

Synthese optisch aktiver Indol- und Chinolinderivate

von der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften der Carl von Ossietzky-Universität Oldenburg zur Erlangung des Grades und Titels eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.) angenommene Dissertation

von

Claas Lüder Diedrich

geboren am 05.09.1977 in Bremen

Die vorliegende Arbeit wurde von Juli 2005 bis März 2006 am Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart und von April 2006 bis Juli 2008 am Institut für Reine und Angewandte Chemie der Carl von Ossietzky-Universität Oldenburg angefertigt.

Erstgutachter: Prof. Dr. Jens Christoffers

Zweitgutachter: Prof. Dr. Jürgen Martens

Tag der Disputation: 20.08.2008

Fia-Marie und Malte

zur Verlobung

Danksagungen

Ich danke Herrn *Prof. Dr. Jens Christoffers* für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Arbeit, die interessante Themenstellung, die freundliche Betreuung und die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. Martens danke ich für die Übernahme der zweiten Berichterstattung.

Ich danke meinen ehemaligen und derzeitigen Kollegen Dr. Girish Kumar Koripelly, Dr. Rajamalleswaramma ,Aruna' Jogireddy, Dr. Thomas Kauf, Dr. Alexandrine Busch, Dr. Anna Rosiak, Dr. Yawei Zhang, Rebekka Pflantz, Heiko Schramm, Robert von Rönn, Francesco Fabretti, Anike Nörder, Sascha Norden, Maria Pavlova, Andreas Skowron, Hilke Bruns, Steffen Litschel, Lukas Kupracz, Jonas Sluiter und Rita Schäfer für die Hilfsbereitschaft und die gute Atmosphäre.

Besonderer Dank gilt Juliane Walter und Dr. Herbert Frey für allzeit offene Ohren und Hilfe in allen Belangen. Michael Rössle möchte ich insbesondere für die Hilfe und Freundschaft während der Zusammenschrift danken.

Ich danke allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Institutes sowie Ludmila Hermann und Elisabeth Jaskulska für ihre Hilfe und Unterstützung.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern, meinen Großeltern sowie Pia-Marie und Malte für ihr Vertrauen in mich und ihre stete Unterstützung danken.

Inhaltsverzeichnis

I English Summary	1
II Kurzzusammenfassung	4
1. Einleitung	7
1.1 Camptothecin: Der Naturstoff	8
1.1.1 Wirkmechanismus von Camptothecin und Analoga	11
1.2 Indole in Synthese und Medizin	13
1.2.1 Die Fischer-Indolsynthese	14
1.3 Chinoline in Synthese und Medizin	20
1.3.1 Die Friedländer-Chinolinsynthese	23
1.3.2 Katalysatoren der Friedländer-Chinolinsynthese	24
1.4 Die kupferkatalysierte Michael-Reaktion	29
2. Zielsetzung	32
3. Durchführung	35
3.1 Darstellung enantiomerenreiner β-Ketoester	35
3.1.1 Synthese des Auxiliars	35
3.1.2 Synthese der Enamine 55a-d	36
3.1.3 Die kupferkatalysierte, auxiliarvermittelte Michael-Reaktion	37
3.2 Darstellung der bicyclischen Produkte 43a-d	38
3.3 Darstellung der Bromnitrobenzaldehyde 59a/59b	41
3.4 Reduktion der Nitroaldehyde 58, 59a und 59b	42
3.5 Regioselektivität in der Fischer-Indolsynthese	43
3.5.1 Regioselektive Reaktion von Ketoestern 43	44
3.5.2 Das Reaktionsverhalten trans-konfigurierter Ketoester	46
3.5.3 Das Reaktionsverhalten cis-konfigurierte Ketoester	49
3.6 Regioselektivität in der Friedländer-Chinolinsynthese	53
3.6.1 Synthese der Chinoline mit Zinnchlorid	55
3.6.2 Chinolinsynthese mit Aminobenzaldehyd	56
3.6.3 Synthese der Chinoline mit <i>p</i> -Toluolsulfonsäure	58
3.6.4 Untersuchung zur linearen Konstitution der Chinoline 46	60

3.6.5 Untersuchung zur angularen Konstitution der Chinoline 47	63
3.7 Erstellung einer Modellbibliothek linearer Chinoline	65
3.7.1 Synthese des Pyridoacridins 48a	65
3.7.2 Synthese der bromsubstituierten Pyridoacridine 48b und 48c	68
3.7.3 Umsetzung von 48b und 48c in der Suzuki-Reaktion	69
3.7.4 Umsetzung von 48b in einer Heck-Reaktion	71
3.7.5 Aminierung nach Buchwald-Hartwig	73
3.7.6 Umsetzung von 48c in einer Sonogashira-Reaktion	75
3.7.7 Umsetzung von 48b und 48c in einer Cyanierung nach Beller	76
3.7.8 Entschützen der Aminogruppe	77
3.7.9 Umsetzung der Verbindungen 68a-f in Amidierungsreaktionen	78
3.8 Mechanistische Untersuchungen zur Kupferkatalyse	80
3.8.1 Quantenchemische Berechnungen	80
3.8.2 Experimentelle Kontrolle	83
3.8.3 Reaktionskinetik	83
3.8.4 Enantioselektivität in Abhängigkeit von der Katalysatorkonzentration	88
3.8.5 Nachweis der berechneten Kupferkomplexe via ESI-MS	89
4. Zusammenfassung	93
5. Experimenteller Teil	99
5.1 Synthese der Ausgangsverbindungen	102
5.2 Indolsynthesen	115
5.3 Chinolinsynthesen	124
5.4 Pyridoacridinsynthesen	142
5.4.1 Kreuzkupplungen	147
5.4.2 Entschützen der Pyridoacridine	163
5.4.3 Amidierung der Pyridoacridine	171
6. Daten zu den Kristallstrukturen	182
7. Abkürzungsverzeichnis	191
8. Literaturverzeichnis	192
9. Liste der synthetisierten Verbindungen	198
10. Publikationsliste	201

I English Summary

I English Summary

Indole Synthesis

It was shown that the *trans*- or *cis*-configurated ketoesters **43a-c** react strictly regioselectively in a *Fischer*-indole synthesis. *trans*-Configurated starting materials gave only the linear indoles **44**, while *cis*-configurated ketoesters reacted to angular indoles **45**, accordingly. All six indoles could be obtained in optically active form and were fully characterised comprehensively (**Figure I**).



Figure I: Regioselectivity depends on configuration

Quinoline Synthesis

Two variations of the *Friedländer*-quinoline synthesis could be transferred to the shown ketoesters **43**. The *in situ* reduction of nitrobenzaldehyde by stannous chloride and subsequent quinoline-synthesis was a useable possibility for the synthesis of quinolines **46a-c** and **47a-c**, but showed drawbacks in both workup and regioselectivity. The synthesis using iron for reduction of the nitroaldehyd and *p*-toluenesulfonic acid as catalyst chosen

alternatively proved to be a inexpensive and efficient possibility. The six enantiopure ketoesters *trans*-**43a**-**c** and *cis*-**43a**-**c** were converted to quinolines **46** and **47** in good yields and fully characterised (**Figure II**). It appeared that the *trans*-configurated reacted mainly to linear quinolines. The *cis*-configurated quinolines reacted with considerably less regioselectivity mostly to angular quinolines.



Figure II: Synthesis of quinolines 46a-c and 47a-c

Preparation of a library of pyridoacridine derivatives

A quinoline-synthesis according to *Friedländer* could be optimized using sodiumhydroxide as catalyst for the Boc-protected ketoester **43d**. Following this method, pyridoacridines **48a-c** were obtained. Derivatives **49a-f** of the bromo-substituted acridines **48b** and **48c** were prepared using several palladium catalyzed cross-coupling reactions and copper catalyzed cyanisations (**Figure III**). Six of these derivatives were deprotected with trifluoroacetic acid and subjected to amide formation with different carbon-and amino acids to give amides **50a-f**.



Figure III: Preparation of a library of pyridoacridinderivatives

II Kurzzusammenfassung

Indolsynthesen

Es konnte gezeigt werden, dass die *trans*- bzw. *cis*-konfigurierten Ketoester **43a-c** in Fischer-Indolsynthesen streng regioselektiv reagieren. *trans*-Konfigurierte Edukte ergeben ausschließlich die linearen Indole **44**, *cis*konfigurierte Edukte dagegen die angularen Regioisomere **45**. Alle sechs Indole konnten in optisch aktiver Form dargestellt und umfassend charakterisiert werden (**Schema I**).



Schema I: Die Konfiguration bestimmt die Regioselektivität

Chinolinsynthese

Es konnten zwei unterschiedliche Varianten der *Friedländer*-Chinolinsynthese auf die gezeigten Ketoester **43a-c** übertragen werden. Es zeigte sich, dass die *in situ* Reduktion von Nitrobenzaldehyd mit Zinn(II)chlorid mit anschließender Chinolinsynthese bei der Synthese der Chinoline **46a-c** und **47a-c** Nachteile bei Aufarbeitung und Regioselektivität mit sich bringt. Mit der alternativ gewählten zweistufigen Synthese über die

II Kurzzusammenfassung

Reduktion des Nitroaldehyds mit Eisen zum Aminoaldehyd und anschließender *Friedländer*-Chinolinsynthese mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator wurde eine preiswerte und effiziente Möglichkeit gefunden. Die sechs enantiomerenreinen Ketoester trans-43a-c und cis-43a-c konnten zu zwölf Chinolinen **46** und **47** in guten Ausbeuten umgesetzt und die Produkte umfassend charakterisiert werden (Schema II). Es zeigte sich, dass die trans-konfigurierten Edukte überwiegend zu linearen Chinolinderivaten reagieren. Die *cis*-konfigurierten Edukte reagierten mit wesentlich geringerer Regioselektivität überwiegend zu angularen Produkten.



Schema II: Synthese der Chinoline 46a-c und 47a-c

Erstellung einer Bibliothek von Pyridoacridinderivaten

Es konnte eine Chinolinsynthese nach *Friedländer* mit Natriumhydroxid als Katalysator für die Umsetzung mit dem Boc-geschützten Ketoester **43d** optimiert werden. Entsprechend dieser Methode wurden die Pyridoacridine **48a-c** dargestellt. Durch Umsetzung in verschiedenen palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen und einer kupferkatalysierten

Cyanierung konnten zehn Derivate (**11a-f**) der bromsubstituierten Acridine **48b** bzw. **48c** hergestellt werden. Sechs dieser Derivate wurden mit Trifluoressigsäure entschützt und mit verschiedenen Carbon- und Aminosäuren in einer Peptidkupplungsreaktion zu den Amiden **13a-f** umgesetzt (**Schema III**).



Schema III: Erstellung einer Bibliothek von Pyridoacridinderivaten

Die Wirkstoffforschung, wie wir sie heute kennen, ist kaum älter als ein Jahrhundert. Als interdisziplinäres Bemühen mit industrieller Basis begann die Entwicklung mit großem Schwerpunkt auf der chemischen Synthese: Ein (natürlicher) Wirkstoff wurde entdeckt, idealerweise die Struktur aufgeklärt und der Wirkstoff direkt oder ein Derivat als Medikament genutzt. Die Idee der chemischen Leitstruktur war geboren, doch noch fehlte das Verständnis der physiologischen Wirkung. Im zwanzigsten Jahrhundert wurde die medizinische Forschung um viele neue Techniken bereichert und auch von ihnen geprägt. Die Mikrobiologie erlaubte eine effizientere Suche nach Wirkstoffen und mit dem Verständnis der Wirkstoffe wuchs auch das Verständnis der beeinflussten Enzyme und Rezeptoren. So konnten neue Medikamente wesentlich zielgerichteter entwickelt werden.

Das Aufkommen der Genomforschung, schneller DNA-Sequenzierung, der kombinatorischen Chemie und dem automatisiertem *High Throughput Screening* (HTS) führte zu einem "neuen" Konzept der Wirkstoffforschung. Durch das schnelle Überprüfen selbst der größten Anzahl an potenziellen Zielsubstanzen wurde aber auch der Trend geboren, die Qualität der Wirkstoffsuche durch überwältigende Quantität zu ersetzen. So wurden Anfang der 1990er Jahre noch ca. 200.000 HTS-Aktivitätsmessungen pro Jahr gemacht, um das Jahr 2000 waren es schon über 50 Millionen. Trotz vieler gefundener aktiver Substanzen konnten aus diesem System allerdings erst wenige neue Leitstrukturen entwickelt werden.

Technische Verbesserungen haben der strukturellen Biologie viele neue Werkzeuge an die Hand gegeben, besonders in der Magnetresonanz, Röntgenkristallographie oder auch bei Hochgeschwindigkeitsberechungen

von Proteinstrukturen. Dies hilft in großem Maße beim Verstehen von Proteinwechselwirkungen, die bei Allergien, Krebs, Autoimmun- und anderen Krankheiten eine Rolle spielen. Bei diesen Krankheiten hat der traditionelle Ansatz einer Behandlung mit "kleinen" Molekülen schon oft versagt.

In jüngerer Zeit können Proteine dank der genannten Techniken wesentlich umfangreicher charakterisiert werden, so dass das Zusammenspiel von Proteinen, besonders Enzymen miteinander oder auch mit Wirkstoffen genauer betrachtet werden kann. Auf diese Weise lassen sich gezielt Stellen suchen, an denen die Funktionsweise eines Enzyms verändert oder gestört werden kann ("Hot Spot"). Im Idealfall kann aus diesem Wissen heraus die Form des nötigen Moleküls berechnet werden, was neue Möglichkeiten im Wirkstoffdesign bietet.^[1]

Eine große Hoffnung der Krebstherapie sind die aus dem Naturstoff Camptothecin abgeleiteten Wirkstoffe, die eben auf einen solchen "Hot Spot" zielen. Im Rahmen dieser Arbeit sollen Indol- und Chinolingerüste entwickelt werden, die der schlanken, flachen Form des Vorbilds ähneln. Des weiteren werden synthetische Möglichkeiten zur Derivatisierung mehrerer dieser Gerüste sondiert.

1.1 Camptothecin: Der Naturstoff

Das amerikanische *National Cancer Institute* (*NCI*) startete in den 1950er Jahren ein umfangreiches Programm zur Überprüfung der medizinischen Wirksamkeit von tausenden Pflanzenextrakten. Das Hauptziel dieser Suche war es, eine Steroidquelle für die Synthese von Cortison zu finden.^[2] Im Rahmen dieser Untersuchungen fanden *M. Wall* und *M. Wani*^[3] in einem Extrakt des südchinesischem *Xi Shu*–Baumes (*Camptotheca acuminata*) eine Verbindung, die sie in Anlehnung an den systematischen Namen des Baumes *Camptothecin* (1) nannten (**Schema 1.1**). Der Pflanzenextrakt wurde schon Jahrhunderte in der traditionellen chinesischen Medizin gegen diverse Krankheiten einschließlich der Behandlung von Tumoren eingesetzt.



Schema 1.1: Camptothecin und Analoga

Camptothecin und seine natürlichen Analoga zeigten im *NCI*-Chemotherapieprogramm Aktivität gegen die Test-Tumorlinien L1210 Leukämie aus der Maus und gegen *Walker–Carcinosarkom* aus der Ratte. *S. Horwitz, D. Kessel* und andere überprüften daraufhin die biochemische Aktivität der Substanzen und konnten die Inhibition sowohl der DNA- als auch der RNA-Synthese nachweisen.^[4] Ohne den Wirkstoff wurde die Inhibition der RNA-Synthese wieder vollständig aufgehoben. Die DNA-Synthese wurde dagegen nur teilweise wiederhergestellt.

Im Jahre 1966 konnten *Wall et al.* Camptothecin isolieren und die Struktur per Röntgenstrukturanalyse aufklären.^[3] Wirkungsnachweise mit der isolierten Substanz bestätigten die Antitumoraktivität sowie die Cytotoxizität vollständig. *Wall* überprüfte auch die Wirksamkeit des Natriumsalzes bei geöffnetem Lactonring und fand hierbei vergleichbare Aktivitäten. Es stellte sich heraus, dass sich das Lacton bei pysiologischem pH-Wert reversibel öffnen und schließen kann.

In den späten 1960er Jahren begannen bereits klinische Phase-1-Untersuchungen mit Camptothecin, die unabhängig von *Gottlieb*^[5] und *Muggia*^[6] durchgeführt wurden. Da der Wirkstoff selbst sehr schlecht in Wasser löslich ist (lediglich 2.5 mg Camptothecin lösen sich in einem Liter Wasser) wurde für die medizinischen Studien das Natriumcamptothecin (**2**) verwendet, welches besser wasserlöslich ist. Die Untersuchungen mussten aber im Verlauf der klinischen Phase-2-Versuche aufgegeben werden, da der Wirkstoff erhebliche Nebenwirkungen zeigte, wie Nieren- und Leberversagen, Erbrechen, Durchfall und Darmblutungen. Natriumcamptothecin war selbst für ein Krebstherapeutikum zu giftig.

Während der nächsten 20 Jahre wurde der Wirkstoff weiter untersucht. Es stellte sich heraus, dass zwar die Lactonform für die therapeutische Wirkung verantwortlich ist, die freie viele Säure dagegen der genannten Nebenwirkungen verursacht. Außerdem konnte die Hemmung der Topoisomerase I als Wirkmechanismus des Medikamentes erfasst werden.^[7] Mit diesem neuen Wissen konnten halb- und vollsynthetische Camptodenen die thecinderivate entwickelt werden, bei Lactonform unter physiologischen Bedingungen stabiler ist. Einige dieser Neuentwicklungen, zum Beispiel Irinotecan (3) und Topotecan (4) konnten 1991-1995 in die klinische Erprobung gegeben werden.

1.1.1 Wirkmechanismus von Camptothecin und Analoga

In der Zelle liegt die DNA nicht linear oder ringförmig vor, sondern zusätzlich verdrillt in sogenannten "Supercoils". Vor der Replikation muß die DNA zunächst entwunden werden. Die Folge der Entwindung an einer Stelle ist allerdings die Zunahme der Torsion des gesamten DNA-Doppelstranges.

Um diese Belastung zu mindern läuft jeder Replikationsgabel eine Topoisomerase voran. Diese Enzyme sind in der Lage, kontrolliert Einzel-(Topoisomerase I) oder auch Doppelstrangbrüche (Topoisomerase II) herbeizuführen, die DNA zu entspannen und die Phosphorsäureester des DNA-Gerüstes wiederherzustellen.

Die Topoisomerase I trennt dazu einen Strang der DNA-Doppelhelix auf. Das Enzym ist dabei mit dem einen Ende des getrennten Stranges kovalent gebunden, während das andere Ende frei beweglich ist. Nach der Entwindung werden die zuvor gespaltenen Phosphorsäureesterbindungen des Zucker-Phosphatgerüstes wieder geknüpft.

Camptothecin kann das Zusammenfügen der beiden Strangenden sehr selektiv hemmen, indem es sich in den DNA-Enzymkomplex einfügt. Die Topoisomerase wird blockiert und die Replikationsgabel bricht am Enzym auf (**Abbildung 1**). Das Resultat ist die Fragmentierung des chromosonalen DNA-Stranges, was massive Abbildungsfehler und letztendlich den Zelltod verursacht. Camptothecin und alle wirksamen Derivate binden ausschließlich an den Topoisomerase-DNA-Komplex, weder an das Enzym allein noch die reine DNA.

3′ Die Topoisomerase I läuft der Topoisomerase I Replikationsgabel voran und 5′ vermindert die Verdrillung der a) 3′ DNA (a) Camptothecin Camptothecin bindet an den 3′ **Topoisomerase-DNA-Komplex** und verhindert das Wieder-5′ verknüpfen des getrennten b) 3′ Stranges (b) 5 Die Replikationsgabel bricht an der blockierten Topoiso-5′ merase ab, der Replikations-C) 3′ cyclus wird beendet (c) 5

Abbildung 1: Topoisomerase I und die Wechselwirkung mit Camptothecin^[6]

1.2 Indole in Synthese und Medizin

Indol und seine zahllosen Derivate sind ein sehr häufiges Motiv in Naturstoffen. Gerade wegen dieser strukturellen Vielfältigkeit von biologisch aktiven Indolen überrascht es nicht, dass diese Verbindungsklasse ein bedeutendes Bauteil pharmazeutischer Wirkstoffe geworden ist.^[8] Der Versuch, die Indolstruktur durch andere Heterocyclen zu ersetzen, führt in der Regel zum Verlust der gewünschten biologischen Aktivität.

In über einhundert Jahren wurde daher eine kaum mehr überschaubare Anzahl von unterschiedlichen Methoden zur Darstellung von Indolen entwickelt,^[9] wobei häufig Faktoren wie Eduktverfügbarkeit oder die Verträglichkeit funktioneller Gruppen die jeweils notwendige Synthese diktieren. In manchen Fällen lassen sich diese Einflüsse nicht miteinander in Einklang bringen: Weitere Methoden wurden entwickelt.

In der medizinischen Chemie sind Indolgerüste häufig und zur Behandlung unterschiedlichster Beschwerden anzutreffen.^[10] Einer der bekanntesten Wirkstoffe ist zum Beispiel der Neurotransmitter Serotonin **5** (**Schema 1.2**), der eine wichtige Rolle bei Prozessen spielt, die über den 5-HT Rezeptor ablaufen.^[11]



Serontonin 5

Nortopsentine 6

Indomethacin 7

Schema 1.2: Einige Wirkstoffe mit Indolmotiv

Nortosentine zeigt antitumorale Wirkung. Das Bisindol 6 Andere indolbasierende Wirkstoffe zeigen eine erstaunlich breitgefächerte Wirksamkeit wie zum Beispiel Indomethacin 7. Indomethacin gehört zu den "non-steroidal antiinflammatory drugs" (NSAIDs), wie auch Aspirin, Ibuprofen und andere. Diese Substanzen werden bei der Behandlung von Schmerzen, Herzkreislauferkrankungen^[12] und Arthritis verwendet.

Neuere Anwendungsgebiete sind die Behandlung bzw. Prävention der alzheimerschen Krankheit^[13] und des Darmkrebs.^[14] Dieses Anwendungsspektrum beruht auf der Hemmung der Cyclooxigenase (COX, besonders COX-2). COX-2 wird bei Verletzungen überreguliert und führt zur exzessiven Produktion von Prostaglandinen.^[15] Da menschliche Darmkrebszellen häufig eine Überexpression von COX-2 aufweisen, wird diskutiert, ob dies zum Tumorwachstum beiträgt. Untersuchungen zeigen auch, dass die COX-2 Ausschüttung auch mit der Induzierung von Brustkrebs zusammenhängen kann.^[16]

1.2.1 Die Fischer-Indolsynthese

Seit 125 Jahren ist die *Fischer*-Indolreaktion^[17] eine ausgesprochen wichtige und nützliche Methode für die Synthese von Indolen als biologisch aktiven Substanzen. Die Synthese nach Fischer ist ein einfaches, effizientes Verfahren zur Umsetzung von *N*-Arylhydrazonen zu Indolen. Oft kann die Reaktion durch einfaches Erhitzen des Ketons oder Aldehyds mit Arylhydrazin mit einer geeigneten Säure oder einem sauren Katalysator durchgeführt werden, ohne das Hydrazon-Zwischenprodukt zu isolieren (**Schema 1.3**). Hierbei ist die Toleranz gegenüber zahlreichen funktionellen Gruppen am aromatischen Ring für den synthetischen Chemiker von großem Vorteil.



Schema 1.3: Indolsynthese aus (Methylphenyl)hydrazin und Brenztraubensäure, E. Fischer, F. Jourdan, 1883

Die benötigten Arylhydrazone werden meist direkt durch Kondensation des enolisierbaren Ketons und dem entsprechenden Hydrazin dargestellt. Die relativ geringe Anzahl käuflicher Arylhydrazine macht es aber oft nötig, diese Edukte selbst herzustellen, wobei meist ein Aryl-Diazoniumsalz reduziert wird, das wiederum aus dem entsprechendem Anilin erhalten wurde.

Alternativ können Aryl-Diazoniumsalze mittels der Japp-Klingemann-Reaktion mit Malonaten oder β-Ketoestern oder -säuren direkt in Hydrazone überführt werden.



Schema 1.4: Synthese von seco-Duocarmycin 13 nach Tietze

Eine gutes Beispiel für die Rolle der *Fischer* Indolsynthese in der modernen Synthese wurde 2003 von *Tietze et al.* präsentiert^[18] (Schema 1.4). Diese effiziente Synthese knappe und des Antitumorwirkstoffes seco-Duocarmycin (13) stellt das Indol-Grundgerüst 10 über die Fischer-Reaktion gefolgt von einer radikalischen Cyclisierung zum tricyclischen dar, Zwischenprodukt 12. Käufliches 2-Methoxy-4-nitroanilin (8) wurde hierzu diazotiert, in situ reduziert und mit Methylpyruvat zum Hydrazon 9 mit 69% Ausbeute gelang. Cyclisierung umgesetzt, was mit Polyphosphorsäure ergab Indol **10** mit 64% Ausbeute. Weitere Umsetzungen führen zu Zwischenprodukt 11, das mit AIBN und (TMS)₃SiH zum Tricyclus

12 reagiert. Mehrere weitere Stufen führen letztendlich zu *seco*-Duocarmycin (**13**).

Wenn sich auch die *Fischer*-Indolsynthese als solche seit langer Zeit neben den zahllosen anderen Indolsynthesen leicht behaupten konnte, wurden doch immer wieder neue Methoden entwickelt, die dafür notwendigen Hydrazone bzw. die Hydrazinvorstufen herzustellen. So hat zum Beispiel *Buchwald* 2004 eine Indolsynthese^[19] nach *Fischer* vorgestellt, der eine chemoselektive Hydrazinierung von 3,5-Dibrom-1-iodaromaten beinhaltet (**Schema 1.5**).^[20]



Schema 1.5: Hydrazinsynthese nach Buchwald

Hierbei wird *N*-Boc-geschütztes Hydrazin mit 5 mol% Kupferiodid und 1.4 Äquivalenten Cäsiumcarbonat mit dem Aromaten **14** umgesetzt. Das entstandene Arylhydrazin **15** wurde nach kurzer Aufarbeitung ohne größere

Reinigung mit einem Äquivalent Keton und einem Überschuß (1.6 Äquivalenten) an *p*-Toluolsulfonsäure in Ethanol umgesetzt. Die Indole (**16**) wurden in Ausbeuten von 49-64% erhalten. Auffällig hierbei ist zum einen die Chemoselektivität bezüglich des lod, zum anderen die nur mäßig sauren Bedingungen bei der Indolsynthese, bei der oft auch wesentlich stärkere Säuren wie Trifluoressigsäure eingesetzt werden.

