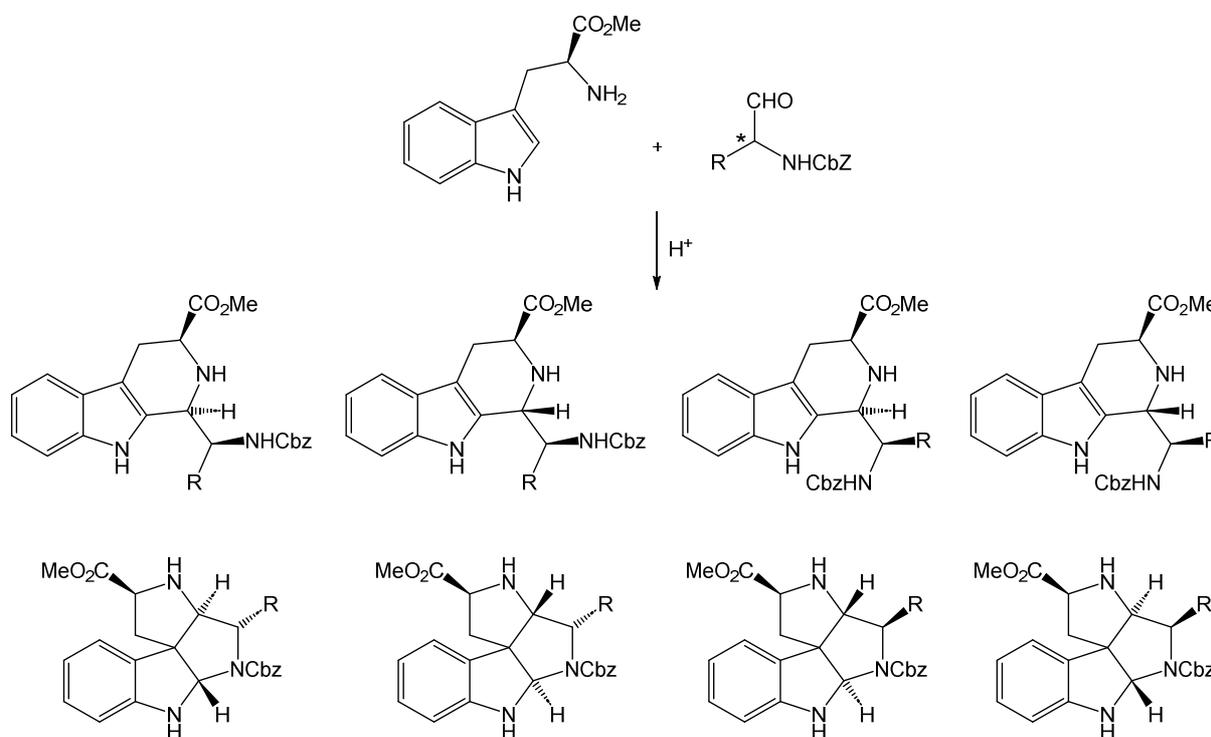


Abb. 22: Mechanismus der *Pictet-Spengler-Reaktion* zur Synthese von Tetrahydro- β -harman nach *Tatsui*.

Das Iminiumion **A** wird durch die Kondensation des primärenamins mit dem Aldehyd generiert und initiiert den nucleophilen Angriff des Indols, der in der Bildung des Spirocyclus **B** mündet. Dieser durchläuft eine *Wagner-Meerwein-Umlagerung* zum entsprechenden anellierten Indolyliumkation **C**, welches nach der Rearomatisierung das Tetrahydro- β -carboline **D** liefert. Anhand von Isotopenmarkierung konnte *Bailey* tatsächlich das Entstehen des fünfgliedrigen Spirocyclus **B** nach dem Angriff des Indol-C3-Atoms an das Iminiumion nachweisen.^[100]

Darüber hinaus zeigen jedoch quantenmechanische Rechnungen (via MNDO), dass das spirocyclische Intermediat **B** gegenüber dem sechsgliedrigen Strukturisomer **C** energetisch leicht begünstigt ist und eventuell nicht als Intermediat auf dem Weg zu **C** verstanden werden kann.^[101] Dementsprechend wäre ein alternativer Reaktionspfad, direkt von **A** nach **C**, über einen Angriff von Indol-C2 an das Iminiumion ebenso denkbar.^[102]

Seit ihrer Entdeckung ist die *Pictet-Spengler*-Reaktion bis heute eine der effizientesten Methoden zur Synthese von Tetrahydroisochinolininen und Tetrahydro- β -carbolinen und wurde seitdem in vielerlei Hinsicht variiert.^[103] Hierbei zielen viele Änderungen entweder auf die Aktivierung der verwendeten Substrate oder aber auf die Selektivität der Reaktion ab. So konnte *Pulka* zeigen, dass die Produktzusammensetzung beim Verwenden von chiralen α -Aminoaldehyden durch das Lösemittel, die Temperatur und die Menge der eingesetzten Säure beeinflusst wird.^[104]



CbZ = Benzyloxycarbonyl

Abb. 23: Mögliche Reaktionsprodukte bei der *Pictet-Spengler*-Reaktionen von Tryptamin mit chiralen α -Aminoaldehyden nach *Pulka*.

Aprotisch, unpolare Lösemittel fördern Tetrahydro- β -carboline als Reaktionsprodukte, wohingegen protisch, polare Lösemittel und tiefe Temperaturen die Bildung der Octahydro-bipyrroloindole begünstigen. In beiden Fällen ist ein Überschuss an Säure (5.0 Äq.) nötig, damit sich überhaupt eine Selektivität für die Reaktion abzeichnet. Arbeiten von *Lee* sehen vor chirale Auxiliare in die *Pictet-Spengler*-Reaktion einzuführen und damit enantioselektive Produkte zu erhalten.^[105] Hierzu wurden spezielle (*R*)-konfigurierte Alkynylsulfoxide dargestellt

und, anstelle von den normalerweise genutzten Aldehyden, in der Reaktion eingesetzt. Der erste Reaktionsschritt besteht in der *Michael*-Addition von Homoveratrylamin an das Sulfoxid.

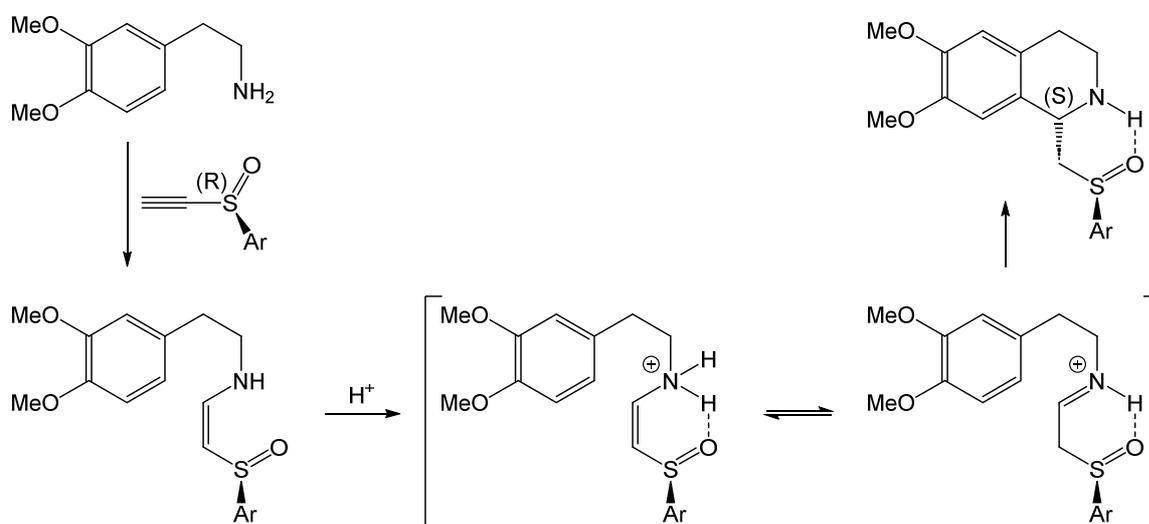


Abb. 24: Asymmetrische Pictet-Spengler-Reaktion nach Lee.

Nach der Protonierung des entstandenen Addukts wird das entscheidende Iminiumion durch Tautomerisierung des Ammoniumions gebildet, das vom elektronenreichen Aromaten vorderseitig angegriffen wird und exklusiv das (S)-konfigurierte Tetrahydroisochinolin generiert. Die Selektivität ist hierbei von mehreren Faktoren der Reaktion, z.B. der Art des Aromaten, der eingesetzten Säure oder der Temperatur abhängig. Ein Nachteil dieser Methodik ist jedoch, dass das Auxiliar in einem weiteren Schritt am Ende der Reaktion wieder entfernt werden muss. Auf ähnliche Art und Weise können ausgewählte chirale Aldehyde für die asymmetrische Synthese von Tetrahydroisochinolin sowie Tetrahydro- β -carbolinen eingesetzt werden.^[106]

Ein weiterer Ansatz zur asymmetrischen Synthese der Tetrahydro- β -carboline besteht im Verwenden von chiralen Katalysatoren. Hierzu zählen Derivate des BINOL und SPINOL.

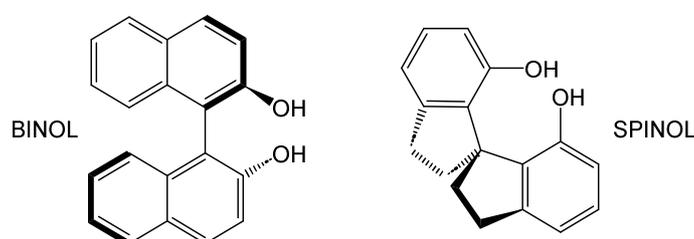


Abb. 25: BINOL und SPINOL als Ausgangsmaterialien für chirale Katalysatoren.

Insbesondere werden phosphorhaltige Katalysatoren als chirale *Brønstedt*-Säuren zur Herstellung diverser Tetrahydro- β -carboline mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten verwendet. Diesbezüglich ist beispielweise die in Abb. 26 (oben) beschriebene Synthese der Spiroindolone nach *Duce* bemerkenswert, die unter Einsatz eines Triisopropylphenyl-

substituierten BINAP-Katalysators mit einem Enantiomerenüberschuss von 71-95 % hergestellt werden können.^[107]

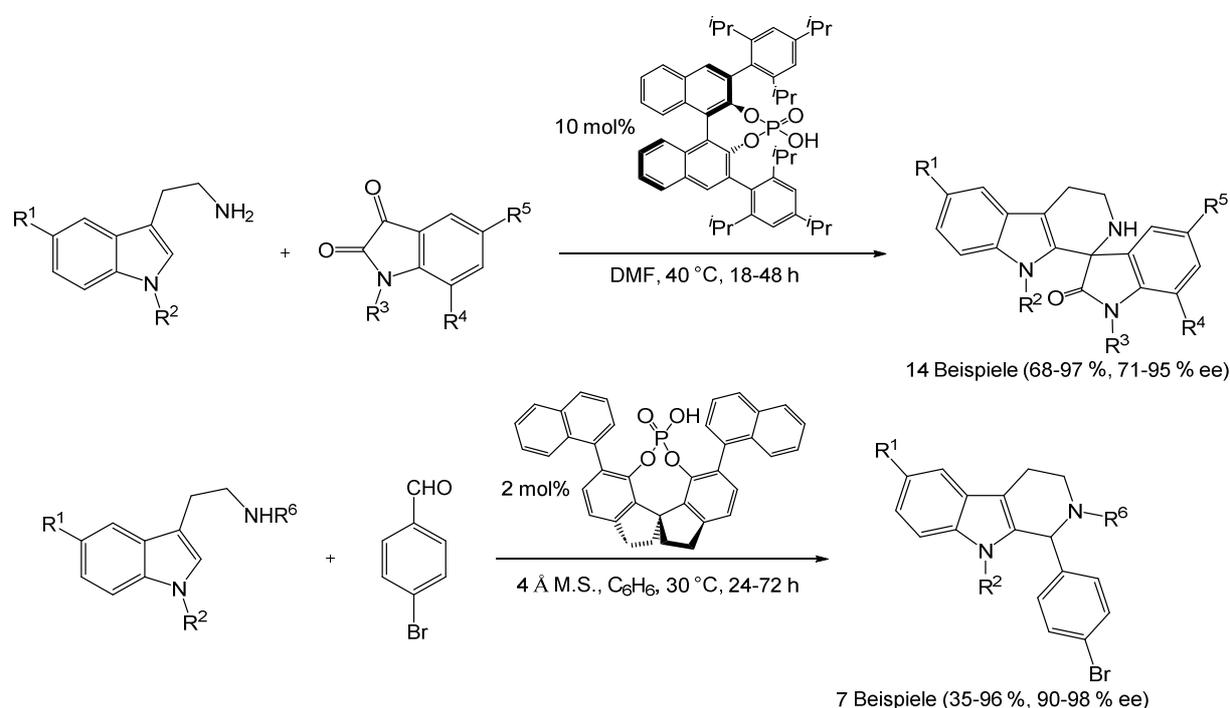


Abb. 26: Asymmetrische Synthesen von Tetrahydro- β -carbolinen mit phosphorhaltigen Katalysatoren nach Duce (oben) und Huang (unten).

Von *Huang* konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass sich eine SPINOL basierte Phosphorsäure ebenso zur stereoselektiven Synthese von chiralen Tetrahydro- β -carbolinen eignet.^[108] Mit lediglich 2 mol% dieses Katalysators und dem Zusatz von Molekularsieb konnten Tryptamin und Aldehyd zu den gewünschten Produkten mit ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen von 90-98 % umgesetzt werden.

Auch die Aktivierung der Substrate der *Pictet-Spengler*-Reaktion wurde untersucht. So können beispielsweise Supersäuren wie Trifluormethansulfonsäure dazu verwendet werden die ursprüngliche *Pictet-Spengler*-Reaktion von β -Phenylethylamin mit Acetaldehyd um den Faktor 20 gegenüber der von *Pictet* und *Spengler* durchgeführten Reaktion zu beschleunigen und die Ausbeute des Tetrahydroisochinolins zu steigern.^[109] Gleichzeitig wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der Acidität der verwendeten Säure und der Reaktionsgeschwindigkeit festgestellt. Darüber hinaus konnte *Srinivasan* zeigen, dass ebenso *Lewis*-Säuren im Stande sind die *Pictet-Spengler*-Reaktion von Tryptophanmethylester bzw. Tryptamin mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden zu katalysieren.^[110] Hierzu zählen unter anderen $\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{Sm}(\text{OTf})_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Ce}(\text{OTf})_3$, $\text{Y}(\text{OTf})_3$, YCl_3 , AlCl_3 , TiCl_4 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ sowie die ionische Flüssigkeit 1-Butyl-3-methylimidazolium-Tetrafluorborat, von denen Ytterbium(III)triflat-katalysierte Reaktionen die besten Ausbeuten lieferte. Alle Reaktionen wurden unter Verwendung der Mikrowellen-Technik durchgeführt, wodurch die gewünschten

Tetrahydro- β -carboline mit einer Reaktionszeit von 30 min und nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten wurden.

Wie von *Tietze* beobachtet, können Zink-, Zinn- oder Titan-haltige Katalysatoren zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline verwendet werden, wenn β -Enaminone als Ausgangsverbindungen zum Einsatz kommen.^[111]

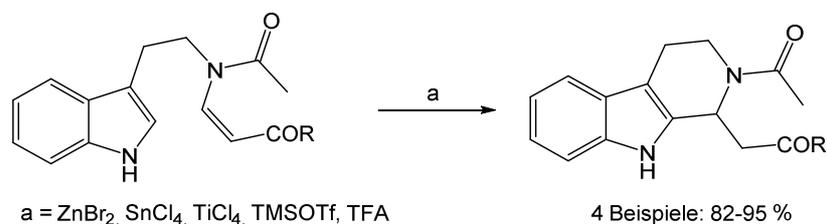


Abb. 27: Tetrahydro- β -carbolinsynthese mit unterschiedlichen *Lewis*-Säuren nach *Tietze*.

Es zeigt sich einerseits, dass einzig *N*-acylierte β -Enaminone die gewünschte Reaktion durchlaufen und andererseits, dass neben Zink, Zinn und Titan auch Trimethylsilyltriflat (TMSOTf) und Trifluoressigsäure (TFA) in der Lage sind die Cyclisierung zu initiieren. Hierbei lieferte die Synthese der in Abb. 27 dargestellten Tetrahydro- β -carboline mit Trifluoressigsäure nach 20 min eine Ausbeute von 87 %, während für die Reaktion mit Trimethylsilyltriflat 5 h benötigt wurden, eine Ausbeute von 94 % zu erhalten. Durchgeführte Reaktionen mit den Übergangsmetallen hingegen benötigen eine weit längere Reaktionszeit von bis zu 24 h und liefern die Tetrahydro- β -carboline mit Ausbeuten zwischen 82 und 87 %. Ähnliche Reaktionen, mit β -Enaminonen als Ausgangsverbindungen, wurden von *Kirckpatrick* und *MacLaren, Singh* sowie *Hiemstra* berichtet, wobei neben Trifluoressigsäure auch Ethanol-Salzsäure-Gemische erfolgreich zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline eingesetzt wurden.^[112]

Eine Alternative zur Aktivierung der *Pictet-Spengler*-Reaktion durch elektrophile Katalyse involviert die Bildung von *N*-Acyliminiumionen als Intermediate. Diese Ionenpaare entstehen selten in stöchiometrischer Form, da sie mit ihrem Addukt im Gleichgewicht stehen und werden daher meist *in situ* generiert.^[113]

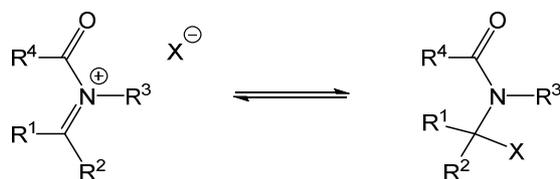


Abb. 28: Gleichgewicht zwischen *N*-Acyliminiumionenpaar und dem kovalenten Addukt.

Der Anteil der jeweiligen Spezies im Gleichgewicht ist dabei von der Natur des Anions und den experimentellen Bedingungen abhängig. Für die Erzeugung von *N*-Acyliminiumionen stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung von denen sich, hinsichtlich einer sich anschließenden

Pictet-Spengler-Cyclisierung, die Aza-Anellierungs-Reaktion von β -Enaminonen mit Acrylsäurederivaten nach *Abelmann* bestens eignet.^[114,115]

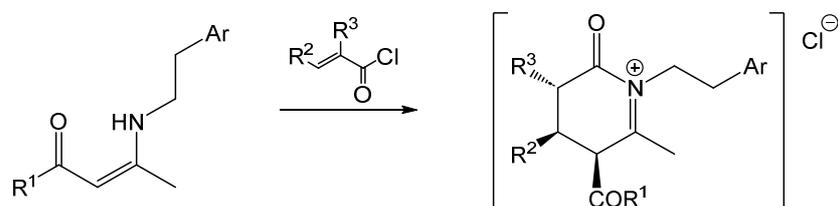
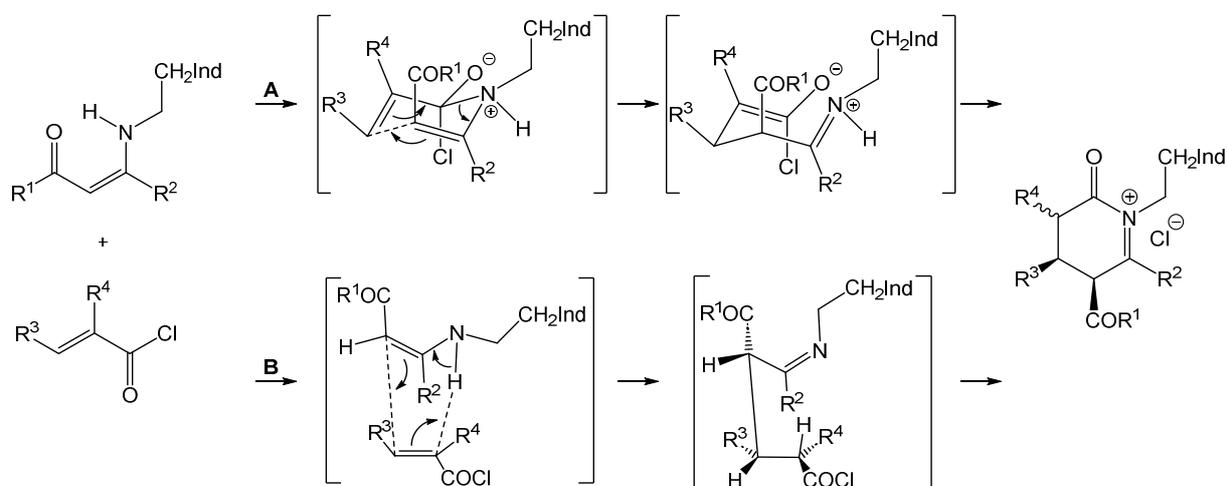


Abb. 29: Aza-Anellierung von β -Enaminonen mit Acryloylchlorid-Derivaten unter Ausbildung eines intermediären Pyrimidinintermediats nach *Abelmann*.

Der Reaktionsmechanismus der Anellierung von β -Enaminen mit Acrylsäurederivaten ist bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt, doch zeigen viele dieser Reaktionen eine ausgezeichnete Stereoselektivität, was von *Stille* mit drei möglichen, mechanistischen Szenarien erklärt wird, die der *Aza-Cope*-, *Aza-En*-, sowie *Diels-Alder*-Reaktion zu Grunde liegen.^[116] Diese Überlegungen berücksichtigend postulierte *Karpov*, für die Reaktion von Acrylsäurechlorid-Derivaten mit β -Enaminonen, die in Abb. 30 dargestellten Reaktionsmechanismen.^[1b]



Ind = 1-*H*-Indol-3-yl

Abb. 30: Potentielle Intermediate einer Aza-Anellierung von Acrylsäurederivaten mit β -Enaminonen. Oben: *Aza-Cope* Mechanismus. Unten: *Aza-En* Mechanismus.

Entsprechend dem Reaktionspfad **A** könnte die Aza-Anellierung mit der Addition des Enaminon-Stickstoffs an die Säurechloridfunktion des Acrylsäurederivats beginnen, wodurch ein Addukt generiert würde, das die Konformation eines sechsgliedrigen Sessels mit einer fixen Konfiguration der beteiligten Substituenten aufweist. Im Anschluss kommt es zu einer *Aza-Cope*-artigen Umlagerung und schlussendlich zur Substitution des Säurechlorid-Halogens durch das Enaminon-Stickstoffatom, wodurch der heterocyclische Ring geschlossen wird und sich das *N*-Acyliminiumion bildet. Diesem Mechanismus entsprechend können die benachbarten Stereozentren C*-R³ und C*-COR¹ stereoselektiv installiert werden und besitzen

syn-Konfiguration. Reaktionspfad **B** gibt den Mechanismus via Aza-En-Reaktion wieder, bei der im ersten Reaktionsschritt das Stickstoff-Proton regioselektiv auf das Acrylat übertragen wird. Hierbei wird im Übergangszustand eine *Envelope*-Konformation eingenommen, die die Konfiguration des Adduktes bestimmt. Durch die abschließende Substitution des Säurechloridhalogens durch die Aminfunktion wird ein *N*-Acyliminiumion generiert, dessen benachbarte Stereozentren C*-R³ und C*-COR¹ ebenfalls *syn*-konfiguriert sind. Die in Abb. 30 postulierten Reaktionsmechanismen liefern selektiv das *syn*-konfigurierte *N*-Acyliminiumion. Dies sagt jedoch nichts über dessen absolute Konfiguration aus, da in Abhängigkeit der Trajektorie des Angriffs des Acrylsäurederivats an das β -Enaminon Enantiomere entstehen können. Dies ändert sich, wenn Stereoinformation in Nachbarschaft zum reaktiven Zentrum eingebracht wird.

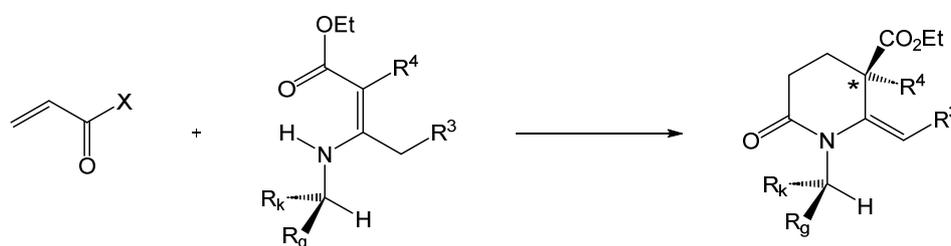


Abb. 31: Rückseitenangriff des Acrylsäurederivats an einen β -Enaminoester. R_g = großer Substituent. R_k = kleiner Substituent

In der bevorzugten Konformation des in Abb. 31 gezeigten (*Z*)-konfigurierten β -Enaminoesters steht das Wasserstoffatom am Stereozentrum *syn* zum Enamin.^[117] Der Angriff des Acrylats auf das β -Enaminon erfolgt dann von der Seite, die den Substituenten mit dem geringsten sterischen Anspruch (R_k) aufweist.

Das nach Abb. 30 erzeugte *N*-Acyliminiumion besitzt, aufgrund seiner geringen Elektronendichte, eine hohe Reaktivität gegenüber Nucleophilen und dient als reaktives Intermediat für die *Pictet-Spengler*-Cyclisierung.^[115]

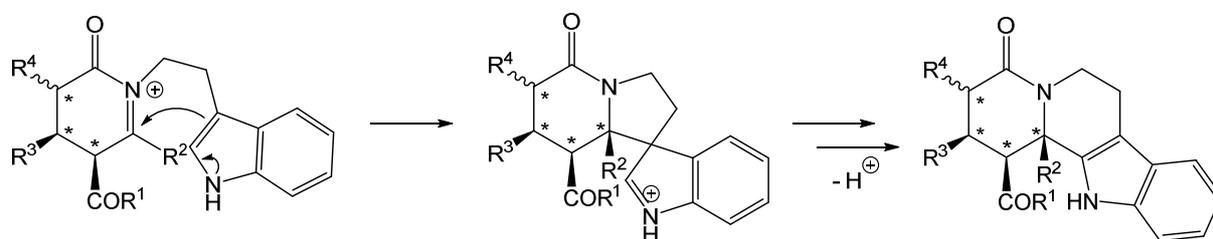


Abb. 32: Intramolekularer nucleophiler Angriff des Indols an ein *N*-Acyliminiumion.

Der Angriff des Indol-C3-Atoms erfolgt von der Acylsubstituent COR¹ abgewandten Seite, so dass das dritte Stereozentrum C*-R² selektiv installiert werden kann.^[118] Mit der entsprechenden Multikomponentenreaktion nach *Abelmann* lassen sich also nicht nur drei Bindungen in einem Reaktionsschritt knüpfen, sondern darüber hinaus auch drei

Stereozentren spezifisch einführen. *Karpov* konnte diese Reaktionssequenz um zwei weitere Reaktionsschritte erweitern, wobei seine Dreikomponentenreaktion zur Synthese von β -Enaminonen der Aza-Anellierung-*Pictet-Spengler*-Reaktion vorweg gestellt wird.^[1] Mit dieser Methode können schlussendlich fünf neue Bindungen und vier Stereozentren in einer konsekutiven Multikomponentenreaktion aufgebaut werden. Hierbei werden die, durch die initiale *Sonogashira*-Kupplung gebildeten Alkinone, mit Tryptamin oder Tryptophanmethylester zu den entsprechenden β -Enaminonen umgesetzt. Diese reagieren im folgenden Aza-Anellierung-*Pictet-Spengler*-Reaktionsschritt mit ausgesuchten Acrylsäurederivaten zu den anellierten Tetrahydro- β -carbolinen. Die anellierten Tetrahydro- β -carboline wurden mit Ausbeuten von 30-59 % erhalten, das Einzelschrittausbeuten von 79-90 % entspricht.

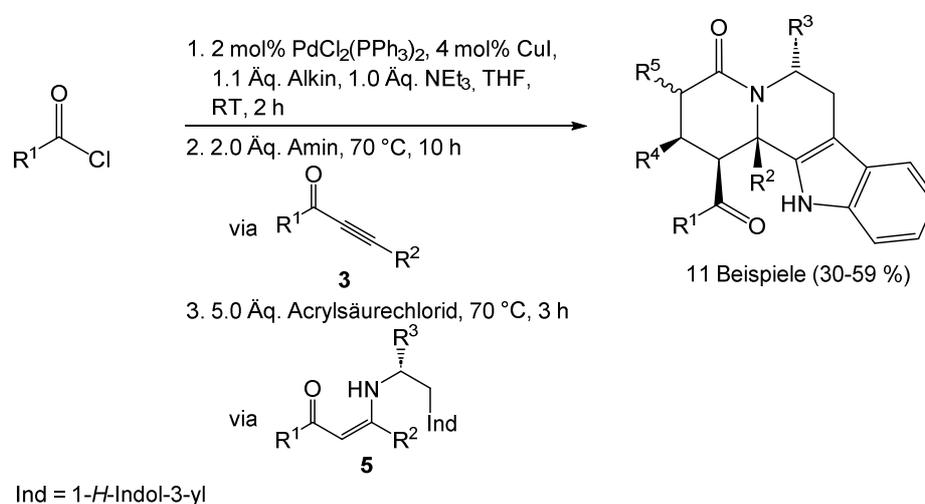


Abb. 33: Vierkomponentenreaktion zur Synthese anellierter Tetrahydro- β -carboline nach *Karpov*.

Wie erwartet entstanden Produkte mit R³ = H in racemischer Form, während Reaktionen mit R³ = CO₂Me lediglich ein einziges Diastereomer lieferten. Die Reaktion besticht durch die einfache Handhabung, Atomökonomie der eingesetzten Substrate, Selektivität und sehr guten Ausbeuten und wurde in dieser Arbeit weiterentwickelt.

Zum Abschluss dieses Kapitels soll auf zwei *Pictet-Spengler*-Reaktionen eingegangen werden, die nach ungewöhnlichen Mechanismen verlaufen. Hierzu zählt zum einen die in Abb. 34 dargestellte Methode nach *Nielson*, bei der anstelle von Aldehyden oder β -Enaminonen β -Aminovinylverbindungen zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline eingesetzt werden.^[119] Die Synthese dieser Edukte erfolgt in einem vorgelagerten Reaktionsschritt durch nucleophile Substitutionsreaktion von α -Halogenalkenen mit Tryptamin. Im darauffolgenden Reaktionsschritt wird das Iminiumion durch eine Übergangsmetall-katalysierte Umlagerung generiert, wobei sich Ruthenium und Rhodium als effizienteste Metalle für das Katalysatorsystem herausstellten. Auch hier dient das reaktive Intermediat als Vorstufe für die

Pictet-Spengler-Cyclisierung, die schlussendlich durch den intramolekularen Angriff des Indols an das Iminiumion erfolgt.

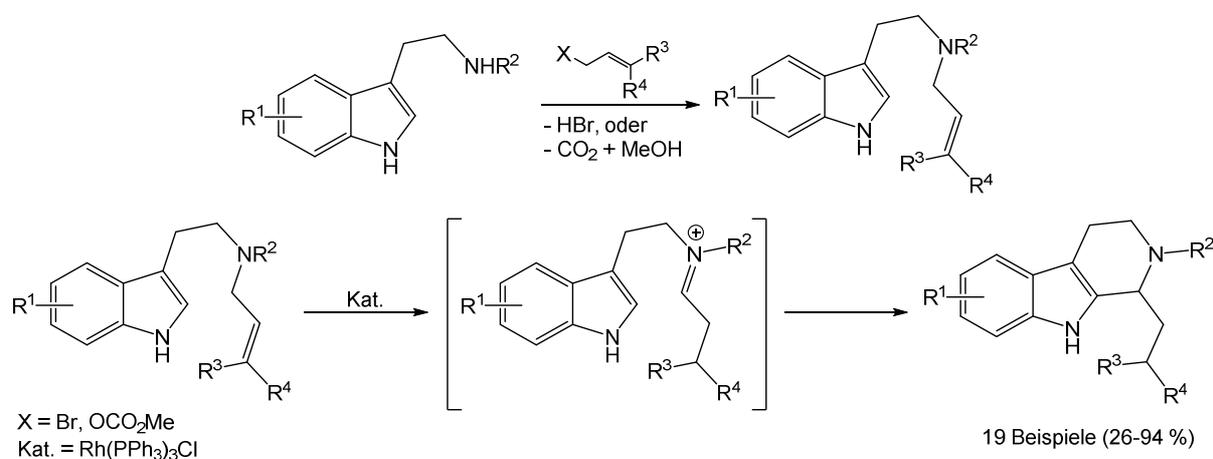


Abb. 34: Formierung des *N*-Acyliminiumions via metallkatalysierte Umlagerung.

Eine weitere atypische *Pictet-Spengler*-Reaktion wurde von *Magnus* zur Synthese eines bis-Arylmaleimids-Glycogen-Kinase-Synthase-3 Inhibitors eingesetzt.^[120]

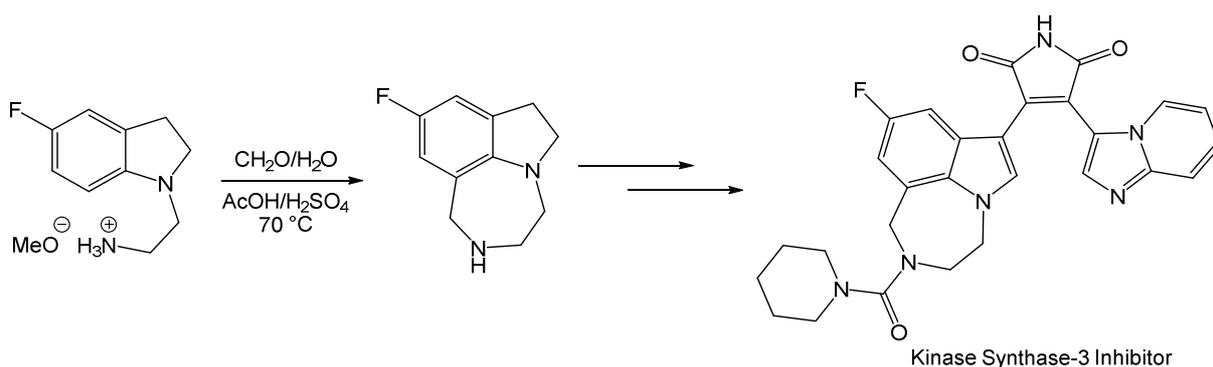


Abb. 35: Ungewöhnliche *Pictet-Spengler*-Reaktion eines β -Aminodihydroindols mit Acetaldehyd.

Im Zuge der Synthese kommt es zur *Pictet-Spengler*-Reaktion des fluorierten β -Aminodihydroindols mit Acetaldehyd, wobei in diesem ungewöhnlichen Fall die Indol-C7-Position zum Ringschluss adressiert wird. Das resultierende Diazepinsystem dient im weiteren Verlauf als Ausgangspunkt für die Synthese des Kinase-Synthase-3 Inhibitors.

3.4 Literaturübersicht zu Synthesen der Tetrahydro- β -carboline

β -Carboline und Tetrahydro- β -carboline gehören zur Gruppe der tricyclischen Pyrido-(3,4-*b*)indole und enthalten den Pyridinring in aromatischer sowie reduzierter Form.

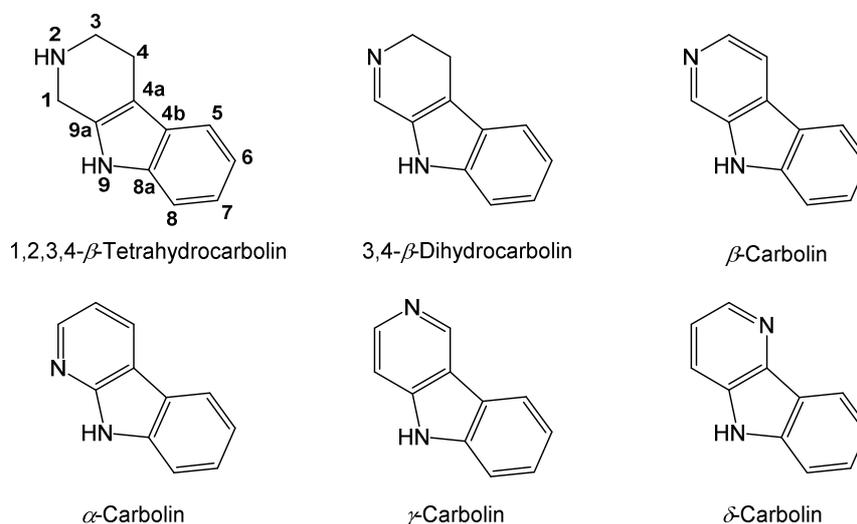


Abb. 36: Nomenklatur und Struktur der Carboline.

Im Vergleich zu den β -Carbolinen sind darüber hinaus die isomeren α -, γ - und δ -Carboline bekannt, die sich in der Position des Stickstoffs im Pyridinring unterscheiden und ebenso wie diese einige interessante biologische Eigenschaften aufweisen. So existieren bereits Medikamente, die das Tetrahydro- γ -carbolin-Strukturelement enthalten, darunter das Neuroleptikum Carbidin sowie die Antihistaminika Diazolin und Dimebon.^[121]

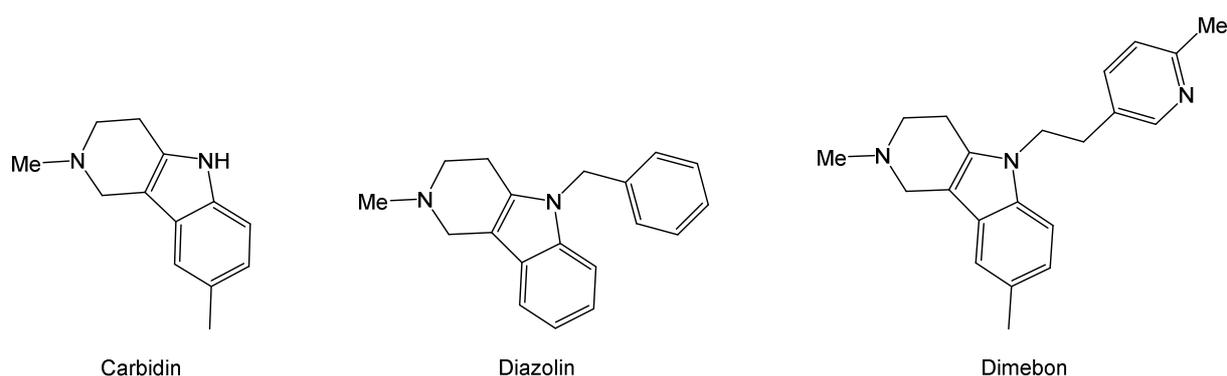


Abb. 37: Carbidin, Diazolin und Dimebon als Wirkstoffvertreter der Tetrahydro- γ -carboline.

α - sowie δ -Carboline konnten zwar noch nicht als Medikamente zur Anwendung gebracht werden, gelten aber dennoch als vielversprechende Kandidaten in der Suche nach neuen Wirkstoffen, da von deren cytotoxischen, antifungalen, antibakteriellen und entzündungshemmenden Eigenschaften, sowie Wirksamkeit gegen Malaria, Atherosklerose und Alzheimer bereits berichtet werden konnte.^[122]

Die strukturelle Diversität literaturbekannter Tetrahydro- β -carboline ist groß und es existiert eine Vielzahl an synthetischen Methoden zu deren Herstellung, wovon die meisten sich der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung bedienen. Da diese Reaktion bereits im vorangegangenen Kapitel behandelt wurde, sollen im Folgenden lediglich Reaktionsalternativen erwähnt werden. Hierzu zählt die *Bischler-Napieralski* Reaktion, mit der β -Indolyamide durch Dehydratisierung zunächst zu β -Dihydrocarbolinen cyclisiert werden können.^[123]

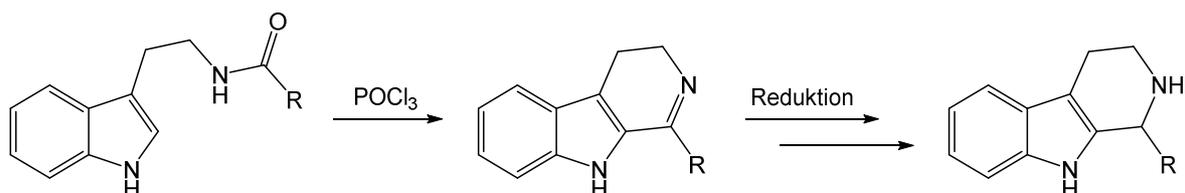
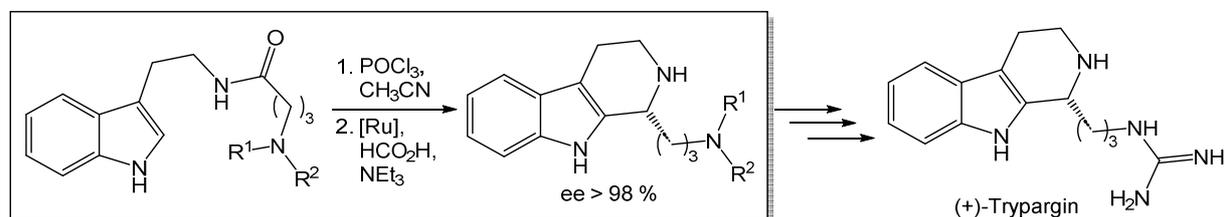


Abb. 38: *Bischler-Napieralski* Reaktion zur Synthese von β -Dihydrocarbolinen und anschließende Reduktion zu den korrespondierenden Tetrahydro- β -carbolinen.

Zur Dehydratisierung des *N*-acetylierten Indols kommt meist Phosphoroxychlorid zum Einsatz, doch können auch PCl_5 , SOCl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sowie P_2O_5 zur Cyclisierung verwendet werden.^[124] Die anschließende Reduktion zum Tetrahydro- β -carbolin kann durch (katalysierte) Hydrierung erfolgen, das z. B. von *Czarnocki* zur Totalsynthese des Alkaloids (+)-Trypargin genutzt wurde.^[125]



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Phtalyl}$

Abb. 39: Ausschnitt aus der Totalsynthese von (+)-Trypargin nach *Czarnocki*.

Die entscheidenden Reaktionsschritte der Naturstoffsynthese sind in Abb. 39 eingerahmt dargestellt und umfassen die Phosphoroxychlorid ausgelöste *Bischler-Napieralski* Cyclisierung des *N*-acylierten Tryptamins zum Dihydro- β -carbolin und dessen anschließende Ruthenium-katalysierte selektive Hydrierung nach *Noyori*-Bedingungen mit Triethylamin als Base.^[126]

Die Reduktion des intermediären Dihydro- β -carbolins kann ebenso mittels nucleophiler Addition an das Imin erfolgen, wodurch Tetrahydro- β -carboline mit vielfältigen Substitutionsmustern erhalten werden. So konnte *Varlamov* von der Synthese Tetrazol-substituierter Derivate durch die Kombination aus *Bischler-Napieralski*-Reaktion, Addition von Methyljodid und *Ugi*-Reaktion berichten.^[127] Auch hier erfolgt zunächst die Dehydratisierung

des β -Indolylamids mit Hilfe von Phosphoroxychlorid, gefolgt von der Methylierung des gebildeten Dihydro- β -carbolins mit Methyljodid.

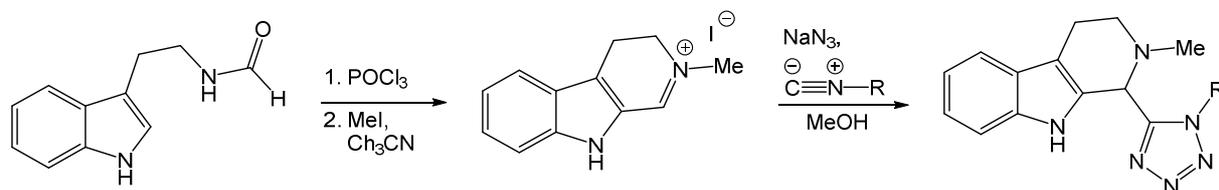


Abb. 40: Synthese von Tetrazol-substituierten Tetrahydro- β -carbolinen nach Varlamov.

Die Reaktionssequenz findet ihren Abschluss durch die *Ugi-Azid-Reaktion* des Iminiumions mit Natriumazid und den entsprechenden Isonitrilen.

Eine weitere Reaktionsalternative zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline wurde von *Lin* vorgestellt und bedient sich, neben der *Bischler-Napieralski* Cyclisierung, der *Aza-Friedel-Crafts* Alkylierung von Indolen.^[128]

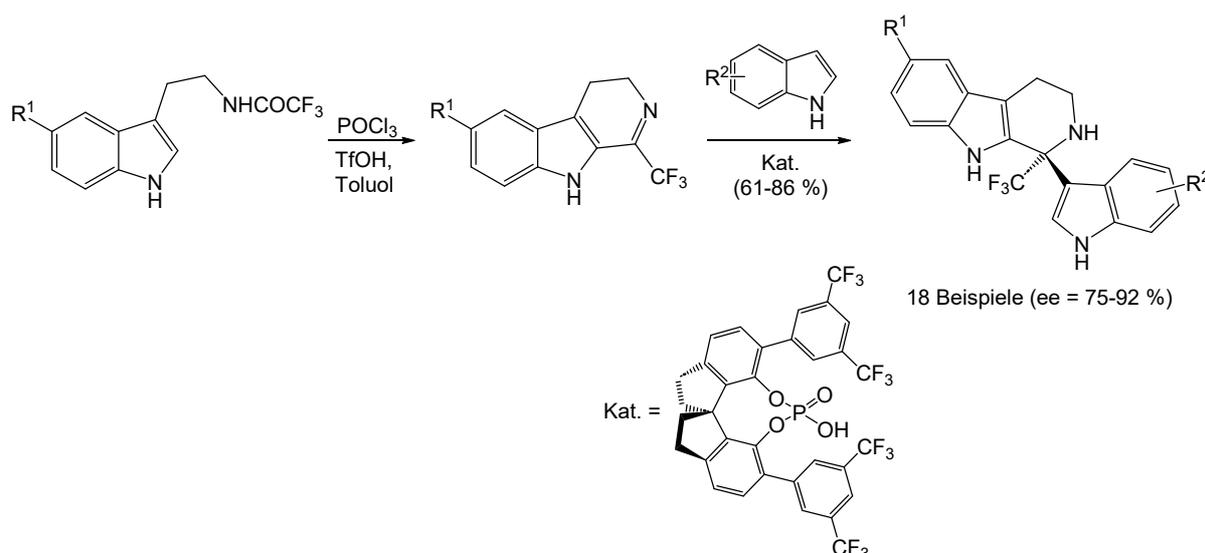


Abb. 41: Lewis-Säure katalysierte Synthese von Indol-substituierten Tetrahydro- β -carbolinen nach Lin.

Die Synthese beginnt mit der Dehydratisierung der verwendeten Amide mittels Phosphoroxychlorid. Im nächsten Reaktionsschritt erfolgt die *Brønstedt*-Säure-katalysierte Addition des Dihydro- β -carbolins an das Indol, wobei der In Abb. 41 dargestellte chirale Phosphorsäurekatalysator verwendet werden kann, die gewünschten Produkte mit hervorragender Enantioselektivität zu erhalten.

Neben der *Bischler-Napieralski* Cyclisierung können auch Übergangsmetalle zur Synthese von Tetrahydro- β -carbolinen verwendet werden. In diesem Zusammenhang konnte *You* von einer intramolekularen Iridium-katalysierten allylischen Addition berichten, wobei die Gegenwart des verwendeten BINOL-Katalysators für eine exzellente Enantioselektivität der synthetisierten Verbindungen sorgt.^[129] Hierbei kommt es zunächst zur

basenvermittelten intramolekularen Addition des Indols an den Iridium(III)- π -Allylkomplex, das in der Bildung des Spiroindoleninintermediats resultiert.

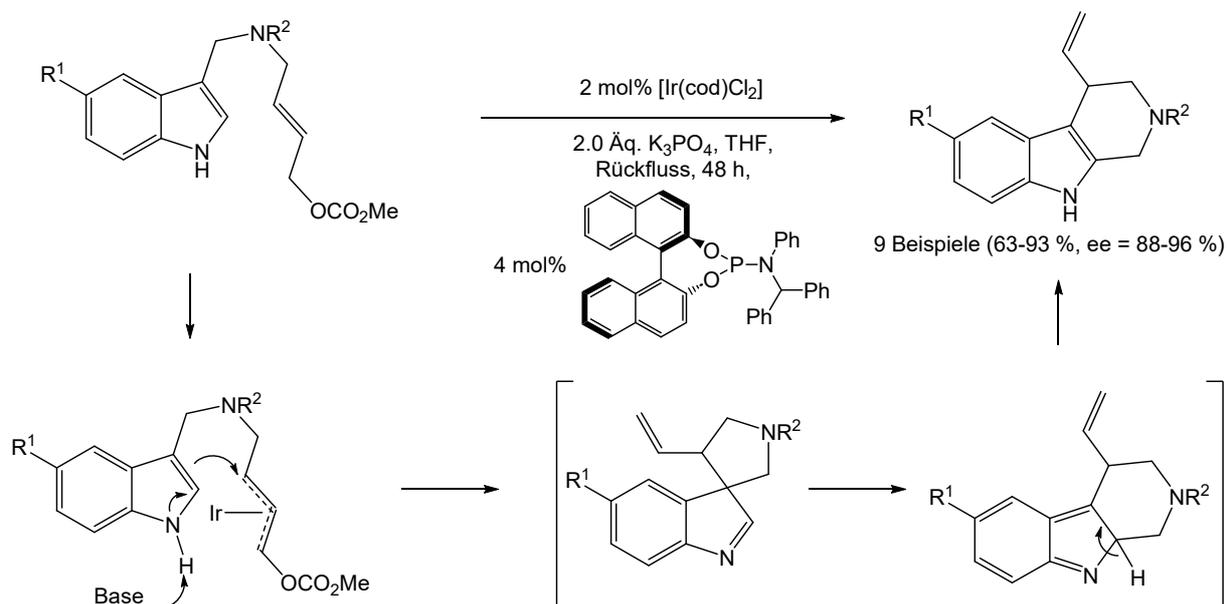


Abb. 42: Iridium katalysierte Intramolekulare allyliche Addition zur Synthese von Tetrahydro- β -carbolinen nach You.

Dieses erfährt im nächsten Reaktionsschritt eine Umlagerung, sodass nach der Rearomatisierung an Stelle des erwarteten Tetrahydro- γ -carbolins stattdessen das Tetrahydro- β -carboline erhalten wird.

Veröffentlichungen von *Bandini* zeigen, dass abgesehen von Iridium auch Gold zur Katalyse der allylichen Addition verwendet werden kann.^[130]

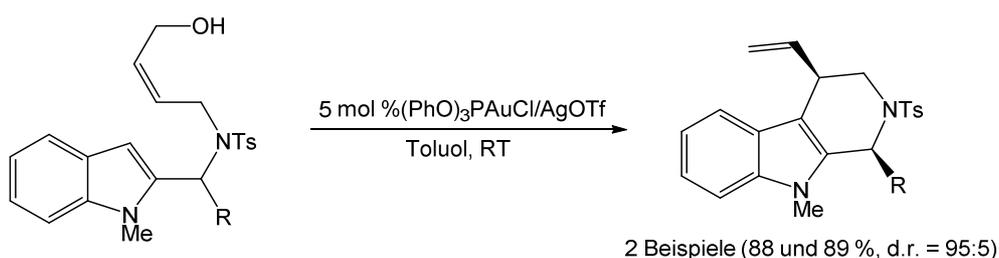


Abb. 43: Gold-katalysierte allyliche Addition zur Synthese von Tetrahydro- β -carbolinen nach Bandini.

Es konnte veranschaulicht werden, dass lediglich (*Z*)-konfigurierte Alkohole produktiv für die Reaktion eingesetzt werden können, wobei eine nicht geschützte Hydroxylgruppe essenziell für den Erfolg der Reaktion ist. Davon abgesehen liefert die Reaktion selektiv Tetrahydro- β -carboline mit *syn*-Konfiguration in sehr guten Ausbeuten und einem Diastereomerenverhältnis von 95:5.

Darüber hinaus konnte *Wang* die *Miyaura*-Borylierung-*Suzuki*-Kupplungssequenz zur Herstellung zweier anellierter Tetrahydro- β -carboline mit ebenso sehr guten Ausbeuten

anwenden.^[131] Zur Synthese werden zunächst die beiden bromierten Aromaten unter basischen Bedingungen via Boronsäureester vermittelter, Palladium-katalysierter Kreuzkupplung miteinander verbunden, woraufhin die intramolekulare Lactamisierung zum entsprechenden Benzo-Tetrahydro- β -carbolin-1-on einsetzt.

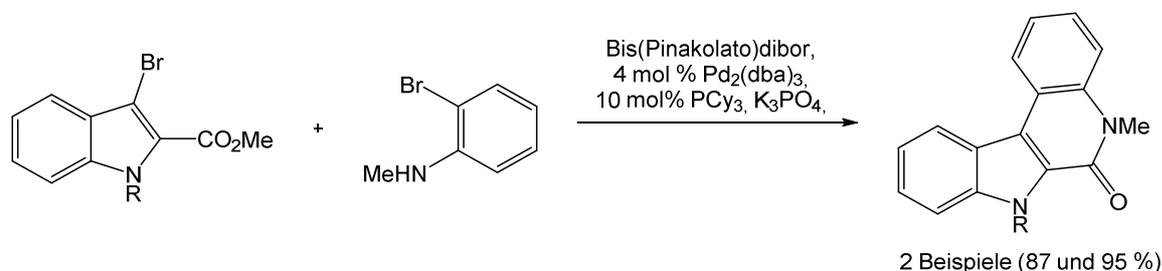


Abb. 44: Miyaura-Borylierung-Suzuki-Kupplungssequenz zur Synthese von Tetrahydro- β -carbolinen nach Wang.

Eine weitere Palladium-katalysierte Variante zur Synthese von Tetrahydro- β -carbolinen ausgehend von bromierten β -Enaminonen bietet die intramolekulare Heck-Reaktion nach der Methode von Chen.^[132] Anders als bei den zuvor besprochenen Synthesen wird bei dieser Alternative nicht der Piperidin- sondern der Pyrrolring des Tetrahydro- β -carbolinsystems aufgebaut.

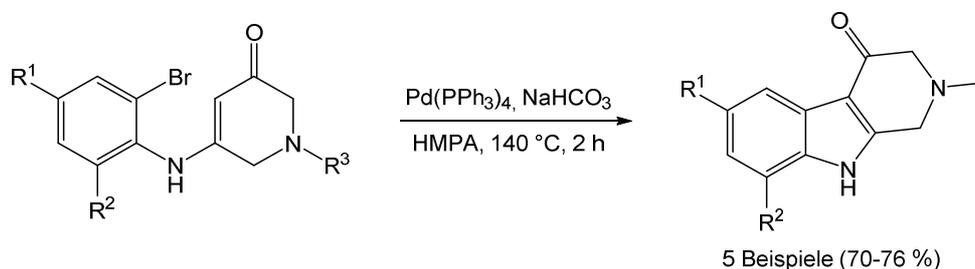


Abb. 45: Intramolekulare Heck-Reaktion zur Synthese von Tetrahydro- β -carbolinen nach Chen.

Hierzu werden die Ausgangsstoffe mit Tetrakis-triphenylphosphanpalladium(II) in Hexamethylphosphortriamid (HMPA) in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat erhitzt. Dies führt zur Insertion der Enaminon-Doppelbindung in die Palladium-Brom-Bindung und resultiert nach der reduktiven Eliminierung in der Bildung der Tetrahydro-4-oxo- β -carboline.

Zum Abschluss dieses Kapitels soll noch auf die Fischer-Indol Synthese hingewiesen werden, die sich, als klassische Methode zur Herstellung von Indolverbindungen, ebenso zur Synthese von Tetrahydro- β -carbolinen eignet.^[133] Hierbei wird der Pyrrolring der Tetrahydro- β -carboline aufgebaut, das meist durch Säure-vermittelte Cyclisierung von Aryl-substituierten Hydrazonen erreicht werden kann. Dieses Reaktionskonzept konnte beispielsweise von Frangatos zur Synthese des Tetrahydronorharman genutzt werden, bei der zunächst das Arylhydrazon, nach einer modifizierten Methode von Abramovitch und Shapiro, mit einer Mischung aus

konzentrierter Salzsäure und Eisessig in das entsprechende Indolylamid übergeführt wird.^[134,135]

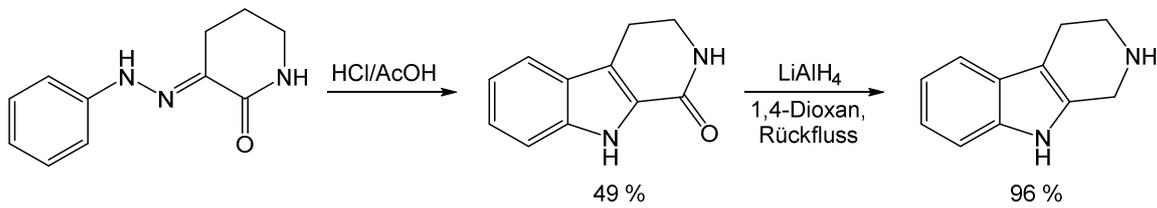


Abb. 46: Fischer-Indol Synthese und anschließende Hydrierung zur Herstellung von Tetrahydro-β-carbolenen.

Die anschließende Reduktion erfolgt mit Lithiumalanat in siedendem 1,4-Dioxan und liefert das gewünschte Tetrahydro-β-carboline mit einer Ausbeute von 96 %.

3.5 Synthesen der Tetrahydro- β -carboline 6

Die in Kapitel 3.3 und 3.4 beschriebenen Reaktionen zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline stellen lediglich einen kleinen Teil der literaturbekannten Synthesen dar. Die hierzu verwendeten Edukte werden meist in separaten Reaktionen hergestellt, was zusätzlichen Verbrauch an Lösemittel bedeutet und einen größeren Zeitaufwand mit sich bringt. Durch das Verwenden von Multikomponentensynthesen, bei denen die Zwischenstufen keiner Isolierung bedürfen, kann der Verbrauch von Labormaterial deutlich gesenkt und der Durchsatz an unterschiedlich substituierten Produkten erhöht werden, wodurch diversitätsorientierte Substanzbibliotheken zügig erstellt werden können. Dies zum Ziel wurden alle in dieser Arbeit synthetisierten Tetrahydro- β -carboline **6** in sequenziellen Dreikomponentenreaktionen hergestellt, wobei lediglich einfache, handelsübliche Ausgangsverbindungen zum Einsatz kamen und einzig das Produkt isoliert wurde. Retrosynthetisch lassen sich die Tetrahydro- β -carboline **6** mit einem Schnitt (Discon) durch die Bindung von 1-C und 9a-C in β -Enaminone **5** überführen. Mittels eines weiteren Schnitts durch die Enaminon C-N-Bindung erhält man Tryptamin (**4a**) und die entsprechenden Alkinone **3** als Retrons.

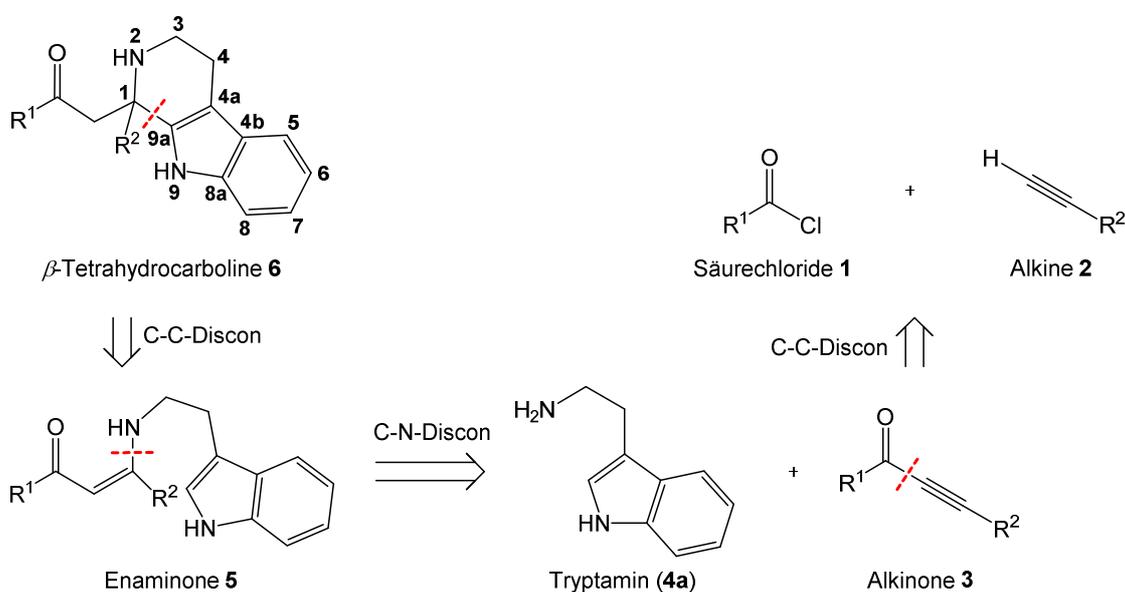


Abb. 47: Retrosynthetische Analyse zur Synthese von substituierten Tetrahydro- β -carbolinen 6.

Der letzte Discon durch die Bindung des Carbonyl- und Alkin-C-Atoms liefert schlussendlich die substituierten Säurechloride **1** und Alkyne **2**, die in großer Vielfalt und zumeist kosteneffizient zur Verfügung stehen und sich damit hervorragend als Edukte zur diversitätsorientierten Synthese eignen. Der retrosynthetische Ansatz zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6** lässt sich in drei Reaktionen transferieren, die in einer Ein-Topf-Methodik vereint werden sollten. Die Reaktionssequenz beginnt mit der *Sonogashira*-Reaktion

der Säurechloride **1** und Alkine **2** zu den entsprechenden Alkinonen **3**. Diese werden als Intermediate nicht isoliert, sondern direkt mit Tryptamin (**4a**) mittels *Aza-Michael*-Addition zu den entsprechenden β -Enaminonen **5** umgesetzt.

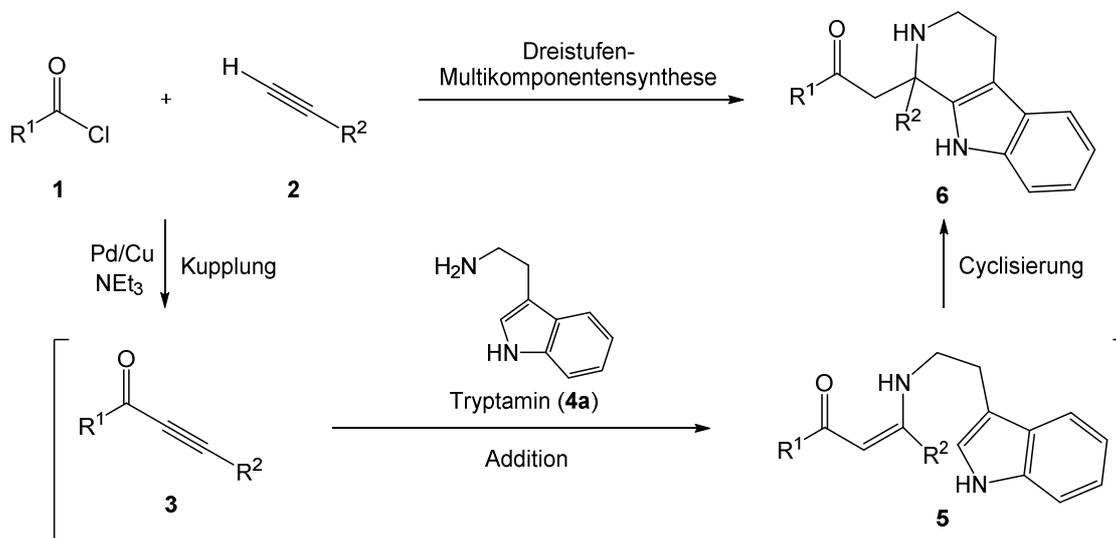


Abb. 48: Vorschlag zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6** in einer Dreikomponentenreaktion.

Am Schluss der Reaktionssequenz steht die entscheidende Cyclisierung zu den gewünschten Tetrahydro- β -carbolidinen **6**. Wie von *Tietze*, *Kirkpatrick* und *Singh* bereits beobachtet, lässt sich der Ringschluss für ähnliche β -Enaminonsysteme durch den Einsatz von Trifluoressigsäure, Salzsäure, Trimethylsilyltriflat oder diversen Übergangsmetallsalzen via *Pictet-Spengler*-Reaktion erreichen, was einen guten Ausgangspunkt für die Optimierung dieser Reaktion darstellt.^[111, 112a, 112b] Entscheidend für den Erfolg dieser dreistufigen Multikomponentensynthese ist die Kompatibilität, des für die Cyclisierung eingesetzten Mediators, mit den Reaktionsbedingungen der zuvor erfolgten Reaktionen. Hinsichtlich einer Reaktionsabschließenden *Pictet-Spengler*-Cyclisierung bieten sich als Mediatoren im Allgemeinen elektrophile Verbindungen an, die durch Aktivierung der β -Enaminone **5** die Formierung eines Iminiumions fördern.

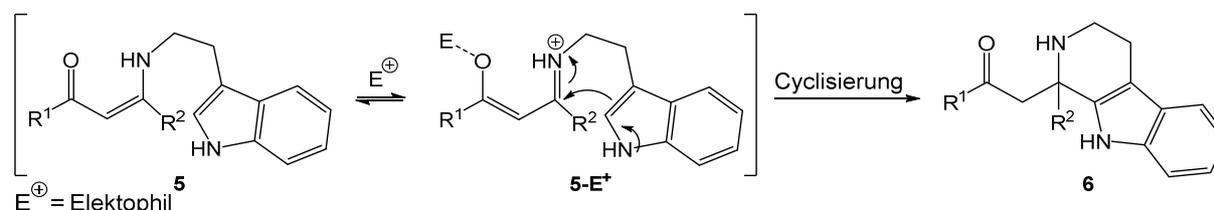


Abb. 49: Postulierter Mechanismus zur Aktivierung der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung der β -Enaminone **5**.

Die durch das Elektrophil E^+ erzwungene Enolisierung der Carbonylgruppe sollte die *Pictet-Spengler*-Reaktion initiieren, die, entsprechend dem in Kapitel 3.3 beschriebenen

Mechanismus, durch den intramolekularen Angriff des Indol-C3-Atoms an das Iminiumion erfolgt.

3.5.1 Eduktsynthese für die *Pictet-Spengler*-Cyclisierung der β -Enaminone **5**

Zur Optimierungsstudie der intramolekularen *Pictet-Spengler*-Cyclisierung der β -Enaminone **5** wurden zunächst sieben ausgesuchte Verbindungen **5a-5g** synthetisiert und in Testreaktionen eingesetzt. Die Synthese der Verbindungen **5a-5e** erfolgte in zwei separaten Reaktionen, wobei Erstere die Kupplung der Säurechloride **1** mit den Alkinen **2** zu den entsprechenden Alkinonen **3** beinhaltet. Hierzu wurden beide Substrate mit einem Äquivalent Triethylamin bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran bzw. Dichlormethan umgesetzt. Als Katalysatorsystem wurden 2-4 mol% einer Mischung bestehend aus Palladium(II)salz, Triphenylphosphan und Kupfer(I)iodid im Verhältnis 1:2:2 eingesetzt.

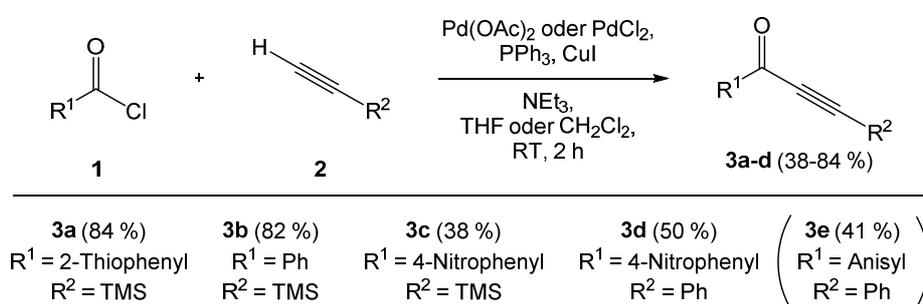


Abb. 50: Kreuzkupplungsreaktion von Säurechloriden **1** und Alkinen **2** zu den entsprechenden Alkinonen **3**. Die Synthese des Alkinons **1H** erfolgte nach einer alternativen Vorschrift und wurde in einer vorausgegangenen Arbeit beschrieben.^[136]

Abgesehen von kleinen Änderungen entspricht die Synthese der Alkinone **3a-3d** den Vorschriften von *Karpov* bzw. *Cox*, wobei die beobachteten Ausbeuten von 38-84 % etwas geringer als die dort beschriebenen Ausbeuten ausfallen.^[48,137]

Zur Synthese der β -Enaminone **5a-5e** wurden die Alkinone **3** als *Michael*-Akzeptoren in der folgenden *Aza-Michael*-Addition mit Tryptamin (**4a**) umgesetzt.

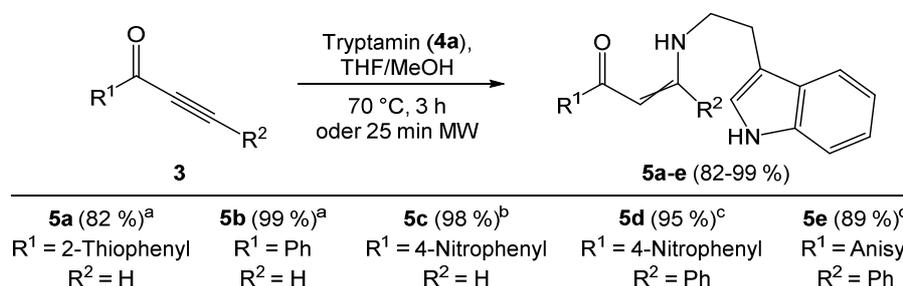


Abb. 51: *Aza-Michael*-Addition zur Synthese der β -Enaminone **5**.^a Z/E = 60:40. ^b Z/E = 50:50. ^c (Z)-konfiguriert.

Entsprechend einer Vorschrift von *Willy* erfolgte die Synthese der Verbindungen **5a-5d** in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol im Verhältnis 1:1 bei 70 °C in der Mikrowelle, wobei die gewünschten Reaktionsprodukte bereits nach einer Reaktionszeit von 25 min mit Ausbeuten von 82-99 % erhalten werden konnten.^[34] Zum Vergleich wurde Enaminon **5e**, in Anlehnung an eine Vorschrift von *Karpov*, im *Schlenk*-Rohr hergestellt.^[37,48] Hierzu wurden

Tryptamin (**4a**) und Alkinon **3e** im beschriebenen Lösemittelgemisch über 3 h zum Rückfluss erhitzt, wodurch das gewünschte Enaminon **5e** mit einer Ausbeute von 89 % erhalten werden konnte. $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Untersuchungen zeigen, dass β -Enaminone **5a-5c** mit $\text{R}^2 = \text{H}$ als ein Diastereomerengemisch von (*Z*)- und (*E*)-konfigurierten Verbindungen erhalten werden, wohingegen die β -Enaminone **5d** und **5e** ausschließlich (*Z*)-Konfiguration aufweisen. In Bezug auf die Geschwindigkeit der Reaktion ist die Mikrowellen-Synthese nach *Willy* klar im Vorteil, doch besitzt diese Technik, bezüglich der Implementierung in eine Multikomponentensynthese der Tetrahydro- β -carboline **6**, einige praktische Nachteile. Zum einen gestaltet sich das inerte Arbeiten mit Mikrowellen-Gefäßen schwieriger als mit herkömmlichen Schlenkgefäßen, was sich auf die Effizienz der initialen *Sonogashira*-Kupplung der Reaktionssequenz auswirken könnte (siehe Kapitel 3.1). Darüber hinaus bedingt die Mikrowellen-Synthese der β -Enaminone **5** im zweiten Schritt der Multikomponentenreaktion den Wechsel des Reaktors von einer Reaktionsapparatur zur nächsten, das die Handhabung der Methode erschwert. Aus diesen Gründen wurde die Mikrowellen gestützte Synthese der β -Enaminone **5** als Teilschritt in der Dreistufensynthese der Tetrahydro- β -carboline **6** zu Gunsten der Vorschrift nach *Karpov* verworfen.

Die Kombination der Kreuzkupplungsreaktion von Säurechloriden **1** mit Alkinen **2** und einer anschließenden *Aza-Michael*-Addition mit unterschiedlichen Aminen **4** im Ein-Topf Verfahren wurde von *Karpov* bereits ebenfalls intensiv untersucht und hier zur Synthese der beiden β -Enaminone **5f** und **5g** genutzt.^[37,48]

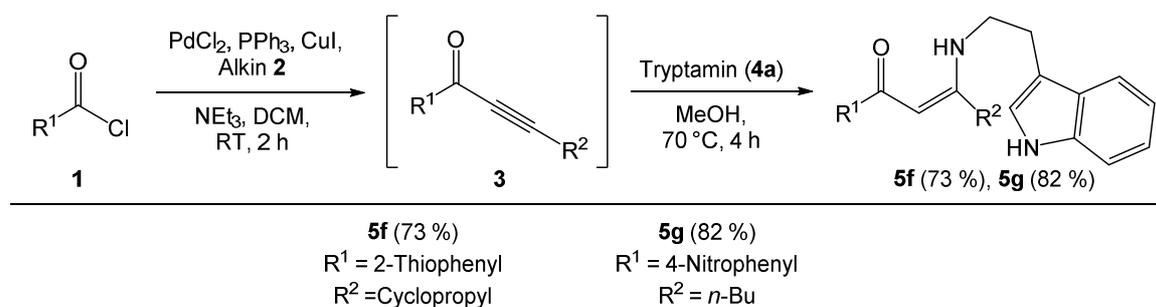


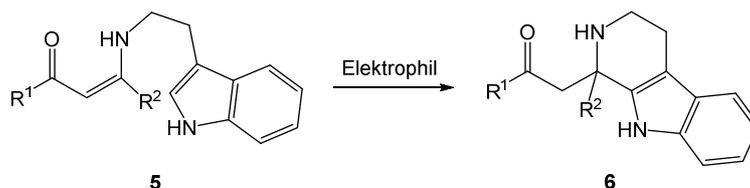
Abb. 52: Dreikomponentenreaktion zur Synthese der Enaminone **5e** und **5f**.

Die durch die *Sonogashira*-Reaktion erhaltenen Alkinone **3** wurden nicht isoliert, sondern direkt mit einer Lösung von Tryptamin (**4a**) in Methanol zu den entsprechenden β -Enaminonen **5f** und **5g** umgesetzt. Die Ausbeuten von 73 und 82 % entsprechen einer Ausbeute pro Reaktionsschritt von 85 und 92 % Ausbeute und sind folglich mit den Ausbeuten vergleichbar, die im Rahmen der Einzelschritt-Reaktionen erzielt wurden. Die Reaktionssequenz überzeugt darüber hinaus durch eine einfache Handhabung, geringeren Zeitaufwand sowie geringerem Lösemittelverbrauch zur Reinigung der Intermediate und eignet sich daher als Basis für eine Multikomponentenreaktion zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6**.

3.5.2 Optimierungsstudie zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6**

Mit den synthetisierten β -Enaminonen **5a-5g** wurden als nächstes Testreaktionen zur intramolekularen *Pictet-Spengler*-Reaktion durchgeführt, wobei der Fokus der Optimierung auf der Suche nach geeigneten Elektrophilen zur Aktivierung der Cyclisierung lag. Alle hierzu verwendeten Reaktionsbedingungen, Edukte sowie Elektrophile sind in Tab. 1 dargestellt.

Tab. 1: Experimentelle Details für die Testreaktionen zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6**.



Eintrag	R ¹	R ²	Lösemittel	Elektrophil	Temp. [°C]	Ausbeute
1	4-Nitrophenyl	Ph	1,4 Dioxan	HCl 5.0 Äq.	25-80	k. R.
2	4-Nitrophenyl	Ph	1,4-Dioxan/ MeOH	HCl 5.0 Äq.	25-80	Protonierung
3	4-Nitrophenyl	Ph	CH ₂ Cl ₂	TFA 1.0 Äq.	25-40	k. R.
4	4-Nitrophenyl	Ph	1,4-Dioxan	TFA 5.0 Äq.	80	k. R.
5	4-Nitrophenyl	Ph	THF	Yb(OTf) ₃ 0.1, 2.0 Äq.	25-80	k. R. ^a
6	4-Nitrophenyl	Ph	1,4 Dioxan	Yb(OTf) ₃ 2.0 Äq.	25-110	k. R.
7	4-Nitrophenyl	Ph	THF/H ₂ O	Yb(OTf) ₃ 2.0 Äq.	25-80	k. R.
8	4-Nitrophenyl	Ph	THF	ZnCl ₂ 2.0 Äq.	25-70	k. R.
9	4-Nitrophenyl	Ph	THF	L-Prolin 1.0, 2.0 Äq.	25-70	k. R.
10	4-Nitrophenyl	Ph	CH ₂ Cl ₂	POCl ₃ 1.0 Äq.	25	k. R.
11	Anisyl	Ph	CH ₂ Cl ₂	POCl ₃ 1.0 Äq.	25	k. R.
12	2-Thiophenyl	Cyclopropanyl	CH ₂ Cl ₂	POCl ₃ 2.0 Äq.	25	k. R.
13	4-Nitrophenyl	<i>n</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂	POCl ₃ 1.0 Äq.	-78-25	k. R.
14	4-Nitrophenyl	Ph	CH ₂ Cl ₂	TMSOTf 1.0 Äq.	-78-25	k. R.
15	4-Nitrophenyl	<i>n</i> -Bu	CH ₂ Cl ₂	TMSOTf 1.0 Äq.	-78-25	k. R.
16	2-Thiophenyl	H	CH ₂ Cl ₂	POCl ₃ 1.0 Äq.	-78-25	6a·HCl (70 %) ^b
17	4-Nitrophenyl	H	CH ₂ Cl ₂	TMSOTf 1.0 Äq.	-78-25	6c·HOTf (62 %) ^b

^a Reaktion erfolgte in der Mikrowelle. ^b isolierte Ausbeute.

Die β -Enaminone **5** wurden zur Reaktion zusammen mit dem Elektrophil im angegebenen Lösemittel gelöst und bei den entsprechenden Reaktionstemperaturen zunächst 2 h lang gerührt. Erfolgte hierbei kein Umsatz der β -Enaminone **5** wurden die Reaktionen weitere 16 h

lang fortgeführt. Entgegen der Beobachtung von *Kirkpatrick* und *Singh* konnten die *Brønstedt*-Säuren Salzsäure und Trifluoressigsäure die gewünschte *Pictet-Spengler*-Cyclisierung nicht auslösen.^[112a,112b] Hierzu wurde das Enaminon **5d** in 1,4-Dioxan oder Dichlormethan bzw. einem Gemisch aus 1,4-Dioxan und Methanol gelöst, anschließend mit Salzsäure bzw. Trifluoressigsäure, mit denen in Tab. 1 angegebenen Mengen, tropfenweise versetzt und bei Temperaturen zwischen 25 und 80 °C gerührt. Während die Testreaktionen 1, 3 und 4 keinen Umsatz zum Tetrahydro- β -carbolin **6** lieferten, konnte nach Testreaktion 2 lediglich die Protonierung des Enaminon-Amins im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des isolierten Reaktionsprodukts **5d-H** beobachtet werden. Signale, die auf den Erfolg der Synthese hindeuten, blieben dagegen aus.

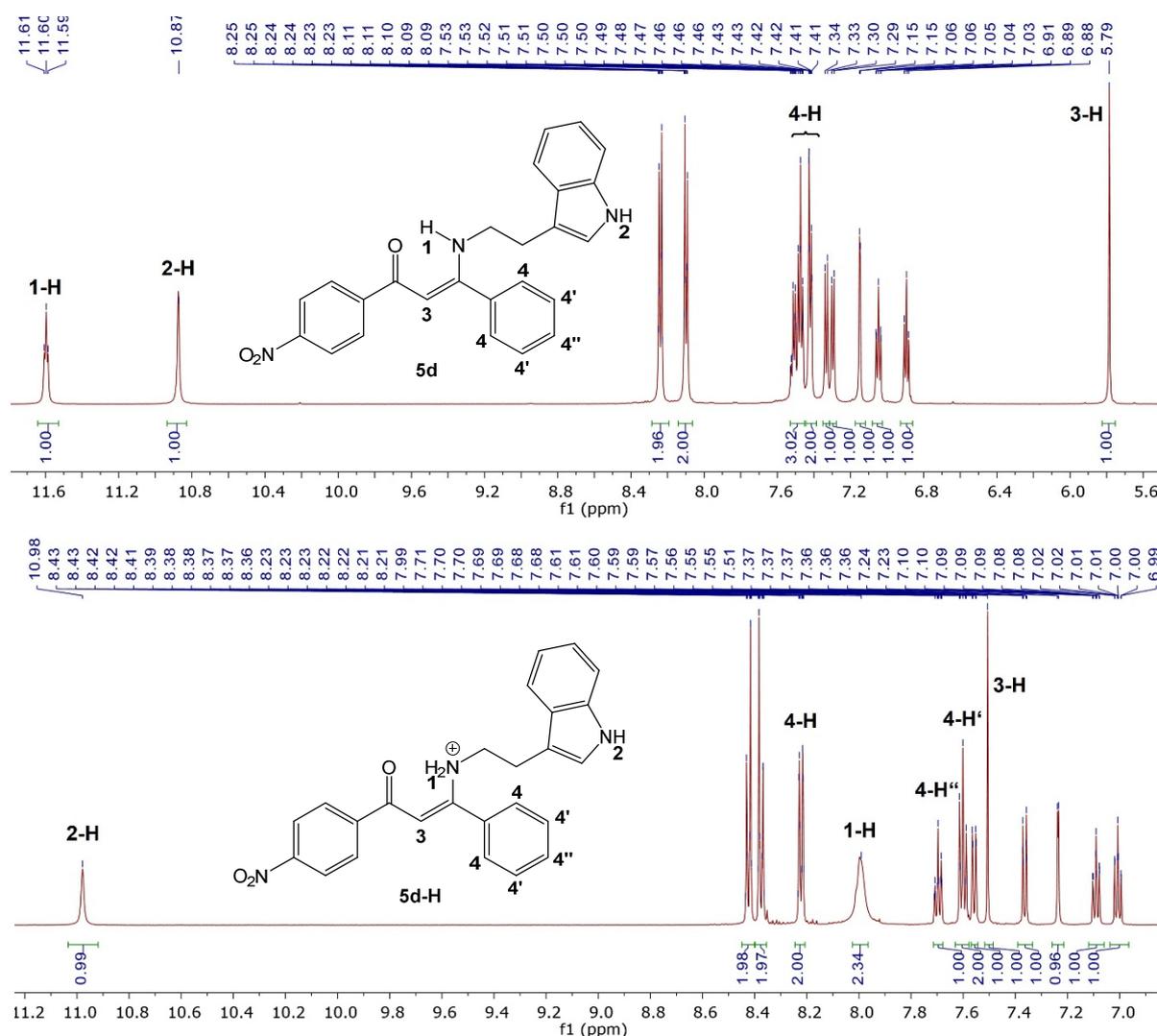


Abb. 53: Oben: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **5d** (600 MHz, DMSO-d_6 , 298 K).
Unten: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des protonierten Enaminons **5d-H** (600 MHz, DMSO-d_6 , 298 K).

Im oberen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **5d** in Abb. 53 sind die entscheidenden Aminprotonen 1-H und 2-H, das Enaminproton 3-H sowie die Protonen des Phenylsubstituenten 4-H markiert. Aufgrund der Aufspaltung des Protonensignals bei einer

chemischen Verschiebung von δ 11.60 zum Triplett ist davon auszugehen, dass es sich hierbei um das Signal des 1-H Protons handelt. Das Signal erfährt von allen anderen Protonensignalen die stärkste Verschiebung ins Tieffeld, was auf die Coplanarität des Protons 1-H zum Sauerstoffatom zurückgeführt werden kann. Durch die Protonierung des Enaminon-Stickstoffatoms wird diese Wechselwirkung der beiden Atome verringert und damit das 1-H-Signal ins Hochfeld verschoben. Es kann im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der protonierten Verbindung **5d-H** bei einer Verschiebung von δ 7.99 mit einem Integral von 2 H beobachtet werden, das die Annahme der Protonierung des Enaminons **5d** unterstützt. Diese wirkt sich ebenso auf die elektronische Umgebung des Protons 3-H aus, wodurch dessen Signal ins Tieffeld zu einer chemischen Verschiebung von δ 7.50 verschoben wird. Von den Signalen des Phenylsubstituenten erfahren die Protonen 4-H die stärkste Verschiebung ins Tieffeld, da sie der vermeintlichen positiven Ladung am Stickstoff am nächsten sind. Dass es sich bei dem Signal 1-H im Spektrum der Verbindung **5d-H** auch tatsächlich nicht um ein C-H-Signal handelt, konnte durch die Aufnahme eines HSQC-Spektrums der Verbindung **5d-H** bestätigt werden.

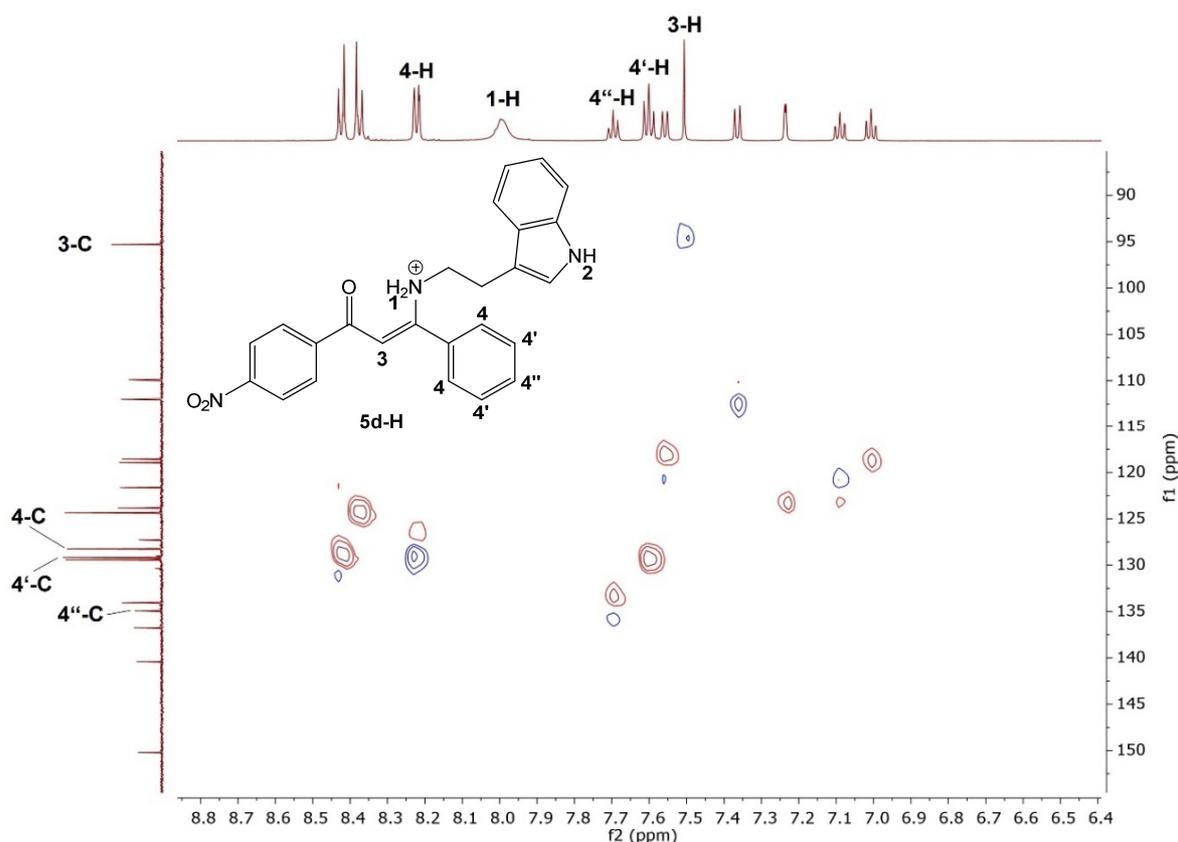


Abb. 54: Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum des Enaminons **5d-H** (600 MHz, 151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K).

Im Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum der Verbindung **5d-H** können den Protonensignalen 3- und 4-H die korrespondierenden Kohlenstoffsignale 3- und 4-C eindeutig zugeordnet werden. Das Protonensignal 1-H weist hingegen kein entsprechendes Kohlenstoffsignal auf

und lässt sich somit als Aminprotonensignal identifizieren. Hinsichtlich der avisierten Cyclisierung der β -Enaminone **5** sollte die Protonierung des Enaminon-Stickstoffatoms vermieden werden, da dann die entscheidende Bildung des Iminiumions und damit die *Pictet-Spengler*-Reaktion ausbleibt. Weitere Reaktionen von Verbindung **5d** mit den Metallsalzen Ytterberium(III)triflat bzw. Zink(II)chlorid in Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan bzw. einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser als Lösemittel konnten, auch bei Temperaturen von 110 °C, ebenfalls nicht den gewünschten Umsatz erbringen. Darüber hinaus wurde versucht, *L*-Prolin als Organokatalysator zur *Pictet-Spengler*-Cyclisierung von Enaminon **5d** zu verwenden, was jedoch ebenso scheiterte. Nachdem die Reaktionen der Verbindungen **5d** sowie **5e** mit Phosphoroxychlorid bzw. Trimethylsilyltriflat als Elektrophil in Dichlormethan bei Raumtemperatur ebenfalls keine befriedigenden Ergebnisse lieferten, wurde untersucht, ob der Substituent R^2 (Tab. 1) am reaktiven Zentrum der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung Einfluss auf den Erfolg der Reaktion nimmt. Hierzu wurden β -Enaminone **5** mit absteigendem sterischem Anspruch der Substituenten R^2 in die Reaktion eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass die β -Enaminone **5a** ($R^2 = H$) sowie **5c** ($R^2 = H$) mit Phosphoroxychlorid bzw. Trimethylsilyltriflat, im Gegensatz zu den sterisch anspruchsvolleren β -Enaminonen **5f** ($R^2 = \text{Cyclopropyl}$) und **5g** ($R^2 = n\text{-Butyl}$), erfolgreich zur Reaktion gebracht werden können (Tab. 1, 16, 17).

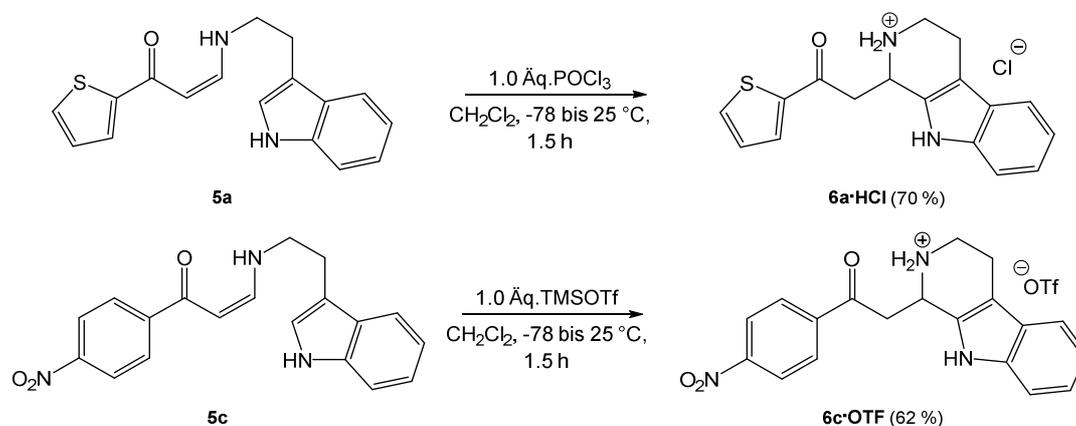


Abb. 55: Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6a·HCl** sowie **6c·HOTf** mit POCl_3 bzw. TMSOTf als elektrophile Mediatoren.

Die Reaktionen erfolgten in Dichlormethan, wobei die Elektrophile bei einer Temperatur von -78 °C den Enaminon-Lösungen tropfenweise zugesetzt wurden. Nach dem Aufwärmen auf Raumtemperatur wurden die Lösungen 1.5 h lang gerührt, wobei die Tetrahydro- β -carboline **6a·HCl** und **6c·HOTf** mit Ausbeuten von 70 bzw. 62 % als Feststoffe erhalten werden konnten. Bei den Verbindungen **6** handelt es sich um hydrochlorierte bzw. -triflierte Verbindungen, was aus den angefertigten Elementaranalysen hervorgeht. Dies wirft einige Fragen bezüglich des Mechanismus der elektrophilen Aktivierung auf, da, wie bereits erwähnt, die Protonierung des Enaminon-Stickstoffatoms nicht vor der *Pictet-Spengler*-Reaktion erfolgen kann. Ein

mögliches Szenario beinhaltet die Aktivierung des Enaminon-Sauerstoffatoms durch die stark oxophilen Elektrophile Phosphoroxychlorid bzw. Trimethylsilyltriflat.

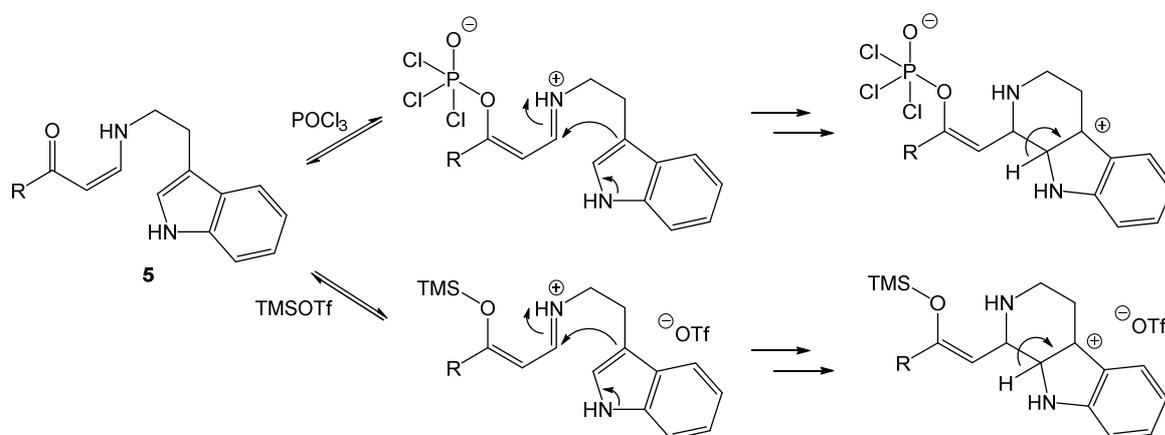


Abb. 56: Vorschlag zur Aktivierung der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung der β -Enaminone 5.

Durch die Wechselwirkung des Sauerstoffatoms mit dem entsprechenden Elektrophil kommt es zur Resonanz im Enaminon- π -System, was in der Bildung des Iminiumions resultiert. Entsprechend des in Kapitel 3.3 beschriebenen Mechanismus erfolgt im Anschluss der Angriff des Indol-C3-Atoms an das Iminiumion, wobei wahrscheinlich der Spirocyclus das erste Intermediat ist. Die folgende *Wagner-Meerwein* Umlagerung resultiert in den in Abb. 56 dargestellten Carbeniumkationen, die durch Rearomatisierung die Tetrahydro- β -carboline **6-POCl₃** bzw. **6-TMS** liefern. Die hierbei freigesetzten Protonen könnten als Kationen die freien Stellen am entsprechenden Anion einnehmen.

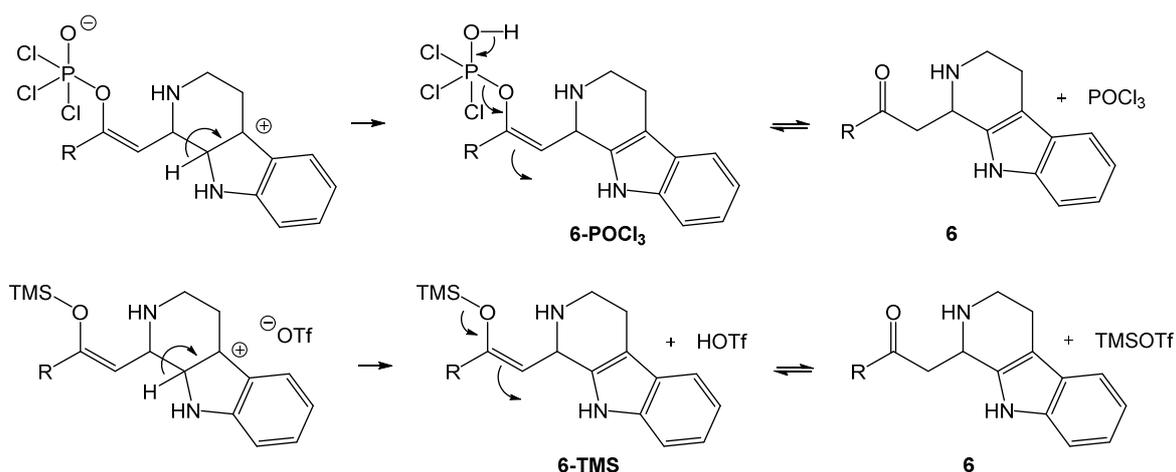


Abb. 57: Fortsetzung zum postulierten Mechanismus zur Elektrophil-aktivierten *Pictet-Spengler*-Cyclisierung der β -Enaminone 5.

Die Bildung des gewünschten Tetrahydro- β -carbolins erfolgt dann möglicherweise durch die Tautomerisierung des Enolats, wobei das entsprechende Elektrophil zurückerhalten würde. Dieses mechanistische Szenario erklärt jedoch nicht die Salzbildung der Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** bzw. **6·HOTf**. Da die Reaktion unter aeroben Bedingungen und die Reinigung

der Produkte mit destilliertem Dichlormethan aus der Spritzflasche erfolgte, ist eine Hydratisierung der beteiligten Elektrophile durch eingetragenes Wasser nicht auszuschließen.^[138] Hierdurch würde Phosphoroxychlorid zu Salzsäure und Dichlorphosphorsäure bzw. Trimethylsilyltriflat zu Trimethylsilol sowie Trifluormethansulfonsäure umgesetzt werden. Nach der Cyclisierung der β -Enaminone **5** könnten die gebildeten starken Säuren die β -Tetrahydrocarboline **6** protonieren, was in der Bildung der beobachteten hydrochlorierten bzw. hydrotriflierten Verbindungen **6** resultiert.

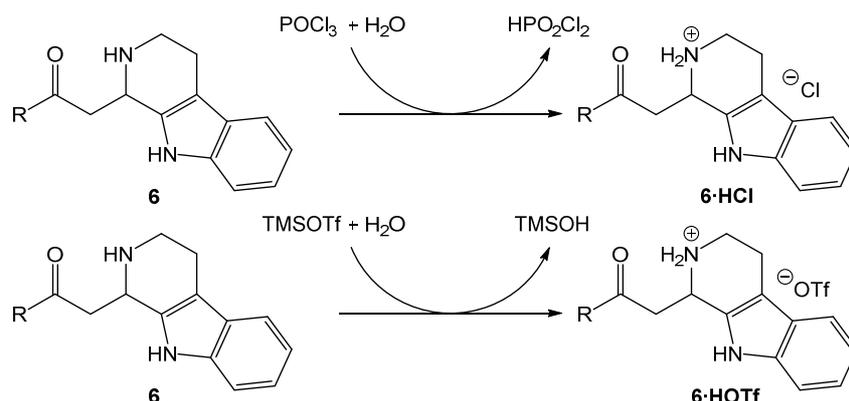


Abb. 58: Vorschlag zur Protonierung der Tetrahydro- β -carboline **6** nach der Cyclisierung der β -Enaminone **5**.

Der in Abb. 56 und 57 dargestellte mechanistische Vorschlag zur Aktivierung der β -Enaminone **5** mit Phosphoroxychlorid entspricht dem einer vinylogenen *Vilsmeier-Haack* Reaktion.^[139] Nach diesem Mechanismus ist es ebenso denkbar, dass die Substitution der Carbonylgruppe durch ein Chloridion erfolgt, wodurch das reaktive vinyloge Chloriminiumion **5-Cl** generiert würde.

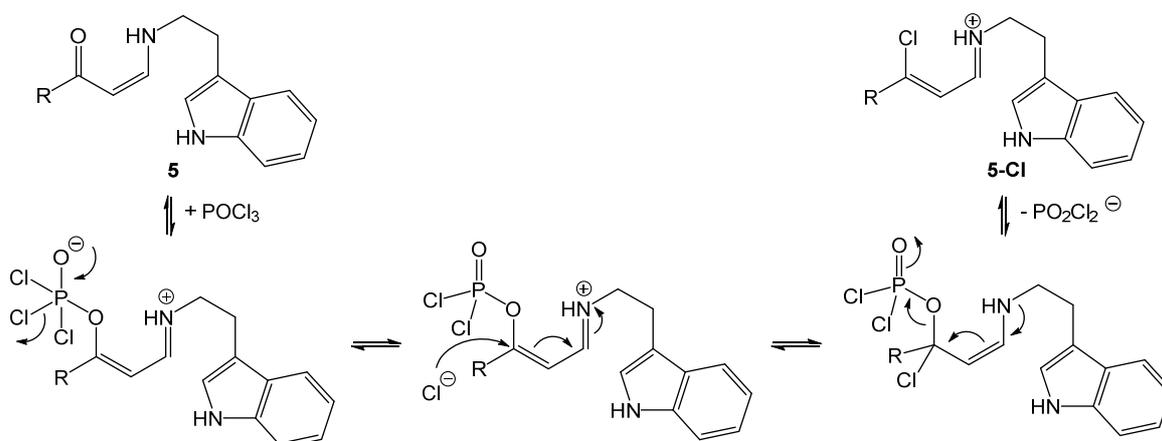


Abb. 59: Mechanistischer Vorschlag zur Reaktion der β -Enaminone **5** mit Phosphoroxychlorid unter Bildung des vinylogenen Chloriminiumions **5-Cl**.

Dieses könnte die *Pictet-Spengler*-Cyclisierung initiieren, das in der Bildung eines Chlor substi-

tuierten Tetrahydro- β -carbolins **6** resultieren sollte. Ein solches Produkt konnte in dieser Arbeit jedoch nicht observiert werden.

3.5.3 Strukturanalyse der Tetrahydro- β -carboline **6a**·HCl und **6c**·HOTf

Die Strukturen der beiden synthetisierten Tetrahydro- β -carboline **6a**·HCl und **6c**·HOTf wurden NMR-spektroskopisch sowie massenspektrometrisch untersucht. Hierbei können die Signale der ^1H -NMR-Spektren eindeutig den Produkten zugeordnet werden, das für beide Verbindungen im Folgenden demonstriert wird.

