

# **Synthese und Charakterisierung 3,4-verbrückter 1*H*-Indolderivate als multifunktionale Screening-Verbindungen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Universität Greifswald

vorgelegt von

Felix Potlitz

geboren am 03.01.1994

in Hagenow

Greifswald, März 2023

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Gerald Kerth  
Erstgutachter: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Link  
Zweitgutachter: Prof. Dr. rer. nat. Andreas Brunschweiler  
Tag der Promotion: 26.06.2023

„The unique challenge which chemical synthesis provides for the creative imagination and the skilled hand ensures that it will endure as long as men write books, paint pictures, and fashion things which are beautiful, or practical, or both.“

*Robert Burns Woodward (1917-1979)*

Diese Seite wurde absichtlich leer gelassen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>IX</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>XI</b>
<b>1 Einleitung und Zielsetzung</b>	<b>1</b>
1.1 3,4-Disubstituierte 1 <i>H</i> -Indole als Natur- und Wirkstoffe . . . . .	1
1.1.1 Vorkommen in der Natur . . . . .	3
1.1.2 Partial- und vollsynthetische 3,4-verbrückte-1 <i>H</i> -Indolderivate . . . . .	5
1.2 MCR als Werkzeuge der modernen medizinischen Chemie . . . . .	6
1.2.1 Entwicklung der MCR . . . . .	7
1.2.2 MCR in der Synthese etablierter Arzneistoffe . . . . .	8
1.2.3 Substanzbibliotheken mittels Ugi-MCR . . . . .	10
1.3 Zielsetzung . . . . .	11
<b>2 Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>13</b>
2.1 Verbindungen vom Dihydropyrroloisochinolin-5-on-Typ . . . . .	13
2.1.1 Synthese von 3-Formyl-1 <i>H</i> -indol-4-carbonsäure (3) . . . . .	13
2.1.2 Formylierung primärer aliphatischer und aromatischer Amine . . . . .	14
2.1.3 Dehydratisierung der Formamidderivate . . . . .	16
2.1.4 Ugi-Multikomponentenreaktion zur Synthese cyclischer Bisamide . . . . .	17
2.1.5 Versuche zu Post-Ugi-Modifikationen . . . . .	20
2.2 Untersuchungen zur Synthese alternativer Grundkörper . . . . .	25
2.2.1 Derivate der 2,3,4,9-Tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-5-carbonsäure . . . . .	25
2.2.2 Ringschlussreaktionen an 3-Formyl-1 <i>H</i> -indol-4-carbonsäuremethylester . . . . .	28
2.3 Derivate der 1,3,4,5-Tetrahydrobenzo[ <i>cd</i> ]indol-3-carbonsäure . . . . .	30
2.3.1 Addition von Maleinsäure an 2-Methylindol . . . . .	31
2.3.2 Darstellung eines cyclischen Anhydrids aus Verbindung <b>42</b> . . . . .	32
2.3.3 Intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung und Deacetylierung . . . . .	33
2.3.4 Wolff-Kishner-Reduktion und Veresterung . . . . .	35
2.4 Bereitstellung der Aminkomponenten . . . . .	37
2.4.1 Synthese der Arylalkylether . . . . .	37
2.4.2 Synthese und Reduktion der Arylnitrile . . . . .	37
2.4.3 Darstellung sekundärer Methylamin-Derivate durch reduktive Aminierung . . . . .	39

2.5	Synthese von Amid-Derivaten der Verbindungen <b>39</b> und <b>40</b> . . . . .	40
2.5.1	Kupplungsreaktion mittels HATU . . . . .	41
2.5.2	Kupplungsreaktion in H <sub>2</sub> -LGO . . . . .	42
2.5.3	Darstellung wasserlöslicher Derivate der Verbindungen <b>39</b> und <b>40</b> . . . . .	44
2.5.4	Multikomponentenreaktionen ausgehend von den Verbindungen <b>39</b> und <b>40</b> . . . . .	45
2.6	Analytische Betrachtungen ausgewählter Verbindungen . . . . .	48
2.6.1	Berechnungen zu ABX-Aufspaltungen am Beispiel von Verbindung <b>89</b> . . . . .	48
2.6.2	Untersuchungen zur Strukturaufklärung von Verbindung <b>34</b> . . . . .	50
2.6.3	Untersuchungen der Isomerie an Derivaten von <b>39</b> und <b>40</b> . . . . .	52
2.7	Biologische Testung . . . . .	54
2.7.1	Untersuchung der Zytotoxizität via MTT-Assay . . . . .	54
2.7.2	Untersuchungen zur 5-LOX-Inhibition ausgewählter Verbindungen . . . . .	57
2.7.3	Platzierung der Verbindungen in Screening-Kampagnen . . . . .	61
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>63</b>
<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>67</b>
4.1	Materialien und Methoden . . . . .	67
4.2	Synthese der Verbindungen . . . . .	72
4.3	Biologische Testungen . . . . .	175
<b>5</b>	<b>Literatur</b>	<b>177</b>
	<b>Eigenständigkeitserklärung</b>	<b>193</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>195</b>
	<b>Eigene Publikationen und Poster</b>	<b>197</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>199</b>

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Auswahl von Naturstoffen, welche sich von 3,4-verbrückten 1 <i>H</i> -Indolen ableiten. . . .	4
1.2	Chronologie der Entdeckung bedeutender MCRs. . . . .	7
1.3	Auswahl einiger mittels MCR synthetisierbarer Arzneistoffe. . . . .	9
1.4	Auswahl durch Ugi-MCR zugänglicher Struktur motive. . . . .	11
1.5	Zielstruktur motive der vorliegenden Arbeit. . . . .	12
2.1	Retrosynthetische Analyse der Ugi-MCR-Produkte. . . . .	13
2.2	Synthese von Verbindung <b>2</b> . . . . .	14
2.3	Synthese von Verbindung <b>3</b> . . . . .	14
2.4	Synthese von Verbindung <b>5</b> . . . . .	15
2.5	Synthese von Verbindung <b>9</b> . . . . .	16
2.6	Synthese von Verbindung <b>10</b> . . . . .	17
2.7	Schematischer Ablauf der Ugi-MCR. . . . .	18
2.8	Schematischer Ablauf der Tetrazolvariante der Ugi-MCR. . . . .	19
2.9	Versuch der Ugi/Pictet-Spengler-Reaktion. . . . .	20
2.10	Versuch der Diels-Alder-Reaktion von Verbindung <b>1</b> . . . . .	22
2.11	Versuch der Olefinmetathese von Verbindung <b>17</b> . . . . .	22
2.12	Erste geplante Syntheseroute zur Darstellung von 2-(Allyloxy)ethan-2-amin. . . . .	23
2.13	Zweite geplante Syntheseroute zur Darstellung von 2-(Allyloxy)ethan-2-amin. . . . .	24
2.14	Auszug aus den <sup>1</sup> H-NMR-Spektren von Verbindung <b>28</b> und <b>XXV</b> . . . . .	25
2.15	Synthese von Verbindung <b>31</b> . . . . .	26
2.16	Hydrazonbildung aus Verbindung <b>29</b> und 2'-Hydroxyacetophenon. . . . .	27
2.17	Synthese von Verbindung <b>33</b> . . . . .	28
2.18	Synthese der Verbindungen <b>34</b> und <b>35</b> unter Einsatz verschiedener Diamine. . . . .	29
2.19	Synthese der Verbindungen <b>36</b> und <b>37</b> . . . . .	30
2.20	Synthese von Verbindung <b>38</b> . . . . .	30
2.21	Retrosynthetische Analyse der Carbonsäureamide der Typen <b>XXXIV</b> und <b>XXXV</b> . . . . .	31
2.22	Plausibler Mechanismus der Synthese von Verbindung <b>42</b> . . . . .	32
2.23	Synthese von Verbindung <b>39</b> ausgehend von Verbindung <b>42</b> . . . . .	33
2.24	Schematischer Ablauf der Friedel-Crafts-Acylierung von Verbindung <b>42</b> . . . . .	34
2.25	Synthese der Verbindungen <b>40</b> , <b>45</b> und <b>44</b> ausgehend von Verbindung <b>39</b> . . . . .	36
2.26	Retrosynthetische Analyse der primären und sekundären Benzylaminderivate. . . . .	37
2.27	Synthese von Verbindung <b>48</b> . . . . .	38
2.28	Schematischer Ablauf der Synthese von Arylnitrilen aus Benzaldehydderivaten. . . . .	38
2.29	Synthese von Verbindung <b>64</b> . . . . .	39

2.30	Schematischer Ablauf der Synthese von <b>81</b> . . . . .	42
2.31	Synthese der wasserlöslichen Verbindungen <b>136</b> und <b>137</b> . . . . .	45
2.32	Synthese von Verbindung <b>146</b> mittels <i>convertible isocyanide</i> . . . . .	47
2.33	Auszug aus dem <sup>1</sup> H-NMR-Spektrum von Verbindung <b>89</b> . . . . .	49
2.34	Möglicher Verlauf der Bildung der Verbindungen <b>34</b> und <b>35</b> . . . . .	51
2.35	Auszug aus den <sup>1</sup> H-NMR-Spektren von Verbindung <b>34</b> . . . . .	52
2.36	Röntgenkristallstruktur der Verbindung <b>34</b> . . . . .	53
2.37	Reduktion von MTT zu seinem Formazan durch reduktive Prozesse. . . . .	55
2.38	Auszug aus dem Arachidonsäurestoffwechsel. . . . .	58
2.39	Graphische Darstellung der ermittelten IC <sub>50</sub> -Werte an der 5-LOX. . . . .	60



# Tabellenverzeichnis

1.1	Auswahl zugelassener Arzneistoffe mit 1 <i>H</i> -Indol-Partialstruktur. . . . .	2
2.1	Gegenüberstellung der Isocyanidsynthese mittels Eintopfreaktion und konventioneller Methoden. . . . .	17
2.2	Übersicht der dargestellten Ugi-MCR-Produkte. . . . .	21
2.3	Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Synthese von Verbindung <b>42</b> . . . . .	32
2.4	Übersicht der dargestellten Benzaldehyd-, Benzonitril- und Benzylaminderivate. . . . .	39
2.5	Übersicht der dargestellten sekundären Methylamine . . . . .	41
2.6	Liste der dargestellten Amidderivate der Verbindungen <b>39</b> und <b>40</b> . . . . .	43
2.7	Liste der MCR-Produkte der Carbonsäuren <b>39</b> und <b>40</b> . . . . .	46
2.8	Beträge der Larmorfrequenzen des ABX-Spinsystems im NMR-Spektrum der Verbindung <b>89</b> . . . . .	49
2.9	MTT-Daten ausgewählter Endstufen. . . . .	56
2.10	Inhibition der 5-LOX durch ausgewählte Endstufen. . . . .	59

Diese Seite wurde absichtlich leer gelassen.

# Abkürzungsverzeichnis

AA	<i>arachidonic acid</i>
APCI	<i>atmospheric pressure chemical ionisation</i>
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
COX	Cyclooxygenase
cPLA <sub>2</sub>	cytosolische Phospholipase A <sub>2</sub>
CYP450	Cytochrom P450
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DEPT	<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DES	<i>deep eutectic solvent</i>
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMC	Dimethylcarbonat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMI	2,5-Dimethylisorbid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMU	<i>dimethyl urea</i>
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i>
EET	Epoxyeicosatriensäuren
ERIC	<i>European Research Infrastructure Consortium</i>
ESI	Elektrospray-Ionisation
FCS	<i>fetal calf serum</i>
FLAP	<i>5-lipoxygenase-activating protein</i>
GESTIS	Gefahrstoffinformationssystem
GVL	$\gamma$ -Valerolacton
H <sub>2</sub> -LGO	Dihydrolevoglucosenon
HATU	[ <i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat]
HETE	Hydroxyeicosatetraensäure
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HpETE	Hydroperoxyeicosatetraensäure
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
HRAM	<i>high resolution accurate mass (spectrometry)</i>

HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarotspektroskopie
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
LC	<i>liquid chromatography</i>
LDH	Lactatdehydrogenase
LGO	Levoglucosenon
5-LOX	Arachidonat-5-lipoxygenase
LTA	<i>L-tartaric acid</i>
LT	Leukotrien
MCR	<i>multicomponent reaction</i>
MS	Massenspektrometrie
μW	Mikrowellen
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium-Bromid
NAD <sup>+</sup>	Nicotinamidadenindinukleotid (oxidierte Form)
NMP	<i>N-Methyl-2-pyrrolidon</i>
NMR	<i>nuclear magnetic resonance spectroscopy</i>
NOESY	<i>nuclear Overhauser enhancement spectroscopy</i>
PARP1	Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1
PBMC	<i>peripheral blood mononuclear cells</i>
PBS	<i>phosphate-buffered saline</i>
PEG	Polyethylenglycol
PMNL	<i>polymorphonuclear leukocytes</i>
QTOF	<i>quadrupole time-of-flight mass spectrometry</i>
REACH	<i>registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
SDS	<i>sodium dodecyl sulfate</i>
THF	Tetrahydrofuran
TMU	<i>tetramethylurea</i>
TsOH	<i>p-Toluensulfonsäure</i>

# 1 Einleitung und Zielsetzung

Die Gesamtheit aller theoretisch möglichen niedermolekularen Verbindungen mit einer Molmasse von bis zu 500 Da, der sogenannte *chemical space* umfasst nach aktuellen Schätzungen über  $10^{60}$  individuelle Substanzen.<sup>1,2</sup> Angesichts dieser gewaltigen Zahl und des ständig fortschreitenden technischen Entwicklungsstands ist es nicht verwunderlich, dass künstliche Intelligenzen eine zunehmend wichtige Rolle in der Suche nach neuartigen Strukturmotiven sowie in der Vorhersage von deren physikochemischen und pharmakologischen Eigenschaften spielen.<sup>3-7</sup> Zu diesem Zweck steht eine Vielfalt von Substanzbibliotheken zur Verfügung, welche sowohl real existierende, d.h. bereits synthetisierte, als auch bisher nur theoretisch erdachte Verbindungen enthalten, die computergestützten Methoden als Grundlage dienen. Einige Beispiele solcher Bibliotheken sind die ZINC 15- und 20-Datenbanken (über 120 Millionen kommerziell verfügbare Substanzen), die ChEMBL-Datenbank (über eine Million Verbindungen) und der Enamine *Real space* (etwa 31 Milliarden *on demand*-verfügbare Verbindungen).<sup>8-10</sup> Betrachtet man die Ausdehnung dieser Datenbanken ( $10^6$ - $10^9$ ) und die angenommene Größe des *chemical space*, so stellt man schnell fest, dass die gegenwärtige Forschung lediglich an der Oberfläche des theoretisch Möglichen kratzt. Demzufolge steht der weiteste Teil des *chemical space* noch unerforscht vor uns und bedarf zur Aufklärung der darin verborgenen physikochemischen, biologischen und pharmakologischen Eigenschaften explorativer Arbeiten, welche sich der Untersuchung neuartiger und wenig betrachteter Verbindungen oder Struktur motive widmen.

## 1.1 3,4-Disubstituierte 1H-Indole als Natur- und Wirkstoffe

Biogene Derivate des 1H-Indols sind für die ordnungsgemäße Funktion des menschlichen Organismus von zentraler Bedeutung. Sei es als elementarer Bestandteil der Proteine im Form der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan ((2S)-2-Amino-3-(1H-indol-3-yl)propansäure), als Gewebshormon und Neurotransmitter Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT, 3-(2-Aminoethyl)1H-indol-5-ol), welcher seine Wirkungen an einer Vielzahl von Rezeptoren in verschiedenen Geweben entfaltet oder als daraus gebildetes Melatonin, welches zur Regulierung des Tag-Nacht-Rhythmus beiträgt.<sup>11-13</sup> Den Ausgangspunkt der beiden letztgenannten Verbindungen stellt hierbei L-Tryptophan dar, welches über die Enzyme Tryptophanhydroxylase und Aromatische-L-Aminosäuren-Decarboxylase im Darm und zentralen Nervensystem zu Serotonin verstoffwechselt wird, das seinerseits unter Verwendung von Acetyl-CoA durch die Serotonin-N-Acetyltransferase acetyliert und abschließend durch die Acetylserotonin-O-Methyltransferase zum Melatonin methyliert wird.<sup>11,14,15</sup> Im Rahmen der oben beschriebenen Biosynthesewege findet eine Funktionalisierung des heterocyclischen 1H-Indolkerns jenseits der 5-Hydroxylierung im menschlichen Organismus praktisch nicht statt, viel eher kommt es zum metabolischen Abbau des Heterocyclus zu Kynureninsäure, Anthranilsäure, Picolinsäure und verwandten Verbindungen.<sup>16</sup>

Infolgedessen ist es nicht verwunderlich, dass sich auch die Forschungen im Bereich der medizinischen Chemie zu bioaktiven 1*H*-Indolderivaten zum überwiegenden Teil auf die bekannten, und gewissermaßen erprobten und als wirksam erwiesenen Substitutionsmuster beschränken. Die 3-Monosubstitution bzw. 3,5-Disubstitution füllen einen erheblichen Teil des *chemical space* der (potentiell) bioaktiven 1*H*-Indolverbindungen aus und lassen wenig Platz für andere Anordnungen.<sup>17,18</sup> Besonders ansprechend ist hier jedoch auch die Substitution an der 4-Position, da sie sich räumlich zwischen den bereits angesprochenen Resten befindet und daher ein hohes Potential bietet, vorhandene Bindungsstellen an biologischen Zielstrukturen zu adressieren und kritische Wechselwirkungen einzugehen, welche bisher nur von den 3-und/oder 5-Position(en) bekannt sind. Selbstverständlich ist das Repertoire zugelassener Arzneistoffe mit 1*H*-Indolkern keine Ausnahme von diesem Umstand, wie Tabelle 1.1 verdeutlicht. Von den dort aufgeführten Arzneistoffen besitzen lediglich zwei einen Substituenten in 4-Position, während der überwiegende Teil eine Rest an der 3-Position trägt. Als einziger Arzneistoff mit 3,4-Disubstitution und in diesem Fall sogar einer Verbrückung der beiden Positionen fällt hier der Inhibitor der Poly(ADP-ribose)-Polymerase 1 (PARP1) Rucaparib auf, welchem erst kürzlich der Sprung aus der klinischen Prüfung auf den Markt gelang.<sup>19,20</sup> Der relative Mangel an biologisch

**Tabelle 1.1:** Auswahl einiger in Deutschland zugelassener Arzneistoffe mit 1*H*-Indol-Partialstruktur sowie deren jeweiliges Substitutionsmuster am heterocyclischen Kern.

INN	Handelsname	Substitutionsmuster						
		1	2	3	4	5	6	7
Carvedilol	Dilatrend <sup>®</sup>		X	X				
Fluvastatin	Locol <sup>®</sup>	X	X	X				
Indometacin	Amuno <sup>®</sup>	X	X	X		X		
Melatonin	Circadin <sup>®</sup>			X		X		
Ondansetron	Zofran <sup>®</sup>	X	X	X				
Osimertinib	TAGRISO <sup>®</sup>	X		X				
Panobinostat	Farydak <sup>®</sup>		X	X				
Pindolol	Visken <sup>®</sup>				X			
Rucaparib	Rubraca <sup>®</sup>		X	X	X		X	
Sumatriptan <sup>a</sup>	Imigran <sup>®</sup>			X		X		
Tadalafil	CIALIS <sup>®</sup>		X	X				
Tezacaftor	Kaftrio <sup>®</sup>	X	X			X	X	
Vincristin	cellcristin <sup>®</sup>		X	X				

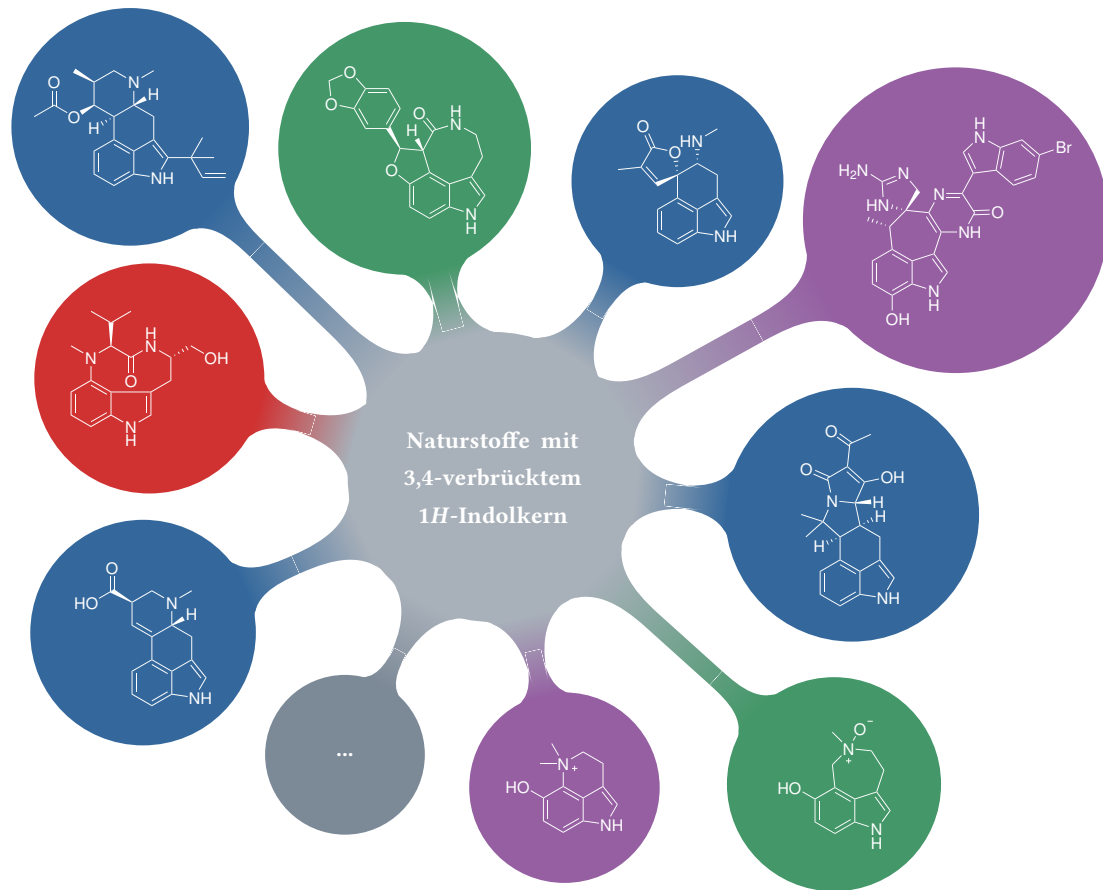
<sup>a</sup> Stellvertretend für die Klasse der 5-HT<sub>1B</sub>-Rezeptoragonisten (Triptane).

aktiven Substanzen mit diesem Substitutionsmuster wird auch durch den erhöhten synthetischen Aufwand in der Darstellung derartiger Derivate bzw. durch den erhöhten finanziellen Aufwand bei deren kommerzieller Beschaffung unterstrichen (welcher wiederum als direkte Folge des erschwerten synthetischen Zugangs aufgefasst werden kann).<sup>21</sup> Während etwa 2,5-disubstituierte 1*H*-Indole durch vielfach beschriebene Synthesemethoden wie etwa die klassische 1*H*-Indolsynthese nach Emil Fischer

aus Phenylhydrazinderivaten und Carbonylverbindungen zugänglich sind, ist die Funktionalisierung der 4-Position häufig mit Problemen verbunden, etwa in Form der Entstehung von Regioisomeren im Fall der Fischerschen Indolsynthese, wo neben dem gewünschten 4-substituierten Derivat stets auch das 6-substituierte Derivat erhalten wird.<sup>22-24</sup> Die Trennung dieser Isomere gestaltet sich dabei erwartungsgemäß oftmals schwierig. Beispielhaft vermag die 1*H*-Indolsynthese nach Leimgruber und Batcho hingegen diese Problematik zu umgehen, indem ausgehend von entsprechend substituierten 2-Nitrotoluen-Derivaten in einer mehrstufigen Synthese die korrespondierenden 1*H*-Indolderivate in hohen Ausbeuten erhalten werden.<sup>22,25</sup> Allerdings ist es dieser Methode bisher nicht gelungen sich im Kontext der synthetischen medizinischen Chemie durchzusetzen. Ferner tragen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch die besonderen elektronischen Verhältnisse im 1*H*-Indol zu einer bevorzugten Substitution an der 3-Position bei. Bedingt durch den Elektronenüberschuss im anellierten Pyrrol-System weist die 3-Position eine, gegenüber den anderen möglichen Substitutionsstellen, dramatisch erhöhte Elektrophilie auf, welche eine einfache und regioselektive Funktionalisierung dieser Stelle ermöglicht.<sup>26</sup> Exemplarisch zeigt sich dieser ausgeprägte elektrophile Charakter etwa bei der Formylierung des Heterocyclus mittels Vilsmeier-Haack-Reaktion, die im Fall des unsubstituierten 1*H*-Indols regioselektiv zu 1*H*-Indol-3-carboxaldehyd als einzigem Produkt führt.<sup>27-29</sup> Auch ermöglicht die außergewöhnlich hohe Elektronendichte der 3-Position als CH-acides Strukturelement zu reagieren, etwa im Zuge einer Mannich-Reaktion mit Formaldehyd und Dimethylamin, wobei das pflanzliche 1*H*-Indolalkaloid Gramin erhalten wird.<sup>30</sup> Trotz des relativen Mangels an 3,4-disubstituierten 1*H*-Indolderivaten finden sich in der Natur eine Reihe von bemerkenswerten und strukturell diversen Vertretern dieser Klasse, welche vor allem als Sekundärmetabolite auftreten und im Folgenden kurz besprochen werden sollen.

### 1.1.1 Vorkommen in der Natur

Löst man sich in der Betrachtung interessanter Verbindungen mit 3,4-disubstituiertem 1*H*-Indolkern ein wenig vom menschlichen Organismus finden sich, verteilt über die verschiedenen Reiche der Lebewesen, zahlreiche bemerkenswerte Vertreter dieser Klasse.<sup>18,31</sup> Die Evaluation der biologischen Aktivität dieser Verbindungen befindet sich oftmals noch in einer frühen Phase und eine potentielle Anwendung als Therapeutikum liegt, wenn überhaupt, in ferner Zukunft. Eine Ausnahme von dieser Aussage stellen bekannterweise die Alkaloide des Mutterkorns (*Claviceps purpurea*) dar, eines Pilzes welcher sich auf Roggen findet und dort zu einer charakteristischen Wuchsform der Samen führt, woher der deutsche Name rührt.<sup>32,33</sup> Die darin enthaltenen Mutterkornalkaloide leiten sich vom tetracyclischen Grundkörper Ergolin, einem 3,4-verbrückten 1*H*-Indolderivat mit basischer Funktion ab und können daher als sterisch fixierte 5-HT-Mimetika aufgefasst werden. (Abbildung 1.1).<sup>34</sup> Sie sind sowohl wegen ihrer therapeutischen Anwendung, als auch aufgrund des (missbräuchlichen) Einsatzes ihrer partialsynthetischen Derivate der breiten Bevölkerung bekannt.<sup>32,50</sup> Während das Hauptalkaloid Ergotamin aufgrund seiner  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -adrenergen, dopaminergen und serotonergen Wirkungen lange Zeit zur Behandlung der Migräne Anwendung fand, ist es bedingt durch ungünstige pharmakodynamische (geringe Selektivität) und pharmakokinetische Eigenschaften (schlechte Resorption, hohe Halbwertszeit, geringe therapeutische Breite) durch neuere Therapieoptionen von seinem einstigen Platz verdrängt worden.<sup>51</sup> Das partialsynthetische Lysergsäureamid Bromocriptin findet bis heute Anwendung bei der Behandlung des Morbus Parkinson, erhöhter Prolaktinproduktion und der Akromegalie.<sup>52</sup> Weitere



**Abbildung 1.1:** Auswahl einiger Naturstoffe, welche die Partialstruktur eines 3,4-verbrückten 1H-Indols enthalten. Die Farbe des Hintergrunds gibt die Herkunft an: pilzlich (blau), pflanzlich (grün), bakteriell (rot), tierisch (violett). Von rechts oben ausgehend im Uhrzeigersinn: Dragmacidin E (*Spongosorites sp.*)<sup>35-37</sup>, Cyclopiazonsäure (*Penicillium cyclopium*)<sup>38</sup>, Fargesin (*Evodia fargesii*, *Psychotria nemorosa*)<sup>39-41</sup>, Dehydrobufotenin (*Bufo sp.*)<sup>42,43</sup>, (+)-Lysergsäure, stellvertretend für zahlreiche davon abgeleitete Alkaloide (*Claviceps sp.*), Indolactam V (*Streptomyces blastmyceticus*)<sup>44</sup>, Fumigaclavin C (*Claviceps sp.*)<sup>45</sup>, Decursivin (*Rhaphidophora decursiva*)<sup>46,47</sup> und Rugulovasin A (*Penicillium concavo-rugulosum*)<sup>48,49</sup>.

synthetische Derivate der Mutterkornalkaloide, wie das Fumigaclavin als Hemmstoff der TNF- $\alpha$ -Produktion, Methergin, Pergolid und Lisurid finden sich als Optionen in der Behandlung verschiedener pathologischer Zustände, welche hier nicht tiefergehend beleuchtet werden sollen.<sup>45,53,54</sup> Zweifelsohne haben auch andere Derivate der Lysergsäure, welche erstmals durch den Schweizer Chemiker Albert Hofmann in den späten 1930er Jahren dargestellt wurden, in ihrem Abusus als potente Halluzinogene (etwa als Diethylamid) einen hohen Bekanntheitsgrad erlangt.<sup>50,55</sup> Weitere nennenswerte Vertreter der 3,4-verbrückten 1H-Indolderivate, deren biologischer Ursprung sich in Pilzen findet, sind Rugulovasin A aus *Penicillium concavo-rugulosum* und anderen Vertretern dieser Gattung und die Cyclopiazonsäure aus *Penicillium cyclopium*, für die *in vitro* eine Inhibition sarkoplasmatischer Ca<sup>2+</sup>-ATPase nachgewiesen werden konnte.<sup>38,48,49,56,57</sup> Auch im Tierreich finden sich vereinzelt erwähnenswerte Vertreter dieser Substanzklasse, so konnte das aus dem marinen Schwamm *Spongosorites sp.* gewonnene Alkaloid Dragmacidin E als Inhibitor von Protein-Phosphatasen identifiziert werden, während Dehydrobufotenin aus Kröten der Gattungen *Bufo* und *Rhinella* als Aktivator der Caspasen 3 und 9 eine pharmakologische



Wirkung entfaltet (Abbildung 1.1).<sup>35-37,42,43,58,59</sup> Abschließend sollen auch pflanzliche und bakterielle Sekundärmetaboliten mit dem betrachteten Strukturmotiv kurz erwähnt werden: Fargesin, das *N*-Oxid eines 1*H*-Indolalkaloids aus *Evodia fargesii* und *Psychotria nemorosa*; Decursivin aus *Rhaphidophora decursiva*, welchem *in vitro* eine Wirksamkeit in der Malaria-Therapie nachgewiesen werden konnte und das makrocyclische Indolactam V aus *Streptomyces blastmyceticus*, welches als Aktivator der Proteinkinase C wirkt und Bestandteil des Lyngbyatoxins ist (Abbildung 1.1).<sup>39-41,44,46,47,60,61</sup>

### 1.1.2 Partial- und vollsynthetische 3,4-verbrückte-1*H*-Indolderivate

Die Bemühungen in den partial- oder vollsynthetischen Arbeiten konzentrieren sich hauptsächlich auf Analoga von Mutterkornalkaloiden mit dem Ziel, Derivate mit günstigeren pharmakologischen Eigenschaften zu erhalten, als sie die zugrundeliegenden Naturstoffe aufweisen. Dazu wurden in der Vergangenheit, aber auch in der Gegenwart, erhebliche Aufwände unternommen um wichtige *precursor* derartiger Verbindungen darzustellen. Ein erster Meilenstein in dieser Hinsicht stellt mit Sicherheit die erste Beschreibung einer Totalsynthese der Lysergsäure durch Kornfeld et al. aus der Arbeitsgruppe um R. B. Woodward aus der Mitte der 1950er Jahre dar. Ausgehend von einem Propansäuresubstituierten Dihydroindol-Derivat gelang die Verbrückung der 3- und 4-Position über ein Keton mittels intramolekularer Friedel-Crafts-Acylierung unter Verwendung von Aluminiumchlorid als katalytisch wirksame Lewis-Säure.<sup>62,63</sup> Aufbauend auf diesen Arbeiten werden bis zum heutigen Tage Modifikationen und Vereinfachungen der von Kornfeld et al. präsentierten synthetischen Methoden publiziert, auf die an dieser Stelle verwiesen werden soll, da eine tiefergehende Diskussion nicht der Einleitung des Themas dieser Dissertation dienen würde.<sup>64-71</sup>

Ein weiteres herausragendes Beispiel dieser kontinuierlichen Anstrengungen, die von zahlreichen Arbeitsgruppen ausgingen und -gehen, stellt Uhles Keton (5-Oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenz[*cd*]indol) dar. Diese Verbindung gilt als Schlüsselintermediat auf dem Weg zu chemisch diversifizierten 3,4-verbrückten 1*H*-Indolderivaten, welche wiederum als vielversprechende, sterisch-fixierte 5-HT- und Melatonin-Analoga untersucht werden. Weiterhin spielt Uhles Keton eine wichtige Rolle als Ausgangspunkt unterschiedlicher Bestrebungen zur Vollsynthese einiger zuvor bereits genannter Naturstoffe, etwa des Rugulovasins.<sup>48</sup> Die erste Synthese dieses tricyclischen Ketons wurde im Jahr 1949 durch F. Uhle berichtet, dessen Namen die Verbindung seither trägt.<sup>72</sup> Während sich die Originalarbeit nach Uhle der Cyclisierung einer 3-(4-Carboxy-1*H*-indol-3-yl)-propansäure in siedendem Acetanhydrid und in Gegenwart von Kaliumcyanid bedient, wurden über die Jahre einige weitere synthetische Verfahren zur Darstellung dieser Verbindungen beschrieben.<sup>72,73</sup> Bowman et al. veröffentlichten in den frühen 1970er Jahren eine Serie von Untersuchungen, welche sich detailliert mit der Synthese von Uhles Keton und einer Vielzahl seiner Derivate, sowie deren Stereochemie und der Neigung der Verbindung zum Naphthalen-Derivat zu isomerisieren, befasst.<sup>74-76</sup> Bestandteil dieser Serie war auch der Versuch einer neuartigen Synthese der Lysergsäure.<sup>77</sup> Nur wenig später publizierten Buchan et al. ihre Untersuchungen zu Chinonmethid-Derivaten des Uhles Keton und deren Einsatz in der Funktionalisierung des zugrundeliegenden tricyclischen Ringsystems.<sup>78</sup> Weitere ältere Abhandlungen, die sich dem synthetischen Zugang zu Uhles Keton-Derivaten widmen, stammen u.a. von Nagasaka et al., Meyer et al. und Ponticello et al.<sup>79-81</sup> Der stereoselektiven Synthese eines aminosubstituierten Derivates von Uhles Keton und dessen Verwendung in der Darstellung von Vorstufen verschiedener Mutterkornalkaloide widmen sich die Veröffentlichungen

von Bartoccini et al., welche eine Ruthenium-katalysierte intramolekulare Cyclisierung beschreiben und Chen et al., deren Syntheseroute unter anderem eine Nitro-Aldol-Reaktion (auch Henry-Reaktion genannt) von 1*H*-Indol-4-carboxaldehyd mit Nitroethen, gefolgt von einer säurekatalysierten Cyclisierung, beinhaltet.<sup>82,83</sup> Die Darstellung und biologische Evaluation strukturell verwandter tricyclischer sterisch-fixierter 5-HT-Analoga, unabhängig von Uhles Keton und verwandten Vorstufen, gelang Bedini et al. und Rivara et al. durch Anwendung einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung, ausgehend von 5-Methoxy-2-methyl-1*H*-indol und anschließender Reduktion der entstandenen Arylketon-Partialstruktur mittels Diazomethan und weiterer Derivatisierungen.<sup>84,85</sup> Wie die angesprochenen Publikationen verdeutlichen, besteht neben der Gewährleistung einer regio- und gegebenenfalls stereoselektiven Reaktionsführung, die größte Herausforderung in der Ringschlussreaktion der 1*H*-Indolderivate, d.h. der Verbrückung der 3- und 4-Position des Heterocyclus.

## 1.2 MCR als Werkzeuge der modernen medizinischen Chemie

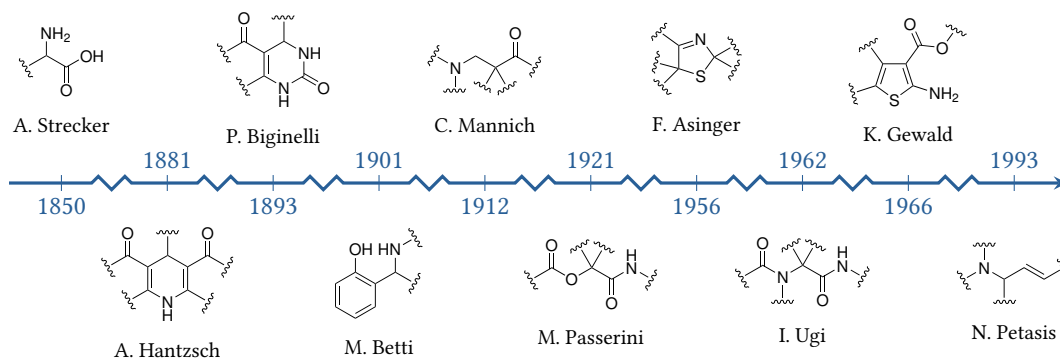
Zur Ausdehnung des *chemical space*, im speziellen bei weniger explorierten Strukturmotiven bieten sich in der modernen medizinischen Chemie Methoden der *quick library assembly* an. Der Einsatz derartiger Methodiken ermöglicht, wie der Name suggeriert, die Generierung von Substanzbibliotheken in verhältnismäßig kurzen Zeiträumen. Um eine solche Arbeitsweise zu ermöglichen sollten Reaktionskaskaden in der präparativen organischen Chemie eine Reihe von Kriterien erfüllen, darunter Skalierbarkeit und Diversifizierbarkeit.<sup>86</sup> Gerade die frühen Schritte einer Reaktionskaskade sollten im Bezug auf ihre Skalierbarkeit angepasst und optimiert werden, da sich häufige Wiederholungen derselben Zwischenschritte negativ auf die Effizienz der Syntheseprozedur niederschlagen können. Dabei sollte die Diversifizierung der Leitstruktur möglichst spät in der Reaktionskaskade erfolgen, um Arbeitszeit und -aufwand signifikant gegenüber der Diversifizierung am Beginn der Reaktionskaskaden zu reduzieren. Derartige Methodiken zur *late stage functionalization* finden sich vielfach in der Literatur.<sup>87–89</sup> In den vergangenen Dekaden nahmen in der Synthese von potentiell bioaktiven Verbindungen einige wenige Reaktionen eine dominante Rolle ein, welche es gerade im Kontext struktureller Diversität kritisch zu hinterfragen gilt. So kommen mehrere Veröffentlichungen der vergangenen Jahre zu dem gemeinsamen Schluss, dass die vorherrschenden Reaktion der medizinischen Chemie im Wesentlichen die Amidkupplungen, Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen, wie die Suzuki-Miyaura-Reaktion oder die Stille-Kupplung, nukleophile aromatische Substitutionen und verschiedene Entschützungsreaktionen sind.<sup>90–92</sup> Während diese synthetischen Methoden aufgrund ihres häufigen Einsatzes sehr gut etabliert und in zahlreichen Varianten für unterschiedliche Substrate beschrieben sind, resultiert aus deren überproportionaler Nutzung allerdings eine gewisse strukturelle Einseitigkeit der potentiell bioaktiven Substanzen.<sup>93</sup>

Vor allem, aber nicht ausschließlich aus Gründen der Diversifizierbarkeit haben sich heutzutage in zahlreichen Fällen Multikomponenten-Reaktionen (*multicomponent reactions*, MCR) als überaus wertvolles Werkzeug für die Zusammenstellung von Substanzbibliotheken unterschiedlichster Größe gegenüber stringenten Reaktionskaskaden durchgesetzt. Die ihnen inhärente Möglichkeit zur Diversifizierung

mehrerer Reaktionspartner, verbunden mit kurzen Reaktionszeiten und häufig milden Reaktionsbedingungen, welche eine breite Auswahl potentieller Substrate erlauben, sowie die hohe Atomökonomie machen sie zu einem nicht hoch genug geschätztem Instrument der zeitgemäßen medizinischen Chemie.<sup>94–97</sup> Die Integration zukunftsweisender Techniken, wie der Einsatz recyclebarer und daher ökologisch äußerst vorteilhafter eutektischer Lösungsmittel in die *library assembly* mittels MCR hebt deren Bedeutung für künftige Entwicklungen in der medizinischen Chemie nochmals heraus.<sup>98–101</sup> Die Entwicklung bzw. Entdeckung derartiger MCR geschah freilich nicht von heute auf morgen und stellt einen Prozess dar, der keineswegs abgeschlossen ist.<sup>102</sup> Eine kurze chronologische Einordnung wichtiger MCR kann Abbildung 1.2 entnommen werden.

### 1.2.1 Entwicklung der MCR

Heutzutage gilt die Etablierung der Aminosäuresynthese aus Carbonylverbindungen, Cyanwasserstoff und Ammoniak nach Adolph Strecker als erste MCR im eigentlichen Sinne.<sup>103</sup> Dieser Entwicklung folgen noch heute Arbeiten, um den Horizont der mittels Strecker-Synthese darstellbarer Verbindungen zu erweitern und zu verfeinern. Ein besonderer Fokus liegt dabei in jüngerer Zeit auf der stereoselektiven Reaktionsführung und dem Entdeckung neuartiger Katalysatoren für diese Namensreaktion.<sup>104–108</sup> Der der Strecker-Reaktion zugrundeliegende Mechanismus sollte auch die Grundlage weiterer MCR sein, etwa der Betti-Reaktion (nach Mario Betti, 1901), welche  $\alpha$ -Aminobenzylphenolderivate aus Aldehyden, Anilinderivaten und Phenolen darzustellen vermag oder der Pictet-Spengler-Reaktion (nach Amé Pictet und Theodor Spengler, 1911), die die Synthese substituierter Tetrahydroisochinoline und verwandter Verbindungen ermöglicht.<sup>109–113</sup> Carl Mannich entdeckte im Jahr 1912 die nach ihm benannte Reaktion, welche, wie spätere Entdeckungen bewiesen auch die Grundlage der Synthesen nach Strecker, Betti und Pictet-Spengler bildet.<sup>114</sup> Auch auf dem Gebiet der Betti-Reaktion wurden zahlreiche Modifikationen des klassischen Synthesewegs publiziert, welche sich sowohl mit der Katalyse der Reaktion, etwa durch anorganische Salze oder Oxide, als auch mit ihrem ökologischen Fingerabdruck, d.h. der Optimierung lösungsmittelfreier Methodiken beschäftigen.<sup>115–118</sup> Eine weitere, bereits im 19. Jahrhundert entdeckte



**Abbildung 1.2:** Chronologische Darstellung der Entdeckung einiger bedeutender Multikomponentenreaktionen. Für nähere Erläuterungen siehe Text.<sup>103,109,114,119–125</sup>

und bis heute bedeutsame MCR stellt die 1,4-Dihydropyridinsynthese nach Arthur Hantzsch dar, der sie 1881 erstmals beschrieb.<sup>120</sup> Ihre Tragweite auch und vor allem für den Fundus der heutzutage zur Verfügung stehenden Arzneistoffe kann kaum hoch genug eingeschätzt werden, da die Synthese der

wichtigen Arzneistoffe vom 1,4-Dihydropyridintyp (z.B. Nifedipin, Nitrendipin, Amlodipin), welche als Calciumkanalblocker Anwendung in der Therapie der arteriellen Hypertonie finden, weitestgehend auf ihr beruht.<sup>126</sup>

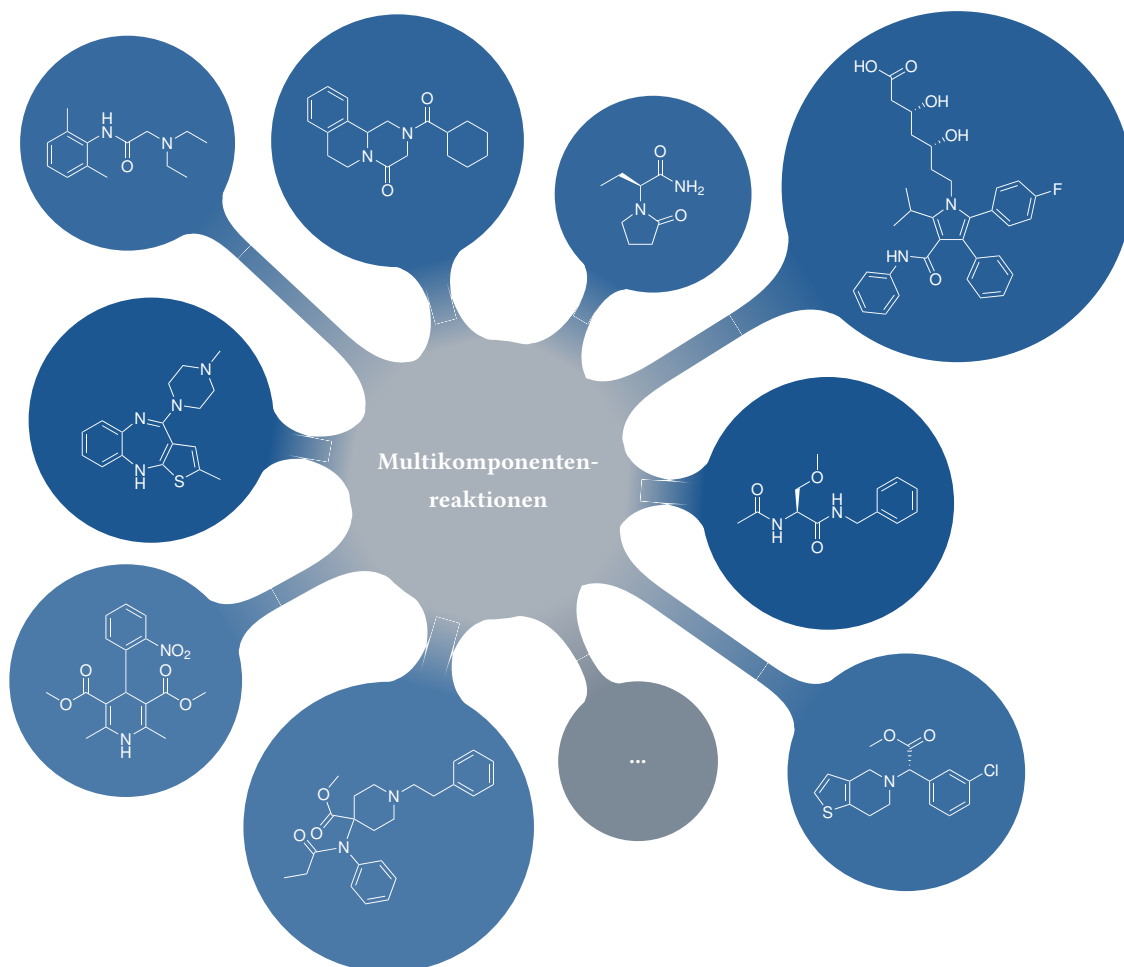
Neben der Hantzschschen 1,4-Dihydropyridinsynthese kamen bald weitere MCR hinzu, welche die Darstellung verschiedener heterocyclischer Systeme vereinfachten bzw. ermöglichten. Die erstmals 1893 von Pietro Biginelli berichtete, nach ihm benannte Reaktion gestattet es etwa, ausgehend von Acetessigester, Benzaldehydderivaten und Harnstoff, 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-on-Derivate unter Katalyse durch Brønsted- oder Lewissäuren in guten Ausbeuten und unter milden Bedingungen darzustellen.<sup>121,127-130</sup> Verschiedene Thiazolin-Derivate können aus der MCR von Ammoniak, zweier Carbonylverbindungen (von denen mindestens eine eine  $\alpha$ -ständige Methylengruppe tragen muss) und elementarem Schwefel erhalten werden, ein Umstand den einer der Pioniere der Chemie schwefelhaltiger Heterocyclen, Friedrich Asinger, 1956 entdeckte.<sup>123,131-134</sup> Um die Kategorie der klassischen, heterocyclen-bildenden MCR abzuschließen, soll auch die Gewalt-Reaktion (nach Karl Gewalt, 1966) nicht unerwähnt bleiben, welche einen synthetisch-chemisch wertvollen Zugang zu substituierten 2-Aminothiophen-Derivaten, ausgehend von elementarem Schwefel, einer Carbonylverbindung und Ethylcyanoacetat unter Katalyse organischer Basen, bietet.<sup>125,135-139</sup>

Die aber wohl prominenteste Kategorie der MCR in der aktuellen Forschung im Bereich der medizinischen Chemie stellen die Isocyanid-basierten Reaktionen nach Mario Passerini (1921) und Ivar Ugi (1962) dar, welchen aufgrund der sehr leichten und vielfältigen chemischen Diversifizierbarkeit ihrer Produkte eine herausragende Rolle zukommt.<sup>122,124</sup> Trotz der großen Schnittmenge der benötigten Edukte dieser beiden MCR, führen sie letztlich doch zu chemisch deutlich verschiedenen Produkten und besitzen daher ihre Daseinsberechtigung nebeneinander. Während die Passerini-MCR über die Reaktion eines Aldehyds oder Ketons, einer Carbonsäure und eines Isocyanids zu  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäureamidestern führt, liefert die Ugi-MCR unter zusätzlicher Nutzung eines primärenamins substituierte Bisamide.<sup>102,140-144</sup> Vor allem für letztere Reaktion sind eine Vielzahl von Modifikationen in der Literatur beschrieben, die die Synthese einer Reihe aus medizinisch-chemischer Sicht überaus interessanter Struktur motive ermöglichen, die in den Unterabschnitten 1.2.3, 2.1.4 und 2.5.4 näher beleuchtet werden.

### 1.2.2 MCR in der Synthese etablierter Arzneistoffe

Die Synthese von bioaktiven Verbindungen im Allgemeinen und Arzneistoffen im Speziellen profitieren in erheblichem Ausmaß von den anhalten Untersuchungen zur Optimierung der MCR sowie zur Aufweitung der mittels MCR zugänglichen Struktur motive. In Abbildung 1.3 findet sich eine Reihe etablierter bedeutender Arzneistoffe, die selbst oder über ihre Vorstufen über Synthesen im Sinne einer MCR zugänglich sind. Zarganes-Tzitzikas et al. beschreiben zum Beispiel die Darstellung eines wichtigen *precursors* des HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors Atorvastatin unter Verwendung der Ugi-MCR.<sup>124,145</sup> Das Anthelmintikum Praziquantel konnte durch Ugi-Pictet-Spengler-Reaktionskaskade in guten Ausbeuten und im Multigramm-Maßstab von Cao et al. synthetisiert werden.<sup>124,146</sup> Die Synthese des Lokalanästhetikums Lidocain ausgehend von Paraformaldehyd, Diethylamin und 2,6-Dimethylphenylisocyanid in Gegenwart von Essigsäure wird wegen ihrer geringen Störanfälligkeit, guten Ausbeuten und einfacher Aufarbeitung als Lehrbeispiel für MCR verwendet.<sup>147</sup> Die beiden Antikonvulsiva Levetiracetam und (*R*)-Lacosamid sind wegen der enthaltenen Bisamid-Partialstruktur

weitere praktische Vorbilder für die Anwendung der Ugi-MCR zur Vereinfachung der Arzneistoffsynthese wie die Veröffentlichungen von Cioc et al. und Wehlan et al. verdeutlichen.<sup>148,149</sup> Auch das, vor allem in der



**Abbildung 1.3:** Darstellung einer Auswahl wichtiger Arzneistoffe, die entweder direkt oder über ihre Vorstufen durch Multikomponentenreaktionen synthetisch zugänglich sind. Von rechts oben ausgehend im Uhrzeigersinn: Atorvastatin (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor), (*R*)-Lacosamid (Antikonvulsivum), (*S*)-Clopidogrel (Thrombozytenaggregationshemmer), Carfentanil (Betäubungsmittel im veterinärmedizinischen Gebrauch), Nifedipin (Calciumkanalblocker), Olanzapin (atypisches Neuroleptikum), Lidocain (Lokalanästhetikum), Praziquantel (Anthelminthikum) und Levetiracetam (Antikonvulsivum).

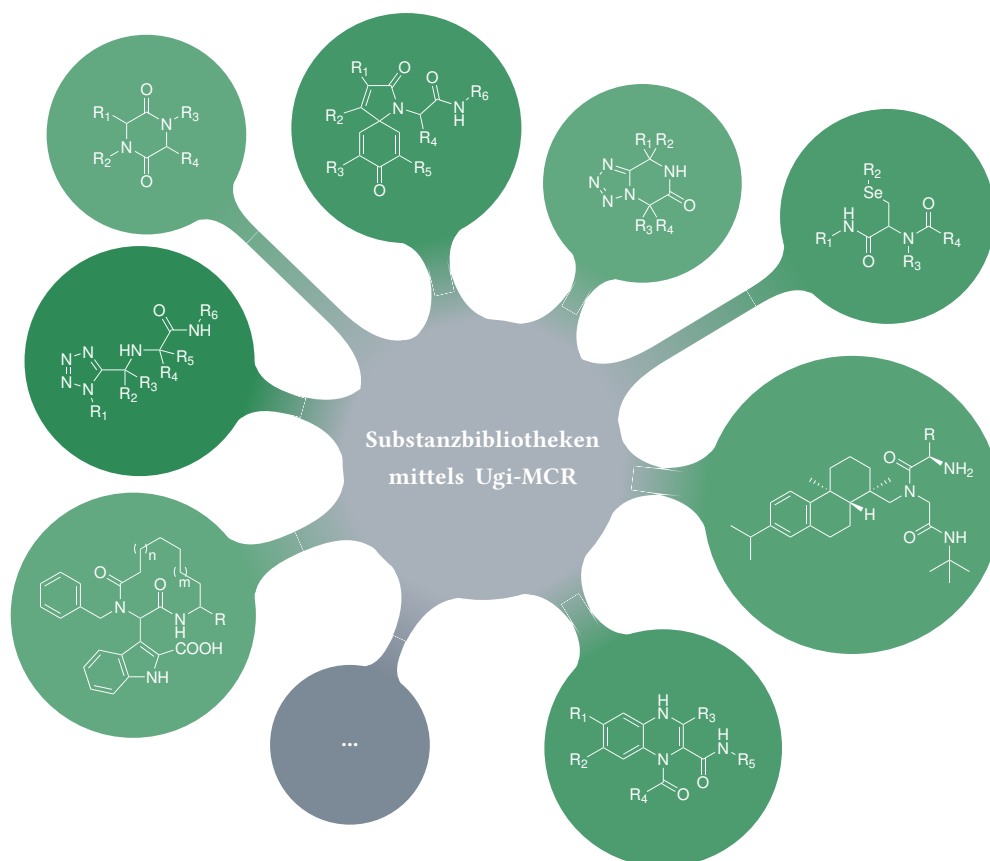
Veterinärmedizin verbreitete, Opioid Carfentanil, sowie eine Reihe seiner Derivate sind über die Ugi-MCR zugänglich und konnten bereits von Varadi et al. im Tierversuch auf ihre analgetische Wirksamkeit hin untersucht werden.<sup>150</sup> Die Darstellung des Thrombozytenaggregationshemmers Clopidogrel kann sogar über verschiedene MCR-getriebene Reaktionskaskaden erfolgen. So beschreiben Kalinski et al. Zugänge zu diesem Arzneistoff über die Ugi-MCR unter Verwendung eines wieder abspaltbaren Isocyanids oder einer Modifikation der Petasis-MCR, welche analog zu der Strecker-, Betti- und Pictet-Spengler-Reaktion als Variante der Mannich-Reaktion verstanden werden kann.<sup>114,119,151</sup> Über die Clopidogrel-Synthese mittels klassischer Mannich-Reaktion berichten ferner, unter anderem, die Veröffentlichungen von Aillaud et al. und Saeed et al.<sup>152,153</sup> Abschließend sei an dieser Stelle zur Verdeutlichung der Vielseitigkeit von MCR in der medizinisch-chemischen Forschung und Entwicklung die Darstellung

von 2-Aminothiophen-Vorstufen des atypischen Neuroleptikums Olanzapin nach Shaabani et al. im Sinne einer Gewald-Reaktion genannt, welche durch weitere Umsetzungen zum heterocyclischen 4-aminosubstituierten 2-Methyl-10*H*-benzo[*b*]thieno[2,3-*e*][1,4]diazepin nach Leyva-Perez et al., gefolgt von der Substitutionsreaktion nach Obermayer et al. zu diesem psychiatrisch bedeutsamen Wirkstoff führt (siehe Abbildung 1.3).<sup>125,154–156</sup>

### 1.2.3 Substanzbibliotheken mittels Ugi-MCR

Zweifelsohne nimmt die Ugi-MCR gegenwärtig in Untersuchungen zur Synthese neuartiger Leitstrukturen im Zuge der Suche moderner, vor allem niedermolekularer, Arzneistoffe eine vorherrschende Rolle ein.<sup>157–160</sup> Ein Grund für diese dominante Position stellt dabei mit Sicherheit der überaus hohe Grad an Diversifizierungsoptionen dar, welche der Reaktion inhärent sind. Mechanismusbedingt bietet die Ugi-MCR vier Stellen, welche eine Variation der eingesetzten Edukte ermöglichen.<sup>160</sup> Wie Abbildung 1.4 allerdings verdeutlicht, sind diese Derivatisierungsoptionen bei weitem noch nicht das Ende der strukturellen Vielfalt, welche unter Nutzung dieser Reaktion zugänglich ist. Durch Abwandlung der Reaktionsbedingungen oder Einführung weiterer reaktiver funktioneller Gruppen in die Edukte wird ein weites Spektrum sich anschließender Reaktionen, der sogenannten *Post-Ugi*-Reaktionen, eröffnet. Es ist auch aus diesem Grund, dass die Ugi-MCR in der *quick library assembly* zu einem der wertvollsten Werkzeuge des organischen Chemikers geworden ist.<sup>157</sup> Beispielhaft sollen an dieser Stelle die in Abbildung 1.4 dargestellten Modifikationen kurz besprochen werden. Abbas et al. gelang die Zusammenstellung einer Substanzbibliothek selenocysteinhaltiger Peptide durch Ugi-MCR im wässrigen Milieu unter Verwendung eines Acetals als latente Aldehydfunktion, welche als Modelverbindungen für selenocysteinhaltige Peptide und Proteine Einsatz finden sollen.<sup>161</sup> Hulme et al. konnten durch Einsatz eines wieder abspaltbaren Isocyanids eine Substanzbibliothek verschiedener Diketopiperazin-Derivate bereitstellen.<sup>168</sup> Auch die Variation von Naturstoffen wird durch Ugi-MCR ermöglicht, wie die von Wiemann et al. veröffentlichte Auswahl von Dehydroabietylamin-Derivaten verdeutlicht, von denen für einige eine potente zytotoxische Wirkung auf verschiedene humane Tumorzelllinien *in vitro* nachgewiesen werden konnte.<sup>162</sup> Jenseits des Einsatzes seltener Elemente oder von Naturstoffen bzw. naturstoffähnlichen Strukturmotiven in der Darstellung von Substanzbibliotheken, konzentrieren sich die Bemühungen verschiedener Arbeitsgruppen auf die Synthese vielfältiger Heterocyclen als Bausteine neuartiger, potentiell bioaktiver, Modellsubstanzen. Durch die Verwendung von Arylglyoxal-Derivaten als Carbonylkomponente in der Ugi-MCR konnten Azuaje et al. durch eine anschließende Cyclisierung eine Reihe von Chinoxalin-haltigen Produkten darstellen.<sup>163</sup> Weiterhin beschränkt sich die Synthese interessanter heterocyclischer Systeme nicht auf isolierte und anellierte Ringsysteme, wie Yugandhar et al. durch eine eindrucksvolle *Ugi/ipso*-Cyclisierung-Reaktionskaskade darlegen, die zu Azaspiro[4.5]trienon-Derivate führt (Abbildung 1.4).<sup>169</sup>

Eine Vielzahl von Veröffentlichungen zur Ugi-MCR und MCR im Allgemeinen stammen aus der Gruppe um Alexander Dömling an der Universität Groningen.<sup>102</sup> Unter Verwendung von Azid-Quellen entstehen in der Ugi-MCR substituierte Tetrazol-Derivate, welche einer Zahl von weiteren Modifikationen zur Verfügung stehen können, wie die Darstellung einer Substanzbibliothek von  $\alpha$ -Aminomethyltetrazol-Derivaten durch Kopplung mehrerer MCR nach Patil et al. aus der AG Dömling beweist.<sup>167</sup> Der hier angewandte Einsatz von Ammoniak als Aminkomponente in der Ugi-MCR ermöglicht das Vorhandensein



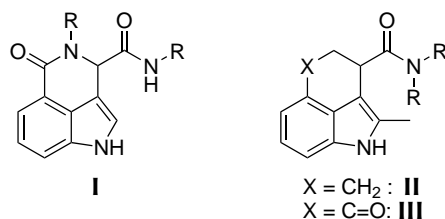
**Abbildung 1.4:** Auswahl einiger durch Ugi-MCR oder Ugi-Tandemreaktionen zugängliche Struktur motive. Von rechts oben ausgehend im Uhrzeigersinn: Selenocystein-Derivate nach Abbas et al.<sup>161</sup>, Dehydroabietylamin-Derivate nach Wiemann et al.<sup>162</sup>, Chinoxalin-Derivate nach Azuaje et al.<sup>163</sup>, makrocyclische Systeme nach Estrada-Ortiz et al. und Abdelraheem et al.<sup>164–166</sup>, 1*H*-Tetrazol-Derivate nach Patil et al.<sup>167</sup>, Diketopiperazin-Derivate nach Hulme et al.<sup>168</sup>, Azaspiro[4.5]trienon-Derivate nach Yugandhar et al.<sup>169</sup> und Tetrazolopiperidinon-Derivate nach Patil et al.<sup>170</sup>

einer freien Aminofunktion im Produkt der MCR, die ihrerseits als Ausgangspunkt für weitere Derivatisierungen dienen kann.<sup>167</sup> Die *Post-Ugi*-Cyclisierung zu Tetrazolopiperidinon-Abkömmlingen nach Einsatz von Isocyaniden von  $\alpha$ -Aminosäure-Methylestern und Ammoniak als Aminkomponente in einer Eintopfreaktion wurde ebenfalls zuerst von Patil et al. beschrieben.<sup>170</sup> Abschließend sollten an dieser Stelle, auch exotischere, aber nicht weniger relevante und vielversprechendere Anwendungen der Ugi-MCR kurz genannt werden. Verschiedene Veröffentlichungen untersuchten die Darstellung makrocyclischer Systeme durch Ugi-MCR und deren biologische Aktivitäten, z.B. als Inhibitoren der p53-MDM2-Interaktion, einer Schlüsselinteraktion in der Entstehung von Tumoren.<sup>164–166</sup>

### 1.3 Zielsetzung

Ausgehend von kommerziell verfügbaren Edukten sollte eine Reihe von kleinen Substanzbibliotheken mit dem Kernelement eines 3,4-verbrückten 1*H*-Indols dargestellt und charakterisiert werden. Die Darstellung derartiger Verbindungen sollte unter Verwendung geeigneter Synthesemethoden auch aus dem Bereich der MCR erfolgen, wobei zunächst das Strukturmotiv des Dihydropyrroloisochinolin-5-

on **I** als cyclisches Bisamid in Analogie zu den Arbeiten von Mironov et al. erweitert werden sollte (Abbildung 1.5).<sup>171</sup> Im weiteren Verlauf sollte eine weitere mögliche Derivatisierung dieser Substanzen



**Abbildung 1.5:** Angestrebte Struktur motive zur Derivatisierung im Rahmen dieser Arbeit.

durch sich an die MCR anschließende Reaktionen auf ihre Realisierbarkeit hin untersucht und weitere, strukturell verwandte Verbindungen synthetisiert werden. Ein Fokus sollte dabei auf Verbindungen vom 1,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*cd*]indol-Typ **II** und **III** liegen, deren Synthese unter anderem von Böshagen et al. publiziert wurde.<sup>172</sup> Im Idealfall sollten diese Experimente in einem weiteren Ringschluss an den untersuchten Verbindungen, d.h. letztlich in einem tetracyclischen 1*H*-Indol-Derivat kumulieren.

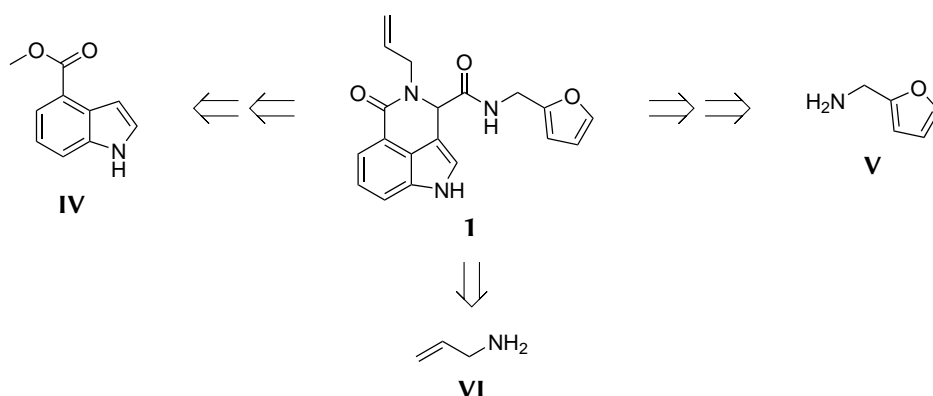
Um die im Rahmen der vorliegenden Arbeit dargestellten Verbindungen auf eventuelle biologische Aktivität hin untersuchen zu lassen und gleichzeitig eine weitere Untersuchung des *chemical space* im Bezug auf diese Substanzen für andere Arbeitsgruppen zu erleichtern, sollten die relevanten Verbindungen außerdem in verschiedenen Screening-Kampagnen und bei Kooperationspartnern hinterlegt werden. Die so erzielbaren Erkenntnisse sollten Grundlage gemeinsamer zukünftiger Publikationen und gegebenenfalls vertiefter Zusammenarbeit sein.



## 2 Ergebnisse und Diskussion

### 2.1 Verbindungen vom Dihydropyrroloisochinolin-5-on-Typ

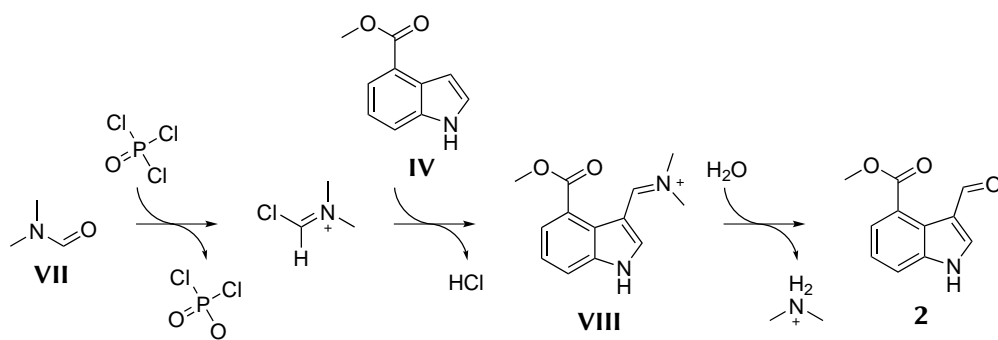
Die Verbrückung der 3- und 4-Position des 1*H*-Indolkerns sollte initial durch eine Amidbrücke realisiert werden. Demzufolge sollte, ausgehend vom kommerziell verfügbaren 1*H*-Indol-4-carbonsäuremethylester **IV**, die Darstellung der Verbindungen mit Dihydropyrroloisochinolin-5-on-Partialstruktur mittels Ugi-Multikomponenten erfolgen.<sup>124</sup> Durch Synthese einer geeigneten bifunktionellen Komponente, welche sowohl die notwendige Carbonyl- als auch die Carboxyfunktion enthält, sollte so der notwendige Ringschluss ermöglicht werden. Eine schnelle Abwandlung der Reaktionsprodukte im letzten Reaktionsschritt wurde durch Verwendung diverser Aminkomponenten und variierender Isocyanidbausteine angestrebt, um in kurzer Zeit eine kleine Bibliothek von Verbindungen dieses Strukturtyps darstellen zu können (siehe Abbildung 2.1).



**Abbildung 2.1:** Retrosynthetische Analyse zur Darstellung der Ugi-MCR-Produkte vom Dihydropyrroloisochinolin-5-on-Typ **I** am Beispiel von Verbindung **1**.

#### 2.1.1 Synthese von 3-Formyl-1*H*-indol-4-carbonsäure (**3**)

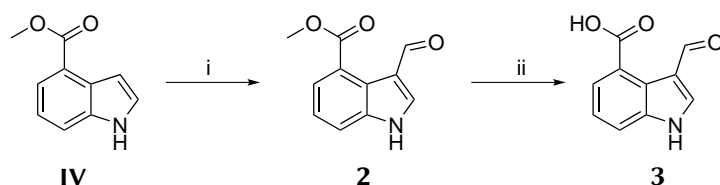
Zur Darstellung der bifunktionellen Komponente 3-Formyl-1*H*-indol-4-carbonsäure (**3**) wurde zunächst 1*H*-Indol-4-carbonsäuremethylester **IV** im Sinne einer Vilsmeier-Haack-Reaktion mit der notwendigen Formylgruppe versehen.<sup>173</sup> Dazu wird das Edukt zunächst in *N,N*-Dimethylformamid **VII** vorgelegt, auf 0 °C heruntergekühlt und in der Kälte mit Phosphorylchlorid versetzt. Das dabei intermediär aus *N,N*-Dimethylformamid und Phosphorylchlorid gebildete Chloriminiumion stellt hierbei das eigentliche Formylierungsreagenz dar (siehe Abbildung 2.2), welches im Sinne einer elektrophilen aromatischen Substitution, unter formaler Abspaltung von Chlorwasserstoff, mit dem Substrat reagiert. Aufgrund der



**Abbildung 2.2:** Teilschritte der Darstellung von **2** aus *1H*-Indol-4-carbonsäuremethylester und Phosphorylchlorid in *N,N*-Dimethylformamid **VII** bei 0 °C.

stark erhöhten Elektronendichte an 3-Position des *1H*-Indolkerns verläuft die Reaktion regioselektiv nur an der dieser Stelle. Nachdem die Reaktion vollständig abgelaufen ist, kann das intermediär gebildete literaturbekannte Aryliminiumion **VIII** durch Versetzen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert werden, wodurch sich das gewünschte Reaktionsprodukt **2** bildet. Dieses fällt beim anschließenden Alkalisieren der Reaktionsmischung mit wässriger Natriumhydroxidlösung in Form eines amorphen Feststoffs in Ausbeuten von über 80 % aus. Bei analoger Vorgehensweise bildet sich aus unsubstituiertem *1H*-Indol das korrespondierende 3-Formyl-*1H*-indol (**4**) in über 95 % Ausbeute, welches sich allerdings erst durch Extraktion des Reaktionsgemisches isolieren ließ.

Im Anschluss an die erfolgreiche Vilsmeier-Haack-Formylierung konnte der Carbonsäuremethylester unter Verwendung von wässriger Natriumhydroxidlösung hydrolysiert und somit die Carbonsäurefunktion freigelegt werden. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C heruntergekühlt und die Carbonsäure **3** durch Einstellung des pH-Wertes auf 1 ausgefällt.



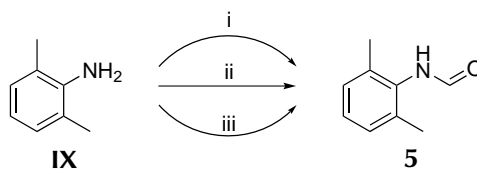
**Abbildung 2.3:** Synthese von **3** aus *1H*-Indol-4-carbonsäuremethylester **IV** in zwei Reaktionsschritten über die Zwischenstufe **2**. (i) POCl<sub>3</sub>, DMF, 3 h bei 0–22 °C; (ii) 2 M NaOH<sub>aq</sub>, 20 h bei 70 °C.

### 2.1.2 Formylierung primärer aliphatischer und aromatischer Amine

Zur Synthese der, für die Ugi-Multikomponentenreaktion unerlässlichen, Isocyanide stehen eine Reihe von synthetischen Prozeduren zur Verfügung. Diese reichen von direkter Umsetzung primärer Amine mit Kaliumhydroxid und Chloroform, wobei Dichlorcarben als reaktives Intermediat eine Schlüsselrolle spielt, über moderne Auslegungen der zuvor genannten Methodik unter Verwendung von Chlordifluoracetat nach Si et al., wobei das noch reaktivere *in situ* generierte Difluorcarben das Amin alkyliert, bis zu der synthetisch sehr viel verbreiteteren Methode der Dehydratisierung sekundärer Formamide unter Verwendung geeigneter Reagenzien nach Ugi et al.<sup>174,175</sup> Für derartige Dehydratisierungen steht eine

Reihe von Reaktanden zur Verfügung, welche je nach Reaktionsführung und Substrat jeweils ihre Vor- und Nachteile aufweisen, zu nennen sind Phosphorylchlorid, Cyanurchlorid (Trichlortriazin, TCT), sowie Phosgen bzw. dessen Dimer oder Trimer.<sup>174,176,177</sup> Praktische Betrachtungen dieser Thematik findet sich in Unterabschnitt 2.1.3.

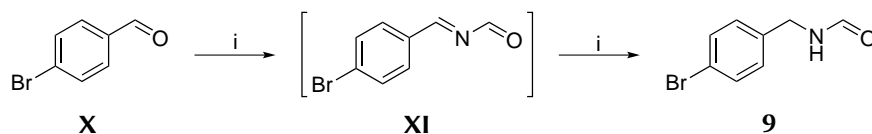
Allen im synthetischen Maßstab etablierten Synthesen sekundärer Formamide aus ihren korrespondierenden primären Aminen ist der grundsätzliche Mechanismus gemeinsam. Das Amin als potentes Nukleophil wird mit einer mehr oder weniger aktiven Carbonylverbindung zur Reaktion gebracht, wobei sich das gewünschte Produkt, meist in guten bis sehr guten Ausbeuten, bildet. Je nach Carbonylaktivität des eingesetzten Elektrophils müssen hier die Reaktionsbedingungen gewählt werden. So verlief die Amid-Synthese von Verbindung **5** aus einem primären aromatischen Amin, wie 2,6-Xylidin **IX** (2,6-Dimethylanilin), und Ameisensäure nur unter erheblichem Erhitzen auf 160 °C für mehrere Stunden und unter kontinuierlicher Entfernung des Reaktionswassers erfolgreich. Wird hingegen ein Elektrophil mit bedeutend höherer Aktivität der Carbonylgruppe, etwa *in situ* erzeugtes Formylacetat, verwendet, verläuft die Reaktion bei Raumtemperatur innerhalb weniger Minuten quantitativ. Die Aufarbeitung beschränkt sich hier in vielen Fällen auf das Gießen des Ansatzes auf Eiswasser, wodurch es zur Ausfällung des Produkts kommt, welches im Anschluss schnell und einfach durch Filtration isoliert werden kann. Einen weiteren veritablen Weg stellt die Umsetzung des primärenamins mit Ameisensäureethylester (Ethylformiat) bei 60 °C dar. Für diese Methodik spricht vor allem die äußerst unkomplizierte Aufarbeitung des Reaktionsgemisches. Da es sich bei Ethylformiat (in Analogie zu Ethylacetat) um eine unschädliche Flüssigkeit mit niedrigem Siedepunkt handelt und als einziges Nebenprodukt aus der Reaktion Ethanol hervorgeht, kann das Reaktionsgemisch nach vollständiger Umsetzung einfach im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit werden, wobei das Produkt (Verbindungen **6**, **7**, **8**) in Reinform zurückbleibt. Selbstverständlich sollte an dieser Stelle auch die grundsätzliche, durch Delokalisation von  $\pi$ -Elektronen in aromatischen Systemen bedingte, geringer ausgeprägte Nukleophilie primärer aromatischer Amine im Vergleich zu primären aliphatischen Aminen erwähnt sein. Zur Darstellung



**Abbildung 2.4:** Synthese von **5** aus 2,6-Xylidin **IX** nach drei alternativen Methoden. (i) HCOOH, Toluol, 6 h bei 160 °C, Dean-Stark-Bedingungen; (ii) HCOOH, Essigsäureanhydrid, 1 h bei 0–20 °C; (iii) Ethylformiat, 16 h bei 60 °C.

der Formamide substituierter Benzylamine steht zum einen die zuvor besprochene Umsetzung des korrespondierenden primärenamins mit einem geeigneten Formylierungsreagenz, zum anderen eine von Neochoritis et al. publizierte Variante der Leuckart-Wallach-Reaktion unter Einsatz eines Benzaldehydderivats zur Verfügung.<sup>178</sup> Im klassischen Sinne handelt es sich bei der Leuckart-Wallach-Reaktion um eine Form der reduktiven Aminierung von Aldehyden bzw. Ketonen unter Verwendung von Ameisensäure als Reduktionsmittel (Hydriddonator).<sup>179</sup> Die Modifikation nach Neochoritis et al. nutzt direkt Formamid anstelle eines primären oder sekundärenamins, das durch Reaktion mit einem Benzaldehydderivat **X** intermediär ein substituiertes Benzylidenformamid **XI** bildet. Dies wurde im Anschluss in der Hitze durch Ameisensäure zum gewünschten Produkt reduziert, welches in guten

bis sehr guten Ausbeuten anfiel (91 % im Fall von **9**, Abbildung 2.5). Im Gegenzug hätte die klassische Synthese dieses Produkts ausgehend vom substituierten Benzaldehyd mindestens zwei Reaktionsschritte erfordert (reduktive Aminierung des Aldehyds und anschließende Formylierung).



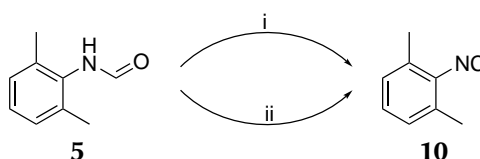
**Abbildung 2.5:** Synthese von **9** aus 4-Brombenzaldehyd **X** im Sinne einer modifizierten Leuckart-Wallach-Reaktion. (i) HCOOH, HCONH<sub>2</sub>, 2 h bei 180 °C unter Rückfluss.<sup>178</sup>

### 2.1.3 Dehydratisierung der Formamidderivate

Da nur eine enge Auswahl von Isocyaniden kommerziell zur Verfügung steht, sollten diese Bausteine, sofern möglich, selbst synthetisiert werden. Dazu wurde sich zunächst einer Vorschrift von Sehlinger et al. bedient, welche Phosphorylchlorid als Dehydratisierungsreagenz heranzieht.<sup>180</sup> Hierzu wurde *N*-(2,6-Dimethylphenyl)formamid (**5**), welches durch Umsetzung von 2,6-Xylidin erhalten wurde (siehe Abbildung 2.4), in Dichlormethan gelöst, mit Triethylamin versetzt und mittel Eis/Kochsalz-Bad auf 0 °C herabgekühlt. Durch langsames Zutropfen von Phosphorylchlorid wird die Reaktion gestartet, wobei darauf zu achten war, dass die Reaktionsmischung sich nicht zu stark erwärmt, idealerweise überschritt die Temperatur nicht 4 °C. Nachdem die Reaktion nach dünnenschichtchromatographischer Beurteilung als vollständig bewertet wurde, wurde die Reaktionsmischung mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert, um wasserlösliche Nebenprodukte zu entfernen, wodurch der Ansatz vom, in stöchiometrischen Mengen anfallenden, Triethylammoniumchlorid befreit werden konnte. Nach weiteren Extraktionsschritten mit gesättigter Kochsalzlösung, dem anschließenden Trocknen der organischen Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat und der Entfernung des Lösungsmittels im Teilvakuum konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 39 % erhalten werden. Ein bekannter, nicht zu unterschätzender, Nachteil der Aufreinigung der Isocyanide stellte sich in deren überaus unangenehmen organoleptischen Eigenschaften, d.h. dem charakteristisch intensiven Geruch, sowie dem Umstand, dass es sich bei niedermolekularen Isocyaniden oftmals um Flüssigkeiten oder Gase handelt, dar. Aufgrund dieser Probleme wurde nach alternativen Methoden gesucht, welche die in Tabelle 2.1 genannten Nachteile dieser Methodik ausgleichen. Zunächst wurde nach einer erst kürzlich veröffentlichten Vorschrift von Patil et al. der Versuch unternommen, durch Verkürzung der Reaktionszeit und gleichzeitige Erhöhung der Konzentration aller Reaktanden bei vereinfachter Aufarbeitung die Ausbeute zu erhöhen.<sup>181</sup> Dabei erwies sich die Verwendung einer 2,0 M Reaktionsmischung (bezogen auf das Formamidderivat) gegenüber einem 0,5 M-konzentrierten Ansatz als äußerst effektiv, so dass die Reaktionszeit von einigen Stunden auf 15 min reduziert werden konnte (siehe Abbildung 2.6). Des Weiteren gelang durch direktes Aufbringen des Reaktionsgemisches auf eine Schwerkraftsäule (ohne vorherige wässrige Aufarbeitung) und Elution des Produkts mit Diethylether eine Isolierung des gewünschten Produkts in deutlich verbesserten Ausbeuten (66 %) innerhalb weniger Minuten. Die chromatographische Trennung erwies sich als verhältnismäßig simpel, da lediglich das Produkt unter diesen Bedingungen Mobilität auf der Kieselgelsäule aufweist. Im Zuge der eingehenden Lektüre der bereits erwähnten trat die Veröffentlichung

**Tabelle 2.1:** Gegenüberstellung der Verwendung *in situ*-generierter Isocyanide und der Darstellung mittels konventioneller Methoden, inklusive Isolierung und Aufreinigung der jeweiligen Verbindung.