Auf dieser Basis wurde von *Chae* und *Buchwald* das Indolodioxan U86192A (**17**) synthetisiert, dem bei Katzen antihypertensive Wirkung nachgewiesen wurde.^[21] Hierzu wurde das 4,6-Dibromindol **16** mit hoher Selektivität (85-87%, 73-84% Ausbeute) hydrodebromiert, so dass für die weitere Synthese ein 4-Bromindol zur Verfügung stand. Auf diese Weise wird elegant das Problem der Regioselektivität der *Fischer*-Indolsynthese bei asymmetrischen Hydrazonen umgangen.

Eine andere Herangehensweise, die auf den Gebrauch eines Ketons zur Hydrazonbildung verzichtet, wurde von Beller et al. 2005 veröffentlicht.^[22] Hierbei werden titankatalysiert Hvdrazine mit Alkinen in einer Eintopfsynthese umgesetzt. Der Titankatalysator 20 entsteht in situ aus kommerziell erhältlichem 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol und Ti(NEt₂)₄. TBS-geschütztem Pentinol (18) Ausgehend von und *N*-Methyl-*N*phenylhydrazin (19) und 5 mol% des Katalysators 20 wurde Hydrazon 22 gebildet (Schema 1.6). Der Mechanismus verläuft über eine titankatalysierte Hydroaminierung des Alkins (21). Aus diesem Titana-aza-cyclobuten-Zwischenprodukt erklärt sich das hochselektiv gebildete Markovnikov-Produkt 22. Dem Reaktionsgemisch wurde nun Zinkchlorid zugesetzt, so dass das silvlgeschützte Tryptophol 23 nach Indolisierung in 75% Ausbeute erhalten wurde.



Schema 1.6: Titankatalysierte Indolsynthese ausgehend von TBS-Pentinol **18** nach *Beller*

Eine interessante Synthese wurde mit der Darstellung des MCH-Antagonisten **26** von *Andersen et al.* veröffentlicht.^[23] MCH (*Melanin Concentrating Hormone*) spielt eine wichtige Rolle beim Essverhalten und der Energiehomöostase von Säugetieren. Antagonisten desselben tragen also die Hoffnung, als potenzielle Medikamente gegen Fettleibigkeit dienen zu können. Das Indolgerüst von **26** wurde in einer typischen *Fischer*-Synthese aus Keton **24** und 4-Trifluormethylphenylhydrazin in Dioxan und halbkonzentrierter Schwefelsäure in 82% Ausbeute synthetisiert. Die weitere Reaktion mit Lactol **25** führte in zwei Schritten (86% bzw. 84% Ausbeute) zur Zielverbindung **26** (**Schema 1.7**).



Schema 1.7: Synthese des MCH-Antagonisten 26

1.3 Chinoline in Synthese und Medizin

Wie das Indolgerüst findet man auch Chinoline häufig in Strukturen moderner Medikamente, die Anwendungsgebiete sind fast ebenso zahlreich. Das deutlich älteste Anwendungsgebiet von Chinolinderivaten findet sich in der Behandlung der Malaria. Die erste Verwendung von Chinin (**27**) zur Behandlung der mit Malaria einhergehenden Fieberschübe stammt aus dem 16. Jahrundert, damals in Form der gelben Rinde des "Chinabaumes" *Cinchona officinalis.*^[24] (**Schema 1.8**)



Schema 1.8: Beispiele von Wirkstoffen der Malariatherapie

Natürliches Chinin sollte für lange Zeit das einzige Mittel der westlichen Medizin zur Behandlung der Malaria sein. In China war schon weit länger ein anderes Heilmittel in Gebrauch: Der Pflanzenextrakt *Qing Hao' su*, der erstmals 168 v. Chr. schriftlich erwähnt wurde. Darin fand sich ein Wirkstoff, der als *Artemisinin* (**28**) erst in den letzen Jahren ein dringend benötigtes neues Leitmotiv der westlichen Malariatherapie wurde.^[25] Dem Chinin folgte 1928 das erste synthetische chinolinbasierende Medikament: Plasmoquin (*Schulemann, Schonhoffer* und *Wingler*).^[26]

Vorangetrieben nicht nur durch neue synthetische Möglichkeiten, sondern auch durch das Chininmonopol der Niederlande und dem zweiten Weltkrieg wurden in den folgenden Jahren eine große Menge weiterer Neuentwicklungen eingesetzt, die in der Einführung von Proguanil (1944) und Chloroquin^[27] (**29**) wenig später weitgehend endete.

Erst als sich in den 1980er Jahren Chloroquinresistenzen ausbreiteten, wurde wieder intensiver an neuen Wirkstoffen gegen Malaria geforscht. Diese Entwicklung findet weiteren Vorschub durch die Wirksamkeit bereits als veraltet betrachteter Medikamente wie Chloroquin und Mefloquin gegen virale Krankeiten wie HIV-1.^[28]

Ein neuer Ansatz der Malariatherapie ist das 1996 aus *Cryptolepis Sanguinolenta*, einem westafrikanischem Strauch, isolierte *Cryptotackieine*^[29] **35**, das auch als *Neocryptolepine*^[30] bezeichnet wird. *Cryptotackieine* zeigte starke antiplasmodiale Aktivität gegen *Plasmodium falciparum*,^[31] besonders beim *N*-Methyl-Derivat **35** des Indolo[2,3-*b*]chinolingerüstes (**Schema 1.9**). Des weiteren konnte antihyperglykämische Wirkung bei Nagern an einem Typ II Diabetesmodell nachgewiesen werden.^[32]









An anderen, mehrfach methylsubstituierten Derivaten dieser Struktur konnten antimikrobielle Wirkungen gegen verschiedene Bakterien sowie pathogene Pilze nachgewiesen werden. An diesen Chinolinen wurden ebenfalls Tests der Cytotoxizität, der DNA-Bindefähigkeit und der Hemmung der Topoisomerase II erfolgreich durchgeführt.^[33] Dies lässt auf einen möglichen Einsatz zur Krebstherapie als Alternative zu Camptothecinderivaten hoffen.

Parvatkar et al. haben 2007 eine effiziente Synthese des Inodolochinolins **35** ausgehend von o-Nitrobenzaldehyd und o-Nitrophenylessigsäure vorgestellt.^[34] Diese Edukte wurden in Essigsäureanhydrid und Triethylamin mit anschließender Veresterung zu Nitroester **30** kondensiert. Es folgte eine Tandem-Reaktion in vier Schritten: Zuerst wurden die Nitrogruppen mit Eisen zum Diamin **31** reduziert. Dann cyclisierte der Ester mit einer Aminogruppe zu Lactam **32**, wobei sich der spätere Indolring bildete. Das gebildete *E*-Lactam isomerisierte zur entsprechenden *Z*-Verbindung **33**, die nun in einer zweiten Cyclisierung zum gewünschten Indolochinolin **34** reagierte. Eine regioselektive Methylierung ergab die Zielverbindung **35** mit einer Ausbeute von 42% über alle Schritte.

1.3.1 Die Friedländer-Chinolinsynthese

Die von Paul Friedländer entdeckte und nach ihm benannte Synthese findet oft auch heute noch Anwendung aufgrund ihrer relativ milden Reaktionsbedingungen, der Wahl zwischen basischen und sauren Katalysatoren und der guten Verfügbarkeit der Edukte.

Die ursprüngliche Synthese entdeckte *Friedländer* bei der Untersuchung der Eigenschaften des *o*-Aminobenzaldehydes.^[35] Er setzte damals den

Aminoaldehyd **36** mit Acetaldehyd (**37**) in Wasser mit einem Tropfen Natronlauge bei ca. 50°C um (**Schema 1.10**).



Schema 1.10: Chinolinsynthese nach Friedländer

Die Reaktion verläuft dabei so, "dass sich aus Aethylaldehyd und *o*-Amidoaldehyd bei Gegenwart von Natronlauge zunächst *o*-Amidozimmtaldehyd bildet, welcher dann spontan unter Wasserabspaltung in Chinolin (**39**) übergeht." Diese 1882 von *Friedländer* veröffentlichte Vermutung gründete sich auf eine kurz zuvor von *L. Claisen* publizierte^[36] Reaktion von Benzaldehyd mit Aceton und entspricht dem heute als wahrscheinlich angenommenem Mechanismus der Reaktion.^[37]

1.3.2 Katalysatoren der Friedländer-Chinolinsynthese

Die *Friedländer* Synthese ist eine sowohl säuren- als auch basenkatalysierte Reaktion. Die von *P. Friedländer* selbst gefundenen Reaktionsbedingungen, also Wasser als Lösungsmittel, milde Temperatur von 50°C und eine geringe Menge von Natronlauge als (überaus billigen) Katalysator sind besonders vor dem Hintergrund moderner, nachhaltiger Syntheseführung immer noch sehr interessant.

Dieses System kann aber leider nicht umfassend die synthetischen Anforderungen erfüllen. Wasser als Lösungsmittel ist oft ökonomisch

vorteilhaft, aber dank mangelhafter Löslichkeit der Ausgangsstoffe, Hydrolyseempfindlichkeit mancher Verbindungen oder einfach schlechter Ausbeuten sehr häufig nicht das Lösungsmittel der Wahl. Der Schlüsselschritt der Chinolinsynthese besteht in der Aldolreaktion zwischen einem Aminobenzaldehyd oder einem entsprechenden Keton und einer weiteren Carbonylkomponente unter Wasserabspaltung (Schema 1.11). Die anschließende Cyclokondensation verläuft erheblich schneller und so bereitwillig, dass ein Nachweis des Kondensationsproduktes oder anderer Zwischenprodukte stark erschwert wird und häufig überhaupt nicht möglich ist.^[37]



Schema 1.11: Mechanismus der säurekatalysierten *Friedländer*-Chinolinsynthese

Es wird oft versucht, die Aldoladdition durch das Entfernen des entstehenden Wasser mit geeigneten Reagenzien oder Reaktionsbedingungen zu beschleunigen. Das einfachste Mittel dazu ist wohl die thermische Reaktionsführung, die unter neutralen Bedingungen bei 150°C möglich ist. Wegen der Zersetzung thermisch instabiler Substrate, eventuellen

Nebenreaktionen sowie des Energieaufwands im großen Maßstab wird diese Möglichkeit aber selten genutzt.

Eine andere, häufig genutzte Methode ist die alkalische Reaktionsführung, die in der Regel mit Kalium- oder Natriumhydroxid in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol stattfindet. In der Regel wird etwa 1 Äquivalent Hydroxid eingesetzt und Temperaturen von 60-80°C gewählt.

Für die typische saure Reaktionsführung wird oft Schwefelsäure bzw. eine Mischung dieser mit Essigsäure verwandt. Es sind aber auch Methoden mit Salzsäure und anderen Brönsted- oder Lewissäuren als Katalysator bekannt. Besonders für die lewissäurenkatalysierte *Friedländer*reaktion sind in der jüngeren Literatur zahlreiche neue Varianten zu finden. Da diese Chinolinsynthese nur sehr unspezifische Katalysatoren benötigt, solange nur mindestens leicht saure Bedingungen vorherrschen, sind auf der Suche nach neuen Katalysatorsystemen sehr schnell Erfolge zu erwarten.

Hieraus ergab sich eine große Anzahl von Veröffentlichungen, die mit relativ einfachen Modellreaktionen und diversen Metallsalzen oder anderen sauren Verbindungen Chinolinsynthesen präsentieren. Einige dieser Neuentwicklungen scheinen überaus vielversprechend zu sein, besonders solche, die mit billigen organischen Säuren oder günstigen Metallsalzen arbeiten, bzw. mit Stoffen aus dem mittleren Preissegment im Unterschuß.

Eine vielversprechende Variante wurde von *Wang et al.* 2005 veröffentlicht.^[38] Die Arbeitsgruppe zeigte anhand einer größeren Anzahl von unterschiedlich substituierten Chinolinen die Einsatzmöglichkeiten von *p*-Toluolsulfonsäure in der *Friedländer*synthese. Die Reaktionen wurden lösungsmittelfrei mit einem Äquivalent der Sulfonsäure sowohl mit konventioneller Heizung als auch in der Mikrowelle durchgeführt. Auf diese Weise ließen sich innerhalb von 15-60 Sekunden (Mikrowelle) bzw. 3-10

Minuten (Ölbad) sehr gute Ausbeuten von 87-96% erzielen. Die beiden Heizverfahren zeigten abgesehen von der Zeitdifferenz keine nennenswerten Vor- oder Nachteile.

Eine andere interessante Variante haben Shaabani et al. 2007 vorgestellt.^[39] Modellbibliothek die Verwendung An einer kleinen wurde von Trifuoressigsäure als Katalysator für die Chinolinsynthese nach *Friedländer* erprobt. Mit 10 mol% der Säure als Katalysator ließen sich ohne Lösungsmittel bei 100°C in 7-15 Minuten Ausbeuten von 65-99% erzielen. Erfolge hatten Dabiri et al. mit 10% Oxalsäure als Vergleichbare Katalysator^[40] (lösungsmittelfrei, 80°C, 2 h, 88-95% Ausbeute) und Chandrasekhar et al., die L-Prolin bei Raumtemperatur einsetzten (30 mol% L-Prolin, RT, 48 h in Methanol, 79-93% Ausbeute).^[41]

Weniger brauchbar scheinen auf der anderen Seite die Ergebnisse der diversen Testreihen mit teilweise recht exotischen Metallsalzen zu sein, die des öfteren publiziert werden. So zeigt zum Beispiel die von Arcadi et al. vorgestellte Chinolinsynthese mit einem NaAuCl₄-Katalysator^[42] nur in zwei (89%) bzw. 93%) Ausbeuten, die meisten gezeigten Fällen aute Modellversuche (2.5 mol% Katalysator, 48 h, EtOH) zeigten nur mittelmäßige Ausbeuten von 50-60%. Die bei dieser Reaktion zusätzlich notwendige Stickstoffatmosphäre macht diese Variante noch unpraktischer für die Darstellung der meisten Chinoline. Immerhin könnte die Erfassung der Möglichkeit zum Einsatz verschiedenster Metallkatalysatoren einmal in Tandembzw. Kaskadenreaktionen genutzt werden, wenn mehrere Reaktionen durch denselben Katalysator stattfinden können.

Eine von *Volochnyuk et al.* vorgestellte Variante, bei der Chlortrimethylsilan als Katalysator und zum Entfernen des gebildeten Wassers verwendet wird, scheint auf den ersten Blick interessant. Die Autoren zeigten an 35 sehr

unterschiedlichen Beispielen die Effektivität und Vielseitigkeit ihrer Synthesevariante. Die Reaktion wird in Dimethylformamid bei 100°C in einem Druckgefäß in 4-10 Stunden durchgeführt und erreicht Ausbeuten von 76-96%. Alleine der großzügige Gebrauch von 4 Äquivalenten Chlor-trimethylsilan scheint etwas verschwenderisch zu sein.^[43]

Ein Nachteil bei der Nutzung von Aminobenzaldehyd-Derivaten in der *Friedländer*-Chinolinsynthese ist deren Neigung miteinander zu Iminen zu reagieren (**Schema 1.12**). Diese Nebenreaktion kann sowohl unter Reaktionsbedingungen als auch bei der Lagerung des Aminoaldehyds stattfinden. Dies macht es bei bestimmten Edukten nötig, sie vor der Reaktion frisch herzustellen und schnell umzusetzen.



Schema 1.12: Chinolinsynthese mit vorheriger Reduktion eines Nitroaldehydes

Einen Ausweg aus dieser Problematik ist, das Aminoaldehyd *in situ* aus dem Nitroaldehyd zu synthetisieren und direkt der Cyclisierung zum Chinolin zu unterziehen, wobei idealerweise die Bedingungen der Reduktion auch die Chinolinsynthese katalysieren. Hierzu wurden schon einige Vorschläge gemacht, zum Beispiel 2003 von *Miller et al.*^[44] Die Autoren nutzten jeweils 5 Äquivalente SnCl₂ und ZnCl₂, beides wasserfrei und Molsieb zum Auffangen des gebildeten Wassers.
1. Einleitung

Die Reaktion wurde unter Stickstoffatmosphäre in Ethanol bei 70°C durchgeführt. Auf diese Weise ließen sich mit verschiedenen einfachen Ketonen Ausbeuten von 70-90% erzielen.

Diese Reaktion wurde von *Chaudhuri et al.* weiter verbessert. Im Jahr 2006 wurde eine stark vereinfachte Variante präsentiert.^[45] Die kombinierte Reduktion und Cyclisierung wurde mit 3 Äquivalenten SnCl₂ · 2 H₂O ohne Lösungsmittel in der Mikrowelle durchgeführt. Schutzgas oder Molsieb musste nicht verwendet werden. Die Ausbeuten der mit der Arbeit von *Miller* vergleichbaren Chinoline lagen etwas unter dessen Ergebnissen (69-80%). Trotz der wesentlich reduzierten Mengen an Reduktionsmitteln und der vereinfachten Reaktionsbedingungen bleibt bei dieser Synthese immer noch der grundsätzliche Nachteil der Verwendung von Zinn als Reduktionsmittel. Zinn ist zum einen aus Sicht des Umweltschutzes wenig für Synthesen geeignet, zum anderen sind die während der Reaktion entstehenden Zinnoxide schlecht abzutrennen, was die Aufarbeitung erheblich erschwert. Eine Alternative dazu bietet die Reduktion mit elementarem Eisen, wie in **Schema 1.9** gezeigt.

1.4 Die kupferkatalysierte Michael-Reaktion

Ein Anspruch dieser Arbeit ist es, die Zielstrukturen grundsätzlich in optisch aktiver Form darzustellen. Das gewählte Mittel ist der stereoselektive Aufbau eines quarternären Kohlenstoffatoms recht früh in der Synthese, so dass für die anschließenden Synthesen ein möglichst großer Freiraum in der Wahl der Methoden bleibt. Auf diese Weise können alle weiteren Synthesen ohne Rücksicht auf eventuell nötige strukturelle Vorbereitungen auf das nachträgliche Einbringen stereochemischer Information durchgeführt werden.

1. Einleitung

Dies wurde durch die kupferkatalysierte *Michael*-Reaktion mit L-Valindiethylamid als Auxiliar erreicht. Diese Reaktion wurde von *J. Christoffers* und *A. Mann* entwickelt.^[46-54] Durch ein umfangreiches Screening von auf Aminosäuren des *chiral pool* basierenden Amiden mit diversen Lösungsmitteln und verschiedensten Metallsalzen konnte ein Auxiliar/Katalysatorsystem entwickelt werden, das hohe Selektivitäten für ein breites Spektrum an Substraten bietet. Der beste Erfolg zeigte sich mit L-Valindiethylamid (**40**), Kupferacetat und Aceton als Lösungsmittel.^[54]

Die Kondensation der nötigen Enamine des *Michael*-Donors mit dem Valinamid **40** ist säurekatalysiert mit Molsieb oder Wasserabscheider in Toluol auch in größeren Mengen leicht möglich (**Schema 1.13**). Anschließend wird das Enamin **41** mit dem Akzeptor, zum Beispiel Methylvinylketon und 5-10 mol% $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ in Aceton umgesetzt.



Schema 1.13: Stereoselektive Michael-Reaktion nach Christoffers

1. Einleitung

Das Imin wird nach der Reaktion mit wässriger Salzsäure hydrolysiert und ergibt das *Michael*-Produkt **42b.** Die Reaktion verläuft bei Raumtemperatur innerhalb von 16 Stunden in Ausbeuten von über 90% und Enantiomerenüberschüssen von 95% bis über 98%.

2. Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen Indol- und Chinolinderivate synthetisiert werden, die an die flache, lang gestreckte Form des Grundgerüstes von Camptothecin angelehnt sind. Im ersten Teil ist geplant, die Regioselektivität der Ketoester **43a-c** in einer *Fischer*-Indolsynthese zu untersuchen. Vorarbeiten zeigten an einigen Beispielen, dass diese Edukte je nach Konfiguration lineare (**44**) oder angulare (**45**) Indole bilden (**Schema 2.1**). Es ist vorgesehen, diesen Effekt an weiteren Beispielen zu belegen sowie die bisher racemisch durchgeführten Experimente mit optisch aktiven Ausgangsstoffen zu wiederholen.



Schema 2.1: Plan zur Synthese der Indole 44 und 45, Untersuchung der Regioselektivität der Ketoester 43a-c in einer *Fischer*-Indolsynthese

Anschließend ist geplant, die Ketoester **43a-c** in einer *Friedländer*-Chinolinsynthese umzusetzen. Dazu muß eine geeignete Synthesevariante gefunden und optimiert werden. Mit Hilfe dieser Synthese soll die Regioselektivität der gebildeten Produkte **46** und **47** in Abhängigkeit der Konfiguration der eingesetzten Ester untersucht werden. Die Ausgangsstoffe werden optisch aktiv eingesetzt (**Schema 2.2**).

2. Zielsetzung



Schema 2.2: Plan zur Synthese der Chinoline 46 und 47 und Untersuchung der Regioselektivität der Ketoester 43a-c

Im dritten Teil dieser Arbeit ist angetrebt, den Ketoester **43d** in einer *Friedländer*-Chinolinsynthese umzusetzen. Hierzu soll eine geeignete Synthesevariante und Möglichkeiten zur weiteren Derivatisierung gefunden werden. Sofern dies möglich ist, werden zur Untersuchung der Reaktivität dieser Chinoline **48** verschiedene Folgereaktionen durchgeführt (**Schema 2.3**).



Schema 2.3: Synthese und Derivatisierung der Acridine 48

2. Zielsetzung

Dabei sollen bromsubstituierte Aminobenzaldehyde in der *Friedländer*-Chinolinsynthese umgesetzt werden, die in geeigneten Reaktionen durch andere Substituenten ersetzt werden können. Der Schwerpunkt wird dabei auf palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen gelegt werden. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe sollen die Möglichkeiten zur Amidierung der sekundären Aminogruppe untersucht werden.

Die in dieser Arbeit verwendeten Ketoester werden entsprechend der enantioselektiven *Michael*-Reaktion nach *Christoffers* in optisch aktiver Form hergestellt. Es ist geplant, den von *van Wüllen* aufgrund von DFT-Berechnungen^[55] vorgeschlagene Mechanismus dieser Synthese anhand geeigneter Experimente zu überprüfen. Hierzu ist vorgesehen, sowohl kinetische als auch spektroskopische Methoden zu nutzen.

3.1 Darstellung enantiomerenreiner β-Ketoester

3.1.1 Synthese des Auxiliars

Die optisch aktiven Verbindungen **42a-d** wurden auxiliarvermittelt nach der Methode von *Christoffers* synthetisiert. Dazu wurde ∟-Valindiethylamid nach dem bekannten Verfahren hergestellt.^[54] (**Schema 3.1**)



Schema 3.1: Synthese von L-Valindiethylamid 40

Das von *Alexander Mann* entwickelte Verfahren^[54] wurde ohne größere Veränderungen angewandt. Die Synthese des Boc-geschützten Valinamids **53** konnte insofern verbessert werden, dass besonders bei der Herstellung größerer Mengen auf die chromatographische Reinigung verzichtet werden kann. Der bei der Amidierung mit Dicyclohexylcarbodiimid entstehende Dicyclohexylharnstoff kann zum größten Teil abfiltriert werden. Der

zurückbleibende Rest stört das anschließende Entfernen der Schutzgruppe nicht, es wird allerdings die Verwendung größerer Mengen Aluminiumoxid für die Reinigung gespart.

Der Versuch, die Verwendung von Trifluoressigsäure zum Abspalten der Boc-Schutzgruppe durch Schwefelsäure zu ersetzen, war nur bedingt erfolgreich. Boc-Valinamid **51** wurde, erkennbar an der Gasentwicklung, umgesetzt. Die großen Mengen entstehender Sulfate erschwerten die Aufarbeitung erheblich. Die hiermit erzielten 35% Ausbeute waren eher enttäuschend, allerdings kann davon ausgegangen werden, dass durch Optimierung der Aufarbeitung wesentlich mehr Produkt erhalten werden kann.

Anstelle der zur Aufreinigung des Endproduktes **40** empfohlenen Kugelrohrdestillation wurde das Rohprodukt bei 1 mbar fraktioniert destilliert. Das reine Produkt wurde bei 89°C erhalten und ist in einem mit Stickstoff gefüllten Gefäß bei 5°C uneingeschränkt lagerbar.

3.1.2 Synthese der Enamine 55a-d

Die von *Mann* vorgeschlagene Methode^[54] zur Darstellung der Enamine **41a-d** nutzt Molekularsieb (4 Å) in Toluol bei 55-60°C. Ketoester **54a-d** und Valindiethylamid (**40**) wurden mit katalytischen Mengen Salzsäure in 12-14 Stunden umgesetzt. Die Ausbeuten betrugen 64-90%.

Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich, dass diese Methode bei der Synthese größerer Mengen zwar möglich, aber unpraktisch ist. Zur Vervollständigung der Reaktion muss in solchen Fällen die Reaktionszeit verlängert werden, was leider zunehmend den Zerfall des Molsiebes mit sich zieht. Das zertrümmerte Molsieb ist schlecht abzutrennen und führt damit zu Verlust von Produkt.

Es stellte sich heraus, dass die Bildung des Enamins im größeren Maßstab ohne Molsieb bei Benutzung eines Wasserabscheiders möglich ist. Die Reaktion wurde dabei in siedendem Toluol mit wenigen Tropfen Salzsäure durchgeführt und war nach 2-3 Stunden beendet. Die Ausbeuten betrugen dabei 77-91% (**Schema 3.2**).