Da die ^1H -NMR-Messungen mit deuteriertem Methanol ($\text{MeOH-}d_4$) durchgeführt wurden, kommt es zum Protonen-Deuteronen-Austausch aller Aminprotonen der Tetrahydro- β -carboline **6**, die daher in den Spektren nicht in Erscheinung treten. Alle anderen Protonensignale sind in einem Bereich der chemischen Verschiebung von δ 3.00-8.60 zu beobachten, wobei die aliphatischen Protonensignale des Tetrahydro- β -carbolinkerns, aufgrund des benachbarten Stereozentrums 1-C*, mit charakteristischen Multiplizitäten aufspalten. Mit Hilfe von HSQC-Experimenten kann das Protonensignal 1-H von Verbindung **6a**·HCl identifiziert werden, da es als einziges Methinproton im aliphatischen Bereich lediglich zu einem Kohlenstoffatom 1-C koppelt.

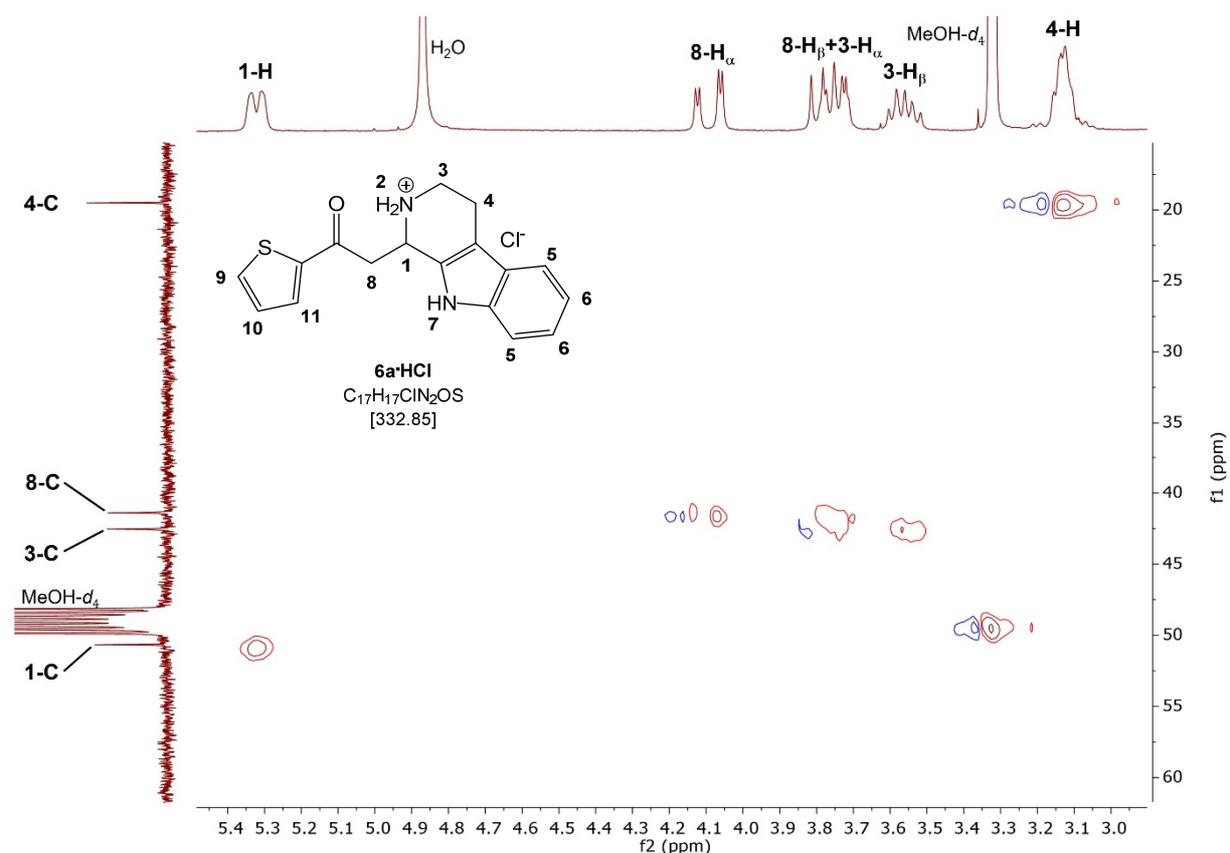


Abb. 60: Ausschnitt aus dem aliphatischen Bereich des HSQC-Spektrums der Verbindung **6a**·HCl (300 MHz, 75 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, 298 K) und deren Lokantensatz.

Das Protonensignal mit einem Integral von eins kann bei einer chemischen Verschiebung von δ_{H} 5.31 (δ_{C} 50.66) beobachtet werden und ist von allen aliphatischen Protonen des

Tetrahydro- β -carbolins **6a**·HCl am weitesten ins Tieffeld verschoben. Es stellt sich als ein breites Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz dar, kann aber auf Grund dessen geringer Auflösung nicht weiter interpretiert werden. Das Signal bei einer chemischen Verschiebung von $\delta_{\text{H}} 4.09$ ($\delta_{\text{C}} 41.39$) spaltet als Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten $^2J_{\text{HH}} = 18.7$ Hz sowie $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz auf und kann mit eins integriert werden. Die große Kopplungskonstante von 18.7 Hz entspricht der Kopplung zweier geminaler Protonen, das dem diastereotopen Proton 8-H $_{\alpha}$ zugeschrieben werden kann. Das Signal des zweiten Protons 8-H $_{\beta}$ schließt sich bei einer chemischen Verschiebung von etwa $\delta_{\text{H}} 3.77$ ($\delta_{\text{C}} 41.39$) an, ist jedoch vom Signal des Protons 3-H $_{\alpha}$ ($\delta_{\text{C}} 42.53$) überlagert, was sich in einem Integral von zwei für das Multipllett äußert.

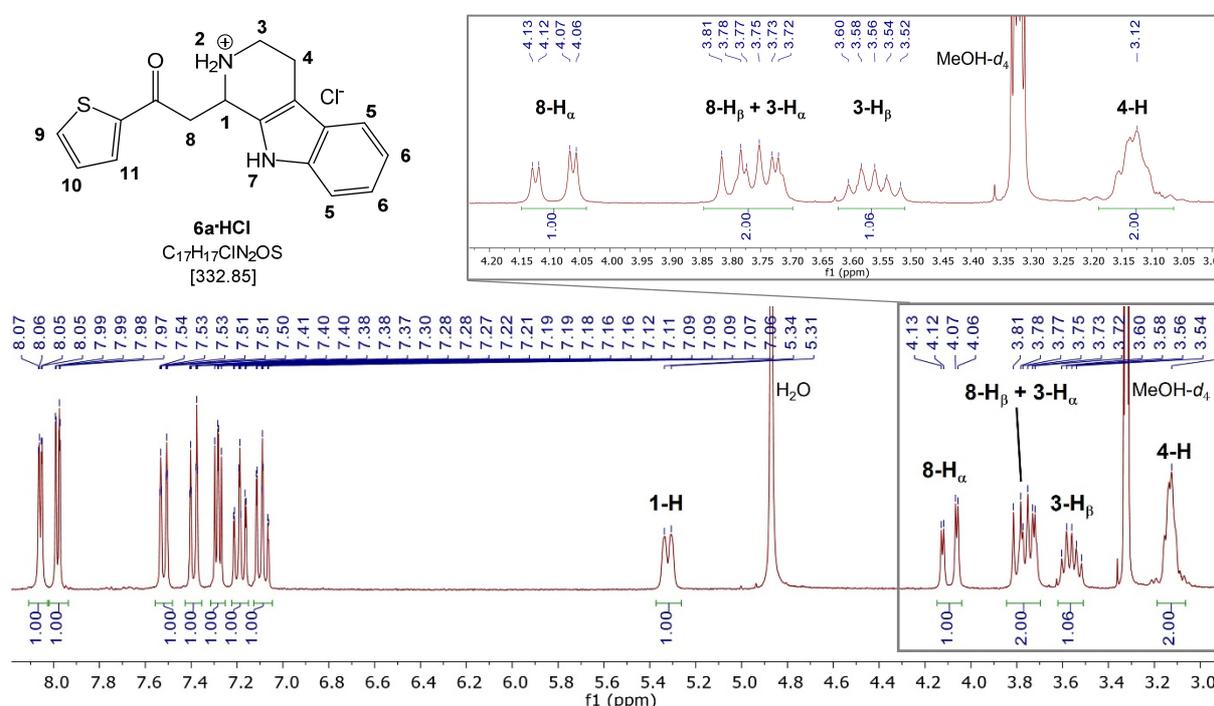


Abb. 61: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **6a**·HCl (300 MHz, MeOH- d_4 , 298 K) und dessen Lokantensatz.

Das Signal des Protons 3-H $_{\beta}$ präsentiert sich bei einer chemischen Verschiebung von $\delta_{\text{H}} 3.56$ ($\delta_{\text{C}} 42.53$) als Dublett vom Triplet mit den Kopplungskonstanten $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Hz und $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz. Diese entsprechen einerseits der Kopplung zum geminalen Proton 3-H $_{\alpha}$ und andererseits der Kopplung zu den beiden vicinalen Protonen 4-H. Deren Protonensignal ist als Multipllett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 3.12$ zu finden und kann mit zwei integriert werden.

Die Signale des aromatischen Bereiches sind besser getrennt und lassen sich den Protonen des anellierten Indols und des 2-Thiophenylsubstituenten zuweisen. Bei den chemischen Verschiebungen von $\delta 8.06$, 7.98 sowie 7.28 sind die drei charakteristischen Signale des 2-Thiophenylsubstituenten zu beobachten, die jeweils in ein

Dublett vom Dublett aufspalten und mit eins integriert werden können. Sie unterscheiden sich in ihrem Kopplungsverhalten und lassen sich so identifizieren.

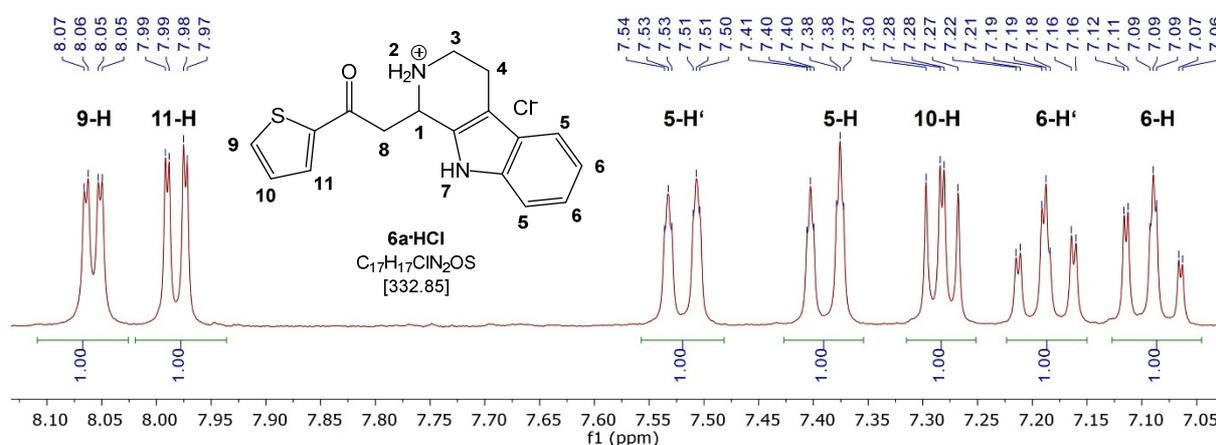


Abb. 62: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **6a·HCl** (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, 298 K) und dessen Lokantensatz

Das Protonensignal von 9-H, bei einer chemischen Verschiebung von δ 8.06, ist auf Grund seiner Nachbarstellung zum Schwefelatom am weitesten ins Tieffeld verschoben und kann als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Hz und $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz beobachtet werden. Bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.98 schließt sich das Protonensignal 11-H ebenfalls als Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz sowie $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz an. Das Dublett vom Dublett bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.28 weist zwei vicinale Kopplungen von $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz und $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz auf, die den beiden $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungen von 9-H sowie 11-H entsprechen und weist sich damit als das Protonensignal 10-H aus. Die beiden Dubletts bei chemischen Verschiebungen von δ 7.52 und 7.39 besitzen $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten von etwa 8.0 Hz und $^4J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten von 1.0 Hz und können auf die beiden Indolprotonen 5-H sowie 5-H' zurückgeführt werden. Die beiden Protonensignale für 6-H und 6-H' sind bei den chemischen Verschiebungen von δ 7.19 sowie 7.09 zu beobachten und spalten jeweils in ein Dublett vom Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ bzw. 8.2 Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz sowie $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ bzw. 1.3 Hz auf. Alle Integrale des $^1\text{H-NMR}$ Spektrums des Tetrahydro- β -carbolins **6a·HCl** aufsummiert ergeben 14, das, abgesehen von den Aminprotonen, die korrekte Anzahl der Protonen für diese Verbindung widerspiegelt.

Das angefertigte ESI-Massenspektrum des Tetrahydro- β -carbolins **6a·HCl** zeigt eine Masse von m/z 297 und gibt damit dessen protonierte Masse $[\text{M-H}]^+$, abzüglich der Masse des Hydrochlorids, wieder, das während der Messung dissoziiert. Das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des hydrotriflierten Tetrahydro- β -carbolins **6c·HOTf** ähnelt, abgesehen vom aromatischen Bereich, stark dem Protonenspektrum der Verbindung **6a·HCl**. Im Gegensatz zu diesem jedoch sind

die Protonensignale von 3-H und 8-H deutlicher voneinander getrennt und gewähren so einen klareren Einblick in die Struktur der Tetrahydro- β -carboline **6**.

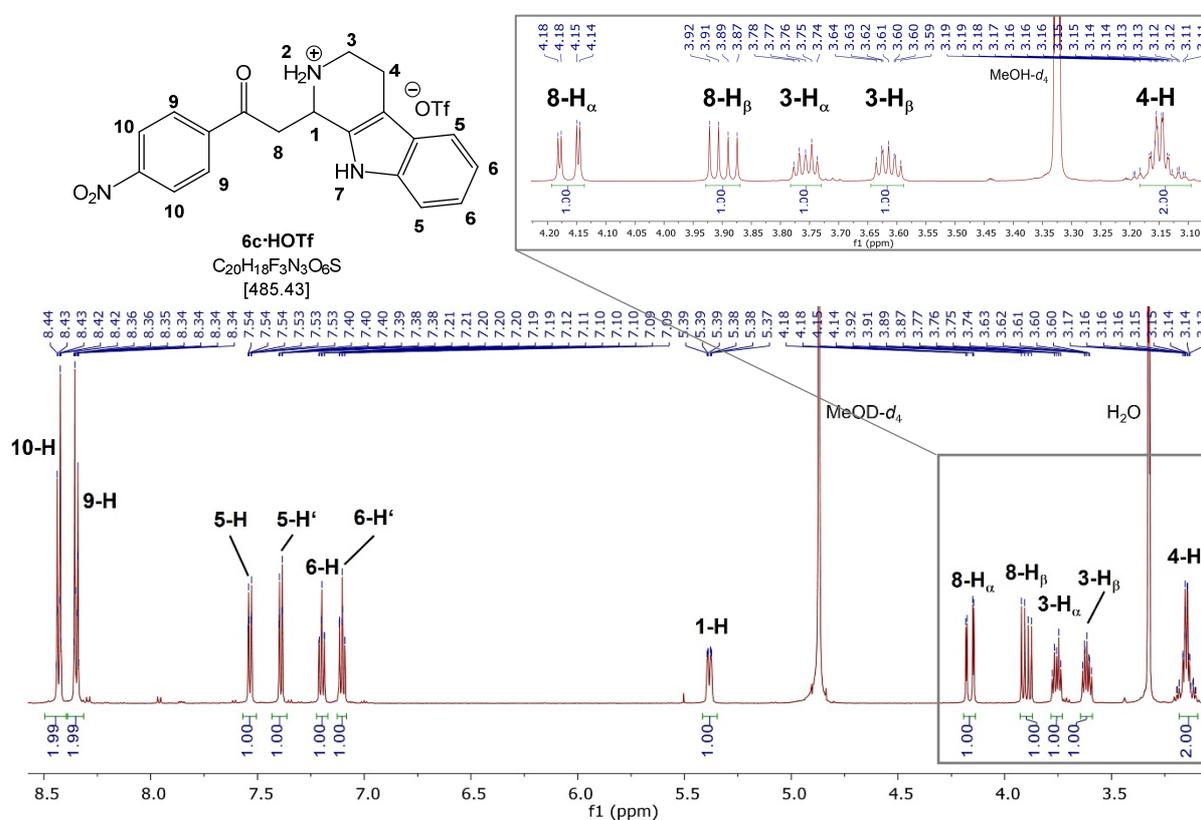


Abb. 63: Ausschnitt aus dem 1H -NMR Spektrum der Verbindung **6c·HOTf** (600 MHz, MeOH- d_4 , 298 K) und dessen Lokantensatz.

Wie zuvor im Spektrum der Verbindung **6a·HCl** beobachtet, ist auch hier das Protonensignal 1-H von allen aliphatischen Protonen am weitesten ins Tieffeld verschoben und erscheint bei einer chemischen Verschiebung von δ 5.38 als breites Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J_{HH} = 9.0$ Hz und einem Integral von eins. Die Signale bei chemischen Verschiebungen von δ 4.16 sowie 3.90 können jeweils mit 1 H integriert werden, spalten in Dubletts vom Dublett auf und besitzen Kopplungskonstanten von $^2J_{HH} = 19.2$ Hz und $^3J_{HH} = 3.3$ Hz bzw. $^2J_{HH} = 19.2$ Hz sowie $^3J_{HH} = 9.3$ Hz. Die vergleichbaren $^2J_{HH}$ -Kopplungen von 19.2 Hz lassen sich auf die Wechselwirkung zweier geminaler Protonen zurückführen, und können den Protonen 8- H_α und 8- H_β zugewiesen werden. Das Protonensignal bei einer chemischen Verschiebung von δ 3.76 und einem Integral von 1-H spaltet in ein Dublett vom Triplet mit den Kopplungskonstanten $^2J_{HH} = 12.0$ Hz und $^3J_{HH} = 5.8$ Hz auf. Das darauffolgende Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 3.61 erscheint als Dublett vom Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $^2J_{HH} = 12.7$ Hz, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, $^3J_{HH} = 5.7$ Hz und kann ebenso mit eins integriert werden. Auch hier kann eine Ähnlichkeit der beiden $^2J_{HH}$ -Kopplungen beobachtet werden und führt zu der Annahme, dass diese Signale den geminalen Protonen

3-H_α sowie 3-H_β entsprechen. Von allen Signalen am weitesten ins Hochfeld verschoben, bei einer chemischen Verschiebung von δ 3.15, ist ein Multiplett zu beobachten, das mit einem Integral von zwei die beiden Protonen 4-H repräsentiert. Der aromatische Bereich des ¹H-NMR Spektrum des Tetrahydro- β -carbolins **6c·HOTf** unterscheidet sich im Vergleich zu den Signalen der Verbindung **6a·HCl** lediglich in den Signalen des aromatischen Substituenten, da sich die Protonensignale des anellierten Indols bei fast exakt den gleichen chemischen Verschiebungen wiederfinden. So können die Protonensignale 5-H sowie 5-H' bei chemischen Verschiebungen von δ 7.53 und 7.39 mit einem Integral von jeweils eins beobachtet werden und spalten in Dubletts vom Dublett auf, wobei die ³J_{HH}-Kopplungen etwa 8.0 Hz und die ⁴J_{HH}-Kopplungen 1.0 Hz betragen. Weiter im Hochfeld, bei chemischen Verschiebungen von δ 7.20 und 7.10 befinden sich die Signale der Protonen 6-H sowie 6-H', die jeweils in ein Dublett vom Dublett vom Dublett aufspalten und jeweils mit eins integriert werden können. Hierbei weisen die beiden vicinalen Kopplungen 8.0 bzw. 8.2 Hz sowie 7.1 Hz und die ⁴J_{HH}-Kopplungen 1.1 bzw. 1.2 Hz auf. Die vier Protonensignale des 4-Nitrophenylsubstituenten fallen in den Signalen 9-H bzw. 10-H bei chemischen Verschiebungen von δ 8.43 sowie 8.35 in zwei Multipletts mit einem Integral von jeweils zwei zusammen. Das Summieren aller Integrale der Signale des Spektrums des Tetrahydro- β -carbolins **6c·HOTf** ergibt 15, womit, abgesehen von den Aminprotonen, allen Signalen ein entsprechendes Proton zugeordnet werden konnte.

Darüber hinaus weist das angefertigte ESI-Massenspektrum der Verbindung **6c·HOTf** eine Masse von m/z 336 aus und gibt damit dessen protonierte Masse [M-H]⁺, abzüglich der Masse des Hydrotriflats, wieder, das während der Messung dissoziiert.

Trotz der Tatsache, dass die Spektren der Tetrahydro- β -carboline **6a·HCl** und **6c·HOTf** lediglich einen Signalsatz beinhalten darf nicht übersehen werden, dass es sich bei den synthetisierten Verbindungen wahrscheinlich um Enantiomerenpaare handelt. Dies ergibt sich aus dem Angriff des Indol-C3-Atoms an das planare Iminiumion während der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung, der von zwei Richtungen an die Doppelbindung erfolgen kann. Das Resultat sind *R*- und *S*-konfigurierte Produkte.

3.5.4 Multikomponentenreaktionen zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6**

Nachdem die Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6** im Einzelschrittverfahren erfolgreich durchgeführt werden konnte, sollte diese nun in eine Dreikomponentenreaktion, ausgehend von den Säurechloriden **1** und Trimethylsilylacetylen (**2a**), implementiert werden. Grundlage für diese Multikomponentenreaktion bietet die Vorschrift zur Enaminonsynthese im Ein-Topf Verfahren nach *Karpov*, nach der zunächst das Säurechlorid **1c** und TMSA (**2a**) in einer *Sonogashira*-Reaktion zum entsprechenden Alkinon **3d** gekuppelt wurde.^[32,48] Als Katalysatorsystem für die Kreuzkupplung kam eine Mischung aus Bis(triphenylphosphan)-palladium(II)dichlorid und Kupferiodid im Verhältnis 1:2 in Dichlormethan als Lösemittel zum Einsatz.

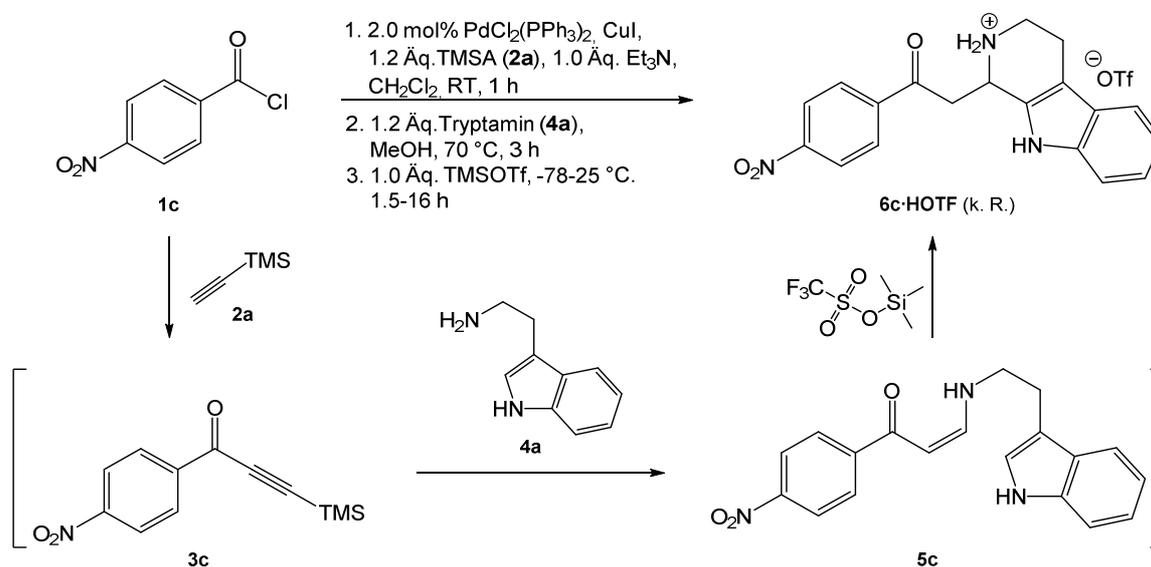


Abb. 64: Fehlschlag einer Dreikomponentenreaktion zur Synthese des Tetrahydro- β -carbols **6c-HOTf**.

Die Reaktion wurde durch den Zusatz von einem Äquivalent Triethylamin initiiert und war nach 1 h beendet. Durch Zugabe einer Lösung von Tryptamin (**4a**) in Methanol im nächsten Schritt erfolgte die Synthese des Enaminons **5c** bei einer Temperatur von 70 °C über einen Zeitraum von 3 h. Während der *Aza-Michael*-Reaktion kommt es *in situ* zur Entschützung, sodass am Ende der Reaktion nicht das Trimethylsilyl-substituierte Produkt erhalten wird, sondern stattdessen Enaminon **5c**. Dies wurde bereits an anderer Stelle bei nucleophilen Additionen an Trimethylsilyl-(Ethinyl)ketonen beobachtet.^[140] Der Reaktionsfortschritt der beiden ersten Reaktionen der Sequenz wurde mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie verfolgt und das jeweilige Alkinon- bzw. Enaminonintermediat nicht isoliert. Zum Abschluss der Sequenz wurde bei -78 °C (Aceton/Trockeneis) ein Äquivalent Trimethylsilyltriflat tropfenweise hinzugefügt. Nach vollendeter Zugabe wurde die Kühlung entfernt und die Reaktionssequenz bei Raumtemperatur weitere 1.5 h fortgesetzt. Da nach der angegebenen Reaktionszeit kein Umsatz via Dünnschichtchromatographie festgestellt werden konnte, wurde die Reaktion

weitere 16 h lang gerührt. Leider konnte auch nach der verlängerten Reaktionszeit kein Umsatz des gebildeten Enamins **5d** beobachtet werden. Zunächst stand im Verdacht, dass das verwendete Methanol als starkes Nucleophil mit dem elektrophilen Trimethylsilyltriflat reagiert und so eine Aktivierung des Enamins **5c** verhindert. Diesbezüglich wurde eine zweistufige Multikomponentenreaktion durchgeführt, die bereits mit der *Aza-Michael*-Addition von Tryptamin (**4a**) an das Alkinon **3c** beginnt.

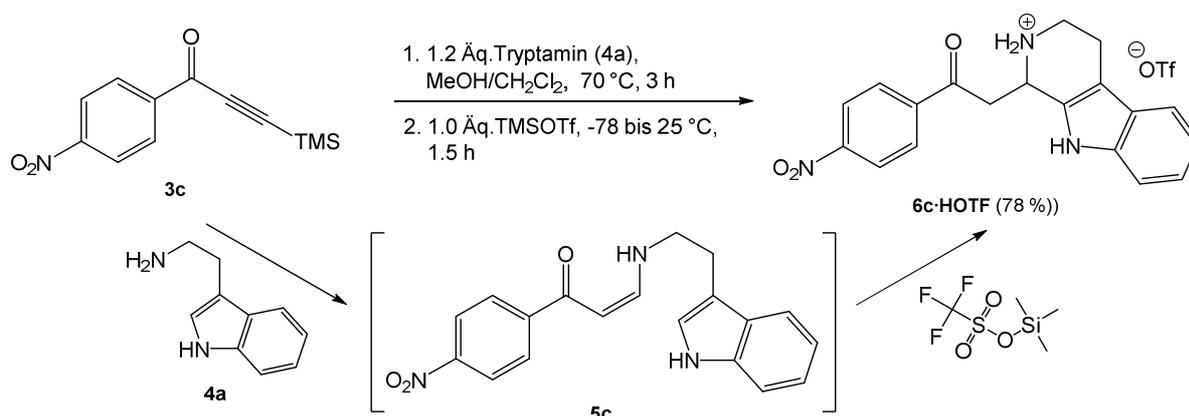


Abb. 65: Synthese des Tetrahydro- β -carbolins **6c-HOTf** im Ein-Topf-Verfahren ausgehend von Alkinon **3c**.

Hierbei wurde zunächst das Alkinon **3c** mit Tryptamin (**4a**) über 3 h hinweg bei einer Temperatur von 70 °C in einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol im Verhältnis 1:1 umgesetzt, wodurch das Enaminon **5c** erhalten werden konnte. Dieses wurde im Anschluss bei -78 °C mit einer Lösung von Trimethylsilyltriflat in Dichlormethan tropfenweise versetzt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Im Gegensatz zur Dreikomponentenreaktion konnte mit dieser zweistufigen Reaktion das gewünschte Tetrahydro- β -carbolin **6c-HOTf** nach einer Reaktionszeit von 1.5 h mit einer Ausbeute von 78 % erhalten werden. Der Erfolg dieser Reaktion zeigt, dass nicht das verwendete Methanol die avisierte Dreikomponentenreaktion verhindert und dass das Problem vielleicht in den Bedingungen der initial durchgeführten Kreuzkupplung zu suchen ist. Darüber hinaus drängt sich der Verdacht auf, dass eventuell nicht Trimethylsilyltriflat die *Pictet-Spengler*-Cyclisierung auslöst, sondern vielmehr dessen Hydrolyseprodukt Trifluormethansulfonsäure.

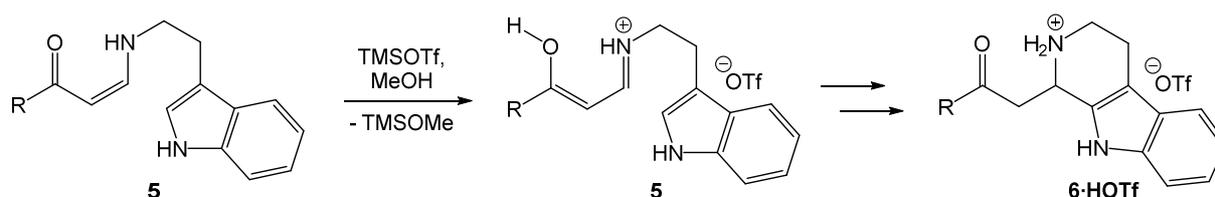


Abb. 66: HOTf als elektrophiler Mediator zur *Pictet-Spengler*-Reaktion der β -Enamine **5**.

Diese *Brønstedt*-Säure vermittelte Aktivierung des β -Enamins **5c** steht allerdings entgegen

der Beobachtung, dass z. B. Enaminon **5d** durch Salzsäure oder Trifluoressigsäure entweder gar nicht zum gewünschten Tetrahydro- β -carbolin **6** cyclisierte oder aber am β -Enaminon-Stickstoffatom protoniert wurde (vgl. 3.5.2).

Im Gegensatz zu den Arbeiten mit Trimethylsilyltriflat als elektrophilen Mediator der *Pictet-Spengler*-Reaktion konnten die Dreikomponentenreaktionen zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** mit Phosphoroxychlorid erfolgreich durchgeführt werden. Auch bei diesen Synthesen startet die Multikomponentenreaktion mit der *Sonogashira*-Kupplung der Säurechloride **1** mit TMSA (**2a**), wobei eine Mischung aus Bis(triphenylphosphan)-palladium(II)diacetat- bzw. Bis(triphenylphosphan)-palladium(II)dichlorid- und Kupferiodid im Verhältnis 1:2 als Katalysatorsystem zum Einsatz kam.

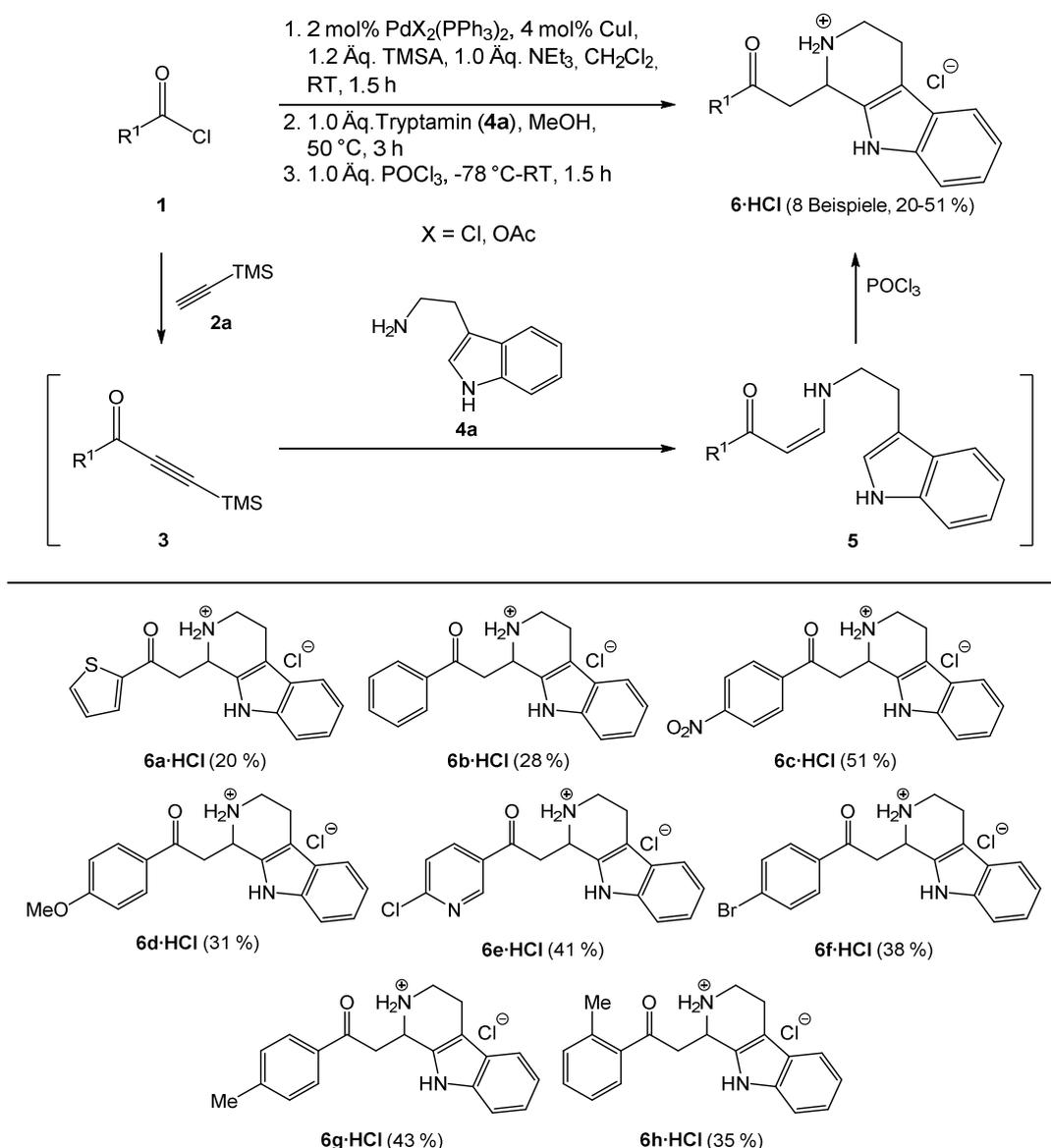


Abb. 67: Konsekutive Dreikomponentensynthese der Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** im Ein-Topf-Verfahren.

Die Kreuzkupplungen der Säurechloride **1** mit TMSA (**2a**) erfolgten bei Raumtemperatur unter Zugabe von einem Äquivalent Triethylamin in Dichlormethan, wobei die Alkinone **3** nach einer

Reaktionszeit von 1.5 h erhalten werden konnten. Die anschließenden *Aza-Michael*-Additionen wurden mit einer Lösung von Tryptamin (**4a**) in Methanol bei einer Temperatur von 50 °C über 3 h hinweg durchgeführt. Den synthetisierten β -Enaminonen **5** wurde abschließend die Lösung eines Äquivalents Phosphoroxychlorid in Dichlormethan bei einer Temperatur von -78 °C hinzugegeben, woraufhin die Reaktionstemperatur durch Entfernen des Kühlbades auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Während der Reaktionszeit von 1.5 h war ein Niederschlag zu beobachten, der nach beendeter Reaktion zentrifugiert wurde und die gewünschten Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** enthielt. Die isolierten Ausbeuten von 20-51 % entsprechen 58-80 % pro einzelnen Reaktionsschritt und sind damit als befriedigend bis sehr gut einzustufen. Zusätzlich zu den in Abb. 67 beschriebenen Synthesen der Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** wurde in Testreaktionen versucht, die Ausbeute der Reaktionen durch Erhöhen der Konzentration des Phosphoroxychlorids zu steigern. Es zeigte sich jedoch, dass auch beim Verwenden von zwei Äquivalenten Phosphoroxychlorid keine bedeutsame Verbesserung der Ausbeute eintrat, weshalb die beschriebene Menge von einem Äquivalent für das Elektrophil beibehalten wurde.

Damit werden alle verwendeten Ausgangsverbindungen mit stöchiometrischer Menge eingesetzt und sind, abgesehen von Phosphoroxychlorid, in den Produkten **6·HCl** atomökonomisch verbaut. Als Säurechloride **1** können elektroneutrale, aromatische Verbindungen aber auch solche mit elektronziehenden sowie -schiebenden Substituenten in die Reaktionssequenz eingesetzt werden. Die Chlor- sowie Brom-substituierten, Aroylchloride **1e** und **1f** werden ebenfalls toleriert. Zusätzlich dazu ist die Zeitanforderung an die konsekutive Multikomponentenreaktion mit 6 h für drei aufeinanderfolgende Reaktionen gering, wodurch die dargestellten acht Verbindungen **6·HCl** schnell zugänglich sind. Da sämtliche Reaktionsschritte in lediglich einer Apparatur durchgeführt werden können und die Zugabe von Eduktlösungen via Sprizentechnik erfolgt, ist die Methode einfach zu kontrollieren und als benutzerfreundlich zu klassifizieren. Darüber hinaus werden keine Intermediate, sondern lediglich die Produkte isoliert, das mit einem geringeren Labormittelbedarf zu deren Reinigung korreliert.

Der Mechanismus zur Aktivierung der β -Enaminone **5** gegenüber einer *Pictet-Spengler*-Cyclisierung mit Phosphoroxychlorid kann durch zwei mögliche Szenarien erklärt werden. Auf der einen Seite zeigen Einzelreaktionen zur *Pictet-Spengler*-Cyclisierung von β -Enaminonen **5**, dass hydrochlorierte Produkte **6·HCl** auch dann erhalten werden, wenn weder Methanol für die Reaktion noch zur Reinigung der Produkte verwendet wurde. Dies lässt auf den in Abb. 68 (oben) beschriebenen Mechanismus schließen, bei dem die β -Enaminone **5** durch den Angriff von Phosphoroxychlorid an das Enaminon-Sauerstoffatom aktiviert werden. Nach der *Pictet-Spengler*-Cyclisierung und der Rearomatisierung im anschließenden Reaktionsschritt erfolgt die Freisetzung von Hydrogenchlorid durch Reaktion des

Phosphoroxchlorids mit Methanol, was in der Bildung der hydrochlorierten Tetrahydro- β -carbolinen **6·HCl** resultiert.

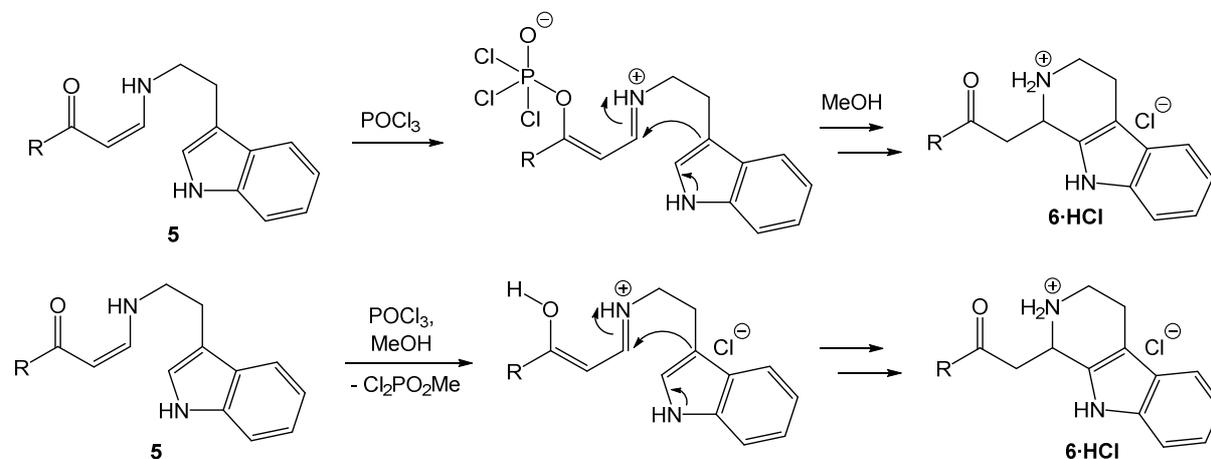


Abb. 68: Mechanistische Vorschläge zur Aktivierung der β -Enaminone **5 via Phosphoroxchlorid.**

Auf der anderen Seite kann die Aktivierung der β -Enaminone **5** durch Hydrogenchlorid erfolgen, das aus der Reaktion von Methanol und Phosphoroxchlorid hervorgeht. Dem entgegen stehen jedoch Beobachtungen zu durchgeführten Reaktionen, bei denen der Zusatz einer Säure zu den β -Enaminonen **5** stets die Protonierung des Enaminon-Stickstoffatoms zur Folge hatte.

3.5.5 Strukturanalyse der Tetrahydro- β -carboline 6·HCl

Alle synthetisierten Produkte **6·HCl** der konsekutiven Dreikomponentensynthese wurden massenspektrometrisch sowie NMR-spektroskopisch untersucht. Da die NMR-spektroskopische Analyse der Tetrahydro- β -carboline **6a·HCl** sowie **6c·HOTf** bereits im Kapitel 3.5.2.1 beschrieben wurde, erfolgt sie für die Produkte **6·HCl** hier lediglich exemplarisch am Beispiel der Verbindung **6e·HCl**. Die Signale der aliphatischen Protonen der Verbindung **6e·HCl** erstrecken sich über einen Bereich der chemischen Verschiebung von δ 3.00-5.50, wobei das Protonensignal 1-H mit einer chemischen Verschiebung von δ 5.37 am weitesten zu tiefem Felde verschoben ist.

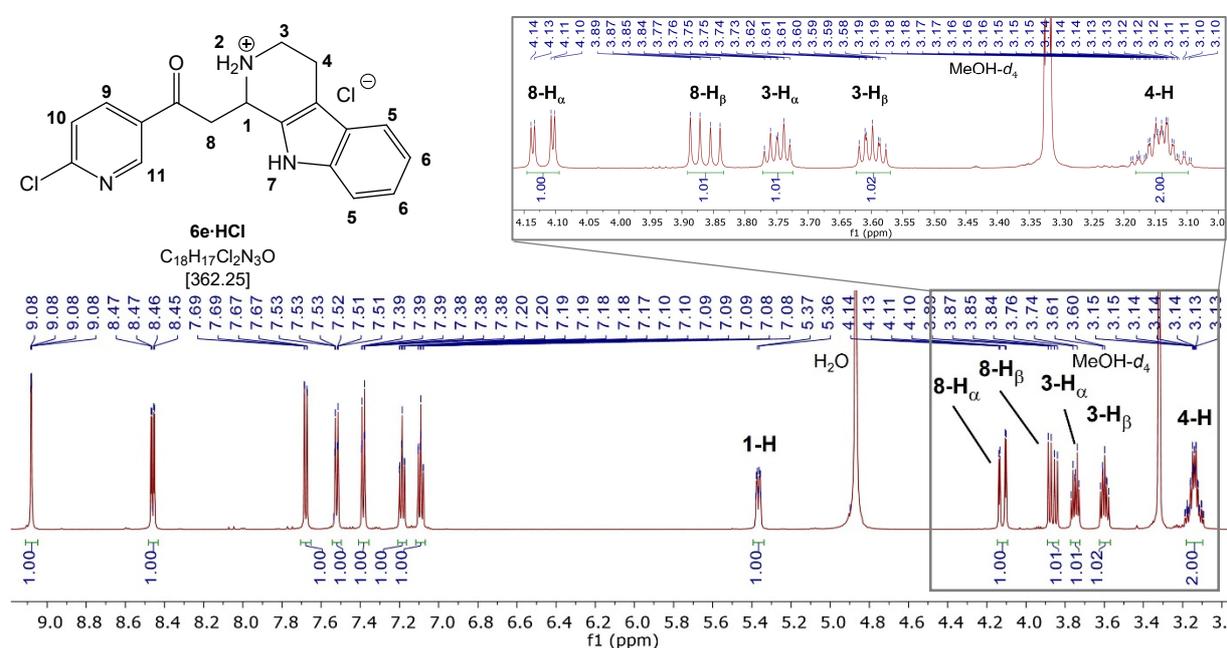


Abb. 69: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Tetrahydro- β -carbolins **6e·HCl** (600 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, 298 K) und dessen Lokantensatz.

Es spaltet in ein Dublett vom Dublett vom Triplet mit Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz und $^3J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz auf und kann mit eins integriert werden. Weiter im Hochfeld bei den chemischen Verschiebungen von δ 3.86 und 4.12 folgen zwei Signale, die jeweils in ein Dublett vom Dublett aufspalten und Kopplungskonstanten von $^2J_{\text{HH}} = 19.1$ Hz und $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz bzw. $^2J_{\text{HH}} = 19.1$ Hz sowie $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz aufweisen. Die beiden $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungen von 9.2 bzw. 3.4 Hz entsprechen den beiden $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungen des Protonensignals 1-H und zeichnen die beiden Dubletts vom Dublett, mit jeweils einem Integral von eins, als Protonensignale 8- H_α und 8- H_β aus. Das Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 3.75 kann ebenfalls mit eins integriert werden und spaltet in ein Dublett vom Triplet mit Kopplungskonstanten $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz und $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz auf. Das darauf im Tieffeld folgende Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 3.60 präsentiert sich als Dublett vom Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz sowie $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz,

wobei die Ähnlichkeit der ${}^2J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten beider Protonensignale auf die Kopplung der beiden geminalen Protonen 3- H_α und 3- H_β zurückgeführt werden kann. Am weitesten ins Hochfeld verschoben kann das Signal der Protonen 4-H bei einer chemischen Verschiebung von δ 3.14 beobachtet und mit zwei integriert werden (Abb. 69). Die Signale der aromatischen Protonen des Tetrahydro- β -carbolins **6e-HCl** befinden sich in einem Bereich der chemischen Verschiebung von δ 7.00 bis 9.50.

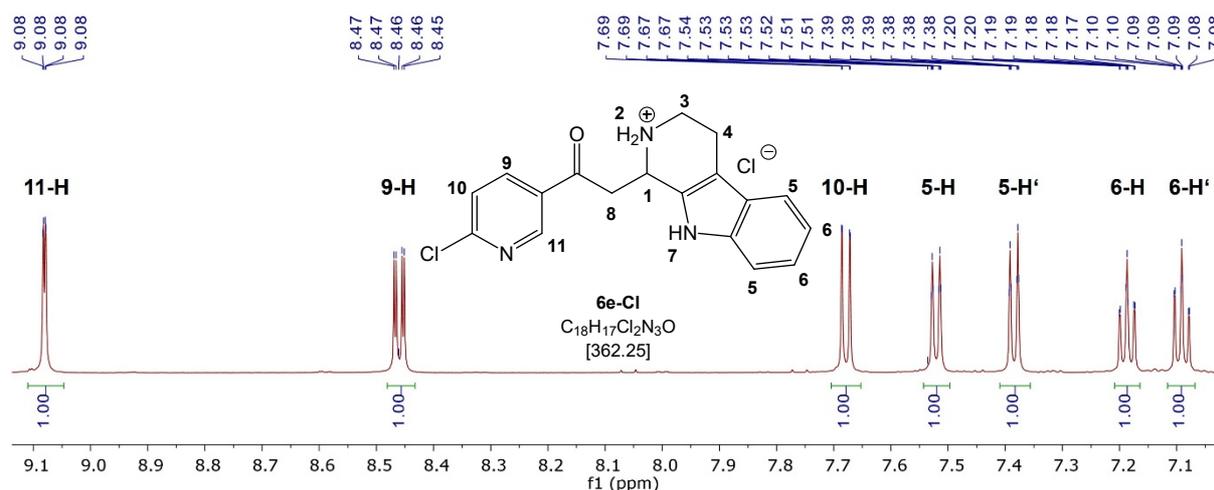


Abb. 70: Ausschnitt aus dem ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **6e-HCl** (600 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, 298 K) und dessen Lokantensatz.

Auf Grund der Nähe zum Stickstoffatom ist das Protonensignal 11-H mit einer chemischen Verschiebung von δ 9.08 am weitesten zu tiefem Felde verschoben und spaltet in ein Dublett mit der Kopplungskonstante ${}^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz auf. Das Protonensignal bei einer chemischen Verschiebung von δ 8.46 spaltet in ein Dublett vom Dublett mit den Kopplungskonstanten ${}^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz sowie ${}^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz auf, und kann, auf Grund dessen ${}^4J_{\text{HH}}$ -Kopplung von 2.5 Hz, dem Protonensignal 9-H zugeschrieben werden. Diesem folgt bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.68 das Signal für 10-H, das in ein Dublett mit der Kopplungskonstanten ${}^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz aufspaltet und damit der Kopplung des vicinalen Protons 9-H entspricht. Die restlichen Signale im aromatischen Bereich des Spektrums gehen auf die Protonen des Indolkerns 5-H und 6-H zurück. Hierbei befinden sich die beiden Protonensignale 5-H sowie 5-H' bei chemischen Verschiebungen von δ 7.52 und 7.38 und spalten jeweils in Dubletts vom Dublett mit Kopplungskonstanten von ${}^3J_{\text{HH}} = 8.0$ und ${}^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz bzw. ${}^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz sowie ${}^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz auf. Die beiden restlichen Protonensignale des Indols 6-H und 6-H' sind bei chemischen Verschiebungen von δ 7.19 und 7.09 als Dubletts vom Dublett zu beobachten und weisen Kopplungskonstanten von ${}^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz und ${}^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz bzw. ${}^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, ${}^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz und ${}^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz auf. Da alle aromatischen Protonensignale mit eins integriert werden können ergibt sich, zusammen mit den Protonensignalen des aliphatischen Bereichs,

ein Gesamtintegral von 14. Dies spiegelt, abzüglich der nicht sichtbaren Aminprotonen, die korrekte Struktur des Tetrahydro- β -carbolins **6e·HCl** wider.

Mit Hilfe der hochauflösenden ESI-Massenspektrometrie konnte für das Tetrahydro- β -carbolin **6e·HCl** eine Masse von m/z 326.1055 (Ber. für $C_{18}H_{17}ClN_3O$: 326.1055) festgestellt werden. Dies entspricht der Molmasse $[M-H]^+$ der protonierten Verbindung **6e·HCl** abzüglich der Masse des Hydrochlorids, das während der Messung dissoziiert.

In allen, für die Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** aufgenommenen, ESI-Massenspektren fällt ein Fremdsignal mit einem Masse-zu-Ladung-Verhältnis von m/z 171 auf. Dies widerspricht jedoch den angefertigten Elementaranalysen der Verbindungen **6a·HCl**, **6b·HCl** und **6d·HCl** bzw. den HPLC-Chromatogrammen der restlichen Verbindungen **6c·HCl** sowie **6e-g·HCl**, die lediglich die gewünschten Produkte **6·HCl** abbilden. Dies lässt den Schluss zu, dass es sich bei dem beobachteten Signal um ein Fragmentensignal der jeweiligen Probe handelt, das während der massenspektrometrischen Messung entsteht und daher nicht auf eine Verunreinigung zurückzuführen ist. Zum besseren Verständnis dieses Signals wurde ein MS-MS-Experiment durchgeführt, bei dem im Anschluss an eine erste Messung eine zweite erfolgt. Das in der ersten Messung ionisierte Produkt **6·HCl** wird anhand seines Masse-zu-Ladung-Verhältnis selektiv der zweiten Messung zugeführt und dort erneut ionisiert. Tritt nun bei der zweiten Messung dasselbe Fragmentensignal auf, wie bei den Messungen zuvor, muss es sich um ein Fragment der Probe selbst handeln. Eine dementsprechende Messung wurde für das Tetrahydro- β -carbolin **6h·HCl** durchgeführt und konnte diese Annahme bestätigen. Bei dem Fragment mit einem Masse-zu-Ladung-Verhältnis von m/z 171 könnte es sich um das Dihydro- β -carbolin **10** handeln, das durch eine retro-*Mannich*-artige Reaktion aus den Tetrahydro- β -carbolinen **6·HCl** entsteht.

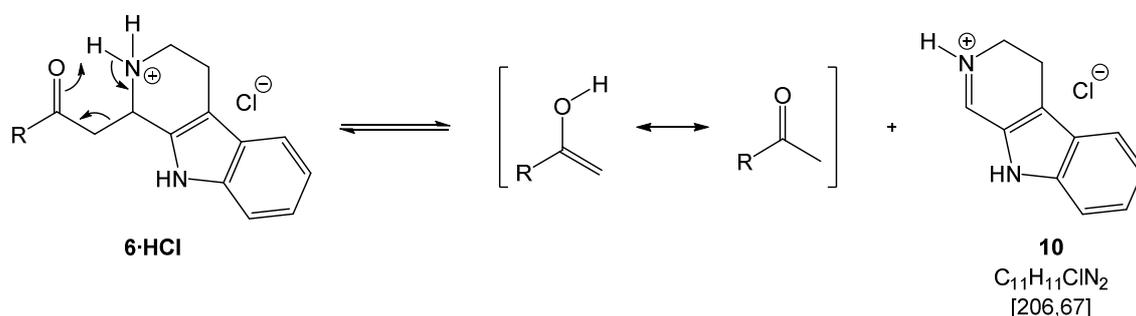


Abb. 71: Vorschlag zur electrocyclischen Fragmentierung der Tetrahydro- β -carboline **6·HCl**.

Das dabei gebildete Enol wird eine Tautomerisierung unterlaufen und sorgt als Keton eventuell für die Triebkraft dieser Reaktion. Das Dihydro- β -carbolin **10** besitzt, abzüglich des Hydrochlorids, eine Masse von 170 g/mol und käme in protonierter Form $[M-H]^+$ für das Masse-zu-Ladung-Verhältnis von m/z 171 in Frage. Gleichzeitig würde dies auch erklären, warum das Fragment für jedes synthetisierte Produkt **6·HCl** dasselbe Masse-zu-Ladung-Verhältnis

aufweist. Der Vorschlag zur konzertierten Fragmentierung passt ebenso zu den Beobachtungen der Instabilität der hergestellten Tetrahydro- β -carboline **6**·HCl im Festkörper. Diese äußert sich z.B. im Auftreten von einem weiteren Signalsatz im aromatischen Bereich der NMR-Spektren der Verbindung **6c**·HCl, der mit steigendem Alter der Probe immer intensiver wird.

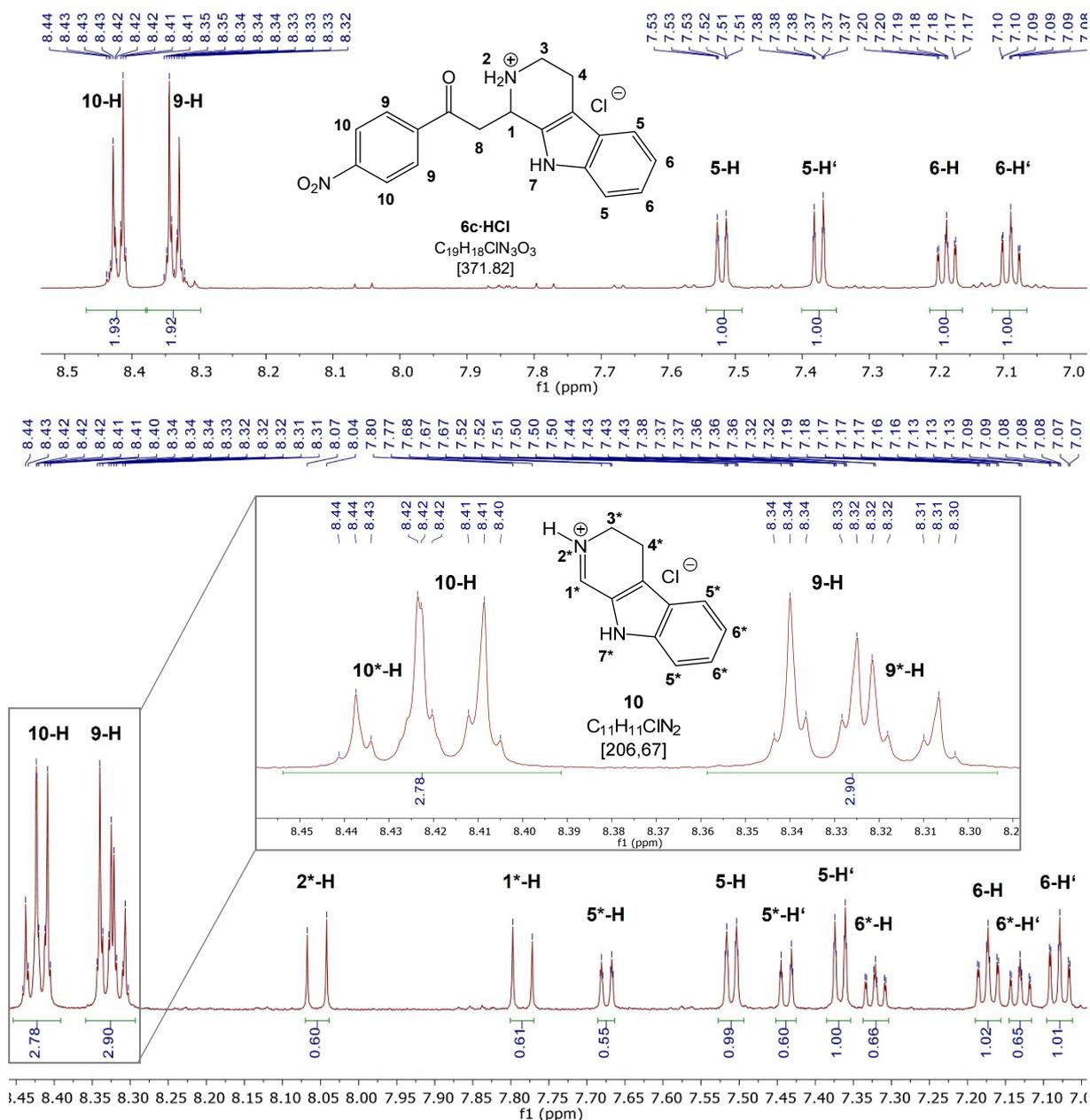


Abb. 72: Ausschnitt aus dem aromatischen Bereich zweier $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindung **6c**·HCl. Oben: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, 298 K) direkt nach der Synthese. Unten: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (600 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, 298 K) 3 Jahre nach der Synthese.

In Abb. 72 ist der Vergleich zweier $^1\text{H-NMR}$ -Spektren derselben Substanz **6c**·HCl dargestellt, wobei der Altersunterschied der Proben etwa 3 Jahre beträgt. Die Aufbewahrung der Verbindung **6c**·HCl erfolgte während dieser Zeit im Braunglasgebilde unter

Argonatmosphäre. Im unteren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 72) der 3 Jahre älteren Probe ist der korrekte Signalsatz der aromatischen Protonen 5-H, 6-H sowie 9-H und 10-H, im Vergleich mit der 3 Jahre jüngeren Substanz (oben), immer noch deutlich zu erkennen. Darüber hinaus ist jedoch im aromatischen Bereich des Spektrums eine weitere Verbindung zu beobachten, die einen Stoffmengenanteil von ca. 40 % der Produktmischung einnimmt. Die beiden Dubletts bei chemischen Verschiebungen von δ 7.67 und 7.44 weisen Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz bzw. 8.3 Hz auf und entsprechen damit den Kopplungskonstanten der Protonensignale 5-H sowie 5-H'. Die Signale bei chemischen Verschiebungen von δ 7.32 sowie 7.13 spalten jeweils in ein Dublett vom Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz und $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz bzw. $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz und $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz auf. Dies entspricht den Kopplungskonstanten der beiden Protonensignale 6-H sowie 6-H'. Die vier Signale des fremden Signalsatzes bei chemischen Verschiebungen von δ 7.68, 7.44, 7.32 sowie 7.13 ähneln in ihrem Aussehen stark den Protonensignalen 5-H und 6-H und besitzen darüber hinaus nahezu identische Kopplungskonstanten. Dies lässt vermuten, dass es sich ebenfalls um Signale eines Indolsubstituenten handelt, die den Protonen 5*-H sowie 6*-H des Dihydro- β -carbolins **10** zugewiesen werden könnten. Die beiden Dubletts bei chemischen Verschiebungen von δ 8.05 und 7.78 besitzen Kopplungskonstanten von $J_{\text{HH}} = 15.3$ bzw. 15.3 Hz, das einer Kopplung der beiden Z-konfigurierten Protonen 1*- sowie 2*-H entsprechen würde. Die für das postulierte Molekül **10** durchgeführte Inkrementrechnung zeigt tatsächlich, dass das Signal des Iminiumprotons 1*-H bei einer chemischen Verschiebung von δ 7.67 zu erwarten ist, was sich mit den Beobachtungen nahezu deckt. Dementsprechend müsste es sich bei dem Dublett bei einer chemischen Verschiebung von δ 8.05 um das Stickstoffprotonensignal 2*-H handeln. Darüber hinaus ist die Überlagerung der beiden Signale 9- und 10-H des Tetrahydro- β -carbolins **6c·HCl** durch zwei Fremdsignale 9*-H und 10*-H zu beobachten, die erneut eine große Ähnlichkeit mit diesen aufweisen. Hierbei könnte es sich um die Protonensignale eines 4-Nitrophenyl-substituierten Ketons handeln, das entsprechend des postulierten retro-Mannich-Reaktionsmechanismus (Abb. 71) neben dem Dihydro- β -carbolin **10** entsteht. Eine genaue Unterscheidung dieser Signale konnte jedoch auf Grund deren starker Überlagerung nicht gelingen.

Im aliphatischen Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der Verbindung **6c·HCl** sind zunächst die Signale des Tetrahydro- β -carbolinkerns 1-, 3-, 4- sowie 8-H zu erkennen, die mit charakteristischem Muster aufspalten (Abb. 73). So kann das Protonensignal 1-H bei einer chemischen Verschiebung von δ 5.32 beobachtet werden gefolgt von den beiden Signalen der Methylenprotonen 8-H bei chemischen Verschiebungen von δ 4.12 sowie 3.86. Die beiden Protonensignale 3- und 3-H' schließen sich bei chemischen Verschiebungen von δ 3.70 sowie

3.55 an, wobei alle fünf Signale mit jeweils eins integriert werden können. Am weitesten zu tiefem Felde verschoben erscheint das Signal der Protonen 4-H bei einer chemischen Verschiebung von δ 3.11, das sich als Multipllett mit einem Integral von zwei präsentiert.

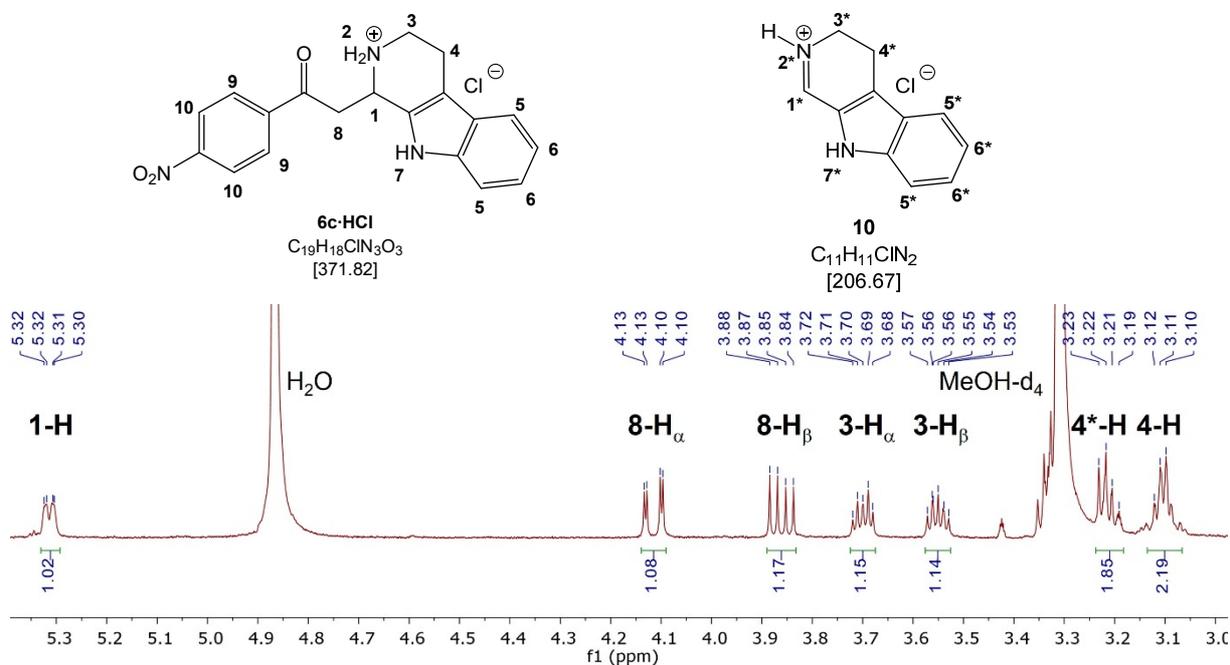


Abb. 73: Ausschnitt aus dem aliphatischen Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der drei Jahre alten Verbindung **6c-HCl** (600 MHz, MeOH-d_4 , 298 K).

Darüber hinaus ist bei einer chemischen Verschiebung von δ 3.21 ein Multipllett mit einem Integral von 1.9 zu beobachten. Dies könnte auf die Methylenprotonen 4*-H des Dihydro- β -carbolins **10** zurückgeführt werden. Die Protonensignale 3*-H sind nicht eindeutig identifizierbar, da sie sich wahrscheinlich unter dem Signal des Methanol-Rückstands befinden. Auffällig ist, dass im aliphatischen Bereich kein zweiter Signalsatz der Fremdschubstanz mit diastereotopem Muster zu beobachten ist. Dies lässt sich dadurch erklären, dass im Gegensatz zum Tetrahydro- β -carbolin **6c-HCl** im Dihydro- β -carbolin **10** kein chirales Zentrum vorhanden ist, weshalb die Protonensignale 3*-H und 4*-H in zwei Signalen mit jeweils einem Integral von 2 H zusammenfallen. Diese Beobachtung untermauert zwar die Theorie der Bildung des Dihydro- β -carbolins **10**, doch stehen der vorgenommenen Zuordnung der Protonen auch zwei Argumente entgegen. So dürften, auf Grund des Deuterium-Wasserstoff-Austauschs in Methanol- d_4 , Aminprotonen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren eigentlich nicht sichtbar sein. Dementsprechend müsste das Iminiumprotonensignal 1*-H als Singulett und das Stickstoffprotonensignal 2*-H gar nicht im aromatischen Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums in Erscheinung treten. Weiter erschwerend kommt hinzu, dass im aliphatischen Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der drei Jahre alten Verbindung **6c-HCl** kein Signal für eine Methylgruppe beobachtet werden konnte. Entsprechend der in Abb. 71 postulierten retro-*Mannich*-Reaktion müsste jedoch im Zuge der Bildung des Dihydro- β -carbolins **10** ebenfalls

ein 4-Nitrophenyl-substituiertes Keton entstehen, dessen Methylgruppe als charakteristisches Singulett im aliphatischen Bereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums repräsentiert sein sollte. Entsprechend einer Inkrementrechnung für dieses Keton müsste die Methylgruppe bei einer chemischen Verschiebung von $\delta 2.50$ erscheinen, das jedoch nicht beobachtet werden konnte. Die Instabilität der Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** kann insbesondere auch in Lösung verfolgt werden und stört deren Strukturaufklärung, z.B. via $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie oder ESI-Massenspektrometrie, in großem Maße, da diese Methoden in der Regel eine längere Zeit für die Durchführung benötigen. Hier gilt, je länger die Proben sich in Lösung befinden, desto intensiver sind die Fremdsignale in den jeweiligen Spektren zu beobachten.

3.6 Synthesen der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7**

Der große Nachteil, der in Kapitel 3.5.3 beschriebenen Dreikomponentensynthese der Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** ist die fehlende Diversität, da lediglich Trimethylsilylacetylen (**2a**) als Alkin Komponente eingesetzt werden kann. Reaktionen mit Phenylacetylen (**2b**), Hexin (**2c**) oder Cyclopropylacetylen (**2d**) waren dagegen erfolglos.

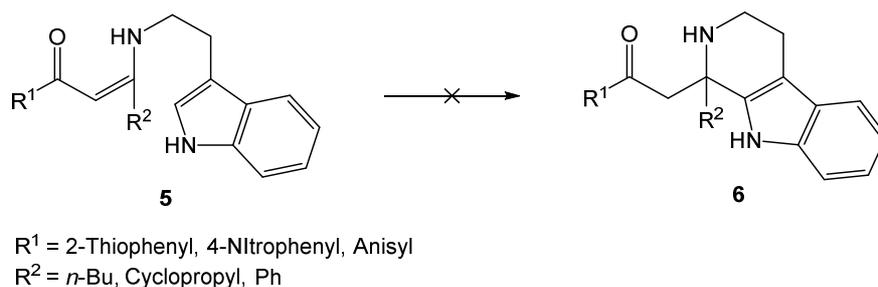


Abb. 74: Fehlgeschlagene Reaktionen zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6**.

Dies kann einerseits auf den sterischen Anspruch der verwendeten Substituenten R^2 , oder andererseits auf die zu geringe Reaktivität des intermediären Iminiumions zurückgeführt werden. Diesbezüglich konnte *Karpov* mit seiner, in Kapitel 3.3 beschriebenen, CAAPS-Sequenz bereits zeigen, dass durch Erzeugen von Acyliminiumionen anellierte Tetrahydro- β -carboline **7** mit diversem Substitutionsmuster erhalten werden können.^[1]

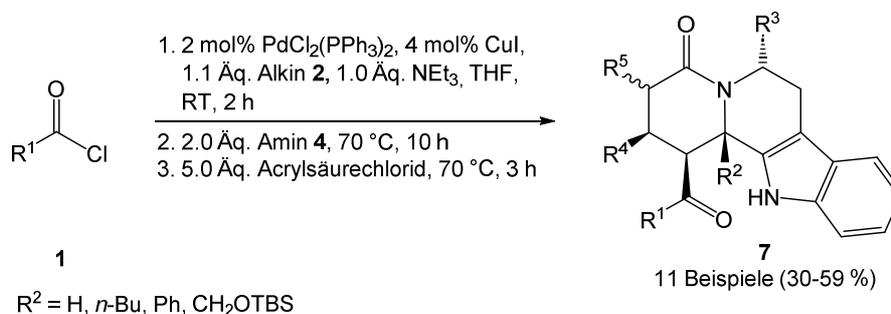


Abb. 75: CAAPS-Sequenz zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** nach *Karpov*.

Acyliminiumionen sind elektronenärmer als nicht-acylierte Iminiumionen und damit reaktiver. Dass nach dieser Methode unterschiedliche Substituenten R^2 im Molekül installiert werden können spricht dafür, dass nicht deren sterischer Anspruch die *Pictet-Spengler*-Reaktion zu den entsprechenden Tetrahydro- β -carbolinen **6·HCl** verhindert, sondern eher die Reaktivität des Iminiumions nicht ausreicht die Cyclisierung zu initiieren.

Im Vergleich zur Multikomponentensynthese der Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** verspricht die CAAPS-Sequenz eine größere Vielfalt an synthetisierbaren Molekülen, wobei der überstöchiometrische Gebrauch der verwendeten Amine **4** von zwei Äquivalenten noch weiter

reduziert werden kann, um somit den Ansprüchen einer nachhaltigen Synthese zu entsprechen. Das Verwenden eines Überschusses der Amine **4** resultiert aus dem Verzicht auf Methanol als Cosolvens im zweiten Reaktionsschritt zur Synthese der β -Enaminone **5**. Quantenchemische Berechnungen von *Karpov* zum Übergangszustand der Addition eines Amins **4** an ein Akzeptor-substituiertes Alkin **2** sprechen für einen zweistufigen Mechanismus, bei dem Methanol als Additiv das intermediäre Zwitterion stabilisiert.^[37] Da Acryloylchlorid (**9a**) jedoch im weiteren Verlauf der Sequenz ein reaktives Elektrophil darstellt, erweist sich Methanol als nucleophiles Cosolvens als unverträglich. Alternativ zum polaren Lösungsmittel führt ein Überschuss an Amin **4** zwar zu angemessenen Ausbeuten an β -Enaminonen **5**, jedoch wäre ein katalytischer Ansatz vorzuziehen, um die Verwendung überstöchiometrischer Mengen der Reagenzien zu vermeiden.

Dahingehend sollte zunächst eine methanolfreie, elektrophil-katalysierte *Aza-Michael*-Addition entworfen werden, die es erlaubt die Amine **4** mit stöchiometrischen Mengen einzusetzen. Implementiert in die Vierkomponentenreaktion zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7**, würde sie den Verbrauch an Amin **4** minimieren. Darüber hinaus sollte im Anschluss die Effizienz dieser verbesserten Methode durch den Aufbau einer Substanzbibliothek anellierter Tetrahydro- β -carboline **7** evaluiert werden.

3.6.1 Eduktsynthese für die *Aza-Michael*-Addition der Alkinone **3** mit Tryptamin (**4a**)

Als Edukte zur Optimierungsstudie einer katalysierten *Aza-Michael*-Addition der Alkinone **3** mit Tryptamin (**4a**) wurden die drei Alkinone **3c**, **3d** und **3f** ausgewählt, mit denen gleichzeitig untersucht werden kann, ob der sterische Anspruch der Alkinosubstituenten Einfluss auf die Reaktion nimmt.

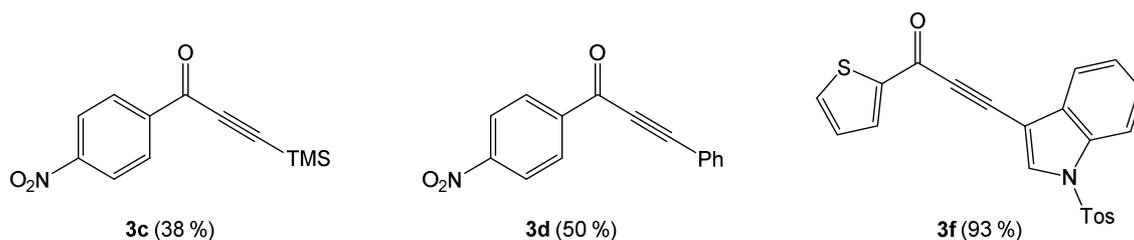


Abb. 76: Alkinonedukte für die Optimierungsstudie zur *Aza-Michael*-Addition der Alkinone **3c**, **3d**, **3f** mit Tryptamin (**4a**).

Hierzu wurden die drei Verbindungen **3c**, **3d**, **3f** mit der in Kapitel 3.5.1 beschriebenen *Sonogashira*-Kupplung hergestellt. Das zur Synthese des Alkinons **3f** benötigte Indol-substituierte Alkin **2f** erhielt man dabei nach literaturbekannter Vorschrift in drei separaten Reaktionen.

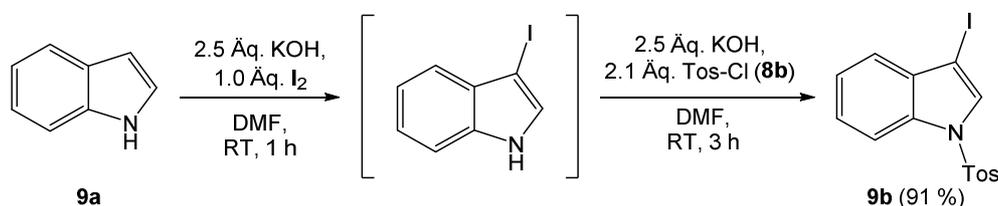


Abb. 77: Synthese des iodierten und tosylgeschützten Indols **9b** nach *Tanaka*.

Entsprechend einer Vorschrift von *Tanaka* wurde zunächst das tosylgeschützte 3-Iodoindol **9b** in einer Multikomponentenreaktion unter aeroben Bedingungen hergestellt.^[141] Zur Iodierung wurde Indol (**9a**) mit Kaliumhydroxid und einem Äquivalent elementarem Iod in Dimethylformamid bei Raumtemperatur 1 h lang zur Reaktion gebracht, woraufhin die Reaktionsmischung auf 0 °C (Eisbad) abgekühlt wurde. Es erfolgte die Zugabe einer weiteren Portion Kaliumhydroxid, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe einer Lösung von zwei Äquivalenten Tosylchlorid (**9b**) im gleichen Lösemittel. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die Mischung bei Raumtemperatur weitere 3 h gerührt. Durch das Eintragen des Rohprodukts in Wasser fiel die gewünschte Verbindung **9b** als farbloser Feststoff aus und konnte nach dem Trocknen mit einer Ausbeute von 91 % erhalten werden. Der nächste Reaktionsschritt bestand in der *Sonogashira*-Kupplung des synthetisierten 3-Iodoindols **9b** mit Trimethylsilylacetylen (**2a**), die unter inerten Bedingungen in Anlehnung an

eine Vorschrift von *Arai*, stattfand.^[142] Im Unterschied zu dieser jedoch, war die Kreuzkupplung, unter Verwenden von Bis(triphenylphosphan)-palladium(II)dichlorid als Katalysator und lediglich einem Äquivalent Triethylamin, bereits nach einer Reaktionszeit von 1 h abgeschlossen.

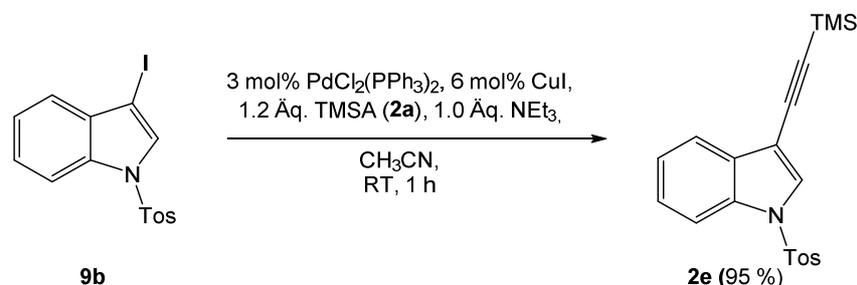


Abb. 78: Synthese des alkylierten Indols **2e** nach *Arai*.

Nach der chromatographischen Reinigung konnte das Alkin **2e** mit einer Ausbeute von 95 % als farbloser Feststoff erhalten werden und wurde im Anschluss, zum Entfernen der Trimethylsilyl-Schutzgruppe, mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid umgesetzt.

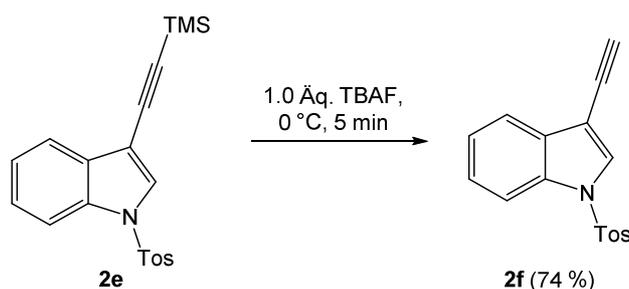


Abb. 79: Entschützung des Alkins **2e** durch Tetrabutylammoniumfluorid.

Hierzu wurde das Alkin **2e** in Tetrahydrofuran gelöst und anschließend auf 0 °C gekühlt (Eisbad). Es erfolgte die tropfenweise Zugabe der Lösung eines Äquivalents Tetrabutylammoniumfluorids im gleichen Lösemittel, gefolgt vom Entfernen des Kühlbades. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 5 min lang gerührt und anschließend mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach erfolgter Extraktion mit Ethylacetat und anschließender säulenchromatographischer Reinigung konnte das terminale Alkin **2f** mit einer Ausbeute von 74 % als farbloser Feststoff erhalten werden. Damit ergibt sich für Verbindung **2f**, ausgehend von Indol (**9a**), eine Gesamtausbeute von 64 % über drei einzelne Reaktionen.

Eine Multikomponentenreaktion über vier Reaktionsschritte im Ein-Topf-Verfahren ist nicht literaturbekannt und konnte in dieser Arbeit als alternatives Werkzeug zur Synthese des acetylierten Indols **2f** etabliert werden. Die Reaktionssequenz beginnt mit der in Abb. 80 dargestellten Iodierung der 3-C-Position des Indols (**8a**), die in Dimethylformamid mit einem Äquivalent elementarem Iod sowie drei Äquivalenten Kaliumhydroxid bei Raumtemperatur

über 1 h durchgeführt wurde. Die anschließende Tosylierung des Indolstickstoffatoms erfolgte durch tropfenweise Zugabe von einem Äquivalent Tosylchlorid (**9a**), gelöst in Dimethylformamid, bei einer Temperatur von 0 °C (Eisbad).

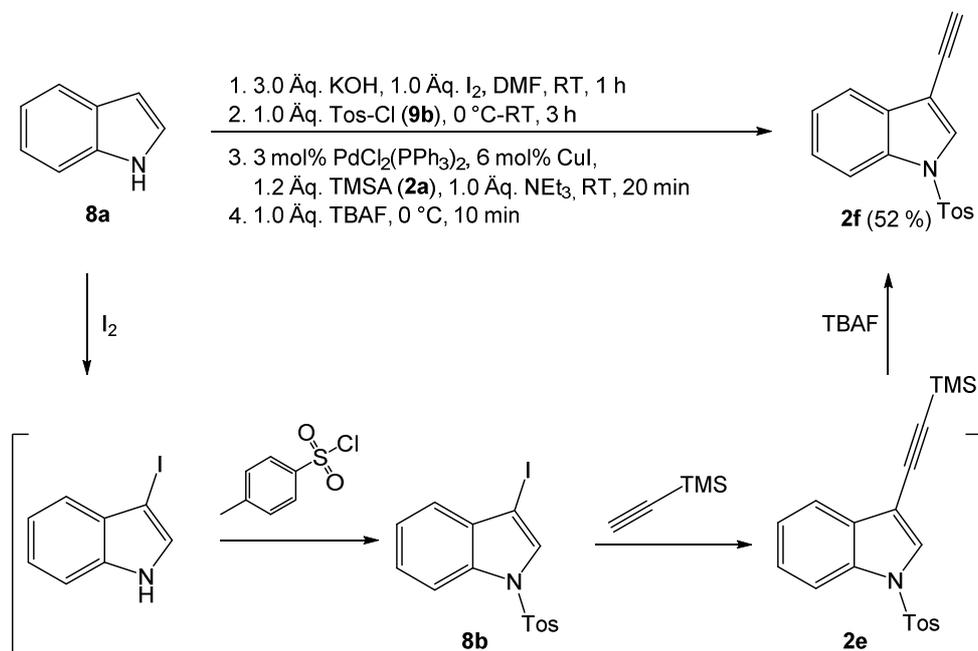


Abb. 80: Multikomponentenreaktion zur Synthese Indoloacetylens **2f**.

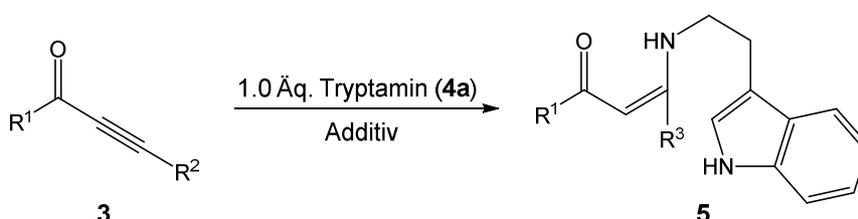
Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion weitere 3 h fortgesetzt. Durch Zugabe des Katalysatorsystems für die *Sonogashira*-Reaktion, sowie Trimethylsilylacetylen (**2a**) und einem Äquivalent Triethylamin wurde die Kreuzkupplung initiiert, die bei Raumtemperatur bereits nach 20 min beendet war. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf 0 °C wurde eine Lösung bestehend aus einem Äquivalent Tetra-*n*-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran hinzugefügt und es wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nachdem die Reaktionsmischung 10 min lang rührte, wurde zum Reaktionsabbruch eine gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und es erfolgte die Extraktion mit Ethylacetat. Im Anschluss an die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts konnte das Produkt **2f** als farbloser Feststoff mit einer Ausbeute von 52 % erhalten werden. Die Multikomponentenreaktion ermöglicht es, innerhalb einer Reaktionszeit von 4.5 h das gewünschte acetylierte Indol **2f** zu erhalten, wobei keines der in Abb. 80 gezeigten Intermediate isoliert werden musste. Die Gesamtausbeute von 52 % entspricht etwa 85 % Ausbeute für jeden der vier Einzelschritte und liegt damit etwa 10 % niedriger als die Gesamtausbeute der zuvor beschriebenen drei Einzelreaktionen. Dies kann jedoch hinsichtlich der Vorteile der Multikomponentenreaktion als vertretbar angesehen werden. Hierzu gehören der geringe Verbrauch an Labormaterial, da lediglich das Produkt **2f** isoliert und gereinigt wurde, der schnelle Zugriff auf dieses Edukt und vor allem anderen der stöchiometrische Einsatz nahezu aller beteiligten Reaktanden. Dies zeichnet die beschriebene

Multikomponentenreaktion zur Synthese des acetylierten Indols **2f** als eine effiziente Methode zur Gewinnung dieses Edukts aus.

3.6.2 Optimierungstudie zur katalysierten Aza-Michael-Addition

Metallsalze von Ytterbium, Yttrium, Bismut sowie Scandium mit schwach koordinierenden Gegenionen wurden bereits in der Vergangenheit als Katalysatoren für sowohl *Michael*-Additionen als auch Aldolreaktionen eingesetzt und bieten einen guten Startpunkt zur Optimierung der katalysierten Aza-Michael-Addition von Tryptamin (**4a**) an die ausgesuchten Alkinone **3c**, **3d** sowie **3f**.^[97,143] Für die Testreaktionen zur Synthese der β -Enaminone **5** wurden die Lösungen der Alkinone **3** und des Additivs vorgelegt und anschließend mit einer Lösung von Tryptamin (**4a**) im gleichen Lösemittel tropfenweise versetzt. Alle relevanten Reaktionsbedingungen, verwendete Additive sowie die Reaktionsergebnisse sind in Tab. 2 aufgeführt.

Tab. 2: Experimentelle Details für die Testreaktionen zur Synthese der Enaminone **5**.



Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Additiv	Lösemittel	Temp.	Zeit	Ergebnis
1	4-Nitrophenyl	TMS	H	-	CH ₂ Cl ₂	50 °C	48 h	-
2	4-Nitrophenyl	TMS	H	MeOH 1 Äq.	CH ₂ Cl ₂	50 °C	24 h	-
3	4-Nitrophenyl	TMS	H	ZnCl ₂ 10 mol%	CH ₂ Cl ₂	50 °C	24 h	-
4	4-Nitrophenyl	TMS	H	AlCl ₃ 10 mol%	CH ₂ Cl ₂	50 °C	24 h	-
5	4-Nitrophenyl	Ph	Ph	Yb(OTf) ₃ 10 mol%	CH ₂ Cl ₂	RT	3 h	+
6	4-Nitrophenyl	Ph	Ph	Yb(OTf) ₃ 10 mol%	THF	RT	24 h	-
7	4-Nitrophenyl	TMS	H	Yb(OTf) ₃ 10 mol%	THF	RT	16 h	-
8	2-Thiophenyl	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	Yb(OTf) ₃ 1 mol%	THF	40-70 °C	16 h	-
9	4-Nitrophenyl	TMS	H	Yb(OTf) ₃ 5 mol%	MeCN	80 °C	2 h	+
10	4-Nitrophenyl	TMS	H	Yb(OTf) ₃ 4 mol%	MeCN	80 °C	2 h	+
11	4-Nitrophenyl	TMS	H	Yb(OTf) ₃ 3 mol%	MeCN	80 °C	2 h	+

- unvollständiger Umsatz. + vollständiger Umsatz. Alle Umsätze wurden via DC verfolgt.

Fortgesetzte Tab. 2: Experimentelle Details für die Testreaktionen zur Synthese der Enaminone 5.

Eintrag	R ¹	R ²	R ³	Additiv	Lösemittel	Temp.	Zeit	Ergebnis
12	4-Nitrophenyl	TMS	H	Yb(OTf) ₃ 2 mol%	MeCN	80 °C	2 h	+
13	4-Nitrophenyl	TMS	H	Yb(OTf) ₃ 1 mol%	MeCN	80 °C	2 h	+
14	2-Thiophenyl	1-Tos-1 <i>H</i> - Indol-3-yl	H	Yb(OTf) ₃ 1 mol%	MeCN	80 °C	2 h	92 % ^a

- unvollständiger Umsatz. + vollständiger Umsatz. Alle Umsätze wurden via DC verfolgt. ^a isolierte Ausbeute

Für Reaktionen, die ohne Additiv bzw. mit lediglich einem Äquivalent Methanol in Dichlormethan durchgeführt wurden, erfolgte der Umsatz zum Enaminon **5** sehr langsam und war nach 48 bzw. 24 h bei einer Reaktionstemperatur von 50 °C immer noch unvollständig (Eintrag 1 und 2, Tab. 2). Reaktionen mit jeweils 10 mol% Aluminium(III)chlorid bzw. Zink(II)chlorid konnten auch nach einer Reaktionszeit von 24 h bei einer Temperatur von 50 °C kein Umsatz aufweisen (Eintrag 3 und 4, Tab. 2). Im Gegensatz dazu zeigten die Ytterbium(III)triflat-katalysierten *Aza-Michael*-Additionen mit den Alkinonen **3a** sowie **3c** erste Erfolge (Eintrag 5, 9 bis 13, Tab. 2). Die Reaktionen laufen in Dichlormethan bei Raumtemperatur innerhalb von 3 h oder in Acetonitril bei 80 °C innerhalb von 2-4 h mit vollständigen Umsätzen ab. Im Vergleich dazu konnte für die Reaktionen in Tetrahydrofuran als Lösemittel bei Raumtemperatur ein deutlich geringerer Umsatz beobachtet werden (Eintrag 6 bis 8, Tab. 2). Dies deckt sich mit den Beobachtungen zu Ytterbium(III)triflat-katalysierten Aldolreaktionen von Silylenolethern mit Formaldehyd, bei denen die katalytische Aktivität des Metalls in Tetrahydrofuran deutlich abnahm.^[144] Erfreulicherweise lässt sich die Beladung des Ytterbiumkatalysators, bei gleichbleibender Effizienz der Reaktion, auf 1 mol% reduzieren, wodurch die Effizienz der katalysierten *Aza-Michael*-Addition weiter gesteigert wird. Zur Ausbeutebestimmung der Reaktion wurde stellvertretend die in Tab. 2, Eintrag 14 beschriebene Modellreaktion, ausgehend von Alkinon **3f**, mit einem Äquivalent Tryptamin (**4a**) und 1.0 mol% Ytterbium(III)triflat durchgeführt.

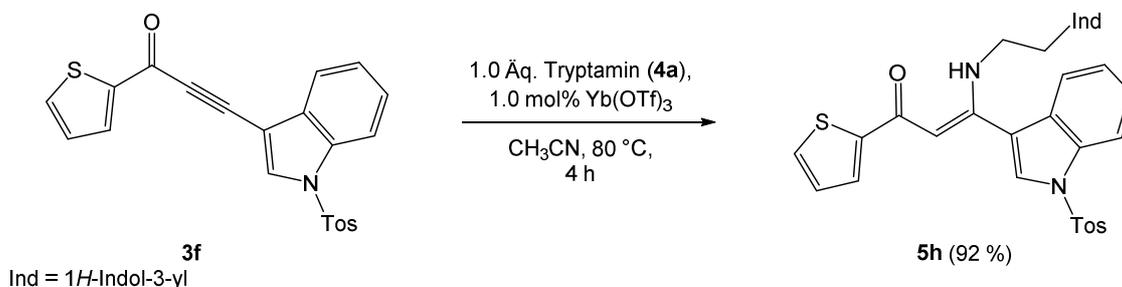


Abb. 81: Modellreaktion zur Ytterbium(III)triflat katalysierten *Aza-Michael*-Addition von Alkinon **3f** mit Tryptamin (**4a**).

Die isolierte Ausbeute von 92 % für das Enaminon **5h** spiegelt die nahezu vollständigen Um-

sätze der Ytterbium(III)triflat katalysierten Reaktionen wider und zeigt gleichzeitig, dass der sterische Anspruch der Alkylsubstituenten R^2 keinen besonderen Einfluss auf die Addition auszuüben scheint.

Im nächsten Schritt der Methodenentwicklung sollte nun untersucht werden, ob sich die Ytterbium(III)triflat-katalysierte *Aza-Michael*-Addition in die CAAPS-Sequenz zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** integrieren lässt.

3.6.3 Multikomponentenreaktion zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline 7

Tatsächlich konnte die im vorangegangenen Kapitel beschriebene Ytterbium(III)triflat-katalysierte *Aza-Michael*-Addition der Alkinone **3** mit Tryptamin (**4a**) erfolgreich in die Multikomponentenreaktion zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** implementiert werden, die somit *Sonogashira*-Kupplung, Ytterbium(III)triflat-katalysierte *Aza-Michael*-Addition, *Aza*-Anellierung und schließlich *Pictet-Spengler*-Cyclisierung vereint. Mit dieser Methode im Ein-Topf Verfahren konnten, ausgehend von den Säurechloriden **1**, 21 anellierte Tetrahydro- β -carboline **7** mit Ausbeuten von 18-56 % synthetisiert werden.

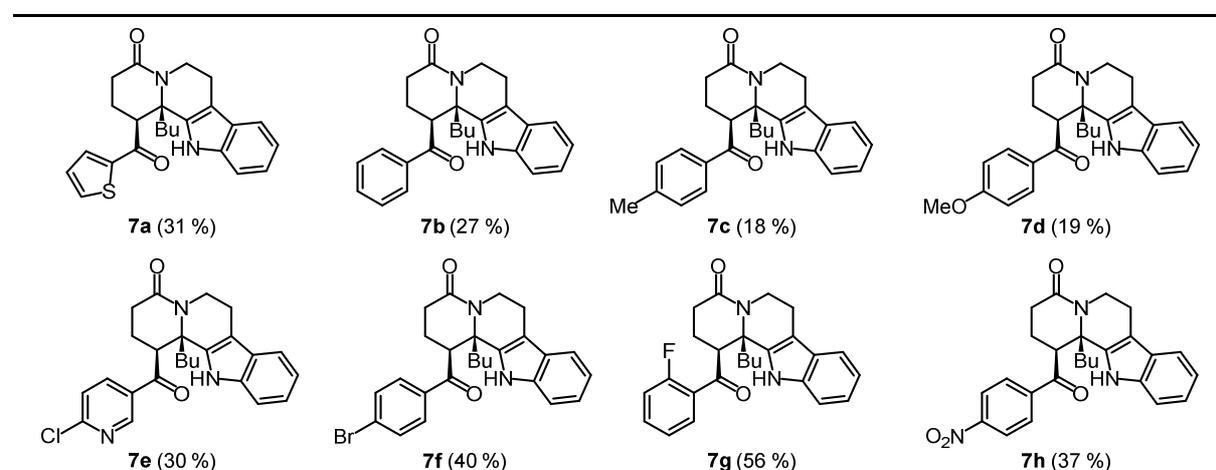
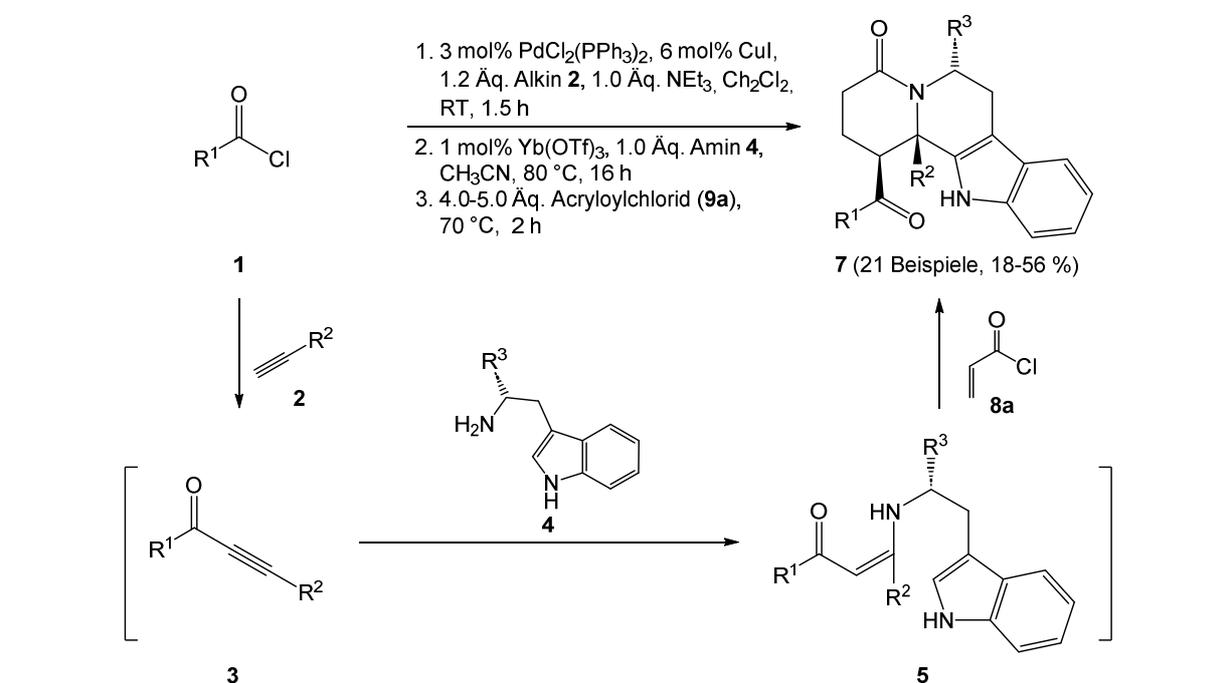


Abb. 82: Oben: Vierkomponentenreaktion zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7**. Unten: Substanzbibliothek der synthetisierten Verbindungen **7**.

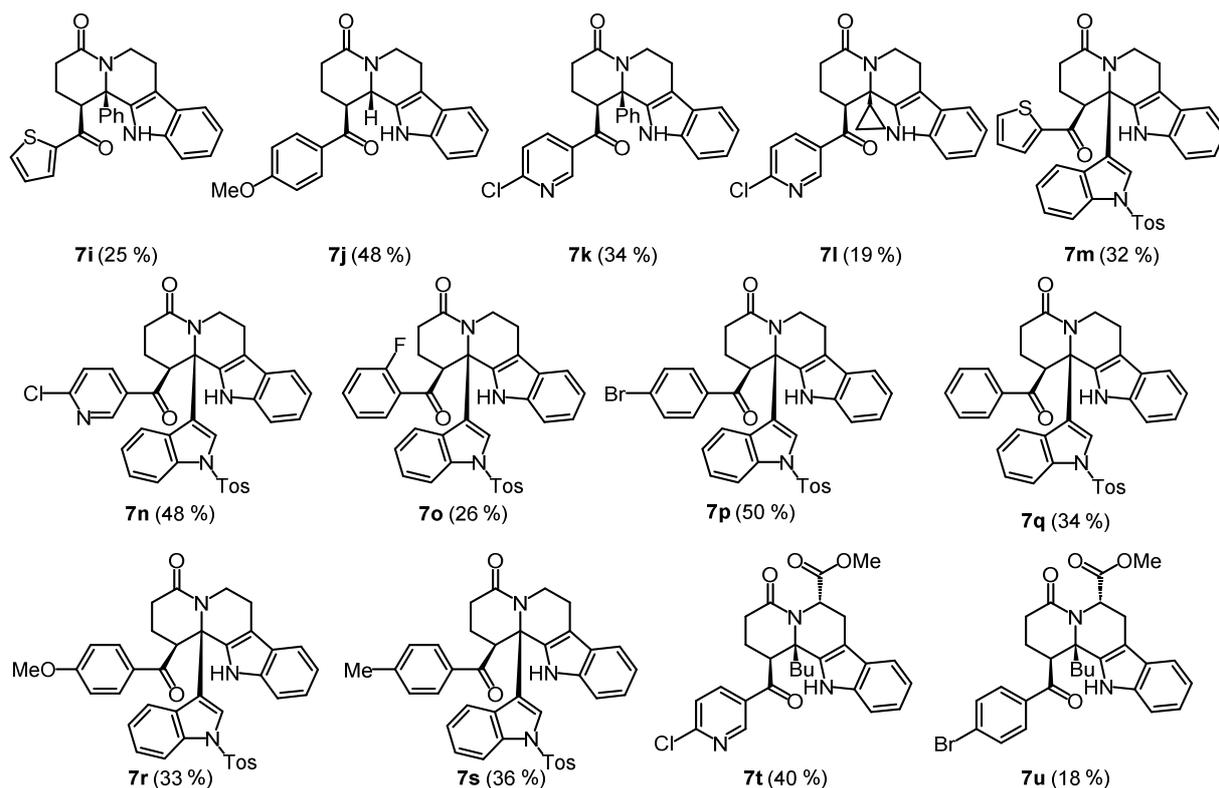


Abb. 83: Fortsetzung der Substanzbibliothek der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7**.