Eintopfreaktion	Isolierung des Isocyanids vor der MCR
<b>Pro</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• weniger Aufreinigungsschritte</li> <li>• kürzere Kontaktzeit mit Isocyaniden</li> <li>• stets frisch hergestellte Isocyanide</li> </ul>	<b>Pro</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bekannte Reinheit des Intermediats</li> <li>• höhere Toleranz funktioneller Gruppen</li> </ul>
<b>Contra</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arbeit mit Triphosgen</li> <li>• mangelnde Löslichkeit der Intermediate im Reaktionsmedium</li> </ul>	<b>Contra</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwierige Lagerung der Isocyanide</li> <li>• zusätzliche Arbeitsschritte notwendig</li> <li>• organoleptische Parameter der Isocyanide</li> </ul>



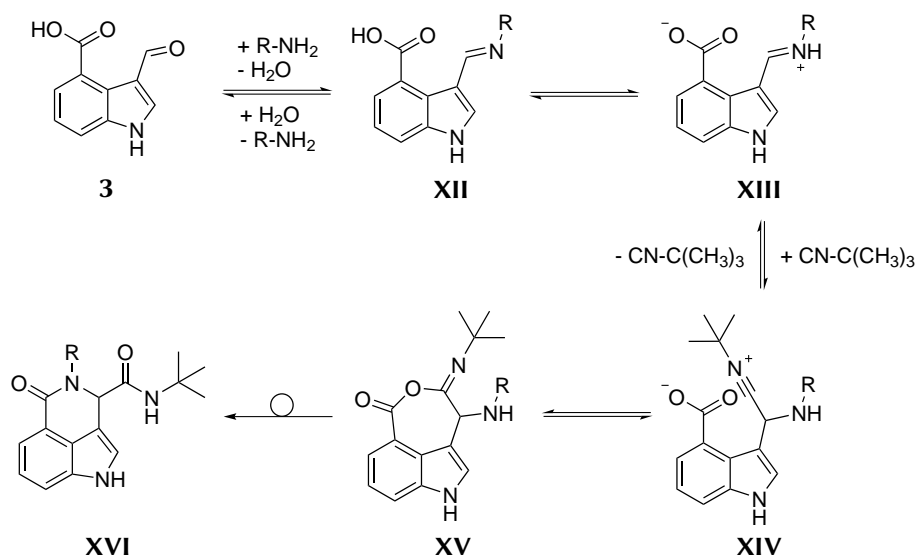
**Abbildung 2.6:** Synthese von **10** aus **5** unter Verwendung verschiedener Dehydratisierungsreagenzien. (i)  $\text{POCl}_3$ , TEA, DCM, 15 min bei  $0^\circ\text{C}$ ; (ii)  $\text{COCl}_2$ , TEA, DCM, 30 min bei  $0^\circ\text{C}$ .

von Neochoritis et al. hervor, welche gänzlich ohne vorherige Aufreinigung und Isolierung der Isocyanide diese direkt einer Multikomponentenreaktion zuführt (sog. Eintopfreaktion, Tabelle 2.1).<sup>177</sup> Die Autoren beschreiben die erfolgreiche Verwendung *in situ*-generierter Isocyanide in einer Reihe von Multikomponentenreaktionen, inklusive der Ugi-Reaktion. Zunächst wurde dabei das substituierte Formamid in Dichlormethan gelöst bzw. suspendiert, mit einem Überschuss Triethylamin versetzt und die Reaktionsmischung auf  $0^\circ\text{C}$  herabgekühlt. Durch langsames Zutropfen einer Lösung von Triphosgen in Dichlormethan in der Kälte konnte das Formamid dehydratisiert werden, wobei stöchiometrische Mengen Chlorwasserstoff anfielen, welche sofort durch die Hilfsbase entfernt wurden. Die Zugabe einer geeigneten Hilfsbase war für diese Reaktion von herausragender Bedeutung, da die gerade gebildeten Isocyanide ansonsten unter Säureeinfluss zu primären Aminen und Ameisensäure hydrolysieren würden. Nachdem dieser erste Reaktionsschritt als vollständig beurteilt wurde, was zumeist etwa 10–20 min nach Ende der Triphosgenzugabe der Fall war, konnte sich die MCR direkt anschließen, welche im Unterabschnitt 2.1.4 genauer besprochen wird.

#### 2.1.4 Ugi-Multikomponentenreaktion zur Synthese cyclischer Bisamide

Nachdem die benötigten Vorstufen der Multikomponentenreaktion erfolgreich dargestellt wurden, konnten die ersten Versuche einer Verbrückung der 3- und 4-Position des *1H*-Indolkern mittels MCR erfolgen. Zu diesem Zweck wurde zunächst eine Vorschrift von Ilyn et al. herangezogen, die das gewünschte Strukturelement im Sinne einer MCR aus dem bifunktionellen Reagenz **3**, einem Isocyanid und einem primären Amin darstellt.<sup>124,171</sup> An dieser Stelle sei angemerkt, dass sich in der Literatur verschiedene Bezeichnungen für die Ugi-MCR unter Verwendung bifunktioneller Reagenzien finden. Während einige Autoren die Bezeichnung Ugi-Dreikomponentenreaktion (U-3CR) bevorzugen, wird

an anderer Stelle der Ausdruck Ugi-Vierzentren-Dreikomponentenreaktion (U-4C-3CR) verwendet.<sup>182</sup> Diese Begrifflichkeiten sind letztlich synonym zu verwenden. Als Modellreaktion wurde die Synthese von **11** aus **3**, *n*-Octylamin und dem kommerziell verfügbaren *tert*-Butylisocyanid verwendet. In Übereinstimmung mit der Literatur wurden zunächst die Carbonylkomponente und das Amin in Methanol für 60 min bei 20 °C gerührt und im Anschluss das Isocyanid zugegeben, wobei sämtliche Reaktanden in äquimolarem Verhältnis zum Einsatz kamen. Der Reaktionsansatz wurde die folgenden Tage weiterhin bei 20 °C gerührt, bis die dünnschichtchromatographische Kontrolle den vollständigen Umsatz anzeigte. Schließlich wurde das Produkt säulenchromatographisch in einer Ausbeute von 60 % isoliert, was den praktischen Nutzen dieser Methodik bei Vorhandensein eines isolierten Isocyanids unterstrich. Da jedoch, aus den in Unterabschnitt 2.1.3 diskutierten Gründen, möglichst auf die Isolierung des Isocyanids verzichtet werden sollte, wurde in den folgenden Synthesen auf die Vorschrift von Neochoritis et al. zurückgegriffen, welche die für die Ugi-MCR typischen Bisamide im Sinne einer Eintopfreaktion darzustellen vermochte.<sup>177</sup> Der heutzutage weitestgehend akzeptierte Ablauf der Ugi-

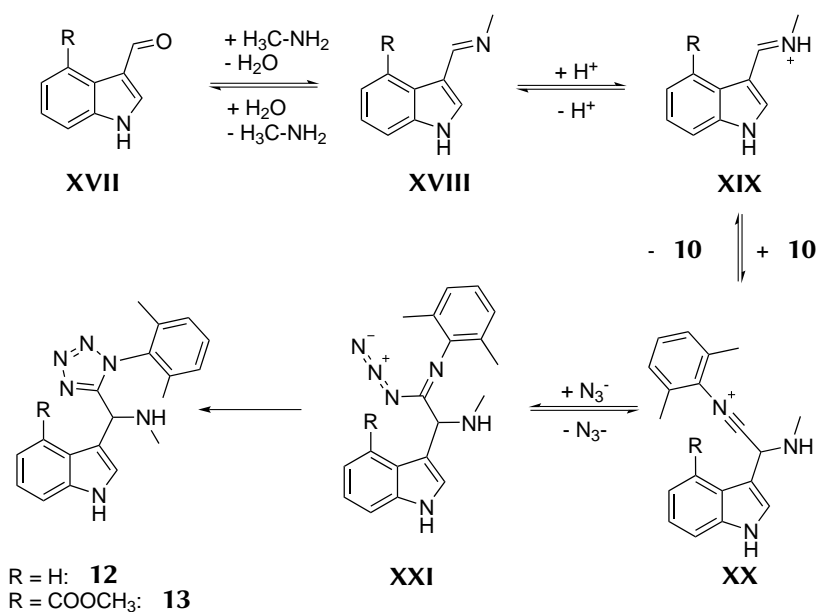


**Abbildung 2.7:** Schematischer Ablauf der Ugi-MCR von **3**, einem primären Amin (z.B. *n*-Octylamin) und *tert*-Butylisocyanid über die Schlüsselschritte Iminbildung, Nitrilium-Ion-Bildung und Mumm-Umlagerung. Für nähere Erläuterungen siehe Text.

Multikomponentenreaktion kann schematisch Abbildung 2.7 entnommen werden.<sup>157,160</sup> Initial kommt es zur Kondensation der Carbonylkomponente (Aldehyd oder Keton) mit dem Amin, wobei sich das Imin **XII** bildet. In Abhängigkeit von den Substraten und den gewählten Reaktionsbedingungen läuft diese Reaktion unterschiedlich schnell ab, weshalb viele Methoden zur Synthese von Ugi-MCR-Produkten zunächst nur Carbonylverbindung und Amin miteinander reagieren lassen. Auch spielt bei dieser Reaktion die Einstellung des chemischen Gleichgewichts nach dem Massenwirkungsgesetz eine wichtige Rolle, da die Rückreaktion in einem erheblichen Ausmaß stattfindet. Die Verschiebung des chemischen Gleichgewichts auf die Produktseite lässt sich hier am einfachsten durch Entfernung des Reaktionswassers aus dem Gemisch erreichen, etwa durch Zugabe von Molsieb 3 Å oder wasserfreiem Magnesiumsulfat zum Reaktionsansatz. In der Folge schließt sich die Protonierung des schwach basischen Imins zum Iminium-Salz **XIII** durch die Carbonsäurekomponente an, wodurch ein nukleophiler Angriff

des Isocyanids, genauer gesagt des negativ geladenen, dreibindigen Kohlenstoffatoms, an das Imin-Kohlenstoffatom begünstigt wird. Das daraus so gebildete Nitrilium-Ion **XIV** gilt als wichtigstes Intermediat dieser Reaktionskaskade, da an dieser Stelle ein breites Spektrum von Modifikationen des weiteren Reaktionsverlaufs möglich ist, die letztlich zu chemisch diversen Produkten führen.<sup>159,182</sup> Beispielhaft werden durch Verwendung latenter  $\alpha$ -Aminosäuren als Carbonsäurekomponente Diketopiperazinderivate erhalten, während bei Einsatz von N-geschützten 2-Aminoacetaldehydderivaten nach einer anschließenden Kondensationsreaktion 1,4-Benzodiazepinderivate zugänglich sind.<sup>158</sup> Durch nukleophilen Angriff des freien Elektronenpaares der deprotonierten Carbonsäure an das Nitrilium-Kohlenstoffatom kommt es anschließend unter Ringschlussreaktion zum Imidat-Intermediat **XV**. Sämtliche Teilreaktionen bis zu diesem Punkt stellen Gleichgewichtsreaktionen dar, während die sich final anschließende Mumm-Umlagerung nicht mehr reversibel ist und somit als Triebkraft der gesamten Reaktionskaskade angesehen wird. Somit bildet sich im letzten Schritt durch nukleophilen Angriff des freien Elektronenpaares des sekundärenamins an das Lacton-Kohlenstoffatom das gewünschte Produkt **XVI**.

Als Multikomponentenreaktion einer Carbonylverbindung, einer Carbonsäure und eines Isocyanids stellt die Passerini-Reaktion grundsätzlich einen möglichen konkurrierenden Verlauf dieser Synthese dar.<sup>140,183</sup> Im Rahmen der praktischen Arbeiten im Zuge dieser Arbeit konnten jedoch keine Passerini-Produkte als ungewünschte Nebenprodukte isoliert werden. Weitere Ausführungen zur Passerini-Reaktion finden sich in Unterabschnitt 2.5.4. Durch Variation des Reaktionspartners des intermediär gebildeten Nitrilium-Ions



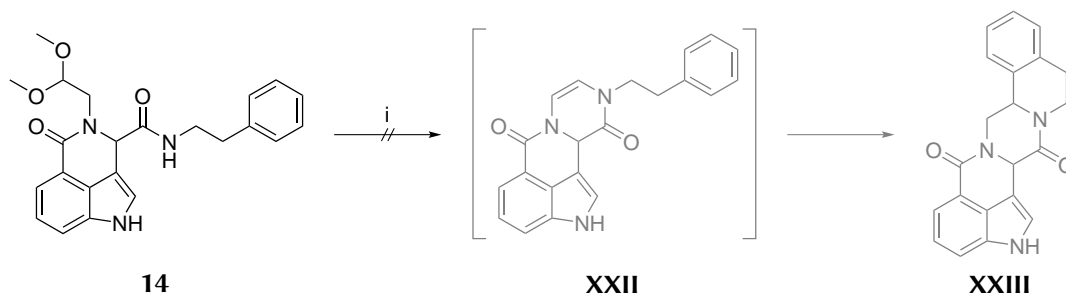
**Abbildung 2.8:** Schematischer Ablauf der Tetrazolvariante der Ugi-MCR von **4**, Methylamin, **10** und *in situ* aus Trimethylsilylazid freigesetzten Azid-Ionen über die Schlüsselschritte Iminbildung, Nitrilium-Ion-Bildung durch  $\alpha$ -Addition und Tetrazolbildung nach Zhao et al.<sup>184</sup> Für nähere Erläuterungen siehe Text.

ist es möglich, eine Fülle von chemisch diversen Strukturmotiven im Zuge der Ugi-MCR zu erhalten. Eine dieser leicht zugänglichen Partialstrukturen stellen 1,2-disubstituierte Tetrazolderivate dar, welche durch Zusatz einer Azid-Quelle, anstelle der Carbonsäure erhalten werden.<sup>184</sup> Exemplarisch wurde dieser Verlauf an **2** bzw. 1*H*-Indol-3-carbaldehyd (**4**) unter Verwendung methanolischer Methylaminlösung,

2,6-Dimethylphenylisocyanid (**10**) und Trimethylsilylazid durchgeführt (siehe Abbildung 2.8). Die daraus generierten Substanzen **12** und **13** stellen, auch aufgrund des latent vorhandenen Charakters einer bioisosteren  $\alpha$ -Aminosäure, potentiell interessante Struktur motive für weitere praktische Arbeiten dar, welche im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt werden konnten.<sup>185</sup>

### 2.1.5 Versuche zu Post-Ugi-Modifikationen

Während die oben beschriebenen Untersuchungen im Wesentlichen der Variation der Ugi-MCR dienten, stellen die Möglichkeiten zur weiteren Modifikation der Ugi-Produkte ein ebenso weites Feld synthetisch wertvoller Reaktionskaskaden (sog. Post-Ugi-Modifikationen) dar.<sup>186-188</sup> Als eine für diese Arbeit besonders interessante weitere Reaktion erschien die von Wang et al. beschriebene Ugi/Pictet-Spengler-Reaktionskaskade.<sup>113</sup> Bei der Pictet-Spengler-Reaktion handelt es sich im Regelfall um die Cyclisierung von  $\beta$ -Arylethylaminderivaten mit Aldehyden, wobei sechsgliedrige Heterocyclen erhalten werden.<sup>111</sup> Wang et al. beschreiben allerdings abweichend von diesem Regelfall die Reaktion eines Aldehyds mit einem 2-Phenylethyl-substituierten Amid unter Katalyse durch starke organische Säuren (Ameisensäure, Methansulfonsäure), wodurch die Synthese des Anthelminthikums Praziquantel und einiger verwandter Verbindungen gegenüber der konventionellen Syntheseroute deutlich vereinfacht werden konnte. Die, für die weitere Reaktion notwendige, zusätzlich Aldehydfunktion konnte dabei ohne größeren synthetischen Aufwand durch Verwendung eines Dialkylacetal-substituiertenamins in das Ugi-Substrat eingefügt werden, da diese funktionelle Gruppe sich unter den Bedingungen der Ugi-Reaktion als stabil erwies. Während die Synthese der Vorstufe **14** reibungslos, wenn auch in mittelmäßiger Ausbeute verlief,



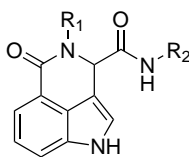
**Abbildung 2.9:** Versuch der weiteren Cyclisierung von **14** mittels Pictet-Spengler-Reaktion nach Wang et al.<sup>113</sup> (i)  $\text{H}_3\text{CSO}_3\text{H}$ , 12 h bei 70 °C.

gelang es nicht, die beschriebene Ringschlussreaktion herbeizuführen. Zwar konnte nach dem Erhitzen von **14** in Methansulfonsäure dünnschichtchromatographisch ein einzelnes vom Edukt verschiedenes Reaktionsprodukt mit Eigenfluoreszenz im ultravioletten Bereich ( $\lambda = 366 \text{ nm}$ ) beobachtet werden, dieses erwies sich in der Folge aber als instabil. Somit konnten keine verlässlichen experimentellen Daten des fraglichen Reaktionsprodukts erhalten werden, wodurch die Feststellung der Identität und damit auch Erkenntnisse über den Verlauf der Reaktion entfielen. Aufgrund dieser Beobachtungen und der Tatsache, dass das angestrebte Produkt wenig Raum für weitere chemische Modifikationen gelassen hätte, wurde dieser Reaktionsweg letztlich aufgegeben. Eine abschließende Liste aller dargestellten Ugi-MCR-Produkte findet sich in Tabelle 2.2. Nachdem die weitere Cyclisierung der Ugi-MCR-Produkte mittels Pictet-Spengler-Reaktion erfolglos geblieben war, wurden einige alternative Methoden erdacht, um dieses Ziel zu erreichen. Der Plan sah vor, die Verbindungen **1** und **16** durch intramolekulare



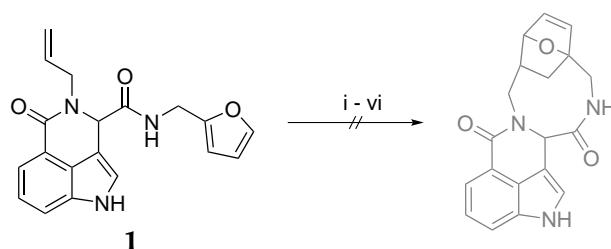
**Tabelle 2.2:** Übersicht der mittels Ugi-MCR dargestellten Verbindungen vom 5-Oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-*gh*]isochinolin-3-carboxamid-Typ

Vbdg.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ausbeute
<b>11</b>	Octyl	<i>tert</i> -Butyl	60 %
<b>15</b>	Methyl	4-Brombenzyl	35 %
<b>1</b>	Allyl	Furan-2-ylmethyl	72 %
<b>16</b>	But-1-enyl	Furan-2-ylmethyl	72 %
<b>17</b>	Allyl	Allyl	81 %
<b>18</b>	Methyl	Methyl	58 %
<b>19</b>	3-Methoxybenzyl	Methyl	68 %
<b>20</b>	Phenyl	Methyl	73 %
<b>21</b>	<i>n</i> -Butyl	Methyl	70 %
<b>22</b>	3-(Morpholin-1-yl)propyl	Methyl	39 %
<b>23</b>	3-(1 <i>H</i> -Imidazol-4-yl)propyl	Methyl	24 %
<b>24</b>	Methyl	<i>tert</i> -Butyl	49 %
<b>14</b>	2,2-Dimethoxyethyl	2-Phenylethyl	37 %



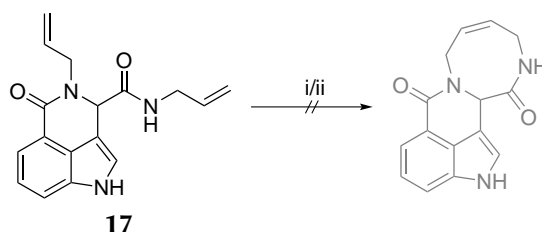
Diels-Alder-Reaktion zum Ringschluss zu bringen.<sup>189</sup> Die dafür notwendigen Strukturmerkmale in Form eines Diens (Furfurylrest) und eines Dienophils (terminales Alken) waren in beiden Verbindungen grundsätzlich gegeben. Durch Erhitzen der genannten Verbindungen in variablen Lösungsmitteln sollte zunächst das passende Reaktionsmedium identifiziert werden. Zudem war es, um die konkurrierende intermolekulare Diels-Alder-Reaktion und die damit einhergehende mögliche Polymerisation des Edukts zu unterdrücken notwendig, in Reaktionsmischungen niedriger Konzentration (2 mM) zu arbeiten. Allerdings ließ sich weder in aliphatischen (*n*-Hexan, Methanol), alicyclischen (Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan) noch in aromatischen (Toluol, 1,4-Xylen) Lösungsmitteln an deren jeweiligen Siedepunkt dünnschichtchromatographisch eine Umsetzung der Edukte feststellen (siehe Abbildung 2.10). Lediglich eine zunehmende Gelbfärbung der Reaktionsmischungen unter Tageslichteinfluss war evident, welche mutmaßlich auf eine unerwünschte Nebenreaktion in Form von UV-Licht-induzierter [2+2]-Cycloaddition des terminalen Alkens, anstelle der erwünschten [4+2]-Cycloaddition zurückzuführen war. Eine mögliche Ursache der ausbleibenden Reaktion liegt in der Fixierung der für die Reaktion relevanten Partialstrukturen der untersuchten Moleküle begründet: durch mangelnde Flexibilität des Furfuryl- und Allyl bzw. But-1-enyl-Rest im tricyclischen Edukt kommt es auch bei erhöhter Temperatur nicht zur notwendigen räumlichen Nähe der Reaktionspartner und die Reaktion bleibt aus.

Eine weitere experimentelle Methodik zur Cyclisierung organischer Moleküle stellt die Übergangsmetall-katalysierte Reaktion zweier Alkene, die sogenannte Olefinmetathese dar.<sup>190</sup> Diese, synthetisch weit verbreitete, Reaktion sollte in der Lage sein einen Ringschluss an **17** unter Eliminierung von Ethen herbeizuführen (siehe Abbildung 2.11). Das, unter Normalbedingungen gasförmige, Ethen würde dabei als einziges Nebenprodukt der Reaktionsmischung entweichen und damit das Reaktionsgleichgewicht



**Abbildung 2.10:** Versuch der weiteren Cyclisierung von **1** durch Diels-Alder-Reaktion in verschiedenen Lösungsmitteln. (i) *n*-Hexan, 12 h bei 70 °C; (ii) Methanol, 16 h bei 60 °C; (iii) Tetrahydrofuran, 16 h bei 70 °C; (iv) 1,4-Dioxan, 18 h bei 100 °C; (v) Toluol, 12 h bei 110 °C; (vi) 1,4-Xylen, 24 h bei 140 °C.

nach dem Massenwirkungsgesetz auf die Produktseite verschieben. Die Wahl des Katalysators fiel auf den rutheniumbasierten Grubbs-Katalysator der zweiten Generation, da dieser im direkten Vergleich zu vorangegangenen Varianten dieses oder anderer, meist anorganischer, Katalysatoren eine deutlich höhere Toleranz gegenüber Sauerstoff und Wasser aufweist, wodurch die Reaktionsbedingungen weniger breitere Wahlmöglichkeiten eröffneten.<sup>191,192</sup> Obwohl sich in der Literatur zahlreiche Anwendungen

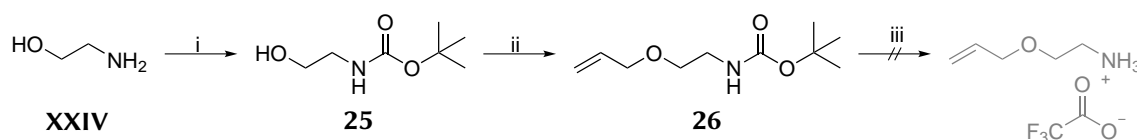


**Abbildung 2.11:** Versuch der weiteren Cyclisierung von **17** durch Olefinmetathese. (i) Grubbs II, Toluol, 3 h bei 70 °C; (ii) Grubbs II, DCM, 3 h bei 40 °C.

dieses Katalysators, auch unter Verwendung amidhaltiger Substrate, finden lassen, gelang es nicht die erwünschte Reaktion herbeizuführen.<sup>193–196</sup> So konnte auch nach mehrstündigem Erhitzen der Reaktionsmischung in Toluol lediglich das Edukt nachgewiesen werden. Basierend auf dieser Beobachtung wurde wiederum die Hypothese aufgestellt, dass die sterische Hinderung des Substrats die Reaktion unterbindet und das für den Verlauf der Olefinmetathese unerlässliche Metall-Cyclobutan-Intermediat nicht zustande kommt. Somit sollte, sofern diese Hypothese zutrifft, bei Einsatz deutlich flexiblerer (d.h. länger-kettiger) Reste eine Reaktion stattfinden. Zum Zweck der Untersuchung dieser Thematik wurde die Synthese eines solchen flexiblen Amins, welches in der Folge zum Formamidderivat und Isocyanid umgesetzt werden könnte, geplant.

Dazu sollte, ausgehend von Ethanolamin **XXIV**, unter Verwendung einer geeigneten Schutzgruppenstrategie die Zielverbindung 2-(Allyloxy)ethan-2-amin dargestellt werden. Zunächst wurde die in Abbildung 2.12 dargestellte Syntheseroute unter Verwendung der *tert*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Boc-Schutzgruppe) in Angriff genommen. Den ersten Schritt stellte das Schützen der terminalen Aminofunktion des Ethanolamins mittels Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc<sub>2</sub>O) dar. Hierzu wurde sich der Prozedur nach Upadhyaya et al. bedient, welche das effiziente Maskieren von Aminogruppen unter Katalyse durch Sulfaminsäure (Amidosulfonsäure) beschreibt.<sup>197</sup> Die Autoren gehen dabei von einer deutlichen Steigerung der Carbonylaktivität des Anhydrids Di-*tert*-butyldicarbonat durch elektrophile

Aktivierung durch die Sulfaminsäure aus. Der nukleophile Angriff der primären Aminogruppe des Ethanolamins wird dadurch derartig stark begünstigt, dass die Reaktion in wenigen Minuten vollständig ist. In der Folge entsteht unter Regenerierung des Katalysators das erwünschte Produkt **25**, sowie CO<sub>2</sub> und *tert*-Butanol als Nebenprodukte. Des Weiteren wurde die Reaktion ohne Lösungsmittel durchgeführt (d.h. bei theoretisch maximaler Konzentration), da bei Raumtemperatur sowohl Ethanolamin, als auch Di-*tert*-butyldicarbonat als Flüssigkeiten vorliegen. Nach kurzem Dispergieren des Katalysators in Di-*tert*-butyldicarbonat wurde das zu schützende Amin in einem Zug zugegeben. Nach einer kurzen Zeit konnte das Anspringen der Reaktion, sichtbar durch heftige CO<sub>2</sub>-Entwicklung, beobachtet werden. Im

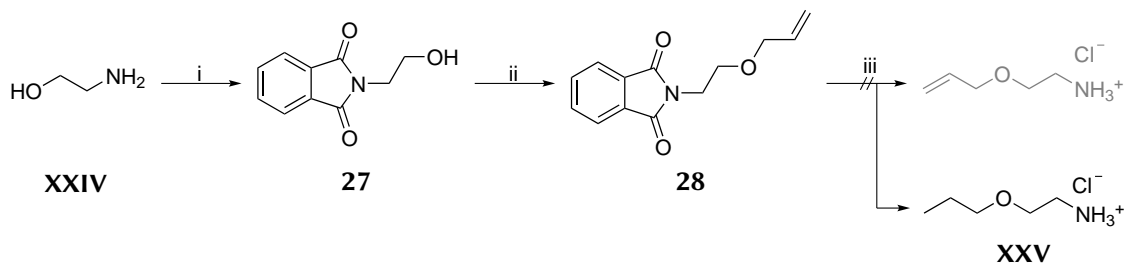


**Abbildung 2.12:** Geplante Syntheseroute zur Darstellung von 2-(Allyloxy)ethan-2-amin mittels Boc-Schutzgruppe. (i) H<sub>2</sub>NSO<sub>3</sub>H, Boc<sub>2</sub>O, 12 h bei 20 °C; (ii) NaH, Allylbromid, THF, 16 h bei 0–20 °C; (iii) TFA, DCM, 1 h bei 20 °C.

Folgenden wurde die Reaktionsmischung wässrig aufgearbeitet und der Katalysator durch Extraktion des Produkts mit Ethylacetat abgetrennt. Da das nach der Entfernung des Lösungsmittels im Teilvakuum erhaltene Rohprodukt noch Spuren von Di-*tert*-butyldicarbonat enthielt, wurde dieses durch Destillation im Kugelrohrapparat abgetrennt. Das erwünschte Produkt (**25**) konnte als reine Fraktion mit einem Siedepunkt von etwa 220 °C bei 10 mbar in einer Ausbeute von 84 % isoliert werden. Den folgenden Schritt stellte die Synthese der Allylether-Partialstruktur dar, welche nach dem Prinzip der Williamson'schen Ethersynthese erfolgen sollte. Zu dieser Reaktion finden sich in der Literatur zahlreiche Varianten und Modifikationen unter Verwendung diverser Substratklassen.<sup>198–200</sup> Gemein ist diesen Methoden lediglich das allgemeine Reaktionsschema der Umsetzung von Alkohol bzw. Phenol, starker Base und Elektrophil. So finden sich Vorschriften zur Synthese von Alkylethern mittels wässriger Natriumhydroxidlösung und Dichlormethan in einem Zweiphasensystem unter Verwendung eines geeigneten Phasentransferkatalysators, z.B. Tetrabutylammoniumiodid. Zwar erwies sich die Vorgehensweise nach Fustero et al. als prinzipiell geeignet, das gewünschte Produkt zu erhalten, die vollständige Abtrennung des, in überstöchiometrischen Mengen eingesetzten, Phasentransferkatalysators gestaltete sich allerdings als schwierig.<sup>201</sup> So wurde im Folgenden auf den Einsatz von Natriumhydrid als geeignete Base zurückgegriffen, was die Reaktionsführung auf zweierlei Arten positiv beeinflusste. Zum Einen entfiel die Verwendung eines Zweiphasensystem (und damit des Phasentransferkatalysators), da Natriumhydrid bei Verwendung eines geeigneten organischen Lösungsmittels, wie wasserfreiem Tetrahydrofuran, die gewünschte Deprotonierung des Substrats auch in dispergierter Form zu liefern vermag. Zum Anderen bilden sich aus Natriumhydrid bei der Deprotonierung des Alkohols lediglich Natriumionen und Wasserstoff, welcher als Gas aus dem Reaktionsgemisch entweicht und damit das Reaktionsgleichgewicht kontinuierlich auf die Produktseite verschiebt, was einer quantitativen Umsetzung äußerst förderlich ist. Nach Zugabe des Elektrophils in Form von Allylbromid und einer angemessenen Reaktionsdauer von einigen Stunden konnte das erwünschte Produkt (**26**) erneut mittels Kugelrohrdestillation (Siedepunkt etwa 200 °C bei 10 mbar) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 65 % isoliert werden. Als nächster Schritt sollte sich das Entfernen der Boc-Schutzgruppe aus dem Molekül anschließen, welches jedoch aus unbekanntem Gründen erfolglos verlief. So konnte nach der Behandlung des Edukts **26** mit Trifluoressigsäure in

Dichlormethan bei 20 °C und anschließender Entfernung des Lösungsmittels und der Nebenprodukte im Teilvakuum das erwünschte Produkt nicht erhalten werden. Auch die Verwendung anderer Säuren zum Entschützen des Amins führten hier zu keinem besseren Verlauf der Reaktion und als Folge dieses Misserfolgs wurde sich im Folgenden einer anderen Schutzgruppenstrategie zugewandt.

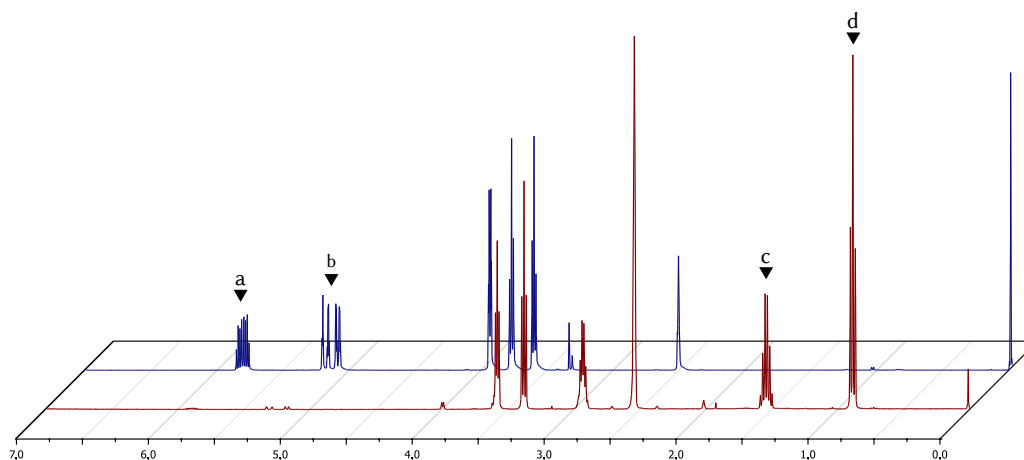
Als alternative Schutzgruppenstrategie zur Darstellung von 2-(Allyloxy)ethan-2-amin wurde der



**Abbildung 2.13:** Geplante Syntheseroute zur Darstellung von 2-(Allyloxy)ethan-2-amin mittels Phthalimid-Schutzgruppe. (i) Phthalsäureanhydrid, 60 min bei 220 °C; (ii) NaH, Allylbromid, THF, 16 h bei 0–20 °C; (iii) H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, HCl, EtOH, 18 h bei 20 °C.

Einsatz der Phthalimid-Partialstruktur untersucht (siehe Abbildung 2.13). Hierbei wurde, wiederum ausgehend von Ethanolamin **XXIV** zunächst die terminale primäre Aminogruppe durch Reaktion mit Phthalsäureanhydrid maskiert. Die herangezogene Vorschrift nach Srivastava et al. kommt dabei ohne den Einsatz eines Lösungsmittels aus, so dass die beiden Edukte lediglich grob durchmischt werden und dann in der Hitze bei 220 °C zum erwünschten Produkt umgesetzt werden. Dies wird durch den verhältnismäßig niedrigen Schmelzpunkt des Phthalsäureanhydrids (131 °C) ermöglicht, da die Reaktion bei der angegebenen Temperatur in einer Schmelze beider Edukte stattfindet. Bedingt durch die maximale Konzentration der Edukte verlief die Reaktion darüber hinaus in einem sehr übersichtlichen zeitlichen Rahmen von lediglich 60 min. Nach dem Erkalten und dem damit verbundenen Erstarren der Schmelze wurde das Rohprodukt aus einem Wasser-Ethanol-Gemisch kristallisiert und nach dem Abtrennen der Mutterlauge in Form farbloser Rhomben (**27**) erhalten. Die sich anschließende Allylether-Synthese wurde in Analogie zum oben beschriebenen Vorgehen mittels Natriumhydrid und Allylbromid in wasserfreiem Tetrahydrofuran durchgeführt. Das, nach der wässrigen Aufbereitung erhaltene, Öl kristallisierte in diesem Fall bei mehrtägigem Stehen langsam zu farblosen Nadeln (**28**). Auch hier erwies sich der anschließende Reaktionsschritt als kritisch, da das in der Literatur häufig durchgeführte Entschützen von Phthalimidderivaten mittels Hydrazin(hydrat) im Fall der angestrebten Verbindung ein erhebliches Problem mit sich brachte: die Reduktion von Alkenen durch intermediär gebildetes Diimin. Im Zuge der ersten Versuche zum Entschützen von **28** mittels Hydrazinhydrat konnte das erwünschte Produkt nicht isoliert werden. Anstelle dessen wurde die reduzierte Form, d.h. das terminale Alkan, in Form seines Hydrochlorid-Salzes **XXV** erhalten (siehe Abbildung 2.14). Das für diese Problematik verantwortliche Diimin entsteht durch Oxidation von Hydrazin durch Luftsauerstoff während der Reaktion. In der Literatur finden sich einige Ratschläge zur Vermeidung dieser Nebenreaktion, etwa die Verwendung eines nicht zu Diimin oxidierbaren Derivats des Hydrazins, z.B. *N*-Methylhydrazin, oder der Einsatz überstöchiometrischer Mengen eines sogenannten *diimine scavengers* (Opferalken), welches anstelle des Substrats reduziert werden kann.<sup>202</sup> Für die letztgenannte Möglichkeit bot sich der Einsatz von Cyclohexen an, welches im Zuge der Synthese zu Cyclohexan reduziert werden

würde und sich durch einfaches Einengen des Reaktionsansatzes im Teilvakuum entfernen ließe. Beide Varianten, d.h. der Einsatz von *N*-Methylhydrazin und die Verwendung eines Opferalkens, wurden im Zuge der Untersuchung dieser Reaktion durchgeführt, allerdings jeweils mit dem selben Ergebnis: In beiden Fällen wurde erneut das reduzierte Produkt erhalten. Eine andere, nur theoretisch in Erwägung



**Abbildung 2.14:** Auszug aus den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **28** (blau) und des unerwünschten Reduktionsprodukts **XXVI** (rot). Deutlich zu erkennen sind die Signale der olefinischen Protonen des Edukts, in Form zweier Multipletts mit den Integralen 1H (a) und 2H (b), welche im Spektrum des Produkts **XXV** nicht mehr vorhanden sind. Stattdessen lassen sich zwei typische Signale eines Alkylrests identifizieren, ein Multiplett mit dem Integral 2H (c) und ein Triplet mit dem Integral 3H(d).

gezogene, Syntheseroute zur Gewinnung des angestrebten Ethanolaminallylethers verläuft ausgehend von 2-Chlorethanol. Dieser würde zunächst im Sinne einer nukleophilen Substitution in Wasser mit stöchiometrischen Mengen Natriumazid umgesetzt, um 2-Azidoethanol zu erhalten. Diese Zwischenstufe könnte wiederum unter den oben genannten Bedingungen der Williamson-Ethersynthese unterzogen werden und im Anschluss unter den Bedingungen der Staudinger-Reduktion mit Triphenylphosphin zum entsprechenden primären Amin umgesetzt werden, wobei Triphenylphosphinoxid als Nebenprodukt anfiel. Aufgrund der bekanntermaßen problematischen Abtrennung dieses Nebenprodukts nach derartigen Reaktionen, der Notwendigkeit des Arbeitens mit erheblichen Mengen Natriumazid, sowie der Explosionsgefahr, welche von niedrigmolekularen organischen Aziden ausgeht, wurde diese Syntheseroute nicht praktisch umgesetzt. Somit wurde abschließend aufgrund der dargelegten Schwierigkeiten bei der Synthese einer geeigneten Vorstufe für das notwendige Ugi-MCR-Produkt, der Ungewissheit, ob der angestrebte Ringschluss abschließend tatsächlich funktionieren würde und des nicht unerheblichen Zeitaufwands der mit der Weiterverfolgung dieses Plans verbunden gewesen wäre, diese Syntheseroute zugunsten der Suche alternativer Grundkörper für weitere Untersuchungen aufgegeben.

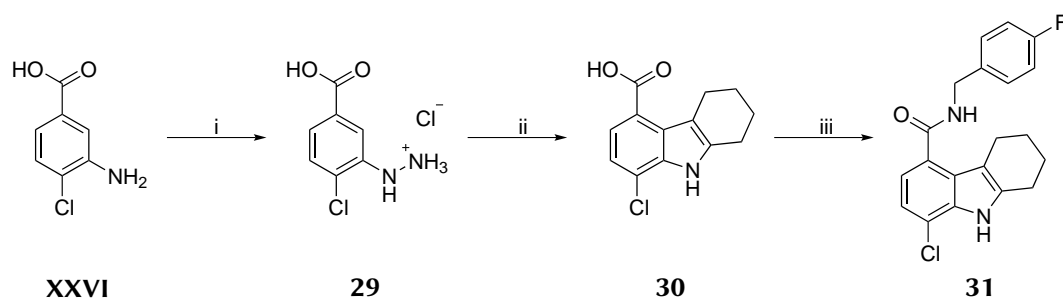
## 2.2 Untersuchungen zur Synthese alternativer Grundkörper

### 2.2.1 Derivate der 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-carbazol-5-carbonsäure

Die Literaturrecherche zur Synthese alternativer Grundkörper führte in kurzer Zeit zu der Erkenntnis, dass die Dekonstruktion des zentralen 1*H*-Indol-Strukturmotivs in der retrosynthetischen Analyse eine erhebliche Ausdehnung des synthetischen Horizonts mit sich brachte. In der Literatur finden sich

mannigfaltige Methoden zur Darstellung dieser Partialstruktur aus kommerziell verfügbaren oder leicht synthetisierbaren Vorstufen. Moderne Methodiken stellen unter anderem die übergangsmetallkatalysierte Larock-Synthese, welche ausgehend von 2-Iodanilin und substituierten Alkinen 2,3-disubstituierte 1*H*-Indole liefert, und die zur Synthese hydroxysubstituierter 1*H*-Indole geeignete Nenitzescu-Synthese unter Verwendung von Benzochinon und  $\beta$ -Aminocrotonsäureestern dar.<sup>203,204</sup> Einige weitere populäre Ansätze sind die basenkatalysierte Methode nach Reissert, welche 1*H*-Indolderivate aus 2-Nitrotoluen und Oxalsäuredialkylestern darstellt, und jene nach Leimgruber und Batcho, wobei 2-Nitrotoluen-derivate durch Umsetzung mit *N,N*-Dimethylformamid-Dimethylacetal und anschließender Reduktion zu 2,3-unsubstituierten 1*H*-Indolen reagieren.<sup>25,205</sup> Zu guter Letzt ist auch die klassische 1*H*-Indolsynthese nach Fischer zu nennen: Ausgehend von (substituiertem) Phenylhydrazin und einem Keton bilden sich unter Säurekatalyse 2,3-disubstituierte 1*H*-Indole in guten Ausbeuten.<sup>24</sup> Im Zuge dieser Arbeit fiel auf das letztgenannte Verfahren ein besonderer Fokus, da nach einer Veröffentlichung von Gore et al. die Umsetzung unter Mikrowellenbestrahlung in *deep eutectic solvents* (DES, eutektische Lösungsmittel) gute Ausbeuten bei einfacher Handhabung und geringer Reaktionszeit versprach.<sup>206</sup>

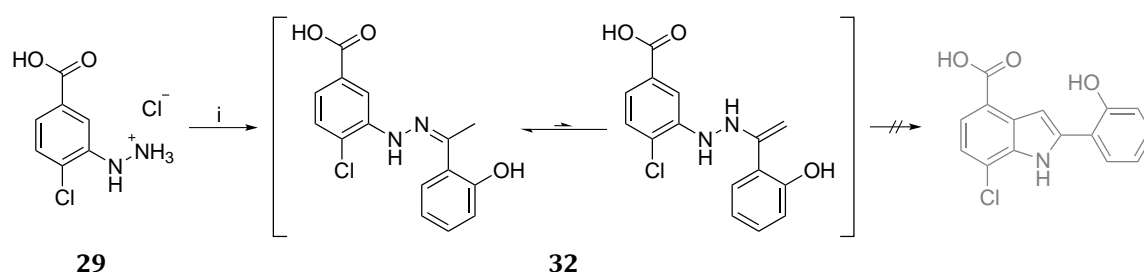
Um diese Syntheseroute näher untersuchen zu können, musste zunächst ein geeignetes Derivat des



**Abbildung 2.15:** Synthese von **31** ausgehend von 3-Amino-4-chlorbenzoesäure. (i)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , Wasser, 60 min bei  $0^\circ\text{C}$ ; (ii) Cyclohexanon, *N,N'*-Dimethylharnstoff:*L*-Weinsäure (70/30),  $\mu\text{w}$ , 25 min bei  $125^\circ\text{C}$ ; (iii) 4-Fluorbenzylamin, HATU, DIPEA, DMF,  $\mu\text{w}$ , 10 min bei  $140^\circ\text{C}$ .

Phenylhydrazins dargestellt werden, um daran den Ringschluss genauer betrachten zu können. Dies geschah in Anlehnung an eine Vorschrift von Muralirajan et al. durch Umsetzung von 3-Amino-4-chlorbenzoesäure **XXVI** mit Natriumnitrit in salzsaurem Milieu bei  $0^\circ\text{C}$  (siehe Abbildung 2.15).<sup>207</sup> Zunächst bildet sich unter diesen Bedingungen das Diazoniumsalz des primären aromatischen Amins, was etwa 30 min in Anspruch nahm. In der Folge wird das Intermediat durch Zugabe einer salzsauren Lösung von Zinn(II)chlorid-Dihydrat reduziert, wobei sich als erwünschtes Produkt das Hydrochlorid des Phenylhydrazinderivats bildete (**29**), welches mittels Vakuumfiltration isoliert werden konnte. Die sich anschließende Fischer-Indol-Synthese wurde in Übereinstimmung mit der Literatur in einem eutektischen Gemisch aus 70 % *N,N'*-Dimethylharnstoff (*dimethyl urea*, DMU, Schmelzpunkt:  $108^\circ\text{C}$ ) und 30 % *L*-Weinsäure (*L-tartaric acid*, LTA, Schmelzpunkt:  $168^\circ\text{C}$ ) durchgeführt.<sup>208</sup> Das notwendige DMU-LTA-Eutektikum, welches mit  $70^\circ\text{C}$  einen deutlich niedrigeren Schmelzpunkt als seine Einzelkomponenten auswies, konnte durch simples Durchmischen der Bestandteile im Mörser hergestellt werden und ließ sich als Feststoff problemlos dosieren. Nach dem Vereinigen der Edukte und der DMU-LTA-Mischung im Mikrowellengefäß wurde der Ansatz verschlossen und für 25 min im Mikrowellenreaktor auf  $125^\circ\text{C}$  erhitzt. Die Isolierung des Produkts konnte durch Versetzen der noch nicht wieder erstarrten, lauwarmen Mischung mit Wasser realisiert werden, wodurch sich das, unter diesen Bedingungen

lösliche DES sowie die Nebenprodukte Wasser und Ammoniak, abtrennen ließen. Der ausgefallene Niederschlag konnte im Anschluss mittels Glassinterfritte abgetrennt, gewaschen und getrocknet werden, wodurch das Produkt **30** in einer Ausbeute von 71 % erhalten wurde. Die beschriebene Methode stellt insofern eine deutliche Verbesserung gegenüber der klassischen Fischer'schen Indolsynthese dar, als dass sie ohne starke Brønsted- oder Lewis-Säuren wie Schwefelsäure, Polyphosphorsäure oder Titan(IV)chlorid auskommt. Das dadurch breitere Spektrum potentieller Substrate erweitert den synthetischen Horizont dieser Methode deutlich, wie von Gore et al. dargelegt und an praktischen Beispielen belegt.<sup>206</sup> Die auf diesem Weg erhaltene 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-carbazol-5-carbonsäure (**30**) konnte im Anschluss leicht derivatisiert werden, wie exemplarisch an der Verbindung **31** bewiesen, welche durch Reaktion der Carbonsäure mit 4-Fluorbenzylamin unter Bedingungen einer Amidkupplung mittels des Kupplungsreagenz HATU und der Hilfsbase *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA) dargestellt werden konnte. Genauere Betrachtungen zum Ablauf dieser Kupplungsreaktion, sowie weitere Beispiele finden sich in Unterabschnitt 2.5.1. Während die Formation des 1*H*-Indol-Heterocyclus auf dem be-



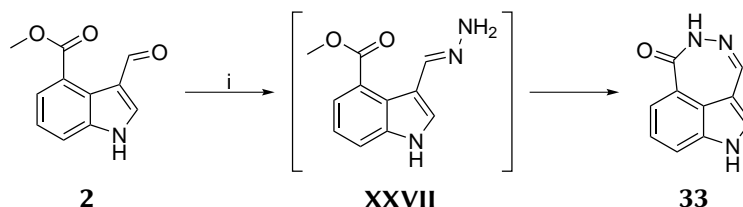
**Abbildung 2.16:** Versuch der Synthese eines 2-Hydroxyaryl-substituierten 1*H*-Indolderivats nach der Methode von Gore et al. aus **29** und 2'-Hydroxyacetophenon.<sup>206</sup> (i) 2'-Hydroxyacetophenon, *N,N*'-Dimethylharnstoff:L-Weinsäure (70/30),  $\mu$ w, 25 min bei 125 °C.

schriebenen Weg aus dem Phenylhydrazinderivat und aliphatischen bzw. alicyclischen Ketonen in Anlehnung an die Literatur in guten Ausbeuten vonstatten ging, blieben Versuche zur Synthese 2-Aryl-substituierter 1*H*-Indolderivate nach dieser Prozedur erfolglos. Zwar gelang es, nach dem Erhitzen der Edukte, in diesem Fall **29** und 2'-Hydroxyacetophenon, einen amorphen Feststoff zu erhalten, dieser stellte sich jedoch nach Untersuchung mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie als Zwischenstufe **32** der Fischer-Synthese heraus (**32**). So fehlten der Verbindung im <sup>1</sup>H-NMR das für den 1*H*-Indol-Kern typische Singulett bei 10,5–11,5 ppm, welches dem Stickstoffatom der Pyrrolpartialstruktur zugehörig ist und sich als guter Marker für das Vorhandensein eines 1*H*-Indol-Strukturmotivs in der untersuchten Struktur eignet. Weiterhin trat ein Singulett mit dem Integral 3H auf, welches dem Methylrest zugeordnet werden konnte. Die isolierte Verbindung konnte somit als Hydrazone aus **29** und 2'-Hydroxyacetophenon identifiziert werden. Nach dem allgemein akzeptierten Mechanismus der Fischerschen Indolsynthese ist dieses Hydrazone eine unerlässliche Zwischenstufe, welche sich durch initiale Kondensation von Phenylhydrazin und Keton bildet. Der folgende Schritt der [3,3]-sigmatropen Umlagerung geht allerdings von dem, mit dem Hydrazone im Gleichgewicht stehenden, Enamin aus, sodass die Vermutung nahe liegt, das chemische Gleichgewicht könnte derart stark auf der Seite des Hydrazons liegen, dass keine nennenswerten Konzentration des Enamins für die weitere Reaktion zur Verfügung steht (siehe Abbildung 2.16). Diese Vermutung wird unterstrichen von der Tatsache, dass die Reaktionskaskade bei Nutzung von Cyclohexanon, wo eine Stabilisierung des Enamin-Intermediats durch den angrenzenden

Alkylrest problemlos möglich ist und das tautomere Gleichgewicht daher günstiger gelagert sein könnte, nicht an dieser Stelle abbrach. Da es sich bei der Betrachtung dieser Synthesemethode nicht um eines der primären Ziele dieser Arbeit handelte, da die daraus resultierenden Verbindungen keine 3,4-verbrückten tricyclischen 1*H*-Indol-Derivate darstellen, wurde dieser Sachverhalt letztlich nicht tiefergehend untersucht.

## 2.2.2 Ringschlussreaktionen an 3-Formyl-1*H*-indol-4-carbonsäuremethylester

Der zuvor bereits als unverzichtbare Vorstufe der Ugi-MCR-Produkte identifizierte 3-Formyl-1*H*-indol-4-carbonsäuremethylester (**2**) sollte im Rahmen der Erkundung weiterer möglicher Ringschlussreaktionen eine zweite wichtige Rolle einnehmen. Nach einer Patentvorschrift von Webber et al. führt die Reaktion von **2** mit Hydrazinhydrat zur Verbrückung der 3- und 4-Position des 1*H*-Indolkerns über eine Enhydrazid-Partialstruktur (Abbildung 2.17).<sup>209</sup> Dazu wurde das Edukt mit einem Überschuss Hydrazinhydrat und Essigsäure in Methanol gelöst und für 30 min auf 60 °C erhitzt. Die Menge des sich während dieser Zeit abgeschiedenen Niederschlags machte eine zufriedenstellende Durchmischung des Reaktionsansatzes mittels Magnetrührer bereits schwierig. Um die Ausfällung des Produkts zu vervollständigen wurde der Ansatz im Anschluss im Eisbad auf 0 °C heruntergekühlt. Nun konnte der Niederschlag über eine Glassinterfritte geeigneter Porenweite abgetrennt, gewaschen und getrocknet werden. Dabei wurde das erwünschte Produkt **33** in einer Ausbeute von 90 % als gelber amorpher Feststoff erhalten. Der erste Schritt der Reaktion sollte dabei die Bildung eines Hydrazons aus Hydrazin und der Aldehydfunktion im Sinne einer Kondensationsreaktion sein, welcher sich die nukleophile Substitution in Folge des Angriffs des freien Elektronenpaares des terminalenamins an das Carbonylkohlenstoffatom des Methylrestes anschließt. Nachdem die Literaturvorschrift erfolgreich in kurzer Reaktionszeit und guter Ausbeute

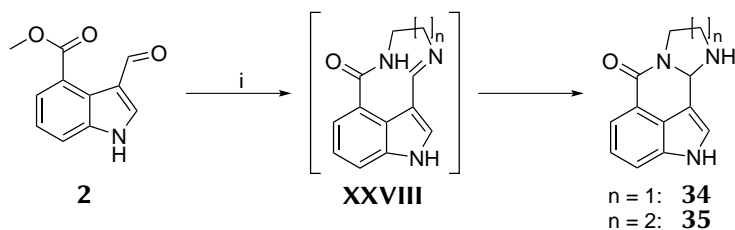


**Abbildung 2.17:** Synthese von **33** aus **2** und Hydrazinhydrat in Gegenwart von Essigsäure nach Webber et al.<sup>209</sup> (i)  $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , HAc, MeOH, 30 min bei 60 °C.

reproduziert werden konnte, wurden im Folgenden Modifikationen dieser Reaktionskaskade genauer untersucht. Da sowohl Ausbeute, als auch Reaktionsgeschwindigkeit unter Verwendung von Hydrazin(hydrat) als einfachstem Diamin überaus zufriedenstellend waren, wurde die Reaktion unter ansonsten identischen Bedingungen mit Ethylendiamin und Propylendiamin wiederholt. Hierbei konnte beobachtet werden, dass mit zunehmender Kettenlänge des Nucleophils längere Reaktionszeiten notwendig waren, um das Produkt in guter bis mäßiger Ausbeute zu erhalten (59 % bei Ethylendiamin, Verbindung **34** und 26 % bei Propylendiamin, Verbindung **35**). Eine plausible Erklärung liegt in der im Vergleich zu aliphatischen Diaminen erhöhten Nucleophilie des Hydrazins, bedingt durch das  $\alpha$ -ständige freie Elektronenpaar, begründet ( $\alpha$ -Effekt). Weiterhin nimmt mit zunehmender Länge der Alkylkette die Flexibilität des intermediär gebildeten Hydrazons bzw. Imins deutlich zu, so dass die Wahrscheinlichkeit für ein Aufeinandertreffen der intramolekularen Reaktionspartner sinkt und demzufolge die Reaktionszeit zu-

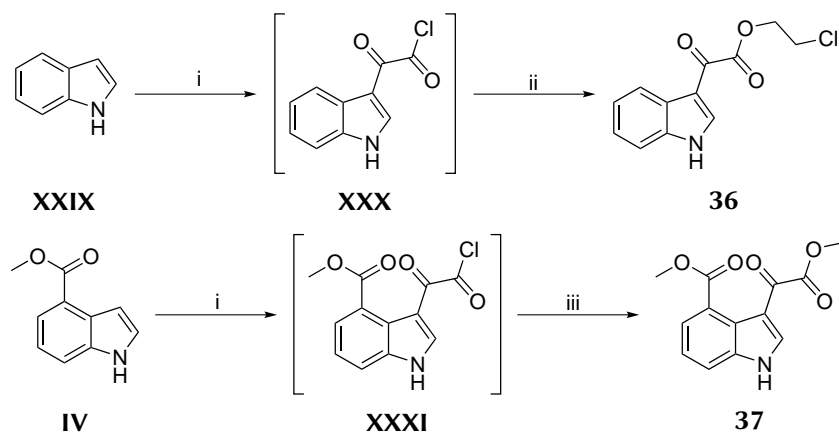


und die Ausbeute abnimmt. Im Zuge der analytischen Charakterisierung der Verbindungen **34** und **35** konnte festgestellt werden, dass sich an die Ringschlussreaktion eine Umlagerung anschließt und dadurch die in Abbildung 2.18 dargestellten Verbindungen **34** und **35** anstelle der zunächst vermuteten Homologen von **33** erhalten wurden. Eine detaillierte Untersuchung dieses Kontexts findet sich in Unterabschnitt 2.6.2. Bestärkt durch die Ergebnisse der oben beschriebenen Reaktionen wurde eine weitere Modifikation dieser



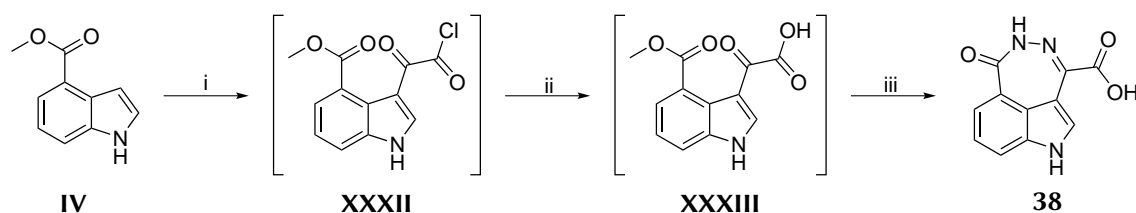
**Abbildung 2.18:** Synthese von **34** und **35** aus **2** und Ethylendiamin bzw. Propylendiamin in Gegenwart von Essigsäure über ein Imin-Amid-Intermediat. (i) Ethylendiamin bzw. Propylendiamin, HAc, MeOH, 30 min bei 60 °C.

Ringschlussreaktion untersucht. In dieser sollte der Ringschluss nicht zwischen Aldehyd und Methylester, sondern zwischen Keton und Methylester erfolgen, wozu zunächst die Einführung eines Ketons an 3-Position des 1*H*-Indols vonnöten war. Dies ließ sich durch Reaktion eines substituierten 1*H*-Indolderivats und eines Acylchlorids im Sinne einer Friedel-Crafts-Acylierung nach Guinchar et al. realisieren.<sup>210</sup> Um zunächst die Reaktionsbedingungen zu untersuchen und eventuelle Substituenteneinflüsse zu minimieren, wurde eine Modellreaktion unter Verwendung von 1*H*-Indol **XXIX** und Oxalyldichlorid herangezogen. Dazu wurde zunächst 1*H*-Indol in Diethylether (DEE) gelöst, diese Lösung langsam mit Oxalyldichlorid versetzt und im Anschluss bis zum Auftreten eines voluminösen Niederschlags bei 20 °C gerührt (etwa 12 h). Durch Waschen des Niederschlags mit Diethylether konnten eventuell verbliebene Eduktrückstände entfernt werden. Da das gebildete Produkt **XXX** noch über einen weiteren reaktiven Acylchlorid-Rest verfügte, welcher die analytische Charakterisierung, aufgrund bereitwilliger Reaktion mit einer Vielzahl von Nukleophilen (z.B. Wasser), deutlich zu erschweren versprach, wurde die Verbindung erneut in Diethylether aufgenommen und mit einem aliphatischen Alkohol (2-Chlorethanol) versetzt, um eine Umsetzung zum  $\alpha$ -Oxoalkylester zu erreichen. Angenehmerweise stellte sich auch diese Verbindung als schwer löslich im verwendeten Lösungsmittel heraus, was sich durch Auftreten eines rötlichen Niederschlags bemerkbar machte. Dieser konnte erneut mittels simpler Vakuumfiltration abgetrennt, gewaschen und im Anschluss getrocknet werden (Abbildung 2.19, **36**). Die Routine-Analytik bestätigte die Identität des Produkts. In der Folge wurde die Reaktion unter identischen Bedingungen unter Verwendung von 1*H*-Indol-4-carbonsäuremethylester **IV** wiederholt und im zweiten Schritt mit Methanol versetzt, wodurch die erfolgreiche Synthese des  $\alpha$ -Oxocarbonsäuremethylesters **37** in befriedigender Ausbeute von 40 % gelang (Abbildung 2.19). Resultierend aus der erfolgreichen Platzierung des Carbonylkohlenstoffatoms an der 3-Position des 1*H*-Indols konnte im Anschluss die Cyclisierung zu substituierten Derivaten von **33** in Angriff genommen werden. Hier zu wurde zunächst, in Analogie zur Darstellung von **37**, das  $\alpha$ -Oxoacylchlorid **XXXI** synthetisiert. Abweichend von der vorherigen Synthese wurde die erhaltene Zwischenstufe allerdings in Tetrahydrofuran aufgenommen und mit einem Überschuss Wasser versetzt, um die freie  $\alpha$ -Oxocarbonsäure unter formaler Abspaltung von Chlorwasserstoff zu erzeugen. Da die Carbonylaktivität des Carbonsäurekohlenstoffatoms nicht hoch



**Abbildung 2.19:** Synthese von **36** bzw. **37** aus *1H*-Indol bzw. *1H*-Indol-4-carbonsäuremylester und Oxalylchlorid und einem geeigneten Nucleophil über ein reaktives  $\alpha$ -Oxoacylchlorid-Intermediat. (i)  $(\text{COCl})_2$ , DEE, 12 h bei  $20^\circ\text{C}$ , (ii) 2-Chlorethanol, DEE, 60 min bei  $20^\circ\text{C}$ , (iii) MeOH, 60 min bei  $20^\circ\text{C}$ .

genug ist, um unter den vorherrschenden Bedingungen im Sinne einer Substitutionsreaktion zu reagieren, sollte die freie Carbonsäure in dieser Hinsicht kein Hindernis für die anschließende Reaktion darstellen. Dies erwies sich als zutreffend, da die Ringschlussreaktion unter Verwendung von Hydrazinhydrat in essigsäurem Methanol, in Analogie zur Synthese von **33**, das erwünschte Produkt bereits bei  $20^\circ\text{C}$  in guter Ausbeute von 76 % als gelben amorphen Feststoff lieferte (Verbindung **38**, Abbildung 2.20).

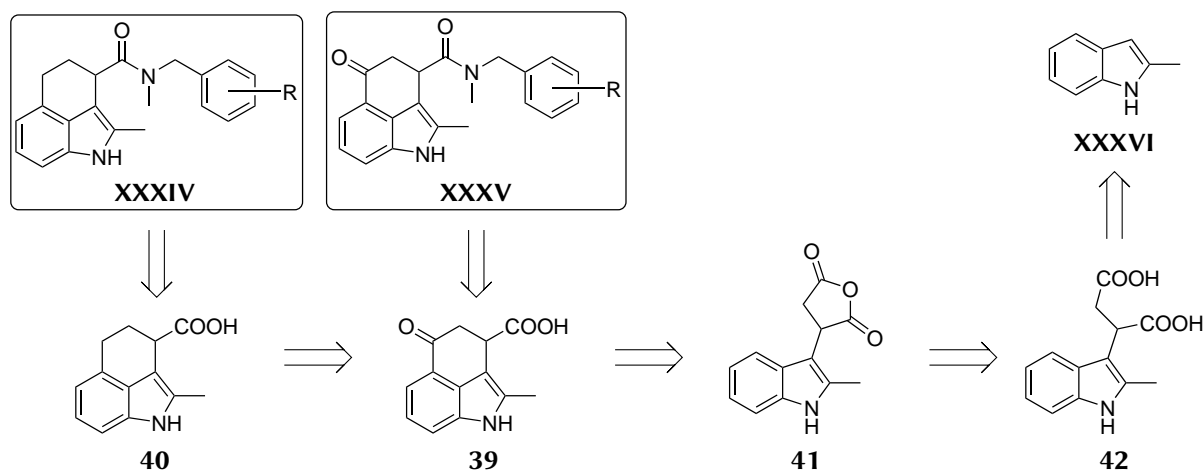


**Abbildung 2.20:** Synthese von **38** aus *1H*-Indol-4-carbonsäuremylester über die Intermediate  $\alpha$ -Oxoacylchlorid und  $\alpha$ -Oxocarbonsäure. (i)  $(\text{COCl})_2$ , DEE, 12 h bei  $20^\circ\text{C}$ , (ii)  $\text{H}_2\text{O}$ , THF, 2 h bei  $20^\circ\text{C}$ , (iii)  $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , HAc, MeOH, 16 h bei  $20^\circ\text{C}$ .

### 2.3 Derivate der 1,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carbonsäure

Über die bereits näher beschriebenen Reaktionen zur Verbrückung der 3- und 4-Position des *1H*-Indolkerns hinaus findet sich in der Literatur eine Mannigfaltigkeit weiterer synthetischer Methodiken, von modernen photochemischen Variationen der Witkop-Reaktion zur Vollsynthese von Naturstoffen (etwa Dragmacidin E,  $(\pm)$ -Decursivin, neuartige Indolophane), bis hin zu Methoden unter Verwendung klassischer Ansätze der organischen Synthese wie die intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung nach Böshagen et al.<sup>36,172,211,212</sup> Auf der letztgenannten Option sollte ein weiterer Fokus dieser Arbeit liegen, da die daraus erhaltene cyclische Arylketon-Partialstruktur weitere Derivatisierungen ermöglicht. In dieser Reaktionskaskade sollte zunächst über eine mehrstufige Synthese die Schlüsselverbindung **39** durch intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung aus **42** dargestellt und im Folgenden mit einer Auswahl

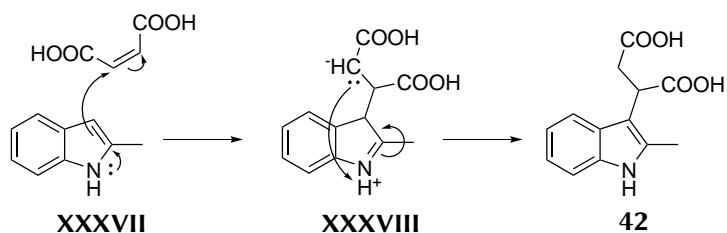
von primären und sekundären Aminen gekuppelt werden, um eine kleine Bibliothek von Amiden des Typs **XXXV** zu erhalten. Durch Derivatisierungen der eingesetzten Carbonsäure durch Umsetzung der Arylketon-Struktur unter den Bedingungen einer Wolff-Kishner-Reduktion und anschließender Amidkupplung sollte die Bibliothek auf einen weiteren Grundkörper **XXXIV** ausgedehnt werden (siehe Abbildung 2.21).



**Abbildung 2.21:** Retrosynthetische Analyse zur Darstellung der Carbonsäureamide der Typen **XXXIV** und **XXXV** ausgehend von 2-Methylindol **XXXVI**.

### 2.3.1 Addition von Maleinsäure an 2-Methylindol

Initial wurde versucht die Methodik von Böhagen et al. zu reproduzieren, um deren Eignung für das geplante weitere synthetische Vorgehen zu eruieren (siehe Abbildung 2.21)<sup>172</sup>. Dazu wurde im ersten Schritt gemäß der Patentschrift eine äquimolare Mischung von 2-Methylindol und Maleinsäure **XXXVII** durch Mörsern zu einem gleichförmigen Pulver vermischt. Dieses wurde im Anschluss auf dem PEG-Bad bei 100 °C aufgeschmolzen und dann für weitere 30 min erhitzt, wobei nach einigen Minuten eine heftige Reaktion einsetzte, der Reaktionsansatz eine dunkle violette Farbe annahm und sich verfestigte. In der Literatur finden sich keine genauen Angaben zum mechanistischen Ablauf dieser Reaktion, es liegt jedoch die Vermutung nahe, dass bei genügend hoher Konzentration und Hitzeeinwirkung die elektronenreiche 3-Position des 2-Methyl-1H-Indols **XXXVI** in der Lage ist als Nukleophil die olefinische Doppelbindung der Maleinsäure anzugreifen. Nachdem im Zuge dieses Schritts die Doppelbindung aufgelöst wurde, kommt es zum Ladungsausgleich und das geschilderte Produkt 2-(2-Methyl-1H-indol-3-yl)bernsteinsäure (**42**) wird erhalten (siehe Abbildung 2.22). Nach dem Erkalten wurde die erstarrte Masse erneut zu einem feinen Pulver zermörsert, um das sich anschließende Auflösen in 2 M-Natriumhydroxidlösung zu erleichtern. Die Lösung wird für etwa 60 min auf dem Wasserbad erhitzt und im Anschluss abkühlen gelassen. Durch die folgende Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether wurde möglicherweise verbliebenes 2-Methylindol abgetrennt, da sowohl Maleinsäure, als auch das Produkt in wässrigen Laugen eine sehr gute Löslichkeit aufwiesen. Da Maleinsäure auch im protonierten Zustand gut in Wasser und wässrigen Säuren löslich ist, das Produkt jedoch durch Ansäuern in seine ungeladene, wasserunlösliche Form überführt werden kann, wurde durch Zugabe von



**Abbildung 2.22:** Plausibler Mechanismus der Synthese von **42** in der Schmelze bei 100 °C über nukleophilen Angriff der 3-Position des 2-Methyl-1*H*-Indols an die olefinische Doppelbindung der Maleinsäure.

konzentrierter Salzsäure bis zu einem pH-Wert von 1 das Produkt ausgefällt. Zum Vervollständigen der Fällung wurde die Mischung über Nacht bei 8 °C gelagert und der Niederschlag im Anschluss über eine Glassinterfritte abgetrennt, bis zum Neutralpunkt gewaschen und getrocknet. Da das auf diese Weise erhaltene Produkt zwar eine ausreichende Reinheit zur weiteren Verarbeitung aufwies, die Ausbeute aber mit 44 % und angesichts der simplen Reaktionsführung als ausbaufähig einzuschätzen war, wurden im Folgenden einige Untersuchungen mit dem Ziel unternommen, die Ausbeute zu erhöhen. Wie oben

**Tabelle 2.3:** Gegenüberstellung der Reaktionsbedingungen zur Optimierung der Ausbeute von **42** durch Zusammenschmelzen von 2-Methylindol und Maleinsäure.

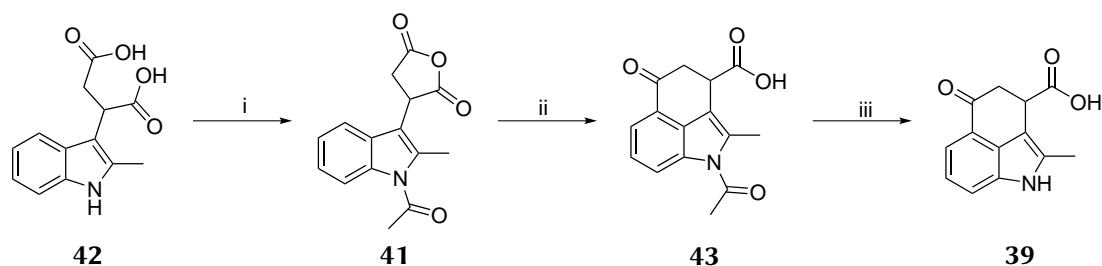
2-Methylindol	Maleinsäure	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute
1,0 Äq.	1,0 Äq.	100 °C	60 min	44 %
1,0 Äq.	1,1 Äq.	100 °C	60 min	52 %
1,0 Äq.	1,5 Äq.	120 °C	60 min	83 %

dargelegt stellte die Abtrennung überschüssiger Maleinsäure einen unkritischen Schritt dar, so dass zunächst durch Veränderung des molaren Verhältnisses der beiden Reaktanden versucht wurde, das gewünschte Ergebnis zu erzielen (siehe Tabelle 2.3). Diese Maßnahme erwies sich als erfolgreich und es gelang, bei ansonsten identischen Reaktionsbedingungen die Ausbeute durch Einsatz von 10 % mehr Maleinsäure (Erhöhung der eingesetzten Äquivalente von 1,0 Äq. auf 1,1 Äq.) auf 52 % zu verbessern. Im folgenden Versuch wurde das Stoffmengenverhältnis der beiden Reaktanden demzufolge noch weiter zugunsten der Maleinsäure (1,5 Äq.) verschoben. Diesmal wurde zudem die Temperatur des eingesetzten PEG-Bades auf 120 °C erhöht, wodurch sich die Menge des abschließend erhaltenen Produkts auf 83 % der theoretisch möglichen Ausbeute steigern ließ. Mit den nun optimierten Reaktionsbedingungen zur Synthese des 3-Maleinylindolderivats **42** konnte die folgende, eher mit Verlust behaftete Reaktion in Angriff genommen werden.

### 2.3.2 Darstellung eines cyclischen Anhydrids aus Verbindung **42**

Der Patentvorschrift von Böshagen et al. folgend, wurde die zuvor dargestellte Zwischenstufe **42** im folgenden zum cyclischen Anhydrid umgesetzt.<sup>172</sup> Die Reaktion wurde unter Katalyse durch *p*-Toluensulfonsäure-Monohydrat durchgeführt, welches ein in der organischen Synthese weit verbreitetes und vielfach erprobtes Reagenz für eine Fülle von Reaktionen, darunter Cyclisierungen, darstellt. Als Lösungsmittel bzw. Reagenz zur Dehydratisierung wurde Prop-1-en-2-yl-acetat herangezogen, welches

die Reaktionsführung vorteilhaft beeinflusste. Bedingt durch seine Eigenschaft mit Wasser zu Aceton und Essigsäure zu reagieren, ermöglichte es die kontinuierliche Entfernung des Reaktionswassers aus dem chemischen Gleichgewicht und dessen Verschiebung auf die Produktseite durch simples Abdestillieren den entstandenen Acetons. Dementsprechend wurde der Reaktionsansatz mit aufgesetzter Destillierbrücke mit Thermometer auf 120 °C erhitzt und das sich abscheidende Aceton stetig aufgefangen. Das Ende der Reaktion war erreicht, sobald der Dampfraum eine Temperatur von 95 °C erreichte, welche



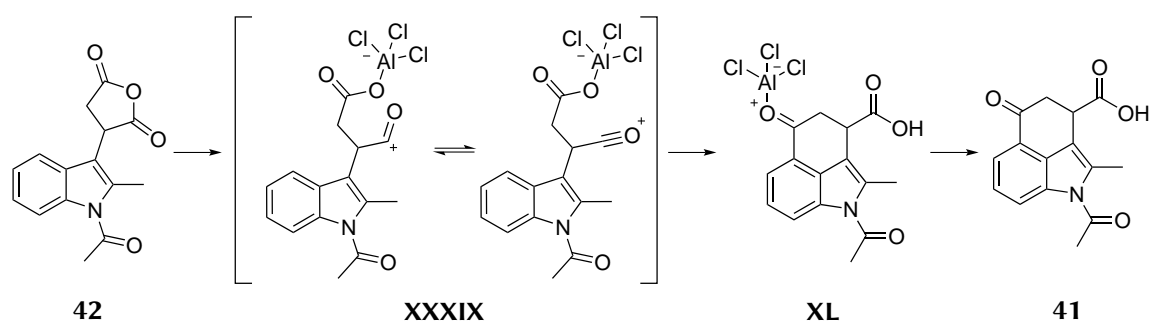
**Abbildung 2.23:** Synthese von **39** ausgehend von **42** über die Zwischenstufen **41** und **43**. (i) TsOH, Prop-1-en-2-yl-acetat, 120 °C; (ii) AlCl<sub>3</sub>, 1,2-Dichlorethan, 2 h bei 50 °C; (iii) 2 M NaOH<sub>(aq)</sub>, 16 h bei 75 °C.

nahezu dem Siedepunkt des reinen Prop-1-en-2-yl-acetats entspricht.<sup>208</sup> Die Sättigung des Dampfraums mit Prop-1-en-2-yl-acetat deutete auf die Abwesenheit von Aceton und die damit verbundene vollständige Entfernung allen Wassers aus dem Reaktionsgefäß hin. Um den Erfolg der Reaktion nicht zu gefährden, war es notwendig, während der Aufreinigung auf Wasser und andere nukleophile Reagenzien zu verzichten, welche das soeben erzeugte cyclische Anhydrid wieder zerstört hätten. Für die Aufarbeitung wurde sich daher auf das Entfernung des Lösungsmittels im Teilvakuum und anschließende Umkristallisation des Produkts beschränkt. Als Lösungsmittel zum Umkristallisieren kam, im Einklang mit der Patentliteratur, eine zuvor hergestellte Mischung aus vier Teilen Essigsäure und einem Teil Acetanhydrid zum Einsatz. Nach mehrtägigem Stehen bei 20 °C, konnte das Produkt als amorpher graubrauner Feststoff abfiltriert, mit Eisessig und wasserfreiem Diethylether gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet werden (**41**, siehe Abbildung 2.23). Die Ausbeute von 61 % konnte gegenüber jener der Literatur (45 %) durch eine längere Zeit zum Kristallisieren (3 d gegenüber 4 h) verbessert werden. Als Nebeneffekt der Verwendung von Prop-1-en-2-yl-acetat zur Entfernung des Reaktionswassers wurde im Zuge dieser Synthese das Produkt, bedingt durch die Eigenschaft des Prop-1-en-2-yl-acetats, auch als Acylierungsmittel zu reagieren, an der 1-Position des 1H-Indolkerns acetyliert. Dieser Umstand befindet sich in Übereinstimmung mit der Literatur und stellt für die anschließende Cyclisierungsreaktion kein Hindernis dar.

### 2.3.3 Intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung und Deacetylierung

Das zuvor erhaltene cyclische Anhydrid von **42** konnte im Folgenden einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung unterzogen werden, wodurch es zur Ausbildung der tricyclischen Zielstruktur kommen sollte. Als verbreiteter Katalysator für diese Form der elektrophilen aromatischen Substitution kam frisch sublimiertes Aluminiumchlorid zum Einsatz, welches aufgrund einer späteren Komplexbildung mit der Keton-Partialstruktur des Produkts im stöchiometrischen Überschuss eingesetzt werden musste. Im Zuge dieser Synthese wurde das Edukt zunächst in 1,2-Dichlorethan (DCE) vorgelegt und im Anschluss

mit der Lewis-Säure Aluminiumchlorid versetzt und der Reaktionsansatz, der Literaturvorschrift folgend, auf 100 °C erhitzt, wobei sich ein voluminöser grüner Niederschlag bildete.<sup>172</sup> Im Zuge dieser Reaktion wird zunächst durch die Lewis-Säure Aluminiumchlorid die cyclische Anhydridstruktur aufgebrochen und das Acylium-Ion **XXXIX** als eigentliches Elektrophil gebildet (siehe Abbildung 2.24).<sup>213</sup> Durch nukleophilen Angriff von Elektronen des aromatischen Rings kommt es zur Verbrückung der 3- und 4-Position, wobei sich der intermediäre Produkt-AlCl<sub>3</sub>-Komplex **XL** als voluminöser Niederschlag bildet. Die Reaktion wurde durch Schütten des Reaktionsansatzes auf eine Mischung aus Eis und konzentrierter Salzsäure beendet, das organische Lösungsmittel im Teilvakuum entfernt und der entstandene amorphe, graubraune Niederschlag abfiltriert. Im Anschluss wurde das Rohprodukt zur Entfernung überschüssiger Salzsäure und Aluminiumchlorid-Rückstände mit destilliertem Wasser bis zur neutralen Reaktion des Filtrats gewaschen und anschließend getrocknet (siehe Abbildung 2.23). Hierbei dient die saure Aufbereitung des Reaktionsansatzes der Auflösung des Lewis-Säure-Produkt-Komplexes durch Protonierung des Aluminiumchlorids, wodurch dieses gut wasserlöslich wird und das Produkt als schlecht löslicher Feststoff zurückbleibt (siehe Abbildung 2.24). Auf diesem Wege



**Abbildung 2.24:** Schematische Darstellung des Ablaufs der Friedel-Crafts-Acylierung von **42** mit AlCl<sub>3</sub> in DCE über das intermediäre Acylium-Ion **V1** und den Produkt-AlCl<sub>3</sub>-Komplex **V2**.<sup>213</sup> Für nähere Erläuterungen, siehe Text.