3.1.3 Die kupferkatalysierte, auxiliarvermittelte Michael-Reaktion

Die Enamine **41a-d** wurden mit Methylvinylketon in Aceton zu den Iminen **55a-d** umgesetzt (**Schema 3.2**). In Voruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Enantiomerenüberschüsse bei geringer Katalysatormenge

abnehmen (Siehe Kapitel 3.8). Deswegen wurden 7.5-10 mol% des Kupferkatalysators verwendet. Die Originalprozedur verwendet 5 mol% $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$. Nach 16 Stunden Reaktionszeit wurden die Reaktionsgemische sauer zu den den Produkten **42a-d** hydrolysiert. Das Auxiliar konnte mit 75-85% wiedergewonnen werden. Die Ausbeuten entsprachen mit 72-92% den Ergebnissen der bekannten Synthesen, gleiches gilt für die Enantiomerenüberschüsse mit 90-99% (**Tabelle 1**).

Edukt	Ausbeute Enamin 41	Ausbeute Ketoester 42	ee
54a	85%	86%	≥99%
54b	91%	92%	≥99%
54c	77%	85%	90%
54d	91%	72%	98%

Tabelle 1: Synthese der Ketoester 42a-d

3.2 Darstellung der bicyclischen Produkte 43a-d

Die enantiomerenreinen Michaelprodukte **42a-d** wurden entsprechend einer *Robinson-Anellierung* zu den Produkten **56-d** cyclisiert.^[56-59] Die Reaktion wurde mit je 0.85 Äquivalenten Essigsäure und Pyrrolidin in Dichlormethan durchgeführt. Nach 16 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur konnten Ausbeuten von 72-90% erhalten werden (**Schema 3.3**).



Schema 3.3: Cyclisierung nach Robinson und Hydrierung zu 43a-d

Die bicyclischen Enone **56-d** wurden durch Hydrierung mit Wasserstoff und ca. 0.2-0.5 mol% Palladium als Katalysator in die Produkte **43a-d** überführt (**Schema 3.4**). Dies konnte vorteilhafterweise bei Normaldruck mit einem auf den Reaktionskolben aufgesetzten, mit Wasserstoff gefüllten Ballon durchgeführt werden.

Die Hydrierung der Enone **56-d** kann durchaus als Schlüsselschritt dieser Eduktsynthese bezeichnet werden, da die *cis/trans* Isomere **43a-c** teilweise aufwändig zu trennen sind und im Falle von *cis*-**43b** und *cis*-**43c** nur in geringen Mengen entstehen (**Tabelle 2**).



Schema 3.4: Hydrierungsprodukte 43a-d

Produkt	Ausbeute <i>trans</i> ^[a]	Ausbeute <i>cis</i> ^[a]	<i>de</i> ^[b]
43a	35%	50%	41% cis
43b	82%	5%	77% trans
43c	80%	8%	82% trans
43d	95%	_	100% <i>trans</i>

Tabelle 2:

^[a]isolierte Gesamtausbeute nach Diastereomerentrennung

^[b]per GC der Reaktionsmischung

Insbesondere bei den Produkten *cis*-**43b** und *cis*-**43c**, die nur zu etwa 11% bzw. 9% bezüglich der Gesamtausbeute entstehen, besteht ein großes Interesse an einem besseren synthetischen Zugang.

Eine verlockende Möglichkeit bot eine von *Rao et al.* veröffentlichte Transferhydrierung.^[60] Diese Reaktion nutzt Ammoniumformiat und Palladium auf Aktivkohle um Wasserstoff *in situ* zu erzeugen (**Schema 3.5**). *Rao et al.* beschrieben eine Umkehr der Stereoselektivität nach den bekannten Methoden bei Produkt **43b** zum Überschuss an *cis*-Produkt.



Schema 3.5: Transferhydrierung nach Rao

Die Autoren beschrieben einen Diastereomerenüberschuss von *de* 54% *cis* bei der Ammoniumformiat-Transferhydrierung gegenüber *de* 76% *trans* bei der üblichen Hydrierung mit Wasserstoff.

Unglücklicherweise ließ sich die beschriebene Umkehr der Stereoselektivität experimentell nicht reproduzieren. Die Transferhydrierung ergab keine nennenswerten Änderungen des Überschusses des *trans*-Isomers. Eine Kontrolle der von *Rao et al.* angegebenen ¹H- und ¹³C-NMR-Daten ergab, dass das von *Rao* als *cis*-**43b** angegebene Produkt den Daten des hier erzeugten *trans*-Isomers entsprach. Die von *Rao* als *trans*-Produkt *trans*-**43b** bezeichnete Substanz ließ sich keiner der hier erhaltenen Oxoester zuordnen. Ein aus *trans*-**43b** dargestelltes Indol (**44b**) konnte per Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei als *trans* identifiziert werden.

3.3 Darstellung der Bromnitrobenzaldehyde 59a/59b

Die beiden Aldehyde **59a** und **59b** konnten nach *Friedländer*^[61] und *Einhorn*^[62] aus *meta*-Brombenzaldehyd (**57**) dargestellt werden. Die Ausgangsverbindung **57** wurde unter Kühlung in eine Mischung aus KNO₃ und Schwefelsäure eingebracht. Nach Extraktion wurde ein Gemisch aus **59a** und **59b** erhalten (**Schema 3.6**).



Schema 3.6: Nitrierung von 3-Nitrobenzaldehyd 57

Es wurde erwartet, dass sich wie von den o.g. Autoren sowie *Hu*^[63] berichtet ausschließlich der Nitroaldehyd **59a** bildet. Nach Chromatographie konnten allerdings sowohl Produkt **59a** in guter Ausbeute als auch in geringem Maße Regioisomer **59b** isoliert werden.

3.4 Reduktion der Nitroaldehyde 58, 59a und 59b

Die Nitroaldehyde **58**, **59a** und **59b** konnten auf sehr einfache Weise mit Eisenpulver und katalytischer Menge Salzsäure dargestellt werden.^[64] Die Reaktion war nach nur 90 Minuten in siedendem Ethanol/Wassergemisch mit quantitativer Ausbeute abgeschlossen. Nach Extraktion ließen sich die Aminoaldehyde **60**, **61a** und **61b** in hoher Reinheit erhalten (**Schema 3.7**). Auf eine chromatographische Reinigung konnte für synthetische Zwecke in der Regel verzichtet werden.



Schema 3.7: Reduktion der o-Nitroaldehyde

3.5 Regioselektivität in der Fischer-Indolsynthese

Ein grundsätzliches Problem der Indolsynthese nach *Fischer* ist die mangelhafte Regioselektivität bei unsymmetrischen Edukten. Schon ein unsymmetrisches Edukt, zum Beispiel ein Keton mit zwei enolisierbaren Methylengruppen in α -Position (63) führt in der Regel zu zwei Regioisomeren. Ist zusätzlich auch noch ein ungleichmäßig substituiertes Hydrazin (62) an der Reaktion beteiligt, muß schon mit vier unterschiedlichen Produkten gerechnet werden (Schema 3.8).



Schema 3.8: Beispiel einer *Fischer*-Indolsynthese mit unsymmetrischen Edukten

Aus diesem Grund werden in Synthesen in der Regel symmetrische Edukte eingesetzt. Dies ist aus synthetischer Sicht natürlich sinnvoll, allerdings ist es bedauerlich, dass selbst bei der Entwicklung neuer Synthesevarianten in der

Regel auf diese Problematik nicht eingegangen wird. In den eher seltenen Fällen, in denen ungleichmäßig substituierte Edukte mehrere Produkte ergeben könnten, wird auf diese Problem nicht eingegangen. Meist wird in solchen Fällen nur das Hauptprodukt erwähnt und keine Angaben gemacht, ob und in welchem Maße Regioisomere entstehen. Die seltenen Veröffentlichungen, die sich der Fragestellung widmen, präsentieren selektive Verfahren ohne auf die Produktverteilung bei bekannter Syntheseführung einzugehen.

Für 3-Decalon-Gerüste (**Schema 3.9**) wurde berichtet, dass sie unabhängig von ihrer Stereochemie bevorzugt lineare Indolderivate bilden.^[65] Bei den 3-Decalonen *cis*- und *trans*-**65** und zeigten beide nach einer *Fischer* Synthese linare Produkte.



Schema 3.9: Lineare Indole nach Miller

3.5.1 Regioselektive Reaktion von Ketoestern 43

Bei den Ketoestern **43** konnte allerdings ein erheblich selektiveres Reaktionsverhalten nachgewiesen werden.^[66] In einer Studie mit racemischen Edukten konnte *Christoffers* zeigen, dass die *trans*-Edukte selektiv zu linearen Indolen führen. Das entsprechende *cis*-Edukt *cis*-**43a** zeigte gänzlich gegenteiliges Verhalten und bildete ausschließlich das angulare Anellierungsprodukt (**Schema 3.10**).



Schema 3.10: Regioselektivität bei unterschiedlich konfigurierten, racemischen Ketoestern

3.5.2 Das Reaktionsverhalten trans-konfigurierter Ketoester

Die bisher durchgeführten Voruntersuchungen wurden alle mit racemischen Ausgangsverbindungen durchgeführt. Deshalb war es sinnvoll, zum einen die bereits synthetisierten Indole enantiomerenrein darzustellen sowie weitere Beispiele *cis*-konfigurierter Edukte umzusetzen und bezüglich der Regioselektivität zu untersuchen.

Als Edukte für diese Synthesen wurden jeweils drei Ketoester in *trans*- bzw. *cis*-Konfiguration gewählt. Die *trans*-konfigurierten Ester **43a-c** wurden mit geringem Überschuss an Phenylhydrazin in einer Mischung aus Trifluoressigsäure und Essigsäure umgesetzt (**Schema 3.11**). Hierzu wurde das Reaktionsgemisch für 16 bis 72 Stunden bei 100°C in einem dicht schließenden Reaktionsgefäß gerührt. Es zeigte sich, dass bei den *trans*-konfigurierten Estern ausschließlich die linearen Indole in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden (**Tabelle 3**).



Schema 3.11: Indolsynthese mit trans-konfigurierten Estern 43a-c

Edukt	R	n	Produkt	Ausbeute
trans- 43a	Et	0	44a	70%
trans- 43b	Et	1	44b	58%
trans- 43c	Ме	2	44c	55%

Tabelle 3: Edukte, Produkte und Ausbeuten der Indole 44

Die lineare Struktur der erhaltenen Indole ließ sich an allen drei Produkten anhand eines charakteristischen AX-Systems in ihren ¹H-NMR Spektren zeigen. Die isolierte Methylengruppe (**Abbildung 2**, Pfeil), in diesem Beispiel am C-4 Kohlenstoff des Indols **44a**, zeigt sich mit $\delta_A \approx 2.50$ ppm und $\delta_x \approx 3.60$ ppm mit ²*J* = 15 Hz in allen drei Fällen.



Abbildung 2: AX-Spinsystem der linearen Indole 44a

Dieses AX-System zeigt keine ${}^{3}J$ -Kopplungen, lediglich kleine Aufspaltungen durch ${}^{4}J$ -W-Kopplungen von ca. 1 Hz zur CH₂-Gruppe am C-3 und zum Methin-Wasserstoffatom am C-10a.

Aus dem Indol **44b** ließen sich Einkristalle züchten. Die daran durchgeführte Kristallstrukturanalyse bestätigte die lineare Struktur (**Abbildung 3**). Die daraus erstellte ORTEP-Darstellung visualisiert gut die angestrebte flache und lang gestreckte Form des Molekülgerüstes, aus dem sich nur die Estergruppe abhebt.



Abbildung 3: ORTEP-Darstellung des Indols 44b

3.5.3 Das Reaktionsverhalten cis-konfigurierte Ketoester

Da die Bildung linearer Indole bei den *trans*-konfigurierten Edukten aus den racemischen Vorarbeiten bereits bekannt waren,^[66] boten die *cis*-konfigurierten Analoga *cis*-**43a**-**c** ein weit interessanteres Ziel für weitere Untersuchungen. Von *cis*-**43a** war bereits bekannt, dass es unter den angegebenen Bedingungen das angular anellierte Produkt **45a** bildet (**Schema 3.12**).



Schema 3.12: Optisch aktive Ester *cis*-**43a-c** und angulares Indol **45a** a) Ph-NHNH₂, TFA, AcOH, 100°C, 16 h-3 d

Die drei Ausgangsverbindungen wurden analog zu den *trans*-Edukten mit Phenylhydrazin in Trifluoressigsäure/Essigsäure umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug ebenfalls zwischen 16 Stunden und drei Tagen.

Nach chromatographischer Reinigung wurden zwei der Indole in guter, eines in eher mäßiger Ausbeute erhalten. Die Substanzen konnten nach mehrfacher Reinigung in reiner Form erhalten werden, es wurden keine Nebenprodukte gefunden.

Da alle Produkte als ölige Substanzen vorlagen, konnte auf eine kristallographische Strukturaufklärung nicht gehofft werden. Die verschiedenen Produkte 2 ließen sich trotzdem mittels verschiedener NMR-Meßtechniken zweifellos als angular anelliert identifizieren (Schema 3.13). Wie die linearen Indole finden sich auch bei diesen Verbindungen sehr charakteristische Signale. Im Falle der angularen Indole liegt der Schlüssel zum Nachweis der Struktur bei den Methylenprotonen nahe des Pyrrolrings (5 bei Substanz 45a, 6 bei 45b, 7 bei 45c) sowie dem *cis*-ständigen Methinproton (10c bei Substanz 45a, 11c bei 45b, 12c bei 45c).



Schema 3.13: Angulare Indole 45a-c

Als Beispiel für diese Beziehungen soll Verbindung **45c** dienen. Die Methylenprotonen am C-7 zeigen sich (wie auch die entsprechenden Protonen der anderen Verbindungen) auffällig als AB-Teil eines ABXY-Systems. Dieser stellt sich als zwei *ddd* bei $\delta_A \approx 2.60$ ppm und $\delta_B \approx 2.80$ ppm mit ²*J* = 16 Hz dar. Im A-Teil ist zudem noch eine schwache Kopplung von etwa ³*J* = 1 Hz zum C6-H zu finden. Die ungewöhnlich niedrige

Kopplungskonstante deutet auf einen Winkel der beiden Protonen von nahe 90° hin. (**Abbildung 4**).



Abbildung 4: AB-Teil des charaktersistischen ABXY-Systems am Beispiel von **45c**

Die Struktur von Verbindung **45c** konnte weiter mit H,H-COSY-, HMBC-, HMQC-Experimenten bestätigt werden. Abgesehen von C-1, C-2 und C-3, deren ¹H und ¹³C-Signale sich teilweise so wenig unterscheiden, dass eine genaue Zuordnung nicht möglich ist, konnten alle Signale den entsprechenden Protonen bzw. Kohlenstoffatomen zugeordnet werden.

In einem HMBC Experiment konnten die Korrelation zwischen dem Methin-Proton 12c-H und C-5, C-5a, C-6, C-7a, C-12a und C-12b gezeigt werden (**Schema 3.14**). Im H,H-COSY-Spektrum lässt sich außerdem beobachten, dass das 12c-H nur einen Kopplungspartner hat und 6-H und 7-H nur mit

einander koppeln. Dies ist nur im angularen, nicht aber im linearen Produkt möglich.



Schema 3.14: Ausgesuchte HMBC- $[^{2}J/^{3}J (^{1}H, ^{13}C)]$ (a) und H,H-COSY- $[^{3}J (^{1}H, ^{1}H)]$ (b) Beziehungen von Indol **45c**

3.6 Regioselektivität in der Friedländer-Chinolinsynthese

Im Hinblick auf die ungewöhnliche Regioselektivität der Indolderivate war die Untersuchung vergleichbarer Chinoline auf ein ähnliches Verhalten in der *Friedländer*-Chinolinsynthese ein Iohnendes Ziel (**Schema 3.15**).





Die *Friedländer*-Chinolinsynthese benötigt Brönstedbasen bzw. Brönstedoder Lewissäuren als Katalysatoren. Die Nutzung von Aminobenzaldehyden hat dabei den Nachteil, dass diese unter den Reaktionsbedingungen der Chinolinsynthese kondensieren können. Um dieses Problem zu umgehen, wurden wie eingangs erwähnt schon verschiedene Vorschläge gemacht, wie das Aldehyd *in situ* aus der entsprechenden Nitroverbindung zu reduzieren. Für diese Reaktionen schien ein Überschuss an SnCl₂ · 2 H₂O geeignet zu sein, da sich die bei der Reduktion entsehende Sn^{IV}-Spezies als Katalysator für die *Friedländer*synthese eignet (**Schema 3.16**).^[45]



Schema 3.16: In situ-Reduktion von Nitrobenzaldehyd und Reaktion zu Acridin

Als Modellsystem für die Syntheseoptimierung wurde Nitrobenzaldehyd (58), Zinnchlorid und Cyclohexanon gewählt. Die von Chaudhuri et al. veröffendlichte Methode nutze für diese Reaktion kein Lösungsmittel und eine handelsübliche Mikrowelle und erreichte 75% Ausbeute für Acridin 67. Da die Durchführung von Reaktionen im Gramm-Maßstab in der Mikrowelle oft problematisch ist, wurde diese Synthese im Rahmen dieser Arbeit für konventionelle Heizung optimiert. Es zeigte sich schnell, dass die Reaktion mit konventioneller Heizung durchführbar ist. Die Aufarbeitung wurde allerdings durch das entstehende schwarze, glasartige Produktgemisch sehr erschwert. Um das Produktgemisch quantitativ aufarbeiten zu können, war die Zugabe von wenig Lösungmittel zur Reaktion sehr hilfreich. Es stellte sich heraus, dass eine geringe Menge Ethanol (ca. 4 mol dm⁻³ Nitrobenzaldehyd in Ethanol) in einem dicht schließenden Reaktionsgefäß zu annähernd guantitativen Ausbeuten an Acridin 67 führt (115°C, 16 h, 98% Ausbeute).

3.6.1 Synthese der Chinoline mit Zinnchlorid

Nach den vielversprechenden Voruntersuchungen mit dem Nitroaldehyd **58** und Zinnchlorid wurden nun die Ketoester *trans*-**43a**-**c** und *cis*-**43a** entsprechend umgesetzt (**Schema 3.17**). Nach chromatographischer Reinigung konnten jeweils lineare und angulare Chinoline erhalten werden (**Tabelle 4**). Die Gesamtausbeuten der erhaltenen Chinoline lagen zwischen 50 und 81%. Die Regioselektivität nimmt bei den *trans*-konfigurierten Chinolinen mit zunehmender Ringgröße ab. Bei den Produkten *cis*-**46a** und *cis*-**47a** kann fast keine Regioselektivität beobachtet werden (Produktverhältnis 45/55).



Schema 3.17: Friedländer-Chinolinsynthese mit Ketoestern trans-43a-c und cis-43a

Edukt	n	R	Produkt	linear/angular ^[a]	Ausbe	Ausbeute ^[a]	
trans- 43a	0	Et	trans- 46a , trans- 47a	95 / 5	70%	4%	
trans- 43b	1	Et	trans- 46b , trans- 47b	74 / 26	58%	20%	
trans- 43c	2	Ме	trans- 46c , trans- 47c	69 / 31	56%	25%	
cis- 43a	0	Et	cis- 46a , cis- 47a	45 / 55	23%	27%	

Tabelle 4: Chinolinsynthese mit Zinnchlorid

^[a]Isolierte Produkte, Ausbeute linear / angular

Bei diesen Synthesen stellte sich heraus, dass die Trennung der Produkte von der zinnhaltigen Reaktionsmischung sehr aufwändig ist. Die zinnhaltigen Nebenprodukte bildeten sehr feine, gelartige Schwebstoffe, die sich nur durch zentrifugieren abtrennen ließen. Die niedrige Ausbeute des *cis*-Produktes konnte ebenfalls nicht zufrieden stellen, daher wurde nach einer alternativen Methode gesucht.

3.6.2 Chinolinsynthese mit Aminobenzaldehyd

Wie eingangs erwähnt, steht eine große Anzahl von möglichen Katalysatorsystemen für die *Friedländer*-Chinolinsynthese zur Verfügung. Es musste also ein geeigneter Katalysator ausgewählt werden. Die Reduktion des Nitrobenzaldehyd zum Amin wurde am Anfang dieses Kapitels bereits erläutert. Für alle Synthesen mit Aminobenzaldehyd wurde dieses frisch hergestellt und zeitnah umgesetzt.

Bei Voruntersuchungen wurden mehrere Katalysatoren getestet sowie die Möglichkeit der lösungsmittelfreien Syntheseführung überprüft. Als Modellsystem wurde die Reaktion von trans-43b mit Aminobenzaldehyd vorgeschlagene gewählt. Der Adapa et al. Katalysator von

Neodym(III)nitrat-hexahydrat^[67] zeigte bei diesen Edukten keinen Umsatz. Eine katalytische Menge Schwefelsäure führte lösungsmittelfrei immerhin zu 54% Ausbeute. Die besten Ergebnisse erzielte p-Toluolsulfonsäure (**Schema 3.18**).





Mit einem Äquivalent dieser Säure konnten entsprechend des Protokolls von *Wang et al.*^[38] lösungsmittelfrei 93% Ausbeute erreicht werden. Diese Methode hat des weiteren den Vorteil, dass lediglich 90 Minuten Reaktionszeit notwendig sind. Der Versuch, eine Reaktionsvariante mit *p*-Toluolsulfonsäure in einem Lösungsmittel zu entwickeln, scheiterte. Mit Ethanol oder Ethylenglycol als Lösungsmittel konnte keinerlei Umsatz erzielt werden. Da die lösungsmittelfreie Variante überaus vielversprechend schien, wurde auf weitere Untersuchungen verzichtet.

3.6.3 Synthese der Chinoline mit *p*-Toluolsulfonsäure

Als besonders erfolgversprechende Methode wurde folgende Variante der Synthese genutzt: Die Ketoester **43** wurde jeweils als *trans*- oder *cis*-lsomer mit einem geringen Überschuss an frisch hergestelltem *o*-Aminobenzaldehyd und einem Äquivalent *p*-Toluolsulfonsäure vermengt und 90 Minuten in einem auf 110°C geheizten Ölbad gerührt. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Trennung der Regioisomere konnten die Substanzen in reiner Form erhalten werden (**Schema 3.19**). Auf diese Weise ließen sich die Ausbeuten erheblich erhöhen. Die Regioselektivitäten wurden ebenfalls, wenn auch nur in geringem Maße verbessert (**Tabelle 5**)



Schema 3.19: Synthese der Chinoline 46 und 47

Edukt	n	R	Produkt	linear/angular ^[a]	Ausbeute ^[a]	
trans- 43a	0	Et	trans- 46a , trans- 47a	>98 / 2	85%	_
trans- 43b	1	Et	trans- 46b , trans- 47b	80 / 20	74%	19%
trans- 43c	2	Ме	trans- 46c , trans- 47c	76 / 24	73%	23%
cis- 43a	0	Et	cis- 46a , cis- 47a	46 / 54	45%	53%
cis- 43b	1	Et	cis- 46b , cis- 47b	44 / 56	40%	51%
cis- 43c	2	Ме	cis- 46c , cis- 47c	38 / 62	30%	48%

Tabelle 5: Chinolinsynthesen mit p-TosOH

^[a]Isolierte Produkte, Ausbeute linear / angular

Die Regioselektivität ist nach dieser Methode zumindest bei den *trans*-Produkten noch etwas ausgeprägter als bei der Zinnchlorid-Methode. Produkt *trans*-**46a** wurde fast ausschließlich gebildet, das entsprechende angulare Produkt *trans*-**47a** konnte nur in Spuren isoliert werden. Die Regioselektivität der *trans*-konfigurierten Edukte nimmt mit zunehmender Ringgröße ab. Es ist davon auszugehen, dass mit der Vergrößerung des Ringes die Moleküle zunehmend beweglicher werden und daher auch die angulare Anellierung möglich wird.

Die *cis*-konfigurierten Ketoster *cis*-**43a-c** zeigen eine weit geringer ausgeprägte Regioselektivität. Grundsätzlich werden im Überschuss angulare Produkte gebildet. Im Fall von *cis*-**43a** und *cis*-**43b** sind diese Überschüsse aber kaum ausgeprägt, erst bei *cis*-**43c** werden sie deutlich erkennbar.

Es kann davon ausgegangen werde, dass der Einfluß der Ringgröße bei den *cis*-konfigurierten Edukten wesentlich geringer ist, da das bicyclische Grundgerüst dieser Moleküle ohnehin wesentlich biegsamer und beweglicher ist als das der *trans*-konfigurierten Edukte.

59

3.6.4 Untersuchung zur linearen Konstitution der Chinoline 46

Die linearen Chinoline *cis*- und *trans*-**46** zeigen, analog der vorher gezeigten linearen Indole, ein charakteristisches AX-System im ¹H-NMR-Spektrum. Die isolierte Methylengruppe nahe des Esters, in diesem Beispiel am C-11 Kohlenstoff des Chinolins **46a** (**Schema 3.20**), zeigt sich mit δ_A = 2.80-3.00 ppm und δ_x = 3.30-3.60 ppm mit ²J = 14.6-18.1 Hz an allen sechs Chinolinen.



trans-46a

Schema 3.20: Chinolin *trans*-46a, ausgesuchte HMBC- $[^{2}J/^{3}J$ (¹H, ¹³C)] Beziehungen

In einem HMBC-Experiment konnten unter anderem die Korrelationen zwischen dem Methinproton 3a-H und C-2, C-3 und C-10a gezeigt werden. Des weiteren wurden Korrelationen der Methylenprotonen am C-11 zu C-10a, C-4a und C-1 gefunden. Die Verbindungen *trans-***46b**, *trans-***46c**, *cis-***46a**, *cis-***46b** konnten als Einkristalle erhalten werden, die für die Kristallstrukturanalyse geeignet waren. Die Abbildungen 5, 6, 7 und 8 zeigen OPTEP-Darstellungen dieser Strukturen.