Wie die im vorherigen Kapitel beschriebene Optimierungsstudie zeigen konnte, verläuft die Ytterbium(III)triflat-katalysierte Aza-Michael-Addition der Alkinone **3** mit Tryptamin (**4a**) sowohl in Dichlormethan als auch Acetonitril mit sehr guten Ausbeuten, wohingegen für Reaktionen in Tetrahydrofuran geringere Umsätze zu verzeichnen waren. Daher wurde die Multikomponentenreaktion zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** zunächst ausschließlich in Dichlormethan bzw. Acetonitril durchgeführt. Hier zeigte sich jedoch auf der einen Seite, dass in Acetonitril durchgeführte *Sonogashira*-Reaktionen für manche Ausgangsverbindungen mit unvollständigen Umsätzen verliefen, während in Dichlormethan durchgeführte Kupplungen vollständige Umsätze erzielten. Auf der anderen Seite führten Reaktionen, die einzig in Dichlormethan durchgeführt wurden, bei der Zugabe von Tryptamin (**4a**) und Ytterbium(III)triflat im zweiten Reaktionsschritt der Sequenz zur Bildung von Suspensionen, das in verlängerten Reaktionszeiten von bis zu 48 h für den *Michael*-Schritt und unvollständigen Umsätzen resultierte. Aus diesem Grund wurden alle folgenden *Sonogashira*-Kupplungen der Säurechloride **1** mit Alkinen **2** der Sequenz einzig in Dichlormethan durchgeführt. Als Katalysatorsystem kam eine Mischung von Bis(triphenylphosphan)-palladium(II)dichlorid und Kupfer(I)iodid im Verhältnis 1:2 zum Einsatz. Durch Zugabe von jeweils einem Äquivalent Alkin **2** sowie Triethylamin wurde die Kupplung initiiert und war bei Raumtemperatur nach 1.5 h beendet. Zur Steigerung der Polarität im darauffolgenden Ytterbium(III)triflat-katalysierten Reaktionsschritt erfolgte die Zugabe des einen Äquivalents Amin **4** als Lösung in Acetonitril, sodass ein Verhältnis beider

Lösungsmittel von $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{CN} = 1:1$ gegeben war. Das Cosolvens förderte zwar die Löslichkeit, konnte aber dennoch die Reaktionszeit der durchgeführten Addition, trotz erhöhter Temperatur von $80\text{ }^\circ\text{C}$, lediglich auf 16 h reduzieren, das wahrscheinlich auf die verringerte effektive Konzentration der Reaktanden zurückzuführen ist. Der letzte Reaktionsschritt der Sequenz umfasst sowohl die Aza-Anellierung des erhaltenen Enaminons **5** mit Acryloylchlorid (**9a**), als auch die sich daran anschließende *Pictet-Spengler*-Cyclisierung und erfolgt entsprechend den in Kapitel 3.3 beschriebenen Mechanismen. Zur Reaktion wurden die Intermediate **5** bei Raumtemperatur mit vier bis fünf Äquivalenten Acryloylchlorid (**9a**) tropfenweise versetzt und auf eine Temperatur von $70\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von 2 h wurde die Reaktion mit einem Überschuss an Methanol abgebrochen und es erfolgte die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte. Die Synthese der Verbindungen **7t** und **7u** weicht auf Grund des eingesetzten *L*-Tryptophanmethylesterhydrochlorids (**4c**) zur Aza-*Michael*-Addition leicht vom Standardprotokoll ab. Damit Verbindung **4c** als Aminkomponente zur Anwendung gebracht werden kann, muss zunächst dessen Deprotonierung erfolgen, weshalb ein weiteres Äquivalent Triethylamin zum *Michael*-Additionsschritt der Sequenz hinzugefügt wurde.

Da in Folge der Reaktionssequenz fünf kovalente Bindungen geknüpft werden entsprechen die Gesamtausbeuten von 18-56 % Ausbeuten von etwa 71-89 % pro Einzelschritt, was mit den erzielten Ausbeuten der CAAPS-Sequenz von *Karpov* vergleichbar ist.^[1] Erfreulicherweise konnte diese durch die erfolgreiche Implementierung der Ytterbium(III)triflat-katalysierten Aza-*Michael*-Addition und dem damit verbundenen Einsatz von lediglich einem Äquivalent Amin **4** verbessert werden. Die Multikomponentenreaktion im Ein-Topf-Verfahren bietet einige Vorteile, die sie zu einem ökologisch wertvollen Werkzeug zur Synthese anellierter Tetrahydro- β -carboline **7** macht. Hierzu gehören z. B. die geringe Katalysatorbeladung von 3 mol % für *Sonogashira*-Kupplung und lediglich 1 mol% für die Aza-*Michael*-Addition. Darüber hinaus können alle verwendeten Edukte, abgesehen von Acryloylchlorid (**9a**), in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden und sind atomökonomisch in den Produkten integriert. Da die Intermediate der Reaktionssequenz keine Isolierung erfahren, wird darüber hinaus weniger Labormaterial zu deren Reinigung verwendet und man erhält schnellen Zugriff auf die gewünschte Substanzklasse. Neben den ökologischen Aspekten verspricht die Methode auch einige synthetische Vorzüge. So toleriert sie eine breite Palette an elektronenziehenden, elektronenschiebenden sowie halogenierten aromatischen Säurechloriden **1**. Neben Trimethylsilylacetylen (**2a**), Phenylacetylen (**2b**), Hexin (**2c**) sowie Cyclopropylacetylen (**2d**) lässt sich ebenso das sterisch anspruchsvolle Indolacetylen **2f** erfolgreich in die Multikomponentensynthese einbauen, wodurch dicht funktionalisierte anellierte Tetrahydro- β -carboline **7** zugänglich werden. Darüber hinaus kann sowohl Tryptamin (**4a**) als auch *L*-Tryptophanmethylesterhydrochlorid (**4c**) als Aminkomponente dienen.

Den großen Schwachpunkt der präsentierten Multikomponentenreaktion stellt der überstöchiometrische Verbrauch des Acryloylchlorids (**9a**) dar. Die Reduzierung von fünf auf vier Äquivalente des Elektrophils konnte, ohne nennenswerten Verlust der Reaktionseffizienz, durchgeführt werden. Weitere Verringerung der eingesetzten Menge des Elektrophils auf drei oder zwei Äquivalente ging jedoch stets mit geringeren Umsätzen einher und wurde nicht weiterverfolgt.

3.6.4 Strukturanalyse der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7**

Alle synthetisierten Produkte **7** der konsekutiven Vierkomponentensynthese wurden massenspektrometrisch sowie NMR-spektroskopisch untersucht. Die angefertigten NMR-Spektren der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** zeigen lediglich einen Signalsatz, das auf die strikte Bildung von racemischen *syn*-Diastereomeren zurückzuführen ist. Diese Selektivität der Synthesen lässt sich durch eine hochgradig diastererofaciale Bildung der benachbarten Stereozentren im Aza-Anellierung-*Pictet-Spengler*-Schritt erklären und wurde bereits von *Karpov* durch kristallographische Untersuchungen von ähnlichen Verbindungen bestätigt.^[1b] Wie erwartet, wurden die aus enantiomerenreinem *L*-Tryptophanmethylester (**4c**) gebildeten Produkte, entsprechend der in Kapitel 3.3 (Abb. 31) dargelegten Überlegungen, sogar als ein einziges Diastereomer erhalten. In den ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **7** können die relevanten Signale des Chinolizinon-Kerns 1- bis 7-H bei chemischen Verschiebungen zwischen δ 1.80-6.18 beobachtet werden, die, auf Grund der benachbarten Stereozentren 4-C* sowie 5-C*, in charakteristische, diastereotope Signale aufspalten.

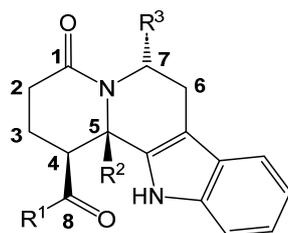


Abb. 84: Lokantensatz des Hexahydrochinolizinon-Kerns der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** ($R^3 = H, CO_2Me$).

Hierbei sind die Signale für die Protonen 7- H_α , angesichts des benachbarten Stickstoffatoms, am weitesten ins Tieffeld verschoben und erscheinen bei chemischen Verschiebungen von δ 4.77-6.18. Die Ausnahme bildet Verbindung **7j**, bei der das Signal für das Proton 5-H mit einer chemischen Verschiebung von δ 5.48 am weitesten von allen aliphatischen Protonensignalen ins Tieffeld verschoben ist. Dies kann auf den elektronenziehenden Einfluss des benachbarten Amidstickstoffatom zurückgeführt werden. Bei einer genügend hohen Auflösung spalten die Signale für 7- H_α in Dubletts vom Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $^2J_{HH} = 12.8-13.3$ Hz, $^3J_{HH} = 5.0-5.5$ Hz und $^3J_{HH} = 1.2-1.7$ Hz auf und können mit eins integriert werden. Bei unzureichender Auflösung sind die Protonensignale 7- H_α lediglich als Dubletts vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $^2J_{HH} = 12.5-13.3$ Hz sowie $^3J_{HH} = 4.4-5.4$ Hz zu beobachten. Im Gegensatz dazu weisen die Protonensignale 7- H_α der beiden Verbindungen **7t** sowie **7u**, auf Grund der geminalen Estergruppe, keine 2J -Kopplung auf und spalten daher in Dubletts vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $^3J_{HH} = 6.0-6.9$ Hz und $^3J_{HH} = 2.0-2.6$ Hz auf. Als einzige Methinprotonen im aliphatischen Bereich der ¹H-NMR Spektren der anellierten

Tetrahydro- β -carboline **7** sind die Protonensignale 4-H anhand von durchgeführten HSQC-Experimenten leicht identifizierbar, da sie lediglich eine Kopplung zu den entsprechenden Kohlenstoffatomen 4-C aufweisen. Sie sind in einem Bereich der chemischen Verschiebung von δ 3.74-4.67 zu beobachten und spalten im Falle der Indol-substituierten Verbindungen **7m-7s** in Dubletts vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{HH}} = 11.0\text{-}12.1$ Hz sowie $^3J_{\text{HH}} = 3.0\text{-}3.2$ Hz auf. Die 4-H Resonanzen der übrigen anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** können dagegen mit Kopplungskonstanten von $^3J_{\text{HH}} = 12.9\text{-}13.7$ Hz und $^3J_{\text{HH}} = 4.7\text{-}5.6$ Hz beobachtet werden. Die Ausnahme bilden die beiden Verbindungen **7j** sowie **7t**, deren 4-H Protonensignale tieffeldverschoben bei chemischen Verschiebungen von δ 5.21 bzw. 5.08 zu finden sind. Die restlichen Signale des Chinolizinon-Kerns können nicht für jede synthetisierte Verbindung **7** immer eindeutig identifiziert werden, da sie oft mit den Signalen der Butyl- oder Methylsubstituenten überlagern. In den NMR-Spektren des anellierten Tetrahydro- β -carbolins **7r** jedoch, sind die Signale ausreichend voneinander getrennt, weshalb die Strukturanalyse der Produkte **7** exemplarisch an dieser Verbindung erfolgt. Anhand des aufgenommenen HSQC-Spektrums der Verbindung **7r** lassen sich zunächst Methin- sowie Methylenprotonensignale anhand charakteristischer C-H-Kopplungen voneinander unterscheiden.

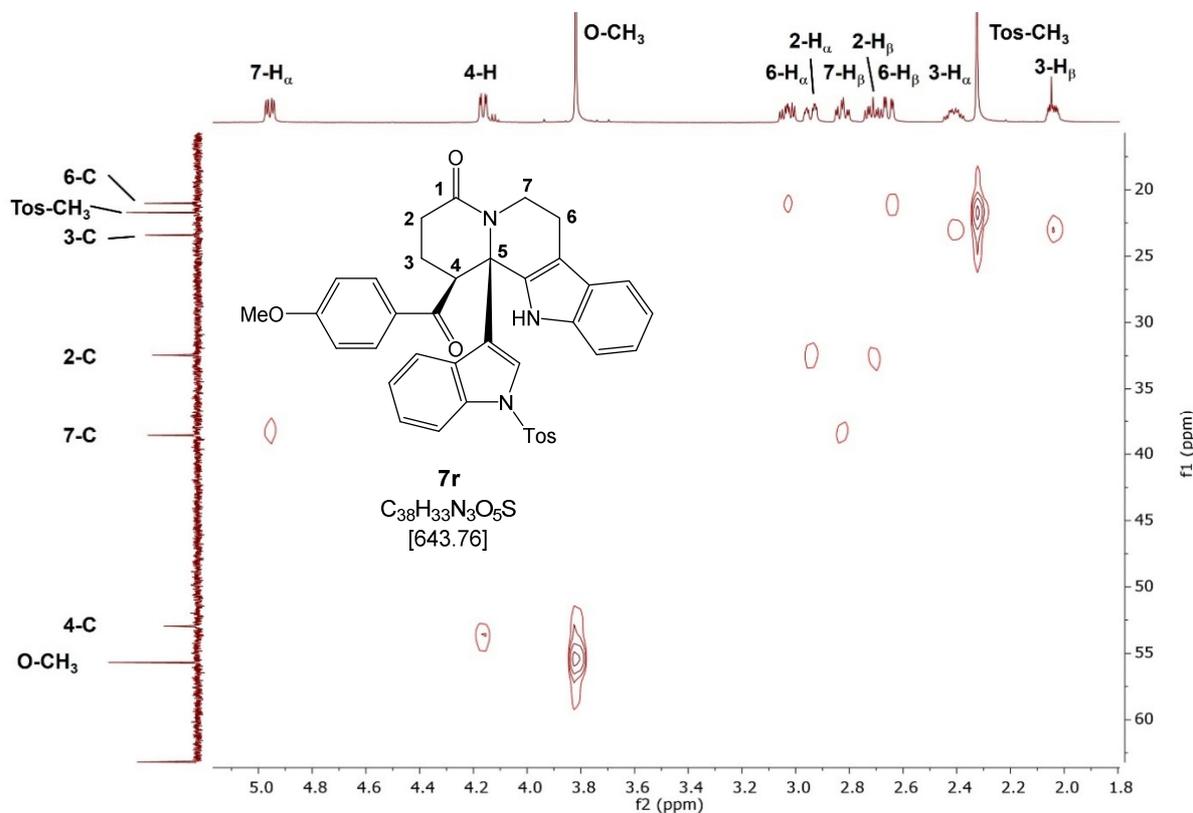


Abb. 85: Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum des anellierten Tetrahydro- β -carbolins **7r** (600 MHz, 151 MHz, CDCl_3 , 298 K) und dessen Lokantensatz für den aliphatischen Bereich.

Die Kopplung des Kohlenstoffatoms 4-C zu lediglich einem Proton zeichnet das Signal bei einer chemischen Verschiebung von $\delta_{\text{H}} 4.16$ ($\delta_{\text{C}} 52.90$) als das Protonensignal 4-H aus. Es

spaltet in ein Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von ${}^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz und ${}^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz auf. Alle anderen Signale des aliphatischen Bereichs, abgesehen von den Signalen der beiden Methylsubstituenten, koppeln paarweise zu jeweils einem Kohlenstoffatom und lassen sich somit den Protonen der vier Methylengruppen 2, 3, 6 sowie 7 zuordnen. Die Signale der Methylengruppe 7 sind hierbei am einfachsten zu identifizieren, da das Protonensignal 7- H_α mit einer chemischen Verschiebung von δ_{H} 4.96 (δ_{C} 38.74) am weitesten ins Tieffeld verschoben ist und in ein Dublett vom Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von ${}^2J_{\text{HH}} = 12.9$ Hz, ${}^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz sowie ${}^3J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz aufspaltet (Abb. 85). Entsprechend dem HSQC-Spektrum befindet sich das zugehörige Signal des dazu geminalen Protons 7- H_β bei einer chemischen Verschiebung von δ_{H} 2.83 (δ_{C} 38.74) und spaltet in ein Triplet vom Dublett mit Kopplungskonstanten von ${}^2J_{\text{HH}} = {}^3J_{\text{HH}} = 12.6$ Hz sowie ${}^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz auf. Mit Hilfe des aufgenommenen COSY-Spektrums der Verbindung **7r** lassen sich auch die drei weiteren Methylenprotonensignale 2, 3 sowie 6 eindeutig zuordnen.

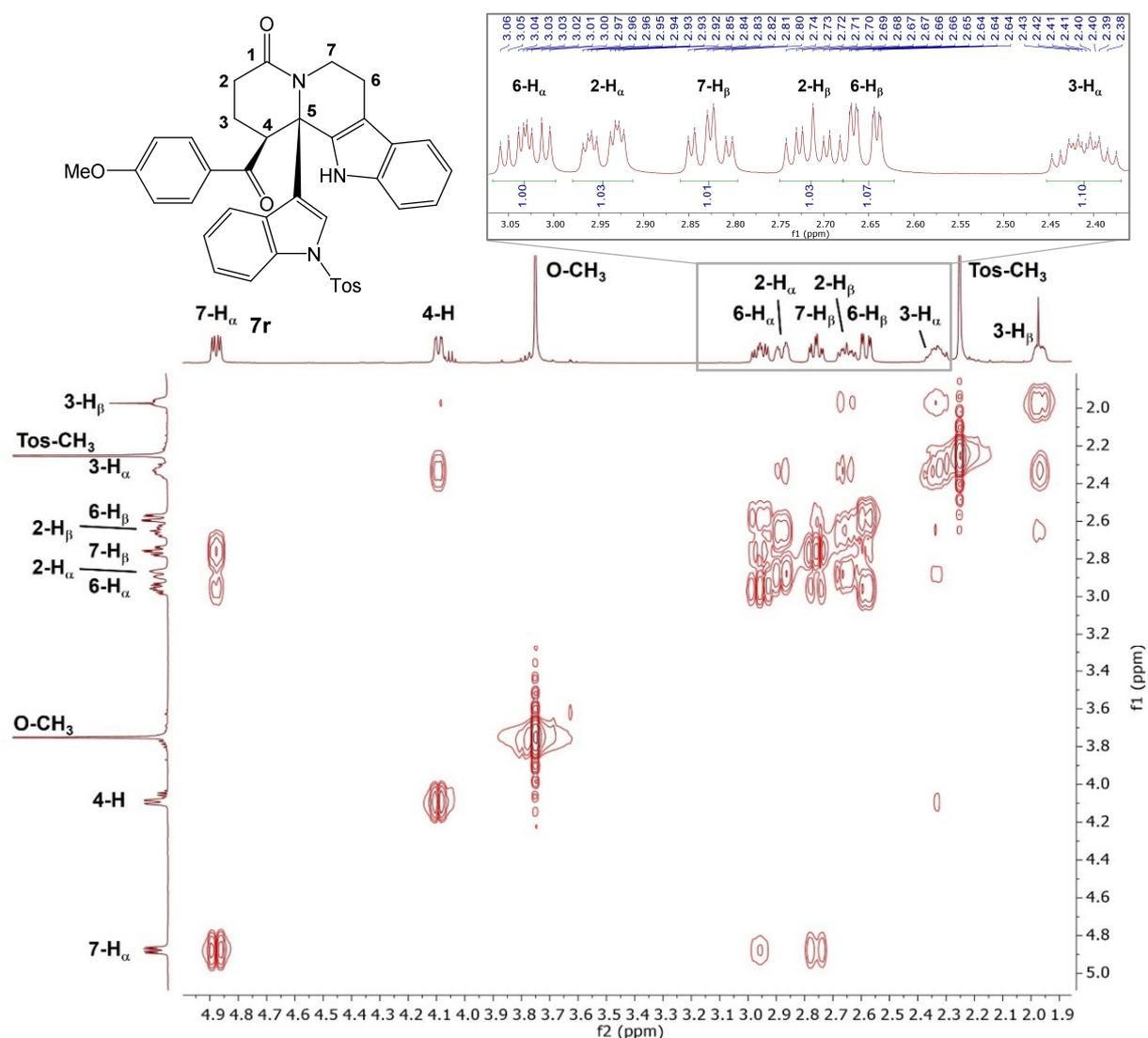


Abb. 86: Ausschnitt aus dem aliphatischen Bereich des COSY-Spektrums der Verbindung **7r** (600 MHz, CDCl_3 , 298 K) und deren Lokantensatz.

Das Signal bei einer chemischen Verschiebung von δ 3.03 spaltet in ein Dublett vom Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von ${}^2J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, ${}^3J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz sowie ${}^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Hz auf. Auf Grund der im COSY-Spektrum deutlich zu erkennenden Kopplung zu den Protonen 7-H und der auffälligen Ähnlichkeit der ${}^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten zu denen des Protonensignals 7-H $_{\beta}$ kann dieses Signal dem Proton 6-H $_{\alpha}$ zugeschrieben werden. Das dazu gehörige Signal des geminalen Protons 6-H $_{\beta}$ kann sowohl im COSY- als auch im HSQC-Spektrum (Abb. 85) bei einer chemischen Verschiebung von δ_{H} 2.65 beobachtet werden. Es präsentiert sich als ein Dublett vom Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von ${}^2J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, ${}^3J_{\text{HH}} = 4.28$ Hz sowie ${}^3J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, wobei die ${}^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten in etwa denen des Protonensignals 7-H $_{\alpha}$ entsprechen. Anhand dessen H-H-Kopplung zum Methinproton 4-H lässt sich das Protonensignal für 3-H $_{\alpha}$ im COSY-Spektrum der Verbindung **7r** bei einer chemischen Verschiebung von δ 2.41 identifizieren. Es spaltet in ein Dublett vom Triplet vom Dublett mit Kopplungskonstanten von ${}^2J_{\text{HH}} = 14.0$ Hz, ${}^3J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz und ${}^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz auf. Das dazu passenden Signal des geminalen Protons 3-H $_{\beta}$ ist von allen aliphatischen Protonen der Verbindung **7r** am weitesten ins Hochfeld verschoben und befindet sich bei einer chemischen Verschiebung von δ 2.04. Es präsentiert sich ebenfalls als Dublett vom Triplet vom Dublett mit den Kopplungskonstanten ${}^2J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, ${}^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz sowie ${}^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz. Abgesehen von der Kopplung zum Proton 4-H sind im COSY-Spektrum zwei weitere Resonanzen der Protonen 3-H bei chemischen Verschiebungen von δ 2.94 bzw. 2.71 zu erkennen, die auf die Protonensignale 2-H zurückgeführt werden können. Das erste Signal 2-H spaltet bei einer chemischen Verschiebung von δ 2.94 in ein Dublett vom Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von ${}^2J_{\text{HH}} = 18.2$ Hz, ${}^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz sowie ${}^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz auf. Das zweite Signal 2-H $_{\beta}$ ist bei einer chemischen Verschiebung von δ 2.71 zu beobachten und spaltet ebenfalls in ein Dublett vom Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von ${}^2J_{\text{HH}} = 18.0$ Hz, ${}^3J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz sowie ${}^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz auf. Die ${}^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten der Signale beider Protonen 2-H ähneln stark denen der Protonensignale 3-H, das die vorgeschlagene Zuordnung dieser Protonen weiter untermauert. Da jedes der bis hier besprochenen Protonensignale mit eins integriert werden kann ergibt sich für alle diastereotopen Protonen ein Gesamtintegral von 9 H. Abgesehen von den diastereotopen Protonensignalen in den NMR-Spektren von Verbindung **7r** sind die beiden Signale bei chemischen Verschiebungen von δ 3.82 sowie 2.33 auffällig. Sie entsprechen jeweils einem Singulett mit einem Integral von drei und sind damit auf die Protonen der Methylsubstituenten O-CH $_3$ bzw. Tos-CH $_3$ zurückzuführen.

Im aromatischen Bereich sind die Protonensignale des Anisyl-, des Tosyl- und der beiden Indolsubstituenten zu beobachten, die zum Teil überlagern und sich damit einer eindeutigen Identifizierung entziehen. Nichtsdestotrotz können einige der Signale, darunter die des Anisyl-

sowie des Tosylsubstituenten, anhand des angefertigten HSQC-Spektrums den entsprechenden Protonen zugeordnet werden. Da die Anisyl- bzw. Tosylsubstituenten einem AA'BB'-System zuzuordnen sind, erscheinen die Kohlenstoffsignale der Kerne 9-, 10- sowie 12- und 13-C im ^{13}C -Spektrum der Verbindung **7r** isochron.

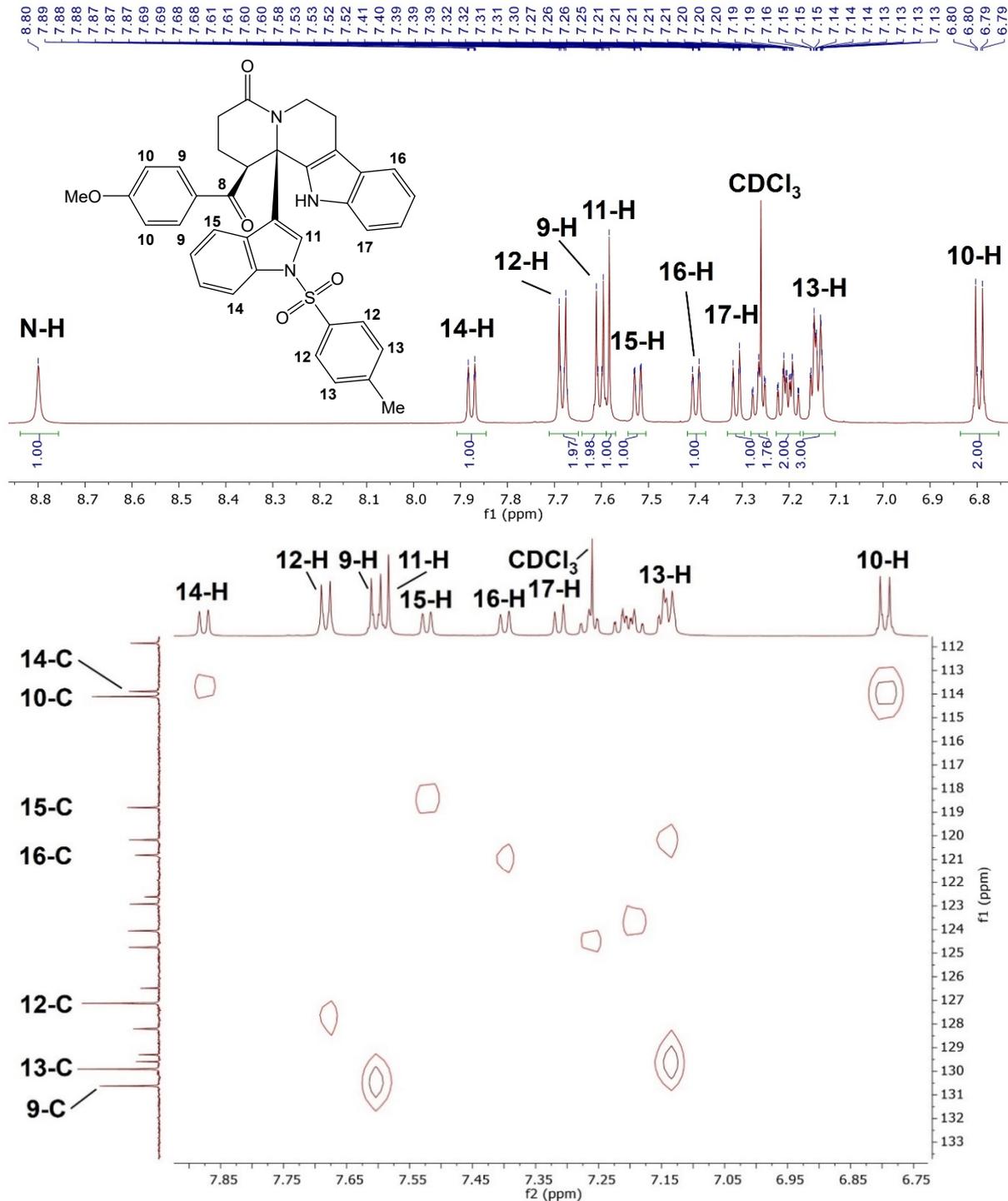


Abb. 87: Oben: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **7r** (600 MHz, CDCl_3 , 298 K) und deren Lokantensatz für den aromatischen Bereich. Unten: Ausschnitt aus dem HSQC-Spektrum der Verbindung **7r** (600 MHz, 151 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Sie können mit ungefähr zwei integriert werden und lassen sich damit den Signalen bei chemi-

schen Verschiebungen von δ_C 130.62, 129.91, 127.13 und 114.10 zuweisen. Anhand der Kupplungen zwischen Kohlenstoff- und Wasserstoffkernen im HSQC-Spektrum können damit auch die zugehörigen Protonensignale 9-, 10- sowie 12- und 13-H identifiziert werden. Hierbei ist das Signal der Protonen 12-H des Tosylsubstituenten, auf Grund ihrer Nähe zur Sulfongruppe, am weitesten ins Tieffeld verschoben und kann bei einer chemischen Verschiebung von δ_H 7.68 beobachtet werden. Es weist ein Integral von zwei auf und spaltet in ein Dublett mit der Kopplungskonstante $^3J_{HH} = 8.5$ Hz auf. Weiter im Hochfeld schließt sich das Signal der Anisylprotonen 9-H mit einem Integral von 2 H an. Es präsentiert sich bei einer chemischen Verschiebung von δ_H 7.60 ebenfalls als Dublett und besitzt eine Kopplungskonstante von $^3J_{HH} = 8.9$ Hz. Das am weitesten ins Hochfeld verschobene Signal, bei einer chemischen Verschiebung von δ_H 6.80, spaltet zu einem weiteren Dublett auf und kann den Protonen 10-H zugeschrieben werden, da diese durch die positive Induktion des Methoxysubstituenten die stärkste Abschirmung aller aromatischer Protonen erfahren. Dass es sich bei den Signalen der Protonen 9- und 10-H tatsächlich um die Resonanzen der Protonen desselben Substituenten handelt, wird durch die gemeinsame Kopplungskonstante von $^3J_{HH} = 8.9$ Hz unterstrichen. Das Protonensignal 13-H des Tosylsubstituenten ist bei einer chemischen Verschiebung von δ_H 7.14 von einem weiteren Protonensignal eines der Indolsubstituenten überlagert und kann daher nicht eindeutig identifiziert werden. Zusammen können beide Signale mit drei integriert werden. Abgesehen von den beschriebenen können die Signale der Protonen 11-H sowie N-H der beiden Indolsubstituenten im 1H -NMR Spektrum der Verbindung **7r** identifiziert werden. Hierbei ist das Aminprotonensignal N-H des anellierten Indols bei einer chemischen Verschiebung von δ_H 8.80 und das Signal der Protonen 11-H des tosylierten Indols bei einer chemischen Verschiebung von δ_H 7.58 zu beobachten. Beide Signale treten als Singulett auf und können jeweils mit eins integriert werden. Die restlichen acht Signale sind auf die Protonen der beiden Indolsubstituenten zurückzuführen und können nicht immer mit Bestimmtheit einem Substituenten klar zugeschrieben werden. Sie spalten in jeweils vier Triplets und vier Dubletts auf, wobei die Triplets entweder überlagern oder vom Signal des deuterierten Chloroforms überlagert werden und so nicht weiter untersucht werden können. Die vier Dubletts gehen auf die vier Indolprotonen 14-, 15-, 16-, sowie 17-H zurück und sind bei chemischen Verschiebungen von δ_H 7.88, 7.52, 7.40 sowie 7.31 mit Kopplungskonstanten von $^3J_{HH} \approx 8$ Hz zu beobachten. Entsprechend einer Inkrementrechnung für Verbindung **7r** in deuteriertem Chloroform sollten die Signale der beiden Protonen 14- und 15-H des tosylierten Indols bei chemischen Verschiebungen von δ_H 8.04 sowie 7.68 zu beobachten sein wohingegen die Protonen 16- und 17-H des anellierten Indols bei chemischen Verschiebungen von δ_H 7.56 und 7.43 auftreten. Mit einer Abweichung von jeweils $\Delta\delta_H = 0.12$ deckt sich dies ungefähr mit der in Abb. 87 vorgenommenen Zuordnungen der Protonensignale. Die Integration der Signale aller aromatischer Protonen ergibt in Summe 18.

Zusammen mit den Integralen der Protonensignale des aliphatischen Bereichs ergibt sich damit ein Gesamtintegral von 33, das mit der Summenformel des synthetisierten anellierten Tetrahydro- β -carbolins **7r** vereinbar ist.

Im Gegensatz zu allen anderen synthetisierten Verbindungen **7** besitzt das anellierte Tetrahydro- β -carbolin **7j** keinen Substituenten an der Position 5-C. Durch die Analyse dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums kann eine wichtige Information zur Konfiguration der Produkte **7** erhalten werden.

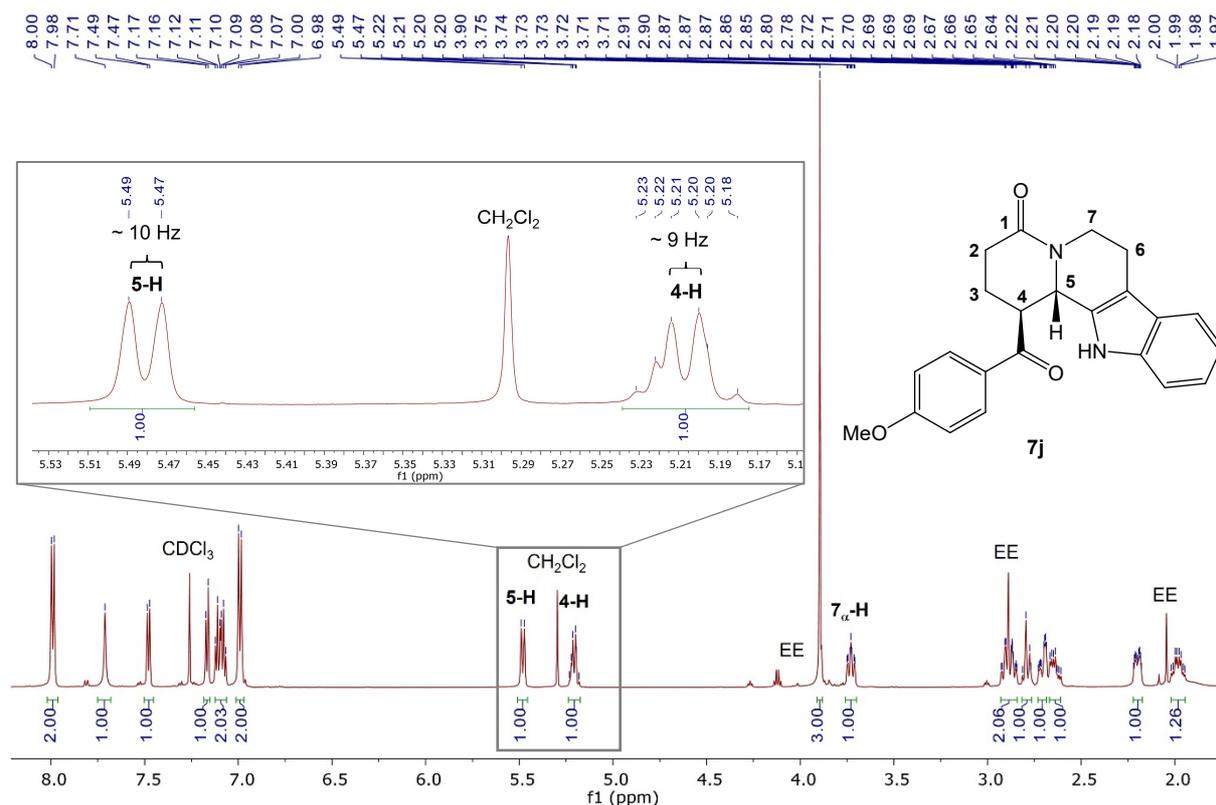


Abb. 88: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **7j** und dessen Lokantensatz (600 MHz, CDCl_3 , 298 K).

Die beiden entscheidenden Signale der Protonen 4- sowie 5-H sind bei chemischen Verschiebungen von δ 5.21 bzw. 5.48 zu beobachten. Hierbei spaltet das Signal des Protons 5-H zu einem breiten Dublett mit der Kopplungskonstante von $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz auf wohingegen das Signal für 4-H durch ein Signal höherer Ordnung repräsentiert wird und auf Grund der geringen Auflösung nicht weitergehend analysiert werden kann. Nichtsdestotrotz kann ein hervorgehobenes Dublett mit einer Kopplungskonstante von ungefähr $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz in diesem Multipllett ausgemacht werden. Die Kopplungskonstanten der beiden vicinalen Protonen 4- und 5-H von 9 bzw. 10 Hz weisen deren Konfiguration als *anti*-ständig aus und bekräftigen die initiale Aussage dieses Kapitels, dass es sich bei den synthetisierten anellierten Tetrahydro- β -carbolinen **7** um *syn*-konfigurierte Produkte handelt.

3.6.5 Quantenmechanische Rechnung zur Aza-Anellierung-*Pictet-Spengler*-Reaktion

Die Vierkomponentenreaktion zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** liefert stereoselektiv *syn*-konfigurierte Produkte, da der intramolekulare Angriff des Indol-C3-Atoms während der Sequenz-abschließenden *Pictet-Spengler*-Reaktion von der Acylsubstituenten COR¹ abgewandten Seite an das intermediäre Pyridiniumkation erfolgt (siehe auch Kapitel 3.3, Abb. 32).

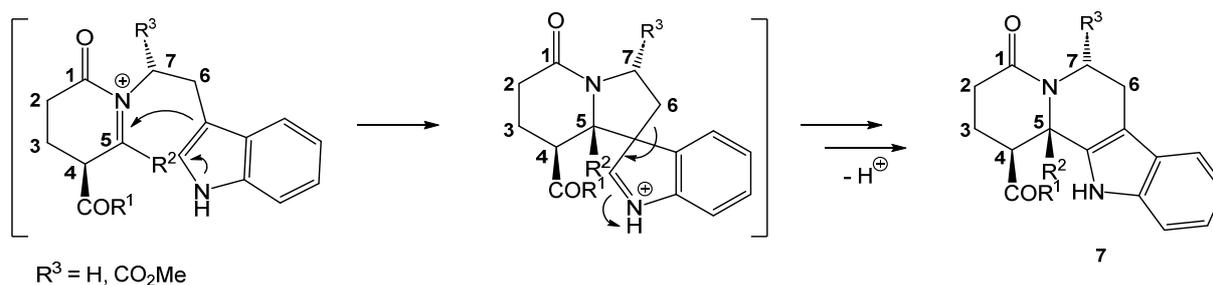


Abb. 89: Mechanismus zur *Pictet-Spengler*-Cyclisierung der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7**.

Welche absolute Konfiguration hierbei die beiden neu aufgebauten Stereozentren 4-C* und 5-C* besitzen wird im zuvor stattfindenden Aza-Anellierungs-Schritt entschieden und ist maßgeblich vom Substituenten R³ abhängig.

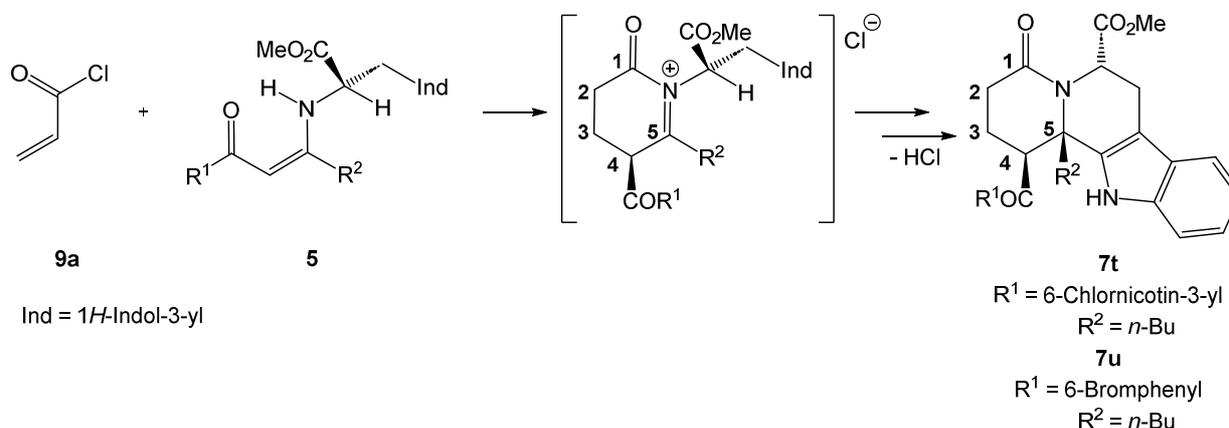


Abb. 90: Angriff des Acryloylchlorids (**9a**) an die β -Enaminone **5** unter Bildung des Pyridiniumintermediats und die darauffolgende *Pictet-Spengler*-Cyclisierung zu den Verbindungen **7t** sowie **7u**.

Entsprechend der in Kapitel 3.3 (Abb. 31) beschriebenen Beobachtungen erfolgt der Angriff des Acryloylchlorids (**9a**) von der Seite an das Enaminon **5**, die das kleinste sterische Hindernis bietet. Im Falle der Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7t** sowie **7u** entspricht dies einem Rückseitenangriff an die in Abb. 90 dargestellten β -Enaminone **5**. Das hieraus resultierende *S*-konfigurierte Stereozentrum 4-C* erzwingt im darauffolgenden *Pictet-Spengler*-Schritt den nucleophilen Angriff des Indol-3-C Atoms an das Acyliminiumion von der

Acylsubstituenten COR^1 abgewandten Seite wodurch ein zweites S-konfiguriertes Stereozentrum 5-C* geschaffen wird. Diese ausgewiesene Diastereoselektivität wurde von *Karpov* durch kristallographische Untersuchungen ähnlicher Systeme bereits bestätigt.^[1] *Karpov* konnte jedoch auch beobachten, dass beim Verwenden von Tryptamin (**4a**), anstelle des chiralen Tryptophanmethylesters (**4c**), racemische Produktgemische bei der Synthese der Tetrahydro- β -carboline **7** erhalten wurden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei Abwesenheit des chiralen Zentrums in Nachbarschaft zum Enaminon-Stickstoffatom der Angriff des Acryloylchlorids (**9a**) an die β -Enaminone **5** von zwei Seiten mit vergleichbarer Wahrscheinlichkeit erfolgen kann. Dennoch waren die Produkte in jedem Fall *syn*-konfiguriert. Der Mechanismus zur Aza-Anellierung von Acrylsäurederivaten an β -Enaminone **5** ist weitestgehend unerforscht und kann entweder nach einem schrittweisen oder cyclischen Mechanismus verlaufen. Hierbei würde Ersterer z.B. bei einer *Michael*-Addition der β -Enaminone **5** an Acryloylchlorid (**9a**) auftreten.

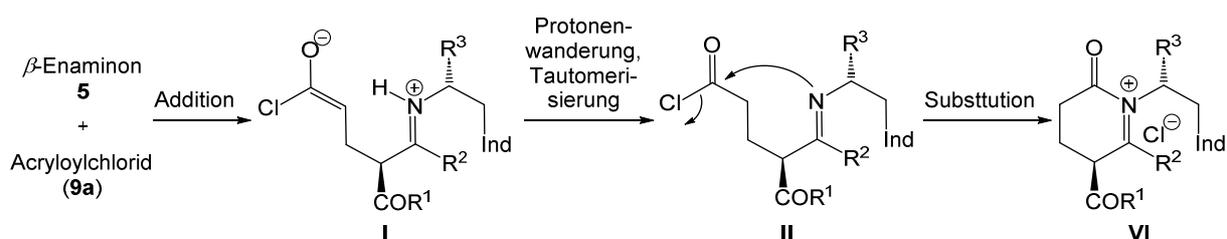


Abb. 91: Mechanistischer Vorschlag zur schrittweisen Aza-Anellierung beginnend mit der *Michael*-Addition von β -Enaminonen **5** an Acryloylchlorid (**9a**).

Der initiale Angriff des Acryloylchlorids (**9a**) an die β -Enaminone **5** resultiert in der Bildung des chiralen *Michael*-Addukts **I**. Durch eine Protonenwanderung und anschließende Tautomerisierung des dabei entstehenden Enols bildet sich im nächsten Schritt das Säurechlorid **II**. Die darauffolgende intramolekulare nucleophile Substitution des Chlorids durch das Imin-Stickstoffatom führt zur Cyclisierung und damit zur Bildung des intermediären Acyliminiumions **VI**. Diesem mechanistischen Vorschlag entgegen stehen jedoch Beobachtungen von *Karpov* und *Abelmann*, die bei ähnlichen Reaktionen von β -Enaminonen mit Crotonsäurechlorid stereoselektiv *syn*-konfigurierte Produkte erhielten.^[1a,115] Da die Acrylsäurederivate planar sind, können sie von zwei Seiten mit gleicher Wahrscheinlichkeit angegriffen werden. Eine *Michael*-Addition von β -Enaminonen **5** an Crotonsäurechlorid müsste demnach eine Mischung von *syn*- und *anti*-konfigurierten Produkten liefern, das jedoch nicht der Fall war. Da in dieser Arbeit zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** lediglich Acryloylchlorid (**9a**) zum Einsatz kam, konnte die von *Abelmann* und *Karpov* observierte Diastereoselektivität nicht untersucht werden. Aus diesem Grund kann der Mechanismus der Aza-Anellierung via *Michael*-Addition für die in dieser Arbeit durchgeführten Reaktionen nach wie vor nicht ausgeschlossen werden. Entsprechend den in Kapitel 3.3

(Abb. 30) dargelegten Überlegungen sind als Alternative zum schrittweisen Mechanismus ebenso pericyclische Reaktionen für die Aza-Anellierungsreaktion denkbar. In diesem Zusammenhang erscheinen zwei Mechanismen besonders interessant, die mittels quantenmechanischer Rechnungen tiefgehend untersucht wurden. Auf der einen Seite könnte der erste Schritt, auf dem Weg zur Bildung des Pyridiniumkations **VI**, durch die Addition des β -Enaminon-Stickstoffatoms an die Säurechloridfunktion des Acryloylchlorids (**9a**) mit anschließender Kondensation erfolgen.

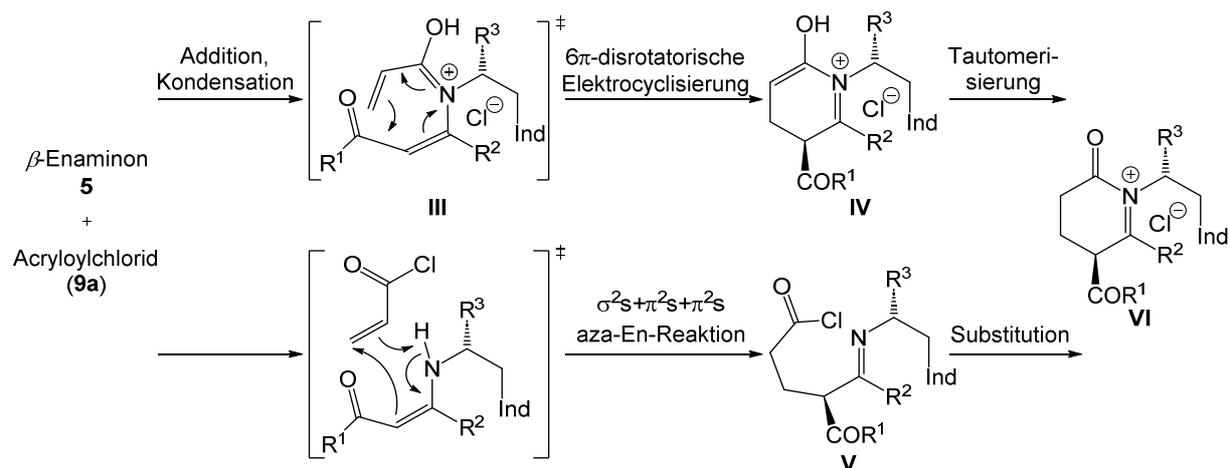


Abb. 92: 6π -Elektrocyclisierung (oben) oder Aza-En-Reaktion (unten) als mögliche mechanistische Szenarien der Aza-Anellierungsreaktion von β -Enaminonen **5** mit Acryloylchlorid (**9a**).

Die dabei gebildete azonia-Hexatrien-Struktur **III** erfährt eine disrotatorische 6π -Elektrocyclisierung, wodurch zunächst das Enol **IV** entsteht. Die darauffolgende Tautomerisierung resultiert in der Bildung des Acyliminiumions **VI**, das als reaktive Vorstufe für die *Pictet-Spengler*-Cyclisierung fungiert. Auf der anderen Seite könnte die Aza-Anellierung durch eine Aza-En-Reaktion mit Acryloylchlorid (**9a**) als Enophil und dem β -Enaminon **5** als En-Komponente initiiert werden.^[145,146] Im Übergangszustand wird bei diesem Mechanismus eine *Envelope*-Konformation eingenommen, wobei sich die Säurechloridgruppe COCl des Acryloylchlorids (**9a**) über oder unter der Spitze des *Envelope*s platziert (vgl. Kapitel 3.3, Abb. 30). Der Ringschluss des daraus resultierenden Säurechlorids **V** erfolgt im nächsten Schritt via intramolekularer Substitution des Säurechlorid-Halogens durch das Imin-Stickstoffatom und liefert ebenfalls das reaktive Acyliminiumion **VI**. Unabhängig der beiden postulierten Mechanismen zur Aza-Anellierung erfolgt im Anschluss an diese stets die *Pictet-Spengler*-Cyclisierung durch den, in Kapitel 3.3 beschriebenen, nucleophilen Angriff des Indols an das Acyliminiumion von der Acylsubstituenten COR¹-abgewandten Seite, wodurch ausschließlich *syn*-konfigurierte Produkte erzeugt werden. Zur besseren Unterscheidung der beiden in Abb. 92 dargestellten pericyclischen Mechanismen zur Aza-Anellierung von β -Enaminonen **5** mit Acryloylchlorid (**9a**), wurden die dazugehörigen Energien der Übergangszustände sowie Intermediate berechnet. Als Modellmoleküle wurden das Diphenyl-substituierte Enaminon **5i**

und Acryloylchlorid (**9a**) als Ausgangspunkt verwendet. Die DFT-Rechnungen erfolgten durch Implementierung des Standard B3LYP Hybridfunktional mit einem 6-31G* Basissatz in Spartan[®].^[147] Zur Berücksichtigung des verwendeten Lösemittelgemisch aus Dichlormethan und Acetonitril für die Synthese der Tetrahydro- β -carboline **7**, wurde als Leiter-ähnliches, polarisierbares Continuum Model (C-PCM) ein dipolar, aprotisches dielektrisches Medium gewählt, das eine dielektrische Konstante von 37.22 aufweist.

Der 6π -elektrocyclische Reaktionsweg (roter Reaktionspfad in Abb. 93) beginnt mit der Addition des Enaminon-Stickstoffatoms an Acryloylchlorids (**9a**). Die Bildung des azonia-Hexatrienintermediats **III** ist schwach endotherm und liegt 27.47 kJ/mol über der Ausgangsenergie.

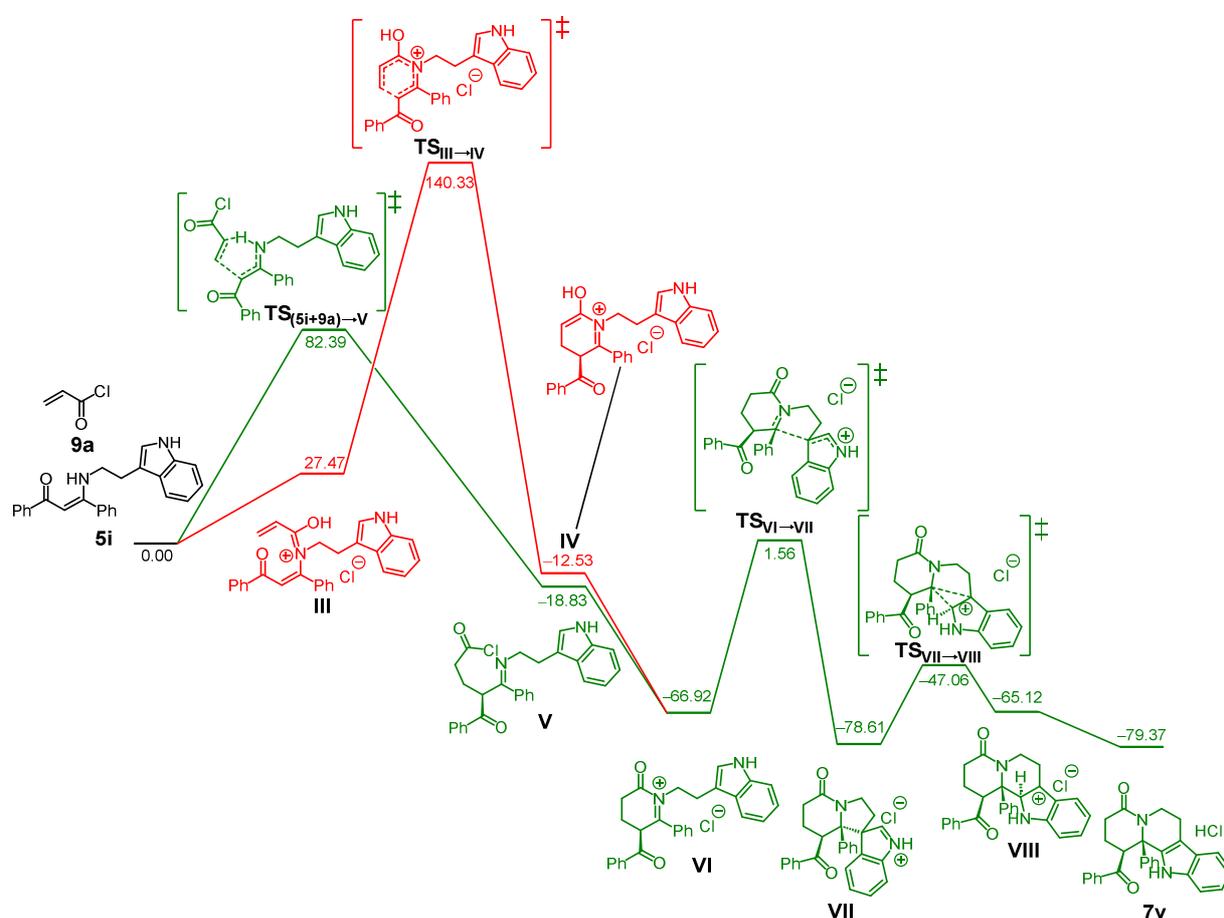


Abb. 93: Ergebnisse der DFT-Rechnungen (B3LYP/6-31G*, C-PCM = 37.22 zum Imitieren des Lösemittelgemisches von Dichlormethan und Acetonitril) zur Aza-Anellierung-Pictet-Spengler-Reaktion von β -Enaminon **5i** mit Acryloylchlorid (**9a**) zur Synthese des Tetrahydro- β -carbolins **7v**. Dargestellt sind ein 6π -elektrocyclischer (rot) sowie ein Aza-En-Mechanismus (grün) und deren Übergangszustände TS. Energien sind in kJ/mol angegeben.

Die folgende 6π -Elektrocyclisierung der Verbindung **III** weist im Übergangszustand TS_{III→IV} einen Energieunterschied von $\Delta E = 140.33$ kJ/mol gegenüber dem Startpunkt auf und resultiert in der Bildung des Hydroxypyridiniumkations **IV**. Dieser Reaktionsschritt verläuft exotherm, wobei das Intermediat **IV** mit einer Energie von -12.53 kJ/mol leicht unterhalb der Startenergie

liegt. Die anschließende Tautomerisierung erfolgt ebenfalls exotherm und liefert das Acyliminiumion **VI**, für das eine Energie von -66.92 kJ/mol berechnet werden konnte. Der in Kapitel 3.3 Abb. 30 postulierte Aza-Cope-artige Übergangszustand wurde ebenfalls berechnet. Es zeigte sich, dass das erste Additionsprodukt kein lokales Minimum darstellt und unter Abspaltung eines Chloridions die azonia-Hexatrien Struktur **III** bildet.

Der erste Übergangszustand $\text{TS}_{(5i+9a)\rightarrow V}$ im Aza-En-Reaktionspfad (grün in Abb. 93) weist eine berechnete Energie von 82.39 kJ/mol auf, und führt zur Bildung des Säurechlorids **V**. Dieses entsteht exotherm und besitzt eine Energie, die 18.83 kJ/mol geringer als die Ausgangsenergie ist. Im darauffolgenden mechanistischen Schritt kommt es zur intramolekularen Substitution des Säurechlorid-Halogenatoms durch das Enaminon-Stickstoffatom unter exothermer Bildung des Acyliminiumions **VI**. Dieses besitzt eine Energie von -66.92 kJ/mol und ist identisch mit dem, aus dem 6π -Electrocyclisierungsreaktionspfad hervorgehenden, Acyliminiumion **VI**. Die beiden Energien der Zwischenprodukte **IV** und **V** sind mit -12.35 kJ/mol sowie -18.83 kJ/mol vergleichbar. Im Gegensatz dazu gehen die Aktivierungsenergien der Übergangszustände $\text{TS}_{III\rightarrow IV}$ des 6π -elektrocyclischen sowie $\text{TS}_{(5i+9a)\rightarrow V}$ des Aza-En-Reaktionspfads mit einer Energiedifferenz von $\Delta E = 57.94$ kJ/mol deutlich auseinander, das auf einen favorisierten Aza-En-Reaktionsweg als operativen Mechanismus der Aza-Anellierung hinweist. Die restlichen Intermediate und Übergangszustände der *Pictet-Spengler*-Anellierung wurden ebenfalls berechnet, wobei deren Energien auf die Anfangsenergien von β -Enaminon **5i** und Acryloylchlorid (**9a**) referenziert wurden. Die Sequenz startet mit dem intramolekularen nucleophilen Angriff des Indols an das Acyliminiumion **IV** von der Acylsubstituenten COR^1 abgewandten Seite. Bei dieser exothermen Reaktion wird das Spirointermediat **VII** gebildet, das mit einer berechneten Energie von -78.61 kJ/mol etwa 12 kJ/mol tiefer liegt als das Pyridiniumintermediat **VI**. Für den hierbei durchlaufenen Übergangszustand $\text{TS}_{VI\rightarrow VII}$ konnte eine Energie von 1.56 kJ/mol berechnet werden, das einen deutlichen Energieunterschied von $\Delta E = 68.48$ kJ/mol gegenüber dem Acyliminiumion **VI** darstellt. Die sich anschließende *Wagner-Meerwein*-Umlagerung verläuft schwach endotherm und resultiert in der Bildung des Carbeniumions **VIII**, für das eine Energie von -65.12 kJ/mol berechnet wurde. Der Reaktionsschritt verläuft über einen ungewöhnlichen Übergangszustand $\text{TS}_{VII\rightarrow VIII}$, mit fünfbändigem Amin-Kohlenstoffatom, der das lokale Minimum dieses berechneten Übergangszustands repräsentiert. Am Schluss der Reaktionssequenz erfolgt die Rearomatisierung des anellierten Indols durch Deprotonierung, wobei das Tetrahydro- β -carbolin **7v** entsteht. Mit einer berechneten Energie von -79.37 kJ/mol besitzt es von allen Intermediaten die niedrigste Energie und repräsentiert damit das globale Energieminimum der durchgeführten quantenchemischen Berechnung.

Der Unterschied von etwa 58 kJ/mol für die Aktivierungsenergien des 6π -electrocyclischen sowie Aza-En-Mechanismus der Aza-Anellierung des β -Enaminons **5i** mit Acryloylchlorid (**9a**)

spricht für eine bevorzugte Reaktion via Aza-En-Mechanismus. Darüber hinaus zeigen die Berechnungen, dass die Aza-Anellierung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der gesamten Reaktionssequenz darstellt, da deren Aktivierungsenergie mit 82.39 kJ/mol von allen Teilschritten am höchsten liegt.

3.6.6 Biologische Tests ausgesuchter anellierter Tetrahydro- β -carboline **7**

Im Anschluss an ihre Strukturanalyse wurden einige ausgesuchte Tetrahydro- β -carboline **7** auf ihr biologische Aktivität hin untersucht. Diesbezüglich sind die Ergebnisse aller antimikrobiellen sowie cytotoxischen Untersuchungen der aufgelisteten Substanzen **7** in Tab. 3 dargestellt. Die Untersuchungen erfolgten im Institut für pharmazeutische und medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Tab. 3: Ergebnisse der antimikrobiellen sowie cytotoxischen Tests der Tetrahydro- β -carboline **7.**

Verbindung	MHK ₉₀ (μ M)	MHK ₉₀ Gram-positiv (μ M)	MHK ₉₀ Gram-positiv (μ M)		MHK ₉₀ (μ M)	IC ₅₀ cytotox. Tests (μ M)	
	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>E. coli</i> 25922	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i> ATCC 24433	THP-1	HEK293
7a	>100	>100	>100	>100	>100	100	100
7b	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
7c	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
7d	>100	>100	>100	>100	>100	50	50
7e	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7f	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
7h	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7i	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7j	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
7k	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
7l	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
7u	100	>100	>100	>100	>100	100	>100

Die Verbindungen **7** wurden gegen Gram (+) Bakterien (*Staphylococcus aureus* ATCC[®] 29213[™]), Gram (-) Bakterien (*Escherichia coli* 25922 und *Pseudomonas aeruginosa*), sowie gegen *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv und den Pilz *Candida albicans* getestet. Mit Ausnahme der Verbindung **7u**, die eine sehr geringe Aktivität gegen *M. tuberculosis* (MHK₉₀ = 100 μ M) aufweist, zeigten die übrigen Verbindungen keine signifikante antimikrobielle Aktivität (MHK₉₀ > 100 μ M). Darüber hinaus wurden die Verbindungen **7** auch gegen HEK293-Zellen (menschliche Nierenzellen) und THP-1-Zellen (menschliche monozytäre Leukämie-Zelllinie) getestet. Hierbei konnte, insbesondere für die Tetrahydro- β -carboline **7d**, **7f** sowie **7k**, eine geringe cytotoxische Aktivität (IC₉₀ = 50 μ M) festgestellt werden.

Die Untersuchung zur biologischen Aktivität zeigen, dass die Tetrahydro- β -carboline **7** das Potential besitzen, Krebszellen bekämpfen zu können. Die beobachteten Aktivitäten sind für

die getesteten Verbindungen **7** zwar niedrig, dennoch könnten weitere Derivate höhere Aktivitäten erzielen, das durch biologische Tests weiterer Derivate untersucht werden könnte.

4 Schlussfolgerung und Ausblick

Mit dieser methodischen Arbeit konnte gezeigt werden, dass Multikomponentenreaktionen als effiziente, leicht handhabbare Werkzeuge zur Synthese von Tetrahydro- β -carbolinsystemen eingesetzt werden können. Hierbei stellen leicht zugängliche und kommerziell günstig zu erwerbende Säurechloride **1**, Alkine **2**, Amine **4** sowie Acryloylchlorid (**9a**) die Startmaterialien zum Aufbau der komplexeren Zielstrukturen. Die Reaktionen im Ein-Topf-Verfahren zeichnen sich dadurch aus, dass keines der auftretenden Alkinon- oder Enaminonintermediate isoliert werden muss, sondern lediglich das jeweilige Reaktionsprodukt eine abschließende Reinigung erfährt. Dies spart Zeit und reduziert das anfallende Labormaterial für die Reinigung der Intermediate. Darüber hinaus werden alle verwendeten Edukte in atomökonomischer Weise in den Zielverbindungen verbaut und können zum größten Teil stöchiometrisch in den jeweiligen Multikomponentenreaktionen eingesetzt werden. Aus diesen Gründen stellen die präsentierten Reaktionen eine ökologisch wertvolle Alternative zu den literaturbekannten Synthesen von Tetrahydro- β -carbolinsystemen dar.

In diesem Zusammenhang ist es gelungen, mittels einer neu-entwickelten konsekutiven Dreikomponentenreaktion, acht Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** mit Ausbeuten von 20-51 % im Ein-Topf-Verfahren herzustellen. Sie umfasst die *Sonogashira*-Kupplung von Säurechloriden **1** mit Alkinen **2** zur Synthese der Alkinone **3**, die darauffolgende *Aza-Michael*-Addition von Tryptamin (**4a**) zur Synthese der β -Enaminone **5** und die sequenzabschließende Phosphoroxchlorid vermittelte *Pictet-Spengler*-Cyclisierung zu den gewünschten Verbindungen **6-Cl**. Ein Nachteil dieser Synthese besteht in der geringen Diversität, da lediglich Trimethylsilylacetylen (**2a**) als Alkinokomponente erfolgreich eingesetzt werden konnte, das auf die zu geringe Reaktivität des intermediär auftretenden Iminiumionen zurückgeführt werden kann. Damit dennoch weitere Alkinosubstituenten R^2 in die Tetrahydro- β -carboline **6** eingeführt werden können, sollten weitere Möglichkeiten zur Aktivierung der Iminiumionen untersucht werden. Diesbezüglich bietet sich z.B. die *N*-Acylierung der β -Enaminone **5** an.

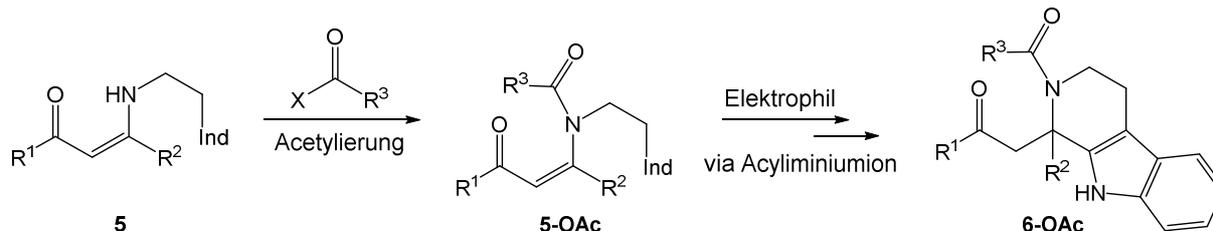


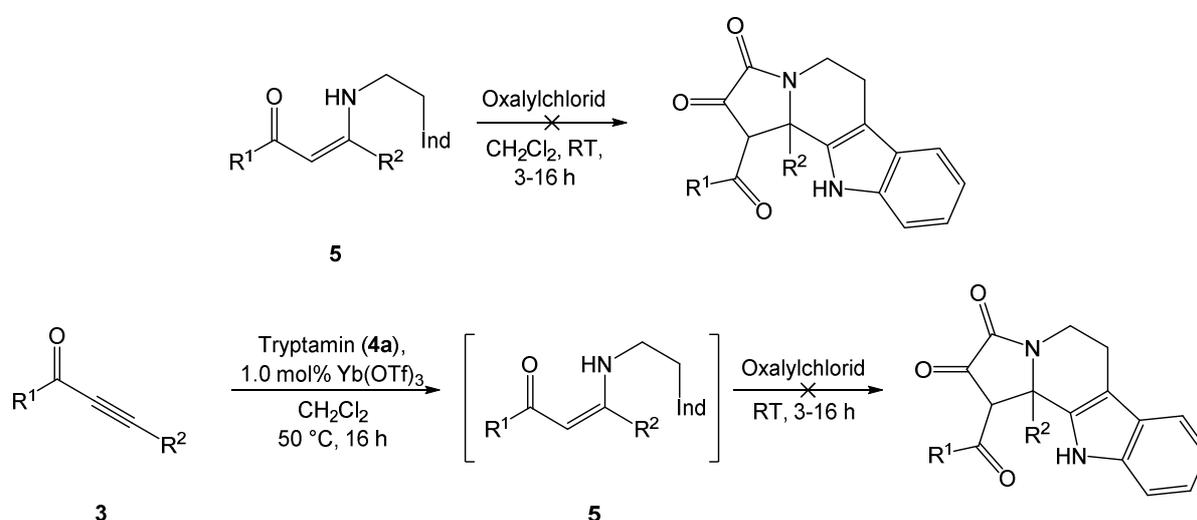
Abb. 94: Vorschlag für eine *N*-Acylierung-*Pictet-Spengler*-Sequenz zur Synthese von acylierten Tetrahydro- β -carbolinen **6-OAc**.

Abgesehen von Acetanhydrid sind auch hinsichtlich einer asymmetrischen Synthese chirale

Acetylverbindungen zur Acylierung der β -Enaminone **5** denkbar. Die gebildeten acylierten β -Enaminone **5-OAc** werden im folgenden Reaktionsschritt durch eine elektrophil vermittelte *Pictet-Spengler*-Reaktion zu den Tetrahydro- β -carbolinen **6-OAc** cyclisiert, wobei Phosphoroxchlorid bzw. Trimethylsilyltriflat als Ausgangspunkt für eine Optimierungsstudie dieses Reaktionsschritts dienen könnte. Am Ende der Entwicklung einer Sequenz zur Synthese von acylierten Tetrahydro- β -carbolinen **6-OAc** steht die Einbettung in eine Multikomponentenreaktion, die mit der *Sonogashira*-Kupplung von Säurechloriden **1** mit Alkinen **2** initiiert wird. Während der Strukturaufklärung der Tetrahydro- β -carboline **6-Cl** konnte deren Instabilität beobachtet werden, die sich durch die Entstehung eines Nebenproduktes mit einer Masse von 171 g/mol äußert. $^1\text{H-NMR}$ - sowie ESI-Massenspektrometrische Analysen weisen auf die Bildung des Dihydro- β -carbolins **10** via retro-Mannich-Reaktion hin, doch konnte dessen Struktur nicht einwandfrei aufgeklärt werden. Für eine finale Strukturanalyse müsste zunächst die säulen-chromatographische Isolierung dieses Nebenprodukts erfolgen. Da nicht nur die Tetrahydro- β -carboline **6·HCl**, sondern wahrscheinlich auch das Dihydro- β -carbolin **10** als Hydrochloride vorliegen, müsste vor einer säulenchromatographischen Trennung zunächst die Deprotonierung beider Verbindungen erfolgen. Für einige ausgewählte Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** wurden dahingehende Experimente mit ausgesuchten Basen bereits durchgeführt, die jedoch bis dato keine zufriedenstellenden Umsätze liefern konnten. Des Weiteren könnte sich eine umfangreichere Stabilitätsstudie der Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** in Bezug auf Lösemittel- bzw. Substituenten-Einfluss anschließen. Eine Möglichkeit die retro-Mannich-Reaktion der Verbindung **6·HCl** zu verhindern ist die Reduktion des β -Enaminon-Ketons zum Alkohol. Dies könnte mit Hilfe von Triethylsilan erreicht werden.

Abgesehen von den Reaktionen zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** konnte eine Vierkomponentenreaktion zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** entwickelt werden, die auf der CAAPS-Sequenz von *Karpov* beruht. Letztere konnte durch die Implementierung einer neuartigen Ytterbium(III)triflat-katalysierten *Aza-Michael*-Addition zur Synthese der β -Enaminone **5** dahingehend verbessert werden, dass nun der Einsatz von lediglich einem Äquivalent Amin **4** bei gleichbleibender Effizienz der Reaktion ermöglicht wird. Damit beinhaltet die gesamte Reaktionssequenz die *Sonogashira*-Kupplung der Säurechloride **1** mit Alkinen **2** zu den entsprechenden Alkinonintermediaten, die anschließende Ytterbium(III)triflat-katalysierte *Aza-Michael*-Addition von Tryptamin (**4a**) und die sequenz-abschließende *Aza*-Anellierung-*Pictet-Spengler*-Reaktion der dabei gebildeten β -Enaminonintermediate mit Acryloylchlorid (**9a**). Mit dieser Multikomponentenmethodik im Ein-Topf-Verfahren ließen sich 21 anellierte Tetrahydro- β -carboline **7** mit Ausbeuten von 18-56 % generieren. Den Schwachpunkt dieser Reaktionssequenz stellt der überstöchiometrische Gebrauch von vier bis fünf Äquivalenten des Acryloylchlorids (**9a**) dar, der bis zum

jetzigen Zeitpunkt nicht weiter gesenkt werden konnte, ohne dabei Ausbeuteverluste hinnehmen zu müssen. Einzelschrittreaktionen von ausgesuchten β -Enaminonen **5** mit Acryloylchlorid (**9a**) konnten bereits zeigen, dass hier die Äquivalente des eingesetzten Elektrophils bei gleichbleibenden Umsätzen sehr wohl reduziert werden können, sodass das Problem eventuell in den Bedingungen der vorangegangenen Reaktionen der Multi-komponentensynthese zu suchen ist. Abgesehen davon könnte der Verbrauch des Elektrophils auch durch Verwenden von reaktiveren Verbindungen wie beispielsweise Oxalylchlorid reduziert werden. Diesbezüglich wurden bereits einige wenige Multi-komponentenreaktionen sowie Einzelschrittreaktionen mit ausgesuchten Edukten durchgeführt.



R¹ = 4-Nitrophenyl

R² = TMS, Bu, Ph

Ind = 1*H*-Indol-3-yl

Abb. 95: Durchgeführte Testreaktionen zur Synthese von Diketon-substituierten Tetrahydro- β -carbolinen.

Die Einzelschrittreaktionen (Abb. 95, oben) erfolgten in Dichlormethan, wobei die β -Enaminone **5** mit Oxalylchlorid bei Raumtemperatur über 3-16 h hinweg reagiert wurden. Die Dreikomponentenreaktionen im Ein-Topf-Verfahren (Abb. 95, unten) wurden hingegen durch die Ytterbium(III)triflat katalysierte *Aza-Michael*-Addition von Tryptamin (**4a**) an ausgesuchte Alkinone **3** initiiert. Die Reaktionen wurden ebenfalls in Dichlormethan bei einer Temperatur von 50 °C durchgeführt und waren nach einer Reaktionszeit von 16 h beendet. Nach der tropfenweisen Zugabe des Oxalylchlorids bei Raumtemperatur im nächsten Reaktionsschritt wurde weitere 3-16 h lang gerührt. Jedoch lieferte weder die Multikomponenten- noch die Einzelschrittreaktionen die gewünschten Diketone, weshalb sich nun eine umfangreichere Studie zur Aza-Anellierung von β -Enaminonen **5** mit Oxalylchlorid in weiterführenden Arbeiten anschließen könnte.

Alle synthetisierten Tetrahydro- β -carboline **7** konnten als diastereomerenreine Verbindungen erhalten werden, wobei der operative Mechanismus der *Aza-Anellierung-Pictet-Spengler*-Reaktionssequenz die Bildung von *syn*-konfigurierten Produkten **7** begünstigt. Diese ausgewiesene Diastereoselektivität lässt sich z.B. mit einem Aza-En-Mechanismus erklären, bei dem die Konfiguration der beteiligten Substituenten bereits im Übergangszustand des Aza-Anellierungsschritts definiert wird. Ein konkurrierender Mechanismus, der über einen 6π -elektrocyclischen *modus* operiert konnte hinsichtlich einer durchgeführten DFT-Rechnung ausgeschlossen werden, da dessen berechnete Aktivierungsenergie zur Aza-Anellierung etwa 58 kJ/mol höher liegt als diejenige, die für die Aza-En-Reaktion benötigt wird. Da in dieser Arbeit lediglich Acryloylchlorid (**9a**) zur Aza-Anellierung verwendet wurde, konnte nicht abschließend geklärt werden, ob ein Mechanismus mit geschlossenem oder offenem Übergangszustand für diese Reaktion durchlaufen wird. Diese Fragestellung könnte mittels Ersatzes des Acryloylchlorids (**9a**) in der Multikomponentenreaktion zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline **7** durch andere substituierte Acrylsäurederivate weitergehend untersucht werden.

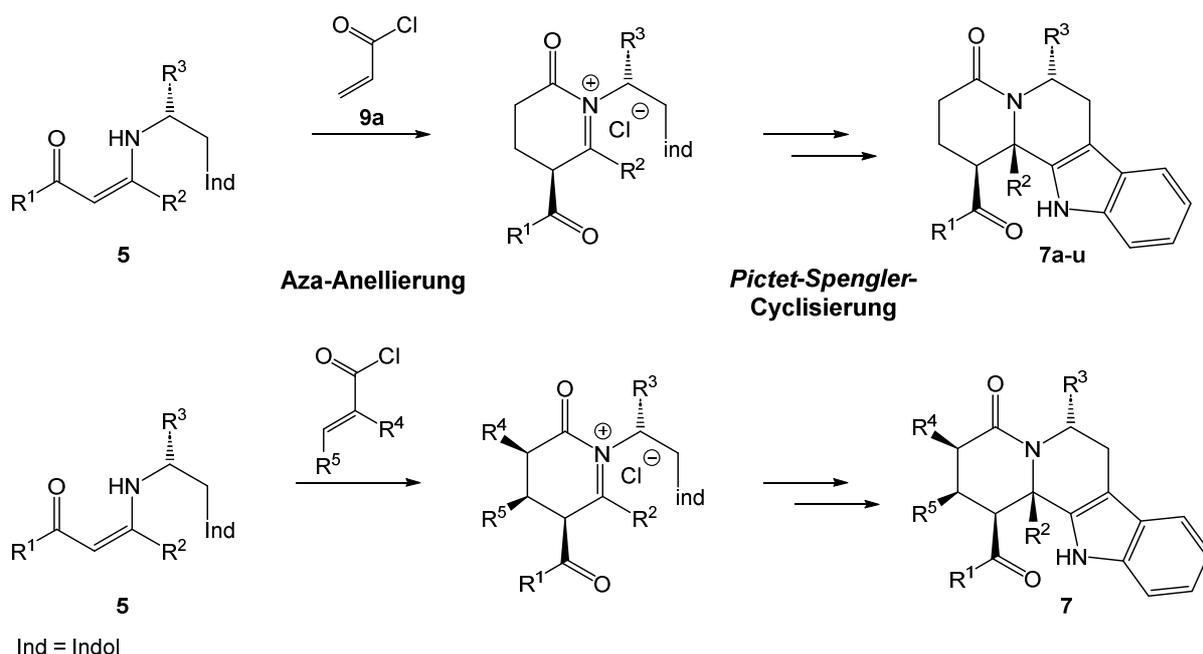


Abb. 96: Oben: In dieser Arbeit durchgeführte Aza-Anellierung-*Pictet-Spengler*-Reaktionen von β -Enaminen **5** mit Acryloylchlorid (**9a**) zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7a-u**. Unten: Vorschlag zur Derivatisierung der anellierten Tetrahydro- β -carboline durch Einsatz von weiteren Acrylsäurederivaten zur Untersuchung der Stereoselektivität der Reaktion.

Sollte die Aza-Anellierung tatsächlich entsprechend einer Aza-En-Reaktion verlaufen müssten die Acrylsäurederivate, in Abhängigkeit ihrer (*E/Z*)-Konfiguration, stereoselektiv in die heterocyclischen Verbindungen eingebaut werden können. Erste Experimente hierzu von *Karpov* mit Crotonsäurechlorid bestätigten, dass der Substituent R^5 = Methyl selektiv *syn* zum Acylsubstituenten COR^1 im Molekül installiert werden kann.^[1, 115] Beim Verwenden von

Methacryloylchlorid dagegen konnte eine Diastereomerenmischung der *syn*- und *anti*-konfigurierten Produkte mit einem Verhältnis von 5:1 erhalten werden. Diese ersten Einblicke zeigen das große Potential der Vierkomponentenreaktion zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7**, mit der selektiv vier Stereozentren aufgebaut werden können und rechtfertigen somit weitere Forschung auf diesem Gebiet.

Abgesehen von den Synthesen der Tetrahydro- β -carbolinsysteme sollte sich die präsentierte Multikomponentenreaktion auf Basis der Dreikomponenten-Enaminonsynthese auch zum Aufbau alternativer Ringsysteme eignen.

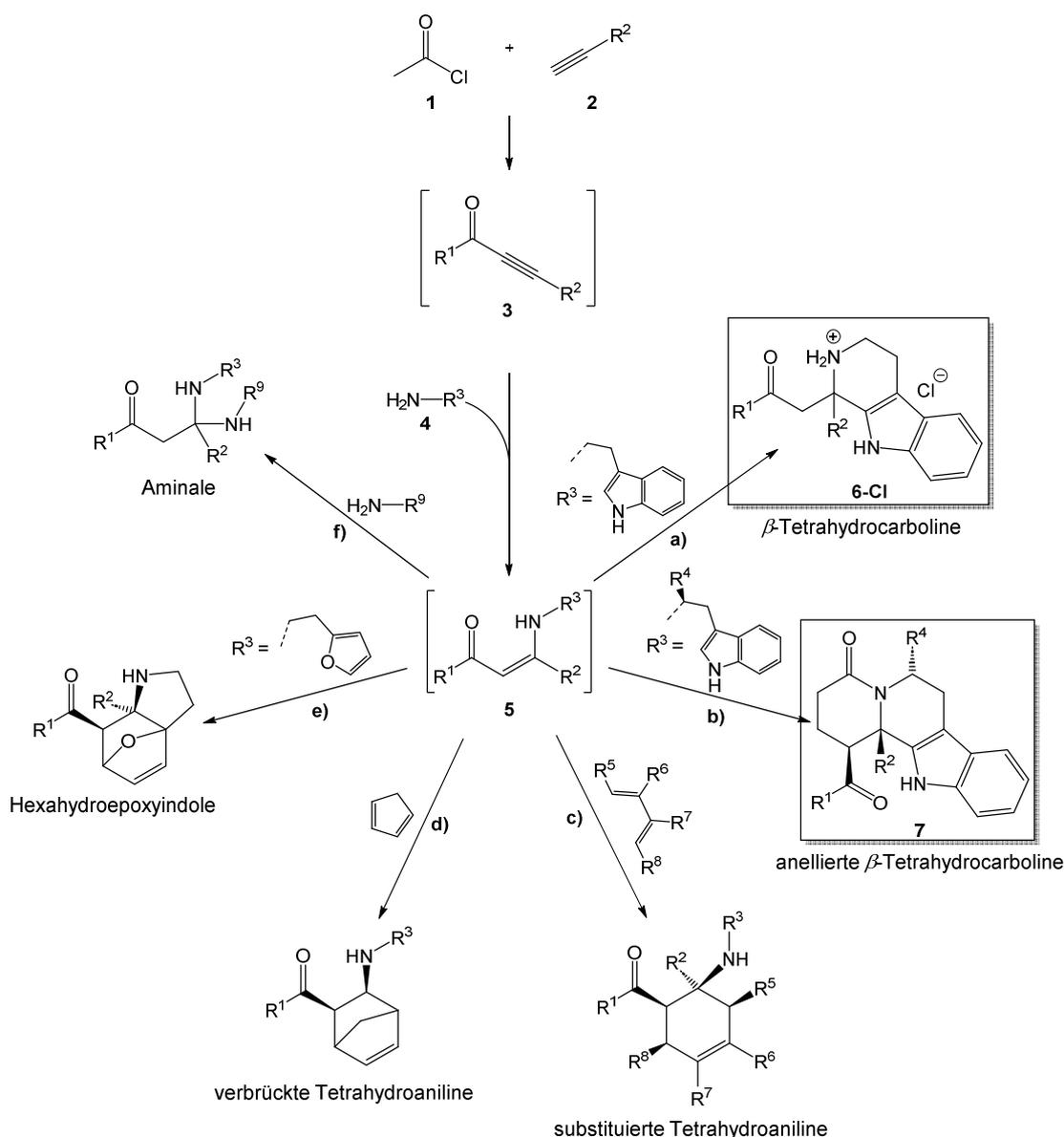


Abb. 97: Mögliche Folgeprodukte nach der Dreikomponentenreaktion zur Synthese der β -Enaminone **5. Markiert sind die in dieser Arbeit synthetisierten, Tetrahydro- β -carboline **6** und **7**.**

Die Reaktionswege **a)** und **b)** beschreiben die Synthese der Tetrahydro- β -carboline **6·HCl** bzw. anellierten Tetrahydro- β -carboline **7**, die in dieser Arbeit durchgeführt wurden. Die

Reaktionswege **c)**, **d)** und **e)** entsprechen Diels-Alder-Reaktionen, bei denen die β -Enaminondoppelbindung als Dienophil durch ein entsprechendes Dien adressiert wird. In Abhängigkeit der eingesetzten Diene könnten substituierte sowie verbrückte Tetrahydroaniline oder aber Hexahydroepoxyindole gewonnen werden. Da β -Enaminone keine guten Dienophile darstellen, sollten alle pericyclischen Reaktion Lewis-sauer katalysiert werden. Hierzu müsste zunächst ein geeignetes Elektrophil gefunden werden. Darüber hinaus könnte eine katalysierte *Michael*-Addition der Amine **4** an die β -Enaminone **5**, entsprechend Reaktionspfad **f)**, Zugang zu asymmetrisch substituierten oder cyclischen Aminen gewähren.

Neben den Strukturanalysen wurden ebenfalls Untersuchungen zur biologischen Aktivität der synthetisierten anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** durchgeführt, wobei den Verbindungen **7d**, **7f** und **7k** eine niedrige cytotoxische Aktivität attestiert werden konnte. Dieses biologische Potential sollte durch das Testen weiterer Derivate hinsichtlich ihrer Struktur-Wirkungs-Beziehung untersucht werden. Hierzu könnten gezielt Halogensubstituenten in die Tetrahydro- β -carbolin-Struktur eingeführt oder aber das Indol-Grundgerüst verändert werden, wobei sich als Alternative für Letzteres beispielsweise 7-Aza-Indol als Ersatz anbietet.

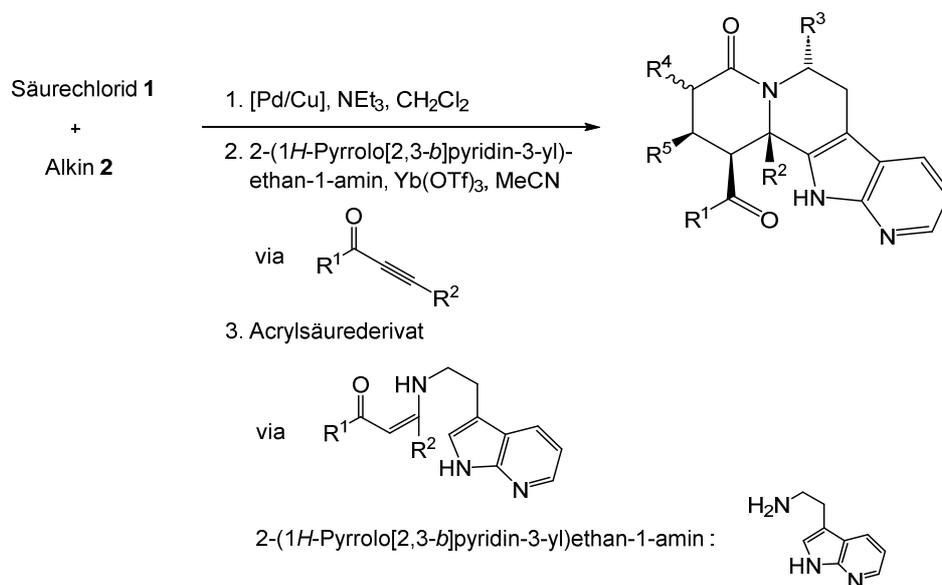


Abb. 98: Vorschlag für die Synthese von Aza-Indol-anellierten Tetrahydro- β -carboline.

Nach einer Literaturrecherche zeigte sich, dass einige wenige Derivate dieser Substanzklasse bereits von der Industrie untersucht und patentiert wurden. Diesbezüglich könnte, die in dieser Arbeit entwickelte Vierkomponentenreaktion zur Synthese der Tetrahydro- β -carboline **7**, einen wirksamen Ansatz zu deren Herstellung darstellen.

Die vorliegende Methode zur Synthese der anellierten Tetrahydro- β -carboline **7** toleriert eine breite Palette an Alkinen inklusive Indol-substituierter Derivate. Wie hoch die Toleranzschwelle der Ein-Topf-Sequenz bezüglich sterisch anspruchsvoller Substituenten liegt, könnte durch die

Synthese eines tri-Indol-substituierten Tetrahydro- β -carbolins ermittelt werden. Initiiert wird die Reaktionssequenz durch die *Sonogashira*-Kupplung eines Indolsäurechlorids mit dem Indol-substituierten Alkin **2f**.

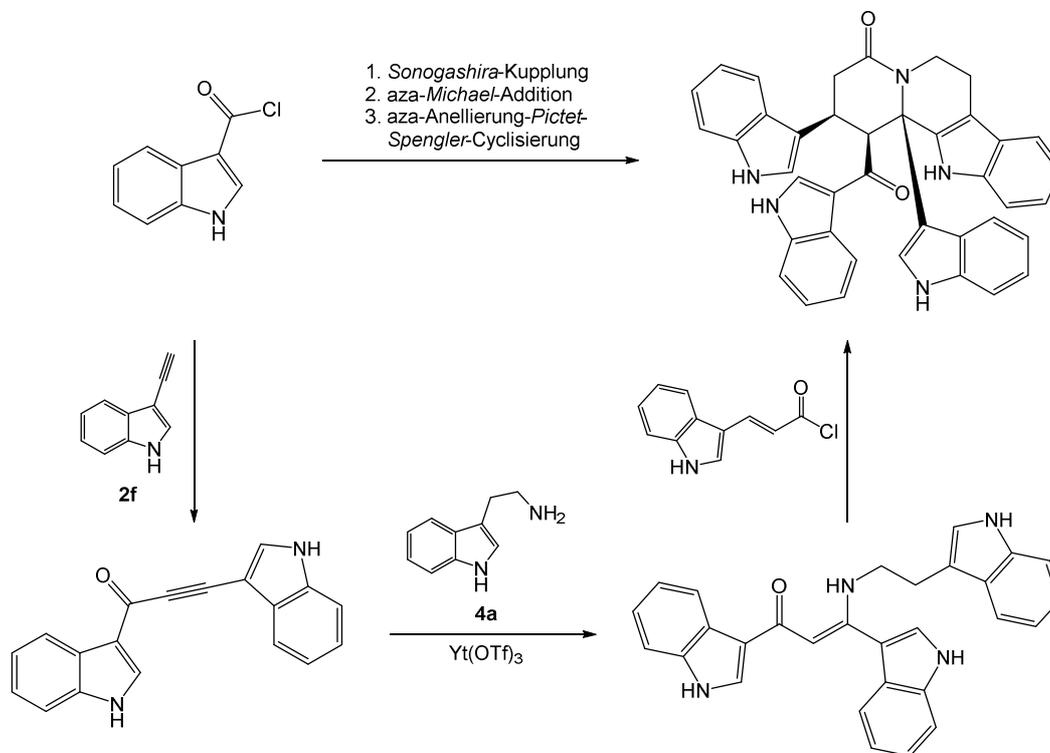


Abb. 99: Vorschlag zur Synthese eines dreifach Indol-substituierten Tetrahydro- β -carbolins.

Das resultierende Alkin könnte in der folgenden Ytterbium(III)triflat-katalysierten *Aza-Michael*-Addition mit Tryptamin (**4a**) zum tri-Indol-substituierten β -Enaminon umgesetzt werden. Der Abschluss der Sequenz erfolgt durch die *Aza-Anellierung-Pictet-Spengler*-Reaktion des Intermediats mit Indol-substituierten Acryloylchlorid, wodurch das tri-Indol-substituierte Tetrahydro- β -Carboline erhalten werden sollte.

5 Experimenteller Teil

5.1 Angaben zur Analytik

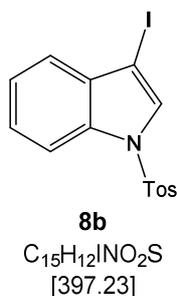
Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, in *Schlenk*- oder Mehrhalskolben unter Stickstoffatmosphäre und unter Verwendung der Septum- und Sprizentechnik durchgeführt. Getrocknete Lösungsmittel wurden dem Lösungsmittel-Trocknungssystem *MB-SPS 800* (*M. Braun*) entnommen. Triethylamin wurde nach dem Standardverfahren unter Stickstoffatmosphäre mit Kaliumhydroxid und anschließend mit Calciumhydrid frisch destilliert und über Kaliumhydroxid unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt. Die Reaktionstemperatur für Reaktionen, die nicht bei Raumtemperatur durchgeführt wurden, wurde mit Hilfe von auf die angegebenen Temperaturen vorgewärmten Silikonölbädern oder Kühlbädern (Eis/Wasser für 0 °C oder Trockeneis/Isopropanol für -78 °C) eingestellt. Die Säulenchromatographie wurde auf Kieselgel M60 (Maschenweite 230-400, *Macherey-Nagel*, Düren, Deutschland) durchgeführt. Die säulenchromatographischen Trennungen wurden mit der Flash-Technik (Überdruck von ca. 2 bar Druckluft) durchgeführt. Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Silica beschichtete Aluminiumfolien (*60 F254 Merck*) verwendet. Die Auswertung erfolgte unter UV-Licht ($\lambda = 254$ und 356 nm) und Färbung mit Iod. Alle im Handel erhältlichen Chemikalien wurden von *ABCR*, *ACROS*, *Alfa Aesar*, *Fluorochem*, *Macherey-Nagel*, *Merck*, *Roth*, *Sigma Aldrich* und *VWR* bezogen und ohne weitere Aufbereitung verwendet. ^1H -, ^{13}C - und DEPT-135-NMR-Spektren wurden bei 293 K mit den Geräten *Bruker Avance III 600* (600 MHz), *Bruker Avance DRX 500* (500 MHz) und *Bruker Avance III 300* (300 MHz) aufgenommen, sofern nicht anders angegeben. Schwerlösliche Verbindungen wurden bei erhöhter Temperatur gemessen, um die Löslichkeit zu erhöhen. CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ und $\text{MeOH-}d_4$ dienten als Lösungsmittel. Als interner Standard wurde das Restprotonensignal der entsprechenden Lösungsmittel bei der Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren und ^{13}C -NMR-Spektren gesperrt (CDCl_3 , H 7.26, C 77.16; $\text{DMSO-}d_6$, H 2.50, C 39.52; $\text{MeOH-}d_4$, H 4.87, C 49.00). Die Spinmultiplikationen werden wie folgt abgekürzt: s: Singulett; d: Dublett, dd: Dublett des Dubletts; ddd: Dublett des Dubletts des Dubletts; dt: Dublett eines Triplets; t: Triplet; und m: Multiplett. Die quartären Kohlenstoffkerne ($\text{C}_{\text{quart.}}$) und die Kohlenstoffkerne von Methin- (CH), Methylen- (CH_2) und Methyl- (CH_3) Gruppen wurden anhand der DEPT-135-Spektren zugeordnet. Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit dem *Büchi B545* nach dem Protokoll von Kofler gemessen.^[148] EI-Massenspektren wurden mit dem Triple-Quadrupol-Massenspektrometer *TSQ 7000* (*Finnigan MAT*) gemessen. Angegeben sind alle Peaks mit einer Intensität > 10 % des Basispeaks, der Mol-Peak und alle charakteristischen Fragment-Peaks mit einer Intensität < 10 %. ESI-Massenspektren wurden mit dem *Finnigan LCQ Deca*

Ionenfallen-API-Massenspektrometer (*Thermo Quest*) gemessen, und HR-ESI-Massenspektren und HPLC-Chromatogramme wurden mit dem *UHR-QTOF maXis 4G* Massenspektrometer (*Bruker Daltonics*) gemessen. IR-Spektren wurden mit dem *IRAffinity-1*-Gerät (*Shimadzu*) gemessen (Einzelreflexions-ATR-Einheit mit Diamant-ATR-Kristall, Wellenzahlbereich: 4000-600 cm^{-1}). Die Intensitäten der Absorptionsbanden sind mit s (stark), m (mittel) und w (schwach) angegeben. Die Elementaranalysen wurden mit dem *Perkin Elmer Series II Analyzer 2400* am Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität durchgeführt. Die Drehwinkelmessungen wurden mit dem Polarimeter 341 von *Perkin Elmer* durchgeführt.

5.2 Synthesen

5.2.1 Eduktsynthesen

5.2.1.1 3-Iod-1-tosyl-1*H*-indol (**8b**)^[141]



Zu einer Lösung von Indol (**8a**) (4.69 g, 40.00 mmol) und Kaliumhydroxid (5.61 g, 100.00 mmol) in Dimethylformamid (70 mL) wurde Iod (10.15 g, 40.00 mmol), gelöst in Dimethylformamid (70 mL), bei RT über einen Zeitraum von 30 min unter Sauerstoffatmosphäre zugegeben. Nach dem Rühren über 1 h wurde Kaliumhydroxid (5.61 g, 100.00 mmol) dem Reaktionsgemisch bei 0 °C hinzugegeben, gefolgt von einer tropfenweisen Zugabe einer Lösung von Tosylchlorid (**9b**) (16.01 g, 84.00 mmol), gelöst in Dimethylformamid (40 mL). Nach dem Entfernen des Kühlbads wurde das Reaktionsgemisch bei RT 3 h lang gerührt und danach mit kaltem Wasser (150 mL) verdünnt. Der dabei entstandene Niederschlag wurde durch Filtration von der Lösung abgetrennt, wiederholt mit *n*-Hexan gewaschen und anschließend unter vermindertem Druck getrocknet.

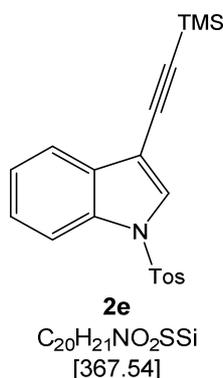
Ansatzbezeichnung: KR_A_226

Ausbeute: 14.45 mg (36.38 mmol, 91 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 131-133 °C (Lit.: 129-131 °C)^[149]

R_f = 0.58 (Hex/EE 10:1). **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.24-2.41 (m, 3 H), 7.25-7.54 (m, 5 H), 7.85-8.00 (m, 3 H), 8.06 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 21.04 (CH₃), 68.52 (C_{quart.}), 113.15 (CH), 121.68 (CH), 124.21 (CH), 125.84 (CH), 126.87 (2 CH), 130.14 (CH), 130.36 (2 CH), 132.14 (C_{quart.}), 133.68 (C_{quart.}), 133.78 (C_{quart.}), 145.84 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3150 (w), 3121 (w), 3046 (w), 1593 (w), 1574 (w), 1500 (w), 1472 (w), 1437 (w),

1400 (w), 1368 (m), 1294 (w), 1267 (m), 1171 (s), 1153 (w), 1126 (s), 1109 (m), 1086 (m), 1022 (m), 1013 (m), 970 (m), 939 (m), 922 (w), 814 (w), 770 (m), 745 (m), 702 (m), 687 (s), 656 (s). **EI MS** (70 eV, m/z (%)): 397 ($[M]^+$, 73), 242 ($[C_8H_5IN]^+$, 100), 155 ($[C_7H_7O_2S]^+$, 49), 115 ($[M-C_8H_5N]^{2+}$, 69), 91 ($[C_7H_7]^+$, 90).

5.2.1.2 1-Tosyl-3-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-indol (**2e**)^[141,142]

Palladium(II)chlorid (44 mg, 0.24 mmol), Triphenylphosphan (124 mg, 0.48 mmol), Kupfer(I)iodid (92 mg, 0.48 mmol) und Indol (**8b**) (3.18 g, 8.00 mmol) wurden in entgastem Acetonitril (40 mL) für 5 min suspendiert. Anschließend wurden Trimethylsilylacetylen (**2a**) (1.33 mL, 9.60 mmol) und Triethylamin (1.11 mL, 8.00 mmol) nacheinander zugegeben und das Gemisch wurde bei RT 1 h lang gerührt. Danach wurde das Reaktionsprodukt unter vermindertem Druck an Celite[®] adsorbiert und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel) mit einem Gemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat im Verhältnis 20:1 eluiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt wiederholt in *n*-Hexan suspendiert und durch Zentrifugieren von der Lösung getrennt.

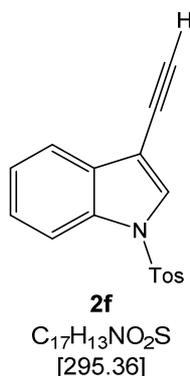
Ansatzbezeichnung: KR_A_229

Ausbeute: 2.80 g (7.62 mmol, 95 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 160-162 °C

R_f = 0.42 (*n*-Hex/EE 20:1). **¹H-NMR** (CDCl₃, 600 MHz): δ 0.28 (s, 9 H), 2.34 (s, 3 H), 7.22 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.33-7.37 (m, 1 H), 7.62 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1 H), 7.74-7.79 (m, 3 H), 7.96 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (CDCl₃, 151 MHz): δ 0.16 (3 CH₃), 21.73 (CH₃), 95.90 (C_{quart.}), 99.39 (C_{quart.}), 105.34 (C_{quart.}), 113.67 (CH), 120.73 (CH), 123.86 (CH), 125.60 (CH), 127.08 (2 CH), 129.58 (CH), 130.13 (2 CH), 130.98 (C_{quart.}), 134.23 (C_{quart.}), 135.05 (C_{quart.}), 145.47 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3676 (w), 3510 (w), 3140 (w), 3127 (w), 2959 (w), 2920 (w), 2156 (w), 1593 (w), 1445 (w), 1371 (m), 1296 (w), 1275 (w), 1250 (w), 1219 (w), 1182 (m), 1134 (m), 1125 (m), 1094 (m), 1086 (w), 1016 (w), 974 (w), 856 (m), 841 (s), 810 (m), 754 (s), 702 (m), 669 (s), 648 (m), 613 (m). **EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 367 ([M]⁺, 100), 352

([C₁₉H₁₈NO₂SSi]⁺, 13), 212 ([C₆H₄O₂S]⁺, 55), 197 ([C₁₂H₁₁NSi]⁺, 23), 196 (33), 168 (21), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 21), 91 ([C₇H₇]⁺, 44).

5.2.1.3 3-Ethynyl-1-tosyl-1H-indol (2f)^[142,150]

Bei einer Temperatur von 0 °C wurde Tetrabutylammoniumfluorid (8 mL, 8.00 mmol, 1 M in Tetrahydrofuran) tropfenweise zu einer Lösung des Alkyls **2e** (1.48 g, 8.00 mmol) in Tetrahydrofuran (3 mL) unter Sauerstoffatmosphäre zugegeben. Nach dem Entfernen des Kühlbads, wurde die Lösung bei RT 5 Minuten lang gerührt und anschließend mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung (60 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin dreimal mit Ethylacetat (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck an Celite[®] adsorbiert und via Säulenchromatographie (Kieselgel) mit einem Gemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat im Verhältnis 20:1 gereinigt.

Ansatzbezeichnung: KR_A_248

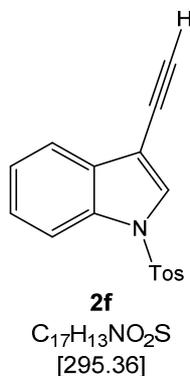
Ausbeute: 1.75 g (5.94 mmol, 74 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 167-169 °C (Lit.: 162-164 °C)^[150]

R_f = 0.31 (*n*-Hex/EE 20:1). **¹H-NMR** (CDCl₃, 600 MHz): δ 2.35 (s, 3 H), 3.26 (d, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1 H), 7.24 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2 H), 7.30 (td, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1 H), 7.36 (ddd, ³J_{HH} = 8.3, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1 H), 7.64 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1 H), 7.76-7.81 (m, 3 H), 7.97 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1 H). **¹³C-NMR**: δ 21.74 (CH₃), 75.08 (C_{quart.}), 81.66 (CH), 104.18 (C_{quart.}), 113.70 (CH), 120.62 (CH), 123.95 (CH), 125.68 (CH), 127.10 (2 CH), 130.06 (CH), 130.18 (2 CH), 130.88 (C_{quart.}), 134.20 (C_{quart.}), 134.98 (C_{quart.}), 145.56 (C_{quart.}). **IR**: ν̄ [cm⁻¹] 3260 (w), 3129 (w), 3059 (w), 1593 (w), 1541 (w), 1449 (w), 1398 (w), 1373 (m), 1331 (w), 1281 (w), 1223 (m), 1188 (m), 1173 (m), 1136 (m), 1121 (m), 1094 (m), 1080 (w), 1040 (w), 1016 (w), 964 (m), 943 (w), 829 (w), 812 (m), 750 (s), 739 (m), 712 (m), 700 (m), 664 (s), 650 (m).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 296 ($[M-H]^+$, 13), 295 ($[M]^+$, 74), 155 ($[C_7H_7O_2S]^+$, 45), 141 (12), 140 ($[C_{10}H_6N]^+$, 100), 113 ($[C_9H_5]^+$, 40), 91 ($[C_7H_7]^+$, 68), 87 (11), 65 (24), 63 (17).