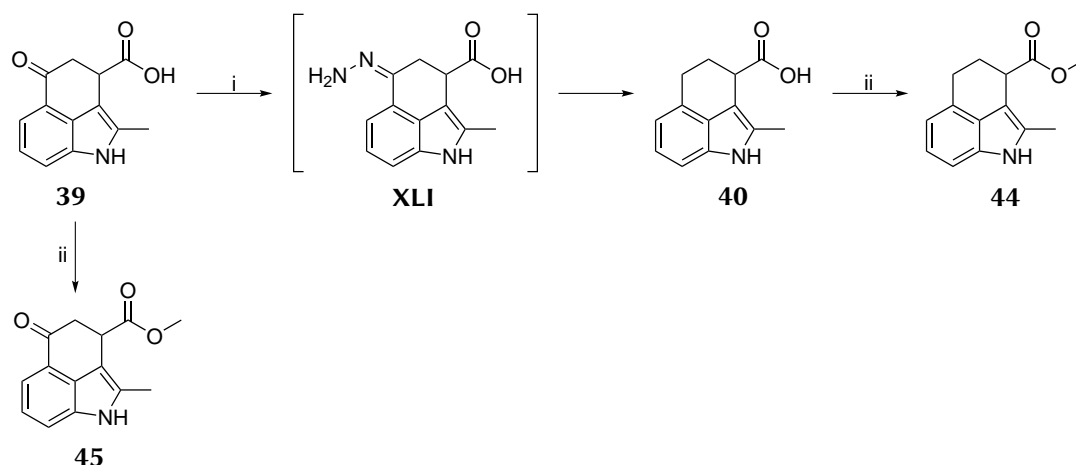
konnte das gewünschte Produkt **43** in einer Ausbeute von 31 % erhalten werden. Angesichts der simplen Reaktionsführung wurde im nächsten Schritt der Versuch unternommen, die Ausbeute auf ein angemessenes Niveau zu erhöhen. Nach einer kurzen Literaturrecherche wurde der Umstand deutlich, dass die gewählten Reaktionsbedingungen unter Verwendung eines halogenierten Lösungsmittels bei Temperaturen von über 50 °C eine konkurrierende Friedel-Crafts-Alkylierung und die häufig damit verbundenen Mehrfachalkylierungen und theoretisch mögliche Polymerisation begünstigen.<sup>214</sup> Nach dieser Erkenntnis wurde die Reaktion unter ansonsten identischen Bedingungen wiederholt, wobei die Reaktionstemperatur auf lediglich 50 °C eingestellt wurde. Die zuvor beschriebene Aufreinigung des Reaktionsgemisches lieferte in diesem Fall das erwünschte Produkt in einer erheblich verbesserten Ausbeute von 94 %. Um zur Zielverbindung **39** dieser Reaktionskaskade zu gelangen war es schließlich notwendig, die während der Anhydridsynthese an der 1-Position des 1*H*-Indol-Heterocyclus angebrachte Acetylgruppe zu entfernen. Dies konnte wie erhofft durch einfache alkalische Hydrolyse realisiert werden. Dazu wurde das Edukt in 2 M wässriger Natriumhydroxidlösung dispergiert und der Ansatz unter kräftigem Rühren bis zur vollständigen Umsetzung auf 75 °C erwärmt. Im Anschluss konnte das Produkt **39** als freie Carbonsäure durch Schütten des Reaktionsgemisches auf eine Mischung von Eis und konzentrierter Salzsäure ausgefällt und mittels Vakuumfiltration isoliert werden. Die beschriebene

Aufbereitung bietet optionalerweise die Möglichkeit, der zusätzlichen Reinigung des Produkts durch Extraktion der alkalischen Phase mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie Ethylacetat oder Diethylether, wodurch sich neutrale Verunreinigungen entfernen ließen, und anschließende Fällung des Produkts. Die Reinheit der erhaltenen Verbindung **39** wurde allerdings auch ohne diesen Schritt als hinlänglich beurteilt, da in Aufreinigungsmethoden der folgenden Reaktionen Extraktionsvorgänge ohnehin fest eingeplant waren. An dieser Stelle sollte zudem nicht unerwähnt bleiben, dass im Zuge der intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung das Produkt als Racemat entsteht. Ohne ein Verständnis eventueller biologischer Wirkungen und deren Abhängigkeit von der Stereochemie der Derivate von **39** wurde die Racematspaltung an dieser Stelle nicht für notwendig erachtet. Sollte sie allerdings zu einem Zeitpunkt nötig werden, bestehen mehrere Möglichkeiten, eine Trennung der beiden Enantiomere voneinander herbeizuführen. Zunächst wäre eine chromatographische Separation unter Verwendung chiraler stationärer Phasen naheliegend oder, als geeignete Alternative für größere Substanzmengen, eine Umsetzung von **39** mit einem enantiomerenreinen Reagenz, z.B. eine Veresterung mit (*S*)- oder (*R*)-2-Butanol, gefolgt von der Trennung der entstandenen Diastereomere und Abspaltung des Alkohols.

### 2.3.4 Wolff-Kishner-Reduktion und Veresterung

Um die Auswahl möglicher Grundkörper für die verschiedenen Substanzbibliotheken zu erweitern sollte eine Reihe von Substanzen dargestellt, analytisch charakterisiert und getestet werden, welche sich von den Derivaten der Verbindung **39** lediglich durch die Abwesenheit des Oxo-Substituenten der Arylketon-Partialstruktur unterscheidet. Das dazu geeignete Werkzeug aus dem synthetisch-chemischen Werkzeugkasten stellt die Wolff-Kishner-Reduktion des Ketons zum korrespondierenden Alkan dar. In der Literatur finden sich einige, im Bezug auf Reaktanden und Bedingungen verschiedene, Varianten dieser Reaktion, von welchen jene nach Huang-Minlon als des vorliegenden Substrats am ehesten angemessen erachtet wurde. Hierbei wird, im Unterschied zur klassischen Durchführung auf Wasser als Reaktionsmedium verzichtet und anstelle dessen ein höher siedendes Lösungsmittel, häufig Ethylenglycol, Diethylenglycol oder Triethylenglycol, verwendet.<sup>215</sup> Dies bringt den Vorteil mit sich, dass deutlich höhere Temperaturen im Reaktionsgefäß auch ohne einen Autoklaven erreicht werden können, wobei die meisten Vorschriften oberhalb von 200 °C arbeiten, wodurch sich die Reaktionszeit verkürzt und die Ausbeute erhöht. Ebenso können, bedingt durch die erhöhte Temperatur das in stöchiometrischen Mengen anfallende Wasser und überschüssiges Edukt im Zuge der Reaktionsführung kontinuierlich abdestilliert werden, was eine Verschiebung des chemischen Gleichgewichts auf die Produktseite zur Folge hat. Zur Umsetzung von **39** unter den Bedingungen der Wolff-Kishner-Reduktion in der Huang-Minlon-Variante wurde zunächst festes Natriumhydroxid zu einem feinen Pulver zermörsert, wobei zügig zu arbeiten war, da die damit verbundene Vergrößerung der Oberfläche die Reaktion der Base mit Kohlenstoffdioxid oder Luftfeuchtigkeit begünstigt, was sich je nachdem, in einem inerten Natriumcarbonatüberzug des Pulvers oder im Zerfließen des Feststoffs äußert. Das so erhaltene Pulver wurde sofort in Ethylenglycol dispergiert und das Edukt **39**, gefolgt von Hydrazinhydrat zugegeben. Im Anschluss wurde der Ansatz mit angeschlossener Destillierbrücke mit aufgesetztem Thermometer über einen Zeitraum von etwa 2 h von Raumtemperatur auf 210 °C erhitzt. Das dabei übertretende Reaktionswasser (Siedepunkt: 100 °C) sowie überschüssiges Hydrazin (Siedepunkt: 113 °C) werden aufgefangen und die Reaktion beendet, sobald der Dampfraum eine Temperatur von 195 °C erreicht,

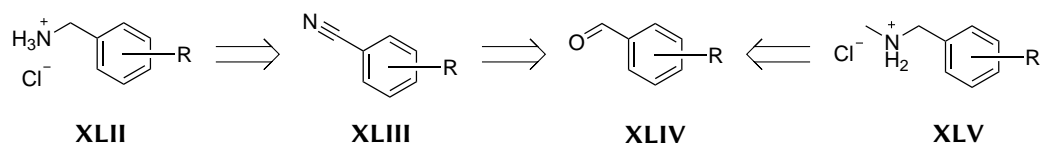
welche nahezu dem Siedebereich von Ethylenglycol entspricht (Siedepunkt: 197 °C). Mechanistisch betrachtet bildet sich in dieser Reaktion zunächst unter Kondensation das Arylhydrazon **XLI** aus dem Aryl-Keton und dem Hydrazin(hydrat), welches unter Einwirkung starker Basen unter Eliminierung molekularen Stickstoffs durch Desoxygenierung das korrespondierende Alkan **40** bildet (Abbildung 2.25). Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat und Diethylether extrahiert, um



**Abbildung 2.25:** Synthese von **40** aus **39** im Sinne einer Wolff-Kishner-Reduktion über das intermediäre Hydrazon **XLI**, sowie die anschließende säurekatalysierte Veresterung. (i) NaOH,  $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , Ethylenglykol, 2 h bei 20–210 °C; (ii)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH, 2 h bei 80 °C.

eventuell vorhandene neutrale oder basische Verunreinigungen zu entfernen. Das Produkt lag unter den stark alkalischen Bedingungen als wasserlösliches Salz vor und konnte demzufolge nicht extrahiert werden. Anschließend wurde die wässrige Phase unter Eiskühlung mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 eingestellt und erneut mit Diethylether extrahiert, wobei das Produkt in die organische Phase übergang. Nach Trocknung und Entfernung des organischen Lösungsmittels konnte das Produkt **40** in einer Ausbeute von 50 % als amorpher Feststoff wiederum in Form eines Racemats isoliert werden. Um zunächst möglichst einfache Derivate der nun erfolgreich dargestellten tricyclischen Carbonsäuren **39** und **40** zu erhalten, wurden diese zunächst einer säurekatalysierten Veresterung unterzogen. Dazu wurde die jeweilige Carbonsäure in einem Überschuss Methanol aufgenommen, mit katalytischen Mengen konzentrierter Schwefelsäure versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluss auf 80 °C erhitzt (siehe Abbildung 2.25). Nachdem die Reaktion mittels dünnschichtchromatographischer Kontrolle als vollendet beurteilt wurde, konnte das Lösungsmittel im Teilvakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen werden und zur Entfernung des Katalysators mehrfach mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen werden. Durch erneutes Evaporieren des organischen Lösungsmittels wurden auf diesem Wege die Methylester **45** und **44** in Ausbeuten von jeweils 81 % isoliert.





**Abbildung 2.26:** Retrosynthetische Analyse der Darstellung primärer und sekundärer Benzylaminderivate ausgehend von substituierten Benzaldehyden.

## 2.4 Bereitstellung der Aminkomponenten

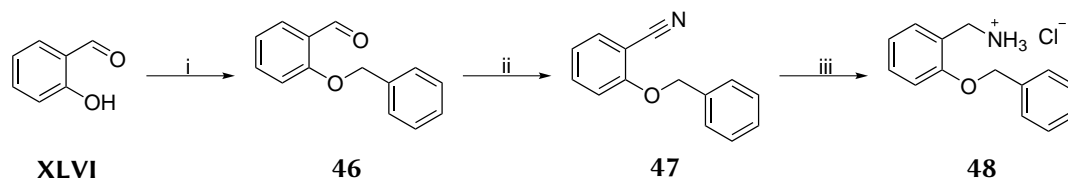
Infolge der erfolgreichen Synthese der tricyclischen Carbonsäure **39** und **40** sollten nun geeignete Kupplungspartner für die Synthese der angestrebten Amidderivate dargestellt werden. Hierzu sollten sowohl primäre, als auch sekundäre aliphatische Amine zum Einsatz kommen, deren Darstellung in den folgenden Abschnitten genauer beleuchtet wird (siehe Abbildung 2.26).

### 2.4.1 Synthese der Arylalkylether

Der erste erforderliche Schritt stellte die Darstellung Benzyloxy-substituierter Benzaldehyde dar, welche unter Verwendung der Williamson'schen Ethersynthese realisiert werden sollte. Die dazu notwendigen 2-, 3- oder 4-Hydroxybenzaldehyde vom Typ **XLVI** sind durch gute kommerzielle Verfügbarkeit gekennzeichnet, da es sich bei diesen um vielseitig einsetzbare Synthesebausteine handelt. Zur Veretherung der phenolischen Hydroxygruppe wurde der entsprechende aromatische Aldehyd, im Folgenden wird das Vorgehen am Beispiel des 2-Hydroxybenzaldehyds (Salicylaldehyd) beschrieben, in *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit einer stöchiometrischen Menge Kaliumcarbonat versetzt (siehe Abbildung 2.27). Die Basizität der anorganischen Base Kaliumcarbonat ist hoch genug, um das Proton der phenolischen Hydroxygruppe zu abstrahieren und im Zuge dessen das korrespondierende Kaliumphenolat zu bilden, was sich im Falle des Salicylaldehyds durch eine intensive Grünfärbung der zuvor gelben Reaktionsmischung zeigte. Durch Zugabe eines geeigneten Elektrophils, in diesem Fall Benzylbromid, kam es zum nukleophilen Angriff des Phenolats auf das benzyliche Kohlenstoffatom und in Folge dessen zur Abspaltung des Bromid-Anions, welches ein ausgezeichnetes Nukleofug darstellte. Als Nebenprodukt dieser Reaktion fiel lediglich eine stöchiometrische Menge Kaliumbromid an, welche in der Aufreinigung des Produkts keine Probleme verursachte. Durch Erhitzen des Reaktionsansatzes auf 60 °C über 16 h konnte die Reaktion in den meisten Fällen zur Vollständigkeit gebracht werden, sofern dies nicht der Fall war, wurden 0,2 Äq. Elektrophil nachdosiert und die Reaktion für 2–4 h fortgeführt. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches wurde dieses auf Eiswasser gegossen, wodurch sich das Produkt **46** als farbloser Feststoff abschied. Dieser konnte danach durch einfache Vakuumfiltration abgetrennt und das gewünschte Produkt so in Reinform erhalten werden (für Ausbeuten siehe Tabelle 2.4).

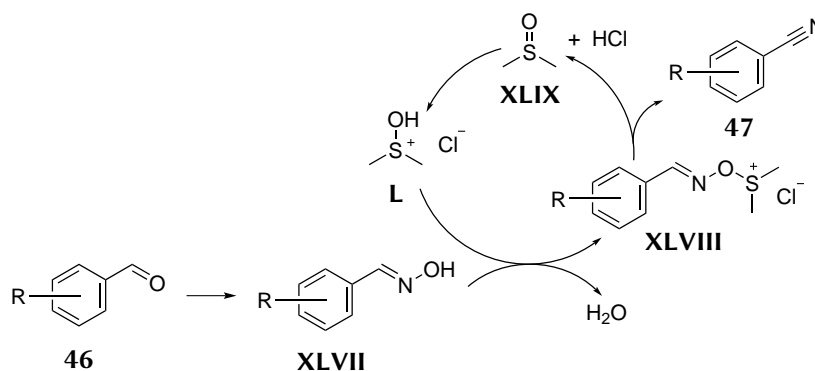
### 2.4.2 Synthese und Reduktion der Arylnitrile

Zur erfolgreichen Synthese primärer Amine aus den zuvor erhaltenen substituierten Benzaldehyden war es notwendig, diese zunächst in ihre korrespondierenden Nitrile umzuwandeln. Zur Darstellung von Arylnitrilen steht eine Vielzahl synthetischer Standardprozeduren zur Verfügung, von denen die verbreitetsten die nukleophile Substitution an aromatischen Diazoniumsalzen, die sogenannte



**Abbildung 2.27:** Synthese von **48** ausgehend von Salicylaldehyd **XLVI** über die Zwischenstufen **46** und **47**. (i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Benzylbromid, DMF,  $60^\circ\text{C}$ ; (ii)  $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$ , DMSO,  $90^\circ\text{C}$ ; (iii)  $\text{LiAlH}_4$ , DEE,  $20^\circ\text{C}$ .

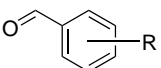
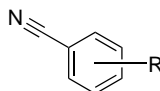
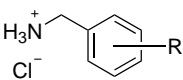
Sandmeyer-Reaktion, und die verwandte Rosenmund-von-Braun-Reaktion sind. Da diese jedoch von den entsprechenden Anilinderivaten bzw. Arylhalogeniden, und nicht von aromatischen Aldehyden ausgehen, wurde im Zuge der Literaturrecherche nach einer alternativen Methodik gesucht. Dabei fiel die Aufmerksamkeit alsbald auf eine Veröffentlichung von Augustine et al., welche die direkte Umsetzung substituierter Benzaldehyde zu Arylnitrilen in sehr guten Ausbeuten und unter vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen in Gegenwart von Hydroxylamin-Hydrochlorid in Dimethylsulfoxid beschreibt.<sup>216</sup> Die Autoren legen den in Abbildung 2.28 dargestellten Mechanismus zugrunde, demzufolge der Aldehyd



**Abbildung 2.28:** Schematischer Ablauf der Reaktion eines Benzaldehydderivats, wie **46**, mit *in situ* generiertem aktiviertem Dimethylsulfoxid **L** (aus **XLIX**) über die Intermediate **XLVII** und **XLVIII** zu einem substituierten Arylnitril, wie **47**. Modifizierte Darstellung nach Augustine et al.<sup>216</sup> Für nähere Erläuterungen siehe Text.

und das Hydroxylamin-Hydrochlorid zunächst zum korrespondierenden Oxim **XLVII** kondensieren, welches eine Reaktion mit dem Chlorwasserstoff-aktivierten DMSO **L** eingeht und über diesen Weg, durch Eliminierung von DMSO das Arylnitril bildet. Dem, durch Protonen aktivierten, DMSO kommt dabei die Rolle eines Katalysators zu. In der Praxis wurde der umzusetzende Aldehyd in DMSO aufgenommen, mit Hydroxylamin-Hydrochlorid versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung bei  $90^\circ\text{C}$  gerührt (siehe Abbildung 2.27), was selten mehr als 1–3 h in Anspruch nahm. Die Aufbereitung der Reaktionsmischung gelang durch einfaches Schütten auf Wasser und anschließende Extraktion mit Diethylether, wobei sowohl das DMSO, als auch verbliebenes Hydroxylamin-Hydrochlorid im Wesentlichen in der wässrigen Phase zurückblieben. Durch Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung konnten Spuren von DMSO entfernt werden und das Produkt durch anschließende Entfernung des Lösungsmittels im Teilvakuum in guten bis sehr guten Ausbeuten (siehe Tabelle 2.4) als amorphes, farbloses Pulver erhalten werden. Die Reduktion der so erhaltenen Arylnitrile erwies sich als unproblematisch, wenngleich die bevorzugte katalytische Hydrierung an Palladium auf Kohle aufgrund der Benzylether-Partialstruktur nicht möglich war. Diese Reaktion hätte

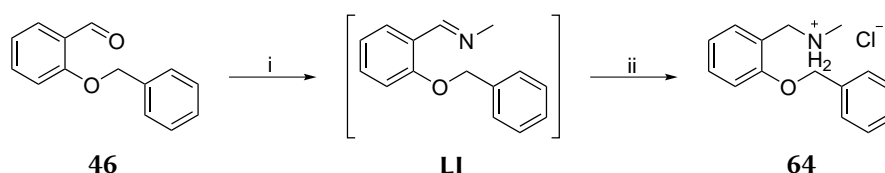
**Tabelle 2.4:** Übersicht der dargestellten Benzaldehyd-, Benzonitril- und substituierter Benzylaminderivate.

R						
	Vbdg.	Ausbeute	Vbdg.	Ausbeute	Vbdg.	Ausbeute
2-Benzyloxy	<b>46</b>	67 %	<b>47</b>	93 %	<b>48</b>	57 %
3-Benzyloxy	<b>49</b>	83 %	<b>50</b>	85 %	<b>51</b>	83 %
4-Benzyloxy	<b>52</b>	89 %	<b>53</b>	85 %	<b>54</b>	87 %
2-(4-Fluorbenzyl)oxy	<b>55</b>	90 %	<b>56</b>	87 %	<b>57</b>	85 %
3-(4-Fluorbenzyl)oxy	<b>58</b>	99 %	<b>59</b>	87 %	<b>60</b>	84 %
4-(4-Fluorbenzyl)oxy	<b>61</b>	99 %	<b>62</b>	86 %	<b>63</b>	78 %

unter Bildung von Toluol bzw. 4-Fluortoluol zur hydrogenolytischen Spaltung des Arylbenzylethers und damit zur Freilegung der phenolischen Hydroxygruppe geführt. Anstelle der katalytischen Hydrierung wurde in Folge dessen die Reduktion unter Verwendung anorganischer Hydridendonatoren, in diesem Fall Lithiumalanat, herangezogen, welche gute Erfolgchancen versprach. Dazu wurde zunächst eine Dispersion des Hydrids in trockenem Diethylether vorbereitet und im Anschluss portionsweise mit dem zu reduzierenden Arylnitril versetzt. Aufgrund der niedrigen Lagerstabilität des Lithiumalanats musste ein deutlicher stöchiometrischer Überschuss (bis zu 10 Äq.) eingesetzt und ggf. Reduktionsmittel nachdosiert werden. Nachdem die dünnschichtchromatographische Kontrolle die Abwesenheit des Edukts anzeigte, wurde verbliebenes Hydrid durch tropfenweise Zugabe einer 5 M wässrigen Natriumhydroxidlösung zersetzt und, nachdem keine Wasserstoffentwicklung mehr beobachtet wurde, die organische Phase abgetrennt. Die Entfernung des Lösungsmittels im Teilvakuum führte in den meisten Fällen zu öligen Produkten, welche durch Aufnehmen in einem geringen Volumen 2-Propanol, Zugabe von konzentrierter Salzsäure und erneutes Evaporieren des Lösungsmittels in ihre Hydrochlorid-Salze überführt werden konnten. Die Ausbeuten der nun farblosen Feststoffe finden sich ebenfalls in Tabelle 2.4.

### 2.4.3 Darstellung sekundärer Methylamin-Derivate durch reduktive Aminierung

Die Darstellung sekundärer Methylamin-Derivate aus den zuvor beschriebenen substituierten Benzaldehyden oder Ketonen, sollte in Anlehnung an Vorarbeiten aus dem Arbeitskreis mittels reduktiver Aminierung erfolgen.<sup>217</sup> Dazu wurde zunächst der umzusetzende Aldehyd bzw. Keton in Methanol gelöst, mit 40 %iger methanolischer Methylaminlösung versetzt und für 16–18 h bei 20 °C gerührt (siehe Abbildung 2.29). Bei der anschließenden dünnschichtchromatographischen Kontrolle war darauf zu


**Abbildung 2.29:** Synthese von **64** ausgehend von **46** über das intermediäre Imin **LI**. (i) H<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>, MeOH, 16 h bei 20 °C; (ii) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 20 °C.

achten, der verwendeten Probe eine geringe Menge Natriumborant zuzusetzen, um das intermediär gebildete Imin **LI** zu reduzieren. Andernfalls hätte das Imin während der Entwicklung zur entsprechenden Carbonylverbindung und Methylamin zurückreagiert, was fälschlicherweise zur Beurteilung des Reaktionsverlaufs als unvollständig geführt hätte. Die Entfernung des Reaktionswassers aus dem Gemisch zur Verschiebung des chemischen Gleichgewichts auf die Produktseite erwies sich als nicht notwendig, da die Bildung des Imins auch ohne derartige Maßnahmen praktisch vollständig stattfand. Nachdem dieser Teilschritt vollständig abgelaufen war, wurde dem Ansatz in kleinen Portionen Natriumborant zugegeben, um das Imin zum sekundären Amin zu reduzieren. Die portionsweise Zugabe erwies sich hier als wichtiges Detail, da es ansonsten, bedingt durch die Erwärmung des Reaktionsansatzes, zu heftiger Wasserstoffentwicklung kam, welche sich in einem plötzlichen Überlaufen des Reaktionsgefäßes präsentierte. Zur Aufreinigung der Amine wurde zunächst das Lösungsmittel und überschüssiges Methylamin im Teilvakuum entfernt, der Rückstand in 1 M Salzsäure aufgenommen und mehrfach mit Diethylether extrahiert, wodurch sich eventuell gebildete neutrale Verunreinigungen entfernen ließen, während das Produkt als wasserlösliches Salz in der wässrigen Phase verblieb. Anschließend wurde die wässrige Phase mit Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von etwa 13 eingestellt, was, aufgrund der Ausfällung des Produkts, stets zum Auftreten eines Niederschlags oder einer deutlichen Trübung führte. Nach einer erneuten Extraktion der wässrigen Phase, dieses Mal unter Verwendung von Dichlormethan, Trocknung der organischen Phase und Entfernung des Lösungsmittels im Teilvakuum konnte das Produkt zumeist in Form eines Öls isoliert werden. Um die Handhabung zu erleichtern und die Lagerstabilität zu erhöhen, wurde das Öl in einem geringen Volumen 2-Propanol aufgenommen, mit konzentrierter Salzsäure versetzt und erneut vom Lösungsmittel befreit um das Produkt in Form seines Hydrochlorid-Salzes zu erhalten. Eine Übersicht der auf diesem Weg dargestellten Salze sekundärer Methylamine, sowie deren Ausbeuten, findet sich in Tabelle 2.5.

## 2.5 Synthese von Amid-Derivaten der Verbindungen 39 und 40

In der Konsequenz der erfolgreichen Synthese der tricyclischen Carbonsäuren **39** und **40**, sowie der Darstellung einer kleinen Bibliothek von primären und sekundären Aminen, sollte im Folgenden der Schritt zur Zusammenführung dieser beiden Syntheserouten in Angriff genommen werden: die Amidkupplung. Aufgrund der immensen Bedeutung der Knüpfung von Amidbindungen für breite Teile der chemischen, biochemischen und biologischen Forschung steht dazu eine schwer überschaubare Anzahl experimenteller Methodiken zur Verfügung, von denen alle ihre jeweiligen Anwendungsgebiete, sowie Vor- und Nachteile haben. Die theoretisch einfachste Methode zur Erzeugung dieser Strukturelements führt über die Aminolyse von Carbonsäuren bzw. deren Derivaten. Je nach Carbonylaktivität des betrachteten Edukts verlaufen diese Reaktionen mehr oder weniger zufriedenstellend, wobei die Reaktion von Aminen mit Carbonsäuren häufig zur konkurrierenden Bildung von Salzen führt und daher synthetisch von untergeordneter Bedeutung ist. Verbreiteter ist hingegen die vorherige Aktivierung des Carbonylkohlenstoffatoms durch Umwandlung in Carbonsäureester, -chloride oder -anhydride, wodurch bei Angriff des nukleophilen Amins in jedem Fall ein geeignetes Nukleofug vorhanden ist. Dazu steht wiederum eine Vielzahl von Derivatisierungs- und Kupplungsreagenzien zur Verfügung, von denen sich

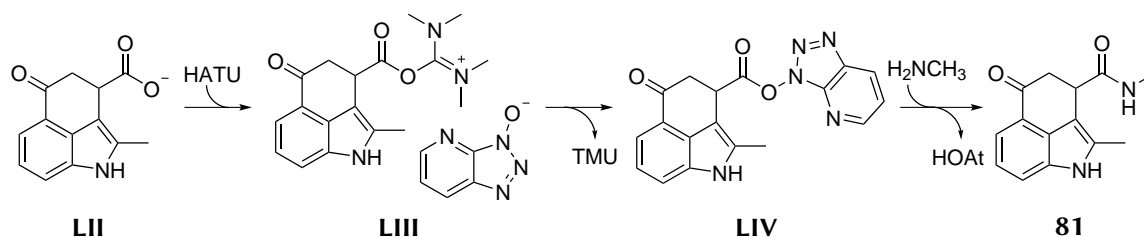
**Tabelle 2.5:** Übersicht der mittels reduktiver Aminierung dargestellten sekundären Methylamine.

Vbdg.	$\text{Cl}^- \quad \begin{array}{c} \text{H}_2 \\   \\ \text{N}^+ \\ / \quad \backslash \\ \quad \quad \text{R} \end{array}$	
	R	Ausbeute
65	3-Methoxy-4-(benzyloxy)benzyl	84 %
66	4-Brombenzyl	65 %
67	4-Methoxybenzyl	90 %
68	4-Methylbenzyl	82 %
69	4-Ethylbenzyl	68 %
70	2-Methoxybenzyl	71 %
64	2-(Benzyloxy)benzyl	79 %
71	3-(Benzyloxy)benzyl	83 %
72	4-(Benzyloxy)benzyl	79 %
73	Cyclohexyl	66 %
74	(4-Trifluormethyl)benzyl	93 %
75	4-Fluorbenzyl	50 %
76	3-Methoxybenzyl	71 %
77	3-(4-Fluorbenzyloxy)benzyl	85 %
78	2-(4-Fluorbenzyloxy)benzyl	69 %
79	4-(4-Fluorbenzyloxy)benzyl	56 %
80	4-Cyanobenzyl	35 %

das Reagenz [*O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorphosphat] (HATU) bereits in ähnlichen Synthesen im Arbeitskreis bewährt hatte und daher zur Synthese der geplanten Substanzbibliotheken herangezogen werden sollte.

### 2.5.1 Kupplungsreaktion mittels HATU

Das auch in der Peptidsynthese weit verbreitete Kupplungsreagenz HATU stellt das Hexafluorophosphat-Salz eines alkylierten Derivats des 1-Hydroxy-7-azabenzotriazols (HOAt) dar, welches in einer Uronium- und einer Iminium-Form vorliegen kann, die sich in ihrer Reaktivität unterscheiden. Die HATU-vermittelte Kupplung von Amidbindungen verläuft über den in Abbildung 2.30 dargestellten Mechanismus: Das mittels Hilfsbase, zumeist *N,N*-Diisopropylethylamin (Hünig-Base, DIPEA), *in situ* generierte Carboxylation **LII**, hier von Verbindung **39**, bildet zunächst durch nukleophile Substitution am Kupplungsreagenz das Acyl(tetramethyl)uronium-Salz **LIII**. Dieses geht in Gegenwart von HOAt unter Abspaltung von Tetramethylharnstoff in das eigentliche reaktive Intermediat, den OAt-Aktivester **LIV**, über. Da HOAt bzw. dessen Anion eine exzellente Abgangsgruppe darstellt, reagiert **V3** bereitwillig mit Nucleophilen, in diesem Beispiel Methylamin, unter Bildung des korrespondierenden Amids **81**. In der Praxis wurde demzufolge die umzusetzende Säure mit dem erwünschten Amin in *N,N*-Dimethylformamid gelöst und das Kupplungsreagenz zugegeben. Die bis dahin dunkel gefärbte klare Lösung nahm bei anschließender Zugabe der Hilfsbase DIPEA eine rötliche Färbung an, was mutmaßlich auf die Bildung des Carbonsäure-DIPEA-Salzes zurückzuführen war. Der Ansatz wurde im Folgenden unter Argonatmosphäre gesetzt und bei 20 °C gerührt, bis sich dünnschichtchromatographisch kein



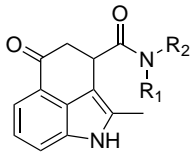
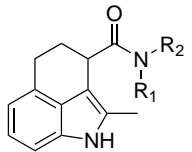
**Abbildung 2.30:** Schematischer Ablauf der Synthese von **81** mittels Peptidkupplungsreagenz HATU in Gegenwart von DIPEA und Methylamin in *N,N*-Dimethylformamid. Das Produkt bildet sich ausgehend vom Anion **LII** der Verbindung **39** über das Acyl(tetramethyl)uronium-Salz **LIII** und den OAt-Aktivester **LIV**. Für nähere Erläuterungen siehe Text.

Edukt mehr nachweisen ließ. Nach der vollständigen Umsetzung wurde der Reaktionsansatz mit Wasser verdünnt, wobei sich ein voluminöser Niederschlag bildete, welcher vermutlich im Wesentlichen aus dem Produkt bestand. Das Gemisch wurde mehrfach mit Ethylacetat ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen zur Entfernung des Lösungsmittels DMF, der Hilfsbase und überschüssigen Amins mehrfach mit verdünnter Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das nach der Entfernung des Lösungsmittels im Teilvakuum erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung eines Ethylacetat-*n*-Hexan-Gradienten aufgereinigt und zumeist als amorpher Feststoff von oranger bis nahezu farbloser Gestalt isoliert. Bei öligen oder schlecht kristallisierenden Verbindungen, dies betraf vor allem Derivate der Verbindung **40**, wurde zudem eine Umkristallisation aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch vorgenommen. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen gestaltete sich unkompliziert: Durch Anpassung der Parameter Temperatur (Erhöhung von 20 °C auf 140 °C) und Reaktionszeit (Verkürzung von 16 h auf 10 min) und Durchführung der Reaktion im Mikrowellenreaktor konnten die Synthesen, und damit die Zusammenstellung der angestrebten Substanzbibliothek, erheblich beschleunigt werden. Die vollständige Liste der auf diesem Weg dargestellten Derivate findet sich in Tabelle 2.6.

### 2.5.2 Kupplungsreaktion in H<sub>2</sub>-LGO

Das für die Knüpfung von Amidbindungen unter den zuvor beschriebenen Bedingungen häufig verwendete Lösungsmittel *N,N*-Dimethylformamid bietet bei genauerer Betrachtung eine Vielzahl positiver Eigenschaften für die genannte Reaktion: aufgrund des polaren aprotischen Charakters ist es in der Lage, sowohl lipophile organische Verbindungen, als auch polare Salze in einem guten Ausmaß zu lösen. Zudem besitzt es einen, im Vergleich zu anderen organischen Lösungsmitteln, hohen Siedepunkt (153 °C), was die Reaktionsführung bei erhöhten Temperaturen und die damit verbundene deutliche Verkürzung der Reaktionszeit ermöglicht. Betrachtet man nun DMF unter den stetig an Einfluss gewinnenden Faktoren der Arbeitssicherheit und des ökologischen Fußabdrucks, so fällt die Beurteilung weniger zugunsten dieses Lösungsmittels aus.<sup>218–220</sup> Im Zuge der kontinuierlichen Neubewertung des Gefahrenpotentials von Chemikalien gemäß REACH-Verordnung ist es als fortpflanzungsgefährdend einzuschätzen (Kategorie 1B), gemäß GESTIS-Stoffdatenbank „muss ein Risiko reproduktionstoxischer Wirkung vermutet werden“. Es ist also im Interesse der Forschenden nach weniger problematischen Alternativen zu suchen und diese wo immer möglich anzuwenden, um die Expositionszeiten und -

**Tabelle 2.6:** Liste der dargestellten Amidderivate der 2-Methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carbonsäure (**39**) und der 2-Methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carbonsäure (**40**).

					
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Vbdg.	Ausbeute	Vbdg.	Ausbeute
H	Methyl	<b>81</b>	29 %	<b>82</b>	56 %
H	<i>tert</i> -Butyl	<b>83</b>	33 %	<b>84</b>	42 %
H	Allyl	<b>85</b>	8 %	<b>86</b>	19 %
H	2-Phenylethyl	<b>87</b>	24 %	<b>88</b>	48 %
H	Furan-2-ylmethyl	<b>89</b>	56 %	<b>90</b>	33 %
H	Benzyl	<b>91</b>	95 %	<b>92</b>	59 %
H	4-Fluorbenzyl	<b>93</b>	22 %	<b>94</b>	48 %
H	2-Benzyloxybenzyl	<b>95</b>	54 %	<b>96</b>	40 %
H	3-Benzyloxybenzyl	<b>97</b>	77 %	<b>98</b>	45 %
H	4-Benzyloxybenzyl	<b>99</b>	26 %	<b>100</b>	55 %
H	2-(4-Fluorbenzyloxy)benzyl	<b>101</b>	16 %	-	-
H	3-(4-Fluorbenzyloxy)benzyl	<b>102</b>	19 %	-	-
H	4-(4-Fluorbenzyloxy)benzyl	<b>103</b>	18 %	-	-
Methyl	4-Brombenzyl	<b>104</b>	97 %	<b>105</b>	33 %
Methyl	4-Fluorbenzyl	<b>106</b>	53 %	<b>107</b>	34 %
Methyl	4-Trifluormethylbenzyl	<b>108</b>	87 %	<b>109</b>	45 %
Methyl	4-Methylbenzyl	<b>110</b>	29 %	<b>111</b>	70 %
Methyl	4-Ethylbenzyl	<b>112</b>	81 %	<b>113</b>	75 %
Methyl	Cyclohexyl	<b>114</b>	56 %	<b>115</b>	39 %
Methyl	4-Cyanobenzyl	<b>116</b>	82 %	<b>117</b>	31 %
Methyl	2-Methoxybenzyl	<b>118</b>	44 %	<b>119</b>	49 %
Methyl	3-Methoxybenzyl	<b>120</b>	85 %	<b>121</b>	8 %
Methyl	4-Methoxybenzyl	<b>122</b>	63 %	<b>123</b>	34 %
Methyl	2-Benzyloxybenzyl	<b>124</b>	92 %	-	-
Methyl	3-Benzyloxybenzyl	<b>125</b>	87 %	-	-
Methyl	4-Benzyloxybenzyl	<b>126</b>	90 %	-	-
Methyl	2-(4-Fluorbenzyloxy)benzyl	<b>127</b>	51 %	-	-
Methyl	3-(4-Fluorbenzyloxy)benzyl	<b>128</b>	42 %	-	-
Methyl	4-(4-Fluorbenzyloxy)benzyl	<b>129</b>	83 %	-	-
Methyl	4-Benzyloxy-3-methoxybenzyl	<b>130</b>	66 %	<b>131</b>	36 %
	Morpholino	<b>132</b>	37 %	<b>133</b>	45 %
	<i>N</i> -Boc-Piperazin	<b>134</b>	70 %	<b>135</b>	50 %
	Piperazin-Hydrochlorid	<b>136</b>	60 %	<b>137</b>	100 %

intensitäten aller Beteiligten bestmöglich einzuschränken. Angetrieben von diesem Entwicklungsstand, auch im Bezug auf die akute, chronische oder Umwelttoxizität weiterer gebräuchlicher Lösungsmittel, wie etwa Dichlormethan, *N*-Methylpyrrolidon (NMP) und DMSO, stellt die *Green chemistry* einen wachsenden Zweig der zeitgenössischen Forschung dar. Die Entwicklung „grüner“ Lösungsmittel wird

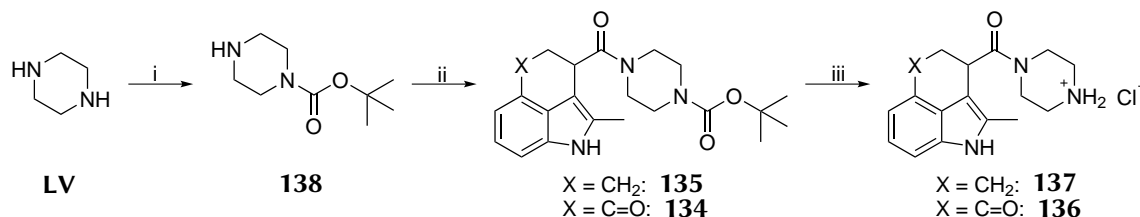
dabei ausgehend von bereits vorhandenen Materialien oder Nebenprodukten anderer Industriezweige betrieben, etwa aus Sägemehl und anderen Holzabfällen. Des Weiteren sollen die neuartigen Lösungsmittel, neben der einfachen Produktion, vollständig und schnell biologisch abbaubar sein, um eine Akkumulation in der Umwelt zu vermeiden. Mittlerweile sind diese Entwicklungen derart weit fortgeschritten, dass viele kommerzielle Anbieter von Chemikalien und Laborbedarf eigene Serien solcher Lösungsmittel bewerben und vertreiben, z.B. BioRenewable (Sigma-Aldrich) oder SOLVAGREEN (Carl-Roth). Als potentiell interessante Alternativen zum bedenklichen DMF stehen etwa 2,5-Dimethylisosorbid (DMI),  $\gamma$ -Valerolacton (GVL), Dimethylcarbonat (DMC) oder Dihydrolevoglucosenon ( $H_2$ -LGO) zur Verfügung. Weitere vielversprechende Optionen zum Ersatz herkömmlicher Lösungsmittel sind 2-Methyltetrahydrofuran oder Cyclopentylmethylether als Alternative zu THF oder DCM, Ethyl-L-lactat als Alternative zu Ethylacetat oder Aceton, sowie *n*-Heptan, das zwar nur geringfügig umweltverträglicher ist, aber immerhin weniger neurotoxisch und als „grünere“ Alternative zu *n*-Hexan (auch für die Chromatographie geeignet) vermarktet wird (Heptan ReagentPlus der Firma Merck). Zur Untersuchung der Machbarkeit der zuvor beschriebenen Amidkupplung unter Verwendung eines solchen Lösungsmittels wurde  $H_2$ -LGO ausgewählt, welches mit ausgezeichneten Lösungseigenschaften beworben und für das eine ähnliche experimentelle Prozedur bereits von Wilson et al. anhand einer Vielzahl von Substraten beschrieben wurde.<sup>221</sup> In Anlehnung an die bisher herangezogene Vorschrift zur Knüpfung der Amidbindung wurde demzufolge die Synthese der Verbindung **104** erneut in Angriff genommen, wobei lediglich das Lösungsmittel ausgetauscht wurde. In der Praxis fiel dabei zunächst der charakteristische Geruch nach Holz und die hohe Viskosität des „grünen“ Lösungsmittels auf, welche das Abmessen geringfügig erschwerte. Die Zähflüssigkeit konnte allerdings durch leichtes Erwärmen des Solvens beseitigt werden. Die weitere Reaktionsführung erwies sich als unkompliziert und auch die Aufreinigung stellte kein nennenswertes Problem dar, so dass nach der chromatographischen Isolierung das Produkt in Reinform in einer Ausbeute von 66 % erhalten werden konnte. Somit konnte die Anwendbarkeit dieser Reaktion auch unter diesen ökologischeren Reaktionsbedingungen und die Eignung des alternativen Lösungsmittels selbst unter erheblicher Hitzeeinwirkung und Mikrowellenexposition nachgewiesen werden. Einen möglichen Ansatzpunkt zukünftiger Optimierungen dieser Vorschrift auf dem Weg zu einer „grünere“ Methodik stellt der Ersatz des zur Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie notwendigen Lösungsmittels *n*-Hexan durch eine geeignete Alternative dar.

### 2.5.3 Darstellung wasserlöslicher Derivate der Verbindungen 39 und 40

Einen weiteren Aspekt, dessen Bedeutung für die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe oder Leitstrukturen nicht zu unterschätzen ist, stellt die Synthese wasserlöslicher Derivate der untersuchten Struktur motive dar. Dazu stehen einige Möglichkeiten zur Verfügung, von denen die wohl häufigste in der Bildung von Salzen der jeweiligen Substanzen besteht. Zur Evaluation der synthetischen Möglichkeiten im Bezug auf die Verbindungen **39** und **40** wurde daher der Versuch unternommen, hydrophilere Amidderivate dieser beiden Carbonsäuren darzustellen. Die Bildung eines Salzes sollte dabei durch Verwendung eines geschützten Diamins für die Amidkupplung und anschließendes Entschützen derselben ermöglicht werden. Als geeignete Schutzgruppe wurde dabei die Boc-Gruppe ausgewählt, da das Entschützen von auf diese Weise maskierten Aminen bevorzugt im Sauren Milieu, welches die Salzbildung begünstigt, stattfindet. In der Folge wurde zunächst das notwendige Mono-Boc-Piperazin (**138**) durch Reaktion



von Boc<sub>2</sub>O und Piperazin LV nach einer Vorschrift von van Wandelen et al. dargestellt.<sup>222</sup> Dabei wurde mit einem zehnfachen Überschuss des Diamins gearbeitet und eine Lösung von Boc<sub>2</sub>O in 1,4-Dioxan langsam zu einer Lösung des Diamins, ebenfalls in 1,4-Dioxan, getropft, um die Wahrscheinlichkeit einer Disubstitution möglichst gering zu halten. Nach 16 h bei 20 °C wurde das Lösungsmittel im Teilvakuum entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und überschüssiges, ausgefallenes Piperazin mittels Vakuumfiltration abgetrennt. Die farblose wässrige Phase wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Teilvakuum entfernt, wobei das Produkt **138** als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 98 % zurückblieb (siehe Abbildung 2.31). Das auf diesem Weg erhaltene Mono-Boc-Piperazin wurde im



**Abbildung 2.31:** Synthese der wasserlöslichen Derivate **136** und **137** mittels Amidkupplung mit Mono-Boc-Piperazin (**138**) und anschließender Entfernung der Schutzgruppe. (i) Boc<sub>2</sub>O, 1,4-Dioxan, 16 h bei 20 °C; (ii) **39** oder **40**, HATU, DIPEA, DMF,  $\mu\text{w}$ , 10 min bei 140 °C; (iii) HCl, 2-Propanol, 10 min bei 20 °C.

Anschluss der Amidkupplung mittels HATU und DIPEA, wie zuvor beschrieben, unterzogen und die dargestellten Boc-geschützten Amide **134** und **135** nach chromatographischer Isolierung in Ausbeuten von 70 % bzw. 50 % gewonnen. Um im Folgenden die Carbamate zu hydrolysieren und die resultierenden sekundären Amine in ihre Salze zu überführen, wurden die Verbindungen **134** und **135** jeweils in wenig 2-Propanol aufgenommen und mit einem Überschuss konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Anspringen der Reaktion konnte durch eine leichte Blasenbildung beobachtet werden, welche den entstehenden gasförmigen Nebenprodukten Kohlenstoffdioxid und Isobutylen, welche der Reaktionsmischung entwichen, herrührten. Nach einer Reaktionszeit von 10 min bei 20 °C wurden sämtliche flüchtigen Bestandteile der Reaktionsmischung im Teilvakuum entfernt, wobei die erwünschten Produkte **136** und **137** in sehr guten Ausbeuten als Feststoffe in Form von Hydrochlorid-Salzen zurückblieben (siehe Abbildung 2.31).

## 2.5.4 Multikomponentenreaktionen ausgehend von den Verbindungen **39** und **40**

Um die synthetische Vielseitigkeit der Verbindungen **39**, **40** und derer Derivate nochmals hervorzuheben und gewissermaßen den Bogen zum Beginn der praktischen Tätigkeit im Zuge dieser Arbeit zu schlagen, sollten im Folgenden die Carbonsäure **39** und **40** als Substrate von Multikomponentenreaktionen eingesetzt werden. Dazu wurde erneut die Ugi-MCR herangezogen, welche bereits im Unterabschnitt 2.1.4 näher beleuchtet wurde und eine kleine Substanzbibliothek dargestellt und charakterisiert. Zunächst wurde als Isocyanid-Komponente stets das kommerziell erhältliche *tert*-Butylisocyanid verwendet, um die in Unterabschnitt 2.1.3 beschriebene Eintopfreaktion zu umgehen und direkt zur MCR schreiten zu können. Die vielfältigen Möglichkeiten zur Generierung verschiedener Isocyanide bzw. derer Vorstufen wurde zuvor bereits diskutiert und an Beispielen dargelegt, so dass an dieser Stelle weitgehend darauf

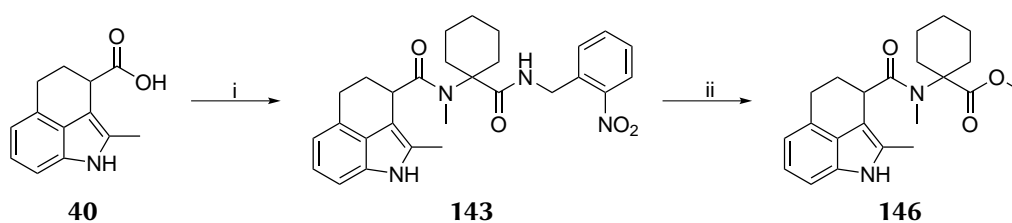
verzichtet werden soll. Im Zuge der MCR war es im Fall von **39**, aufgrund der vorhandenen Arylketon-Partialstruktur, welche selbst an der MCR teilnehmen kann, nicht möglich alle Edukte zeitgleich zur Reaktion zu bringen. Anstelle dessen mussten zunächst die Keton-Komponente, in diesem Fall Cyclohexanon, und die Amin-Komponente zum entsprechenden Imin umgesetzt werden, was sich durch simples Rühren der beiden Edukte in Methanol bei 20 °C erreichen ließ. Anschließend wurde zur Bildung des intermediären Iminiumions das Isocyanid zugesetzt und der Ansatz erneut einige Minuten bei 20 °C bis zur Bildung einer klaren Lösung gerührt. Zum Abschluss konnte die Carbonsäure zugegeben werden und bis zur vollständigen Umsetzung weitergerührt werden, was je nach Substrat einige Stunden bis Tage dauerte. Bei analogen Synthesen unter Verwendung der Carbonsäure **40** konnten

**Tabelle 2.7:** Liste der dargestellten MCR-Produkte der Carbonsäuren **39** und **40** unter Verwendung verschiedener Ketone im Sinne einer Ugi- bzw. Passerini-Reaktion.

Vbdg.	X	Y	n	R	Ausbeute [%]
<b>139</b>	CH <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	2	<i>tert</i> -Butyl	50
<b>140</b>	C=O	NCH <sub>3</sub>	2	<i>tert</i> -Butyl	35
<b>141</b>	CH <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	1	<i>tert</i> -Butyl	40
<b>142</b>	CH <sub>2</sub>	O	2	<i>tert</i> -Butyl	43
<b>143</b>	CH <sub>2</sub>	NCH <sub>3</sub>	2	2-Nitrobenzyl	37

diese separaten Schritte vernachlässigt und stattdessen alle Edukte vereinigt und gerührt werden, da hier das kritische Keton-Strukturmotiv fehlte (Tabelle 2.7). In allen Fällen bildeten sich die Produkte als voluminöse Niederschläge, die mitunter eine ausreichenden Durchmischung des Reaktionsansatzes erschwerten. Dieser Problematik konnte durch Durchführung der Synthesen in Mikrowellengefäßen begegnet werden, welche in Kombination mit den dafür vorgesehenen Magnetrührstäbchen eine kräftige Durchmischung mit bis zu 1400 rpm ermöglichten. Sämtliche Reaktionsansätze wurden, sobald sie dünnschichtchromatographisch als vollständig umgesetzt beurteilt wurden, im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit und mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung eines Ethylacetat-*n*-Hexan-Gemisches aufgereinigt. Im Zuge dieser Untersuchungen gelang es auch ein Passerini-MCR-Produkt ausgehend von **40**, *tert*-Butylisocyanid und Cyclohexanon zu isolieren, welches durch Reaktion der Edukte bei 20 °C in DCM über mehrere Tage und anschließende chromatographische Trennung erreicht wurde. Allerdings traten auch in dieser MCR-Serie keine Passerini-Produkte als unerwünschte Nebenprodukte auf, was sich möglicherweise durch die Wahl des Lösungsmittels Methanol erklären lässt. Während die Ugi-MCR bevorzugt in polaren protischen Lösungsmittel abläuft, einige Autoren beschreiben sie sogar in reinem Wasser, wird die Passerini-MCR durch Verwendung apolarer aprotischer Lösungsmittel wie Ethylacetat, Diethylether oder Dichlormethan begünstigt<sup>140,223–225</sup>. Mehrere Autoren berichten in der Literatur von *convertible isocyanides*, d.h. Isocyaniden, welche sich im Anschluss an die MCR leicht abspalten oder in andere funktionelle Gruppen überführen lassen, z.B. Cyclohexenyl-Isocyanid, 2-Nitrophenylisocyanid, 2-Brom-6-isocyanopyridin, 2-Nitrobenzylisocyanid, 2-Isocyno-

Arylester aliphatischer Carbonsäuren oder das kürzlich publizierte Anisylsulfanylmethylisocyanid (Asmic).<sup>226–231</sup> Dieses Konzept ist insofern äußerst interessant, dass es eine weitere Möglichkeit der bereits in Unterabschnitt 2.1.5 diskutierten und untersuchten Post-Ugi-Modifikationen eröffnet. Dabei sind vielfältige Transformationen des in der MCR generierten Amids in der Literatur beschrieben, von denen sich im Folgenden auf die Freilegung der zugrundeliegenden Carbonsäure beschränkt werden soll. Die Spaltung von Amiden in eine Base und die korrespondierende Carbonsäure stellt synthetisch freilich kein neues Konzept dar, dieser Umstand ändert sich jedoch schnell bei genauerer Betrachtung der untersuchten Struktur motive: Da im Sinne der Ugi-MCR eine Bisamid-Partialstruktur erzeugt wird, ist die selektive Spaltung einer Amidgruppe eine vielversprechende Variante ein reaktives Zentrum in den MCR-Produkten zu schaffen und sie damit einer Fülle von Folge reaktionen zugänglich zu machen. Die ansonsten zur Amidspaltung notwendigen, meist sehr harschen, Bedingungen in Form von Einwirkung konzentrierter Laugen bei hohen Temperaturen unterscheiden sich zudem deutlich von den in der Literatur beschriebenen Methoden zur Abspaltung oder Transformation der ehemaligen Isocyanide, welche oftmals unter relativ milden Bedingungen stattfinden. Im Folgenden wurde daher die Verwendung von 2-Nitrobenzylisocyanid für die weitere Umsetzung der Ugi-MCR-Produkte genauer untersucht. Dazu war es zunächst notwendig, das angesprochene Isocyanid darzustellen, wozu die Vorschrift von Chandgude et al. als Vorlage diente.<sup>229</sup> In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Autoren konnte das korrespondierende *N*-(2-Nitrobenzyl)formamid (**144**) durch Reaktion von 2-Nitrobenzaldehyd, Ameisensäure und Formamid im Sinne einer modifizierten Leuckart-Wallach-Reaktion in einer akzeptablen Ausbeute von 39 % synthetisiert werden. Auch die weitere Umsetzung des Formamid-Derivats zum Isocyanid gelang ohne größere Probleme und das Schlüsselintermediat 2-Nitrobenzylisocyanid (**145**) konnte durch Reaktionsführung in Analogie zum bereits diskutierten Vorgehen nach Patil et al. in guter Ausbeute von 70 % erhalten werden.<sup>181</sup> Die sich anschließende Ugi-MCR nahm einige Tage in Anspruch, bis die dünnschichtchromatographische Kontrolle kein Edukt mehr anzeigte und das erwünschte Produkt konnte im Anschluss wie gehabt mittels Flash-Chromatographie isoliert werden (siehe Abbildung 2.32, Tabelle 2.2). Um nun im Anschluss wie von Chandgude et al.



**Abbildung 2.32:** Synthese des Carbonsäuremethylesters **146** ausgehend von **40** über das 2-Nitrobenzyl-substituierte Intermediat **143** unter Verwendung des *convertible isocyanide* **145**. (i) **145**, Cyclohexanon, Methylamin, MeOH, 3 d bei 20 °C; (ii) 1 M-HCl<sub>(aq)</sub>, MeOH, 2 h bei 80 °C.

beschrieben, unter Abspaltung von 2-Nitrobenzylamin die Carbonsäure freizulegen, wurde das MCR-Produkt in einem geringen Volumen Methanol suspendiert, mit 1 M Salzsäure versetzt und bis zu vollständigen Umsetzung auf 80 °C erhitzt.<sup>229</sup> Die zunächst gelb gefärbte Suspension verwandelte sich im Laufe der folgenden 2 h zunächst zu einer klaren weitestgehend farblosen Lösung bevor sich kurz darauf ein farbloser Niederschlag abschied. Durch Lagerung des Reaktionsgemisches bei 8 °C für 20 h wurde die Ausfällung vervollständigt und das Produkt anschließend mittels Vakuumfiltration isoliert.

Abweichend von den Angaben der Literatur handelte es sich bei dem auf diese Weise erhaltenen Produkt nicht um die freie Carbonsäure, sondern um deren Methylester **146**, was rückblickend in Anbetracht der Reaktionsbedingungen nicht verwunderlich scheint. Die beschriebene Spaltung des Amids hatte mit Sicherheit stattgefunden, allerdings kam es durch das Erhitzen dieser Carbonsäure in Gegenwart eines Alkohols sowie einer Mineralsäure sogleich zur Veresterung derselben. Die Tatsache, dass Chandgude et al. keinen Methylester isolierten kann in der unterschiedlichen Aufbereitung der Reaktionsansätze begründet liegen: Während im Rahmen dieser Arbeit das Produkt als Niederschlag ausfiel, isolierten die Autoren der zugrunde liegenden Veröffentlichung die Produkte durch verschiedene Extraktionsschritte, unter anderem in Gegenwart wässriger Alkalilauge, welche möglicherweise zur Spaltung des Esters geführt haben könnte. Eine Möglichkeit die Veresterung als unerwünschte Folgereaktion zu verhindern, liegt in der Verwendung eines nicht alkoholischen Lösungsmittels, welches allerdings die notwendige Mischbarkeit mit Wasser besitzen und gegenüber Säureeinwirkung bei erhöhten Temperaturen stabil sein sollte. Eine plausible Wahl für ein solches Lösungsmittel stellt Tetrahydrofuran dar.

Zusammengefasst war es im Zuge der hier beschriebenen Multikomponentenreaktionen möglich, einen wertvollen Ausgangspunkt zur Synthese weiterer Derivate zu schaffen, welcher eine Vielzahl von Modifikationsmöglichkeiten in Form der Wahl der Carbonsäure, des Amins, der Carbonylverbindung und des Isocyanids im Zuge der Ugi-MCR bietet. Weiterhin können in zukünftigen Arbeiten durch Variation der Reaktionsbedingungen im Sinne der Passerini-MCR strukturelle Analoga dargestellt, durch Einsatz von Aldehyden oder asymmetrischen Ketonen Diastereomeregemische erhalten und durch Verwendung von *convertible isocyanides* weitere Modifikationen im Anschluss an die MCR ermöglicht werden.

## 2.6 Analytische Betrachtungen ausgewählter Verbindungen

### 2.6.1 Berechnungen zu ABX-Aufspaltungen am Beispiel von Verbindung **89**

Im Zuge der Auswertung der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurde in einigen Fällen das Auftreten von ABX-Spinsystemen beobachtet (Verbindungen **15**, **93** und **89**). Die charakteristische Aufspaltung des ABX-Systems kommt durch Kopplung der beiden, in diesem Fall aufgrund des bereits vorhandenen Stereozentrums, diastereotopen Kerne  $\text{H}_\text{A}$  und  $\text{H}_\text{B}$  miteinander und einem einzelnen vicinalen Kern  $\text{H}_\text{X}$  zustande. Da es sich hierbei um Spektren höherer Ordnung handelt, ist eine Auswertung unter Anwendung der Regeln für Spektren erster Ordnung nur begrenzt möglich bzw. ungenau.<sup>232</sup> Daher mussten die für zur vollständigen experimentellen Charakterisierung notwendigen Daten ( $\nu_\text{A}$ ,  $\nu_\text{B}$ ,  $^3J_\text{AX}$  und  $^3J_\text{BX}$ ) unter Zuhilfenahme der folgenden Berechnungen ermittelt werden, welche beispielhaft an Verbindung **89** (Tabelle 2.8) veranschaulicht werden sollen.<sup>232</sup>

Berechnung der Kopplungskonstante der geminalen Kerne  $\text{H}_\text{A}$  und  $\text{H}_\text{B}$  ( $^2J_\text{AB}$ ):

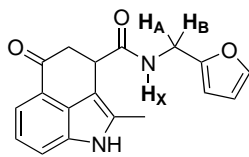
$$|^2J_\text{AB}|[\text{Hz}] = |\delta_1 - \delta_3| = |\delta_2 - \delta_4| = |\delta_5 - \delta_7| = |\delta_6 - \delta_8| = 15,6 \text{ Hz} \quad (2.1)$$

Berechnung der Mittelpunkte ( $Z$ ) der Subspektren 1 und 2:

$$Z_1 = \frac{\delta_1 + \delta_7}{2} = \frac{\delta_3 + \delta_5}{2} = 1689,2 \text{ Hz} \quad (2.2)$$

**Tabelle 2.8:** Beträge der Larmorfrequenzen des ABX-Systems im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **89**.

Linie	AB-Teil		Linie	X-Teil	
	$\delta$ [ppm]	$\delta$ [Hz]		$\delta$ [ppm]	$\delta$ [Hz]
1	4,1690	1667,6	9	nicht aufgelöst	
2	4,1824	1673,0	10	8,5368	3414,7
3	4,2080	1683,2	11	nicht aufgelöst	
4	4,2215	1688,6	12	8,5509	3420,4
5	4,2379	1695,2	13	8,5649	3426,0
6	4,2523	1700,9	14	nicht aufgelöst	
7	4,2769	1710,8			
8	4,2914	1716,6			

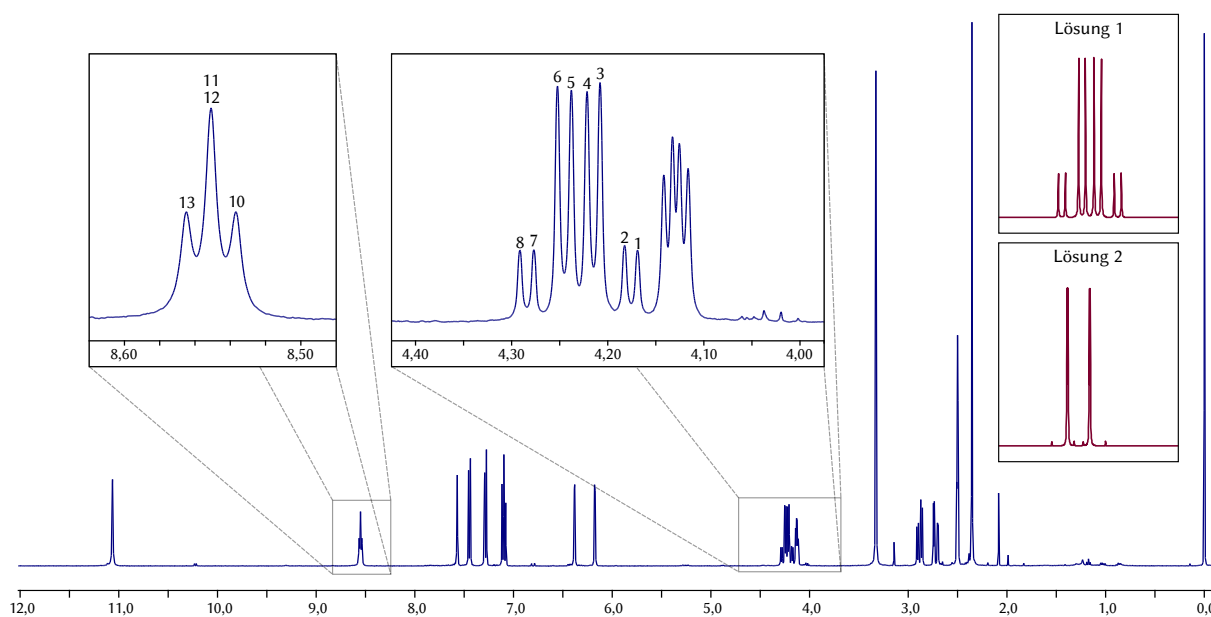


$$Z_2 = \frac{\delta_2 + \delta_8}{2} = \frac{\delta_4 + \delta_6}{2} = 1694,8 \text{ Hz} \quad (2.3)$$

Berechnung der relativen chemischen Verschiebung  $\nu_0\delta$  der Subspektren 1 und 2:

$$\nu_0\delta_1 = \sqrt{(\delta_3 - \delta_5) \cdot (\delta_1 - \delta_7)} = 22,72 \text{ Hz} \quad (2.4)$$

$$\nu_0\delta_2 = \sqrt{(\delta_4 - \delta_6) \cdot (\delta_2 - \delta_8)} = 23,18 \text{ Hz} \quad (2.5)$$


**Abbildung 2.33:** Auszug aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **89** mit Fokus auf den AB- und X-Teil des ABX-Systems und Darstellung der Simulation beider möglicher Lösungen mittels WinDNMR (oben rechts).

Berechnung der geometrischen Schwerpunkte  $\nu^*$  der Subspektrenpaare:

$$\nu^* [\text{Hz}] = Z \pm 0,5\nu_0\delta \quad (2.6)$$

Subspektrum 1:

$$\nu_{A1}^* = \nu_{1 \text{ und } 3}^* = Z_1 + 0,5\nu_0\delta = 1700,5 \text{ Hz} \quad (2.7)$$

$$\nu_{B1}^* = \nu_{5 \text{ und } 7}^* = Z_1 - 0,5\nu_0\delta = 1677,8 \text{ Hz} \quad (2.8)$$

Subspektrum 2:

$$\nu_{A2}^* = \nu_{2 \text{ und } 4}^* = Z_2 + 0,5\nu_0\delta = 1706,3 \text{ Hz} \quad (2.9)$$

$$\nu_{B2}^* = \nu_{6 \text{ und } 8}^* = Z_2 - 0,5\nu_0\delta = 1683,2 \text{ Hz} \quad (2.10)$$

Aus den nun bekannten Größen konnten in der Folge die Kopplungskonstanten der vicinalen Kerne  $H_A$  und  $H_X$  ( ${}^3J_{AX}$ ),  $H_B$  und  $H_X$  ( ${}^3J_{BX}$ ), sowie die Parameter  $\nu_A$  und  $\nu_B$  errechnet werden. Dabei gilt es zu beachten, dass hier zwei Lösungen existieren, da die Zuordnung der Larmorfrequenzen auch umgekehrt möglich ist. Die korrekte Lösung konnte in allen Fällen durch Simulation der Spektren mittels der Software WinDNMR und Abgleich mit den experimentell erhaltenen Spektren identifiziert werden.

Lösung 1:

$$|{}^3J_{AX}| = 2(\nu_{A2}^* - \nu_A) = 5,81 \text{ Hz} \quad (2.11)$$

$$|{}^3J_{BX}| = 2(\nu_{B2}^* - \nu_B) = 5,35 \text{ Hz} \quad (2.12)$$

$$\nu_A = \frac{\nu_{A1}^* + \nu_{A2}^*}{2} = 1703,4 \text{ Hz} \quad (2.13)$$

$$\nu_B = \frac{\nu_{B1}^* + \nu_{B2}^*}{2} = 1680,5 \text{ Hz} \quad (2.14)$$

Lösung 2:

$$|{}^3J_{AX}| = 2(\nu_{B2}^* - \nu_A) = 17,37 \text{ Hz} \quad (2.15)$$

$$|{}^3J_{BX}| = 2(\nu_{A2}^* - \nu_B) = 28,53 \text{ Hz} \quad (2.16)$$

$$\nu_A = \frac{\nu_{A1}^* + \nu_{B2}^*}{2} = 1691,9 \text{ Hz} \quad (2.17)$$

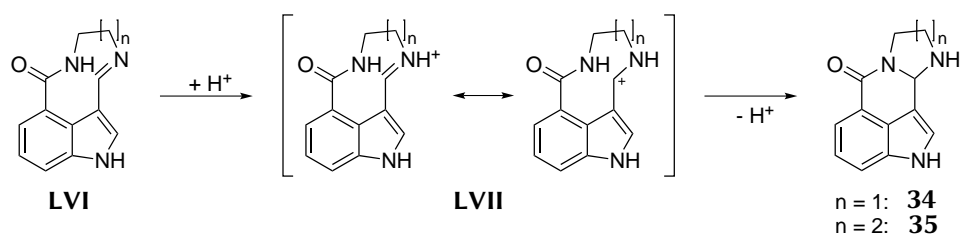
$$\nu_B = \frac{\nu_{B1}^* + \nu_{A2}^*}{2} = 1692,1 \text{ Hz} \quad (2.18)$$

Im hier betrachteten Fall konnte mittels Abgleich zwischen simuliertem und experimentell erhaltenem Spektrum (siehe Abbildung 2.33) Lösung 1 als korrekt identifiziert werden. Vergleichbare Berechnungen waren unter Betrachtung des X-Teils des Spektrums nicht notwendig, da es hier durch Koaleszenz zweier (11 und 12) der theoretisch erwarteten vier Linien zu einem scheinbaren Triplett möglich wurde, die benötigten Parameter direkt aus dem Spektrum abzulesen. Für die korrekte Beschreibung der experimentellen Daten der ebenfalls ABX-Spinsysteme aufweisende Verbindungen **15** und **93** wurde in analoger Weise verfahren.

## 2.6.2 Untersuchungen zur Strukturaufklärung von Verbindung **34**

Im Anschluss an die in Unterabschnitt 2.2.2 beschriebene Synthese der 3,4-verbrückten 1*H*-Indolderivate aus **2** und Hydrazin bzw. aliphatischen Diaminen fielen bei der Auswertung der  ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektren der auf diese Weise erhaltenen Verbindungen **34** und **35** einige Ungereimtheiten auf. Zum Einen ließen sich die erwarteten Signale der Amidprotonen bei einer chemischen Verschiebung von 7–10 ppm

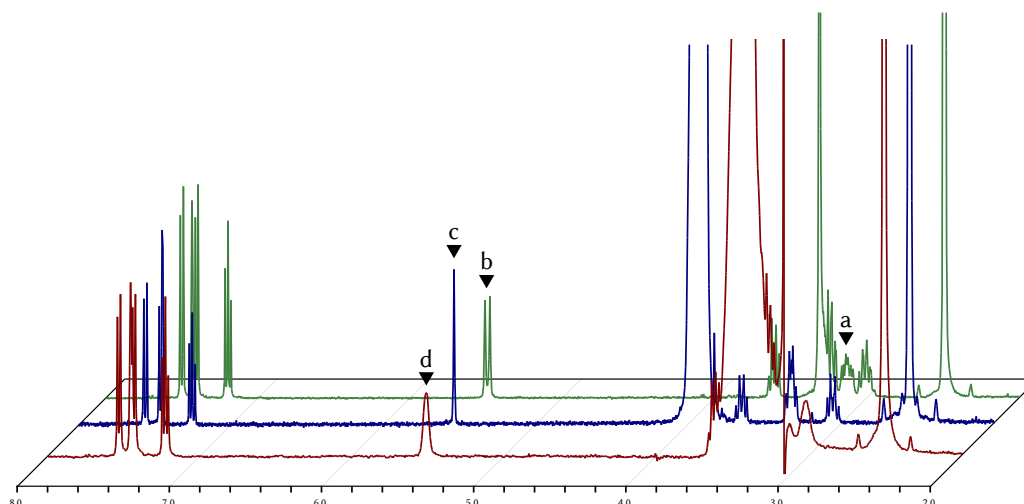
nicht auffinden. Dies stellte insofern einen sehr ungewöhnlichen Umstand dar, da NH-Protonen des Amids kaum zum Austausch mit dem deuterierten Lösungsmittel neigen. Somit war eine lösungsmittelbedingte Intensitätsminderung dieses Signal nicht zu erwarten gewesen. Bei der genaueren Untersuchung dieser Verbindungen konnte zudem bei niedrigen Konzentrationen eine Aufspaltung des am Imin-Kohlenstoffatom gebundenen Protons zu einem Dublett beobachtet werden, was zur Vermutung führte, dass die bisher angenommene Konstitution nicht korrekt sein konnte. Da zu diesem Zeitpunkt allerdings bereits die molare Masse der Verbindung mit einer Genauigkeit von vier Nachkommastellen bestätigt worden war, konnte es sich nur um ein Produkt einer Umlagerungsreaktion, d.h. ein Konstitutionsisomer handeln. Unter dieser Prämisse musste es, vermutlich säurekatalysiert, zu einer Reaktion der Amid-Gruppe mit der Imino-Gruppe gekommen sein, welche unter den Bedingungen der Synthese der Verbindungen **34** und **35** nicht unmöglich scheint. Dazu würde zunächst das, nach dem bereits in Unterabschnitt 2.2.2 beschriebenen Weg erhaltene, Intermediat **LVI** mit Amid- und Imino-Gruppe in Gegenwart von Essigsäure durch Protonierung zum Iminium-Ion **LVII** reagieren. Für dieses existieren mehrere mesomere Grenzformeln, von denen mindestens eine eine positive Partialladung am Imin-Kohlenstoffatom trägt (siehe Abbildung 2.34). Bei der sehr wahrscheinlich gegebenen räumlichen Nähe der Iminium- und Amid-Partialstruktur wäre ein nukleophiler Angriff des freien Elektronenpaares des Amid-Stickstoffatoms auf das positiv polarisierte Iminium-Kohlenstoffatom möglich und das Produkt **34** käme unter Abspaltung des katalytisch wirkenden Protons zustande. Im Zuge detaillierterer Unter-



**Abbildung 2.34:** Möglicher Verlauf der Umlagerung des tricyclischen Intermediats **LVI** zum tetracyclischen Produkt **34** bzw. **35** unter Säurekatalyse über das Iminium-Ion **LVII**.

suchungen zur Bestätigung dieser Hypothese erfolgte daher die Aufnahme von  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Verbindung **34** unter Verwendung einer Lösung geringerer Konzentration, wodurch eine feinere Auflösung der vorhandenen Spin-Spin-Kopplungen erreicht werden sollte (siehe Abbildung 2.35, b). Tatsächlich gelang auf diese Weise, eine Aufspaltung des Signals bei 5,50 ppm zum Dublett sichtbar zu machen. Dieser Umstand sprach in deutlicher Weise für das Vorhandensein der Konstitution **34** und nicht **V1**, da das am, im weitesten Sinne aminalischen, Kohlenstoffatom gebundene Proton, bedingt durch  $^3J$ -Kopplung zum vicinalen sekundären Amin, zu eben dieser Aufspaltung (d, 1H) führen sollte. Im Fall der Struktur **V1** hätte das Imin-Kohlenstoffatom, auch bei veränderter Konzentration, stets ein Singulett (s, 1H) ergeben müssen. Des Weiteren konnte durch Behandlung der betrachteten Substanz mit Deuteriumoxid und anschließende erneute Aufnahme eines  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums das bei 3,16 ppm gelegene Signal des aliphatischen NH-Protons durch Austausch durch Deuterium aus dem Spektrum entfernt werden, während das Signal des chiralen Kohlenstoffatoms bei 5,50 ppm, aufgrund fehlender  $^1\text{H}$ -Kopplung, zu einem Singulett vereinfacht wurde (siehe Abbildung 2.35, c). Abschließend erwies es sich ebenfalls als möglich durch selektives Entkoppeln des NH-Signals bei 3,16 ppm die Aufspaltung des Signals des chiralen Kohlenstoffatoms (5,50 ppm) zu unterdrücken (siehe Abbildung 2.35, d). Die

direkte Kopplung des chiralen tertiären Kohlenstoffatoms mit dem aliphatischen NH-Proton konnte somit zweifelsfrei nachgewiesen werden. Aufgrund der geschilderten Hinweise, welche alle auf das



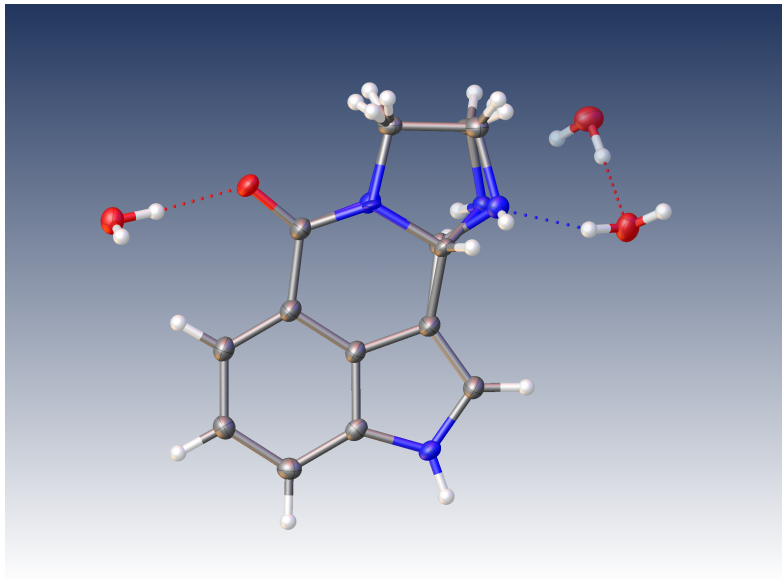
**Abbildung 2.35:** Auszug aus verschiedenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von **34** in  $\text{DMSO-}d_6$ : Probe geringer Konzentration (grün), Probe nach Behandlung mit Deuteriumoxid (blau) und mit selektiver Entkopplung des NH-Signals (rot). Deutlich sichtbar sind das Signal des aliphatischen NH-Protons bei 3,16 ppm (a), und die abweichenden Aufspaltungen der Protonensignale des chiralen Kohlenstoffatoms in Abhängigkeit von der Aufnahmetechnik (b-d). Für nähere Erläuterungen siehe Text.

Vorhandensein der tetracyclischen Konstitution hindeuteten, und dem weitgehenden Mangel ähnlicher Struktur motive in der Literatur wurde der Versuch unternommen, die Verbindung zur Kristallisation zu bringen. Aus Kristallen geeigneter Größe und Reinheit sollte die zweifelsfreie Aufklärung der Struktur mittels Röntgendiffraktometrie möglich sein. Tatsächlich gelang es durch wiederholtes Umkristallisieren der Verbindung **34** aus Wasser einen kristallinen Niederschlag in Form nahezu farbloser Plättchen zu gewinnen, welcher die Anforderungen erfüllte. Die Aufnahme der Röntgenkristallstruktur dieser Kristalle erfolgte im Arbeitskreis für Synthetische und Strukturelle Biochemie am Institut für Biochemie der Universität Greifswald durch Herrn Dr. Gottfried Palm. Dessen Untersuchungen führten letztendlich zur Bestätigung der vermuteten tetracyclischen Struktur (siehe Abbildung 2.36). Der Kristallstruktur ist überdies hinaus auch die Ausrichtung des Imidazolidin-Rings in Abhängigkeit von der Konfiguration des chiralen Kohlenstoffatoms zu entnehmen, da es sich bei der kristallisierten Verbindung um ein Racemat handelt. Bezüglich der Verbindung **35** wurden in analoger Weise Untersuchungen mittels NMR-Spektroskopie vorgenommen, welche zu vergleichbaren Ergebnissen führten und daher auch für diese Verbindung das Vorhandensein der tetracyclischen Struktur nahelegen. Im Zuge der praktischen Arbeiten gelang es allerdings bis zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Dissertation nicht, Kristalle dieser Substanz zu erhalten, welche den Anforderungen der Röntgendiffraktometrie genügen.

### 2.6.3 Untersuchungen der Isomerie an Derivaten von **39** und **40**

Während der detaillierten Charakterisierung der dargestellten Verbindungen wurden bei einer Reihe von Substanzen in den NMR-Spektren eine Vielzahl von Doppelsignalen beobachtet, welche beim ersten Auftreten irrtümlicherweise als Verunreinigungen betrachtet wurden. Infolgedessen wurde





**Abbildung 2.36:** Darstellung der mittels Röntgendiffraktometrie erhaltenen dreidimensionalen Struktur der Verbindung **34**. Deutlich zu erkennen ist die tetracyclische Grundstruktur, sowie die Orientierung des Imidazolidin-Rings in Abhängigkeit von der Konfiguration des Stereozentrums.

die betreffende Substanz (**104**) erneut umkristallisiert und erneut NMR-spektroskopisch untersucht. Nachdem auch in diesem Spektrum dieselben Doppelsignale in identischem Verhältnis zu den erwarteten Signalen auftraten wurde die Möglichkeit in Betracht gezogen, es könne sich um Rotationsisomere handeln. Bei den betreffenden Derivaten der Carbonsäuren **39** und **40** konnte in deuteriertem DMSO bei 25 °C stets ein Verhältnis von etwa 2:1 der beiden Isomere (bzw. 67 % Hauptisomer und 33 % Nebenisomer) festgestellt werden, welches sich durch Integration der Singulets der isolierten aromatischen Methylgruppe an 2-Position des 1*H*-Indols berechnen ließ. Im Fall des Vorhandenseins von Rotameren wären die Doppelsignale fester Bestandteil des NMR-Spektrums, da sich auch bei wiederholten Aufreinigungsversuchen stets dasselbe Gleichgewicht der beiden Isomere zueinander einstellen würde und in Folge dessen die Verhältnisse der Signale zueinander stets gleich bleiben müssen. Diese Beobachtung konnte lediglich bei den Derivaten der tricyclischen Carbonsäuren **39** und **40** gemacht werden, welche eine *N,N*-Dialkylamid-Gruppe enthalten, d.h. sich von sekundären Aminen und der korrespondierenden Carbonsäure ableiten. Hier besteht die Möglichkeit, dass aufgrund des partiellen  $\pi$ -Bindungscharakters der C-N-Bindung des Amid-Gruppe und der sich daraus ergebenden eingeschränkten Drehbarkeit die thermodynamische Rotationsbarriere derart hoch ist, dass bei der verwendeten Messtemperatur des NMR-Spektrometers von 25 °C zwei Isomere zu beobachten sind. Sofern dies der Fall wäre, müsste sich bei Verwendung eines anderen Lösungsmittels für die Messung oder bei Messung bei einer anderen Temperatur das Verhältnis der beiden Isomere verschieben, da das Gleichgewicht der Rotamere von diesem beiden Faktoren abhängig ist. Im Extremfall sollte bei Erreichen der Messtemperatur, welche die Rotationsbarriere überschreitet auch die Koaleszenz der Signale möglich sein und daher nur ein einzelnes Isomer beobachtet werden. Tatsächlich stellte sich heraus, dass ähnliche Problematiken bereits im Arbeitskreis beobachtet und untersucht wurden.<sup>217</sup> Zur Verifikation dieser Hypothese erfolgten daher Messungen einer Probe der Substanz **104** bei variablen Temperaturen zwischen 25 °C und 60 °C, wobei allerdings keine Veränderung der Signalintensitäten zueinander zu beobachten war. Auch eine Messung

derselben Verbindung in anderen deuterierten Lösungsmitteln (Methanol- $d_4$ , DMF- $d_7$  und Pyridin- $d_5$ ) konnte keine Verschiebung der Intensitätsverhältnisse zeigen. Diese Umstände können möglicherweise durch eine derart hohe Rotationsbarriere erklärt werden, dass eine detektierbare Umwandlung der Konformere ineinander nicht stattfindet. In diesem Fall müssten die Isomere als Atropisomere betrachtet werden, für welche eine Trennung realisierbar sein sollte. Die Aufreinigung der betrachteten Substanzen erfolgte stets mittels Flash-Chromatographie an einer Normalphase, wobei lediglich eine Fraktion für das Produkt erhalten werden konnte. Zudem zeigte auch die Bestimmung der Reinheit mittels RP-HPLC lediglich ein Produktsignal. Dies legt die Vermutung nahe, die beiden Isomere könnten derart ähnliche physikochemische Eigenschaften aufweisen, dass eine Trennung unter diesen Bedingungen nicht möglich ist.