Abbildung 5: ORTEP-Darstellung der Verbindung trans-46b



Abbildung 6: ORTEP-Darstellung der Verbindung trans-46c



Abbildung 7: ORTEP-Darstellung der Verbindung cis-46a



Abbildung 8: ORTEP-Darstellung der Verbindung cis-46b

3.6.5 Untersuchung zur angularen Konstitution der Chinoline 47

Bei den gewinkelten Chinolinen **47** zeigt wie auch bei ihren Indol-Analoga im ¹H-NMR-Spektrum ein auffälliger AB-Teil eines ABXY-Systems. Dies wird durch die Methylengruppe nahe dem Pyridinring (C-5, **Schema 3.21**) verursacht. Der AB-Teil stellt sich als zwei *ddd* bei δ_A = 2.95-3.20 ppm und δ_B = 3.10-3.60 ppm mit ²J = 15.9-18.7 Hz dar und ist bei allen sechs Verbindungen zu finden.



trans-**47a**

Schema 3.21: Chinolin *trans*-**47a**, ausgesuchte HMBC- [²J/³J (¹H, ¹³C)] Beziehungen

Ein HMBC Experiment an *trans*-**47a** zeigte die Korrelation zwischen dem Methin-Proton 11b-H und C-3 sowie C-4 gezeigt werden. Die Methylenprotonen am C-5 zeigten Korrelationen mit C-4, C-5a und C-11a.

Von den Verbindungen *trans*-**47c** und *cis*-**47c** konnten Kristallstrukturanalysen angefertigt werden. Die **Abbildungen 9** und **10** zeigen ORTEP-Darstellungen dieser Verbindungen.



Abbildung 9: ORTEP-Darstellung der Verbindung trans-47c



Abbildung 10: ORTEP-Darstellung der Verbindung cis-47c
3.7 Erstellung einer Modellbibliothek linearer Chinoline

Nachdem die bereits synthetisierten Chinoline die gewünschte. Camptothecin ähnliche Struktur zeigten, war eine weitere Funktionalisierung dieses Acridingerüstes wünschenswert. Zum einen wäre eine Möglichkeit zum einfachen Einführen von funktionellen Gruppen an den aliphatischen Ringen der gezeigten Chinoline interessant, andererseits schien ein vordefinierter Substitutionspunkt am aromatischen Ende des Moleküls erstrebenswert. Diese Angriffspunkte sollten idealerweise schon vor der Chinolinsynthese definiert sein, da zwar auch Substitutionen am unsubstituierten Acridingerüst möglich sind, bei diesen durch mangelnde Regioselektivität aber erhebliche Probleme auftreten können.

3.7.1 Synthese des Pyridoacridins 48a

Zur leichten Funktionalisierung des aliphatischen Ringes schien der Bocgeschützte Oxoester **43d** ein interessantes Edukt (**Schema 3.22**).



Schema 3.22: Synthese eines Acridingerüstes mit Oxoester 43d

Dieser Weg schien besonders reizvoll, da der Piperidinring die gewünschte Position zur einfachen Derivatisierung des Chinolins bietet. Edukt **43d** ist nach den beschriebenen Methoden einfach auch enantiomerenrein darzustellen und bietet dabei noch den Vorteil, dass aus der Synthese ausschließlich das *trans*-**43d** hervorgeht (siehe Kapitel 3.2).^[68-70] Dies erspart eine aufwändige Diastereomerentrennung. Zur Darstellung des Acridins **48a** wurde zuerst die für die bereits gezeigten Chinoline so erfolgreich eingesetzte Synthese mit Aminobenzaldehyd (**60**) und *p*-Toluolsulfonsäure getestet. Es stellte sich leider heraus, dass diese Bedingungen zu sauer waren, als dass die Carbamatschutzgruppe nicht abgespalten würde. Interessanterweise stellten sich die später erfolgreich synthetisierten Bocgeschützten Acridine vom Typ **48a** als ungewöhnlich säurestabil heraus.

Die große Auswahl an möglichen Katalysatoren für die Friedländer-Chinolinsynthese bot aber einen bequemen und kostengünstigen Ausweg. Es zeigte sich, dass sich diese Chinolinsynthese auch mit hervorragenden Ergebnissen alkalisch katalysieren lässt. Eine Synthesevorschrift^[64] von Mulvihill et al. konnte erfolgreich angepasst werden. Die Autoren verwendeten 1.2 Äquivalente Kaliumhydroxid um Acridin (67), siehe Schema **3.15**) in siedendem Ethanol aus Cyclohexanon und Aminobenzaldehyd (**60**) in 95% Ausbeute darzustellen. Diese Methode konnte für die Synthese von 48a adaptiert und optimiert werden. Die besten Ergebnisse wurden mit 0.5 Äquivalenten Natriumhydroxid bezogen auf Oxoester 43d und einem kleinen Überschuß an Aminobenzaldehyd erreicht. Die Mischung wurde mit Methanol in einem dicht schließenden Reaktionsgefäß bei 110°C umgesetzt und ergab nach 90 Minuten Reaktionszeit und Aufarbeitung in 74% Ausbeute Chinolin 48a. Das Produkt konnte nach Chromatographie rein erhalten werden. Besonders erfreulich war, dass ausschließlich das lineare Regioisomer gebildet wurde (Schema 3.23).

66



Schema 3.23: Synthese des Acridins 48a mit verschiedenen Katalysatoren

Die Strukturaufklärung wurde dadurch erschwert, dass sehr viele Signale im ¹H-NMR-Spektrum durch die Carbamatschutzgruppe stark verbreitert und meist ohne verwertbare Feinstruktur sind. Von Verbindung **48a** konnten Kristalle gezüchtet werden, die für die Kristallstrukturanalyse geeignet waren. Auf diese Weise konnte der lineare Aufbau des Moleküls zweifelsfrei nachgewiesen werden. **Abbildung 11** zeigt eine ORTEP-Darstellung des Acridins **48a**.



Abbildung 11: ORTEP-Darstellung der Verbindung 48a

3.7.2 Synthese der bromsubstituierten Pyridoacridine 48b und 48c

Nachdem das Pyridoacridin **48a** so einfach zugänglich war, war es sinnvoll anstatt Aminobenzaldehyd (**60**) die entsprechenden Bromderivate **61a** und **61b** umzusetzen. Die daraus resultierenden Pyridoacridine würden so die gewünschten Möglichkeiten zur Diversifizierung bieten (**Schema 3.24**).



Schema 3.24: Synthese der bromsubstituierten Acridine **48a-c**, a) NaOH, MeOH, 90 min, 110°C

Die Synthese der bromsubstituierten Pyridoacridine 48b und 48c erfolgte nach der am unsubstituierten Produkt **48a** erprobten Methode. Die Produkte konnten nach chromatographischer Reinigung in noch besseren Ausbeuten von 79% für 48b und 81% für 48c erhalten werden. In beiden Fällen entstand ausschließlich das lineare Regioisomer. Zur Erstellung der diese Modellbibliothek sollen Verbindungen nun verschiedenen palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen unterworfen werden. Anschließend sollen einige der Kupplungsprodukte nach Entfernen der Boc-Schutzgruppe mit verschiedenen Amino- bzw. Carbonsäuren in die entsprechenden Amide umgesetzt werden.

3.7.3 Umsetzung von 48b und 48c in der Suzuki-Reaktion

Die *Suzuki*-Reaktion ist eine palladiumkatalysierte C-C-Verknüpfungsreaktion von Halogenaromaten mit Boronsäuren. Sie bietet sehr milde Reaktionsbedingungen im basischen Milieu. Da die katalytisch aktive Palladiumspezies luftempfindlich ist, sind eine Schutzgasatmosphäre und entgaste Lösungsmittel nötig, andererseits erleichtert die Unempfindlichkeit gegenüber Wasser die Durchführung erheblich.

Das bromsubstituierte Acridin **48b** wurde mit Benzolboronsäure und 4-Methoxybenzolboronsäure, **48c** mit Benzolboronsäure und Trifluormethylbenzolboronsäure umgesetzt. Hierzu konnte das denkbar einfachste Katalysatorsystem verwendet werden. Als Katalysator diente Palladium auf Aktivkohle, das mit Kaliumcarbonat in einer Mischung aus Wasser und *i*-PrOH suspendiert wurde.^[71, 72] Die Verbindungen **49a**, **49b**, **49c** und **49d** konnten in guten Ausbeuten erhalten werden (**Tabelle 6**, **Schema 3.25**).



Schema 3.25: Produkte der Suzuki-Reaktion

- a) 2.4 mol% Pd-C, K₂CO₃, H₂O/*i*-PrOH, 85°C, 16 h
- b) 0.75 mol% Na₂PdCl₄, 1.5 mol% cataCXium[®]FSulf, K₂CO₃, H₂O/*n*-BuOH, 100°C, 20 h

Tabelle 6: Produkte 49a-d

Edukt	Boronsäure	Methode	Produkt (Ausbeute)
48b	Ph–B(OH) ₂	a)	49a (87%)
	Ph-B(OH) ₂	b)	49a (89%)
	MeOC ₆ H ₄ –B(OH) ₂	a)	49b (86%)
48c	Ph–B(OH)₂	a) / b)	49c (71%)
	F ₃ C-C ₆ H ₄ -B(OH) ₂	a)	49d (93%)

a) 2.4 mol% Pd–C, K₂CO₃, H₂O–*i*-PrOH, 85°C, 16 h

b) 0.75 mol% Na₂PdCl₄, 1.5 mol% cataCXium[®] FSulf, K₂CO₃, H₂O/*n*-BuOH, 100°C, 20 h

Im Jahr 2007 wurde von *Plenio et al.* Na₂PdCl₄ mit cataCXium[®]FSulf (**Schema 3.24**) als hochaktives Katalysatorsystem für die *Suzuki*-Kupplung vorgestellt.^[73, 74] Die von den Autoren beschriebene Wirksamkeit auch in kleinen Konzentrationen konnte an der Darstellung von **49a** und **49c** überprüft und bestätigt werden. Mit nur 0.75 mol% Na₂PdCl₄ und 1.5 mol% cataCXium[®]FSulf konnten vergleichbar hohe Ausbeuten erzielt werden wie mit Palladium auf Aktivkohle. Hierbei wurde als Base ebenfalls Kaliumcarbonat verwendet, als Lösungsmittel diente eine Suspension aus Wasser und *n*-Butanol.

3.7.4 Umsetzung von 48b in einer Heck-Reaktion

Das lineare Acridin **48b** wurde in einer *Heck*-Reaktion mit Styrol umgesetzt. Hierbei fanden zwei unterschiedliche Katalysatoren Verwendung: Einerseits wurde Palladiumacetat mit Triphenylphosphan nach *de Meijere*,^[75-77] andererseits cataCXium[®]C nach Beller^[78, 79] verwendet (**Schema 3.26**).



Schema 3.26: *Heck*-Reaktion von **49e** nach *de Meijere* und *Beller* a) 10.0 mol% Pd(OAc)₂, 24.0 mol% PPh₃, NEt₃, DMF, 100°C, 18 h b) 1.0 mol% cataCXium[®]C, NEt₃, DMF, 100°C, 18 h

Es zeigte sich, dass beide Varianten zum Ziel führten, die Methode nach *Beller* allerdings etwas bessere (80% gegenüber 67% Ausbeute) Ergebnisse liefert. Bei beiden Varianten entstand lediglich ein Stereoisomer, es kann angenommen werde, dass es sich dabei um die wie bei *Heck*-Reaktionen üblicherweise gebildete *E*-Konfiguration handelt.

3.7.5 Aminierung nach Buchwald-Hartwig

Die Acridine 48b und 48c wurden in einer Buchwald-Hartwig Aminierung entsprechend der üblichen Bedingungen umgesetzt.^[80] Substanz **48b** wurde dabei mit Cyclohexylamin umgesetzt, 48c dagegen mit Anilin. In beiden Fällen dienten Palladiumacetat und BINAP als Katalysator, Natriumtertbutanolat als Base und Toluol als Lösungsmittel. Vergleichend wurden die Substanzen unter ähnlichen Bedingungen nach Beller mit und cataCXium[®]PIntB unter Palladiumacetat ähnlichen Bedingungen Ergebnisse dieser Reaktionen umgesetzt. Die sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Edukt	Amin	Methode	Produkt (Ausbeute)
48b	CyNH ₂	a)	49f (57%)
		b)	49g (70%)
48c	$PhNH_2$	a)	49f (55%)
		b)	49g (16%)

Tabelle 7: Aminierungsreaktion nach Buchwald-Hartwig

a) 5.0 mol% Pd(OAc)₂, 7.5 mol% BINAP, NaOtBu, Toluol, 85°C, 16 h

b) 4.0 mol% Pd(OAc)₂, 7.0 mol% cataCXium[®]PIntB, NaOtBu, Toluol, 120°C, 20 h

Bei der Synthese von **49f** (**Schema 3.27**) zeigte sich cataCXium[®]PIntB mit 70% Ausbeute als der bessere Katalysator. Das konventionelle Katalysatorsystem ergab 57% Ausbeute.



Schema 3.27: Darstellung von 49f und 49g

a) 5.0 mol% Pd(OAc)₂, 7.5 mol% BINAP, NaO*t*Bu, Toluol, 85°C, 16 h b) 4.0 mol% Pd(OAc)₂, 7.0 mol% cataCXium[®]PIntB, NaO*t*Bu, Toluol, 120°C, 20 h

Die Reaktion von **48c** mit Anilin lieferte eher gegenteilige Ergebnisse. In diesem Fall konnte mit der konventionellen Synthesemethode 55% Ausbeute erreicht werden, die Variante mit cataCXium[®]PIntB als Katalysator lediglich 16%.

3.7.6 Umsetzung von 48c in einer Sonogashira-Reaktion

Die Verbindung **48c** wurde Sonogashira-Reaktion in einer mit Phenylacetylen umgesetzt. Dazu wurden zwei Methoden verwendet. Zum einen wurde Pd(PPh₃)₂Cl₂ mit Cul und Triphenylphosphan als Kataverwendet.^[81] die lysatorsystem zweite Variante nutzte Na₂PdCl₄. cataCXium[®]FBu und Cul (Schema 3.28).^[82]



Schema 3.28: Synthese nach Sonogashira von 49h

a) 4.0 mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂, 4.0 mol% Cul, 4.5 mol% PPh₃, *i*-Pr₂NEt, 100°C, 16 h b) 1.6 mol% Na₂PdCl₄, 2.3 mol% cataCXium[®]FBu, 2.5 mol% Cul, *i*-Pr₂NH, 80°C, 20 h

Die Ergebnisse waren in beiden Fällen mäßig. Die Reaktionsvariante mit cataCXium[®]FBu war mit 51% Ausbeute gegenüber 38% der mit Pd(PPh₃)₂Cl₂ katalysierten Reaktion allerdings etwas besser.

3.7.7 Umsetzung von 48b und 48c in einer Cyanierung nach Beller

Die Acridine **48b** und **48c** wurden in einer Cyanierungsreaktion nach *Beller*^[86] umgesetzt. Abweichend von den bisher durchgeführten palladiumkatalysierten Reaktionen wurde eine kupferkatalysierte Methode gewählt. Die Edukte wurden mit K₄[Fe(CN)₆], Butylimidazol und Kupferiodid und Toluol in einem dicht schließenden Reaktionsgefäß umgesetzt. Die Ausbeuten waren bei beiden Produkten recht niedrig. Acridin **49i** wurde mit 22% erhalten, **49j** mit 31% Ausbeute (**Schema 3.29**).





3.7.8 Entschützen der Aminogruppe

Sechs der Kupplungsprodukte **49** wurden für weitere Reaktionen verwendet. Dazu wurde zuerst die Boc-Schutzgruppe entfernt. Hierbei war auffällig, dass diese sonst von verdünnten Mineralsäuren abspaltbare Schutzgruppe eine verblüffende Stabilität unter den üblichen Bedingungen zeigte. Üblicherweise kann eine Boc-Schutzgruppe in mit Dichlormethan verdünnter Trifluoressigsäure entfernt werden.^[83] Es zeigte sich, dass die im vorherigen Kapitel vorgestellten Acridine weit aggressivere Bedingungen zum Entschützen brauchten. Es mussten 70-100 Äquivalente Trifluoressigsäure eingesetzt werden, um quantitativen Umsatz zu erreichen. (**Tabelle 8**, **Schema 3.29**) Bei fünf der Reaktionen konnte nach Extraktion annähernd quantitativ das Produkt gewonnen werden, lediglich **68e** wurde mit etwas geringerer Ausbeute erhalten. Die Verbindungen konnten ohne weitere Aufarbeitung in hoher Reinheit erhalten werden.

Edukt	Rest A	Rest B	Produkt (Ausbeute)
49a	Ph-	H-	68a (95%)
49b	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ -	H-	68b (93%)
49e	Ph-CH=CH-	H-	68c (97%)
49f	∕HN	H-	68d (99%)
49d	H-	<i>p</i> -F ₃ C-C ₆ H ₄ -	68e (73%)
49h	H-	Ph-C≡C-	68f (92%)

Reaktionsbedingungen: 70-100 Eq. TFA, 23°C, 1 h, Reste A und B s. Schema 3.30



Schema 3.30: Übersicht über die Boc-entschützten Verbindungen.

3.7.9 Umsetzung der Verbindungen 68a-f in Amidierungsreaktionen

Die Boc-entschützten Verbindungen **68a-f** wurden mit verschiedenen Aminound Carbonsäuren gekuppelt. Die Verbindungen **68a-e** wurden mit DCC und HOBt in Dichlormethan bei Raumtemperatur mit den entsprechenden Säuren umgesetzt.^[84, 85] Verbindung **68f** wurde mit 3-Nitrobenzoesäurechlorid und Triethylamin umgesetzt. **Tabelle 9** und **Schema 3.31** zeigten die Synthese der Amide. Die Produkte **50a-d** konnten in sehr guten, die Derivate **50e** und **50f** in mittleren Ausbeuten erhalten werden.

Edukt	Säurederivat	Methode	Produkt (Ausbeute)
68a	Fmoc-β-Alanin	a)	50a (95%)
68b	Boc-Aminoisobuttersäure	a)	50b (98%)
68c	Benzoesäure	a)	50c (97%)
68d	4-Methoxybenzoesäure	a)	50d (97%)
68g	N-Fmoc-L-Neopentylglycin	a)	50e (60%)
68h	3-Nitrobenzoesäurechlorid	b)	50f (59%)

Tabelle 9: Synthese der Verbindungen 50a-f

a) DCC, HOBt, CH₂Cl₂, 23°C, 16 h

b) NEt₃, CH₂Cl₂, 18h



Schema 3.31: Amide 50a-f

3.8 Mechanistische Untersuchungen zur Kupferkatalyse

3.8.1 Quantenchemische Berechnungen

Zum Mechanismus der auxiliarvermittelten, kupferkatalysierten Michaelreaktion wurden in den letzen Jahren zwar Vorschläge veröffentlicht,^[54] Untersuchungen zum möglichen Ablauf wurden allerdings nicht gemacht. Ausgehend vom 2000 von Christoffers und Mann^[87] vorgeschlagenen Borowka^[55, 88] C. van Wüllen und J. Mechanismus wurden von quantenchemische (DFT) Berechnungen durchgeführt, um verschiedene Reaktionswege bewerten zu können. Hierbei wurden vor allem drei Möglichkeiten betrachtet (Schema 3.32).

Pfad 1 entspricht der metallfreie Hintergrundreaktion, Pfad 2 der C-C Knüpfungsreaktion eines an Kupfer(II) koordinierten Enamins und Pfad 3 zeigt die C-C Knüpfungsreaktion an einem an Kupfer(II) koordinierten Aza-Enolats. Die Berechnungen zeigten, dass die unkatalysierte Reaktion (Pfad 1) durchaus stattfinden kann, wenn auch langsam und mit schlechten Enantiomerenüberschüssen (*ee* = 57-70%).^[55] Der Weg über einen Enamin-Kupferkomplex (Pfad 2) ist mit einer berechneten Aktivierungsenergie von 94 kJ mol⁻¹ kaum günstiger als die unkatalysierte Reaktion (97 kJ mol⁻¹).

Die geringste berechnete Aktivierungsenergie ergab Pfad 3 mit 71 kJ mol⁻¹ wobei besonders hervorgehoben werden kann, dass der Übergang vom Enamin- zum Azaenolatkomplex durch die Übertragung eines Protons an einen Acetatliganden energetisch stark begünstigt ist.

80



Schema 3.32: DFT-Berechnungsansätze 1 Unkatalysiert, 2 Enamin-Kupferkomplex, 3 Azaenolat-Kupferkomplex

Bei der Berechnung der Enantioselektivität zeigte sich in der Gasphase lediglich ein Unterschied von $\Delta\Delta G^{\ddagger} = 3.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ zwischen den beiden Übergangszuständen. Dies entspricht lediglich 65% ee. Nach Einbeziehung der Lösungsmitteleffekte *via* COSMO konnte diese Berechnung auf 14 kJ mol⁻¹ entsprechend 99% ee korrigiert werden.^[88] Der demnach wahrscheinlichste Reaktionsverlauf ist die initiale Anlagerung des Kupfers an das Enamin unter Bildung des Kupfer-Enaminkomplexes **70** mit einem Acetat als Coliganden (**Schema 3.33**).



Schema 3.33: Berechneter Reaktionsverlauf der kupferkatalysierten, auxiliarvermittelten Michaelreaktion

Durch Transfer eines Protons vom Enolat-Stickstoff an das angelagerte Acetat entsteht die reaktive Zwischenstufe **71**, ein starrer Aza-Enolatkomplex. Die Addition von Methylvinylketon führt zu Produktkomplex **72**, der nach Abspaltung des Kupfers Produkt **73** ergibt.

3.8.2 Experimentelle Kontrolle

Zur Kontrolle des berechneten Mechanismus wurden folgende Experimente durchgeführt:

- Ermittlung der Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit zur Katalysatormenge,
- Kontrolle des Einflusses der Katalysatormenge auf die Stereoselektivität,
- Massenspektrometrischer Nachweis der berechneten Kupferkomplexe.

3.8.3 Reaktionskinetik

Die Kontrolle der Reaktionsgeschwindigkeit wurde gaschromatographisch durchgeführt. Vorversuche zeigten, dass das Imin **74** auf der vorhandenen CPSil 19 Gaschromatographiesäule nicht nachweisbar war, weshalb das Enamin vor der Analyse sauer zu Ketoester **42b** hydrolysiert wurde. Die Menge an zugegebenem Methylvinylketon wurde gegenüber der synthetisch gebräuchlichen Menge von 1.1-1.3 Äquivalenten bezogen auf das Enamin auf 1.75 Äquivalente erhöht, um Effekte durch Eduktmangel auf die Reaktionsgeschwindigkeit zu minimieren. Als interner Standard wurde 1-Octanol (0.01 mol dm⁻³) verwendet.

Zur Durchführung einer Messung wurde Enamin **41b** (500 mg) in Aceton gelöst (c = 0.154 mol dm⁻³), mit 0-7.5 mol% Cu(OAc)₂ · H₂O versetzt und die Mischung zur Präequilibrierung 15 Minuten gerührt. Zum Reaktionsstart wurde Methylvinylketon (189 mg) zugegeben und nach 15, 30, 45 und 60 Minuten eine Probe (50 µl) der gerührten Lösung genommen (**Schema 3.34**).



Schema 3.34: Experiment zur Reaktionskinetik

Die Probe wurde mit 50 µl konz. Salzsäure versetzt und das Imin **74** 70 Minuten unter gelegentlichem Schütteln hydrolysiert. Die saure Mischung wurde mit 0.5 ml gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung versetzt und mit 1 ml EA extrahiert. Die organische Phase wurde über Kieselgel (ca. 1 cm) filtriert, mit 5 ml EA eluiert und gaschromatographisch analysiert. Es wurden Konzentrationen von 0.0, 1.0, 2.5, 5.0 und 7.5 mol% Cu(OAc)₂ • H₂O untersucht; jede Katalysatorkonzentration wurde drei oder vierfach gemessen.

Die Auswertung der verschiedenen Messungen (**Abbildung 12**) zeigt einen linearen Verlauf in den Messbereichen bis 60 min für die unkatalysierte und die mit 1 mol% und 2.5 mol% Katalysator durchgeführten Reaktionen. Die höheren Konzentrationen zeigten nach 45 min reproduzierbar eine deutliche Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit, da ein großer Teil des Eduktes bereits abreagiert war. Da für diese Betrachtung lediglich die direkt von der Katalysatormenge abhängigen Effekte relevant sind, wurden diese Ergebnisse verworfen.





Irritierend war der bei allen Messreihen zu beobachtende Umsatz am Reaktionsstart (siehe Pfeil). Eine Qualitätskontrolle der verwendeten Chemikalien zeigte keine Verunreinigungen, daher wurden Messungen zum Reaktionsstart (15 Sekunden nach Zugabe des Methylvinylketons) entsprechend dem obenstehenden Protokoll mit 7.5 mol% Katalysator durchgeführt. Es zeigte sich, dass das Reaktionsgemisch während der

70-minütigen salzsauren Hydrolyse weiterhin reagierte. Diese Abweichungen erwiesen sich als mit geringem Messfehler reproduzierbar und wurden, da für die weitere Betrachtung ausschließlich die Steigung der gefundenen Geraden relevant ist, korrigiert. (**Abbildung 13**)





Die ohne Katalysator durchgeführten Messungen zeigten, dass zusätzlich zur katalysierten Reaktion auch ein gewisses Maß an Umsatz ohne Katalysatorbeteiligung erreicht wird. Diese Hintergrundreaktion macht unter den gewählten Reaktionsbedingungen etwa die Hälfte des durch 1 mol% Cu(OAc)₂ erreichten Umsatzes aus, was in Hinsicht auf die berechneten, relativ schlechten Enantiomerenüberschüsse der unkatalysierten Reaktion bedenklich ist.

Um den Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeit mit der Katalysatormenge aufzuzeigen, wurden die Steigungen der in Abbildung 13 Geraden dargestellten (entsprechend der k_{rel}, relativen Reaktionsgeschwindigkeitskonstante) die Katalysatormenge gegen aufgetragen. Die Kupferkonzentration von 1 mol% wurde auf k_{rel} = 1 normiert (Abbildung 14).



Abbildung 14: Vergleich der relativen Geschwindigkeitskonstanten mit der Katalysatorkonzentration.

Es zeigt sich ein in guter Näherung linearer Zusammenhang der Reaktionsgeschwindigkeit mit der Katalysatormenge. Bezüglich des Katalysators kann als von einer Reaktion erster Ordnung ausgegangen werden. Dies macht einen einkernigen Kupferkomplex, wie er gemäß den Berechnungen zu erwarten ist, sehr wahrscheinlich.