5.2.1.4 Multikomponentenreaktion zur Synthese von 3-Ethynyl-1-tosyl-1H-indol (**2f**)^[142,150]



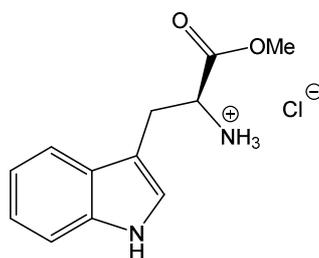
Indol (**8a**) (1.17 g, 10.00 mmol) und Kaliumhydroxid (1.68 g, 30.00 mmol) wurden in entgastem Dimethylformamid (20 mL) gelöst und mit Iod (2.54 g, 10.00 mmol), gelöst in entgastem Dimethylformamid (20 mL) tropfenweise versetzt und es wurde bei RT 1 h lang gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde bei 0 °C Tosylchlorid (**9b**) (1.91 g, 10.00 mmol), gelöst in entgastem Dimethylformamid (15 mL) zur Reaktionsmischung hinzugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und es wurde bei RT 3 h lang gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Indols (**8a**) (DC-Kontrolle) wurden nacheinander Bis-(triphenylphosphan)-palladium(II)chlorid (0.42 g, 0.60 mmol), Kupfer(I)iodid (0.23 g, 1.20 mmol), Trimethylsilylacetylen (**2a**) (1.18 g, 12.00 mmol) und Triethylamin (1.01 g, 10.00 mmol) hinzugefügt und es wurde bei RT 20 min lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt, anschließend mit Tetrabutylammoniumfluorid (10 mL, 10.00 mmol, 1 M Lösung in Tetrahydrofuran) versetzt und es wurde bei RT weitere 10 min lang gerührt. Die Reaktion wurde mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung (70 mL) abgebrochen und es wurde dreimal mit Ethylacetat (15 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösemittel unter vermindertem Druck evaporiert. Schlussendlich wurde das gewonnene Rohprodukt unter vermindertem Druck an Celite[®] adsorbiert und mit einem Gemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat im Verhältnis von 10:1 chromatographisch (Kieselgel) gereinigt.

Ansatzbezeichnung: KR_A_279

Ausbeute: 1.540 g (6.71 mmol, 52 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 170-172 °C (Lit.: 162-164 °C)^[150]

$R_f = 0.29$ (*n*-Hex/EE 10:1). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (s, 3 H), 3.26 (s, 1 H), 7.24 (d, ³*J*_{HH} = 8.1 Hz, 2 H), 7.27-7.32 (m, 1 H), 7.36 (ddd, ³*J*_{HH} = 8.4 Hz, ³*J*_{HH} = 7.2 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, ³*J*_{HH} = 7.8 Hz, 1 H), 7.75-7.82 (m, 3 H), 7.97 (d, ³*J*_{HH} = 8.3 Hz, 1 H). **¹³C-NMR**: δ 21.74 (CH₃), 75.08 (C_{quart.}), 81.67 (CH), 104.18 (C_{quart.}), 113.71 (CH), 120.62 (CH), 123.95 (CH), 125.68 (CH), 127.10 (2 CH), 130.06 (CH), 130.18 (2 CH), 130.88 (C_{quart.}), 134.20 (C_{quart.}), 134.98 (C_{quart.}), 145.56 (C_{quart.}). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3260 (w), 3235 (w), 3213 (w), 3129 (w), 2924 (w), 2845 (w), 1616 (w), 1593 (w), 1541 (w), 1449 (w), 1431 (w), 1400 (w), 1373 (m), 1360 (w), 1331 (w), 1281 (w), 1223 (w), 1188 (m), 1173 (m), 1138 (m), 1121 (m), 1094 (m), 1080 (w), 1036 (w), 1016 (w), 966 (m), 943 (w), 829 (w), 812 (w), 750 (s), 739 (m), 712 (m), 700 (w), 664 (s), 652 (m). **EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 296 ([M-H]⁺, 13), 295 ([M]⁺, 65), 155 (48), 141 (13), 140 ([C₁₀H₆N]⁺, 100), 113 ([C₉H₅]⁺, 29), 91 ([C₇H₇]⁺, 56), 65 (12). **EA** ber. für C₁₇H₁₃NO₂S (295.36): C 69.13, H 4.44, N 4.74, S 10.85. Gef.: C 69.07, H 4.35, N 4.62, S 10.87.

5.2.1.5 (S)-3-(1*H*-Indol-3-yl)-1-methoxy-1-oxopropan-2-ammoniumchlorid (**4c**)^[151]

4c
 $C_{12}H_{15}ClN_2O_2$
 [254.71]

Nach dem Suspendieren von S-Tryptophan (**4b**) (4.00 g, 19.59 mmol) in Methanol (200 mL) wurde Thionylchlorid (4 mL, 49.00 mmol) bei einer Temperatur von 0 °C unter Sauerstoffatmosphäre tropfenweise zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Lösung 4 h lang zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck evaporiert.

Ansatzbezeichnung: KR_A_293

Ausbeute: 4.91 g (19.27 mmol, 98 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 212-213 °C (Lit.: 214 °C)^[151]

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.26-3.38 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 4.20 (dd, ³*J*_{HH} = 6.8, ³*J*_{HH} = 5.6 Hz, 1 H), 7.01 (ddd, ³*J*_{HH} = 7.9, ³*J*_{HH} = 6.9 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.0 Hz, 1 H), 7.09 (ddd, ³*J*_{HH} = 8.1, ³*J*_{HH} = 6.9 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, ³*J*_{HH} = 2.4 Hz, 1 H), 7.37 (d, ³*J*_{HH} = 8.1 Hz, 1 H), 7.51 (d, ³*J*_{HH} = 7.9 Hz, 1 H), 8.67 (s, 3 H), 11.09-11.18 (m, 1 H). **¹³C-NMR** (151 Hz, DMSO-*d*₆): δ 26.08 (CH₂), 52.60 (CH), 52.64 (CH₃), 106.32 (CH), 111.59 (CH), 118.04 (C_{quart.}), 118.60 (CH), 121.14 (CH), 125.00 (CH), 126.89 (C_{quart.}), 136.20 (C_{quart.}), 169.74 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3264 (w), 3237 (w), 2997 (w), 2931 (w), 2928 (w), 2874 (w), 2857 (w), 2832 (w), 2818, (w) 2797 (w), 2770 (w), 2731 (w), 2710 (w), 2698 (w), 2683 (w), 2598 (w), 1748 (m), 1580 (w), 1504 (w), 1485 (w), 1460 (w), 1437 (w), 1387 (w), 1362 (w), 1352 (w), 1335 (w), 1285 (w), 1261 (w), 1229 (w), 1211 (w), 1180 (w), 1140 (w), 1126 (w), 1109 (w), 1074 (w), 1059 (w), 1007 (w), 982 (w), 939 (w), 889 (w), 864 (w), 820 (w), 754 (w), 731 (s), 704 (w), 662 (w), 638 (w), 608 (m). **EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 218 ([M-Cl]⁺, 11), 131 (11), 130 ([C₉H₈N]⁺, 100).

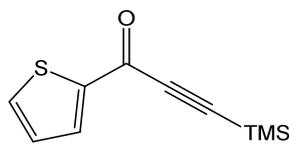
5.2.1.6 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Alkinone 3 (AV I)^[48,137]

Palladium(II)acetat, Kupfer(I)iodid, Triphenylphosphan sowie Säurechlorid **1** (falls fest) wurden sekuriert und in entgastem Tetrahydrofuran gelöst. Nach 5 min intensivem Rühren wurden sukzessiv Triethylamin, Säurechlorid **1** (falls flüssig) und Alkin **2** hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei RT 2 h lang gerührt und im Anschluss unter vermindertem Druck an Celite[®] adsorbiert. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit einem Gemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat in einem Verhältnis von 9:1. In Tab. 4 sind die eingesetzten Mengen der Säurechloride **1**, der Alkine **2**, der Base sowie des Katalysatorsystems zusammengefasst. Des Weiteren ist das Volumen des Lösemittels und die Ausbeute der Reaktionen aufgeführt.

Tab. 4: Experimentelle Details zur Synthese der Alkinone 3.

Eintrag	Pd(OAc) ₂ [mg] (mmol)	CuI [mg] (mmol)	PPh ₃ [mg] (mmol)	Säurechlorid 1 [mg] (mmol)	Alkin 2 [mg] (mmol)	NEt ₃ [mg] (mmol)	THF [mL]	Alkinon 3 [mg] (mmol) Ausbeute
1	20 ^a (0.10)	40 (0.20)	55 (0.20)	1a 366 (2.50)	2a 295 (3.00)	253 (2.50)	25 ^b	3a^c 440 (2.11) 84 %
2	23 (0.10)	38 (0.20)	53 (0.20)	1b 703 (5.00)	2a 578 (5.88)	506 (5.00)	25	3b^d 833 (4.12) 82 %
3	24 (0.10)	39 (0.20)	54 (0.20)	1c 930 (5.00)	2b 540 (5.50)	506 (5.00)	25	3c 471 (1.90) 38 %
4	5 (0.02)	8 (0.04)	11 (0.04)	1c 186 (1.00)	2b 102 (1.00)	101 (1.00)	5	3d 125 (0.50) 50 %
5	42 ^e (0.06)	23 (0.12)	-	1a 293 (2.00)	2f 619 (2.00)	202 (2.00)	10 ^b	3f 756 (1.86) 93 %

^a Anstelle von Pd(OAc)₂ wurde PdCl₂ verwendet. ^b Anstelle von Tetrahydrofuran wurde Dichlormethan als Lösemittel verwendet. ^c Zur Säulenchromatographie wurde ein Eluentgemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat im Verhältnis *n*-Hex/EE 99:1 verwendet. ^d Zur Säulenchromatographie wurde ein Eluentgemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat im Verhältnis *n*-Hex/EE 20:1 verwendet. ^e Anstelle von Pd(OAc)₂ wurde PdCl₂(PPh₃)₂ verwendet. ^f Zur Säulenchromatographie wurde ein Eluentgemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat im Verhältnis *n*-Hex/EE 10:1 verwendet.

5.2.1.7 1-(2-Thiophenyl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-on (3a)^[48,137]

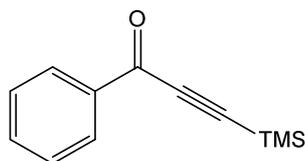
3a
C₁₀H₁₂OSSi
[208.35]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift **AV I**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_083

Ausbeute: 440 mg (2.11 mmol, 84 %) blass-rotes Öl

R_f = 0.14 (*n*-Hex/EE 99:1). **¹H-NMR** (300 MHz, MeOH-*d*₄): δ 0.34 (s, 9 H), 7.25 (dd, ³J_{HH} = 4.89 Hz, ³J_{HH} = 3.86 Hz, 1 H), 7.96 (dd, ³J_{HH} = 4.93 Hz, ⁴J_{HH} = 1.16 Hz, 1 H), 7.97 (dd, ³J_{HH} = 3.86 Hz, ⁴J_{HH} = 1.19 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, MeOH-*d*₄) δ -0.84 (3 CH₃), 99.85 (C_{quart.}), 101.31 (C_{quart.}), 129.77 (CH), 137.11 (CH), 137.46 (CH), 145.48 (C_{quart.}), 170.64 (C_{quart.}). **ESI MS** *m/z*: 209 [M⁺].

5.2.1.8 1-Phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-one (3b)^[48,137]

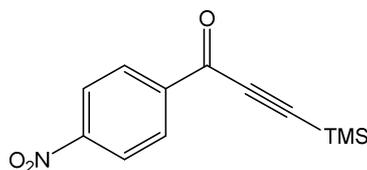
3b
C₁₂H₁₄OSi
[202.33]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift **AV I**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_060

Ausbeute: 833 mg (4.11 mmol, 82 %) gelbes Öl

R_f = 0.4 (*n*-Hex/EE 20:1). **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.31 (s, 9 H), 7.58-7.64 (m, 2 H), 7.72-7.77 (m, 1 H), 8.05-8.11 (m, 2 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.94 (3 CH₃), 100.52 (C_{quart.}), 100.69 (C_{quart.}), 129.11 (4 CH), 134.83 (CH), 135.73 (C_{quart.}), 176.72 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3105 (w), 3090 (w), 2963 (w), 2901 (w), 2808 (w), 2153 (w), 1620 (s), 1555 (w), 1512 (m), 1452 (w), 1410 (s), 1354 (m), 1294 (w), 1250 (s), 1231 (m), 1200 (w), 1111 (w), 1082 (w), 1047 (m), 1009 (w), 974 (m), 841 (s), 760 (m), 727 (s), 662 (w), 623 (m). **ESI MS** *m/z*: 203 ([M-H]⁺).

5.2.1.9 1-(4-Nitrophenyl)-3-(trimethylsilyl)phenylprop-2-in-1-on (3c)^[48,137]

3c
C₁₂H₁₃NO₃Si
[247.33]

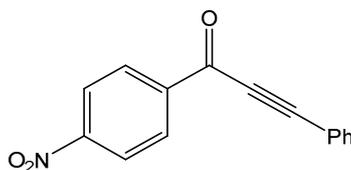
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift **AV I**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_051

Ausbeute: 471 mg (1.90 mmol, 38 %) blassgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 95-97 °C (Lit.: 107-108 °C)^[48]

R_f = 0.63 (*n*-Hex/EE 9:1) **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.33 (s, 9 H), 8.25-8.30 (m, 2 H), 8.37-8.43 (m, 2 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ -1.02 (3 CH₃), 100.09 (C_{quart.}), 103.03 (C_{quart.}), 124.25 (2 CH), 130.46 (2 CH), 139.86 (C_{quart.}), 150.74 (C_{quart.}), 175.30 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3406 (w), 3281 (w), 3107 (w), 3071 (w), 3046 (w), 2959 (w), 2901 (w), 2361 (w), 2332 (w), 2156 (w), 2099 (w), 1641 (m), 1601 (m), 1522 (m), 1438 (w), 1468 (w), 1456 (w), 1412 (w), 1400 (w), 1369 (w), 1341 (m), 1321 (m), 1287 (w), 1250 (m), 1233 (m), 1165 (w), 1153 (w), 1136 (w), 1103 (w), 1030 (m), 1009 (m), 974 (w), 953 (w), 924 (w), 841 (s), 814 (m), 773 (m), 758 (m), 743 (m), 706 (s), 691 (m), 669 (w), 662 (w), 623 (m). **EI MS**(GC-MS) *m/z* (%) 247 (1), 232 ([C₁₁H₁₀NO₃Si]⁺, 100).

5.2.1.10 1-(4-Nitrophenyl)-3-phenylprop-2-in-1-on (3d)^[48,137]

3d
C₁₅H₉NO₃
[251.24]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift **AV I**.

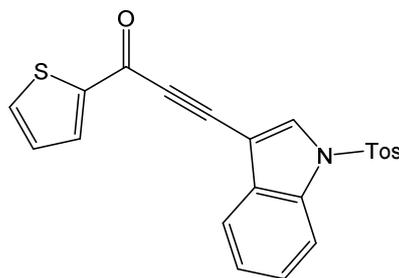
Ansatzbezeichnung: KR_A_002

Ausbeute: 125 mg (0.50 mmol, 50 %) gelber Feststoff.

Smp.: 161-162 °C (Lit.: 162 °C)^[137]

R_f = 0.43 (*n*-Hex/EE 9:1) **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.56 (t, ³J_{HH} = 7.51 Hz, 2 H), 7.65 (t, ³J_{HH} = 7.47 Hz, 1 H), 7.86 (d, ³J_{HH} = 7.10 Hz, 2 H), 8.41 (s, 4 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 86.34 (C_{quart.}), 94.70 (C_{quart.}), 118.52 (C_{quart.}), 124.19 (2 CH), 129.17 (2 CH), 130.58 (2 CH), 131.93 (CH), 133.39 (2 CH), 140.34 (C_{quart.}), 150.68 (C_{quart.}), 175.55 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3113 (w), 2196 (m), 2160 (w), 1645 (s), 1593 (m), 1519 (m), 1506 (m), 1485 (m), 1445 (m), 1435 (w), 1408 (w), 1371 (w), 1344 (s), 1321 (m), 1300 (m), 1279 (s), 1242 (w), 1229 (w), 1204 (s), 1173 (m), 1161 (m), 1128 (w), 1105 (m), 1072 (w), 1026 (m), 1009 (s), 993 (m), 970 (w), 925 (w), 893 (w), 858 (s), 808 (m), 795 (w), 760 (s), 704 (s), 689 (s), 662 (m), 637 (m). **EI MS** (GC-MS) *m/z* (%): 251 (27), 129 ([C₉H₅O]⁺, 100).

5.2.1.11 1-(Thiophen-2-yl)-3-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)prop-2-in-1-on (3f)



3e
 $C_{22}H_{15}NO_3S_2$
 [405.49]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift I (**AV I**)

Ansatzbezeichnung: KR_A_247

Ausbeute: 756 mg (1.86 mmol, 93 %) gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 159–161 °C.

$R_f = 0.22$ (*n*-Hex/EE 10:1). **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ 2.37 (s, 3 H), 7.20-7.24 (m, 1 H), 7.28 (d, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, 2 H), 7.37 (t, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, 1 H), 7.42 (t, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 1 H), 7.73-7.78 (m, 2 H), 7.83 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 2 H), 7.98-8.07 (m, 3 H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ 21.81 (CH₃), 84.31 (C_{quart.}), 91.40 (C_{quart.}), 102.03 (C_{quart.}), 113.91 (CH), 120.77 (CH), 124.50 (CH), 126.19 (CH), 127.26 (CH), 128.57 (CH), 130.26 (C_{quart.}), 130.39 (CH), 133.00 (CH), 134.28 (C_{quart.}), 134.64 (C_{quart.}), 134.95 (CH), 135.36 (CH), 144.92 (C_{quart.}), 146.07 (C_{quart.}), 169.49 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3121 (s), 3084 (s), 3061 (s), 2195 (m), 1620 (m), 1593 (m), 1549 (s), 1518 (m), 1445 (m), 1412 (m), 1366 (m), 1344 (m), 1304 (m), 1285 (m), 1258 (m), 1250 (s), 1219 (m), 1175 (w), 1128 (w), 1101 (m), 1088 (m), 1051 (m), 1042 (m), 1016 (s), 997 (m), 968 (s), 928 (m), 899 (s), 860 (m), 843 (m), 812 (m), 797 (s), 754 (w), 741 (w), 712 (w), 692 (m), 667 (w), 631 (s). **EI MS** (70 eV): *m/z* (%) 406 ([M-H]⁺, 12), 405 ([M]⁺, 53), 223 (18), 222 (100), 190 (14), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 39), 151 (14), 139 (15), 111 ([C₅H₃OS]⁺, 72), 91 ([C₇H₇]⁺, 61), 65 (12).

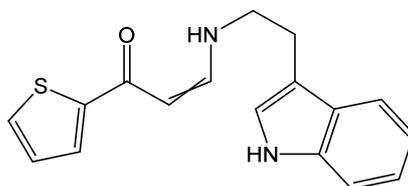
5.2.1.12 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Enaminone 5 (AV II)^[152]

Die Alkinone **3** wurden in Tetrahydrofuran unter Sauerstoffatmosphäre gelöst und anschließend mit einer Lösung von Tryptamin (**4a**) in Methanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in der Mikrowelle bei einer Temperatur von 70 °C 25 min lang erwärmt und anschließend unter vermindertem Druck an Celite[®] adsorbiert. Die Rohprodukte wurden säulenchromatographisch mit einem Gemisch von *n*-Hexan und Ethylacetat gereinigt. In Tab. 5 sind die Mengenangaben der Alkinone **3**, des Tryptamins (**4a**), das Volumen der verwendeten Lösemittel, die Ausbeuten der Reaktionen sowie das Eluentgemisch zur chromatographischen Reinigung angegeben.

Tab. 5: Experimentelle Details zur Synthese der Enaminone 5.

Eintrag	Alkinon 3 [mg] (mmol)	Tryptamin (4a) [mg] (mmol)	THF [mL]	MeOH [mL]	Enaminon 5 [mg] (mmol) Ausbeute	Eluentgemisch
1	3a 365 (1.75)	338 (2.11)	9.0	6.0	5a 431 (1.65) 82 %	<i>n</i> -Hex/Aceton 7:3
2	3b 115 (0.57)	110 (0.68)	3.0	2.0	5b 165 (0.57) 99 %	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
3	3c 73 (0.30)	48 (0.30)	1.5	1.5	5c 99 (0.29) 98 %	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
4	3d 125 (0.50)	81 (0.50)	2.5	2.5	5d 196 (0.48) 95 %	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
5^a	3e^b 464 (1.96)	315 (1.97)	10.0	10.0	5e 708 (1.79) 89 %	<i>n</i> -Hex/DCM 2:1

^a Die Reaktion erfolgte im Schlenkrohr mit Schraubdeckel und Rührfisch bei 70 °C über 3 h hinweg. ^b Die Synthese des Alkinons **3e** erfolgte nach einer alternativen Vorschrift und wurde in einer vorausgegangenen Arbeit beschrieben.^[136]

5.2.1.13 (Z,E)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(2-thiophenyl)-prop-2-en-1-on (5a)^[1]

5a
C₁₇H₁₆N₂OS
[296.39]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift **AV II**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_055

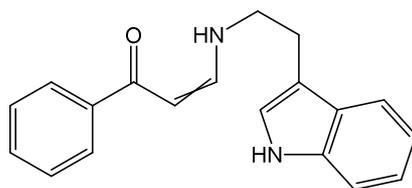
Ausbeute: 431 mg (1.45 mmol, 82 %) gelber Feststoff.

Smp.: 60-61 °C

Die Reaktion liefert ein Stereoisomerenmisch der (*Z*)- und (*E*)-konfigurierten Verbindung **5a** mit einem Verhältnis von *Z/E* 60:40. Im Folgenden sind die Protonensignale für beide Verbindungen und die Kohlenstoffsignale lediglich für die dominante Spezies angegeben. Abgesehen von den beiden Aminprotonen der Verbindung **5a** wird ebenso das Wasserstoffatom in α -Stellung zur Carbonylgruppe durch Deuterium ausgetauscht. Der Austausch ist unvollständig, weshalb die Protonensignale bei chemischen Verschiebungen von $\delta_{\text{H}} = 5.51$ und 5.82 eine geringere Intensität aufweisen, als es im Vergleich mit den restlichen Signalen des gesamten Signalsatzes des ¹H-NMR-Spektrums zu erwarten wäre.

R_f = 0.23 (*n*-Hex/Aceton 7:3). **¹H-NMR** (600 MHz, MeOH-*d*₄) δ 2.96-3.16 (m, 2 H), 3.48-3.69 (m, 2 H), 5.51 (d, ³*J*_{HH} = 7.34 Hz, 0.14 H), 5.82 (d, ³*J*_{HH} = 12.6 Hz, 0.11 H), 6.89 (s, 0.6 H), 6.96-7.20 (m, 4 H), 7.28-7.40 (m, 1 H), 7.42-7.72 (m, 3 H), 7.75-7.88 (m, 0.4 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, MeOH-*d*₄) δ 28.27 (CH₂), 50.83 (CH₂), 90.58 (CH), 112.20 (C_{quart.}), 112.31 (CH), 119.18 (CH), 119.74 (CH), 122.41 (CH), 124.15 (CH), 128.44 (C_{quart.}), 128.91 (CH), 129.34 (CH), 131.36 (CH), 138.24 (C_{quart.}), 147.49 (C_{quart.}), 156.27 (CH), 183.97 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3402 (w), 3391 (w), 3372 (w), 3244 (w), 3227 (w), 3190 (w), 3136 (w), 3156 (w), 3100 (w), 3075 (w), 3053 (w), 2843 (w), 2351 (w), 1614 (s), 1504 (s), 1485 (s), 1456 (s), 1416 (s), 1350 (m), 1339 (m), 1277 (s), 1229 (s), 1192 (s), 1165 (m), 1150 (m), 1126 (m), 1082 (m),

1059 (m), 1009 (m), 989 (m), 932 (w), 889 (w), 876 (w), 851 (m), 810 (m), 766 (s), 741 (s), 712 (s), 667 (m), 621 (m). **ESI MS** m/z : 297 ($[M-H]^+$).

5.2.1.14 (Z,E)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-phenylprop-2-en-1-on (5b)^[1]

5b
C₁₉H₁₈N₂O
[290.37]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift **AV II**.

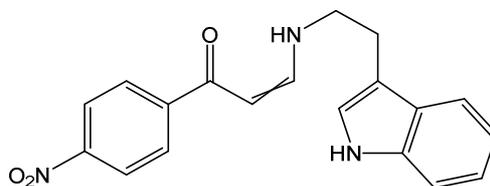
Ansatzbezeichnung: KR_A_061

Ausbeute: 165 mg (0.57 mmol, 99 %) gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 46-47 °C

Die Reaktion liefert ein Stereoisomerengemisch der (*Z*)- und (*E*)-konfigurierten Verbindung **5b** mit einem Verhältnis von *Z/E* 60:40. Im Folgenden sind die Protonensignale für beide Verbindungen und die Kohlenstoffsignale lediglich für die dominante Spezies angegeben.

R_f = 0.09 (*n*-Hex/EE 7:3). **¹H-NMR** (600 MHz, MeOH-*d*₄) δ 3.03-3.13 (m, 2 H), 3.57 (t, ³*J*_{HH} = 6.9 Hz, 0.8 H), 3.64 (t, ³*J*_{HH} = 6.7 Hz, 1.2 H), 5.61 (d, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, 0.6 H), 5.82 (d, ³*J*_{HH} = 12.7 Hz, 0.4 H), 6.95-7.18 (m, 4 H), 7.32-7.48 (m, 4 H), 7.54-7.67 (m, 2 H), 7.76-7.80 (m, 1 H). **¹³C-NMR** (MeOH-*d*₄, 151 MHz,): δ 28.29 (CH₂), 50.86 (CH₂), 90.91 (CH), 112.24 (C_{quart.}), 112.31 (CH), 119.19 (CH), 119.74 (CH), 122.41 (CH), 124.13 (CH), 127.95 (2 CH), 128.47 (C_{quart.}), 129.32 (2 CH), 131.94 (CH), 138.26 (C_{quart.}), 141.30 (C_{quart.}), 156.86 (CH), 191.38 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3408 (w) 3248 (m), 3237 (m), 3109 (w), 3053 (w), 2922 (w), 2872 (w), 2847 (w), 2791 (w), 2745 (w), 2679 (w), 1626 (s), 1597 (m), 1582 (s), 1526 (s), 1501 (s), 1477 (s), 1456 (s), 1435 (m), 1422 (m), 1352 (m), 1339 (m), 1273 (s), 1229 (s), 1200 (m), 1161 (m), 1126 (m), 1086 (m), 1076 (m), 1051 (m), 1022 (m), 1009 (m), 991 (m), 928 (m), 899 (m), 876 (m), 841 (m), 806 (m), 737 (s), 708 (s), 887 (s), 665 (m), 617 (m). **ESI MS:** 291 ([M+H]⁺).

5.2.1.15 (Z,E)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-on (5c)^[1]

5c
C₁₉H₁₇N₃O₃
[335.36]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift **AV II**.

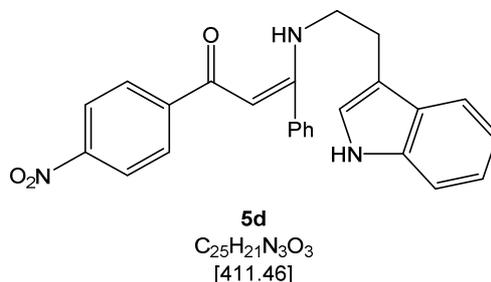
Ansatzbezeichnung: KR_A_032

Ausbeute: 99 mg (0.29 mmol, 98%) oranger Feststoff

Schmelzpunkt: 155-157 °C

Die Reaktion liefert ein Stereoisomerengemisch der (*Z*)- und (*E*)-konfigurierten Verbindung **5c** mit einem Verhältnis von *Z/E* 50:50. Im Folgenden sind die Protonensignale für beide Verbindungen und die Kohlenstoffsignale lediglich für die dominante Spezies angegeben.

R_f = 0.50 (*n*-Hex/EE 1:1). **¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.88-3.07 (m, 2 H), 3.57-3.68 (m, 2 H), 5.72 (d, ³*J*_{HH} = 7.3 Hz, 0.5 H), 5.91 (d, ³*J*_{HH} = 12.5 Hz, 0.5 H), 6.91-7.14 (m, 2 H), 7.15-7.41 (m, 2.5 H), 7.51-7.65 (m, 1 H), 7.75 (dd, ³*J*_{HH} = 12.5 Hz, ³*J*_{HH} = 7.5 Hz, 0.5 H), 7.83-8.12 (m, 2.5 H), 8.17-8.30 (m, 2 H), 10.38-10.64 (m, 1 H), 10.87 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 26.79 (CH₂), 49.15 (CH₂), 89.52 (CH), 110.80 (C_{quart.}), 111.46 (CH), 118.48 (CH), 118.47 (CH), 121.09 (CH), 123.19 (CH), 123.61 (2 CH), 127.07 (C_{quart.}), 128.00 (2 CH), 136.33 (C_{quart.}), 145.02 (C_{quart.}), 148.56 (C_{quart.}), 156.22 (CH), 184.77 (C_{quart.}). **ESI MS** *m/z*: 336 ([M-H]⁺).

5.2.1.16 (Z)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-nitrophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-on (5d)^[1]

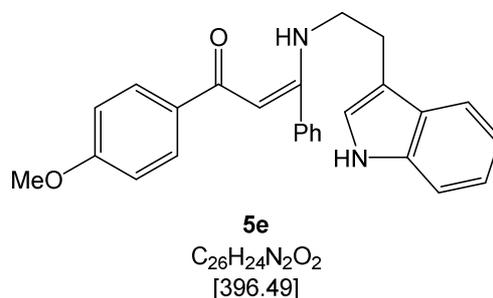
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift **AV II**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_007

Ausbeute: 196 mg (0.48 mmol, 95 %) gelber Feststoff.

Smp.: 169-170 °C

R_f = 0.10 (*n*-Hex/EE 5:1). **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.94 (t, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, 2 H), 3.51 (q, ³*J*_{HH} = 6.8 Hz, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 6.89 (t, ³*J*_{HH} = 7.5 Hz, 1 H), 7.05 (t, ³*J*_{HH} = 7.5 Hz, 1 H), 7.15 (m, 1 H), 7.30 (d, ³*J*_{HH} = 8.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, ³*J*_{HH} = 8.0 Hz, 1 H), 7.41-7.42 (m, 2 H), 7.46-7.53 (m, 3 H), 8.10 (d, ³*J*_{HH} = 8.8 Hz, 2 H), 8.24 (d, ³*J*_{HH} = 8.8 Hz, 2 H), 10.87 (s, 1 H), 11.60 (t, ³*J*_{HH} = 6.2 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 26.30 (CH₂), 45.15 (CH₂), 92.91 (CH), 110.50 (C_{quart.}), 111.37 (CH), 118.12 (CH), 118.26 (CH), 120.99 (CH), 123.22 (CH), 123.51 (2 CH), 126.87 (C_{quart.}), 127.58 (2 CH), 128.08 (2 CH), 128.60 (2 CH), 129.73 (CH), 134.69 (C_{quart.}), 136.24 (C_{quart.}), 145.27 (C_{quart.}), 148.50 (C_{quart.}), 167.34 (C_{quart.}), 183.63 (C_{quart.}). **IR:** ν̄ [cm⁻¹] 3356 (m), 3310 (w), 3079 (w), 3057 (w), 3040 (w), 2934 (w), 1582 (m), 1549 (s), 1533 (s), 1481 (m), 1456 (m), 1431 (m), 1333 (s), 1319 (m), 1294 (s), 1267 (m), 1250 (m), 1231 (m), 1223 (m), 1204 (m), 1179 (m), 1142 (m), 1090 (m), 1067 (m), 1011 (m), 853 (m), 814 (m), 781 (m), 768 (m), 739 (s), 702 (m), 689 (m), 652 (m), 635 (m), 606 (m). **ESI MS** *m/z*: 412 ([M-H]⁺).

5.2.1.17 (Z)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-on (5e)^[1]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift **AV II**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_012

Ausbeute: 708 mg (1.79 mmol, 89 %) grauer Feststoff.

Smp.: 130 °C (Lit.: 130-132 °C)

R_f = 0.13 (*n*-Hex/EE 4:1). **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.90 (t, ³*J*_{HH} = 7.2 Hz, 2 H), 3.42 (q, ³*J*_{HH} = 6.9 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 5.67 (s, 1 H), 6.89 (ddd, ³*J*_{HH} = 8.0 Hz, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.0 Hz, 1 H), 6.92-6.96 (m, 2 H), 7.04 (ddd, ³*J*_{HH} = 8.1 Hz, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.1 Hz, 1 H), 7.13 (d, ³*J*_{HH} = 2.3 Hz, 1 H), 7.26 (d, ³*J*_{HH} = 8.0 Hz, ⁴*J*_{HH} = 0.9 Hz, 1 H), 7.32 (d, ³*J*_{HH} = 8.1 Hz, ⁴*J*_{HH} = 0.9 Hz, 1 H), 7.38-7.43 (m, 2 H), 7.43-7.51 (m, 3 H), 7.81-7.87 (m, 2 H), 10.85 (d, ³*J*_{HH} = 2.4 Hz, 1 H), 11.32 (t, ³*J*_{HH} = 6.1 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 26.54 (CH₂), 44.87 (CH₂), 55.27 (CH₃), 91.97 (CH), 110.70 (C_{quart.}), 111.35 (CH), 113.48 (2 CH), 118.10 (CH), 118.23 (CH), 120.94 (CH), 123.12 (CH), 126.88 (C_{quart.}), 127.63 (2 CH), 128.53 (CH), 128.69 (CH), 129.37 (CH), 132.40 (C_{quart.}), 135.39 (C_{quart.}), 136.21 (C_{quart.}), 161.38 (C_{quart.}), 165.63 (C_{quart.}), 185.88 (C_{quart.}). **ESI MS** *m/z*: 397 ([M-H]⁺).

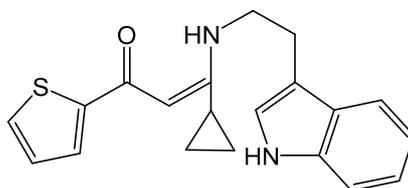
5.2.1.18 Allgemeine Vorschrift zur Dreikomponentensynthese der Enaminone **5** (AV III)^[32,37,48]

In einem Schlenkrohr mit Schraubkappe und Magnetrührer wurden Palladium(II)chlorid, Kupfer(I)iodid, Triphenylphosphan und Säurechlorid **1** (falls fest) zunächst sekuriert und anschließend in entgastem Dichlormethan (10 mL) suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde bei RT 5 min lang gerührt bevor nacheinander Säurechlorid **1** (falls flüssig), Alkin **2** sowie Triethylamin (202 mg, 2.00 mmol) hinzugefügt wurden. Nach einer Reaktionszeit von 2 h wurde die Lösung mit Tryptamin, gelöst in Methanol (10 mL), versetzt und es wurde bei 80 °C 4 h lang gerührt. In Tab. 6 sind die Mengenangaben des Katalysatorsystems, der Säurechloride **1**, der Alkine **2**, des Tryptamins (**4a**) sowie die Ausbeuten der generierten Enaminone **5** angegeben.

Tab. 6: Experimentelle Details zur Synthese der Enaminone **5** via Dreikomponentensynthese.

Eintrag	PdCl ₂ [mg] (mmol)	PPh ₃ [mg] (mmol)	CuI [mg] (mmol)	Säurechlorid 1 [mg] (mmol)	Alkin 2 [mg] (mmol)	Tryptamin (4a) [mg] (mmol)	Enaminon 5 [mg] (mmol) Ausbeute
1^a	20 (0.10)	55 (0.20)	40 (0.20)	1a 366 (2.50)	2d 198 (3.00)	481 (3.00)	5f 617 (1.83) 73 %
2	11 (0.06)	31 (0.12)	23 (0.12)	1c 371 (2.00)	2c 197 (2.40)	320 (2.00)	5g 510 (1.30) 65 %

^a Die Reaktion wurde in 12 mL DCM und mit 253 mg (2.50 mmol) Triethylamin durchgeführt.

5.2.1.19 (Z)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-3-cyclopropyl-1-(thiophen-2-yl)-prop-2-en-1-on (5f)**5f**

C₂₀H₂₀N₂OS
[336.45]

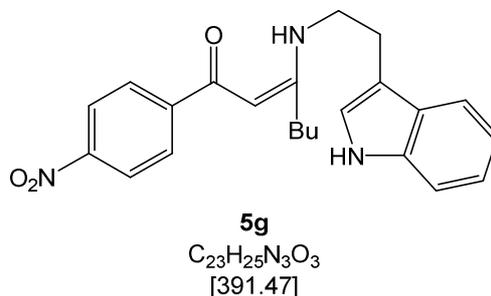
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift **AV III**. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit einem Gemisch von *n*-Hexan und Ethylacetat im Verhältnis 3:2 gereinigt.

Ansatzbezeichnung: KR_A_085

Ausbeute: 617 mg (1.83 mmol, 73 %) gelber Feststoff

Smp.: 141-142 °C

R_f = 0.35 (*n*-Hex/EE 3:2). **¹H-NMR** (600 MHz, CD₃CN): δ 0.71-0.78 (m, 2 H), 0.88-0.95 (m, 2 H), 1.70 (tt, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H), 3.10 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 2 H), 3.84 (q, ³J_{HH} = 6.7 Hz, 2 H), 5.31 (s, 1 H), 7.02-7.07 (m, 2 H), 7.14 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1 H), 7.16 (d, ³J_{HH} = 2.3 Hz, 1 H), 7.40 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1 H), 7.47-7.55 (m, 2 H), 7.62 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 11.25 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CD₃CN): δ 7.95 (2 CH₂), 12.80 (CH₃), 26.79 (CH₂), 44.29 (CH₂), 86.11 (CH), 112.35 (CH), 112.86 (C_{quart.}), 119.43 (CH), 119.85 (CH), 122.53 (CH), 124.02 (CH), 127.76 (CH), 128.28 (C_{quart.}), 128.78 (CH), 130.51 (CH), 137.56 (C_{quart.}), 149.03 (C_{quart.}), 170.77 (C_{quart.}), 181.28 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3306 (w), 3196 (w), 3055 (w), 3019 (w), 2866 (w), 1572 (m), 1526 (s), 1489 (w), 1460 (m), 1445 (w), 1416 (m), 1375 (m), 1341 (m), 1296 (m), 1288 (m), 1258 (m), 1236 (m), 1219 (m), 1196 (m), 1169 (m), 1152 (w), 1119 (w), 1084 (m), 1057 (m), 1028 (m), 1007 (m), 932 (w), 880 (w), 847 (m), 816 (w), 793 (m), 768 (m), 746 (s), 708 (s), 692 (m), 667 (m), 658 (m), 625 (m). **ESI MS** *m/z*: 337 ([M-H]⁺).

5.2.1.20 (Z)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-nitrophenyl)hept-2-en-1-on (5g)^[1]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift **AV III**. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit einem Gemisch von *n*-Hexan und Ethylacetat im Verhältnis 7:3 gereinigt.

Ansatzbezeichnung: KR_A_144

Ausbeute: 510 mg (1.30 mmol, 65 %) gelber Feststoff

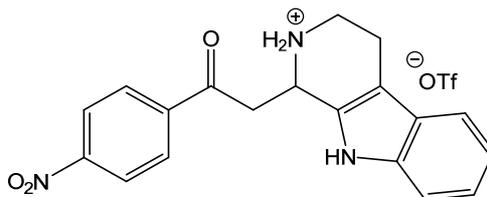
Smp.: 142-143 °C

$R_f = 0.20$ (*n*-Hex/EE 7:3). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, 3 H), 1.29-1.42 (m, 2 H), 1.43-1.57 (m, 2 H), 2.18-2.32 (m, 2 H), 3.14 (t, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, 2 H), 3.69 (q, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 2 H), 5.60 (s, 1 H), 7.09-7.23 (m, 3 H), 7.36 (d, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 2 H), 8.15 – 8.32 (m, 3 H), 11.75 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ 13.88 (CH₃), 22.76 (CH₂), 26.35 (CH₂), 30.19 (CH₂), 32.41 (CH₂), 43.89 (CH₂), 91.72 (CH), 111.56 (CH), 112.03 (C_{quart.}), 118.43 (CH), 119.67 (CH), 122.35 (CH), 122.90 (CH), 123.58 (2 CH), 127.10 (C_{quart.}), 127.87 (2 CH), 136.53 (C_{quart.}), 146.52 (C_{quart.}), 148.83 (C_{quart.}), 170.63 (C_{quart.}), 184.69 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3252 (w), 3194 (w), 2963 (w), 2930 (w), 2864 (w), 1585 (m), 1549 (s), 1526 (s), 1485 (w), 1456 (m), 1439 (w), 1406 (w), 1339 (s), 1317 (m), 1290 (m), 1242 (m), 1217 (m), 1200 (w), 1099 (m), 1076 (w), 1011 (m), 870 (w), 841 (m), 827 (w), 804 (m), 783 (w), 735 (s), 710 (m), 692 (m), 619 (w). **ESI MS** *m/z*: 392 ([M-H]⁺).

5.2.2 Synthesen der THBC 6

5.2.2.1 Einzelschrittreaktionen

5.2.2.1.1 *rac*-1-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido-[3,4-*b*]indol-2-ium-trifluormethansulfonat (**6c**-HOTf)



6c-HOTf
 $C_{20}H_{18}F_3N_3O_6S$
 [485.43]

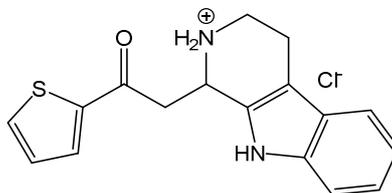
Enaminon **5c** (101 mg, 0.30 mmol) wurde in Dichlormethan (4 mL) unter Sauerstoffatmosphäre gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Nach der tropfenweisen Zugabe einer Lösung von Trimethylsilyltriflat (67 mg, 0.30 mmol) in Dichlormethan (1 mL), wurde das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung weitere 1.5 h lang gerührt. Der dabei anfallende farblose Niederschlag wurde abzentrifugiert, wiederholt in Dichlormethan suspendiert und schließlich unter vermindertem Druck getrocknet.

Ansatzbezeichnung: KR_A_103

Ausbeute: 90 mg (0.19 mmol, 62 %) farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 3.10-3.19 (m, 2 H), 3.61 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 12.7\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.0\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.7\text{ Hz}$, 1 H), 3.76 (dt, $^2J_{\text{HH}} = 12.0\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.8\text{ Hz}$, 1 H), 3.90 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 19.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 9.3\text{ Hz}$, 1 H), 4.16 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 19.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 3.3\text{ Hz}$, 1 H), 5.35-5.42 (m, 1 H), 7.10 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.0\text{ Hz}$, 1 H), 7.20 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2\text{ Hz}$, 1 H), 7.39 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 0.9\text{ Hz}$, 1 H), 7.53 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.0\text{ Hz}$, 1 H), 8.31-8.38 (m, 2 H), 8.39-8.47 (m, 2 H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, $\text{MeOH-}d_4$) δ 19.51 (CH_2), 41.85 (CH_2), 42.34 (CH_2), 50.32 (CH), 108.04 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 112.42 (CH), 119.18 (CH), 120.81 (CH), 123.85 (CH), 125.04 (2 CH), 127.35 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 128.73 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 130.74 (2 CH), 138.34 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 141.34 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 152.41 ($\text{C}_{\text{quart.}}$), 197.08 ($\text{C}_{\text{quart.}}$). **ESI MS** m/z : 336 ($[\text{M-OTf}]^+$). **EA** ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ (485.43): C 49.49, H 3.74, N 8.66, S 6.60. Gef.: C 49.24, H 3.77, N 8.37, S 6.78.

5.2.2.1.2 1-(2-Oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido-[3,4-b]-indol-2-iumchlorid (6a·HCl)



6a·HCl
 $C_{17}H_{17}ClN_2OS$
 [332.85]

Nach dem Lösen des Enaminons **5a** (89 mg, 0.30 mmol) in Dichlormethan (2 mL) unter Sauerstoffatmosphäre wurde Phosphoroxchlorid (46 mg, 0.30 mmol), gelöst in Dichlormethan (1 mL), hinzugegeben und es wurde bei RT 2 h lang gerührt. Der dabei anfallende gelbe Niederschlag wurde abzentrifugiert, wiederholt in Dichlormethan suspendiert und schließlich unter vermindertem Druck getrocknet.

Ansatzbezeichnung: KR_A_057

Ausbeute: 70 mg (0.21 mmol, 70 %) gelber Feststoff

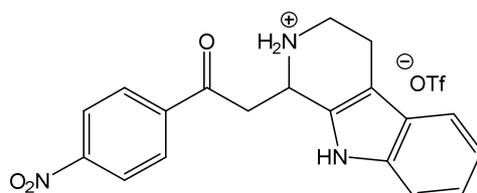
Schmelzpunkt: 218-220 °C

¹H-NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 3.02-3.23 (m, 2 H), 3.56 (dt, $^2J_{HH} = 12.8$ Hz, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 1 H), 3.67-3.90 (m, 2 H), 4.09 (dd, $^2J_{HH} = 18.7$ Hz, $^3J_{HH} = 3.2$ Hz, 1 H), 5.26-5.37 (d, $^3J_{HH} = 9.3$ Hz, 1 H), 7.09 (ddd, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz, 1 H), 7.19 (ddd, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, $^4J_{HH} = 1.3$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $^3J_{HH} = 5.0$ Hz, $^3J_{HH} = 3.8$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, $^4J_{HH} = 1.0$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz, 1 H), 7.98 (dd, $^3J_{HH} = 5.0$ Hz, $^4J_{HH} = 1.0$ Hz, 1 H), 8.06 (dd, $^3J_{HH} = 3.9$ Hz, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (75 MHz, MeOH-*d*₄) δ 19.50 (CH₂), 41.39 (CH₂), 42.53 (CH₂), 50.66 (CH), 107.99 (C_{quart.}), 112.41 (CH), 119.15 (CH), 120.75 (CH), 123.77 (CH), 127.37 (C_{quart.}), 128.82 (C_{quart.}), 129.82 (CH), 135.32 (CH), 136.86 (CH), 138.33 (C_{quart.}), 143.73 (C_{quart.}), 190.93 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3231 (w), 3206 (w), 3063 (w), 2978 (w), 2963 (w), 2925 (w), 2895 (w), 2843 (w), 2735 (w), 2710 (w), 2671 (w), 2648 (w), 2600 (w), 2579 (w), 2500 (w), 2477 (w), 1651 (s), 1607 (w), 1520 (w), 1452 (w), 1418 (m), 1396 (m), 1383 (w), 1366 (w), 1337 (w), 1300 (w), 1273 (w), 1261 (w), 1246 (m), 1223 (m), 1200 (m), 1177 (w), 1155 (w), 1076 (w), 1063 (w), 1049 (w), 1007 (w),

953 (w), 856 (w), 793 (m), 756 (w), 727 (s), 665 (w), 656 ((w), 615 (w). **ESI MS** m/z : 297 ([M-Cl]⁺).

5.2.2.2 Multikomponentenreaktion

5.2.2.2.1 *rac*-1-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2-ium-trifluormethansulfonat (**6c**·HOTf)



6c·HOTf
C₂₀H₁₈F₃N₃O₆S
[485.43]

Alkinon **3c** (74 mg, 0.30 mmol) wurde in Dichlormethan (2 mL) gelöst und mit Tryptamin (**4a**) (58 mg, 0.36 mmol), gelöst in einer Mischung aus Methanol und Dichlormethan (1 mL) im Verhältnis 1:1, versetzt. Nach dem Rühren bei einer Temperatur von 50 °C über 1.5 h hinweg, wurde eine Lösung von Trimethylsilyltriflat (133 mg, 0.60 mmol) in Dichlormethan (1 mL) bei RT zur Reaktionsmischung zugetropft und es wurde weitere 2 h lang gerührt. Nach dem Evaporieren des Lösemittels wurde der Rückstand in Dichlormethan suspendiert und anschließend zentrifugiert. Das Zentrifugat wurde verworfen und der Rückstand erneut in Dichlormethan suspendiert und zentrifugiert. Der verbleibende Feststoff wurde schließlich unter vermindertem Druck getrocknet.

Ansatzbezeichnung: KR_A_095

Ausbeute: 114 mg (0.23 mmol, 78 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 250 °C

¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 3.15 (ddd, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ³J_{HH} = 1.7 Hz, 2 H), 3.61 (dt, ²J_{HH} = 12.7 Hz, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 1 H), 3.76 (dt, ²J_{HH} = 12.7 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1 H), 3.89 (dd, ²J_{HH} = 19.3 Hz, ³J_{HH} = 9.2 Hz, 1 H), 4.16 (dd, ³J_{HH} = 19.3 Hz, ³J_{HH} = 3.3 Hz, 1 H), 5.38 (ddt, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 3.2 Hz, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H), 7.10 (ddd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1 H), 7.20 (ddd, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (dt, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1 H), 7.53 (dt, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1 H), 8.31-8.38 (m, 2 H), 8.40-

8.46 (m, 2 H). **ESI MS** m/z : 336 ($[M-OTf]^+$). **EA** ber. für $C_{20}H_{18}F_3N_3O_6S$ (485.43): C 49.49, H 3.74, N 8.66, S 6.60. Gef.: C 49.24, H 3.77, N 8.37, S 6.78.

5.2.2.2 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der THBC 6·HCl (AV IV)

Nach dem Sekurieren von Palladium(II)acetat (5 mg, 0.02 mmol), Triphenylphosphan (11 mg, 0.04 mmol) Kupfer(I)iodid (8 mg, 0.04 mmol) und Säurechlorid **1** (falls fest) wurde entgastes Dichlormethan (5 mL) hinzugefügt und 5 min lang intensiv gerührt. Im Anschluss wurden nacheinander Säurechlorid **1** (falls flüssig), Trimethylsilylacetylen (**2a**), und Triethylamin im Stickstoffgegenstrom hinzugefügt und es wurde bei RT 1.5 h lang gerührt. Nach vollendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde Tryptamin (**4a**), gelöst in Methanol (5 mL), hinzugefügt und es wurde 3 h lang zum Rückfluss (50 °C Ölbad) erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) zunächst auf RT, anschließend auf -78 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung von Phosphoroxychlorid in Dichlormethan (2 mL) tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 1.5 h wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck evaporiert und das Reaktionsgemisch in Dichlormethan suspendiert. Nach dem Zentrifugieren wurde der Rückstand wiederholt in Dichlormethan suspendiert und erneut zentrifugiert, bis das Zentrifugat keine Färbung mehr aufwies. In Tab. 7 sind die Mengenangaben der Säurechloride **1**, des Alkins **2a**, des Triethylamins, des Tryptamins (**4a**) sowie des Phosphoroxychlorids wiedergegeben.

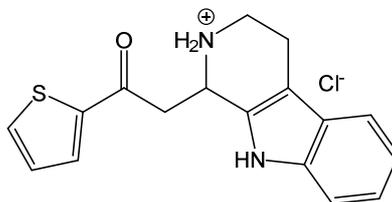
Tab. 7: Experimentelle Daten zur Synthese der THBC 6·HCl.

Eintrag	Säurechlorid 1 [mg] (mmol)	TMSA (2a) [mg] (mmol)	NEt ₃ [mg] (mmol)	Tryptamin (4a) [mg] (mmol)	POCl ₃ [mg] (mmol)	THBC 6·HCl [mg] (mmol) Ausbeute
1^a	1a 733 (5.00)	491 (5.00)	506 (5.00)	801 (5.00) ^d	767 (5.00) ^e	6a·HCl 327 (0.98) 20 %
2	1b 141 (1.00)	122 (1.24)	101 (1.00)	160 (1.00)	153 (1.00)	6b·HCl 90 (0.27) 27 %
3	1c 186 (1.00)	118 (1.20)	101 (1.00)	160 (1.00)	153 (1.00)	6c·HCl 190 (0.51) 51 %
4^b	1d 853 (5.00)	589 (6.00)	506 (5.00)	801 (5.00) ^d	748 (4.88) ^e	6d·HCl 560 (1.56) 31 %
5^c	1e 176 (1.00)	118 (1.20)	101 (1.00)	160 (1.00)	153 (1.00)	6e·HCl 148 (0.41) 41 %

Fortgesetzte Tab. 7: Experimentelle Daten zur Synthese der THBC 6·HCl.

Eintrag	Säurechlorid 1 [mg] (mmol)	TMSA (2c) [mg] (mmol)	NEt ₃ [mg] (mmol)	Tryptamin (4a) [mg] (mmol)	POCl ₃ [mg] (mmol)	THBC 6·HCl [mg] (mmol) Ausbeute
6^c	1f 219 (1.00)	118 (1.20)	101 (1.00)	160 (1.00)	153 (1.00)	6f·HCl 153 (0.38) 38 %
7^c	1h 155 (1.00)	118 (1.20)	101 (1.00)	160 (1.00)	153 (1.00)	6g·HCl 148 (0.43) 43 %
8^c	1i 155 (1.00)	118 (1.20)	101 (1.00)	192 (1.20)	153 (1.00)	6h·HCl 120 (0.35) 35 %

^a Zur Synthese wurden 0.10 mmol Pd(OAc)₂, 0.20 mmol PPh₃, 0.20 mmol CuI sowie 25.00 mL THF eingesetzt. ^b Zur Synthese wurden 0.15 mmol PdCl₂(PPh₃)₂, 0.30 mmol CuI sowie 25.00 mL DCM eingesetzt. ^c Anstelle von Pd(OAc)₂ und PPh₃ wurden 0.02 mmol PdCl₂(PPh₃)₂ verwendet. ^d in 25.00 mL MeOH. ^e in 4.00 mL DCM.

5.2.2.2.3 *rac*-1-(2-Oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido-[3,4-*b*]indol-2-iumchlorid (6a-HCl)

6a-HCl
C₁₇H₁₇ClN₂OS
[332.85]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AV IV**.

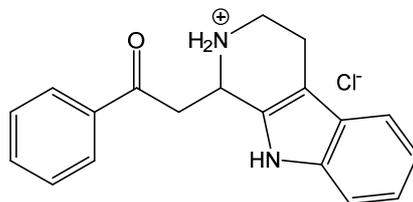
Ansatzbezeichnung: KR_A_066

Ausbeute: 327 mg (0.98 mmol, 20 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 220-222 °C

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-*d*₄): δ 3.02-3.23 (m, 2 H), 3.57 (ddd, ²*J*_{HH} = 12.9 Hz, ³*J*_{HH} = 7.7 Hz, ³*J*_{HH} = 5.6 Hz, 1 H), 3.71-3.85 (m, 2 H), 4.09 (dd, ²*J*_{HH} = 18.6 Hz, ³*J*_{HH} = 3.3 Hz, 1 H), 5.26-5.41 (m, 1 H), 7.09 (td, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.0 Hz, 1 H), 7.19 (ddd, ³*J*_{HH} = 8.1 Hz, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.2 Hz, 1 H), 7.29 (dd, ³*J*_{HH} = 4.9 Hz, ³*J*_{HH} = 3.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, ³*J*_{HH} = 8.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, ³*J*_{HH} = 7.9 Hz, 1 H), 7.99 (dd, ³*J*_{HH} = 4.9 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.1 Hz, 1 H), 8.06 (dd, ³*J*_{HH} = 3.8 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.1 Hz, 1 H). **¹³C NMR** (151 MHz, MeOH-*d*₄) δ 19.51 (CH₂), 41.39 (CH₂), 42.52 (CH₂), 50.66 (CH), 107.99 (C_{quart.}), 112.41 (CH), 119.15 (CH), 120.76 (CH), 123.78 (CH), 127.38 (C_{quart.}), 128.82 (C_{quart.}), 129.82 (CH), 135.31 (CH), 136.87 (CH), 138.34 (C_{quart.}), 143.73 (C_{quart.}), 190.92 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3256 (w), 3204 (w), 3075 (w), 3063 (w), 2986 (w), 2913 (w), 2893 (w), 2843 (w), 2733 (w), 2712 (w), 2673 (w), 2650 (w), 2600 (w), 2579 (w), 2500 (w), 2477 (w), 2419 (w), 1651 (s), 1605 (w), 1518 (w), 1472 (w), 1452 (w), 1435 (w), 1416 (m), 1396 (m), 1383 (w), 1366 (w), 1335 (w), 1300 (w), 1261 (w), 1246 (m), 1223 (m), 1200 (m), 1175 (w), 1155 (w), 1113 (w), 1076 (w), 1063 (w), 1043 (w), 1007 (w), 951 (w), 905 (w), 874 (w), 856 (w), 793 (m), 729 (s), 656 (w), 613 (w). **ESI MS** *m/z*: 297 ([M-Cl]⁺), 171 ([M-C₆H₆OS]⁺). **EA** ber. für C₁₇H₁₇ClN₂OS (332.85): C 61.35, H 5.15, N 8.42, S 9.63. Gef.: C 61.16, H 5.36, N 8.68, S 9.35.

5.2.2.2.4 *rac*-1-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2-iumchlorid (6b·HCl)



6b·HCl
 $C_{19}H_{19}ClN_2O$
 [326.82]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AV IV**.

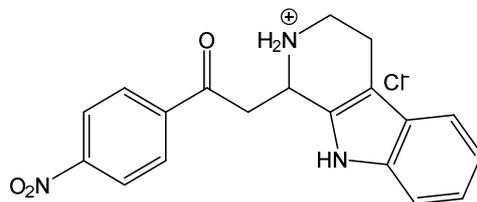
Ansatzbezeichnung: KR_A_069

Ausbeute: 90 mg (0.28 mmol, 28 %) grauer Feststoff

Schmelzpunkt: 230-233 °C

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-*d*₄): δ 3.08-3.21 (m, 2 H), 3.58 (ddd, $^2J_{HH} = 12.9$ Hz, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, $^3J_{HH} = 5.7$ Hz, 1 H), 3.75 (dt, $^2J_{HH} = 11.7$ Hz, $^3J_{HH} = 5.5$ Hz, 1 H), 3.81 (dd, $^2J_{HH} = 19.0$ Hz, $^3J_{HH} = 9.6$ Hz, 1 H), 4.13 (dd, $^2J_{HH} = 19.0$ Hz, $^3J_{HH} = 3.3$ Hz, 1 H), 5.35 (dd, $^3J_{HH} = 9.8$ Hz, $^3J_{HH} = 3.1$ Hz, 1 H), 7.09 (t, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, 1 H), 7.16-7.22 (m, 1 H), 7.39 (d, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1 H), 7.59 (t, $^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 2 H), 7.71 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 1 H), 8.09-8.20 (m, 2 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 18.08 (CH₂), 40.06(2 CH₂), 47.80 (CH), 106.36 (C_{quart.}), 111.45 (CH), 118.01 (CH), 119.05 (CH), 121.85 (CH), 125.78 (C_{quart.}), 128.21 (2 CH), 128.92 (2 CH), 129.31 (C_{quart.}), 134.02 (CH), 135.66 (C_{quart.}), 136.13 (C_{quart.}), 196.57 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3260 (w), 3204 (w), 3061 (w), 3038 (w), 2986 (w), 2920 (w), 2889 (w), 2841 (w), 2733 (w), 2712 (w), 2677 (w), 2650 (w), 2612 (w), 2598 (w), 2581 (w), 2519 (w), 2502 (w), 2475 (w), 2423 (w), 1674 (m), 1599 (w), 1584 (w), 1449 (w), 1435 (w), 1400 (w), 1379 (w), 1364 (w), 1337 (w), 1300 (w), 1261 (m), 1221 (m), 1200 (m), 1175 (w), 1153 (w), 1144 (w), 1115 (w), 1078 (w), 1051 (w), 993 (w), 941 (w), 905 (w), 816 (w), 754 (m), 739 (s), 708 (w), 692 (s), 673 (w), 652 (m). **ESI MS** *m/z*: 291 ([M-Cl]⁺). **EA** ber. für C₁₉H₁₉ClN₂O (326.82): C 69.83, H 5.86, N 8.57. Gef.: C 69.61, H 5.89, N 8.42.

5.2.2.2.5 *rac*-1-(2-(4-nitrophenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido-[3,4-*b*]indol-2-iumchlorid (6c-HCl)



6c-HCl
 $C_{19}H_{18}ClN_3O_3$
 [371.82]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AV IV**.

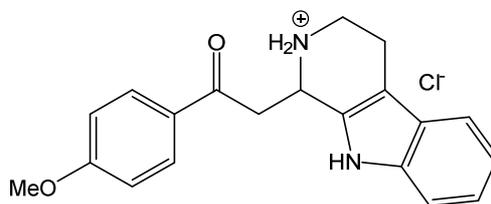
Ansatzbezeichnung: KR_A_070

Ausbeute: 190 mg (0.51 mmol, 51 %) brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 239 °C (Zersetzung)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, MeOH- d_4) δ 3.11-3.19 (m, 2 H), 3.60 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 1 H), 3.74 (dt, $^2J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, 1 H), 3.89 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 19.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, 1 H), 4.15 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 19.2$ Hz, 3.3 Hz, 1 H), 5.37 (ddt, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, 1 H), 7.09 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, 1 H), 7.18 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 1 H), 8.31-8.38 (m, 2 H), 8.40-8.45 (m, 2 H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, MeOH- d_4) δ 10.04 (CH₂), 32.40 (CH₂), 32.86 (CH₂), 40.84 (CH), 98.56 (C_{quart.}), 102.93 (CH), 109.70 (CH), 111.33 (CH), 114.38 (CH), 115.58 (2 CH), 117.88 (C_{quart.}), 119.27 (C_{quart.}), 121.26 (2 CH), 128.87 (C_{quart.}), 131.86 (C_{quart.}), 142.94 (C_{quart.}), 187.59 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3248 (w), 3210 (w), 3086 (w), 3065 (w), 3044 (w), 2982 (w), 2916 (w), 2876 (w), 2766 (w), 2745 (w), 2712 (w), 2673 (w), 2648 (w), 2600 (w), 2569 (w), 1680 (m), 1605 (w), 1518 (s), 1472 (w), 1452 (w), 1435 (w), 1398 (w), 1377 (w), 1352 (m), 1339 (m), 1321 (m), 1300 (w), 1265 (m), 1217 (m), 1200 (m), 1179 (w), 1159 (w), 1150 (w), 1107 (w), 999 (w), 853 (m), 812 (w), 741 (s), 691 (m), 664 (w). **HR-ESI MS:** Ber. für C₁₉H₁₈N₃O₃: 336.1343. Gef.: 336.1347. **HPLC** (254 nm): $t_{\text{R}} = 2.6$ min, 98 %.

5.2.2.2.6 *rac*-1-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido-[3,4-*b*]indol-2-iumchlorid (6d·HCl)



6d·HCl
 $C_{20}H_{21}ClN_2O_2$
 [356.85]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AV IV**.

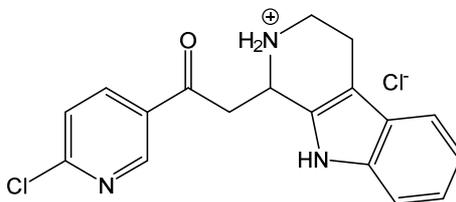
Ansatzbezeichnung: KR_A_317

Ausbeute: 556 mg (1.56 mmol, 31 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 215-216 °C (Zersetzung)

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.89-3.06 (m, 2 H), 3.38-3.49 (m, 1 H), 3.51-3.62 (m, 1 H), 3.89-3.94 (m, 1 H), 4.00 (dd, ²*J*_{HH} = 18.8 Hz, ³*J*_{HH} = 3.4 Hz, 1 H), 5.21 (d, ³*J*_{HH} = 8.4 Hz, 1 H), 7.03 (ddd, ³*J*_{HH} = 8.0 Hz, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.0 Hz, 1 H), 7.08-7.16 (m, 3 H), 7.38 (d, ³*J*_{HH} = 8.1 Hz, 1 H), 7.46-7.51 (m, 1 H), 8.02-8.12 (m, 2 H), 9.44 (s, 1 H), 9.67 (s, 1 H), 11.13 (s, 1 H).
¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 18.10 (CH₂), 40.06 (CH₂), 40.41 (CH₂), 48.00 (CH), 55.69 (CH₃), 106.31 (C_{quart.}), 111.45 (CH), 114.13 (2 CH), 118.00 (CH), 119.05 (CH), 121.85 (CH), 125.78 (C_{quart.}), 128.59 (C_{quart.}), 129.38 (C_{quart.}), 130.63 (2 CH), 136.12 (C_{quart.}), 163.77 (C_{quart.}), 194.93 (C_{quart.}).
IR: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3275 (w), 3237 (w), 3204 (w), 3057 (w), 3028 (w), 3013 (w), 2959 (w), 2928 (w), 2916 (w), 2835 (w), 2772 (w), 2727 (w), 2708 (w), 2673 (w), 2654 (w), 2598 (w), 2588 (w), 2561 (w), 2523 (w), 2500 (w), 2477 (w), 2432 (w), 2417 (w), 2293 (w), 1665 (m), 1605 (m), 1578 (m), 1516 (w), 1464 (w), 1450 (w), 1422 (w), 1400 (m), 1375 (w), 1364 (w), 1335 (w), 1321 (w), 1298 (w), 1260 (m), 1240 (w), 1221 (s), 1202 (m), 1184 (m), 1173 (m), 1153 (w), 1113 (w), 1030 (w), 993 (m), 982 (w), 959 (w), 905 (w), 874 (w), 845 (m), 812 (m), 731 (m), 669 (w), 613 (m).
ESI MS *m/z*: 321 ([M-Cl]⁺), 171 ([M-C₉H₁₀O₂]⁺).
EA ber. für C₂₀H₂₁ClN₂O₂ (356.85): C 67.32, H 5.93, N 7.85. Gef.: C 67.15, H 6.01, N 7.82.

5.2.2.2.7 *rac*-1-(2-(6-Chlorpyridin-3-yl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido-[3,4-*b*]indol-2-iumchlorid (6e·HCl)



6e·HCl
 $C_{18}H_{17}Cl_2N_3O$
 [362.25]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AV IV**.

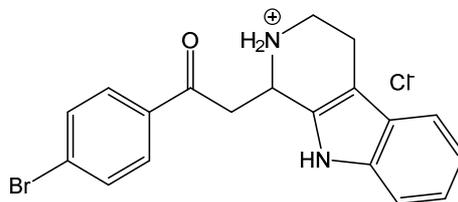
Ansatzbezeichnung: KR_A_121

Ausbeute: 148 mg (0.41 mmol, 41 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 219-220 °C (Zersetzung)

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-*d*₄) δ 3.08-3.21 (m, 2 H), 3.60 (ddd, ²*J*_{HH} = 12.7 Hz, ³*J*_{HH} = 7.2 Hz, ³*J*_{HH} = 5.6 Hz, 1 H), 3.75 (dt, ²*J*_{HH} = 12.7 Hz, ³*J*_{HH} = 5.7 Hz, 1 H), 3.86 (dd, ²*J*_{HH} = 19.1 Hz, ³*J*_{HH} = 9.2 Hz, 1 H), 4.12 (dd, ²*J*_{HH} = 19.1 Hz, ³*J*_{HH} = 3.4 Hz, 1 H), 5.37 (ddt, ³*J*_{HH} = 9.3 Hz, ³*J*_{HH} = 3.3 Hz, ³*J*_{HH} = 1.5 Hz, 1 H), 7.09 (ddd, ³*J*_{HH} = 8.0 Hz, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.0 Hz, 1 H), 7.19 (ddd, ³*J*_{HH} = 8.2 Hz, ³*J*_{HH} = 7.1 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.2 Hz, 1 H), 7.38 (dd, ³*J*_{HH} = 8.2 Hz, ⁴*J*_{HH} = 0.9 Hz, 1 H), 7.52 (dd, ³*J*_{HH} = 7.9 Hz, ⁴*J*_{HH} = 1.0 Hz, 1 H), 7.68 (d, ³*J*_{HH} = 8.4 Hz, 1 H), 8.46 (dd, ³*J*_{HH} = 8.4 Hz, ⁴*J*_{HH} = 2.5 Hz, 1 H), 9.08 (d, ⁴*J*_{HH} = 2.5 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 18.04 (CH₂), 40.14 (CH₂), 40.87 (CH₂), 47.36 (CH), 106.44 (C_{quart.}), 111.45 (CH), 118.04 (CH), 119.08 (CH), 121.93 (CH), 124.78 (CH), 125.73 (C_{quart.}), 129.05 (C_{quart.}), 130.56 (C_{quart.}), 136.13 (C_{quart.}), 139.18 (CH), 150.25 (CH), 154.71 (C_{quart.}), 195.03 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3254 (w), 3057 (w), 2978 (w), 2920 (w), 2905 (w), 2766 (w), 2739 (w), 2716 (w), 2671 (w), 2600 (w), 2577 (w), 2496 (w), 2475 (w), 2041 (w), 1678 (m), 1609 (m), 1582 (m), 1558 (m), 1456 (m), 1439 (m), 1398 (m), 1375 (m), 1362 (m), 1337 (m), 1308 (m), 1300 (m), 1263 (m), 1252 (w), 1223 (m), 1202 (m), 1180 (m), 1157 (w), 1132 (m), 1105 (s), 1080 (m), 1043 (w), 1030 (m), 997 (m), 974 (w), 953 (w), 903 (m), 868 (w), 827 (m), 810 (m), 795 (w), 756 (m), 737 (s), 727 (m), 708 (w), 683 (w), 667 (m), 621 (m). **HR-ESI MS:** Ber. für C₁₈H₁₇ClN₃O: 326.1055. Gef.: 326.1055. **HPLC** (254 nm): *t*_R = 2.3 min, 99 %.

5.2.2.2.8 *rac*-1-(2-(4-Bromphenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido-[3,4-*b*]indol-2-iumchlorid (6f·HCl)



6f·HCl
 $C_{19}H_{19}BrClN_2O$
 [405.72]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AV IV**.

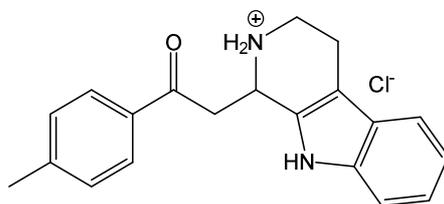
Ansatzbezeichnung: KR_A_119

Ausbeute: 153 mg (0.38 mmol, 38 %) grauer Feststoff

Schmelzpunkt: 217 °C (Zersetzung)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOH- d_4) δ 3.08-3.19 (m, 2 H), 3.58 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, 1 H), 3.70-3.86 (m, 2 H), 4.09 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 19.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, 1 H), 5.34 (ddt, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, 1 H), 7.09 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1 H), 7.19 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, 1 H), 7.73-7.82 (m, 2 H), 8.00-8.09 (m, 2 H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, DMSO- d_6) δ 18.06 (CH₂), 40.30 (CH₂), 40.43 (CH₂), 47.66 (CH), 106.38 (C_{quart.}), 111.44 (CH), 118.01 (CH), 119.05 (CH), 121.87 (CH), 125.76 (C_{quart.}), 128.16 (C_{quart.}), 129.21 (C_{quart.}), 130.20 (2 CH), 132.01 (2 CH), 134.70 (C_{quart.}), 136.12 (C_{quart.}), 195.81 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3904 (w), 3854 (w), 3838 (w), 3726 (w), 3711 (w), 3613 (w), 3426 (w), 3387 (w), 3231 (w), 3208 (w), 3057 (w), 3036 (w), 2994 (w), 2926 (w), 2843 (w), 2735 (w), 2716 (w), 2675 (w), 2650 (w), 2596 (w), 2579 (w), 2500 (w), 2475 (w), 2415 (w), 2357 (w), 2345 (w), 2320 (w), 2266 (w), 1802 (w), 1719 (w), 1674 (s), 1607 (w), 1585 (m), 1558 (w), 1472 (w), 1456 (w), 1437 (w), 1395 (w), 1366 (w), 1337 (w), 1317 (w), 1298 (w), 1261 (w), 1246 (w), 1217 (m), 1200 (m), 1177 (w), 1157 (w), 1152 (w), 993 (w), 905 (w), 870 (w), 829 (w), 808 (m), 756 (w), 735 (m), 719 (w), 675 (w), 664 (w). **HR-ESI MS:** Ber. für C₁₉H₁₉BrN₂O: 369.0597. Gef.: 369.0596. **HPLC** (254 nm): t_R = 3.0 min, 98 %.

5.2.2.2.9 *rac*-1-(2-Oxo-2-(*p*-tolyl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2-iumchlorid (6g·HCl)



6g·HCl
 $C_{20}H_{21}ClN_2O$
 [340.85]

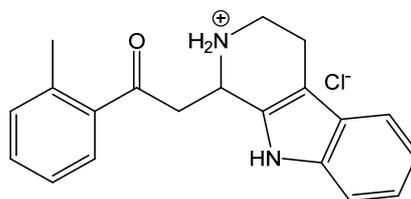
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AV IV**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_117

Ausbeute: 148 mg (0.43 mmol, 43 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 207-210 (Zersetzung)

1H -NMR (600 MHz, MeOH- d_4): δ 2.45 (s, 3 H), 3.08-3.19 (m, 2 H), 3.57 (ddd, $^2J_{HH} = 12.9$ Hz, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, $^3J_{HH} = 5.7$ Hz, 1 H), 3.71-3.81 (m, 2 H), 4.10 (dd, $^2J_{HH} = 18.9$ Hz, $^3J_{HH} = 3.3$ Hz, 1 H), 5.32 (dd, $^3J_{HH} = 9.7$ Hz, $^3J_{HH} = 3.2$ Hz, 1 H), 7.09 (ddd, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, $^4J_{HH} = 1.0$ Hz, 1 H), 7.18 (ddd, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, $^4J_{HH} = 1.2$ Hz, 1 H), 7.35-7.45 (m, 3 H), 7.52 (dd, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, $^4J_{HH} = 1.0$ Hz, 1 H), 7.97-8.08 (m, 2 H). **^{13}C NMR** (126 MHz, DMSO- d_6) δ 17.98 (CH₂), 21.10 (CH₃), 40.11 (CH₂), 40.35 (CH₂), 47.86 (CH), 106.24 (C_{quart.}), 111.32 (CH), 117.85 (CH), 118.93 (CH), 121.72 (CH), 125.70 (C_{quart.}), 128.19 (2 CH), 129.20 (2 CH), 129.30 (C_{quart.}), 133.19 (C_{quart.}), 136.08 (C_{quart.}), 144.40 (C_{quart.}), 196.00 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3954 (w), 3235 (w), 3206 (w), 3171 (w), 3078 (w), 3042 (w), 3015 (w), 2978 (w), 2957 (w), 2918 (w), 2893 (w), 2843 (w), 2735 (m), 2714 (w), 2675 (w), 2652 (w), 2598 (w), 2583 (w), 2504 (w), 2475 (w), 2425 (w), 2413 (w), 1670 (s), 1607 (m), 1591 (w), 1574 (w), 1437 (m), 1398 (m), 1377 (m), 1366 (m), 1339 (m), 1321 (w), 1298 (w), 1261 (m), 1225 (s), 1200 (s), 1177 (m), 1155 (w), 1001 (w), 922 (w), 907 (w), 870 (w), 826 (m), 804 (s), 785 (w), 731 (m). **ESI MS** *m/z*: 305 ([M-Cl]⁺), 171 ([M-C₉H₁₀O]⁺). **HR-ESI MS:** Ber. für C₂₀H₂₁N₂O: 305.1648. Gef.: 305.1653. **HPLC** (254 nm): *t_R* = 2.8 min, 99%. **EA** ber. für C₂₀H₂₁ClN₂O (340.85): C 70.48, H 6.21, N 8.22. Gef.: C 72.27, H 6.49, N 8.59.

5.2.2.2.10 rac-1-(2-oxo-2-(o-tolyl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-2-iumchlorid (6h·HCl)

6h·HCl
C₂₀H₂₁ClN₂O
[340.85]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AV IV**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_115

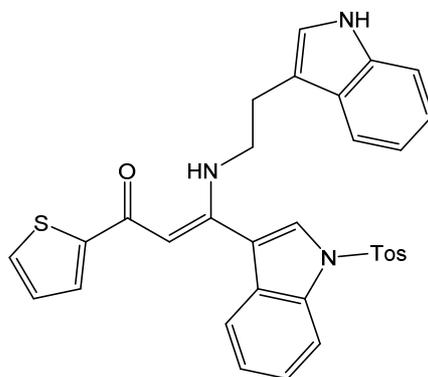
Ausbeute: 120 mg (0.35 mmol, 35 %), blass-grüner Feststoff

Schmelzpunkt: 220 °C (Zersetzung)

¹H-NMR (600 MHz, MeOH-*d*₄) δ 2.61 (s, 3 H), 3.10-3.18 (m, 2 H), 3.55-3.62 (m, 1 H), 3.72-3.81 (m, 2 H), 4.08 (dd, ²J_{HH} = 19.0 Hz, ³J_{HH} = 3.2 Hz, 1 H), 5.32 (ddt, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 3.2 Hz, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H), 7.09 (ddd, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1 H), 7.16-7.21 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 3 H), 7.49-7.54 (m, 2 H), 7.97 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, MeOH-*d*₄) δ 19.54 (CH₂), 21.98 (CH₃), 42.65 (CH₂), 43.29 (CH₂), 50.94 (CH), 107.96 (C_{quart.}), 112.40 (CH), 119.12 (CH), 120.73 (CH), 123.72 (CH), 127.27 (CH), 127.41 (C_{quart.}), 129.04 (C_{quart.}), 130.82 (CH), 133.45 (CH), 133.90 (CH), 136.78 (C_{quart.}), 138.33 (C_{quart.}), 140.64 (C_{quart.}), 201.33 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3200 (w), 3140 (w), 3084 (w), 3065 (w), 3057 (w), 3034 (w), 2980 (w), 2922 (w), 2889 (w), 2868 (w), 2841 (w), 2731 (w), 2710 (w), 2675 (w), 2648 (w), 2598 (w), 2577 (w), 2560 (w), 2498 (w), 2469 (w), 2411 (w), 2359 (w), 2291 (w), 2181 (w), 2158 (w), 2070 (w), 1967 (w), 1937 (w), 1896 (w), 1670 (s), 1605 (w), 1570 (w), 1491 (w), 1456 (m), 1435 (w), 1400 (m), 1375 (m), 1364 (w), 1339 (m), 1315 (w), 1289 (w), 1261 (m), 1234 (w), 1217 (m), 1200 (m), 1167 (w), 1153 (w), 1136 (w), 1103 (w), 1078 (w), 1036 (w), 986 (w), 957 (w), 907 (w), 781 (w), 754 (s), 718 (m), 694 (w), 675 (m), 654 (m), 633 (m). **HR-ESI MS:** Ber. für C₂₀H₂₁N₂O: 305.1648. Gef.: 305.1655. **HPLC** (254 nm): t_R = 2.8 min, 98 %.

5.2.3 Ytterbium(III)triflat-katalysierte Aza-Michael-Addition

5.2.3.1 (Z)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(thiophen-2-yl)-3-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)prop-2-en-1-on (5h)

**5h**

C₃₂H₂₇N₃O₃S₂
[565.71]

Alkinon **3f** (406 mg, 1.00 mmol) und Ytterbium(III)triflat (7 mg, 0.01 mmol) wurden in Acetonitril (5 mL) gelöst und anschließend mit einer Lösung von Tryptamin (**4a**) (163 mg, 1.02 mmol) in Acetonitril (5 mL) tropfenweise versetzt. Die resultierende Lösung wurde bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C 4 h lang gerührt und schließlich unter vermindertem Druck an Celite® adsorbiert. Die säulenchromatographische (Kieselgel) Reinigung des Rohproduktes erfolgte mit einem Gemisch aus *n*-Hexan und Ethylacetat im Verhältnis 7:3.

Ansatzbezeichnung: KR_A_249

Ausbeute: 521 mg (0.92 mmol, 92%) gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 121-123 °C

R_f = 0.31 (*n*-Hex/EE 7:3). **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO- *d*₆): δ 2.23 (s, 3 H), 2.86 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2 H), 3.41 (q, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 2 H), 5.85 (s, 1 H), 6.81 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1 H), 7.02 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1 H), 7.07 (d, ³J_{HH} = 2.4 Hz, 1 H), 7.11 (dd, ³J_{HH} = 4.9, 3.7 Hz, 1 H), 7.15 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1 H), 7.26 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2 H), 7.29-7.33 (m, 2 H), 7.41 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1 H), 7.51 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1 H), 7.72 (dd, ³J_{HH} = 3.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 1 H), 7.75 (dd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, 1 H), 7.90 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H), 7.97 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 10.85 (s, 1 H), 11.00 (t, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO- *d*₆): δ 20.97 (CH₃), 26.38 (CH₂), 45.32 (CH₂), 92.90 (CH), 110.63 (C_{quart.}), 111.34 (CH), 113.45 (CH), 116.92

(C_{quart.}), 118.04 (CH), 118.24 (CH), 120.51 (CH), 120.95 (CH), 123.05 (CH), 124.32 (CH), 125.52 (CH), 126.73 (CH), 126.79 (C_{quart.}), 126.94 (2 CH), 128.18 (C_{quart.}), 128.24 (CH), 128.37 (CH), 130.30 (2 CH), 131.19 (CH), 133.69 (C_{quart.}), 133.83 (C_{quart.}), 136.19 (C_{quart.}), 145.83 (C_{quart.}), 147.07 (C_{quart.}), 157.24 (C_{quart.}), 180.44 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3319 (s), 3306 (s), 3294 (s), 3281 (s), 3051 (s), 2920 (s), 1587 (w), 1568 (m), 1547 (m), 1520 (m), 1489 (m), 1445 (m), 1418 (m), 1375 (m), 1360 (m), 1339 (m), 1319 (m), 1306 (m), 1287 (m), 1269 (m), 1231 (m), 1206 (m), 1171 (w), 1134 (m), 1121 (m), 1088 (w), 1063 (m), 1001 (m), 951 (m), 920 (s), 899 (s), 876 (s), 853 (s), 810 (m), 733 (w), 712 (m), 702 (w), 685 (m), 662 (w), 635 (s). **EI MS** (70 eV): *m/z* (%) 565 ([M]⁺, 2), 436 ([C₂₃H₁₉N₂O₃S₂]⁺, 11), 435 ([C₂₃H₁₉N₂O₃S₂]⁺, 40), 425 (13), 424 (26), 423 (100), 410 ([C₂₅H₂₀N₃OS]⁺, 23), 281 (15), 280 (13), 267 (21), 144 ([C₁₀H₁₀N]⁺, 13), 143 ([C₁₀H₁₀N]⁺, 39), 130 ([C₉H₈N]⁺, 42), 111 ([C₅H₃OS]⁺, 79), 97 (55), 91 ([C₇H₇]⁺, 24), 44 (26).

5.2.4 Allgemeine Synthesevorschrift zur Synthese der anellierten THBC 7 (AV V)

Bis(Triphenylphosphan)-palladium(II)chlorid (42 mg, 0.06 mmol), Kupfer(I)iodid (22 mg, 0.12 mmol) und Säurechlorid **1** (falls fest) wurden in entgastem Dichlormethan (10 mL) suspendiert und bei RT 5 min lang gerührt. Anschließend wurden Säurechlorid **1** (falls flüssig), Alkin **2** und Triethylamin (202 mg, 2.00 mmol) nacheinander zugegeben und es wurde bei RT 1.5 h lang weiter gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde Ytterbium(III)triflat (12 mg, 0.02 mmol) zugegeben, gefolgt von Tryptamin (**4a**) (320 mg, 2.00 mmol), gelöst in Acetonitril (10 mL) und es wurde auf 80 °C erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von 16 h wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt und Acryloylchlorid (**9a**) tropfenweise zugegeben. Bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C wurde das Gemisch weitere 2 h lang erwärmt und schließlich mit Methanol (5 mL) verdünnt. Das resultierte Rohprodukt wurde unter vermindertem Druck an Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch (Kieselgel) gereinigt. Tab. 8 zeigt die Mengen an Säurechloriden **1**, Alkinen **2** und Acryloylchlorid (**9a**), die Ausbeuten der jeweiligen Reaktionen und den Eluenten der Säulenchromatographie.

Tab. 8: Reaktionsparameter zur Synthese der anellierten THBC 7.

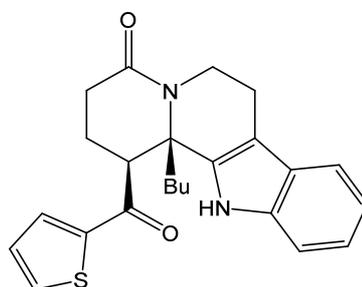
Eintrag	Säurechlorid 1 [mg] ([mmol])	Alkin 2 [mg] ([mmol])	Acryloylchlorid (9a) [mg] ([mmol])	THBC 7 [mg] ([mmol]) Ausbeute	Eluent
1	1a 293 (2.00)	2c 214 (2.60)	905 (10.00)	7a 250 (0.61) 31%	Diethylether
2^a	1b 281 (2.00)	2c 197 (2.40)	905 (10.00)	7b 213 (0.53) 27%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
3	1c 371 (2.00)	2c 197 (2.40)	905 (10.00)	7c 334 (0.75) 37%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
4	1d 341 (2.00)	2c 197 (2.40)	905 (10.00)	7d 163 (0.38) 19%	Diethylether
5^a	1e 352 (2.00)	2c 197 (2.40)	905 (10.00)	7e 260 (0.60) 30%	Diethylether
6^a	1f 439 (2.00)	2c 197 (2.40)	905 (10.00)	7f 385 (0.80) 40%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
7^a	1g 309 (2.00)	2c 197 (2.40)	905 (10.00)	7g 150 (0.36) 18%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
8^a	1i 317 (2.00)	2c 197 (2.40)	905 (10.00)	7h 472 (1.13) 56%	<i>n</i> -Hex/EE 6:4
9^a	1a 293 (2.00)	2b 197 (2.40)	905 (10.00)	7i 210 (0.49) 25%	Diethylether

Fortgesetzte Tab. 8: Reaktionsparameter zur Synthese der anellierten THBC 7.

Eintrag	Säurechlorid 1 [mg] (mmol)	Alkin 2 [mg] (mmol)	Acryloylchlorid (9a) [mg] (mmol)	THBC 7 [mg] (mmol) Ausbeute	Eluent
10	1d 341 (2.00)	2a 236 (2.40)	724 (8.00)	7j 360 (0.96) 48%	<i>n</i> -Hex/EE 1:2
11^a	1e 352 (2.00)	2b 245 (2.40)	905 (10.00)	7k 313 (0.69) 34%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
12	1e 352 (2.00)	2d 159 (2.40)	905 (10.00)	7l 160 (0.38) 19%	<i>n</i> -Hex/EE 1:2
13	1a 293 (2.00)	2f 591 (2.00)	724 (8.00)	7m 390 (0.63) 32%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
14	1e 352 (2.00)	2f 591 (2.00)	724 (8.00)	7n 624 (0.96) 48%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
15	1i 317 (2.00)	2f 591 (2.00)	724 (8.00)	7o 332 (0.53) 26%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
16	1f 440 (2.00)	2f 591 (2.00)	724 (8.00)	7p 687 (0.99) 50%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
17	1b 281 (2.00)	2f 591 (2.00)	724 (8.00)	7q 418 (0.68) 34%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
18	1d 341 (2.00)	2f 591 (2.00)	724 (8.00)	7r 423 (0.66) 33%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
19	1g 309 (2.00)	2f 591 (2.00)	724 (8.00)	7s 458 (0.73) 36%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
20^b	1e 176 (1.00)	2a 99 (1.20)	362 (4.00)	7t 198 (0.40) 40%	<i>n</i> -Hex/EE 1:1
21^c	1f 439 (2.00)	2a 197 (2.40)	724 (8.00)	7u 195 (0.36) 18%	<i>n</i> -Hex/EE 7:3

^a An Stelle von Pd(PPh₃)₂Cl₂ wurden PdCl₂ (11 mg, 0.06 mmol) und PPh₃ (31 mg, 0.12 mmol) verwendet.

^b Zur Reaktion wurden lediglich 0.03 mol PdCl₂(PPh₃)₂, 0.06 mol CuI und 0.01 mmol Yb(OTf)₃ verwendet. Anstelle des Tryptamins (**4a**), wurde eine Mischung aus *S*-Tryptophan-methylester (**4c**) (255 mg, 1.00 mmol) und NEt₃ (101 mg, 1.00 mmol), gelöst in CH₃CN (5 mL) verwendet. ^c Anstelle des Tryptamins (**4a**), wurde eine Mischung aus *S*-Tryptophan-methylester (**4c**) (509 mg, 2.00 mmol) und NEt₃ (202 mg, 2.00 mmol), gelöst in MeCN (10 mL) verwendet.

5.2.4.1 rac-12b-Butyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo-[2,3-a]chinolizin(1H)-4-on (7a)^[1]

7a
 $C_{24}H_{26}N_2O_2S$
[406.54]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

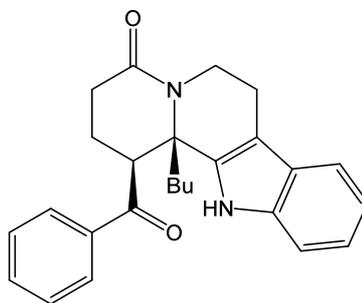
Ansatzbezeichnung: KR_A_201

Ausbeute: 250 mg (0.61 mmol, 31 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 245-248 °C (Lit.: 250-251 °C)^[1b]

R_f = 0.25 (Diethylether). **¹H-NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ 0.84 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3 H), 1.08 (tdd, $^2J_{HH}$ = $^3J_{HH}$ = 12.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.4 Hz, 1 H), 1.25-1.37 (m, 3 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 2.41 (ddt, $^2J_{HH}$ = 17.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 13.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.3 Hz, 1 H), 2.73-2.83 (m, 4 H), 2.88 (ddd, $^2J_{HH}$ = 15.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.8 Hz, $^3J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1 H), 2.98 (dt, $^2J_{HH}$ = 12.4 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.7 Hz, 1 H), 3.74 (dd, $^3J_{HH}$ = 13.6 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.1 Hz, 1 H), 5.23 (ddd, $^2J_{HH}$ = 13.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 1.6 Hz, 1 H), 6.92 (dd, $^3J_{HH}$ = 4.9 Hz, $^3J_{HH}$ = 3.8 Hz, 1 H), 7.04-7.11 (m, 2 H), 7.14-7.18 (m, 1 H), 7.39 (dd, $^3J_{HH}$ = 3.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1 H), 7.48 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1 H), 7.55 (dd, $^3J_{HH}$ = 4.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.12 (CH₃), 21.11 (CH₂), 21.94 (CH₂), 23.47 (CH₂), 27.35 (CH₂), 29.76 (CH₂), 36.10 (CH₂), 40.18 (CH₂), 55.13 (CH), 62.09 (C_{quart.}), 111.20 (CH), 111.26 (C_{quart.}), 118.33 (CH), 119.69 (CH), 122.31 (CH), 126.14 (C_{quart.}), 128.64 (CH), 132.68 (CH), 134.05 (C_{quart.}), 135.41 (CH), 135.95 (C_{quart.}), 144.09 (C_{quart.}), 169.75 (C_{quart.}), 195.69 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3296 (w), 3271 (w), 3202 (w), 3177 (w), 3100 (w), 3057 (w), 3034 (w), 2953 (w), 2928 (w), 2893 (w), 2849 (w), 1655 (w), 1614 (s), 1584 (w), 1518 (w), 1489 (w), 1433 (m), 1406 (m), 1352 (w), 1317 (w), 1304 (w), 1290 (w), 1263 (w), 1236 (m), 1219 (w), 1200 (w), 1190 (w), 1146 (w), 1126 (w), 1084 (w), 1059 (w), 1036 (w), 1005 (w), 845 (w), 804 (w), 745 (m), 727 (m), 696 (w), 644 (w). **ESI MS**

m/z : 407 ($[M]^+$). **HR-ESI MS**: ber. für $C_{24}H_{27}N_2O_2S$: 407.1788. Gef.: 407.1784. **HPLC** (254 nm):
 t_R = 4.9 min, 99%.

5.2.4.2 rac-1-Benzoyl-12b-butyl-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (7b)^[1]**7b**

$C_{26}H_{28}N_2O_2$
[400.52]

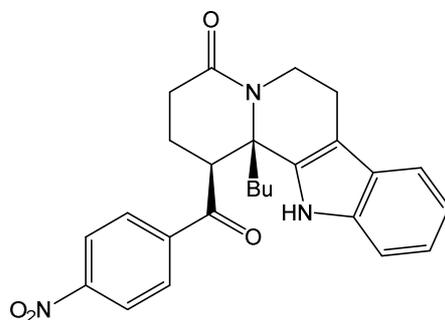
Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_208

Ausbeute: 213 mg (0.53 mmol, 27 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 241-244 °C

R_f = 0.4 (*n*-Hex/EE 1:1). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3 H), 1.08-1.14 (m, 1 H), 1.27-1.40 (m, 3 H), 2.05-2.11 (m, 1 H), 2.19-2.34 (m, 2 H), 2.75-2.91 (m, 5 H), 3.01 (dt, ²J_{HH} = 12.3 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 1 H), 3.95 (dd, ³J_{HH} = 13.6 Hz, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 1 H), 5.25 (dd, ²J_{HH} = 13.3 Hz, ³J_{HH} = 4.4 Hz, 1 H), 7.04-7.11 (m, 2 H), 7.11-7.16 (m, 1 H), 7.29-7.36 (m, 2 H), 7.44-7.51 (m, 2 H), 7.67 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 2 H), 7.97 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ 14.08 (CH₃), 21.24 (CH₂), 21.79 (CH₂), 23.51 (CH₂), 27.52 (CH₂), 29.89 (CH₂), 36.32 (CH₂), 40.25 (CH₂), 53.55 (CH), 62.41 (C_{quart.}), 111.27 (CH), 118.39 (CH), 119.80 (CH), 122.43 (CH), 126.26 (C_{quart.}), 128.17 (2 CH), 128.61 (C_{quart.}), 128.94 (2 CH), 133.81 (CH), 134.39 (C_{quart.}), 136.07 (C_{quart.}), 136.94 (C_{quart.}), 169.94 (C_{quart.}), 203.71 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3252 (w), 3246 (w), 3217 (w), 3192 (w), 3159 (w), 3140 (w), 3105 (w), 3084 (w), 3057 (w), 3032 (w), 2953 (w), 2930 (w), 2891 (w), 2870 (w), 2845 (w), 1676 (m), 1614 (s), 1595 (w), 1578 (w), 1489 (w), 1466 (w), 1449 (m), 1433 (m), 1402 (m), 1352 (w), 1302 (w), 1288 (w), 1263 (w), 1223 (m), 1182 (w), 1152 (w), 1123 (w), 1059 (w), 1038 (w), 1026 (w), 1002 (w), 968 (w), 926 (w), 870 (w), 822 (w), 760 (w), 743 (s), 708 (s), 685 (m), 644 (w), 631 (w). **ESI MS** *m/z*: 401 ([M]⁺). **HR-ESI MS:** ber. für C₂₆H₂₈N₂O₂: 401.2224. Gef.: 401.2229. **HPLC** (254 nm): t_R = 5.1 min, 99%.

5.2.4.3 rac-12b-Butyl-1-(4-nitrobenzoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]-chinolizin-4(1H)-on (7c)^[1]

7c
C₂₆H₂₇N₃O₄
[445.52]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_202

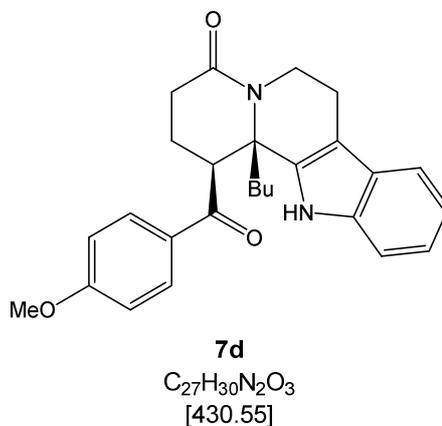
Ausbeute: 334 mg (0.75 mmol, 37 %) gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 222-224 °C (Lit.: 195-197 °C)^[1b]

R_f = 0.30 (*n*-Hex/EE 1:1). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3 H), 1.11 (dt, ²J_{HH} = 12.9 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H), 1.28-1.41 (m, 3 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 2.23 (ddd, ²J_{HH} = 14.2 Hz, ³J_{HH} = 13.3 Hz, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1 H), 2.30 – 2.40 (m, 1 H), 2.67 (td, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 13.4 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 1 H), 2.82 (ddt, ²J_{HH} = 17.2 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 3 H), 2.91 (dd, ²J_{HH} = 15.3 Hz, ³J_{HH} = 3.7 Hz, 1 H), 3.00 (td, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 12.5 Hz, ³J_{HH} = 3.7 Hz, 1 H), 3.93 (dd, ³J_{HH} = 13.5 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, 1 H), 5.26 (dd, ²J_{HH} = 13.0 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1 H), 7.03-7.12 (m, 3 H), 7.46-7.54 (m, 1 H), 7.70 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (s, 1 H), 8.09 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 2 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ 14.13 (CH₃), 21.25 (2CH₂), 23.46 (CH₂), 27.19 (CH₂), 29.52 (CH₂), 35.71 (CH₂), 40.30 (CH), 54.28 (CH), 62.12 (C_{quart.}), 111.16 (CH), 112.00 (C_{quart.}), 118.53 (CH), 120.18 (CH), 122.78 (CH), 123.96 (2CH), 126.22 (C_{quart.}), 128.97 (2CH), 133.68 (C_{quart.}), 135.88 (C_{quart.}), 141.44 (C_{quart.}), 150.43 (C_{quart.}), 169.49 (C_{quart.}), 202.23 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3273 (w), 3221 (w), 3113 (w), 3053 (w), 2978 (w), 2947 (w), 2909 (w), 2868 (w), 2845 (w), 2156 (w), 1971 (w), 1690 (m), 1616 (s), 1582 (w), 1526 (s), 1495 (w), 1452 (m), 1431 (w), 1406 (m), 1383 (w), 1344 (s), 1319 (w), 1302 (w), 1277 (w), 1254 (w), 1233 (m), 1204 (w), 1173 (m), 1150 (w), 1101 (w), 1043 (w), 1032 (w), 1007 (w), 984 (m), 962 (w), 943 (w), 930 (w), 860 (m), 853 (m), 824 (w), 745 (s), 723 (m), 716 (m), 706 (w), 677 (w), 652 (w).

ESI MS m/z : 446 ($[M]^+$). **HR-ESI MS**: Ber. für $C_{26}H_{28}N_3O_4$: 446.2074. Gef.: 446.2075. **HPLC** (254 nm): t_R = 5.1 min, 99%.

5.2.4.4 *rac*-12b-Butyl-1-(4-methoxybenzoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo-[2,3-*a*]chinolizin-4(1*H*)-on (7d)^[1]



Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_203

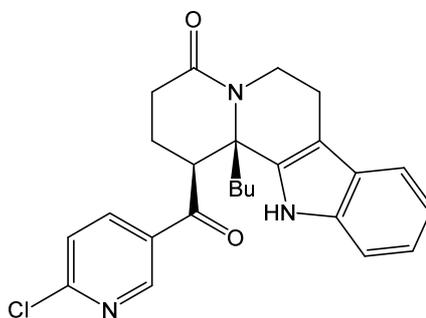
Ausbeute: 163 mg (0.38 mmol, 19 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 207-208 °C (Lit.: 201-202 °C)^[1b]

R_f = 0.24 (Diethylether). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 0.84 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3 H), 1.09 (dddd, ²J_{HH} = 12.5 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1 H), 1.26-1.39 (m, 3 H), 2.03-2.11 (m, 1 H), 2.22 (ddd, ²J_{HH} = 14.4 Hz, ³J_{HH} = 12.2 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 1 H), 2.30 (ddd, ²J_{HH} = 13.8 Hz, ³J_{HH} = 11.3 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1 H), 2.73-2.90 (m, 5 H), 3.00 (td, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 12.4 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.89 (dd, ³J_{HH} = 13.6 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, 1 H), 5.25 (ddd, ²J_{HH} = 13.0 Hz, ³J_{HH} = 5.1 Hz, ³J_{HH} = 1.7 Hz, 1 H), 6.73-6.82 (m, 2 H), 7.03-7.12 (m, 2 H), 7.13-7.17 (m, 1 H), 7.45-7.52 (m, 1 H), 7.63-7.73 (m, 2 H), 8.01 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ 14.15 (CH₃), 21.13 (CH₂), 21.92 (CH₂), 23.53 (CH₂), 27.50 (CH₂), 29.92 (CH₂), 36.37 (CH₂), 40.08 (CH₂), 52.99 (CH), 55.65 (CH₃), 62.23 (C_{quart.}), 111.01 (C_{quart.}), 111.27 (CH), 114.09 (2CH), 118.30 (CH), 119.61 (CH), 122.23 (CH), 126.14 (C_{quart.}), 129.61 (C_{quart.}), 130.64 (2CH), 134.51 (C_{quart.}), 135.92 (C_{quart.}), 164.13 (C_{quart.}), 169.85 (C_{quart.}), 201.95 (C_{quart.}). **IR:** ν̄ [cm⁻¹] 3366 (w), 3341 (w), 3319 (w), 3028 (w), 3015 (w), 2955 (w), 2928 (w), 2899 (w), 2866 (w), 2839 (w), 2357 (w), 1653 (w), 1634 (s), 1599 (m), 1576 (m), 1558 (w), 1514 (w), 1456 (w), 1423 (m), 1402 (m), 1377 (w), 1354 (w), 1339 (w), 1304 (m), 1281 (w), 1254 (m), 1231 (m), 1184 (m), 1152 (w), 1115 (w), 1084 (w), 1065 (w), 1040 (m), 1020 (m), 999 (w), 966 (w), 945 (w), 918

(w), 872 (w), 835 (m), 824 (w), 762 (m), 748 (s), 733 (m), 714 (m), 692 (m), 638 (w). **ESI MS**
m/z: 431 ($[M]^+$). **EA** ber. für $C_{27}H_{30}N_2O_3$ (430.55): C 75.32, H 7.02, N 6.51. Gef.: C 75.02, H
6.88, N 6.42.