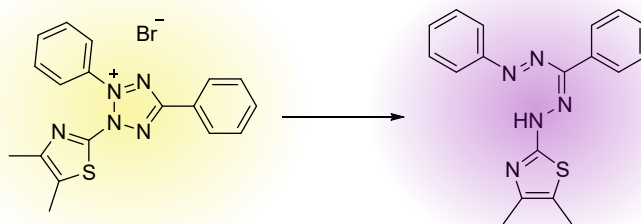
Zweifel an der Hypothese, dass es sich um Rotationsisomere handeln müsste, kamen erst zu einem Zeitpunkt auf, als die praktischen Arbeiten im Rahmen dieser Dissertation bereits abgeschlossen waren und müssten daher in Zukunft geklärt werden. Mögliche Ansatzpunkte für solche Untersuchungen bestehen in der Entfernung der Methylgruppe an 2-Position des 1*H*-Indolkerns, welche maßgeblich zur Blockade der Rotation beizutragen scheint und in der Kristallisation der betrachteten Verbindung gefolgt von einer röntgendiffraktometrischen Untersuchung zur Feststellung der tatsächlichen räumlichen Struktur. Zu zweitem konnten bereits erste praktische Versuche unternommen werden, die Gewinnung geeigneter Kristalle erwies sich aber als schwierig, was ebenfalls ein Hinweis auf das Vorhandensein eines weiteren Isomers sein kann. Daher müssen diese Arbeiten in Zukunft fortgesetzt werden um abschließende Aussagen zum diskutierten Sachverhalt tätigen zu können.

## 2.7 Biologische Testung

### 2.7.1 Untersuchung der Zytotoxizität via MTT-Assay

Die erste biologische Evaluation der im Rahmen der vorliegenden Arbeit dargestellten und charakterisierten Verbindungen sollte sinnvollerweise der Untersuchung eventuell vorhandener zytotoxischer Eigenschaften gelten. Sofern hier eine nennenswerte Zytotoxizität festgestellt werden würde, hätte diese zunächst eingehender aufgeklärt werden müssen, um weitere Testungen an anderen biologischen Systemen rechtfertigen zu können. Die Untersuchung des Einflusses der neuartigen Substanzen auf die metabolische Aktivität wurde in der Arbeitsgruppe Pharmazeutische Bioanalytik des Pharmazeutischen Instituts der Universität Greifswald durch Dr. Stefanie König mittels MTT-Assay in humanen primären Immunzellen durchgeführt. Bei diesem Assay handelt es sich um eine weit verbreitete Methodik zur Einordnung der Viabilität verschiedener Zellen nach der Behandlung mit diversen Xenobiotika.<sup>233</sup> Das zugrundeliegende Prinzip besteht dabei in der Reduktion des gelben Farbstoffs 3-(2,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) zu einem violett gefärbten Formazan durch reduktive Prozesse in lebenden Zellen (siehe Abbildung 2.37).<sup>234</sup>

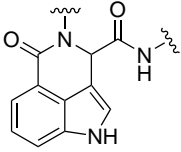
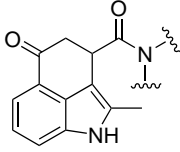
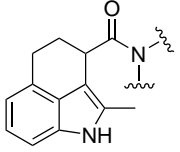
Dazu wurden die zu untersuchenden Zellen, in diesem Fall humane Monozyten (gewonnen aus frischen *Buffy coats* gesunder erwachsener Spender), mit den zu prüfenden Substanzlösung (30  $\mu$ M) bei 37 °C für 24 h inkubiert, gefolgt von der Zugabe des MTT und weiteren zwei Stunden Inkubation, um die Formazanbildung zu ermöglichen. Anschließend erfolgte die Solubilisation des entstandenen, wasserunlöslichen Formazans durch Zugabe einer salzsauren Lösung von Natriumlaurylsulfat (*sodium dodecyl sulfate*,



**Abbildung 2.37:** Reduktion des gelben Farbstoffs MTT zu seinem violett gefärbten Formazan durch metabolisch aktive Zellen.

SDS), wodurch die spektrometrische Quantifizierung ermöglicht wurde. Hierbei wurden stets eine Positiv-, sowie eine Negativkontrolle mitgeführt, um den ordnungsgemäßen Ablauf des Assays zu gewährleisten und durch den Leerwert eine Grundlage für die spätere Berechnung der prozentualen Viabilität zu gewinnen. Als Positivkontrolle kam in diesem Fall der Pan-Kinase-Inhibitor Staurosporin in einer Konzentration von  $1\ \mu\text{M}$  zum Einsatz, der Negativkontrolle wurde kein Xenobiotikum, sondern lediglich das zur Lösung der Xenobiotika verwendete Lösungsmittel DMSO als Vehikel zugesetzt.<sup>235</sup> Die Extinktion wurde bei  $\lambda = 570\ \text{nm}$  bestimmt und relativ zum Leerwert des Vehikels (100 %) berechnet. Die Bestimmungen erfolgten stets mindestens in dreifacher Ausführung. Die auf diesem Weg ermittelten Daten für eine Auswahl der dargestellten Verbindungen können Tabelle 2.9 entnommen werden. Bis auf einige wenige wiesen die untersuchten Substanzen dabei keine Auffälligkeiten in Form von niedrigen Viabilitätswerten nach der Inkubation auf, wodurch eine geringe bis nicht vorhandene Zytotoxizität der dargestellten Substanzen auf humane Monozyten nachgewiesen werden konnte. Auffällig waren hierbei die bei einigen untersuchten Verbindungen scheinbar deutlich erhöhten Viabilitätswerte, was vor Allem die Verbindungen 124-129 betraf. Dieser Umstand lässt sich plausibel auf zwei möglichen Wegen erklären: Entweder steigern die Substanzen tatsächlich die metabolische Aktivität der untersuchten Zelllinien, oder es findet eine Metabolisierung der Xenobiotika zu Derivaten statt, die ein Absorptionsmaximum nahe der Messwellenlänge ( $\lambda = 570\ \text{nm}$ ) besitzen und daher zusammen mit dem MTT-Formazan erfasst werden. Im ersten Fall wäre eine erneute Untersuchung über einen längeren Zeitraum sinnvoll, da die mutmaßlich erhöhte metabolische Aktivität langfristig ebenfalls zur Schädigung der Zelle bis zu deren Tod führen kann. Letztlich kann die Zytotoxizität der untersuchten Substanzen auf Grundlage des MTT-Assays allerdings nicht vollständig ausgeschlossen werden, da in dieser Methode lediglich die metabolische Aktivität der verwendeten Zellen in Form des Reduktionspotentials bestimmt wird. Diese reduktiven Prozesse sind in lebenden Zellen im Allgemeinen an das Vorhandensein von Oxidoreduktasen und Reduktionsäquivalenten in Form von  $\text{NADH} + \text{H}^+$  im Zytoplasma und damit an die Gesamtstoffwechselrate des Systems gekoppelt. Das bedeutet wiederum, dass in Zellen mit insgesamt niedrigerer Stoffwechselrate eine unvollständige Reduktion von MTT beobachtet werden könnte, ohne dass die Zellen tatsächlich negativ in ihrer Viabilität beeinflusst wurden. Letztlich kann mittels MTT-Assay also lediglich ein Parameter bestimmt werden, welcher mit der Viabilität korreliert, nicht jedoch die Zellviabilität selbst. Einen Assay zur direkten Bestimmung der Zytotoxizität ist zum Beispiel der Lactatdehydrogenase-Assay (LDH-Assay), welcher in der Lage ist eine Schädigung der Zelle durch den Austritt von Lactat aus der Zelle durch die zerstörte Plasmamembran anzuzeigen.<sup>236</sup> Weiterhin muss auch bei der experimentellen

**Tabelle 2.9:** Mittels MTT-Assay ermittelte Zytotoxizitätsdaten ausgewählter Verbindungen verschiedener Grundkörper bei einer Konzentration von 30  $\mu\text{M}$ ; Angabe prozentual zur Kontrolle; Positivkontrolle: Staurosporin (Pan-Kinase-Inhibitor), 1  $\mu\text{M}$ ;  $n \geq 3$ .

					
Vbdg.	Viabilität	Vbdg.	Viabilität	Vbdg.	Viabilität
11	41,6 $\pm$ 14,3 %	81	107,1 $\pm$ 0,8 %	82	96,8 $\pm$ 2,9 %
15	102,3 $\pm$ 3,0 %	83	96,4 $\pm$ 0,9 %	84	88,9 $\pm$ 6,1 %
1	-	85	94,6 $\pm$ 1,7 %	86	91,0 $\pm$ 5,4 %
16	110,9 $\pm$ 5,8 %	87	99,2 $\pm$ 1,2 %	88	88,5 $\pm$ 3,7 %
17	95,2 $\pm$ 3,1 %	89	101,1 $\pm$ 2,7 %	90	88,4 $\pm$ 5,2 %
18	101,7 $\pm$ 2,9 %	91	96,1 $\pm$ 6,0 %	92	-
19	104,0 $\pm$ 2,3 %	93	99,4 $\pm$ 1,1 %	94	77,2 $\pm$ 2,6 %
20	99,3 $\pm$ 0,8 %	95	75,6 $\pm$ 2,6 %	96	192,0 $\pm$ 4,8 %
21	104,6 $\pm$ 7,3 %	97	98,1 $\pm$ 7,4 %	98	204,4 $\pm$ 15,8 %
22	-	99	86,4 $\pm$ 5,8 %	100	100,3 $\pm$ 4,4 %
23	-	101	68,4 $\pm$ 4,2 %	105	120,5 $\pm$ 6,9 %
24	-	102	88,1 $\pm$ 4,1 %	107	91,1 $\pm$ 4,6 %
14	-	103	57,3 $\pm$ 0,5 %	109	107,9 $\pm$ 3,0 %
		104	109,8 $\pm$ 1,9 %	111	96,4 $\pm$ 3,3 %
		106	85,3 $\pm$ 1,5 %	113	118,8 $\pm$ 1,7 %
		108	91,5 $\pm$ 5,3 %	115	85,2 $\pm$ 2,1 %
		110	103,6 $\pm$ 4,5 %	117	90,2 $\pm$ 1,4 %
		112	111,9 $\pm$ 7,8 %	119	102,7 $\pm$ 10,0 %
		114	83,4 $\pm$ 1,5 %	121	89,1 $\pm$ 4,8 %
		116	98,7 $\pm$ 2,7 %	123	85,4 $\pm$ 2,3 %
		118	79,8 $\pm$ 0,9 %	131	171,1 $\pm$ 4,5 %
		120	81,0 $\pm$ 2,0 %	133	95,9 $\pm$ 3,0 %
		122	98,0 $\pm$ 1,9 %	135	93,7 $\pm$ 7,0 %
		124	137,3 $\pm$ 7,9 %	137	95,1 $\pm$ 0,9 %
		125	149,2 $\pm$ 16,9 %		
		126	147,4 $\pm$ 8,2 %		
		127	121,5 $\pm$ 6,2 %		
		128	136,1 $\pm$ 12,5 %		
		129	161,1 $\pm$ 16,2 %		
		130	107,1 $\pm$ 8,6 %		
		132	95,8 $\pm$ 3,0 %		
		134	98,7 $\pm$ 5,1 %		
		136	96,4 $\pm$ 4,3 %		

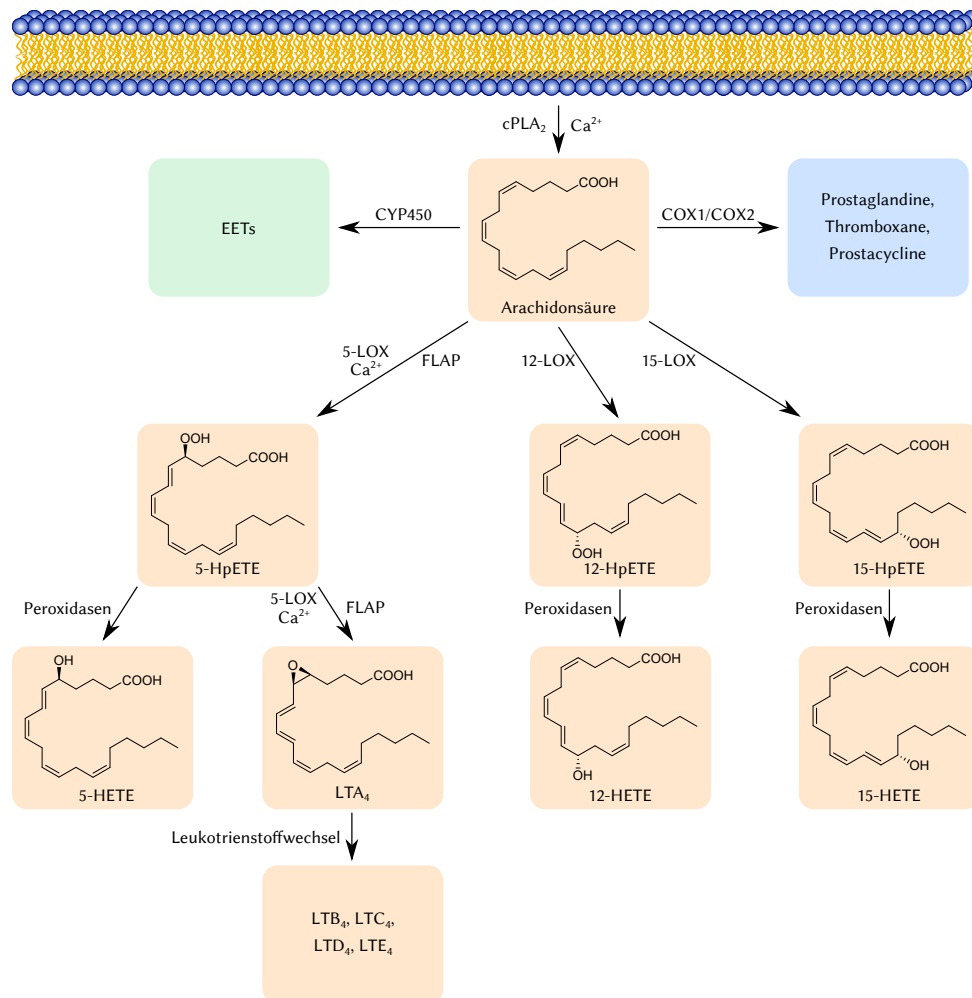
Methodik darauf geachtet werden, keine störenden Redox-Partner in das Testsystem einzubringen, welche ihrerseits das Ergebnis verfälschen könnten.<sup>234</sup> Diese Limitationen sind bei der Betrachtung derartiger Ergebnisse des MTT-Assays stets zu beachten. Um der Problematik der sehr geringen

Wasserlöslichkeit des entstehenden Formazans entgegenzuwirken, wurden in jüngster Zeit eine Reihe von alternativen strukturell verwandten Farbstoffen etabliert, deren Formazane eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit aufweisen und daher nicht aus der Zellsuspension ausfallen.<sup>237</sup> Einen alternativen Assay zur Evaluation der metabolischen Aktivität von Zellsystemen stellt der Resazurin-Assay dar, welcher ebenfalls auf der Reduktion eines Farbstoffs und damit einhergehender Farbänderung beruht.<sup>238,239</sup>

## 2.7.2 Untersuchungen zur 5-LOX-Inhibition ausgewählter Verbindungen

Nachdem die Ergebnisse der Untersuchung mittels MTT-Assay zu positiven Ergebnissen, d.h. der Abwesenheit einer wesentlichen Zytotoxizität bei einer Konzentration von 30  $\mu\text{M}$  geführt hatten, wurde beschlossen die Substanzen zunächst hausintern im Arbeitskreis Pharmazeutische Bioanalytik eingehender untersuchen zu lassen. Dies sollte durch Evaluation einer möglichen Interaktion einer Auswahl der dargestellten Verbindungen mit dem Enzym Arachidonat-5-lipoxygenase (5-LOX) geschehen. Dieses Enzym katalysiert die Umsetzung von Arachidonsäure (*Arachidonic acid*, AA) zu 5-Hydroperoxyeicosatetraensäure (5-HpETE)<sup>i</sup>, welches wiederum mit hoher Geschwindigkeit enzymatisch und nichtenzymatisch zu einer Reihe physiologisch und pathophysiologisch relevanter Mediatoren reagiert. Der prominenteste Vertreter dieser Reihe ist Leukotrien A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>), das korrespondierende Epoxid der 5-HpETE, das als Intermediat entweder zu Leukotrien B<sub>4</sub> hydrolysiert oder durch weiterführende enzymatische Umsetzungen zu einer Reihe verwandter Eicosanoide (Leukotriene C<sub>4</sub>-E<sub>4</sub>) umgesetzt werden kann, welche verschiedene Funktion im Rahmen von Entzündungsvorgängen und Asthma bronchiale spielen (siehe Abbildung 2.38).<sup>240,242</sup> Eine wirksame Inhibition der 5-LOX, als Initialschritt dieser Reaktionskaskade, stellt daher ein interessantes Konzept zur Unterdrückung derartiger entzündlicher Prozesse oder zur Therapie asthmatischer Erkrankungen dar. Dieser Aspekt wird unterstrichen durch den Umstand, dass mit dem Wirkstoff Zileuton in den USA bereits im Jahr 1996 ein Inhibitor der 5-LOX für die Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale unter dem Handelsnamen Zylflo<sup>®</sup> zugelassen worden ist.<sup>243-246</sup> In der praktischen Durchführung des 5-LOX-Assay wurden zunächst frisch isolierte PMNL mit den zu untersuchenden Xenobiotika für 10 min vorinkubiert und anschließend die Produktion von Arachidonsäuremetaboliten durch Zugabe des Calcium-Ionophors A23187 gestartet, welches Calcium-Ionen die Passage biologischer Membranen und daher eine freie Beweglichkeit innerhalb des Kulturmediums und der Zelle ermöglicht. Nach einer definierten Inkubationszeit (10 min) wurde die enzymatische Aktivität der PMNL durch Zugabe von eiskaltem Methanol gestoppt. Nach Extraktion der Arachidonsäuremetabolite nach Pergola et. al. konnten diese durch RP-HPLC identifiziert und quantifiziert werden.<sup>247</sup> Zur Quantifizierung wurden dabei die drei 5-LOX-Produkte LTB<sub>4</sub>, e(t)-LTB<sub>4</sub> und 5-HETE herangezogen. Die Aktivität der 5-LOX wurde anschließend relativ zur ermittelten Konzentration der Negativkontrolle (100 %) angegeben. Als Positivkontrolle zur Gewährleistung der Funktionsfähigkeit des Assays wurde stets der 5-LOX-Inhibitor Zileuton (3  $\mu\text{M}$ ) mitgeführt und die Bestimmung mindestens dreifach durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen finden sich in Tabelle 2.10 und deuten im Fall der Verbindungen **124**, **125**, **126**, **128**, **129** und **95** auf eine signifikante Inhibition der 5-LOX-Aktivität im betrachteten Zellsystem hin. Die ermittelten IC<sub>50</sub>-Werte liegen dabei durchgängig im mittleren einstelligen mikromolaren Bereich, von 2,1  $\mu\text{M}$  für **95** bis hin zu

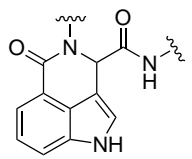
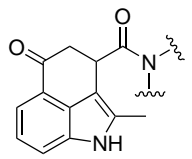
<sup>i</sup>IUPAC empfiehlt die Schreibweise 5-Hydroperoxyeicosatetraensäure.



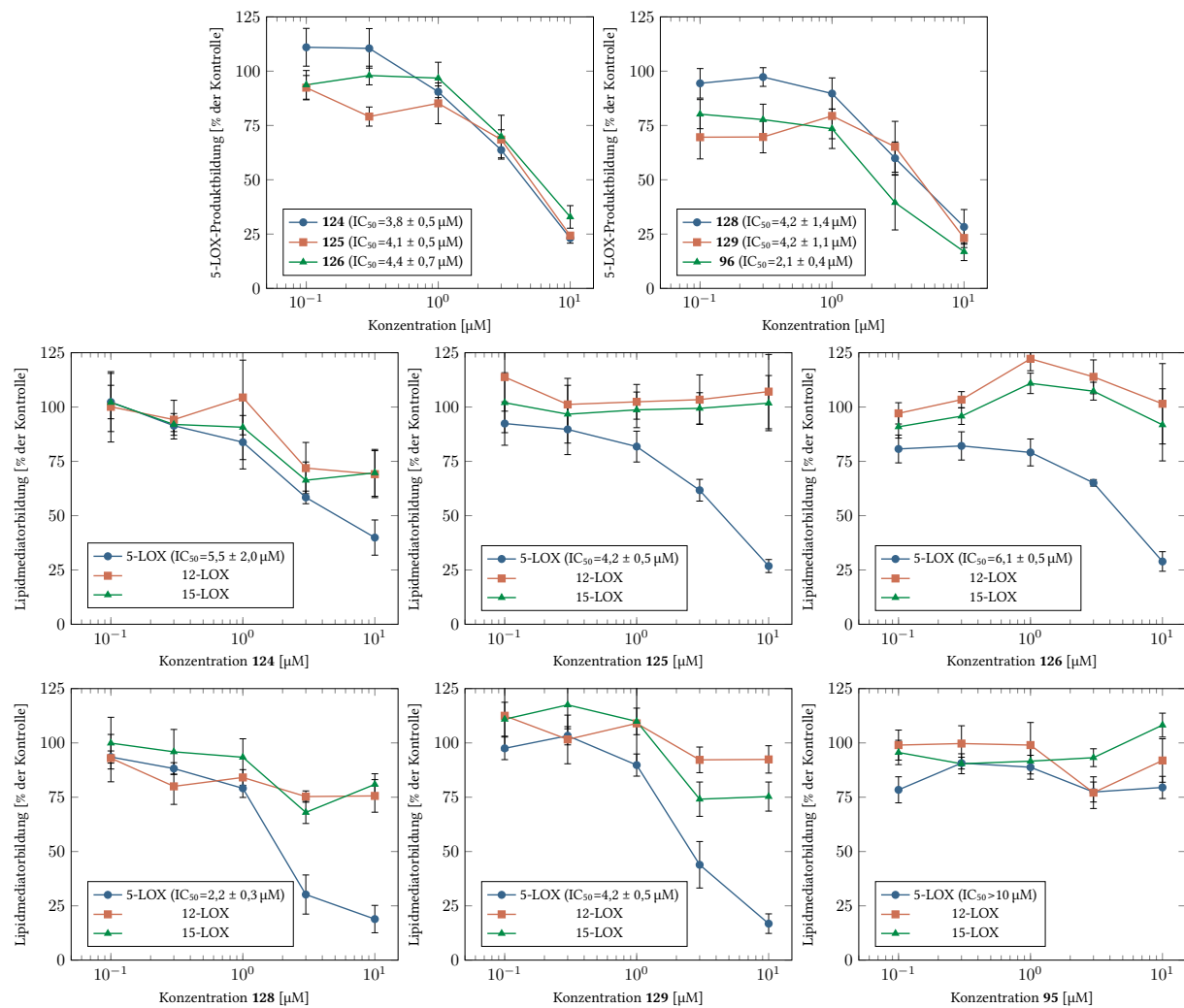
**Abbildung 2.38:** Auszug aus dem Arachidonsäurestoffwechsel mit dem Fokus auf verschiedenen Lipoxygenasen, beginnend mit der Freisetzung aus der nukleären Membran durch die cytosolische Phospholipase  $A_2$  ( $cPLA_2$ ). Leukotrienstoffwechsel, ausgehend von  $LTA_4$ , stark verkürzt. Modifiziert nach Pergola und Rådmark.<sup>240,241</sup>

4,4  $\mu\text{M}$  für **126** (siehe Abbildung 2.39). Um eine tatsächliche Hemmung der 5-LOX zu verifizieren war es dabei zudem notwendig weitere Untersuchungen durchzuführen, um die negative Beeinflussung anderer Angriffspunkte im Arachidonsäurestoffwechsel durch die betrachteten Verbindungen möglichst auszuschließen. Dazu wurden die Verbindungen zunächst erneut mit PMNL inkubiert, allerdings unter Zugabe von 20  $\mu\text{M}$  Arachidonsäure. Diese Methode ermöglichte es, eine verminderte 5-LOX-Aktivität aufgrund von Inhibition der  $cPLA_2$  oder der Inhibition der 5-LOX-FLAP-Interaktion auszuschließen. Bedingt durch die deutlich höhere Arachidonsäurekonzentration konnte bei dieser Untersuchung die Aktivität der  $cPLA_2$  ausgeblendet werden, da die Freisetzung von Arachidonsäure aus den biologischen Membranen das Ausmaß der 5-LOX-Produktbildung nicht mehr limitieren konnte. Auch wird in Gegenwart ausreichend hoher Arachidonsäurekonzentrationen die Interaktion des FLAP, d.h. die Präsentation der Arachidonsäure durch FLAP gegenüber der 5-LOX, als limitierender Faktor eliminiert. Zwar verläuft unter physiologischen Bedingungen die Bildung von Leukotrienen durch die 5-LOX in Gegenwart von FLAP deutlich schneller als in dessen Abwesenheit, das Enzym ist aber nicht auf das Helferprotein angewiesen.<sup>241,242</sup> Sofern die Konzentration der Arachidonsäure also hoch genug

**Tabelle 2.10:** Prozentuale Inhibition der Produktbildung der 5-LOX durch ausgewählte Endstufen in PMNL bei 10  $\mu$ M und 2,5  $\mu$ M A23187; Angabe relativ zur Kontrolle; Positivkontrolle: Zileuton, 3  $\mu$ M; n  $\geq$  3.

			
Vbdg.	5-LOX-Produktbildung	Vbdg.	5-LOX-Produktbildung
11	42,2 $\pm$ 3,1 %	81	106,1 $\pm$ 0,8 %
15	91,8 $\pm$ 3,6 %	83	89,2 $\pm$ 14,9 %
16	96,5 $\pm$ 2,5 %	85	93,4 $\pm$ 2,2 %
17	95,1 $\pm$ 2,7 %	87	91,8 $\pm$ 7,4 %
18	96,1 $\pm$ 1,4 %	89	96,9 $\pm$ 5,8 %
19	93,4 $\pm$ 2,8 %	93	85,8 $\pm$ 11,2 %
20	98,8 $\pm$ 2,1 %	95	25,3 $\pm$ 4,8 %
21	100,7 $\pm$ 4,1 %	97	68,7 $\pm$ 10,9 %
22	79,6 $\pm$ 7,3 %	99	54,6 $\pm$ 11,1 %
23	84,0 $\pm$ 5,1 %	101	48,2 $\pm$ 9,4 %
24	80,9 $\pm$ 7,6 %	102	77,6 $\pm$ 2,9 %
		103	53,7 $\pm$ 6,9 %
		104	81,7 $\pm$ 5,1 %
		106	83,7 $\pm$ 2,9 %
		108	87,6 $\pm$ 8,5 %
		110	88,9 $\pm$ 7,1 %
		112	94,4 $\pm$ 10,9 %
		114	93,7 $\pm$ 12,9 %
		118	97,2 $\pm$ 3,6 %
		120	96,9 $\pm$ 5,0 %
		122	95,3 $\pm$ 6,5 %
		124	13,0 $\pm$ 3,9 %
		125	14,6 $\pm$ 3,1 %
		126	24,6 $\pm$ 8,5 %
		127	72,1 $\pm$ 5,4 %
		128	13,2 $\pm$ 3,9 %
		129	25,9 $\pm$ 8,3 %
		130	63,7 $\pm$ 12,9 %
		132	91,0 $\pm$ 8,0 %

ist, kann die 5-LOX-FLAP-Interaktion ohne negativen Einfluss auf das Ausmaß der gebildeten 5-LOX-Produkte entfallen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können Abbildung 2.39 entnommen werden. Deutlich zu erkennen ist dabei eine gewisse Selektivität der Verbindungen **124**, **125**, **126**, **128** und **129** gegenüber der 5-LOX in Gegenwart anderer Lipoxygenasen (12-LOX aus Thrombozyten und 15-LOX aus eosinophilen Granulozyten), während unter den beschriebenen Bedingungen die Verbindung **95** keine der betrachteten Lipoxygenasen mehr zu inhibieren scheint. Die detaillierten Mechanismen der Inhibition der 5-LOX-Produktbildung sollten dabei in zukünftigen, tiefergehenden Untersuchungen aufgeklärt werden, um ein besseres Verständnis der Struktur-Wirkungs-Beziehungen der neuartigen



**Abbildung 2.39:** Oben: Graphische Darstellung der ermittelten  $IC_{50}$ -Werte der sechs potentesten Verbindungen in PMNL (10  $\mu$ M) nach 10 min, Kontrolle: Zileuton (3  $\mu$ M),  $n \geq 3$ . Mitte und unten: Inkubation der sechs potentesten Verbindungen in PMNL (10  $\mu$ M) unter Zugabe von 20  $\mu$ M Arachidonsäure für 24 h, Kontrolle: Zileuton (3  $\mu$ M),  $n \geq 3$ .

Substanzen zu erhalten. Plausible Mechanismen stellen etwa die Imitation des endogenen Substrats (d.h. der Arachidonsäure) durch die relativ lipophilen Testsubstanzen, eine Beeinflussung des Redoxstatus des zentralen Eisenatoms des Enzyms oder eine mögliche Komplexierung desselben dar.<sup>240</sup> Im Fall der Verbindung **95** wird mutmaßlich ein anderer Mechanismus die Grundlage der verminderten 5-LOX-Produktbildung im initialen Screening gewesen sein. Um diesen zweifelsfrei aufzuklären, bedarf es zukünftig weiterer Untersuchungen der verschiedenen Schlüsselschritte der 5-LOX-Produktbildung. Möglich wäre etwa eine Inhibition der 5-LOX-FLAP-Interaktion durch **95**, da diese wie zuvor beschrieben bei Zugabe exogener Arachidonsäure nicht mehr zum Tragen käme und infolge dessen keine Inhibition mehr zu beobachten wäre.



### 2.7.3 Platzierung der Verbindungen in Screening-Kampagnen

Um die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten und charakterisierten, bisher nicht literaturbekannten, Substanzen einer größeren Breite potentieller Kooperationspartner zugänglich zu machen, wurden die betreffenden Substanzen mit den relevanten Daten im Molekulararchiv „Compound Platform“ (ComPlat) des Karlsruher Institut für Technologie (KIT) hinterlegt. Dieses Projekt der dort ansässigen Arbeitsgruppe um Prof. Stefan Bräse, die im Übrigen auch das im Rahmen dieser Arbeit verwendete elektronische Laborjournal „Chemotion“ entwickelte, hat sich der Registrierung, Speicherung und Verteilung neuartiger Substanzen mit dem Hauptziel der Schaffung neuer Kooperationen verschrieben.<sup>248–250</sup> In der Summe konnten dem ComPlat im Rahmen dieser Arbeit 87 neuartige Substanzen zur Verfügung gestellt werden, von denen die meisten den Ugi-MCR-Produkten, sowie den Amidderivaten der Verbindungen **39** bzw. **40** angehören. In diesem Zug konnte bereits eine Kooperation mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Jörg Fahrer der Technischen Universität Kaiserslautern, mit dem Ziel einige der synthetisierten Verbindungen auf eine Aktivität gegen PARP1 zu untersuchen, initiiert werden. Die Ergebnisse dieser Experimente sind gegenwärtig Gegenstand einer für die nahe Zukunft geplanten gemeinsamen Publikation und können daher an dieser Stelle noch nicht präsentiert werden.

Weiterhin konnten im Rahmen dieser Arbeit 40 neue Substanzen in der Screening-Kampagne „Testing4Ag“ des Unternehmens Bayer Crop Science platziert werden. Diese hat es sich zum Ziel gemacht, neuartige Leitsubstanzen potentieller Herbizide, Fungizide oder sonstiger Pflanzenschutzmittel zu identifizieren und zu diesem Zweck im Frühjahr 2022 die Möglichkeit eröffnet, interessante Substanzen zum Primär-Screening einzureichen. Dazu wurde zunächst eine kurze Beschreibung der Verbindungen eingereicht, welcher nach Vorauswahl durch den Konzern die Unterzeichnung eines *Material transfer agreement* und die Offenlegung der Strukturen der Verbindungen folgte. Nach einem *in silico*-Screening seitens Bayer Crop Science wurde eine Auswahl von für interessant befundenen Verbindungen angefragt und infolgedessen an das Unternehmen versandt. Die Daten des Screenings gegen eine Vielzahl von Pathogenen, Unkräutern und Insekten stehen zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Arbeit noch aus.

Obendrein wurden zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Arbeit 40 Substanzen für die Unterbringung in der EU-OPENSOURCE-Plattform vorbereitet, einer *non-profit*-Abteilung des *European Research Infrastructure Consortium* (ERIC).<sup>251</sup> Über diese Plattform werden die Verbindungen in naher Zukunft einer Vielzahl von *High-Throughput-Screening*-Kampagnen und damit potentiellen Kooperationspartnern innerhalb der Europäischen Union zur Verfügung stehen.

Diese Seite wurde absichtlich leer gelassen.

### 3 Zusammenfassung und Ausblick

Um zukünftige Untersuchungen des im bekannten *chemical space* unterrepräsentierten Strukturmotivs 3,4-disubstituierter bzw. 3,4-verbrückter 1*H*-Indol-Derivate zu ermöglichen sollte im Zuge der praktischen Arbeiten, welche dieser Dissertation zugrunde liegen, eine Reihe bisher nicht literaturbekannter Verbindungen dieser Substanzklasse, auch unter Verwendung von Multikomponentenreaktionen, dargestellt und charakterisiert werden. Weitere Untersuchungen zur Derivatisierung und Modifikation des Strukturmotivs sollten durchgeführt werden und im Idealfall zu einem weiteren Ringschluss an den tricyclischen Substraten führen. Relevante Verbindungen sollten anschließend in einer Reihe von (internationalen) Screening-Kampagnen und bei Kooperationspartnern hinterlegt werden, um langfristig eine nähere Charakterisierung ihrer physikochemischen und pharmakologischen Eigenschaften zu erreichen, welche gegebenenfalls zur weiteren Optimierung des Strukturmotivs für spezifischere Anwendungen führen kann.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist es gelungen drei Substanzbibliotheken verschiedener Grundkörper darzustellen und zu charakterisieren. Dabei handelt es sich um 13 Derivate der cyclischen Bisamide vom 5-Oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-*gh*]isochinolin-3-carboxamid-Typ, welche sich durch Ugi-MCR aus einem geeigneten bifunktionellen Reagenz, sowie verschiedenen primären Aminen und Isocyaniden in Anlehnung an die Arbeiten von Mironov et al. synthetisieren ließen (Tabelle 2.2).<sup>171</sup> Weiterhin konnten, ausgehend von den tricyclischen Verbindungen vom 2-Methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carbonsäure- und 2-Methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carbonsäure-Typ, welche nach einer modifizierten Vorschrift nach Böshagen et al. erhalten werden konnten, zwei weitere Substanzbibliotheken mit 33 bzw. 24 individuellen Amid-Derivaten hergestellt werden (Tabelle 2.6).<sup>172</sup> Dabei konnte durch Verwendung geeigneter Substrate nach der Amidkupplung die Freilegung einer basischen funktionellen Gruppe in einigen Verbindungen erreicht werden, welche die Bildung eines Hydrochlorid-Salzes ermöglichte und dadurch die Wasserlöslichkeit der neuen Verbindungen deutlich zu erhöhen vermag. Auch gelang durch Einsatz des ökologisch äußerst vorteilhaften Lösungsmittels Dihydrolevoglucosenon die Entwicklung einer „grüneren“ Vorschrift zur Synthese dieser Substanzen, welche auf den Einsatz des, aus ökologischen und gesundheitlichen Gründen kritisch zu hinterfragenden, Lösungsmittels *N,N*-Dimethylformamid verzichtet.

Die Untersuchungen zur weiteren strukturellen Modifikation der erhaltenen 3,4-verbrückten 1*H*-Indol-Derivate verlief nicht mit dem erhofften Erfolg, da viele Untersuchungen zu dieser Thematik unter anderem mittels Diels-Alder-Reaktion und Olefin-Metathese nicht zu isolierbaren Produkten führten. Allerdings konnte durch Diamin-vermittelte Ringschlussreaktion von 3-Formyl-1*H*-indol-4-carbonsäuremethylester letztlich eine Synthesevorschrift zur Darstellung tetracyclischer Derivate erhalten werden. Die aus diesen Versuchen hervorgegangene Verbindung **34** konnte ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit zur Kristallisation gebracht und am Institut für Biochemie der Universität Greifswald im

Arbeitskreis für Synthetische und Strukturelle Biochemie röntgendiffraktometrisch untersucht werden, was zur Bestätigung der angenommenen Konstitution führte (Abbildung 2.36).

Erste Evaluationen der biologischen Aktivität der dargestellten Verbindungen konnten bereits im Arbeitskreis Pharmazeutische Bioanalytik der Universität Greifswald vorgenommen werden: Dabei wurden die relevanten Verbindungen mittels MTT-Assay auf eventuelle Zytotoxizität hin untersucht (Tabelle 2.9). Die Ergebnisse legen nahe, dass von den meisten untersuchten Verbindungen keine Zytotoxizität ausgeht, wobei dies allerdings, aufgrund der Limitationen des MTT-Assay im Bezug auf diese Aussage (siehe Unterabschnitt 2.7.1), in weiteren Untersuchungen abschließend geklärt werden sollte.

Weiterhin konnte für einige der synthetisierten Verbindungen eine Inhibition der Arachidonat-5-Lipoxygenase (5-LOX) mit  $IC_{50}$ -Werten im einstelligen mikromolaren Bereich *in vitro* nachgewiesen werden (Abbildung 2.39). Der genaue Mechanismus der Inhibition, ebenso wie eine eventuell vorhandene Selektivität gegenüber anderen Arachidonat-Lipoxygenasen soll Gegenstand zukünftiger Untersuchungen, unter anderem am isolierten Enzym 5-LOX und in Homogenaten, sein.

Darüber hinaus konnte ein großer Teil der synthetisierten Verbindungen im Molekülarchiv „Compound Platform“ (ComPlat) des Karlsruhe Institut für Technologie (KIT) hinterlegt werden, wo sie einer Vielzahl von potentiellen Kooperationspartnern zur Verfügung stehen.<sup>248</sup> Erste Ergebnisse einer solchen Kooperation mit der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Fahrer der Technischen Universität Kaiserslautern sollen zeitnah in einer gemeinsamen Publikation veröffentlicht werden. Des Weiteren konnten 40 Verbindungen in der „Testing4Ag“-Kampagne des Unternehmens Bayer Crop Science untergebracht werden, wo ihre Wirkung auf ein breites Spektrum von Schädlingen, Pilzen und Unkräutern evaluiert werden soll. Die Ergebnisse dieser Testungen stehen zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Arbeit noch aus. Eine Hinterlegung von 40 Substanzen in der EU-OPENSOURCE-Plattform, einer *non-profit*-Abteilung des *European Research Infrastructure Consortium* (ERIC) wird vorbereitet.

## Conclusion and Perspective

To allow further examination of the chemical space regarding 3,4-disubstituted and 3,4-bridged 1*H*-indole derivatives this work aimed at the synthesis and characterization of new compounds containing such a structural motif. Where possible multicomponent reactions were applied during these syntheses to proof their worth for the assembly of compound libraries of this motif. During the following experiments another ring closure on the tricyclic core was envisioned and the possible formation of a novel tetracyclic molecule was evaluated. The newly synthesized compounds were intended to be placed in a variety of (international) screening campaigns to be able to examine their physicochemical and pharmacological properties in the long run which might lead to optimizations of the core structure in terms of more specific derivatizations and applications.

During the course of this work three individual small compound libraries exhibiting various core structures were successfully synthesized and characterized. Of those newly synthesized compounds 13 are tricyclic bisamide derivatives of the 5-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-*gh*]isoquinoline-3-carboxamide motif which were accessible via Ugi multicomponent reaction in accordance with the procedure by Mironov et al. (Table 2.2).<sup>171</sup> Additionally tricyclic amide derivatives of the 2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenz[*cd*]indole-3-carboxylic acid and the 2-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[*cd*]indole-3-carboxylic acid template were prepared following a modified procedure by Böshagen et al. yielding two small libraries containing 33 and 24 substances, respectively (Table 2.6).<sup>172</sup> By utilization of suitable building blocks introduction of a basic functional group into the final structure was successfully undertaken which enabled formation of a hydrochloride salt thus greatly increasing the aqueous solubility of the newly synthesized derivatives. Furthermore, by replacement of the solvent for the amide coupling reaction *N,N*-dimethyl formamide by the environmentally benign and less hazardous dihydrolevoglucosenone a “greener” protocol could be applied to the synthesis of these compounds. Further synthetic investigations regarding additional ring closing reactions by i.e. Diels–Alder reaction and olefin metathesis did not lead to the desired results. Serendipitously a diamine mediated ring closing reaction of methyl 3-formyl-1*H*-indole-4-carboxylate was proved to be suitable to create the hoped for tetracyclic structural motif. The resulting compound **34** was successfully crystallized and further investigated at the Institute of Biochemistry of the University of Greifswald in the Lammers group ultimately leading to the generation of a crystal structure and elucidation of the suspected constitution (Figure 2.36).

Initial evaluation of biological properties of the newly synthesized compounds was carried out in the Garscha group at the Institute of Pharmacy by cytotoxicity testing via the MTT assay (Table 2.9). The results suggest that no significant cytotoxicity is exhibited by the investigated compounds, although further examination of this context is required in the future due to the limitations of this experimental protocol (see Subchapter 2.7.1).

Furthermore some of the compounds synthesized during the course of this work were proven to inhibit the arachidonate 5-lipoxygenase (5-LOX) *in vitro* showing IC<sub>50</sub> values in the single digit micromolar range (Table 2.39). The exact mechanism of inhibition as well as other possible interactions are subject to future investigations i.e. evaluation of the inhibitory activity against the isolated enzyme or in homogenates.

A set of the synthesized compounds was stored at the molecule archive „Compound Platform“ (ComPlat) at the Karlsruhe Institute of Technology (KIT) where they are accessible to a wide range of potential cooperation partners for biological testing.<sup>248</sup> Initial results from such a cooperation with the Fahrer group at the Technical University of Kaiserslautern are soon to be jointly published. Additionally 40 compounds could be send to Bayer Crop Science as part of the “Testing4Ag” campaign where they are going to be tested against a plethora of pests, fungi and weeds. At the time of completion of this work the results of this campaign are still pending. A placement of 40 compound in the EU-OPENSREEN platform, a part of the *European Research Infrastructure Consortium*, is currently being prepared.

# 4 Experimenteller Teil

## 4.1 Materialien und Methoden

### Chemikalien und Lösungsmittel

Alle Chemikalien wurden wie vom Hersteller geliefert verwendet. Die folgenden Lösungsmittel wurden bei Bedarf durch Verwendung geeigneter Verfahren absolutiert:

- *Tetrahydrofuran*: Es wird für 24 h bei 20 °C mit NaOH (20 g L<sup>-1</sup>) und CuI (2 g L<sup>-1</sup>) gerührt. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum abdestilliert und unter Argonatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Es wird Benzophenon (10 g L<sup>-1</sup>) zugegeben und solange mit elementarem Natrium erhitzt bis sich eine tiefblaue bis violette Farbe einstellt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel unter Schutzgas abdestilliert und bis zur Verwendung unter Argon über Molekularsieb 3 Å gelagert.
- *N,N-Dimethylformamid*: Es wird für 24 h bei 20 °C mit wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> (20 g L<sup>-1</sup>) gerührt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel einer Vakuumdestillation unter Argonatmosphäre unterzogen und bis zur Verwendung unter Schutzgas über Molekularsieb 3 Å gelagert.

### Mikrowellengestützte Synthesen

Sämtliche mikrowellengestützten Synthesen fanden unter Verwendung des Monowave 400-Mikrowellenreaktors der Firma Anton Paar statt. Die Synthesen wurden stets im „Heat as fast as possible“-Modus in G10- (max. 6 mL) bzw. G30-Gefäßen (max. 20 mL) mit dazugehörigen Magnetrührstäbchen, Verschlusskappen und Kunststoffsepten der Firma Anton Paar durchgeführt. Die Temperatur- und Druckkontrolle während der Reaktion wurde mittels integrierter Sensoren realisiert und konnte in Echtzeit am Bildschirm eingesehen werden. Die Synthesen erfolgten stets unter Rühren (800 rpm).

### NMR-Spektroskopie

Ultrashield 400 (<sup>1</sup>H: 400,2 MHz, <sup>13</sup>C: 100,6 MHz) der Firma Bruker Biospin.

Software: TopSpin (Version 2.1) der Firma Bruker BioSpin und MestReNova (Version 6.02) der Firma Mestrelab Research SL.

Sämtliche NMR-Spektren wurden bei einer Temperatur von 25 °C aufgenommen. Sofern nicht näher angegeben, gelten Angaben zu Kopplungskonstanten für H,H-Kopplungen des allgemeinen Schemas <sup>X</sup>J<sub>Y,Z</sub>. Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt relativ zu Tetramethylsilan (TMS, δ: 0 ppm) bzw.

dem Lösungsmittelbasissignal in ppm.<sup>252,253</sup> Als Lösungsmittel wurde stets deuteriertes Dimethylsulfoxid verwendet ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO). Die Nummerierung der Verbindungen dient lediglich der Zuordnung der Signale und ist nicht notwendigerweise IUPAC-konform.

### MIR-Spektroskopie

Die Aufnahme der Infrarotspektren erfolgte unter Verwendung des Geräts Alpha ausgestattet mit einem Platinum-ATR-Probenahme-Modul mit monolithischem Diamantkristall der Firma Bruker und der Software OPUS 7.5. Die Messung zwischen 4000–600 cm<sup>-1</sup> erfolgte bei Raumtemperatur und die Anzahl der Hintergrund- und Probenscans belief sich jeweils auf 32 Messungen.

### HPLC

Prominence UFPLC-System der Firma Shimadzu.

Solvent Delivery Module:	LC-20AD Prominence
Degasser:	DGU-20A5 Prominence
Autosampler:	SIL-20AC HT Prominence
Säulenofen:	CTO-400C Prominence
HPLC-Säule:	Phenomenex Kinetex C18 PFP, 250 x 4,6 mm
System Controller:	CBM-20A Prominence
UV/VIS-Detektor:	Prominence Diode-Array-Detector SPD-M20A
Flussrate:	1,0 mL min <sup>-1</sup> (50–100 % Methanol in Wasser (ggf. + 0,075 % NH <sub>3</sub> ))
Software:	LabSolutions (Version 3.50 SP2) der Firma Shimadzu

### Massenspektrometrie

Im Folgenden bezeichnet die Bestimmung der hochaufgelösten Masse nicht die Bestimmung mit hoher Auflösung (Peaktrennung), sondern die Ermittlung der Masse mit einer hohen Genauigkeit, welche die Angabe von vier Nachkommastellen ermöglichte. Es wird daher die Abkürzung HRAM (*high resolution accurate mass*) verwendet.

### HRAM-Spektrometrie mit chromatographischer Trennung I (HRAM-1)

High Performance Liquid Chromatograph/Mass Spectrometer (LC-IT-TOF) der Firma Shimadzu.



Solvent Delivery Module:	LC-20AD Prominence
Autosampler:	SIL-20AC HT Prominence
Säulenofen:	CTO-20A Prominence
HPLC-Säule:	Chromolith Speed Rod RP-18, endcapped, 50 mm
System Controller:	CBM-20A Prominence
UV/VIS-Detektor:	Prominence Diode-Array-Detector SPD-M20A
Flussrate:	0,4 mL min <sup>-1</sup>
Software:	LCMS Solution (Version 3.41) der Firma Shimadzu

Die Verbindungen wurden mittels *atmospheric pressure chemical ionisation* (APCI) ionisiert. Die monoisotopischen Massen gelten als bestätigt, wenn die experimentellen Daten weniger als 4 ppm vom berechneten Wert abweichen.

### HRAM-Spektrometrie mit chromatographischer Trennung II (HRAM-2)

Compact LC-QqTOF der Firma Bruker Daltonics.

Solvent Delivery Module:	Elute Pump HPG 1300
Autosampler:	Elute
Säulenofen:	Elute CSV
HPLC-Säule:	Intensity Solo 2 C18, 100 x 2,1 mm
Mobile Phase:	90 % Methanol, 10 % Wasser, 0,1 % Ameisensäure
Flussrate:	0,2 mL min <sup>-1</sup>
Software:	Bruker Compass Data Analysis 5.2

Die Verbindungen wurden mittels *atmospheric pressure chemical ionisation* (APCI) ionisiert. Die monoisotopischen Massen gelten als bestätigt, wenn die experimentellen Daten weniger als 4 ppm vom berechneten Wert abweichen.

### HRAM-Spektrometrie mit Direktinjektion (HRAM-3)

Die Messungen wurden an der MS-Plattform der Friedrich-Schiller-Universität Jena unter Leitung von Dr. Nico Ueberschaar durchgeführt.

Massenspektrometer MAXIS (LC-QTOF-MS) der Firma Bruker Daltonics.

Solvent Delivery Module:	Agilent G1312A
Autosampler:	Agilent 1100 G1313A
Mobile Phase:	90 % Methanol, 10 % Wasser, 0,1 % Ameisensäure
Flussrate:	20 µL min <sup>-1</sup>
Messbereich:	100–1500 <i>m/z</i>
Software:	Bruker Compass Data Analysis 4.3

Die Verbindungen wurden mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) ionisiert. Die monoisotopischen Massen gelten als bestätigt, wenn die experimentellen Daten weniger als 4 ppm vom berechneten Wert abweichen.

### Mitteldruckchromatographie

Die chromatographischen Trennungen im präparativen Maßstab wurden mittels Mitteldruckchromatographie-Anlage puriFlash XS 520 Plus der Firma Interchim realisiert. Als stationäre Phasen kamen die vorgefertigten Kieselgelsäulen PF-30SIHP F0025 (25,0 g Kieselgel, Partikelgröße 30  $\mu\text{m}$ , Maximaldruck 22 bar) bzw. PF-30SIHP F0040 (40,0 g Kieselgel, Partikelgröße 30  $\mu\text{m}$ , Maximaldruck 20 bar) der Firma Interchim zum Einsatz. Als Flussraten wurden jeweils die von der Anlage vorgeschlagenen Einstellungen verwendet (15,0  $\text{mL min}^{-1}$  für PF-SIHP F0025 bzw. 26,0  $\text{mL min}^{-1}$  für PF-SIHP F0040). Vor Beginn der Trennung wurde das Phasenmaterial stets mit drei Säulenvolumina äquilibriert. Im Anschluss wurde das auf Kieselgel adsorbierte Rohprodukt mittels Dry-Load-Kartusche PF-DLE-F0004 (4,0 mL Volumen) der Firma Interchim aufgebracht. Fraktionen wurden ab einer Absorption von 20,0 mAU bei 254 nm automatisch in Reagenzgläser gesammelt. Die Trennungen erfolgten stets mittels Gradientenelution mit Ethylacetat-*n*-Hexan-Gemischen. Nach der Trennung wurden die dünnenschichtchromatographisch als rein identifizierten Fraktionen vereinigt und im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit.

### Dünnenschichtchromatographie

Die dünnenschichtchromatographischen Analysen erfolgten bei Raumtemperatur auf TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>-Platten (Kieselgel mit Lumineszenzindikator auf Aluminiumfolie, Schichtdicke 0,2 mm, Porenweite 60 Å) der Firma Merck bzw. ALUGRAM Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>-Platten (Kieselgel mit Fluoreszenzindikator auf Aluminiumfolie, Schichtdicke 0,2 mm, Partikelgröße 5–17  $\mu\text{m}$ , Porenweite 60 Å) der Firma Macherey-Nagel. Die Bestimmung der  $R_f$ -Werte erfolgte stets bei Raumtemperatur anhand des Spotmittelpunktes. Die folgenden Lösungsmittelsysteme (LM) kamen im Rahmen dieser Arbeit zum Einsatz (alle Angaben V/V):

LM I	10 % Ethylacetat in <i>n</i> -Hexan
LM II	25 % Ethylacetat in <i>n</i> -Hexan
LM III	50 % Ethylacetat in <i>n</i> -Hexan
LM IV	Ethylacetat
LM V	5 % Methanol in Dichlormethan
LM VI	1 % Eisessig in Ethylacetat
LM VII	5 % Methanol und 1 % Triethylamin in Dichlormethan
LM VIII	15 % Eisessig und 15 % Wasser in <i>n</i> -Butanol

Die Detektion erfolgt stets bei UV-Licht ( $\lambda = 254 \text{ nm}$  bzw.  $\lambda = 366 \text{ nm}$ ). Bei Bedarf wurden die folgenden Reagenzien zur Detektion herangezogen:

- Reagenz I: *Ioddampf*.
- Reagenz II: *Ninhydrin-Reagenz*. 0,2 g Ninhydrin werden in 47,5 mL 2-Propanol und 2,5 mL Eisessig gelöst. Die Auswertung erfolgt nach kurzem Erhitzen auf 150 °C.

- Reagenz III: *Dragendorff-Reagenz*. Dragendorff-Reagenz I: 0,8 g  $\text{BiONO}_3$  werden in 40 mL Wasser und 10 mL Eisessig gelöst. Dragendorff-Reagenz II: 8,0 g KI werden in 20 mL Wasser gelöst. Zur Herstellung des Sprühreagenzes werden je 5,0 mL der Lösungen in 20 mL Eisessig und 100 mL Wasser gemischt. Die Auswertung erfolgt entweder direkt nach dem Besprühen oder ggf. nach kurzem Erhitzen auf 150 °C.
- Reagenz IV: *Anisaldehyd-Reagenz*. 1,0 mL Anisaldehyd wird in 100 mL Eisessig und 0,25 mL konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Die Auswertung erfolgt nach kurzem Erhitzen auf 150 °C.
- Reagenz V: *2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz*. 2,0 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin werden in einer Mischung aus 50 mL Ethanol, 16 mL Wasser und 5 mL konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Die Auswertung erfolgt direkt nach dem Besprühen oder ggf. nach kurzem Erhitzen auf 150 °C.

### Kugelrohrdestillation

Die Destillation im Kugelrohr erfolgte unter Verwendung des Kugelrohrfens B-580 der Firma Büchi. Das notwendige Vakuum wurde mittels Membranpumpe PC 3001 Vario<sup>PTO</sup> mit integriertem Drucksensor CVC 3000 der Firma Vacuubrand erzeugt.

### Schmelzpunktbestimmung

Zur Ermittlung der Schmelzpunkte wurde das Gerät Schmelzpunkt M-565 der Firma Büchi verwendet. Die Proben wurden zuvor mittels Probenverdichters M-569 der Firma Büchi in den Kapillaren (Rotilabo Schmelzpunktröhrchen der Firma Carl-Roth, Außendurchmesser 1,35 mm, Länge 80 mm) verdichtet. Die Bestimmung des Schmelzpunktes erfolgte zunächst mittels Schnellmessung (Aufheizrate 10 °C min<sup>-1</sup>), gefolgt von einer Feinbestimmung (Aufheizrate 0,5 °C min<sup>-1</sup>). Die Temperaturauflösung beträgt 0,1 °C mit einer Genauigkeit von ± 0,3 °C bis 250 °C und ± 0,3–0,5 °C von 250–400 °C.

### Röntgendiffraktometrie

Die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur der Verbindung **34** mittels Röntgendiffraktometrie erfolgte im Arbeitskreis für Synthetische und Strukturelle Biochemie am Institut für Biochemie der Universität Greifswald durch Dr. Gottfried Palm. Dazu wurde ein geeigneter Einkristall mit den Abmessungen 85 × 60 × 35 µm mit 0,1 mm LithoLoops der Firma Molecular Dimensions unter einer dünnen Schicht Paraffin auf einem XtaLAB Synergy-Diffraktometer der Firma Rigaku mit Photon-Jet S Cu-Strahlenquelle ( $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ ), Vierkreis-Goniometer und Hybrid Photon Counting Detector (HyPix6000) befestigt. Die Datenauswertung erfolgte mittels CrysAlisPro 1.171.42.61a der Firma Rigaku.

## 4.2 Synthese der Verbindungen

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Vilsmeier-Haack-Reaktion substituierter Indole (AAV1)

Modifiziert nach Lee et al.<sup>173</sup>: In einem eisgekühlten Rundkolben wird das umzusetzende Indolderivat in *N,N*-Dimethylformamid vorgelegt (1,0 M). Es werden in der Kälte unter heftigem Rühren 1,1 Äq. Phosphorylchlorid langsam zugegeben, so dass die Temperatur 4 °C nicht überschreitet. Nachdem die Zugabe beendet ist, wird der Ansatz langsam auf 20 °C erwärmt. Sobald dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisbar ist, wird der Reaktionsansatz auf eine eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und für 15 Minuten gerührt. Im Anschluss wird der pH-Wert mit 5 M-Natriumhydroxidlösung auf 11-12 eingestellt. Sofern das Produkt dabei ausfällt, wird es nach 12-stündigem Stehen im Kühlschrank mittels G4-Glassinterfritte abgetrennt und getrocknet. Ist dies nicht der Fall wird der Ansatz mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, dreimal mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuumrotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Es wird für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Ugi-MCR-Produkte (AAV2)

In einem Rundkolben werden 1,0 Äq. der betreffenden Carbonylkomponente in Methanol vorgelegt (1,0 M). Die Aminkomponente wird hinzugegeben und der Ansatz für 60 min bei 20 °C gerührt. Im Anschluss wird die Isocyanidkomponente (1,0 Äq.) zugesetzt und für 30 min bei 20 °C gerührt. Zuletzt wird die Carbonsäurekomponente (1,0 Äq.) zum Ansatz gegeben und die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Ugi-MCR-Produkte über *in situ*-generierte Isocyanide (AAV3)

Nach Neochoritis et al.<sup>177</sup>: In einem Rundkolben werden 1,0 Äq. des betreffenden Formamids in Dichlormethan aufgenommen (1,0 M) und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 2,4 Äq. Triethylamin zugegeben und der Kolben mit einem Septum verschlossen. Im Anschluss werden 0,4 Äq. einer Triphosgenlösung in Dichlormethan durch eine Kanüle innerhalb von 30 min zugegeben. Nach Ende der Zugabe wird noch weitere 30 min bei 0 °C gerührt und danach 2,0 mL Methanol zugegeben. Desweiteren werden dem Ansatz jeweils 1,3 Äq. der Carbonylkomponente, der Carbonsäurekomponente und desamins zugegeben. Es wird bis zur vollständigen Umsetzung bei 20 °C gerührt. Sofern das Produkt dabei aus dem Reaktionsgemisch ausfällt, wird es über eine G4-Glassinterfritte abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Andernfalls wird das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt. Es wird für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung sekundärer Methylamine aus substituierten Benzaldehyden oder aliphatischen Ketonen (AAV4)**

Nach Vojacek et al.<sup>217</sup>: In einem Dreihalskolben wird eine Lösung des betreffenden Aldehyds bzw. Ketons in Methanol (0,5 M) vorgelegt und es werden 1,1 Äq. einer 40 %igen methanolischen Methylaminlösung zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgefäß unter Argonatmosphäre gesetzt und 16 h bei 20 °C gerührt. Es werden portionsweise 3,0 Äq. Natriumborant zugegeben und nach vollständiger Umsetzung im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit 1 M Salzsäure aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird verworfen. Die wässrige Phase wird mit 5 M Natriumhydroxidlösung alkalisiert und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Teilvakuum eingengt. Der Rückstand wird mit wenig 2-Propanol und konzentrierter Salzsäure versetzt und im Teilvakuum vollständig vom Lösungsmittel befreit. Es wird für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Amidkupplung mittels HATU (AAV5)**

Nach Vojacek et al.<sup>217</sup>: In einem Mikrowellenreaktionsgefäß werden 1,0 Äq. der betreffenden Carbonsäure, 1,0 Äq. des betreffenden Amins und 2,0 Äq. HATU in trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst (0,2 M). Das Gefäß wird verschlossen, unter Argonatmosphäre gesetzt und unter Rühren 5,0 Äq. (7,0 Äq. falls das Amin als Salz vorliegt) DIPEA hinzugegeben. Der Ansatz wird für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt und anschließend auf 50 °C abgekühlt. Es wird in Ethylacetat aufgenommen und mehrfach mit 1 M Salzsäure, Wasser und zuletzt gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und mittels Flash-Chromatographie aufgereinigt. Es wird für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung sekundärer Formamide aus aliphatischen Aminen (AAV6)**

Nach Dhake et al.<sup>254</sup>: In einem Rundkolben wird 1,0 Äq. des betreffenden Amins in 3,0 Äq. Ethylformiat gelöst und 16 h bei 60 °C gerührt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel im Teilvakuum vollständig entfernt. Es wird für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung sekundärer Formamide mittels modifizierter Leuckart-Wallach-Reaktion (AAV7)**

Nach Neochoritis et al.<sup>178</sup>: Das betreffende Benzaldehydderivat wird im Rundkolben mit 12,0 Äq. Formamid und 9,6 Äq. Ameisensäure versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluss auf 180 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und mehrfach mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Teilvakuum entfernt. Es wird für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Benzylethern aus Hydroxybenzaldehyden (AAV8)**

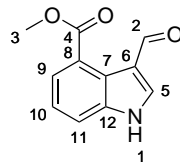
Das betreffende Phenolderivat wird in *N,N*-Dimethylformamid aufgenommen (1,0 M) und mit 1,3 Äq. Kaliumcarbonat, sowie 1,3 Äq. substituierten Benzylbromids versetzt. Es wird bis zur vollständigen Umsetzung auf 60 °C erhitzt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mehrfach mit Wasser nachgewaschen. Sofern sich kein Feststoff abscheidet, wird die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mehrfach mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit. Es wird für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Arylnitrilen aus substituierten Benzaldehyden (AAV9)**

Nach Augustine et al.<sup>216</sup>: Das betreffende Benzaldehydderivat wird in Dimethylsulfoxid vorgelegt (1,0 M) und es werden 1,1 Äq. Hydroxylaminhydrochlorid zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung auf 90 °C erhitzt. Im Anschluss wird der Ansatz auf Wasser gegossen und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrfach mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit. Es wird für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Arylnitrilen zu primären Aminen (AAV10)**

In einem Dreihalskolben wird das betreffende Arylnitril (1,0 Äq.) in trockenem Diethylether gelöst bzw. suspendiert (0,1 M). Im Anschluss werden 5,0 Äq. Lithiumalanat zugegeben, zwei der drei Hälse mit Stopfen verschlossen und der dritte mit einem Septum mit durchgestochener Kanüle versehen. Der Ansatz wird bis zur vollständigen Umsetzung bei 20 °C gerührt (bei Bedarf kann Lithiumalanat nachdosiert werden). Überschüssiges Reduktionsmittel wird durch tropfenweise Zugabe einer 1 M Natriumhydroxidlösung zersetzt und die organische Phase abdekantiert. Der Rückstand wird mehrfach mit Diethylether digeriert und die organischen Phasen vereinigt. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt und der Rückstand in wenig 2-Propanol und konzentrierter Salzsäure aufgenommen. Nach erneutem Abdestillieren des Lösungsmittels im Teilvakuum fällt das Produkt als farbloser Feststoff in Form seines Hydrochlorids an. Es wird für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

**3-Formyl-1H-indol-4-carbonsäuremethylester (2)**

Synthese nach AAV1: In einem 100 mL-Rundkolben werden 3,50 g 1H-Indol-4-carbonsäuremethylester (20,00 mmol, 1,00 Äq.) und 2,06 mL Phosphorylchlorid (3,37 g, 22,00 mmol, 1,10 Äq.) in 20,0 mL *N,N*-Dimethylformamid über 3 h zum gewünschten Produkt umgesetzt, welches beim Alkalisieren ausfällt, über eine G4-Glassinterfritte abfiltriert und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet wird.

Ausbeute: 82 % (3,32 g), blassbrauner amorpher Feststoff.

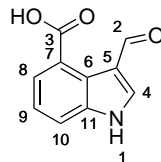
Smp.: 134,2 °C.

DC-Kontrolle (LM IV, Reagenz V):  $R_f = 0,50$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,88 (s, 3H, C(3)H<sub>3</sub>), 7,35 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,60 (dd, 1H, C(11)H,  $^3J = 7,4$  Hz,  $^4J = 1,0$  Hz), 7,76 (dd, 1H, C(9)H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 1,0$  Hz), 8,36 (s, 1H, C(5)H), 10,21 (s, 1H, C(2)H), 12,49 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 51,9 (C3), 116,4 (C9), 118,2 (C7), 121,3 (C12), 122,4 (C10), 123,2 (C11), 124,7 (C8), 136,8 (C5), 137,9 (C6), 168,7 (C2), 186,2 (C4).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2946 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1706 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

**3-Formyl-1H-indol-4-carbonsäure (3)**

In einem Rundkolben werden 20 mL 15 %ige Natriumhydroxidlösung vorgelegt und 3,20 g 2 (16,00 mmol, 1,00 Äq.) hinzugegeben. Es wird unter Rühren für 20 h auf 70 °C erhitzt. Im Anschluss wird der Ansatz unter Eiskühlung mit 1 M Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 eingestellt und der entstandene gelbe, voluminöse Niederschlag über eine G4-Glassinterfritte abfiltriert. Es wird zweimal kaltem Wasser gewaschen bis das Filtrat neutral ist und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 83 % (2,47 g), gelber amorpher Feststoff.

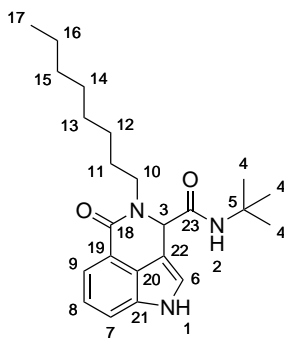
Smp.: 265,0 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM VI, Reagenz V):  $R_f = 0,50$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,33 (dd, 1H, C(9)H,  $^3J = 5,8, 9,8$  Hz), 7,75 (dd, 1H, C(10)H,  $^3J = 4,0$  Hz,  $^4J = 1,0$  Hz), 7,77 (dd, 1H, C(8)H,  $^3J = 4,5$  Hz,  $^4J = 1,0$  Hz), 8,29 (d, 1H, C(4)H,  $^3J = 3,2$  Hz), 10,48 (s, 1H, C(2)H), 12,56 (s, 1H, N(1)H), 12,97 (br s, 1H, C(3)OOH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 116,9 (C8), 118,2 (C6), 122,0 (C9), 122,4 (C5), 124,2 (C10), 124,5 (C11), 134,4 (C4), 138,0 (C7), 169,5 (C2), 188,0 (C3).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3047 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2898 (w,  $\nu_{\text{O-H}}$ ), 1658 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1405 (m,  $\delta_{\text{O-H}}$ ).

**N-(tert-Butyl)-4-octyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-gh]isochinolin-3-carboxamid (11)**

Synthese nach AAV2: In einem 25 mL-Rundkolben werden 100 mg **3** (0,50 mmol, 1,00 Äq.) in 0,5 mL Methanol vorgelegt, mit 86,7  $\mu$ L Octan-1-amin (67,6 mg, 523  $\mu$ mol, 1,00 Äq.) versetzt und 60 min bei 20 °C gerührt. Im Anschluss werden 59,6  $\mu$ L *tert*-Butylisocyanid (43,5 mg, 523  $\mu$ mol, 1,00 Äq.) hinzugegeben und über 4 d bei 20 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion wird das Lösungsmittel im Teilvakuum entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 60 % (120 mg), farbloser amorpher Feststoff.

Smp.: 202,5 °C (Zersetzung).

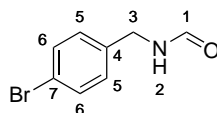
DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,56$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 0,84 (t, 3H, C(17)H<sub>3</sub>,  $^3J = 6,9$  Hz), 1,16–1,31 (m, 19H, C(12)H<sub>2</sub> – C(16)H<sub>2</sub>, 3 x C(4)H<sub>3</sub>), 1,48–1,65 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,65–2,75 (m, 1H, C(10)H), 3,97 (ddd, 1H, C(10)H,  $^2J = 13,6$  Hz,  $^3J = 8,9, 6,6$  Hz), 5,54 (d, 1H, C(3)H,  $^4J = 1,0$  Hz), 7,14–7,23 (m, 2H, C(7)H, C(9)H), 7,37 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 6,7$  Hz), 7,42–7,51 (m, 1H, C(8)H), 7,99 (s, 1H, N(2)H), 11,16 (d, 1H, N(1)H,  $^3J = 1,8$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 13,9 (C17), 22,0 (C16), 26,5 (C15), 26,8 (C14), 28,3 (3 x C4), 28,6 (C13), 28,8 (C12), 31,2 (C11), 45,6 (C10), 50,3 (C5), 61,7 (C3), 106,2 (C20), 114,3 (C8), 115,6 (C6), 119,8 (C7), 120,4 (C9), 122,3 (C22), 127,4 (C21), 132,9 (C19), 163,0 (C23), 169,3 (C18).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3305 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2954 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1660 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (APCI,  $m/z$ , HRAM-1) berechnet für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 384,2646; gefunden: 384,2638.

**N-(4-Brombenzyl)formamid (9)**

Synthese nach AAV7: In einem Rundkolben werden 925 mg 4-Brombenzaldehyd (5,00 mmol, 1,00 Äq.), 2,39 mL Formamid (2,70 g, 60,00 mmol, 12,00 Äq.) und 1,80 mL 85 %ige Ameisensäure (2,21 g, 48,00 mmol, 9,60 Äq.) für 2 h unter Rückfluss auf 180 °C erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.



Ausbeute: 91 % (976 mg), farblose Kristalle.

Smp.: 97,2 °C.

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,23$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,28 (d, 2H, C(3)H<sub>2</sub>,  $^3J = 6,2$  Hz), 7,23 (d, 2H, 2 x C(5)H,  $^3J = 8,6$  Hz), 7,52 (d, 2H, 2 x C(6)H,  $^3J = 8,5$  Hz), 8,13–8,19 (m, 1H, C(1)H), 8,53 (br s, 1H, N(2)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 40,1 (C3), 119,9 (C4), 129,5 (2 x C5), 131,2 (2 x C6), 138,5 (C7), 161,1 (C1).

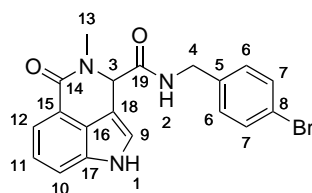
*Isomer 2:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,36 (s, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 7,16–7,27 (m, 2H, 2 x C(5)H), 7,43–7,63 (m, 2H, 2 x C(6)H), 8,09 (s, 1H, C(1)H), 8,46 (s, 1H, N(2)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 43,9 (C3), 120,9 (C4), 129,3 (2 x C5), 131,5 (2 x C6), 139,1 (C7), 163,4 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3274 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1646 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

### ***N*-(4-Brombenzyl)-4-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-*gh*]isochinolin-3-carboxamid (15)**



Synthese nach AAV3: In eine gerührte Lösung von 214 mg **9** (1,00 mmol, 1,0 Äq.) in 1,0 mL Dichlormethan werden bei 0 °C 335  $\mu\text{L}$  Triethylamin (243 mg, 2,40 mmol, 2,4 Äq.) gegeben. Nach 10 min werden 119 mg Triphosgen (0,40 mmol, 0,4 Äq.), gelöst in 1,0 mL Dichlormethan, mittels Spritze über einen Zeitraum von 30 min durch ein Septum bei 0 °C langsam hinzuge tropft. Im Anschluss wird für weitere 10 min gerührt und die vollständige Umsetzung dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Die Lösung wird mit 2,0 mL Methanol versetzt und es werden 133  $\mu\text{L}$  40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 40 mg, 1,30 mmol, 1,3 Äq. Methylamin) und 246 mg **3** (1,30 mmol, 1,3 Äq.) hinzugegeben. Der Ansatz wird über weitere 3 d bei 20 °C gerührt. Es wird im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit, mittels Säulenchromatographie aufgereinigt, aus einer Methanol-Wasser-Mischung umkristallisiert und der Niederschlag 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 35 % (140 mg), blassgelbe Nadeln.

Smp.: 269,0 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,65$ .

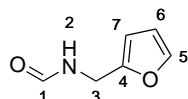
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,97 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 4,23 (ABX, 1H, C(4 a)H,  $^2J_{\text{AB}} = 15,2$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = 6,1$  Hz), 4,28 (ABX, 1H, C(4 b)H,  $^2J_{\text{AB}} = 15,2$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = 5,8$  Hz), 5,56 (d, 1H, C(3)H,  $^4J = 1,0$  Hz), 7,15–7,22 (m, 3H, 2 x C(6)H, C(11)H), 7,24–7,26 (m, 1H, C(12)H), 7,40 (d, 1H, C(10)H,  $^3J = 7,1$  Hz), 7,45–7,52 (m, 3H, 2 x C(7)H, C(9)H), 8,88 (ABX, 1H, N(2)H,  $^3J_{\text{BX}} = 5,9$  Hz), 11,23 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 33,9 (C13), 41,7 (C4), 63,8 (C3), 105,4 (C16), 114,5 (C9), 115,7 (C10), 119,8 (C5), 120,0 (C11), 120,3 (C12), 122,4 (C18), 127,3 (C17), 129,4 (2 x C6), 131,1 (2 x C7), 132,9 (C15), 138,7 (C8), 163,3 (C19), 169,8 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3261 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2921 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1649 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (APCI,  $m/z$ , HRAM-1), berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 398,0499; gefunden: 398,0511.

### N-(Furan-2-ylmethyl)formamid (6)



Synthese nach AAV6: In einem Rundkolben wird Furfurylamin (4,86 g, 4,41 mL, 50,00 mmol, 1,00 Äq.) in 12,1 mL Ethylformiat (11,1 g, 150,00 mmol, 3,00 Äq.) für 12 h auf 60 °C erwärmt. Im Anschluss wird der Ansatz im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 99 % (6,22 g), rotbraunes Öl.

DC-Kontrolle (LM IV, Reagenz I):  $R_f = 0,24$  (braune Färbung).

Isomer 1:

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,30 (d, 2H, C(3) $\text{H}_2$ ,  $^3J = 5,8$  Hz), 6,26 (ddd, 1H, C(7)H,  $^3J = 3,1$  Hz,  $^4J = 0,7, 1,6$  Hz), 6,39 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J = 3,2$  Hz,  $^4J = 1,9$  Hz), 7,57 (dd, 1H, C(5)H,  $^3J = 1,8$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 8,06–8,09 (m, 1H, C(1)H), 8,47 (br s, 1H, N(2)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 34,0 (C3), 107,0 (C7), 110,5 (C6), 142,21 C5, 151,8 (C4), 160,9 (C1).

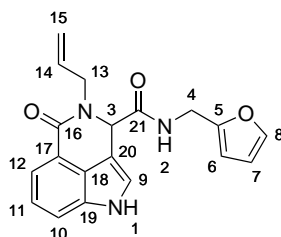
Isomer 2:

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,30 (d, 2H, C(3) $\text{H}_2$ ,  $^3J = 5,8$  Hz), 6,27 (dd, 1H, C(7)H,  $^3J = 3,2$  Hz,  $^4J = 0,8$  Hz), 6,36–6,42 (m, 1H, C(6)H), 7,60 (dd, 1H, C(5)H,  $^3J = 1,8$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 8,10 (s, 1H, C(1)H), 8,47 (s, 1H, N(2)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 37,9 (C3), 106,8 (C7), 110,5 (C6), 142,6 C5, 151,6 (C4), 164,9 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3277 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1651 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

### 4-Allyl-N-(furan-2-ylmethyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-gh]isochinolin-3-carboxamid (1)



Synthese nach AAV3: In eine gerührte Lösung von 188 mg **6** (1,50 mmol, 1,0 Äq.) in 1,5 mL Dichlormethan werden bei 0 °C 502 µL Triethylamin (364 mg, 3,60 mmol, 2,4 Äq.) gegeben. Nach 10 min werden 178 mg Triphosgen (0,60 mmol, 0,4 Äq.), gelöst in 1,5 mL Dichlormethan, mittels Spritze über einen Zeitraum von 30 min durch ein Septum bei 0 °C langsam hinzugegossen. Im Anschluss wird für weitere 10 min gerührt und die vollständige Umsetzung dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Die Lösung wird mit 3,0 mL Methanol versetzt und es werden 146 µL Allylamin (111 mg, 2,00 mmol, 1,3 Äq.) und 369 mg **3** (2,00 mmol, 1,3 Äq.) hinzugegeben. Der Ansatz wird über weitere 48 h bei 20 °C gerührt. Es wird im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit, mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 72 % (470 mg), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: 251,2 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,60$ .

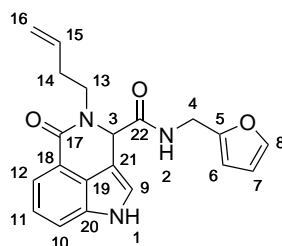
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,23 (dd, 1H, C(13)H,  $^2J = 15,6$  Hz,  $^3J = 7,1$  Hz), 4,27 (d, 2H, C(4)H<sub>2</sub>,  $^3J = 5,6$  Hz), 4,86 (ddt, 1H, C(13)H,  $^2J = 15,6$  Hz,  $^3J = 4,3$  Hz,  $^4J = 1,6$  Hz), 5,14 (m, 2H, C(15)H<sub>2</sub>), 5,55 (d, 1H, C(3)H,  $^4J = 1,1$  Hz), 5,83 (dddd, 1H, C(14)H,  $^3J = 4,5$ , 7,0, 10,5, 17,2 Hz), 6,18 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J = 3,2$  Hz,  $^4J = 0,8$  Hz), 6,39 (dd, 1H, C(7)H,  $^3J = 3,2$ , 1,9 Hz), 7,15–7,26 (m, 2H, C(9)H, C(11)H), 7,42 (d, 1H, C(10)H,  $^3J = 6,8$  Hz), 7,49 (d, 1H, C(12)H,  $^3J = 8,1$  Hz), 7,58 (dd, 1H, C(8)H,  $^3J = 1,8$  Hz,  $^4J = 0,8$  Hz), 8,85 (t, 1H, N(2)H,  $^3J = 5,7$  Hz), 11,24 (d, 1H, N(1)H,  $^3J = 1,6$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 35,8 (C4), 47,7 (C13), 60,8 (C3), 105,2 (C18), 106,7 (C6), 110,4 (C7), 114,7 (C12), 116,1 (C10), 117,1 (C15), 119,9 (C20), 120,5 (C9), 122,4 (C11), 127,3 (C19), 132,9 (C17), 133,5 (C14), 142,2 (C8), 151,9 (C5), 162,9 (C21), 169,7 (C16).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3266 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2882 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1650 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 336,1343; gefunden: 336,1342.

#### 4-(But-3-en-1-yl)-N-(furan-2-ylmethyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-gh]isochinolin-3-carboxamid (**16**)



Synthese nach AAV3: In eine gerührte Lösung von 501 mg **6** (4,00 mmol, 1,0 Äq.) in 4,0 mL Dichlormethan werden bei 0 °C 1,34 mL Triethylamin (971 mg, 9,60 mmol, 2,4 Äq.) gegeben. Nach 10 min werden 475 mg Triphosgen (1,60 mmol, 0,4 Äq.), gelöst in 4,0 mL Dichlormethan, mittels Spritze über einen Zeitraum von 45 min durch ein Septum bei 0 °C langsam hinzugegossen. Im Anschluss wird für weitere 20 min gerührt und die vollständige Umsetzung dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Die Lösung wird mit 8,0 mL Methanol versetzt und es werden 476 µL But-3-en-1-amin (370 mg, 5,20 mmol, 1,3 Äq.) und

984 mg **3** (5,20 mmol, 1,3 Äq.) hinzugegeben. Der Ansatz wird über weitere 72 h bei 20 °C gerührt. Es wird im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit, mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 21 % (291 mg), farbloser amorpher Feststoff.

Smp.: 217,0 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,60$ .

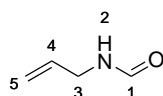
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,23–2,46 (m, 2H, C(14) $\text{H}_2$ ), 2,66–2,81 (m, 1H, C(13)H), 4,03–4,20 (m, 1H, C(13)H), 4,28 (d, 2H, C(4) $\text{H}_2$ ,  $^3J = 5,6$  Hz), 4,93–5,01 (m, 2H, C(16) $\text{H}_2$ ), 5,63 (d, 1H, C(3)H,  $^4J = 1,1$  Hz), 5,73–5,88 (m, 1H, C(15)H), 6,18 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J = 3,2$  Hz,  $^4J = 0,8$  Hz), 6,39 (dd, 1H, C(7)H,  $^3J = 1,9, 3,2$  Hz), 7,16–7,23 (m, 2H, C(9)H, C(11)H), 7,39 (d, 1H, C(10)H,  $^3J = 6,8$  Hz), 7,47 (d, 1H, C(12)H,  $^3J = 8,1$  Hz), 7,58 (dd, 1H, C(8)H,  $^3J = 1,8$  Hz,  $^4J = 0,8$  Hz), 8,83 (t, 1H, N(2)H,  $^3J = 5,7$  Hz), 11,22 (d, 1H, N(1)H,  $^3J = 1,7$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 31,3 (C14), 35,8 (C4), 45,4 (C13), 61,8 (C3), 105,4 (C19), 106,7 (C6), 110,4 (C7), 114,5 (C12), 115,8 (C10), 116,5 (C16), 120,1 (C21), 120,3 (C9), 122,4 (C11), 127,3 (C20), 132,9 (C18), 135,8 (C15), 142,2 (C8), 151,9 (C5), 163,0 (C22), 169,9 (C17).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3275 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2921 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1650 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (APCI,  $m/z$ , HRAM-1), berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 350,1499; gefunden: 350,1485.