3.8.4 Enantioselektivität in Abhängigkeit von der Katalysatorkonzentration

Die von J. Borowka durchgeführten DFT-Berechnungen^[88] lassen eine langsame, unkatalysierte Hintergrundreaktion mit geringem ee erwarten. Diese Konkurrenzreaktion konnte im vorangehenden Kapitel bereits nachgewiesen werden, daher bot sich eine Kontrolle der Enantiomerenreinheit in Zusammenhang mit der Kupferkonzentration in der Reaktionsmischung an.

Die Reaktionen wurden analog zu den kinetischen Messungen durchgeführt, allerdings wurde die Reaktionszeit auf 16 h ausgedehnt. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels einer Lipodex E-Gaschromatographiesäule von *Macherey Nagel* bestimmt. Die Messung der Enantiomerenreinheit wurde an der unkatalysierten Reaktion und mit 1 mol% bzw. 7.5 mol% $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ durchgeführt (**Abbildung 15**).



Abbildung 15: GC-Enantiomerentrennung auf Lipodex E, Macherey Nagel

Es zeigte sich, dass die unkatalysierte Reaktion wie berechnet mit deutlich schlechterem *ee* (48%) verläuft als die schnelleren katalysierten Reaktionen. Schon die Zugabe von 1 mol% Kupferkatalysator verbesserte den *ee* auf 89%, mit 7.5 mol% verlief die Reaktion mit sehr hohem *ee* von 99%.

Zusammenfassend können folgende Schlüsse gezogen werden:

- Die Reaktionsgeschwindigkeit ist in erster Ordnung abhängig von der Katalysatormenge, was einen als reaktive Spezies einkernigen Kupferkomplex vermuten lässt.
- Die unkatalysierte Hintergrundreaktion mit moderater Enantioselektivität verläuft deutlich langsamer als die katalysierte Reaktion.
- Hohe Enantiomerenüberschüsse werden nur durch höhere Katalysatorkonzentrationen erreicht, da die kupferkatalysierte Reaktion in direkter Konkurrenz zur Hintergrundreaktion verläuft.

3.8.5 Nachweis der berechneten Kupferkomplexe via ESI-MS

Da sowohl die Berechnungen als auch die vorgenommenen kinetischen Untersuchungen das Vorhandensein von einkernigen Kupferkomplexen wahrscheinlich machen, wurden ESI-massenspektrometrische Untersuchungen einer Enamin-Kupferacetatlösung vorgenommen.

Voruntersuchungen wurden mit einer für die Synthese üblichen Lösung aus dem Enamin **41b** in Aceton, 5-10 mol% $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ und 1.2 Äquivalenten Methylvinylketon durchgeführt. Es zeigte sich, dass nach Verdünnung auf die für ESI-MS nötige Konzentration von etwa 0.1-1.0 mmol dm⁻³ keine Kupferkomplexe nachweisbar sind. Es wurde lediglich Edukt **41b** und in geringem Maße Produkt **74** gefunden.

Es stellte sich heraus, dass eine Lösung von Enamin **41b** und $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ im Verhältnis 1:1 in einer Konzentration von 0.1 mmol dm⁻³ zu den besten Ergebnissen führte. Messungen mit Methylvinylketon wurden nicht durchgeführt. Die Messungen wurden durch das charakteristische Isotopenmuster des Kupfers (m/z: 63, 70% und 65, 30%) sehr erleichtert, da die Signale von kupferhaltigen und kupferfreien Verbindungen auf den ersten Blick zu unterscheiden sind.

Das stabilste Kation, das bei den ESI-Untersuchungen gefunden werden konnte war ein kupferhaltiger Komplex mit m/z = 386. Diese Massenzahl und das gefundene Isotopenmuster entsprechen mit großer Genauigkeit dem Aza-Enolatkomplex **75** ohne Essigsäure als Coliganden (**Abbildung 16**).



Abbildung 16: Signal des Aza-Enolatkomplexes 75

Durch Absenken der Temperatur im Massenspektrometer auf 30°C konnte ein weiterer Kupferkomplex detektiert werden. Das Signal mit m/z = 444 konnte dem Komplex **75** mit einem angelagerte Acetonmolekül zugeordnet werden (**Abbildung 17**).



Abbildung 17: Signal des Aza-Enolatkomplexes 75 mit Aceton als Coligand

Ein unerwartetes Molekül wurde bei m/z = 710 gefunden. Die überraschend schwere Kupferverbindung ließ sich einem mit zwei Aza-Enolationen koordinierten [$Cu^{2+} + H^+$] – Komplex zuordnen (**Abbildung 18**).



Abbildung 18: Bis-Azaenolat-Kupferkomplex

Es kann davon ausgegangen werden, dass die massenspektrometrisch nachgewiesenen Azaenolat-Kupferkomplexe auch im Reaktionsgemisch vorliegen, wobei anstelle der als Coligand berechneten Essigsäure auch ein oder mehrere Acetonmoleküle angelagert sein könnten.

Die Ketoester 43a-c wurden in einer Fischer-Indolsynthese mit Phenylhydrazin umgesetzt. Diese Indolsynthese zeigt eine strikte Regioselektivität je nach Konfiguration der Edukte. Es konnte reproduziert werden, dass die trans-konfigurierten Edukte 43a-c ausschließlich die linearen Indole 44a-c bilden. Ebenso wurde die Reaktion vom ciskonfiguriertem 43a zum angularen Indol 45a wiederholt (Schema 4.1)



Schema 4.1: Die Konfiguration bestimmt die Regioselektivität der Indole 44 bzw. 45

Des weiteren konnte gezeigt werden, dass die *cis*-konfigurierten Ketoester mit 6- und 7-Ring *cis*-**43b** und *cis*-**43c** ebenfalls der bei Edukt *cis*-**43a** beobachteten Regioselektivität folgen. Es werden ausschließlich die angularen Produkte gebildet. Alle sechs Indole konnten in optisch aktiver Form dargestellt und umfassend charakterisiert werden.

Chinolinsynthese

Es konnten zwei unterschiedliche Varianten der Friedländer-Chinolinsynthese für die gezeigten Synthesen übertragen werden. Es zeigte sich, dass die *in situ* Reduktion von Nitrobenzaldehyd mit Zinnchlorid mit anschließender Chinolinsynthese eine brauchbare Möglichkeit zur Synthese der Chinoline 46a-c und 47a-c darstellt. Diese Synthese hat aber deutliche Nachteile bei der Aufarbeitung und eine etwas geringere Regioselektivität. Die alternativ gewählte Synthese, die über die Reduktion des Nitroaldehyds mit Eisen und anschließender Friedländer-Chinolinsynthese die Chinoline darstellt, hat sich als weit leistungsfähiger erwiesen. Mit p-Toluolsulfonsäure wurde ein preiswerter, ungiftiger und effizienter Katalysator gefunden. Aus den sechs enantiomerenreinen Ketoestern trans-43a-c und cis-43a-c konnten die zwölf Chinoline 46 und 47 dargestellt und umfassend charakterisiert werden (Schema 4.2).



Schema 4.2: Synthese der Chinoline 46a-c und 47a-c

Es zeigte sich, dass die *trans*-konfigurierten Edukte überwiegend zu linearen Chinolinderivaten reagieren. Mit steigender Ringgröße nimmt die Regioselektivität ab. Die *cis*-konfigurierten Edukte reagierten mit wesentlich geringerer Regioselektivität. Es konnte ein leichter Überschuß vom angularen Produkt beobachtet werden (**Tabelle 10**).

Edukt	n	R	Produkt	Ausbeute ^[a]		Verhältnis ^[a]
				linear	angular	
trans- 43a	0	Et	trans- 46a , trans- 47a	85%	_	>98 / 2
trans- 43b	1	Et	trans- 46b , trans- 47b	74%	19%	80 / 20
trans- 43c	2	Ме	<i>trans-</i> 46c, <i>trans-</i> 47c	73%	23%	76 / 24
cis- 43a	0	Et	cis- 46a , cis- 47a	45%	53%	46 / 54
cis- 43b	1	Et	cis- 46b , cis- 47b	40%	51%	44 / 56
cis- 43c	2	Ме	cis- 46c , cis- 47c	30%	48%	38 / 62

Tabelle 10: Regioselektivität bei der Synthese der Chinoline 46 und 47

^[a]Isolierte Produkte, Ausbeute linear / angular

Erstellung einer Bibliothek von Pyridoacridinderivaten

Es konnte eine Chinolinsynthese nach *Friedländer* mit Natriumhydroxid als Katalysator für die Umsetzung mit dem Boc-geschützten Ketoester **43d** optimiert werden. Entsprechend dieser Methode wurden die Pyridoacridine **48a-c** dargestellt. Durch Umsetzung in verschiedenen palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen und einer kupferkatalysierten Cyanierung konnten zehn Derivate (**11a-f**) der bromsubstituierten Acridine **48b** bzw. **48c** hergestellt werden (**Schema 4.3**).



Schema 4.3: Erstellung einer Bibliothek von Pyridoacridinderivaten

Sechs der Boc-geschützten Derivate **49** konnten mit Trifluoressigsäure entschützt werden. Hierbei wurde eine ungewöhnliche Säurestabilität der Carbamatschutzgruppe festgestellt. Dies machte es nötig, große Mengen (70-100 eq) der Säure unverdünnt einzusetzen. Auf diese Weise konnten die entschützten Derivate **68a-f** in hohen Ausbeuten von über 90% erhalten werden. Lediglich Verbindung **68e** ergab nur 73% Ausbeute.

Die Verbindungen **68a-e** wurden mit DCC und HOBt mit verschiedenen Carbon- und Aminosäuren, Verbindung **68f** mit 3-Nitrobenzoesäurechlorid umgesetzt. Die daraus resultierenden sechs Amide **50a-f** konnten in den Fällen von **50a-d** in sehr guten Ausbeuten (95-98%) erhalten werden. Die Amide **50e** und **50f** konnten mit Ausbeuten von etwa 60% dargestellt werden (**Schema 4.4**).



Schema 4.4: Durch Kreuzkupplungsreaktionen und anschließender Amidierung dargestellte Pyridoacridine **50a-f**

Mechanistische Untersuchungen zur kupferkatalysierten, auxiliarvermittelten *Michael*-Reaktion

Anhand einer kinetischen Untersuchung wurde festgestellt, die dass Reaktionsgeschwindigkeit Näherung linear mit der in guter Katalysatormenge zunimmt. Die Bildung eines einkernigen Kupferkomplexes als reaktive Spezies ist damit sehr wahrscheinlich. Im Rahmen dieser Messung wurde ebenfalls eine unkatalysierte Hintergrundreaktion nachgewiesen. Diese Hintergrundreaktion erreicht lediglich einen Enantiomerenüberschuß von etwa 50%. Die kupferkatalysierte Reaktion

muß daher erheblich schneller als die konkurrierende, unkatalysierte Reaktion stattfinden, um Enantiomerenüberschüsse von über 99% zu erreichen. Dies kann durch Katalysatormengen von 7.5 mol% Kupferacetat erreicht werden.

Per ESI-Massenspektrometrie konnten mehrere einkernige Kupferkomplexe des Enamins **41b** gefunden werden (**Schema 4.5**). Aufgrund der kinetischen und massenspektrometrischen Untersuchungen kann davon ausgegangen werden, dass der von *Christoffers* vorgeschlagene und von *van Wüllen* per DFT-Berechungen unterstützte Mechanismus über einen einkernigen Kupfer-Azaenolatkomplex mit Aceton oder Essigsäure als Coliganden sehr wahrscheinlich ist.



Schema 4.5: Verschiedene Aza-Enolatkomplexe des Enamins 41b

5. Experimenteller Teil

NMR-Spektroskopie: ¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten Avance DPX-300 (300 MHz) und Avance DRX-500 (500 MHz) der Firma Bruker bei Zimmertemperatur aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde CDCl₃. verwendet. Chemische Verschiebungen sind in ppm angegeben und auf Tetramethylsilan (TMS, $\delta := 0$ ppm) als internen Standard bezogen. Die Kopplungskonstanten J sind als Frequenzen in Hz angegeben. Die Signalmultiplizitäten wurden wie folgend abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quint (Quintuplett) und m (Multiplett). Breite Signale sind zusätzlich mit br (broad, breit) bezeichnet. ¹³C-Spektren wurden ¹Hbreitbandentkoppelt an DPX-300 (75 MHz) und DRX-500 (125 MHz) der Firma Bruker gemessen. Die Ergebnisse von DEPT-Messungen wurden wie folgt abgekürzt: CH₃ (primäres), CH₂ (sekundäres), CH (tertiäres) und C (quarternäres).

IR-Spektroskopie: Infrarot-Spektren wurden mit den IR-Spektrometern *Vektor 22* und *Tensor 27* der Firma *Bruker* mit *MKII Golden Gate Single Reflection Diamant ATR*-System aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen (cm⁻¹) angegeben. Die Intensitäten der Banden sind wie folgt abgekürzt: vs (very strong, sehr stark), s (strong, stark), m (medium, mittel), w (weak, schwach), vw (very weak, sehr schwach). Breite Signale sind zusätzlich mit br (broad, breit) bezeichnet.

Massenspektrometrie: Massenspektren wurden an einem *Finnigan MAT 95* Massenspektrometer gemessen (EI, CI, HR-MS). Hochaufgelöste Massenspektren wurden auch an einem *Waters Q-TOF Premier* (ESI) gemessen. Weitere ESI-Messungen wurden an einem LCQ der Firma Waters gemacht. Bei der Ionenstoßionisation (EI) betrug die Ionisierungsenergie 70 eV. Bei

5. Experimenteller Teil

der chemischen Ionisation (CI) wurde *i*-Butan verwendet. Bei allen Spektren sind die realtiven Intensitäten in Prozent des Basispeaks angegeben.

Gaschromatographie: Gaschromatographische Analysen wurden an einem HRGC 5300 (Carlo Erba Strumentazione) mit FID an Bondex un β (20 m x 0.3 mm, chirale Phase), Amidex C (20 m x 0.3 mm, chirale Phase), DB5 (30 m x 0.3 mm, achirale Phase) und PSO 86 (20 m x 0.3 mm, achirale Phase) mit Wasserstoffträgergas (0.4 bar) durchgeführt. Außerdem wurde ein Focus GC (Thermo Fischer) mit FID an Lipodex E (25 m x 0.25 mm, chirale Phase) oder CP Sil 19 (30 m x 0.25 mm, achirale Phase) mit Wasserstoffträgergas (0.4 bar) durchgeführt.

Elementaranalyse: CHN-Analysen wurden im Mikromaßstab auf einem *Carlo Erba Strumentatione Elemental Analyzer* bzw. einem *Euro EA-CHNS* der *Firma HEKAtech* gemessen.

Schmelzpunkt: Schmelzpunkte wurden mit einem *Gallenkamp Melting Point* gemessen und sind unkorrigiert.

Polarimetrie: Optische Drehwerte wurden mit einem *Perkin Elmer Polarimeter 343* unter Verwendung der Na-D-Linie (589 nm) gemessen. Die Messungen wurden bei 20°C in einer Küvette von I = 1 dm durchgeführt.

Kristallstrukturanalyse: Die Messungen wurden auf einem *Nicolet P3* Vierkreisdiffraktometer oder einem *Stoe IPDS–1* Diffraktometer gemessen. Einkristalle wurden aus Hexan/EA bei 5°C gezüchtet.
Dünnschichtchromatographie: Dünnschichtchromatogramme wurden mit DC-Fertigfolien aus Aluminium der Firma *Merck* mit Fluoreszenzindikator (Kieselgel Typ 60, F₂₅₄) angefertigt. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht (254 nm und 366 nm) oder mit einem Lösung von Molybdatophosphorsäure in Schwefel- und Essigsäure. Nach Aufbringen des Reagenz' wurden die DC-Folien erhitzt.

Flashsäulenchromatographie: Die Flashsäulenchromatographie wurde an Kieselgel der Firma *Merck* (Typ 60, 0.0035 bis 0.070 mm Korndurchmesser) bzw. Aluminiumoxid (Firma *Merck*, Typ 60, basisch, Aktivitätsstufe I) durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel und die Mischverhältnisse sind angegeben.

Lösungsmittel: Die für die Chromatographie verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Sonstige Lösungsmittel wurden in technischer Qualität ohne weitere Aufbereitung benutzt. Absolute Lösungsmittel wurden käuflich von der Firma *Fluka* erworben.

5.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

(+)-(*R*)-6-Oxo-3a,4,5,6-tetrahydroindan-3a-carbonsäureethylester (56a):^[56]

Eine Lösung von Michaelprodukt **42a** (1.80 g, 8.00 mmol), AcOH (0.60 g, 8.00 mmol) und Pyrrolidin (0.57 g, 8.00 mmol) in EA (5 ml) wurde 16 h bei 23°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch



Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 2:1, $R_f = 0.36$) gereinigt. Produkt **56a** (1.38 g, 6.60 mmol, 83%) wurde als gelbes Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmten mit den Literaturdaten überein.

$$C_{12}H_{16}O_3$$
 M = 208.25 g mol⁻¹

GC, Amidex C (40°C auf 200°C mit 2.5 K min⁻¹): t(S) = 44.3 min, t(R) = 44.5 min; >99% ee.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +185^{\circ} (c = 5.3 \text{ in CHCl}_{3}).$

(+)-(*R*)-7-Oxo-1,2,3,3a,4,5,6,7-octahydronaphthalin-4a-carbonsäureethylester (56b):^[56]

Eine Lösung von Michaelprodukt **42b** (3.10 g, 12.9 mmol), AcOH (960 mg, 12.9 mmol), und Pyrrolidin (920 mg, 12.9 mmol) in EA (25 ml) wurde 16 h bei 30°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 2:1, R_f =



0.43) gereinigt. Die Zielverbindung **56b** (6.70 g, 51.7 mmol, 72%) wurde als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmten mit den Literaturdaten überein.

$$C_{13}H_{18}O_3$$
 M = 222.28 g mol⁻¹.

GC, Bondex (40°C auf 200°C mit 2.5 K min⁻¹): t(S) = 45.9 min, t(R) = 46.2 min; >99% ee.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +198^{\circ} (c = 4.9 \text{ in CHCl}_{3}), \text{ Lit: } +258^{\circ} (c = 5.7 \text{ in CHCl}_{3}).^{[87]}$

(+)-(*R*)-2-Oxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydrobenzocyclohepten-4a-carbonsäuremethylester (56c):^[56]

Eine Lösung von Michaelprodukt **42c** (6.77 g, 28.2 mmol), AcOH (2.00 g, 28.2 mmol), und Pyrrolidin (1.69 g, 28.2 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wurde 3 d bei 30°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂



(PE/EA 5:1, $R_f = 0.25$) gereinigt. Produkt **56c** (4.74 g, 21.3 mmol, 75%) wurde als farbloses Öl erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmten mit den Literaturdaten überein.

$$C_{13}H_{18}O_3$$
 M = 222.28 g mol⁻¹.

GC, Lipodex E (115°C auf 160°C mit 0.33 K min⁻¹): t(S) = 72.6 min, t(R) = 76.0 min; 90% ee.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +186^{\circ} (c = 8.5 \text{ in CHCl}_{3}).$

6-Oxohexahydroindan-3a-carbonsäureethylester (43a):^[89, 90]

Eine Mischung aus **56a** (1.35 g, 6.49 mmol), Pd/C (170 mg, 5% Pd) und *i*-PrOH (10 ml) wurde entgast (drei Mal mit N₂, I eingefroren, evakuiert, aufgetaut) und 16 h bei 23°C unter H₂-Atmosphäre gerührt (1 atm, Ballon). Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.



Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 5:1) gereinigt. Produkt *trans*-**43a** (469 mg, 2.23 mmol, 35%) wurde als erste Fraktion ($R_f = 0.32$) und Isomer *cis*-**43a** (670 mg, 3.19 mmol, 50%) als zweite Fraktion ($R_f = 0.27$), beide als farblose Öle, erhalten.

$$C_{12}H_{18}O_3$$
 M = 210.27 g mol⁻¹

GC, DB5 (40°C auf 300°C mit 10 K min⁻¹): *t*(*trans*-**43a**) = 16.7 min, *t*(*cis*-**43**a) = 17.1 min.

(+)-(3a*R*,7a*S*)-Isomer (*trans*-43a):

 $[\alpha]_{D}^{20} = +49.5^{\circ} (c = 5.2 \text{ in CHCl}_{3}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.44 (dt, *J* = 13.3 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 1.53–1.63 (m, 1 H), 1.73–1.94 (m, 5 H), 2.17–2.23 (m, 1 H), 2.35–2.44 (m, 2 H), 2.48–2.58 (m, 2 H), 2.82 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 15.4 Hz, 1 H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.24 (CH₃), 22.75 (CH₂), 27.92 (CH₂), 33.27 (CH₂), 36.19 (CH₂), 38.67 (CH₂), 43.05 (CH₂), 48.75 (CH), 52.62 (C), 60.43 (CH₂), 175.00 (C), 211.36 (C) ppm. **IR** (ATR): 2953 (m), 2872 (m), 1714 (vs), 1241 (m), 1179 (m), 1153 (m), 1116 (m), 1052 (m), 1023 (m), 966 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 210 (14) [M⁺], 164 (26), 136 (100), 119 (10), 95 (18).

Elementaranalyse: ber. C 68.55, H 8.63; gef. C 68.41, H 8.53.

(+)-(3a*R*,7a*R*)-Isomer (*cis*-43a):

 $[\alpha]_{D}^{20} = +26.3^{\circ} (c = 1.5 \text{ in CHCl}_{3}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.32–1.45 (m, 1 H), 1.65–1.89 (m, 4 H), 1.81–2.04 (m, 2 H), 2.04–2.16 (m, 1 H), 2.21–2.41 (m, 3 H), 2.60 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 15.2 Hz, 1 H), 2.77–2.92 (m, 1 H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.25 (CH₃), 22.86 (CH₂), 29.86 (CH₂),
32.08 (CH₂), 37.13 (CH₂), 37.36 (CH₂), 42.23 (CH₂), 42.48 (CH), 50.94 (C),
60.87 (CH₂), 176.86 (C), 212.25 (C) ppm.

IR (ATR): 2953 (m), 2872 (m), 1714 (vs), 1460 (w), 1240 (m), 1178 (m), 1154 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m/z* (%): 211 (100) [M + H⁺], 165 (6), 137 (17).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. 211.1334 (für $C_{12}H_{19}O_3$); gef. 211.1334 [M + H⁺].

2-Oxodecahydronaphtalin-4a-carbonsäureethylester (43b):^[91-93]

Eine Mischung aus **56b** (12.0 g, 54.1 mmol), Pd/C (100 mg, 10% Pd), und *i*-PrOH (60 ml) wurde entgast (drei Mal mit N_2 , I eingefroren, evakuiert, aufgetaut) und 16 h bei 23°C unter H₂-Atmosphäre gerührt (1 atm, Ballon). Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiC



entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 5:1) gereinigt. Produkt *trans*-**43b** (10.0 g, 44.6 mmol, 82%) wurde als erste Fraktion ($R_f = 0.32$) und Isomer *cis*-**43b** (590 mg, 2.63 mmol, 5%) als zweite Fraktion ($R_f = 0.26$), beide als farblose Öle, erhalten.

$$C_{13}H_{20}O_3$$
 M = 224.30 g mol⁻¹.

GC, PSO 86 (40°C auf 300°C mit 10 K min⁻¹): *t*(*trans*-**43b**) = 18.0 min, *t*(*cis*-**43b**) = 18.6 min.

(+)-(4a*R*,8a*S*)-Isomer (*trans*-43b):

 $[\alpha]_D^{20} = +2.0^\circ (c = 6.2 \text{ in CHCl}_3).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.16 (dt, *J* = 3.2 Hz, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 1.21– 1.27 (m, 2 H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.40–1.47 (m, 1 H), 1.52–1.69 (m, 3 H), 1.75–1.81 (m, 1 H), 1.87 (dq, *J* = 4.1 Hz, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 2.17–2.37 (5 H), 2.98 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 4.18–4.25 (m, 2 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.27 (CH₃), 23.26 (CH₂), 25.73 (CH₂), 29.16 (CH₂), 37.22 (CH₂), 37.34 (CH₂), 39.16 (CH₂), 44.60 (CH), 45.38 (CH₂), 47.21 (C), 60.30 (CH₂), 174.59 (C), 210.96 (C) ppm. **IR** (ATR): 2929 (s), 2858 (s), 2359 (w), 1713 (vs), 1449 (s), 1422 (s), 1370 (s), 1330 (w), 1299 (s), 1282 (s), 1226 (s), 1189 (s), 1134 (s), 1020 (s), 982 (w), 942 (s), 912 (w), 863 (w), 834 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 224 (47) [M⁺], 196 (21), 178 (40), 150 (100).

Elementaranalyse: ber. C 69.61, H 8.99; gef. C 69.76, H 8.98.

(+)-(4a*R*,8a*R*)-Isomer (*cis*-43b):

 $[\alpha]_{D}^{20} = +13^{\circ}$ (c = 2.9 in CHCl₃).

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.25–1.33 (m, 2 H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.42–1.51 (m, 1 H), 1.53–1.60 (m, 2 H), 1.65–1.79 (m, 3 H), 2.11–2.18 (m, 2 H), 2.19–2.36 (m, 2 H), 2.41 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 2.56–2.59 (m, 2 H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\overline{\delta}$ = 14.23 (CH₃), 21.13 (CH₂), 24.77 (CH₂), 27.83 (CH₂), 28.19 (CH₂), 33.47 (CH₂), 38.44 (CH₂), 38.82 (CH), 45.19 (CH₂), 46.36 (C), 60.80 (CH₂), 176.70 (C), 211.18 (C) ppm.

IR (ATR): 2927 (s), 2858 (s), 2361 (w), 2156 (w), 1712 (vs), 1449 (s), 1421 (s), 1372 (s), 1320 (s), 1281 (s), 1236 (s), 1218 (s), 1188 (s), 1134 (s), 1106 (s), 1034 (s), 1021 (s), 983 (w), 941 (s), 904 (w), 862 (w), 852 (w), 835 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 224 (47) [M⁺], 196 (21) [M⁺ – C₂H₄], 150 (100) [M⁺ – HCO₂Et], 178 (40) [M⁺ – HOEt].

HR-MS:	ber. 224.1412	(für $C_{13}H_{20}O_3$),
	gef. 224.1412	[M ⁺].
Elementaranalyse:	ber. C 69.61, H	8.99;
	gef. C 69.61, H	8.96.