5.2.4.5 *rac*-12b-Butyl-1-(6-chlornicotinoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo-[2,3-a]chinolizin-4(1*H*)-on (7e)



7e

$C_{25}H_{26}ClN_3O_2$
[435.95]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

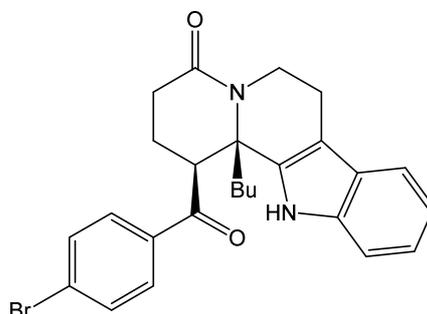
Ansatzbezeichnung: KR_A_205

Ausbeute: 260 mg (0.60 mmol, 30 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 237-242 °C

R_f = 0.17 (Diethylether). **¹H-NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ 0.85 (t, $^3J_{HH}$ = 7.04 Hz, 3 H), 1.05-1.14 (m, 1 H), 1.26-1.39 (m, 3 H), 1.98-2.09 (m, 1 H), 2.22 (dt, $^2J_{HH}$ = 13.7 Hz, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 1 H), 2.35 (tt, $^2J_{HH}$ = $^3J_{HH}$ = 14.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 1 H), 2.63-2.71 (m, 1 H), 2.72-2.87 (m, 3 H), 2.88-2.94 (m, 1 H), 2.96-3.04 (m, 1 H), 3.83 (dd, $^3J_{HH}$ = 13.7 Hz, $^3J_{HH}$ = 5.0 Hz, 1 H), 5.24 (dd, $^2J_{HH}$ = 13.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.7 Hz, 1 H), 7.05-7.15 (m, 3 H), 7.22 (d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1 H), 7.69-7.82 (m, 2 H), 8.62 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ 14.13 (CH₃), 21.25 (2CH₂), 23.45 (CH₂), 27.20 (CH₂), 29.51 (CH₂), 35.84 (CH₂), 40.28 (CH₂), 54.20 (CH), 62.02 (C_{quart.}), 111.19 (CH), 111.99 (C_{quart.}), 118.59 (CH), 120.16 (CH), 122.79 (CH), 124.52 (CH), 126.21 (C_{quart.}), 131.04 (C_{quart.}), 133.60 (C_{quart.}), 135.89 (C_{quart.}), 137.75 (CH), 149.69 (CH), 156.26 (C_{quart.}), 169.48 (C_{quart.}), 201.35 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3227 (w), 3219 (w), 3167 (w), 3154 (w), 3107 (w), 3059 (w), 2953 (w), 2930 (w), 2847 (w), 1684 (m), 1620 (s), 1578 (m), 1555 (w), 1452 (m), 1433 (m), 1406 (m), 1366 (m), 1352 (m), 1319 (w), 1288 (m), 1263 (m), 1227 (m), 1196 (w), 1148 (w), 1136 (w), 1103 (m), 1034 (w), 1007 (w), 968 (w), 870 (w), 822 (w), 743 (s), 712 (w), 702 (w), 662 (w). **ESI MS** m/z : 438 ([M(³⁷Cl)]⁺), 436 ([M(³⁵Cl)]⁺). **HR-ESI MS:** ber. für C₂₅H₂₇ClN₃O₂: 436.1786. Gef.: 436.1786. **HPLC** (254 nm): t_R = 4.8 min, 99%.

5.2.4.6 *rac*-1-(4-Brombenzoyl)-12b-butyl-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]-chinolizin-4(1*H*)on (7f)



7f
 $C_{26}H_{27}BrN_2O_2$
 [479.42]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

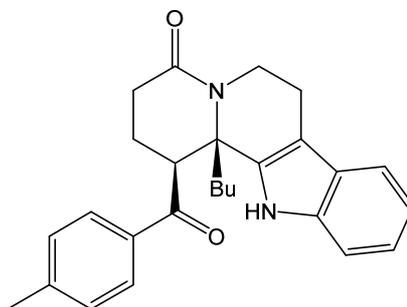
Ansatzbezeichnung: KR_A_211

Ausbeute: 385 mg (0.80 mmol, 40 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 228-232 °C

$R_f = 0.35$ (*n*-Hex/EE 1:1). **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ 0.85 (t, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 3 H), 1.10 (dddd, $^2J_{HH} = 15.7$ Hz, $^3J_{HH} = 12.4$ Hz, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, $^3J_{HH} = 5.4$ Hz, 1 H), 1.27-1.39 (m, 3 H), 2.03 (ddt, $^2J_{HH} = 13.7$ Hz, $^3J_{HH} = 9.1$ Hz, $^3J_{HH} = 4.6$ Hz, 1 H), 2.18-2.26 (m, 1 H), 2.29 (ddd, $^2J_{HH} = 12.6$ Hz, $^3J_{HH} = 9.0$ Hz, $^3J_{HH} = 5.5$ Hz, 1 H), 2.72-2.82 (m, 4 H), 2.89 (ddd, $^2J_{HH} = 15.2$ Hz, $^3J_{HH} = 3.8$ Hz, $^3J_{HH} = 1.6$ Hz, 1 H), 3.00 (td, $^2J_{HH} = ^3J_{HH} = 12.4$ Hz, $^3J_{HH} = 3.7$ Hz, 1 H), 3.87 (dd, $^3J_{HH} = 13.6$ Hz, $^3J_{HH} = 5.0$ Hz, 1 H), 5.24 (ddd, $^2J_{HH} = 13.0$ Hz, $^3J_{HH} = 5.1$ Hz, $^3J_{HH} = 1.6$ Hz, 1 H), 7.06-7.15 (m, 3 H), 7.44 (d, $^3J_{HH} = 8.7$ Hz, 2 H), 7.46 – 7.53 (m, 3 H), 7.86 (s, 1 H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ 14.14 (CH₃), 21.18 (CH₂), 21.59 (CH₂), 23.50 (CH₂), 27.37 (CH₂), 29.68 (CH₂), 36.13 (CH₂), 40.18 (CH₂), 53.54 (CH), 62.17 (C_{quart.}), 111.25 (CH), 111.44 (C_{quart.}), 118.40 (CH), 119.87 (CH), 122.51 (CH), 126.15 (C_{quart.}), 129.20 (C_{quart.}), 129.56 (2CH), 132.21 (2CH), 134.17 (C_{quart.}), 135.55 (C_{quart.}), 135.92 (C_{quart.}), 169.75 (C_{quart.}), 202.74 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3225 (w), 3156 (w), 3146 (w), 3105 (w), 3057 (w), 2951 (w), 2927 (w), 2893 (w), 2868 (w), 2361 (w), 1680 (m), 1616 (s), 1585 (m), 1566 (w), 1485 (w), 1449 (w), 1431 (m), 1406 (m), 1352 (w), 1319 (w), 1300 (w), 1283 (m), 1263 (m), 1221 (m), 1179 (w), 1153 (w), 1146 (w), 1121 (w), 1072 (m), 1036 (w), 1009 (m), 966 (w), 926 (w), 912 (w), 870 (w), 837 (w), 820 (w), 760 (w),

741 (s), 683 (w). **ESI MS** m/z : 481 ($[M(^{81}\text{Br})]^+$), 479 ($[M(^{79}\text{Br})]^+$). **HR-ESI MS**: Ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_2$: 479.1329. Gef.: 479.1325. **HPLC** (254 nm): $t_R = 5.6$ min, 99%.

5.2.4.7 *rac*-12b-Butyl-1-(4-methylbenzoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo-[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (**7g**)**7g**

C₂₇H₃₀N₂O₂
[414.55]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_209

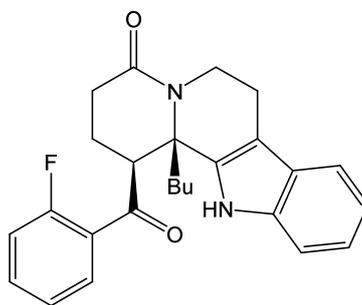
Ausbeute: 150 mg (0.36 mmol, 18 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 214-216 °C

R_f = 0.36 (*n*-Hex/EE 1:1). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3 H), 1.09-1.16 (m, 1 H), 1.29-1.40 (m, 3 H), 1.96-2.02 (m, 1 H), 2.22 (dddd, ²J_{HH} = 17.9 Hz, ³J_{HH} = 13.7 Hz, ³J_{HH} = 10.8 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.68 (ddd, ²J_{HH} = 18.3 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1 H), 2.73-2.92 (m, 4 H), 3.01 (td, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 12.4 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 1 H), 3.75 (dd, ³J_{HH} = 13.6 Hz, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 1 H), 5.23 (ddd, ²J_{HH} = 12.8 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 1.5 Hz, 1 H), 6.83 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1 H), 6.98 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1 H), 7.09 – 7.15 (m, 2 H), 7.17-7.23 (m, 2 H), 7.23-7.29 (m, 2 H, überlagert von CDCl₃), 7.51-7.57 (m, 1 H), 8.06 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ 14.17 (CH₃), 20.53 (CH₃), 21.01 (CH₂), 21.18 (CH₂), 23.56 (CH₂), 27.56 (CH₂), 29.88 (CH₂), 36.36 (CH₂), 40.01 (CH₂), 56.88 (CH), 62.07 (C_{quart.}), 111.21 (C_{quart.}), 111.43 (CH), 118.45 (CH), 119.79 (CH), 122.44 (CH), 126.00 (CH), 126.22 (C_{quart.}), 127.43 (CH), 131.63 (CH), 131.84 (CH), 134.62 (C_{quart.}), 136.01 (C_{quart.}), 137.48 (C_{quart.}), 138.75 (C_{quart.}), 169.61 (C_{quart.}), 208.46 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3231 (w), 3177 (w), 3069 (w), 2951 (w), 2928 (w), 2887 (w), 2870 (w), 2839 (w), 2818 (w), 2359 (w), 2342 (w), 2313 (w), 1967 (w), 1948 (w), 1701 (w), 1672 (m), 1672 (m), 1612 (s), 1599 (m), 1587 (w), 1570 (w), 1522 (w), 1487 (w), 1452 (w), 1429 (m), 1404 (m), 1366 (w), 1354 (w), 1317 (w), 1302 (w), 1281 (w), 1261 (w), 1236 (w), 1217 (w), 1198 (w), 1186 (w), 1165 (w), 1155 (w), 1136 (w), 1121 (w), 1078 (w),

1057 (w), 1036 (w), 1026 (w), 1009 (w), 964 (w), 895 (w), 826 (w), 777 (w), 743 (s), 725 (s), 692 (w), 669 (w), 648 (w). **ESI MS** m/z : 415 ($[M]^+$). **HR-ESI MS**: ber. für $C_{26}H_{28}N_2O_2$: 415.2380. Gef.: 415.2385. **HPLC** (254 nm): $t_R = 5.4$ min, 99%.

5.2.4.8 *rac*-12b-Butyl-1-(2-fluorbenzoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]-chinolizin-4(1H)on (7h)



7h

C₂₆H₂₇FN₂O₂
[418.51]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_210

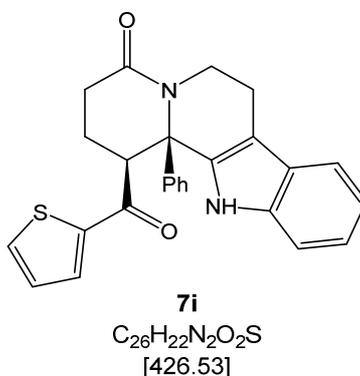
Ausbeute: 472 mg (1.13 mmol, 56 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 233-236 °C

R_f = 0.21 (*n*-Hex/EE 3:2). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3 H), 1.12 (tdd, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 12.0 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H), 1.27-1.39 (m, 3 H), 2.13-2.20 (m, 1 H), 2.23 (ddt, ²J_{HH} = 16.7 Hz, ³J_{HH} = 12.2 Hz, ³J_{HH} = 2.1 Hz, 2 H), 2.72-2.87 (m, 5 H), 3.00 (td, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 12.4 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 1 H), 3.86 (dd, ³J_{HH} = 13.1 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 1 H), 5.23 (ddd, ²J_{HH} = 12.9 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 1.6 Hz, 1 H), 7.02 (ddd, ³J_{HF} = 11.5 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1 H), 7.06-7.11 (m, 1 H), 7.13 (tdd, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁵J_{HF} = 2.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, 2 H), 7.24 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1 H), 7.44 (dddd, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HF} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1 H), 7.62 (td, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ 14.13 (CH₃), 21.08 (CH₂), 21.14 (CH₂), 23.53 (CH₂), 27.56 (CH₂), 30.14 (CH₂), 36.75 (CH₂), 40.06 (CH₂), 57.41 (d, ⁴J_{CF} = 6.2 Hz, CH), 62.21 (C_{quart.}), 111.25 (CH), 111.29 (C_{quart.}), 117.13 (d, ²J_{CF} = 23.6 Hz, CH), 118.39 (CH), 119.70 (CH), 122.33 (CH), 124.76 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, CH), 125.93 (d, ²J_{CF} = 11.4 Hz, C_{quart.}), 126.19 (C_{quart.}), 130.52 (d, ³J_{CF} = 1.6 Hz, CH), 134.39 (C_{quart.}), 135.27 (d, ³J_{CF} = 9.3 Hz, CH), 135.98 (C_{quart.}), 161.08 (d, ¹J_{CF} = 255.7 Hz, C_{quart.}), 169.77 (C_{quart.}), 202.04 (d, ³J_{CF} = 4.05 Hz, C_{quart.}). **IR:** ν̄ [cm⁻¹] 3250 (w), 3196 (w), 3181 (w), 3109 (w), 3059 (w), 3040 (w), 2955 (w), 2932 (w), 2891 (w), 2872 (w), 2859 (w), 2847 (w), 1682 (w), 1611 (s), 1574 (w), 1557 (w), 1528 (w), 1479 (w), 1450 (m),

1433 (m), 1404 (m), 1362 (w), 1352 (m), 1317 (w), 1269 (m), 1261 (m), 1234 (m), 1213 (m), 1190 (w), 1152 (w), 1123 (w), 1101 (w), 1076 (w), 1061 (w), 1036 (w), 1007 (w), 968 (w), 926 (w), 912 (w), 897 (w), 872 (w), 827 (w), 808 (w), 779 (w), 743 (s), 733 (s), 696 (m), 665 (w), 640 (m), 621 (w). **ESI MS** m/z : 419 ($[M]^+$). **HR-ESI MS**: Ber. für $C_{26}H_{28}FN_2O_2$: 419.2129. Gef.: 419.2134. **HPLC** (254 nm): t_R = 5.1 min, 99%.

5.2.4.9 *rac*-12b-Phenyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo-[2,3-a]chinolizin-4(1*H*)-on (7i)



Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

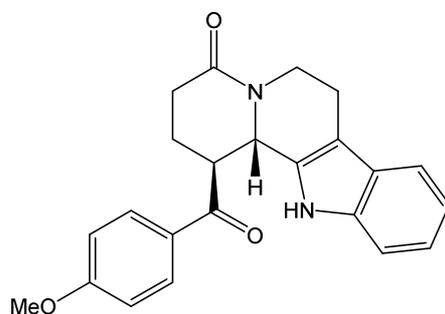
Ansatzbezeichnung: KR_A_212

Ausbeute: 210 mg (0.49 mmol, 55 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 302-303 °C (Lit.: 315-316 °C)^[1b]

R_f = 0.24 (Diethylether). **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.85 (tt, ²*J*_{HH} = ³*J*_{HH} = 13.7 Hz, ³*J*_{HH} = 5.3 Hz, 1 H), 1.92-2.01 (m, 1 H), 2.27 (dd, ²*J*_{HH} = 17.7 Hz, ³*J*_{HH} = 5.7 Hz, 1 H), 2.43 (dd, ²*J*_{HH} = 15.2 Hz, ³*J*_{HH} = 4.5 Hz, 1 H), 2.79 (ddd, ²*J*_{HH} = 17.7 Hz, ³*J*_{HH} = 13.0 Hz, ³*J*_{HH} = 6.8 Hz, 1 H), 2.92 (ddd, ²*J*_{HH} = 15.2 Hz, ³*J*_{HH} = 12.0 Hz, ³*J*_{HH} = 5.9 Hz, 1 H), 3.00 (td, ²*J*_{HH} = ³*J*_{HH} = 12.4 Hz, ³*J*_{HH} = 4.7 Hz, 1 H), 4.67 (dd, ²*J*_{HH} = 12.9 Hz, ³*J*_{HH} = 5.8 Hz, 1 H), 4.77-4.86 (m, 1 H), 7.02 (td, ³*J*_{HH} = 7.4 Hz, ⁴*J*_{HH} = 2.3 Hz, 2 H), 7.09-7.21 (m, 4 H), 7.27 (d, ³*J*_{HH} = 7.8 Hz, 2 H), 7.40 (d, ³*J*_{HH} = 7.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, ³*J*_{HH} = 8.1 Hz, 1 H), 7.89 (d, ³*J*_{HH} = 4.9 Hz, 1 H), 8.07 (d, ³*J*_{HH} = 3.8 Hz, 1 H), 11.76 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 19.79 (CH₂), 21.77 (CH₂), 28.88 (CH₂), 39.00 (CH₂), 47.17 (CH), 66.70 (C_{quart.}), 109.47 (C_{quart.}), 111.39 (CH), 118.08 (CH), 118.98 (CH), 121.79 (CH), 126.62 (C_{quart.}), 126.91 (2 CH), 126.95 (CH), 127.80 (2CH), 128.30 (CH), 134.01 (CH), 135.81 (C_{quart.}), 136.05 (CH), 136.16 (C_{quart.}), 141.31 (C_{quart.}), 144.71 (C_{quart.}), 171.69 (C_{quart.}), 192.09 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3267 (w), 1738 (w), 1651 (m), 1607 (s), 1585 (w), 1574 (w), 1516 (w), 1495 (w), 1454 (w), 1416 (m), 1393 (m), 1377 (w), 1342 (m), 1298 (w), 1283 (w), 1263 (w), 1250 (m), 1231 (m), 1217 (w), 1186 (w), 1153 (w), 1140 (w), 1080 (w), 1065 (w), 1094 (w), 961 (w), 947 (w), 914 (w), 880 (w), 854 (w), 826 (w), 814 (w), 729 (s), 702 (s), 681 (w), 658 (w), 627 (w). **HR-ESI MS:** Ber. für C₂₆H₂₃N₂O₂S: 427.1475. Gef.: 427.1479. **HPLC** (254 nm): t_R = 4.8 min, 99%.

5.2.4.10 *rac*-1-(4-Methoxybenzoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolin-4(1*H*)-on (7j)



7j
C₂₃H₂₂N₂O₃
[374.44]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_320

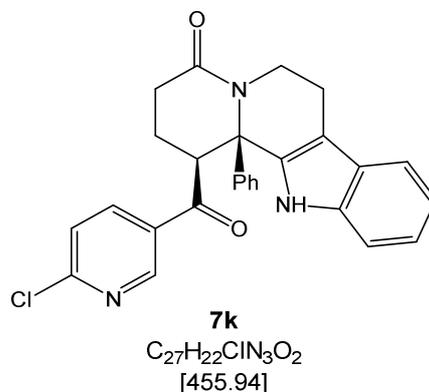
Ausbeute: 210 mg (0.49 mmol, 48 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 160 °C

R_f = 0.20 (*n*-Hex/EE 1:2). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 1.94-2.02 (m, 1 H), 2.17-2.23 (m, 1 H), 2.64 (ddd, ²J_{HH} = 17.9 Hz, ³J_{HH} = 11.9 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, 1 H), 2.71 (ddd, ²J_{HH} = 17.6 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ³J_{HH} = 2.5 Hz, 1 H), 2.76-2.82 (m, 1 H), 2.84-2.93 (m, 2 H), 3.73 (ddd, ²J_{HH} = 12.8 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 3.1 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 5.21 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1 H), 5.48 (d, ^{3J_{HH} = 10.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2 H), 7.06-7.12 (m, 2 H), 7.17 (d, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1 H), 7.48 (d, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.99 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2 H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ 21.37 (CH₂), 25.97 (CH₂), 32.10 (CH₂), 40.96 (CH₂), 48.92 (CH), 55.42 (CH), 55.81 (CH₃), 111.17 (C_{quart.}), 111.36 (CH), 114.51 (2 CH), 118.36 (CH), 119.94 (CH), 122.41 (CH), 126.61 (C_{quart.}), 128.04 (C_{quart.}), 131.20 (2 CH), 132.81 (C_{quart.}), 136.26 (C_{quart.}), 164.71 (C_{quart.}), 168.54 (C_{quart.}), 201.08 (C_{quart.}). **IR:** ν̄ [cm⁻¹] 3900 (m), 3647 (m), 3005 (w), 2924 (w), 2845 (w), 2438 (w), 2365 (w), 1622 (s), 1616 (m), 1597 (s), 1570 (m), 1506 (m), 1437 (m), 1420 (m), 1373 (w), 1350 (w), 1317 (m), 1304 (m), 1292 (w), 1260 (s), 1234 (m), 1215 (m), 1169 (s), 1155 (m), 1117 (w), 1099 (w), 1053 (w), 1028 (m), 1009 (m), 980 (w), 841 (m), 741 (s), 685 (w), 673 (w), 606 (s). **EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 374 (43), 318 ([C₂₀H₁₈N₂O₂]⁺, 41), 317 (83), 240 (17), 239 ([C₁₅H₁₅N₂O]⁺, 100), 170 ([C₁₁H₁₀N₂]⁺, 26), 169 (56), 168 (12), 167 (12), 142 (10), 135}

($[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 50), 115 (14), 107 ($[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$, 12), 92 (11), 77 (18), 49 (12). **HR-ESI MS**: Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$: 375.1703. Gef.: 375.1705. **HPLC** (254 nm): $t_R = 4.3$ min, 97%.

5.2.4.11 *rac*-1-(6-Chlornicotinoyl)-12b-phenyl-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo-[2,3-*a*]chinolizin-4(1*H*)-on (7k)



Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

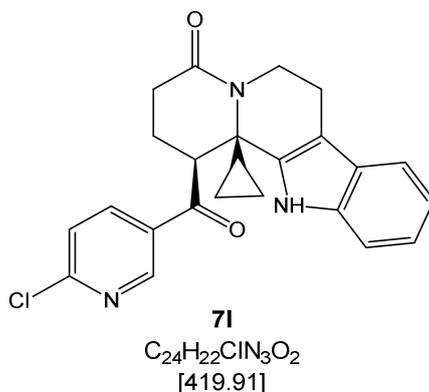
Ansatzbezeichnung: KR_A_215

Ausbeute: 313 mg (0.69 mmol, 34 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 233 °C (Zersetzung)

$R_f = 0.27$ (*n*-Hex/EE 1:1). **1H -NMR** (600 MHz, DMSO- d_6): δ 1.77-1.86 (m, 1 H), 2.05 (dd, $^2J_{HH} = 14.2$ Hz, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 1 H), 2.29 (dd, $^2J_{HH} = 17.8$ Hz, $^3J_{HH} = 5.9$ Hz, 1 H), 2.44 (dd, $^2J_{HH} = 15.2$ Hz, $^3J_{HH} = 4.3$ Hz, 1 H), 2.82 (ddd, $^2J_{HH} = 18.7$ Hz, $^3J_{HH} = 12.8$ Hz, $^3J_{HH} = 6.9$ Hz, 1 H), 2.92 (ddd, $^2J_{HH} = 13.6$ Hz, $^3J_{HH} = 12.1$ Hz, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, 1 H), 2.99 (td, $^2J_{HH} = ^3J_{HH} = 12.4$ Hz, $^3J_{HH} = 4.4$ Hz, 1 H), 4.68 (dd, $^2J_{HH} = 12.8$ Hz, $^3J_{HH} = 5.6$ Hz, 1 H), 4.88-4.95 (m, 1 H), 6.98-7.04 (m, 2 H), 7.13 (t, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 2 H), 7.17 (t, $^3J_{HH} = 7.6$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 2 H), 7.40 (d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $^3J_{HH} = 8.2$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, 1 H), 8.09 (dd, $^3J_{HH} = 8.5$ Hz, $^4J_{HH} = 2.4$ Hz, 1 H), 8.85 (d, $^4J_{HH} = 2.4$ Hz, 1 H), 11.76 (s, 1 H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, DMSO- d_6): δ 19.84 (CH₂), 21.06 (CH₂), 28.78 (CH₂), 39.00 (CH₂), 46.35 (CH), 66.65 (C_{quart.}), 109.63 (C_{quart.}), 111.44 (CH), 118.15 (CH), 119.06 (CH), 121.89 (CH), 124.11 (CH), 126.58 (C_{quart.}), 126.88 (2CH), 127.15 (CH), 128.10 (2CH), 131.58 (C_{quart.}), 135.84 (2C_{quart.}), 138.90 (CH), 141.06 (C_{quart.}), 150.01 (CH), 153.94 (C_{quart.}), 171.71 (C_{quart.}), 198.28 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3271 (w), 1686 (m), 1630 (m), 1605 (s), 1574 (w), 1555 (w), 1491 (w), 1449 (m), 1423 (w), 1398 (w), 1387 (w), 1364 (w), 1341 (w), 1325 (w), 1290 (w), 1277 (w), 1263 (w), 1221 (w), 1200 (w), 1182 (w), 1138 (w), 1101 (m), 1080 (w), 1047 (w), 986 (w), 947 (w), 901 (w), 835 (w), 779 (w), 758 (s), 743 (m), 704 (s), 685 (m), 656 (w), 625 (m), 607 (s). **ESI MS** *m/z*: 458

($[M(^{37}\text{Cl})]^+$), 456 ($[M(^{35}\text{Cl})]^+$). **HR-ESI MS:** Ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_2$: 456.1473. Gef.: 456.1473.
HPLC (254 nm): $t_R = 4.8$ min, 99%.

5.2.4.12 *rac*-1-(6-Chlornicotinoyl)-12b-cyclopropyl-2,3,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (7I)

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

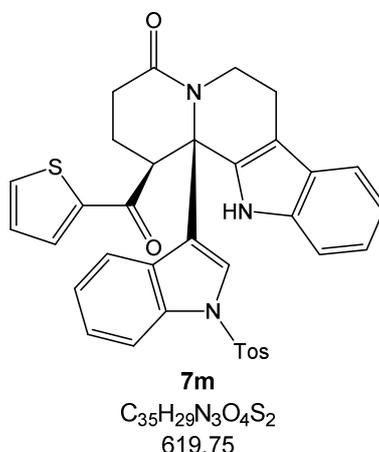
Ansatzbezeichnung: KR_A_222

Ausbeute: 160 mg (0.38 mmol, 19 %) gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 234-236 °C

$R_f = 0.21$ (*n*-Hex/EE 1:2). **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ 1.85-1.92 (m, 1 H), 2.05 – 2.11 (m, 1 H), 2.30-2.39 (m, 2 H), 2.77-2.85 (m, 3 H), 2.88-2.98 (m, 3 H), 3.47-3.56 (m, 2 H), 3.85 (dd, $^2J_{HH} = 13.5$ Hz, $^3J_{HH} = 5.1$ Hz, 1 H), 5.26 (dd, $^2J_{HH} = 12.5$ Hz, $^3J_{HH} = 4.7$ Hz, 1 H), 7.07-7.15 (m, 3 H), 7.25 (d, $^3J_{HH} = 8.8$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, 1 H), 7.81 (dd, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, $^4J_{HH} = 2.5$ Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.64 (d, $^4J_{HH} = 2.5$ Hz, 1 H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ 21.17 (CH₂), 21.27 (CH₂), 28.12 (CH₂), 29.52 (CH₂), 33.49 (CH₂), 40.25 (CH₂), 45.07 (CH₂), 54.14 (CH), 61.57 (C_{quart.}), 111.33 (CH), 112.35 (C_{quart.}), 118.64 (2CH), 120.29 (CH), 123.03 (CH), 124.61 (CH), 126.10 (C_{quart.}), 130.86 (C_{quart.}), 132.76 (C_{quart.}), 136.03 (C_{quart.}), 137.83 (CH), 149.73 (CH), 156.42 (C_{quart.}), 169.45 (C_{quart.}), 201.17 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3582 (w), 3271 (w), 3248 (w), 3171 (w), 3113 (w), 3084 (w), 3055 (w), 2965 (w), 2922 (w), 2891 (w), 2843 (w), 2360 (w), 2008 (w), 1686 (m), 1618 (s), 1578 (m), 1555 (w), 1497 (w), 1433 (m), 1412 (m), 1369 (m), 1350 (w), 1314 (m), 1296 (m), 1283 (m), 1260 (m), 1234 (m), 1223 (m), 1200 (w), 1173 (w), 1157 (w), 1148 (w), 1103 (m), 1078 (w), 1063 (w), 1030 (w), 1003 (w), 964 (w), 920 (w), 907 (w), 891 (w), 878 (w), 845 (w), 833 (w), 818 (w), 772 (w), 745 (s), 731 (m), 708 (m), 679 (w), 656 (w). **ESI MS** *m/z*: 422 ([M(³⁷Cl)]⁺), 420 ([M(³⁵Cl)]⁺). **HR-ESI MS:** Ber. für C₂₄H₂₂ClN₃O₂: 420.1473. Gef.: 420.1480. **HPLC** (254 nm): $t_R = 4.5$ min, 97%.

5.2.4.13 1-(Thiophen-2-carbonyl)-12b-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-4(1*H*)-on (7m)



Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_257

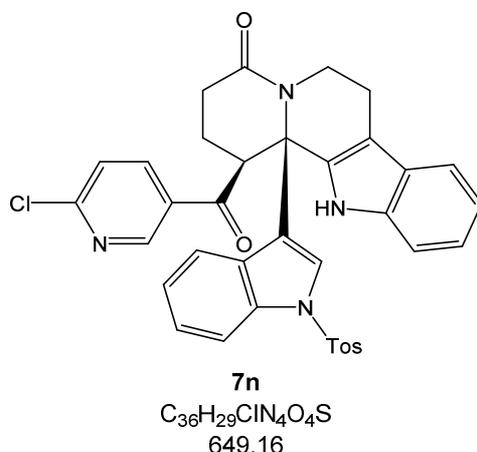
Ausbeute: 390 mg (0.63 mmol, 32 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 314-316 °C

$R_f = 0.24$ (*n*-Hex/EE 1:1). **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ 2.14-2.22 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.55-2.71 (m, 3 H), 2.91 (td, $^2J_{HH} = ^3J_{HH} = 12.5$ Hz, $^3J_{HH} = 4.2$ Hz, 1 H), 2.99 (d, $^2J_{HH} = 17.5$ Hz, 1 H), 3.07 (ddd, $^2J_{HH} = 16.0$ Hz, $^3J_{HH} = 12.1$ Hz, $^3J_{HH} = 5.4$ Hz, 1 H), 4.08 (d, $^2J_{HH} = 11.0$ Hz, 1 H), 4.94 (dd, $^2J_{HH} = 13.0$ Hz, $^3J_{HH} = 5.3$ Hz, 1 H), 6.87 (t, $^3J_{HH} = 4.1$ Hz, 1 H), 7.12-7.18 (m, 3 H), 7.18-7.28 (m, 4 H, überlagert von $CDCl_3$), 7.32-7.36 (m, 1 H), 7.39 (d, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, 1 H), 7.48-7.56 (m, 4 H), 7.66 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 2 H), 7.81 (d, $^3J_{HH} = 8.3$ Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ 20.87 (CH_2), 21.77 (CH_3), 23.45 (CH_2), 32.36 (CH_2), 38.81 (CH_2), 55.55 (CH), 62.90 ($C_{quart.}$), 110.30 ($C_{quart.}$), 111.93 (CH), 113.78 (CH), 118.83 (CH), 120.17 (CH), 120.88 (CH), 122.54 ($C_{quart.}$), 122.93 (CH), 124.03 (CH), 124.90 (CH), 126.55 ($C_{quart.}$), 127.16 (2CH), 127.64 (CH), 128.34 (CH), 128.94 ($C_{quart.}$), 130.00 (2CH), 132.46 (CH), 134.94 ($C_{quart.}$), 134.96 ($C_{quart.}$), 135.31 (CH), 135.92 ($C_{quart.}$), 136.03 ($C_{quart.}$), 143.48 ($C_{quart.}$), 145.15 ($C_{quart.}$), 169.45 ($C_{quart.}$), 193.93 ($C_{quart.}$). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3152 (s), 3134 (s), 3103 (s), 3063 (s), 2959 (s), 2932 (s), 2916 (s), 2841 (s), 2720 (s), 1672 (m), 1609 (m), 1601 (m), 1445 (m), 1420 (m), 1406 (m), 1391 (m), 1369 (m), 1342 (m), 1329 (s), 1294 (s), 1277 (m), 1263 (s), 1240 (m), 1233 (m), 1217 (s), 1175 (w), 1159 (m), 1140 (m), 1123 (m), 1088 (m), 1040 (m), 1015 (s), 988 (m), 978

(m), 957 (s), 903 (s), 876 (s), 853 (m), 822 (m), 810 (m), 745 (w), 721 (w), 696 (w), 669 (m), 654 (w), 604 (m). **EI MS** (70 eV, m/z (%)): 619 ($[M]^+$, 26), 465 ($[C_{28}H_{22}N_3O_2S]^+$, 17), 464 ($[C_{28}H_{22}N_3O_2S]^+$, 52), 439 (15), 438 (28), 327 (21), 326 (87), 323 (13), 298 (24), 285 (16), 284 (42), 283 (31), 282 (26), 281 (11), 269 (22), 257 (24), 256 (61), 255 (29), 155 ($[C_7H_7O_2S]^+$, 11), 143 (10), 111 ($[C_5H_3OS]^+$, 100), 91 ($[C_7H_7]^+$, 53), 65 (10). **HR-ESI MS**: Ber. für $C_{35}H_{29}N_3O_4S_2$: 620.1672. Gef.: 620.1675. **HPLC** (254 nm): t_R = 5.8 min, 99%.

5.2.4.14 1-(6-Chlornicotinoyl)-12b-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-4(1*H*)-on (7n)



Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

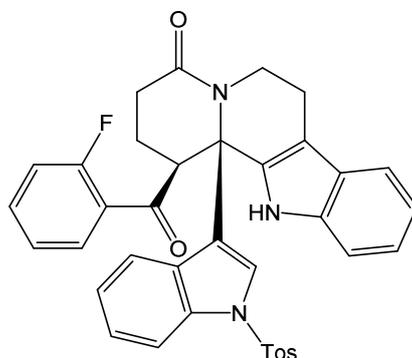
Ansatzbezeichnung: KR_A_260

Ausbeute: 943 mg (1.45 mmol, 48 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 294-296 °C

$R_f = 0.18$ (*n*-Hex/EE 1:1). **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.82 (tt, $^2J_{HH} = ^3J_{HH} = 13.9$ Hz, $^3J_{HH} = 5.5$ Hz, 1 H), 2.01 (dd, $^2J_{HH} = 15.1$ Hz, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.29-2.38 (m, 1 H), 2.44-2.49 (m, 1 H), 2.69 (ddd, $^2J_{HH} = 18.6$ Hz, $^3J_{HH} = 12.8$ Hz, $^3J_{HH} = 6.6$ Hz, 1 H), 2.81-2.95 (m, 2 H), 4.67-4.74 (m, 1 H), 4.98-5.03 (m, 1 H), 7.05-7.12 (m, 3 H), 7.19-7.30 (m, 3 H), 7.44 (d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $^3J_{HH} = 10.3$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 2 H), 7.59 (d, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, 1 H), 7.61-7.68 (m, 2 H), 7.98 (dd, $^3J_{HH} = 8.4$ Hz, $^4J_{HH} = 2.6$ Hz, 1 H), 8.82 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H), 11.75 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ 19.77 (CH₂), 20.99 (CH₃), 21.30 (CH₂), 28.64 (CH₂), 40.06 (CH₂), 47.49 (CH), 63.04 (C_{quart.}), 109.25 (C_{quart.}), 111.61 (CH), 112.54 (CH), 118.29 (CH), 119.19 (CH), 122.07 (CH), 122.45 (CH), 123.50 (CH), 124.13 (CH), 124.87 (CH), 125.10 (CH), 125.11 (C_{quart.}), 126.32 (2CH), 126.60 (C_{quart.}), 127.80 (C_{quart.}), 129.92 (2CH), 130.85 (C_{quart.}), 133.54 (C_{quart.}), 133.55 (C_{quart.}), 135.67 (C_{quart.}), 136.31 (C_{quart.}), 138.74 (CH), 145.30 (C_{quart.}), 149.86 (CH), 154.24 (C_{quart.}), 170.72 (C_{quart.}), 197.1 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3838 (s), 3233 (s), 3194 (s), 3157 (s), 2911 (s), 2847 (s), 1688 (m), 1605 (m), 1582 (m), 1557 (s), 1449 (m), 1420 (s), 1404 (m), 1368 (m), 1348 (m), 1331 (s), 1310 (s), 1298 (s), 1279 (m), 1263 (s), 1231 (m), 1192 (m), 1175 (w), 1142 (m), 1125 (m), 1107 (m), 1086 (m), 1072

(s), 1059 (s), 1028 (s), 988 (m), 959 (s), 893 (s), 874 (s), 827 (s), 804 (m), 777 (m), 750 (w), 702 (m), 677 (m), 656 (m), 633 (m). **EIMS** (70 eV, m/z (%)): 650 ($[M(^{37}\text{Cl})]^+$, 4), 648 ($[M(^{35}\text{Cl})]^+$, 11), 495 ($[\text{C}_{29}\text{H}_{22}^{37}\text{ClN}_4\text{O}_2]^+$, 16), 494 (15), 493 ($[\text{C}_{29}\text{H}_{22}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2]^+$, 40), 439 (12), 438 (33), 327 (23), 326 (100), 298 (22), 285 (13), 284 (35), 283 (26), 282 (21), 269 (19), 257 (20), 256 (50), 255 (24), 144 (13), 143 (59), 142 ($[\text{C}_6\text{H}_3^{37}\text{ClNO}]^+$, 11), 140 ($[\text{C}_6\text{H}_3^{35}\text{ClNO}]^+$, 25), 130 (37), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 28). **EA** ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ (649.16): C 66.61, H 4.50, N 8.63, S 4.94. Gef.: C 66.34, H 4.55, N 8.47, S 5.19.

5.2.4.15 1-(2-Fluorbenzoyl)-12b-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-*a*]chinolizin-4(1*H*)-on (7o)

7o
C₃₇H₃₀FN₃O₄S
[631.72]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

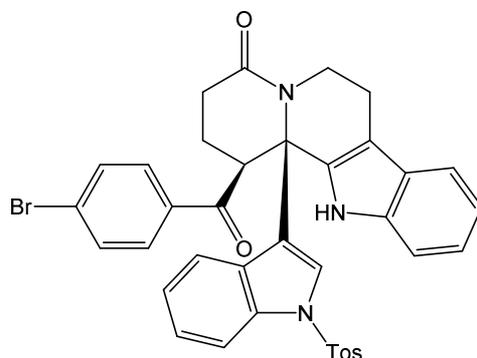
Ansatzbezeichnung: KR_A_281

Ausbeute: 332 mg (0.53 mmol, 26 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 268-270 °C

R_f = 0.26 (*n*-Hex/EE 1:1). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 2.02-2.09 (m, 1 H), 2.24-2.33 (m, 4 H), 2.60 (dd, ²J_{HH} = 15.5 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1 H), 2.70 (ddd, ²J_{HH} = 18.1 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 6.4 Hz, 1 H), 2.78 (td, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 1 H), 2.98-3.08 (m, 2 H), 4.09-4.13 (m, 1 H), 4.89 (dd, ²J_{HH} = 13.0 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz, 1 H), 6.90 (td, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, 1 H), 6.94-6.99 (m, 1 H), 7.06 (dd, ³J_{HF} = 11.1 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1 H), 7.12-7.22 (m, 4 H), 7.25-7.30 (m, 3 H, überlagert von CDCl₃), 7.38-7.48 (m, 3 H), 7.53 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.69 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 2 H), 7.89 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ 20.90 (CH₂), 21.73 (CH₃), 22.46 (CH₂), 32.26 (CH₂), 38.85 (CH₂), 56.17 (d, ⁴J_{CF} = 5.9 Hz, CH), 63.39 (C_{quart.}), 110.77 (C_{quart.}), 111.89 (CH), 113.80 (CH), 116.57 (d, ²J_{CF} = 23.1 Hz, CH), 118.85 (CH), 120.19 (CH), 121.09 (CH), 122.60 (C_{quart.}), 122.99 (CH), 124.06 (CH), 124.81 (d, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz, CH), 124.85 (CH), 126.45 (d, ²J_{CF} = 13.7 Hz, C_{quart.}), 126.73 (C_{quart.}), 127.16 (2 CH), 128.29 (CH), 128.99 (C_{quart.}), 129.69 (d, ³J_{CF} = 2.2 Hz, CH), 129.95 (2 CH), 134.51 (d, ³J_{CF} = 9.1 Hz, CH), 134.86 (C_{quart.}), 134.92 (C_{quart.}), 135.70 (C_{quart.}), 135.74 (C_{quart.}), 145.15 (C_{quart.}), 160.00 (d, ¹J_{CF} = 251.3 Hz, C_{quart.}), 169.37 (C_{quart.}), 200.83 (d, ³J_{CF} = 3.6 Hz, C_{quart.}). **IR:** ν̄ [cm⁻¹] 3981 (w), 3854 (w), 3802 (w), 3736 (w), 3723 (w), 3588 (w), 3524

(w), 3424 (w), 3404 (w), 3271 (w), 3175 (w), 3159 (w), 3136 (w), 3105 (w), 3084 (w), 3067 (w), 3040 (w), 3019 (w), 2974 (w), 2953 (w), 2934 (w), 2913 (w), 2886 (w), 2841 (w), 2810 (w), 2752 (w), 2714 (w), 2695 (w), 2621 (w), 2488 (w), 2359 (w), 2342 (w), 1690 (w), 1609 (s), 1576 (w), 1452 (m), 1410 (m), 1396 (w), 1368 (m), 1350 (m), 1333 (w), 1294 (w), 1277 (m), 1261 (w), 1223 (w), 1213 (w), 1175 (s), 1142 (m), 1123 (m) 1086 (m), 1042 (w), 986 (m), 961 (w), 876 (w), 841 (w), 808 (w), 787 (w), 746 (s), 702 (m), 669 (s), 656 (s), 629 (m). **EI MS** (70 eV, m/z (%)): 631 ($[M]^+$, 21), 476 ($[C_{30}H_{23}FN_3O_2]^+$, 57), 438 ($[C_{26}H_{20}N_3O_2S]^+$, 31), 326 ($[C_{21}H_{16}N_3O]^+$, 98), 298 ($[C_{19}H_{12}N_3O]^+$, 23), 284 ($[C_{19}H_{14}N_3]^+$, 51), 256 ($[C_{17}H_{10}N_3]^+$, 68), 123 ($[C_7H_4FO]^+$, 100), 91 ($[C_7H_7]^+$, 51). **EA** ber. für $C_{37}H_{30}FN_3O_4S$ (631.72): C 70.35, H 4.79, N 6.65, S 5.08. Gef.: C 70.24, H 4.87, N 6.38, S 4.97.

5.2.4.16 1-(4-Brombenzoyl)-12b-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-*a*]chinolizin-4(1*H*)-on (7p)

7p
 $C_{37}H_{30}BrN_3O_4S$
[692.63]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_283

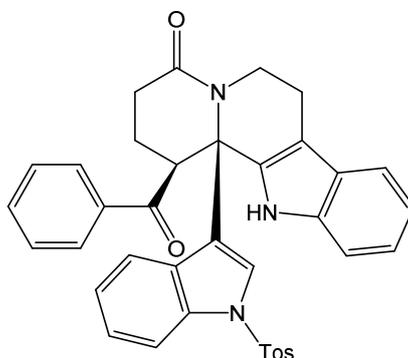
Ausbeute: 687 mg (0.99 mmol, 50 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 290-292 °C

$R_f = 0.21$ (*n*-Hex/EE 1:1). **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ 1.95-2.03 (m, 1 H), 2.28-2.43 (m, 4 H), 2.65 (d, $^2J_{HH} = 15.2$ Hz, 2 H), 2.83-2.97 (m, 2 H), 3.01-3.10 (m, 1 H), 4.07-4.16 (m, 1 H), 4.90-4.98 (m, 1 H), 7.07-7.12 (m, 2 H), 7.13-7.18 (m, 1 H), 7.20-7.27 (m, 5 H, überlagert von $CDCl_3$), 7.28-7.32 (m, 1 H), 7.33-7.41 (m, 3 H), 7.44-7.48 (m, 1 H), 7.50-7.54 (m, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.65 (d, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 2 H), 7.85-7.92 (m, 1 H), 9.18 (s, 1 H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ 20.90 (CH_2), 21.79 (CH_3), 23.22 (CH_2), 32.06 (CH_2), 38.98 (CH_2), 53.55 (CH), 63.10 ($C_{quart.}$), 110.51 ($C_{quart.}$), 111.86 (CH), 113.87 (CH), 118.88 (CH), 120.22 (CH), 120.98 (CH), 122.68 ($C_{quart.}$), 123.01 (CH), 124.18 (CH), 125.04 (CH), 126.60 ($C_{quart.}$), 127.05 (2CH), 127.85 (CH), 128.49 ($C_{quart.}$), 128.90 ($C_{quart.}$), 129.33 (2 CH), 129.90 (2 CH), 131.98 (2 CH), 134.79 ($C_{quart.}$), 134.87 ($C_{quart.}$), 135.83 ($C_{quart.}$), 135.89 ($C_{quart.}$), 135.93 ($C_{quart.}$), 145.26 ($C_{quart.}$), 169.51 ($C_{quart.}$), 201.69 ($C_{quart.}$). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3244 (w), 3082 (w), 2913 (w), 1676 (w), 1618 (s), 1582 (w), 1489 (w), 1447 (m), 1420 (w), 1398 (m), 1377 (m), 1366 (w), 1342 (w), 1298 (w), 1279 (w), 1265 (w), 1233 (m), 1209 (w), 1175 (s), 1144 (m), 1125 (m), 1092 (m), 1072 (w), 1053 (w), 1009 (w), 988 (m), 955 (w), 890 (w), 878 (w), 810 (m), 746 (s), 719 (w), 691 (w), 675 (s), 656 (m). **EI MS** (70 eV, m/z (%)): 693 ($[^{81}Br-M]^+$, 3), 692 ($[M]^+$, 3), 691 ($[^{79}Br-M]^+$, 6), 538 ($[C_{30}H_{23}^{81}BrN_3O_2]^+$,

21), 536 ($[\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2]^+$, 22), 439 ($[\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}]^+$, 13), 438 ($[\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}]^+$, 30), 327 (25), 326 ($[\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}]^+$, 100), 298 ($[\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}]^+$, 21), 285 (20), 284 ($[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3]^+$, 55), 283 (33), 282 (34), 257 (24), 256 ($[\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_3]^+$, 58), 255 (27), 185 ($[\text{C}_7\text{H}_4^{81}\text{BrO}]^+$, 38), 183 ($[\text{C}_7\text{H}_4^{79}\text{BrO}]^+$, 35), 155 ($[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 22), 143 (15), 92 (16), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 51), 65 (22). **EA** ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$ (692.63): C 64.16, H 4.37, N 6.07, S 4.63. Gef.: C 64.22, H 4.46, N 5.90, S 4.47.

5.2.4.17 1-Benzoyl-12b-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo-[2,3-*a*]chinolizin-4(1*H*)-on (7q)



7q
C₃₇H₃₁N₃O₄S
[613.73]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_284

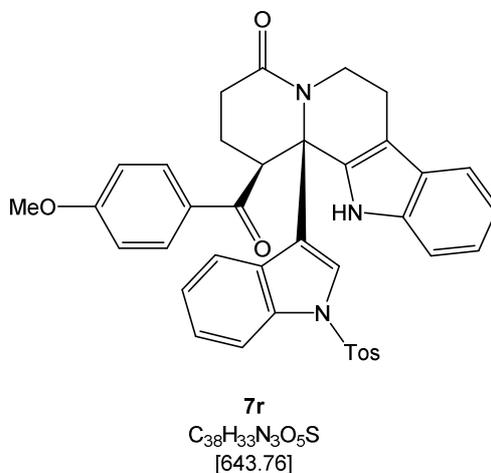
Ausbeute: 418 mg (0.68 mmol, 34 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 294-297 °C

R_f = 0.22 (*n*-Hex/EE 1:1). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 2.01-2.09 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.33-2.42 (m, 1 H), 2.61-2.75 (m, 2 H), 2.85 (td, ²J_{HH} = 12.5 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1 H), 2.95 (ddd, ²J_{HH} = 17.8 Hz, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ³J_{HH} = 3.8 Hz, 1 H), 3.05 (ddd, ²J_{HH} = 15.4 Hz, ³J_{HH} = 12.1 Hz, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1 H), 4.23 (dd, ²J_{HH} = 11.6 Hz, ³J_{HH} = 3.2 Hz, 1 H), 4.96 (dd, ²J_{HH} = 12.9 Hz, ³J_{HH} = 5.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2 H), 7.15 (t, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 1 H), 7.19-7.24 (m, 2 H), 7.25-7.36 (m, 4 H), 7.43 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1 H), 7.47-7.55 (m, 4 H), 7.60 (s, 1 H), 7.67 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2 H), 7.89 (d, ³J_{HH} = 8.3 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ 20.99 (CH₂), 21.74 (CH₃), 23.25 (CH₂), 32.35 (CH₂), 38.69 (CH₂), 53.47 (CH), 63.16 (C_{quart.}), 110.44 (C_{quart.}), 111.85 (CH), 113.92 (CH), 118.83 (CH), 120.20 (CH), 120.85 (CH), 122.56 (C_{quart.}), 122.96 (CH), 124.10 (CH), 124.83 (CH), 126.52 (C_{quart.}), 127.10 (2CH), 127.92 (2CH), 128.24 (CH), 128.89 (2CH), 129.20 (C_{quart.}), 129.91 (2CH), 133.43 (CH), 134.90 (C_{quart.}), 134.94 (C_{quart.}), 135.81 (C_{quart.}), 135.87 (C_{quart.}), 137.19 (C_{quart.}), 145.09 (C_{quart.}), 169.22 (C_{quart.}), 202.45 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3136 (w), 3132 (w), 3107 (w), 3086 (w), 3067 (w), 3030 (w), 2959 (w), 2934 (w), 2843 (w), 1734 (w), 1686 (w), 1609 (m), 1582 (w), 1545 (w), 1493 (w), 1447 (m), 1408 (m), 1389 (w), 1369 (m), 1350 (w), 1331 (w), 1294 (w), 1275 (w), 1261 (w), 1227 (w), 1211 (w),

1175 (s), 1159 (m), 1140 (m), 1123 (m), 1070 (w), 1047 (w), 986 (m), 959 (w), 903 (w), 876 (w), 829 (w), 810 (w), 797 (w), 746 (s), 712 (m), 692 (w), 671 (m), 656 (s), 627 (w). **EI MS** (70 eV, m/z (%)): 613 ($[M]^+$, 16), 459 (18), 458 ($[C_{30}H_{24}N_3O_2]^+$, 54), 438 ($[C_{26}H_{20}N_3O_2S]^+$, 26), 327 (23), 326 ($[C_{21}H_{16}N_3O]^2+$, 100), 298 (22), 285 (18), 284 ($[C_{19}H_{14}N_3]^+$, 46), 283 (31), 282 (26), 269 (18), 257 (25), 256 ($[C_{17}H_{10}N_3]^4+$, 66), 255 (29), 105 ($[C_7H_5O]^+$, 76), 91 ($[C_7H_7]^+$, 32), 77 (31). **HR-ESI MS**: Ber. für $C_{37}H_{32}N_3O_4S$: 614.2108. Gef.: 614.2108. **HPLC** (254 nm): t_R = 5.8 min, 99 %. **EA** ber. für $C_{37}H_{31}N_3O_4S$ (613.73): C 72.41, H 5.09, N 6.85, S 5.22. Gef.: C 71.56, H 5.04, N 6.52, S 4.97.

5.2.4.18 1-(4-Methoxybenzoyl)-12b-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (7r)



Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

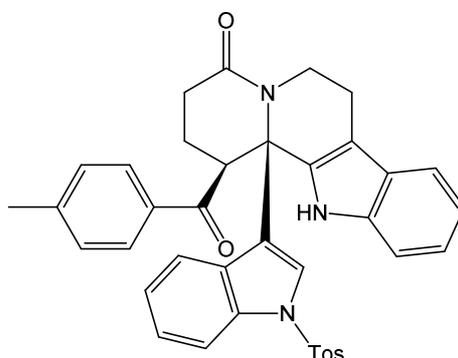
Ansatzbezeichnung: KR_A_285

Ausbeute: 423 mg (0.66 mmol, 33 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 273-274 °C

R_f = 0.16 (*n*-Hex/EE 1:1). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 2.04 (dtd, ²J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ³J_{HH} = 3.2 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.41 (dtd, ²J_{HH} = 14.0 Hz, ³J_{HH} = 11.3 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, 1 H), 2.65 (ddd, ²J_{HH} = 15.4 Hz, ³J_{HH} = 4.28 Hz, ³J_{HH} = 1.2 Hz, 1 H), 2.71 (ddd, ²J_{HH} = 18.0 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 1 H), 2.83 (td, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 12.6 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1 H), 2.94 (ddd, ²J_{HH} = 18.2 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ³J_{HH} = 3.4 Hz, 1 H), 3.03 (ddd, ²J_{HH} = 15.3 Hz, ³J_{HH} = 12.1 Hz, ³J_{HH} = 5.5 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.16 (dd, ³J_{HH} = 11.9 Hz, ³J_{HH} = 3.1 Hz, 1 H), 4.96 (ddd, ²J_{HH} = 12.9 Hz, ³J_{HH} = 5.5, ³J_{HH} = 1.2 Hz, 1 H), 6.80 (d, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 2 H), 7.11-7.17 (m, 3 H), 7.17-7.24 (m, 2 H), 7.24-7.28 (m, 1 H, überlagert von CDCl₃), 7.31 (dt, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1 H), 7.40 (dt, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, 1 H), 7.52 (dt, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 (d, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 2 H), 7.68 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2 H), 7.88 (dt, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ 21.02 (CH₂), 21.72 (CH₃), 23.31 (CH₂), 32.32 (CH₂), 38.74 (CH₂), 52.90 (CH), 55.70 (CH₃), 63.30 (C_{quart.}), 110.29 (C_{quart.}), 111.85 (CH), 113.88 (CH), 114.10 (2 CH), 118.80 (CH), 120.17 (CH), 120.82 (CH), 122.62 (C_{quart.}), 122.92 (CH), 124.06 (CH), 124.75 (CH), 126.48 (C_{quart.}), 127.13 (2 CH), 128.20 (CH), 129.30 (C_{quart.}), 129.59 (C_{quart.}), 129.91 (2 CH), 130.62 (2 CH), 134.92 (C_{quart.}), 134.95

(C_{quart.}), 135.81 (C_{quart.}), 135.88 (C_{quart.}), 145.08 (C_{quart.}), 163.99 (C_{quart.}), 169.51 (C_{quart.}), 200.04 (C_{quart.}). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3298 (w), 3258 (w), 3063 (w), 2947 (w), 2851 (w), 1668 (w), 1618 (m), 1599 (m), 1574 (w), 1508 (w), 1445 (w), 1422 (w), 1395 (m), 1375 (m), 1323 (w), 1300 (w), 1279 (w), 1233 (m), 1209 (w), 1175 (s), 1144 (m), 1124 (m), 1090 (w), 1082 (w), 1051 (w), 1032 (w), 1013 (w), 988 (m), 835 (w), 810 (w), 760 (m), 750 (m), 737 (s), 706 (w), 675 (s), 656 (w), 621 (w). **EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 643 ([M]⁺, 14), 488 ([C₃₁H₂₆N₃O₃]⁺, 39), 439 ([C₂₆H₂₁N₃O₂S]⁺, 17), 438 ([C₂₆H₂₀N₃O₂S]⁺, 21), 326 ([C₂₁H₁₆N₃O]⁺, 62), 284 ([C₁₉H₁₄N₃]⁺, 36), 283 (19), 282 (16), 269 (15), 257 (19), 256 ([C₁₇H₁₀N₃]⁺, 51), 255 (20), 135 (100), 91 ([C₇H₇]⁺, 20). **EA** ber. für C₃₈H₃₃N₃O₅S (643.76): C 70.90, H 5.17, N 6.53, S 4.98. Gef.: C 70.86, H 5.12, N 6.39, S 4.82.

5.2.4.19 1-(4-Methylbenzoyl)-12b-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (7s)

7s
 $C_{38}H_{33}N_3O_4S$
[627.76]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_289

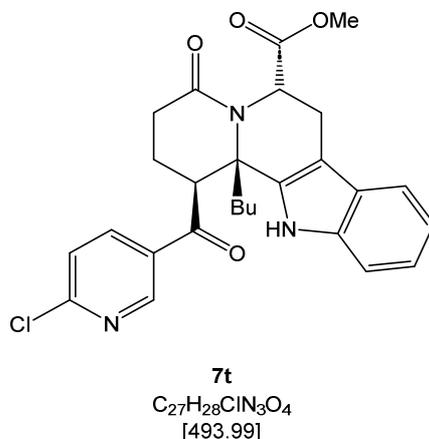
Ausbeute: 458 mg (0.73 mmol, 36 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 293-296 °C

$R_f = 0.29$ (*n*-Hex/EE 1:1). **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ 2.01-2.07 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.36-2.44 (m, 4 H), 2.66 (dd, $^2J_{HH} = 15.5$ Hz, $^3J_{HH} = 4.0$ Hz, 1 H), 2.72 (ddd, $^2J_{HH} = 18.1$ Hz, $^3J_{HH} = 11.2$ Hz, $^3J_{HH} = 6.8$ Hz, 1 H), 2.82 (td, $^2J_{HH} = ^3J_{HH} = 12.5$ Hz, $^3J_{HH} = 4.2$ Hz, 1 H), 2.93 (ddd, $^2J_{HH} = 18.2$ Hz, $^3J_{HH} = 5.7$ Hz, $^3J_{HH} = 3.1$ Hz, 1 H), 3.03 (ddd, $^2J_{HH} = 15.6$ Hz, $^3J_{HH} = 12.0$ Hz, $^3J_{HH} = 5.4$ Hz, 1 H), 4.15 (dd, $^2J_{HH} = 12.1$ Hz, $^3J_{HH} = 3.0$ Hz, 1 H), 4.93-4.97 (m, 1 H), 7.11-7.16 (m, 5 H), 7.17-7.24 (m, 2 H), 7.25-7.29 (m, 2 H, überlagert von $CDCl_3$), 7.32 (dd, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $^3J_{HH} = 8.1$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $^4J_{HH} = 1.1$ Hz, 1 H), 7.67-7.71 (m, 2 H), 7.89 (d, $^3J_{HH} = 8.3$ Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H). **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ 21.02 (CH_2), 21.75 (CH_3), 21.77 (CH_3), 23.32 (CH_2), 32.46 (CH_2), 38.58 (CH_2), 53.35 (CH), 63.16 ($C_{quart.}$), 110.37 ($C_{quart.}$), 111.85 (CH), 113.93 (CH), 118.82 (CH), 120.18 (CH), 120.79 (CH), 122.55 ($C_{quart.}$), 122.93 (CH), 124.07 (CH), 124.76 (CH), 126.49 ($C_{quart.}$), 127.14 (2 CH), 128.19 (2 CH), 128.34 (CH), 129.31 ($C_{quart.}$), 129.62 (2 CH), 129.90 (2 CH), 134.48 ($C_{quart.}$), 134.96 ($C_{quart.}$), 134.98 ($C_{quart.}$), 135.79 ($C_{quart.}$), 135.91 ($C_{quart.}$), 144.66 ($C_{quart.}$), 145.05 ($C_{quart.}$), 169.15 ($C_{quart.}$), 201.80 ($C_{quart.}$). **IR:** $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3323 (w), 3285 (w), 3238 (w), 1668 (w), 1618 (s), 1580 (w), 1491 (w), 1447 (m), 1420 (w), 1396 (w),

1377 (m), 1344 (w), 1323 (w), 1300 (w), 1279 (w), 1263 (w), 1236 (w), 1209 (w), 1186 (m), 1175 (m), 1144 (m), 1125 (m), 1086 (w), 1053 (w), 1022 (w), 988 (m), 957 (w), 837 (w), 810 (w), 748 (s), 704 (w), 675 (s), 656 (w). **EI MS** (70 eV, m/z (%)): 627 ($[M]^+$, 14), 473 (15), 472 ($[C_{31}H_{26}N_3O_2]^+$, 47), 438 ($[C_{26}H_{20}N_3O_2S]^+$, 25), 327 (22), 326 ($[C_{21}H_{16}N_3O]^{2+}$, 88), 323 (16), 298 ($[C_{19}H_{12}N_3O]^{4+}$, 20), 285 (20), 284 ($[C_{19}H_{14}N_3]^+$, 55), 283 (31), 282 (25), 269 (19), 257 (28), 256 ($[C_{17}H_{10}N_3]^{4+}$, 75), 255 (30), 119 ($[C_8H_7O]^+$, 100), 91 ($[C_7H_7]^+$, 72). **EA** ber. für $C_{38}H_{33}N_3O_4S$ (627.76): C 72.71, H 5.30, N 6.69, S 5.11. Gef.: C 72.91, H 5.34, N 6.55, S 5.03.

5.2.4.20 Methyl-(1S,6S,12bS)-12b-butyl-1-(6-chlornicotinoyl)-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-6-carboxylat (7t)



Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_296

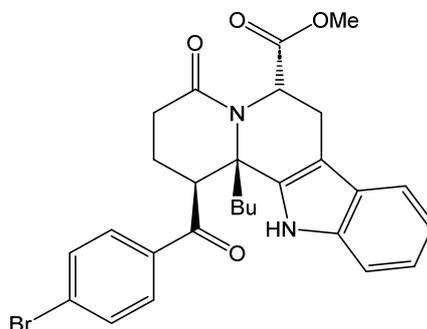
Ausbeute: 198 mg (0.40 mmol, 40 %) farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 220-230 °C

R_f = 0.33 (*n*-Hex/EE 5:7). **[a]_D²⁵**: +92 ° (*c* = 1 mg/mL, CH₂Cl₂), **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 0.79 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3 H), 1.19-1.25 (m, 4 H), 2.57-2.65 (m, 1 H), 2.81-2.89 (m, 2 H), 3.13 (dd, ²J_{HH} = 16.0 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 1 H), 3.47 (dd, ²J_{HH} = 16.0 Hz, ³J_{HH} = 2.7 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 5.05-5.11 (m, 1 H), 5.58 (dd, ²J_{HH} = 6.9 Hz, ³J_{HH} = 2.6 Hz, 1 H), 7.08-7.19 (m, 3 H), 7.42 (d, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1 H), 7.48 (d, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.17 (dd, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, 1 H), 8.99 (d, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, 1 H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 14.08 (CH₃), 22.62 (CH₂), 22.67 (CH₂), 22.84 (CH₂), 25.68 (CH₂), 30.08 (CH₂), 37.40 (CH₂), 51.45 (CH), 52.80 (CH₃), 55.10 (CH), 63.05 (C_{quart.}), 108.39 (C_{quart.}), 111.51 (CH), 118.54 (CH), 120.18 (CH), 122.92 (CH), 124.83 (CH), 125.48 (C_{quart.}), 131.34 (C_{quart.}), 133.81 (C_{quart.}), 136.43 (C_{quart.}), 138.54 (CH), 150.61 (CH), 156.80 (C_{quart.}), 172.93 (C_{quart.}), 173.14 (C_{quart.}), 204.15 (C_{quart.}). **IR**: $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3377 (w), 3055 (w), 2955 (w), 2926 (w), 2860 (w), 2359 (w), 1726 (m), 1688 (m), 1630 (s), 1574 (w), 1555 (w), 1472 (w), 1445 (w), 1406 (m), 1381 (w), 1354 (w), 1337 (m), 1304 (m), 1288 (w), 1275 (w), 1261 (w), 1224 (m), 1206 (w), 1177 (w), 1148 (w), 1126 (m), 1099 (m), 1067 (w), 1013 (w), 974 (w), 962 (w), 943 (w), 912 (w), 839 (w), 787 (w), 766 (w), 743 (s), 712 (w), 677 (w), 633 (w). **EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 495 ([M(³⁷Cl)]⁺), 493 ([M(³⁵Cl)]⁺, 4), 438

($[\text{C}_{23}\text{H}_{19}({}^{37}\text{Cl})\text{N}_3\text{O}_4]^+$, 16), 437 (12), 436 ($[\text{C}_{23}\text{H}_{19}({}^{35}\text{Cl})\text{N}_3\text{O}_4]^+$, 49), 283 (10), 237 ($[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}]^+$, 15), 225 ($[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2]^+$, 21), 195 (16), 183 (17), 182 (26), 181 ($[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2]^+$, 10), 142, ($[\text{C}_6\text{H}_3({}^{37}\text{Cl})\text{NO}]^+$, 33), 140 ($[\text{C}_6\text{H}_3({}^{35}\text{Cl})\text{NO}]^+$, 100), 112 (14). **EA** ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (493.99): C 65.65, H 5.71, N 8.51. Gef.: C 65.43, H 5.51, N 8.23.

5.2.4.21 Methyl-(1S,6S,12bS)-1-(4-brombenzoyl)-12b-butyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-6-carboxylat (7u)



7u
C₂₈H₂₉BrN₂O₄
[537.45]

Die Synthese erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift **AS V**.

Ansatzbezeichnung: KR_A_307

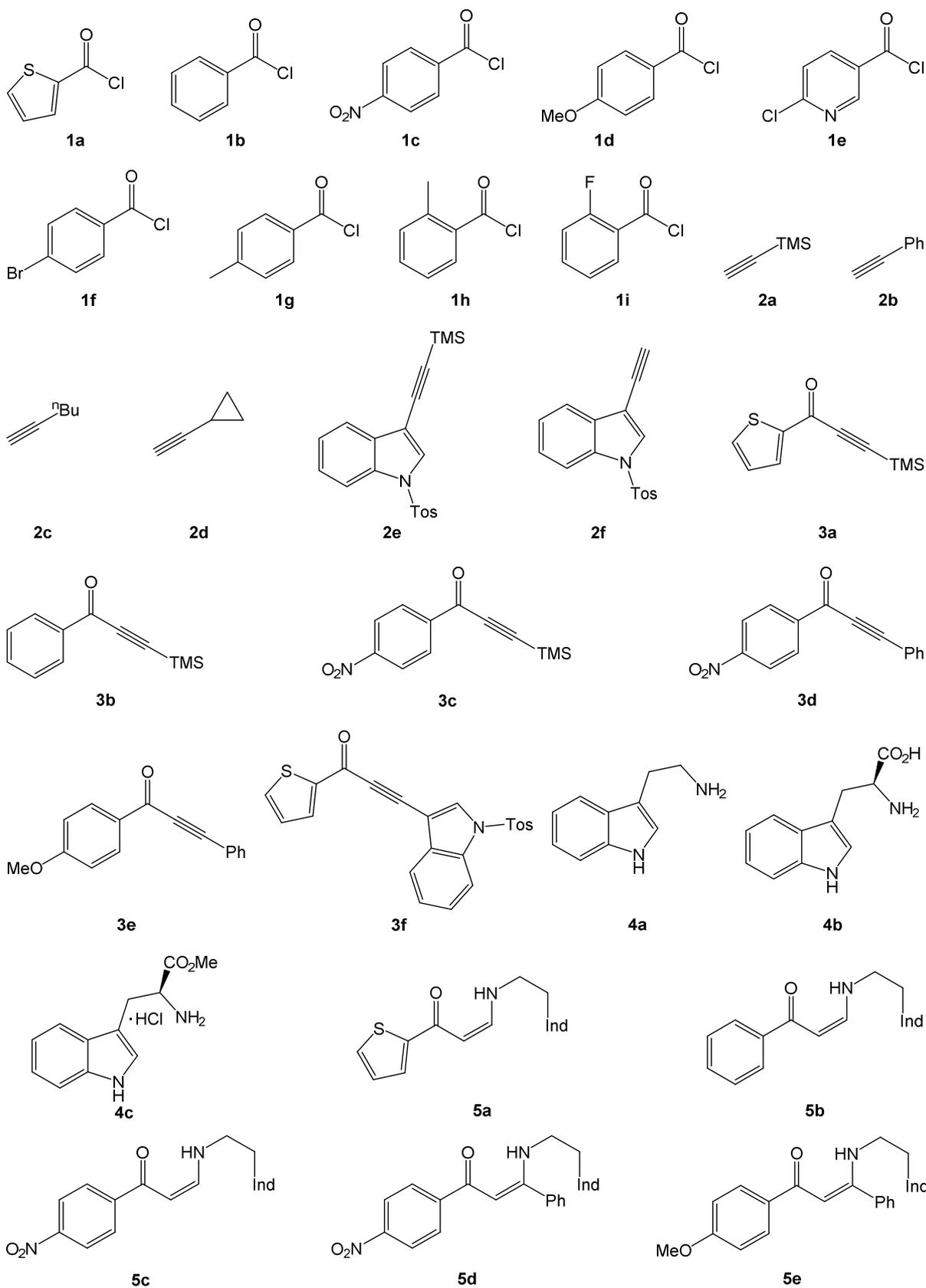
Ausbeute: 195 mg (0.36 mmol, 18 %) gelber Feststoff

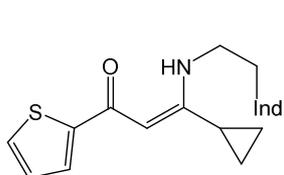
Schmelzpunkt: 245-248 °C

R_f = 0.19 (*n*-Hex/EE 7:3). **[a]_D²⁵**: +58 ° (*c* = 1 mg/mL, CH₂Cl₂), **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 3 H), 1.07-1.15 (m, 1 H), 1.17-1.23 (m, 1 H), 1.27 1.36 (m, 2 H), 2.00-2.08 (m, 1 H), 2.30-2.44 (m, 2 H), 2.59 (ddd, ²J_{HH} = 14.7 Hz, ³J_{HH} = 12.7 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1 H), 2.85 (ddd, ²J_{HH} = 18.5 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, 1 H), 2.91-3.00 (m, 2 H), 3.61 (s, 4 H), 3.83 (dd, ²J_{HH} = 13.4 Hz, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1 H), 6.08-6.18 (m, 1 H), 7.04-7.10 (m, 3 H), 7.34-7.46 (m, 4 H), 7.50-7.58 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 14.24 (CH₃), 21.36 (CH₂), 21.39 (CH₂), 23.64 (CH₂), 26.72 (CH₂), 29.89 (CH₂), 35.62 (CH₂), 50.73 (CH), 52.36 (CH₃), 53.94 (CH), 62.73 (C_{quart.}), 108.69 (C_{quart.}), 111.09 (CH), 118.66 (CH), 119.97 (CH), 122.76 (CH), 126.04 (C_{quart.}), 129.12 (C_{quart.}), 129.33 (2CH), 132.09 (2CH), 132.58 (C_{quart.}), 135.54 (C_{quart.}), 136.10 (C_{quart.}), 171.19 (C_{quart.}), 171.39 (C_{quart.}), 202.11 (C_{quart.}). **IR:** ν̄ [cm⁻¹] 3275 (w), 3057 (w), 2953 (w), 2928 (w), 2901 (w), 2870 (w), 2857 (w), 1736 (m), 1672 (m), 1630 (s), 1584 (m), 1566 (w), 1483 (w), 1454 (m), 1435 (m), 1387 (s), 1356 (m), 1327 (m), 1292 (m), 1279 (m), 1254 (m), 1202 (s), 1179 (m), 1167 (m), 1153 (m), 1109 (m), 1070 (m), 1028 (m), 1007 (s), 970 (m), 912 (w), 889 (w), 839 (m), 812 (m), 741 (s), 679 (m). **EI MS** (70 eV, *m/z* (%)): 538 ([M(⁸¹Br)]⁺, 3), 536 ([M(⁷⁹Br)]⁺, 3), 481 ([C₂₄H₂₀BrN₂O₄(⁸¹Br)]⁺, 33), 479

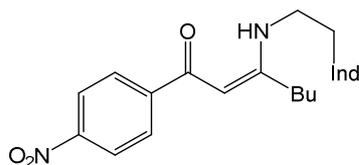
($[\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_4(^{79}\text{Br})]^+$, 27), 283 ($[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3]^+$, 33), 242 (17), 225 ($[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2]^+$, 33), 201 (13), 195 (13), 185 ($[\text{C}_7\text{H}_4\text{BrO}(^{81}\text{Br})]^+$, 66), 184 (10), 183 ($[\text{C}_7\text{H}_4\text{BrO}(^{79}\text{Br})]^+$, 100), 182 (26), 155 (11), 130 (31). **HR-ESI MS**: Ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrN}_2\text{O}_4$: 537.1383. Gef. 537.1375. **HPLC** (245 nm): $t_R = 5.4$ min, 99 %. **EA** ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (537.45): C 62.57, H 5.44, N 5.21. Gef.: C 61.68, H 5.67, N 4.93.

6 Molekülverzeichnis

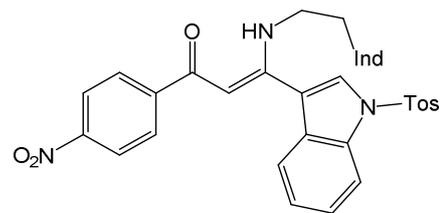
Ind = 1-*H*-Indol-3-yl



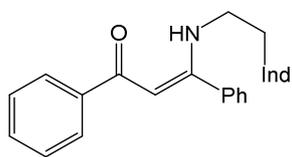
5f



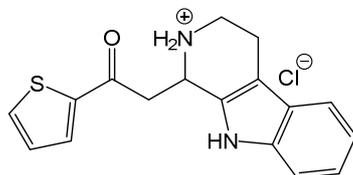
5g



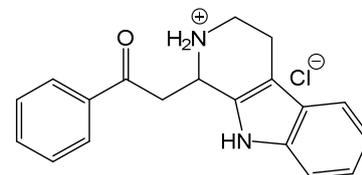
5h



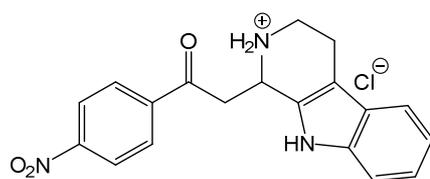
5i



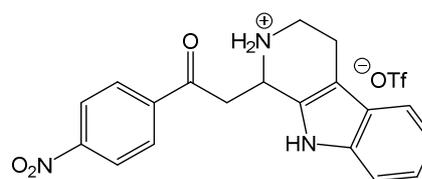
6a·HCl



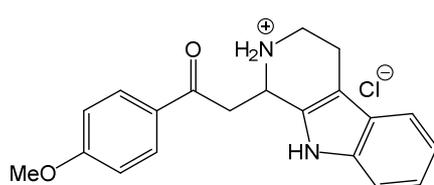
6b·HCl



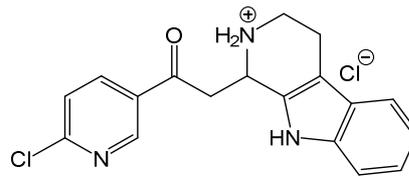
6c·HCl



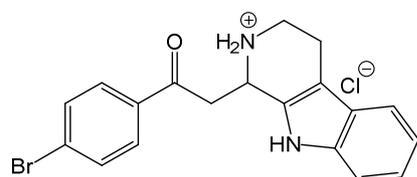
6c·HOTf



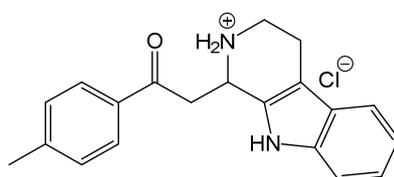
6d·HCl



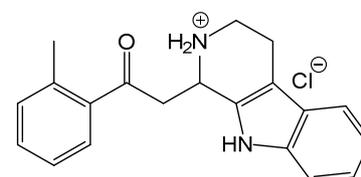
6e·HCl



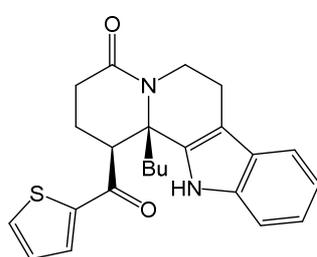
6f·HCl



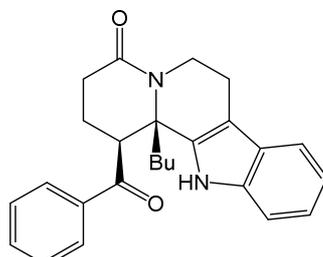
6g·HCl



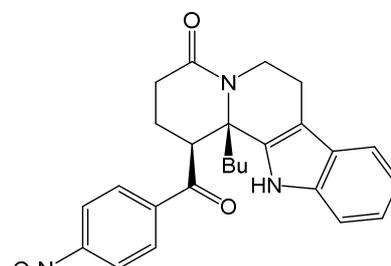
6h·HCl



7a

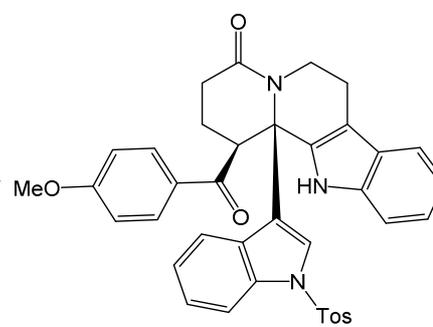
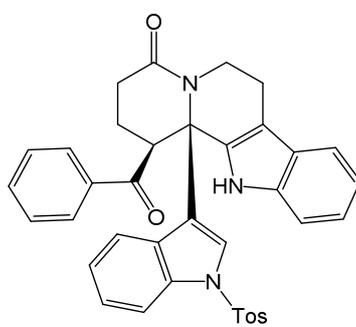
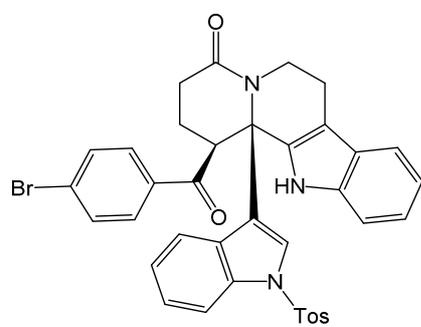
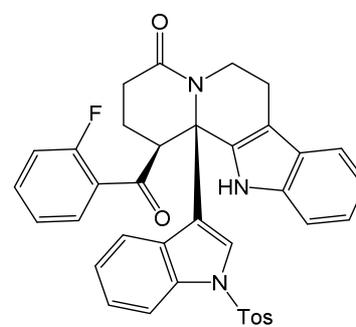
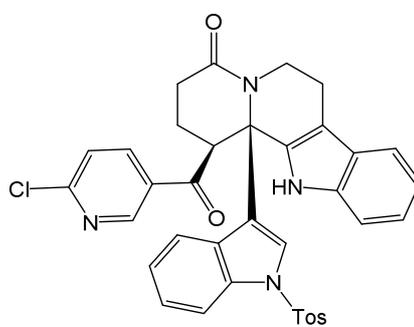
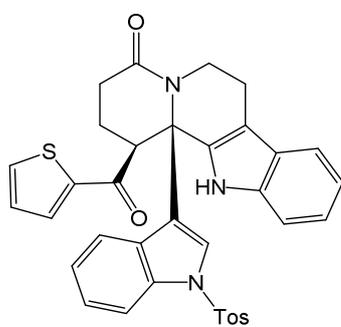
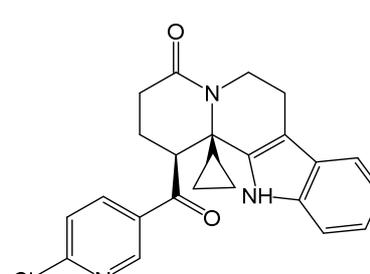
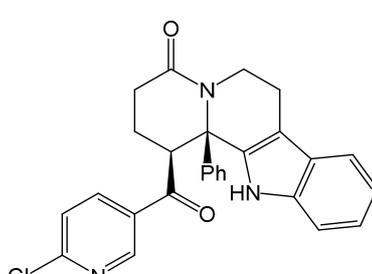
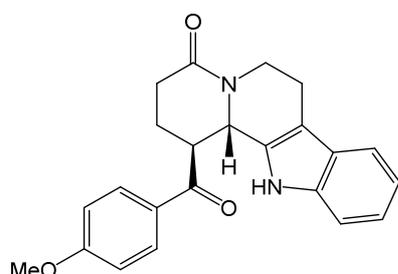
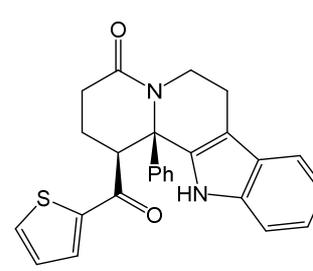
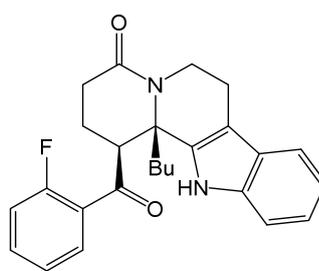
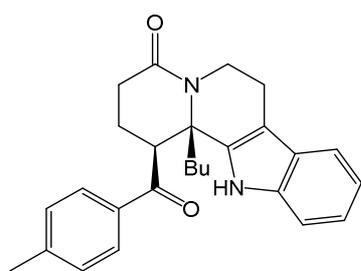
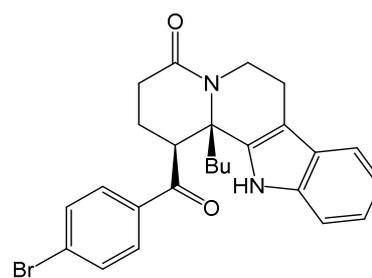
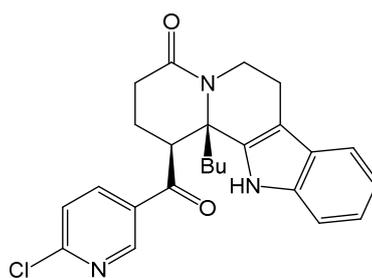
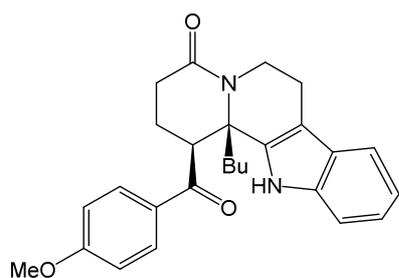


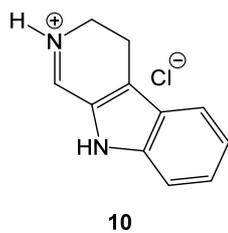
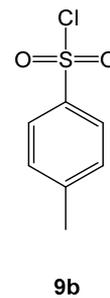
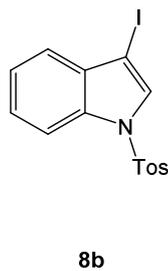
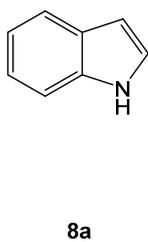
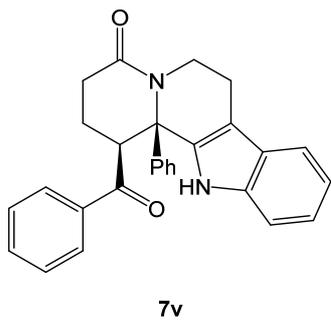
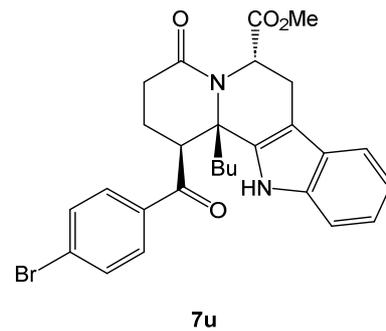
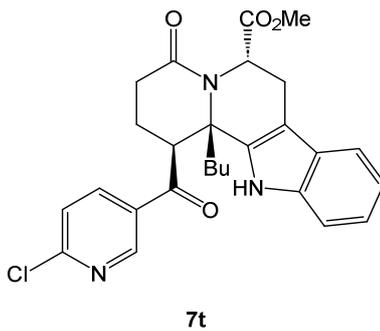
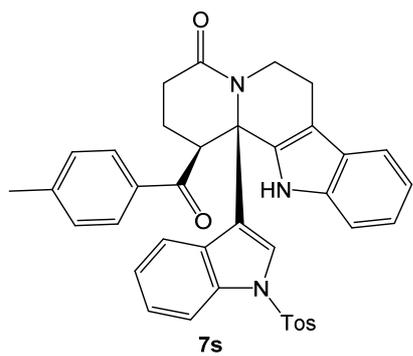
7b



7c

Ind = 1*H*-Indol-3-yl





7 NMR-Analytik

Es sollte erwähnt werden, dass die synthetisierten anellierten THBC **7** (insbesondere die Verbindungen **7h**, **7j** und **7l**) dazu neigen Lösungsmittel-Addukte zu bilden. Dies spiegelt sich in den aufgezeichneten NMR-Spektren durch entsprechende Signale im aliphatischen Bereich wider, die auf Diethylether oder Ethylacetat zurückgeführt werden können. Selbst mehrtägiges Erhitzen auf 100 °C bei einem Druck von $1 \cdot 10^{-3}$ mbar konnte diese Verunreinigungen nicht beseitigen.

7.1 3-Iodo-1-tosyl-1H-indol (8b)

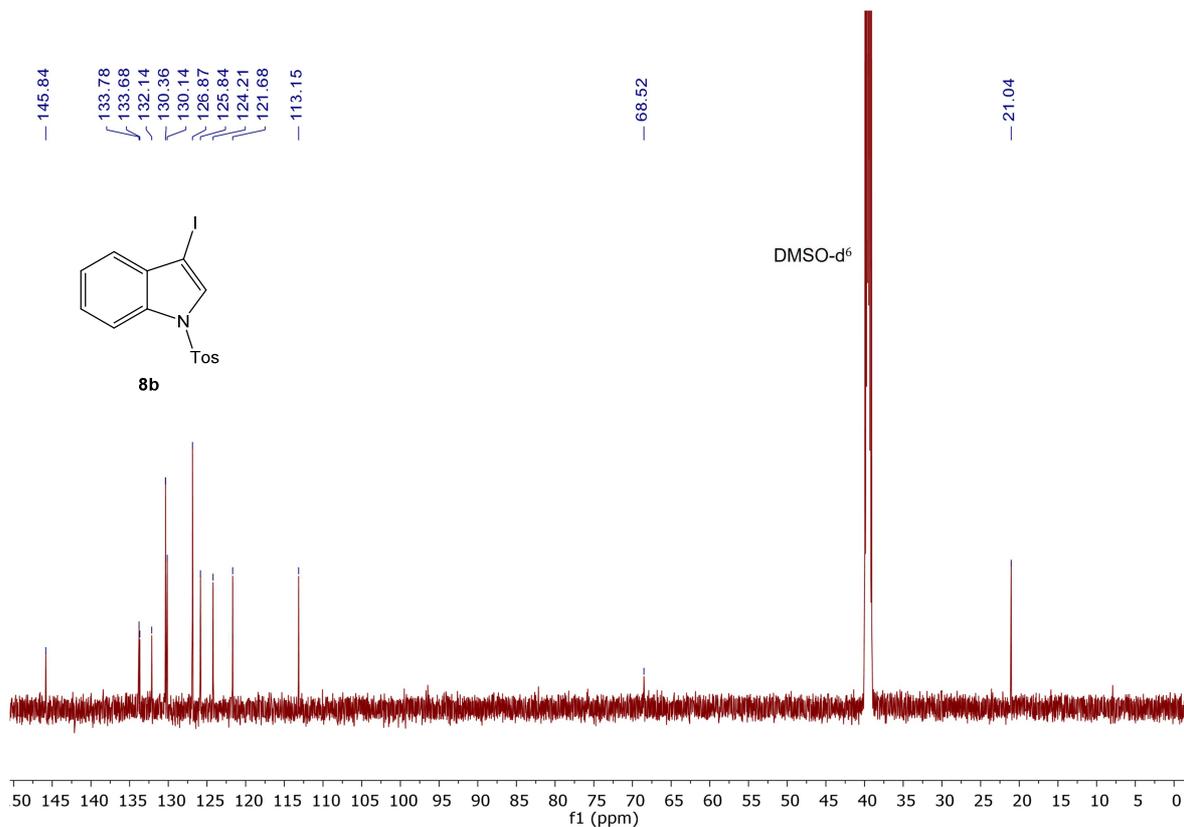
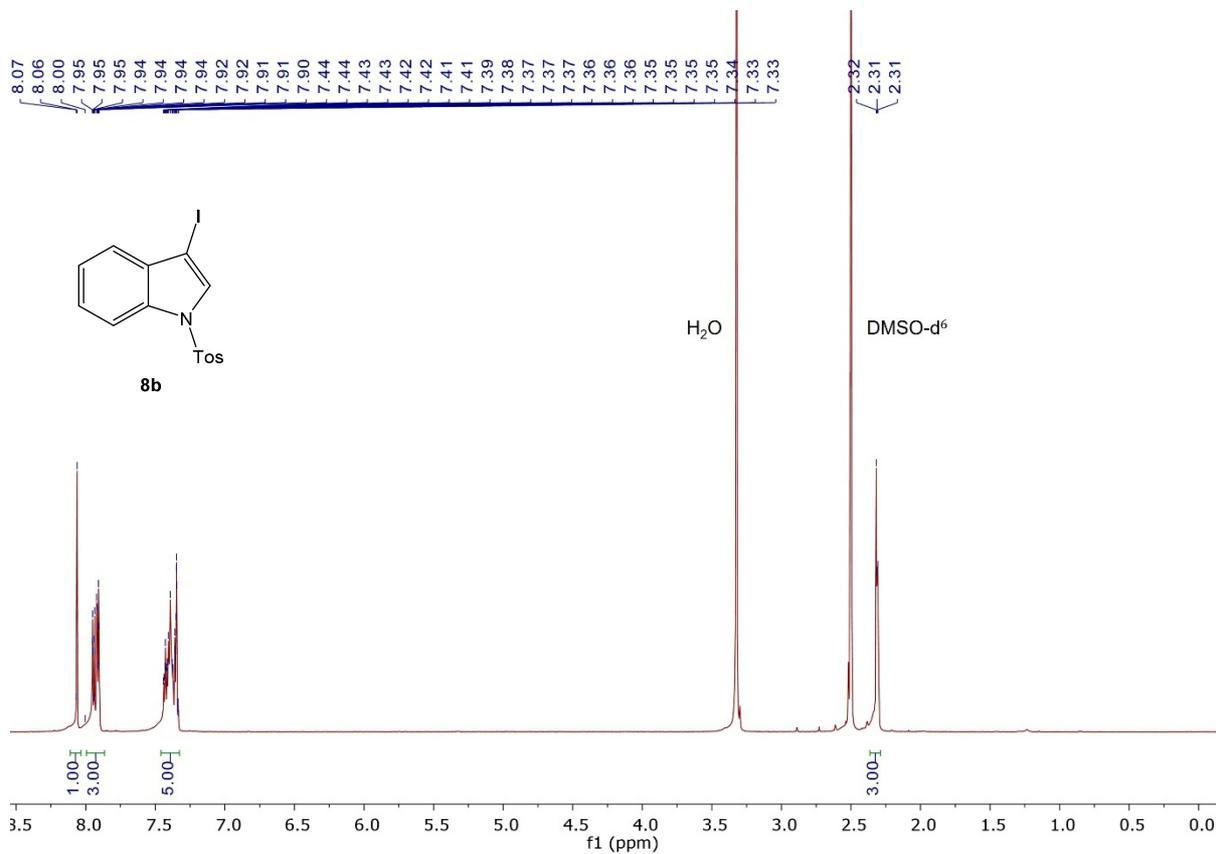


Abb. 100: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) der Verbindung 8b. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) der Verbindung 8b.

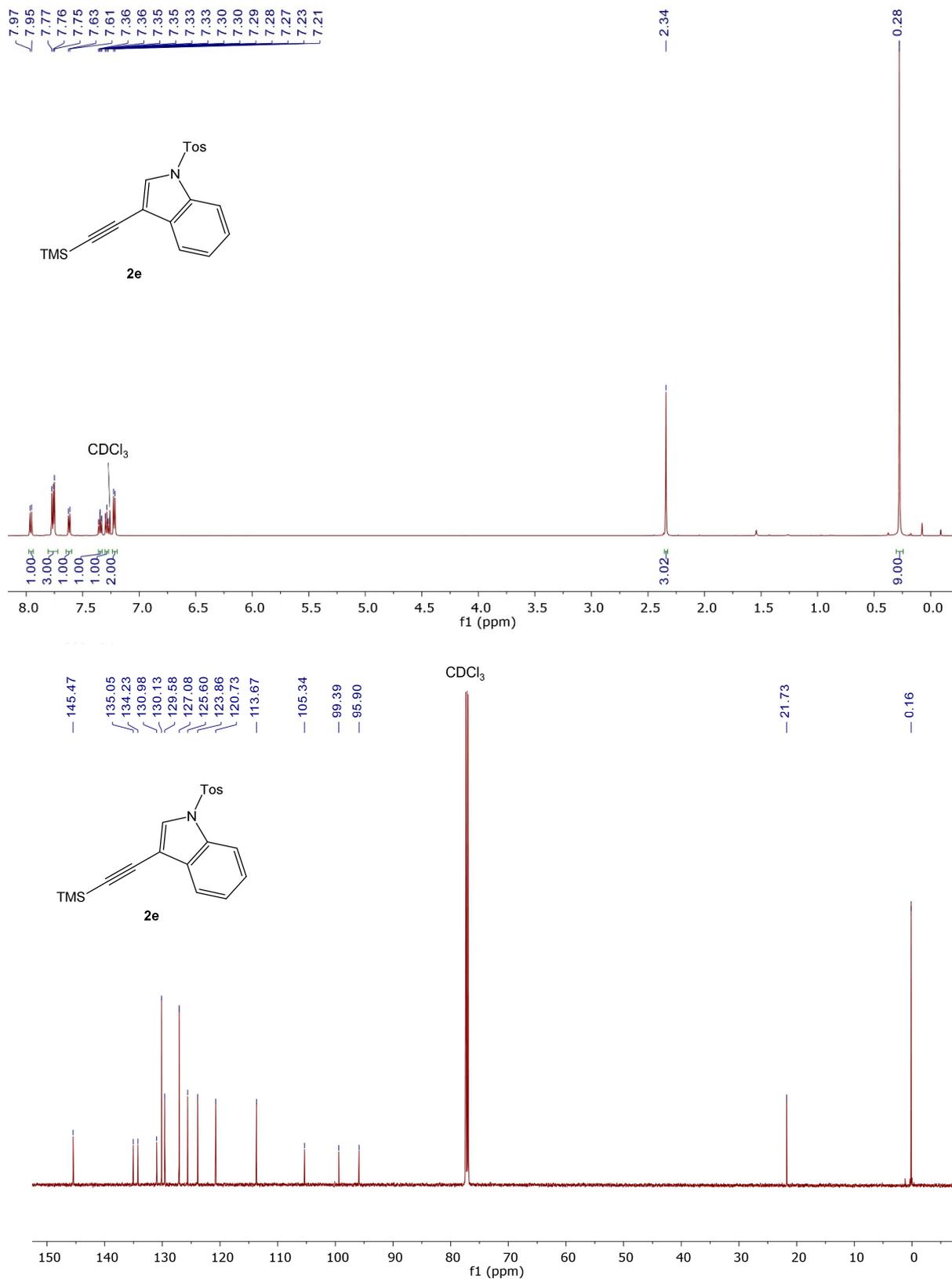
7.2 1-Tosyl-3-((trimethylsilyl)ethynyl)-1*H*-indol (2e)

Abb. 101: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) der Verbindung 2e. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 2e.

7.3 3-Ethynyl-1-tosyl-1H-indol (2f)

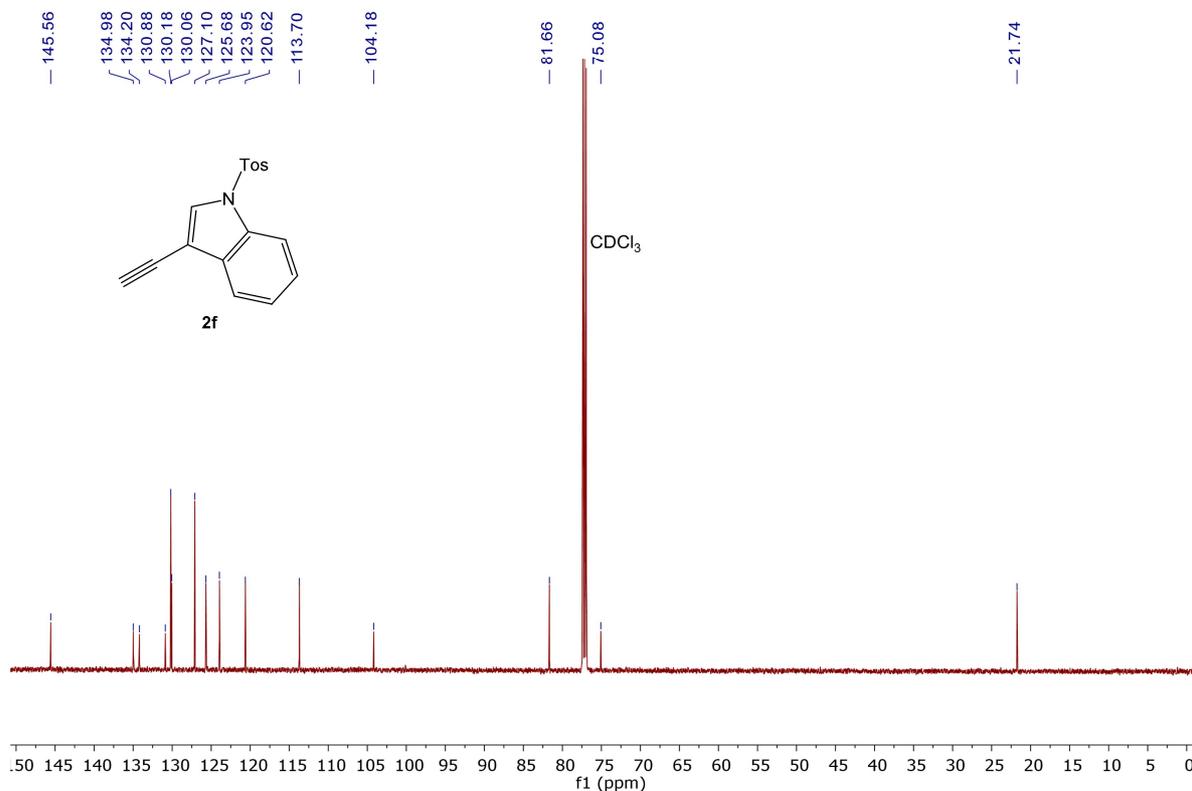
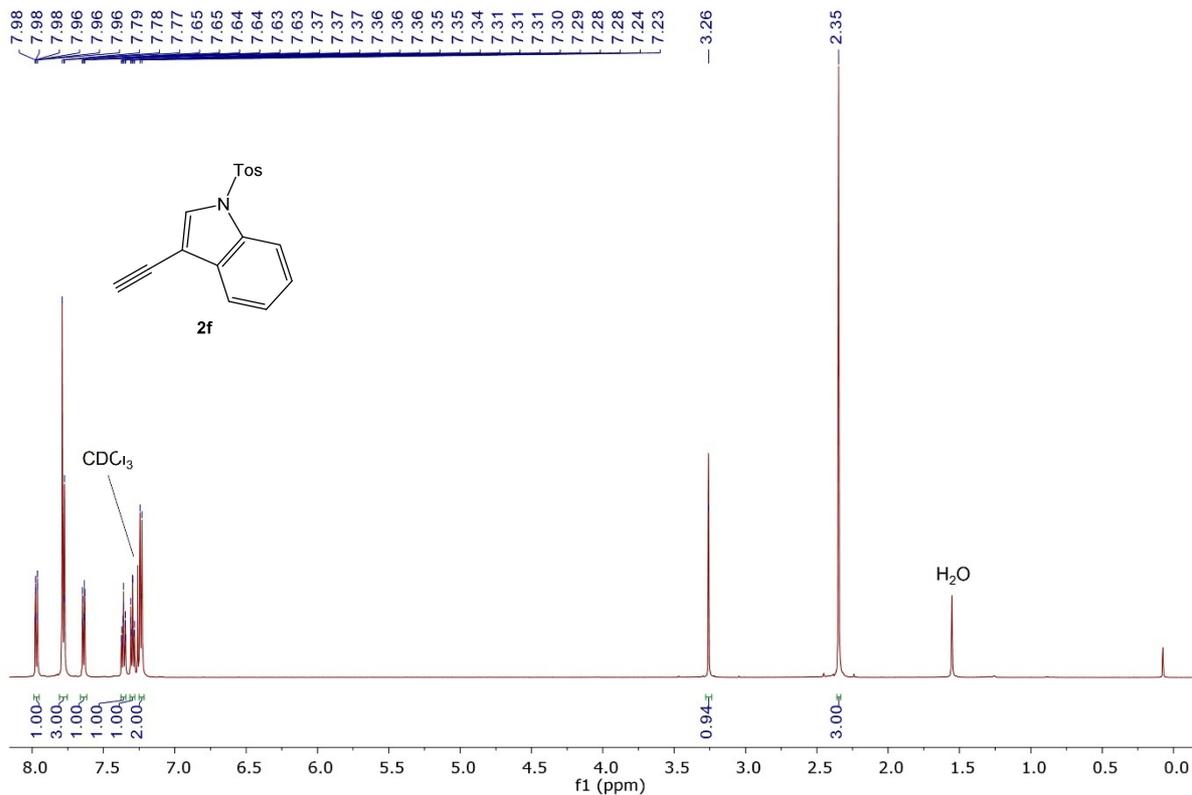


Abb. 102: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 2f. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (150 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 2f.

7.4 3-Ethynyl-1-tosyl-1H-indol (2f) via Multikomponentenreaktion

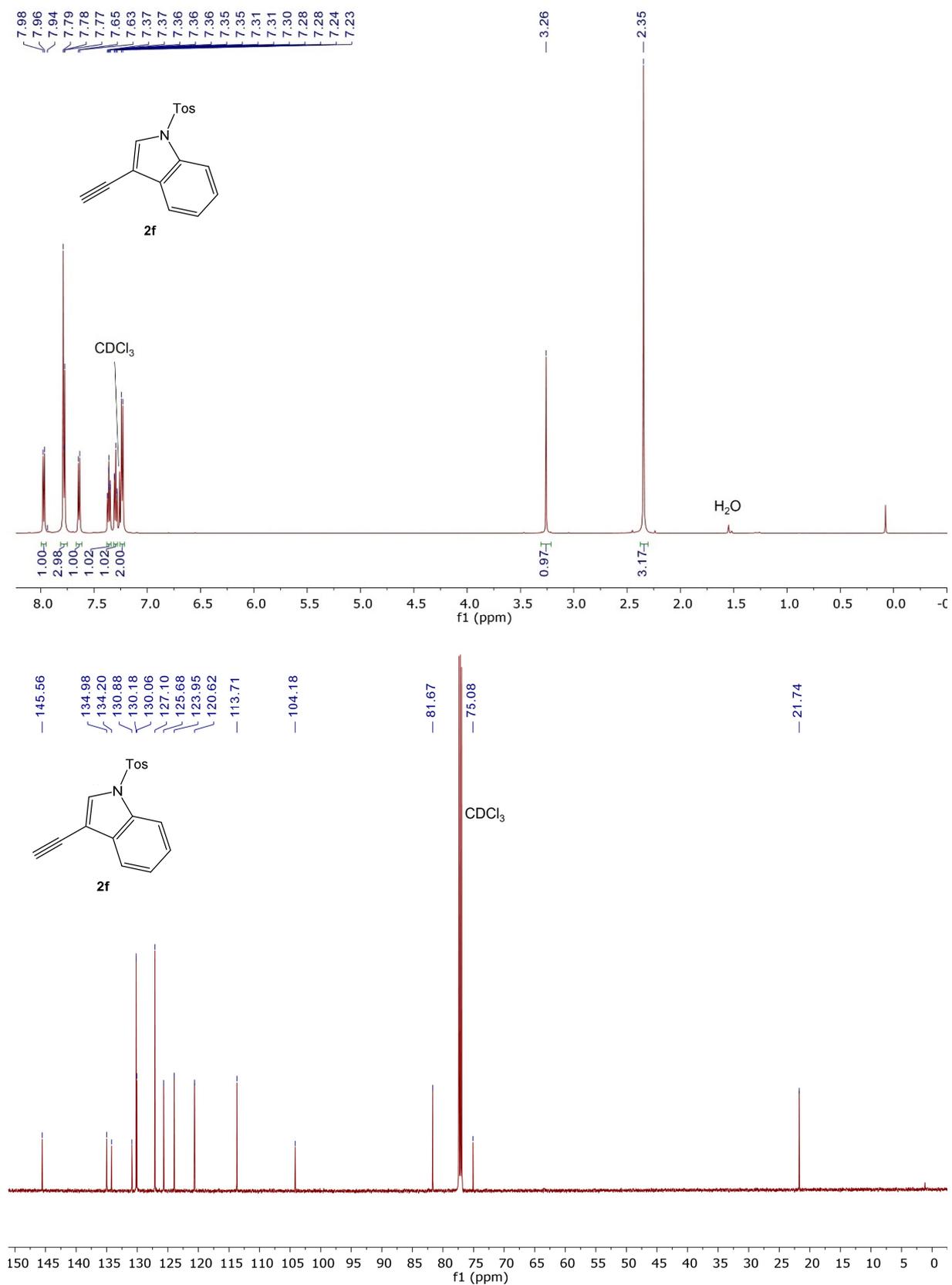


Abb. 103: Oben: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (600 MHz, CDCl_3 , 298 K) von Verbindung 2f. Unten: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (150 MHz, CDCl_3 , 298 K) von Verbindung 2f.