### N-Allylformamid (7)



Synthese nach AAV6: In einem Rundkolben wird 13,1 mL (10,0 g, 175,1 mmol, 1,00 Äq.) Allylamin in 42,4 mL Ethylformiat (38,9 g, 525,3 mmol, 3,00 Äq.) für 12 h auf 60 °C erhitzt und anschließend im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 100 % (14,8 g), gelb gefärbtes Öl.

DC-Kontrolle (LM IV, Reagenz I):  $R_f = 0,20$  (braune Färbung).

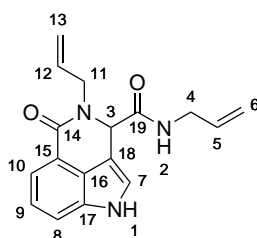
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,63–3,81 (m, 2H, C(3) $\text{H}_2$ ), 4,99–5,21 (m, 2H, C(5) $\text{H}_2$ ), 5,65–5,91 (m, 1H, C(4)H), 8,06 (s, 1H, C(1)H), 8,17 (br s, 1H, N(2)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 39,4 (C3), 115,2 (C5), 134,8 (C4), 160,8 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3276 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1656 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

### N,4-Diallyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-gh]isochinolin-3-carboxamid (17)

Synthese nach AAV3: In eine gerührte Lösung von 100 mg **7** (1,20 mmol, 1,0 Äq.) in 1,5 mL Dichlormethan werden bei 0 °C 393  $\mu\text{L}$  Triethylamin (285 mg, 2,80 mmol, 2,4 Äq.) gegeben. Nach 10 min werden 140 mg Triphosgen (0,50 mmol, 0,4 Äq.), gelöst in 1,5 mL Dichlormethan, mittels Spritze über einen Zeitraum von 30 min durch ein Septum bei 0 °C langsam hinzugetropft. Im Anschluss wird für weitere 20 min gerührt und die vollständige Umsetzung dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Die Lösung wird mit 3,0 mL Methanol versetzt und es werden 112  $\mu\text{L}$  Allylamin (87 mg, 1,50 mmol, 1,3 Äq.) und 289 mg **3**



(1,50 mmol, 1,3 Äq.) hinzugeben. Der Ansatz wird über 7 d bei 20 °C gerührt. Es wird im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit, mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 81 % (280 mg), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: 219,5 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,47$ .

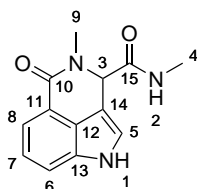
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,23 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,7$  Hz,  $^3J = 7,1$  Hz), 3,66–3,76 (m, 2H, C(4)H<sub>2</sub>), 4,82–4,92 (m, 1H, C(11)H), 5,00–5,10 (m, 2H, C(13)H<sub>2</sub>), 5,14 (ddt, 2H, C(6)H<sub>2</sub>,  $^3J = 3,5$ , 9,3 Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 5,54 (d, 1H, C(3)H,  $^4J = 1,1$  Hz), 5,72–5,93 (m, 2H, C(5)H, C(12)H), 7,20 (dd, 1H, C(9)H,  $^3J = 7,4$ , 8,0 Hz), 7,27 (dd, 1H, C(7)H,  $^3J = 2,1$  Hz,  $^4J = 1,1$  Hz), 7,42 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 6,8$  Hz), 7,47–7,54 (m, 1H, C(10)H), 8,54 (t, 1H, N(2)H,  $^3J = 5,7$  Hz), 11,24 (d, 1H, N(1)H,  $^3J = 1,3$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 41,0 (C4), 47,7 (C11), 60,9 (C3), 105,5 (C16), 114,7 (C10), 115,1 (C13), 116,0 (C8), 117,0 (C6), 120,0 (C18), 120,5 (C7), 122,4 (C9), 127,3 (C17), 132,9 (C15), 133,6 (C12), 135,0 (C5), 162,9 (C19), 169,7 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3271 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2925 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1646 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (APCI,  $m/z$ , HRAM-1), berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 296,1394; gefunden: 296,1389.

#### N,4-Dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-gh]isochinolin-3-carboxamid (18)



Synthese nach AAV3: In eine gerührte Lösung von 115  $\mu\text{L}$  *N*-Methylformamid (115 mg, 1,90 mmol, 1,0 Äq.) in 1,5 mL Dichlormethan werden bei 0 °C 652  $\mu\text{L}$  Triethylamin (474 mg, 4,70 mmol, 2,4 Äq.) gegeben. Nach 10 min werden 266 mg Triphosgen (0,80 mmol, 0,4 Äq.), gelöst in 1,5 mL Dichlormethan, mittels Spritze über einen Zeitraum von 30 min durch ein Septum bei 0 °C langsam hinzugegotropft. Im Anschluss wird für weitere 20 min gerührt und die vollständige Umsetzung dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Die Lösung wird mit 3,0 mL Methanol versetzt und es werden 255  $\mu\text{L}$  40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 79 mg, 2,50 mmol, 1,3 Äq. Methylamin) und 480 mg **3** (2,50 mmol, 1,3 Äq.) hinzugegeben. Der Ansatz wird über weitere 15 d bei 20 °C gerührt. Der entstandene Niederschlag wird über eine G4-Glassinterfritte abfiltriert, mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 58 % (273 mg), farblose Nadeln.

Smp.: 286,0 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM V):  $R_f = 0,45$ .

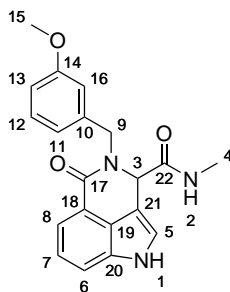
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,61 (d, 3H, C(4) $\text{H}_3$ ,  $^3J = 4,6$  Hz), 2,95 (s, 3H, C(9) $\text{H}_3$ ), 5,47 (d, 1H, C(3)H,  $^4J = 1,1$  Hz), 7,13–7,22 (m, 1H, C(7)H), 7,23–7,28 (m, 1H, C(6)H), 7,39 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,1$  Hz), 7,47 (d, 1H, C(5)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 8,21 (d, 1H, N(2)H,  $^3J = 4,5$  Hz), 11,22 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 25,8 (C4), 33,9 (C9), 63,8 (C3), 105,6 (C12), 114,5 (C5), 115,7 (C8), 120,0 (C6), 120,3 (C14), 122,3 (C7), 127,3 (C13), 132,9 (C11), 163,3 (C15), 170,1 (C10).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3282 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2882 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1660 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (APCI,  $m/z$ , HRAM-1), berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 244,1081; gefunden: 244,1069.

#### 4-(3-Methoxybenzyl)-*N*-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-*gh*]isochinolin-3-carboxamid (19)



Synthese nach AAV3: In einem 25 mL-Rundkolben werden 115  $\mu\text{L}$  *N*-Methylformamid (115 mg, 1,90 mmol, 1,00 Äq.) und 652  $\mu\text{L}$  Triethylamin (474 mg, 4,70 mmol, 2,40 Äq.) in 1,5 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C heruntergekühlt. Nach 10 min werden 232 mg Triphosgen (0,80 mmol, 0,4 Äq.) in 1,5 mL Dichlormethan über etwa 30 min durch ein Septum hinzugetropt. Im Anschluss wird für weitere 20 min bei 0 °C gerührt und danach 3,0 mL Methanol, 480 mg **3** (2,50 mmol, 1,30 Äq.) und 449  $\mu\text{L}$  3-Methoxybenzylamin (482 mg, 2,50 mmol, 1,30 Äq.) zugesetzt. Die Lösung wird über 16 d bei 20 °C gerührt und der entstandene Niederschlag über eine G4-Glassinterfritte abfiltriert. Es wird mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen, der Rückstand aus einer Methanol-Wasser-Mischung umkristallisiert und der Niederschlag 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 68 % (460 mg), schwach rosafarbene Plättchen.

Smp.: 245,9 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM V):  $R_f = 0,58$ .

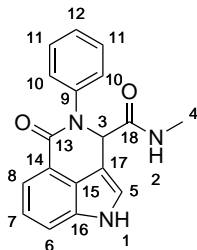
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,61 (d, 3H, C(4) $\text{H}_3$ ,  $^3J = 4,6$  Hz), 3,61 (d, 1H, C(9)H,  $^2J = 15,4$  Hz), 3,70 (s, 3H, C(15) $\text{H}_3$ ), 5,38 (d, 1H, C(3)H,  $^4J = 1,0$  Hz), 5,63 (d, 1H, C(9)H,  $^2J = 15,4$  Hz), 6,79–6,86 (m, 3H, C(6)H, C(12)H, C(13)H), 7,19–7,27 (m, 3H, C(11)H, C(7)H, C(8)H), 7,48 (d, 1H, C(5)H,  $^3J = 6,9$  Hz), 7,51 (d, 1H, C(16)H,  $^3J = 8,1$  Hz), 8,27 (q, 1H, N(2)H,  $^3J = 4,4$  Hz), 11,26 (d, 1H, N(1)H,  $^3J = 1,6$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 25,9 (C4), 48,0 (C9), 55,0 (C15), 61,0 (C3), 105,3 (C19), 112,3 (C12), 113,5 (C13), 114,8 (C5), 116,3 (C8), 119,6 (C6), 119,8 (C10), 120,7 (C7), 122,5 (C21), 127,2 (C20), 129,7 (C11), 132,9 (C18), 139,2 (C16), 159,4 (C14), 163,3 (C22), 170,2 (C17).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3206 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1647 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 350,1499; gefunden: 350,1499.

#### ***N*-Methyl-5-oxo-4-phenyl-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-*gh*]isochinolin-3-carboxamid (20)**



Synthese nach AAV3: In einem 25 mL-Rundkolben werden 74  $\mu\text{L}$  *N*-Methylformamid (74 mg, 1,25 mmol, 1,00 Äq.) und 418  $\mu\text{L}$  Triethylamin (304 mg, 3,00 mmol, 2,40 Äq.) in 0,75 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C heruntergekühlt. Nach 10 min werden 148 mg Triphosgen (0,50 mmol, 0,4 Äq.) in 0,75 mL Dichlormethan über etwa 30 min durch ein Septum hinzugegeben. Im Anschluss wird für weitere 20 min bei 0 °C gerührt und danach 1,5 mL Methanol, 307 mg **3** (1,63 mmol, 1,30 Äq.) und 148  $\mu\text{L}$  Anilin (151 mg, 1,63 mmol, 1,30 Äq.) zugesetzt. Die Lösung wird über 7 d bei 20 °C gerührt und der entstandene Niederschlag über eine G4-Glassinterfritte abfiltriert. Es wird mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen, der Rückstand aus einer Methanol-Wasser-Mischung umkristallisiert und der Niederschlag 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 73 % (280 mg), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: > 300 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM V):  $R_f = 0,47$ .

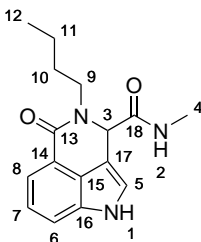
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,49 (d, 3H, C(4) $\text{H}_3$ ,  $^3J = 3,7$  Hz), 5,82 (s, 1H, C(3)H), 7,19–7,34 (m, 3H, C(5)H, C(6)H, C(7)H), 7,34–7,49 (m, 5H, 2 x C(10)H, 2 x C(11)H, C(12)H), 7,55 (d, 1H, C(5)H,  $^3J = 8,1$  Hz), 8,12 (d, 1H, N(2)H,  $^3J = 4,5$  Hz), 11,30 (s, 1H, N(1)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 25,7 (C4), 65,5 (C3), 106,3 (C15), 114,9 (C5), 116,3 (C8), 120,0 (C6), 120,2 (C7), 122,4 (C17), 126,9 (C16), 127,6 (C12), 128,5 (2 x C11), 128,7 (2 x C10), 133,1 (C14), 143,1 (C9), 163,3 (C18), 170,2 (C13).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3301 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1657 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 306,1242; gefunden: 306,1235.

#### **4-Butyl-*N*-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-*gh*]isochinolin-3-carboxamid (21)**



Synthese nach AAV3: In einem 25 mL-Rundkolben werden 59  $\mu\text{L}$  *N*-Methylformamid (59 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) und 335  $\mu\text{L}$  Triethylamin (243 mg, 2,40 mmol, 2,40 Äq.) in 1,0 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C heruntergekühlt. Nach 10 min werden 118 mg Triphosgen (0,40 mmol, 0,4 Äq.) in 1,0 mL Dichlormethan über etwa 30 min durch ein Septum hinzugegropft. Im Anschluss wird für weitere 20 min bei 0 °C gerührt und danach 2,0 mL Methanol, 245 mg **3** (1,30 mmol, 1,30 Äq.) und 128  $\mu\text{L}$  *n*-Butylamin (95 mg, 1,30 mmol, 1,30 Äq.) zugesetzt. Die Lösung wird über 13 d bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt, der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 70 % (200 mg), blassgelbe Nadeln.

Smp.: 262,6 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,48$ .

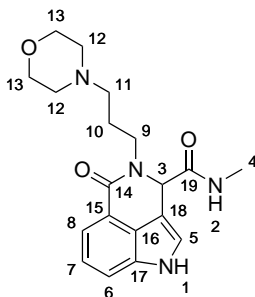
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 0,89 (t, 3H, C(12) $\text{H}_3$ ,  $^3J = 7,4$  Hz), 1,13–1,39 (m, 2H, C(11) $\text{H}_2$ ), 1,43–1,68 (m, 2H, C(10) $\text{H}_2$ ), 2,56–2,68 (m, 4H, C(4) $\text{H}_3$ , C(9)H), 4,02–4,15 (m, 1H, C(9)H), 5,54 (d, 1H, C(3)H,  $^4J = 1,0$  Hz), 7,18 (dd, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,4$ , 7,9 Hz), 7,22–7,26 (m, 1H, C(6)H), 7,39 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 6,8$  Hz), 7,42–7,53 (m, 1H, C(5)H), 8,21 (q, 1H, N(2)H,  $^3J = 4,4$  Hz), 11,21 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 13,8 (C12), 19,7 (C11), 25,9 (C4), 28,9 (C10), 45,5 (C9), 61,6 (C3), 105,7 (C15), 114,4 (C5), 115,8 (C8), 120,3 (C6), 120,3 (C7), 122,3 (C17), 127,2 (C16), 132,8 (C14), 162,9 (C18), 170,6 (C13).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3284 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2933 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1656 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 286,1550; gefunden: 286,1551.

### ***N*-Methyl-4-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-*gh*]isochinolin-3-carboxamid (23)**



Synthese nach AAV3: In einem 25 mL-Rundkolben werden 33  $\mu\text{L}$  *N*-Methylformamid (30 mg, 0,50 mmol, 1,00 Äq.) und 167  $\mu\text{L}$  Triethylamin (121 mg, 1,20 mmol, 2,4 Äq.) in 1,0 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C heruntergekühlt. Nach 10 min werden 59 mg Triphosgen (0,20 mmol, 0,40 Äq.) in 1,0 mL Dichlormethan über etwa 30 min durch ein Septum hinzugegropft. Im Anschluss wird für weitere 20 min bei 0 °C gerührt und danach 2,0 mL Methanol, 123 mg **3** (0,65 mmol, 1,30 Äq.) und 120  $\mu\text{L}$  3-Morpholin-4-ylpropan-1-amin (94 mg, 0,65 mmol, 1,30 Äq.) zugesetzt. Die Lösung wird für 10 d bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt, der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 39 % (70 mg), blassgelber amorpher Feststoff.



Smp.: 106,9 °C.

DC-Kontrolle (LM V, Reagenz III):  $R_f = 0,13$  (orange Färbung).

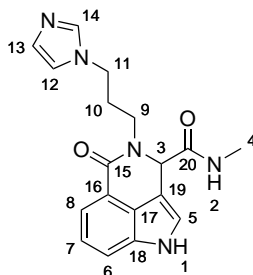
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,65–1,87 (m, 2H, C(10) $\text{H}_2$ ), 2,21–2,41 (m, 6H, C(11) $\text{H}_2$ , 2 x C(12) $\text{H}_2$ ), 2,60 (d, 3H, C(4) $\text{H}_3$ ,  $^3J = 4,5$  Hz), 2,65–2,79 (m, 1H, C(9)H), 3,53 (t, 4H, 2 x C(13) $\text{H}_2$ ,  $^3J = 4,4$  Hz), 4,00–4,11 (m, 1H, C(9)H), 5,60 (s, 1H, C(3)H), 7,18 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,7$  Hz), 7,25 (s, 1H, C(5)H), 7,38 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,1$  Hz), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,1$  Hz), 8,22 (d, 1H, N(2)H,  $^3J = 4,6$  Hz), 11,22 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 23,6 (C10), 25,9 (C4), 44,8 (C9), 53,2 (2 x C12), 55,7 (C11), 62,1 (C3), 66,1 (2 x C13), 105,8 (C16), 114,4 (C5), 115,7 (C8), 120,2 (C6), 120,3 (C7), 122,3 (C18), 127,3 (C17), 132,8 (C15), 163,0 (C19), 170,6 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3258 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1650 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 357,1921; gefunden: 357,1924.

#### 4-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-N-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-gh]isochinolin-3-carboxamid (22)



Synthese nach AAV3: In einem 25 mL-Rundkolben werden 33  $\mu\text{L}$  *N*-Methylformamid (30 mg, 0,50 mmol, 1,00 Äq.) und 167  $\mu\text{L}$  Triethylamin (121 mg, 1,20 mmol, 2,4 Äq.) in 1,0 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C heruntergekühlt. Nach 10 min werden 59 mg Triphosgen (0,20 mmol, 0,40 Äq.) in 1,0 mL Dichlormethan über etwa 30 min durch ein Septum hinzugetropft. Im Anschluss wird für weitere 20 min bei 0 °C gerührt und danach 2,0 mL Methanol, 123 mg **3** (0,65 mmol, 1,30 Äq.) und 104  $\mu\text{L}$  3-(1H-Imidazol-1-yl)propan-1-amin (81 mg, 0,65 mmol, 1,30 Äq.) zugesetzt. Die Lösung wird für 8 d bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt, der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet..

Ausbeute: 24 % (40 mg), gelbe Plättchen.

Smp.: 150,2 °C.

DC-Kontrolle (LM V, Reagenz III):  $R_f = 0,11$  (orange Färbung).

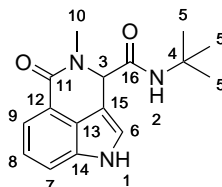
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,94–2,08 (m, 2H, C(10) $\text{H}_2$ ), 2,58 (d, 3H, C(4) $\text{H}_3$ ,  $^3J = 4,6$  Hz), 2,76 (dt, 1H, C(9)H,  $^2J = 7,8$  Hz,  $^3J = 7,0$  Hz), 3,92–4,03 (m, 3H, C(9)H, C(11) $\text{H}_2$ ), 5,54 (d, 1H, C(3)H,  $^4J = 0,9$  Hz), 6,88 (s, 1H, C(13)H), 7,16–7,22 (m, 2H, C(7)H, C(12)H), 7,24–7,27 (m, 1H, C(6)H), 7,40 (d, 1H, C(5)H,  $^3J = 6,9$  Hz), 7,48 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,64 (s, 1H, C(14)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 25,9 (C4), 28,6 (C10), 43,7 (C9), 44,0 (C11), 61,9 (C3), 105,6 (C17), 114,6 (C5), 115,9 (C8), 119,2 (C12), 120,0 (C7), 120,4 (C6), 122,4 (C19), 127,3 (C18), 128,3 (C13), 132,9 (C16), 137,2 (C14), 163,3 (C20), 170,5 (C15).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3245 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2943 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1644 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 338,1612; gefunden: 338,1609.

***N*-(*tert*-Butyl)-4-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-*gh*]isochinolin-3-carboxamid (24)**



Synthese nach AAV3: In einem 25 mL-Rundkolben werden 56  $\mu\text{L}$  *tert*-Butylformamid (51 mg, 0,50 mmol, 1,00 Äq.) und 167  $\mu\text{L}$  Triethylamin (121 mg, 1,20 mmol, 2,4 Äq.) in 1,0 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C heruntergekühlt. Nach 10 min werden 59 mg Triphosgen (0,20 mmol, 0,40 Äq.) in 1,0 mL Dichlormethan über etwa 30 min durch ein Septum hinzugegeben. Im Anschluss wird für weitere 20 min bei 0 °C gerührt und danach 2,0 mL Methanol, 123 mg **3** (0,65 mmol, 1,30 Äq.) und 66  $\mu\text{L}$  40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 20 mg, 0,65 mmol, 1,3 Äq. Methylamin) zugesetzt. Die Lösung wird für 7 d bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt, der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 49 % (70 mg), blassgrauer amorpher Feststoff.

Smp.: > 300 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM V):  $R_f = 0,55$ .

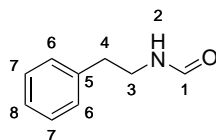
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,26 (s, 9H, 3 x C(5)H<sub>3</sub>), 2,92 (s, 3H, C(10)H<sub>3</sub>), 5,47 (d, 1H, C(3)H,  $^4J = 1,1$  Hz), 7,17 (dd, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,4, 7,9$  Hz), 7,24 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J = 1,9$  Hz,  $^4J = 1,1$  Hz), 7,37 (d, 1H, C(7)H,  $^3J = 6,9$  Hz), 7,46 (d, 1H, C(9)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 8,06 (s, 1H, N(2)H), 11,24 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 28,3 (3 x C5), 33,4 (C10), 50,3 (C4), 63,7 (C3), 106,1 (C13), 114,4 (C6), 115,5 (C9), 119,9 (C7), 120,2 (C8), 122,2 (C15), 127,5 (C14), 132,9 (C12), 163,4 (C16), 168,8 (C11).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3287 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2977 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1658 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 286,1550; gefunden: 286,1547.

***N*-(2-Phenylethyl)formamid (8)**



Synthese nach AAV6: In einem Rundkolben wird 2-Phenylethylamin (6,2 mL, 6,06 g, 50,00 mmol, 1,00 Äq.) in Ethylformiat (12,1 mL, 11,11 g, 150,00 mmol, 3,00 Äq.) für 12 h auf 60 °C erwärmt und anschließend der Ansatz im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 98 % (6,11 g), farbloses Öl.

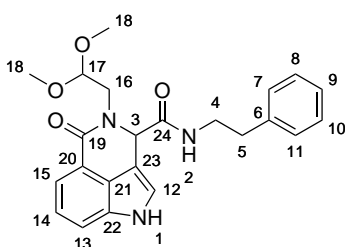
DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,27$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,67–2,74 (m, 2H, C(4)H<sub>2</sub>), 3,26–3,35 (m, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 7,14–7,23 (m, 3H, 2 xC(7)H, C(8)H), 7,24–7,31 (m, 2H, 2 xC(6)H), 7,98 (d, 1H, C(1)H,  $^3J = 1,5$  Hz), 8,03 (br s, 1H, N(2)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 35,00 (C4), 38,7 (C3), 126,1 (C8), 128,3 (2 xC7), 128,6 (2 xC6), 139,2 (C5), 161,0 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3274 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2861 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1654 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

#### 4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-oxo-N-(2-phenylethyl)-1,3,4,5-tetrahydropyrrolo[4,3,2-gh]isochinolin-3-carboxamid (14)



Synthese nach AAV3, modifiziert nach Wang et al.<sup>113</sup>: In einem 25 mL-Rundkolben werden 282  $\mu\text{L}$  **8** (298 mg, 2,00 mmol, 1,00 Äq.) und 670  $\mu\text{L}$  Triethylamin (486 mg, 4,80 mmol, 2,40 Äq.) in 2,0 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C heruntergekühlt. Nach 10 min werden 236 mg Triphosgen (0,40 mmol, 0,4 Äq.) in 2,0 mL Dichlormethan über etwa 30 min durch ein Septum hinzugesetzt. Im Anschluss wird für weitere 20 min bei 0 °C gerührt und danach 4,0 mL Methanol, 378 mg **3** (1,00 mmol, 1,00 Äq.) und 218  $\mu\text{L}$  Aminoacetaldehyddimethylacetal (210 mg, 2,00 mmol, 1,00 Äq.) zugesetzt. Die Lösung wird über 7 d bei 20 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt, der Rückstand mittels Säulenchromatographie aufgereinigt und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 37 % (298 mg), blassorangefarbener amorpher Feststoff.

Smp.: 208,2 °C.

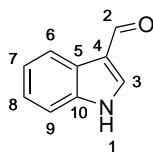
DC-Kontrolle (LM V):  $R_f = 0,68$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,50–2,55 (m, 1H, C(16)H), 2,69 (t, 2H, C(5)H<sub>2</sub>,  $^3J = 7,0$  Hz), 3,23–3,31 (m, 8H, C(4)H<sub>2</sub>, 2 xC(18)H<sub>3</sub>), 4,18 (dd, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,1$  Hz,  $^3J = 3,4$  Hz), 4,53 (dd, 1H, C(17)H,  $^3J = 3,4$ , 7,1 Hz), 5,63 (d, 1H, C(3)H,  $^4J = 1,0$  Hz), 7,09–7,27 (m, 7H, C(7–12)H, C(14)H), 7,38 (d, 1H, C(13)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 7,47 (d, 1H, C(15)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 8,40 (t, 1H, N(2)H,  $^3J = 5,6$  Hz), 11,21 (d, 1H, N(1)H,  $^3J = 1,8$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 34,8 (C5), 48,1 (C16), 53,3 (C4), 54,6 (2 xC18), 63,0 (C3), 102,6 (C9), 105,6 (C21), 114,7 (C12), 115,9 (C15), 119,9 (C14), 120,5 (C13), 122,4 (C23), 126,1 (C22), 128,2 (C7, C11), 128,7 (C8, C10), 132,9 (C20), 139,2 (C6), 163,5 (C24), 169,9 (C19).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3235 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2917 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1662 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}]^+$ : 430,1737; gefunden: 430,1739.

**1H-Indol-3-carboxaldehyd (4)**

Synthese nach AAV1: In einem 100 mL-Rundkolben werden 4,69 g 1H-Indol (40,00 mmol, 1,00 Äq.) und 4,11 mL Phosphorylchlorid (6,75 g, 44,00 mmol, 1,10 Äq.) in 20,0 mL Dimethylformamid über 5 h zum gewünschten Produkt umgesetzt. Der Reaktionsansatz wird auf eine eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und kräftig durchmischt bis die Gasentwicklung beendet ist. Es wird mit 1 M-Natronlauge auf pH 12 eingestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und je dreimal mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Es wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 97 % (5,64 g), gelber amorpher Feststoff.

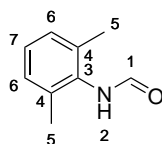
Smp.: 198,7 °C, Referenz: 195–198 °C<sup>255</sup>.

DC-Kontrolle (LM III, Reagenz V):  $R_f = 0,47$ .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 7,20–7,30 (m, 2H, C(7)H, C(8)H), 7,50–7,55 (m, 1H, C(9)H), 8,09–8,13 (m, 1H, C(6)H), 8,29 (s, 1H, C(3)H), 9,95 (s, 1H, C(2)H), 12,14 (s, 1H, N(1)H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 112,4 (C9), 118,2 (C5), 120,8 (C6), 122,1 (C7), 123,4 (C8), 124,1 (C10), 137,0 (C4), 138,4 (C3), 184,9 (C2).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 2977 (w,  $\nu_{C-H}$ ), 1628 (s,  $\nu_{C=O}$ ).

**N-(2,6-Dimethylphenyl)formamid (5)**

In einem Rundkolben mit aufgesetztem Wasserabscheider und Rückflusskühler werden 24,6 mL 2,6-Dimethylanilin (24,24 g, 200,00 mmol, 1,00 Äq.) und 20,1 mL 98 %ige Ameisensäure (18,41 g, 400,00 mmol, 2,00 Äq.) in 120 mL Toluol auf 160 °C unter Rückfluss erhitzt. Sobald sich kein Wasser mehr abscheidet wird der Reaktionsansatz abkühlen gelassen und im Anschluss auf Eiswasser gegossen. Der entstandenen Niederschlag für über eine G4-Glassinterfritte abfiltriert und 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 77 % (23,0 g), farblose Nadeln.

Smp.: 170,3 °C, Referenz: 169 °C<sup>256</sup>.

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,53$ .

Isomer 1:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 2,15 (s, 6H, 2 x C(5)H<sub>3</sub>), 7,07 (br s, 3H, 2 x C(6)H, C(7)H), 8,25 (s, 1H, N(2)H), 9,45 (s, 1H, C(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 18,3 (C5), 126,5 (C6), 127,7 (C4), 134,0 (C7), 134,7 (C3), 159,3 (C1).

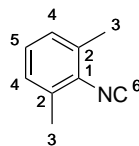
*Isomer 2:*

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,21 (s, 6H, 2 xC(5)H<sub>3</sub>), 7,11 (br s, 3H, 2 xC(6)H, C(7)H), 7,98 (s, 1H, N(2)H), 9,28 (s, 1H, C(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 18,4 (C5), 126,8 (C6), 128,3 (C4), 134,5 (C7), 134,9 (C3), 164,6 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3230 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2880 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1652 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

## 2-Isocyano-1,3-dimethylbenzen (10)



Nach Patil et al.<sup>181</sup>: In einem Rundkolben werden 7,46 g **5** (50,00 mmol, 1,00 Äq.) in 25 mL Dichlormethan gelöst. Es werden 34,8 mL Triethylamin (25,3 g, 250,00 mmol, 5,00 Äq.) zugegeben und der Ansatz wird auf 0 °C heruntergekühlt. Im Anschluss werden 4,7 mL Phosphorylchlorid (7,67 g, 50,00 mmol, 1,00 Äq.) so langsam zugetropft, dass die Temperatur nicht über 4 °C steigt. Nach 15 min wird der Reaktionsansatz auf eine kurze Schwerkraftsäule aufgebracht und das Produkt mittels Diethylether eluiert. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt und der Rückstand 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 66 % (4,34 g), blassgraue Nadeln.

Smp.: 79,4 °C, Referenz: 76 °C<sup>256</sup>.

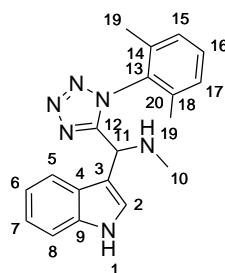
DC-Kontrolle (LM I):  $R_f = 0,86$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,34 (s, 6H, 2 xC(3)H<sub>3</sub>), 7,19–7,27 (m, 3H, 2 xC(4)H, C(5)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 18,2 (2 xC3), 127,9 (2 xC4), 129,0 (2 xC2), 134,3 (C5), 159,3 (C1), 168,1 (C6).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2921 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2120 (s,  $\nu_{\text{N}^+\equiv\text{C}^-}$ ).

## 1-[1-(2,6-Dimethylphenyl)-1H-tetrazol-5-yl]-1-(1H-indol-3-yl)-N-methyl-methanamin (12)



In einem G10-Mikrowellengefäß werden 100 mg **4** (0,70 mmol, 1,00 Äq.), 68 µL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 21 mg, 0,70 mmol, 1,00 Äq. Methylamin), 90 mg **10** (0,70 mmol, 1,00 Äq.) und 91 µL Trimethylsilylazid (79 mg, 0,70 mmol, 1,00 Äq.) in 700 µL Methanol vorgelegt und für 3 d bei 22 °C gerührt. Im Anschluss wird das Produkt mittels Säulenchromatographie isoliert.

Ausbeute: 31 % (70 mg), farbloser amorpher Feststoff.

Smp.: 242,1 °C.

DC-Kontrolle (LM V):  $R_f = 0,58$ .

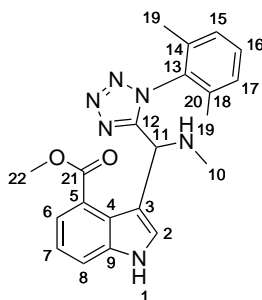
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,13 (s, 3H, C(19)H<sub>3</sub>), 1,81 (s, 3H, C(19)H<sub>3</sub>), 2,25 (s, 3H, C(10)H<sub>3</sub>), 2,68 (br s, 1H, N(19)H), 4,93 (s, 1H, C(11)H), 6,81 (d, 1H, C(16)H,  $^3J = 2,5$  Hz), 6,78–6,83 (m, 1H, C(15)H), 6,99–7,06 (m, 1H, C(17)H), 7,10 (d, 1H, C(2)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 7,26–7,35 (m, 2H, C(5)H, C(8)H), 7,36–7,50 (m, 2H, C(6)H, C(7)H), 10,98 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 16,1 (C19 a), 16,6 (C19 b), 34,1 (C10), 51,6 (C11), 110,9 (C4), 111,5 (C5), 118,7 (C7), 118,8 (C15), 121,3 (C17), 124,3 (C16), 125,4 (C9), 128,5 (C2), 128,6 (C8), 130,8 (C6), 131,5 (C3), 135,1 (C14), 135,9 (C18), 136,1 (C13), 157,2 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2861 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6 + \text{H}]^+$ : 333,1822; gefunden: 333,1821.

### 3-[1-(2,6-Dimethylphenyl)-1H-tetrazol-5-yl](methylamino)methyl-1H-indol-4-carbonsäuremethylester (13)



In einem G10-Mikrowellengefäß werden 203 mg **2** (1,00 mmol, 1,00 Äq.), 100 µL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 31 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq. Methylamin), 131 mg **10** (1,00 mmol, 1,00 Äq.) und 132 µL Trimethylsilylazid (115 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) in 1,0 mL Methanol vorgelegt und für 5 d bei 22 °C gerührt. Im Anschluss wird das Produkt mittels Säulenchromatographie isoliert.

Ausbeute: 23 % (90 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 196,7 °C.

DC-Kontrolle (LM V):  $R_f = 0,47$ .

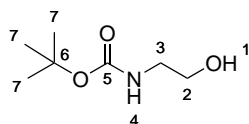
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,36 (s, 3H, C(19 a)H<sub>3</sub>), 1,90 (s, 3H, C(19 b)H<sub>3</sub>), 2,23 (s, 3H, C(10)H<sub>3</sub>), 2,47 (s, 3H, N(20)H), 3,63 (s, 3H, C(22)H<sub>3</sub>), 7,04 (d, 1H, C(15)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,11–7,17 (m, 1H, C(16)H), 7,28 (d, 1H, C(2)H,  $^3J = 2,6$  Hz), 7,31 (d, 1H, C(17)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,37 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 7,43 (dd, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,4$  Hz,  $^4J = 1,0$  Hz), 7,61 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 1,0$  Hz), 11,53 (d, 1H, N(1)H,  $^3J = 1,6$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 16,4 (C19), 16,8 (C19), 35,6 (C10), 49,8 (C22), 51,6 (C11), 112,6 (C4), 116,2 (C6), 120,3 (C16), 122,4 (C8), 122,9 (C9), 123,0 (C5), 127,7 (C2), 128,5 (C15), 128,5 (C17), 130,7 (C16), 131,5 (C3), 135,1 (C14), 135,5 (C18), 137,3 (C13), 158,1 (C12), 167,9 (C21).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2991 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1708 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 391,1877; gefunden: 391,1879.

### **tert-Butyl-(2-hydroxyethyl)carbammat (25)**



Nach Upadhyaya et al.<sup>197</sup>: In einem Rundkolben werden 10,91 g Di-*tert*-butyldicarbonat (50,00 mmol, 1,00 Äq.) und 243 mg Sulfaminsäure (2,50 mmol, 0,05 Äq.) für 15 min kräftig durchmischt. Im Anschluss werden 3,02 mL 2-Aminoethanol (3,05 g, 50,00 mmol, 1,00 Äq.) hinzugegeben. Es wird für 12 h bei 22 °C gerührt, mit Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung nachgewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt und der ölige Rückstand am Kugelrohrapparat destilliert, wobei das Produkt bei 220 °C und 10 mbar als farbloses Öl übertritt.

Ausbeute: 84 % (6,80 g), farbloses Öl.

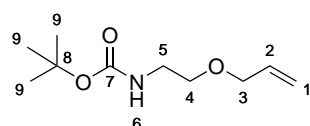
DC-Kontrolle (LM II, Reagenz I):  $R_f = 0,25$  (braune Färbung).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,37 (s, 9H, 3 x C(7)H<sub>3</sub>), 2,97 (dd, 2H, C(3)H<sub>2</sub>,  $^3J = 6,1, 12,1$  Hz), 3,35 (dd, 2H, C(2)H<sub>2</sub>,  $^3J = 6,6, 12,5$  Hz), 4,55 (t, 1H, O(1)H,  $^3J = 5,5$  Hz), 6,66 (s, 1H, N(4)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 28,4 (3 x C7), 42,9 (C6), 60,3 (C3), 77,7 (C2), 155,8 (C5).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3339 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2977 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1682 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

### **tert-Butyl-[2-(allyloxy)ethyl]carbammat (26)**



In einem Rundkolben werden 1,66 mL **25** (1,61 g, 10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 25 mL Tetrahydrofuran vorgelegt und der Ansatz auf 0 °C heruntergekühlt. Im Anschluss werden 960 mg einer 60 %igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl (entspricht 576 mg NaH, 24,00 mmol, 2,40 Äq.) langsam hinzugegeben. Es wird für 60 min unter Eiskühlung gerührt und im Anschluss mit 1,30 mL Allylbromid (1,82 g, 15,00 mmol, 1,50 Äq.) versetzt. Die Reaktion wird für 16 h bei 20 °C weitergerührt und danach durch Zugabe von 5,0 mL Methanol beendet. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt und der Rückstand am Kugelrohr destilliert. Das Produkt tritt bei 200 °C und 10 mbar als farbloses Öl über.

Ausbeute: 65 % (1,30 g), farbloses Öl.

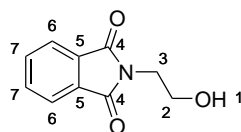
DC-Kontrolle (LM II, Reagenz I):  $R_f = 0,76$  (braune Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,39 (s, 9H, 3 xC(9)H<sub>3</sub>), 3,07 (q, 2H, C(5)H<sub>2</sub>,  $^3J = 6,0$  Hz), 3,36 (t, 2H, C(4)H<sub>2</sub>,  $^3J = 6,1$  Hz), 3,92 (dt, 2H, C(3)H<sub>2</sub>,  $^3J = 5,3$  Hz,  $^4J = 1,5$  Hz), 5,13 (ddd, 1H, C(1)H,  $^2J = 10,4$  Hz,  $^3J = 1,4, 3,3$  Hz), 5,24 (ddd, 1H, C(1)H,  $^2J = 17,3$  Hz,  $^3J = 1,8, 3,7$  Hz), 5,81–5,92 (m, 1H, C(2)H), 6,78 (br s, 1H, N(6)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 28,2 (3 xC9), 39,7 (C8), 68,4 (C5), 70,8 (C3), 77,5 (C4), 116,2 (C1), 135,2 (C2), 155,6 (C7).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3351 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2977 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1696 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

## 2-(2-Hydroxyethyl)isoindolin-1,3-dion (27)



Nach Srivastava et al.<sup>257</sup>: In einem Rundkolben werden 7,51 g Phthalsäureanhydrid (50,00 mmol, 1,00 Äq.) und 3,63 mL 2-Aminoethanol (3,67 g, 60,00 mmol, 1,20 Äq.) grob durchmischt und anschließend für 60 min auf 220 °C erhitzt, wobei sich der Ansatz vollständig verflüssigt. Es wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und der entstandene Feststoff aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert.

Ausbeute: 70 % (6,75 g), farblose Rhomben.

Smp.: 182,2 °C (aus Ethanol/Wasser).

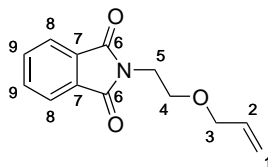
DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,62$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,58–3,69 (m, 4H, C(2)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>3</sub>), 4,90 (t, 1H, O(1)H,  $^3J = 5,9$  Hz), 7,81–7,89 (m, 4H, 2 xC(6)H, 2 xC(7)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 40,4 (C3), 58,0 (C2), 122,9 (2 xC7), 131,8 (2 xC5), 134,3 (2 xC6), 168,1 (2 xC4).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3469 (m,  $\nu_{\text{O-H}}$ ), 2953 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1690 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

## 2-[2-(Allyloxy)ethyl]isoindolin-1,3-dion (28)



In einem Rundkolben werden 7,73 g **27** (40,00 mmol, 1,00 Äq.) in 40 mL Tetrahydrofuran vorgelegt und der Ansatz auf 0 °C heruntergekühlt. Im Anschluss werden 2,40 g einer 60 %igen Dispersion von Natriumhydrid in Mineralöl (entspricht 1,44 g NaH, 60,00 mmol, 1,50 Äq.) langsam hinzugegeben. Es wird für 30 min unter Eiskühlung gerührt und im Anschluss mit 3,80 mL Allylbromid (5,32 g, 44,00 mmol, 1,10 Äq.) versetzt. Der Ansatz wird für 16 h bei 20 °C weitergerührt und die Reaktion im Anschluss durch



Zugabe von 10 mL Wasser beendet. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt und der ölige Rückstand 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 82 % (7,69 g), farblose Nadeln.

Smp.: 51,3 °C.

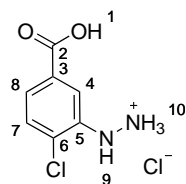
DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,89$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,60 (t, 2H, C(5) $\text{H}_2$ ,  $^3J = 5,8$  Hz), 3,77 (t, 2H, C(4) $\text{H}_2$ ,  $^3J = 5,8$  Hz), 3,94 (dt, 2H, C(3) $\text{H}_2$ ,  $^3J = 5,3$  Hz,  $^4J = 1,5$  Hz), 5,09 (ddt, 1H, C(1)H,  $^2J = 10,4$  Hz,  $^3J = 2,0$  Hz,  $^4J = 1,4$  Hz), 5,18 (ddd, 1H, C(1)H,  $^2J = 17,3$  Hz,  $^3J = 3,7$  Hz,  $^4J = 1,7$  Hz), 5,74–5,86 (m, 1H, C(2)H), 7,78–7,93 (m, 4H, 2 x C(8)H, 2 x C(9)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 37,2 (C4), 66,2 (C5), 70,6 (C3), 116,3 (C1), 123,0 (C2), 131,5 (2 x C7), 134,4 (2 x C9), 134,9 (2 x C8), 167,7 (2 x C6).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2921 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1706 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

## 2-(5-Carboxy-2-chlorphenyl)hydrazin-Hydrochlorid (29)



Zu einer gerührten Suspension von 1,72 g 3-Amino-4-chlorbenzoesäure (10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 6,0 mL Wasser und 8,0 mL konzentrierter Salzsäure wird bei 0 °C eine eiskalte wässrige Lösung von 690 mg Natriumnitrit (10,00 mmol, 1,00 Äq.) getropft. Es wird für 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend eine Lösung von 6,77 g Zinn(II)chlorid-Dihydrat (30,00 mmol, 3,00 Äq.) in 7,0 mL konzentrierter Salzsäure zugetropft. Nach weiteren 30 min wird der entstandene Feststoff abfiltriert, mit wenig eiskaltem Acetonitril gewaschen und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 74 % (1,65 g), blassgrauer amorpher Feststoff.

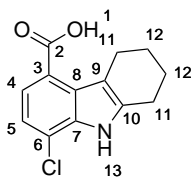
Smp.: 272,8 °C.

DC-Kontrolle (LM VII):  $R_f = 0,36$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,49–7,58 (m, 2H, C(7)H, C(8)H), 7,71 (d, 1H, C(4)H,  $^4J = 1,3$  Hz), 8,32 (s, 1H, N(9)H), 10,65 (br s, 3H, N(10) $\text{H}_3^+$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 114,9 (C4), 123,0 (C8), 124,0 (C5), 129,8 (C7), 130,4 (C3), 141,6 (C6), 166,5 (C2).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3189 (m,  $\nu_{\text{O-H}}$ ), 2798 (m,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1681 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).



### 8-Chlor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-5-carbonsäure (30)

Nach Gore et al.<sup>206</sup>: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 223 mg **29** (1,00 mmol, 1,00 Äq.) und 104 µL Cyclohexanon (98 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) in 2,0 g einer Mischung aus 70 % *N,N*-Dimethylharnstoff und 30 % L-Weinsäure vorgelegt. Das Gefäß wird verschlossen und es wird für 25 min bei 125 °C im Mikrowellenreaktor erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz mit Wasser versetzt und kräftig durchmischt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 71 % (177 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 216,6 °C.

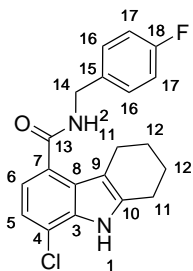
DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,37$ .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 1,69–1,86 (m, 4H, 2 x C(12)H<sub>2</sub>), 2,71–2,86 (m, 4H, 2 x C(11)H<sub>2</sub>), 7,10 (d, 1H, C(4)H, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz), 7,43 (d, 1H, C(5)H, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz), 11,32 (s, 1H, N(13)H), 12,63 (br s, 1H, C(2)OOH).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 22,1 (C12 a), 23,3 (2 x C11), 23,8 (C12 b), 110,0 (C4), 118,5 (C9), 118,9 (C8), 122,0 (C5), 122,2 (C6), 127,0 (C7), 133,3 (C3), 138,9 (C10), 168,5 (C2).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 3346 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2930 (m,  $\nu_{\text{O-H}}$ ), 1644 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

### 8-Chlor-N-(4-fluorbenzyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-5-carboxamid (31)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 100 mg **30** (0,40 mmol, 1,00 Äq.) und 46 µL 4-Fluorbenzylamin (50 mg, 0,40 mmol, 1,00 Äq.) mit 355 mg HATU (0,80 mmol, 2,00 Äq.) und 348 µL DIPEA (259 mg, 2,00 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 49 % (70 mg), gelbe Plättchen.

Smp.: 147,6 °C.

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,72$ .

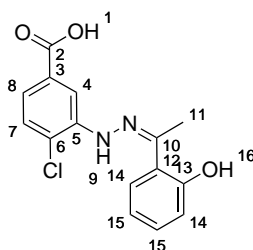
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,62–1,82 (m, 4H, 2 xC(12)H<sub>2</sub>), 2,44–2,53 (m, 4H, 2 xC(11)H<sub>2</sub>), 4,43 (d, 2H, C(14)H<sub>2</sub>,  $^3J = 6,1$  Hz), 6,99–7,09 (m, 2H, C(5)H, C(6)H), 7,13–7,20 (m, 2H, 2 xC(17)H), 7,36–7,43 (m, 2H, 2 xC(16)H), 8,77 (t, 1H, N(2)H,  $^3J = 6,1$  Hz), 11,17 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 22,3 (C12 a), 22,5 (C12 b), 23,0 (C11 a), 23,1 (C11 b), 41,8 (C14), 109,6 (C9), 114,9 (d, 2 xC17,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,2$  Hz), 116,4 (C8), 118,4 (C6), 118,6 (C5), 125,8 (C4), 127,7 (C3), 129,4 (d, 2 xC16,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,0$  Hz), 132,8 (C7), 135,9 (C15), 135,9 (d, C3,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 137,4 (C10), 161,1 (d, C18,  $^1J_{\text{C,F}} = 242,0$  Hz), 168,4 (C13).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3268 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2849 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1634 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1120 (s,  $\nu_{\text{C-F}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O} + \text{H}]^+$ : 357,1165; gefunden: 357,1169.

#### 4-Chlor-3-2-[1-(2-hydroxyphenyl)ethyliden]hydrazinylbenzoesäure (32)



Die Verbindung geht aus der Reaktion von 223 mg **29** (1,00 mmol, 1,00 Äq.) und 120  $\mu\text{L}$  2'-Hydroxyacetophenon (136 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) in 2,0 g einer Mischung aus 70 %  $N,N'$ -Dimethylharnstoff und 30 % *L*-Weinsäure, analog zur Synthese von **30**, als unerwünschtes Produkt hervor.

Ausbeute: 54 % (155 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 250,2 °C.

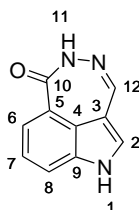
DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,43$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,47 (s, 3H, C(11)H<sub>3</sub>), 6,89–6,97 (m, 2H, 2 xC(15)H), 7,26–7,32 (m, 1H, C(14 a)H), 7,47 (dd, 1H, C(14 b)H,  $^3J = 8,2$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 7,54–7,63 (m, 2H, C(7)H, C(8)H), 7,85 (d, 1H, C(4)H,  $^4J = 1,7$  Hz), 8,68 (s, 1H, N(14)H), 12,18 (s, 1H, O(16)H), 13,15 (br s, 1H, C(2)OOH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 13,9 (C11), 114,3 (C4), 116,7 (C15 a), 119,0 (C15 b), 120,8 (C12), 121,7 (C14 a), 122,8 (C6), 128,3 (C8), 129,9 (C7), 130,5 (C14 b), 130,8 (C3), 141,3 (C5), 154,3 (C13), 157,3 (C10), 166,7 (C2).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2859 (m,  $\nu_{\text{O-H}}$ ), 1688 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1620 (m,  $\nu_{\text{C=N}}$ ).

#### 2,6-Dihydro-1*H*-1,2-diazepino[4,5,6-*cd*]indol-1-on (33)



Nach Webber et al.<sup>209</sup>: In einem Rundkolben werden 67 mg **2** (0,33 mmol, 1,00 Äq.), 28 µL Eisessig (30 mg, 0,50 mmol, 1,50 Äq.) und 61 µL einer 81 %igen wässrigen Hydrazinhydratlösung (entspricht 50 mg Hydrazinhydrat, 0,99 mmol, 3,00 Äq.) in 3,0 mL Methanol bei 60 °C für 30 min gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Eisbad abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 90 % (55 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: > 300 °C.

DC-Kontrolle (LM VII):  $R_f = 0,45$ .

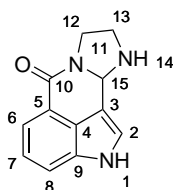
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 7,18 (t, 1H, C(7)H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz), 7,46–7,56 (m, 3H, C(6)H, C(8)H, C(12)H), 7,64 (s, 1H, C(2)H), 10,19 (s, 1H, N(11)H), 11,83 (s, 1H, N(1)H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 112,9 (C4), 116,3 (C8), 120,8 (C6), 122,7 (C7), 123,8 (C3), 126,1 (C2), 126,1 (C9), 136,1 (C5), 139,0 (C12), 165,0 (C10).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 2936 (m,  $\nu_{C-H}$ ), 1664 (m,  $\nu_{C=O}$ ), 1632 (m,  $\nu_{C=N}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für [C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup>: 186,0662; gefunden: 186,0666.

### 8,9,10a-Tetrahydroimidazo[1,2-*b*]pyrrolo[4,3,2-*de*]isochinolin-6-on (34)



In einem Rundkolben werden 203 mg **2** (1,00 mmol, 1,00 Äq.), 86 µL Eisessig (90 mg, 1,50 mmol, 1,50 Äq.) und 200 µL Ethan-1,2-diamin (180 mg, 3,00 mmol, 3,00 Äq.) in 8,0 mL Methanol bei 60 °C für 30 min gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Eisbad abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, aus Wasser umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 59 % (126 mg), gelbe Plättchen.

Smp.: 264,1 °C.

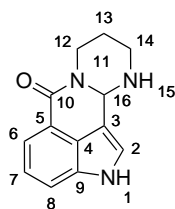
DC-Kontrolle (LM VII):  $R_f = 0,27$ .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 3,14–3,38 (m, 5H, C(12)H<sub>2</sub>, C(13)H<sub>2</sub>, N(14)H), 5,50 (s, 1H, C(15)H), 7,21 (dd, 1H, C(7)H, <sup>3</sup>J = 7,4, 7,9 Hz), 7,39–7,46 (m, 2H, C(2)H, C(8)H), 7,51 (dd, 1H, C(6)H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J = 0,4 Hz), 11,35 (s, 1H, N(1)H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 42,9 (C12), 44,0 (C13), 73,8 (C15), 106,9 (C4), 114,5 (C6), 115,8 (C8), 121,3 (C2), 121,9 (C3), 122,4 (C7), 127,2 (C9), 133,1 (C5), 160,8 (C10).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 3163 (w,  $\nu_{N-H}$ ), 2876 (w,  $\nu_{C-H}$ ), 1640 (s,  $\nu_{C=O}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O + H]<sup>+</sup>: 214,0975; gefunden: 214,0974.



### 2,8,9,10,11,11a-Hexahydro-6H-pyrimido[1,2-*b*]pyrrolo[4,3,2-*de*]isochinolin-6-on (35)

In einem Rundkolben werden 203 mg **2** (1,00 mmol, 1,00 Äq.), 86  $\mu$ L Eisessig (90 mg, 1,50 mmol, 1,50 Äq.) und 253  $\mu$ L Propan-1,3-diamin (222 mg, 3,00 mmol, 3,00 Äq.) in 8,0 mL Methanol bei 60 °C für 30 min gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Eisbad abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 26 % (60 mg), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: 269,2 °C.

DC-Kontrolle (LM VII):  $R_f = 0,34$ .

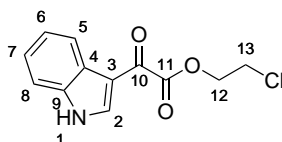
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,53–1,67 (m, 2H, C(13) $\text{H}_2$ ), 2,74–3,12 (m, 4H, C(12) $\text{H}_2$ , C(14) $\text{H}_2$ ), 4,89 (m, 1H, N(15)H), 5,79 (s, 1H, C(16)H), 7,19 (dd, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,4, 7,9$  Hz), 7,36 (s, 1H, C(2)H), 7,42 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 6,8$  Hz), 7,49 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J = 8,1$  Hz,  $^4J = 0,4$  Hz), 11,29 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 28,0 (C13), 41,4 (C12), 44,7 (C14), 72,0 (C16), 108,8 (C4), 114,3 (C6), 116,0 (C8), 119,9 (C2), 122,1 (C3), 122,1 (C7), 126,5 (C9), 132,8 (C5), 160,9 (C10).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3205 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2937 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1577 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$ : 228,1131; gefunden: 228,1133.

### 2-Chlorethyl-2-(1H-indol-3-yl)-2-oxoacetat (36)



Modifiziert nach Guinchard et al.<sup>210</sup>: In einem Rundkolben werden 900 mg 1H-Indol (7,70 mmol, 1,00 Äq.) in 30 mL Diethylether vorgelegt und 791  $\mu$ L Oxalyldichlorid (1,17 g, 9,20 mmol, 1,20 Äq.) langsam hinzugegossen. Der Ansatz wird für 12 h bei 20 °C gerührt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Feststoff wird in 5,0 mL Diethylether suspendiert, es werden 2,00 mL 2-Chlorethanol (2,40 g, 29,80 mmol, 3,9 Äq.) zugegeben und es wird für weitere 60 min gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 62 % (1,20 g), blassroter amorpher Feststoff.

Smp.: 187,0 °C.

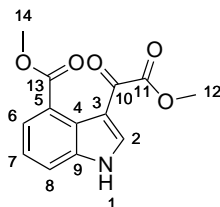
DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,42$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,92–4,09 (m, 2H, C(13) $\text{H}_2$ ), 4,46–4,68 (m, 2H, C(12) $\text{H}_2$ ), 7,25–7,35 (m, 2H, C(6)H, C(7)H), 7,53–7,59 (m, 1H, C(5)H), 8,15–8,20 (m, 1H, C(8)H), 8,45 (d, 1H, C(2)H,  $^3J = 3,3$  Hz), 12,44 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 42,3 (C13), 65,4 (C12), 112,4 (C4), 112,8 (C5), 121,1 (C8), 122,9 (C6), 123,9 (C7), 125,4 (C9), 136,7 (C3), 138,4 (C2), 163,0 (C10), 178,3 (C11).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3212 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1735 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

### 3-(2-Methoxy-2-oxo-acetyl)-1H-indol-4-carbonsäuremethylester (37)



Modifiziert nach Guinchard et al.<sup>210</sup>: In einem Rundkolben werden 876 mg 1H-Indol-4-carbonsäuremethylester (5,00 mmol, 1,00 Äq.) in 12,5 mL Diethylether vorgelegt und auf 0 °C heruntergekühlt. Anschließend werden 515  $\mu\text{L}$  Oxalyldichlorid (762 mg, 6,00 mmol, 1,20 Äq.) langsam hinzuge tropft und der Ansatz wird für 12 h bei 20 °C gerührt. Im Anschluss werden 1012  $\mu\text{L}$  Methanol (801 mg, 25,00 mmol, 5,00 Äq.) zugegeben und es wird für weitere 60 min gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 40 % (523 mg), grauer amorpher Feststoff.

Smp.: 164,3 °C.

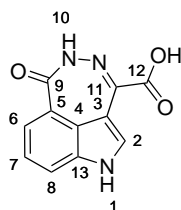
DC-Kontrolle (LM III):  $R_f$  = 0,21.

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,80 (s, 3H, C(14) $\text{H}_3$ ), 3,85 (s, 3H, C(12) $\text{H}_3$ ), 7,34–7,39 (m, 1H, C(7)H), 7,47 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J$  = 7,4 Hz,  $^4J$  = 1,0 Hz), 7,71–7,75 (m, 1H, C(8)H), 8,43 (d, 1H, C(2)H,  $^3J$  = 3,3 Hz), 12,62 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 51,8 (C14), 52,5 (C12), 113,3 (C4), 115,8 (C8), 121,4 (C9), 122,6 (C7), 123,1 (C6), 126,0 (C5), 137,5 (C3), 138,5 (C2), 163,6 (C10), 168,9 (C13), 178,6 (C11).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3237 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2953 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1720 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

### 1-Oxo-2,6-dihydro-1H-[1,2]diazepino[4,5,6-cd]indol-4-carbonsäure (38)



In einem Rundkolben werden 3,50 g 1H-Indol-4-carbonsäuremethylester (20,00 mmol, 1,00 Äq.) in 100 mL Diethylether suspendiert und es werden 2,06 mL Oxalyldichlorid (3,05 g, 24,00 mmol, 1,20 Äq.) langsam zuge tropft. Der Ansatz wird für 12 h bei 20 °C gerührt und im Anschluss im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 75 mL Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 1,80 mL Wasser (1,80 g, 100,00 mmol, 5,00 Äq.) versetzt und für 2 h bei 20 °C gerührt. Anschließend wird erneut im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in 12,0 mL Methanol aufgenommen. Es werden 1,72 mL

Eisessig (1,80 g, 30,00 mmol, 1,50 Äq.) und 3,8 mL einer 81 %igen wässrigen Hydrazinhydratlösung (entspricht 3,00 g Hydrazinhydrat, 60,00 mmol, 3,00 Äq.) hinzugeben und über Nacht bei 20 °C stehen gelassen. Das Produkt wird abfiltriert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 76 % (3,50 g), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 226,8 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM VIII):  $R_f = 0,62$ .

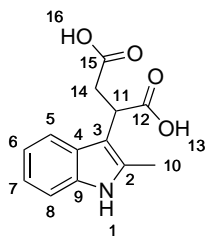
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,05–7,16 (m, 1H, C(8)H), 7,41–7,61 (m, 2H, C(6)H, C(7)H), 7,89 (s, 1H, C(2)H), 10,00 (s, 1H, N(10)H), 11,89 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 110,9 (C4), 116,1 (C7), 120,5 (C6), 121,9 (C8), 123,4 (C3), 127,2 (C13), 128,1 (C2), 128,6 (C5), 135,9 (C11), 165,2 (C9), 167,9 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3222 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 3098 (m,  $\nu_{\text{O-H}}$ ), 2972 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1669 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 230,0560; gefunden: 230,0559.

## 2-(2-Methyl-1H-indol-3-yl)bernsteinsäure (42)



Modifiziert nach Böshagen et al.<sup>172</sup>: In einem Mörser werden 19,68 g 2-Methylindol (150,00 mmol, 1,00 Äq.) und 26,12 g Maleinsäure (225,00 mmol, 1,50 Äq.) mittels Pistill zu einer einheitlichen Mischung zerrieben. Das Gemisch wird in einen Rundkolben überführt und auf dem PEG-Bad für 1 h auf 120 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Feststoff mit 200 mL 2 M Natronlauge versetzt und für 1 h auf 100 °C erhitzt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden verworfen. Die wässrige Phase wird in der Siedehitze mit Aktivkohle behandelt und heiß filtriert. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 eingestellt und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen bis das Filtrat neutral ist und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 83 % (30,89 g), violetter amorpher Feststoff.

Smp.: 209,5 °C, Referenz: 210–211 °C (unter Zersetzung)<sup>172</sup>.

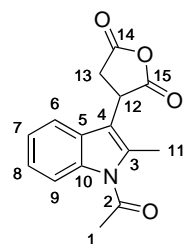
DC-Kontrolle (LM VI):  $R_f = 0,27$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,36 (s, 3H, C(10)H<sub>3</sub>), 2,46–2,54 (m, 1H, C(14)H), 3,16 (dd, 1H, C(14)H,  $^2J = 16,7$  Hz,  $^3J = 9,5$  Hz), 4,10 (dd, 1H, C(11)H,  $^3J = 5,7, 9,5$  Hz), 6,86–6,95 (m, 1H, C(6)H), 6,95–7,03 (m, 1H, C(7)H), 7,24 (d, 1H, C(5)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,44 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 10,88 (s, 1H, N(1)H), 12,17 (s, 2H, C(12)OOH, C(15)OOH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,5 (C10), 36,2 (C14), 38,0 (C11), 107,2 (C4), 110,6 (C5), 118,0 (C8), 118,5 (C6), 120,1 (C7), 126,8 (C3), 132,7 (C9), 135,1 (C2), 173,1 (C15), 174,5 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3419 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2916 (m,  $\nu_{\text{O-H}}$ ), 1687 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$ : 248,0917; gefunden: 248,0915.

**3-(1-Acetyl-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)oxolan-2,5-dion (41)**

Modifiziert nach Böshagen et al.<sup>172</sup>: In einem Rundkolben mit aufgesetzter Destillierbrücke mit Thermometer werden 30,86 g **42** (124,80 mmol, 1,00 Äq.) und 2,37 g *p*-Toluensulfonsäure-Monohydrat (12,48 mmol, 0,10 Äq.) in 250 mL Prop-1-en-2-yl-acetat suspendiert. Der Reaktionsansatz wird langsam auf 120 °C erhitzt und das entstehende Aceton kontinuierlich abdestilliert. Sobald der Dampfraum eine Temperatur von 95 °C erreicht, wird der Ansatz auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Anschließend wird das Lösungsmittel im Teilvakuum entfernt und der Rückstand aus einem Gemisch von 72 mL Eisessig und 18 mL Acetanhydrid umkristallisiert. Es wird für 3 d stengelassen bevor der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Eisessig und Diethylether gewaschen und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet wird.

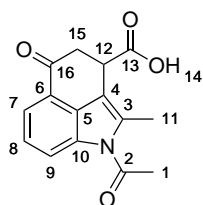
Ausbeute: 61 % (20,80 g), graubrauner amorpher Feststoff.

Smp.: 187,5 °C, Referenz: 192–193 °C<sup>172</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ (ppm) = 2,57 (s, 3H, C(11)H<sub>3</sub>), 2,74 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 3,21 (dd, 1H, C(13)H, <sup>2</sup>J = 18,5 Hz, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz), 3,46 (dd, 1H, C(13)H, <sup>2</sup>J = 18,6 Hz, <sup>3</sup>J = 10,2 Hz), 5,02 (dd, 1H, C(12)H, <sup>3</sup>J = 8,2, 10,2 Hz), 7,20–7,35 (m, 3H, C(6)H, C(7)H, C(8)H), 8,11 (d, 1H, C(9)H, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ (ppm) = 14,0 (C11), 27,4 (C1), 35,1 (C13), 37,7 (C12), 112,7 (C5), 115,6 (C9), 117,7 (C6), 123,1 (C7), 124,1 (C8), 126,8 (C4), 135,4 (C10), 135,6 (C3), 170,6 (C14), 170,9 (C15), 173,1 (C2).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 2936 (w,  $\nu_{C-H}$ ), 1782 (m,  $\nu_{C=O}$ ), 1690 (s,  $\nu_{C=O}$ ).

**1-Acetyl-2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carbonsäure (43)**

Modifiziert nach Böshagen et al.<sup>172</sup>: In einem Rundkolben werden 1,36 g **41** (5,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL 1,2-Dichlorethan suspendiert. Es werden 3,33 g wasserfreies Aluminiumchlorid (25,00 mmol, 5,00 Äq.) hinzugegeben, der Kolben mit einem Trockenrohr versehen, der Ansatz langsam auf 50 °C erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Der Reaktionsansatz wird auf eine Mischung aus Eis und konzentrierter Salzsäure gegossen und gut durchmischt. Das organische Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt und der entstandene Niederschlag durch Filtration von der wässrigen Phase abgetrennt. Der Feststoff wird mehrfach mit Wasser gewaschen und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.



Ausbeute: 94 % (1,28 g), brauner amorpher Feststoff.

Smp.: 218,9 °C (unter Zersetzung), Referenz: 215–217 °C<sup>172</sup>.

DC-Kontrolle (LM VI):  $R_f = 0,24$ .

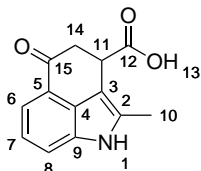
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 2,68 (s, 3H, C(11)H<sub>3</sub>), 2,76 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 2,87–3,00 (m, 2H, C(15)H<sub>2</sub>), 4,27 (dd, 1H, C(12)H, <sup>3</sup>J = 5,9 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz), 7,38 (t, 1H, C(8)H, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz), 7,56 (d, 1H, C(7)H, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz), 8,21 (d, 1H, C(9)H, <sup>3</sup>J = 8,1 Hz), 12,68 (s, 1H, C(13)OOH).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 14,7 (C11), 26,8 (C1), 38,2 (C15), 40,6 (C12), 112,2 (C4), 118,3 (C7), 120,6 (C9), 124,0 (C5), 124,4 (C8), 132,2 (C6), 134,3 (C10), 135,6 (C3), 170,9 (C13), 173,7 (C2), 194,8 (C16).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 1703 (m,  $\nu_{C=O}$ ), 1666 (s,  $\nu_{C=O}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>: 272,0917; gefunden: 272,0920.

## 2-Methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carbonsäure (39)



Modifiziert nach Böhshagen et al.<sup>172</sup>: In einem Rundkolben werden 1,09 g **43** (4,00 mmol, 1,00 Äq.) in 10 mL einer 2 M Natronlauge vorgelegt und bis zur vollständigen Umsetzung auf 75 °C erwärmt. Anschließend wird der Reaktionsansatz auf ein Gemisch aus Eis und konzentrierter Salzsäure gegossen, gut durchmischt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Es wird mehrfach mit Wasser gewaschen und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 87 % (800 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 235,7 °C (unter Zersetzung), Referenz: 235–239 °C<sup>172</sup>.

DC-Kontrolle (LM VI):  $R_f = 0,24$ .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 2,45 (s, 3H, C(10)H<sub>3</sub>), 2,84–2,96 (m, 2H, C(14)H<sub>2</sub>), 4,19 (s, 1H, C(11)H), 7,12 (t, 1H, C(7)H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz), 7,32 (d, 1H, C(6)H, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz), 7,49 (d, 1H, C(8)H, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz), 11,20 (s, 1H, N(1)H), 12,30 (br s, 1H, C(12)OOH).

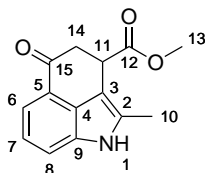
<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 11,8 (C10), 38,5 (C11), 41,3 (C14), 103,6 (C3), 114,1 (C6), 115,3 (C8), 120,8 (C7), 123,5 (C4), 132,3 (C5), 134,1 (C2), 134,1 (C9), 174,6 (C12), 195,6 (C15).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 3322 (m,  $\nu_{N-H}$ ), 2908 (m,  $\nu_{O-H}$ ), 1693 (s,  $\nu_{C=O}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für [C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>: 230,0812; gefunden: 230,0810.

## 2-Methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carbonsäuremethylester (45)

In einem Rundkolben werden 459 mg **39** (2,00 mmol, 1,00 Äq.) in 5 mL Methanol gelöst, 21  $\mu$ L konzentrierte Schwefelsäure (39 mg, 0,40 mmol, 0,20 Äq.) hinzugegeben und der Ansatz für 2 h unter Rückfluss auf 80 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel im Teilvakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Es wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert und die wässrige Phase verworfen.



Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 81 % (395 mg), dunkelgrüner amorpher Feststoff.

Smp.: 198,4 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,50$ .

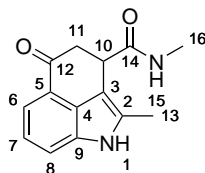
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,43 (s, 3H, C(10) $\text{H}_3$ ), 2,84–3,00 (m, 2H, C(14) $\text{H}_2$ ), 3,55 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 4,32 (dd, 1H, C(11)H,  $^3J = 2,5, 6,6$  Hz), 7,13 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,7$  Hz), 7,30–7,35 (m, 1H, C(6)H), 7,49 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 11,24 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C10), 38,1 (C11), 41,0 (C14), 51,9 (C13), 102,8 (C4), 114,2 (C7), 115,4 (C8), 120,8 (C6), 123,3 (C3), 132,1 (C5), 134,0 (C2), 134,3 (C9), 173,4 (C12), 195,2 (C15).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3235 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2953 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1719 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1653 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$ : 244,0968; gefunden: 244,0966.

### **N,2-Dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (81)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 114 mg **39** (0,50 mmol, 1,00 Äq.) und 34 mg Methylamin-Hydrochlorid (0,50 mmol, 1,00 Äq.) mit 380 mg HATU (1,00 mmol, 2,00 Äq.) und 610  $\mu\text{L}$  DIPEA (452 mg, 3,50 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 29 % (35 mg), gelbgrüner amorpher Feststoff.

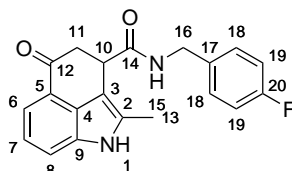
Smp.: 248,3 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,27$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,39 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,56 (s, 3H, C(16) $\text{H}_3$ ,  $^3J = 4,6$  Hz), 2,73 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 16,0$  Hz,  $^3J = 3,9$  Hz), 2,85 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 16,0$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 4,04 (dd, 1H, C(10)H,  $^3J = 3,9, 6,6$  Hz), 7,07–7,12 (m, 1H, C(7)H), 7,28 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,4$  Hz,  $^4J = 0,6$  Hz), 7,45 (dd, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz,  $^4J = 0,6$  Hz), 7,97 (d, 1H, N(15)H,  $^3J = 4,6$  Hz), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,6 (C16), 39,5 (C10), 42,3 (C11), 105,1 (C3), 113,7 (C7), 114,9 (C8), 120,6 (C6), 124,0 (C4), 132,8 (C5), 132,8 (C2), 134,0 (C9), 172,9 (C14), 196,0 (C12).  
 MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3317 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2916 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1640 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).  
 HRAM (APCI,  $m/z$ , HRAM-2), berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}]^+$  ( $[2\text{M} + \text{H}]^+$ ): 485,2183; gefunden: 485,2201.

### ***N*-(4-Fluorbenzyl)-2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (93)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 86  $\mu\text{L}$  4-Fluorbenzylamin (94 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653  $\mu\text{L}$  DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 22 % (55 mg), brauner amorpher Feststoff.

Smp.: 222,7 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,56$ .

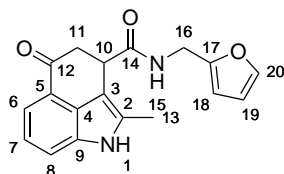
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,37 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,74 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 16,0$  Hz,  $^3J = 3,4$  Hz), 2,91 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 16,0$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 4,14 (dd, 1H, C(10)H,  $^3J = 3,4$ , 6,6 Hz), 4,19 (ABX, 1H, C(16)H,  $^2J_{\text{AB}} = 15,2$  Hz,  $^3J_{\text{AX}} = 5,8$  Hz), 4,24 (ABX, 1H, C(16)H,  $^2J_{\text{AB}} = 15,2$  Hz,  $^3J_{\text{BX}} = 6,1$  Hz), 7,07–7,16 (m, 3H, C(7)H, 2 x C(18)H), 7,21–7,30 (m, 3H, C(6)H, 2 x C(19)H), 7,45 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 8,59 (ABX, 1H, N(15)H,  $^3J_{\text{AX,BX}} = 5,8$  Hz), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 39,6 (C10), 41,4 (C16), 42,2 (C11), 105,0 (C3), 113,7 (C7), 114,9 (2 x C18,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,2$  Hz), 115,1 (C8), 120,6 (C6), 124,0 (C4), 129,2 (2 x C18,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,1$  Hz), 132,8 (C5), 134,1 (C9), 135,6 (C2), 135,6 (C17), 161,1 (C20,  $^1J_{\text{C,F}} = 242,2$  Hz), 172,6 (C14), 195,9 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3307 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1639 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1230 (s,  $\nu_{\text{C-F}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 359,1166; gefunden: 359,1165.

### ***N*-(Furan-2-ylmethyl)-2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (89)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 66 µL Furfurylamin (73 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653 µL DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 56 % (130 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 193,4 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,53$ .

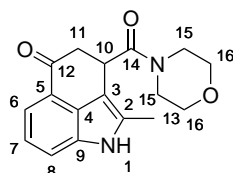
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,35 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,72 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 16,0$  Hz,  $^3J = 3,7$  Hz), 2,88 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 16,0$  Hz,  $^3J = 6,7$  Hz), 4,13 (dd, 1H, C(10)H,  $^3J = 3,7, 6,7$  Hz), 4,20 (ABX, 1H, C(16)H,  $^2J_{AB} = 15,6$  Hz,  $^3J_{AX} = 5,8$  Hz), 4,26 (ABX, 1H, C(16)H,  $^2J_{AB} = 15,6$  Hz,  $^3J_{BX} = 4,7$  Hz), 6,18 (dd, 1H, C(18)H,  $^3J = 3,2$  Hz,  $^4J = 0,7$  Hz), 6,38 (dd, 1H, C(19)H,  $^3J = 1,9, 3,2$  Hz), 7,10 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,28 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,3$  Hz,  $^4J = 0,5$  Hz), 7,45 (dd, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,3$  Hz,  $^4J = 0,5$  Hz), 7,57 (dd, 1H, C(20)H,  $^3J = 1,8$  Hz,  $^4J = 0,8$  Hz), 8,55 (ABX, 1H, N(15)H,  $^3J_{AX,BX} = 5,6$  Hz), 11,06 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,5 (C13), 35,5 (C11), 39,4 (C10), 42,1 (C16), 104,9 (C3), 106,7 (C18), 110,4 (C19), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 120,6 (C7), 123,9 (C4), 132,8 (C2), 132,9 (C5), 134,0 (C9), 142,1 (C20), 152,1 (C17), 172,4 (C14), 195,9 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3307 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1630 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 331,1053; gefunden: 331,1053.

## 2-Methyl-3-(morpholin-4-carbonyl)-3,4-dihydrobenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-on (132)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 65 µL Morpholin (65 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653 µL DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 37 % (83 mg), brauner amorpher Feststoff.

Smp.: > 300 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,61$ .

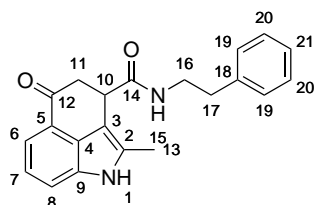
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,37 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,69 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,2$  Hz), 2,83 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 3,22–3,59 (m, 8H, 2 xC(15)H<sub>2</sub>, 2 xC(16)H<sub>2</sub>), 4,77 (dd, 1H, C(10)H,  $^3J = 4,2, 5,9$  Hz), 7,10 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,26–7,31 (m, 1H, C(6)H), 7,44 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 11,06 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 34,4 (C11), 42,7 (C10), 46,3 (C15), 66,3 (C16), 105,3 (C3), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 120,6 (C7), 124,2 (C4), 132,2 (C2), 132,9 (C5), 134,0 (C9), 171,7 (C14), 195,9 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3238 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2856 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1661 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1117 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 321,1204; gefunden: 321,1204.

## 2-Methyl-5-oxo-*N*-(2-phenylethyl)-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (87)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 95  $\mu\text{L}$  2-Phenylethylamin (91 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653  $\mu\text{L}$  DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 24 % (60 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 208,2 °C (unter Zersetzung).

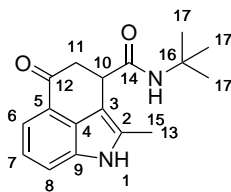
DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,67$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,31 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,71 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 12,3$  Hz,  $^3J = 4,4$  Hz), 2,86 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 12,3$  Hz,  $^3J = 6,9$  Hz), 3,19–3,32 (m, 2H, C(16)H<sub>2</sub>), 3,34 (br s, 2H, C(17)H<sub>2</sub>), 4,05 (dd, 1H, C(10)H,  $^3J = 3,7, 6,5$  Hz), 7,10 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,13–7,22 (m, 3H, 2 xC(20)H, C(21)H), 7,24–7,30 (m, 3H, C(6)H, 2 xC(19)H), 7,44 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 8,09 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,5$  Hz), 11,05 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 34,8 (C11), 39,6 (C10), 40,2 (C16), 42,3 (C17), 105,0 (C3), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 120,5 (C7), 124,0 (C4), 126,0 (C21), 128,3 (2 xC20), 128,6 (2 xC19), 132,9 (C5), 132,9 (C2), 134,0 (C9), 139,3 (C18), 172,5 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3320 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2920 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1640 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 355,1418; gefunden: 355,1417.



### ***N*-(*tert*-Butyl)-2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (83)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 80 µL *tert*-Butylamin (55 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653 µL DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 33 % (70 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 213,9 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,64$ .

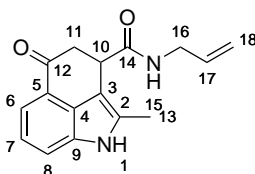
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (s, 9H, 3 x C(17)H<sub>3</sub>), 2,42 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,68 (dd, 1H, C(11)H),  $^2J = 16,0$  Hz,  $^3J = 4,0$  Hz), 2,82 (dd, 1H, C(11)H),  $^2J = 16,0$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 4,09 (dd, 1H, C(10)H),  $^3J = 3,5, 6,5$  Hz), 7,09 (t, 1H, C(7)H),  $^3J = 7,6$  Hz), 7,24–7,30 (m, 1H, C(6)H), 7,41–7,46 (m, 1H, C(8)H), 7,69 (s, 1H, N(15)H), 11,05 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 28,5 (3 x C17), 40,2 (C10), 42,2 (C11), 50,0 (C16), 105,5 (C3), 113,6 (C6), 114,9 (C8), 120,4 (C7), 124,0 (C4), 132,6 (C5), 133,0 (C2), 134,0 (C9), 172,0 (C14), 196,2 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3381 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2967 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1657 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 307,1416; gefunden: 307,1417.

### ***N*-Allyl-2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (85)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 56 µL Allylamin (43 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653 µL DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 8 % (16 mg), brauner amorpher Feststoff.

Smp.: 198,5 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,58$ .

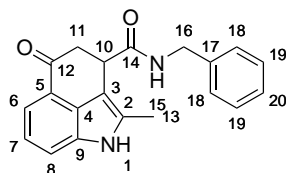
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,42 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,71 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 3,5$  Hz), 2,88 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 3,58–3,75 (m, 2H, C(16)H<sub>2</sub>), 4,12 (dd, 1H, C(10)H,  $^3J = 3,4, 6,5$  Hz), 5,01–5,12 (m, 2H, C(18)H<sub>2</sub>), 5,72–5,83 (m, 1H, C(17)H), 7,10 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,28 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,4$  Hz,  $^4J = 0,6$  Hz), 7,44 (dd, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz,  $^4J = 0,5$  Hz), 8,23 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,7$  Hz), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 39,5 (C10), 40,7 (C16), 42,2 (C11), 105,1 (C3), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 115,0 (C18), 120,6 (C7), 124,0 (C4), 132,7 (C5), 132,8 (C2), 134,0 (C9), 135,3 (C17), 172,4 (C14), 195,9 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3298 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1640 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 291,1100; gefunden: 291,1104.

### **N-Benzyl-2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (91)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 82  $\mu\text{L}$  Benzylamin (80 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653  $\mu\text{L}$  DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 95 % (227 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 194,8 °C.

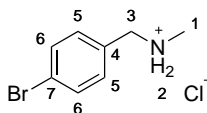
DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,55$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,38 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,74 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 3,3$  Hz), 2,92 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 4,15 (dd, 1H, C(10)H,  $^3J = 3,3, 6,6$  Hz), 4,20 (dd, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,6$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 4,27 (dd, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,6$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 7,10 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,18–7,26 (m, 3H, C(6)H, 2xC(19)H), 7,26–7,33 (m, 3H, 2xC(18)H, C(20)H), 7,45 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 8,60 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,9$  Hz), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 39,6 (C10), 42,0 (C16), 42,3 (C11), 105,1 (C3), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 120,6 (C7), 124,0 (C4), 126,8 (C20), 127,2 (2xC19), 128,3 (2xC18), 132,8 (C5), 132,9 (C2), 134,0 (C9), 139,4 (C17), 172,6 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3317 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2917 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1642 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 341,1260; gefunden: 341,1259.