2-Oxodecahydrobenzocyclohepten-4a-carbonsäuremethylester (43c):^[94]

CO₂Me

Eine Mischung aus 56c (4.00 g, 18.0 mmol) und Pd/C (200 mg, 5% Pd) in i-PrOH (40 ml) wurde entgast (drei Mal mit N₂, I eingefroren, evakuiert, aufgetaut) und 40 h bei 23°C unter H₂-Atmosphäre gerührt (1 atm, Ballon). Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (PE/EA 5:1) gereinigt. Produkt trans-43c (3.21 g, 14.3 mmol, 79%) wurde als erste Fraktion ($R_f = 0.54$) und Isomer *cis*-**43c** (310) mg, 1.4 mmol, 8%) als zweite Fraktion ($R_f = 0.50$), beide als farblose Öle, erhalten.

$$C_{13}H_{20}O_3$$
 M = 224.30 g mol⁻¹.

GC, CP Sil 19 (50°C auf 250°C mit 10 K min⁻¹): t(trans-43c) = 17.98 min, *t*(*cis*-**43c**) = 18.13 min.

(-)-(4a*R*,8a*S*)-Isomer (*trans*-43c):

 $[\alpha]_D^{20} = -3.7^\circ$ (c = 8.5 in CHCl₃).

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.39–1.78 (m, 10 H), 1.91–2.01 (m, 1 H), 2.06 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 2.18–2.34 (m, 4 H), 2.85 (dd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 14.5 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 23.28 (CH₂), 26.30 (CH₂), 26.47 (CH₂), 33.23 (CH₂), 38.29 (CH₂), 38.31 (CH₂), 38.42 (CH₂), 46.44 (CH₂), 47.13 (CH), 49.39 (C), 51.43 (CH₃), 175.48 (C), 211.04 (C) ppm.

IR (ATR): 2925 (m), 2862 (w), 1715 (s), 1459 (w), 1193 (m), 1122 (w) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 224 (17) [M⁺], 192 (18), 164 (100), 148 (75).

HR-MS:	ber. 224.1412	(für C ₁₃ H ₂₀ O ₃);
	gef. 224.1412	[M ⁺].

Elementaranalyse: ber. C 69.61, H 8.99; gef. C 69.76, H 9.02.

(+)-(4a*R*,8a*R*)-Isomer (*cis*-43c):

 $[\alpha]_D^{20} = +8.7^\circ (c = 7.3 \text{ in CHCl}_3).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.40-1.68$ (m, 6 H), 1.72–1.90 (m, 4 H), 2.05–2.11 (m, 1 H), 2.18 (ddd, J = 1.9 Hz, J = 4.8 Hz, J = 14.4 Hz, 1 H), 2.22–2.28 (m, 1 H), 2.29–2.40 (m, 2 H), 2.48 (dd, J = 6.0 Hz, J = 14.5 Hz, 1 H), 2.79–2.87 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 23.14 (CH₂), 28.49 (CH₂), 30.19 (CH₂), 31.17 (CH₂), 32.97 (CH₂), 38.29 (CH₂), 38.32 (CH₂), 41.69 (CH), 46.87 (CH₂), 48.82 (C), 52.17 (CH₃), 177.42 (C), 211.63 (C) ppm.

IR (ATR): 2925 (m), 2858 (w), 1716 (vs), 1459 (m), 1433 (m), 1194 (s) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 225 (100) [M + H⁺], 165 (5).

HR-MS:	ber. 225.1491	(für C ₁₃ H ₂₁ O ₃);
	gef. 225.1491	[M + H ⁺].

Nitrierung von 3-Brombenzaldehyd (Produkte 59a / 59b)^[61]

KNO₃ (7.80 g, 77.3 mmol) wurde in gekühlter (Eiswasserbad) H_2SO_4 (60.0 g, 612 mmol) gelöst, wobei die Temperatur 30°C nicht überschritt. 3-Brombenzaldehyd (**60**) (5.00 g, 27.0 mmol) wurde anschließend so langsam hinzugefügt, daß eine Temperatur von 30°C nicht überschritten wurde. Die resultierende Lösung wurde nun 16 h bei 23°C gerührt, dann H_2O (100 ml) vorsichtig zugefügt und die resultierende Mischung mit



 CH_2CI_2 (3 x 80 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung (50 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an SiO₂ (PE/EA 3 : 1) wurde das 5-Brom-Isomer **59a** (4.24 g, 18.4 mmol, 68%, R_f = 0.72) als erste Fraktion erhalten. Das 3-Brom-Isomer **59b** (0.82 g, 3.56 mmol, 14%, R_f = 0.38) wurde als zweite Fraktion erhalten. Beide Verbindungen waren leichtgelbe Feststoffe. Die spektroskopischen Daten von 5-Brom-2-nitrobenzaldehyd (**59a**)^[63] und 3-Brom-2-nitrobenzaldehyd (**59b**)^[95] stimmten mit der Literatur überein. $C_7H_4BrNO_3$ M = 230.02 g mol⁻¹.

5-Brom-2-nitrobenzaldehyd (59a)

Schmelzpunkt: 66°C. Lit: 63-66°C^[63]

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.87 (dd, *J* = 2.3 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 10.40 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCI₃, 125 MHz): δ = 126.11 (CH), 129.54 (C), 132.60 (C), 132.63 (CH), 136.50 (CH), 148.05 (C), 186.72 (CH) ppm.

3-Brom-2-nitrobenzaldehyd (59b)

Schmelzpunkt: 76°C. Lit: 75-77°C.^[95]

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.92 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.94 (dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 9.88 (s, 1 H).

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 114.64 (C), 128.67 (C), 130.11 (CH), 131.66 (CH), 139.09 (CH), 150.54 (C), 185.63 (CH) ppm.

Darstellung von 2-Aminobenzaldehyd (60)^[64]

Eisenpulver (5.55 g, 99.3 mmol, 10 eq) und ca. 50 mg konz. Salzsäure wurden zu einer Lösung von 2-Nitrobenzaldehyd (58) (1.50 g, 9.93 mmol, 1 eq) in EtOH (30 ml) und H₂O (7.5 ml) gegeben. Die Mischung wurde 90 min unter Rückfluß erhitzt und kräftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde

anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, EA (150 ml) zugefügt und die resultierende Mischung über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 7:1, $R_f = 0.32$) gereinigt. Produkt **60** (1.05 g, 8.67 mmol, 87%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

Schmelzpunkt: 38–40°C, Lit: 39-40°C.^[35]

¹**H-NMR** (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.09 (s, br, 2 H, N*H*₂), 6.60–6.67 (m, 1 H), 6.71–6.78 (m, 1 H), 7.28–7.34 (m, 1 H), 7.45–7.51 (m, 1 H), 9.87 (s, 1 H, CHO) ppm.

2-Amino-5-brombenzaldehyd (61a)^[64]

Eisenpulver (838 mg, 15.0 mmol, 10 eq), H₂O (1.5 ml) und konz. Salzsäure (25 mg) wurden zu einer Lösung von Aldehyd **59a** (345 mg 1.50 mmol, 1eq) in EtOH (10 ml) gegeben. Die Mischung wurde 90 min unter Rückfluß erhitzt und kräftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde



anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, EA (50 ml) zugefügt und die resultierende Mischung über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde Aldehyd **61a** (295 mg, 1.48 mmol, 98%) als gelber Feststoff erhalten. ¹H-NMR zeigte eine Reinheit von >95%. Produkt **61a** wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt und, um einer eventuellen Oligomerisierung vorzubeugen, jeweils frisch hergestellt.

$$C_7H_6BrNO$$
 M = 200.03 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 64°C, Lit: 74-76°C.^[63]

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.13 (s, br., 2 H), 6.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 9.79 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 107.23 (C), 117.98 (CH), 119.95 (C), 137.41 (CH), 137.87 (CH), 148.68 (C), 192.75 (CH) ppm.

IR (ATR): 3431 (s), 3329 (s), 1667 (vs), 1547 (s), 1469 (s), 1390 (m), 1287 (s), 1159 (m), 887 (w), 822 (m), 711 (m) cm⁻¹.

MS (EI), *m/z* (%):199 (79) [M⁺], 171 (100), 92 (58), 39 (19).

HR-MS (EI):	ber. 198.9633	(für C ₇ H ₆ BrNO);
	gef. 198.9633	[M ⁺].

Elementaranalyse: ber. C 42.03, H 3.02, N 7.00; gef. C 41.44, H 2.95, N 6.79.

2-Amino-3-brombenzaldehyd (61b)^[64]

Entsprechend der Arbeitsvorschrift für **61a** wurden Aldehyd **59b** (720 mg, 3.13 mmol), Fe Pulver (1.75 g, 31.3 mmol), konz. Salzsäure (59 mg) in EtOH (30 ml) und H_2O (3 ml) zu Aldehyd **61b** (610 mg, 3.05 mmol, 97%)



umgesetzt. Produkt **61b** wurde als gelber Feststoff erhalten. ¹H-NMR zeigte eine Reinheit von >95%. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt und, um einer eventuellen Oligomerisierung vorzubeugen, jeweils frisch hergestellt.

$$C_7H_6BrNO$$
 M = 200.03 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 40°C.

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.65 (s, br., 2 H), 6.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.61 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 9.92 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 110.08 (C), 116.80 (CH), 119.56 (C), 135.27 (CH), 137.93 (CH), 146.89 (C), 193.18 (CH) ppm.

IR (ATR): 3471 (m), 3339 (m), 1663 (vs), 1607 (vs), 1578 (s), 1538 (s), 1445 (m), 1199 (s), 1144 (m), 1063 (m), 885 (m), 769 (m), 728 (m), 669 (s) cm⁻¹.

MS (EI), *m*/*z* (%): 199 (57) [M⁺], 173 (100), 91 (41), 65 (19).

HR-MS (EI):	ber. 198.9633	(für C ₇ H ₆ BrNO);
	gef. 198.9632	[M ⁺].

Elementaranalyse: ber. C 42.03, H 3.02, N 7.00; gef. C 41.81, H 3.03, N 6.86.

5.2 Indolsynthesen

(3a*S*,10a*R*)-2,3,4,9,10,10a-Hexahydro-1*H*-9-azacyclopenta[*b*]fluoren-3acarbonsäureethylester (44a):^[66]

Eine Lösung von *trans-43a* (200 mg, 0.95 mmol), Phenylhydrazin (260 mg, 2.40 mmol) in TFA (0.8 ml) und HOAc (2.3 ml) wurde in einem dicht schließendem Reaktionsgefäß bei 100°C für 3 d gerührt. Die resultierende Lösung wurde auf Eiswasser (5 ml)



gegossen und die Mischung mit CH_2CI_2 (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nun mit Salzsäure (5 ml, 1 mol dm⁻³) und Wasser (5 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 5:1, R_f = 0.21) gereinigt. Das Produkt **44a** (190 mg, 0.67 mmol, 70%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$$C_{18}H_{21}NO_2$$
 M = 283.36 g mol⁻¹

Schmelzpunkt: 170–171°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +184^{\circ} (c = 3.3 \text{ in CHCl}_{3}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.70 (dt, *J* = 9.8 Hz, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 1.79–1.90 (m, 2 H), 1.90–2.20 (m, 2 H), 2.14–2.24 (m, 2 H), 2.50 (ddd, ${}^{4}J$ = 1.6 Hz, ${}^{4}J$ = 2.5 Hz, ${}^{2}J$ = 15.0 Hz, 1 H; 4-H_{ax}), 2.82 (ddd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 5.8 Hz, *J* = 15.8 Hz, 1 H), 3.03–3.11 (m, 1 H), 3.58 (dd, ${}^{4}J$ = 1.0 Hz, ${}^{2}J$ = 15.0 Hz, 1 H; 4-H_{eq}), 3.91 (dq, *J* = 10.9 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1 H; OC*H*H), 4.00 (dq, *J* = 10.9 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1 H; OCH*H*), 7.05 (dt, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.09 (dt, *J* = 1.4 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.23 (d, br., *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, br., *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.02 (CH₃), 22.57 (CH₂), 26.04 (CH₂),
27.99 (CH₂), 31.89 (CH₂), 36.72 (CH₂), 46.08 (CH), 53.70 (C), 59.84 (CH₂),
109.99 (C), 110.37 (CH), 117.17 (CH), 118.98 (CH), 120.94 (CH), 127.48 (C), 134.88 (C), 136.38 (C), 175.61 (C) ppm.

IR (ATR): 3367 (m), 2944 (w), 2868 (w), 2846 (w), 1700 (s), 2463 (m), 1451 (m), 1430 (m), 1023 (m), 1007 (w), 743 (s), 659 (m), 606 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 283 (100) [M⁺], 255 (5), 209 (64), 180 (25), 143 (37).

Elementaranalyse: ber. C 76.29, H 7.47, N 4.94; gef. C 76.09, H 7.53, N 4.83.

(6a*S*,10a*R*)-5,6,6a,7,8,9,10,11-Octahydrobenzo[*b*]carbazol-10acarbonsäureethylester (44b):^[66]

Eine Lösung von *trans*-**43b** (600 mg, 2.68 mmol), Phenylhydrazin (723 mg, 6.70 mmol), TFA (2.3 ml) und HOAc (6.7 ml) wurde in einem dicht schließendem Reaktionsgefäß bei 100°C für 16 h gerührt. Die resultierende Lösung wurde auf Eiswasser (15 ml)



gegossen und die Mischung mit CH_2CI_2 (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde nun mit Salzsäure (15 ml, 1 mol dm⁻³) und Wasser (15 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 5:1, R_f = 0.34) gereinigt. Das

Produkt **44b** (460 mg, 1.55 mmol, 58%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

 $C_{19}H_{23}NO_2$ M = 297.39 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 163–164°C.

 $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ (c = 4.6 \text{ in CHCl}_3).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.24–1.44 (m, 3 H), 1.66–1.70 (m, 2 H), 1.82–1.91 (m, 2 H), 1.98 (dq, *J* = 4.1 Hz, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 2.34 (dq, *J* = 13.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 2.49 (dt, ^{2}J = 15.4 Hz, ^{4}J = 1.9 Hz, 1 H; 11-H_{ax}), 2.62 (ddd, *J* = 1.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 3.08 (ddd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 4.9 Hz, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 3.31 (d, ^{2}J = 15.4 Hz, 1 H; 11-H_{eq}), 3.91 (dq, *J* = 10.8 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1 H; OCHH), 4.01 (dq, *J* = 10.8 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1 H; 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.09 (CH₃), 23.58 (CH₂), 26.41 (CH₂), 28.25 (CH₂), 29.63 (CH₂), 34.19 (CH₂), 38.22 (CH₂), 41.01 (CH), 47.02 (C), 59.76 (CH₂), 107.84 (C), 110.32 (CH), 117.61 (CH), 118.93 (CH), 120.84 (CH), 127.43 (C), 133.99 (C), 135.86 (C), 175.15 (C) ppm.

IR (ATR): 3369 (s), 2940 (m), 2848 (m), 1702 (s), 1466 (m), 1447 (m), 1430 (m), 1311 (m), 1198 (s), 1129 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 297 (100) [M⁺], 223 (55), 180 (20), 143 (75).

HR-MS:

ber. 297.1729 (für C₁₉H₂₃NO₂); gef. 297.1729 [M⁺].

(6a*S*,11a*R*)-6,6a,7,8,9,10,11,12-Octahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]carbazol-11a-carbonsäuremethylester (44c):^[66]

Eine Lösung von *trans-***43c** (400 mg, 1.78 mmol), Phenylhydrazin (385 mg, 3.57 mmol), TFA (1.4 ml) und HOAc (4 ml) wurde in einem dicht schließendem Reaktionsgefäß bei 100°C für 16 h gerührt. Die resultierende Lösung wurde auf Eiswasser (10 ml)



gegossen und die Mischung mit CH_2CI_2 (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde nun mit Salzsäure (10 ml, 1 mol dm⁻³) und Wasser (10 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 5:1, R_f = 0.45) gereinigt. Das Produkt **44c** (290 mg 0.98 mmol, 55%) wurde als leicht gelber Feststoff erhalten.

$$C_{19}H_{23}NO_2$$
 M = 297.39 g mol⁻¹

Schmelzpunkt: 172–173°C.

 $[\alpha]_D^{20} = +107^\circ (c = 2.15 \text{ in CHCl}_3).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.37-1.46$ (m, 2 H), 1.61–1.65 (m, 3 H), 1.76–2.04 (m, 5 H), 2.12–2.22 (m, 1 H), 2.62 (d, ²*J* = 15 Hz, 1 H; 12-H_{ax}), 2.64 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 16.7 Hz, 1 H), 3.05 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 3.25 (d, ²*J* = 15 Hz, 1 H; 12-H_{eq}), 3.49 (s, 3 H; OMe), 7.02–7.12 (m, 2 H), 7.20–7.25 (m, 1 H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H) ppm. ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 22.54 (CH₂), 28.58 (CH₂), 28.76 (CH₂), 29.82 (CH₂), 31.80 (CH₂), 33.57 (CH₂), 38.47 (CH₂), 44.49 (CH), 49.99 (C), 51.28 (CH₃), 108.99 (C), 110.36 (CH), 117.76 (CH), 118.96 (CH), 120.95 (CH), 127.44 (C), 134.25 (C), 136.10 (C), 176.58 (C) ppm.

IR (ATR): 3377 (s), 2926 (m), 2901 (w), 2866 (w), 2838 (w), 1712 (s), 744 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 297 (45) [M⁺], 238 (7), 179 (15), 143 (100).

HR-MS:	ber. 297.1729	(für $C_{19}H_{23}NO_2$);
	gef. 297.1729	[M ⁺].

Elementaranalyse: ber. C 76.73, H 7.80, N 4.71; gef. C 76.67, H 7.78, N 4.71.

(3a*R*,10a*R*)-2,3,4,5,6,10c-Hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]carbazol-3acarbonsäureethylester (45a):^[66]

Eine Lösung von *cis*-**43a** (400 mg, 1.90 mmol), Phenylhydrazin (410 mg, 3.80 mmol), TFA (2 ml), und HOAc (6 ml) wurde in einem dicht schließendem Reaktionsgefäß bei 100°C für 3 d gerührt. Die resultierende Lösung wurde auf Eiswasser (10 ml) gegossen und die Mischung mit CH_2Cl_2 (3 x 20 ml)



extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde nun mit Salzsäure (10 ml, 1 mol dm⁻³) und Wasser (10 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 5:1,

 $R_f = 0.36$) gereinigt. Das Produkt **45a** (390 mg, 1.37 mmol, 72%) wurde als gelbes Öl erhalten.

 $C_{18}H_{21}NO_2$ M = 283.36 g mol⁻¹.

 $[\alpha]_D^{20} = +76^\circ (c = 3.4 \text{ in CHCl}_3).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.22$ (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.65 (dq, J = 12.4 Hz, J = 8.5 Hz, 1 H), 1.70–1.75 (m, 1 H), 1.76–1.86 (m, 2 H), 1.87–1.93 (m, 1 H), 2.17 (ddd, J = 8.7 Hz, J = 6.1 Hz, J = 13.2 Hz, 1 H), 2.28 (dt, J = 13.3 Hz, J = 4.7 Hz, 1 H), 2.42 (dtd, J = 4.7 Hz, J = 7.6 Hz, J = 12.4 Hz, 1 H), 2.64 (dt, J = 16.3 Hz, J = 4.8 Hz, 1 H; 5-H), 2.81 (dddd, J = 1.2 Hz, J = 5.1 Hz, J = 10.0 Hz, J = 16.4 Hz, 1 H; 5-H), 3.76 (t, ${}^{3}J = 8.4$ Hz, 1 H; 10c-H), 4.07 (dq, J = 10.8 Hz, J = 7.1 Hz, 1 H; OC*H*H), 4.15 (dq, J = 10.9 Hz, J = 7.2 Hz, 1 H; OCHH), 7.07 (dt, J = 1.0 Hz, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.10 (dt, J = 1.1 Hz, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.19 (CH₃), 20.89 (CH₂), 24.86 (CH₂), 29.46 (CH₂), 33.07 (CH₂), 36.92 (CH₂), 40.18 (CH), 52.26 (C), 60.50 (CH₂), 110.46 (CH), 112.43 (C), 118.32 (CH), 119.05 (CH), 121.01 (CH), 127.55 (C), 132.64 (C), 136.02 (C), 177.53 (C) ppm.

IR (ATR): 3394 (m), 2951 (m), 2869 (m), 1702 (s), 1464 (m), 1452 (m), 1255 (m), 1231 (m), 1161 (s), 1011 (s), 865 (w), 737 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 283 (100) [M⁺], 255 (23), 210 (65), 180 (26), 143 (45).

HR-MS:

ber. 283.1572 (für C₁₈H₂₁NO₂); gef. 283.1570 [M⁺].

(4a*R*,10a*R*)-1,2,3,4,5,6,7,11c-Octahydrobenzo[*c*]carbazol-4acarbonsäureethylester (45b):

Eine Lösung von *cis*-**43b** (320 mg, 1.44 mmol), Phenylhydrazin (311 mg, 2.88 mmol), TFA (1.5 ml) und HOAc (4.5 ml) wurde in einem dicht schließendem Reaktionsgefäß bei 100°C für 2 d gerührt. Die resultierende Lösung wurde auf Eiswasser (10 ml) gegossen und die Mischung mit CH_2Cl_2 (3 x 20 ml)



extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde nun mit Salzsäure (10 ml, 1 mol dm⁻³) und Wasser (10 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 7:1, $R_f = 0.26$) gereinigt. Das Produkt **45b** (170 mg, 0.57 mmol, 42%) wurde als hellgelbes Öl erhalten.

$$C_{19}H_{23}NO_2$$
 M = 297.39 g mol⁻¹

 $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ (c = 6.0 \text{ in } C_6 D_6).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.13 (t, *J* = 7.1, 3 H), 1.42–1.56 (m, 3 H), 1.61–1.74 (m, 2 H), 1.82–1.90 (m, 2 H), 2.06 (ddd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 6.6 Hz, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 2.14–2.21 (m, 1 H), 2.29 (ddd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 10.1 Hz, *J* = 13.1 Hz, 1 H), 2.75 (ddd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 16.6 Hz, 1 H; 6-H), 2.93 (ddd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 9.9 Hz, *J* = 16.6 Hz, 1 H; 6-H), 3.56 (dd, ³*J* = 4.1 Hz, ³*J* = 10.0 Hz, 1 H; 11c-H), 4.01 (dq, *J* = 10.8 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1 H; OC*H*H), 4.08

(dq, *J* = 10.8 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1 H; OCH*H*), 7.05–7.13 (m, 2 H), 7.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.08 (CH₃), 20.73 (CH₂), 21.67 (CH₂), 25.07 (2 CH₂), 30.73 (CH₂), 34.42 (CH), 35.29 (CH₂), 46.59 (C), 60.19 (CH₂), 114.87 (C), 116.42 (CH), 118.02 (CH), 118.80 (CH), 120.78 (CH), 127.00 (C), 132.04 (C), 136.22 (C), 177.38 (C) ppm.

IR (ATR): 3398 (m), 2929 (s), 2855 (m), 2360 (w), 2341 (w), 1713 (s), 1463 (m), 1229 (s), 736 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 297 (100) [M⁺], 224 (55), 180 (20), 143 (75).

HR-MS:	ber. 297.1729	(für C ₁₉ H ₂₃ NO ₂);
	gef. 297.1728	[M ⁺].

(5a*R*,10a*R*)-2,3,4,5,6,7,8,12c-Octahydro-1*H*-cyclohepta[*c*]carbazol-5acarbonsäuremethylester (45c):

Eine Lösung von *cis*-**43c** (300 mg, 1.34 mmol), Phenylhydrazin (289 mg, 2.67 mmol), TFA (1.20 ml) und HOAc (3.40 ml) wurde in einem dicht schließendem Reaktionsgefäß bei 100°C für 16 h gerührt. Die resultierende Lösung wurde auf Eiswasser (5 ml) gegossen und die Mischung mit CH_2Cl_2 (3 x 10



ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde nun mit Salzsäure (5 ml, 1 mol dm⁻³) und Wasser (5 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 5:1, $R_f = 0.29$) gereinigt. Das Produkt **45c** (290 mg, 0.97 mmol, 72%) wurde als

hellgelber Feststoff erhalten.

 $C_{19}H_{23}NO_2$ M = 297.39 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 35–38°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -62^{\circ}$ (c = 5.30 in CHCl₃).

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.19–1.30 (m, 1 H), 1.46–1.85 (m, 2 H), 1.61–1.69 (m, 2 H), 1.72–1.78 (m, 1 H), 1.83 (ddd, J = 6.0 Hz, J = 12.1 Hz, J= 13.0 Hz, 1 H), 1.90–2.03 (m, 3 H), 2.11–2.33 (m, 2 H), 2.62 (ddd, J = 1.1 Hz, J = 5.8 Hz, J = 16.5 Hz, 1 H; 7-H), 2.78 (dddd, J = 0.9 Hz, J = 5.8 Hz, J = 11.9 Hz, J = 16.6 Hz, 1 H; 7-H), 3.58 (s, 3 H; OMe), 3.72 (d, ³J = 9.9 Hz, 1 H; 12c-H), 7.06 (dt, J = 1.3 Hz, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.10 (dt, J = 1.3 Hz, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 21.03 (CH₂), 22.83 (CH₂), 29.82 (CH₂), 30.96 (CH₂), 31.55 (CH₂), 31.64 (CH₂), 38.00 (CH), 40.20 (CH₂), 49.71 (C), 51.84 (CH₃), 110.46 (CH), 115.17 (C), 118.04 (CH), 118.95 (CH), 121.12 (CH), 127.22 (C), 132.29 (C), 136.44 (C), 177.57 (C) ppm.

IR (ATR): 3398 (m, br.), 2923 (m), 2851 (w), 1706 (s), 1463 (m), 1434 (w), 1164 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 297 (100) [M⁺], 238 (45), 180 (23), 168 (20), 143 (30).

HR-MS: ber. 297.1729 (für $C_{19}H_{23}NO_2$); gef. 297.1729 [M⁺].