7.5 (S)-3-(1H-Indol-3-yl)-1-methoxy-1-oxopropan-2-ammoniumchlorid (4c)

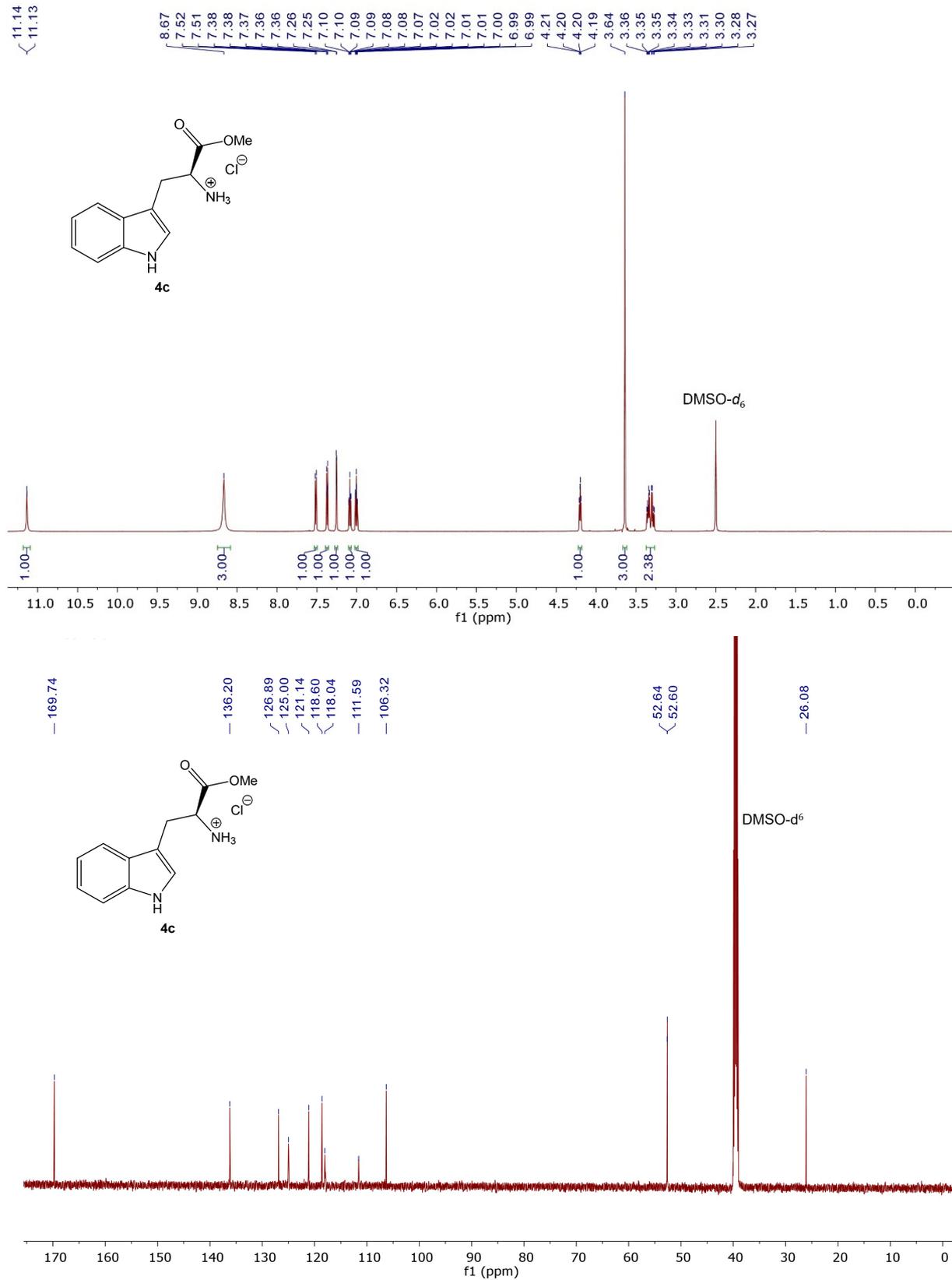


Abb. 104: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, DMSO-d₆, 298 K) von Verbindung 4c. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, DMSO-d₆, 298 K) von Verbindung 4c.

7.6 1-(2-Thiophenyl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-on (3a)

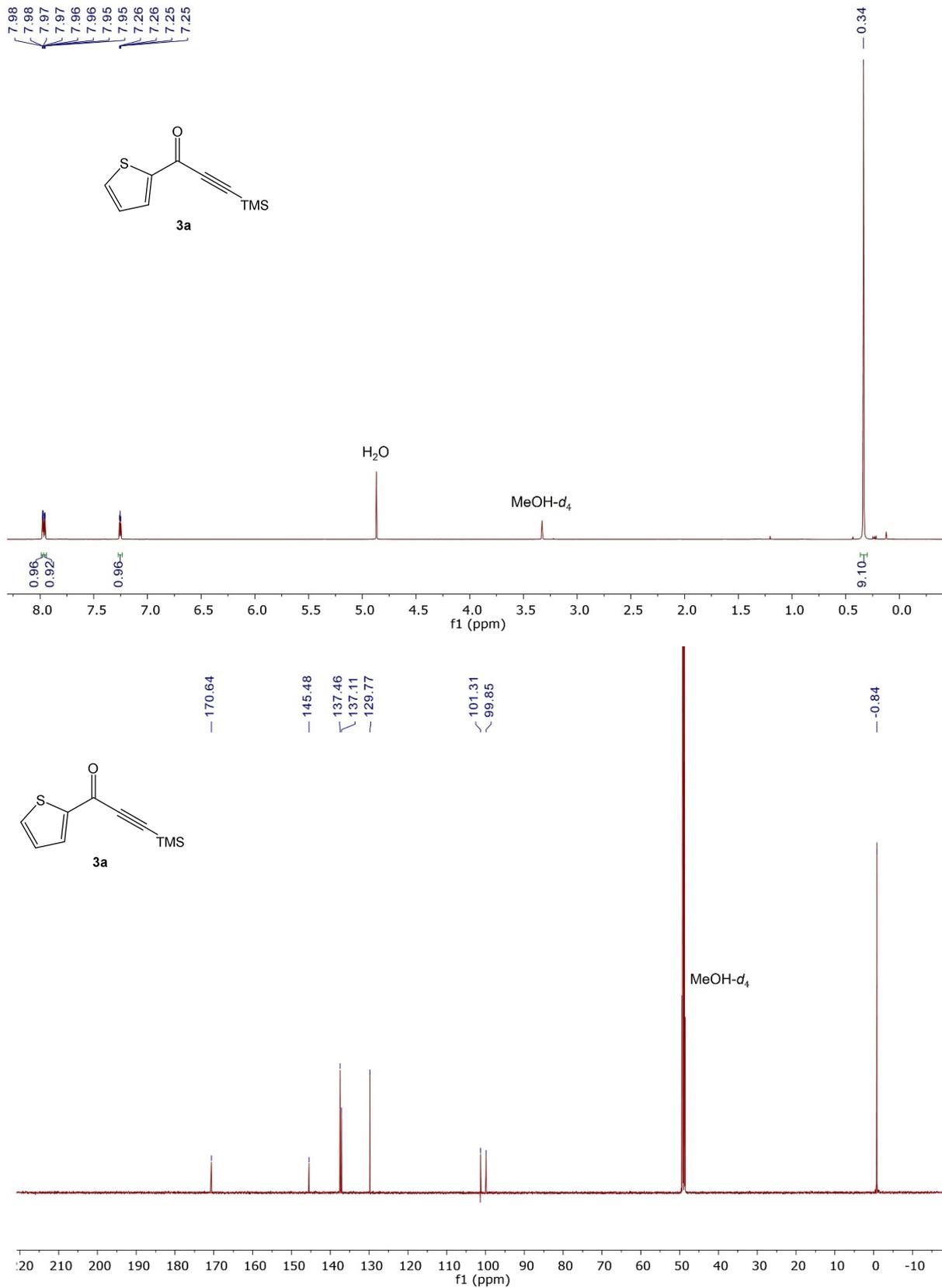


Abb. 105: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 3a. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 3a.

7.7 1-Phenyl-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-one (3b)

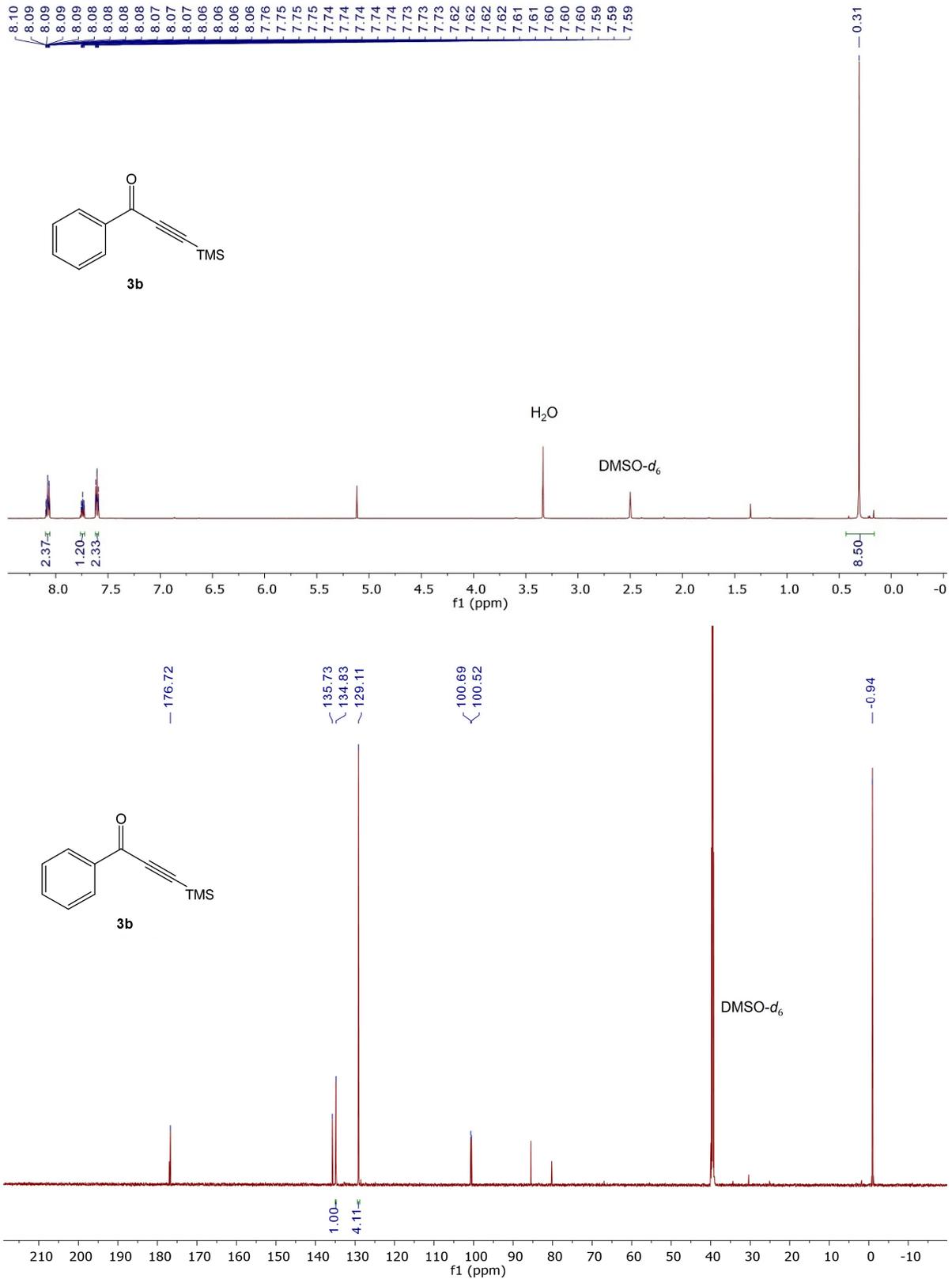


Abb. 106: Oben: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K) von Verbindung 3b. Unten: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K) von Verbindung 3b.

7.8 1-(4-Nitrophenyl)-3-(trimethylsilyl)phenylprop-2-in-1-on (3c)

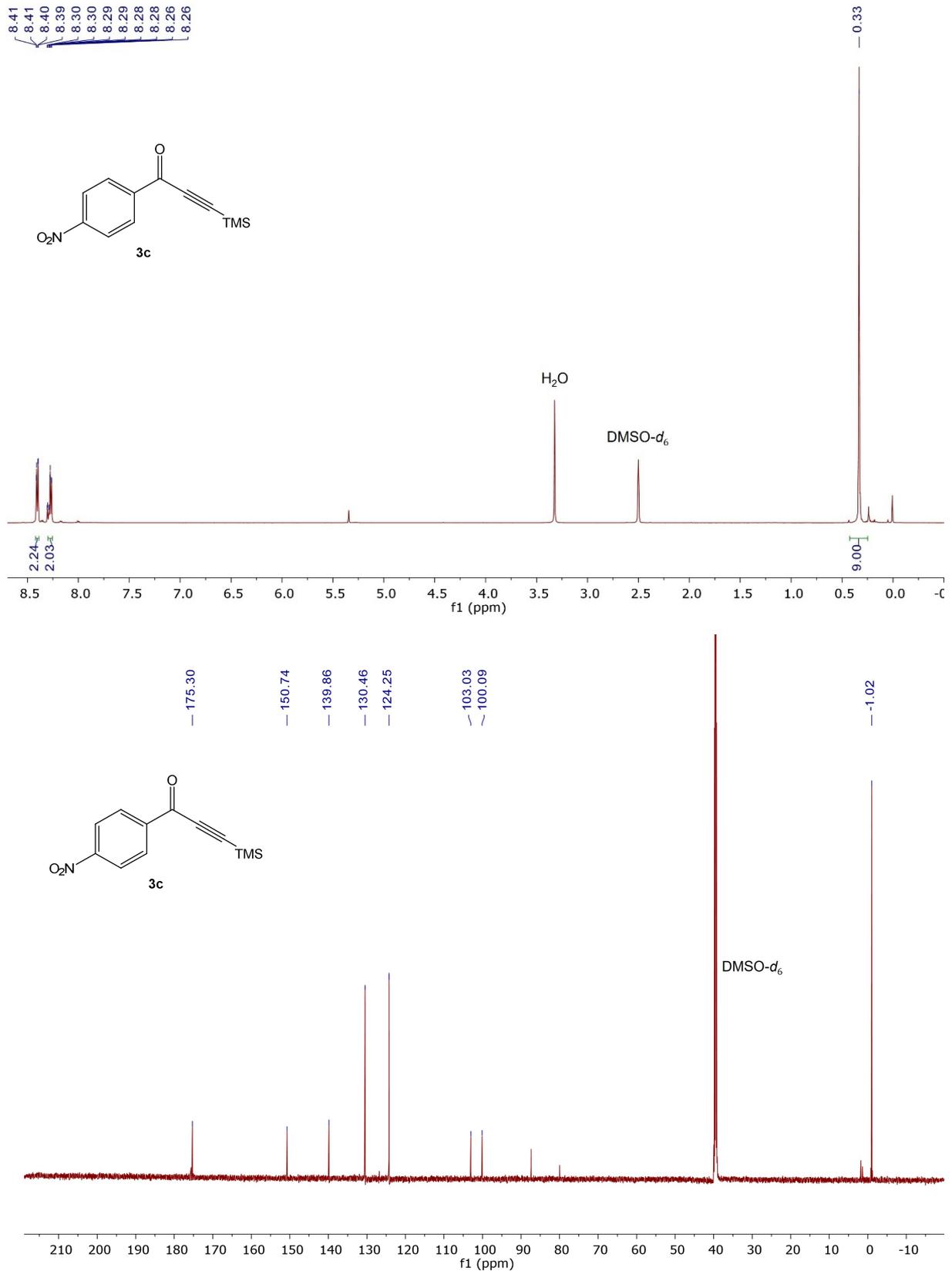


Abb. 107: Oben: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K) von Verbindung 3c. Unten: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K) von Verbindung 3c.

7.9 1-(4-Nitrophenyl)-3-phenylprop-2-in-1-on (3d)

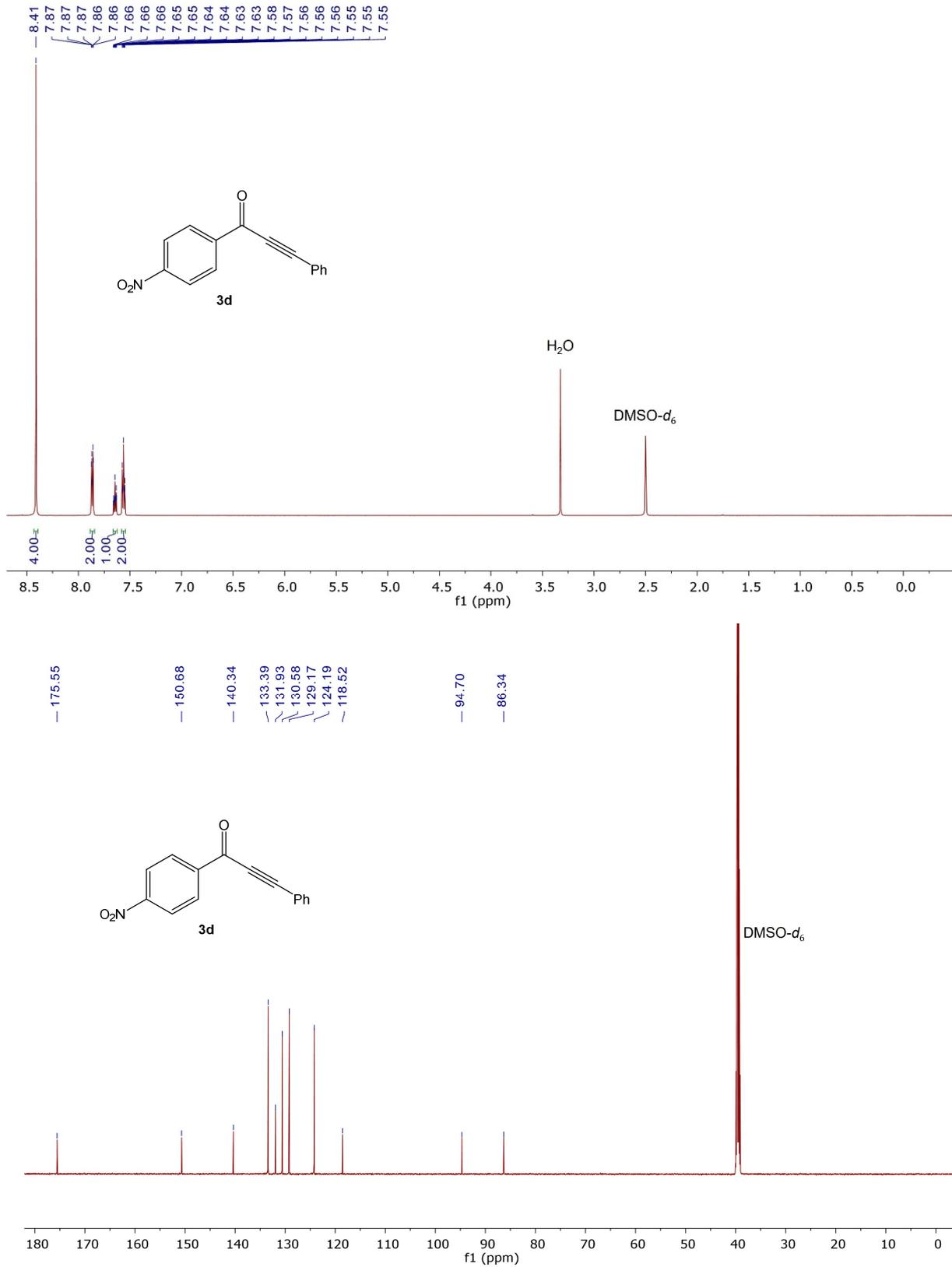


Abb. 108: Oben: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K) von Verbindung 3d. Unten: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K) von Verbindung 3d.

7.10 1-(Thiophen-2-yl)-3-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)prop-2-in-1-on (3f)

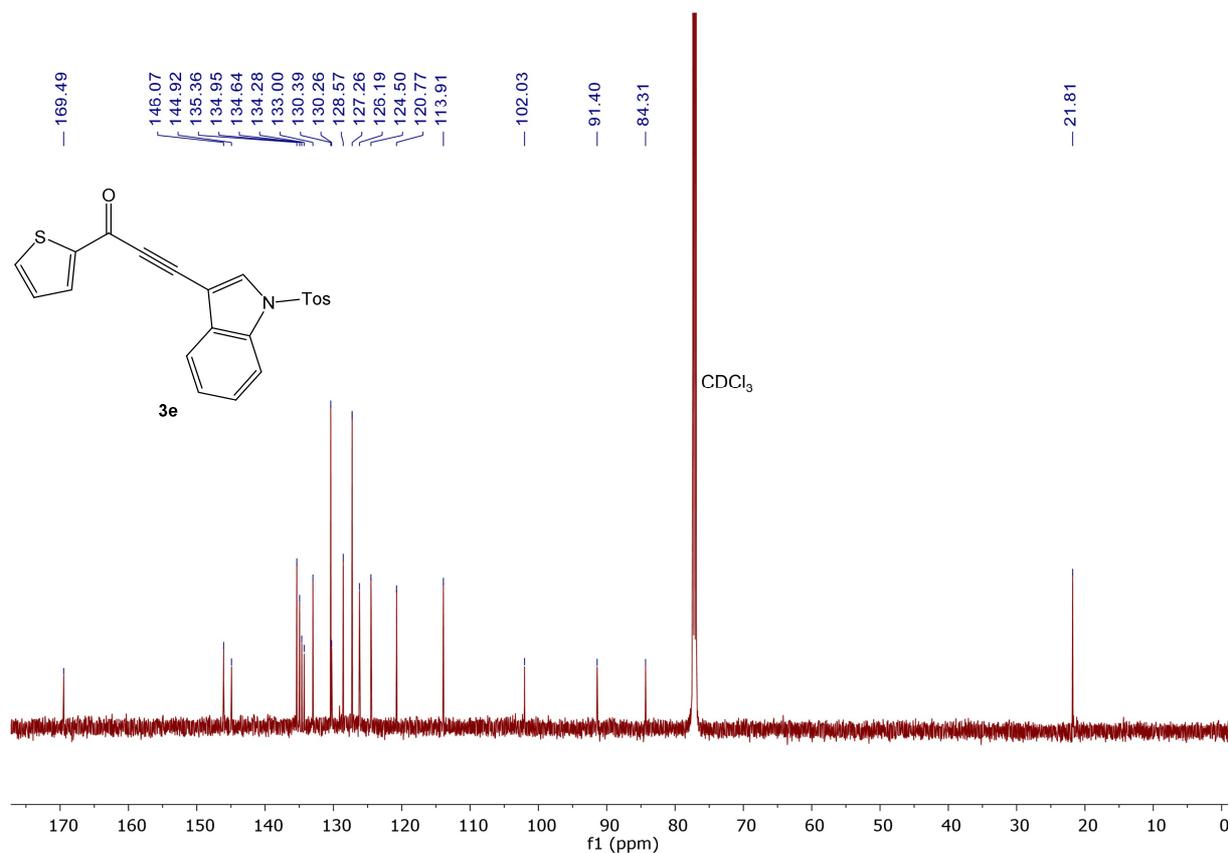
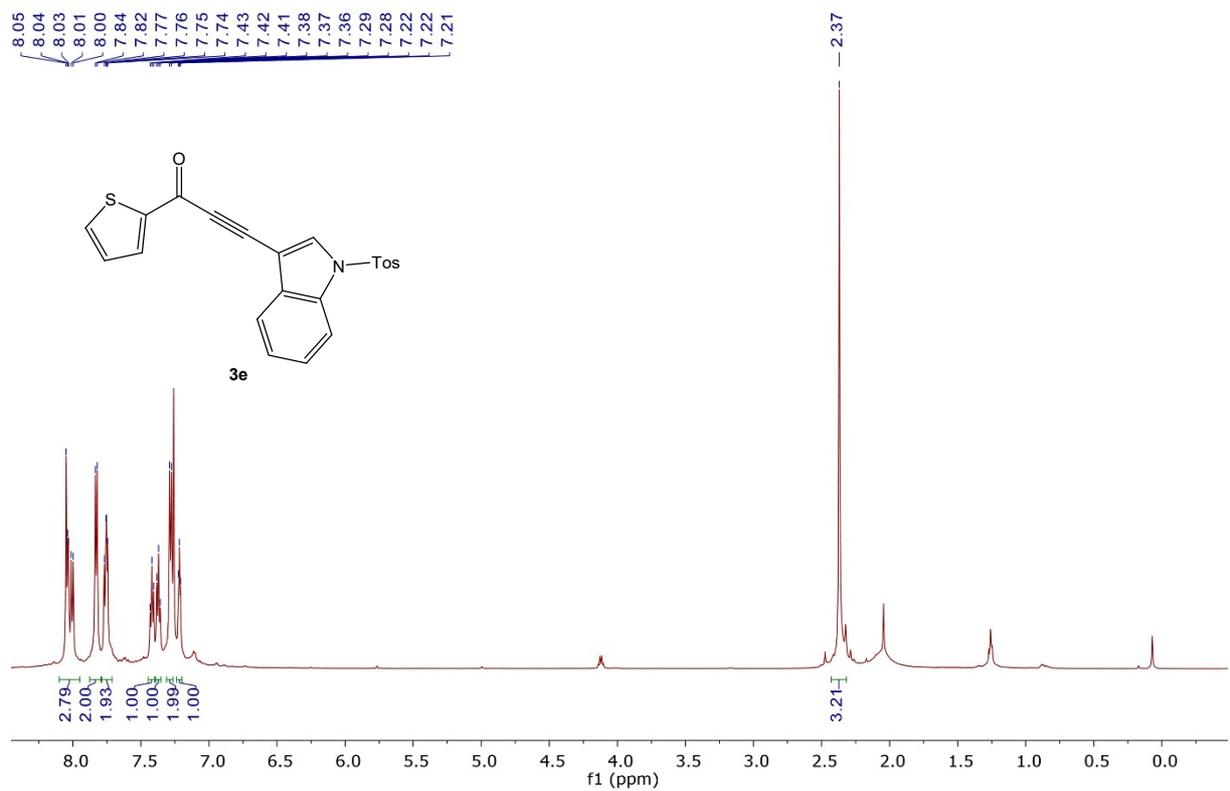


Abb. 109: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 3f. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 3f.

7.11 (Z,E)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(2-thiophenyl)-prop-2-en-1-on (5a)

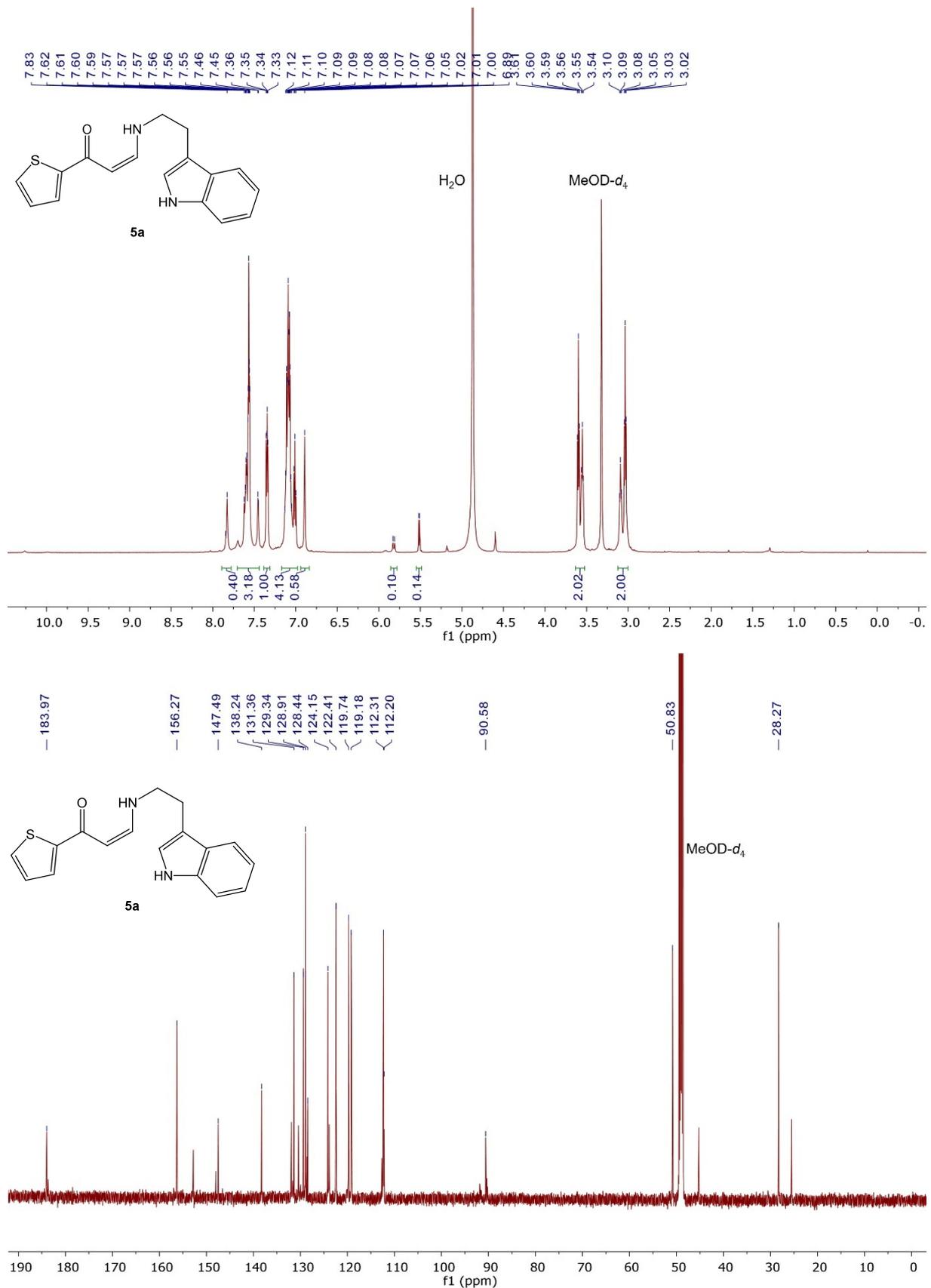


Abb. 110: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, MeOH-d₄, 298 K) von Verbindung 5a. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, MeOH-d₄, 298 K) von Verbindung 5a.

7.12 (Z,E)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-phenylprop-2-en-1-on (5b)

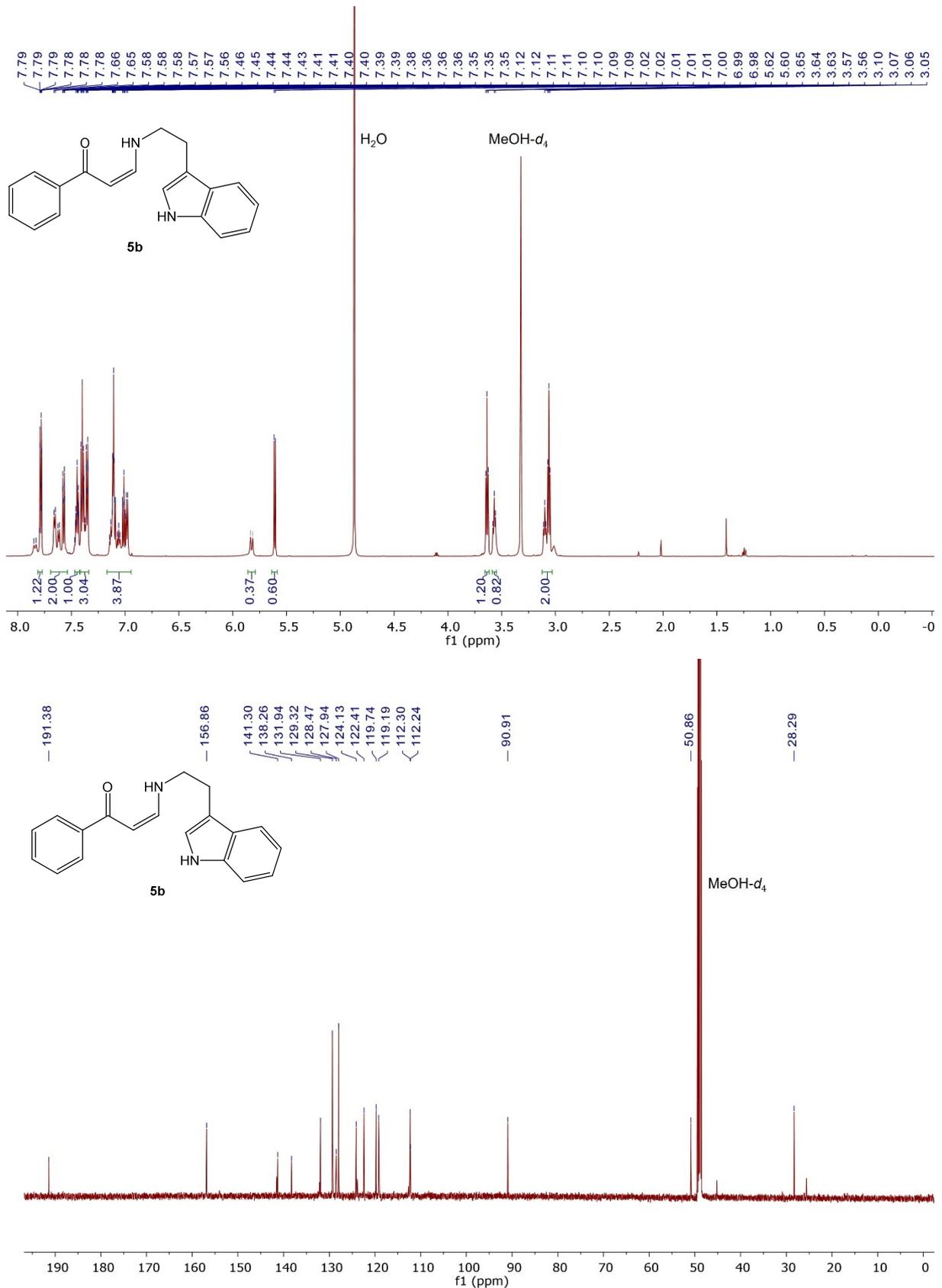


Abb. 111: Oben: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (600 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, 298 K) von Verbindung 5b. Unten: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (151 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, 298 K) von Verbindung 5b.

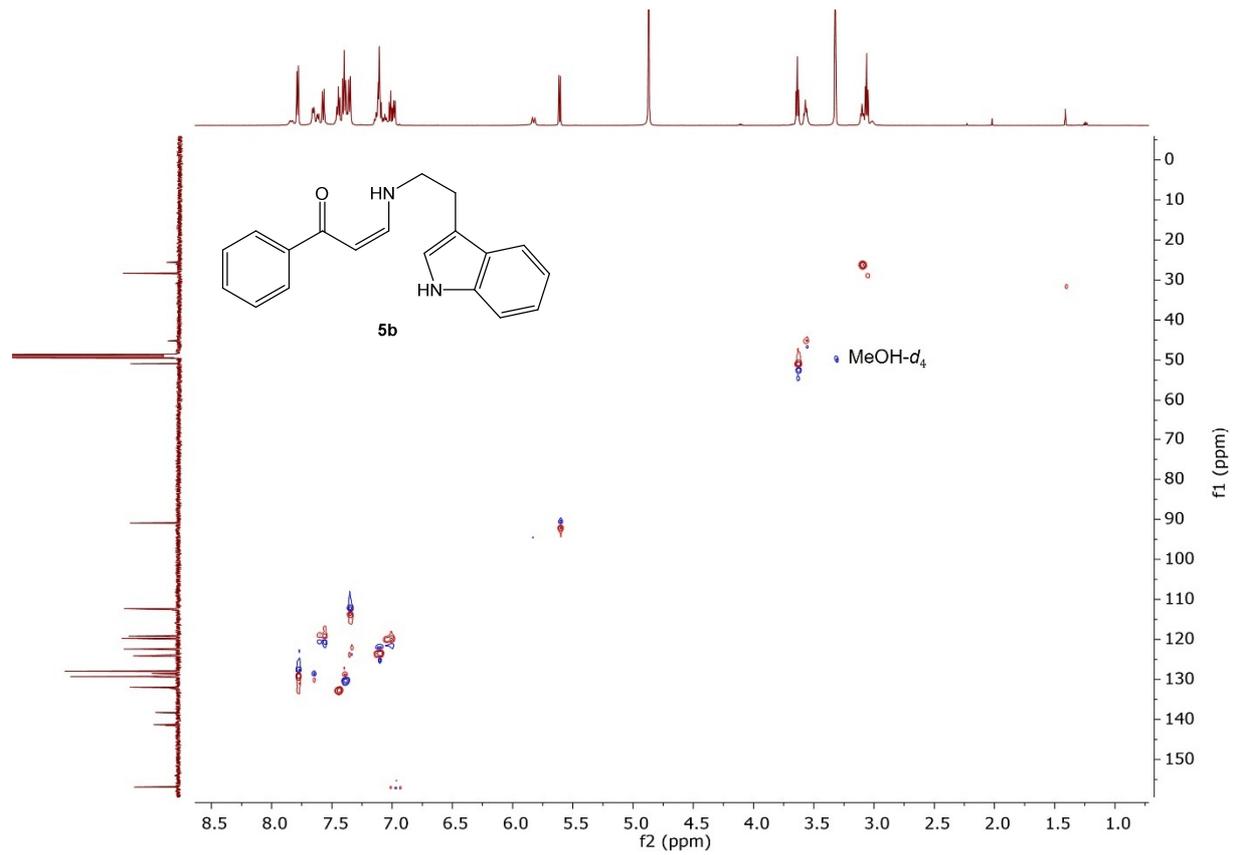


Abb. 112: HSQC Spektrum (600 MHz, 151 MHz, MeOH- d_4 , 298 K) von Verbindung 5b.

7.13 (Z,E)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-on (5c)

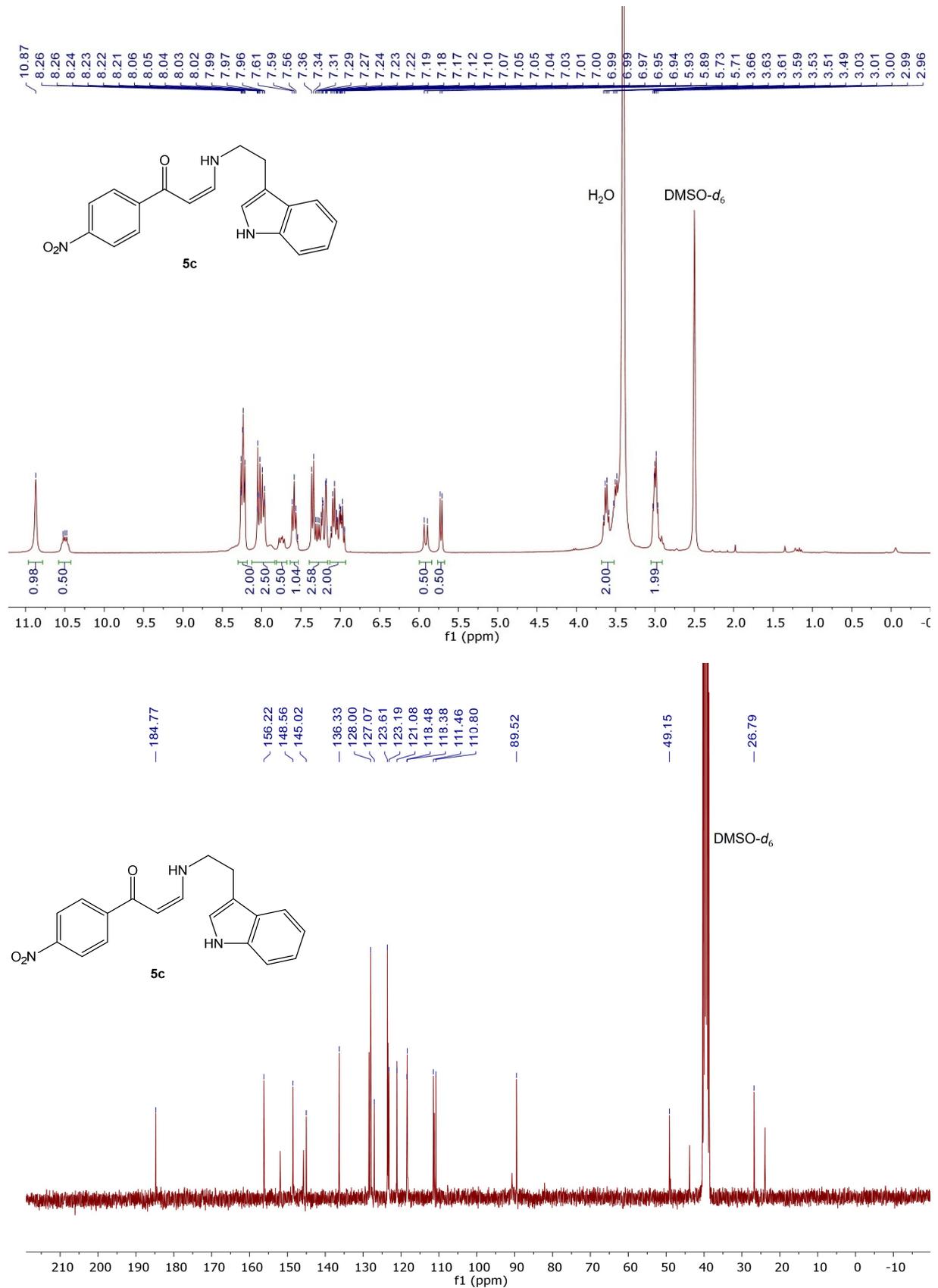


Abb. 113: Oben: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K) von Verbindung 5c. Unten: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K) von Verbindung 5c.

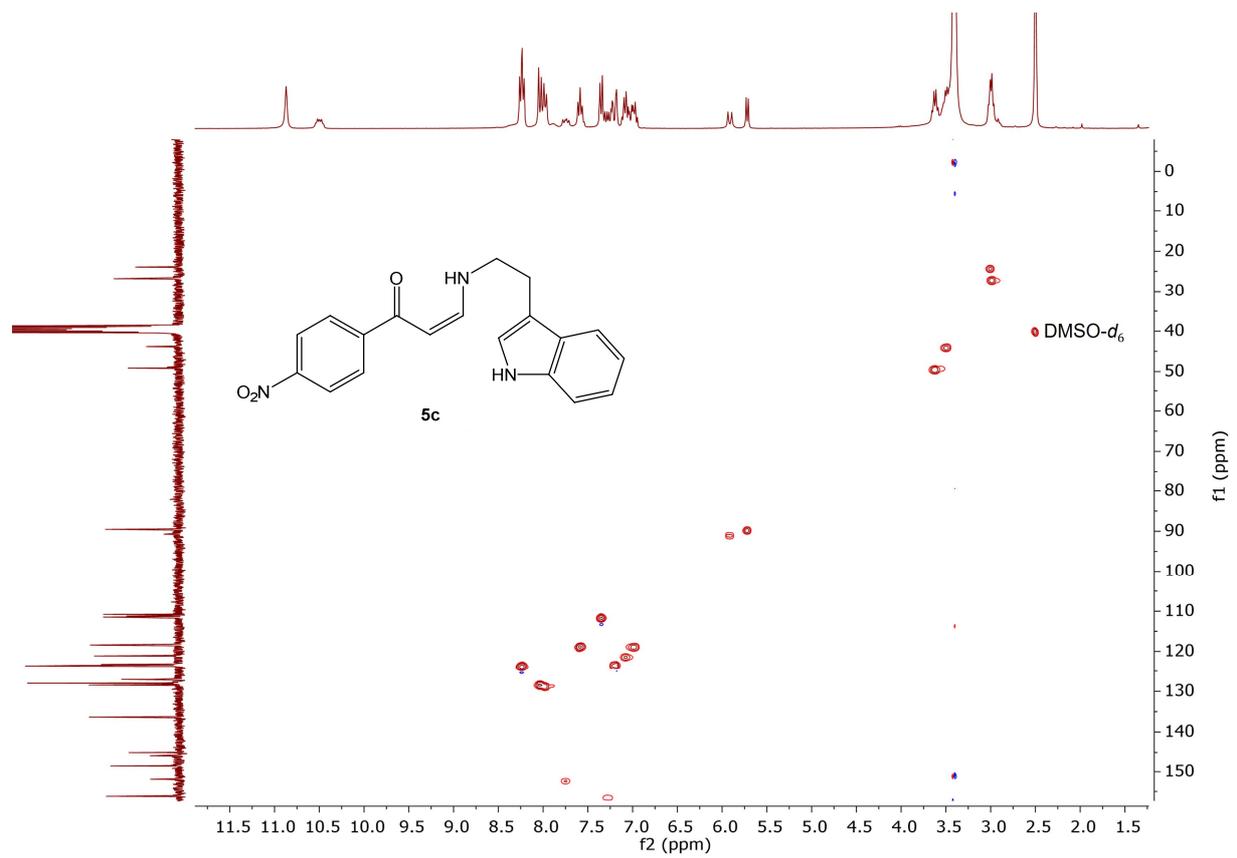


Abb. 114: HSQC Spektrum (600 MHz, 151 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) von Verbindung 5c.

7.14 (Z)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-nitrophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-on (5d)

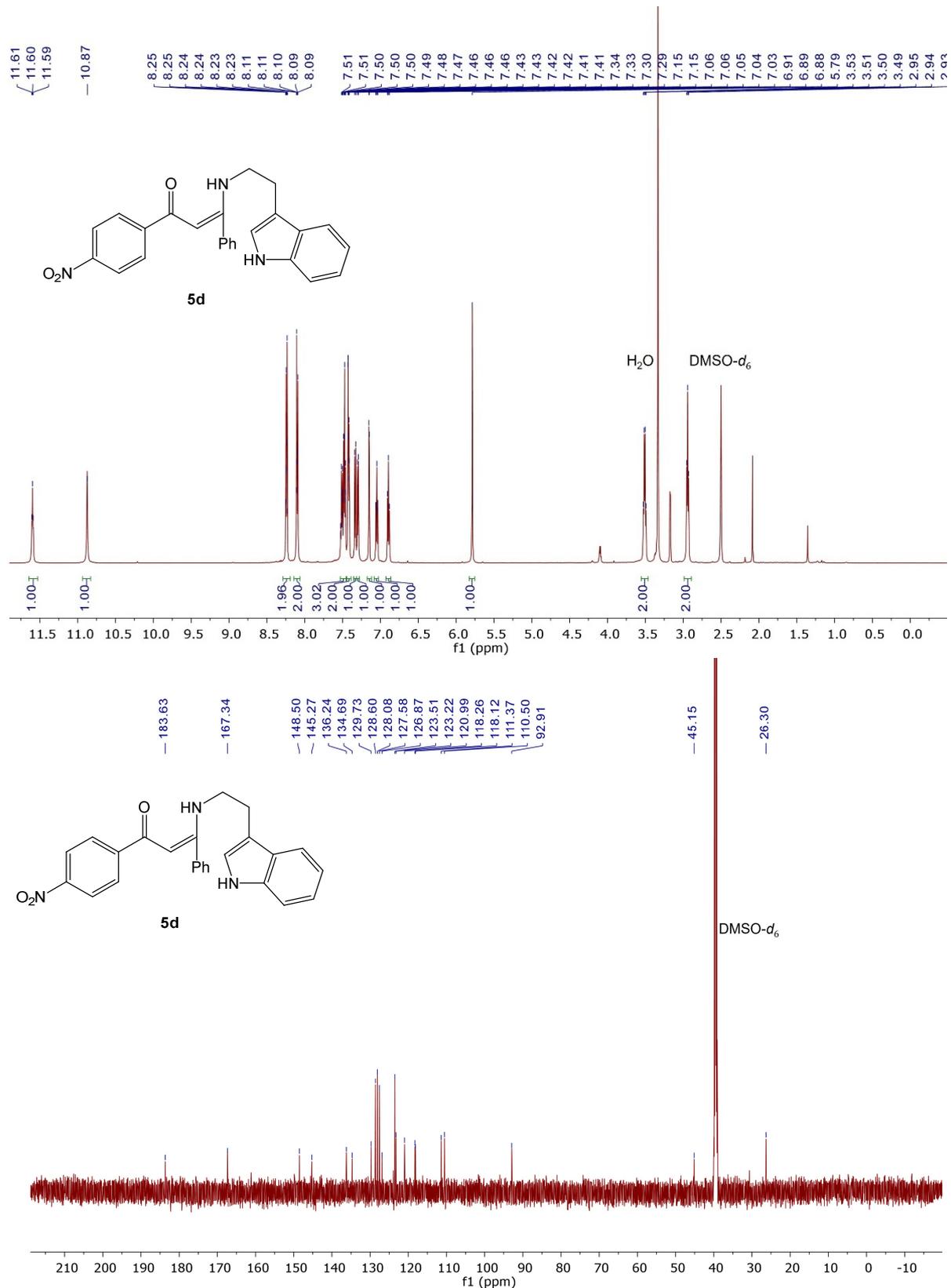


Abb. 115: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, DMSO-d₆, 298 K) von Verbindung 5d. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, DMSO-d₆, 298 K) von Verbindung 5d.

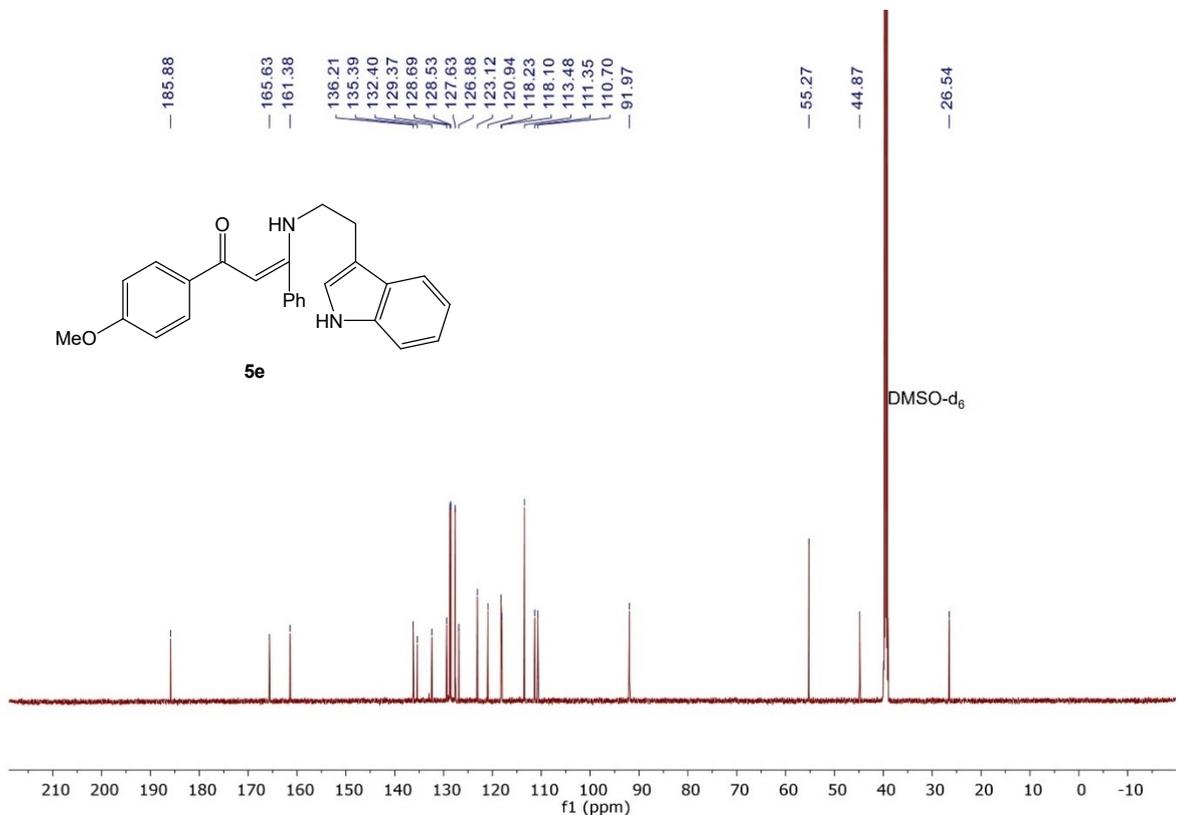
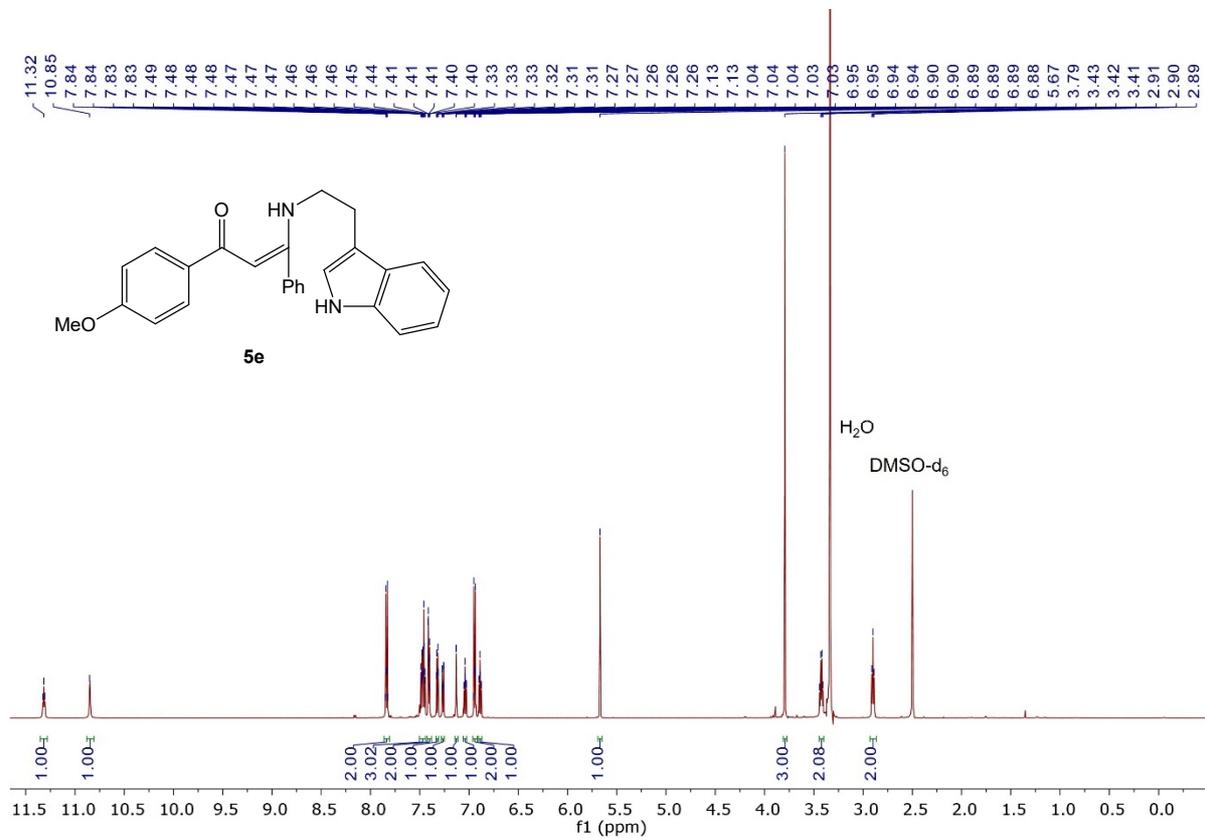
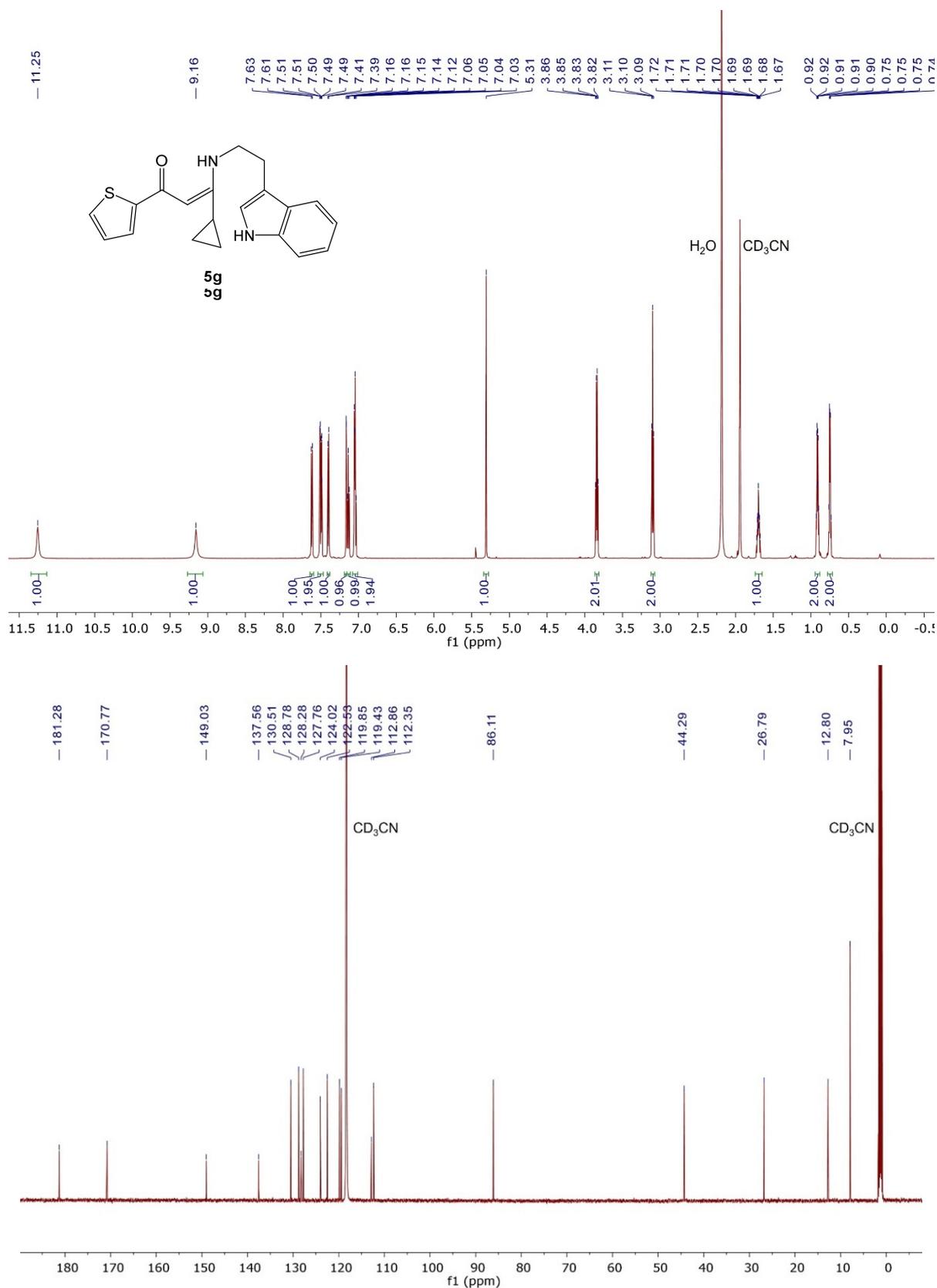
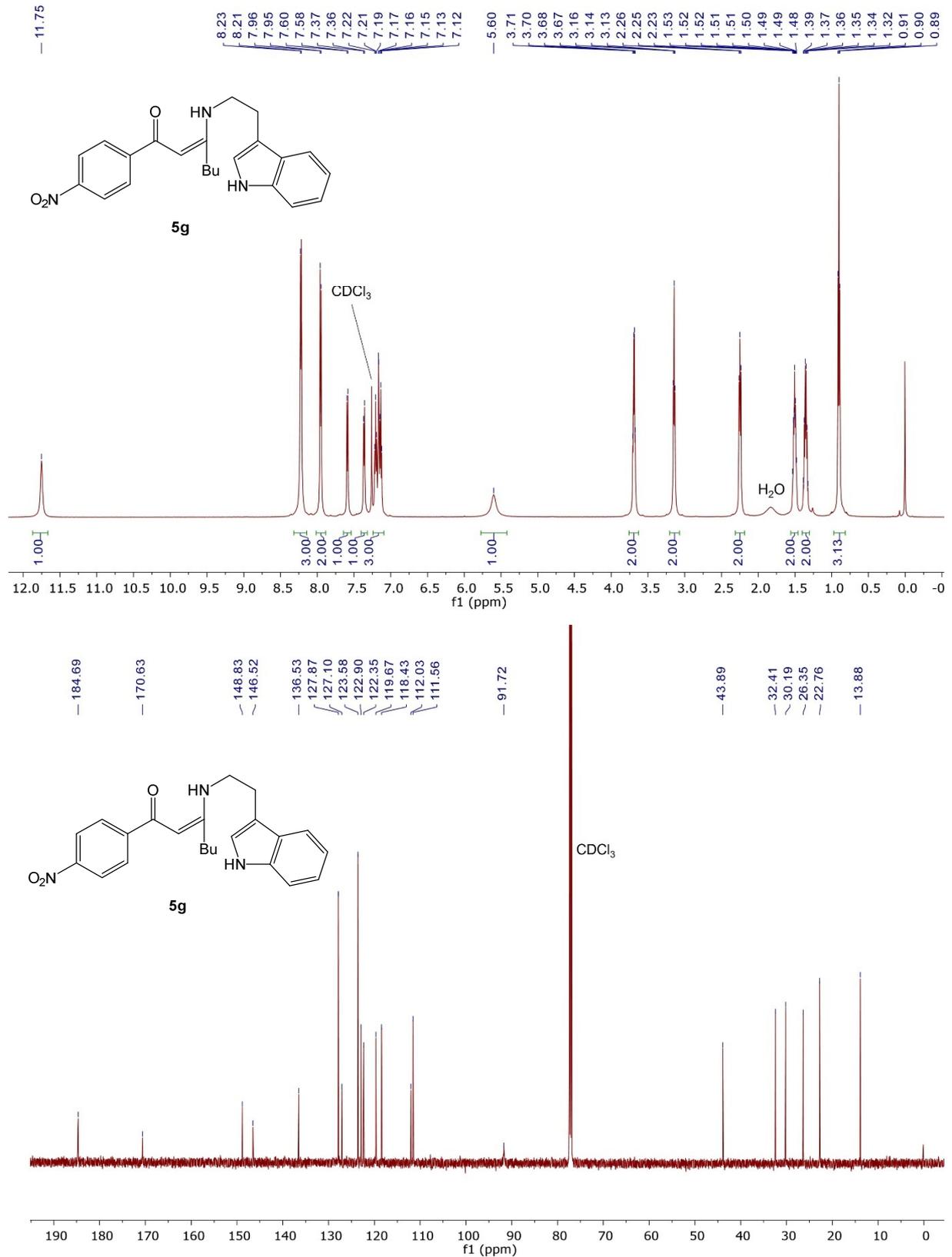
7.15 (Z)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-on (5e)

Abb. 116: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, DMSO-d₆, 298 K) von Verbindung **5e**. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, DMSO-d₆, 298 K) von Verbindung **5e**.

7.16 (Z)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-3-cyclopropyl-1-(thiophen-2-yl)-prop-2-en-1-on (5f)

Abb. 117: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CD₃CN, 298 K) von Verbindung 5f. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CD₃CN, 298 K) von Verbindung 5f.

7.17 (Z)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(4-nitrophenyl)hept-2-en-1-on (5g)

Abb. 118: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 5g. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 5g.

7.18 (Z)-3-((2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)amino)-1-(thiophen-2-yl)-3-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)prop-2-en-1-on (5h)

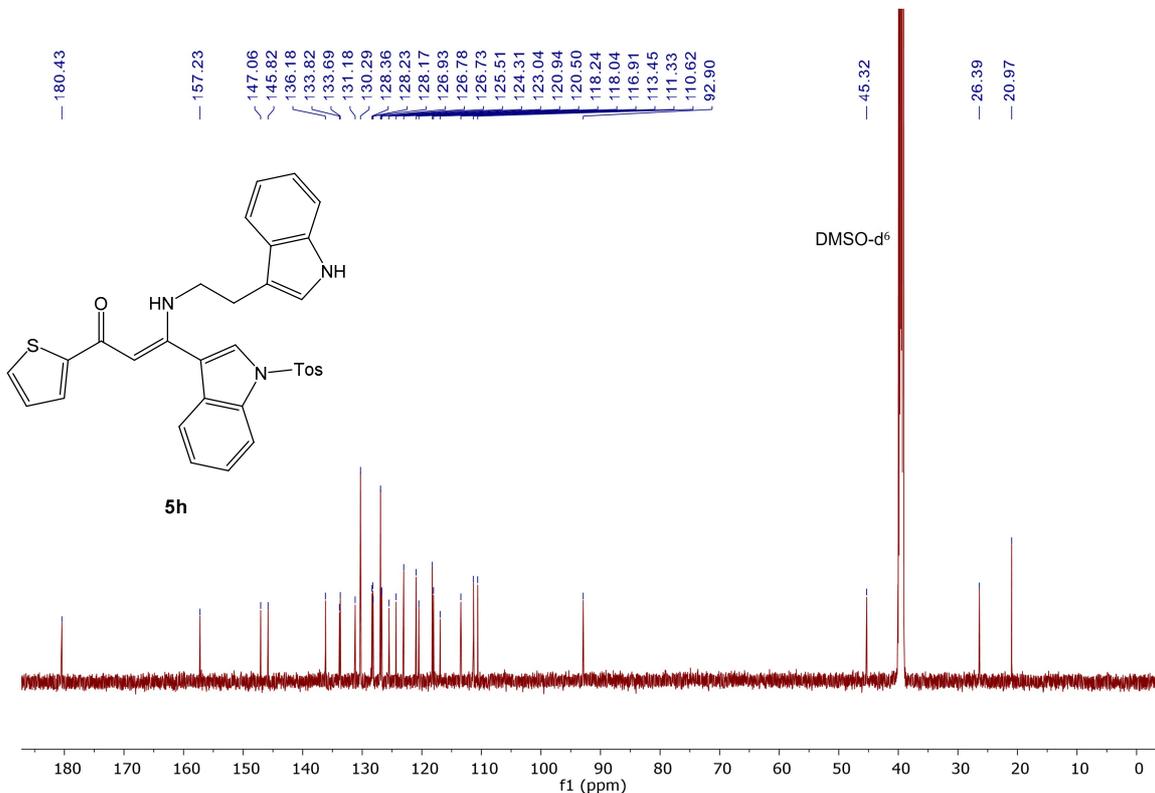
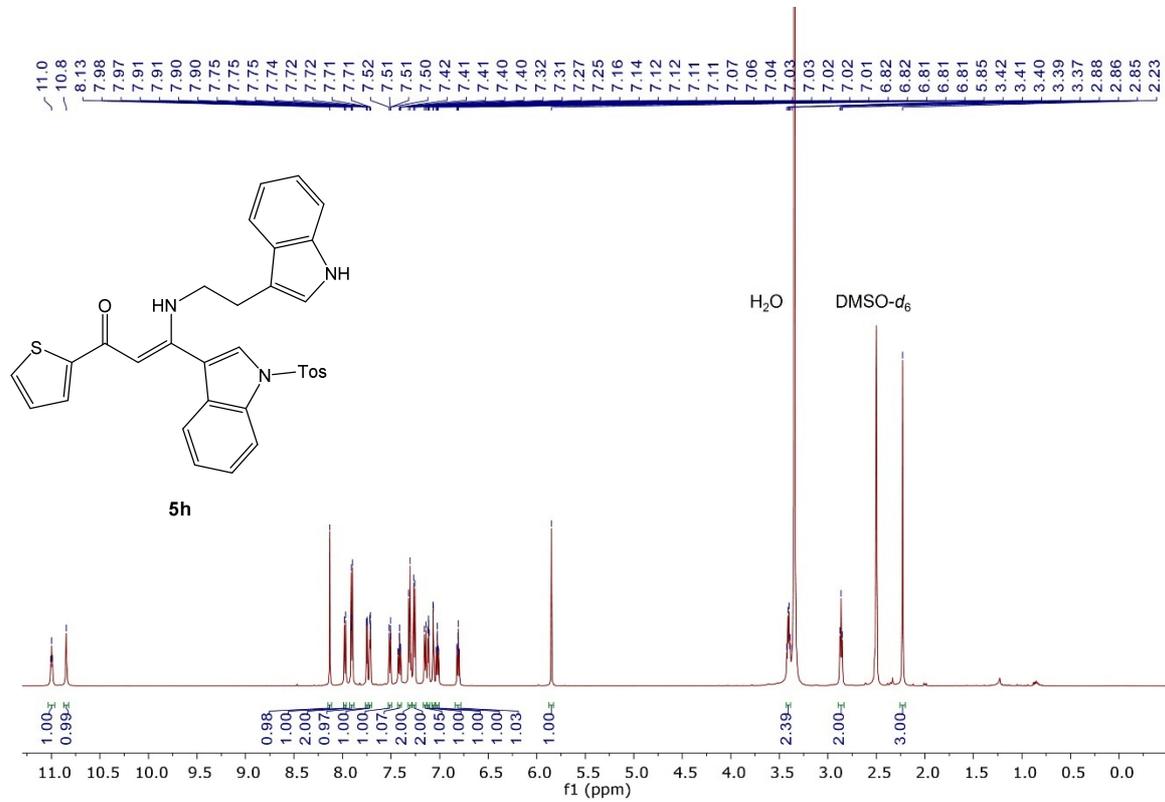


Abb. 119: Oben: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K) von Verbindung 5h. Unten: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K) von Verbindung 5h.

$7\text{D}9\text{Cl}_3$ **rac-1-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]-indol-2-ium-trifluormethansulfonat (6c-HOTf)** via Einzelschrittreaktion

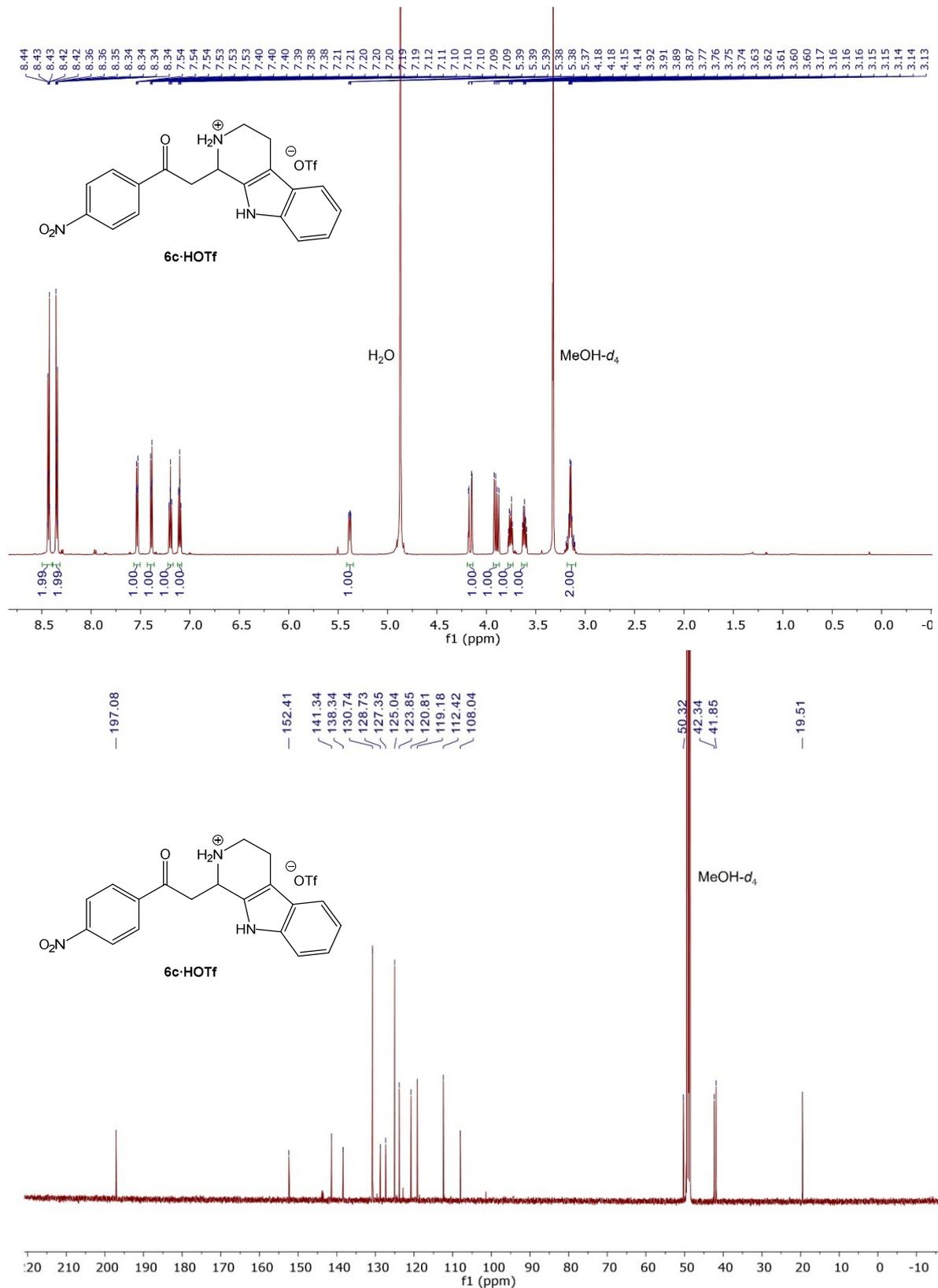


Abb. 120: Oben: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (600 MHz, MeOH- d_4 , 298 K) von Verbindung 6c-HOTf. Unten: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (151 MHz, MeOH- d_4 , 298 K) von Verbindung 6c-HOTf.

7.20 *rac*-1-(2-Oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2-iumchlorid (6a·HCl) via Einzelschrittreaktion

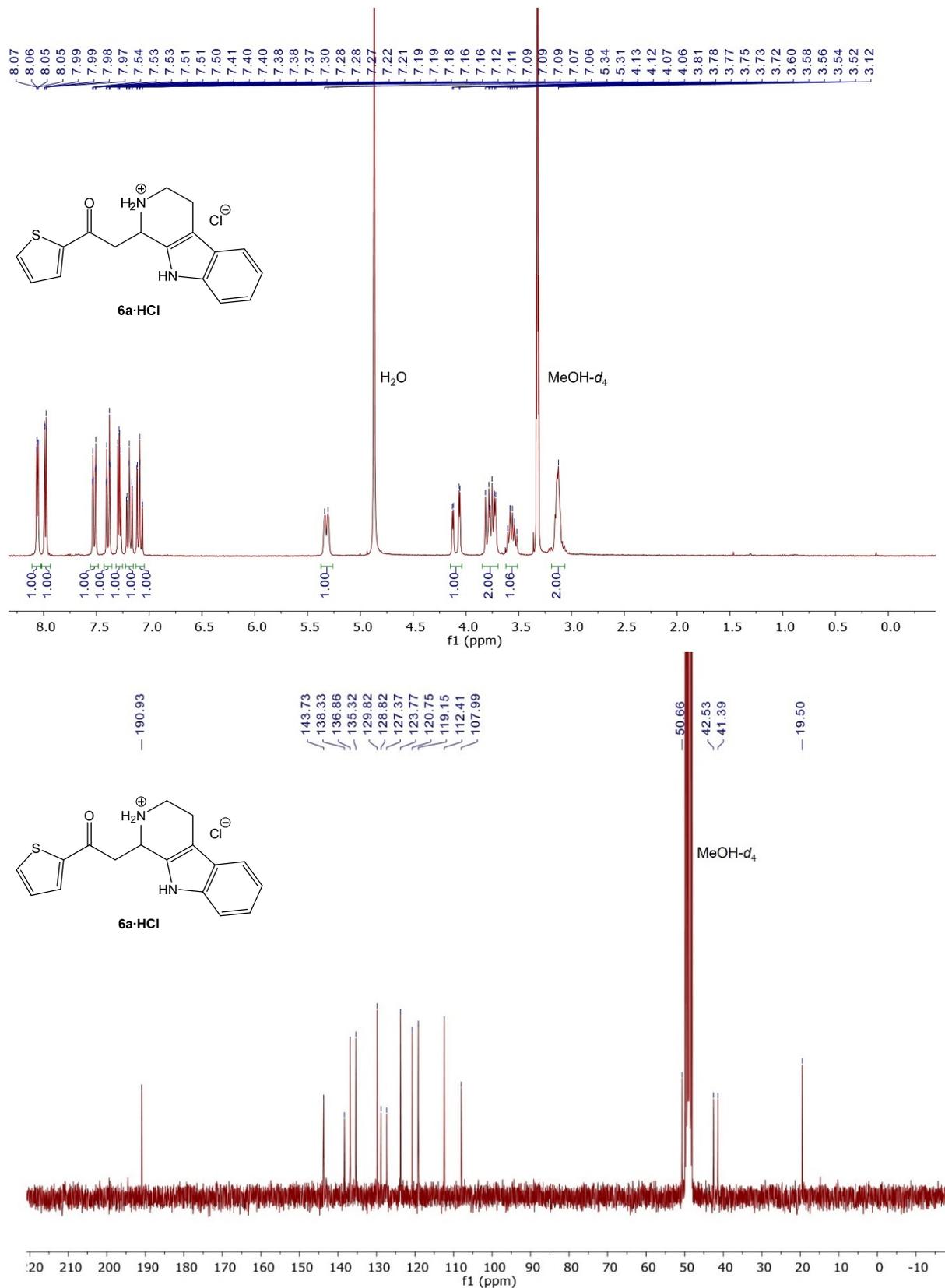


Abb. 121: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 6a·HCl. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 6a·HCl.

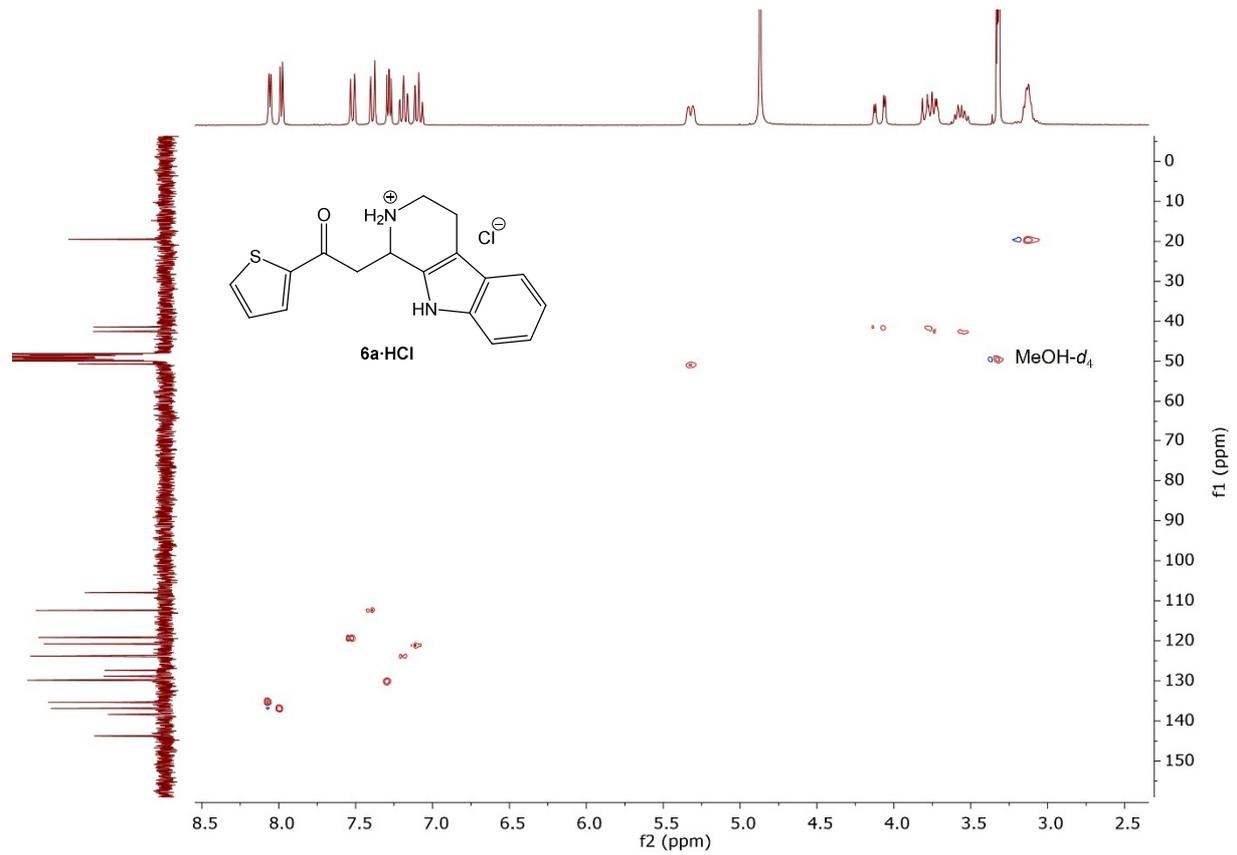


Abb. 122: HSQC Spektrum (600 MHz, MeOH- d_4 , 298 K) von Verbindung 6a-HCl.

7.21 *rac*-1-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]-indol-2-ium-trifluormethansulfonat (6c-HOTf) via Multikomponentenreaktion

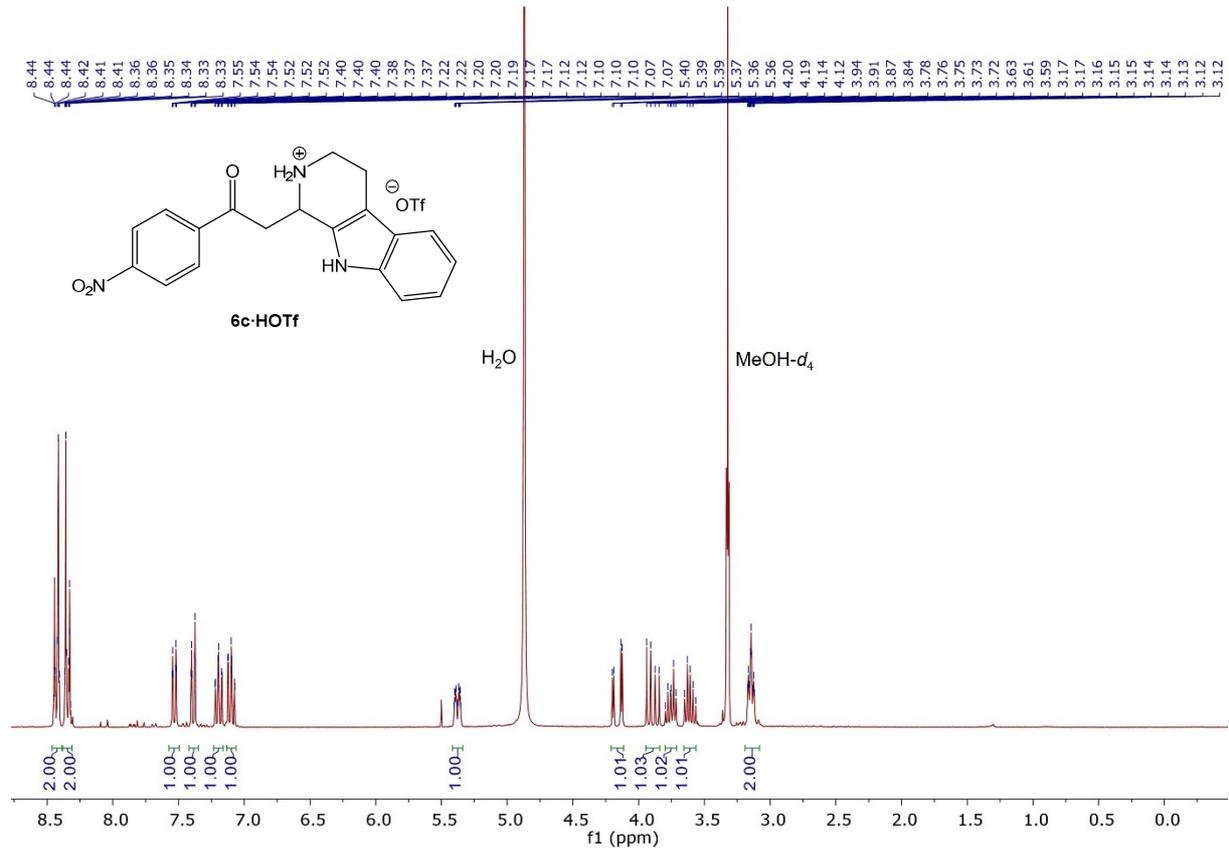


Abb. 123: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 6c-HOTf.

7.22 *rac*-1-(2-Oxo-2-(thiophen-2-yl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]-indol-2-iumchlorid (6a·HCl)

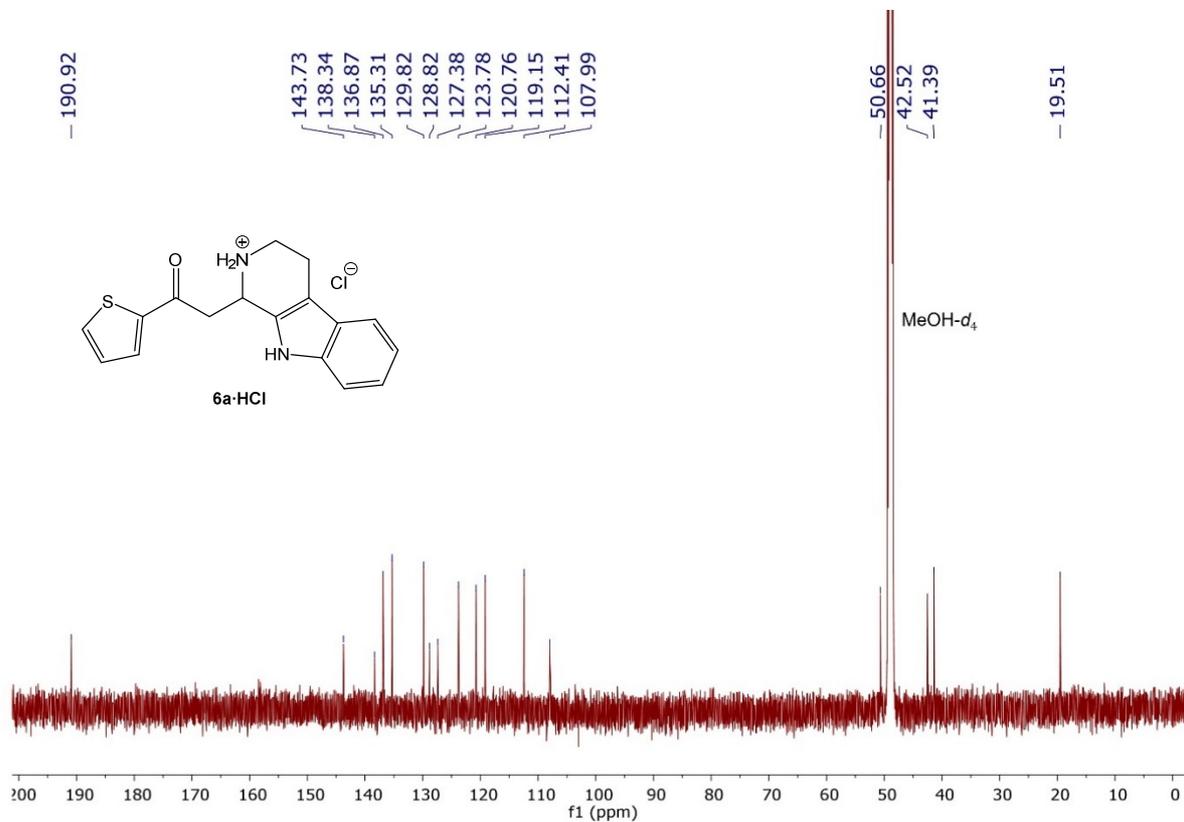
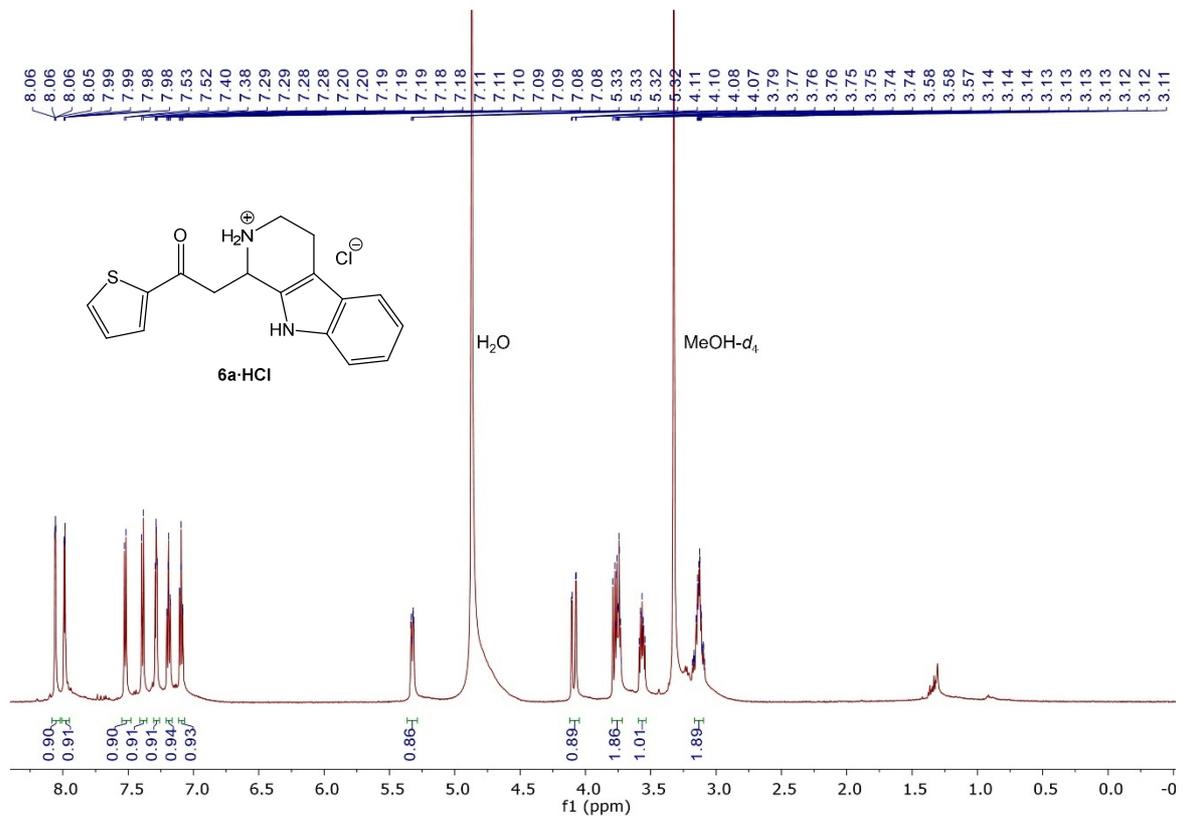


Abb. 124: Oben: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (600 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, 298 K) von Verbindung 6a·HCl. Unten: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum (151 MHz, $\text{MeOH-}d_4$, 298 K) von Verbindung 6a·HCl.

7.23 *rac*-1-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-2-ium-chlorid (6b·HCl)

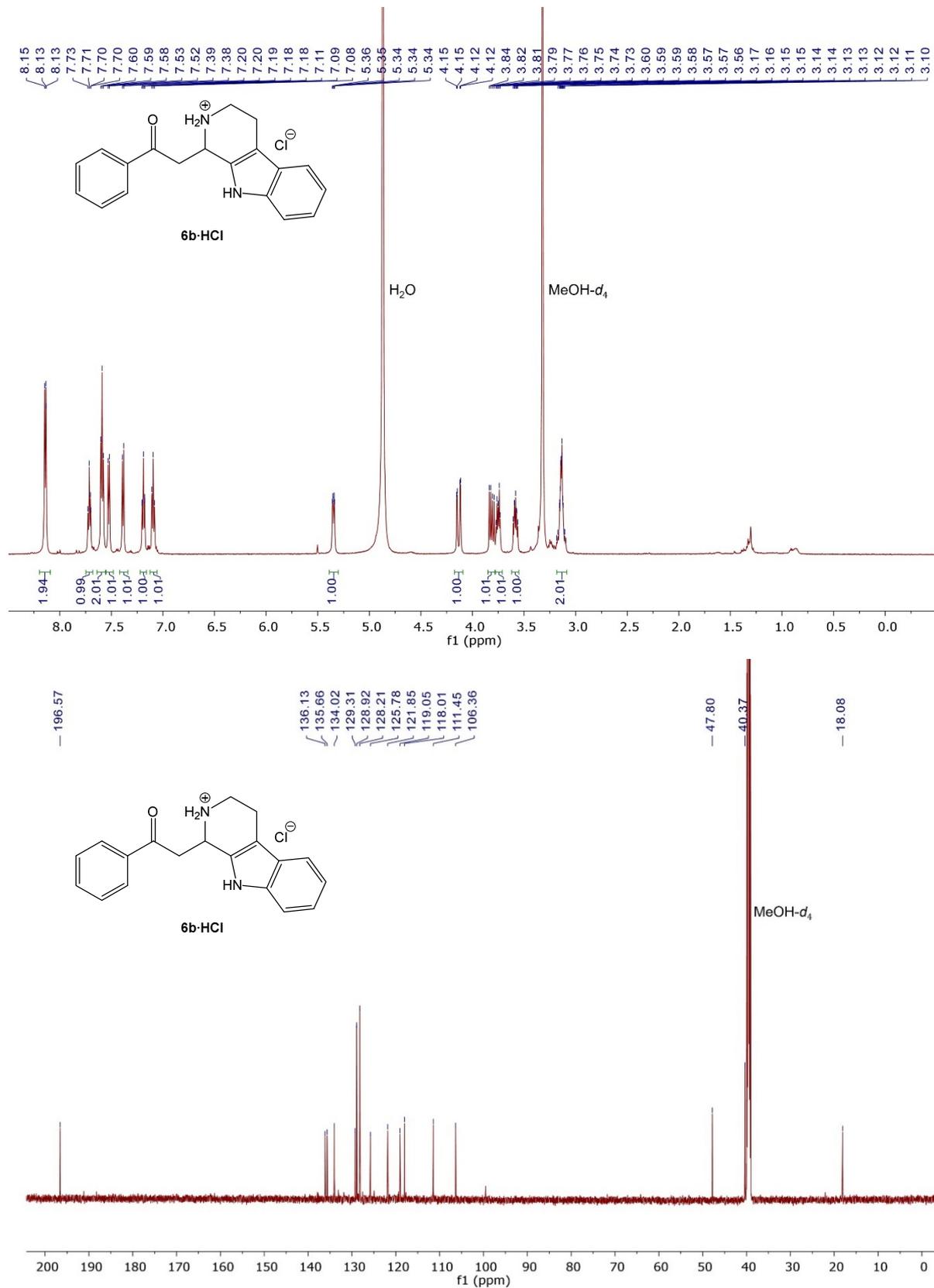


Abb. 125: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 6b·HCl. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 6b·HCl.

7.24 *rac*-1-(2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]-indol-2-iumchlorid (6*c*-HCl)

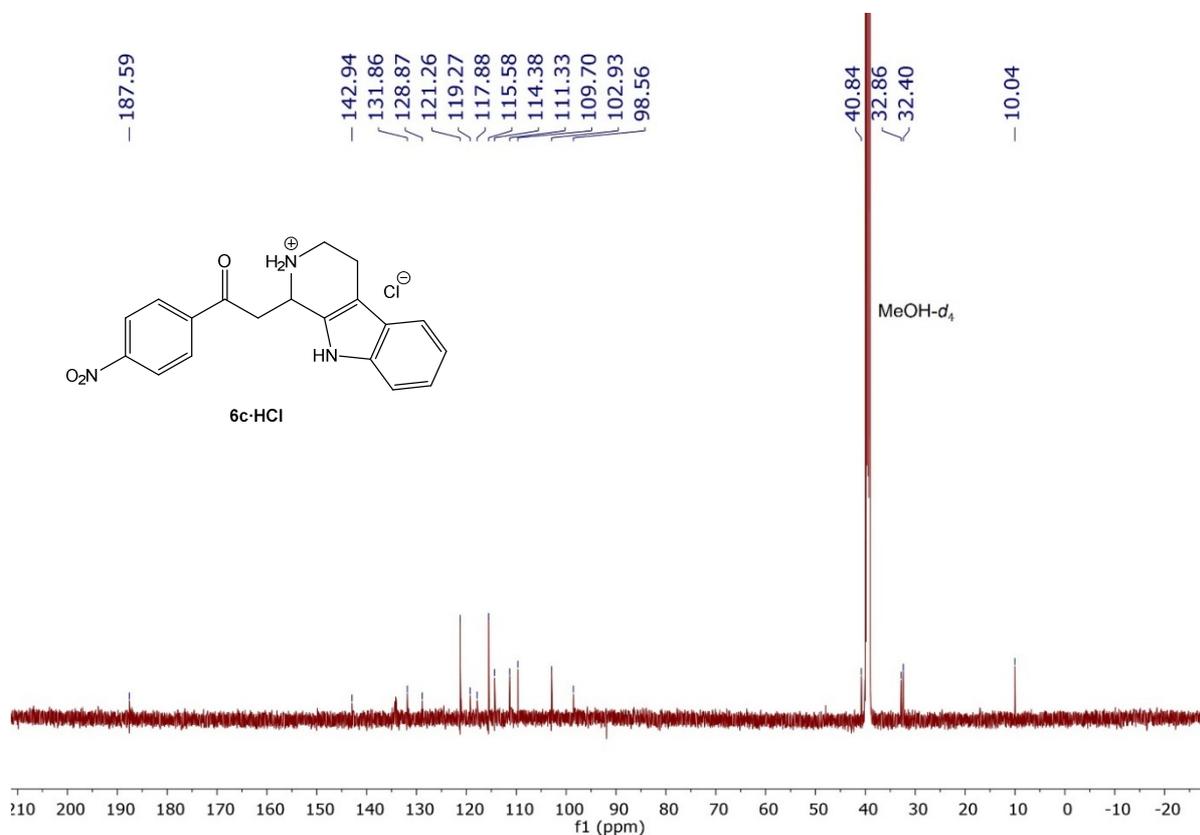
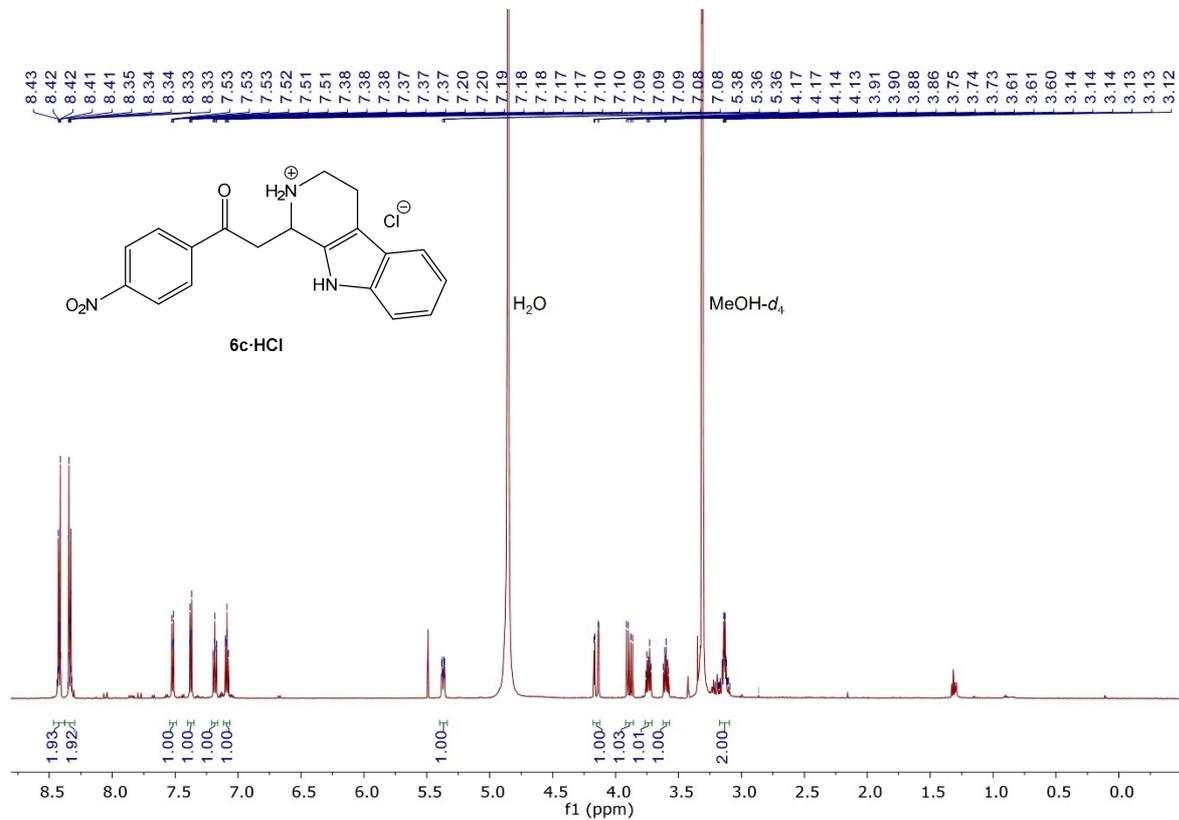


Abb. 126: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 6*c*-HCl. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 6*c*-HCl.