### 1-(4-Bromphenyl)-N-methyl-methanamin-Hydrochlorid (66)

Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 1,58 mL 4-Brombenzaldehyd (1,85 g, 10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL Methanol, 1,10 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 341 mg Methylamin, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) und 1,02 g Natriumborant (30,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 65 % (1,54 g), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: 209,0 °C.

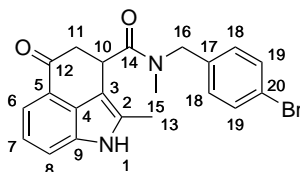
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,40 (s, 3H, C(1) $\text{H}_3$ ), 3,90 (s, 2H, C(3) $\text{H}_2$ ), 7,42–7,46 (m, 2H, 2 x C(5)H), 7,56–7,60 (m, 2H, 2 x C(6)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 33,1 (C1), 51,7 (C3), 121,2 (C4), 131,3 (2 x C5), 131,4 (2 x C6), 134,7 (C7).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2925 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2773 (m,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1072 (s,  $\nu_{\text{C-Br}}$ ).

### N-(4-Brombenzyl)-N,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (104)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 177 mg **66** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

**Alternative Synthese in Dihydrolevoglucosenon** In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 177 mg **66** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL Dihydrolevoglucosenon (hochviskos, kann zur besseren Dosierbarkeit leicht erwärmt werden) für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der viskose Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 97 % (300 mg) bzw. 66 % (226 mg), gelber amorpher Feststoff.



Smp.: 200,3 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,60$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,33 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,7$  Hz,  $^3J = 4,7$  Hz), 2,89 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,7$  Hz,  $^3J = 6,1$  Hz), 3,19 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,46 (s, 2H, C(16)H<sub>2</sub>), 4,81 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,3$  Hz), 7,10–7,15 (m, 1H, C(7)H), 7,30 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,51 (d, 2H, 2xC(18)H,  $^3J = 8,2$  Hz), 7,62 (d, 2H, 2xC(19)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 35,1 (C10), 35,6 (C15), 42,6 (C11), 49,7 (C16), 105,3 (C3), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 120,2 (C20), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 129,8 (2xC19), 131,3 (2xC18), 132,3 (C5), 133,0 (C2), 134,1 (C9), 137,1 (C17), 173,1 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

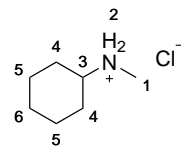
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,29 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,7$  Hz,  $^3J = 4,7$  Hz), 2,81 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 2,89 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,7$  Hz,  $^3J = 6,1$  Hz), 4,67 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 17,0$  Hz), 4,75 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 4,3$  Hz), 5,06 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,8$  Hz), 7,10–7,15 (m, 1H, C(7)H), 7,23 (d, 2H, 2xC(19)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,30 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,51 (d, 2H, 2xC(18)H,  $^3J = 8,2$  Hz), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 33,9 (C15), 35,1 (C10), 43,0 (C11), 52,3 (C16), 105,3 (C3), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 120,2 (C20), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 128,9 (2xC19), 131,6 (2xC18), 132,3 (C5), 133,0 (C2), 134,1 (C9), 137,1 (C17), 173,1 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3274 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1643 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1070 (m,  $\nu_{\text{C-Br}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 433,0523; gefunden: 433,0522.

### **N-Methylcyclohexamin-Hydrochlorid (73)**



Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 2,07 mL Cyclohexanon (1,96 g, 20,00 mmol, 1,00 Äq.) in 40 mL Methanol, 2,20 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 683 mg Methylamin, 22,00 mmol, 1,10 Äq.) und 2,03 g Natriumborant (60,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 66 % (1,98 g), farblose Nadeln.

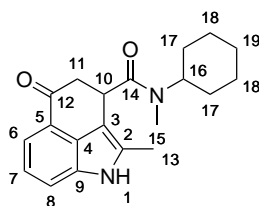
Smp.: 184,5 °C.

DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,02–2,06 (m, 10H, C(6)H<sub>2</sub>, 2xC(5)H<sub>2</sub>, 2xC(4)H), 2,46 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 2,86 (s, 1H, C(3)H), 9,16 (s, 2H, N(2)H<sub>2</sub><sup>+</sup>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 23,8 (2xC5), 24,7 (C6), 28,1 (2xC4), 29,0 (C3), 56,6 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2932 (s,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2730 (s,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ).

**N-Cyclohexyl-N,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (114)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 112 mg **73** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914 µL DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 58 % (140 mg), gelborangefarbene Plättchen.

Smp.: 165,3 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,71$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,01–1,84 (m, 10H, 2 xC(17)H<sub>2</sub>, 2 xC(18)H<sub>2</sub>, C(19)H<sub>2</sub>), 2,34 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,72–2,91 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 3,06 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,94–4,24 (m, 1H, C(10)H), 4,67–4,83 (m, 1H, C(16)H), 7,06–7,15 (m, 1H, C(7)H), 7,29 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 6,9$  Hz), 7,45 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,7$  Hz), 11,05 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 25,0 (C19), 25,3 (2 xC18), 27,1 (2 xC17), 29,0 (C15), 35,8 (C10), 42,7 (C11), 52,3 (C16), 105,5 (C3), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 131,9 (C5), 133,0 (C2), 134,0 (C9), 172,1 (C14), 196,2 (C12).

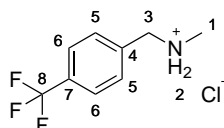
*Isomer 2:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,01–1,84 (m, 10H, 2 xC(17)H<sub>2</sub>, 2 xC(18)H<sub>2</sub>, C(19)H<sub>2</sub>), 2,34 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,68 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 2,72–2,91 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 3,94–4,24 (m, 1H, C(10)H), 4,67–4,83 (m, 1H, C(16)H), 7,06–7,15 (m, 1H, C(7)H), 7,29 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 6,9$  Hz), 7,45 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,7$  Hz), 11,05 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,9 (C13), 24,8 (C19), 25,1 (2 xC18), 27,1 (2 xC17), 29,9 (C15), 35,3 (C10), 43,2 (C11), 55,9 (C16), 105,6 (C3), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 120,6 (C7), 124,2 (C4), 132,0 (C5), 133,0 (C2), 134,0 (C9), 172,4 (C14), 195,9 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3286 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2953 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1667 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 347,1730; gefunden: 347,1730.

**N-Methyl-1-[4-(trifluormethyl)phenyl]methanamin-Hydrochlorid (74)**

Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 1,37 mL 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd (1,74 g, 10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL Methanol, 1,10 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 341 mg Methylamin, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) und 1,02 g Natriumborant (30,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 93 % (2,09 g), farbloser amorpher Feststoff.

Smp.: 215,9 °C.

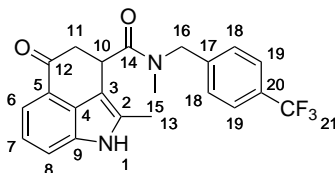
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,53 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 4,22 (s, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 7,82 (q, 4H, 2 x C(5)H, 2 x C(6)H,  $^3J = 8,5$  Hz), 9,78 (s, 2H, N(2)H<sub>2</sub><sup>+</sup>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 32,0 (C1), 50,3 (C3), 121,4 (d, C8,  $^1J_{\text{C,F}} = 272,2$  Hz), 125,4 (q, 2 x C6,  $^3J_{\text{C,F}} = 7,0$  Hz), 128,1 (C4), 129,2 (q, C7,  $^2J_{\text{C,F}} = 31,9$  Hz), 130,8 (2 x C5).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2924 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2770 (m,  $\nu_{\text{N}^+\text{-H}}$ ), 1118 (s,  $\nu_{\text{C-F}}$ ).

### **N,2-Dimethyl-5-oxo-N-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (108)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 169 mg **74** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 67 % (200 mg), orangefarbener amorpher Feststoff.

Smp.: 214,9 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,62$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,35 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,79 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,7$  Hz), 2,92 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,4$  Hz), 3,23 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,56 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,8$  Hz), 4,60 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,9$  Hz), 4,85 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,1$  Hz), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,31 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,39 (d, 2H, 2 x C(18)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,47 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,69 (d, 2H, 2 x C(19)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 11,09 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 35,1 (C15), 35,8 (C10), 42,6 (C11), 50,0 (C16), 105,3 (C3), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 124,3 (q, C21,  $^1J_{\text{C,F}} = 271,9$  Hz), 125,3 (q, 2 x C19,  $^3J_{\text{C,F}} = 3,2$  Hz), 127,7 (q, C20,  $^2J_{\text{C,F}} = 31,6$  Hz), 128,1 (2 x C18), 132,3 (C5), 133,0 (C2), 134,0 (C9), 142,6 (C17), 173,3 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

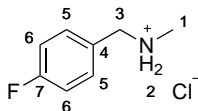
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,29 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,79 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,7$  Hz), 2,84 (s, 3H, C(15) $\text{H}_3$ ), 2,92 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,4$  Hz), 4,75 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 4,9$  Hz), 4,82 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,7$  Hz), 5,20 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 17,0$  Hz), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,31 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,47 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,49 (d, 2H, 2 x C(18)H,  $^3J = 9,0$  Hz), 7,80 (d, 2H, 2 x C(19)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 11,09 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 34,0 (C10), 35,1 (C15), 43,0 (C11), 52,5 (C16), 105,3 (C3), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 124,3 (q, C21,  $^1J_{\text{C,F}} = 271,9$  Hz), 125,3 (q, 2 x C19,  $^3J_{\text{C,F}} = 3,2$  Hz), 127,4 (2 x C18), 127,7 (q, C20,  $^2J_{\text{C,F}} = 31,6$  Hz), 132,3 (C5), 133,0 (C2), 134,1 (C9), 142,6 (C17), 173,3 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3284 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2949 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1667 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1157 (s,  $\nu_{\text{C-F}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NF}_{32}\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 423,1292; gefunden: 423,1291.

### 1-(4-Fluorphenyl)-*N*-methyl-methanamin-Hydrochlorid (75)



Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 1,06 mL 4-Fluorbenzaldehyd (1,24 g, 10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL Methanol, 1,10 mL 40 %ige methanolische Methyaminlösung (entspricht 341 mg Methyamin, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) und 1,02 g Natriumborantat (30,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 50 % (870 mg), farblose Plättchen.

Smp.: 209,6 °C.

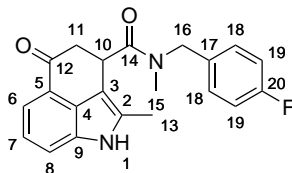
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,49 (s, 3H, C(1) $\text{H}_3$ ), 4,09 (s, 2H, C(3) $\text{H}_2$ ), 7,23–7,30 (m, 2H, 2 x C(5)H), 7,60–7,67 (m, 2H, 2 x C(6)H), 9,54 (s, 2H, N(2) $\text{H}_2^+$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 31,7 (C1), 50,2 (C3), 115,4 (d, 2 x C6,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,5$  Hz), 128,4 (d, C4,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,2$  Hz), 132,4 (d, 2 x C5,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,5$  Hz), 162,3 (d, C7,  $^1J_{\text{C,F}} = 245,2$  Hz).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2988 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2773 (s,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1164 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ).

### *N*-(4-Fluorbenzyl)-*N*,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (106)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 132 mg **75** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C

erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 53 % (140 mg), graugrüner amorpher Feststoff.

Smp.: 160,9 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,57$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,31 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 4,6$  Hz), 2,89 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 3,18 (s, 3H, C(15)H), 4,47 (s, 2H, C(16)H<sub>2</sub>), 4,79–4,83 (m, 1H, C(10)H), 7,08–7,18 (m, 3H, C(7)H, 2 x C(19)H), 7,18–7,26 (m, 2H, 2 x C(18)H), 7,31 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 8,3$  Hz), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,1 (C13), 35,1 (C15), 35,4 (C10), 42,6 (C11), 49,5 (C16), 105,3 (C3), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 115,2 (d, 2 x C19,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 129,6 (d, 2 x C18,  $^3J_{\text{C,F}} = 7,9$  Hz), 132,2 (C5), 133,0 (C2), 134,0 (d, C17,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,6$  Hz), 134,1 (C9), 161,3 (d, C20,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,0$  Hz), 173,0 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

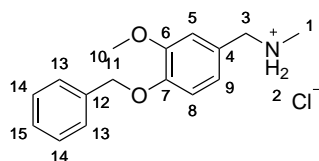
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,29 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 4,6$  Hz), 2,79 (s, 3H, C(15)H), 2,89 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 4,67 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,5$  Hz), 4,79–4,83 (m, 1H, C(10)H), 5,08 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,4$  Hz), 7,08–7,18 (m, 1H, C(7)H), 7,18–7,26 (m, 2H, 2 x C(19)H), 7,26–7,36 (m, 3H, C(6)H, 2 x C(18)H), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 33,8 (C10), 35,1 (C15), 43,0 (C11), 52,2 (C16), 105,3 (C3), 113,8 (C6), 115,2 (d, 2 x C19, 115,6 (C8),  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 128,7 (d, 2 x C18,  $^3J_{\text{C,F}} = 7,1$  Hz), 132,2 (C5), 133,0 (C2), 134,0 (d, C17,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,6$  Hz), 134,1 (C9), 161,3 (d, C20,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,0$  Hz), 173,0 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3271 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2922 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1667 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1154 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ).

HRAM (APCI,  $m/z$ , HRAM-2), berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 351,1503; gefunden: 315,1496.

### 1-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-*N*-methyl-methanamin-Hydrochlorid (65)



Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 2,42 g 4-Benzyloxy-3-methoxybenzaldehyd (10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL Methanol, 1,10 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 341 mg Methylamin, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) und 1,02 g Natriumborantat (30,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 84 % (2,48 g), farbloser amorpher Feststoff.

Smp.: 172,1 °C, Referenz: 168–169 °C<sup>258</sup>.

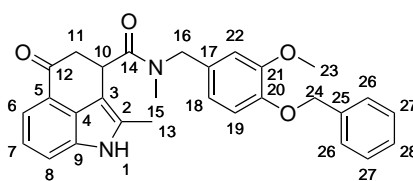
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,47 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, C(10)H<sub>3</sub>), 4,00 (s, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 5,10 (s, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 6,98–7,07 (m, 2H, 2 xC(14)H), 7,29–7,46 (m, 6H, C(5)H, C(8)H, C(9)H, 2 xC(13)H, C(15)H), 9,31 (s, 2H, N(2)H<sub>2</sub><sup>+</sup>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 31,6 (C1), 51,0 (C3), 55,6 (C10), 69,8 (C11), 113,2 (C15), 113,9 (C9), 122,4 (C8), 124,5 (C4), 127,7 (2 xC14), 127,8 (C5), 128,4 (2 xC13), 137,0 (C12), 148,1 (C7), 149,0 (C6).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2910 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2693 (m,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1138 (s,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

### ***N***-[4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzyl]-*N*,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (130)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 220 mg **65** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 66 % (233 mg), orangefarbene Plättchen.

Smp.: 93,7 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,51$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,33 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,7$  Hz,  $^3J = 4,7$  Hz), 2,89 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,7$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 3,16 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,64 (s, 3H, C(23)H<sub>3</sub>), 4,33 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,5$  Hz), 4,50 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,5$  Hz), 4,78–4,82 (m, 1H, C(10)H), 5,04 (s, 2H, C(24)H<sub>2</sub>), 6,67–6,69 (m, 1H, C(19)H), 6,69–6,73 (m, 1H, C(18)H), 6,73–6,78 (m, 1H, C(22)H), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,7$  Hz), 7,27–7,36 (m, 2H, C(6)H, C(28)H), 7,36–7,50 (m, 5H, C(8)H, 2 xC(26)H, 2 xC(27)H), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 33,9 (C15), 35,2 (C10), 42,7 (C11), 49,8 (C16), 55,3 (C23), 70,0 (C24), 105,4 (C3), 111,4 (C8), 113,8 (C18), 114,9 (C6), 118,5 (C19), 119,7 (C22), 120,6 (C7), 124,2 (C4), 127,6 (2 xC27), 127,8 (C28), 128,4 (2 xC26), 130,4 (C17), 132,2 (C5), 133,1 (C2), 134,1 (C9), 137,2 (C25), 146,9 (C21), 149,2 (C20), 172,9 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,29 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,7$  Hz,  $^3J = 4,7$  Hz), 2,82 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 2,89 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,7$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 3,77 (s, 3H, C(23)H<sub>3</sub>), 4,33 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,5$  Hz), 4,50 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,5$  Hz), 4,78–4,82 (m, 1H, C(10)H), 5,08 (s,

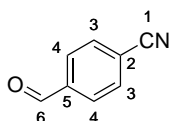
2H, C(24)H<sub>4</sub>), 6,85–6,89 (m, 1H, C(19)H), 6,94–6,98 (m, 1H, C(22)H), 7,04–7,07 (m, 1H, C(18)H), 7,11 (t, 1H, C(7)H, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz), 7,27–7,36 (m, 2H, C(6)H, C(28)H), 7,36–7,50 (m, 5H, C(8)H, 2 xC(26)H, 2 xC(27)H), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ (ppm) = 12,0 (C13), 33,9 (C15), 35,2 (C10), 43,0 (C11), 49,8 (C16), 55,5 (C23), 70,0 (C24), 105,4 (C3), 110,9 (C8), 113,5 (C18), 114,9 (C6), 118,5 (C19), 119,7 (C22), 120,6 (C7), 124,2 (C4), 127,6 (2 xC27), 127,8 (C28), 128,4 (2 xC26), 130,4 (C17), 132,2 (C5), 133,1 (C2), 134,1 (C9), 137,2 (C25), 146,9 (C21), 149,4 (C20), 172,9 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 3266 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1668 (m,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI, *m/z*, HRAM-3), berechnet für [C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup>: 491,1938; gefunden: 491,1941.

#### 4-Formylbenzonitril (147)



Synthese nach AAV9: In einem Rundkolben werden 1,34 g Terephthalaldehyd (10,00 mmol, 1,00 Äq.) und 764 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (11,00 mmol, 1,10 Äq.) in 10 mL Dimethylsulfoxid über 3 h zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV9.

Ausbeute: 74 % (975 mg), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: 177,4 °C.

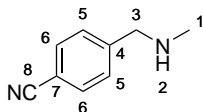
DC-Kontrolle (LM I): R<sub>f</sub> = 0,23.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ (ppm) = 8,08–8,13 (m, 4H, 2 xC(3)H, 2 xC(4)H), 10,12 (s, 1H, C(6)H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ (ppm) = 115,7 (C2), 117,5 (C1), 129,9 (2 xC3), 133,2 (2 xC4), 138,8 (C5), 192,6 (C6).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 2853 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2229 (m,  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ), 1702 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

#### 4-[(Methylamino)methyl]benzonitril (80)



Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 1,31 g **147** (10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL Methanol, 1,10 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 341 mg Methylamin, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) und 1,02 g Natriumborant (30,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Abweichend von AAV4 wird die Substanz nicht zum Hydrochlorid umgesetzt.

Ausbeute: 35 % (515 mg), farbloses Öl.

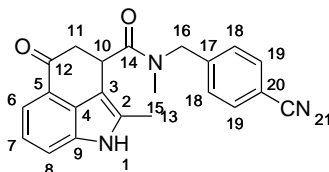
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III): R<sub>f</sub> = 0,36 (orange Färbung).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ (ppm) = 2,25 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 3,71 (s, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 7,50–7,55 (m, 2H, 2 xC(5)H), 7,75–7,80 (m, 2H, 2 xC(6)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 35,5 (C1), 54,5 (C3), 109,2 (C4), 119,0 (C8), 128,7 (2 x C5), 132,0 (2 x C6), 147,0 (C7).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2935 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2226 (s,  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ).

### ***N*-(4-Cyanobenzyl)-*N*,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (116)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 110 mg **80** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653  $\mu\text{L}$  DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 82 % (220 mg), graugelber amorpher Feststoff.

Smp.: 246,5 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f$  = 0,48.

#### *Isomer 1:*

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,35 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,77 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J$  = 14,4 Hz,  $^3J$  = 3,8 Hz), 2,91 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J$  = 14,4 Hz,  $^3J$  = 5,9 Hz), 3,23 (s, 3H, C(15) $\text{H}_3$ ), 4,54 (d, 1H, C(16)H,  $^2J$  = 15,5 Hz), 4,60 (d, 1H, C(16)H,  $^2J$  = 15,5 Hz), 4,84 (m, 1H, C(10)H), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J$  = 7,6 Hz), 7,30 (d, 1H, C(6)H,  $^3J$  = 7,3 Hz), 7,35 (d, 2H, 2 x C(18)H,  $^3J$  = 8,0 Hz), 7,47 (d, 1H, C(8)H,  $^3J$  = 7,8 Hz), 7,80 (d, 2H, 2 x C(19)H,  $^3J$  = 8,0 Hz), 11,10 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 35,1 (C15), 35,9 (C10), 42,6 (C11), 50,2 (C16), 105,2 (C3), 109,8 (C20), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 118,8 (C21), 120,7 (C7), 124,1 (C4), 128,2 (2 x C19), 132,3 (2 x C18), 132,4 (C5), 133,0 (C2), 134,1 (C9), 143,6 (C17), 173,4 (C14), 195,9 (C12).

#### *Isomer 2:*

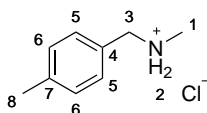
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,28 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,77 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J$  = 14,4 Hz,  $^3J$  = 3,8 Hz), 2,83 (s, 3H, C(15) $\text{H}_3$ ), 2,91 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J$  = 14,4 Hz,  $^3J$  = 5,9 Hz), 4,72 (t, 1H, C(10)H,  $^3J$  = 4,9 Hz), 4,81 (d, 1H, C(16)H,  $^2J$  = 17,0 Hz), 5,19 (d, 1H, C(16)H,  $^2J$  = 17,3 Hz), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J$  = 7,6 Hz), 7,30 (d, 1H, C(6)H,  $^3J$  = 7,3 Hz), 7,47 (m, 3H, C(8)H, 2 x C(18)H), 7,91 (d, 2H, 2 x C(19)H,  $^3J$  = 7,8 Hz), 11,10 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 34,1 (C10), 35,1 (C15), 42,9 (C11), 52,7 (C16), 105,2 (C3), 109,8 (C20), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 118,8 (C21), 120,7 (C7), 124,1 (C4), 127,6 (2 x C19), 132,4 (C5), 132,7 (2 x C18), 133,0 (C2), 134,1 (C9), 143,6 (C17), 173,4 (C14), 195,9 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3266 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2932 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2226 (m,  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ), 1667 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 380,1369; gefunden: 380,1370.



**N-Methyl-1-(p-tolyl)methanamin-Hydrochlorid (68)**

Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 1,18 mL 4-Methylbenzaldehyd (1,20 g/10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL Methanol, 1,10 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 341 mg Methylamin, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) und 1,02 g Natriumborant (30,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 82 % (1,40 g), farblose Plättchen.

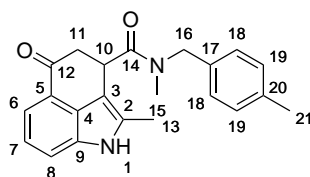
Smp.: 183,1 °C.

DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,31 (s, 3H, C(8)H<sub>3</sub>), 2,47 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 4,03 (s, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 7,22 (d, 2H, 2 x C(5)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,44 (d, 2H, 2 x C(6)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 9,46 (br s, 2H, N(2)H<sub>2</sub><sup>+</sup>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 20,8 (C8), 31,6 (C1), 50,7 (C3), 129,0 (2 x C5), 129,1 (C4), 129,9 (2 x C6), 138,2 (C7).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2923 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2770 (m,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ).

**N,2-Dimethyl-N-(4-methylbenzyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (110)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 129 mg **68** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 27 % (70 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 216,0 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,70$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,27 (s, 3H, C(21)H<sub>3</sub>), 2,31 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,4$  Hz), 2,88 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 3,15 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,41 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,6$  Hz), 4,46 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,6$  Hz), 4,74–4,83 (m, 1H, C(10)H), 7,05 (d, 2H, 2 x C(19)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,19 (d, 2H, 2 x C(18)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,30 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,1$  Hz), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 20,6 (C21), 35,1 (C15), 35,3 (C10), 42,7 (C11), 49,9 (C16), 105,4 (C3), 113,7 (C6), 115,0 (C8), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 127,5 (2 x C19), 129,0 (2 x C18), 132,2 (C5), 133,0 (C2), 134,1 (C9), 134,5 (C17), 136,2 (C20), 172,9 (C14), 196,0 (C12).

Isomer 2:

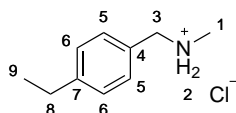
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,29 (s, 3H, C(21)H<sub>3</sub>), 2,33 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,4$  Hz), 2,80 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 2,88 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 4,62 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,6$  Hz), 4,74–4,83 (m, 1H, C(10)H), 5,04 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,6$  Hz), 7,05 (d, 2H, 2 x C(19)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,19 (d, 2H, 2 x C(18)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,30 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,1$  Hz), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 20,6 (C21), 33,8 (C10), 35,1 (C15), 43,0 (C11), 52,7 (C16), 105,4 (C3), 113,7 (C6), 115,0 (C8), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 126,6 (2 x C19), 129,3 (2 x C18), 132,2 (C5), 133,0 (C2), 134,1 (C9), 134,5 (C17), 136,5 (C20), 172,9 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3274 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1643 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 369,1574; gefunden: 369,1573.

### 1-(4-Ethylphenyl)-N-methyl-methanamin-Hydrochlorid (69)



Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 1,34 mL 4-Ethylbenzaldehyd (1,34 g 10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL Methanol, 1,10 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 341 mg Methylamin, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) und 1,02 g Natriumborant (30,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 68 % (1,27 g), blassgelbe Plättchen.

Smp.: 177,9 °C.

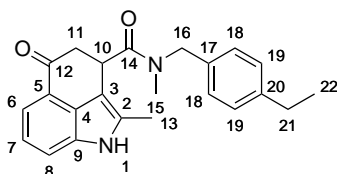
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,17 (t, 3H, C(9)H<sub>3</sub>,  $^3J = 7,6$  Hz), 2,43 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 2,60 (q, 2H, C(8)H<sub>2</sub>,  $^3J = 7,6$  Hz), 3,95 (s, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 7,23 (d, 2H, 2 x C(5)H,  $^3J = 8,1$  Hz), 7,42 (d, 2H, 2 x C(6)H,  $^3J = 8,1$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 15,6 (C9), 27,9 (C8), 32,4 (C1), 51,5 (C3), 127,8 (2 x C6), 129,6 (2 x C5), 131,0 (C4), 144,0 (C7).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2961 (s,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2773 (s,  $\nu_{\text{N-H}}$ ).

### N-(4-Ethylbenzyl)-N,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (112)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 139 mg **69** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914 µL DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 81 % (220 mg), orangefarbene Plättchen.

Smp.: 163,4 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,63$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,08 (s, 3H, C(22)H<sub>3</sub>), 2,33 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,58 (dt, 2H, C(21)H<sub>2</sub>,  $^2J = 15,1$  Hz,  $^3J = 7,5$  Hz), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,8$  Hz), 2,89 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,3$  Hz), 3,17 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,40–4,49 (m, 2H, C(16)H<sub>2</sub>), 4,81 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,3$  Hz), 7,05–7,33 (m, 6H, C(7)H, C(6)H, 2 x C(18)H, 2 x C(19)H), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 15,6 (C22), 27,8 (C21), 35,1 (C15), 35,4 (C10), 42,7 (C11), 49,9 (C16), 105,4 (C3), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 127,5 (2 x C19), 127,8 (2 x C18), 132,2 (C5), 133,1 (C2), 134,1 (C9), 134,8 (C17), 142,6 (C20), 173,0 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

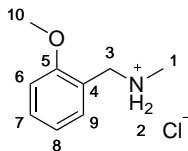
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,99 (s, 3H, C(22)H<sub>3</sub>), 2,28 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,58 (dt, 2H, C(21)H<sub>2</sub>,  $^2J = 15,1$  Hz,  $^3J = 7,5$  Hz), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,8$  Hz), 2,81 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 2,89 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,3$  Hz), 4,63 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,6$  Hz), 4,76 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,4$  Hz), 5,05 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,5$  Hz), 7,05–7,33 (m, 6H, C(7)H, C(6)H, 2 x C(18)H, 2 x C(19)H), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 11,06 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 15,6 (C22), 30,7 (C21), 33,9 (C10), 35,1 (C15), 43,0 (C11), 52,7 (C16), 105,4 (C3), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 126,6 (2 x C19), 128,2 (2 x C18), 132,2 (C5), 133,1 (C2), 134,1 (C9), 134,8 (C17), 142,6 (C20), 173,0 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3277 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2962 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1667 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 383,1732; gefunden: 383,1730.

### 1-(2-Methoxyphenyl)-*N*-methyl-methanamin-Hydrochlorid (70)



Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 1,22 mL 2-Methoxybenzaldehyd (1,36 g, 10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL Methanol, 1,10 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 341 mg Methylamin, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) und 1,02 g Natriumborant (30,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 71 % (1,34 g), blassgelbe Rhomben.

Smp.: 121,3 °C.

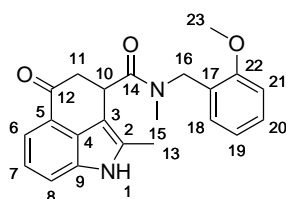
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,42 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 3,82 (s, 3H, C(10)H<sub>3</sub>), 3,94 (s, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 6,96 (td, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,4$  Hz,  $^4J = 0,7$  Hz), 7,05 (d, 1H, C(9)H,  $^3J = 8,2$  Hz), 7,36 (td, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,3$  Hz,  $^4J = 1,6$  Hz), 7,45 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,4$  Hz,  $^4J = 1,4$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 32,8 (C1), 46,9 (C10), 55,5 (C3), 110,9 (C9), 120,2 (C7), 121,7 (C4), 129,9 (C8), 130,7 (C6), 157,3 (C5).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2940 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2711 (m,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1153 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

***N*-(2-Methoxybenzyl)-*N*,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (118)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 141 mg **70** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 44 % (120 mg), orangefarbener amorpher Feststoff.

Smp.: 86,3 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,59$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,36 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,72 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,2$  Hz), 2,82 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,9$  Hz), 3,21 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, C(23)H<sub>3</sub>), 4,43 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,4$  Hz), 4,48 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,8$  Hz), 4,84 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,4$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(20)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 6,93–7,04 (m, 2H, C(19)H, C(21)H), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 8,2$  Hz), 7,20–7,26 (m, 1H, C(18)H), 7,29 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,3$  Hz,  $^4J = 2,5$  Hz), 7,45 (dd, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz,  $^4J = 2,5$  Hz), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 35,1 (C15), 35,9 (C10), 42,7 (C11), 45,5 (C16), 55,3 (C23), 105,4 (C3), 110,7 (C21), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 120,2 (C19), 120,5 (C17), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 127,4 (C20), 128,2 (C18), 132,2 (C5), 133,0 (C2), 134,0 (C9), 157,0 (C22), 173,2 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,33 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,72 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,2$  Hz), 2,77 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 2,82 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,9$  Hz), 3,84 (s, 3H, C(23)H<sub>3</sub>), 4,52 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,7$  Hz), 4,76 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,4$  Hz), 5,07 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,5$  Hz),

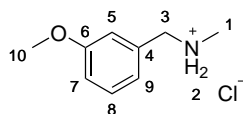
6,93–7,04 (m, 1H, C(20)H), 7,04–7,16 (m, 3H, C(7)H, C(19)H, C(21)H), 7,29 (dd, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,3$  Hz,  $^4J = 2,5$  Hz), 7,31–7,36 (m, 1H, C(18)H), 7,45 (dd, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz,  $^4J = 2,5$  Hz), 11,06 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 33,5 (C10), 35,1 (C15), 43,0 (C11), 48,9 (C16), 55,4 (C23), 105,4 (C3), 111,0 (C21), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 120,2 (C19), 120,6 (C7), 120,7 (C17), 124,8 (C4), 127,8 (C20), 128,9 (C18), 132,2 (C5), 133,0 (C2), 133,9 (C9), 151,1 (C22), 173,0 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3270 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1668 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1121 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 385,1518; gefunden: 385,1523.

### 1-(3-Methoxyphenyl)-*N*-methyl-methanamin-Hydrochlorid (76)



Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 2,72 g 3-Methoxybenzaldehyd (20,00 mmol, 1,00 Äq.) in 40 mL Methanol, 2,20 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 683 mg Methylamin, 22,00 mmol, 1,10 Äq.) und 2,03 g Natriumborantat (60,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 71 % (1,34 g), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 131,0 °C, Referenz: 128,5–129,0 °C<sup>259</sup>.

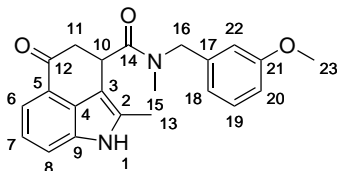
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,49 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, C(10)H<sub>3</sub>), 4,06 (t, 2H, C(3)H<sub>2</sub>,  $^3J = 5,5$  Hz), 6,96 (ddd, 1H, C(9)H,  $^3J = 8,3$  Hz,  $^4J = 0,8, 2,6$  Hz), 7,10 (d, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,23–7,26 (m, 1H, C(8)H), 7,30–7,36 (m, 1H, C(5)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 31,8 (C1), 51,0 (C10), 55,2 (C3), 114,5 (C9), 115,3 (C8), 121,9 (C7), 129,7 (C5), 133,5 (C4), 159,3 (C6).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2918 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2760 (s,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1154 (s,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

### *N*-(3-Methoxybenzyl)-*N*,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (120)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 141 mg **76** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C

erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 85 % (230 mg), gelborangefarbene Plättchen.

Smp.: 87,9 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,72$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,35 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,76 (dd, 1H, C(11)H<sub>a</sub>,  $^2J = 15,5$  Hz,  $^3J = 4,3$  Hz), 2,90 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,5$  Hz,  $^3J = 6,1$  Hz), 3,19 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,68 (s, 3H, C(23)H<sub>3</sub>), 4,40 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,8$  Hz), 4,52 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,8$  Hz), 4,83 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,2$  Hz), 6,68 (s, 1H, C(22)H), 6,73 (d, 1H, C(20)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 6,78–6,85 (m, 1H, C(18)H), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,23 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,29 (m, 1H, C(6)H), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 11,09 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 35,1 (C15), 35,5 (C10), 42,7 (C11), 50,1 (C16), 54,9 (C23), 105,4 (C3), 112,6 (C22), 112,7 (C20), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 119,5 (C18), 120,6 (C7), 124,2 (C4), 129,5 (C19), 132,2 (C5), 133,1 (C2), 134,1 (C9), 139,2 (C17), 159,4 (C21), 173,0 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

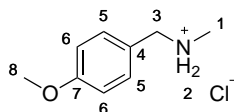
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,29 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,5$  Hz,  $^3J = 4,3$  Hz), 2,83 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 2,90 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,5$  Hz,  $^3J = 6,1$  Hz), 3,76 (s, 3H, C(23)H<sub>3</sub>), 4,66 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,8$  Hz), 4,74 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,1$  Hz), 5,05 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,8$  Hz), 6,78–6,85 (m, 2H, C(22)H, C(20)H), 6,89 (d, 1H, C(18)H,  $^3J = 8,3$  Hz), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,29 (m, 1H, C(6)H), 7,34 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 34,1 (C10), 35,1 (C15), 43,0 (C11), 52,9 (C16), 55,0 (C23), 105,4 (C3), 112,3 (C22), 112,7 (C20), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 118,6 (C18), 120,6 (C7), 124,0 (C4), 129,9 (C19), 132,3 (C5), 133,1 (C2), 134,0 (C9), 139,4 (C17), 159,6 (C21), 173,3 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3275 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1667 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1118 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 385,1527; gefunden: 385,1523.

### 1-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-methanamin-Hydrochlorid (67)



Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 1,22 mL Anisaldehyd (1,36 g, 10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL Methanol, 1,10 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 341 mg Methylamin, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) und 1,02 g Natriumborantat (30,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 90 % (1,68 g), farbloser amorpher Feststoff.

Smp.: 177,6 °C.

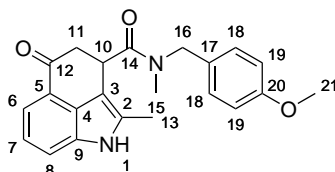
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,45 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, C(8)H<sub>3</sub>), 3,99 (s, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 6,94–6,99 (m, 2H, 2 xC(5)H), 7,46–7,51 (m, 2H, 2 xC(6)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 31,6 (C1), 50,6 (C8), 55,2 (C3), 113,9 (2 xC5), 124,2 (C4), 131,4 (2 xC6), 159,5 (C7).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2895 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2733 (m,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1184 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

***N*-(4-Methoxybenzyl)-*N*,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (122)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 141 mg **67** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 63 % (170 mg), orangerote Plättchen.

Smp.: 162,4 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,57$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,31 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 5,1$  Hz), 2,88 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 3,14 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, C(21)H<sub>3</sub>), 4,39 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,6$  Hz), 4,44 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,5$  Hz), 4,79 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 4,9$  Hz), 6,88 (d, 2H, 2 xC(19)H,  $^3J = 8,4$  Hz), 7,07–7,15 (m, 3H, C(7)H, 2 xC(18)H), 7,30 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,2$  Hz), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,1 (C13), 33,7 (C15), 35,1 (C10), 42,7 (C11), 49,5 (C16), 55,0 (C21), 105,4 (C3), 113,7 (2 xC19), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 128,0 (C17), 129,0 (2 xC18), 132,2 (C5), 133,0 (C2), 134,1 (C9), 158,4 (C20), 172,9 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

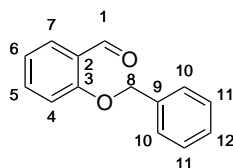
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,30 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 5,1$  Hz), 2,79 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 2,88 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 3,76 (s, 3H, C(21)H<sub>3</sub>), 4,59 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,3$  Hz), 4,79 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 4,9$  Hz), 5,02 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,3$  Hz), 6,98 (d, 2H, 2 xC(19)H,  $^3J = 8,4$  Hz), 7,07–7,15 (m, 1H, C(7)H), 7,20 (d, 2H, 2 xC(18)H,  $^3J = 7,2$  Hz), 7,30 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,2$  Hz), 7,46 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 33,7 (C15), 35,1 (C10), 43,0 (C11), 52,4 (C16), 59,7 (C21), 105,4 (C3), 113,8 (C6), 114,1 (2 xC19), 115,0 (C8), 120,6 (C7), 124,0 (C4), 129,0 (2 xC18), 129,4 (C17), 132,2 (C5), 133,0 (C2), 134,1 (C9), 158,4 (C20), 172,9 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3271 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2917 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1668 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1118 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[C_{22}H_{22}N_2O_3 + Na]^+$ : 385,1521; gefunden: 385,1523.

### 2-(Benzyloxy)benzaldehyd (46)



Synthese nach AAV8: In einem Rundkolben werden 2,61 mL Salicylaldehyd (3,05 g, 25,00 mmol, 1,00 Äq.), 4,49 g Kaliumcarbonat (32,50 mmol, 1,30 Äq.) und 3,76 mL Benzylbromid (5,56 g, 32,50 mmol, 1,30 Äq.) in 25 mL *N,N*-Dimethylformamid zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV8.

Ausbeute: 67 % (3,56 g), farbloses Öl.

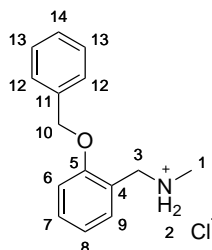
DC-Kontrolle (LM I, Reagenz V):  $R_f = 0,62$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,30 (s, 2H, C(8) $\text{H}_2$ ), 7,06–7,13 (m, 1H, C(6)H), 7,30–7,45 (m, 4H, C(4)H, 2 xC(11)H, C(12)H), 7,50–7,55 (m, 2H, 2 xC(10)H), 7,65 (ddd, 1H, C(5)H,  $^3J = 7,3, 8,5$  Hz,  $^4J = 1,9$  Hz), 7,73 (dd, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,7$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz), 10,44 (d, 1H, C(1)H,  $^4J = 0,4$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 69,9 (C8), 114,1 (C12), 120,9 (C6), 124,5 (C2), 127,5 (2 xC10), 127,8 (C7), 128,0 (C4), 128,5 (2 xC11), 136,3 (C5), 136,4 (C9), 160,6 (C3), 189,1 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2862 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1722 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1102 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

### 1-[2-(Benzyloxy)phenyl]-*N*-methyl-methanamin-Hydrochlorid (64)



Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 2,12 g **46** (10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL Methanol, 1,10 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 341 mg Methylamin, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) und 1,02 g Natriumborant (30,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 79 % (2,08 g), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: 111,7 °C.

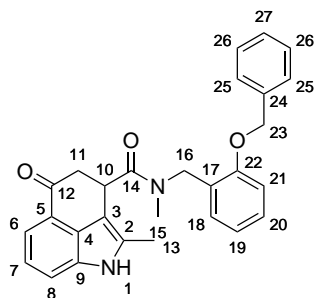
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,46 (s, 3H, C(1) $\text{H}_3$ ), 4,05 (s, 2H, C(3) $\text{H}_2$ ), 5,19 (s, 2H, C(10) $\text{H}_2$ ), 6,99 (td, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 0,8$  Hz), 7,14 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,31–7,43 (m, 4H, 2 xC(13)H, C(14)H, C(8)H), 7,51–7,55 (m, 3H, 2 xC(12)H, C(9)H).



$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 32,4 (C1), 46,3 (C3), 69,5 (C10), 112,3 (C6), 120,5 (C7), 121,1 (C4), 127,5 (2 x C12), 127,8 (C14), 128,4 (2 x C13), 130,1 (C8), 131,0 (C9), 136,9 (C11), 156,4 (C5).  
 MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2709 (s,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1161 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

***N*-[2-(Benzyloxy)benzyl]-*N*,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (124)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 198 mg **64** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 92 % (304 mg), gelbe Plättchen.

Smp.: 87,4 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,84$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,36 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 4,7$  Hz), 2,89 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,3$  Hz), 3,22 (s, 3H, C(15) $\text{H}_3$ ), 4,49 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,7$  Hz), 4,54 (d, 1H, C(16)H,  $^3J = 15,9$  Hz), 4,61–4,66 (m, 1H, C(10)H), 5,13 (s, 2H, C(23) $\text{H}_2$ ), 6,90 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 6,95–7,16 (m, 3H, C(7)H, C(20)H, C(21)H), 7,20–7,40 (m, 5H, C(6)H, C(18)H, 2 x C(26)H, C(27)H), 7,43–7,48 (m, 3H, C(8)H, 2 x C(25)H), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 35,1 (C15), 35,3 (C10), 42,7 (C11), 45,6 (C16), 69,2 (C23), 105,3 (C3), 112,1 (C21), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 120,5 (C19), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 125,3 (C17), 127,3 (2 x C25), 127,5 (C27), 127,7 (C20), 128,1 (2 x C26), 128,4 (C18), 132,2 (C5), 133,0 (C2), 134,0 (C9), 137,1 (C24), 156,0 (C22), 173,1 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

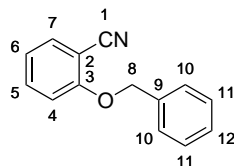
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,28 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 4,7$  Hz), 2,81 (s, 3H, C(15) $\text{H}_3$ ), 2,89 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,3$  Hz), 4,60 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 17,2$  Hz), 4,85 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,3$  Hz), 5,13 (d, 1H, C(16)H,  $^3J = 16,9$  Hz), 5,19 (s, 2H, C(23) $\text{H}_2$ ), 6,90 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 6,95–7,16 (m, 3H, C(7)H, C(20)H, C(21)H), 7,20–7,40 (m, 5H, C(6)H, C(18)H, 2 x C(26)H, C(27)H), 7,43–7,48 (m, 3H, C(8)H, 2 x C(25)H), 11,04 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 33,9 (C10), 36,0 (C15), 42,9 (C11), 48,7 (C16), 69,5 (C23), 105,4 (C3), 112,5 (C21), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 120,6 (C7), 120,8 (C19), 124,1 (C4), 125,4 (C17), 127,4 (2 x C25), 127,5 (C27), 127,8 (C20), 128,4 (C18), 128,7 (2 x C26), 132,1 (C5), 133,1 (C2), 134,1 (C9), 137,0 (C24), 155,8 (C22), 173,3 (C14), 195,9 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3256 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1667 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1121 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 431,1834; gefunden: 431,1836.

## 2-(Benzyloxy)benzotrifluorid (47)



Synthese nach AAV9: In einem Rundkolben werden 1,06 g **47** (5,00 mmol, 1,00 Äq.) und 382 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (5,50 mmol, 1,10 Äq.) in 5,0 mL Dimethylsulfoxid über 3 h zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV9.

Ausbeute: 93 % (970 mg), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: 70,3 °C, Referenz: 69–70 °C<sup>260</sup>.

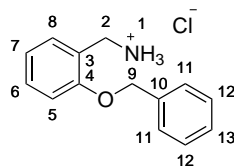
DC-Kontrolle (LM I):  $R_f = 0,36$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,30 (s, 2H, C(8)H<sub>2</sub>), 7,11 (td, 1H, C(5)H,  $^3J = 7,6$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 7,32–7,52 (m, 6H, C(7)H, 2 x C(10)H, 2 x C(11)H, C(12)H), 7,66 (ddd, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,5, 8,6$  Hz,  $^4J = 1,7$  Hz), 7,75 (dd, 1H, C(4)H,  $^3J = 7,7$  Hz,  $^4J = 1,6$  Hz).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 70,0 (C8), 100,8 (C2), 113,5 (C12), 116,4 (C1), 121,3 (C5), 127,5 (2 x C11), 128,1 (C7), 128,5 (2 x C10), 133,7 (C4), 135,0 (C6), 136,0 (C9), 159,8 (C3).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3075 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2219 (m,  $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1106 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

## [2-(Benzyloxy)phenyl]methanamin-Hydrochlorid (48)



Synthese nach AAV10: In einem Dreihalskolben werden 970 mg **47** (4,64 mmol, 1,00 Äq.) in 45 mL Diethylether mit 1,76 g Lithiumalanat (46,36 mmol, 10,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV10.

Ausbeute: 57 % (655 mg), blassgrauer amorpher Feststoff.

Smp.: 181,2 °C, Referenz: 180–181 °C<sup>261</sup>.

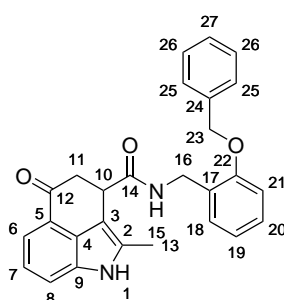
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz II):  $R_f = 0,47$  (rote Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,01 (q, 2H, C(2) $\text{H}_2$ ,  $^3J = 5,4$  Hz), 5,19 (s, 2H, C(9) $\text{H}_2$ ), 6,99 (td, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 0,9$  Hz), 7,13 (d, 1H, C(13)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,30–7,44 (m, 4H, C(7)H, C(8)H, 2 x C(12)H), 7,47 (dd, 1H, C(5)H,  $^3J = 7,5$  Hz,  $^4J = 1,6$  Hz), 7,50–7,55 (m, 2H, 2 x C(11)H), 8,49 (br s, 3H, N(1) $\text{H}_3^+$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 37,1 (C2), 69,4 (C9), 112,3 (C13), 120,5 (C6), 122,1 (C3), 127,5 (2 x C12), 127,8 (C7), 128,4 (2 x C11), 130,0 (C8), 130,1 (C5), 136,9 (C10), 156,1 (C4).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2879 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2709 (m,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1134 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

### ***N*-[2-(Benzyloxy)benzyl]-2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (95)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 187 mg **48** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 54 % (172 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 203,4 °C.

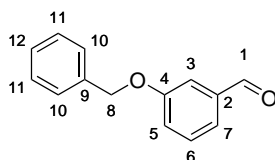
DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,69$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,39 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,75 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 3,2$  Hz), 2,91 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 4,20 (dd, 1H, C(10)H,  $^3J = 3,3$ , 6,5 Hz), 4,25–4,29 (m, 2H, C(16) $\text{H}_2$ ), 5,13 (s, 2H, C(23)H), 6,90 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,02–7,09 (m, 1H, C(20)H), 7,09–7,15 (m, 2H, C(7)H, C(21)H), 7,18–7,26 (m, 1H, C(18)H), 7,26–7,39 (m, 4H, C(6)H, 2 x C(26)H, C(27)H), 7,41–7,47 (m, 3H, C(8)H, 2 x C(25)H), 8,42 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,5$  Hz), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 37,3 (C10), 39,5 (C16), 42,3 (C11), 69,1 (C23), 105,2 (C3), 111,9 (C21), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 120,3 (C19), 120,6 (C7), 124,0 (C4), 127,0 (C17), 127,2 (2 x C26), 127,6 (C20), 127,7 (C18), 128,0 (C27), 128,4 (2 x C25), 132,8 (C5), 132,9 (C2), 134,1 (C9), 137,2 (C24), 155,6 (C22), 172,7 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3262 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2914 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1651 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1102 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 447,1679; gefunden: 447,1679.



### 3-(Benzyloxy)benzaldehyd (49)

Synthese nach AAV8: In einem Rundkolben werden 3,05 g 3-Hydroxybenzaldehyd (25,00 mmol, 1,00 Äq.), 4,49 g Kaliumcarbonat (32,50 mmol, 1,30 Äq.) und 3,76 mL Benzylbromid (5,56 g, 32,50 mmol, 1,30 Äq.) in 25 mL *N,N*-Dimethylformamid zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV8.

Ausbeute: 83 % (4,40 g), farbloser amorpher Feststoff.

Smp.: 56,4 °C, Referenz: 54,0 °C<sup>262</sup>.

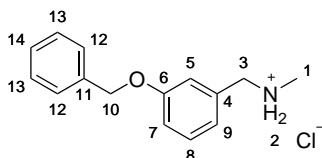
DC-Kontrolle (LM I, Reagenz V):  $R_f = 0,57$  (orange Färbung).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 5,20 (s, 2H, C(8)H<sub>2</sub>), 7,32–7,44 (m, 4H, 2 x C(10)H, 2 x C(11)H), 7,46–7,50 (m, 2H, C(3)H, C(12)H), 7,51–7,55 (m, 3H, C(5), C(7)H, C(6)H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 69,5 (C8), 113,9 (C7), 121,6 (C6), 122,7 (C5), 127,7 (2 x C11), 127,9 (C12), 128,4 (2 x C10), 130,4 (C3), 136,6 (C2), 137,6 (C9), 158,8 (C4), 192,8 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 2809 (m,  $\nu_{C-H}$ ), 1693 (s,  $\nu_{C=O}$ ), 1144 (m,  $\nu_{C-O}$ ).

### 1-[3-(Benzyloxy)phenyl]-*N*-methyl-methanamin-Hydrochlorid (71)



Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 2,12 g **49** (10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL Methanol, 1,10 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 341 mg Methylamin, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) und 1,02 g Natriumborant (30,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 83 % (2,20 g), farbloser amorpher Feststoff.

Smp.: 153,4 °C.

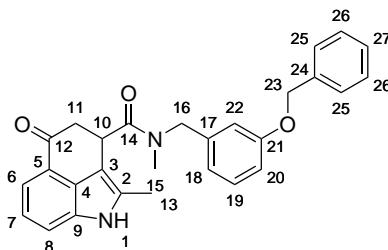
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 2,50 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 4,06 (t, 2H, C(3)H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5,6 Hz), 5,13 (s, 2H, C(10)H<sub>2</sub>), 7,02–7,06 (m, 1H, C(8)H), 7,10–7,14 (m, 1H, C(7)H), 7,30–7,37 (m, 3H, 2 x C(13)H, C(9)H), 7,37–7,43 (m, 2H, C(5)H, C(14)H), 7,44–7,48 (m, 2H, 2 x C(12)H), 9,56 (s, 2H, N(2)H<sub>2</sub><sup>+</sup>).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 31,7 (C1), 50,9 (C3), 69,3 (C10), 115,1 (C8), 116,4 (C9), 122,2 (C7), 127,8 (2 x C13), 127,9 (C14), 128,4 (2 x C12), 129,7 (C5), 133,5 (C4), 136,8 (C11), 158,4 (C6).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 2924 (m,  $\nu_{C-H}$ ), 2770 (s,  $\nu_{N^+-H}$ ), 1174 (m,  $\nu_{C-O}$ ).

***N*-[3-(Benzyloxy)benzyl]-*N*,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (125)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 198 mg **71** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914 µL DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 97 % (320 mg), orangefarbene Plättchen.

Smp.: 86,7 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,62$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,34 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,4$  Hz), 2,90 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,1$  Hz), 3,18 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,42 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,8$  Hz), 4,50 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,8$  Hz), 4,82 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,3$  Hz), 5,02 (s, 2H, C(23)H<sub>2</sub>), 6,75 (d, 1H, C(21)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 6,77–6,81 (m, 1H, C(22)H), 6,87–6,93 (m, 1H, C(18)H), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,23 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 7,27–7,35 (m, 2H, C(6)H, C(27)H), 7,35–7,47 (m, 5H, C(8)H, 2 x C(25)H, 2 x C(26)H), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 35,1 (C15), 35,5 (C10), 42,7 (C11), 50,1 (C16), 69,1 (C23), 105,4 (C3), 113,3 (C22), 113,4 (C20), 113,7 (C6), 115,0 (C8), 119,8 (C18), 120,6 (C7), 124,2 (C4), 127,6 (2 x C26), 128,4 (2 x C25), 129,5 (C27), 130,0 (C19), 132,2 (C5), 133,1 (C2), 134,1 (C9), 137,0 (C24), 139,2 (C17), 158,5 (C21), 173,1 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

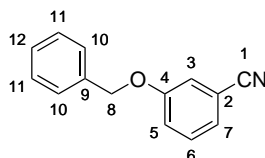
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,28 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,4$  Hz), 2,82 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 2,90 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,1$  Hz), 4,66 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,8$  Hz), 4,73 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,3$  Hz), 5,03 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 12,4$  Hz), 5,11 (s, 2H, C(23)H<sub>2</sub>), 6,84 (d, 1H, C(21)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 6,87–6,93 (m, 1H, C(22)H), 6,97 (d, 1H, C(18)H,  $^3J = 8,1$  Hz), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,27–7,35 (m, 3H, C(6)H, C(19)H, C(27)H), 7,35–7,47 (m, 5H, C(8)H, 2 x C(25)H, 2 x C(26)H), 11,06 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 34,0 (C10), 35,1 (C15), 43,0 (C11), 52,9 (C16), 69,2 (C23), 105,4 (C3), 113,4 (C20), 113,7 (C6), 113,8 (C22), 115,0 (C8), 118,9 (C18), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 127,8 (2 x C26), 129,5 (C27), 129,6 (2 x C25), 130,0 (C19), 132,2 (C5), 133,1 (C2), 134,0 (C9), 137,0 (C24), 139,4 (C17), 158,7 (C21), 173,1 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3270 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1667 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1118 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[C_{28}H_{26}N_2O_3 + Na]^+$ : 431,1839; gefunden: 431,1836.

### 3-(Benzyloxy)benzonitril (50)



Synthese nach AAV9: In einem Rundkolben werden 1,06 g **49** (5,00 mmol, 1,00 Äq.) und 382 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (5,50 mmol, 1,10 Äq.) in 5,0 mL Dimethylsulfoxid über 3 h zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV9.

Ausbeute: 85 % (885 mg), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: < 50 °C, Referenz: 38–39 °C<sup>263</sup>.

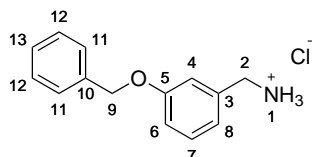
DC-Kontrolle (LM I):  $R_f = 0,48$ .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 5,18 (s, 2H, C(8)H<sub>2</sub>), 7,32–7,44 (m, 5H, C(6)H, C(7)H, 2 x C(11)H, C(12)H), 7,44–7,49 (m, 2H, 2 x C(10)H), 7,49–7,53 (m 2H, C(3)H, C(5)H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 69,7 (C8), 112,2 (C2), 117,7 (C3), 118,6 (C1), 120,6 (C6), 124,7 (C7), 127,9 (2 x C10), 128,0 (C12), 128,5 (2 x C11), 130,8 (C5), 136,3 (C9), 158,4 (C4).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 3075 (w,  $\nu_{C-H}$ ), 2226 (m,  $\nu_{C\equiv N}$ ), 1117 (m,  $\nu_{C-O}$ ).

### [3-(Benzyloxy)phenyl]methanamin-Hydrochlorid (51)



Synthese nach AAV10: In einem Dreihalskolben werden 800 mg **50** (3,82 mmol, 1,00 Äq.) in 38 mL Diethylether mit 1,02 g Lithiumalanat (26,76 mmol, 7,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV10.

Ausbeute: 83 % (790 mg), blassgrauer amorpher Feststoff.

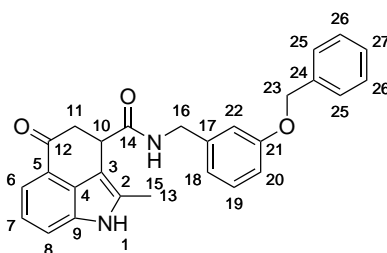
Smp.: 171,9 °C.

DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz II):  $R_f = 0,47$  (rote Färbung).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 3,97 (s, 2H, C(2)H<sub>2</sub>), 5,12 (s, 2H, C(9)H<sub>2</sub>), 6,99–7,13 (m, 1H, C(8)H), 7,06–7,10 (m, 1H, C(7)H), 7,26–7,37 (m, 3H, C(4)H, C(6)H, C(13)H), 7,37–7,43 (m, 2H, 2 x C(12)H), 7,43–7,49 (m 2H, 2 x C(11)H), 8,62 (br s, 3H, N(1)H<sub>3</sub><sup>+</sup>).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 42,0 (C2), 69,3 (C9), 114,5 (C8), 115,5 (C4), 121,2 (C7), 127,7 (2 x C12), 127,9 (C13), 128,5 (2 x C11), 129,7 (C6), 135,6 (C3), 136,9 (C10), 158,4 (C5).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 3091 (m,  $\nu_{C-H}$ ), 2896 (m,  $\nu_{N^+-H}$ ), 1177 (s,  $\nu_{C-O}$ ).

**N-[3-(Benzyloxy)benzyl]-2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (97)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 187 mg **51** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914 µL DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 77 % (245 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 181,3 °C.

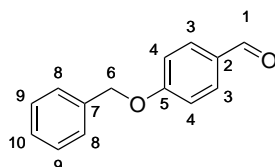
DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,54$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,41 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,74 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 3,0$  Hz), 2,92 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 4,16 (dd, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,2$  Hz,  $^3J = 5,6$  Hz), 4,26 (dd, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,2$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 4,18 (m, 1H, C(10)H), 5,02 (s, 2H, C(23) $\text{H}_2$ ), 6,79 (d, 1H, C(20)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 6,86 (m, 2H, C(18)H, C(22)H), 7,10 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,21 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,27–7,36 (m, 2H, C(6)H, C(27)H), 7,36–7,46 (m, 5H, C(8)H, 2 x C(25)H, 2 x C(26)H), 8,59 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,9$  Hz), 11,09 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 39,6 (C16), 41,9 (C10), 42,2 (C11), 69,0 (C23), 105,1 (C3), 113,0 (C22), 113,6 (C20), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 119,5 (C18), 120,6 (C7), 124,0 (C4), 127,6 (2 x C25), 127,8 (C27), 128,4 (2 x C26), 129,3 (C19), 132,8 (C5), 134,1 (C9), 137,0 (C24), 141,1 (C17), 158,4 (C21), 172,6 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3270 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2895 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1646 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1113 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 447,1679; gefunden: 447,1684.

**4-(Benzyloxy)benzaldehyd (52)**

Synthese nach AAV8: In einem Rundkolben werden 6,11 g 4-Hydroxybenzaldehyd (50,00 mmol, 1,00 Äq.), 8,98 g Kaliumcarbonat (65,00 mmol, 1,30 Äq.) und 7,51 mL Benzylbromid (11,12 g, 65,00 mmol, 1,30 Äq.) in 50 mL *N,N*-Dimethylformamid zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV8.

Ausbeute: 89 % (9,43 g), blassgrauer amorpher Feststoff.

Smp.: 76,5 °C, Referenz: 74–75 °C<sup>264</sup>.

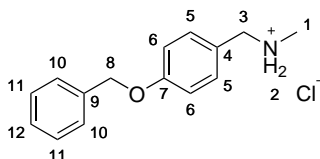
DC-Kontrolle (LM I, Reagenz V):  $R_f = 0,41$  (orange Färbung).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 5,24 (s, 2H, C(6)H<sub>2</sub>), 7,19–7,24 (m, 2H, 2 xC(4)H), 7,33–7,44 (m, 3H, 2 xC(9)H, C(10)H), 7,45–7,50 (m, 2H, 2 xC(8)H), 7,85–7,91 (m, 2H, 2 xC(3)H), 9,88 (s, 1H, C(1)H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 69,5 (C6), 115,3 (2 xC4), 127,8 (2 xC9), 128,0 (C10), 128,5 (2 xC8), 129,8 (2 xC3), 131,8 (C7), 136,3 (C2), 163,3 (C5), 191,2 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 2829 (w,  $\nu_{C-H}$ ), 1685 (s,  $\nu_{C=O}$ ), 1109 (m,  $\nu_{C-O}$ ).

### 1-[4-(Benzyloxy)phenyl]-*N*-methyl-methanamin-Hydrochlorid (72)



Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 2,12 g **52** (10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 mL Methanol, 1,10 mL 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 341 mg Methylamin, 11,00 mmol, 1,10 Äq.) und 1,02 g Natriumborant (30,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 75 % (1,97 g), farblose Nadeln.

Smp.: 209,5 °C.

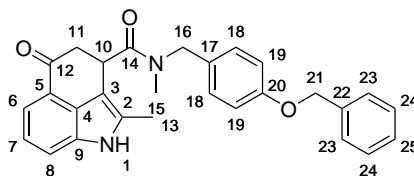
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 2,47 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 4,01 (s, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 5,13 (s, 2H, C(8)H<sub>2</sub>), 7,03–7,08 (m, 2H, 2 xC(5)H), 7,30–7,36 (m, 1H, C(12)H), 7,37–7,42 (m, 2H, 2 xC(11)H), 7,42–7,49 (m, 4H, 2 xC(6)H, 2 xC(10)H), 9,21 (s, 2H, N(2)H<sub>2</sub><sup>+</sup>).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 31,6 (C1), 50,6 (C3), 69,2 (C8), 114,9 (2 xC6), 124,1 (C4), 127,7 (2 xC11), 127,9 (C12), 128,4 (2 xC10), 131,5 (C9), 136,9 (2 xC5), 158,7 (C7).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 2927 (m,  $\nu_{C-H}$ ), 2773 (s,  $\nu_{N^+-H}$ ), 1183 (m,  $\nu_{C-O}$ ).

### *N*-[4-(Benzyloxy)benzyl]-*N*,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (126)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 198 mg **72** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu$ L DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C



erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 90 % (297 mg), orangefarbene Plättchen.

Smp.: 166,3 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,65$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,31 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 5,1$  Hz), 2,87 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,1$  Hz), 3,15 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,39 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,2$  Hz), 4,43 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,0$  Hz), 4,79 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,5$  Hz), 5,08 (s, 2H, C(21)H<sub>2</sub>), 6,96 (d, 2H, 2 x C(19)H,  $^3J = 8,5$  Hz), 7,08–7,14 (m, 3H, C(7)H, 2 x C(18)H), 7,27–7,35 (m, 2H, C(6)H, C(25)H), 7,39 (t, 2H, 2 x C(24)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,42–7,48 (m, 3H, C(8)H, 2 x C(23)H), 11,07 (s, 1H, N(1)H).  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 33,8 (C10), 35,1 (C15), 42,7 (C11), 49,5 (C16), 69,2 (C21), 105,4 (C3), 113,7 (C6), 114,7 (2 x C19), 115,1 (C8), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 127,7 (2 x C23), 127,8 (C27), 128,0 (C17), 128,4 (2 x C24), 129,7 (2 x C18), 132,2 (C5), 133,1 (C2), 134,1 (C9), 137,1 (C22), 157,5 (C20), 172,9 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

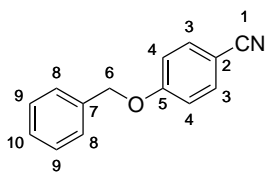
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,29 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 5,1$  Hz), 2,79 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 2,87 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,1$  Hz), 4,58 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,4$  Hz), 4,79 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,5$  Hz), 5,01 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,3$  Hz), 5,11 (s, 2H, C(21)H<sub>2</sub>), 7,06 (d, 2H, 2 x C(19)H,  $^3J = 8,5$  Hz), 7,11 (m, 1H, C(7)H), 7,20 (d, 2H, 2 x C(18)H,  $^3J = 8,3$  Hz), 7,27–7,35 (m, 2H, C(6)H, C(25)H), 7,39 (t, 2H, 2 x C(24)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,42–7,48 (m, 3H, C(8)H, 2 x C(23)H), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 33,8 (C10), 35,1 (C15), 43,0 (C11), 52,4 (C16), 69,2 (C21), 105,4 (C3), 113,7 (C6), 115,0 (2 x C19), 115,1 (C8), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 127,8 (2 x C23), 127,8 (C27), 128,0 (C17), 128,9 (2 x C24), 129,7 (2 x C18), 132,2 (C5), 133,1 (C2), 134,1 (C9), 137,1 (C22), 157,5 (C20), 172,9 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3271 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2915 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1668 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1118 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 431,1836; gefunden: 431,1836.

#### 4-(Benzyloxy)benzonitril (53)



Synthese nach AAV9: In einem Rundkolben werden 1,06 g **52** (5,00 mmol, 1,00 Äq.) und 382 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (5,50 mmol, 1,10 Äq.) in 5,0 mL Dimethylsulfoxid über 3 h zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV9.

Ausbeute: 85 % (970 mg), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: 98,7 °C, Referenz: 96,0 °C<sup>265</sup>.

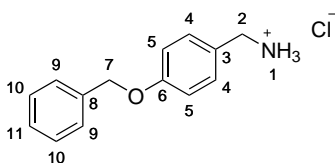
DC-Kontrolle (LM I):  $R_f = 0,37$ .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 5,21 (s, 2H, C(6)H<sub>2</sub>), 7,16–7,21 (m, 2H, 2 x C(3)H), 7,33–7,48 (m, 5H, 2 x C(8)H, 2 x C(9)H, C(10)H), 7,75–7,81 (m, 2H, 2 x C(4)H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 69,6 (C6), 103,0 (C1), 115,9 (C2), 119,1 (2 x C3), 127,9 (2 x C9), 128,1 (C10), 128,5 (2 x C8), 134,2 (2 x C4), 136,1 (C7), 161,7 (C5).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 3056 (w,  $\nu_{C-H}$ ), 2220 (m,  $\nu_{C=N}$ ), 1114 (m,  $\nu_{C-O}$ ).

#### [4-(Benzyloxy)phenyl]methanamin-Hydrochlorid (54)



Synthese nach AAV10: In einem Dreihalskolben werden 800 mg **53** (3,82 mmol, 1,00 Äq.) in 38 mL Diethylether mit 1,02 g Lithiumalanat (26,76 mmol, 7,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV10.

Ausbeute: 87 % (826 mg), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: 258,7 °C (unter Zersetzung).

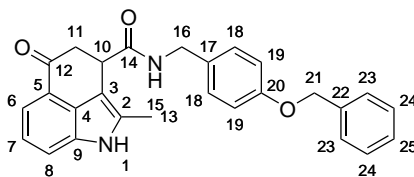
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz II):  $R_f = 0,47$  (rote Färbung).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 3,92 (d, 2H, C(2)H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 4,0 Hz), 5,13 (s, 2H, C(7)H<sub>2</sub>), 7,00–7,06 (m, 2H, 2 x C(4)H), 7,30–7,49 (m, 7H, 2 x C(5)H, 2 x C(9)H, 2 x C(10)H, C(11)H), 8,47 (s, 3H, N(1)H<sub>3</sub><sup>+</sup>).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 41,6 (C2), 69,1 (C7), 114,8 (2 x C4), 126,2 (2 x C5), 127,6 (2 x C10), 127,8 (C11), 128,4 (2 x C9), 130,5 (C3), 137,0 (C8), 158,3 (C6).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 2961 (m,  $\nu_{C-H}$ ), 2687 (m,  $\nu_{N^+-H}$ ), 1182 (s,  $\nu_{C-O}$ ).

#### N-[4-(Benzyloxy)benzyl]-2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (99)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 187 mg **54** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu$ L DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 26 % (83 mg), gelbe Plättchen.

Smp.: 193,6 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,51$ .

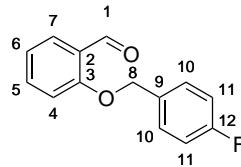
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,36 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,73 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 16,0$  Hz,  $^3J = 3,4$  Hz), 2,90 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 16,0$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 4,09–4,21 (m, 3H, C(10)H, C(16)H<sub>2</sub>), 5,08 (s, 2H, C(21)H<sub>2</sub>), 6,94 (d, 2H, 2 x C(19)H,  $^3J = 8,7$  Hz), 7,07–7,15 (m, 3H, C(7)H, 2 x C(18)H), 7,27–7,35 (m, 2H, C(6)H, C(25)H), 7,36–7,47 (m, 5H, C(8)H, 2 x C(23)H, 2 x C(24)H), 8,52 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,8$  Hz), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 39,8 (C10), 41,5 (C16), 42,2 (C11), 69,1 (C21), 105,1 (C3), 113,7 (C6), 114,6 (2 x C19), 114,9 (C8), 120,6 (C7), 124,0 (C4), 127,6 (2 x C23), 127,7 (C25), 128,4 (2 x C24), 128,5 (2 x C18), 131,5 (C5), 132,8 (C17), 132,8 (C2), 134,1 (C9), 137,1 (C22), 157,2 (C21), 172,4 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3308 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1640 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1112 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 447,1679; gefunden: 447,1679.

## 2-[(4-Fluorbenzyl)oxy]benzaldehyd (55)



Synthese nach AAV8: In einem Rundkolben werden 2,09 mL Salicylaldehyd (2,44 g, 20,00 mmol, 1,00 Äq.), 3,59 g Kaliumcarbonat (26,00 mmol, 1,30 Äq.) und 3,13 mL 4-Fluorbenzylbromid (4,92 g, 26,00 mmol, 1,30 Äq.) in 20 mL *N,N*-Dimethylformamid zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV8.

Ausbeute: 90 % (4,13 g), orangefarbener wachsartiger Feststoff.

DC-Kontrolle (LM I, Reagenz V):  $R_f = 0,48$  (orange Färbung).

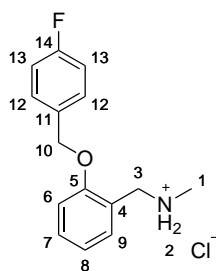
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,28 (s, 2H, C(8)H<sub>2</sub>), 7,07–7,13 (m, 1H, C(6)H), 7,21–7,27 (m, 2H, 2 x C(11)H), 7,30–7,35 (m, 1H, C(5)H), 7,56–7,61 (m, 2H, 2 x C(10)H), 7,64–7,70 (m, 1H, C(4)H), 7,69–7,75 (m, 1H, C(7)H), 10,42 (d, 1H, C(1)H,  $^4J = 0,7$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 69,2 (C8), 114,1 (C5), 115,3 (d, 2 x C11,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 121,0 (C6), 124,5 (C9), 127,9 (C7), 129,9 (d, 2 x C10,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 132,7 (d, C9,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 136,3 (C4), 160,5 (C3), 161,8 (d, C12,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,9$  Hz), 189,1 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2858 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1680 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1187 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1103 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

## 1-{2-[(4-Fluorbenzyl)oxy]phenyl}-*N*-methyl-methanamin-Hydrochlorid (78)

Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 1,15 g **55** (5,00 mmol, 1,00 Äq.) in 10 mL Methanol, 550  $\mu\text{L}$  40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 171 mg Methylamin, 5,50 mmol, 1,10 Äq.) und 507 mg Natriumborant (15,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.



Ausbeute: 69 % (970 mg), blassgelbe Rhomben.

Smp.: 138,1 °C.

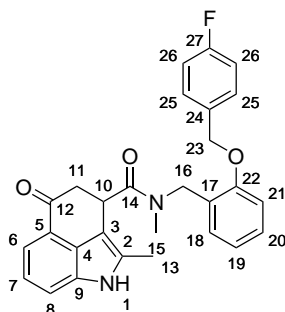
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,50 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 4,09 (s, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 5,18 (s, 2H, C(10)H<sub>2</sub>), 6,98–7,04 (m, 1H, C(8)H), 7,14–7,18 (m, 1H, C(7)H), 7,21–7,27 (m, 2H, 2 x C(13)H), 7,36–7,42 (m, 1H, C(6)H), 7,48–7,52 (m, 1H, C(9)H), 7,57–7,63 (m, 2H, 2 x C(12)H), 9,24 (br s, 2H, N(2)H<sub>2</sub><sup>+</sup>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 32,2 (C1), 46,0 (C3), 68,8 (C10), 112,4 (C7), 115,2 (d, 2 x C13,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 120,1 (C4), 120,7 (C8), 129,9 (d, 2 x C12,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 130,6 (C6), 131,3 (C9), 133,1 (d, C11,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 156,4 (C5), 161,8 (d, C14,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,7$  Hz).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2945 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2703 (m,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1196 (s,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1142 (s,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

### ***N***-{2-[(4-Fluorbenzyl)oxy]benzyl}-*N*,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (127)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 211 mg **78** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 51 % (175 mg), gelbe Plättchen.

Smp.: 161,8 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,73$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,36 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,75 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 4,6$  Hz), 2,89 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 3,22 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,50 (s, 2H, C(16)H<sub>2</sub>), 4,61–4,65 (m, 1H, C(10)H), 5,10 (s, 2H, C(23)H<sub>2</sub>), 6,90 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 7,4$  Hz), 6,95–7,06 (m, 2H, C(20)H, C(21)H), 7,06–7,22 (m, 4H, C(7)H, C(18)H, 2 x C(26)H), 7,22–7,34 (m, 1H, C(6)H), 7,42–7,55 (m, 3H, C(8)H, 2 x C(25)H), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 35,1 (C15), 36,0 (C10), 42,7 (C11), 45,6 (C16), 68,6 (C23), 105,4 (C3), 112,1 (C21), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 115,2 (d, 2 x C26,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 120,6 (C7), 120,9 (C19), 124,2 (C4), 127,4 (C17), 128,1 (C20), 128,7 (C18), 129,5 (d, 2 x C25,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 132,1 (C5), 132,2 (C2), 133,3 (d, C24,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,3$  Hz), 134,1 (C9), 155,9 (C22), 161,7 (d, C27,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,4$  Hz), 173,3 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

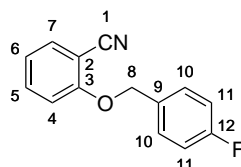
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,27 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,75 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 4,6$  Hz), 2,81 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 2,89 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 4,60 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,7$  Hz), 4,84 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,3$  Hz), 5,15 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,7$  Hz), 5,17 (s, 2H, C(23)H<sub>2</sub>), 6,90 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 7,4$  Hz), 6,95–7,06 (m, 2H, C(20)H, C(21)H), 7,06–7,22 (m, 4H, C(7)H, C(18)H, 2 x C(26)H), 7,22–7,34 (m, 1H, C(6)H), 7,42–7,55 (m, 3H, C(8)H, 2 x C(25)H), 11,04 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 34,0 (C10), 35,2 (C15), 43,0 (C11), 48,6 (C16), 68,8 (C23), 105,3 (C3), 112,5 (C21), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 115,2 (d, 2 x C26,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 120,6 (C7), 120,9 (C19), 124,1 (C4), 127,4 (C17), 128,1 (C20), 128,7 (C18), 129,8 (d, 2 x C25,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 132,1 (C5), 132,2 (C2), 133,1 (d, C24,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,3$  Hz), 134,0 (C9), 155,7 (C22), 161,7 (d, C27,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,4$  Hz), 173,1 (C14), 195,9 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1667 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1223 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1157 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 479,1748; gefunden: 479,1741.

## 2-[(4-Fluorbenzyl)oxy]benzonitril (56)



Synthese nach AAV9: In einem Rundkolben werden 1,15 g **55** (5,00 mmol, 1,00 Äq.) und 382 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (5,50 mmol, 1,10 Äq.) in 5,0 mL Dimethylsulfoxid über 3 h zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV9.

Ausbeute: 87 % (983 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 73,8 °C.

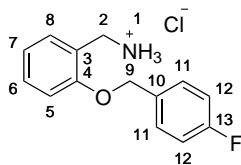
DC-Kontrolle (LM I):  $R_f = 0,20$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,28 (s, 2H, C(8)H<sub>2</sub>), 7,09–7,15 (m, 1H, C(6)H), 7,23–7,30 (m, 2H, 2 x C(11)H), 7,32–7,37 (m, 1H, C(5)H), 7,51–7,57 (m, 2H, 2 x C(10)H), 7,65–7,71 (m 1H, C(7)H), 7,73–7,77 (m 1H, C(4)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 69,3 (C8), 100,8 (C1), 113,5 (C5), 115,4 (d, 2 x C11,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,5$  Hz), 116,3 (C2), 121,4 (C6), 129,9 (d, 2 x C10,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,4$  Hz), 132,3 (d, C9,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 133,7 (C4), 135,0 (C7), 159,7 (C3), 161,9 (d, C12,  $^1J_{\text{C,F}} = 244,1$  Hz).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3052 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2216 (m,  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ), 1159 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1107 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

### {2-[(4-Fluorbenzyl)oxy]phenyl}methanamin-Hydrochlorid (57)



Synthese nach AAV10: In einem Dreihalskolben werden 909 mg **56** (4,00 mmol, 1,00 Äq.) in 40 mL Diethylether mit 1,22 g Lithiumalanat (32,00 mmol, 8,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV10.

Ausbeute: 76 % (810 mg), blassgrauer amorpher Feststoff.

Smp.: 177,4 °C.

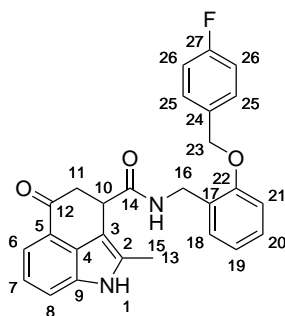
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz II):  $R_f = 0,47$  (rote Färbung).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,99 (q, 2H, C(2) $\text{H}_2$ ,  $^3J = 5,2$  Hz), 5,17 (s, 2H, C(9) $\text{H}_2$ ), 6,97–7,03 (m, 1H, C(7)H), 7,11–7,16 (m, 1H, C(6)H), 7,20–7,27 (m, 2H, 2 x C(12)H), 7,33–7,39 (m, 1H, C(8)H), 7,43–7,47 (m, 1H, C(5)H), 7,56–7,61 (m, 2H, 2 x C(11)H), 8,43 (br s, 3H, N(2) $\text{H}_3^+$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 37,2 (C2), 68,7 (C9), 112,3 (C6), 115,2 (d, 2 x C12,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 120,6 (C7), 122,1 (C3), 129,8 (d, 2 x C11,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 130,0 (C8), 130,2 (C5), 133,1 (d, C10,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 156,0 (C4), 161,8 (d, C13,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,6$  Hz).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3014 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2913 (m,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1154 (s,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1130 (s,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

### N-{2-[(4-Fluorbenzyl)oxy]benzyl}-2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (101)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 201 mg **57** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C

erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 16 % (54 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 225,7 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,71$ .

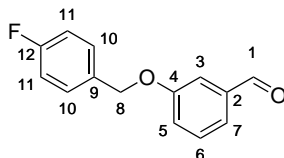
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,38 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,73 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 3,3$  Hz), 2,91 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 4,17–4,20 (m, 1H, C(10)H), 4,23 (dd, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,1$  Hz), 4,28 (dd, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,9$  Hz), 5,10 (s, 2H, C(23)H<sub>3</sub>), 6,91 (t, 1H, C(20)H,  $^3J = 7,4$  Hz), 7,02–7,09 (m, 1H, C(19)H), 7,09–7,19 (m, 4H, C(7)H, C(21)H, 2 x C(26)H), 7,19–7,26 (m, 1H, C(18)H), 7,29 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,41–7,50 (m, 3H, C(8)H, 2 x C(25)H), 8,41 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,6$  Hz), 11,06 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 37,3 (C16), 39,5 (C10), 42,3 (C11), 68,4 (C23), 105,2 (C3), 111,9 (C21), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 115,2 (d, 2 x C26,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 120,4 (C19), 120,6 (C7), 124,0 (C4), 127,0 (C17), 127,9 (C20), 128,1 (C18), 129,3 (d, 2 x C25,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 132,8 (C5), 132,8 (C2), 133,4 (d, C24,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 134,1 (C9), 155,6 (C22), 161,6 (d, C27,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,3$  Hz), 172,7 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3296 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1643 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1235 (s,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1119 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 465,1580; gefunden: 465,1585.

### 3-[(4-Fluorbenzyl)oxy]benzaldehyd (58)



Synthese nach AAV8: In einem Rundkolben werden 2,44 g 3-Hydroxybenzaldehyd (20,00 mmol, 1,00 Äq.), 3,59 g Kaliumcarbonat (26,00 mmol, 1,30 Äq.) und 3,13 mL 4-Fluorbenzylbromid (4,92 g, 26,00 mmol, 1,30 Äq.) in 20 mL *N,N*-Dimethylformamid zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV8.