5.3 Chinolinsynthesen

Darstellung der Chinoline, Allgemeine Vorschrift AV 1^[38]

Frisch hergestellter Aldehyd **60** (1.3 eq) wurde zu 1.0 eq *p*-TosOH · H₂O und 1.0 eq des entsprechenden Ketoesters **43** gegeben. Die Mischung wurde ohne Lösungsmittel bei 110°C für 90 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und in CH₂Cl₂ (ca. 1 ml pro 0.11 mol Ketoester) gelöst. Die Lösung wurde mit wässriger NaHCO₃-Lösung (2 x 0.5 ml pro 0.11 mol Ketoester) und gesättigter wässriger Kochsalzlösung (1 x 0.5 ml pro 0.11 mol Ketoester) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA) gereinigt.

Darstellung von trans-46a entsprechend AV 1

Eine Mischung aus *trans*-**43a** (480 mg, 2.28 mmol), *p*-TosOH \cdot H₂O (424 mg, 2.23 mmol) und Aminoaldehyd **60** (350 mg, 2.90 mmol) ergab nach Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 2 : 1, R_f



= 0.56) Produkt *trans*-**46a** (560 mg, 1.90 mmol, 85%) als farblosen Feststoff. Isomer *trans*-**47a** konnte nur in Spuren nachgewiesen werden.

Darstellung von trans-46a / trans-47a mit SnCl₂ · 2 H₂O

Eine Mischung von Keton trans-43a (500 mg, 2.38 mmol), Nitroaldehyd 58 (359 mg, 2.38 mmol), $SnCl_2 \cdot 2 H_2O$ (1.61 g, 7.14 mmol, 3 eq) und EtOH (0.5 ml) wurde für 16 h bei 115°C in einem dicht Reaktionsgefäß schließendem gerührt. Die entstandene schwarze Mischung wurde in 30 ml gesättigte, wässrige NaHCO₃-Lösung gegossen und mit EA (2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MqSO₄



getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 2 : 1) gereinigt. Verbindung *trans-***46a** (490 mg, 1.66 mmol, 70%) wurde als erste Fraktion (R_f = 0.56) als farbloser Feststoff erhalten. Die zweite Fraktion (R_f = 0.46) enthielt Produkt *trans-***47a** (30 mg, 0.10 mmol, 4%) als blassgelbes Harz.

(3a*S*,11a*R*)-2,3,3a,4,11,11a-Hexahydro-1*H*-cyclopenta[b]acridin-11acarbonsäureethylester (*trans-*46a)

 $C_{19}H_{21}NO_2$ M = 295.38 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 98–99°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +157^{\circ} (c = 7.75 \text{ in } CDCl_{3}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H; OCH₂CH₃), 1.61 (ddd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 9.9 Hz, *J* = 12.9 Hz, 1 H; 1-H), 1.82–1.95 (m, 2 H; 2-H, 3-H), 1.96–2.07 (m, 2 H; 2-H, 3-H), 2.16–2.25 (m, 1 H; 3a-H), 2.27–2.34 (m, 1 H; 1-H), 2.81 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H; 11-H), 3.08 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 17.5

Hz, 1 H; 4-H), 3.35 (dd, J = 5.3 Hz, J = 17.5 Hz, 1 H; 4-H), 3.64 (d, J = 15.9 Hz, 1 H; 11-H), 3.97 (q, J = 7.1 Hz, 2 H; OCH₂CH₃), 7.41–7.46 (m, 1 H; 7-H oder 8-H), 7.58–7.63 (m, 1 H; 8-H oder 7-H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1 H; 9-H), 7.84 (s, 1 H; 10-H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1 H; 6-H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 13.99 (CH₃; OCH₂CH₃), 22.75 (CH₂; C-2), 28.79 (CH₂; C-3), 36.22 (CH₂; C-4), 36.67 (CH₂; C-1), 40.20 (CH₂; C-11), 46.64 (CH; C-3a), 52.11 (C; C-11a), 60.16 (CH₂; OCH₂CH₃), 125.61 (CH; C-8 oder C-7), 126.89 (C; C-9a), 126.90 (CH; C-9), 128.32 (CH; C-6), 128.51 (CH; C-7 oder C-8), 130.27 (C; C-10a), 135.13 (CH; C-10), 146.44 (C; C-5a), 158.69 (C; C-4a), 175.08 (C; CO₂Et) ppm.

IR (ATR): 2966 (m), 2873 (w), 1710 (vs), 1415 (m), 1179 (s), 1140 (s) 756 (s) cm⁻¹.

MS (EI), *m/z* (%): 295 (32) [M⁺], 221 (100), 193 (21).

- HR-MS (EI):
 ber. 295.1572 (für C₁₉H₂₁NO₂);

 gef. 295.1572 [M⁺].

 Elementaranalyse:
 ber. C 77.26, H 7.17, N 4.74;
 - gef. C 77.43, H 7.20, N 4.74.

(3a*R*,11b*S*)-2,3,3a,4,5,11b-Hexahydro-1*H*-cyclopenta[a]acridin-3acarbonsäureethylester (*trans-*47a)

 $C_{19}H_{21}NO_2$ M = 295.38 g mol⁻¹.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -113^{\circ}$ (c = 2.3 in CDCl₃).

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3 H; OCH₂CH₃), 1.62– 1.70 (m, 1 H; 1-H), 1.91–2.03 (m, 3 H; 4-H, 2 x 2-H), 2.21 (dq, J = 6.8 Hz, J = 11.5 Hz, 1 H; 3-H), 2.26–2.34 (m, 2 H; 1-H, 3-H), 2.69 (ddd, J = 1.8 Hz, J = 8.0 Hz, J = 13.1 Hz, 1 H; 4-H), 3.04 (dd, J = 8.8 Hz, J = 10.4 Hz, 1 H; 11b-H), 3.21 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 10.6 Hz, J = 18.7 Hz, 1 H; 5-H), 3.32 (ddd, J = 1.8 Hz, J = 8.2 Hz, J = 18.7 Hz, 1 H; 5-H), 3.85–3.92 (m, 2 H; OCH₂CH₃), 7.43 (t, J = 7.1 Hz, 1 H; 8-H), 7.57–7.62 (m, 1 H; 9-H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1 H; 7-H), 7.75 (s, 1 H; 11-H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1 H; 10-H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 13.86 (CH₃; OCH₂CH₃), 22.62 (CH₂; C-2), 25.21 (CH₂; C-3), 31.48 (CH₂; C-5), 32.19 (CH₂; C-4), 36.58 (CH₂; C-1), 50.18 (CH; C-11b), 53.78 (C; C-3a), 60.06 (CH₂; OCH₂CH₃), 125.48 (CH; C-8), 127.08 (CH; C-7), 127.13 (C; C-10a), 128.25 (CH; C-10), 128.26 (CH; C-9), 130.62 (CH; C-11), 133.97 (C; C-11a), 146.26 (C; C-6a), 158.82 (C; C-5a), 174.79 (C; CO₂Et) ppm.

IR (ATR): 3054 (vw), 2955 (m), 2872 (w), 1715 (vs), 1491 (w), 1456 (w), 1225 (w), 1174 (vs), 1025 (m), 750 (s) cm⁻¹.

MS (EI), *m*/*z* (%): 295 (37) [M⁺], 221 (100), 193 (18), 180 (20).

HR-MS:	ber. 295.1572	(für C ₁₉ H ₂₁ NO ₂);
	gef. 295.1572	[M ⁺].

Elementaranalyse: ber. C 77.26, H 7.17, N 4.74; gef. C 77.25, H 7.18, N 4.78.

Darstellung von trans-46b / trans-47b entsprechend AV 1

Eine Mischung aus *trans*-**43b** (500 mg, 2.23 mmol), *p*-TosOH · H₂O (424 mg, 2.23 mmol) und Aminoaldehyd **60** (360 mg, 2.97 mmol) ergab nach Reinigung durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 3 : 1) Produkt *trans*-**46b** (510 mg, 1.65 mmol, 74%) als erste Fraktion ($R_f = 0.70$) als farblosen Feststoff. Die zweite Fraktion ($R_f = 0.53$) enthielt Isomer *trans*-**47b** (130 mg, 0.42 mmol, 19%) als blassgelben Feststoff.



(6a*S*,10a*R*)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-Octahydrobenzo[b]acridin-10acarbonsäureethylester (*trans-*43b)

 $C_{20}H_{23}NO_2$ M = 309.40 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 106-107°C

 $[\alpha]_{D}^{20} = +95^{\circ} (c = 5.02 \text{ in } CDCl_{3}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.28–1.52 (m, 3 H), 1.63–1.78 (m, 2 H), 1.82–2.02 (m, 3 H), 2.32 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 2.78 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.15 (dd, J = 6.1 Hz, J = 18.4 Hz, 1 H), 3.31 (dd, J = 12.0 Hz, J = 18.4 Hz, 1 H), 3.35 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.97 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.61 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 13.84 (CH₃), 22.89 (CH₂), 25.77 (CH₂), 28.86 (CH₂), 37.35 (CH₂), 37.66 (CH₂), 40.80 (CH), 42.19 (CH₂), 45.73 (C),

59.72 (CH₂), 125.24 (CH), 126.68 (C), 126.70 (CH), 128.10 (CH), 128.33 (CH), 128.66 (C), 134.32 (CH), 146.65 (C), 158.51 (C), 174.18 (C) ppm.

IR (ATR): 2992 (w), 2937 (m), 2858 (w), 2360 (w), 2340 (w), 1704 (vs), 1490 (w), 1441 (w), 1416 (m), 1210 (s), 1188 (s) cm⁻¹.

MS (EI), *m/z* (%): 309 (28) [M⁺], 236 (42), 235 (100), 193 (25).

HR-MS (EI): ber. 309.1729 (für C₂₀H₂₃NO₂); gef. 309.1728 [M⁺].

Elementaranalyse: ber. C 77.64, H 7.49, N 4.53; gef. C 77.98, H 77.47, N 4.52.

(4a*R*,12b*S*)-1,2,3,4,4a,5,6,12b-Octahydrobenzo[a]acridin-4a-carbonsäureethylester (*trans-*47b)

 $C_{20}H_{23}NO_2$ M = 309.40 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 76–77°C.

 $[\alpha]_D^{20} = -109^\circ$ (c = 4.75 in CDCl₃).

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.28–1.42 (m, 2 H), 1.42–1.54 (m, 1 H), 1.74 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H), 1.89–2.06 (m, 3 H), 2.30–2.49 (m, 3 H), 2.74 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 3.02 (ddd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 13.0 Hz, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 3.26 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 3.92 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.92–7.95 (m, 2 H) ppm. ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 13.84 (CH₃), 22.80 (CH₂), 24.97 (CH₂), 25.77 (CH₂), 30.79 (CH₂), 34.97 (CH₂), 37.28 (CH₂), 44.56 (CH), 46.98 (C), 59.81 (CH₂), 125.20 (CH), 127.06 (C), 127.13 (CH), 127.79 (CH), 128.14 (CH), 130.17 (CH), 134.11 (C), 145.71 (C), 157.35 (C), 174.15 (C) ppm.

IR (ATR): 2925 (s), 2855 (m), 1720 (vs), 1454 (w), 1376 (w), 1191 (m) cm⁻¹.

MS (EI), *m/z* (%): 309 (31) [M⁺], 236 (50), 235 (100), 193 (19).

HR-MS (EI):	ber. 309.1729	(für C ₂₀ H ₂₃ NO ₂);
	gef. 309.1728	[M ⁺].

Elementaranalyse:	ber. C 77.64, H 7.49, N 4.53;
	gef. C 77.25, H 7.49, N 4.46.

Darstellung von trans-46c / trans-47c entsprechend AV 1

Eine Mischung aus *trans*-4c (500 mg, 2.23 mmol), *p*-TosOH · H₂O (424 mg, 2.23 mmol) und Aminoaldehyd **60** (360 mg, 2.97 mmol) ergab nach Reinigung durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 5:1) Produkt *trans*-46c (500 mg, 1.62 mmol, 73%) als erste Fraktion ($R_f = 0.42$) als farblosen Feststoff. Die zweite Fraktion ($R_f = 0.25$) enthielt Isomer *trans*-47c (160 mg, 0.52 mmol, 23%) als blassgelben Feststoff.





trans-47c

(6a*S*,11a*R*)-6a,7,8,9,10,11,11a,12-Octahydro-6*H*-cyclohepta[b]acridin-11a-carbonsäuremethylester (*trans-*46c)

 $C_{20}H_{23}NO_2$ M = 309.40 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 144–145°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +108^{\circ} (c = 2.76 \text{ in } CDCl_{3}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.38-1.52$ (m, 2 H), 1.53-1.76 (m, 3 H), 1.80-1.98 (m, 3 H), 1.98-2.06 (m, 1 H), 2.06-2.24 (m, 2 H), 3.12-3.20 (m, 2 H), 2.95 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 3.32 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 22.73 (CH₂), 28.64 (CH₂), 28.92 (CH₂), 31.59 (CH₂), 38.36 (CH₂), 39.74 (CH₂), 41.41 (CH₂), 44.00 (CH), 49.29 (C), 51.44 (CH₃), 125.54 (CH), 126.91 (CH), 127.02 (C), 128.28 (CH), 128.59 (CH), 129.51 (C), 134.79 (CH), 146.69 (C), 158.70 (C), 176.14 (C) ppm.

IR (ATR): 2922 (m), 2860 (w), 2359 (w), 2340 (w), 1723 (vs), 1492 (m), 1446 (m), 1431 (m), 1416 (m), 1188 (s) cm⁻¹.

MS (EI), *m/z* (%): 309 (30) [M⁺], 250 (50), 249 (100), 193 (28).

HR-MS (EI): ber. 309.1729 (für $C_{20}H_{23}NO_2$); gef. 309.1729 [M⁺].

Elementaranalyse: ber. C 77.64, H 7.49, N 4.53; gef. C 77.85, H 7.45, N 4.54.

(5a*R*,13b*S*)-2,3,4,5,5a,6,7,13b-Octahydro-1*H*-cyclohepta[a]acridin-5acarbonsäuremethylester (*trans-*47c)

 $C_{20}H_{23}NO_2$ M = 309.40 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 117–118°C

 $[\alpha]_D^{20} = -272^\circ (c = 0.90 \text{ in } CDCl_3).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.62–1.79 (m, 7 H), 2.00 (ddd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 11.8 Hz, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 2.54–2.62 (m, 1 H), 2.08–2.18 (m, 1 H), 2.22–2.28 (m, 2 H), 2.93 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 3.04 (ddd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 11.7 Hz, *J* = 17.7 Hz, 1 H), 3.15 (ddd, *J* = 3.5 Hz, *J* = 6.3 Hz, *J* = 17.7 Hz, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 7.40–7.45 (m, 1 H), 7.57–7.62 (m, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 25.10 (CH₂), 26.59 (CH₂), 26.94 (CH₂), 30.47 (CH₂), 31.18 (CH₂), 36.46 (CH₂), 40.14 (CH₂), 45.91 (CH), 49.40 (C), 51.27 (CH₃), 125.38 (CH), 127.29 (C), 127.31 (CH), 127.90 (CH), 128.49 (CH), 132.15 (CH), 135.19 (C), 145.75 (C), 158.00 (C), 175.70 (C) ppm.

IR (ATR): 2927 (m), 2860 (w), 2360 (w), 2342 (w), 1724 (vs), 1455 (m), 1415 (m), 1259 (m) 1015 (s) cm⁻¹.

MS (EI), *m/z* (%): 309 (67) [M⁺], 249 (100), 180 (23), 168 (45).

HR-MS (EI): ber. 309.1729 (für $C_{20}H_{23}NO_2$); gef. 309.1729 [M⁺].

Elementaranalyse: ber. C 77.64, H 7.49, N 4.53; gef. C 77.81, H 7.46, N 4.54.

Darstellung von cis-46a / cis-47a entsprechend AV 1

Eine Mischung aus *cis*-**43a** (500 mg, 2.23 mmol), *p*-TosOH · H₂O (452 mg, 2.38 mmol) und Aminoaldehyd **60** (350 mg, 2.89 mmol) ergab nach Reinigung durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 2 : 1) Produkt *cis*-**46a** (317 mg, 1.07 mmol, 45%) als erste Fraktion (R_f = 0.57) als blassgelben Feststoff. Die zweite Fraktion (R_f = 0.50) enthielt Isomer *cis*-**47a** (373 mg, 1.26 mmol, 53%) als farbloses Öl.



cis-**47a**

(3a*R*,11a*R*)-2,3,3a,4,11,11a-Hexahydro-1*H*-cyclopenta[b]acridin-11acarbonsäureethylester (*cis-*46a)

 $C_{19}H_{21}NO_2$ M = 295.38 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 80–81°C.

 $[\alpha]_D^{20} = +69^\circ (c = 3.65 \text{ in } CDCl_3).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.08–1.17 (m, 1 H; 3-H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H; OCH₂CH₃), 1.40 (ddd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 12.7 Hz, 1 H; 1-H), 1.46–1.54 (m, 1 H; 2-H), 1.54–1.62 (m, 1 H; 2-H), 1.97–2.04 (m, 1 H; 3-H),

2.18–2.25 (m, 1 H; 1-H), 2.84 (d, J = 14.6 Hz, 1 H; 11-H), 2.93 (dd, J = 5.3 Hz, J = 14.4 Hz, 1 H; 4-H), 2.99 (ddd, J = 5.6 Hz, J = 8.0 Hz, J = 13.9 Hz, 1 H; 3a-H), 3.18 (dd, J = 5.9 Hz, J = 14.4 Hz, 1 H; 4-H), 3.30 (d, J = 14.6 Hz, 1 H; 11-H), 4.10–4.16 (m, 2 H; OCH₂CH₃), 7.46–7.50 (m, 1 H; 8-H), 7.62–7.67 (m, 1 H; 7-H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1 H; 9-H), 7.83 (s, 1 H; 10-H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1 H; 6-H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.15 (OCH₂CH₃), 25.11 (CH₂; C-2), 33.95 (CH₂; C-3), 36.94 (CH₂; C-11 oder C-4), 37.26 (CH₂; C-4 oder C-11), 38.42 (CH₂; C-1), 42.30 (CH; C-3a), 52.70 (C; C-11a), 60.75 (OCH₂CH₃), 125.69 (CH; C-8), 127.12 (CH; C-9), 127.72 (C; C-9a), 128.58 (CH; C-6), 128.59 (CH; C-7), 130.16 (C; C-10a), 133.94 (CH; C-10), 146.99 (C; C-5a), 160.63 (C; C-4a), 177.76 (C; CO₂Et) ppm.

IR (ATR): 3058 (w), 2954 (m), 2867 (w), 1715 (vs), 1420 (m), 1277 (s), 1184 (vs), 1145 (s), 755 (vs) cm⁻¹.

MS (EI), *m/z* (%): 295 (25) [M⁺], 221 (100), 180 (18), 167 (10).

HR-MS (EI): ber. 295.1572 (für $C_{19}H_{21}NO_2$); gef. 295.1572 [M⁺].

Elementaranalyse: ber. C 77.26, H 7.17, N 4.74; gef. C 77.04, H 7.19, N 4.69.

(3a*R*,11b*R*)-2,3,3a,4,5,11b-Hexahydro-1*H*-cyclopenta[a]acridin-3acarbonsäureethylester (*cis-*47a)

 $C_{19}H_{21}NO_2$ M = 295.38 g mol⁻¹.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +26^{\circ} (c = 7.5 \text{ in } CDCl_{3}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3 H; OCH₂CH₃), 1.62– 1.70 (m, 1 H; 1-H), 1.73–1.91 (m, 3 H; 2 x 2-H, 3-H), 1.98 (ddd, J = 4.7 Hz, J= 10.7 Hz, J = 24.3 Hz, 1 H; 4-H), 2.24–2.85 (m, 3 H; 3-H, 4-H, 1-H), 3.01 (ddd, J = 4.7 Hz, J = 10.7 Hz, J = 17.2 Hz, 1 H; 5-H), 3.10 (dt, J = 17.2 Hz, J= 5.2 Hz, 1 H; 5-H), 3.85 (dd, J = 9.2 Hz, J = 9.6 Hz, 1 H; 11b-H), 4.08–4.20 (m, 2 H; OCH₂CH₃), 7.41–7.47 (m, 1 H; 9-H), 7.59–7.64 (m, 1 H; 8-H), 7.72 (d, J = 4.9 Hz, 1 H; 10-H), 7.91 (s, 1 H; 11-H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1 H; 7-H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 14.12 (OCH₂CH₃), 23.96 (CH₂; C-2), 29.93 (CH₂; C-4), 30.99 (CH₂; C-5), 36.57 (CH₂; C-1), 38.07 (CH₂; C-3), 45.27 (CH; C-11b), 51.23 (C; C-3a), 60.70 (OCH₂CH₃), 125.55 (CH; C-9), 126.94 (CH; C-10), 127.37 (C; C-10a), 128.25 (CH; C-8), 128.61 (CH; C-7), 132.90 (C; C-11a), 135.24 (CH; C-11), 146.33 (C; C-6a), 158.02 (C; C-5a), 176.97 (C; CO₂Et) ppm.

IR (ATR): 3057 (w), 2952 (m), 2870 (w), 1715 (s), 1491 (m), 1419 (m), 1250 (s), 1172 (s), 1161 (s), 751 (s) cm⁻¹.

MS (EI), *m*/*z* (%): 295 (20) [M⁺], 266 (14), 221 (100), 180 (18), 167 (8).

HR-MS (EI):	ber. 295.1572	(für $C_{19}H_{21}NO_2$);
	gef. 295.1572	[M ⁺].

Elementaranalyse: ber. C 77.26, H 7.17, N 4.74; gef. C 77.52, H 7.12, N 4.78.

Darstellung von cis-46b / cis-47b entsprechend AV 1

Eine Mischung aus *cis*-**43b** (500 mg, 2.23 mmol), *p*-TosOH · H₂O (424 mg, 2.23 mmol) und Aminoaldehyd **60** (410 mg, 3.40 mmol) ergab nach Reinigung durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 3:1) Produkt *cis*-**46b** (271 mg, 0.88 mmol, 40%) als erste Fraktion (R_f = 0.39) als farblosen Feststoff. Die zweite Fraktion (R_f = 0.30) enthielt Isomer *cis*-**47b** (349 mg, 1.13 mmol, 51%) als blassgelben Farbstoff.



(6a*R*,10a*R*)-6,6a,7,8,9,10,10a,11-Octahydrobenzo[b]acridin-10acarbonsäureethylester (*cis-*46b)

 $C_{20}H_{23}NO_2$ 309.40 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 87–88°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +95^{\circ}$ (c = 7.5 in CDCl₃).

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.33 (dq, *J* = 3.4 Hz, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 1.41–1.52 (m, 1 H), 1.52–1.62 (m, 1 H), 1.64–1.73 (m, 2 H), 1.73–1.80 (m, 2 H), 1.88 (ddd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 12.0 Hz, *J* = 13.2 Hz, 1 H),
2.53–2.60 (m, 1 H), 2.96 (dd, *J* = 2.9 Hz, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 3.24 (d, *J* = 17.1 Hz, 1 H), 3.25 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 18.2 Hz, 1 H), 3.32 (d, *J* = 17.1 Hz, 1 H), 4.05–4.16 (m, 2 H), 7.41–7.46 (m, 1 H), 7.58–63 (m, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 13.95 (CH₃), 21.10 (CH₂), 24.62 (CH₂), 28.02 (CH₂), 30.64 (CH₂), 33.15 (CH₂), 35.63 (CH), 37.18 (CH₂), 45.57 (C), 60.46 (CH₂), 125.36 (CH), 126.74 (CH), 127.06 (C), 128.03 (CH), 128.08 (C), 128.36 (CH), 134.87 (CH), 146.74 (C), 156.76 (C), 176.65 (C) ppm.

IR (ATR): 2977 (w), 2928 (m), 2856 (w), 1720 (vs), 1493 (m), 1450 (m), 1424 (m), 1288 (m), 1215 (s), 1185 (s), 750 (s) cm⁻¹.

MS (EI), *m*/*z* (%): 309 (24) [M⁺], 235 (100), 193 (19), 180 (15), 168 (13).

- HR-MS (EI): ber. 309.1729 (für $C_{20}H_{23}NO_2$); gef. 309.1728 [M⁺].
- Elementaranalyse: ber. C 77.64, H 7.49, N 4.53; gef. C 77.82, H 7.46, N 4.56.

(4a*R*,12b*R*)-1,2,3,4,4a,5,6,12b-Octahydrobenzo[a]acridin-4a-carbonsäureethylester(*cis-*47b)

 $C_{20}H_{23}NO_2$ M = 309.40 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 59–60°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -67^{\circ} (c = 7.0 \text{ in } CDCl_{3}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.14$ (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.41–1.61 (m, 3 H), 1.61–1.70 (m, 1 H), 1.71–1.80 (m, 2 H), 1.81–1.89 (m, 1 H), 1.90–1.96 (m, 1 H), 2.12–2.19 (m, 1 H), 2.40 (ddd, J = 6.7 Hz, J = 11.5 Hz, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.12 (ddd, J = 7.0 Hz, J = 11.5 Hz, J = 18.5 Hz, 1 H), 3.23 (ddd, J = 2.7 Hz, J = 6.7 Hz, J = 18.5 Hz, 1 H), 3.45 (dd, J = 4.6 Hz, J = 11.6 Hz, 1 H), 4.05 (dq, J = 2.1 Hz, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.58–7.62 (m, 1 H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 13.94 (CH₃), 20.95 (CH₂), 24.61 (CH₂),
25.18 (CH₂), 30.31 (CH₂), 32.78 (CH₂), 34.29 (CH₂), 41.02 (CH), 45.27 (C),
60.30 (CH₂), 125.29 (CH), 126.92 (CH), 127.14 (C), 127.98 (CH), 128.44 (CH), 134.85 (C), 134.86 (CH), 146.56 (C), 156.91 (C), 176.53 (C) ppm.

IR (ATR): 2931 (m), 2856 (m), 1721 (s), 1491 (w), 1418 (w), 1239 (s), 1226 (s), 909 (s), 727 (vs) cm⁻¹.

MS (EI), *m*/*z* (%): 309 (27) [M⁺], 280 (12), 235 (100), 193 (12), 180 (13).

HR-MS (EI):	ber. 309.1729	(für C ₂₀ H ₂₃ NO ₂);
	gef. 309.1727	[M ⁺].

Elementaranalyse: ber. C 77.64, H 7.49, N 4.53; gef. C 77.70, H 7.48, N 4.51.