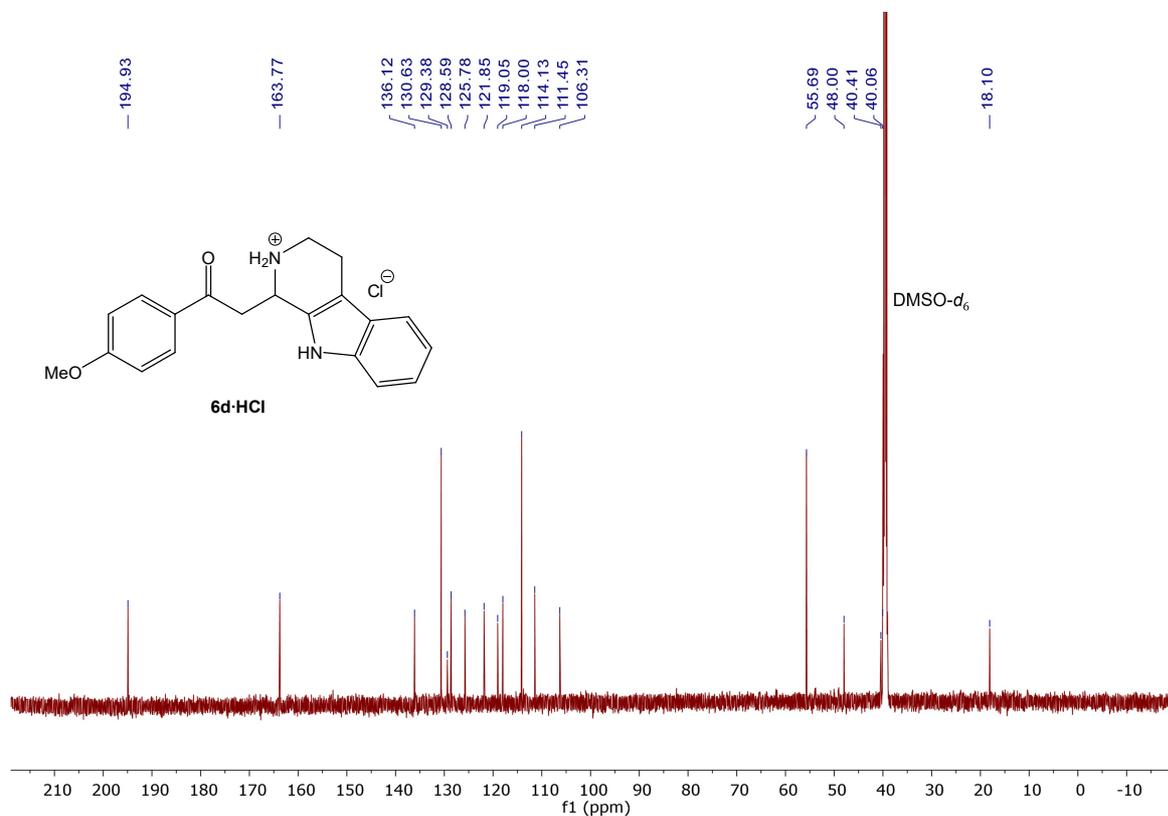
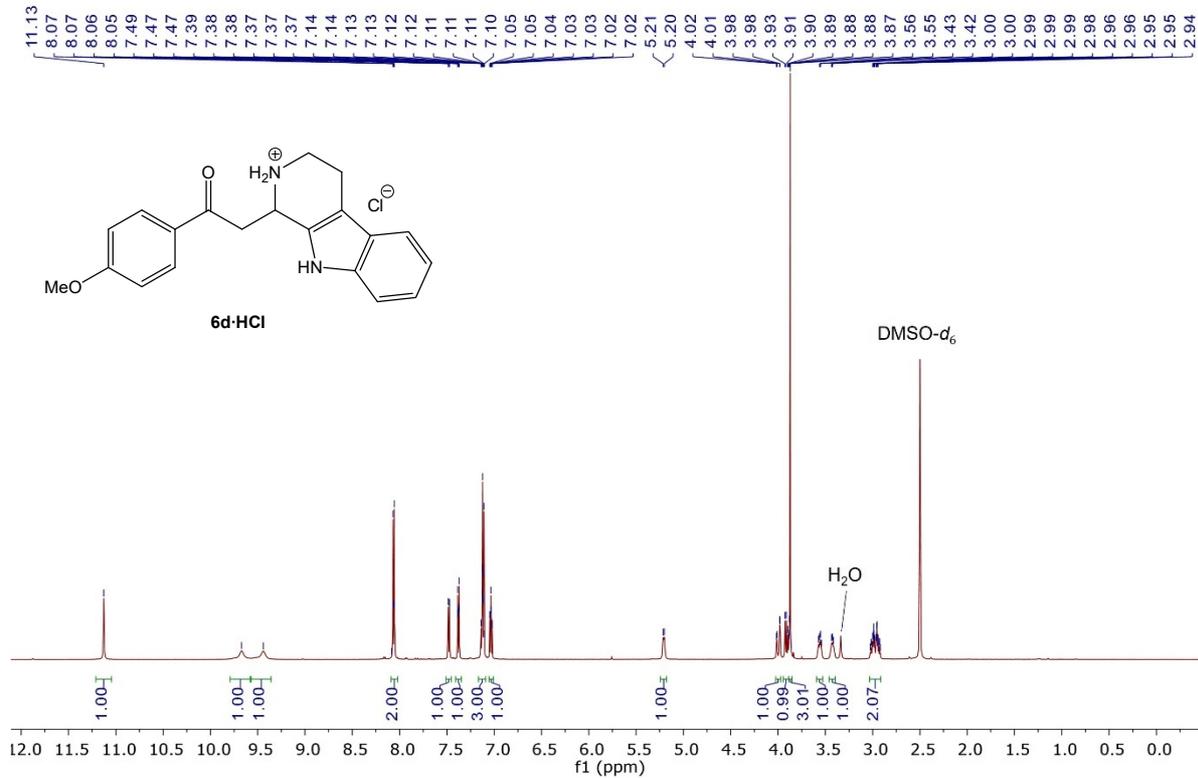
7.25 rac-1-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]-indol-2-iumchlorid (6d·HCl)

Abb. 127: Oben: ^1H -NMR Spektrum (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K) von Verbindung 6d·HCl. Unten: ^{13}C -NMR Spektrum (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 298 K) von Verbindung 6d·HCl.

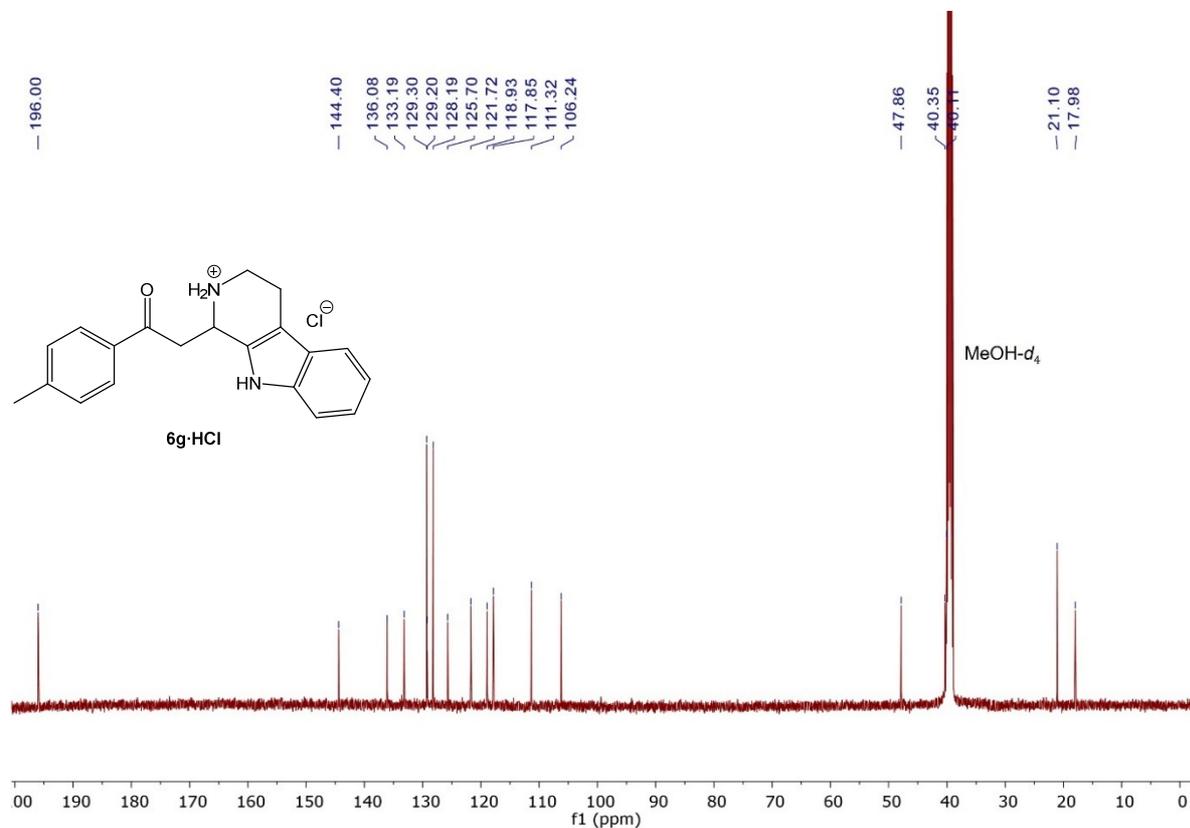
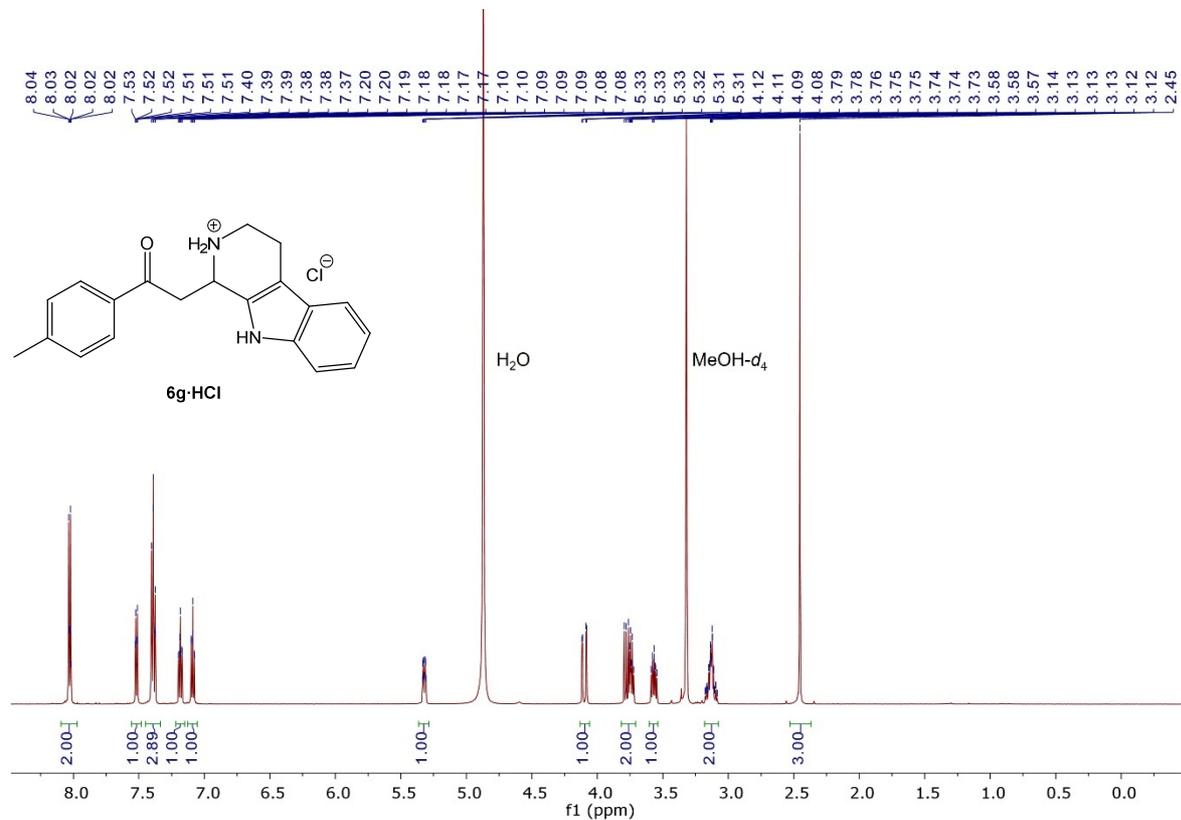
7.28 *rac*-1-(2-Oxo-2-(p-tolyl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]-indol-2-iumchlorid (6g-HCl)

Abb. 130: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 6g-HCl. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 6g-HCl.

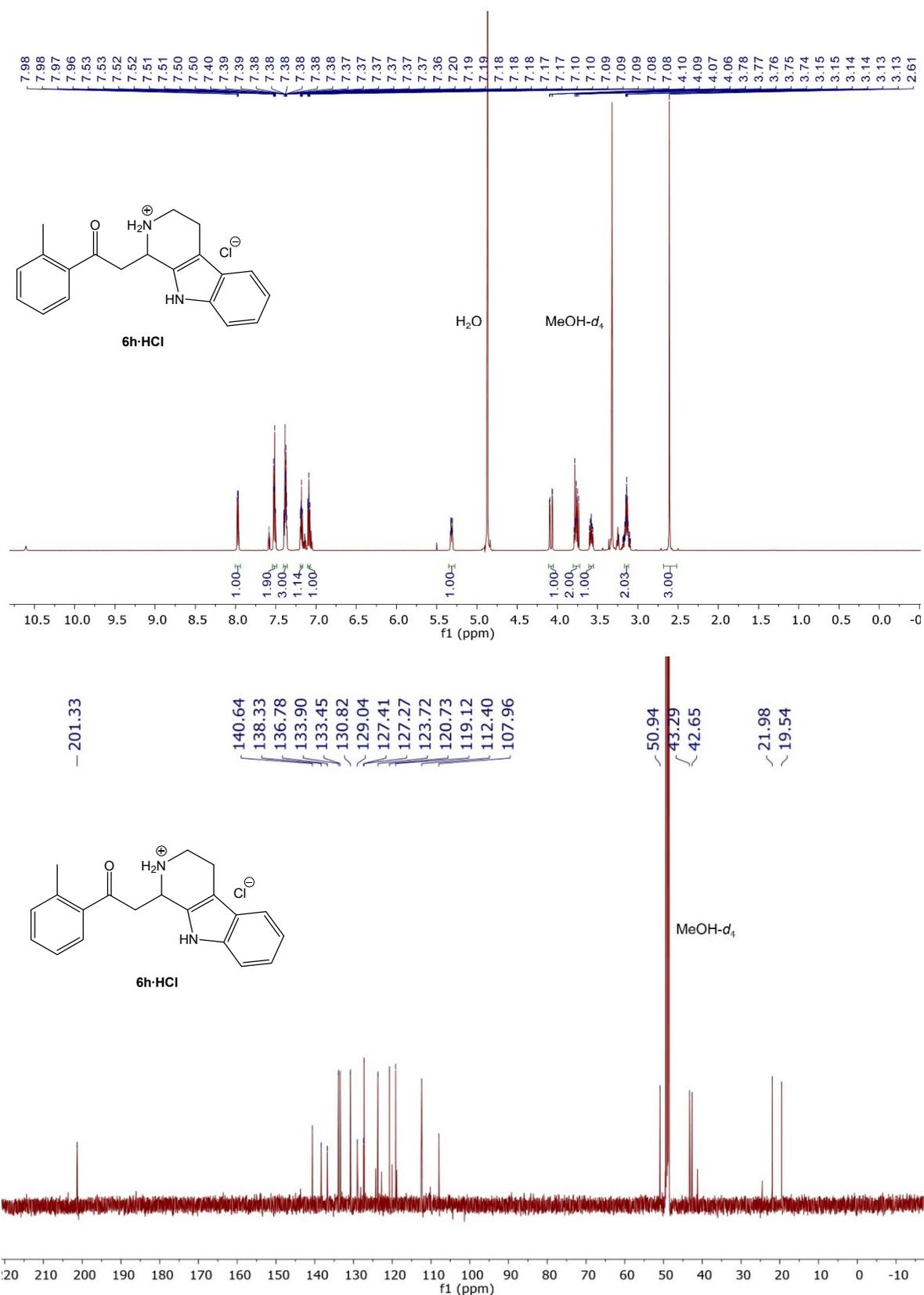
7.29 *rac*-1-(2-Oxo-2-(*o*-tolyl)ethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]-indol-2-iumchlorid (6*h*-HCl)

Abb. 131: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 6*h*-HCl. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, MeOH-*d*₄, 298 K) von Verbindung 6*h*-HCl.

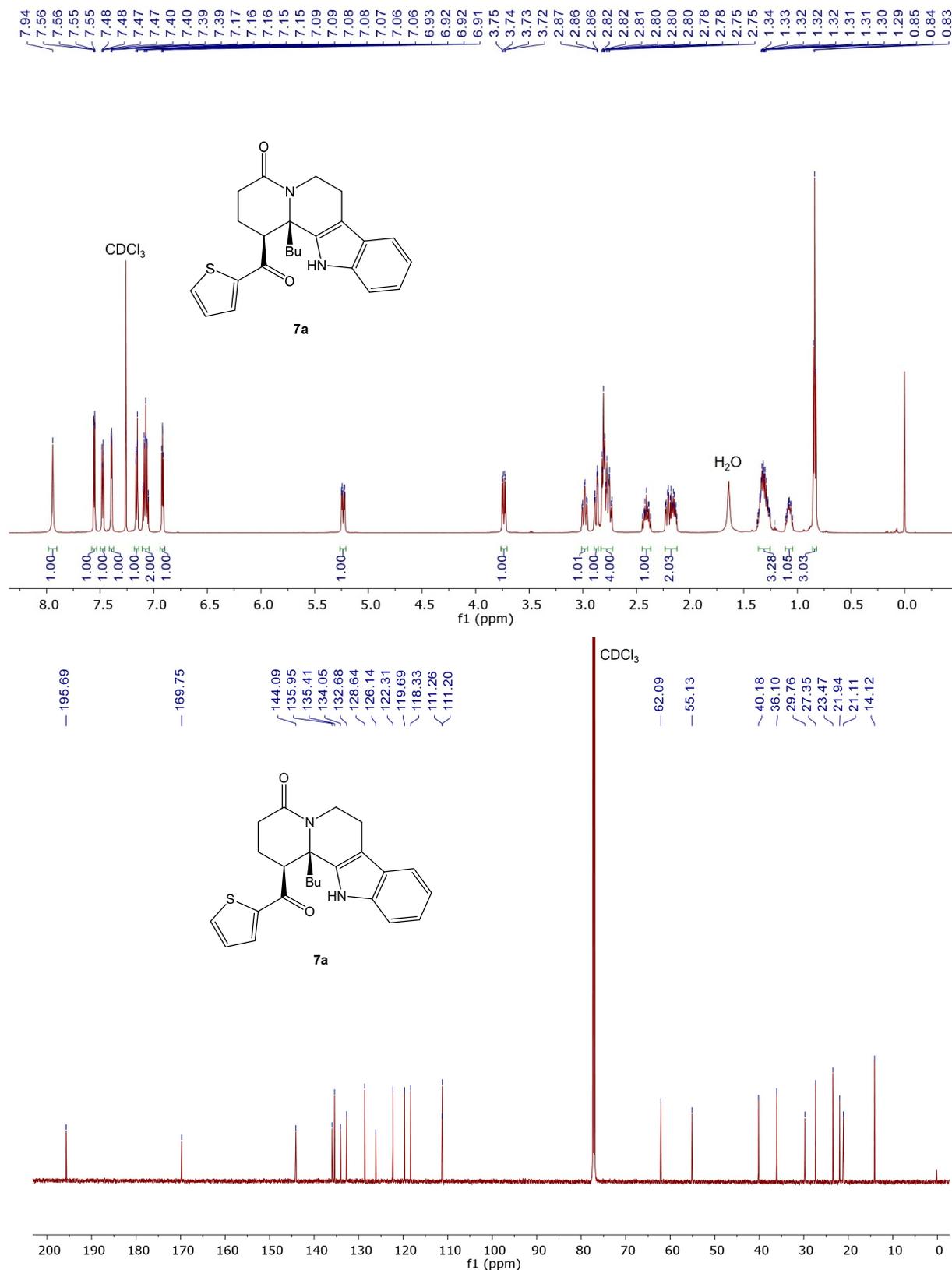
7.30 rac-12b-Butyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo-[2,3-a]chinolizin-4-on (7a)

Abb. 132: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7a. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7a.

7.31 *rac*-1-Benzoyl-12b-butyl-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-4(1*H*)-on (7b)

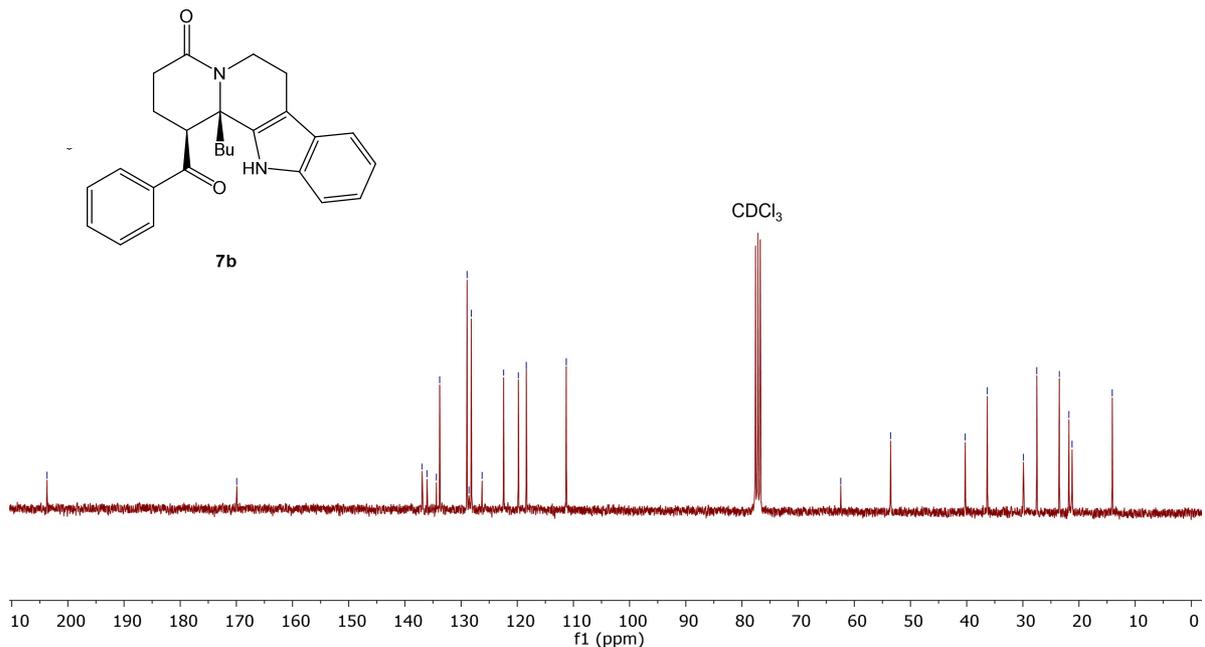
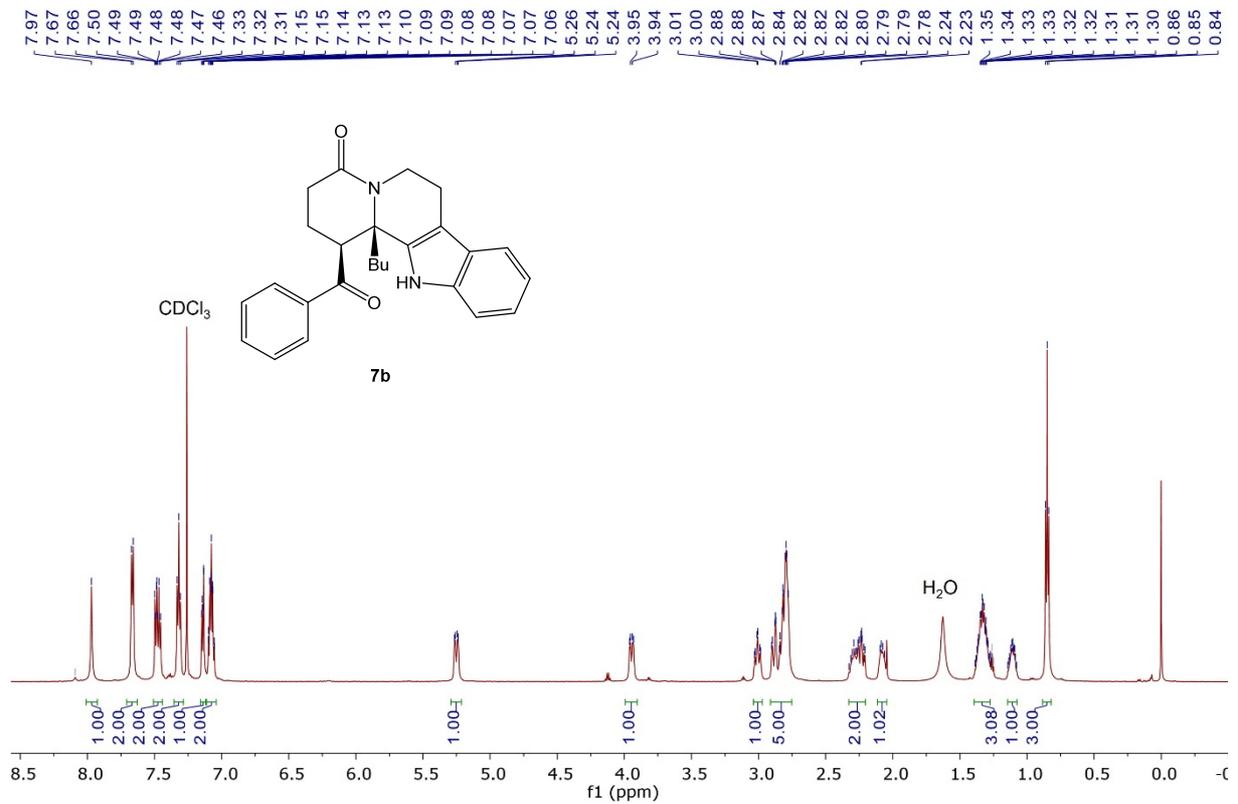


Abb. 133: Oben: ^1H -NMR Spektrum (600 MHz, CDCl_3 , 298 K) von Verbindung 7b. Unten: ^{13}C -NMR Spektrum (151 MHz, CDCl_3 , 298 K) von Verbindung 7b.

7.32 *rac*-12b-Butyl-1-(4-nitrobenzoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]-chinolizin-4(1*H*)-on (7c)

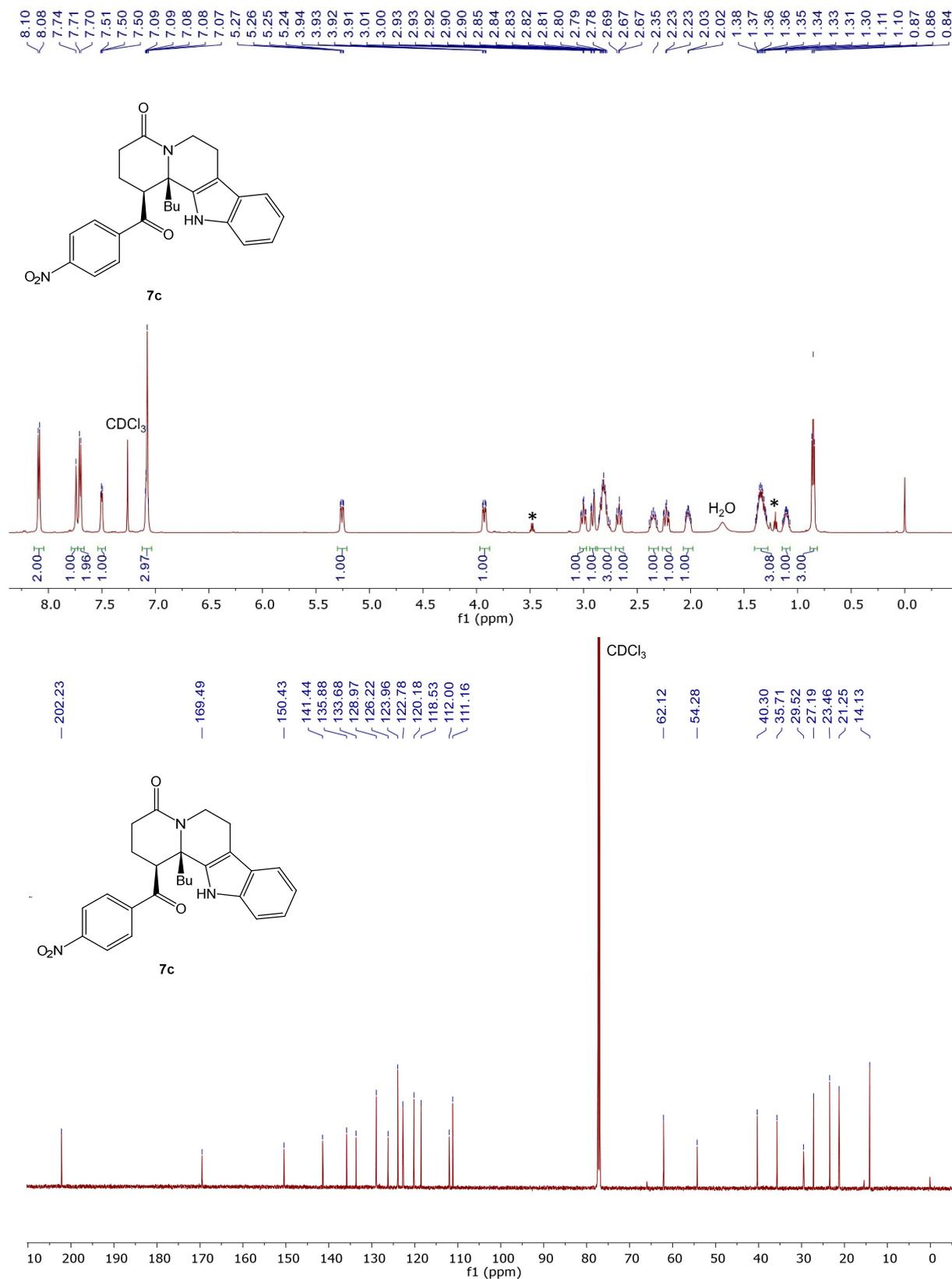
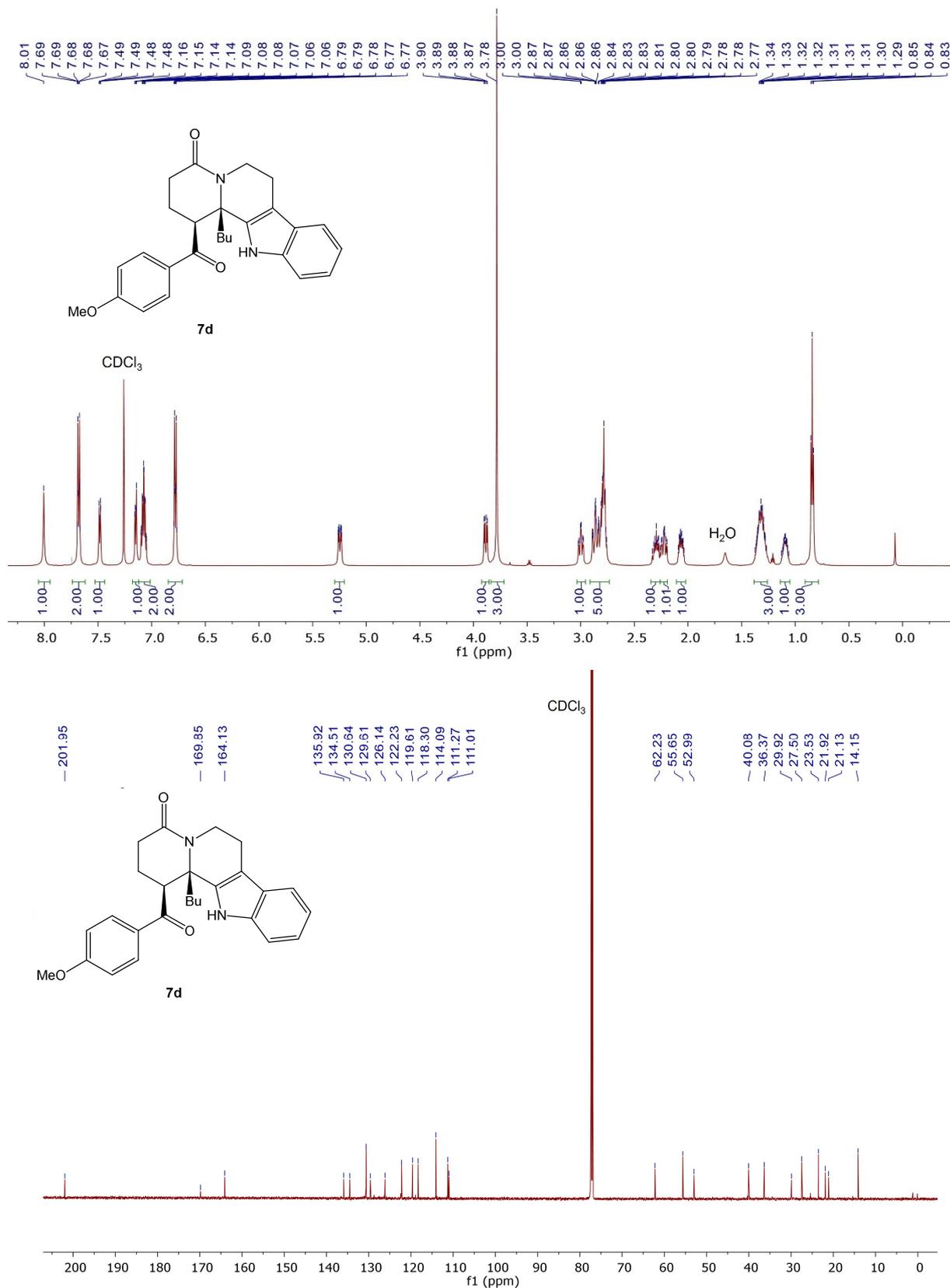


Abb. 134: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7c. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7c. * Verunreinigung durch Lösemittelrückstände.

7.33 *rac*-12b-Butyl-1-(4-methoxybenzoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]-chinolizin-4(1*H*)-on (7d)Abb. 135: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7d. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7d.

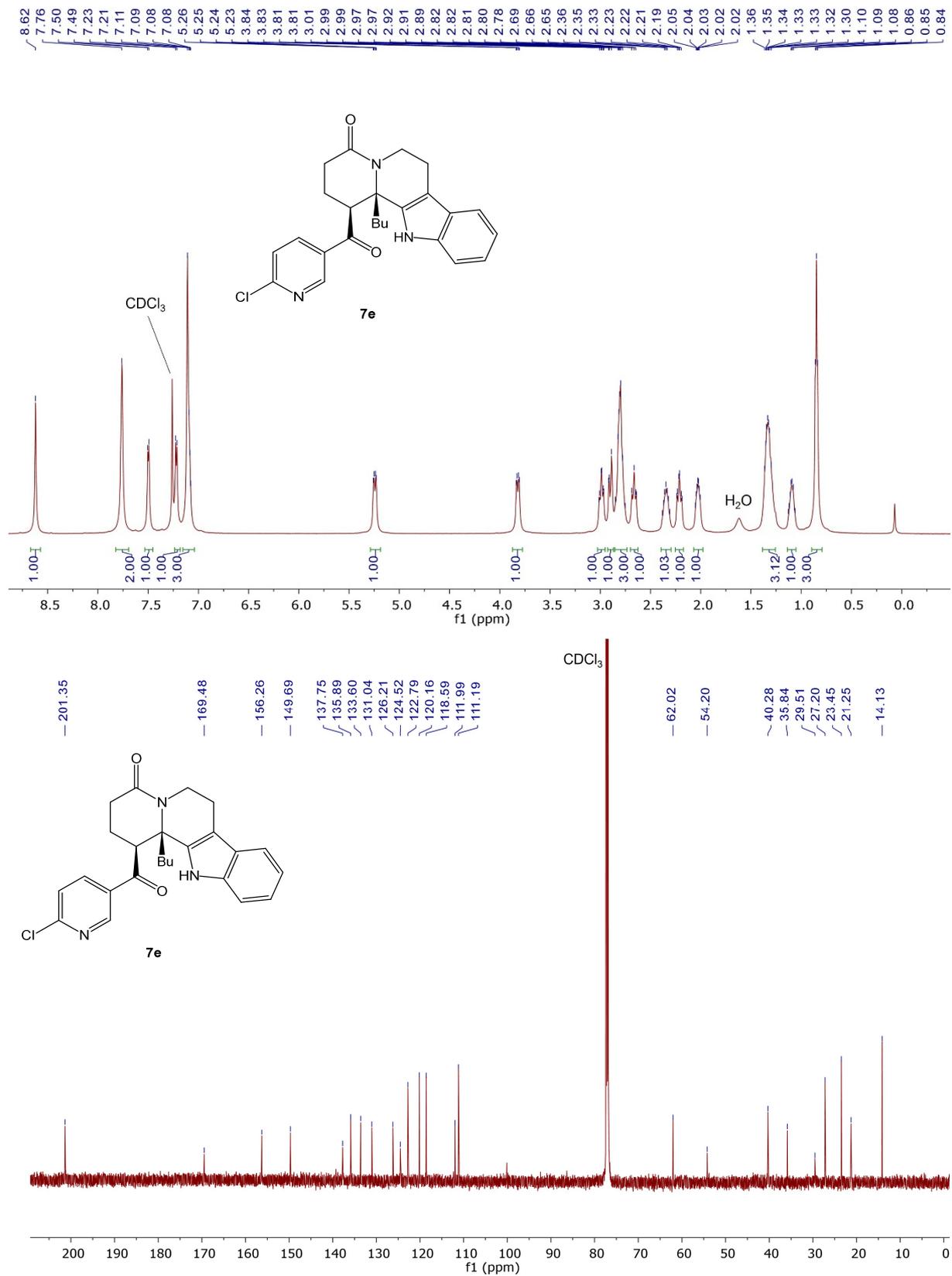
7.34 rac-12b-Butyl-1-(6-chloronicotinoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]-chinolizin-4(1H)-on (7e)

Abb. 136: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7e. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7e.

**7.35 rac-1-(4-Bromobenzoyl)-12b-butyl-2,3,6,7,12,12b-Hexahydroindolo-
[2,3-a]chinolizin-4(1H)on (7f)**

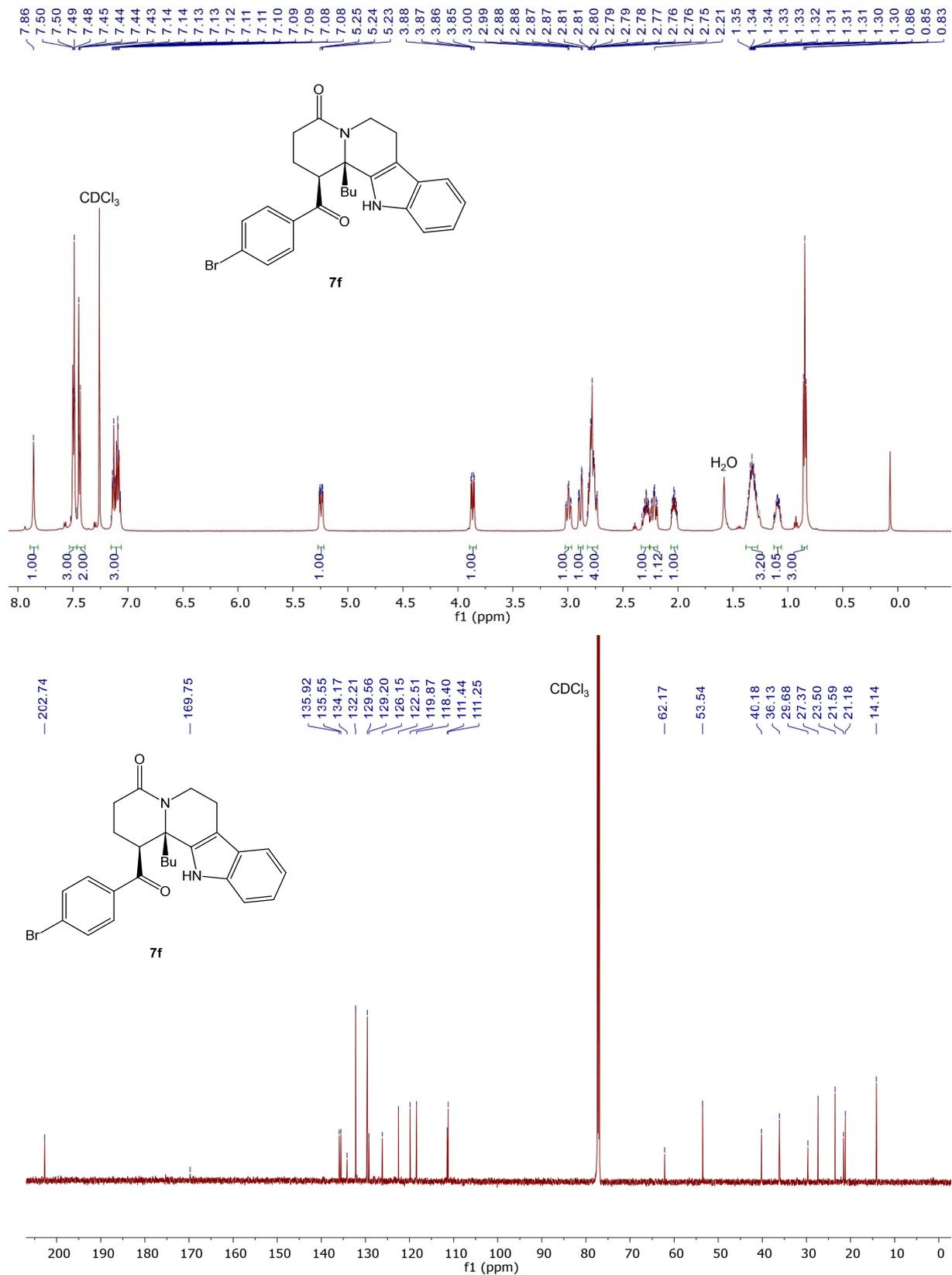


Abb. 137: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7f. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7f.

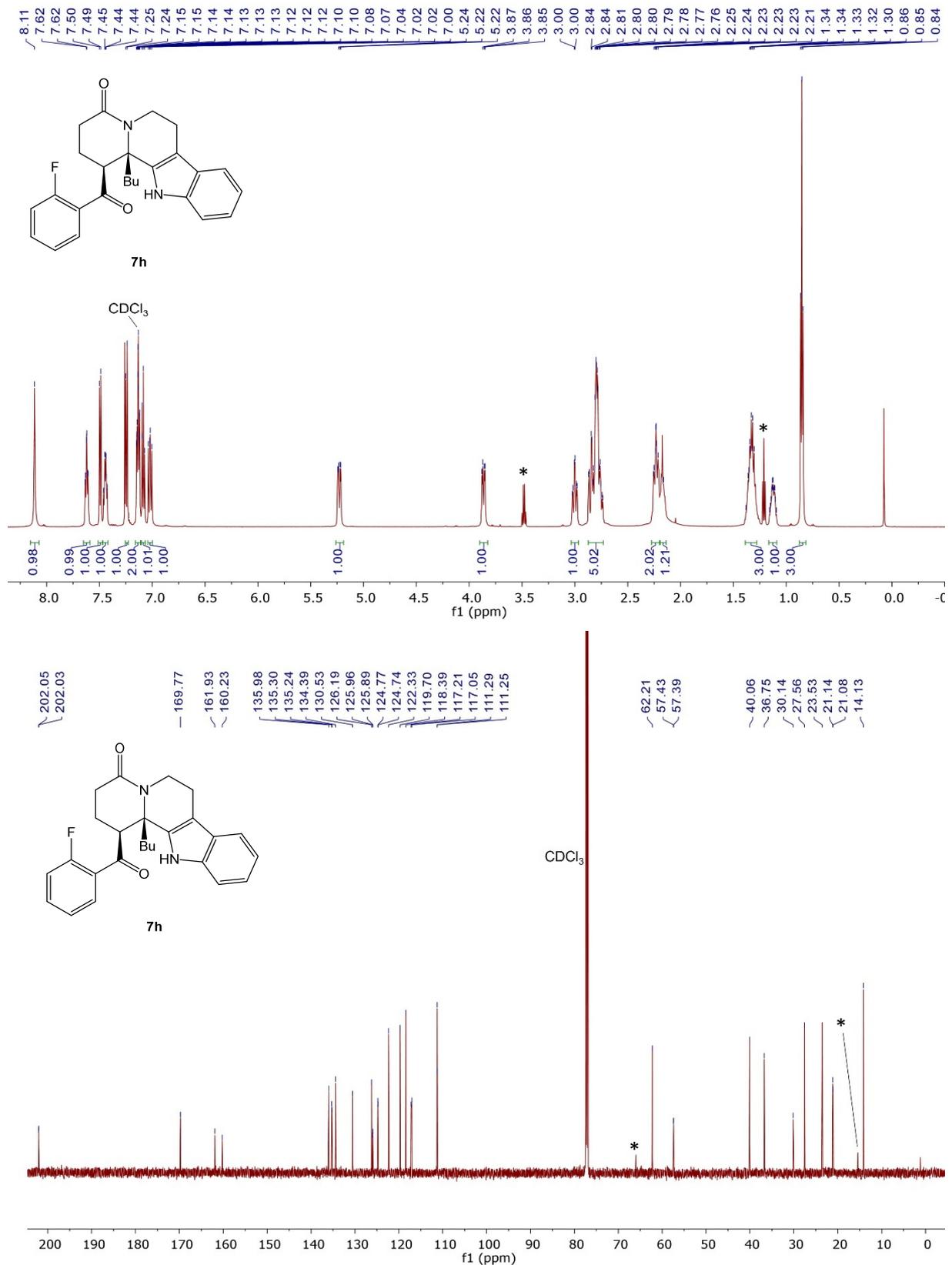
7.37 rac-12b-Butyl-1-(2-fluorobenzoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]-chinolizin-4(1H)on (7h)

Abb. 139: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7h. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7h. * Verunreinigung durch Lösemittlrückstände.

7.38 rac-12b-Phenyl-1-(thiophen-2-carbonyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo-[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (7i)

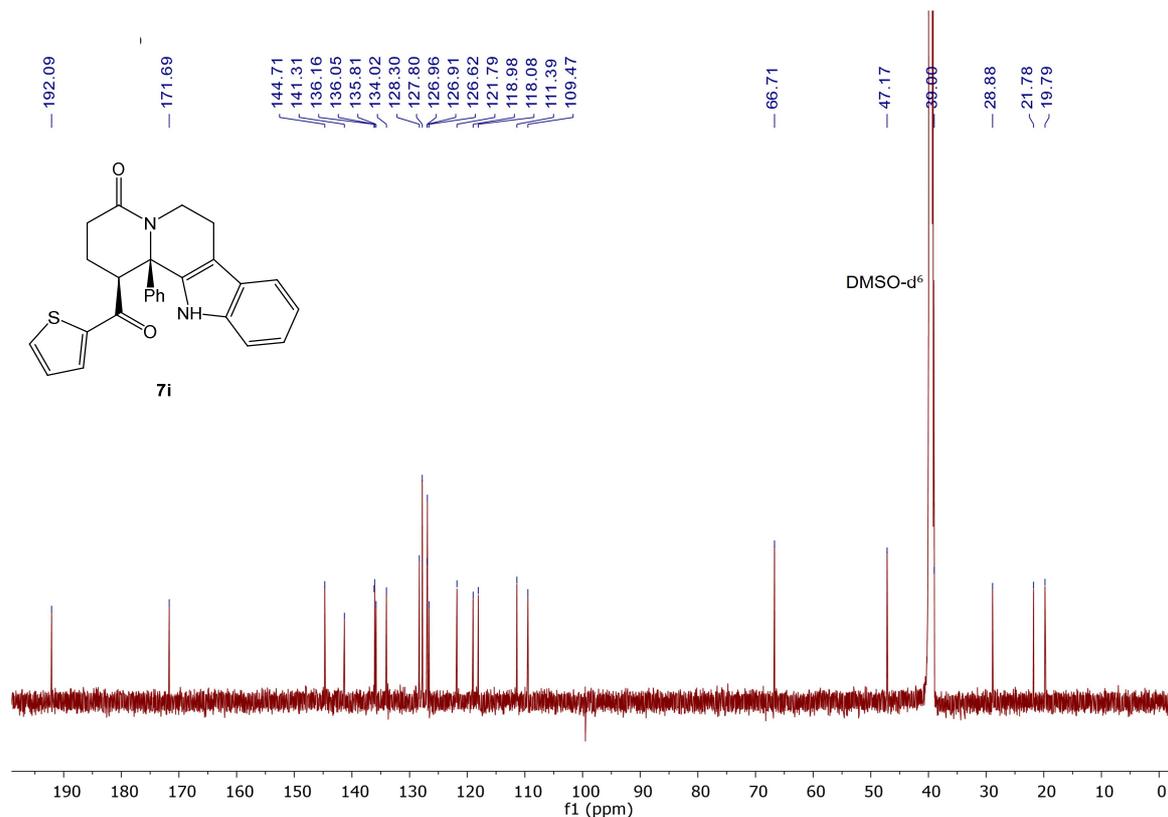
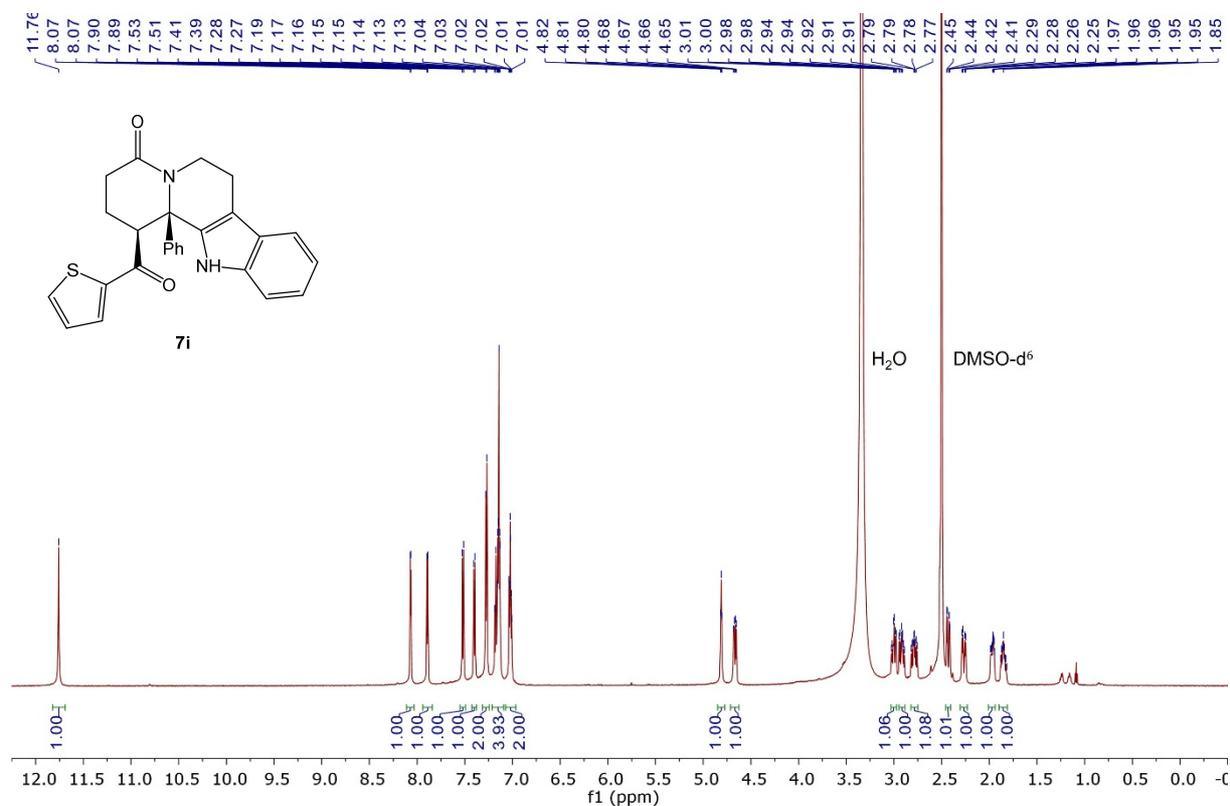


Abb. 140: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7i. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7i.

7.39 rac-1-(4-Methoxybenzoyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (7j)

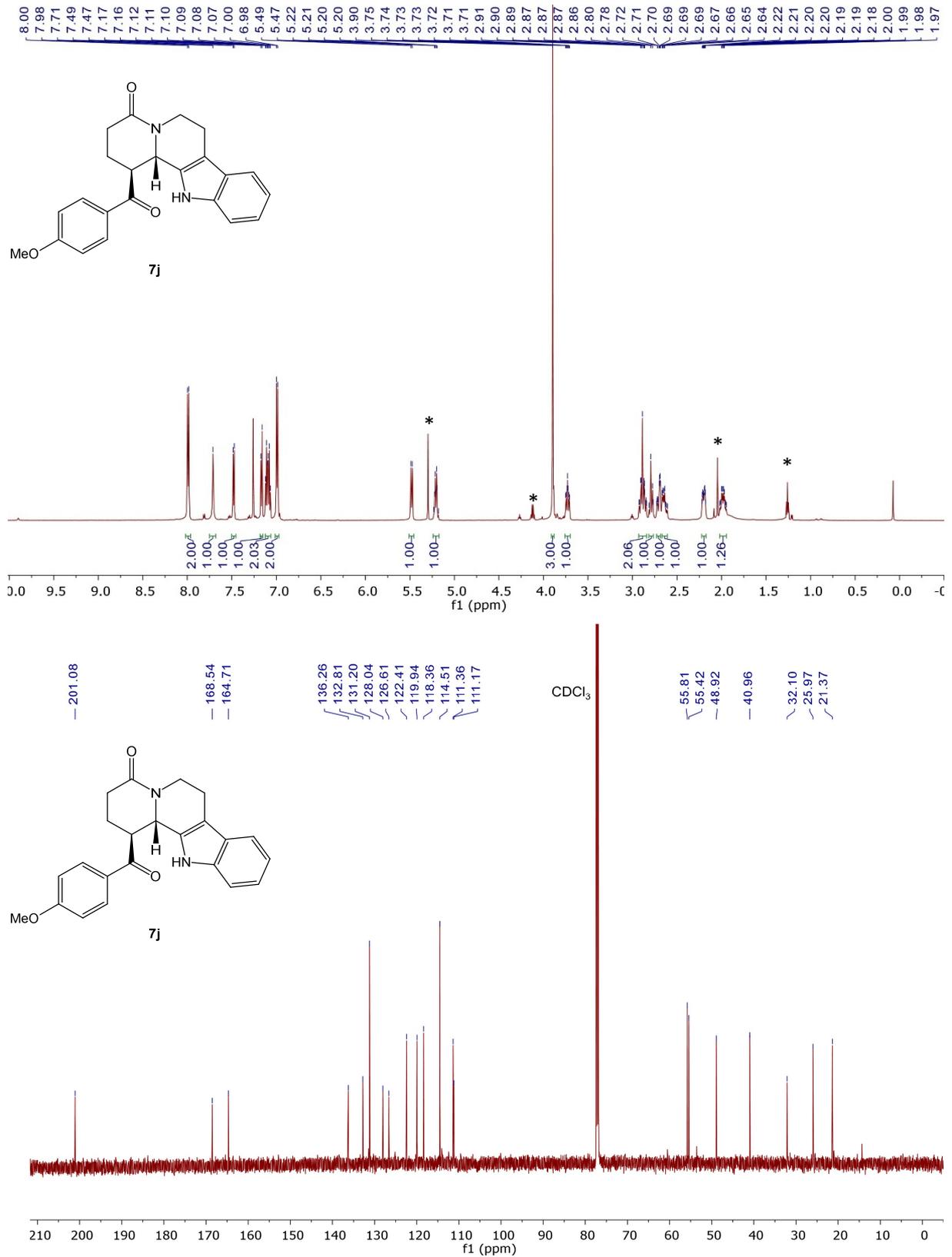


Abb. 141: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7j. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7j. * Verunreinigungen durch Lösemittelrückstände.

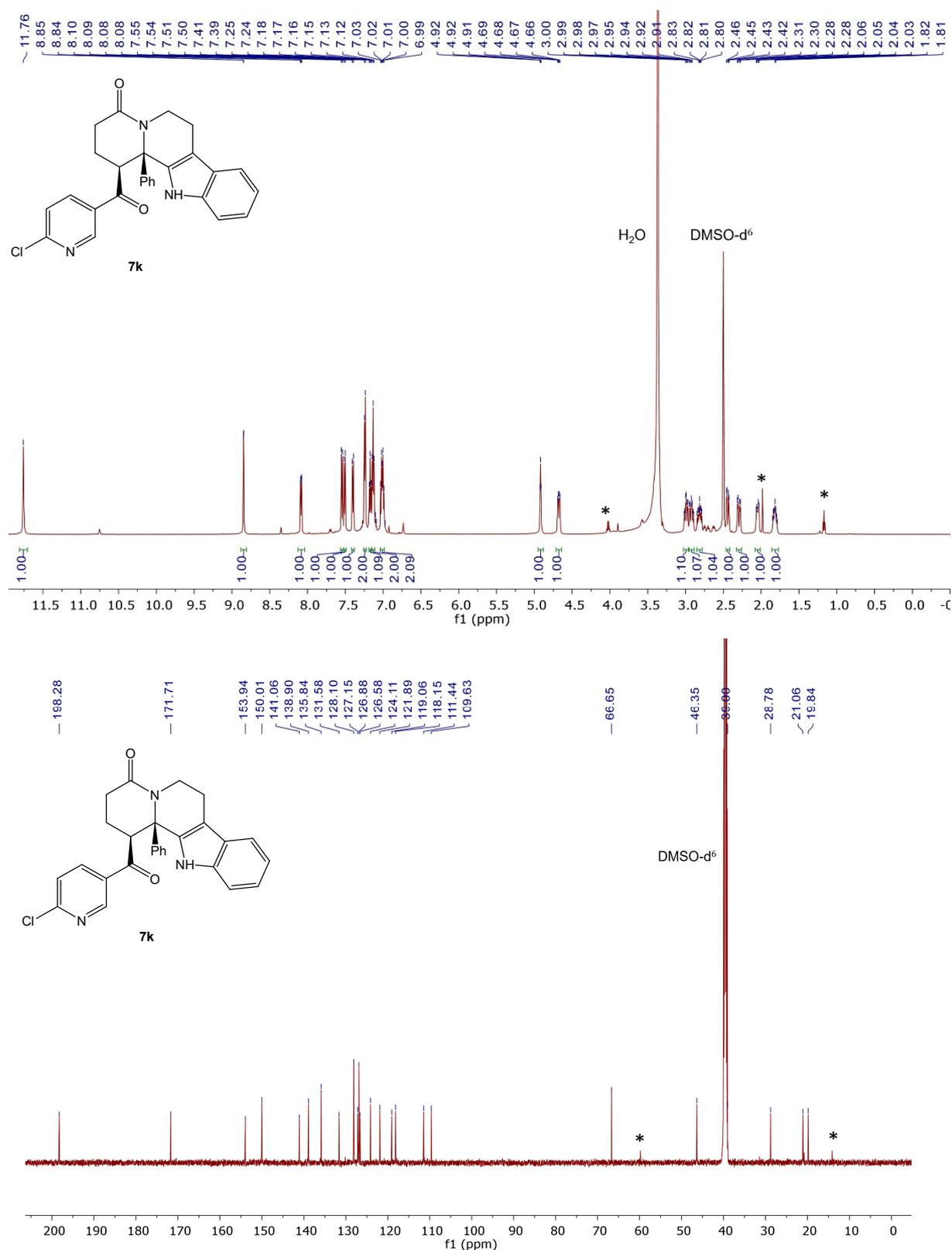
7.40 rac-1-(6-Chlornicotinoyl)-12b-phenyl-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo-[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (7k)

Abb. 142: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) von Verbindung 7k. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K) von Verbindung 7k. * Verunreinigung durch Lösemittlrückstände.

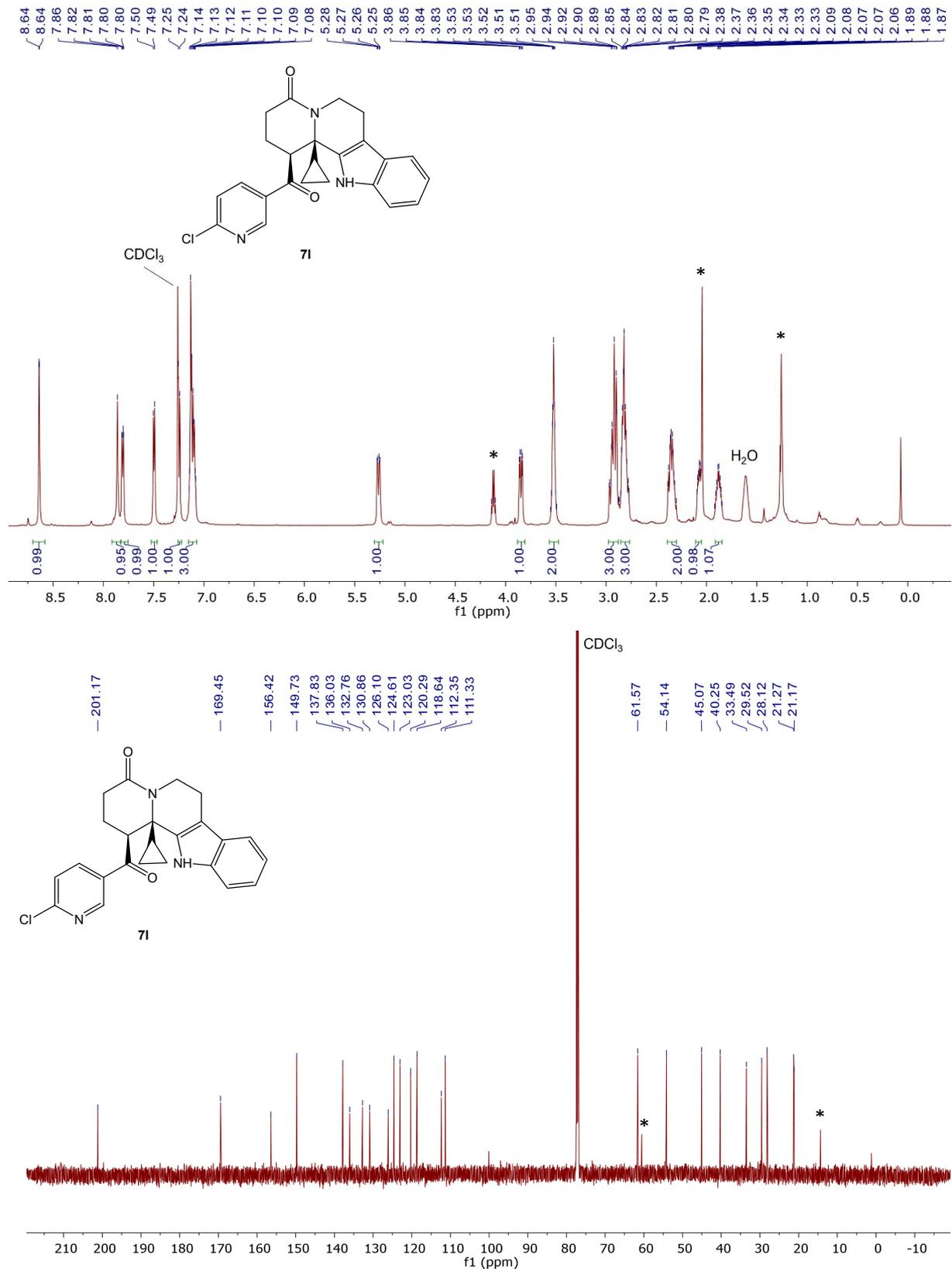
7.41 rac-1-(6-Chlornicotinoyl)-12b-cyclopropyl-2,3,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (71)

Abb. 143: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 71. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 71. * Verunreinigung durch Lösemittlrückstände.

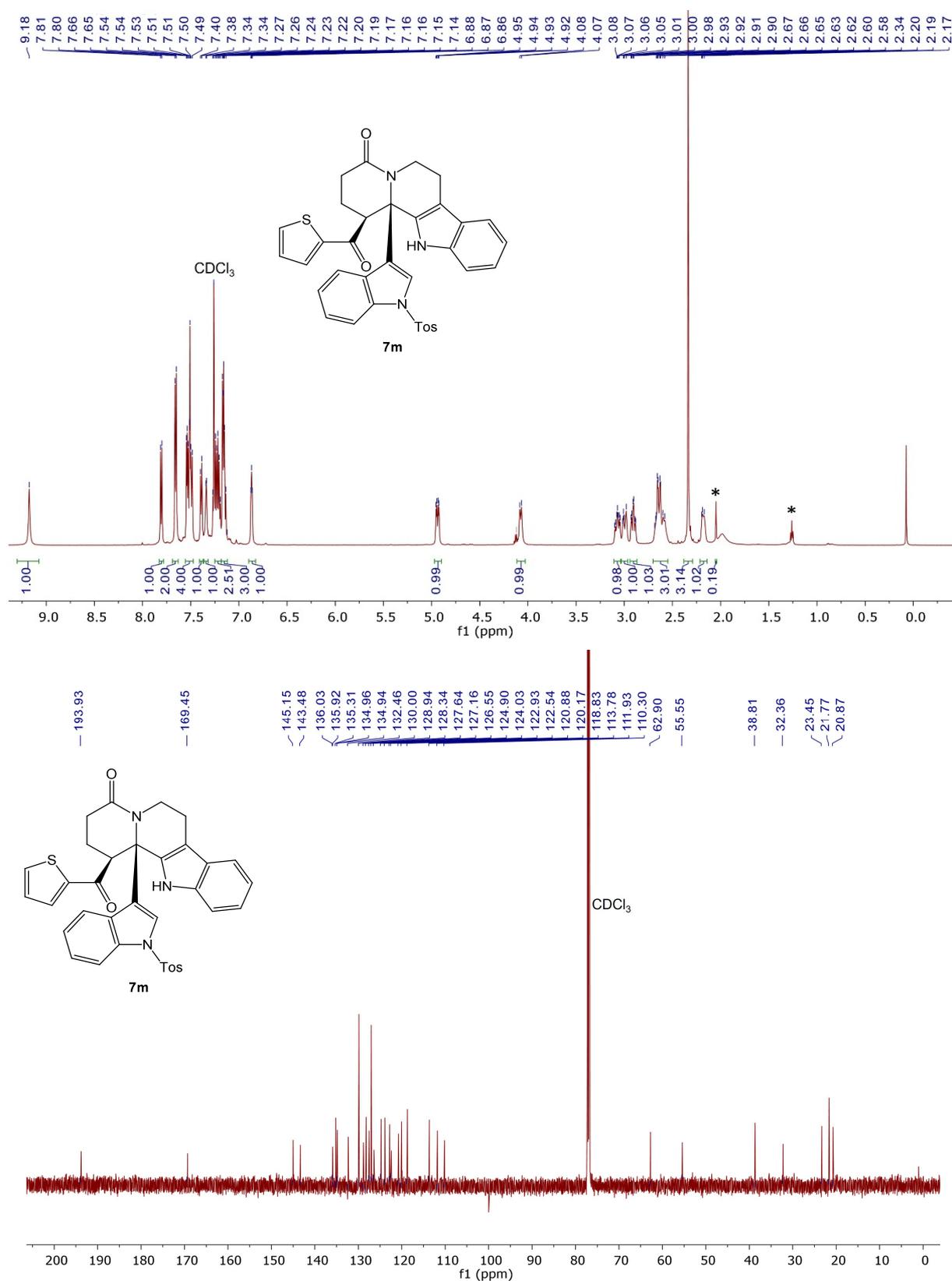
7.42 *rac*-1-(Thiophen-2-carbonyl)-12b-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-4(1*H*)-on (7m)

Abb. 144: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7m. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7m. * Verunreinigung durch Lösemittelrückstände.

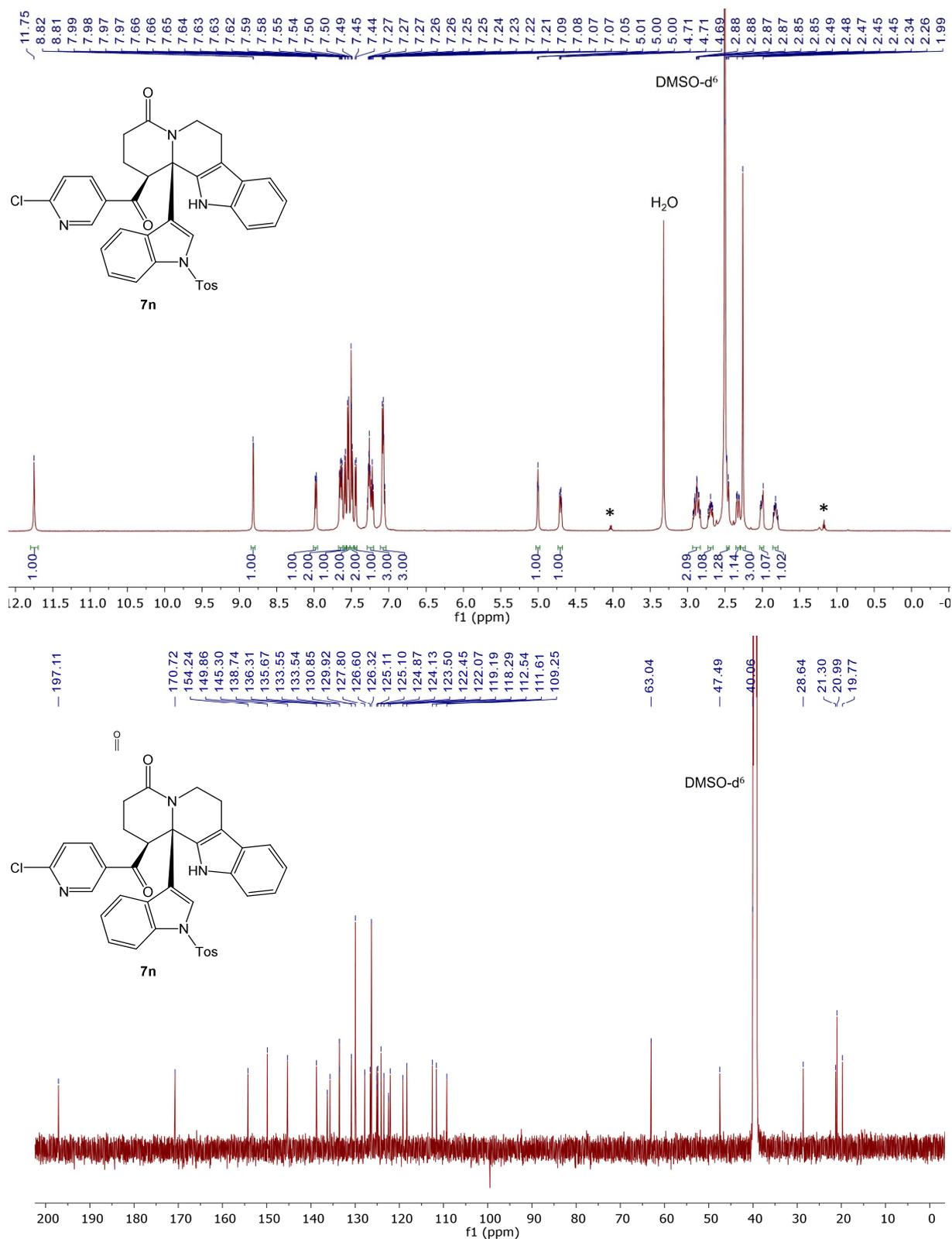
7.43 rac-1-(6-Chlornicotinoyl)-12b-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (7n)

Abb. 145: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, DMSO-d₆, 298 K) von Verbindung 7n. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, DMSO-d₆, 298 K) von Verbindung 7n. * Verunreinigung durch Lösemittelrückstände.

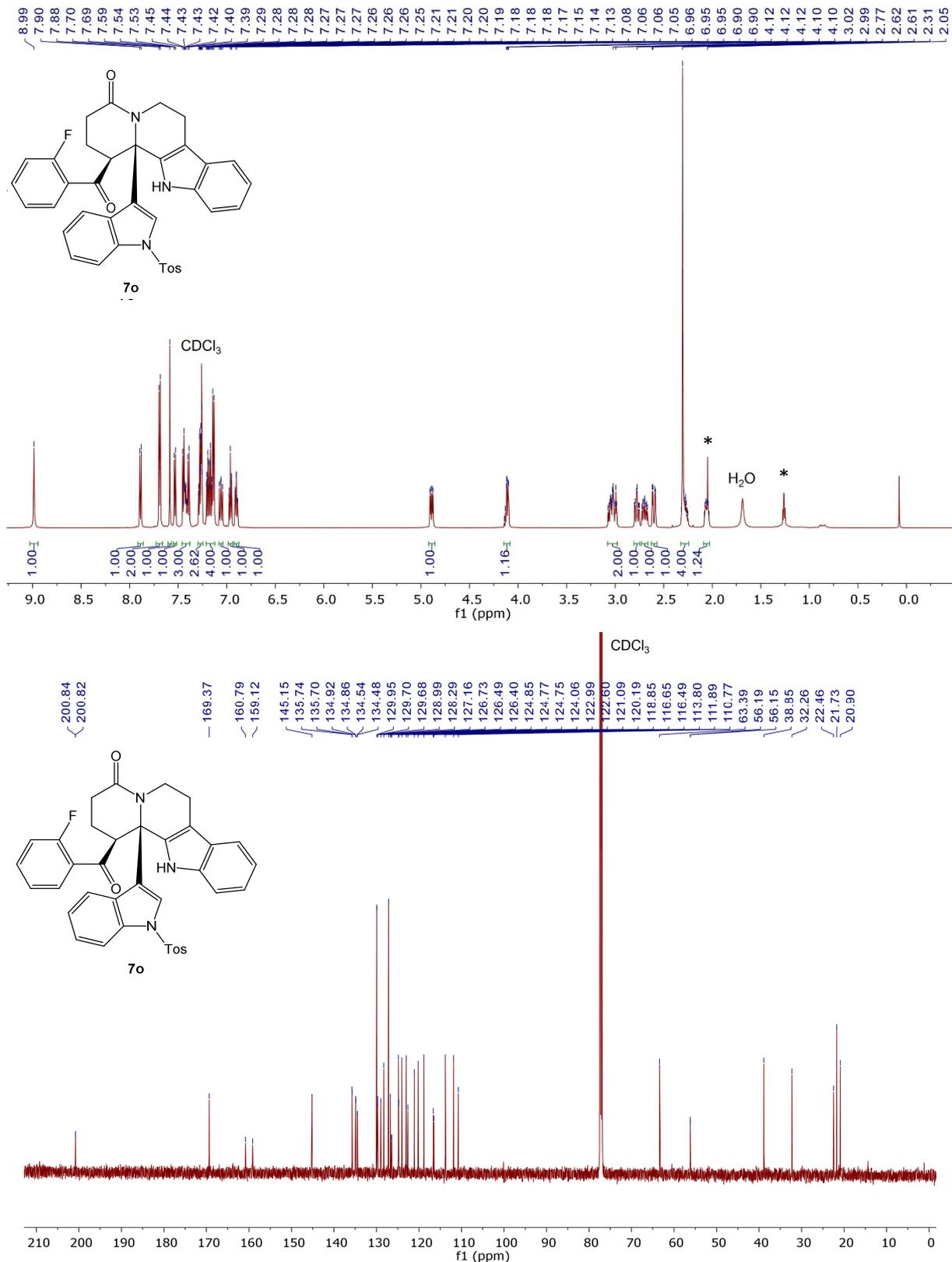
7.44 rac-1-(2-Fluorbenzoyl)-12b-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (7o)

Abb. 146: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7o. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7o. * Verunreinigung durch Lösemittlrückstände.

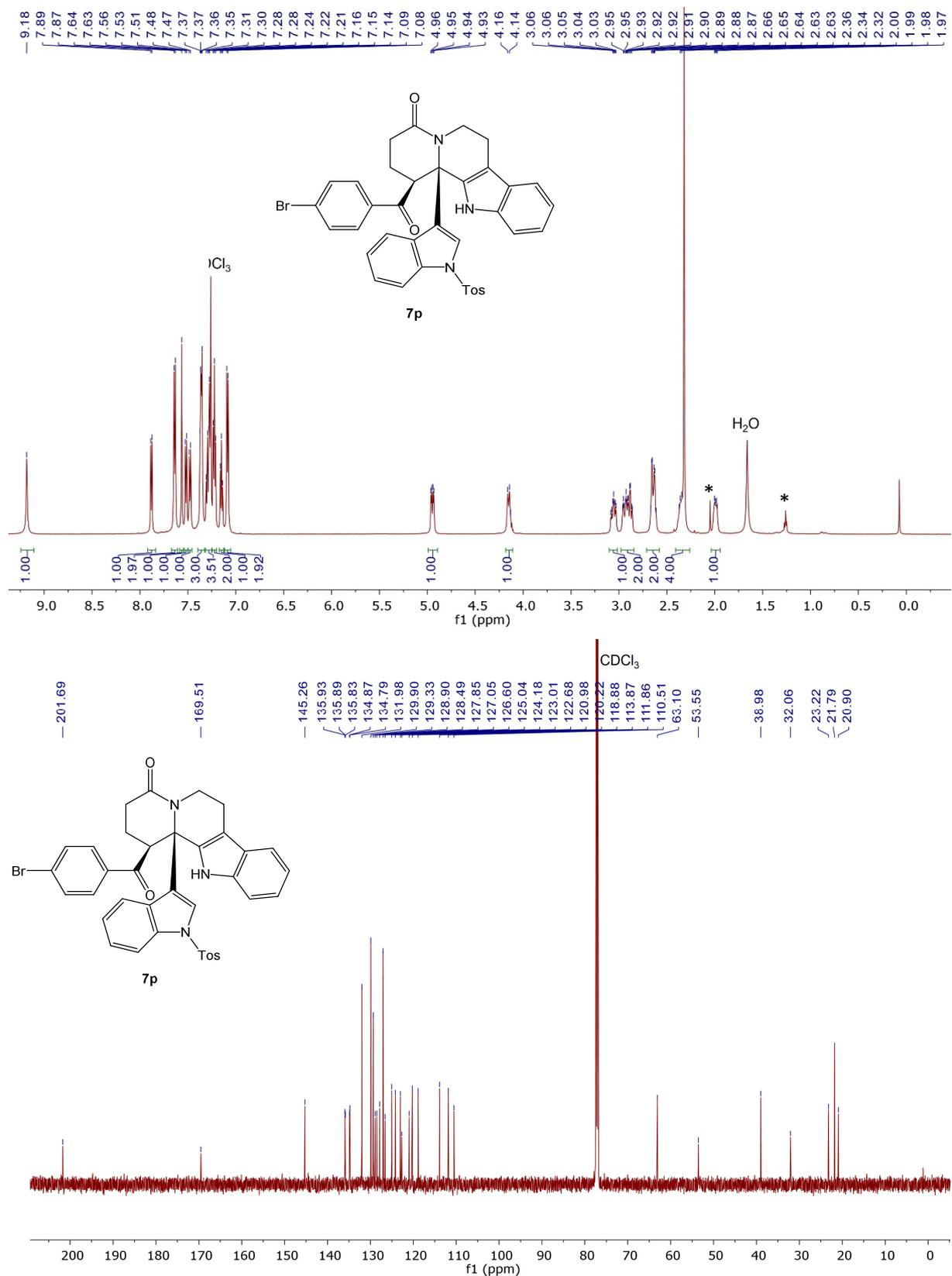
7.45 *rac*-1-(4-Brombenzoyl)-12b-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizin-4(1*H*)-on (7p)

Abb. 147: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7p. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7p. * Verunreinigung durch Lösemittlrückstände.

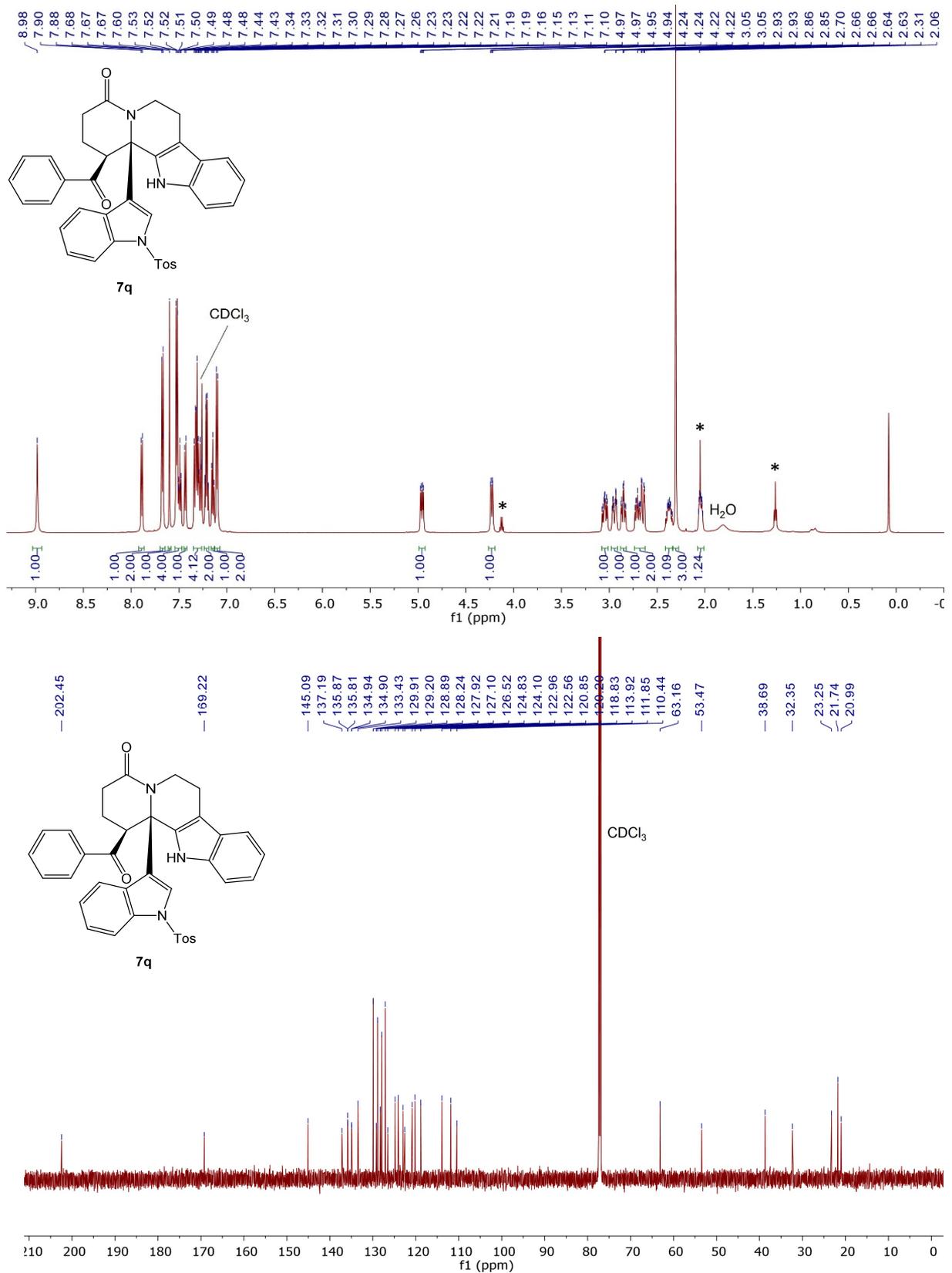
7.46 rac-1-Benzoyl-12b-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo-[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (7q)

Abb. 148: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7q. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7q. * Verunreinigung durch Lösemittlrückstände.

7.47 rac-1-(4-Methoxybenzoyl)-12b-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (7r)

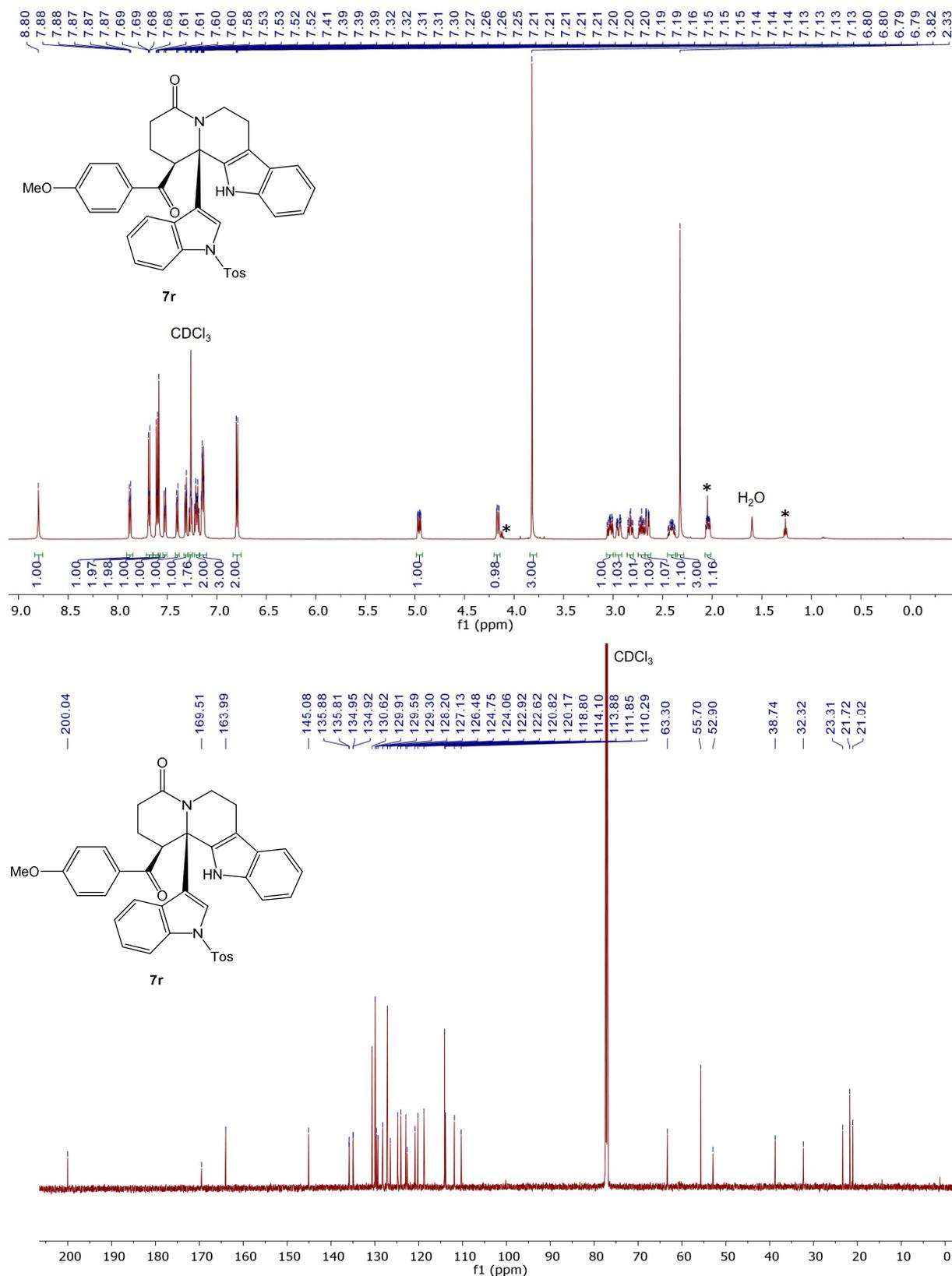


Abb. 149: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7r. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7r. * Verunreinigung durch Lösemittlrückstände.

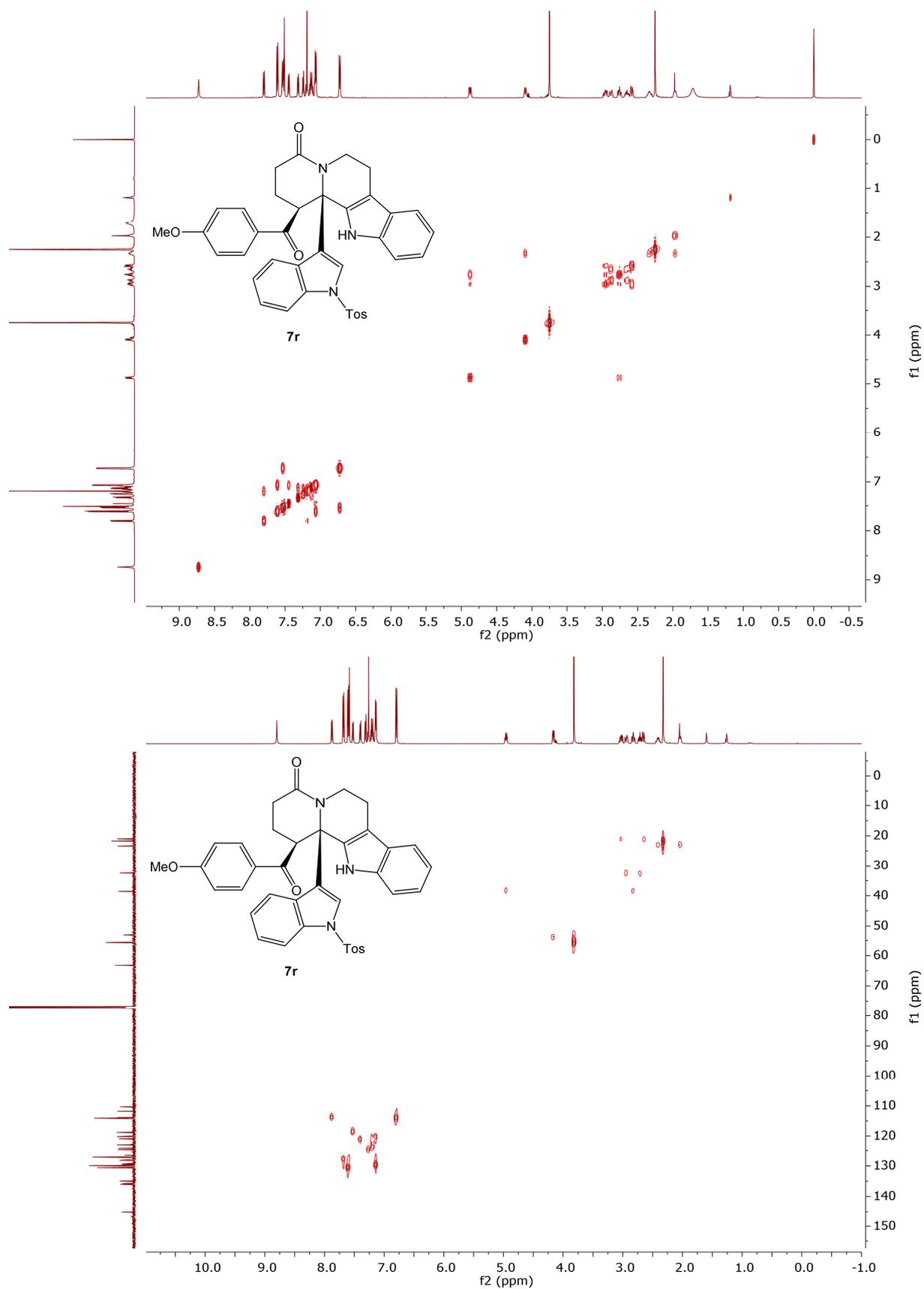


Abb. 150: Oben: COSY Spektrum (600 MHz, CDCl_3 , 298 K) von Verbindung 7r. Unten: HSQC Spektrum (600 MHz, 151 MHz, CDCl_3 , 298 K) von Verbindung 7r.

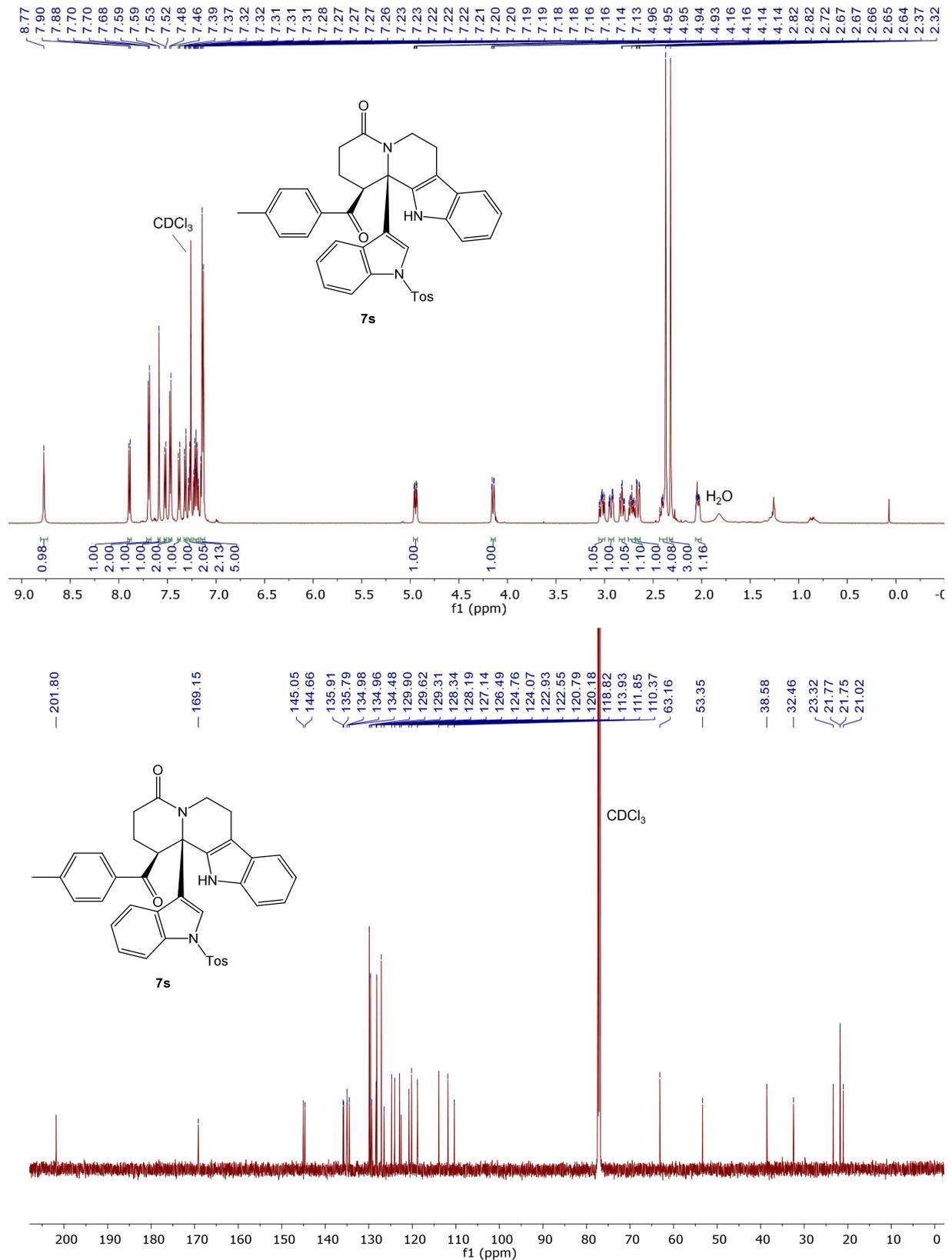
7.48 rac-1-(4-Methylbenzoyl)-12b-(1-tosyl-1H-indol-3-yl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizin-4(1H)-on (7s)

Abb. 151: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7s. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7s. * Verunreinigung durch Lösemittlrückstände.

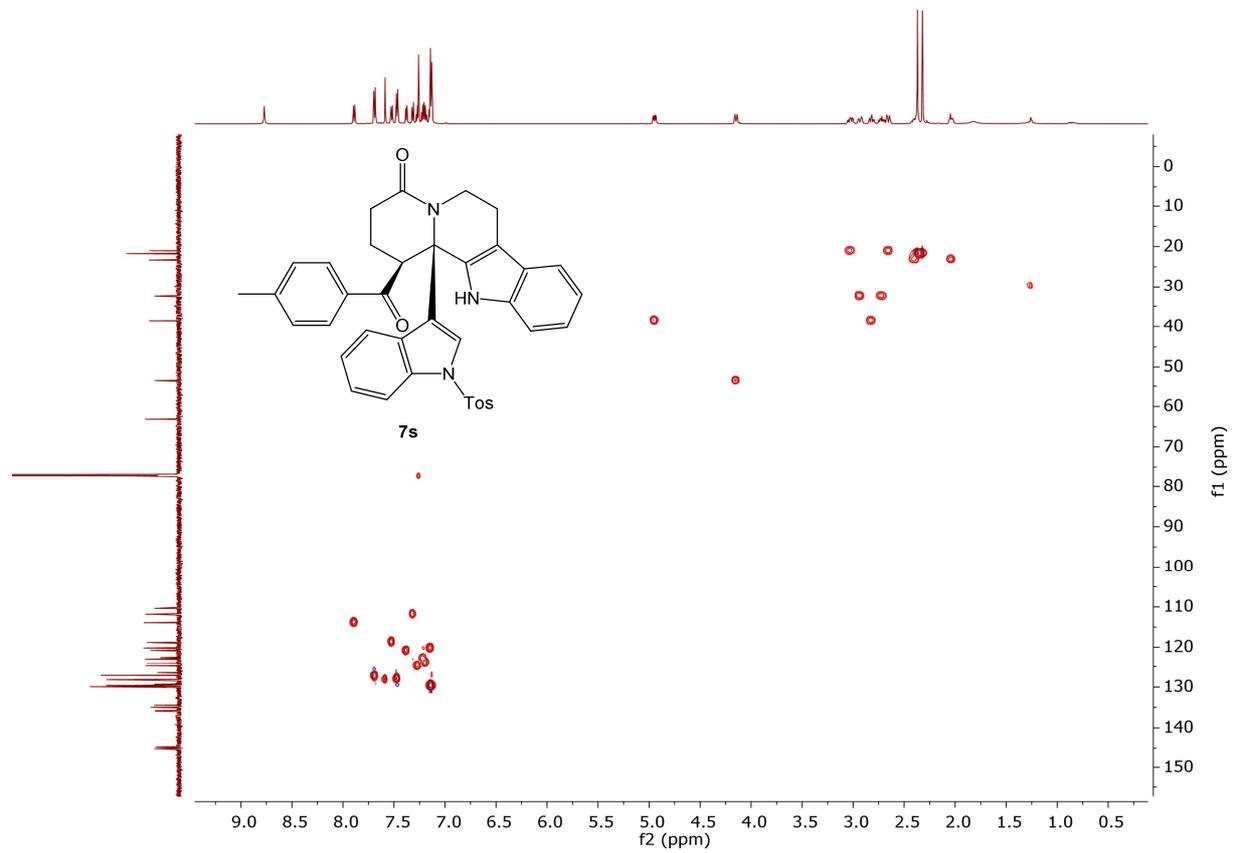


Abb. 152: HSQC Spektrum (600 MHz, 151 MHz, CDCl_3 , 298 K) der Verbindung 7s.

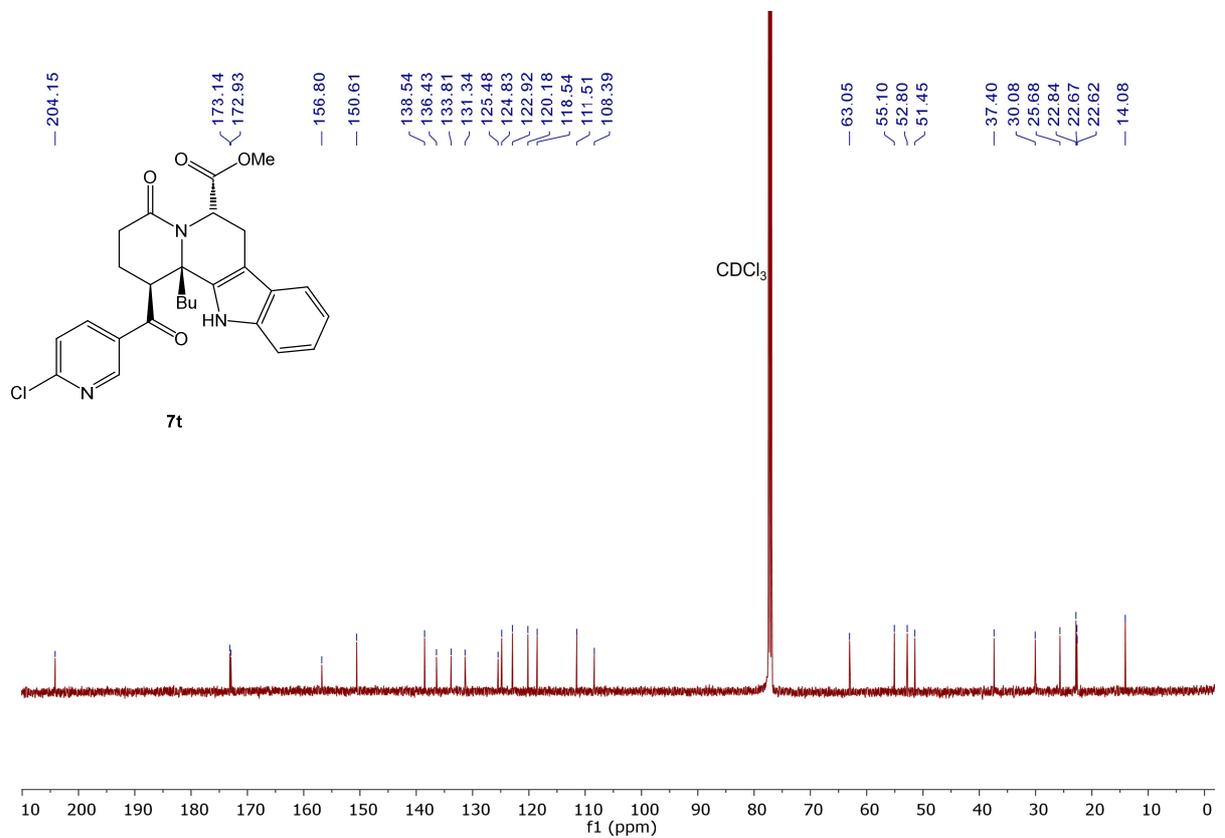
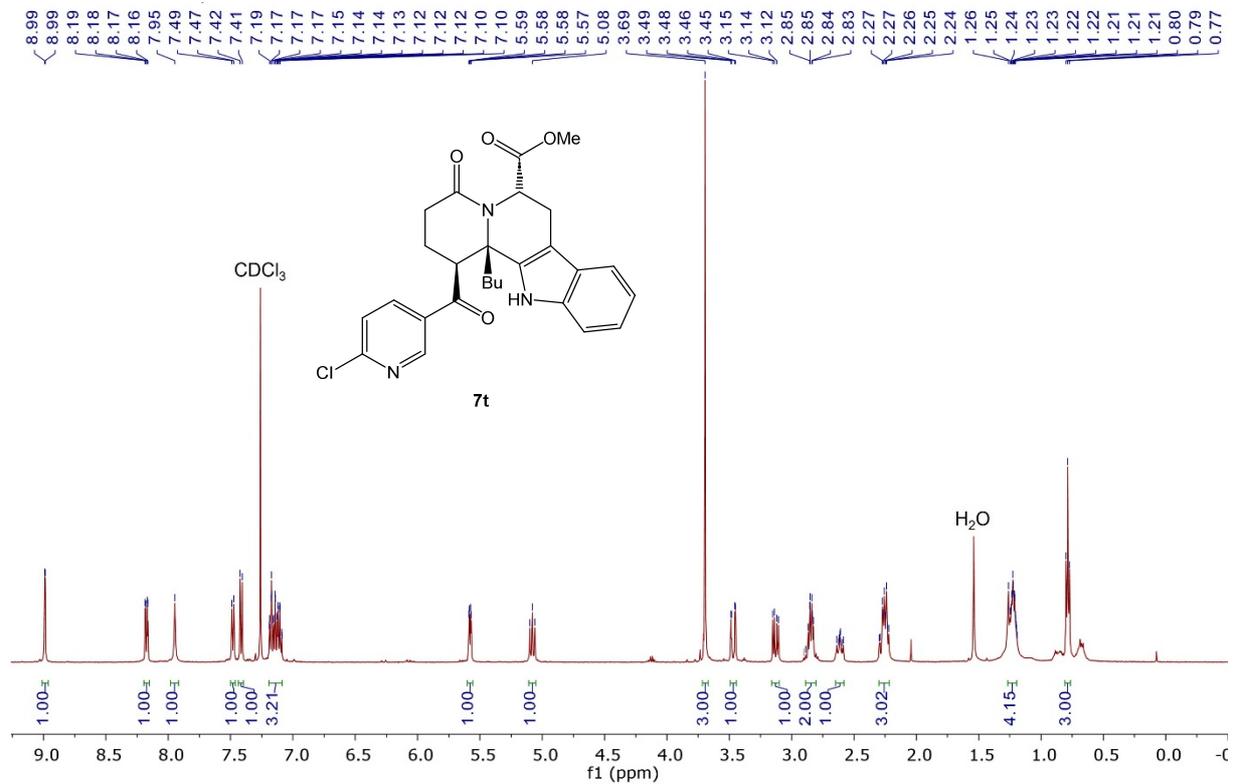
7.49 Methyl-(6S)-12b-butyl-1-(6-chloronicotinoyl)-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]chinolizin-6-carboxylat (7t)

Abb. 153: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7t. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7t.