Ausbeute: 99 % (4,59 g), farbloser amorpher Feststoff.

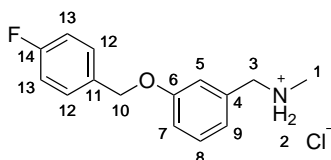
Smp.: 77,2 °C.

DC-Kontrolle (LM I, Reagenz V):  $R_f = 0,46$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,18 (s, 2H, C(8)H<sub>2</sub>), 7,20–7,27 (m, 2H, 2 x C(11)H), 7,34–7,39 (m, 1H, C(6)H), 7,50–7,56 (m, 5H, C(3)H, C(5)H, C(7)H, 2 x C(10)H), 9,99 (s, 1H, C(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 68,7 (C8), 113,9 (C3), 115,3 (d, 2 x C11,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 121,7 (C6), 122,8 (C7), 130,0 (d, 2 x C10,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 130,4 (C5), 132,9 (d, C9,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 137,6 (C2), 158,7 (C4), 161,8 (d, C14,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,8$  Hz), 192,9 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2865 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1683 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1187 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1145 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).



### 1-{3-[(4-Fluorbenzyl)oxy]phenyl}-N-methyl-methanamin-Hydrochlorid (77)

Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 1,15 g **58** (5,00 mmol, 1,00 Äq.) in 10 mL Methanol, 550  $\mu$ L 40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 171 mg Methylamin, 5,50 mmol, 1,10 Äq.) und 507 mg Natriumborantat (15,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 85 % (1,20 g), blassgrauer amorpher Feststoff.

Smp.: 166,1 °C.

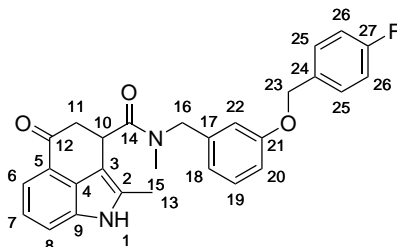
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,49 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 4,06 (s, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 5,11 (s, 2H, C(10)H<sub>2</sub>), 7,02–7,06 (m, 1H, C(8)H), 7,09–7,14 (m, 1H, C(6)H), 7,19–7,27 (m, 2H, 2 x C(13)H), 7,31–7,37 (m, 2H, C(5)H, C(7)H), 7,49–7,55 (m, 2H, 2 x C(12)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 31,8 (C1), 50,9 (C3), 68,5 (C10), 115,3 (d, 2 x C13,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 116,4 (C5), 122,2 (C6), 129,8 (C7), 130,0 (d, 2 x C12,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 133,1 (d, C11,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 133,5 (C4), 158,3 (C6), 161,8 (d, C14,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,8$  Hz).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2969 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2736 (m,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1164 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1130 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

### N-{3-[(4-Fluorbenzyl)oxy]benzyl}-N,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (128)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 211 mg **77** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu$ L DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 42 % (145 mg), graugelber amorpher Feststoff.

Smp.: 193,0 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,58$ .

Isomer 1:



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,35 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 16,2$  Hz,  $^3J = 4,2$  Hz), 2,91 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 3,19 (s, 3H, C(15) $\text{H}_3$ ), 4,42 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,8$  Hz), 4,50 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,8$  Hz), 4,83 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,1$  Hz), 4,99 (s, 2H, C(23) $\text{H}_2$ ), 6,73–6,79 (m, 1H, C(20)H), 6,83–6,89 (m, 2H, C(18)H, C(22)H), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,18–7,26 (m, 3H, C(6)H, 2 x C(26)H), 7,30 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 6,3$  Hz), 7,43–7,53 (m, 3H, C(8)H, 2 x C(25)H), 11,09 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 35,1 (C15), 35,5 (C10), 42,7 (C11), 50,0 (C16), 68,3 (C23), 105,4 (C3), 113,4 (C22), 113,5 (C20), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 115,2 (d, 2 x C26,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 119,9 (C18), 120,6 (C7), 124,2 (C4), 129,5 (C19), 129,9 (d, 2 x C25,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,2$  Hz), 132,2 (C5), 133,0 (C5) 133,2 (d, C24,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 133,2 (C2), 134,1 (C9), 139,3 (C17), 158,4 (C21), 161,7 (d, C27,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,8$  Hz), 173,1 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

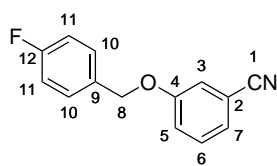
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,28 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,76 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 16,2$  Hz,  $^3J = 4,2$  Hz), 2,82 (s, 3H, C(15) $\text{H}_3$ ), 2,91 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 4,66 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,7$  Hz), 4,74 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,2$  Hz), 5,04 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 17,1$  Hz), 5,09 (s, 2H, C(23) $\text{H}_2$ ), 6,73–6,79 (m, 1H, C(20)H), 6,83–6,89 (m, 2H, C(18)H, C(22)H), 7,11 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,18–7,26 (m, 3H, C(6)H, 2 x C(26)H), 7,35 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 6,3$  Hz), 7,43–7,53 (m, 3H, C(8)H, 2 x C(25)H), 11,09 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C13), 34,1 (C10), 35,1 (C15), 43,0 (C11), 52,9 (C16), 68,5 (C23), 105,4 (C3), 113,4 (C22), 113,5 (C20), 113,7 (C6), 115,1 (C8), 115,2 (d, 2 x C26,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 118,9 (C18), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 129,5 (C19), 129,9 (d, 2 x C25,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,2$  Hz), 132,2 (C5), 133,0 (C5) 133,2 (d, C24,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 133,2 (C2), 134,0 (C9), 139,4 (C17), 158,6 (C21), 161,7 (d, C27,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,8$  Hz), 173,2 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3266 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2923 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1667 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1258 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1154 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 479,1741; gefunden: 479,1741.

### 3-[(4-Fluorbenzyl)oxy]benzonitril (59)



Synthese nach AAV9: In einem Rundkolben werden 1,15 g **58** (5,00 mmol, 1,00 Äq.) und 382 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (5,50 mmol, 1,10 Äq.) in 5,0 mL Dimethylsulfoxid über 3 h zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV9.

Ausbeute: 87 % (994 mg), blassgelbe Plättchen.

Smp.: 78,8 °C.

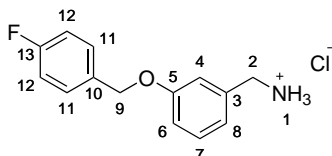
DC-Kontrolle (LM I):  $R_f = 0,38$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,16 (s, 2H, C(8)H), 7,20–7,27 (m, 2H, 2 x C(11)H), 7,34–7,40 (m 1H, C(7)H), 7,40–7,45 (m, 1H, C(6)H), 7,48–7,55 (m, 4H, C(3)H, C(5)H, 2 x C(10)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 68,9 (C8), 112,2 (C2), 115,3 (d, 2 x C11,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 117,7 (C3), 118,6 (C1), 120,6 (C7), 124,7 (C6), 130,2 (d, 2 x C10,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 130,9 (C5), 132,5 (d, C9,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 158,3 (C4), 161,9 (d, C12,  $^1J_{\text{C,F}} = 244,0$  Hz).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3079 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2230 (m,  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ), 1154 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1097 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

### {3-[(4-Fluorbenzyl)oxy]phenyl}methanamin-Hydrochlorid (60)



Synthese nach AAV10: In einem Dreihalskolben werden 909 mg **59** (4,00 mmol, 1,00 Äq.) in 40 mL Diethylether mit 1,22 g Lithiumalanat (32,00 mmol, 8,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV10.

Ausbeute: 84 % (895 mg), blassgelbe Plättchen.

Smp.: 173,3 °C.

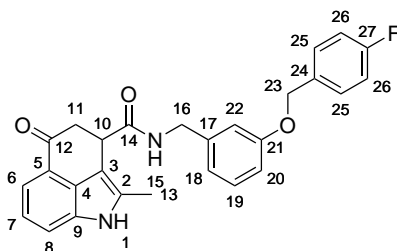
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz II):  $R_f = 0,47$  (rote Färbung).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,98 (d, 2H, C(2)H<sub>2</sub>,  $^3J = 2,8$  Hz), 5,10 (s, 2H, C(9)H<sub>2</sub>), 6,98–7,04 (m, 1H, C(8)H), 7,06–7,10 (m, 1H, C(7)H), 7,19–7,27 (m, 3H, C(4)H, 2 x C(12)H), 7,29–7,35 (m, 1H, C(6)H), 7,54–7,58 (m, 2H, 2 x C(11)H), 8,57 (s, 3H, N(1)H<sub>3</sub><sup>+</sup>).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 42,0 (C2), 68,5 (C9), 114,6 (C8), 115,3 (d, 2 x C12,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 115,5 (C4), 121,2 (C7), 129,7 (C6), 130,0 (d, 2 x C11,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 133,1 (d, C10,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 135,6 (C3), 158,3 (C5), 161,8 (d, C13,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,7$  Hz).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3009 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2896 (m,  $\nu_{\text{N}^+\text{-H}}$ ), 1154 (s,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1111 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

### *N*-{3-[(4-Fluorbenzyl)oxy]benzyl}-2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (102)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 201 mg **60** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 19 % (63 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 197,2 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,61$ .

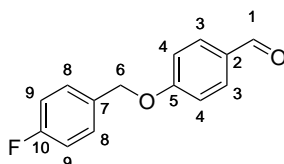
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,40 (s, 3H, C(13)H), 2,74 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 3,1$  Hz), 2,92 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 4,11–4,21 (m, 1H, C(10)H), 4,16 (dd, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,4$  Hz,  $^3J = 5,7$  Hz), 4,26 (dd, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,4$  Hz,  $^3J = 6,3$  Hz), 5,00 (s, 2H, C(23)H<sub>2</sub>), 6,76–6,90 (m, 3H, C(18)H, C(20)H, C(22)H), 7,10 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,18–7,26 (m, 3H, C(19)H, 2 x C(26)H), 7,29 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,2$  Hz), 7,41–7,50 (m, 3H, C(8)H, 2 x C(25)H), 8,58 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,9$  Hz), 11,09 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 39,5 (C10), 41,9 (C16), 42,3 (C11), 68,3 (C23), 105,1 (C3), 113,0 (C22), 113,6 (C20), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 115,2 (d, 2 x C26,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 119,6 (C18), 120,6 (C7), 124,0 (C4), 129,3 (C19), 129,8 (d, 2 x C25,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 132,8 (C5), 133,2 (C2), 133,2 (d, C24,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 134,1 (C9), 141,1 (C17), 158,3 (C21), 161,7 (d, C27,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,4$  Hz), 172,7 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3273 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2918 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1645 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1256 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1114 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 465,1586; gefunden: 465,1585.

#### 4-[(4-Fluorbenzyl)oxy]benzaldehyd (61)



Synthese nach AAV8: In einem Rundkolben werden 2,44 g 4-Hydroxybenzaldehyd (20,00 mmol, 1,00 Äq.), 3,59 g Kaliumcarbonat (26,00 mmol, 1,30 Äq.) und 3,13 mL 4-Fluorbenzylbromid (4,92 g, 26,00 mmol, 1,30 Äq.) in 20 mL *N,N*-Dimethylformamid zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV8.

Ausbeute: 99 % (4,58 g), farbloser amorpher Feststoff.

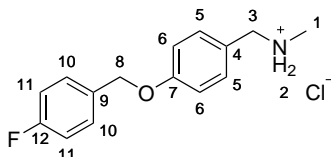
Smp.: 100,5 °C, Referenz: 98,0 °C<sup>265</sup>.

DC-Kontrolle (LM I, Reagenz V):  $R_f = 0,34$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,22 (s, 2H, C(6)H<sub>2</sub>), 7,18–7,27 (m, 4H, 2 x C(8)H, 2 x C(9)H), 7,51–7,56 (m, 2H, 2 x C(4)H), 7,86–7,91 (m, 2H, 2 x C(3)H), 9,88 (s, 1H, C(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 68,9 (C6), 115,3 (d, 2 x C9,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 115,3 (2 x C4), 129,8 (2 x C3), 130,2 (d, 2 x C8,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 131,8 (C2), 132,6 (d, C7,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,1$  Hz), 161,9 (d, C10,  $^1J_{\text{C,F}} = 244,0$  Hz), 163,2 (C5), 191,3 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2850 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1681 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1168 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1112 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).



### 1-{4-[(4-Fluorbenzyl)oxy]phenyl}-*N*-methyl-methanamin-Hydrochlorid (79)

Synthese nach AAV4: In einem Rundkolben werden 1,15 g **61** (5,00 mmol, 1,00 Äq.) in 10 mL Methanol, 550  $\mu\text{L}$  40 %ige methanolische Methylaminlösung (entspricht 171 mg Methylamin, 5,50 mmol, 1,10 Äq.) und 507 mg Natriumboranat (15,00 mmol, 3,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV4.

Ausbeute: 56 % (790 mg), blassgraue Plättchen.

Smp.: 213,6 °C.

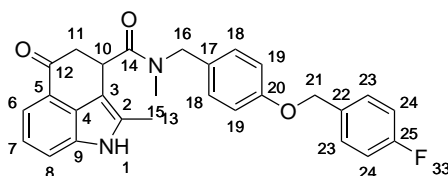
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,36$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,46 (s, 3H, C(1)H<sub>3</sub>), 4,01 (s, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 5,11 (s, 2H, C(8)H<sub>2</sub>), 7,01–7,08 (m, 2H, 2 x C(5)H), 7,19–7,26 (m, 2H, 2 x C(11)H), 7,45–7,53 (m, 4H, 2 x C(4)H, 2 x C(10)H), 9,39 (br s, 2H, N(2)H<sub>2</sub><sup>+</sup>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 31,6 (C1), 50,5 (C3), 68,5 (C8), 114,8 (2 x C6), 115,3 (d, 2 x C11,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 124,2 (2 x C5), 130,0 (d, 2 x C10,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 131,5 (C4), 133,1 (d, C9,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,1$  Hz), 158,6 (C7), 161,8 (d, C12,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,7$  Hz).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2925 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2775 (s,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1177 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1112 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

### *N*-{4-[(4-Fluorbenzyl)oxy]benzyl}-*N*,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (129)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 211 mg **79** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 83 % (285 mg), orangefarbene Plättchen.

Smp.: 90,6 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,65$ .

Isomer 1:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,32 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,75 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 16,0$  Hz,  $^3J = 5,2$  Hz), 2,88 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 3,15 (s, 3H, C(15) $\text{H}_3$ ), 4,41 (s, 2H, C(16) $\text{H}_2$ ), 4,79 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,5$  Hz), 5,06 (s, 2H, C(21) $\text{H}_2$ ), 6,96 (d, 2H, 2 xC(19)H), 7,08–7,14 (m, 3H, C(7)H, 2 xC(18)H), 7,18–7,26 (m, 2H, 2 xC(24)H), 7,30 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,2$  Hz), 7,47 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,48–7,53 (m, 2H, 2 xC(23)H), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 33,7 (C15), 35,1 (C10), 42,7 (C11), 49,5 (C16), 68,5 (C21), 105,4 (C3), 113,7 (C6), 114,7 (2 xC19), 115,0 (C8), 115,2 (d, 2 xC24,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 129,0 (2 xC18), 129,8 (C17), 129,9 (d, 2 xC23,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$ ), 132,2 (C5), 133,1 (C2), 133,3 (d, C22,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 134,1 (C9), 157,4 (C20), 161,7 (d, C25,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,6$  Hz), 172,9 (C14), 196,0 (C12).

*Isomer 2:*

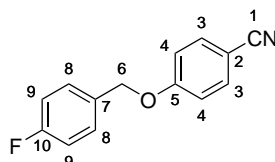
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,29 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,75 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 16,0$  Hz,  $^3J = 5,2$  Hz), 2,79 (s, 3H, C(15) $\text{H}_3$ ), 2,88 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,2$  Hz), 4,58 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,7$  Hz), 4,79 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,5$  Hz), 5,08 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,7$  Hz), 5,09 (s, 2H, C(21) $\text{H}_2$ ), 7,06 (d, 2H, 2 xC(19)H), 7,08–7,14 (m, 3H, C(7)H, 2 xC(18)H), 7,18–7,26 (m, 2H, 2 xC(24)H), 7,30 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,2$  Hz), 7,47 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,48–7,53 (m, 2H, 2 xC(23)H), 11,08 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,1 (C13), 33,7 (C15), 35,1 (C10), 43,0 (C11), 52,4 (C16), 68,5 (C21), 105,4 (C3), 113,7 (C6), 114,7 (2 xC19), 115,0 (C8), 115,2 (d, 2 xC24,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 120,6 (C7), 124,1 (C4), 128,0 (2 xC18), 129,8 (C17), 129,9 (d, 2 xC23,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$ ), 132,2 (C5), 133,1 (C2), 133,3 (d, C22,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 134,1 (C9), 157,6 (C20), 161,7 (d, C25,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,6$  Hz), 172,9 (C14), 196,0 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3270 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2921 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1668 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1221 (s,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1118 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 479,1741; gefunden: 479,1745.

#### 4-[(4-Fluorbenzyl)oxy]benzonitril (62)



Synthese nach AAV9: In einem Rundkolben werden 1,15 g **61** (5,00 mmol, 1,00 Äq.) und 382 mg Hydroxylamin-Hydrochlorid (5,50 mmol, 1,10 Äq.) in 5,0 mL Dimethylsulfoxid über 3 h zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV9.

Ausbeute: 86 % (975 mg), farbloser amorpher Feststoff.

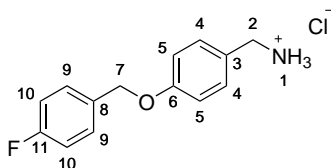
Smp.: 117,8 °C, Referenz: 118,0–119,0 °C<sup>265</sup>.

DC-Kontrolle (LM I):  $R_f = 0,29$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,19 (s, 2H, C(6) $\text{H}_2$ ), 7,17–7,27 (m, 4H, 2 xC(3)H, 2 xC(9)H), 7,49–7,55 (m, 2H, 2 xC(8)H), 7,76–7,81 (m, 2H, 2 xC(4)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 68,9 (C6), 103,1 (C2), 115,4 (d, 2 xC9,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 115,9 (2 xC3), 119,1 (C1), 130,2 (d, 2 xC8,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,4$  Hz), 132,4 (d, C7,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,1$  Hz), 134,2 (2 xC4), 161,7 (C5), 161,9 (d, C10,  $^1J_{\text{C,F}} = 244,1$  Hz).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2217 (m,  $\nu_{\text{C=N}}$ ), 1160 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1113 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**{4-[(4-Fluorbenzyl)oxy]phenyl}methanamin-Hydrochlorid (63)**

Synthese nach AAV10: In einem Dreihalskolben werden 909 mg **62** (4,00 mmol, 1,00 Äq.) in 40 mL Diethylether mit 1,22 g Lithiumalanat (32,00 mmol, 8,00 Äq.) zum gewünschten Produkt umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgt nach AAV10.

Ausbeute: 85 % (912 mg), farbloser amorpher Feststoff.

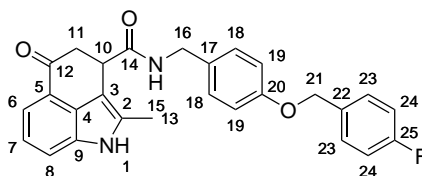
Smp.: 270,7 °C.

DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz II):  $R_f = 0,47$  (rote Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,92 (s, 2H, C(2)H<sub>2</sub>), 5,11 (s, 2H, C(7)H<sub>2</sub>), 7,02–7,06 (m, 2H, 2 x C(4)H), 7,19–7,25 (m, 2H, 2 x C(10)H), 7,40–7,44 (m, 2H, 2 x C(9)H), 7,47–7,52 (m, 2H, 2 x C(5)H), 8,42 (br s, 3H, N(1)H<sub>3</sub><sup>+</sup>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 41,6 (C2), 68,4 (C7), 114,8 (2 x C4), 115,3 (d, 2 x C10,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,4$  Hz), 126,3 (C3), 129,9 (d, 2 x C9,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,3$  Hz), 130,6 (2 x C5), 133,2 (d, C8,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 158,2 (C6), 161,7 (d, C11,  $^1J_{\text{C,F}} = 243,6$  Hz).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2966 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2876 (m,  $\nu_{\text{N}^+\text{-H}}$ ), 1183 (s,  $\nu_{\text{C-F}}$ ), 1110 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

**N-{4-[(4-Fluorbenzyl)oxy]benzyl}-2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (103)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 201 mg **63** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 18 % (60 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 205,1 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,54$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,37 (s, 3H, C(13)H), 2,73 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 3,4$  Hz), 2,90 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,6$  Hz), 4,13 (dd, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,2$  Hz,  $^3J = 5,6$  Hz), 4,10–4,21 (m, 1H, C(10)H), 4,18 (dd, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,2$  Hz,  $^3J = 6,0$  Hz), 5,06 (s, 2H,

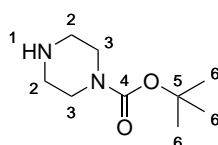
C(21)H<sub>2</sub>), 6,94 (d, 2H, 2 xC(19)H, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz), 7,07–7,15 (m, 3H, C(7)H, 2 xC(18)H), 7,18–7,24 (m, 2H, 2 xC(24)H), 7,28 (d, 1H, C(6)H, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz), 7,43–7,51 (m, 3H, C(8)H, 2 xC(23)H), 8,52 (t, 1H, N(15)H, <sup>3</sup>J = 5,8 Hz), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ (ppm) = 11,7 (C13), 39,6 (C10), 41,6 (C16), 42,2 (C11), 68,4 (C21), 105,1 (C3), 113,7 (C6), 114,6 (2 xC19), 114,9 (C8), 115,2 (d, 2 xC24, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 21,4 Hz), 120,6 (C7), 124,0 (C4), 128,5 (2 xC18), 129,8 (d, 2 xC23, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 8,3 Hz), 131,6 (C17), 132,8 (C5), 132,9 (C2), 133,4 (d, C22, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 3,0 Hz), 134,1 (C9), 157,1 (C20), 161,7 (d, C25, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 243,4 Hz), 172,5 (C14), 196,0 (C12).

MIR (ν̃, cm<sup>-1</sup>): 3268 (m, ν<sub>N-H</sub>), 2932 (w, ν<sub>C-H</sub>), 1636 (s, ν<sub>C=O</sub>), 1221 (m, ν<sub>C-F</sub>), 1112 (m, ν<sub>C-O</sub>).

HRAM (ESI, m/z, HRAM-3), berechnet für [C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 465,1585; gefunden: 465,1585.

### **tert-Butyl-piperazin-1-carboxylat (138)**



Nach van Wandelen et al.<sup>222</sup>: Zu einer Lösung von 12,92 g Piperazin (150,00 mmol, 1,00 Äq.) in 60 mL 1,4-Dioxan wird eine Lösung von 3,27 g Di-*tert*-butyldicarbonat (15,00 mmol, 0,10 Äq.) in 60 mL 1,4-Dioxan über 2 h zugetropft. Der Reaktionsansatz wird für 16 h bei 20 °C gerührt und im Anschluss das Lösungsmittel im Teilvakuum entfernt. Der Rückstand wird in 60 mL Wasser aufgenommen, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt und der Rückstand für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 98 % (2,74 g), farblose Quader.

Smp.: < 50 °C, Referenz: 46 °C<sup>266</sup>.

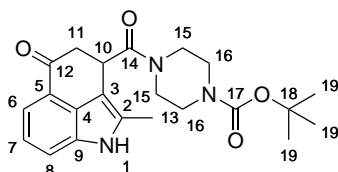
DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III): R<sub>f</sub> = 0,43 (orange Färbung).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ (ppm) = 1,39 (s, 9H, 3 xC(6)H<sub>3</sub>), 2,58–2,62 (m, 4H, 2 xC(2)H), 3,18–3,24 (m, 4H, 2 xC(3)H).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ (ppm) = 28,1 (3 xC6), 45,4 (2 xC2), 45,4 (2 xC3), 78,5 (C5), 153,9 (C4).

MIR (ν̃, cm<sup>-1</sup>): 2977 (w, ν<sub>C-H</sub>), 1686 (s, ν<sub>C=O</sub>).

### **tert-Butyl-4-(2-methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carbonyl)piperazin-1-carboxylat (134)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 172 mg **39** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 140 mg **138** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914 µL DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 70 % (210 mg), orangefarbene Plättchen.

Smp.: 188,7 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,56$ .

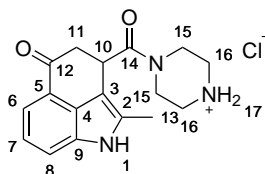
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,42 (s, 9H, 3 x C(19)H<sub>3</sub>), 2,37 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,69 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,1$  Hz), 2,83 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 6,1$  Hz), 3,18–3,96 (m, 8H, 2 x C(15)H<sub>2</sub>, 2 x C(16)H<sub>2</sub>), 4,78 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,6$  Hz), 7,09 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,28 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,44 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 11,07 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 28,0 (3 x C19), 34,7 (C10), 42,7 (C10), 45,5 (2 x C15), 59,7 (2 x C16), 79,2 (C18), 105,2 (C3), 113,7 (C6), 114,9 (C8), 120,6 (C7), 124,2 (C4), 132,3 (C5), 132,9 (C2), 134,0 (C9), 153,8 (C17), 171,7 (C14), 195,9 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3293 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2976 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1668 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{Na}]^+$ : 420,1894; gefunden: 420,1898.

#### 4-(2-Methyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carbonyl)piperazin-Hydrochlorid (136)



In einem Rundkolben werden 99 mg **134** (0,25 mmol, 1,00 Äq.) in 1,0 mL 2-Propanol aufgenommen und mit einem Überschuss konzentrierter Salzsäure versetzt. Es wird für 10 min bei 20 °C gerührt, anschließend im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 60 % (50 mg), grauer amorpher Feststoff.

DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,15$  (orange Färbung).

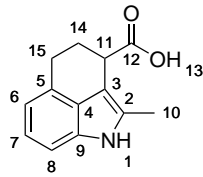
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,38 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,74 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 4,0$  Hz), 2,85 (dd, 1H, C(11)H,  $^2J = 15,9$  Hz,  $^3J = 6,1$  Hz), 2,95–4,32 (m, 8H, 2 x C(15)H<sub>2</sub>, 2 x C(16)H<sub>2</sub>), 4,80 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,6$  Hz), 7,10 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,29 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,2$  Hz), 7,45 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 9,56 (br s, 2H, N(17)H<sub>2</sub><sup>+</sup>), 11,19 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,2 (C13), 34,4 (C10), 42,5 (C11), 43,0 (2 x C15), 62,0 (2 x C16), 105,0 (C3), 113,8 (C6), 115,0 (C8), 120,7 (C7), 124,1 (C4), 132,4 (C5), 132,8 (C2), 134,0 (C9), 171,8 (C14), 195,9 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3255 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2959 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2724 (m,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1617 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 298,1550; gefunden: 298,1548.



**2-Methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carbonsäure (40)**

Modifiziert nach Böhshagen et al.<sup>172</sup>: In einem Rundkolben mit aufgesetzter Destillierbrücke werden 6,88 g **39** (30,00 mmol, 1,00 Äq.) und 5,85 g frisch gemörseretes Natriumhydroxid (150,00 mmol, 5,00 Äq.) in 75 mL Ethylenglycol suspendiert. Es werden 9,4 mL einer 80 %igen wässrigen Hydrazinhydratlösung (entspricht 7,51 g Hydrazinhydrat, 150,00 mmol, 5,00 Äq.) hinzugegeben und der Ansatz langsam über einen Zeitraum von 2 h auf 210 °C erwärmt, wobei Wasser und überschüssiges Hydrazin kontinuierlich aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert werden. Sobald vollständige Umsetzung erreicht ist, wird der Ansatz abgekühlt und auf Wasser gegossen. Es wird mehrfach mit Diethylether extrahiert und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 eingestellt und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 50 % (3,22 g), brauner amorpher Feststoff.

Smp.: 157,4 °C (unter Zersetzung), Referenz: 103 °C<sup>172</sup>.

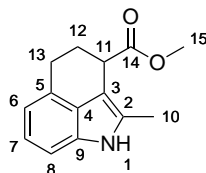
DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,47$ .

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 1,83–1,93 (m, 1H, C(14 a)H), 2,24–2,30 (m, 1H, C(14 b)H), 2,32 (s, 3H, C(10)H<sub>3</sub>), 2,73–2,82 (m, 1H, C(15 a)H), 2,93–3,06 (m, 1H, C(15 b)H), 3,79 (t, 1H, C(11)H, <sup>3</sup>J = 4,5 Hz), 6,67 (d, 1H, C(6)H, <sup>3</sup>J = 7,0 Hz), 6,85–6,91 (m, 1H, C(7)H), 7,02 (d, 1H, C(8)H, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz), 10,60 (s, 1H, N(1)H), 12,15 (s, 1H, C(12)OOH).

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C10), 24,4 (C14), 26,8 (C15), 37,2 (C11), 105,6 (C3), 107,5 (C8), 114,9 (C6), 120,5 (C7), 126,9 (C4), 128,9 (C5), 129,6 (C2), 132,8 (C9), 175,5 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ , cm<sup>-1</sup>): 3388 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2944 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2921 (w,  $\nu_{\text{O-H}}$ ), 1692 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für [C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> + Na]<sup>+</sup>: 238,0838; gefunden: 238,0838.

**2-Methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carbonsäuremethylester (44)**

In einem Rundkolben werden 430 mg **40** (2,00 mmol, 1,00 Äq.) in 5 mL Methanol gelöst, 21  $\mu$ L konzentrierte Schwefelsäure (39 mg, 0,40 mmol, 0,20 Äq.) hinzugegeben und der Ansatz für 3 h unter Rückfluss auf 80 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel im Teilvakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Es wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert und die wässrige Phase verworfen.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 81 % (370 mg), grüngrauer amorpher Feststoff.

Smp.: 152,9 °C.

DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,76$ .

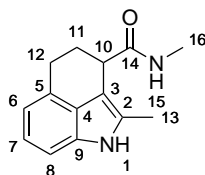
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,86–1,97 (m, 1H, C(12 a)H), 2,23–2,34 (m, 1H, C(12 b)H), 2,28 (s, 3H, C(10)H<sub>3</sub>), 2,74–2,84 (m, 1H, C(13 a)H), 2,92–3,04 (m, 1H, C(13 b)H), 3,61 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,92 (t, 1H, C(11)H),  $^3J = 4,6$  Hz), 6,68 (d, 1H, C(6)H),  $^3J = 7,0$  Hz), 6,87–6,92 (m, 1H, C(7)H), 7,02 (d, 1H, C(8)H),  $^3J = 8,0$  Hz), 10,66 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,5 (C10), 24,4 (C12), 26,7 (C13), 37,0 (C11), 51,5 (C15), 105,0 (C3), 107,6 (C8), 115,0 (C6), 120,6 (C7), 126,7 (C4), 128,8 (C5), 129,8 (C2), 132,8 (C9), 174,2 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3342 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1702 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$ : 252,0995; gefunden: 252,0996.

### ***N*,2-Dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (82)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 51 mg Methylamin-Hydrochlorid (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 56 % (96 mg), blassbrauner amorpher Feststoff.

Smp.: 204,4 °C.

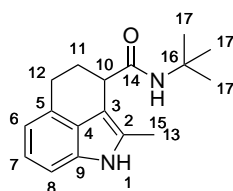
DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,27$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,86–1,95 (m, 1H, C(11)H), 2,14–2,22 (m, 1H, C(11)H), 2,24 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,59 (d, 3H, C(16)H<sub>3</sub>),  $^3J = 4,5$  Hz), 2,70–2,79 (m, 1H, C(12 a)H), 2,84–2,93 (m, 1H, C(12 b)H), 3,62 (t, 1H, C(10)H),  $^3J = 5,4$  Hz), 6,65 (d, 1H, C(6)H),  $^3J = 6,7$  Hz), 6,88 (dd, 1H, C(7)H),  $^3J = 7,1, 7,9$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H),  $^3J = 7,9$  Hz), 7,51 (d, 1H, N(15)H),  $^3J = 4,5$  Hz), 10,56 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,5 (C13), 25,2 (C12), 25,8 (C11), 28,2 (C16), 39,3 (C10), 106,6 (C3), 107,5 (C8), 114,8 (C6), 120,5 (C7), 127,3 (C4), 129,1 (C5), 129,3 (C2), 133,0 (C9), 173,9 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3383 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2927 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1645 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} + \text{Na}]^+$ : 251,1155; gefunden: 251,1155.



### ***N*-(*tert*-Butyl)-2-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (84)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 79 µL *tert*-Butylamin (55 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653 µL DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 42 % (86 mg), blassgraue Nadeln.

Smp.: 170,7 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,49$ .

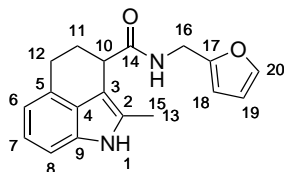
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,27 (s, 9H, 3 xC(17)H<sub>3</sub>), 1,87–1,96 (m, 1H, C(11)H), 2,02–2,12 (m, 1H, C(11)H), 2,27 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,69–2,79 (m, 1H, C(12 a)H), 2,91–3,00 (m, 1H, C(12 b)H), 3,63 (m, 1H, C(10)H), 6,64 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 6,9$  Hz), 6,84–6,89 (m, 1H, C(7)H), 7,00 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,31 (s, 1H, N(15)H), 10,52 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 25,4 (C12), 28,4 (C11), 28,5 (3 xC17), 39,8 (C10), 49,9 (C16), 107,2 (C3), 107,5 (C8), 114,7 (C6), 120,4 (C7), 127,5 (C4), 128,6 (C5), 129,4 (C2), 133,0 (C9), 173,1 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3372 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 3253 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2962 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1645 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + \text{Na}]^+$ : 293,1625; gefunden: 293,1624.

### ***N*-(Furan-2-ylmethyl)-2-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (90)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 66 µL Furfurylamin (73 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653 µL DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 33 % (73 mg), blassgraue Plättchen.

Smp.: 166,3 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,39$ .

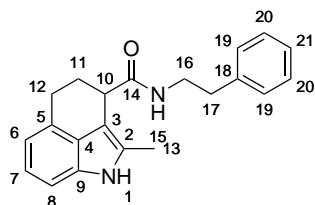
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,88–1,99 (m, 1H, C(11)H), 2,11–2,18 (m, 1H, C(11)H), 2,20 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,70–2,80 (m, 1H, C(12 a)H), 2,90–2,99 (m, 1H, C(12 b)H), 3,70 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,4$  Hz), 4,28 (m, 2H, C(16)H<sub>2</sub>), 6,18 (dd, 1H, C(18)H,  $^3J = 3,1$  Hz,  $^4J = 0,7$  Hz), 6,38 (dd, 1H, C(19)H,  $^3J = 1,9$ ,  $^4J = 3,1$  Hz), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 6,9$  Hz), 6,83–6,93 (m, 1H, C(7)H), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,55 (dd, 1H, C(20)H,  $^3J = 1,8$  Hz,  $^4J = 0,8$  Hz), 8,15 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,7$  Hz), 10,55 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,4 (C13), 25,1 (C12), 28,2 (C11), 35,6 (C16), 39,0 (C10), 106,5 (C3), 106,5 (C18), 107,5 (C8), 110,4 (C19), 114,8 (C6), 120,5 (C7), 127,3 (C4), 129,1 (C5), 129,3 (C2), 133,0 (C9), 141,9 (C20), 152,6 (C17), 173,4 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3306 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2920 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1644 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 317,1259; gefunden: 317,1260.

## 2-Methyl-N-(2-phenylethyl)-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (88)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 94  $\mu\text{L}$  2-Phenylethylamin (91 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653  $\mu\text{L}$  DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 48 % (114 mg), farbloser amorpher Feststoff.

Smp.: 191,8 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

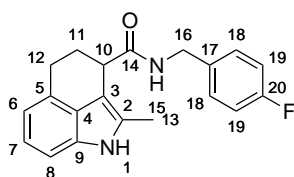
DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,26$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,83–1,93 (m, 1H, C(11)H), 2,13–2,22 (m, 4H, C(11)H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,65–2,78 (m, 3H, C(12 a)H, C(17)H<sub>2</sub>), 2,83–2,93 (m, 1H, C(12 b)H), 3,26–3,33 (m, 2H, C(16)H<sub>2</sub>), 3,62 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,2$  Hz), 6,65 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,85–6,91 (m, 1H, C(7)H), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,13–7,21 (m, 3H, 2 x C(20)H, C(21)H), 7,22–7,29 (m, 2H, 2 x C(19)H), 7,58 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,6$  Hz), 10,56 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,5 (C13), 25,0 (C12), 28,2 (C11), 35,1 (C16), 39,1 (C10), 40,0 (C17), 106,5 (C3), 107,5 (C8), 114,8 (C6), 120,5 (C7), 126,0 (C21), 127,3 (C4), 128,3 (2 x C20), 128,6 (2 x C19), 129,2 (C5), 129,3 (C2), 133,0 (C9), 139,4 (C18), 173,3 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3392 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 3254 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2950 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1646 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + \text{Na}]^+$ : 341,1627; gefunden: 341,1624.

**N-(4-Fluorbenzyl)-2-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (94)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 86 µL 4-Fluorbenzylamin (94 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653 µL DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 48 % (116 mg), blassgraue Nadeln.

Smp.: 172,2 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

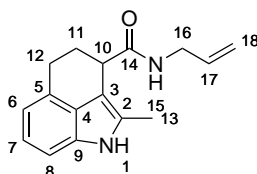
DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,43$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,89–1,99 (m, 1H, C(11)H), 2,16–2,26 (m, 4H, C(11)H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,72–2,81 (m, 1H, C(12 a)H), 2,89–2,99 (m, 1H, C(12 b)H), 3,71 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,3$  Hz), 4,26 (d, 2H, C(16)H<sub>2</sub>,  $^3J = 6,0$  Hz), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,85–6,91 (m, 1H, C(7)H), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,10–7,16 (m, 2H, 2 x C(18)H), 7,24–7,30 (m, 2H, 2 x C(19)H), 8,21 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 6,0$  Hz), 10,58 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,1 (C12), 28,3 (C11), 39,1 (C10), 41,5 (C16), 106,5 (C3), 107,5 (C8), 114,8 (C7), 114,9 (d, 2 x C19,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,2$  Hz), 120,5 (C6), 127,3 (C4), 129,1 (d, 2 x C18,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,1$  Hz), 129,3 (C5), 129,3 (C2), 133,0 (C9), 136,1 (d, C17,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 161,1 (d, C20,  $^1J_{\text{C,F}} = 242,0$  Hz), 173,6 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3261 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2925 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1641 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1220 (s,  $\nu_{\text{C-F}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O} + \text{H}]^+$ : 323,1554; gefunden: 323,1553.

**N-Allyl-2-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (86)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 56 µL Allylamin (43 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653 µL DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 19 % (37 mg), blassgelbe Nadeln.

Smp.: 127,4 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,31$ .

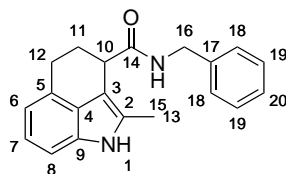
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,88–1,98 (m, 1H, C(11)H), 2,13–2,22 (m, 1H, C(11)H), 2,26 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,71–2,80 (m, 1H, C(12 a)H), 2,89–2,99 (m, 1H, C(12 b)H), 3,67–3,73 (m, 3H, C(10)H, C(16)H<sub>2</sub>), 4,97–5,15 (m, 2H, C(18)H<sub>2</sub>), 5,69–5,88 (m, 1H, C(17)H), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 6,9$  Hz), 6,85–6,91 (m, 1H, C(7)H), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,81 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,7$  Hz), 10,58 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,1 (C12), 28,3 (C11), 39,1 (C10), 40,9 (C16), 106,6 (C3), 107,5 (C8), 114,8 (C7), 114,8 (C18), 120,5 (C6), 127,3 (C4), 129,1 (C5), 129,3 (C2), 133,0 (C9), 135,6 (C17), 173,3 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3213 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2916 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1667 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1642 (m,  $\nu_{\text{C=C}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ : 255,1492; gefunden: 255,1496.

### ***N*-Benzyl-2-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (92)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 82  $\mu\text{L}$  Benzylamin (80 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653  $\mu\text{L}$  DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 59 % (135 mg), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: 179,5 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,55$ .

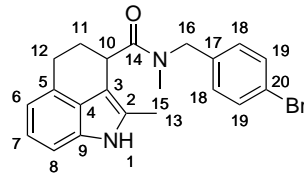
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,90–2,00 (m, 1H, C(11)H), 2,17–2,27 (m, 4H, C(11)H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,71–2,80 (m, 1H, C(12 a)H), 2,91–3,00 (m, 1H, C(12 b)H), 3,73 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,2$  Hz), 4,28 (d, 2H, C(16)H<sub>2</sub>,  $^3J = 6,0$  Hz), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,86–6,91 (m, 1H, C(7)H), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,19–7,25 (m, 3H, 2 x C(19)H, C(20)H), 7,27–7,33 (m, 2H, 2 x C(18)H), 8,18 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 6,0$  Hz), 10,57 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,1 (C12), 28,3 (C11), 39,1 (C10), 42,2 (C16), 106,5 (C3), 107,5 (C8), 114,8 (C7), 120,5 (C6), 126,6 (C20), 127,1 (2 x C19), 127,3 (C4), 128,2 (2 x C18), 129,2 (C5), 129,3 (C2), 133,0 (C9), 139,8 (C17), 173,6 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3352 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 3279 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2927 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1628 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 305,1648; gefunden: 305,1648.

### ***N*-(4-Brombenzyl)-*N*,2-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (105)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 177 mg **66** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 33 % (97 mg), blassgrauer amorpher Feststoff.

Smp.: 159,6 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,34$ .

#### *Isomer 1:*

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,94–2,04 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,13 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,73–2,97 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,14 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,26 (t, 1H, C(10)H),  $^3J = 4,8$  Hz), 4,50 (d, 1H, C(16)H),  $^2J = 14,7$  Hz), 4,59 (d, 1H, C(16)H),  $^3J = 14,7$  Hz), 6,66 (d, 1H, C(6)H),  $^3J = 7,2$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H),  $^3J = 6,9$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H),  $^3J = 7,8$  Hz), 7,24 (d, 2H, 2 x C(18)H),  $^3J = 7,6$  Hz), 7,55 (d, 2H, 2 x C(19)H),  $^3J = 8,0$  Hz), 10,51 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,5 (C11), 28,0 (C12), 35,0 (C15), 35,3 (C10), 49,7 (C16), 107,2 (C3), 107,5 (C6), 114,7 (C8), 120,1 (C20), 120,5 (C7), 127,8 (C4), 128,8 (C5), 129,2 (2 x C18), 129,9 (C2), 131,3 (2 x C19), 132,9 (C9), 137,5 (C17), 173,6 (C17).

#### *Isomer 2:*

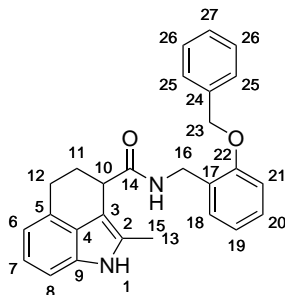
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,94–2,04 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,13 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,73–2,97 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 2,92 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,14 (t, 1H, C(10)H),  $^3J = 5,4$  Hz), 4,75 (d, 1H, C(16)H),  $^2J = 17,1$  Hz), 4,83 (d, 1H, C(16)H),  $^3J = 17,1$  Hz), 6,66 (d, 1H, C(6)H),  $^3J = 7,2$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H),  $^3J = 6,9$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H),  $^3J = 7,8$  Hz), 7,24 (d, 2H, 2 x C(18)H),  $^3J = 7,6$  Hz), 7,61 (d, 2H, 2 x C(19)H),  $^3J = 7,8$  Hz), 10,51 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,5 (C11), 28,6 (C12), 34,1 (C10), 35,0 (C15), 52,2 (C16), 107,2 (C3), 107,5 (C6), 114,7 (C8), 120,1 (C20), 120,5 (C7), 128,0 (C4), 128,8 (C5), 129,2 (2 x C18), 129,9 (C2), 131,6 (2 x C19), 132,9 (C9), 137,5 (C17), 173,9 (C17).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3322 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2915 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1620 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1042 (s,  $\nu_{\text{C-Br}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[C_{21}H_{21}BrN_2O + H]^+$ : 397,0910; gefunden: 397,0906.

### ***N*-[2-(Benzyloxy)benzyl]-2-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (96)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 187 mg **48** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu$ L DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 40 % (123 mg), blassgrauer amorpher Feststoff.

Smp.: 136,3 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,42$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,89–1,99 (m, 1H, C(11)H), 2,17–2,28 (m, 4H, C(11)H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,72–2,80 (m, 1H, C(12 a)H), 2,89–2,99 (m, 1H, C(12 b)H), 3,77 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,2$  Hz), 4,25–4,38 (m, 2H, C(16)H<sub>2</sub>), 5,11 (s, 2H, C(23)H), 6,67 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,86–6,93 (m, 2H, C(7)H, C(19)H), 6,99–7,06 (m, 2H, C(8)H, C(20)H), 7,14–7,23 (m, 2H, C(18)H, C(21)H), 7,28–7,39 (m, 3H, 2 x C(26)H, C(27)H), 7,41–7,45 (m, 2H, 2 x C(25)H), 7,93 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,8$  Hz), 10,58 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,5 (C13), 25,0 (C12), 28,3 (C11), 37,4 (C16), 39,0 (C10), 69,1 (C23), 106,6 (C3), 107,5 (C8), 111,8 (C21), 114,9 (C7), 120,3 (C19), 120,5 (C6), 127,2 (2 x C25), 127,3 (C4), 127,4 (C18), 127,6 (C20), 127,7 (C24), 127,9 (C27), 128,4 (2 x C26), 129,2 (C5), 129,3 (C2), 133,1 (C9), 137,2 (C17), 155,6 (C22), 173,6 (C14).

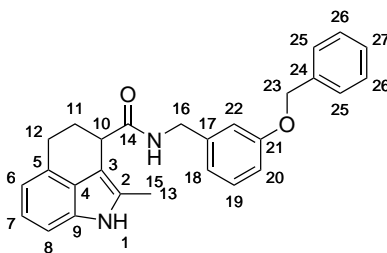
MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3392 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 3283 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2940 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1647 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1080 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[C_{27}H_{26}N_2O_2 + H]^+$ : 411,2067; gefunden: 411,2068.

### ***N*-[3-(Benzyloxy)benzyl]-2-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (98)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 187 mg **51** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu$ L DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die





vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 45 % (140 mg), farbloser amorpher Feststoff.

Smp.: 174,8 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,26$ .

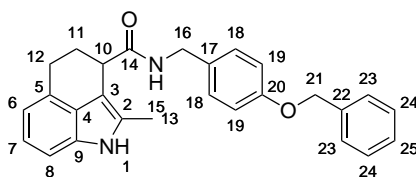
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,87–1,99 (m, 1H, C(11)H), 2,16–2,26 (m, 4H, C(11)H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,72–2,80 (m, 1H, C(12 a)H), 2,92–3,02 (m, 1H, C(12 b)H), 3,73 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,2$  Hz), 4,19–4,36 (m, 2H, C(16)H<sub>2</sub>), 5,04 (s, 2H, C(23)H<sub>2</sub>), 6,66 (s, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,79–6,92 (m, 4H, C(7)H, C(18)H, C(19)H, C(20)H), 7,02 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,21 (t, 1H, C(27)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,30–7,45 (m, 5H, C(22)H, 2 x C(25)H, 2 x C(26)H), 8,15 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 6,0$  Hz), 10,59 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,0 (C12), 28,3 (C11), 39,0 (C10), 42,0 (C16), 69,0 (C23), 106,5 (C3), 107,5 (C8), 112,8 (C18), 113,6 (C19), 114,9 (C7), 119,5 (C20), 120,5 (C6), 127,3 (C4), 127,5 (2 x C26), 127,8 (C22), 128,4 (2 x C25), 129,2 (C5), 129,2 (C27), 129,3 (C2), 133,1 (C9), 137,1 (C17), 141,5 (C24), 158,4 (C21), 173,6 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3276 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2928 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1615 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1159 (s,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 411,2067; gefunden: 411,2069.

#### **N-[4-(Benzyloxy)benzyl]-2-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (100)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 187 mg **54** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 55 % (170 mg), blassgrauer amorpher Feststoff.

Smp.: 187,0 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,38$ .

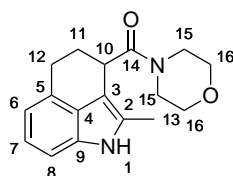
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,88–1,99 (m, 1H, C(11)H), 2,15–2,24 (m, 4H, C(11)H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,70–2,81 (m, 1H, C(12 a)H), 2,88–3,00 (m, 1H, C(12 b)H), 3,70 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,1$  Hz), 4,21 (d, 2H, C(16)H<sub>2</sub>,  $^3J = 5,8$  Hz), 5,07 (s, 2H, C(21)H<sub>2</sub>), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 6,94 (d, 2H, 2 x C(18)H,  $^3J = 8,5$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,16 (d, 2H, 2 x C(19)H,  $^3J = 8,5$  Hz), 7,28–7,45 (m, 5H, 2 x C(23)H, 2 x C(24)H, C(25)H), 8,10 (t, 1H, N(15)H,  $^3J = 5,8$  Hz), 10,57 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,1 (C12), 28,3 (C11), 39,0 (C10), 41,6 (C16), 69,1 (C21), 106,6 (C3), 107,5 (C8), 114,5 (2 x C18), 114,8 (C7), 120,5 (C6), 127,3 (C4), 127,6 (2 x C24), 127,7 (C25), 128,4 (2 x C23), 128,5 (2 x C19), 129,1 (C5), 129,3 (C2), 133,0 (C9), 132,0 (C22), 137,2 (C17), 157,2 (C20), 173,4 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3281 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2931 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1615 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1147 (s,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 411,2067; gefunden: 411,2064.

### (2-Methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-yl)(morpholin-4-yl)methanon (133)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 65  $\mu\text{L}$  Morpholin (65 mg, 0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653  $\mu\text{L}$  DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 45 % (97 mg), graubraune Nadeln.

Smp.: 183,4 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

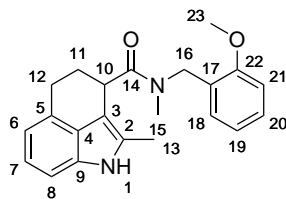
DC-Kontrolle (LM IV):  $R_f = 0,51$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,89–2,07 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,18 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,76–2,94 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,39–3,80 (m, 8H, 2 x C(15)H<sub>2</sub>, 2 x C(16)H<sub>2</sub>), 4,23 (m, 1H, C(10)H), 6,65 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 6,9$  Hz), 6,85–6,91 (m, 1H, C(7)H), 7,00 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 10,51 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,8 (C13), 25,5 (C12), 28,2 (C11), 34,6 (C10), 66,3 (2 x C15, 2 x C16), 107,1 (C3), 107,5 (C8), 114,7 (C7), 120,5 (C6), 127,7 (C4), 128,0 (C2), 129,2 (C5), 132,9 (C9), 172,3 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3264 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2917 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1616 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1113 (s,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 307,1416; gefunden: 307,1417.



### ***N*-(2-Methoxybenzyl)-*N*,2-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (119)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 141 mg **70** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914 µL DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 49 % (127 mg), blassgelbe Plättchen.

Smp.: 147,3 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM II):  $R_f = 0,22$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,93–2,12 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,14 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,70–2,89 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,16 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, C(23)H<sub>3</sub>), 4,10 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 6,1$  Hz), 4,48 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,4$  Hz), 4,61 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,6$  Hz), 6,60–6,68 (m, 1H, C(6)H), 6,83–6,90 (m, 1H, C(7)H), 6,93 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 7,4$  Hz), 6,97–7,07 (m, 2H, C(8)H, C(20)H), 7,10 (d, 1H, C(21)H,  $^3J = 6,5$  Hz), 7,25 (m, 1H, C(18)H), 10,50 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,5 (C11), 28,1 (C12), 35,0 (C15), 35,7 (C10), 45,5 (C16), 55,3 (C23), 107,3 (C3), 107,4 (C6), 110,7 (C21), 114,7 (C8), 120,3 (C19), 120,4 (C7), 125,1 (C4), 127,0 (C20), 128,0 (C17), 128,7 (C18), 129,3 (C5), 132,9 (C2), 132,9 (C9), 156,8 (C22), 173,6 (C14).

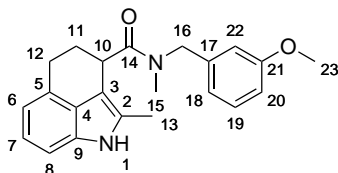
*Isomer 2:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,93–2,12 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,16 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,70–2,89 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 2,91 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, C(23)H<sub>3</sub>), 4,29 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 4,66 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 17,5$  Hz), 4,76 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 17,2$  Hz), 6,60–6,68 (m, 1H, C(6)H), 6,83–6,90 (m, 1H, C(7)H), 6,97–7,07 (m, 3H, C(8)H, C(19)H, C(20)H), 7,16 (d, 1H, C(21)H,  $^3J = 6,6$  Hz), 7,31 (m, 1H, C(18)H), 10,50 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,6 (C11), 28,6 (C12), 35,7 (C10), 35,7 (C15), 48,5 (C16), 55,3 (C23), 107,3 (C3), 107,4 (C6), 110,9 (C21), 114,7 (C8), 120,3 (C19), 120,4 (C7), 125,2 (C4), 127,6 (C20), 128,1 (C17), 128,7 (C18), 129,3 (C5), 132,9 (C2), 132,9 (C9), 157,1 (C22), 173,9 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3329 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2929 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1633 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1111 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 349,1911; gefunden: 349,1910.



### **N-(3-Methoxybenzyl)-N,2-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (121)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 141 mg **76** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914 µL DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 8 % (20 mg), blassgrauer amorpher Feststoff.

Smp.: 136,8 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,42$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,93–2,10 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,16 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,70–2,88 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,13 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, C(23)H<sub>3</sub>), 4,27 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,8$  Hz), 4,51 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,7$  Hz), 4,59 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,7$  Hz), 6,62–6,69 (m, 1H, C(6)H), 6,80–6,91 (m, 4H, C(7)H, C(18)H, C(20)H, C(22)H), 6,98–7,04 (m, 1H, C(8)), 7,27 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 10,50 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,4 (C11), 28,1 (C12), 35,0 (C15), 35,3 (C10), 50,1 (C16), 54,9 (C23), 107,3 (C3), 107,5 (C6), 112,5 (C22), 113,0 (C20), 114,7 (C8), 118,5 (C18), 120,5 (C7), 127,8 (C4), 128,0 (C19), 129,2 (C5), 129,5 (C2), 133,0 (C9), 139,6 (C17), 159,4 (C21), 173,6 (C14).

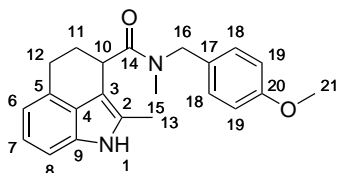
*Isomer 2:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,93–2,10 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,14 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,70–2,88 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 2,93 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, C(23)H<sub>3</sub>), 4,15 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,8$  Hz), 4,74 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 17,2$  Hz), 4,80 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 17,3$  Hz), 6,62–6,69 (m, 1H, C(6)H), 6,80–6,91 (m, 4H, C(7)H, C(18)H, C(20)H, C(22)H), 6,98–7,04 (m, 1H, C(8)), 7,33 (t, 1H, C(19)H,  $^3J = 7,8$  Hz), 10,50 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 25,6 (C11), 28,7 (C12), 34,3 (C10), 35,0 (C15), 52,7 (C16), 55,0 (C23), 107,3 (C3), 107,5 (C6), 112,2 (C22), 113,0 (C20), 114,7 (C8), 118,5 (C18), 119,8 (C7), 127,8 (C4), 127,9 (C19), 129,2 (C5), 129,8 (C2), 132,9 (C9), 139,7 (C17), 159,6 (C21), 173,9 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3219 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2929 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1598 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1113 (s,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 371,1727; gefunden: 371,1730.



### **N-(4-Methoxybenzyl)-N,2-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (123)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 141 mg **67** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914 µL DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 34 % (89 mg), graugelber amorpher Feststoff.

Smp.: 134,8 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM II):  $R_f = 0,23$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,95–2,09 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,13 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77–2,95 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,09 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, C(21)H), 4,14–4,26 (m, 1H, C(10)H), 4,47 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,3$  Hz), 4,53 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,3$  Hz), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,4$  Hz), 6,83–6,94 (m, 3H, C(7)H, 2xC(19)H), 6,94–7,03 (m, 1H, C(8)H), 7,17–7,25 (m, 2H, 2xC(18)H), 10,50 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,5 (C11), 28,1 (C12), 35,0 (C15), 35,1 (C10), 49,5 (C16), 55,0 (C21), 107,3 (C3), 107,4 (C6), 113,8 (2xC19), 114,7 (C8), 120,4 (C7), 127,9 (C4), 129,1 (C5), 129,3 (2xC18), 129,7 (C17), 129,8 (C2), 132,9 (C9), 158,4 (C20), 173,4 (C14).

*Isomer 2:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,95–2,09 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,13 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77–2,95 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 2,86 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, C(21)H), 4,14–4,26 (m, 1H, C(10)H), 4,69 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,5$  Hz), 4,76 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,5$  Hz), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,4$  Hz), 6,83–6,94 (m, 1H, C(7)H), 6,94–7,03 (m, 3H, C(8)H, 2xC(19)H), 7,17–7,25 (m, 2H, 2xC(18)H), 10,50 (s, 1H, N(1)H).

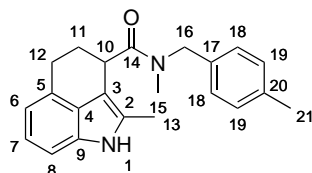
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,5 (C11), 28,6 (C12), 33,9 (C10), 35,0 (C15), 52,2 (C16), 55,0 (C21), 107,3 (C3), 107,4 (C6), 114,1 (2xC19), 114,7 (C8), 120,4 (C7), 127,9 (C4), 129,1 (C5), 129,3 (2xC18), 129,7 (C17), 129,8 (C2), 132,9 (C9), 158,4 (C20), 173,4 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3303 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2915 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1614 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1123 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 349,1911; gefunden: 349,1910.

### **N,2-Dimethyl-N-(4-methylbenzyl)-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (111)**

Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 129 mg **68** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914 µL DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die



vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 70 % (175 mg), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: 152,7 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,46$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,93–2,09 (m, 2H, C(11) $\text{H}_2$ ), 2,15 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,30 (s, 3H, C(21) $\text{H}_3$ ), 2,71–2,88 (m, 2H, C(12) $\text{H}_2$ ), 3,10 (s, 3H, C(15) $\text{H}_3$ ), 4,25 (m, 1H, C(10)H), 4,49 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,5$  Hz), 4,56 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,5$  Hz), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,1$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,15–7,24 (m, 4H, 2 xC(18)H, 2 xC(19)H), 10,51 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 20,7 (C21), 25,5 (C11), 28,1 (C12), 35,0 (C15), 35,2 (C10), 49,9 (C16), 107,3 (C3), 107,5 (C6), 114,7 (C8), 120,4 (C7), 126,5 (C5), 127,7 (2 xC19), 127,8 (C4), 129,0 (2 xC18), 129,3 (C17), 132,9 (C2), 134,9 (C9), 136,1 (C20), 173,5 (C14).

*Isomer 2:*

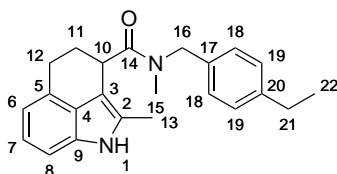
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,93–2,09 (m, 2H, C(11) $\text{H}_2$ ), 2,13 (s, 3H, C(13) $\text{H}_3$ ), 2,29 (s, 3H, C(21) $\text{H}_3$ ), 2,71–2,88 (m, 2H, C(12) $\text{H}_2$ ), 2,90 (s, 3H, C(15) $\text{H}_3$ ), 4,17 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 6,2$  Hz), 4,71 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,8$  Hz), 4,78 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,8$  Hz), 6,63 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,1$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,15–7,24 (m, 4H, 2 xC(18)H, 2 xC(19)H), 10,51 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 20,7 (C21), 25,6 (C11), 28,6 (C12), 34,0 (C10), 35,1 (C15), 52,6 (C16), 107,3 (C3), 107,5 (C6), 114,7 (C8), 120,4 (C7), 126,5 (C5), 127,7 (2 xC19), 128,0 (C4), 129,0 (2 xC18), 129,3 (C17), 132,8 (C2), 134,9 (C9), 136,4 (C20), 173,8 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3336 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2911 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1618 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ : 333,1961; gefunden: 333,1960.

### N-(4-Ethylbenzyl)-N,2-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (113)



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 139 mg **69** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914 µL DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 75 % (195 mg), grauer amorpher Feststoff.

Smp.: 173,5 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,43$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,17 (t, 3H, C(22)H<sub>3</sub>,  $^3J = 7,6$  Hz), 1,95–2,10 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,15 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,54–2,64 (m, 2H, C(21)H<sub>2</sub>), 2,71–2,89 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,11 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,22–4,28 (m, 1H, C(10)H), 4,49 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,5$  Hz), 4,58 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,5$  Hz), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,1$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,17–7,27 (m, 4H, 2 x C(18)H, 2 x C(19)H), 10,51 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 15,6 (C22), 25,5 (C11), 27,8 (C21), 28,1 (C12), 35,0 (C15), 35,1 (C10), 49,9 (C16), 107,3 (C3), 107,5 (C6), 114,7 (C8), 120,4 (C7), 126,5 (C5), 127,7 (2 x C19), 127,8 (C4), 128,1 (2 x C18), 129,3 (C17), 133,0 (C2), 135,1 (C9), 142,5 (C20), 173,5 (C14).

*Isomer 2:*

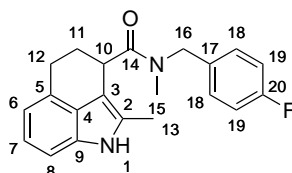
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,17 (t, 3H, C(22)H<sub>3</sub>,  $^3J = 7,6$  Hz), 1,95–2,10 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,12 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,54–2,64 (m, 2H, C(21)H<sub>2</sub>), 2,71–2,89 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 2,91 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,17 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 6,0$  Hz), 4,72 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,9$  Hz), 4,79 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,9$  Hz), 6,64 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,2$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,17–7,27 (m, 4H, 2 x C(18)H, 2 x C(19)H), 10,51 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 15,6 (C22), 25,6 (C11), 27,8 (C21), 28,7 (C12), 34,1 (C10), 35,0 (C15), 52,6 (C16), 107,3 (C3), 107,5 (C6), 114,7 (C8), 120,4 (C7), 126,5 (C5), 127,9 (2 x C19), 128,0 (C4), 128,1 (2 x C18), 129,3 (C17), 132,9 (C2), 135,1 (C9), 142,8 (C20), 173,8 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3225 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2930 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1616 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ : 347,2118; gefunden: 347,2118.

### ***N*-(4-Fluorbenzyl)-*N*,2-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (107)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 132 mg **75** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914 µL DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 34 % (85 mg), graugelber amorpher Feststoff.

Smp.: 189,4 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,47$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,94–2,08 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,12 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,73–2,91 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,13 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,22–4,28 (m, 1H, C(10)H), 4,52 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,6$  Hz), 4,59 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,5$  Hz), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,2$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,15–7,21 (m, 2H, 2 x C(19)H), 7,29–7,35 (m, 2H, 2 x C(18)H), 10,51 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,5 (C11), 28,1 (C12), 35,1 (C15), 35,2 (C10), 49,5 (C16), 107,2 (C3), 107,5 (C6), 114,7 (C8), 115,2 (d, 2 x C19,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,3$  Hz), 120,5 (C7), 127,3 (C5), 128,0 (C4), 129,2 (C2), 129,7 (d, 2 x C18,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,1$  Hz), 132,9 (C9), 134,1 (d, C17,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 161,3 (d, C20,  $^1J_{\text{C,F}} = 242,4$  Hz), 173,6 (C14).

*Isomer 2:*

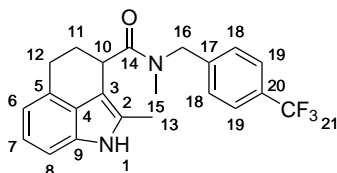
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,94–2,08 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,12 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,73–2,91 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 2,92 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,17 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 6,1$  Hz), 4,76 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,8$  Hz), 4,83 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,9$  Hz), 6,64 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,2$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,22–7,28 (m, 2H, 2 x C(19)H), 7,29–7,35 (m, 2H, 2 x C(18)H), 10,51 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,5 (C11), 28,1 (C12), 34,0 (C10), 35,2 (C15), 52,1 (C16), 107,2 (C3), 107,5 (C6), 114,7 (C8), 115,6 (d, 2 x C19,  $^2J_{\text{C,F}} = 21,3$  Hz), 120,5 (C7), 127,3 (C5), 128,0 (C4), 129,2 (C2), 129,7 (d, 2 x C18,  $^3J_{\text{C,F}} = 8,1$  Hz), 132,9 (C9), 134,1 (d, C17,  $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$  Hz), 161,3 (d, C20,  $^1J_{\text{C,F}} = 242,4$  Hz), 173,9 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3309 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2918 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1617 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1155 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O} + \text{H}]^+$ : 337,1711; gefunden: 337,1714.

### **N,2-Dimethyl-N-[4-(trifluormethyl)benzyl]-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (109)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 169 mg **74** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die



vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 45 % (130 mg), farblose Plättchen.

Smp.: 166,6 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,40$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,95–2,10 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,15 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,72–2,92 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,19 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,26–4,33 (m, 1H, C(10)H), 4,62 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,1$  Hz), 4,72 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,1$  Hz), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,4$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,49 (d, 2H, 2xC(18)H,  $^3J = 8,2$  Hz), 7,73 (d, 2H, 2xC(19)H,  $^3J = 8,1$  Hz), 10,52 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,4 (C11), 28,0 (C12), 34,9 (C15), 35,6 (C10), 50,1 (C16), 107,1 (C3), 107,5 (C6), 114,7 (C8), 120,5 (C7), 124,4 (q, C21,  $^1J_{\text{C,F}} = 281,0$  Hz), 125,3 (q, 2xC19,  $^3J_{\text{C,F}} = 3,8$  Hz), 127,2 (C5), 127,7 (q, C20,  $^2J_{\text{C,F}} = 37,8$  Hz), 127,8 (2xC18), 128,0 (C4), 129,2 (C2), 132,9 (C9), 142,9 (C17), 173,8 (C14).

*Isomer 2:*

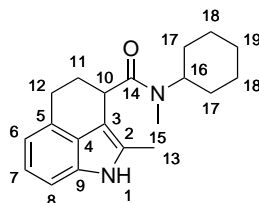
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,95–2,10 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,12 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,72–2,92 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 2,95 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,13 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 5,9$  Hz), 4,88 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 17,6$  Hz), 4,97 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 17,4$  Hz), 6,64 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,1$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,4$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,49 (d, 2H, 2xC(18)H,  $^3J = 8,2$  Hz), 7,79 (d, 2H, 2xC(19)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 10,52 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,4 (C11), 28,6 (C12), 34,2 (C10), 35,1 (C15), 52,4 (C16), 107,1 (C3), 107,5 (C6), 114,7 (C8), 120,5 (C7), 124,4 (q, C21,  $^1J_{\text{C,F}} = 281,0$  Hz), 125,7 (q, 2xC19,  $^3J_{\text{C,F}} = 2,7$  Hz), 127,5 (C5), 127,7 (q, C20,  $^2J_{\text{C,F}} = 37,8$  Hz), 127,8 (2xC18), 128,2 (C4), 129,2 (C2), 132,8 (C9), 142,9 (C17), 173,8 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3253 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2941 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1614 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1120 (m,  $\nu_{\text{C-F}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ : 387,1679; gefunden: 387,1672.

### ***N*-Cyclohexyl-*N*,2-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (115)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 112 mg **73** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 39 % (90 mg), blassgraue Rhomben.

Smp.: 192,2 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,44$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,02–1,80 (m, 11H, C(16)H, 2 xC(17)H<sub>2</sub>, 2 xC(18)H<sub>2</sub>, C(19)H<sub>2</sub>), 1,89–2,05 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,15 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,78–2,90 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,00 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,85–3,94 (m, 1H, C(16)H), 4,16–4,25 (m, 1H, C(10)H), 6,65 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,87 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 6,99 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 10,48 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 24,8 (C19), 25,2 (2 xC18), 25,4 (C11), 28,3 (C12), 29,7 (2 xC17), 35,0 (C15), 36,2 (C10), 51,9 (C16), 107,4 (C3), 107,7 (C6), 114,7 (C8), 120,5 (C7), 127,7 (C4), 127,8 (C5), 129,4 (C2), 132,9 (C9), 172,7 (C14).

*Isomer 2:*

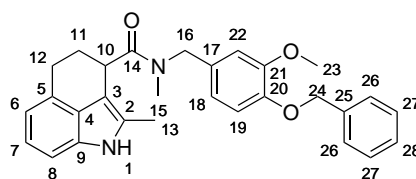
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,02–1,80 (m, 11H, C(16)H, 2 xC(17)H<sub>2</sub>, 2 xC(18)H<sub>2</sub>, C(19)H<sub>2</sub>), 1,89–2,05 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,14 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 2,78–2,90 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 4,12 (dd, 1H, C(10)H,  $^3J = 4,6, 8,2$  Hz), 4,29–4,39 (m, 1H, C(16)H), 6,65 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,87 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 6,99 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 10,48 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,1 (2 xC18), 25,6 (C11), 25,6 (C19), 28,9 (C12), 29,4 (2 xC17), 35,0 (C15), 36,2 (C10), 55,8 (C16), 107,4 (C3), 107,7 (C6), 114,7 (C8), 120,5 (C7), 127,7 (C4), 127,8 (C5), 129,3 (C2), 132,8 (C9), 173,1 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3264 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2925 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1608 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ : 311,2118; gefunden: 311,2119.

### ***N*-[4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzyl]-*N*,2-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (131)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 220 mg **65** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 914  $\mu\text{L}$  DIPEA (679 mg, 5,25 mmol, 7,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 32 % (110 mg), blassgelbe Plättchen.

Smp.: 108,4 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,30$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,95–2,08 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,15 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77–2,89 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,10 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, C(23)H<sub>3</sub>), 4,22–4,27 (m, 1H, C(10)H), 4,48 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,6$  Hz), 4,52 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 14,6$  Hz), 5,06 (s, 2H, C(24)H<sub>2</sub>), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 6,86–6,91 (m, 2H, C(7)H, C(18)H), 6,98–7,03 (m, 2H, C(8)H, C(22)H), 7,06 (d, 1H, C(19)H,  $^3J = 8,2$  Hz), 7,33 (t, 1H, C(28)H,  $^3J = 7,1$  Hz), 7,38 (d, 2H, 2xC(27)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,44 (d, 2H, 2xC(26)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 10,51 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 25,5 (C11), 28,1 (C12), 35,0 (C15), 35,1 (C10), 49,8 (C16), 55,4 (C23), 70,0 (C24), 107,3 (C3), 107,5 (C6), 111,7 (C22), 113,5 (C19), 114,7 (C8), 118,4 (C18), 119,9 (C28), 120,4 (C7), 127,8 (2xC26), 127,8 (C5), 128,0 (C4), 128,4 (2xC27), 129,2 (C2), 130,8 (C17), 132,9 (C9), 137,2 (C25), 146,9 (C21), 149,1 (C20), 173,5 (C14).

*Isomer 2:*

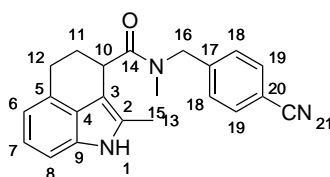
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,95–2,08 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,13 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77–2,89 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 2,92 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, C(23)H<sub>3</sub>), 4,20 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 6,2$  Hz), 4,68 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,7$  Hz), 4,75 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 16,7$  Hz), 5,07 (s, 2H, C(24)H<sub>2</sub>), 6,64 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 6,86–6,91 (m, 3H, C(7)H, C(18)H), 6,98–7,03 (m, 3H, C(8)H, C(19)H, C(22)H), 7,33 (t, 1H, C(28)H,  $^3J = 7,1$  Hz), 7,40 (d, 2H, 2xC(27)H,  $^3J = 7,6$  Hz), 7,44 (d, 2H, 2xC(26)H,  $^3J = 7,3$  Hz), 10,51 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,7 (C13), 25,6 (C11), 28,7 (C12), 34,1 (C10), 35,3 (C15), 52,5 (C16), 55,5 (C23), 70,0 (C24), 107,3 (C3), 107,5 (C6), 110,8 (C22), 113,9 (C19), 114,7 (C8), 118,4 (C18), 119,9 (C28), 120,4 (C7), 127,8 (2xC26), 127,8 (C5), 128,0 (C4), 128,4 (2xC27), 129,2 (C2), 130,7 (C17), 132,9 (C9), 137,2 (C25), 146,9 (C21), 149,4 (C20), 173,8 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3270 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2916 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1626 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1137 (m,  $\nu_{\text{C-O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 455,2329; gefunden: 455,2331.

### ***N*-(4-Cyanobenzyl)-*N*,2-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (117)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 110 mg **80** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653  $\mu\text{L}$  DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 31 % (80 mg), blassgrauer amorpher Feststoff.

Smp.: 170,0 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,23$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,91–2,06 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,15 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,81–2,91 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,19 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,26–4,33 (m, 1H, C(10)H), 4,60 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,3$  Hz), 4,72 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 15,4$  Hz), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,4$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,45 (d, 2H, 2 x C(18)H,  $^3J = 8,1$  Hz), 7,84 (d, 2H, 2 x C(19)H,  $^3J = 8,1$  Hz), 10,52 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,4 (C11), 28,0 (C12), 34,9 (C15), 35,1 (C10), 50,3 (C16), 107,1 (C3), 107,5 (C6), 109,8 (C20), 114,7 (C8), 118,8 (C21), 120,5 (C7), 127,5 (C5), 127,8 (C4), 128,4 (2 x C18), 132,4 (C2), 132,7 (2 x C19), 132,9 (C9), 144,0 (C17), 173,9 (C14).

*Isomer 2:*

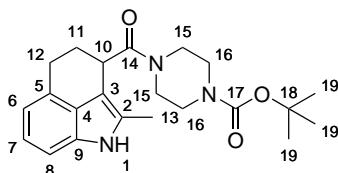
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,91–2,06 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,12 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,81–2,91 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 2,94 (s, 3H, C(15)H<sub>3</sub>), 4,10 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 6,0$  Hz), 4,88 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 17,5$  Hz), 4,97 (d, 1H, C(16)H,  $^2J = 17,5$  Hz), 6,63 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,2$  Hz), 6,88 (t, 1H, C(7)H,  $^3J = 7,4$  Hz), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 7,48 (d, 2H, 2 x C(18)H,  $^3J = 8,1$  Hz), 7,90 (d, 2H, 2 x C(19)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 10,52 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C13), 25,4 (C11), 28,6 (C12), 34,3 (C10), 35,6 (C15), 52,6 (C16), 107,1 (C3), 107,5 (C6), 110,0 (C20), 114,7 (C8), 118,8 (C21), 120,5 (C7), 127,5 (C5), 128,0 (C4), 129,2 (2 x C18), 132,4 (C2), 132,7 (2 x C19), 132,9 (C9), 144,0 (C17), 173,9 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3339 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2892 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2233 (m,  $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ), 1632 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ : 344,1757; gefunden: 344,1757.

### ***tert*-Butyl-4-(2-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carbonyl)piperazin-1-carboxylat (135)**



Synthese nach AAV5: In einem G10-Mikrowellengefäß werden 161 mg **40** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) und 140 mg **138** (0,75 mmol, 1,00 Äq.) mit 570 mg HATU (1,50 mmol, 2,00 Äq.) und 653  $\mu\text{L}$  DIPEA (485 mg, 3,75 mmol, 5,00 Äq.) in 4,0 mL *N,N*-Dimethylformamid für 10 min im Mikrowellenreaktor auf 140 °C erhitzt. Der Reaktionsansatz wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert, aus einem 2-Propanol-Wasser-Gemisch umkristallisiert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 50 % (145 mg), blassgrauer amorpher Feststoff.

Smp.: 244,5 °C (aus 2-Propanol/Wasser).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,21$ .

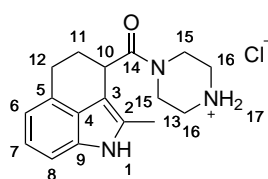
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,42 (s, 9H, 3 x C(19)H<sub>3</sub>), 1,90–2,06 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,17 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77–2,94 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,25–3,81 (m, 8H, 2 x C(15)H<sub>2</sub>, 2 x C(16)H<sub>2</sub>), 4,24 (m, 1H, C(10)H), 6,65 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,85–6,90 (m, 1H, C(7)H), 7,00 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 10,51 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,8 (C13), 25,5 (C12), 28,0 (3 x C19), 28,2 (C11), 34,8 (C10), 45,2 (2 x C15), 62,0 (2 x C16), 79,1 (C18), 107,1 (C3), 107,5 (C8), 114,7 (C7), 120,5 (C6), 127,7 (C4), 128,0 (C2), 129,2 (C5), 132,9 (C9), 153,8 (C17), 172,3 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3274 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2930 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1689 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1621 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 384,2282; gefunden: 384,2286.

#### 4-(2-Methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carbonyl)piperazin-Hydrochlorid (137)



In einem Rundkolben werden 60 mg **135** (0,16 mmol, 1,00 Äq.) in 1,0 mL 2-Propanol aufgenommen und mit einem Überschuss konzentrierter Salzsäure versetzt. Es wird für 10 min bei 20 °C gerührt, anschließend im Teilvakuum vom Lösungsmittel befreit und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 100 % (50 mg), grauer amorpher Feststoff.

Smp.: 263,9 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM VII, Reagenz III):  $R_f = 0,24$  (orange Färbung).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,90–2,08 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>), 2,18 (s, 3H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77–2,93 (m, 2H, C(12)H<sub>2</sub>), 3,11 (br s, 4H, 2 x C(16)H<sub>2</sub>), 3,63–4,02 (m, 4H, 2 x C(15)H<sub>2</sub>), 4,23–4,29 (m, 1H, C(10)H), 6,66 (d, 1H, C(6)H,  $^3J = 6,9$  Hz), 6,86–6,90 (m, 1H, C(7)H), 7,01 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,9$  Hz), 9,63 (br s, 2H, N(17)H<sub>2</sub><sup>+</sup>), 10,59 (s, 1H, N(1)H).

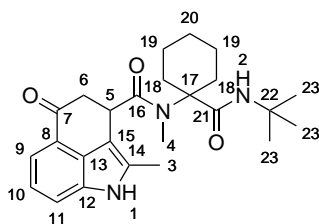
$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,8 (C13), 25,4 (C12), 28,1 (C11), 34,5 (C10), 42,9 (2 x C15), 2 x C16), 106,8 (C3), 107,5 (C8), 114,8 (C7), 120,5 (C6), 127,6 (C4), 128,2 (C2), 129,1 (C5), 132,9 (C9), 172,3 (C14).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3286 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2919 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2759 (m,  $\nu_{\text{N}^+-\text{H}}$ ), 1608 (m,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$ : 284,1757; gefunden: 284,1757.

#### N-[1-(tert-Butylcarbonyl)cyclohexyl]-N,2-dimethyl-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (140)

Synthese nach AAV2: 229 mg **39** (1,00 mmol, 1,00 Äq.), 100  $\mu\text{L}$  Cyclohexanon (98 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.), 113  $\mu\text{L}$  *tert*-Butylisocyanid (83 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) und 100  $\mu\text{L}$  einer 40 %igen methanolischen Methylaminlösung (entspricht 31 mg Methylamin, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) in 1,0 mL Methanol werden über 5 d bei 20 °C gerührt. Das gewünschte Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.



Ausbeute: 35 % (150 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 267,5 °C.

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,21$ .

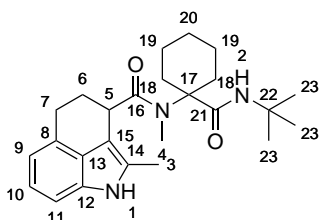
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,06 (s, 9H, 3 xC(23)H<sub>3</sub>), 1,20–1,46 (m, 4H, 2 xC(19)H<sub>2</sub>), 1,51–1,67 (m, 2H, C(20)H<sub>2</sub>), 1,68–1,92 (m, 4H, 2 xC(18)H<sub>2</sub>), 2,38 (s, 3H, C(3)H<sub>3</sub>), 2,71 (dd, 1H, C(6 a)H),  $^2J = 15,8$  Hz,  $^3J = 4,6$  Hz), 2,85 (dd, 1H, C(6 b)H),  $^2J = 15,7$  Hz,  $^3J = 5,9$  Hz), 3,17 (s, 3H, C(4)H<sub>3</sub>), 4,73 (br s, 1H, C(5)H), 6,32 (s, 1H, N(2)H), 7,09 (t, 1H, C(10)H),  $^3J = 7,5$  Hz), 7,27 (d, 1H, C(9)H),  $^3J = 7,2$  Hz), 7,44 (d, 1H, C(11)H),  $^3J = 7,8$  Hz), 11,09 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,3 (C3), 21,9 (2 xC19), 21,9 (C20), 28,2 (3 xC23), 31,7 (2 xC18), 32,3 (C4), 37,3 (C5), 42,7 (C6), 49,5 (C22), 64,6 (C17), 105,4 (C15), 113,7 (C9), 114,9 (C11), 120,6 (C10), 124,1 (C13), 132,1 (C8), 133,0 (C14), 134,1 (C12), 172,4 (C16), 174,0 (C21), 195,9 (C7).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3375 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2951 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1655 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1619 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ : 446,2414; gefunden: 446,2415.

### **N-[1-(*tert*-Butylcarbamoyl)cyclohexyl]-N,2-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (139)**



Synthese nach AAV2: 215 mg **40** (1,00 mmol, 1,00 Äq.), 100  $\mu\text{L}$  Cyclohexanon (98 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.), 113  $\mu\text{L}$  *tert*-Butylisocyanid (83 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) und 100  $\mu\text{L}$  einer 40 %igen methanolischen Methylaminlösung (entspricht 31 mg Methylamin, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) in 1,0 mL Methanol werden über 4 d bei 20 °C gerührt. Das gewünschte Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 50 % (205 mg), farbloser amorpher Feststoff.

Smp.: 177,3 °C.

DC-Kontrolle (LM II):  $R_f = 0,27$ .

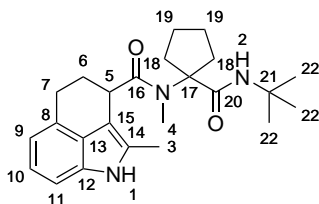
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (s, 9H, 3 xC(23)H<sub>3</sub>), 1,31–1,61 (m, 5H, C(6 a)H, 2 xC(19)H<sub>2</sub>), 1,67–1,90 (m, 3H, C(6 b)H, C(20)H<sub>2</sub>), 1,93–2,11 (m, 4H, 2 xC(18)H<sub>2</sub>), 2,19 (s, 3H, C(3)H<sub>3</sub>), 2,78–2,96 (m, 2H, C(7)H<sub>2</sub>), 3,12 (s, 3H, C(4)H<sub>3</sub>), 4,11–4,20 (m, 1H, C(5)H), 6,62–6,70 (m, 2H, N(2)H, C(10)H), 6,84–6,90 (m 1H, C(9)H), 7,00 (d, 1H, C(11)H),  $^3J = 8,0$  Hz), 10,49 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,9 (C3), 22,0 (2 x C19), 22,1 (C20), 25,2 (C6), 25,6 (C7), 28,4 (3 x C23), 32,2 (2 x C18), 32,3 (C4), 37,5 (C5), 49,6 (C22), 64,6 (C17), 107,5 (C15), 107,5 (C9), 114,7 (C11), 120,5 (C10), 127,8 (C13), 127,9 (C8), 129,2 (C14), 133,0 (C12), 172,8 (C16), 175,1 (C21).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3308 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2931 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1655 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 432,2621; gefunden: 432,2625.

***N*-[1-(*tert*-Butylcarbamoyl)cyclopentyl]-*N*,2-dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxamid (141)**



Synthese nach AAV2: 215 mg **40** (1,00 mmol, 1,00 Äq.), 88  $\mu\text{L}$  Cyclopentanon (84 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.), 113  $\mu\text{L}$  *tert*-Butylisocyanid (83 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) und 100  $\mu\text{L}$  einer 40 %igen methanolischen Methylaminlösung (entspricht 31 mg Methylamin, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) in 1,0 mL Methanol werden über 5 d bei 20 °C gerührt. Das gewünschte Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 40 % (160 mg), grauer amorpher Feststoff.

Smp.: 171,1 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM II):  $R_f = 0,46$ .

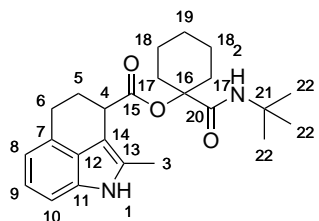
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (s, 9H, 3 x C(22)H<sub>3</sub>), 1,49–1,66 (m, 4H, 2 x C(19)H<sub>2</sub>), 1,80–2,01 (m, 2H, C(6)H<sub>2</sub>), 2,02–2,45 (m, 4H, 2 x C(18)H<sub>2</sub>), 2,19 (s, 3H, C(3)H<sub>3</sub>), 2,75–2,93 (m, 2H, C(7)H<sub>2</sub>), 3,17 (s, 3H, C(4)H<sub>3</sub>), 4,16 (br s, 1H, C(5)H), 6,62–6,69 (m, 2H, N(2)H, C(9)H), 6,87 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 7,00 (d, 1H, C(11)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 10,50 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,0 (C3), 23,7 (2 x C19), 25,5 (C7), 28,0 (C6), 28,4 (3 x C22), 33,0 (C4), 35,3 (2 x C18), 37,5 (C5), 49,7 (C21), 72,5 (C17), 107,4 (C13), 107,5 (C9), 114,6 (C11), 120,4 (C10), 127,8 (C15), 128,0 (C12), 129,2 (C14), 133,0 (C8), 172,6 (C16), 174,9 (C20).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3274 (w,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2952 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1660 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ : 418,2465; gefunden: 418,2463.

**1-(*tert*-Butylcarbamoyl)cyclohexyl-2-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-3-carboxylat (142)**



In einem Rundkolben werden 215 mg **40** (1,00 mmol, 1,00 Äq.), 100 µL Cyclohexanon (98 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) und 113 µL *tert*-Butylisocyanid (83 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) in 1,0 mL Dichlormethan über 10 d bei 20 °C gerührt. Das gewünschte Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 43 % (170 mg), grauer amorpher Feststoff.

Smp.: 177,5 °C.

DC-Kontrolle (LM II):  $R_f = 0,58$ .

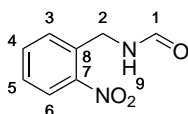
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,00 (s, 9H, 3 xC(22)H<sub>3</sub>), 1,14–1,45 (m, 4H, 2 xC(18)H<sub>2</sub>), 1,47–1,74 (m, 5H, 2 xC(17)H<sub>2</sub>), 1,86–1,92 (m, 2H, C(19)H<sub>2</sub>), 2,10–2,20 (m, 1H, C(5 a)H), 2,29–2,42 (m, 4H, C(5 b)H, C(13)H<sub>3</sub>), 2,77–2,84 (m, 1H, C(6 a)H), 3,00–3,10 (m, 1H, C(6 b)H), 3,99–4,05 (m, 1H, C(4)H), 6,07 (s, 1H, N(2)H), 6,69 (d, 1H, C(8)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,87–6,92 (m, 1H, C(9)H), 7,03 (d, 1H, C(10)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 10,70 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,8 (C3), 20,9 (2 xC18), 21,0 (C19), 24,1 (C6), 26,5 (C5), 28,0 (3 xC22), 32,7 (2 xC17), 36,9 (C4), 49,8 (C21), 81,4 (C16), 104,9 (C14), 107,6 (C10), 115,1 (C8), 120,7 (C9), 126,7 (C12), 128,7 (C7), 129,9 (C13), 133,0 (C11), 171,3 (C15), 172,0 (C20).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3283 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2951 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1725 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1664 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 397,2486; gefunden: 397,2521.

### **N-(2-Nitrobenzyl)formamid** (144)



Synthese nach AAV7: In einem Rundkolben werden 3,02 g 2-Nitrobenzaldehyd in 6,0 mL wasserfreier Ameisensäure (7,4 g, 160,00 mmol, 8,00 Äq.) und 9,5 mL Formamid (10,8 g, 240,00 mmol, 12,00 Äq.) bis zur vollständigen Umsetzung bei 180 °C unter Rückfluss erhitzt. Abweichend von AAV7 wird das Rohprodukt nach der Extraktion säulenchromatographisch isoliert.

Ausbeute: 39 % (1,40 g), orangeroter amorpher Feststoff.

Smp.: 88,3 °C.

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,23$ .

*Isomer 1:*

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,58 (d, 2H, C(2)H<sub>2</sub>,  $^3J = 6,1$  Hz), 7,52–7,56 (m, 2H, C(4)H, C(5)H), 7,70–7,75 (m, 1H, C(3)H), 8,01–8,04 (m, 1H, C(6)H), 8,15–8,17 (m, 1H, C(1)H), 8,56 (br s, 1H, N(9)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 47,8 (C2), 125,0 (C3), 128,3 (C4), 129,2 (C6), 131,7 (C8), 133,9 (C5), 148,0 (C7), 164,8 (C1).

*Isomer 2:*

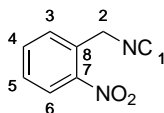
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,65 (d, 2H, C(2)H<sub>2</sub>,  $^3J = 6,1$  Hz), 7,56–7,60 (m, 2H, C(4)H, C(5)H), 7,75–7,79 (m, 1H, C(3)H), 8,04–8,10 (m, 1H, C(6)H), 8,15–8,17 (m, 1H, C(1)H), 8,56 (br s, 1H, N(9)H).



$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 42,8 (C2), 124,8 (C3), 128,2 (C4), 128,9 (C6), 132,5 (C8), 134,1 (C5), 148,1 (C7), 164,8 (C1).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3259 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 1655 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1514 (s,  $\nu_{\text{N=O}}$ ).

### 1-(Isocyanomethyl)-2-nitrobenzen (145)



Nach Patil et al.<sup>181</sup>: In einem Rundkolben werden 760 mg **144** (4,20 mmol, 1,00 Äq.) in 2,5 mL Dichlormethan gelöst. Es werden 2,94 mL Triethylamin (2,13 g, 21,10 mmol, 5,00 Äq.) zugegeben und der Ansatz wird auf 0 °C heruntergekühlt. Im Anschluss werden 473  $\mu\text{L}$  Phosphorylchlorid (776 mg, 5,10 mmol, 1,20 Äq.) so langsam zugetropft, dass die Temperatur nicht über 4 °C steigt. Nach 15 min wird der Reaktionsansatz auf eine kurze Schwerkraftsäule aufgebracht und das Produkt mittels Diethylether eluiert. Das Lösungsmittel wird im Teilvakuum entfernt und der Rückstand 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 70 % (482 mg), gelber amorpher Feststoff.

Smp.: 70,8 °C.

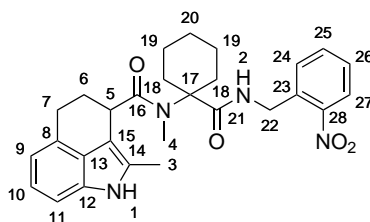
DC-Kontrolle (LM I):  $R_f = 0,40$ .

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,26 (s, 2H, C(2)H<sub>2</sub>), 7,66–7,72 (m, 1H, C(3)H), 7,76–7,80 (m, 1H, C(4)H), 7,86–7,91 (m, 1H, C(6)H), 8,16–8,20 (m, 1H, C(5)H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 43,5 (C2), 125,3 (C5), 128,2 (C1), 129,4 (C4), 129,8 (C3), 134,7 (C8), 146,9 (C7).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2944 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 2158 (w,  $\nu_{\text{N}^+\equiv\text{C}^-}$ ), 1521 (s,  $\nu_{\text{N=O}}$ ).

### N,2-Dimethyl-N-{1-[(2-nitrobenzyl)carbamoyl]cyclohexyl}-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamid (143)



Synthese nach AAV2: 215 mg **40** (1,00 mmol, 1,00 Äq.), 100  $\mu\text{L}$  Cyclohexanon (98 mg, 1,00 mmol, 1,00 Äq.), 162 mg **148** (1,00 mmol, 1,00 Äq.) und 100  $\mu\text{L}$  einer 40 %igen methanolischen Methylaminlösung (entspricht 31 mg Methylamin, 1,00 mmol, 1,00 Äq.) in 1,0 mL Methanol werden über 3 d bei 20 °C gerührt. Das gewünschte Produkt wird mittels Säulenchromatographie isoliert und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 37 % (180 mg), blassgelber amorpher Feststoff.

Smp.: 139,9 °C.

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,39$ .

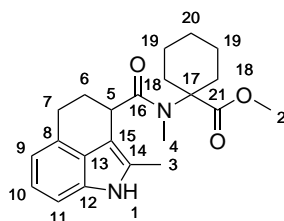
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,33–1,77 (m, 6H, 2 xC(19)H<sub>2</sub>, C(20)H<sub>2</sub>), 1,80–2,13 (m, 6H, C(6)H<sub>2</sub>, 2 xC(18)H<sub>2</sub>), 2,16 (s, 3H, C(3)H<sub>3</sub>), 2,72–2,90 (m, 2H, C(7)H<sub>2</sub>), 3,25 (s, 3H, C(4)H<sub>3</sub>), 4,19 (t, 1H, C(5)H,  $^3J = 5,7$  Hz), 4,39–4,52 (m, 2H, C(22)H<sub>2</sub>), 6,65 (d, 1H, C(9)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,84–6,91 (m, 1H, C(10)H), 7,01 (d, 1H, C(11)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,41–7,52 (m, 2H, C(24)H, C(25)H), 7,55–7,62 (m, 1H, C(27)H), 7,95–8,01 (m, 2H, N(2)H, C(26)H), 10,49 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,8 (C3), 22,1 (2 xC19), 22,1 (C20), 25,4 (C7), 25,5 (C6), 32,0 (C4), 32,2 (2 xC18), 37,0 (C5), 39,6 (C22), 63,9 (C17), 107,4 (C15), 107,5 (C9), 114,7 (C11), 120,4 (C10), 124,2 (C24), 127,7 (C13), 127,9 (C25), 128,1 (C27), 129,3 (C8), 129,5 (C14), 133,0 (C12), 133,3 (C26), 135,2 (C23), 147,7 (C28), 174,5 (C16), 174,5 (C21).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3284 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2928 (w,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1660 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1517 (s,  $\nu_{\text{N=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{Na}]^+$ : 511,2316; gefunden: 511,2317.

### 1-(N,2-Dimethyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]indol-3-carboxamido)cyclohexan-1-carbonsäuremethylester (146)



Modifiziert nach Chandgude et al.<sup>229</sup>: In einem Rundkolben werden 49 mg **143** (0,10 mmol, 1,00 Äq.) in 250  $\mu\text{L}$  Methanol gelöst und es werden 500  $\mu\text{L}$  einer 1 M Salzsäure (0,50 mmol, 5,00 Äq.) zugegeben. Der Ansatz wird bis zur vollständigen Umsetzung auf 80 °C erhitzt. Anschließend werden dem noch heißen Ansatz 2,0 mL Wasser zugesetzt und es wird für 16 h bei 8 °C gelagert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und für 12 h bei 40 °C und 15 mbar getrocknet.

Ausbeute: 65 % (24 mg), blassgrauer amorpher Feststoff.

Smp.: 183,4 °C (unter Zersetzung).

DC-Kontrolle (LM III):  $R_f = 0,47$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,13–2,05 (m, 14H, C(6)H<sub>2</sub>, C(7)H<sub>2</sub>, 2 xC(18)H<sub>2</sub>, 2 xC(19)H<sub>2</sub>, C(20)H<sub>2</sub>), 2,18 (s, 3H, C(3)H<sub>3</sub>), 3,17 (s, 3H, C(4)H<sub>3</sub>), 3,49 (s, 3H, C(2)H<sub>3</sub>), 4,16 (dd, 1H, C(5)H,  $^3J = 4,7, 7,3$  Hz), 6,64 (d, 1H, C(9)H,  $^3J = 7,0$  Hz), 6,87 (t, 1H, C(10)H,  $^3J = 7,5$  Hz), 6,99 (d, 1H, C(11)H,  $^3J = 8,0$  Hz), 10,50 (s, 1H, N(1)H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11,6 (C3), 22,0 (2 xC19), 22,0 (C20), 24,9 (C6), 25,5 (C7), 31,0 (C4), 31,2 (2 xC18), 37,0 (C5), 51,0 (C2), 63,0 (C17), 107,7 (C15), 107,8 (C9), 114,7 (C11), 120,4 (C10), 127,7 (C13), 128,2 (C8), 129,2 (C14), 133,0 (C12), 173,3 (C16), 174,1 (C12).

MIR ( $\tilde{\nu}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3285 (m,  $\nu_{\text{N-H}}$ ), 2929 (m,  $\nu_{\text{C-H}}$ ), 1738 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1613 (s,  $\nu_{\text{C=O}}$ ).

HRAM (ESI,  $m/z$ , HRAM-3), berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 369,2173; gefunden: 369,2180.

## 4.3 Biologische Testungen

### Gewinnung humaner Monozyten

Die Isolierung humaner Monozyten erfolgt durch den Arbeitskreis Pharmazeutische Bioanalytik der Universität Greifswald. Die dafür notwendigen Leukozytenkonzentrate (*buffy coats*) aus frischem peripherem Blut gesunder erwachsener Spender (18–65 Jahre) werden von der Abteilung Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald zur Verfügung gestellt. Die *buffy coats* werden mit Histopaque<sup>®</sup>-1077 (Sigma-Aldrich) zentrifugiert (2000 rpm, 10 min, 20 °C), um mononukleäre Blutzellen (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) und polymorphkernige Granulozyten (*polymorphonuclear leukocytes*, PMNL) zu erhalten. Die PMNL werden in PGC-Puffer (PBS mit 1 mg mL<sup>-1</sup> Glucose und 1 mM CaCl<sub>2</sub>) resuspendiert. Die PBMC werden in RPMI 1640 (Sigma-Aldrich), versetzt mit 10 % (v/v) hitze-inaktiviertem fötalem Kälberserum (*fetal calf serum*, FCS), 100 U mL<sup>-1</sup> Penicillin und 100 µg mL<sup>-1</sup> Streptomycin, in Zellkulturflaschen suspendiert und für 90 min bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre inkubiert. Adhärente Monozyten werden zweimal mit PBS gewaschen und in PGC-Puffer resuspendiert.<sup>267</sup>

### MTT-Assay

Die Bestimmung der Zytotoxizität mittels MTT-Assay erfolgt im Arbeitskreis Pharmazeutische Bioanalytik der Universität Greifswald. Humane Monozyten ( $2 \cdot 10^6$  mL<sup>-1</sup>) in PGC-Puffer werden in 96-Well-Mikrotiterplatten ausgebracht und für 90 min bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre inkubiert. Anschließend werden sie mit den zu untersuchenden Verbindungen (30 µM) bzw. dem Vehikel (0,5 % DMSO) oder der Positivkontrolle (Staurosporin, 1 µM) für 24 h bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre inkubiert. Danach werden die Wells mit einer Lösung von MTT (5 mg mL<sup>-1</sup>) versetzt und unter den zuvor genannten Bedingungen weiterinkubiert, bis die Vehikel-Lösung eine Blaufärbung aufweist. Die Reaktion mit MTT wird durch Zugabe von 100 µL Lyse-Puffer (10 % (w/v) SDS (*sodium dodecyl sulfate*, Natriumlaurylsulfat) in 20 mM wässriger Salzsäure) und schütteln der Mikrotiterplatte über Nacht beendet. Die Extinktion wird bei  $\lambda = 570$  nm bestimmt und die Viabilität relativ zum Wert des Vehikels (100 %) angegeben.<sup>268</sup>

### 5-LOX-Assay

Die Untersuchung der Inhibition der Arachidonat-5-lipoxygenase (5-LOX) durch die dargestellten Verbindungen erfolgt im Arbeitskreis Pharmazeutische Bioanalytik der Universität Greifswald. Dazu werden zunächst  $5 \cdot 10^6$  mL<sup>-1</sup> frisch isolierte humane PMNL in PGC-Puffer mit den zu untersuchenden Substanzen (10 µM) bzw. der Positivkontrolle (Zileuton 3 µM) für 10 min bei 37 °C vorinkubiert und im Anschluss mit einer Lösung von A23187 (2,5 µM) versetzt. Nach weiterer Inkubation für 10 min bei 37 °C wird die Reaktion durch Zugabe von 1,0 mL eiskaltem Methanol abgebrochen. Die entstandenen Arachidonsäuremetaboliten werden wie von König et al. beschrieben extrahiert und mittels RP-HPLC quantifiziert.<sup>247,267,269,270</sup>

Diese Seite wurde absichtlich leer gelassen.

## 5 Literatur

- [1] J.-L. Reymond, R. van Deursen et al. „Chemical space as a source for new drugs“. *MedChemComm* 1.1 (2010), 30.
- [2] J.-L. Reymond, L. Ruddigkeit et al. „The enumeration of chemical space“. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* 2.5 (2012), 717–733.
- [3] A. Mullard. „The drug-maker’s guide to the galaxy“. *Nature* 549.7673 (2017), 445–447.
- [4] B. J. Bender, S. Gahbauer et al. „A practical guide to large-scale docking“. *Nature protocols* 16.10 (2021), 4799–4832.
- [5] F. Gentile, J. C. Yaacoub et al. „Artificial intelligence-enabled virtual screening of ultra-large chemical libraries with deep docking“. *Nature protocols* 17.3 (2022), 672–697.
- [6] F. Potlitz, A. Link und L. Schulig. „Advances in the discovery of new chemotypes through ultra-large library docking“. *Expert opinion on drug discovery* 18.3 (2023), 303–313.
- [7] A. Daina, O. Michielin und V. Zoete. „SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules“. *Scientific reports* 7 (2017), 42717.
- [8] J. J. Irwin, K. G. Tang et al. „ZINC20-A Free Ultralarge-Scale Chemical Database for Ligand Discovery“. *Journal of chemical information and modeling* 60.12 (2020), 6065–6073.
- [9] A. Gaulton, L. J. Bellis et al. „ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery“. *Nucleic Acids Research* 40 (2012), D1100–7.
- [10] T. Sterling und J. J. Irwin. „ZINC 15–Ligand Discovery for Everyone“. *Journal of chemical information and modeling* 55.11 (2015), 2324–2337.
- [11] E. Höglund, Ø. Øverli und S. Winberg. „Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review“. *Frontiers in endocrinology* 10 (2019), 158.
- [12] M. Berger, J. A. Gray und B. L. Roth. „The expanded biology of serotonin“. *Annual review of medicine* 60 (2009), 355–366.
- [13] A. Slominski, I. Semak et al. „Conversion of L-tryptophan to serotonin and melatonin in human melanoma cells“. *FEBS letters* 511.1-3 (2002), 102–106.
- [14] X. Xie, D. Ding et al. „Melatonin biosynthesis pathways in nature and its production in engineered microorganisms“. *Synthetic and systems biotechnology* 7.1 (2022), 544–553.
- [15] G. Mannino, C. Pernici et al. „Melatonin and Phytomelatonin: Chemistry, Biosynthesis, Metabolism, Distribution and Bioactivity in Plants and Animals-An Overview“. *International journal of molecular sciences* 22.18 (2021).
- [16] M. Platten, E. A. A. Nollen et al. „Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond“. *Nature reviews. Drug discovery* 18.5 (2019), 379–401.

- [17] D. Kumar, S. Sharma et al. „Medicinal Perspective of Indole Derivatives: Recent Developments and Structure-Activity Relationship Studies“. *Current drug targets* 21.9 (2020), 864–891.
- [18] B. Suliphuldevara Mathada, N. Gunavanthrao Yernale und J. N. Basha. „The Multi-Pharmacological Targeted Role of Indole and its Derivatives: A review“. *ChemistrySelect* 8.1 (2023).
- [19] I. Colombo, S. Lheureux und A. M. Oza. „Rucaparib: a novel PARP inhibitor for BRCA advanced ovarian cancer“. *Drug design, development and therapy* 12 (2018), 605–617.
- [20] Y. Pommier, M. J. O'Connor und J. de Bono. „Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action“. *Science translational medicine* 8.362 (2016), 362ps17.
- [21] M. Inman und C. J. Moody. „Indole synthesis – something old, something new“. *Chemical Science* 4.1 (2013), 29–41.
- [22] G. R. Humphrey und J. T. Kuethe. „Practical methodologies for the synthesis of indoles“. *Chemical Reviews* 106.7 (2006), 2875–2911.
- [23] D. F. Taber und P. K. Tirunahari. „Indole synthesis: a review and proposed classification“. *Tetrahedron* 67.38 (2011), 7195–7210.
- [24] E. Fischer und O. Hess. „Synthese von Indolderivaten“. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 17.1 (1884), 559–568.
- [25] A. D. Batcho und W. Leimgruber. „Indoles from 2-methylnitrobenzenes by condensation with formamide acetals followed by reduction: 4-benzyloxyindole“. *Organic Syntheses* 63 (1985), 214.
- [26] M. Bandini. „Electrophilicity: the dark-side of indole chemistry“. *Organic & biomolecular chemistry* 11.32 (2013), 5206–5212.
- [27] A. Vilsmeier und A. Haack. „Über die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkyl-formanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer p-Alkylamino-benzaldehyde“. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* 60.1 (1927), 119–122.
- [28] P. N. James und H. R. Snyder. „Indole-3-aldehyde“. *Organic Syntheses* 39 (1959), 30.
- [29] A. Chatterjee und K. M. Biswas. „Acylation of indoles by Duff reaction and Vilsmeier-Haack formylation and conformation of N-formylindoles“. *The Journal of Organic Chemistry* 38.23 (1973), 4002–4004.
- [30] J.-T. Li, S.-F. Sun und M.-X. Sun. „Improved synthesis of 3-(dialkylaminomethyl)-indole in acetic acid aqueous solution under ultrasound irradiation“. *Ultrasonics sonochemistry* 18.1 (2011), 42–44.
- [31] R. Qin, F.-M. You et al. „Naturally derived indole alkaloids targeting regulated cell death (RCD) for cancer therapy: from molecular mechanisms to potential therapeutic targets“. *Journal of hematology & oncology* 15.1 (2022), 133.
- [32] V. K. Sharma. *Ergot Alkaloids: A Review on Therapeutic Applications*. 2016.
- [33] A. N. de Groot, P. W. van Dongen et al. „Ergot alkaloids. Current status and review of clinical pharmacology and therapeutic use compared with other oxytocics in obstetrics and gynaecology“. *Drugs* 56.4 (1998), 523–535.
- [34] S. Mantegani, E. Brambilla et al. „Serotonergic ergoline derivatives“. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8.9 (1998), 1117–1122.
- [35] R. J. Capon, F. Rooney et al. „Dragmacidins: new protein phosphatase inhibitors from a southern australian deep-water marine sponge, spongosorites sp“. *Journal of natural products* 61.5 (1998), 660–662.

- [36] K. S. Feldman und P. Ngerneemesri. „Dragmacidin E synthesis studies. Preparation of a model cycloheptannelated indole fragment“. *Organic letters* 7.24 (2005), 5449–5452.
- [37] K. S. Feldman und P. Ngerneemesri. „Total synthesis of (±)-dragmacidin E“. *Organic letters* 13.20 (2011), 5704–5707.
- [38] C. W. Holzapfel. „The isolation and structure of cyclopiazonic acid, a toxic metabolite of *Penicillium cyclopium* Westling“. *Tetrahedron* 24.5 (1968), 2101–2119.
- [39] S.-J. Qu, Q.-W. Liu et al. „New indole N-oxide alkaloids from *Evodia fargesii*“. *Planta medica* 72.3 (2006), 264–266.
- [40] L. C. Klein-Júnior, S. Cretton et al. „Bioactive Azepine-Indole Alkaloids from *Psychotria nemorosa*“. *Journal of natural products* 83.4 (2020), 852–863.
- [41] D. Shan, Y. Gao und Y. Jia. „Intramolecular Larock indole synthesis: preparation of 3,4-fused tricyclic indoles and total synthesis of fargesine“. *Angewandte Chemie International Edition* 52.18 (2013), 4902–4905.
- [42] F. Märki, A. V. Robertson und B. Witkop. „Dehydrobufotenine, a novel type of tricyclic serotonin metabolite from *Bufo Marinus*“. *Journal of the American Chemical Society* 83.15 (1961), 3341–3342.
- [43] Z. Tian, A. Liao et al. „Toad Alkaloid for Pesticide Discovery: Dehydrobufotenine Derivatives as Novel Agents against Plant Virus and Fungi“. *Journal of agricultural and food chemistry* 69.34 (2021), 9754–9763.
- [44] Z. Xu, F. Zhang et al. „Total synthesis of (-)-indolactam V“. *Organic & biomolecular chemistry* 9.7 (2011), 2512–2517.
- [45] Y.-X. Li, S. W. A. Himaya et al. „Fumigaclavine C from a marine-derived fungus *Aspergillus fumigatus* induces apoptosis in MCF-7 breast cancer cells“. *Marine drugs* 11.12 (2013), 5063–5086.
- [46] H. Zhang, S. Qiu et al. „Antimalarial Agents from Plants II. Decursivine, A New Antimalarial Indole Alkaloid from *Rhaphidophora decursiva*“. *Pharmaceutical Biology* 40.3 (2002), 221–224.
- [47] A. B. Leduc und M. A. Kerr. „Total Synthesis of (±)-Decursivine“. *Liebigs Annalen der Chemie* 2 (2007), 237–240.
- [48] Y.-A. Zhang, Q. Liu et al. „Total synthesis of rugulovasine A“. *Organic letters* 15.14 (2013), 3662–3665.
- [49] F. Bartocchini, A. Regni et al. „Asymmetric Total Synthesis of All Rugulovasine Stereoisomers and Preliminary Evaluation of Their Biological Properties“. *Liebigs Annalen der Chemie* 17 (2022).
- [50] T. Passie, J. H. Halpern et al. „The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review“. *CNS neuroscience & therapeutics* 14.4 (2008), 295–314.
- [51] P. Tfelt-Hansen, P. R. Saxena et al. „Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus“. *Brain : a journal of neurology* 123 (2000), 9–18.
- [52] F. Naz, A. Malik et al. „Bromocriptine therapy: Review of mechanism of action, safety and tolerability“. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 49.8 (2022), 903–922.
- [53] Y. Zhao, J. Liu et al. „Fumigaclavine C improves concanavalin A-induced liver injury in mice mainly via inhibiting TNF- $\alpha$  production and lymphocyte adhesion to extracellular matrices“. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 56.6 (2004), 775–782.
- [54] R. H. Du, E. G. Li et al. „Fumigaclavine C inhibits tumor necrosis factor  $\alpha$  production via suppression of toll-like receptor 4 and nuclear factor  $\kappa$ B activation in macrophages“. *Life sciences* 89.7-8 (2011), 235–240.

- [55] A. Hofmann. *LSD, my problem child: Reflections on sacred drugs, mysticism, and science*. Fourth English Language edition. Santa Cruz, CA: MAPS, Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, 2009.
- [56] M. Abe, S. Ohmomo et al. „Isolation of Chanoclavine-(I) and Two New Interconvertible Alkaloids, Rugulovasine A and B, from the Cultures of *Penicillium concavo-rugulosum*“. *Agricultural and Biological Chemistry* 33.3 (1969), 469–471.
- [57] N. W. Seidler, I. Jona et al. „Cyclopiazonic Acid is a Specific Inhibitor of the Ca<sup>2+</sup>-ATPase of Sarcoplasmic Reticulum“. *Journal of Biological Chemistry* 264.30 (1989), 17816–17823.
- [58] A. P. Sinhorin, J. Kerkhoff et al. „Chemical profile of the parotoid gland secretion of the Amazonian toad (*Rhinella margaritifera*)“. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology* 182 (2020), 30–33.
- [59] I. J. P. Garcia, G. C. de Oliveira et al. „New bufadienolides extracted from *Rhinella marina* inhibit Na,K-ATPase and induce apoptosis by activating caspases 3 and 9 in human breast and ovarian cancer cells“. *Steroids* 152 (2019), 108490.
- [60] D.-H. Kim, H.-M. Kim et al. „Asymmetric Divergent Total Syntheses of (+)-Decursivine and (+)-Serotobenine via Intramolecular Fischer Indole Synthesis“. *Organic letters* 24.15 (2022), 2873–2877.
- [61] J. Heikkilä und K. E. Akerman. „(-)-Indolactam V activates protein kinase C and induces changes in muscarinic receptor functions in SH-SY5Y human neuroblastoma cells“. *Biochemical and biophysical research communications* 162.3 (1989), 1207–1213.
- [62] E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld et al. „The Total Synthesis of Lysergic Acid and Engrovine“. *Journal of the American Chemical Society* 76.20 (1954), 5256–5257.
- [63] E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld et al. „The Total Synthesis of Lysergic Acid“. *Journal of the American Chemical Society* 78.13 (1956), 3087–3114.
- [64] R. Ramage, V. W. Armstrong und S. Coulton. „A new synthetic route to (±) lysergic acid“. *Tetrahedron* 37 (1981), 157–164.
- [65] J. Rebek und D. F. Tai. „A new synthesis of lysergic acid“. *Tetrahedron Letters* 24.9 (1983), 859–860.
- [66] I. Ninomiya, T. Kiguchi et al. „A New Synthesis of (±)-Lysergic Acid“. *Heterocycles* 19.12 (1982), 2279.
- [67] S. Inuki, S. Oishi et al. „Total synthesis of (+/-)-lysergic acid, lysergol, and isolysergol by palladium-catalyzed domino cyclization of amino allenes bearing a bromoindolyl group“. *Organic letters* 10.22 (2008), 5239–5242.
- [68] Q. Liu, Y.-A. Zhang et al. „Total synthesis of (+)-lysergic acid“. *The Journal of Organic Chemistry* 78.21 (2013), 10885–10893.
- [69] G. L. Points, K. T. Stout und C. M. Beaudry. „Regioselective Formation of Substituted Indoles: Formal Synthesis of Lysergic Acid“. *Chemistry* 26.70 (2020), 16655–16658.
- [70] B. Knight, R. Harbit und J. Smith. *A Concise and Malleable Synthesis of (±)-Lysergic Acid*. 2022.
- [71] M. K. Jastrzębski, A. A. Kaczor und T. M. Wróbel. „Methods of Lysergic Acid Synthesis-The Key Ergot Alkaloid“. *Molecules* 27.21 (2022).
- [72] F. C. Uhle. „The synthesis of 5-keto-1,3,4,5-tetrahydrobenzcd indole; a synthesis of 4-substituted indoles“. *Journal of the American Chemical Society* 71.3 (1949), 761–766.



- [73] F. Bartoccini und G. Piersanti. „Synthesis and Reactivity of Uhle’s Ketone and Its Derivatives“. *Synthesis* 53.08 (2021), 1396–1408.
- [74] R. E. Bowman, T. G. Goodburn und A. A. Reynolds. „1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indoles and related compounds. Part I. A new synthesis of 3,4-dihydrobenz[cd]indol-5(1H)-one (Uhle’s ketone)“. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (1972), 1121.
- [75] R. E. Bowman, D. D. Evans et al. „1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indoles and related compounds. Part II“. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (1972), 1926.
- [76] R. E. Bowman, D. D. Evans et al. „1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indoles and related compounds. Part III“. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (1973), 438.
- [77] R. E. Bowman, D. D. Evans et al. „1,3,4,5-Tetrahydrobenz[c,d]indoles and related compounds. Part IV. Attempted syntheses of lysergic acid“. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* (1973), 760.
- [78] G. M. Buchan und A. B. Turner. „Quinone methides derived from Uhlé’s ketone“. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* 22 (1975), 2257–2261.
- [79] T. Nagasaka und S. Ohki. „Indoles. V. Syntheses and reactions of cycloalkanon[c,d]indole derivatives“. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 25.11 (1977), 3023–3033.
- [80] M. D. Meyer und L. I. Kruse. „Ergoline synthons: Synthesis of 3,4-dihydro-6-methoxybenz[cd]indol-5(1H)-one (6-methoxy-Uhle’s ketone) and 3,4-dihydrobenz[cd]indol-5(1H)-one (Uhle’s ketone) via a novel decarboxylation of indole-2-carboxylates“. *The Journal of Organic Chemistry* 49.17 (1984), 3195–3199.
- [81] G. S. Ponticello, J. J. Baldwin et al. „Preparative methods for ergoline synthons: Uhle’s ketone and the C-homo analog“. *The Journal of Organic Chemistry* 45.21 (1980), 4236–4238.
- [82] F. Bartoccini, A. Regni et al. „Concise catalytic asymmetric synthesis of (R)-4-amino Uhle’s ketone“. *Organic & biomolecular chemistry* 19.13 (2021), 2932–2940.
- [83] J.-Q. Chen, Y. Mi et al. „Construction of the tetracyclic core of (±)-cycloclavine and 4-amino Uhle’s ketone“. *Organic & biomolecular chemistry* 16.20 (2018), 3801–3808.
- [84] A. Bedini, B. Di Giacomo et al. „Synthesis and conformational study of 3,4-carbocyclic bridged indole melatonin and serotonin analogues“. *Bioorganic & medicinal chemistry* 13.15 (2005), 4651–4657.
- [85] S. Rivara, G. Diamantini et al. „Reassessing the melatonin pharmacophore–enantiomeric resolution, pharmacological activity, structure analysis, and molecular modeling of a constrained chiral melatonin analogue“. *Bioorganic & medicinal chemistry* 14.10 (2006), 3383–3391.
- [86] F. Wilde, E. Specker et al. „Tractable synthesis of multipurpose screening compounds with under-represented molecular features for an open access screening platform“. *Molecular diversity* 18.3 (2014), 483–495.
- [87] K. E. Kim, A. N. Kim et al. „Late-Stage Diversification: A Motivating Force in Organic Synthesis“. *Journal of the American Chemical Society* 143.41 (2021), 16890–16901.
- [88] J. C. Reisenbauer, O. Green et al. „Late-stage diversification of indole skeletons through nitrogen atom insertion“. *Science (New York, N.Y.)* 377.6610 (2022), 1104–1109.
- [89] N. Kaplaneris, T. Rogge et al. „Late-Stage Diversification through Manganese-Catalyzed C–H Activation: Access to Acyclic, Hybrid, and Stapled Peptides“. *Angewandte Chemie* 131.11 (2019), 3514–3518.

- [90] J. Boström, D. G. Brown et al. „Expanding the medicinal chemistry synthetic toolbox“. *Nature reviews. Drug discovery* 17.10 (2018), 709–727.
- [91] D. G. Brown und J. Boström. „Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone?“ *Journal of medicinal chemistry* 59.10 (2016), 4443–4458.
- [92] S. D. Roughley und A. M. Jordan. „The medicinal chemist’s toolbox: an analysis of reactions used in the pursuit of drug candidates“. *Journal of medicinal chemistry* 54.10 (2011), 3451–3479.
- [93] W. P. Walters, J. Green et al. „What do medicinal chemists actually make? A 50-year retrospective“. *Journal of medicinal chemistry* 54.19 (2011), 6405–6416.
- [94] R. C. Cioc, E. Ruijter und R. V. A. Orru. „Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis“. *Green Chemistry* 16.6 (2014), 2958–2975.
- [95] J. D. Sunderhaus und S. F. Martin. „Applications of multicomponent reactions to the synthesis of diverse heterocyclic scaffolds“. *Chemistry* 15.6 (2009), 1300–1308.
- [96] T. Zarganes-Tzitzikas, A. L. Chandgude und A. Dömling. „Multicomponent Reactions, Union of MCRs and Beyond“. *Chemical record (New York, N.Y.)* 15.5 (2015), 981–996.
- [97] M. A. Mironov. „Design of Multi-Component Reactions: From Libraries of Compounds to Libraries of Reactions“. *QSAR & Combinatorial Science* 25.5-6 (2006), 423–431.
- [98] F. G. Calvo-Flores und C. Mingorance-Sánchez. „Deep Eutectic Solvents and Multicomponent Reactions: Two Convergent Items to Green Chemistry Strategies“. *ChemistryOpen* 10.8 (2021), 815–829.
- [99] A. Chaudhary, G. Khanna et al. „Deep eutectic solvent-mediated expedient multicomponent synthesis of oxazine scaffolds“. *Research on Chemical Intermediates* 48.5 (2022), 2267–2278.
- [100] I. A. Rather, S. H. Alotaibi et al. „Deep Eutectic Solvent (DES)-Mediated One-Pot Multicomponent Green Approach for Naphthalimide-Centered Acridine-1,8-dione Derivatives and Their Photo-physical Properties“. *ACS omega* 7.40 (2022), 35825–35833.
- [101] B. Bafti und H. Khabazzadeh. „Dimethylurea/citric acid as a highly efficient deep eutectic solvent for the multi-component reactions“. *Journal of Chemical Sciences* 126.3 (2014), 881–887.
- [102] A. Dömling und I. Ugi. „Multicomponent Reactions with Isocyanides“. *Angewandte Chemie International Edition* 39.18 (2000), 3168–3210.
- [103] A. Strecker. „Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper;“. *Liebigs Annalen der Chemie* 75.1 (1850), 27–45.
- [104] A. Schonberg und R. Moubacher. „The Strecker Degradation of  $\alpha$ -Amino Acids“. *Chemical Reviews* 50.2 (1952), 261–277.
- [105] M. S. Iyer, K. M. Gigstad et al. „Asymmetric Catalysis of the Strecker Amino Acid Synthesis by a Cyclic Dipeptide“. *Journal of the American Chemical Society* 118.20 (1996), 4910–4911.
- [106] L. Yet. „Recent Developments in Catalytic Asymmetric Strecker-Type Reactions“. *Angewandte Chemie International Edition* 40.5 (2001), 875–877.
- [107] S. J. Zuend, M. P. Coughlin et al. „Scaleable catalytic asymmetric Strecker syntheses of unnatural alpha-amino acids“. *Nature* 461.7266 (2009), 968–970.
- [108] T. Kadota, M. Sawa et al. „Catalytic Enantioselective Strecker Reaction of Isatin-Derived N-Unsubstituted Ketimines“. *Organic letters* 23.12 (2021), 4553–4558.

- [109] M. Betti. „Reazione generale di condensazione fra  $\beta$ naftolo, aldeidi e amine“. *Gazzetta chimica Italiana* 31.1 (1901), 377–393.
- [110] C. Cardellicchio, M. A. M. Capozzi und F. Naso. „The Betti base: the awakening of a sleeping beauty“. *Tetrahedron: Asymmetry* 21.5 (2010), 507–517.
- [111] A. Pictet und T. Spengler. „Über die Bildung von Isochinolinderivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyläthylamin, Phenylalanin und Tyrosin“. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 44.3 (1911), 2030–2036.
- [112] J. Stöckigt, A. P. Antonchick et al. „The Pictet-Spengler reaction in nature and in organic chemistry“. *Angewandte Chemie International Edition* 50.37 (2011), 8538–8564.
- [113] W. Wang, S. Ollio et al. „Polycyclic compounds by Ugi-Pictet-Spengler sequence“. *The Journal of Organic Chemistry* 76.2 (2011), 637–644.
- [114] C. Mannich und W. Krösche. „Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin“. *Archiv der Pharmazie* 250.1 (1912), 647–667.
- [115] C. Cimarelli, D. Fratoni et al. „Betti Reaction of Cyclic Imines with Naphthols and Phenols - Preparation of New Derivatives of Betti's Bases“. *European Journal of Organic Chemistry* 2011.11 (2011), 2094–2100.
- [116] M. K. Foumeshi, A. Z. Halimehjani et al. „ZnCl<sub>2</sub>-catalyzed synthesis of  $\alpha$ -dithiocarbamato-alkyl- $\beta$ -naphthols via the Betti reaction under solvent-free conditions“. *Tetrahedron Letters* 61.35 (2020), 152270.
- [117] B. Karmakar und J. Banerji. „A competent pot and atom-efficient synthesis of Betti bases over nanocrystalline MgO involving a modified Mannich type reaction“. *Tetrahedron Letters* 52.38 (2011), 4957–4960.
- [118] A. Olyaei, M. Zarnegar et al. „An Efficient Green MCR Protocol for the Synthesis of New Betti Bases via Mannich-Type Reaction“. *Letters in Organic Chemistry* 9.6 (2012), 451–456.
- [119] N. A. Petasis und I. Akritopoulou. „The boronic acid mannich reaction: A new method for the synthesis of geometrically pure allylamines“. *Tetrahedron Letters* 34.4 (1993), 583–586.
- [120] A. Hantzsch. „Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen“. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 14.2 (1881), 1637–1638.
- [121] P. Biginelli. „Derivati aldeidureidici degli eteri acetil- ed ossal-acetico“. *Gazzetta chimica Italiana* 23.1 (1893), 360–413.
- [122] M. Passerini. „L' ossidazione dell' acetil-p-aminoazobenzolo“. *Gazzetta chimica Italiana* 51 (1921), 229–232.
- [123] F. Asinger. „Über die gemeinsame Einwirkung von Schwefel und Ammoniak auf Ketone“. *Angewandte Chemie* 68.12 (1956), 413.
- [124] I. Ugi. „The  $\alpha$ -Addition of Immonium Ions and Anions to Isonitriles Accompanied by Secondary Reactions“. *Angewandte Chemie International Edition* 1.1 (1962), 8–21.
- [125] K. Gewalt, E. Schinke und H. Böttcher. „Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, VIII. 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven Nitrilen, Carbonylverbindungen und Schwefel“. *Chemische Berichte* 99.1 (1966), 94–100.
- [126] F. Bossert, W. Vater et al. „Neue Arzneimittel auf der Grundlage von 4-Aryl-1,4-dihydropyridinderivaten“. DE1670827 (A1). 1971.

- [127] H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay und J. N. Moorthy. „Biginelli reaction: an overview“. *Tetrahedron Letters* 57.47 (2016), 5135–5149.
- [128] S. S. Panda, P. Khanna und L. Khanna. „Biginelli Reaction: A Green Perspective“. *Current Organic Chemistry* 16.4 (2012), 507–520.
- [129] J.-P. Wan und Y. Liu. „Synthesis of Dihydropyrimidinones and Thiones by Multicomponent Reactions: Strategies Beyond the Classical Biginelli Reaction“. *Synthesis* 2010.23 (2010), 3943–3953.
- [130] M. M. Heravi, S. Asadi und B. M. Lashkariani. „Recent progress in asymmetric Biginelli reaction“. *Molecular diversity* 17.2 (2013), 389–407.
- [131] N. Griboura, K. Gatzonas und C. G. Neochoritis. „Still Relevant Today: The Asinger Multicomponent Reaction“. *ChemMedChem* 16.13 (2021), 1997–2020.
- [132] Z.-Q. Liu. „Two Neglected Multicomponent Reactions: Asinger and Groebke Reaction for Constructing Thiazolines and Imidazolines“. *Current Organic Synthesis* 12.1 (2015), 20–60.
- [133] G. Rainoldi, F. Begnini et al. „Efficient Synthesis of Spirooxindole-Fused 3-Thiazoline Derivatives by a One-Pot Asinger-Type Reaction“. *Synlett* 27.20 (2016), 2831–2835.
- [134] I. Schlemminger, H.-H. Janknecht et al. „Synthesis of the first enantiomerically pure 3-thiazolines via Asinger reaction“. *Tetrahedron Letters* 41.38 (2000), 7289–7292.
- [135] K. Unverferth. „Wirkstoffe durch Gewalt-Reaktion“. *Pharmazie* 45.8 (1990), 545–548.
- [136] K. Wang, D. Kim und A. Dömling. „Cyanoacetamide MCR (III): three-component Gewald reactions revisited“. *Journal of combinatorial chemistry* 12.1 (2010), 111–118.
- [137] W. Shearouse, M. Shumba und J. Mack. „A Solvent-Free, One-Step, One-Pot Gewald Reaction for Alkyl-aryl Ketones via Mechanochemistry“. *Applied Sciences* 4.2 (2014), 171–179.
- [138] Y. Huang und A. Dömling. „The Gewald multicomponent reaction“. *Molecular diversity* 15.1 (2011), 3–33.
- [139] D. M. Barnes, A. R. Haight et al. „New conditions for the synthesis of thiophenes via the Knoevenagel/Gewald reaction sequence. Application to the synthesis of a multitargeted kinase inhibitor“. *Tetrahedron* 62.49 (2006), 11311–11319.
- [140] R. Ramozzi und K. Morokuma. „Revisiting the Passerini reaction mechanism: existence of the nitrilium, organocatalysis of its formation, and solvent effect“. *The Journal of Organic Chemistry* 80.11 (2015), 5652–5657.
- [141] Q. Wang, D.-X. Wang et al. „Still Unconquered: Enantioselective Passerini and Ugi Multicomponent Reactions“. *Accounts of chemical research* 51.5 (2018), 1290–1300.
- [142] L. El Kaim, M. Gizolme und L. Grimaud. „O-arylyative Passerini reactions“. *Organic letters* 8.22 (2006), 5021–5023.
- [143] S. Maeda, S. Komagawa et al. „Finding reaction pathways for multicomponent reactions: the Passerini reaction is a four-component reaction“. *Angewandte Chemie International Edition* 50.3 (2011), 644–649.
- [144] L. El Kaim und L. Grimaud. „Beyond the Ugi reaction: less conventional interactions between isocyanides and iminium species“. *Tetrahedron* 65.11 (2009), 2153–2171.
- [145] T. Zarganes-Tzitzikas, C. G. Neochoritis und A. Dömling. „Atorvastatin (Lipitor) by MCR“. *ACS medicinal chemistry letters* 10.3 (2019), 389–392.

- [146] H. Cao, H. Liu und A. Dömling. „Efficient multicomponent reaction synthesis of the schistosomiasis drug praziquantel“. *Chemistry* 16.41 (2010), 12296–12298.
- [147] M. Lee, N. J. Vosburg et al. „Multicomponent Synthesis of Lidocaine at Room Temperature“. *Journal of Chemical Education* 99.6 (2022), 2399–2402.
- [148] R. Cioc, L. van Schaepkens Riepmst et al. „Ugi Four-Center Three-Component Reaction as a Direct Approach to Racetams“. *Synthesis* 49.07 (2017), 1664–1674.
- [149] H. Wehlan, J. Oehme et al. „Development of Scalable Conditions for the Ugi Reaction—Application to the Synthesis of (R)-Lacosamide“. *Organic Process Research & Development* 19.12 (2015), 1980–1986.
- [150] A. Váradi, T. C. Palmer et al. „Synthesis of Carfentanil Amide Opioids Using the Ugi Multicomponent Reaction“. *ACS chemical neuroscience* 6.9 (2015), 1570–1577.
- [151] C. Kalinski, H. Lemoine et al. „Multicomponent Reactions as a Powerful Tool for Generic Drug Synthesis“. *Synthesis* 2008.24 (2008), 4007–4011.
- [152] I. Aillaud, C. Haurena et al. „2-chlorophenyl zinc bromide: a convenient nucleophile for the mannich-related multicomponent synthesis of clopidogrel and ticlopidine“. *Molecules* 15.11 (2010), 8144–8155.
- [153] A. Saeed, D. Shahzad et al. „Developments in the synthesis of the antiplatelet and antithrombotic drug (S)-clopidogrel“. *Chirality* 29.11 (2017), 684–707.
- [154] A. Shaabani, S. E. Hooshmand und H. Afaridoun. „A green chemical approach: a straightforward one-pot synthesis of 2-aminothiophene derivatives via Gewald reaction in deep eutectic solvents“. *Monatshefte fuer Chemie/Chemical Monthly* 148.4 (2017), 711–716.
- [155] A. Leyva-Pérez, J. R. Cabrero-Antonino und A. Corma. „Bifunctional solid catalysts for chemoselective hydrogenation–cyclisation–amination cascade reactions of relevance for the synthesis of pharmaceuticals“. *Tetrahedron* 66.41 (2010), 8203–8209.
- [156] D. Obermayer, D. Znidar et al. „Design and Performance Validation of a Conductively Heated Sealed-Vessel Reactor for Organic Synthesis“. *The Journal of Organic Chemistry* 81.23 (2016), 11788–11801.
- [157] R. O. Rocha, M. O. Rodrigues und B. A. D. Neto. „Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores“. *ACS omega* 5.2 (2020), 972–979.
- [158] M. A. Fouad, H. Abdel-Hamid und M. S. Ayoup. „Two decades of recent advances of Ugi reactions: synthetic and pharmaceutical applications“. *RSC advances* 10.70 (2020), 42644–42681.
- [159] N. P. Tripolitsiotis, M. Thomaidi und C. G. Neochoritis. „The Ugi Three-Component Reaction; a Valuable Tool in Modern Organic Synthesis“. *Liebigs Annalen der Chemie* 2020.42 (2020), 6525–6554.
- [160] N. Chéron, R. Ramozzi et al. „Challenging 50 years of established views on Ugi reaction: a theoretical approach“. *The Journal of Organic Chemistry* 77.3 (2012), 1361–1366.
- [161] M. Abbas, J. Bethke und L. A. Wessjohann. „One pot synthesis of selenocysteine containing peptoid libraries by Ugi multicomponent reactions in water“. *Chemical communications* 5 (2006), 541–543.
- [162] J. Wiemann, L. Fischer Née Heller et al. „Ugi multicomponent-reaction: Syntheses of cytotoxic dehydroabietylamine derivatives“. *Bioorganic chemistry* 81 (2018), 567–576.

- [163] J. Azuaje, A. El Maatougui et al. „Ugi-based approaches to quinoxaline libraries“. *ACS combinatorial science* 16.8 (2014), 403–411.
- [164] N. Estrada-Ortiz, C. G. Neochoritis et al. „Artificial Macrocycles as Potent p53-MDM2 Inhibitors“. *ACS medicinal chemistry letters* 8.10 (2017), 1025–1030.
- [165] E. M. M. Abdelraheem, K. Kurpiewska et al. „Artificial Macrocycles by Ugi Reaction and Passerini Ring Closure“. *The Journal of Organic Chemistry* 81.19 (2016), 8789–8795.
- [166] E. M. M. Abdelraheem, S. Khaksar et al. „Two-Step Macrocyclic Synthesis by Classical Ugi Reaction“. *The Journal of Organic Chemistry* 83.3 (2018), 1441–1447.
- [167] P. Patil, B. Mishra et al. „Library-to-Library Synthesis of Highly Substituted  $\alpha$ -Aminomethyl Tetrazoles via Ugi Reaction“. *ACS combinatorial science* 20.2 (2018), 70–74.
- [168] C. Hulme, M. M. Morrisette et al. „The solution phase synthesis of diketopiperazine libraries via the Ugi reaction: Novel application of Armstrong’s convertible isonitrile“. *Tetrahedron Letters* 39.10 (1998), 1113–1116.
- [169] D. Yugandhar und A. K. Srivastava. „Efficient Construction of Azaspiro4.5trienone Libraries via Tandem Ugi 4CC/Electrophilic ipso-Iodocyclization in One-Pot“. *ACS combinatorial science* 17.8 (2015), 474–481.
- [170] P. Patil, K. Kurpiewska et al. „Ammonia-Promoted One-Pot Tetrazolopiperidinone Synthesis by Ugi Reaction“. *ACS combinatorial science* 19.5 (2017), 343–350.
- [171] M. A. Mironov, Hrsg. *MCR 2009: Proceedings of the 4th International Conference on Multi-Component Reactions and Related Chemistry, Ekaterinburg, Russia*. Springer New York und Imprint Springer, 2011.
- [172] H. Böshagen, U. Rosentreter et al. „Tetrahydro-1-benzo-(c,d)-indolpropionsäure-sulfonamide“. DE3826371 (A1). 1990.
- [173] S. Lee und S. B. Park. „An efficient one-step synthesis of heterobiaryl pyrazolo[3,4-b]pyridines via indole ring opening“. *Organic letters* 11.22 (2009), 5214–5217.
- [174] I. Ugi, R. Meyr et al. „Cyclohexyl isocyanide“. *Organic Syntheses* 41 (1961), 13.
- [175] Y.-X. Si, P.-F. Zhu und S.-L. Zhang. „Synthesis of Isocyanides by Reacting Primary Amines with Difluorocarbene“. *Organic letters* 22.22 (2020), 9086–9090.
- [176] A. Porcheddu, G. Giacomelli und M. Salaris. „Microwave-assisted synthesis of isonitriles: a general simple methodology“. *The Journal of Organic Chemistry* 70.6 (2005), 2361–2363.
- [177] C. G. Neochoritis, S. Stotani et al. „Efficient isocyanide-less isocyanide-based multicomponent reactions“. *Organic letters* 17.8 (2015), 2002–2005.
- [178] C. G. Neochoritis, T. Zarganes-Tzitzikas et al. „Leuckart-Wallach Route Toward Isocyanides and Some Applications“. *ACS combinatorial science* 17.9 (2015), 493–499.
- [179] R. Leuckart. „Über eine neue Bildungsweise von Tribenzylamin“. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 18.2 (1885), 2341–2344.
- [180] A. Sehlinger, O. Kreye und M. A. R. Meier. „Tunable Polymers Obtained from Passerini Multi-component Reaction Derived Acrylate Monomers“. *Macromolecules* 46.15 (2013), 6031–6037.
- [181] P. Patil, M. Ahmadian-Moghaddam und A. Dömling. „Isocyanide 2.0“. *Green Chemistry* 22.20 (2020), 6902–6911.
- [182] J. C. Flores-Reyes, A. Islas-Jácome und E. González-Zamora. „The Ugi three-component reaction and its variants“. *Organic Chemistry Frontiers* 8.19 (2021), 5460–5515.

- [183] L. Banfi, A. Basso et al. „The 100 facets of the Passerini reaction“. *Chemical Science* 12.47 (2021), 15445–15472.
- [184] T. Zhao, A. Boltjes et al. „Tritylamine as an ammonia surrogate in the Ugi tetrazole synthesis“. *Organic letters* 15.3 (2013), 639–641.
- [185] G. L. Patrick. *An introduction to medicinal chemistry*. Fifth edition. Oxford: Oxford University Press, 2013.
- [186] J. Bariwal, R. Kaur et al. „Post-Ugi Cyclization for the Construction of Diverse Heterocyclic Compounds: Recent Updates“. *Frontiers in chemistry* 6 (2018), 557.
- [187] U. K. Sharma, N. Sharma et al. „Metal-mediated post-Ugi transformations for the construction of diverse heterocyclic scaffolds“. *Chemical Society reviews* 44.7 (2015), 1836–1860.
- [188] L. Song, L. Cai und E. V. van der Eycken. „Microwave-Assisted Post-Ugi Reactions for the Synthesis of Polycycles“. *Molecules* 27.10 (2022).
- [189] O. Diels und K. Alder. „Synthesen in der hydroaromatischen Reihe“. *Liebigs Annalen der Chemie* 460.1 (1928), 98–122.
- [190] R. H. Grubbs, P. L. Burk und D. D. Carr. „Mechanism of the olefin metathesis reaction“. *Journal of the American Chemical Society* 97.11 (1975), 3265–3267.
- [191] S. T. Nguyen, L. K. Johnson et al. „Ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of norbornene by a Group VIII carbene complex in protic media“. *Journal of the American Chemical Society* 114.10 (1992), 3974–3975.
- [192] S. T. Nguyen, R. H. Grubbs und J. W. Ziller. „Syntheses and activities of new single-component, ruthenium-based olefin metathesis catalysts“. *Journal of the American Chemical Society* 115.21 (1993), 9858–9859.
- [193] A. Aliyenne, F. Pin et al. „Bi(OTf)<sub>3</sub> –Catalysed Access to 2,3–Substituted Isoindolinones and Tricyclic N,O–Acetals by Trapping of Bis–N –Acyliiminium Species in a Tandem Process“. *Liebigs Annalen der Chemie* 2016.21 (2016), 3592–3602.
- [194] D. González-Gálvez, E. García-García et al. „Enantioselective approach to Securinega alkaloids. Total synthesis of securinine and (-)-norsecurinine“. *The Journal of Organic Chemistry* 74.16 (2009), 6199–6211.
- [195] M. D. Witte, D. Horst et al. „Synthesis and biological evaluation of a chitobiose-based peptide N-glycanase inhibitor library“. *The Journal of Organic Chemistry* 74.2 (2009), 605–616.
- [196] E. J. Groso und C. S. Schindler. „Recent advances in the application of ring-closing metathesis for the synthesis of unsaturated nitrogen heterocycles“. *Synthesis* 51.5 (2019), 1100–1114.
- [197] D. J. Upadhyaya, A. Barge et al. „Efficient, solventless N-Boc protection of amines carried out at room temperature using sulfamic acid as recyclable catalyst“. *Tetrahedron Letters* 48.47 (2007), 8318–8322.
- [198] A. Diamanti, Z. Ganase et al. „Mechanism, kinetics and selectivity of a Williamson ether synthesis: elucidation under different reaction conditions“. *Reaction Chemistry & Engineering* 6.7 (2021), 1195–1211.
- [199] H. H. Freedman und R. A. Dubois. „An improved Williamson ether synthesis using phase transfer catalysis“. *Tetrahedron Letters* 16.38 (1975), 3251–3254.
- [200] Y. Peng und G. Song. „Combined microwave and ultrasound assisted Williamson ether synthesis in the absence of phase-transfer catalysts“. *Green Chemistry* 4.4 (2002), 349–351.

- [201] S. Fustero, D. Jiménez et al. „Enantioselective organocatalytic intramolecular aza-Michael reaction: a concise synthesis of (+)-sedamine, (+)-allosedamine, and (+)-coniine“. *Organic letters* 9.25 (2007), 5283–5286.
- [202] P. G. M. Wuts und T. W. Greene. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc, 2006.
- [203] R. C. Larock und E. K. Yum. „Synthesis of indoles via palladium-catalyzed heteroannulation of internal alkynes“. *Journal of the American Chemical Society* 113.17 (1991), 6689–6690.
- [204] C. D. Nenitzescu. „Derivatives of 2-methy-5-hydroxyindole“. *Bull. Soc. Chim. Romania* 11 (1929), 37–43.
- [205] A. Reissert. „Einwirkung von Oxalester und Natriumäthylat auf Nitrotoluole. Synthese nitrirter Phenylbrenztraubensäuren“. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 30.1 (1897), 1030–1053.
- [206] S. Gore, S. Baskaran und B. König. „Fischer indole synthesis in low melting mixtures“. *Organic letters* 14.17 (2012), 4568–4571.
- [207] K. Muralirajan und C.-H. Cheng. „Regioselective Synthesis of Indoles via Rhodium-Catalyzed CH Activation Directed by an In-Situ Generated Redox-Neutral Group“. *Advanced Synthesis & Catalysis* 356.7 (2014), 1571–1576.
- [208] Dguv. *GESTIS-Stoffdatenbank*. 2022.
- [209] S. E. Webber, K. S. S. Canan et al. „Tricyclic Inhibitors of Poly(ADP-ribose) polymerases“. WO0042040 (A1). 2000.
- [210] X. Guinchard, Y. Vallée und J.-N. Denis. „Total synthesis of marine sponge bis(indole) alkaloids of the topsentin class“. *The Journal of Organic Chemistry* 72.10 (2007), 3972–3975.
- [211] H. Qin, Z. Xu et al. „Total synthesis of (±)-decursivine and (±)-serotobenine: a Witkop photocyclization/elimination/O-Michael addition cascade approach“. *Angewandte Chemie International Edition* 50.19 (2011), 4447–4449.
- [212] M. Pfaffenbach, A. Roller und T. Gaich. „Synthesis of Indolophanes by Photochemical Macrocyclization“. *Chemistry* 22.25 (2016), 8444–8447.
- [213] R. Bruckner und M. Harmata. *Organic Mechanisms*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010.
- [214] K. Schwetlick. *Organikum: Organisch-chemisches Grundpraktikum*. 21., neu bearb. und erw. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH, 2001.
- [215] Huang-Minlon. „A Simple Modification of the Wolff-Kishner Reduction“. *Journal of the American Chemical Society* 68.12 (1946), 2487–2488.
- [216] J. Augustine, A. Bombrun und R. Atta. „A Practical and Cost-Efficient, One-Pot Conversion of Aldehydes into Nitriles Mediated by ‘Activated DMSO’“. *Synlett* 2011.15 (2011), 2223–2227.
- [217] S. Vojacek, L. Schulig et al. „Tetrahydroindoles as Multipurpose Screening Compounds and Novel Sirtuin Inhibitors“. *ChemMedChem* 14.8 (2019), 853–864.
- [218] C. J. Clarke, W.-C. Tu et al. „Green and Sustainable Solvents in Chemical Processes“. *Chemical Reviews* 118.2 (2018), 747–800.
- [219] S. H. Krishna, D. J. McClelland et al. „Hydrogenation of levoglucosenone to renewable chemicals“. *Green Chemistry* 19.5 (2017), 1278–1285.



- [220] J. Sherwood, M. de bruyn et al. „Dihydrolevoglucosenone (Cyrene) as a bio-based alternative for dipolar aprotic solvents“. *Chemical communications* 50.68 (2014), 9650–9652.
- [221] K. L. Wilson, J. Murray et al. „Cyrene as a bio-based solvent for HATU mediated amide coupling“. *Organic & biomolecular chemistry* 16.16 (2018), 2851–2854.
- [222] L. T. M. van Wandelen, J. van Ameijde et al. „Directed modulation of protein kinase C isozyme selectivity with bisubstrate-based inhibitors“. *ChemMedChem* 7.12 (2012), 2113–2121.
- [223] M. A. Mironov, M. N. Ivantsova und V. S. Mokrushin. „Ugi reaction in aqueous solutions: a simple protocol for libraries production“. *Molecular diversity* 6.3-4 (2003), 193–197.
- [224] M. C. Pirrung und K. D. Sarma. „Multicomponent reactions are accelerated in water“. *Journal of the American Chemical Society* 126.2 (2004), 444–445.
- [225] S. Marcaccini und T. Torroba. „The use of the Ugi four-component condensation“. *Nature protocols* 2.3 (2007), 632–639.
- [226] W. Maison, I. Schlemminger et al. „Modified PNAs: A simple method for the synthesis of monomeric building blocks“. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 9.4 (1999), 581–584.
- [227] C. B. Gilley und Y. Kobayashi. „2-nitrophenyl isocyanide as a versatile convertible isocyanide: rapid access to a fused gamma-lactam beta-lactone bicycle“. *The Journal of Organic Chemistry* 73.11 (2008), 4198–4204.
- [228] G. van der Heijden, J. A. W. S. Jong et al. „2-Bromo-6-isocyanopyridine as a Universal Convertible Isocyanide for Multicomponent Chemistry“. *Organic letters* 18.5 (2016), 984–987.
- [229] A. L. Chandgude, J. Li und A. Dömling. „2-Nitrobenzyl Isocyanide as a Universal Convertible Isocyanide“. *Asian journal of organic chemistry* 6.7 (2017), 798–801.
- [230] M. C. Pirrung und S. Ghorai. „Versatile, fragrant, convertible isonitriles“. *Journal of the American Chemical Society* 128.36 (2006), 11772–11773.
- [231] L. G. Mueller, T. M. Keller und F. F. Fleming. „One-Pot Syntheses of Substituted Oxazoles and Imidazoles from the Isocyanide Asmic“. *The Journal of Organic Chemistry* 88.2 (2023), 909–916.
- [232] H. Günther. *NMR spectroscopy: Basic principles, concepts and applications in chemistry / Harald Günther*. Third, completely revised and updated edition. Weinheim: Wiley-VCH, 2013.
- [233] T. Mosmann. „Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays“. *Journal of Immunological Methods* 65.1-2 (1983), 55–63.
- [234] M. Ghasemi, T. Turnbull et al. „The MTT Assay: Utility, Limitations, Pitfalls, and Interpretation in Bulk and Single-Cell Analysis“. *International journal of molecular sciences* 22.23 (2021).
- [235] M. W. Karaman, S. Herrgard et al. „A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity“. *Nature Biotechnology* 26.1 (2008), 127–132.
- [236] D. Lobner. „Comparison of the LDH and MTT assays for quantifying cell death: validity for neuronal apoptosis?“ *Journal of neuroscience methods* 96.2 (2000), 147–152.
- [237] A. H. Cory, T. C. Owen et al. „Use of an aqueous soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth assays in culture“. *Cancer communications* 3.7 (1991), 207–212.
- [238] S. Anoopkumar-Dukie, J. B. Carey et al. „Resazurin assay of radiation response in cultured cells“. *The British journal of radiology* 78.934 (2005), 945–947.
- [239] A. Walzl, C. Unger et al. „The Resazurin Reduction Assay Can Distinguish Cytotoxic from Cytostatic Compounds in Spheroid Screening Assays“. *Journal of biomolecular screening* 19.7 (2014), 1047–1059.

- [240] C. Pergola und O. Werz. „5-Lipoxygenase inhibitors: a review of recent developments and patents“. *Expert opinion on therapeutic patents* 20.3 (2010), 355–375.
- [241] O. Rådmark, O. Werz et al. „5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease“. *Biochimica et biophysica acta* 1851.4 (2015), 331–339.
- [242] O. Rådmark und B. Samuelsson. „5-Lipoxygenase: mechanisms of regulation“. *Journal of lipid research* 50 Suppl.Suppl (2009), S40–5.
- [243] R. L. Bell, P. R. Young et al. „The discovery and development of zileuton: an orally active 5-lipoxygenase inhibitor“. *International journal of immunopharmacology* 14.3 (1992), 505–510.
- [244] K. A. McGill und W. W. Busse. „Zileuton“. *Lancet* 348.9026 (1996), 519–524.
- [245] S. E. Wenzel und A. K. Kamada. „Zileuton: the first 5-lipoxygenase inhibitor for the treatment of asthma“. *The Annals of pharmacotherapy* 30.7-8 (1996), 858–864.
- [246] L. M. Dubé, L. J. Swanson und W. Awni. „Zileuton, a leukotriene synthesis inhibitor in the management of chronic asthma. Clinical pharmacokinetics and safety“. *Clinical reviews in allergy & immunology* 17.1-2 (1999), 213–221.
- [247] C. Pergola, J. Gerstmeier et al. „The novel benzimidazole derivative BRP-7 inhibits leukotriene biosynthesis in vitro and in vivo by targeting 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP)“. *British journal of pharmacology* 171.12 (2014), 3051–3064.
- [248] N. Jung, A. Deckers und S. Bräse. „Ein Molekulararchiv als akademisch integrierte Service-Einrichtung“. *Biospektrum* 23.2 (2017), 212–214.
- [249] P. Tremouilhac, Nguyen et al. „Chemotion ELN: an Open Source electronic lab notebook for chemists in academia“. *Journal of cheminformatics* 9.1 (2017), 54.
- [250] P. Tremouilhac, C.-L. Lin et al. „The Repository Chemotion: Infrastructure for Sustainable Research in Chemistry\*“. *Angewandte Chemie International Edition* 59.50 (2020), 22771–22778.
- [251] P. Brennecke, D. Rasina et al. „EU-OPENSOURCE: A Novel Collaborative Approach to Facilitate Chemical Biology“. *SLAS discovery : advancing life sciences R & D* 24.3 (2019), 398–413.
- [252] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar und A. Nudelman. „NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities“. *The Journal of Organic Chemistry* 62.21 (1997), 7512–7515.
- [253] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller et al. „NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist“. *Organometallics* 29.9 (2010), 2176–2179.
- [254] K. P. Dhake, P. J. Tambade et al. „An efficient, catalyst- and solvent-free N -formylation of aromatic and aliphatic amines“. *Green Chemistry Letters and Reviews* 4.2 (2011), 151–157.
- [255] C. M. Griffiths-Jones und D. W. Knight. „A total synthesis of (±)- $\alpha$ -cyclopiazonic acid using a cationic cascade as a key step“. *Tetrahedron* 67.44 (2011), 8515–8528.
- [256] H. Beer, J. Bresien et al. „Reversible switching between housane and cyclopentanediy l isomers: an isonitrile-catalysed thermal reverse reaction“. *Dalton transactions* 49.40 (2020), 13986–13992.
- [257] V. Srivastava, A. M. Srivastava et al. „Disubstituted 4(3H) quinazolones: a novel class of antitumor agents“. *Chemical biology & drug design* 74.3 (2009), 297–301.
- [258] T. Kametani, Y. Nomura und K. Morita. „Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. XLIII“. *Yakugaku Zasshi* 76.6 (1956), 652–654.

- [259] R. Baltzly und J. S. Buck. „Catalytic Debenzylation. The Effect of Substitution on the Strength of the O-Benzyl and N-Benzyl Linkages 1“. *Journal of the American Chemical Society* 65.10 (1943), 1984–1992.
- [260] C. Tao, F. Liu et al. „Copper-catalyzed aerobic oxidative synthesis of aryl nitriles from benzylic alcohols and aqueous ammonia“. *Organic & biomolecular chemistry* 11.20 (2013), 3349–3354.
- [261] M. Woods und A. D. Sherry. „Synthesis and luminescence studies of aryl substituted tetraamide complexes of europium(III): a new approach to pH responsive luminescent europium probes“. *Inorganic chemistry* 42.14 (2003), 4401–4408.
- [262] P. C. Astles, T. J. Brown et al. „Selective endothelin A receptor antagonists. 4. Discovery and structure-activity relationships of stilbene acid and alcohol derivatives“. *Journal of medicinal chemistry* 41.15 (1998), 2745–2753.
- [263] E.-C. Wang, K.-S. Huang et al. „An Efficient Method for the Preparation of Nitriles via the Dehydration of Aldoximes with Phthalic Anhydride“. *Journal of the Chinese Chemical Society* 51.3 (2004), 619–627.
- [264] K. Somakala, M. Amir et al. „Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazole derivatives containing sulfonamide moiety“. *Monatshefte fuer Chemie/Chemical Monthly* 147.11 (2016), 2017–2029.
- [265] K. H. Baggaley, R. Fears et al. „Hypolipidemic analogues of ethyl 4-benzyloxybenzoate“. *Journal of medicinal chemistry* 20.11 (1977), 1388–1393.
- [266] M. Denißen, R. Hannen et al. „One-pot synthesis of a white-light emissive bichromophore operated by aggregation-induced dual emission (AIDE) and partial energy transfer“. *Chemical communications* 56.54 (2020), 7407–7410.
- [267] S. König, E. Romp et al. „Melleolides from Honey Mushroom Inhibit 5-Lipoxygenase via Cys159“. *Cell chemical biology* 26.1 (2019), 60–70.e4.
- [268] M. Bohnert, O. Scherer et al. „Melleolides induce rapid cell death in human primary monocytes and cancer cells“. *Bioorganic & medicinal chemistry* 22.15 (2014), 3856–3861.
- [269] D. Steinhilber, T. Herrmann und H. J. Roth. „Separation of lipoxins and leukotrienes from human granulocytes by high-performance liquid chromatography with a Radial-Pak cartridge after extraction with an octadecyl reversed-phase column“. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 493 (1989), 361–366.
- [270] S. Pace, A. Rossi et al. „Sex differences in prostaglandin biosynthesis in neutrophils during acute inflammation“. *Scientific reports* 7.1 (2017), 3759.

Diese Seite wurde absichtlich leer gelassen.

# Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass diese Arbeit bisher von mir weder an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Greifswald noch einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung zum Zwecke der Promotion eingereicht wurde.

Ferner erkläre ich, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die darin angegebenen Hilfsmittel und Hilfen benutzt und keine Textabschnitte eines Dritten ohne Kennzeichnung übernommen habe.

---

*Ort, Datum*

---

*Unterschrift*

Diese Seite wurde absichtlich leer gelassen.

# Lebenslauf

*Hinweis: Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen Version der Dissertation entfernt.*

Diese Seite wurde absichtlich leer gelassen.



# Eigene Publikationen und Poster

## Peer-Review-Artikel

F. Potlitz, A. Link, L. Schulig; „Advances in the discovery of new chemotypes through ultra-large library docking“, *Expert Opinion on Drug Discovery* (2023), 18(3), 303-313.

M. Ahmadi, F. Potlitz, A. Link, T. von Woedtke, Z. Nasri, K. Wende, „Flucytosine-based prodrug activation by cold physical plasma“, *Archiv der Pharmazie* (2022), 355(9), 2200061.

R. K. Hofstetter, F. Potlitz, L. Schulig, S. Kim, M. Hasan, A. Link; „Subcritical Fluid Chromatography at Sub-Ambient Temperatures for the Chiral Resolution of Ketamin Metabolites with Rapid-Onset Antidepressant Effects“, *Molecules* (2019), 24(10), 1927.

R. Hofstetter, B. J. Elvers, F. Potlitz, A. Link, C. Schulzke; „Crystal structure of 7,8,15,16,17-pentathiadispiro [5.2.5<sup>9</sup>.3<sup>6</sup>]heptadecane“, *Acta Crystallographica Section E* (2019), 75(6), 888-891.

R. K. Hofstetter, M. Hasan, G. M. Fassauer, C. Bock, A. S. Surur, S. Behnisch, C. W. Grathwol, F. Potlitz, T. Oergel, W. Siegmund, A. Link; „Simultaneous quantification of acidic and basic flupirtine metabolites by supercritical fluid chromatography according to European Medicines Agency validation“, *Journal of Chromatography A* (2019), 1603, 338-347.

## Poster

F. Potlitz, M. Ahmadi, T. von Woedtke, Z. Nasri, K. Wende, A. Link, „Synthesis of a arylboronic acid pinacol ester model substrate for cold physical plasma induced prodrug activation“, *Frontiers in Medicinal Chemistry*, Online, 13.-16.03.2022

Diese Seite wurde absichtlich leer gelassen.

# Danksagung

Die erfolgreiche Fertigstellung dieser Dissertation ist das Resultat der vielen und tatkräftigen Unterstützung, die mir in den vergangenen Jahren durch eine Vielzahl von Personen bei den verschiedenen Projekten zuteil wurde.

Zuallererst gilt mein Dank meinem Betreuer Prof. Dr. Andreas Link für die wohlwollende Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die Überlassung dieses vielseitigen und überaus interessanten Themengebiets. Auch für das stets „offene Ohr“ bei unterschiedlichsten Fragestellungen, den kontinuierlichen fachlichen Input und die Unterstützung bei der Erstellung der im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Manuskripte danke ich ihm aufs Herzlichste.

Für die tatkräftige Unterstützung bei der Aufnahme zahlreicher experimenteller Daten, insbesondere der NMR- und Massenspektren, danke ich Dr. Anja Bodtke und Maria Hühr. Auch Dr. Nico Ueberschaar von der MS-Plattform der Friedrich-Schiller-Universität Jena und Dr. Robert „Rupert“ Hofstetter danke ich für die Messung der Massenspektren und die Organisation drumherum. Weiterhin danke ich Dr. Olaf Morgenstern für die hilfreiche Unterstützung in Fragen der Nomenklatur.

Für die biologische Testung meiner Verbindungen mittels MTT- und 5-LOX-Assay möchte ich dem Arbeitskreis Prof. Dr. Garscha und dort insbesondere Dr. Stefanie König danken, die mir trotz meiner Unkenntnis diese biologischen Testsysteme näher bringen konnte. Für die Bestellung von Chemikalien und Verbrauchsmaterialien sowie die Unterstützung bei organisatorischen Abläufen innerhalb der Universität danke ich weiterhin Sylvia Ewert.

Die schnelle und unkomplizierte Möglichkeit zu röntgendiffraktometrischen Untersuchungen verdanke ich Dr. Gottfried Palm aus dem Arbeitskreis Synthetische und Strukturelle Biochemie am Institut für Biochemie der Universität Greifswald. Für die Möglichkeit, meine Verbindungen im Molekülarchiv des Karlsruhe Institut für Technologie unterbringen zu können, danke ich Dr. Christoph Grathwol von der *Compound Plattform*. Für die Kooperation im Rahmen des Plasma-Prodrug-Projekts gilt mein Dank Dr. Kristian Wende und Dr. Mohsen Ahmadi.

Meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Betreuung des Praktikums ASA II, Dr. Gregor Radau, Dr. Anja Bodtke, Lukas Schulig und Jana Lemke möchte ich an dieser Stelle für die stets kollegiale und konstruktive Arbeitsweise, auch und besonders während der Wirren einer Pandemie, danken.

Meinen ehemaligen und gegenwärtigen Mitstreitern im Labor 20.14/20.15, Dr. Konrad Wurm, Dr. Christoph Grathwol (auch wenn wir nicht immer einer Meinung waren), Jana Lemke und Tobias Keydel verdanke ich wohl einen großen Teil der unterhaltsamen Anekdoten aus den vergangenen Jahren.

Auch meinen Diplomanden Jonas Schädlich und Thorben Nehls danke ich für ihre Beiträge zum Gelingen dieser Arbeit, auch wenn diese nicht unbedingt fachlicher Natur waren. Der „Kaffeerunde“, auch wenn die Pünktlichkeit um 8.30 Uhr in letzter Zeit zu wünschen übrig lässt, Dr. Konrad Wurm, Dr. Rupert Hofstetter, Michael Eccius, Tobias Keydel, Jana Lemke, Van Nguyen und Louis Schmidt, danke ich herzlich für die unterhaltsamen Gespräche über Fachliches und weniger Fachliches. Auch allen bisher nicht genannten Mitgliedern der PMC, die mich in den vergangenen Jahren begleitet haben, Tobias Oergel, Michael Tietz, Dr. Markus Kindermann, Prof. Dr. Patrick Bednarski, Dr. Lisa Wolff, Kristin Beirow, Patrick Werth, Dr. Steven Behnisch-Cornwell, Dr. Daniel Bäcker, Martin Napierkowski, Frieda-Marie Bartz, Anika Voigt, Malte Eichelbaum, Anne Schüttler, Prof. Dr. Ulrike Garscha, Katharina Landenfeld, Petra Hammerschmidt sowie allen ehemaligen und gegenwärtigen Diplomanden und Wahlpflichtstudenten möchte ich an dieser herzlichst danken. Ich hoffe, dass ich jetzt niemanden vergessen habe, aber falls doch, fühlt euch bitte als Teil dieser Liste.

Meiner Familie danke ich für die ungebrochene Unterstützung in den vergangenen Jahren (ja, ich studiere jetzt bald 10 Jahre lang), ohne die das Zustandekommen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Last, but not least, danke ich Claudia, meiner besseren Hälfte, dafür dass sie es stets geschafft hat Ausgleich zu den stressigen Labortagen zu bieten und mich auch in weniger optimistischen Phasen der Promotionszeit stets ermutigt und unterstützt hat.