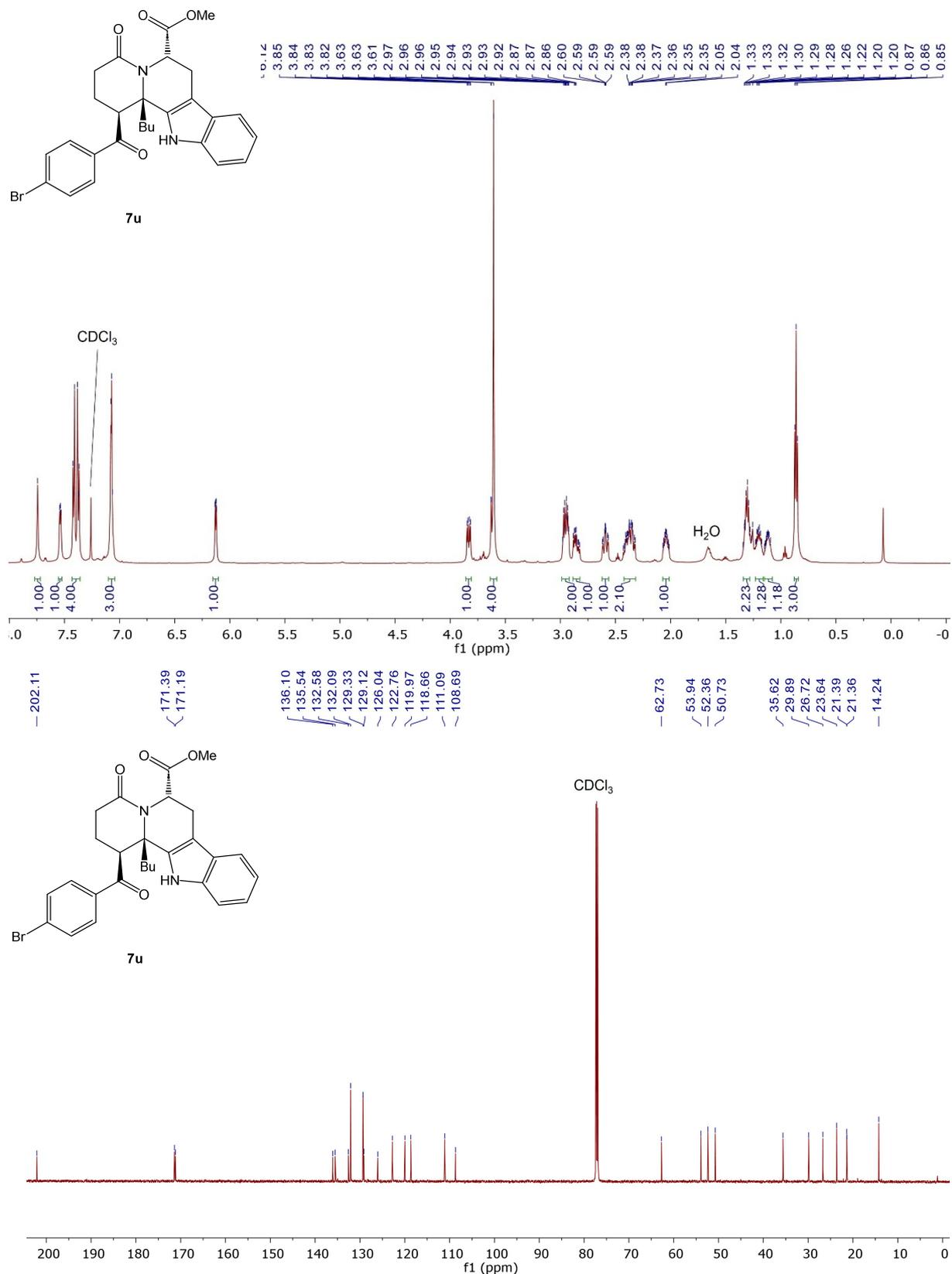
7.50 Methyl-(6S)-1-(4-brombenzoyl)-12b-butyl-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octa-hydroindolo[2,3-a]chinolizin-6-carboxylat (7u)

Abb. 154: Oben: ¹H-NMR Spektrum (600 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7u. Unten: ¹³C-NMR Spektrum (151 MHz, CDCl₃, 298 K) von Verbindung 7u.

8 DFT-Rechnungen

8.1 Allgemeine Information und berechnete Energien

Die DFT-Berechnungen der Strukturen und Übergangszustände erfolgten durch Implementierung des B3LYP-Hybridfunktionals mit dem 6-31G*-Basissatz in Spartan.^[147] Die Lösemittelmischung von Dichlormethan und Acetonitril im Verhältnis DCM/MeCN = 1:1 wurde hierbei unter Verwendung des leitungsähnlichen polarisierbaren Kontinuum-Modells (C-PCM) mit einem dipolaren aprotischen impliziten dielektrischen Medium mit einer Dielektrizitätskonstante von 37.22 simuliert. Die berechneten Energien sind in Tab. 9 aufgeführt. Minima wurden durch das Fehlen imaginärer Frequenzen verifiziert, und Übergangszustände wurden durch das Auftreten einer einzigen imaginären Frequenz bestätigt.

Tab. 9: Energien in Hartree, kJ/mol (absolut) und kJ/mol (relativ) der berechneten Minima- und Übergangszustandsstrukturen sowie die imaginären Frequenzen.

Struktur	Energie (Hartree)	Energie (kJ/mol) absolut	Energie (kJ/mol) relativ	imaginäre Frequenzen
5i + 9a	-1802.203204	-4731684.872543	0.00	–
TS_{(5i+9a) → v}	-1802.171823	-4731602.481721	82.39	i1343 cm ⁻¹
V	-1802.210376	-4731703.702630	-18.83	–
III	-1802.192741	-4731657.401934	27.47	–
TS_{III → IV}	-1802.149754	-4731544.539557	140.33	i525 cm ⁻¹
IV	-1802.207978	-4731697.406681	-12.53	–
VI	-1802.228653	-4731751.688897	-66.92	–
TS_{VI → VII}	-1802.202609	-4731683.310370	1.56	i284 cm ⁻¹
VII	-1802.233144	-4731763.480019	-78.61	–
TS_{VII → VIII}	-1802.221127	-4731731.929383	-47.06	i285 cm ⁻¹
VIII	-1802.228003	-4731749.982322	-65.12	–
7v + HCl	-1802.233434	-4731764.241414	-79.37	–

8.2 xyz-Koordinaten der Strukturen und Übergangszustände

8.2.1 xyz-Koordinaten der Strukturen 5i + 9a

C	0.655342	1.534034	0.286969
C	0.147269	0.696942	1.329188
H	0.466042	0.862356	2.348865
C	-0.740103	-0.359290	1.117926
C	-1.192112	-1.156717	2.295570
C	-2.030034	-2.578341	4.565393
C	-0.251757	-1.774492	3.133456
C	-2.557596	-1.250679	2.611029
C	-2.972079	-1.954921	3.741630
C	-0.670535	-2.486882	4.258861
H	0.805570	-1.702428	2.894999
H	-3.290202	-0.755118	1.979490
H	-4.030278	-2.012530	3.981535
H	0.066222	-2.969900	4.894851
H	-2.354469	-3.129745	5.443666
C	1.662266	2.599370	0.628211
C	3.575053	4.599177	1.137024
C	1.845451	3.099877	1.928016
C	2.445910	3.125725	-0.412536
C	3.398868	4.110855	-0.161297
C	2.791661	4.094635	2.178575
H	1.235756	2.735178	2.748329
H	2.296817	2.744022	-1.417302
H	4.003846	4.499199	-0.976490
H	2.914648	4.477269	3.188285
H	4.315450	5.369743	1.334990
O	0.308486	1.414978	-0.921461
N	-1.230943	-0.642859	-0.103728
H	-0.854493	-0.024900	-0.827890
C	-1.873394	-1.877331	-0.545849

8 DFT-Rechnungen

H	-2.592676	-1.602431	-1.323419
H	-2.430356	-2.315065	0.283413
C	-0.882807	-2.927127	-1.102912
H	-1.480404	-3.808276	-1.371404
H	-0.213965	-3.237849	-0.291011
C	-0.074116	-2.468946	-2.286598
C	-0.493990	-2.416140	-3.597240
N	0.512021	-1.921401	-4.401473
C	1.617440	-1.644994	-3.627852
C	1.284137	-1.978807	-2.282363
H	-1.445392	-2.697595	-4.029301
H	0.447630	-1.794634	-5.401725
C	2.872616	-1.136034	-3.985335
H	3.103069	-0.886209	-5.017692
C	2.257269	-1.795694	-1.280709
H	2.035708	-2.040552	-0.244861
C	3.809184	-0.963265	-2.971202
H	4.793083	-0.570808	-3.214727
C	3.504939	-1.292266	-1.631404
H	4.260774	-1.146811	-0.863869
H	-1.959602	2.700199	-0.691281
C	-2.807097	3.004225	-0.083548
H	-2.648093	3.801111	0.636851
C	-4.004213	2.410135	-0.188944
H	-4.849396	2.681431	0.432427
C	-4.197618	1.327694	-1.161721
O	-3.467939	0.936600	-2.022443
Cl	-5.836870	0.496276	-0.939958

8.2.2 xyz-Koordinaten des Übergangszustands $T_{(5i+9a)} \rightarrow V$

C	-2.148824	-2.886497	-0.107228
C	-0.817339	-2.297662	-0.609703
H	-0.247698	-3.199170	-0.871260
C	0.062290	-1.571907	0.413471
C	-0.280629	-1.555814	1.861155
C	-0.980968	-1.479243	4.572482
C	-0.428234	-0.324366	2.521809
C	-0.491397	-2.750146	2.568988
C	-0.828056	-2.706737	3.922779
C	-0.785208	-0.288657	3.868484
H	-0.295940	0.602678	1.973042
H	-0.374709	-3.708188	2.071568
H	-0.974777	-3.634225	4.468397
H	-0.911125	0.669685	4.364201
H	-1.254674	-1.449335	5.623323
C	-3.306513	-2.049291	0.324990
C	-5.569833	-0.621349	1.173884
C	-4.489399	-2.724182	0.681994
C	-3.276260	-0.646980	0.401328
C	-4.402524	0.060761	0.822930
C	-5.610959	-2.018373	1.102767
H	-4.506994	-3.807126	0.623258
H	-2.380855	-0.094456	0.141687
H	-4.366449	1.144789	0.878521
H	-6.515983	-2.553430	1.376734
H	-6.445039	-0.068029	1.503194
O	-2.250740	-4.110213	-0.130243
N	1.133334	-1.037907	-0.069555
H	1.066392	-0.986578	-1.330801
C	2.267028	-0.543477	0.721081
H	3.153298	-1.042580	0.313873
H	2.149083	-0.877396	1.754583

8 DFT-Rechnungen

C	2.464269	0.981007	0.699994
H	3.112588	1.209996	1.558551
H	1.507525	1.469163	0.915751
C	3.054965	1.566421	-0.553970
C	3.988189	1.015348	-1.402511
N	4.345125	1.930496	-2.373485
C	3.638036	3.096528	-2.182882
C	2.816714	2.905638	-1.034920
H	4.444117	0.034478	-1.397036
H	4.965428	1.738920	-3.147517
C	3.646429	4.297486	-2.903797
H	4.278611	4.422332	-3.778835
C	1.993610	3.962738	-0.603155
H	1.361782	3.847923	0.274486
C	2.817636	5.321425	-2.455349
H	2.800330	6.266636	-2.991476
C	1.999706	5.156607	-1.315501
H	1.366675	5.978839	-0.991921
H	-1.491767	-0.540307	-1.744751
C	-0.986623	-1.490301	-1.937099
H	-1.638909	-2.076956	-2.596071
C	0.374123	-1.220372	-2.585143
H	0.878008	-2.089669	-2.999427
C	0.460891	-0.043289	-3.353279
O	-0.092533	1.017114	-3.384774
Cl	2.004775	-0.202800	-4.647616

8.2.3 xyz-Koordinaten der Struktur V

C	0.637738	-2.158536	-1.985982
C	1.557949	-2.413294	0.914895
C	1.640810	-4.895944	2.228231
C	0.427682	-2.899579	1.591450
C	2.727378	-3.189276	0.898845
C	2.770511	-4.418728	1.558395
C	0.469513	-4.134644	2.241293
H	-0.488013	-2.314560	1.598125
H	3.610421	-2.825376	0.380288
H	3.685793	-5.004252	1.545408
H	-0.414352	-4.501115	2.756478
H	1.672434	-5.856130	2.735926
C	-0.810978	-1.795641	-2.065557
C	-3.553105	-1.238409	-2.297136
C	-1.641177	-2.601161	-2.867504
C	-1.377348	-0.707293	-1.379597
C	-2.741594	-0.435326	-1.493321
C	-2.999054	-2.323727	-2.985906
H	-1.199941	-3.440010	-3.395441
H	-0.766578	-0.078365	-0.743645
H	-3.167018	0.404773	-0.951618
H	-3.627781	-2.949987	-3.612856
H	-4.614060	-1.021334	-2.387497
O	1.037216	-3.210213	-2.474969
C	1.245086	0.256007	2.142718
H	2.059941	0.934777	2.426941
H	1.372999	-0.667786	2.720608
C	-0.101093	0.902392	2.520140
H	-0.145738	0.940357	3.618572
H	-0.908948	0.226329	2.212235
C	-0.346516	2.268481	1.932009
C	0.568336	3.272690	1.711963

8 DFT-Rechnungen

N	-0.057738	4.380244	1.172890
C	-1.400643	4.117505	1.028683
C	-1.621419	2.791122	1.502903
H	1.634973	3.292439	1.889464
H	0.406002	5.237925	0.908566
C	-2.436435	4.915219	0.525755
H	-2.244282	5.923132	0.167283
C	-2.930234	2.270900	1.472149
H	-3.134082	1.267426	1.838019
C	-3.716154	4.369527	0.503054
H	-4.541961	4.962226	0.118221
C	-3.961526	3.059716	0.972361
H	-4.974675	2.666720	0.945420
C	3.237952	2.092273	-2.651264
O	2.483331	2.571902	-3.433361
Cl	4.852269	2.956413	-2.326586
C	1.677496	-1.212042	-1.338654
H	2.616347	-1.757988	-1.497749
C	1.771701	0.128024	-2.097698
H	0.947242	0.790651	-1.826700
H	1.685594	-0.073763	-3.171320
C	1.505361	-1.099646	0.183469
N	1.348288	0.056319	0.701859
C	3.102901	0.841872	-1.833577
H	3.965442	0.204806	-2.067141
H	3.203735	1.121960	-0.779537

8.2.4 xyz-Koordinaten der Struktur III

C	-0.205648	-0.040285	-1.688077
C	-0.503205	1.171446	-0.881241
H	-0.070221	2.101407	-1.230333
C	-1.260034	1.252624	0.236196
C	-1.459757	2.505123	0.996792
C	-1.887256	4.921882	2.364741
C	-2.659443	2.726124	1.698804
C	-0.470283	3.506675	1.006464
C	-0.686307	4.704917	1.682305
C	-2.869423	3.928721	2.371518
H	-3.441999	1.970587	1.717156
H	0.478944	3.338100	0.507165
H	0.089741	5.465027	1.687089
H	-3.804787	4.085118	2.901230
H	-2.051231	5.855639	2.895358
C	1.036593	-0.040547	-2.516966
C	3.342247	-0.174581	-4.107619
C	2.062814	0.908029	-2.362556
C	1.186232	-1.061410	-3.473094
C	2.327183	-1.125148	-4.266036
C	3.209713	0.837218	-3.153413
H	1.985199	1.690813	-1.615197
H	0.393885	-1.794169	-3.583429
H	2.428832	-1.912818	-5.007259
H	3.999936	1.570743	-3.022156
H	4.234677	-0.224388	-4.725464
O	-0.967512	-1.011183	-1.706076
C	-1.398989	-0.342172	2.160471
H	-1.932742	-1.248576	2.433400
H	-1.704439	0.449347	2.848962
C	0.115343	-0.537505	2.253186
H	0.323221	-0.628856	3.329651

8 DFT-Rechnungen

H	0.623383	0.383910	1.944152
C	0.691606	-1.711676	1.510233
C	0.055782	-2.845670	1.060172
N	0.966673	-3.695737	0.465978
C	2.221371	-3.131310	0.521597
C	2.086765	-1.874543	1.178837
H	-0.987725	-3.125106	1.104508
H	0.738360	-4.585179	0.044857
C	3.456208	-3.604968	0.060843
H	3.536874	-4.565756	-0.440509
C	3.235052	-1.085405	1.379091
H	3.164472	-0.124856	1.884051
C	4.572048	-2.800351	0.270671
H	5.545737	-3.139046	-0.073666
C	4.463193	-1.552887	0.923956
H	5.356297	-0.951466	1.073178
H	-5.122631	-1.449656	-1.210227
C	-4.648710	-0.527406	-1.536661
H	-5.115304	-0.036963	-2.384843
C	-3.562784	0.013869	-0.971037
H	-3.156251	0.939576	-1.356562
Cl	-5.837771	0.797737	2.695672
N	-1.886561	0.077500	0.804693
C	-2.888907	-0.541984	0.200220
O	-3.293200	-1.652224	0.776066
H	-4.055261	-2.058301	0.323154

8.2.5 xyz-Koordinaten des Übergangszustands T_{III} → IV

C	-0.000617	-0.614470	2.818004
C	-1.691764	-0.690400	-0.489704
C	-4.039192	-0.498667	-2.000844
C	-2.538530	-1.803468	-0.617783
C	-2.037598	0.523873	-1.103013
C	-3.201927	0.610894	-1.866376
C	-3.708808	-1.701282	-1.370166
H	-2.287487	-2.738047	-0.123523
H	-1.392766	1.391204	-1.001645
H	-3.451578	1.548776	-2.354257
H	-4.362366	-2.563838	-1.461544
H	-4.947738	-0.426037	-2.591928
C	-0.377011	-0.027709	4.139937
C	-0.971255	0.983028	6.692739
C	0.000482	-0.733469	5.295892
C	-1.058776	1.192752	4.281678
C	-1.348522	1.694464	5.550480
C	-0.296166	-0.234455	6.561446
H	0.529260	-1.674261	5.184428
H	-1.356504	1.769497	3.412048
H	-1.867848	2.643755	5.645652
H	0.000612	-0.792811	7.445127
H	-1.200936	1.375568	7.679734
O	0.767817	-1.594214	2.768211
C	0.655105	-2.264596	-1.307247
H	-0.359345	-2.353692	-1.684081
H	0.993023	-3.265158	-1.028695
C	1.580324	-1.675094	-2.390598
H	1.763580	-2.506171	-3.083298
H	2.555326	-1.429974	-1.955244
C	1.031218	-0.492567	-3.143753
C	-0.002094	-0.521374	-4.054459

8 DFT-Rechnungen

N	-0.230694	0.741055	-4.555845
C	0.660522	1.624108	-3.988089
C	1.478905	0.878173	-3.088919
H	-0.602152	-1.356576	-4.391404
H	-0.934679	0.974844	-5.242128
C	0.823978	3.000799	-4.187028
H	0.186286	3.546113	-4.877831
C	2.494889	1.554762	-2.385218
H	3.139691	1.017218	-1.694818
C	1.831076	3.639210	-3.470609
H	1.984150	4.707271	-3.600488
C	2.659248	2.921875	-2.579127
H	3.439140	3.450033	-2.036450
C	-0.499383	-0.023510	1.588241
H	-1.325241	0.671462	1.660328
C	2.292123	-0.094968	1.078886
H	3.074218	-0.096393	1.830702
C	1.425724	0.997058	0.954595
H	1.535901	1.839565	1.633714
H	0.937197	1.230762	0.017481
C	-0.470755	-0.757171	0.364482
N	0.596546	-1.474157	-0.039956
Cl	1.502637	-5.070361	0.987642
C	1.871379	-1.344501	0.647734
O	2.620720	-2.395839	0.745000
H	2.130655	-3.312890	0.781888

8.2.6 xyz-Koordinaten der Struktur IV

C	-1.266551	0.959924	2.128726
C	-0.933192	0.750844	-0.842684
C	-2.362133	2.557426	-2.435019
C	-2.110890	0.341642	-1.498847
C	-0.490717	2.078977	-0.978058
C	-1.196546	2.969425	-1.784611
C	-2.820956	1.245762	-2.284300
H	-2.480711	-0.670824	-1.368976
H	0.419662	2.406220	-0.486959
H	-0.835178	3.986600	-1.901973
H	-3.734486	0.925291	-2.775978
H	-2.914747	3.257655	-3.054727
C	-2.505252	0.160358	2.333947
C	-4.907946	-1.227784	2.726501
C	-3.648021	0.832777	2.806407
C	-2.581056	-1.216255	2.070217
C	-3.777294	-1.906244	2.265939
C	-4.840886	0.144022	2.997971
H	-3.581522	1.896577	3.008468
H	-1.710785	-1.769604	1.734346
H	-3.821503	-2.970778	2.055969
H	-5.719940	0.672128	3.356016
H	-5.840405	-1.765510	2.874632
O	-1.191654	2.124773	2.491959
C	0.288101	-1.768403	-1.740029
H	-0.307377	-1.082905	-2.333194
H	-0.124560	-2.770111	-1.842487
C	1.762244	-1.724285	-2.206434
H	1.749711	-2.140998	-3.221080
H	2.357338	-2.409355	-1.595187
C	2.369782	-0.349775	-2.218962

8 DFT-Rechnungen

C	2.231952	0.588119	-3.218434
N	2.893770	1.746384	-2.879153
C	3.489205	1.587195	-1.647021
C	3.179824	0.270554	-1.195592
H	1.703977	0.517714	-4.160335
H	2.952591	2.572822	-3.457884
C	4.268386	2.475226	-0.894491
H	4.489764	3.474367	-1.260072
C	3.685748	-0.151256	0.049904
H	3.474358	-1.150315	0.422314
C	4.746164	2.029854	0.333580
H	5.353021	2.694211	0.943078
C	4.459135	0.728072	0.800276
H	4.853408	0.409184	1.761703
C	-0.000702	0.324542	1.478186
H	0.635884	1.201903	1.314092
C	0.880328	-2.024132	1.928717
H	1.196458	-2.809351	2.607404
C	0.750947	-0.629936	2.450262
H	0.242653	-0.656150	3.421066
H	1.748369	-0.218611	2.645386
C	-0.238591	-0.181869	0.073416
N	0.164183	-1.372093	-0.306061
Cl	-1.821954	-4.938658	-0.308668
C	0.641434	-2.367592	0.661757
O	0.832049	-3.597873	0.155941
H	-0.054891	-4.059884	-0.000963

8.2.7 xyz-Koordinaten der Struktur VI

C	-0.966228	-2.143283	0.682249
C	-0.916744	0.770079	0.224626
C	-2.473560	2.255560	2.010470
C	-2.000587	1.534156	-0.250130
C	-0.632449	0.740170	1.602458
C	-1.397939	1.500296	2.483979
C	-2.778351	2.262118	0.646144
H	-2.252436	1.523520	-1.306246
H	0.200051	0.154823	1.977505
H	-1.156088	1.495576	3.542417
H	-3.624535	2.833696	0.277215
H	-3.076955	2.834347	2.703674
C	-2.426047	-2.254051	0.412979
C	-5.192430	-2.536915	0.047782
C	-3.220930	-2.857583	1.406151
C	-3.037200	-1.791554	-0.764428
C	-4.413273	-1.936389	-0.943183
C	-4.592619	-2.997140	1.225936
H	-2.742608	-3.209575	2.313811
H	-2.467481	-1.319313	-1.559962
H	-4.872381	-1.578401	-1.860169
H	-5.196145	-3.463387	1.999517
H	-6.263918	-2.647137	-0.095468
O	-0.476662	-2.595022	1.711033
C	0.600064	1.866905	-2.047812
H	-0.133334	2.403465	-1.457650
H	0.372049	2.002036	-3.103795
C	2.018983	2.382570	-1.713283
H	2.028210	3.422528	-2.062479
H	2.756618	1.846606	-2.316654
C	2.381196	2.322573	-0.256541
C	2.010540	3.229338	0.712133

8 DFT-Rechnungen

N	2.499929	2.841427	1.938526
C	3.211930	1.670004	1.795646
C	3.162744	1.311995	0.416582
H	1.424556	4.134327	0.620174
H	2.368425	3.347292	2.803411
C	3.895428	0.902570	2.747092
H	3.917327	1.195810	3.793218
C	3.844403	0.152441	-0.003554
H	3.852609	-0.136568	-1.051857
C	4.546078	-0.243183	2.301385
H	5.086016	-0.861738	3.013347
C	4.523682	-0.612802	0.938556
H	5.051933	-1.508455	0.622224
C	1.126231	-0.446534	-2.783269
O	1.605528	0.104631	-3.739426
C	0.023218	-1.550729	-0.351810
H	0.990616	-1.588653	0.175805
C	1.252339	-1.911516	-2.491221
H	2.230248	-2.033272	-2.002195
H	1.301215	-2.428514	-3.452741
C	0.145285	-2.450840	-1.598243
H	-0.796496	-2.477155	-2.149972
H	0.380673	-3.468977	-1.277563
C	-0.137427	-0.083547	-0.695046
N	0.453616	0.407564	-1.768197
Cl	-2.016918	-0.316192	-4.043153

8.2.8 xyz-Koordinaten des Übergangszustands $T_{VI \rightarrow VII}$

C	0.954693	0.746993	1.353170
C	0.423599	0.337376	-1.661689
C	2.098468	1.534936	-3.596135
C	-0.115372	0.929996	-2.818054
C	1.820818	0.385263	-1.486877
C	2.646630	0.974407	-2.438469
C	0.716022	1.517102	-3.775241
H	-1.188454	0.968038	-2.961537
H	2.284208	-0.050692	-0.610053
H	3.720377	0.989456	-2.275003
H	0.274283	1.962588	-4.661813
H	2.745267	1.982615	-4.345294
C	1.331339	2.194142	1.377594
C	2.121704	4.880225	1.581925
C	2.158663	2.619223	2.433419
C	0.921079	3.132696	0.414602
C	1.322099	4.464310	0.514712
C	2.540465	3.953509	2.542107
H	2.479830	1.892813	3.172970
H	0.315273	2.833945	-0.432833
H	1.005018	5.176493	-0.241688
H	3.162473	4.271925	3.373818
H	2.418473	5.922130	1.664672
O	1.683173	-0.083662	1.886430
C	-1.909880	-1.539536	-2.143300
H	-1.972691	-1.061001	-3.121926
H	-2.847473	-2.069462	-1.979977
C	-0.681215	-2.473083	-2.056364
H	0.045340	-2.228594	-2.835469
H	-1.001180	-3.506571	-2.225042
C	-0.020260	-2.341029	-0.701345
C	1.400288	-2.475058	-0.555897

8 DFT-Rechnungen

N	1.710634	-2.944553	0.641696
C	0.546698	-3.224643	1.374932
C	-0.553714	-2.919636	0.545669
H	2.166709	-2.246056	-1.282985
H	2.657700	-3.039873	0.995760
C	0.424370	-3.720567	2.666076
H	1.296522	-3.930818	3.277008
C	-1.843439	-3.166292	1.026427
H	-2.722178	-2.986456	0.415305
C	-0.874046	-3.938023	3.133348
H	-1.019775	-4.325414	4.137007
C	-1.988218	-3.674502	2.322363
H	-2.984368	-3.873539	2.706136
C	-2.986652	-0.255745	-0.352284
O	-4.058899	-0.664440	-0.775202
C	-0.414198	0.257966	0.822747
H	-0.621229	-0.600564	1.470108
C	-2.887482	0.553267	0.918976
H	-3.045410	-0.153801	1.744707
H	-3.730314	1.250147	0.929646
C	-1.556993	1.270211	1.077669
H	-1.512428	2.117036	0.390488
H	-1.461121	1.663023	2.094582
C	-0.489401	-0.263383	-0.621192
N	-1.800358	-0.547108	-1.054081
Cl	-3.105469	3.522272	-1.996320

8.2.9 xyz-Koordinaten der Struktur VII

C	-0.905427	-1.662445	-0.883988
C	-1.833869	0.595472	1.087924
C	-3.414103	0.058282	3.374028
C	-1.551898	-0.496079	1.926385
C	-2.933944	1.402383	1.418706
C	-3.715025	1.139123	2.546628
C	-2.327989	-0.758733	3.056251
H	-0.725147	-1.159968	1.713372
H	-4.559002	1.785216	2.772363
H	-2.081023	-1.610419	3.684302
H	-4.018250	-0.148191	4.253215
C	0.400938	-2.328895	-1.173941
C	2.772003	-3.749105	-1.663214
C	1.255379	-1.947260	-2.222047
C	0.745484	-3.442961	-0.384712
C	1.926481	-4.139270	-0.618515
C	2.430571	-2.659512	-2.467033
H	1.005931	-1.116112	-2.873244
H	0.075831	-3.745828	0.413646
H	2.189003	-4.986649	0.008578
H	3.079903	-2.355753	-3.282697
H	3.692883	-4.294692	-1.850457
O	-1.801709	-2.299962	-0.342175
C	-0.785474	3.355196	-0.113756
H	-1.509100	3.939957	0.462850
H	-0.369118	4.006078	-0.887276
C	0.296051	2.738846	0.775183
H	-0.046003	2.617323	1.805953
H	1.218895	3.323063	0.786253
C	2.647616	0.272438	0.309075
C	1.476953	0.496244	1.049859
C	3.778512	-0.363983	0.801165

8 DFT-Rechnungen

H	4.657922	-0.509639	0.182898
C	1.471915	0.126025	2.392559
H	0.622535	0.334421	3.031512
C	3.727232	-0.782195	2.133088
H	4.583012	-1.288429	2.568820
C	2.595024	-0.528152	2.916334
H	2.587338	-0.834369	3.958112
C	-2.280295	2.425764	-1.803011
O	-2.559758	3.580038	-2.139121
C	-1.165742	-0.204256	-1.298419
H	-0.467437	0.061008	-2.097476
C	-2.822089	1.228542	-2.555233
H	-2.329947	1.241759	-3.537265
H	-3.885691	1.409686	-2.741498
C	-2.596559	-0.112995	-1.865977
H	-3.314812	-0.264186	-1.055118
H	-2.752195	-0.926112	-2.581509
Cl	4.548957	0.848536	-3.250162
N	-1.423768	2.197309	-0.762153
C	-0.998947	0.897789	-0.177744
C	0.519989	1.307062	0.185420
C	1.328152	1.432611	-1.078185
H	1.041430	1.940472	-1.991566
N	2.482313	0.861688	-0.969072
H	3.213706	0.849085	-1.738415
H	-3.197640	2.244732	0.790500

8.2.10 xyz-Koordinaten des Übergangszustands T_{VII} → VIII

C	-2.148384	0.427489	1.056389
C	-0.317440	-0.649348	-1.013734
C	-1.166967	-0.449560	-3.706202
C	-0.387716	0.597579	-1.667417
C	-0.741086	-1.784292	-1.729425
C	-1.146559	-1.687111	-3.060100
C	-0.805381	0.694249	-2.994218
H	-0.134807	1.515320	-1.149895
H	-1.459044	-2.584473	-3.586595
H	-0.849611	1.672135	-3.465721
H	-1.479258	-0.374953	-4.744072
C	-2.881615	1.668694	1.455231
C	-4.371771	3.886167	2.310521
C	-2.256605	2.913575	1.647928
C	-4.265916	1.556067	1.680698
C	-5.004432	2.654241	2.110662
C	-3.001856	4.014812	2.070044
H	-1.196422	3.045635	1.456667
H	-4.741909	0.592873	1.529505
H	-6.069596	2.551388	2.297601
H	-2.509564	4.972322	2.214000
H	-4.945686	4.742774	2.653433
O	-2.752434	-0.566011	0.670963
C	1.099884	-2.987270	0.509609
H	0.975981	-3.121948	-0.560845
H	0.903461	-3.929791	1.013427
C	2.558427	-2.510046	0.785490
H	3.249414	-3.264119	0.398972
H	2.706481	-2.410857	1.865142
C	2.911269	0.390621	-1.516279
C	3.205789	-0.980227	-1.200310
C	3.271694	0.941251	-2.762984

8 DFT-Rechnungen

H	3.037815	1.971084	-3.010909
C	3.882234	-1.801690	-2.142053
H	4.114836	-2.834830	-1.901219
C	3.918701	0.107589	-3.655552
H	4.201698	0.497627	-4.629399
C	4.229381	-1.252491	-3.353581
H	4.742947	-1.852695	-4.098204
C	-0.370011	-2.325000	2.316814
O	-0.333921	-3.483179	2.705434
C	-0.624056	0.374984	1.296721
H	-0.189089	1.337818	1.027657
C	-0.958046	-1.233830	3.176159
H	-0.724381	-1.500910	4.210273
H	-2.049230	-1.280376	3.080409
C	-0.423061	0.142813	2.807771
H	-0.934461	0.923280	3.376726
H	0.639582	0.214288	3.063625
Cl	1.260949	3.973859	-0.326073
N	0.164734	-1.990420	1.046232
C	0.078160	-0.705585	0.442729
C	2.693966	-1.223231	0.080001
C	1.994590	-0.029705	0.497638
H	1.975964	0.292164	1.532187
N	2.263823	0.951349	-0.464197
H	1.962790	1.939502	-0.403754
H	-0.804257	-2.749602	-1.243918

8.2.11 xyz-Koordinaten der Struktur VIII

C	-0.829176	-1.736629	-1.422422
C	-1.760802	0.062362	0.778428
C	-3.421112	-1.037679	2.785675
C	-1.242155	-0.804550	1.749802
C	-3.133837	0.359855	0.830245
C	-3.954652	-0.184461	1.817762
C	-2.061060	-1.343006	2.745460
H	-0.197798	-1.086225	1.733193
H	-5.011819	0.066752	1.830583
H	-1.627018	-2.007466	3.487831
H	-4.057072	-1.457696	3.560096
C	0.424351	-2.487871	-1.756315
C	2.689324	-4.044140	-2.342997
C	1.510637	-1.931464	-2.458346
C	0.492961	-3.837807	-1.357650
C	1.615260	-4.606668	-1.642921
C	2.633326	-2.710080	-2.749215
H	1.500102	-0.896835	-2.787903
H	-0.347647	-4.264143	-0.820688
H	1.656637	-5.644071	-1.323089
H	3.462578	-2.269354	-3.295047
H	3.565881	-4.645210	-2.568815
O	-1.806913	-2.339544	-0.994664
C	-1.333573	2.998252	0.449429
H	-1.874370	2.598687	1.310495
H	-1.824457	3.910412	0.119640
C	0.125747	3.291550	0.846073
H	0.170754	3.885177	1.763634
H	0.600192	3.877621	0.045743
C	2.216649	0.260088	1.504757
C	1.837974	1.607043	1.871408
C	3.245779	-0.421122	2.192514

8 DFT-Rechnungen

H	3.539080	-1.426235	1.909280
C	2.486210	2.256726	2.966860
H	2.198950	3.264116	3.250791
C	3.844664	0.247974	3.236395
H	4.635974	-0.247985	3.791556
C	3.470830	1.575660	3.630513
H	3.988762	2.035259	4.466002
C	-1.913750	2.496915	-1.861191
O	-2.187728	3.686915	-2.025121
C	-0.934084	-0.223119	-1.674326
H	-0.087225	0.108555	-2.278732
C	-2.159465	1.498012	-2.972680
H	-1.361375	1.634420	-3.714446
H	-3.094030	1.797269	-3.457105
C	-2.198968	0.051106	-2.501524
H	-3.095552	-0.157889	-1.910753
H	-2.220127	-0.623634	-3.363552
Cl	2.019283	2.029079	-2.900456
N	-1.413893	2.033920	-0.658030
C	-0.907964	0.663726	-0.364316
C	0.862434	2.014400	0.981973
H	-3.568088	1.039200	0.104414
C	0.623228	0.929904	-0.000249
H	1.077273	1.290977	-0.961909
N	1.460564	-0.155456	0.477060
H	1.670304	-0.981592	-0.073146

8.2.12 xyz-Koordinaten der Strukturen 7v + HCl

C	0.857242	0.225715	-1.803209
C	-0.892500	2.194322	0.042804
C	-2.425514	4.422248	-0.792685
C	-2.176259	2.029654	-0.497960
C	-0.409714	3.504948	0.186346
C	-1.159511	4.605364	-0.235984
C	-2.932578	3.127235	-0.912505
H	-2.602633	1.039032	-0.602657
H	-0.752898	5.605840	-0.114002
H	-3.924499	2.964565	-1.326040
H	-3.014251	5.276532	-1.115667
C	1.852864	-0.587884	-2.573906
C	3.605250	-2.120029	-4.144627
C	2.931005	-1.269350	-1.981415
C	1.669035	-0.686425	-3.965401
C	2.538688	-1.442260	-4.745175
C	3.797042	-2.033398	-2.763558
H	3.100836	-1.223702	-0.910993
H	0.836150	-0.159579	-4.419068
H	2.387156	-1.505330	-5.819137
H	4.620625	-2.562157	-2.292165
H	4.283302	-2.714053	-4.751112
O	-0.174589	0.603567	-2.353539
C	-0.502252	1.322002	2.991166
H	-1.380368	1.893746	2.671542
H	-0.056275	1.814175	3.852711
C	-0.906687	-0.122526	3.299187
H	-1.771356	-0.124746	3.975470
H	-0.091533	-0.638338	3.826593
C	-2.021606	-2.159497	0.324954
C	-1.954891	-2.014980	1.741586
C	-2.677033	-3.236270	-0.284246

8 DFT-Rechnungen

H	-2.721193	-3.327244	-1.366032
C	-2.564908	-2.989440	2.558217
H	-2.530664	-2.901105	3.641098
C	-3.266827	-4.182372	0.548192
H	-3.780736	-5.031936	0.106514
C	-3.211416	-4.061758	1.954350
H	-3.684498	-4.820673	2.571705
C	1.761870	1.757220	2.199696
O	2.093422	2.064299	3.351411
C	1.178464	0.589039	-0.353349
H	1.591144	-0.307988	0.123343
C	2.809292	1.793172	1.099433
H	3.498548	0.966811	1.319248
H	3.382431	2.715839	1.236210
C	2.285441	1.660532	-0.327039
H	1.895622	2.609271	-0.705573
H	3.101922	1.369217	-0.993634
N	0.487649	1.353405	1.901140
C	-0.046996	0.989647	0.549738
H	0.550397	3.688944	0.655115
C	-0.890878	-0.261300	0.779817
N	-1.356882	-1.089404	-0.232525
H	-1.316138	-0.880014	-1.220315
C	-1.236526	-0.793968	2.000747
H	0.081841	-3.174337	2.017462
Cl	1.251610	-3.745515	2.090945

9 Literaturverzeichnis

- [1] a) A. S. Karpov, T. Oeser, T. J. J. Müller, *A novel one-pot four-component access to tetrahydro- β -carbolines by a coupling-amination-Aza-annulation-Pictet–Spengler sequence (CAAPS)*, *Chem. Comm.* **2004**, 1502-1503, 10.1039/B404559A; b) A. S. Karpov, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Diversity oriented four-component approach to tetrahydro- β -carbolines initiated by Sonogashira coupling*, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4382-4391, 10.1039/B511861A.
- [2] a) R. K. Institut, *Malaria, RKI Ratgeber*, **2015**, Zugriff: 07.03.2023, 17.21 Uhr, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Malaria.html; b) G. W. H. O. 2022., *World malaria report 2022*, **2022**, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [3] *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*, *Lancet* **2022**, 399, 629-655, 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- [4] a) H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*, *Ca. Cancer J. Clin.* **2021**, 71, 209-249, 10.3322/caac.21660; b) F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, A. Jemal, *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*, *Ca. Cancer J. Clin.* **2018**, 68, 394-424, 10.3322/caac.21492; c) S. G. International Agency for Research on Cancer, *Prognostizierte Anzahl von Krebstodesfällen weltweit im Zeitraum von 2020 bis 2040*, **2021**, Zugriff: 07. März 2023, 17.52 Uhr <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1201305/umfrage/prognostizierte-anzahl-von-krebstodesfaellen-weltweit>.
- [5] J. Stöckigt, A. P. Antonchick, F. Wu, H. Waldmann, *The Pictet-Spengler Reaction in Nature and in Organic Chemistry*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8538-8664, 10.1002/anie.201008071.
- [6] a) S. Yahara, N. Uda, E. Yoshio, E. Yae, *Steroid Alkaloid Glycosides from Tomato (*Lycopersicon esculentum*)*, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 500-502, 10.1021/np030382x; b) S. W. Dantale, B. C. G. Söderberg, *A novel palladium-catalyzed synthesis of β -carbolines: application in total synthesis of naturally occurring alkaloids*, *Tetrahedron* **2003**, 59, 5507-5514, 10.1016/S0040-4020(03)00824-X; c) B. Gözler, M. Shamma, *Four β -Carboline Alkaloids From *Roemeria Hybrida**, *Journal of Natural Products* **1990**, 53, 140-743; d) H. Mavar-Manga, J. Quetin-Leclercq, G. Llabres, M.-L. Belem-Pinheiro, A. F. Imbiriba Da Rocha, L. Angenot, *9-methoxygeissoschizol, an alkaloid from bark of *Strychnos guianensis**, *Photochemistry* **1996**, 43, 1125-1127, 10.1016/S0031-

- 9422(96)00454-2; e) C. Kan-fan, J. A. Zuanazzi, J.-C. Quirion, H.-P. Husson, A. Henriques, *Deppeaninol, A New β -Carboline Alkaloid from Deppea blumenaviensis (Rubiaceae)*, *Nat. Prod. Lett.* **1995**, 7, 317-321, 10.1080/10575639508043228; f) B. Das, G. Anjani, A. Kashinatham, P. Madhusudhan, *Occurrence of 5-Methoxy-1-oxo-Tetrahydro- β -Carboline in Indian Nothapodytes foetida-An Important Clue to the Biogenetic Formation of Camptothecins*, *Nat. Prod. Lett.* **1998**, 11, 285-289, 10.1080/10575639808044961; g) J. C. Callaway, *Various Alkaloid Profiles in Decoctions of Banisteriopsis Caapi*, *Journal of Psychoactive Drugs* **2005**, 37, 151-155, 10.1080/02791072.2005.10399796; h) Y. Hashimoto, K. Kawanishi, *New alkaloids from Banisteriopsis caapi*, *Photochemistry* **1976**, 15, 1559-1600, 10.1016/S0031-9422(00)88936-0.
- [7] A. Teichert, J. Schmidt, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, *Brunneins A-C, β -Carboline Alkaloids from Cortinarius brunneus*, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1529-1531, 10.1021/np070259w.
- [8] a) R. N. Sonnenschein, J. J. Farias, K. Tenney, S. L. Mooberry, E. Lobkovsky, J. Clardy, P. Crews, *A Further Study of the Cytotoxic Constituents of a Milnamide-Producing Sponge*, *Org. Lett.* **2004**, 6, 779-782, 10.1021/ol036446c; b) A. D. Patil, A. J. Freyer, B. Carte, P. B. Taylor, R. K. Johnson, D. J. Faulkner, *Haploscleridamine, a Novel Tryptamine-Derived Alkaloid from a Sponge of the Order Haplosclerida: An Inhibitor of Cathepsin K*, *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 628-629, 10.1021/np010500i; c) D. T. A. Youssef, *Hyrtioerectines A-C, Cytotoxic Alkaloids from the Red Sea Sponge Hyrtios erectus*, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1416-1419, 10.1021/np050142c; d) Y. Takahashi, T. Kubota, J. Fromont, J. Kobayashi, *Zamamidines A and B, New Manzamine Alkaloids from the Sponge Amphimedon Species*, *Org. Lett.* **2009**, 11, 21-24, 10.1021/ol802251q; e) S. P.B. Ovenden, J. L. Nielson, C. H. Liptrot, R. H. Willis, D. M. Tapiolas, A. D. Wright, C. A. Motti, *Callophycin A, a cytotoxic tetrahydro- β -carboline from the red alga Callophycus oppositifolius*, *Phytochemistry Letters* **2011**, 4, 69-71, 10.1016/j.phytol.2010.07.010.
- [9] M. Shimizu, M. Ishikawa, Y. Komada, T. Nakajima, *Total Synthesis of (-)-Trypargine*, **30** **1982**, 909-914, 10.1248/cpb.30.909.
- [10] P. Maity, D. Adhikary, A. K. Jana, *An Overview on Synthetic Entries to Tetrahydro- β -carbolines*, *Tetrahedron* **2019**, 75, 965-1028, 10.1016/j.tet.2019.01.004.
- [11] H. Rommelspacher, H. Kaufmann, C. Heyck Cohnitz, H. Coper, *Pharmacological Properties of Tetrahydronorharmine (Tryptoline)*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* **1977**, 298, 83-91, 10.1007/BF00508615.
- [12] A. Daugan, P. Grondin, C. Ruault, A.-C. Le Monnier de Gouville, H. Coste, J. Kirilovsky, F. Hyafil, R. Labaudinière, *The Discovery of Tadalafil: A Novel and Highly Selective*

- PDE5 Inhibitor. 1: 5,6,11,11a-Tetrahydro-1H-imidazo[1',5':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,3(2H)-dione Analogues*, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4525-4532, 10.1021/jm030056e.
- [13] a) J. H. Van Maarseveen, P. H. H. Hermkens, E. De Clercq, J. Balzarini, H. W. Scheeren, C. G. Kruse, *Antiviral and antitumor structure-activity relationship studies on tetracyclic eudistomines*, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3223-3230, 10.1021/jm00095a019; b) K. L. Rinehart, J. Kobayashi, G. C. Harbour, R. G. Hughes Jr., S. A. Mizesak, T. A. Scahill, *Eudistomins C, E, K, and L, potent antiviral compounds containing a novel oxathiazepine ring from the Caribbean tunicate Eudistoma olivaceum*, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1524-1526, 10.1021/ja00317a079; c) H.-J. Song, Y.-X. Liu, Y.-X. Liu, Y.-Q. Huang, Y.-Q. Li, Q.-M. Wang, *Design, synthesis, anti-TMV, fungicidal, and insecticidal activity evaluation of 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxylic acid derivatives based on virus inhibitors of plant sources*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 5228-5233, 10.1016/j.bmcl.2014.09.063.
- [14] a) J. C. A. Tanaka, C. C. da Silva, A. J. B. de Oliveira, C. V. Nakamura, B. P. D. Filho, *Antibacterial activity of indole alkaloids from *Aspidosperma ramiflorum.**, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **2006**, 39, 387-391, 10.1590/S0100-879X2006000300009 ; b) C. Debitus, D. Laurent, *Journal of Natural Products* **1988**, 51, 799-801, 10.1021/np50058a029.
- [15] a) R. Skoutaa, M. Hayanob, K. Shimadaa, B. R. Stockwella, *Design and synthesis of Pictet-Spengler condensation products that exhibit oncogenic-RAS synthetic lethality and induce non-apoptotic cell death*, *Bioorg Med Chem Lett.* **2012**, 22, 5707-5713, 10.1016/j.bmcl.2012.06.077; b) Y.-C. Shen, C.-Y. Chen, P.-W. Hsieh, C.-Y. Duh, Y.-M. Lin, C.-L. Ko, *The Preparation and Evaluation of 1-Substituted 1,2,3,4-Tetrahydro- and 3,4-Dihydro- β -carboline Derivatives as Potential Antitumor Agents*, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 32-36, 10.1248/cpb.53.32; c) D. T. A. Youssef, *Hyrtioerectines A-C, Cytotoxic Alkaloids from the Red Sea Sponge *Hyrtios erectus**, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1416-1419, 10.1021/np050142c; d) F. Samita, C. O. Ochieng, P. O. Owuor, L. O. A. Manguro, J. O. Midiwo, *Isolation of a new β -carboline alkaloid from aerial parts of *Triclisia sacleuxii* and its antibacterial and cytotoxicity effects*, *Natural Product Research* **2016**, 31, 529-536, 10.1080/14786419.2016.1201666.
- [16] B. Danieli, G. Lesma, M. Mauro, G. Palmisano, D. Passarella, *First Enantioselective Synthesis of (-)-Akagerine by a Chemoenzymatic Approach*, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2506-2513, 10.1021/jo00113a034.
- [17] R. A. Davis, S. Duffy, V. M. Avery, D. Camp, J. N. A. Hooper, R. J. Quinn, *(+)-7-Bromotrypargine: an antimalarial β -carboline from the Australian marine sponge *Ancorina sp.**, *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 583-585, 10.1016/j.tetlet.2009.11.055.

- [18] N. S. Buchholz, W. O. Boggan, *Monoamine oxidase inhibition in brain and liver produced by β -carbolines: structure-activity relationships and substrate specificity*, *Biochem. Pharmacol.*, **26**, 1991-1996, 10.1016/0006-2952(77)90007-7.
- [19] T. Herraiz, *β -Carboline alkaloids*, Blackwell Publishing: UK., **2008**.
- [20] a) M. Rueffer, N. Nagakura, M. H. Zenk, *Strictosidine, the common precursor for monoterpenoid indole alkaloids with 3 α and 3 β configuration*, **1978**, *19*, 1593-1596, 10.1016/S0040-4039(01)94613-1; b) N. Nagakura, M. Ruffer, M. H. Zenk, *The biosynthesis of monoterpenoid indole alkaloids from strictosidine*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1979**, *1*, 2308-2312.
- [21] a) A. I. Scott, S. L. Lee, P. de Capite, M. G. Culver, C. R. Hutchinson, *The Role of Isovincoside (Strictosidine) in the Biosynthesis of the Indole Alkaloids*, *Heterocycles*, **7**, 979-984, 10.3987/S-1977-02-0979; b) A. H. Heckendorf, C. R. Hutchinson, *Biosynthesis of camptothecin. II. Confirmation that isovincoside, not vincoside, is the penultimate biosynthetic precursor of indole alkaloids*, *Tetrahedron Letters* **1977**, *18*, 4153-4154, 10.1016/S0040-4039(01)83452-3; c) R. T. Brown, J. Leonard, S. K. Sleight, *The role of strictosidine in monoterpenoid indole alkaloid biosynthesis*, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 899-900, 10.1016/S0031-9422(00)88642-2.
- [22] a) J. Stöckigt, M. H. Zenk, *Isovincoside (strictosidine), the key intermediate in the enzymatic formation of indole alkaloids*, *FEBS Letters* **1977**, *79*, 233-237, 10.1016/0014-5793(77)80794-1; b) M. H. Zenk, J. Stöckigt, *Strictosidine (isovincoside): the key intermediate in the biosynthesis of monoterpenoid indole alkaloids* *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 646-648, 10.1039/C39770000646; c) J. Stöckigt, *Enzymatic formation of intermediates in the biosyntheses of ajmalicine: Strictosidine and cathenamine*, *Phytochemistry* **1979**, *18*, 965-971, 10.1016/S0031-9422(00)91459-6.
- [23] J. B. Hendrickson, *Systematic Synthesis Design. IV. Numerical Codification of Construction Reactions*, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784-5800, 10.1021/ja00853a023.
- [24] T. J. J. Müller, *Palladium-Copper Catalyzed Alkyne Activation as an Entry to Multicomponent Syntheses of Heterocycles*, *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *25*, 25-94, 10.1007/7081_2010_43.
- [25] a) B. Ganem, *Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design*, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463-472, 10.1021/ar800214s; b) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Multiple-Component Condensation Strategies for Combinatorial Library Synthesis*, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123-131, 10.1021/ar9502083; c) I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Multicomponent reactions in organic chemistry*, *Endeavour* **1994**, *18*, 115-122, 10.1016/S0160-9327(05)80086-9.

- [26] a) D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Multi-component syntheses of heterocycles by transition-metal catalysis*, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 36, 1095-1108, 10.1039/b608235c; b) C. Hulme, V. Gore, "Multi-component reactions : emerging chemistry in drug discovery" 'from xylocain to crixivan', *Curr Med Chem.* **2003**, 10, 51-80, 10.2174/0929867033368600.
- [27] A. Strecker, *Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper*, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, 75, 27-45, 10.1002/jlac.18500750103.
- [28] A. Hantzsch, *Neue Bildungsweise von Pyrrolderivaten*, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1890**, 23, 1474-1476, 10.1002/cber.189002301243.
- [29] C. Mannich, W. Krösche, *Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin*, *Arch. Pharm* **1912**, 250, 647-667, 10.1002/ardp.19122500151.
- [30] M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129.
- [31] I. Ugi, R. Meyr, C. S. U. Fetzer, *Versuche mit Isonitrilen*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1959**, 71, 386, 10.1002/ange.19590711110.
- [32] A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Syntheses of Enaminones and Pyrimidines*, *Synthesis* **2003**, 18, 2815-2826, 10.1055/s-2003-42480.
- [33] J. Nordmann, T. J. J. Müller, *A one-pot coupling-addition-cyclocondensation sequence (CACS) to 2-substituted 3-acylpyrroles initiated by a copper-free alkynylation*, *Biomol. Chem.* **2013**, 11, 6556-6561, 10.1039/C3OB41269E.
- [34] B. Willy, T. J. J. Müller, *Rapid One-Pot, Four-Step Synthesis of Highly Fluorescent 1,3,4,5-Tetrasubstituted Pyrazoles*, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2082-2085, 10.1021/ol2004947.
- [35] J. Nordmann, N. Breuer, T. J. J. Müller, *Efficient Consecutive Four-Component Synthesis of 5-Acylpyrid-2-ones Initiated by Copper-Free Alkynylation*, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 4303-4310, 10.1002/ejoc.201300235.
- [36] J. Dohe, J. Koßmann, T. J. J. Müller, *Diversity-oriented four-component synthesis of solid state luminescent difluoro oxAzaborinines*, *Dyes and Pigments* **2018**, 157, 198-217, 10.1016/j.dyepig.2018.05.001.
- [37] A. S. Karpov, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Facile One-Pot Coupling-Aminovinylation Approach to Push-Pull Chromophores: Alkyne Activation by Sonogashira Coupling*, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1503-1511, 10.1021/jo026470o.
- [38] a) A. Arques, D. Auñon, P. Molina, *A copper- and amine-free Sonogashira coupling reaction promoted by a ferrocene-based phosphinimine-phosphine ligand at low catalyst loading*, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 4337-4340, 10.1016/j.tetlet.2004.03.194; b) J.-C. Hierso, A. Fihri, R. Amardeil, P. Meunier, H.

- Doucet, M. Santelli, V. V. Ivanov, *Catalytic Efficiency of a New Tridentate Ferrocenyl Phosphine Auxiliary: Sonogashira Cross-Coupling Reactions of Alkynes with Aryl Bromides and Chlorides at Low Catalyst Loadings of 10^{-1} to 10^{-4} Mol %*, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3473–3476, 10.1021/ol048870z; c) I. Kanwal, A. Mujahid, N. Rasool, K. Rizwan, A. Malik, G. Ahmad, S. A. A. Shah, U. Rashid, N. M. Nasir, *Palladium and Copper Catalyzed Sonogashira cross Coupling an Excellent Methodology for C-C Bond Formation over 17 Years: A Review*, *Catalysts* **2020**, *10*, 443-491, 10.3390/catal10040443 ; d) D. Wang, S. Gao, *Sonogashira coupling in natural product synthesis* *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 556-566, 10.1039/C3QO00086A.
- [39] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines*, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470, 10.1016/S0040-4039(00)91094-3.
- [40] R. D. Stephens, C. E. Castro, *The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics*, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313-3315, 10.1021/jo01047a008.
- [41] H. A. Dieck, F. R. Heck, *Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives*, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1975**, *93*, 259-263, 10.1016/S0022-328X(00)94049-X.
- [42] a) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *A Convenient Synthesis of Ethynylarenes and Diethynylarenes*, *Synthesis* **1980**, *8*, 627-630 10.1055/s-1980-29145; b) E.-I. Negishi, L. Anastasia, *Palladium-Catalyzed Alkynylation*, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979-2018, 10.1021/cr020377i; c) R. Chinchilla, C. Nájera, *The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry*, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922, 10.1021/cr050992x; d) H. Doucet, J.-C. Hierso, *Palladium-Based Catalytic Systems for the Synthesis of Conjugated Enynes by Sonogashira Reactions and Related Alkynylations*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834-871, 10.1002/anie.200602761; e) H. Doucet, J.-C. Hierso, *Palladium-Katalysatorsysteme für die Synthese von konjugierten Eninen durch Sonogashira-Kupplungen und verwandte Alkinylierungen*, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 850-888, 10.1002/ange.200602761.
- [43] K. Sonogashira, *Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp^2 -carbon halides*, *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *653*, 46-49, 10.1016/S0022-328X(02)01158-0.
- [44] a) M. R. an der Heiden, H. Plenio, S. Immel, E. Burello, G. Rothenberg, H. C. J. Hoefsloot, *Insights into Sonogashira Cross-Coupling by High-Throughput Kinetics and Descriptor Modeling*, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2857-2866, 10.1002/chem.200701418;

- b) C. Gottardo, T. M. Kraft, M. S. Hossain, P. V. Zawada, H. M. Muchall, *Linear free-energy correlation analysis of the electronic effects of the substituents in the Sonogashira coupling reaction*, *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 410-415, 10.1139/V08-038
- [45] C. A. Tolman, *Phosphorus ligand exchange equilibriums on zerovalent nickel. Dominant role for steric effects*, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2956-2965, 10.1021/ja00713a007.
- [46] Y. Tohda, K. Sonogashira, N. Hagihara, *A Convenient Synthesis of 1-Alkynyl Ketones and 2-Alkynamides*, *Synthesis* **1977**, *11*, 777-778, 10.1055/s-1977-24574.
- [47] S. Thorand, N. Krause, *Improved Procedures for the Palladium-Catalyzed Coupling of Terminal Alkynes with Aryl Bromides (Sonogashira Coupling)*, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551-8553, 10.1021/jo9808021.
- [48] A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *New Entry to a Three-Component Pyrimidine Synthesis by TMS-Ynones via Sonogashira Coupling*, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3451-5454, 10.1021/ol035212q.
- [49] a) G. P. McGlacken, I. J. S. Fairlamb, *Palladium-Catalysed Cross-Coupling and Related Processes: Some Interesting Observations That Have Been Exploited in Synthetic Chemistry*, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4011-4029, 10.1002/ejoc.200900139; b) C. Glaser, *Beiträge zur Kenntnis des Acetenylbenzols*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422-424, 10.1002/cber.186900201183.
- [50] a) M. Alami, F. Ferri, G. Linstrumelle, *An Efficient palladium-catalysed reaction of vinyl and aryl halides or triflates with terminal alkynes*, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 6403-6406, 10.1016/0040-4039(93)85056-3; b) A. Tougeri, S. Negri, A. Jutand, *Mechanism of the Copper-Free Palladium-Catalyzed Sonogashira Reactions: Multiple Role of Amines*, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 666-676; c) V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *A Copper-Free Procedure for the Palladium-Catalyzed Sonogashira Reaction of Aryl Bromides with Terminal Alkynes at Room Temperature*, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679-3681, 10.1002/1099-0690(200011)2000:22<3679::AID-EJOC3679>3.0.CO;2-X; d) R. G. Heidenreich, K. Köhler, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, *Pd/C as a Highly Active Catalyst for Heck, Suzuki and Sonogashira Reactions*, *Synlett* **2002**, *7*, 1118-1122, 10.1055/s-2002-32589; e) K. S. Sindhu, G. Anilkumar, *Recent advances and applications of Glaser coupling employing greener protocols*, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 27867-27887, 10.1039/c4ra02416h; f) T. Fukuyama, M. Shinmen, S. Nishitani, M. Sato, I. Ryu, *A Copper-Free Sonogashira Coupling Reaction in Ionic Liquids and Its Application to a Microflow System for Efficient Catalyst Recycling*, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1691-1694, 10.1021/ol0257732; g) Fatemeh Mohajer, Majid M. Heravi, Vahideh Zadsirjana, N. Poormohammada, *Copper-free Sonogashira cross-coupling reactions: an overview* *RSC Adv.* **2021**, *11*, 6885-6925, 10.1039/D0RA10575A.

- [51] a) M. Lemay, V. Pandarus, M. Simard, *SiliaCat[®] S-Pd and SiliaCat DPP-Pd: Highly Reactive and Reusable Heterogeneous Silica-Based Palladium Catalysts*, *Top Catal* **2010**, 53, 1059–1062, 10.1007/s11244-010-9532-6; b) S. Schweizer, J.-M. Becht, C. L. Drian, *Development of Efficient and Reusable Diarylphosphinopolystyrene-Supported Palladium Catalysts for C-C Bond Forming Cross-Coupling Reactions*, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1150-1158, 10.1002/adsc.200600503; c) Y. Wang, B. Huang, S. Sheng, M. Cai, *A Novel and Efficient Synthesis of Terminal Arylacetylenes via Sonogashira Coupling Reactions Catalysed by MCM-41-supported Bidentate Phosphine Palladium(0) Complex*, *Journal of Chemical Research*. **2007**, 12, 728-732, 10.3184/030823407X275928.
- [52] a) A. Köllhofer, H. Plenio, *Homogeneous Catalysts Supported on Soluble Polymers: Biphasic Sonogashira Coupling of Aryl Halides and Acetylenes Using MeOPEG-Bound Phosphine-Palladium Catalysts for Efficient Catalyst Recycling*, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1416-1425, 10.1002/chem.200390161; b) J. Blümel, *Linkers and catalysts immobilized on oxide supports: New insights by solid-state NMR spectroscopy*, *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, 252, 2410-2423, 10.1016/j.ccr.2008.06.013; c) J. Hillerich, H. Plenio, *Continuous biphasic catalysis: palladium catalyzed cross coupling reactions*, *Chem. Comm.* **2003**, 3024-3025, 10.1039/B310504K.
- [53] a) M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *Palladium-free and ligand-free Sonogashira cross-coupling* *Green Chem.* **2004**, 6, 215-218; b) F. Mohjer, P. Mofatehnia, Y. Rangraz, M. M. Heravi, *Pd-free, Sonogashira cross-coupling reaction. An update*, *Journal of Organometallic Chemistry* **2021**, 936, 121712, 10.1016/j.jorganchem.2021.121712.
- [54] A. Corma, R. Juárez, M. Boronat, F. Sánchez, M. Iglesias, H. García, *Gold catalyzes the Sonogashira coupling reaction without the requirement of palladium impurities*, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1446-1448, 10.1039/C0CC04564K.
- [55] H. N. Borah, D. Prajapati, R. C. Boruah, *A Novel Indium-Catalyzed Sonogashira Coupling Reaction, Effected in the Absence of a Copper Salt, Phosphine Ligand and Palladium*, *Synlett* **2005**, 18, 2823-2825 10.1055/s-2005-918948.
- [56] a) M. Carril, A. Correa, C. Bolm, *Iron-Catalyzed Sonogashira Reactions*, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4940-4943, 10.1002/ange.200801539; b) M. Carril, A. Correa, C. Bolm, *Iron-Catalyzed Sonogashira Reactions*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4862, 10.1002/anie.200801539; c) C. M. R. Volla, P. Vogel, *Iron/copper-catalyzed C-C cross-coupling of aryl iodides with terminal alkynes*, *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 5961-5964, 10.1016/j.tetlet.2008.07.151.

- [57] B. Panda, T. K. Sarkar, *Gold and palladium combined for the Sonogashira-type cross-coupling of arenediazonium salts*, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3131-3133, 10.1039/C001277G.
- [58] A. D. Finke, E. C. Elleby, M. J. Boyd, H. Weissman, J. S. Moore, *Zinc Chloride-Promoted Aryl Bromide-Alkyne Cross-Coupling Reactions at Room Temperature*, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8897-8900, 10.1021/jo902015w.
- [59] a) K. Mitsudo, T. Shiraga, J.-I. Mizukawa, S. Sugaa, H. Tanaka, *Electrochemical generation of silver acetylides from terminal alkynes with a Ag anode and integration into sequential Pd-catalysed coupling with arylboronic acids*, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 9256-9258 10.1039/C0CC02633F; b) H. Kim, P. H. Lee, *Palladium-Catalyzed Decarboxylative sp-sp² Cross-Coupling Reactions of Aryl and Vinyl Halides and Triflates with α,β -Ynoic Acids using Silver Oxide*, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2827-2832, 10.1002/adsc.200900502.
- [60] L. Yin, J. Liebscher, *Carbon-Carbon Coupling Reactions Catalyzed by Heterogeneous Palladium Catalysts*, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 133-173, 10.1021/cr0505674.
- [61] A. J. Michael, *Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren*, *Journal für praktische Chemie* **1887**, 35, 349-356, 10.1002/prac.18870350136.
- [62] P. Perlmutter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press Oxford **1992**.
- [63] J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Organocatalytic Enantioselective Michael and Hetero-Michael Reactions*, *Synthesis* **2007**, 14, 2065-2092 10.1055/s-2007-983747.
- [64] C. F. Nising, S. Bräse, *The oxa-Michael reaction: from recent developments to applications in natural product synthesis*, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1218-1228, 10.1039/B718357G.
- [65] D. Enders, K. Lüttgen, A. A. Narine, *Asymmetric Sulfa-Michael Additions*, *Synthesis* **2007**, 7, 959-980 10.1055/s-2007-965968.
- [66] A. Kamimura, *Recent New Developments on the Michael Addition of Sulfur and Selenium Nucleophiles* *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2004**, 62 705-715, 10.5059/yukigoseikyokaiishi.62.705.
- [67] a) D. Enders, A. Saint-Dizier, M.-I. Lannou, A. Lenzen, *The Phospha-Michael Addition in Organic Synthesis*, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 29-49, 10.1002/ejoc.200500593; b) F. Palacios, C. Alonso, J. M. d. I. Santos, *Synthesis of β -Aminophosphonates and -Phosphinates*, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 899-932, 10.1021/cr040672y.
- [68] J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules*, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2337-2347, 10.1039/B602413K.

- [69] a) A. Ziyaei-Halimehjani, M. R. Saidi, *Synthesis of Aza-Henry products and enamines in water by Michael addition of amines or thiols to activated unsaturated compounds*, *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 1244-1248, 10.1016/j.tetlet.2007.12.042; b) K. De, J. Legros, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *Solvent-Promoted and -Controlled Aza-Michael Reaction with Aromatic Amines*, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6260-6265, 10.1021/jo9012699; c) H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Jafarpour, A. Ghaderi, *ZrOCl₂·8H₂O as a highly efficient and the moisture tolerant Lewis acid catalyst for Michael addition of amines and indoles to α , β -unsaturated ketones under solvent-free conditions*, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, 252, 150-155, 10.1016/j.molcata.2005.11.025; d) L. Yang, L.-W. Xu, W. Zhou, L. Li, C.-G. Xia, *Highly efficient Aza-Michael reactions of aromatic amines and N-heterocycles catalyzed by a basic ionic liquid under solvent-free conditions*, *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 7723-7726, 10.1016/j.tetlet.2006.08.103.
- [70] a) J. Nath, M. K. Chaudhuri, *Phosphate Impregnated Titania: An Efficient Reusable Heterogeneous Catalyst for Aza-Michael Reactions Under Solvent-Free Condition*, *Catal. Lett.* **2009**, 133, 388-393, 10.1007/s10562-009-0157-y; b) B. Zou, H.-F. Jiang, *Synthesis of β -Amino Acids via Catalyst- and Solvent-Free Aza-Michael Reaction*, *Chin. J. Chem.* **2008**, 26, 1309-1314, 10.1002/cjoc.200890238; c) B. C. Ranu, S. Banerjee, *Significant rate acceleration of the Aza-Michael reaction in water*, *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 10.1016/j.tetlet.2006.10.142; d) M. Lakshmi Kantam, B. Neelima, C. V. Reddy, *A recyclable protocol for Aza-Michael addition of amines to α , β -unsaturated compounds using Cu-Al hydrotalcite*, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, 241, 147-150, 10.1016/j.molcata.2005.06.061; e) B. M. Fetterly, N. K. Jana, J. G. Verkade, *[HP(HNCH₂CH₂)₃N]NO₃: an efficient homogeneous and solid-supported promoter for Aza and thia-Michael reactions and for Strecker reactions*, *Tetrahedron* **2006**, 440-456, 10.1016/j.tet.2005.09.117.
- [71] a) P. Lakshmipathi, A. V. R. Rao, *Efficient Conjugate Addition of Hydrogen Azide to Enoates*, *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 2551-2552, 10.1016/S0040-4039(97)00398-5; b) A. Tinarelli, C. Paolucci, *Stereoselective Michael Addition of Carbon-, Nitrogen-, Oxygen-, and Sulfur-Centered Nucleophiles on Enantiopure Hydroxylated 6,7-Dehydro-5-oxoindolizidine. Synthesis of Carbon- or Hetero-7-Substituted Swainsonine Analogues*, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6630-6633, 10.1021/jo060511p; c) S.-G. Kim, T. H. Park, *Organocatalytic Conjugate Addition of Azide Ion to α , β -Unsaturated Aldehydes*, *Synthetic Communications* **2007**, 37, 1027-1035, 10.1080/00397910601168306; d) L.-W. Xu, L. Li, C.-G. Xia, S.-L. Zhou, J.-W. Li, *The first ionic liquids promoted conjugate addition of azide ion to α , β -unsaturated carbonyl compounds*, *45* **2004**, *Tetrahedron Letters*, 1219-1221, 10.1016/j.tetlet.2003.11.129.

- [72] a) A. Kamimura, A. Kadowaki, Y. Nagata, H. Uno, *Formamide as an efficient nitrogen nucleophile for the Michael addition to nitroalkenes*, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 2471-2473, 10.1016/j.tetlet.2006.02.065; b) K. Takasu, N. Nishida, M. Ihara, *Palladium-Catalyzed Hydroamidation Reaction of Enones*, *Synlett* **2004**, *10*, 1844-1846, 10.1055/s-2004-830852; c) S. Azad, T. Kobayashi, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Efficient Brønsted acid-catalyzed Aza-Michael reaction of amides and ureas with α,β -unsaturated enones under high-pressure conditions*, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 48-50, 10.1016/j.tetlet.2008.10.082.
- [73] a) S. Kobayashi, K. Kakumoto, M. Sugiura, *Transition Metal Salts-Catalyzed Aza-Michael Reactions of Enones with Carbamates*, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1319-1322, 10.1021/ol0256163; b) V. P. Raje, R. P. Bhat, S. D. Samant, *One-pot synthesis of N-substituted (3-oxobutanyl)carbamates from primary amines using modified zeolite H β at room temperature*, *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 835-837, 10.1016/j.tetlet.2004.11.156; c) R. S. Jensen, K. Umeda, M. OkAzaki, F. Ozawa, M. Yoshifuji, *Synthesis and catalytic properties of cationic palladium(II) and rhodium(I) complexes bearing diphosphinidinecyclobutene ligands*, *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, *692*, 286-294, 10.1016/j.jorganchem.2006.04.048; d) A. Hayashi, M. OkAzaki, F. Ozawa, R. Tanaka, *Synthesis, Structures, and Catalytic Properties of Late-Transition-Metal 2,6-Bis(2-phosphaethenyl)pyridine Complexes*, *Organometallics* **2007**, *26*, 5246-5249, 10.1021/om700488y; e) L. Yang, L.-W. Xu, C.-G. Xia, *Efficient catalytic Aza-Michael additions of carbamates to enones: revisited dual activation of hard nucleophiles and soft electrophiles by InCl₃/TMSCl catalyst system*, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 1599-1603, 10.1016/j.tetlet.2006.12.137; f) L.-W. Xu, C.-G. Xia, *TMSCl-Promoted Transition Metal-Catalyzed Aza-Michael Reactions of Chalcones with Carbamates*, *Synthesis* **2004**, *13*, 2191-2195, 10.1055/s-2004-829197.
- [74] A. Y. Rulev, *Assembly of nitrogen-containing heterocycles initiated by the Aza-Michael reaction*, *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.* **2016**, *65*, 1687-1699, 10.1007/s11172-016-1497-6.
- [75] A. Y. Rulev, *Aza-Michael reaction: achievements and prospects*, *Russ. Chem. Rev.* **2011** *80*, 197-218, 10.1070/RC2011v080n03ABEH004162.
- [76] N. Sokoloff, P. Latschinoff, *Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Aceton*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, *7*, 1384-1387.
- [77] T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Hydroamination: Direct Addition of Amines to Alkenes and Alkynes*, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892, 10.1021/cr0306788.
- [78] T.-P. Loh, L.-L. Wei, *Indium Trichloride-Catalyzed Conjugate Addition of Amines to α,β -Ethylenic Compounds in Water*, *Synlett* **1998**, *9*, 975-976, 10.1055/s-1998-1845.

- [79] R. Varala, M. M. Alam, S. R. Adapa, *Chemoselective Michael Type Addition of Aliphatic Amines to α,β -Ethylenic Compounds Using Bismuth Triflate Catalyst*, *Synlett* **2003**, 5, 720-722, 10.1055/s-2003-38345.
- [80] L.-W. Xu, L. Li, C.-G. Xia, *Transition-Metal-Based Lewis Acid Catalysis of Aza-Type Michael Additions of Amines to α,β -Unsaturated Electrophiles in Water*, *Hel. Chim. Acta* **2004**, 87, 1522-1526, 10.1002/hlca.200490139.
- [81] L.-W. Xu, J.-W. Li, C.-G. Xia, S.-L. Zhou, X.-X. Hu, *Efficient Copper-Catalyzed Chemo Selective Conjugate Addition of Aliphatic Amines to α,β -Unsaturated Compounds in Water*, *Synlett* **2003**, 15, 2425-2427, 10.1055/s-2003-42125.
- [82] H. M. Meshram, C. Lakshindra, P. N. Reddy, K. Sadashiv, J. S. Yadav, *Zirconium(IV) Chloride-Mediated Chemoselective Conjugate Addition of Aliphatic Amines to α,β -Ethylenic Compounds*, *Synth. Commun.* **2006**, 36, 795-801, 10.1080/00397910500451423.
- [83] H. Zhanga, Y. Zhang, L. Liua, H. Xua, Y. Wang, *$RuCl_3$ in Poly(ethylene glycol): A Highly Efficient and Recyclable Catalyst for the Conjugate Addition of Nitrogen and Sulfur Nucleophiles*, *Synthesis* **2005**, 13, 2129-2136, 10.1055/s-2005-870010.
- [84] M. Vijender, P. Kishore, B. Satyanarayana, *Cadmium Chloride ($CdCl_2$): An Efficient Catalyst for Conjugate Addition of Amines to Electron-Poor Alkenes*, *Synth. Commun.* **2006**, 37, 589-592, 10.1080/00397910601055115
- [85] J. S. Yadav, A. Ramesh Reddy, Y. Gopal Rao, A. V. Narsaiah, B. V. S. Reddy, *Samarium(III) Triflate Catalyzed Conjugate Addition of Amines to Electron-Deficient Alkenes* *Synthesis* **2007**, 22, 3447-3450, 10.1055/s-2007-990876.
- [86] S. Matsubara, M. Yoshioka, K. Utimoto, *Lanthanoid Triflate Catalyzed Conjugate Addition of Amines to α, β -Unsaturated Esters. A Facile Route to Optically Active β -Lactam* *Chem. Lett.* **1994**, 23, 827-830, 10.1246/cl.1994.827.
- [87] a) T. Yang, K.-H. Wang, D. Huang, P. Li, Z. Deng, Y. Su, Y. Hu, *DBU-promoted tandem Michael-addition/cyclization for the synthesis of polysubstituted pyrroles*, *Tetrahedron* **2019**, 75, 2291-2297, 10.1016/j.tet.2019.02.057; b) M. P. Davydova, S. F. Vasilevsky, V. G. Nenajdenko, *Reaction of trifluoroacetyl acetylenes with β -amino alcohols. Synthesis of enaminketones and unusual fragmentation*, *Journal of Fluorine Chemistry* **2016**, 190, 61-67, 10.1016/j.jfluchem.2016.08.008; c) A. R. Romanov, A. Yu. Rulev, I. A. Ushakov, V. M. Muzalevskiy, V. G. Nenajdenko, *Synthesis of trifluoromethylated [1,4]diazepines from 1,1,1-trifluoroalk-3-yn-2-ones*, *Mendeleev Communications* **2014**, 24, 269-271, 10.1016/j.mencom.2014.09.007.
- [88] a) A. Ziyaei-Halimehjani, M. R. Saidi, *Synthesis of Aza-Henry products and enamines in water by Michael addition of amines or thiols to activated unsaturated compounds*, *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 1244-1248, 10.1016/j.tetlet.2007.12.042; b) G.

- Choudhary, R. K. Peddinti, *Introduction of a clean and promising protocol for the synthesis of β -amino-acrylates and 1,4-benzoheterocycles: an emerging innovation*, *Green Chem.* **2011**, 13, 3290-3299, 10.1039/C1GC15701A; c) A. Michael, J. E. Bucher, *Zur Constitution der Oxalessigsäure*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 1792-1793, 10.1002/cber.189602902121.
- [89] a) X. Pu, D. Ma, *Asymmetric Total Synthesis of (-)-Alkaloid 223A and Its 6-Epimer*, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4400-4405, 10.1021/jo0341261; b) T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Condensed Heteroaromatic Ring Systems; XVII:1 Palladium-Catalyzed Cyclization of β -(2-Halophenyl)amino Substituted α,β -Unsaturated Ketones and Esters to 2,3-Disubstituted Indoles*, *Synthesis* **1990**, 3, 215-218, 10.1055/s-1990-26835; c) A. Arcadi, F. Marinelli, E. Rossi, *Synthesis of functionalised quinolines through tandem addition/annulation reactions of β -(2-aminophenyl)- α,β -ynones*, *Tetrahedron* **1999**, 55, 13233-13250, 10.1016/S0040-4020(99)00814-5; d) N. Ma, D. Ma, *Asymmetric synthesis of (-)-deoxoprosophylline*, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1403-1406, 10.1016/S0957-4166(03)00275-1.
- [90] N. N. Chipanina, L. P. Oznobikhina, T. N. Aksamentova, A. R. Romanov, A. Yu. Rulev, *Intramolecular hydrogen bond in the push-pull CF_3 -aminoenones: DFT and FTIR study, NBO analysis*, *Tetrahedron* **2014**, 70, 1207-1213, 10.1016/j.tet.2013.12.061.
- [91] G. Choudhary, R. K. Peddinti, *Introduction of a clean and promising protocol for the synthesis of β -amino-acrylates and 1,4-benzoheterocycles: an emerging innovation*, *Green Chem.* **2011**, 13, 3290-3299, 10.1039/C1GC15701A.
- [92] X. Zhang, B. Yang, G. Li, X. Shu, D. C. Mungra, J. Zhu, *Highly Regioselective $AgNTf_2$ -Catalyzed Intermolecular Hydroamination of Alkynes with Anilines*, *Synlett* **2012**, 23, 622-626, 10.1055/s-0031-1290341.
- [93] P. Sun, J. Yang, Z. Song, Y. Cai, Y. Liu, C. Chen, X. Chena, J. Peng, *Copper-Mediated One-Pot Synthesis of Indoles through Sequential Hydroamination and Cross-Dehydrogenative Coupling Reaction*, *Synthesis* **2020**, 52, 75-84, 10.1055/s-0039-1690240.
- [94] A. A. Fakhree, R. Mohammadzadeh, E. Alipour, *Synthesis of new polyaryl-substituted imidazoles bridged on enamine or urea moieties and evaluation of their optical and electrochemical properties*, *Res. Chem. Intermed.* **2020**, 46, 2069-2082, 10.1007/s11164-020-04078-y.
- [95] Y. Liu, G. Wu, Y. Cui, *Ag/CNT -catalyzed hydroamination of activated alkynes with aromatic amines*, *Appl. Organometal. Chem* **2013**, 27, 206-208, doi.org/10.1002/aoc.2950.

- [96] T. Chanda, R. K. Verma, M. S. Singh, *InCl₃-Driven Regioselective Synthesis of Functionalized/Annulated Quinolines: Scope and Limitations*, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 778-787, 10.1002/asia.201100872.
- [97] F. Epifano, C. Pelucchini, O. Rosati, S. Genovese, M. Curini, *Ytterbium Triflate Promoted One-Pot Three Component Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted-3,6-dihydro-2H-1,3-oxazines*, **2011**, *141*, 844-849, 10.1007/s10562-011-0605-3.
- [98] A. Pictet, T. Spengler, *Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030-2036, 10.1002/cber.19110440309.
- [99] G. Tatsui, *Über die Synthese von Carbolinderivaten*, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1928**, *48*, 453-459, 10.1248/yakushi1881.48.5_453.
- [100] P. D. Bailey, *On the stereochemistry of the Pictet-Spengler reaction*, *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 5181-5184, 10.1016/S0040-4039(00)95623-5.
- [101] P. Kowalski, A. J. Bojarski, J. L. Mokrosz, *Structure and spectral properties of β -carbolines. 8. Mechanism of the Pictet-Spengler cyclization: An MNDO approach*, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2737-2742, 10.1016/0040-4020(95)00022-Z.
- [102] E. L. Larghi, M. Amongero, A. Bracca, T. S. Kaufman, *The intermolecular Pictet-Spengler condensation with chiral carbonyl derivatives in the stereoselective syntheses of optically-active isoquinoline and indole alkaloids.*, *ARKIVOC* **2005**, *12*, 98-153, 10.3998/ark.5550190.0006.c09.
- [103] A. Calcaterra, L. Mangiardi, G. Delle Monache, D. Quaglio, S. Balducci, S. Berardozzi, A. Lazzetti, R. Franzini, B. Botta, F. Ghirga, *The Pictet-Spengler Reaction Updates Its Habits Molecules* **2020**, *25*, 414-496, 10.3390/molecules25020414.
- [104] K. Pulka, A. Misicka, *Influence of reaction conditions on products of the Pictet-Spengler condensation*, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1955-1959, 10.1016/j.tet.2011.01.018.
- [105] A. W. Lee, W. H. Chan, Y.-K. Lee, *Chiral acetylenic sulfoxide in alkaloid synthesis. Total synthesis of (R)-(+)-carnegine*, *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 6861-6864, 10.1016/0040-4039(91)80426-7.
- [106] a) Z. Czarnocki, J. B. Mieczkowski, J. Kiegiel, Z. Arażny, *Pictet-Spengler reaction of biogenic amines with (2R)-N-Glyoxyloylbornane-10,2-sultam. Enantioselective synthesis of (S)-(+)-N-methylcalycotomine*, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2899-2902, 10.1016/0957-4166(95)00380-0; b) L. Bi, M. Zhao, C. Wang, S. Peng, E. Winterfeldt, *Diastereoselective Cyclizations with Enantiopure Malonaldehyde Monocycloacetals*, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 22-26, 10.1021/jo0057351; c) Z. Czarnocki, D. B. MacLean, W. A. Szarek, *Application of the Pictet-Spengler condensation in enantioselective synthesis of isoquinoline alkaloids* *J. Chem. Soc.*,

- Chem. Commun.* **1985**, 10.1039/C39850001318; d) M. Martín-Martínez, N. De la Figuera, M. Latorre, R. Herranz, M. T. García-López, E. Cenarruzabeitia, J. Del Río, R. González-Muñiz, *β -Turned Dipeptoids as Potent and Selective CCK1 Receptor Antagonists*, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3770-3777, 10.1021/jm000959x; e) P. Ducrot, C. Rabhi, C. Thal, *Synthesis of Tetrahydro- β -carbolines and Studies of the Pictet-Spengler Reaction*, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2683-2692, 10.1016/S0040-4020(00)00165-4.
- [107] S. Duce, F. Pesciaioli, L. Gramigna, L. Bernardi, A. Mazzanti, A. Ricci, G. Bartoli, G. Bencivenni, *An Easy Entry to Optically Active Spiroindolinones: Chiral Brønsted Acid-Catalysed Pictet–Spengler Reactions of Isatins*, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 860-864, 10.1002/adsc.201100050.
- [108] D. Huang, F. Xu, X. Lin, Y. Wang, *Highly Enantioselective Pictet–Spengler Reaction Catalyzed by SPINOL-Phosphoric Acids*, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3148-3152, 10.1002/chem.201103207.
- [109] A. Yokoyama, T. Ohwada, K. Shudo, *Prototype Pictet–Spengler Reactions Catalyzed by Superacids. Involvement of Dicationic Superelectrophiles*, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 611-617, 10.1021/jo982019e.
- [110] N. Srinivasan, A. Ganesan, *Highly efficient Lewis acid-catalysed Pictet–Spengler reactions discovered by parallel screening*, *Chem. Commun.* **2003**, 916-917, 10.1039/B212063A.
- [111] L. F. Tietze, J. Wichmann, *Synthesis of Functionalized 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolines from Enamino Ketones*, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 1063-1067, 10.1002/jlac.1992199201175.
- [112] a) A. Kirkpatrick, J. Maclaren, *Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolines*, *Australian Journal of Chemistry* **1983**, *36*, 833-838, 10.1071/ch9830833 ; b) K. Singh, P. K. Deb, *Pictet–Spengler reaction: is carbonyl the best choice? A highly diastereoselective alternative approach to trans-1,3-disubstituted tetrahydro- β -carbolines*, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 4977-4980, 10.1016/S0040-4039(00)00751-6; c) H. C. Hiemstra, H. Bieräugel, U. K. Pandit, *ransfer of functionalized carbon fragments via substituted 5, 10-methylentetrahydrofolate models.: Approach to dihydroindole and indole alkaloids*, *Tetrahedron Letters* **1982**, *23*, 3301-3304, 10.1016/S0040-4039(00)87598-X.
- [113] a) Y. Yamamoto, T. Nakada, H. Nemoto, *NMR detection of N-acyliminium ion intermediates generated from α -alkoxycarbamates*, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 121-125, 10.1021/ja00027a017; b) A. K. Bose, G. Spiegelman, M. S. Manhas, *Studies on lactams. Part XVI. Stereochemistry of β -lactam formation*, *Tetrahedron Letters* **1971**, *12*, 3167-3170, 10.1016/S0040-4039(01)97121-7; c) S. O. Nortey, D. F.

- McComsey, B. E. Maryanoff, *Stereochemical Observations in the Synthesis of Novel 1,4,5,9b-Tetrahydro-5-phenyl-2H-azeto[2,1-a]isoquinolin-2-one Derivatives*, *Heterocycles* **1993**, 35, 10.3987/COM-92-S(T)107.
- [114] W. N. Speckamp, H. Hiemstra, *Intramolecular reactions of N-acyliminium intermediates*, *Tetrahedron* **1985**, 41, 4367-4416, 10.1016/S0040-4020(01)82334-6.
- [115] M. M. Abelman, J. K. Curtis, D. R. James, *Architecturally diverse heterocycle formation by N-acyliminium ion initiated cyclization*, *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 6527-6531, 10.1016/S0040-4039(03)01190-0.
- [116] N. S. Barta, A. Brode, J. R. Stille, *Asymmetric Formation of Quaternary Centers through Aza-Annulation of Chiral beta-Enamino Esters with Acrylate Derivatives*, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6201-6206, 10.1021/ja00093a020.
- [117] a) J. d'Angelo, D. Desmaële, F. Dumas, A. Guingant, *The asymmetric Michael addition reactions using chiral imines*, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 459-505, 10.1016/S0957-4166(00)80251-7; b) M. Pfau, G. Revial, A. Guingant, J. d'Angelo, *Enantioselective Synthesis of Quaternary Carbon Centers through Michael-Type Alkylation of Chiral Imines*, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 273-274, 10.1021/ja00287a061
- [118] B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Cyclizations of N-Acyliminium Ions*, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1431-1628, 10.1021/cr0306182.
- [119] E. Ascic, C. L. Hansen, S. T. Le Quementa, T. E. Nielsen, *Synthesis of tetrahydro- β -carbolines via isomerization of N-allyltryptamines: a metal-catalyzed variation on the Pictet–Spengler theme*, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3345-3347 10.1039/C2CC17704H.
- [120] N. A. Magnus, C. P. Ley, P. M. Pollock, J. P. Wepsiec, *Pictet-Spengler Based Synthesis of a Bisarylmaleimide Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitor*, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3700-3703, 10.1021/ol101405g.
- [121] a) O. B. Smirnova, T. V. Golovko, V. G. Granik, *Carbolines. Part I: Comparison of some methods for the synthesis of α -, γ -, and δ -carbolines (a review)*, *Pharm. Chem. J.* **2011**, 44, 654-678, 10.1007/s11094-011-0540-z; b) H. Zhang, R.-H. Zhang, L.-X. Wang, Y.-J. Li, S.-G. Liao, M. Zhou, *Synthesis Strategies for α -, β -, γ - and δ -Carbolines*, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 429-452, 10.1002/ajoc.202000690; c) A. Burns, R. Jacoby, *Dimebon in Alzheimer's disease: old drug for new indication*, *The Lancet* **2008**, 372, 179-180, 10.1016/S0140-6736(08)61046-6.
- [122] a) W. Peczyńska-Czoch, F. Pognan, L. Kaczmarek, J. Boratynski, *Synthesis and Structure-Activity Relationship of Methyl-Substituted Indolo[2,3-b]quinolines: Novel Cytotoxic, DNA Topoisomerase II Inhibitors*, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3503-3510, 10.1021/jm00047a008; b) A. Jaromin, A. Kozubek, K. Suchoszek-Lukaniuk, M. Malicka-Błaszkiwicz, W. Peczyńska-Czoch, L. Kaczmarek, *Liposomal Formulation of*

- DIMIQ, Potential Antitumor Indolo[2,3-b]Quinoline Agent and Its Cytotoxicity on Hepatoma Morris 5123 Cells*, 15 **2008**, 49-56, 10.1080/10717540701829192; c) E. Arzel, P. Rocca, P. Grellier, M. Labaeïd, F. Frappier, F. Guéritte, C. Gaspard, F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *New Synthesis of Benzo- δ -carbolines, Cryptolepines, and Their Salts: In Vitro Cytotoxic, Antiplasmodial, and Antitrypanosomal Activities of δ -Carbolines, Benzo- δ -carbolines, and Cryptolepines*, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 949–960, 10.1021/jm0010419; d) R. Yin, M. Zhang, C. Hao, W. Wang, P. Qiu, S. Wan, L. Zhang, T. Jiang, *Different cytotoxicities and cellular localizations of novel quindoline derivatives with or without boronic acid modifications in cancer cells*, *Chemical Communications* **2013**, 49, 8516-8518, 10.1039/C3CC45203D; e) K. Cimanga, T. De Bruyne, L. Pieters, J. Totte, L. Tona, K. Kambu, *Antibacterial and antifungal activities of neocryptolepine, biscryptolepine and cryptoquindoline, alkaloids isolated from *Cryptolepis sanguinolenta**. *Phytomedicine*, **1998**, 5, 209-214, 10.1016/S0944-7113(98)80030-5; f) T. Oda, J. S. Lee, Y. Sato, Y. Kabe, S. Sakamoto, H. Handa, *Inhibitory effect of N, N-didesmethylgrossularine-1 on inflammatory cytokine production in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells.*, *Mar. Drugs* **2009**, 7, 589-599, 10.3390/md7040589; g) L. Wang, I. Moraleda, I. Iriepa, A. Romero, F. Lopez-Munoz, M. Chioua, *5-Methyl-N-(8-(5,6,7,8-tetrahydroacridin-9-ylamino)octyl)-5H-indolo[2, 3-b]quinolin-11-amine: A highly potent human cholinesterase inhibitor*, *Med. chem. comm.* **2017**, 8, 1307-1317, 10.1039/c7md00143f; h) K. Ueshima, H. A. Umeno, K. Nagayoshi, S. Takakuar, M. Matsuo, S. Mutoh, *Implitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, reduces progression of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice fed a western-type diet: Involvement of the inhibition of postprandial triglyceride elevation*, *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, 28, 247-252, 10.1248/bpb.28.247; i) D. Li, R. Yang, J. Wu, B. Zhong, Y. Li, *Comprehensive review of α -carboline alkaloids: Natural products, updated synthesis, and biological activities*, *Frontiers in Chemistry* **2022**, 10, 10.3389/fchem.2022.988327.
- [123] A. Bischler, B. Napieralski, *Zur Kenntniss einer neuen Isochinolinsynthese*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1903-1908, 10.1002/cber.189302602143.
- [124] a) M. Pérez, F. Arioli, G. Rigacci, M. M. M. Santos, A. Gómez-Esqué, C. Escolano, P. Florindo, C. Ramos, J. Bosch, M. Amat, *Stereocontrolled Generation of Benzo[a]- and Indolo[2,3-a]quinolizidines from (S)-Tryptophanol and (S)-(3,4-Dimethoxyphenyl)alaninol-Derived Lactams*, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3858-3863, 10.1002/ejoc.201100294; b) P. Roszkowski, K. Wojtasiewicz, A. Leniewski, J. K. Maurin, T. Lis, Z. Czarnocki, *Enantioselective synthesis of 1-substituted tetrahydro- β -carboline derivatives via the asymmetric transfer hydrogenation*, *Journal of Molecular*

- Catalysis A: Chemical*, **2005**, 232, 143-149, 10.1016/j.molcata.2005.01.044; c) V. Colligs, S. Peter Hansen, D. Imbri, E.-J. Seo, O. Kadioglu, T. Efferth, T. Opatz, *Synthesis and biological evaluation of a D-ring-contracted analogue of lamellarin D*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2017**, 25, 6137-6148, 10.1016/j.bmc.2017.02.005; d) P. W. Groundwater, J. T. Sharp, *Electrocyclic aromatic substitution by nitrile ylides to give 3H-2-benzazepines: substituent effects and mechanism*, *Tetrahedron* **1992**, 48, 7951-7964, 10.1016/S0040-4020(01)80469-5.
- [125] S. J. Czarnocki, K. Wojtasiewicz, A. P. Józwiak, J. K. Maurin, Z. Czarnocki, J. Drabowicz, *Enantioselective synthesis of (+)-trypargine and (+)-crispine E*, *Tetrahedron* **2008**, 64, 3176-3182, 10.1016/j.tet.2008.01.088.
- [126] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *Asymmetric Transfer Hydrogenation of Imines*, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916-4917, 10.1021/ja960364k.
- [127] L. G. Voskresensky, A. A. Titov, R. Samavati, M. S. Kobzev, P. V. Dorovatovskii, V. N. Khrustalev, H. Chuong Hong, T. An Dang Thi, T. Nguyen Van, E. A. Sorokina, A. V. Varlamov, *Synthesis of 1-tetrazolyl-substituted 2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carbolines and their transformations involving activated alkynes*, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2017**, 53, 575-581, 10.1007/s10593-017-2094-9.
- [128] E. Xie, A. Rahman, X. Lin, *Asymmetric synthesis of CF₃- and indole-containing tetrahydro- β -carbolines via chiral spirocyclic phosphoric acid-catalyzed Aza-Friedel-Crafts reaction*, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1407-1410, 10.1039/C7QO00229G
- [129] C.-X. Zhuo, Q.-F. Wu, Q. Zhao, Q.-L. Xu, S.-L. You, *Enantioselective Functionalization of Indoles and Pyrroles via an in Situ-Formed Spiro Intermediate*, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8169-8172, 10.1021/ja403535a.
- [130] M. Bandini, A. Eichholzer, A. Gualandi, T. Quinto, D. Savoia, *Creating Chemical Diversity in Indole Compounds by Merging Au and Ru Catalysis*, *ChemCatChem* **2010**, 2, 661-665, 10.1002/cctc.201000077.
- [131] Z. Chen, X. Wang, *A Pd-catalyzed, boron ester-mediated, reductive cross-coupling of two aryl halides to synthesize tricyclic biaryls*, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 5790-5796.
- [132] L.-C. Chen, S.-C. Yang, H.-M. Wang, *Palladium-Catalyzed Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro-4-oxo- β -carbolines*, *Synthesis* **1995**, 4, 385-386, 10.1055/s-1995-3926.
- [133] E. Fischer, F. Jourdan, *Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2241-2245, 10.1002/cber.188301602141.
- [134] G. Frangatos, G. Kohan, F. L. Chubb, *The Synthesis of Some Basic Esters of 3,4,5-Trimethoxybenzoic Acid*, *Can. J. Chem. Vol.* **1960**, 38, 10.1139/v60-150.

- [135] R. A. Abramovitch, D. Shapiro, *Tryptamines, carbolines, and related compounds. Part II. A convenient synthesis of tryptamines and β -carbolines* *J. Chem. Soc.* **1956**, 4589-4592, 10.1039/JR9560004589.
- [136] K. Ries, *Synthese von 3,5-disubstituierten Pyrazolen unter Flow-Bedingungen, Masterarbeit, Institut für Organische und Makromolekulare Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **2017**, 72.
- [137] R. J. Cox, D. J. Ritson, T. A. Dane, J. Berge, J. P. H. Charmant, A. Kantacha, *Room temperature palladium catalysed coupling of acyl chlorides with terminal alkynes*, *Chem. Comm.* **2005**, 1037-1039, 10.1039/B414826F.
- [138] R. M. Stephenson, *Mutual solubilities: water-ketones, water-ethers, and water-gasoline-alcohols*, *J. Chem. Eng. Data* **1992**, 37, 80-95, 10.1021/je00005a024.
- [139] A. Vilsmeier, A. Haack, *Über die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkylformanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer p-Alkylaminobenzaldehyde*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, 60, 119-122, 10.1002/cber.19270600118.
- [140] S. M. Bromidge, D. A. Entwistle, J. Goldstein, B. S. Orlek, *A Convenient Synthesis of Masked β -Ketoaldehydes by the Controlled Addition of Nucleophiles to (Trimethylsilyl)ethynyl Ketones*, *Synthetic Communications* **1993**, 23, 487-494, 10.1080/00397919308009803.
- [141] K. Tanaka, T. Kobayashi, H. Mori, S. Katsumura, *Development of Highly Stereoselective Asymmetric 6π -Azoelectrocyclization of Conformationally Flexible Linear 1-Azatrienes. From Determination of Multifunctional Chiral Amines, 7-Alkyl cis-1-Amino-2-indanols, to Application as a New Synthetic Strategy: Formal Synthesis of 20-Epiuleine*, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5906-5925, 10.1021/jo049381f.
- [142] S. Arai, H. Hori, Y. Amako, A. Nishida, *A new protocol for nickel-catalysed regio- and stereoselective hydrocyanation of allenes*, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 7493-7496, 10.1039/c5cc01899d.
- [143] a) R. Ding, K. Katebzadeh, L. Roman, K.-E. Bergquist, U. M. Lindström, *Expanding the Scope of Lewis Acid Catalysis in Water: Remarkable Ligand Acceleration of Aqueous Ytterbium Triflate Catalyzed Michael Addition Reactions*, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 352-355, 10.1021/jo051540n; b) N. Srivastava, B. K. Banik, *Bismuth Nitrate-Catalyzed Versatile Michael Reactions*, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2109-2114, 10.1021/jo026550s; c) E. Keller, B. L. Feringa, *Ytterbium triflate catalyzed Michael additions of β -ketoesters in water*, *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 1879-1882, 10.1016/0040-4039(96)00141-4.
- [144] S. Kobayashi, *Rare Earth Metal Trifluoromethanesulfonates as Water-Tolerant Lewis Acid Catalysts in Organic Synthesis*, *Synlett* **1994**, 9, 689-701, 10.1055/s-1994-22976.

- [145] H. M. R. Hoffmann, *The Ene Reaction*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 556-577, 10.1002/anie.196905561.
- [146] T. J. J. Müller, *Ene Reactions with Carbon Enophiles - Metallo-Ene Reactions*, *Comprehensive Organic Synthesis, 2nd Edition, Vol. 5*, Elsevier, Oxford **2014**, 1-65, 10.1016/B978-0-08-097742-3.00501-2.
- [147] Spartan '18, v. 1.4.5., Wavefunction, Irvine, U.S.A, **2020**.
- [148] Ludwig, A. Kofler, in *Präparative Mikromethoden in der Organischen Chemie: Mikroskopische Methoden*, Springer Vienna, Vienna, **1954**, pp. 89-236.
- [149] B. O. A. Tasch, L. Bensch, D. Antovic, T. J. J. Müller, *Masuda borylation–Suzuki coupling (MBSC) sequence of vinylhalides and its application in a one-pot synthesis of 3,4-biarylpyrazoles*, *Org. & Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6113-6118, 10.1039/C3OB41249K.
- [150] S. Liu, X. Chen, Y. Hu, L. Yuan, S. Chen, P. Wu, W. Wang, S. Zhang, W. Zhang, *An Efficient Method for the Production of Terminal Alkynes from 1,1-Dibromo-1-alkenes and its Application in the Total Synthesis of Natural Product Dihydroxerulin*, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 553-560, 10.1002/adsc.201400782.
- [151] D. R. Appleton, R. C. Babcock, B. R. Copp, *Novel tryptophan-derived dipeptides and bioactive metabolites from the sea hare *Aplysia dactylomela**, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10181-10189, 10.1016/S0040-4020(01)01044-4.
- [152] B. Willy, T. J. J. Müller, *Consecutive multi-component syntheses of heterocycles via palladium-copper catalyzed generation of alkynones*, *ARKIVOC* **2008**, 195-208, 10.3998/ark.5550190.0009.107.