Darstellung von cis-46c / cis-47c entsprechend AV 1

Eine Mischung aus *cis*-**43c** (500 mg, 2.23 mmol), *p*-TosOH · H₂O (424 mg, 2.23 mmol) und Aminoaldehyd **60** (410 mg, 3.40 mmol) ergab nach Reinigung durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 3 : 1) Produkt *cis*-**46c** (210 mg, 0.68 mmol, 30%) als erste Fraktion (R_f = 0.45) als blassgelben Feststoff. Die zweite Fraktion (R_f = 0.34) enthielt Isomer *cis*-**47c** (330 mg, 1.07 mmol, 48%) als blassgelben Farbstoff.



(+)-(6a*R*,11a*R*)-6a,7,8,9,10,11,11a,12-Octahydro-6*H*-cyclohepta[b]acridin-11a-carbonsäuremethylester (*cis-*46c)

 $C_{20}H_{23}NO_2$ M = 309.40 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 64–64°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +23^{\circ} (c = 8.0 \text{ in } CDCl_{3}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.30-1.39$ (m, 1 H), 1.42–1.53 (m, 3 H), 1.62–1.74 (m, 3 H), 1.76–1.84 (m, 2 H), 2.12–2.20 (m, 1 H), 2.85–2.87 (m, 1 H), 2.87–2.91 (m, 2 H), 3.09–3.17 (m, 1 H), 3.25 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 7.42–7.45 (m, 1 H), 7.60–7.64 (m, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 24.84 (CH₂), 27.85 (CH₂), 29.66 (CH₂), 32.81 (CH₂), 37.23 (CH₂), 38.65 (CH₂), 38.69 (CH), 39.90 (CH₂), 50.59 (C),

52.04 (CH₃), 125.55 (CH), 127.07 (CH), 127.49 (C), 128.45 (CH), 128.54 (CH), 129.35 (C), 133.46 (CH), 146.94 (C), 159.75 (C), 177.77 (C) ppm.

IR (ATR): 2924 (m), 2855 (w), 1726 (vs), 1495 (w), 1459 (w), 1427 (m), 1194 (m), 751 (m) cm⁻¹.

MS (EI), *m/z* (%): 309 (38) [M⁺], 266 (9), 250 (100), 206 (22), 193 (26), 180 (23).

HR-MS (EI): ber. 309.1729 (für $C_{20}H_{23}NO_2$); gef. 309.1729 [M⁺].

(5a*R*,13b*R*)-2,3,4,5,5a,6,7,13b-Octahydro-1*H*-cyclohepta[a]acridin-5acarbonsäuremethylester (*cis-*47c)

 $C_{20}H_{23}NO_2$ M = 309.40 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 101–102°C.

 $[\alpha]_D^{20} = -101^\circ (c = 17.5 \text{ in } CDCl_3).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.20-1.31$ (m, 1 H), 1.45–1.57 (m, 2 H), 1.64–1.78 (m, 3 H), 1.78–1.86 (m, 1 H), 1.86–1.94 (m, 2 H), 1.94–2.02 (m, 1 H), 2.23–2.33 (m, 2 H), 2.94 (ddd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 13.0 Hz, *J* = 18.6 Hz, 1 H), 3.21 (ddd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 5.6 Hz, *J* = 18.3 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.78 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.37–7.43 (m, 1 H), 7.56–7.61 (m, 1 H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 23.15 (CH₂), 30.19 (CH₂), 31.19 (CH₂), 31.35 (CH₂), 31.52 (CH₂), 36.71 (CH₂), 39.79 (CH₂), 45.23 (CH), 49.23 (C), 52.49 (CH₃), 125.92 (CH), 127.52 (CH), 128.02 (C), 128.58 (CH), 129.19 (CH), 136.69 (C), 137.11 (CH), 147.12 (C), 157.35 (C), 177.63 (C) ppm.

IR (ATR): 2925 (m), 2855 (w), 1722 (vs), 1490 (m), 1420 (m), 1244 (s), 1195 (s), 1166 (vs), 749 (s), 731 (s) cm⁻¹.

MS (EI), *m/z* (%): 309 (20) [M⁺], 249 (100), 220 (9), 206 (17), 194 (18), 180 (24).

HR-MS (EI): ber. 309.1729 (für $C_{20}H_{23}NO_2$); gef. 309.1728 [M⁺].

Elementaranalyse: ber. C 77.64, H 7.49, N 4.53; gef. C 77.63, H 7.45, N 4.56.

5.4 Pyridoacridinsynthesen

(4a*S*,12a*R*)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-Octahydropyrido[3,4-b]acridin-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12a-methylester (48a)

Eine Lösung von frisch hergestelltem Aldehyd **60** (170 mg, 1.41 mmol, 1.3 eq), NaOH (22 mg, 0.55 mmol, 0.5 eq) und Oxoester **43d** (340 mg 1.10 mmol, 1 eq) in MeOH (6 ml) wurde bei



110°C für 90 min in einem dicht schließendem Reaktionsgefäß gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, CH_2CI_2 (20 ml) zugefügt und die Lösung mit H₂O (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 1 : 1, $R_f = 0.32$) gereinigt. Produkt **48a** (320 mg, 0.81 mmol, 74%) as wurde als farbloser Feststoff erhalten. Einkristalle konnten bei 6°C aus Hexan/EA gezüchtet werden.

$$C_{23}H_{28}N_2O_4$$
 M = 396.48 g mol⁻¹

Schmelzpunkt: 213–214°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +72^{\circ} (c = 5.5, CH_2CI_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.46 (s, 9 H), 1.67–1.74 (m, 1 H), 2.02–2.12 (m, 1 H), 2.12–2.32 (m, 1 H), 2.60–2.92 (m, 2 H), 2.75 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.18–3.32 (m, 2 H), 3.36–3.50 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 4.20–4.48 (m, 1 H), 4.60–4.76 (m, 1 H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 28.01$ (CH₂), 28.26 (3 CH₃), 36.88 (CH₂), 37.81 (CH₂), 39.97 (CH), 43.60 (1/2 CH₂), 44.91 (1/2 CH₂), 45.50 (C), 51.65 (CH₃), 52.53 (1/2 CH₂), 53.30 (1/2 CH₂), 79.48 (C), 125.68 (CH), 126.87 (CH), 126.88 (C), 127.65 (C), 128.26 (CH), 128.79 (CH), 135.11 (CH), 146.86 (C), 154.26 (C), 157.34 (C), 172.81 (C) ppm.

IR (ATR): 2976 (w), 2924 (w), 2856 (w), 1730 (m), 1693 (vs), 1427 (s), 1278 (m), 1241 (m), 1166 (s), 754 (w) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 397 (100) [M + H⁺], 341 (63), 297 (35).

HR-MS (CI, Isobutan):	ber. 397.2127	(für C ₂₃ H ₂₉ N ₂ O ₄);
	gef. 397.2127	[M + H ⁺].

(4a*S*,12a*R*)-9-Brom-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydropyrido[3,4-b]acridin-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12a-methylester (48b)

Frisch hergestellter Aldehyd **61a** (610 mg, 3.05 mmol, 1.05 eq), NaOH (67 mg, 1.68 mmol, 0.55 eq), Oxoester **43d** (900 mg, 2.89 mmol, 1 eq), und MeOH (7 ml) wurden



entsprechend der Arbeitsvorschrift für **48a** umgesetzt. Produkt **48b** (1.15 g, 2.42 mmol, 83%) wurde nach Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 1 : 1, $R_f = 0.36$) als farbloser Feststoff erhalten.

 $C_{23}H_{27}BrN_2O_4$ M = 475.38 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 207°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +117^{\circ} (c = 5.4, CH_{2}CI_{2}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.46$ (s, 9 H), 1.59–1.74 (m, 1 H), 2.03–2.13 (m, 1 H), 2.14–2.31 (m, 1 H), 2.57–2.94 (m, 2 H), 2.75 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 3.13–3.29 (m, 2 H), 3.35–3.47 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 4.20–4.48 (m, 1 H), 4.68–4.79 (m, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 2.0 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 27.98$ (CH₂), 28.25 (3 CH₃), 36.83 (CH₂), 37.79 (CH₂), 39.90 (CH), 43.56 (1/2 CH₂), 44.87 (1/2 CH₂), 45.39 (C), 51.70 (CH₃), 52.36 (1/2 CH₂), 53.22 (1/2 CH₂), 79.52 (C), 119.35 (C), 127.93 (C), 128.81 (C), 128.82 (CH), 130.03 (CH), 132.15 (CH), 134.00 (CH), 145.34 (C), 154.15 (C), 157.92 (C), 172.70 (C) ppm.

IR (ATR): 2978 (w), 2946 (w), 2857 (w), 1730 (m), 1689 (vs), 1428 (s), 1401 (m), 1275 (m), 1238 (m), 1195 (s), 1160 (s), 1127 (s), 982 (m), 825 (s), 764 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 475 (100) [M + H⁺], 419 (52), 375 (59), 341 (18), 297 (17), 223 (11).

HR-MS (CI, Isobutan):	ber. 475.1232	(für $C_{23}H_{28}BrN_2O_4$)
	gef. 475.1233	[M + H ⁺].
Elementaranalyse:	ber. C 58.11, H	5.72, N 5.89;
	gef. C 57.30, H	5.78, N 5.74.

(4a*S*,12a*R*)-7-Brom-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydropyrido[3,4-b]acridin-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12a-methylester (48c)

Frisch hergestellter Aldehyd **61b** (610 mg, 3.05 mmol, 1.05 eq), NaOH (67 mg, 1.68 mmol, 0.55 eq), Oxoester **43d** (900 mg, 2.89 mmol, 1 eq), und MeOH (7 ml) wurden entsprechend der Arbeitsvorschrift für **48a** umgesetzt. Produkt



48c (1.17 g, 2.46 mmol, 85%) wurde nach Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 1 : 1, $R_f = 0.44$) als farbloser Feststoff erhalten.

$$C_{23}H_{27}BrN_2O_4$$
 M = 475.38 g mol⁻¹

Schmelzpunkt: 94°C.

 $[\alpha]_D^{20} = +23.5^\circ (c = 2.5, CH_2Cl_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.45$ (s, 9 H), 1.60–1.76 (m, 1 H), 2.04–2.12 (m, 1 H), 2.15–2.28 (m, 1 H), 2.58–3.00 (m, 2 H), 2.74 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 3.31 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 3.36–3.48 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 4.20–4.42 (m, 1 H), 4.56–4.76 (m, 1 H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 27.89$ (CH₂), 28.27 (3 CH₃), 37.06 (CH₂), 37.56 (CH₂), 39.90 (CH), 43.70 (1/2 CH₂), 44.83 (1/2 CH₂), 45.43 (C), 51.72 (CH₃), 52.27 (1/2 CH₂), 53.19 (1/2 CH₂), 79.51 (C), 123.84 (C), 126.00 (CH), 126.89 (CH), 128.06 (C), 128.73 (C), 132.31 (CH), 135.47 (CH), 143.78 (C), 153.86 (C), 158.76 (C), 172.76 (C) ppm.

IR (ATR): 2977 (w), 2948 (w), 2858 (w), 1730 (m), 1688 (vs), 1426 (s), 1365 (m), 1239 (m), 1162 (vs), 1127 (vs), 1025 (m), 761 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 475 (100) [M + H⁺], 419 (7), 375 (3).

HR-MS (CI, Isobutan):	ber. 475.1232	(für C ₂₃ H ₂₈ BrN ₂ O ₄);
	gef. 475.1233	[M + H⁺].

Elementaranalyse: ber. C 58.11, H 5.72, N 5.89; gef. C 57.72, H 5.73, N 5.86.

5.4.1 Kreuzkupplungen

Allgemeine Vorschrift AV 2: Suzuki-Kupplung

Ein Schlenkrohr mit einer Suspension aus Arylbromid **48** (230 µmol, 1 eq), Boronsäure (300 µmol, 1.3 eq), Pd (10% auf C, ca. 6 mg, 5.6 µmol, 2.4 mol%) und K₂CO₃ (3 eq) in *i*PrOH (1.5 ml) und H₂O (1 ml) wurde entgast und mit Stickstoff gefüllt. Die Mischung wurde anschließend für 16 h bei 85°C gerührt. Nach Filtration wurde H₂O (10 ml) zugesetzt und die Mischung mit CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an SiO₂ gereinigt.

(4a*S*,12a*R*)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-Octahydro-9-phenylpyrido[3,4-b]acridin-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12a-methylester (49a)

Ein Schlenkrohr mit einer Mischung aus Chinolin **48b** (50 mg, 105 μ mol, 1 eq), PhB(OH)₂ (14 mg, 115 μ mol, 1.1 eq), Na₂PdCl₄ (0.4 mg, 1.36 μ mol, 1.3 mol%), cataCXium FSulf (1.1 mg, 1.5 μ mol, 1.5



mol%) und K₂CO₃ (44 mg, 315 µmol, 3 eq) wurde evakuiert und zweimal mit Stickstoff gefüllt. Entgastes H₂O (0.5 ml) und *n*-BuOH (0.5 ml) wurden zugefügt und die Mischung für 16 h bei 100°C gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (1 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 1 : 1, R_f = 0.22) gereinigt. Produkt **49a** (44 mg, 93 µmol, 89%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. Alternative Darstellung: Entsprechend AV 2 wurden Chinolin 48b (110 mg, 230 μ mol, 1 eq), PhB(OH)₂ (36 mg, 300 μ mol, 1.3 eq), Pd (10% auf C, 6 mg, 5.6 μ mol, 2.4 mol%) und K₂CO₃ (87 mg, 630 μ mol, 3 eq) umgesetzt und ergaben nach Chromatographie Produkt 49a (96 mg, 200 μ mol, 87%).

 $C_{29}H_{32}N_2O_4$ M = 472.58 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 216°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +152^{\circ} (c = 7.7, CH_2CI_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.46 (s, 9 H), 1.60–1.74 (m, 1 H), 2.04–2.14 (m, 1 H), 2.16–2.32 (m, 1 H), 2.60–2.96 (m, 2 H), 2.77 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.18–3.34 (m, 2 H), 3.36–3.49 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 4.20–4.50 (m, 1 H), 4.56–4.80 (m, 1 H), 7.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.87–7.93 (m, 3 H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 28.04 (CH₂), 28.28 (3 CH₃), 36.87 (CH₂), 37.86 (CH₂), 39.99 (CH), 43.63 (1/2 CH₂), 44.90 (1/2 CH₂), 45.51 (C), 51.69 (CH₃), 52.44 (1/2 CH₂), 53.30 (1/2 CH₂), 79.51 (C), 124.54 (CH), 126.88 (C), 127.03 (C), 127.18 (2 CH), 127.46 (CH), 128.10 (C, br.), 128.57 (CH), 128.67 (CH), 128.80 (2 CH), 135.35 (CH), 138.39 (C), 140.30 (C), 146.21 (C), 157.37 (C), 172.82 (C) ppm.

IR (ATR): 2976 (w), 2951 (w), 2859 (w), 1729 (s), 1687 (vs), 1426 (s), 1240 (m), 1165 (vs), 1127 (m), 731 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 473 (60) [M + H⁺], 416 (100), 356 (52), 340 (16).

HR-MS (CI, isobutan): ber. 473.2440 (für $C_{29}H_{33}N_2O_4$); gef. 473.2440 [M + H⁺].

(4a*S*,12a*R*)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-Octahydro-9-(4-methoxyphenyl)pyrido-[3,4-b]acridin-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12a-methylester (49b)

Entsprechend **AV 2** wurden Chinolin **48b** (100 mg, 210 μ mol, 1 eq), 4-MeOC₆H₄B(OH)₂ (45 mg, 300 μ mol, 1.4 eq), Pd (10% auf C, 7 mg,



6.6 μ mol, 3.1 mol%) und K₂CO₃ (89 mg, 640 μ mol, 3 eq) umgesetzt und ergaben Produkt **49b** (90 mg, 180 μ mol, 86%, SiO₂, PE/EA 1 : 3, R_f = 0.42) als farblosen Feststoff.

$$C_{30}H_{34}N_2O_5$$
 M = 502.60 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 189°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +150^{\circ} (c = 8.5, CH_{2}CI_{2}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.45 (s, 9 H), 1.60–1.74 (m, 1 H), 2.02–2.12 (m, 1 H), 2.14–2.32 (m, 1 H), 2.56–2.96 (m, 2 H), 2.75 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.34–3.38 (m, 2 H), 3.38–3.48 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.20–4.46 (m, 1 H), 4.56–4.78 (m, 1 H), 6.99–7.03 (m, 2 H), 7.60–7.64 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.82–7.90 (m, 2 H), 7.99–8.02 (m, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 28.09 (CH₂), 28.31 (3 CH₃), 36.85 (CH₂), 37.90 (CH₂), 40.06 (CH), 43.62 (1/2 CH₂), 44.97 (1/2 CH₂), 45.55 (C), 51.72 (CH₃), 52.55 (1/2 CH₂), 53.35 (1/2 CH₂), 55.30 (CH₃), 79.56 (C),

114.31 (2 CH), 123.74 (CH), 127.16 (C), 128.25 (C), 128.26 (2 CH), 128.50 (CH), 128.55 (CH), 132.81 (C), 135.31 (CH), 138.08 (C), 145.93 (C), 154.02 (C), 157.03 (C), 159.34 (C), 172.87 (C) ppm.

IR (ATR): 2957 (w), 2930 (w), 2860 (w), 1730 (m), 1690 (s), 1608 (m), 1424 (m), 1242 (m), 1164 (vs), 1127 (m), 1022 (m), 825 (s), 729 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m/z* (%): 503 (100) [M + H⁺], 447 (40), 397 (7), 341 (5).

HR-MS (ESI): ber. 503.2546 (für $C_{30}H_{35}N_2O_5$); gef. 503.2552 [M + H⁺].

(4a*S*,12a*R*)-3,4,4a,5,12,12a-Octahydro-7-phenylpyrido[3,4-b]acridin-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12a-methylester (49c)

Entsprechend **AV 2** wurden Chinolin **48c** (100 mg, 210 μ mol, 1 eq), PhB(OH)₂ (30 mg, 230 μ mol, 1.1 eq), Pd (10% auf C, 5 mg, 4.7 μ mol, 2.2 mol%) und K₂CO₃ (87 mg, 630 μ mol, 3 eq) umgesetzt und ergaben Produkt **49c** (71 mg 150 μ mol, 71%) nach chromatographischer



Reinigung an SiO₂ (PE/EA 1 : 3, $R_f = 0.55$) als farblosen Feststoff.

Alternative Darstellung: Ein Schlenkrohr mit einer Mischung von Chinolin 48c (50 mg, 105 µmol, 1 eq), PhB(OH)₂ (14 mg, 115 µmol, 1.1 eq), Na₂PdCl₄ (0.4 mg, 0.75 µmol, 0.75 mol%), cataCXium FSulf (1.1 mg, 1.5 µmol, 1.5 mol%) und K₂CO₃ (45 mg, 315 µmol, 3 eq) wurde evakuiert und zweimal mit Stickstoff gefüllt. Entgastes H₂O (0.5 ml) und *n*-BuOH (0.5 ml) wurden zugefügt und die Mischung für 16 h bei 100°C gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, die organische Phase abgetrennt und die

wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (1 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ gereinigt. Man erhielt Produkt **49c** (35 mg, 74 µmol, 71%).

$$C_{29}H_{32}N_2O_4$$
 M = 472.58 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 89°C.

 $[\alpha]_D^{20} = -2.3^\circ (c = 0.9, CH_2CI_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.45 (s, 9 H), 1.56–1.68 (m, 1 H), 2.00–2.08 (m, 1 H), 2.12–2.24 (m, 1 H), 2.57–2.92 (m, 2 H), 2.74 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 3.16–3.22 (m, 2 H), 3.36–3.49 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 4.17–4.46 (m, 1 H), 4.54–4.74 (m, 1 H), 7.36–7.42 (m, 1 H), 7.42–7.54 (m, 3 H), 7.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.86 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 28.04 (CH₂), 28.37 (3 CH₃), 37.10 (CH₂), 37.93 (CH₂), 40.20 (CH), 43.74 (1/2 CH₂), 45.07 (1/2 CH₂), 45.66 (C), 51.77 (CH₃), 52.69 (1/2 CH₂), 53.49 (1/2 CH₂), 79.58 (C), 125.55 (CH), 126.70 (CH), 127.07 (CH), 127.45 (2 C), 127.65 (2 CH), 129.64 (CH), 130.92 (2 CH), 135.29 (CH), 139.44 (2 C), 144.47 (C), 154.34 (C), 157.17 (C), 173.01 (C) ppm.

IR (ATR): 2976 (w), 2951 (w), 2928 (w), 2860 (w), 1729 (m), 1684 (s), 1426 (s), 1240 (m), 1162 (s), 909 (m), 759 (m), 729 (s), 697 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 473 (100) [M + H⁺], 417 (27).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. 473.2440 (für $C_{29}H_{33}N_2O_4$); gef. 473.2439 [M + H⁺].

(4a*S*,12a*R*)-7-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,5,12,12aoctahydropyrido[3,4-b]acridin-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12a-methylester (49d)

Entsprechend **AV 2** wurden Chinolin **48c** (100 mg, 210 μ mol, 1 eq), 4-F₃CC₆H₄B(OH)₂ (57 mg, 300 μ mol, 1.4 eq), Pd (10% auf C, 6 mg, 5.6 μ mol, 2.7 mol%) und K₂CO₃ (88 mg, 630 μ mol, 3 eq) umgesetzt und ergaben Produkt **49d** (106 mg 196 μ mol, 93%) nach chromatographischer Reinigung an SiO₂ (PE/EA 3 : 1, R_f = 0.28) als farblosen Feststoff.



$$C_{30}H_{31}F_3N_2O_4$$
 M = 540.57 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 98°C.

 $[\alpha]_D^{20} = +1.3^\circ (c = 5.5, CH_2CI_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.46 (s, 9 H), 1.53–1.67 (m, 1 H), 2.01–2.09 (m, 1 H), 2.11–2.44 (m, 1 H), 2.56–2.93 (m, 2 H), 2.75 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 3.07–3.25 (m, 2 H), 3.37–3.48 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 4.17–4.46 (m, 1 H), 4.56–4.77 (m, 1 H), 7.48–7.54 (m, 1 H), 7.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.68–7.72 (m, 2 H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.84–7.89 (m, 3 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 28.02$ (CH₂), 28.35 (3 CH₃), 37.12 (CH₂), 37.89 (CH₂), 40.18 (CH), 43.68 (1/2 CH₂), 44.94 (1/2 CH₂), 45.61 (C), 51.77 (CH₃), 52.59 (1/2 CH₂), 53.38 (1/2 CH₂), 79.62 (C), 124.48 (q, ³*J* = 3.6 Hz, 2 CH), 124.50 (q, ¹*J* = 293 Hz, CF₃), 125.50 (CH), 127.45 (C), 127.55 (CH), 128.94 (q, ²*J* = 32 Hz, C), 129.70 (CH), 131.14 (2 CH, C), 135.31 (CH), 138.07 (C), 143.11 (C), 144.27 (C), 154.35 (C), 157.59 (C), 172.99 (C) ppm.

IR (ATR): 29.30 (w), 2862 (w), 1729 (m), 1690 (s), 1616 (w), 1426 (s), 1323 (vs), 1278 (m), 1240 (m), 1160 (s), 1110 (s), 1065 (m), 1017 (m), 840 (m), 765 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 541 (100) [M + H⁺], 485 (16), 441 (7).

HR-MS (CI, Isobutan):	ber. 541.2314	(für $C_{30}H_{32}F_3N_2O_4$);
	gef. 541.2315	[M + H ⁺].

(*E*,4a*S*,12a*R*)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-Octahydro-9-(2-phenylethenyl)pyrido[3,4-b]acridin-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12amethylester (49e)

Eine Lösung aus Chinolin **48b** (50 mg, 105 μ mol, 1 eq), Styrol (23 mg, 220 μ mol, 2 eq), cataCXium C (1.0 mg, 1.1 μ mol, 1 mol%), NEt₃ (43 mg, 430 μ mol, 4 eq) in DMF (1 ml) wurde



unter Stickstoffatmosphäre 18 h bei 100°C gerührt. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum entfernt, der Rückstand in CH_2CI_2 (5 ml) suspendiert und mit H_2O (2 x 3 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an SiO₂ (PE/EA

1 : 1, $R_f = 0.38$) chromatographisch gereinigt und ergab Produkt **49e** (42 mg, 84 µmol, 80%) als farblosen Feststoff.

Alternative Darstellung: Eine Mischung aus Chinolin **48b** (200 mg, 0.42 mmol), Styrol (91 mg, 0.87 mmol, 2 eq), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.04 mmol, 0.1 eq), Triethylamin (170 mg, 1.68 mmol, 4 eq), Triphenylphosphan (26 mg, 0.1 mmol, 0.24 eq) in DMF (5 ml) wurde entsprechend der obenstehenden Prozedur umgesetzt und ergab Produkt **49e** (138 mg 0.28 mmol, 67%).

 $C_{31}H_{34}N_2O_4$ M = 498.61 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 200–205°C (Zers.).

 $[\alpha]_D^{20} = 170^\circ (c = 1.0, CH_2CI_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.46 (s, 9 H), 1.60–1.73 (m, 1 H), 2.04–2.12 (m, 1 H), 2.13–2.30 (m, 1 H), 2.58–2.94 (m, 2 H), 2.75 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 3.20–3.32 (m, 2 H), 3.34–3.46 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 4.19–4.46 (m, 1 H), 4.58–4.77 (m, 1 H), 7.23 (s, 2 H), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.83 (s, br., 1 H), 7.88–7.92 (m, 1 H), 7.94–8.02 (m, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 28.13 (CH₂), 28.36 (3 CH₃), 36.93 (CH₂), 37.93 (CH₂), 40.12 (CH), 43.67 (1/2 CH₂), 45.02 (1/2 CH₂), 45.62 (C), 51.79 (CH₃), 52.62 (1/2 CH₂), 53.45 (1/2 CH₂), 79.63 (C), 125.26 (CH), 126.56 (2 CH), 126.72 (CH), 127.22 (C), 127.85 (CH), 128.01 (1 CH), 128.30 (C), 128.67 (CH), 128.73 (2 CH), 129.61 (CH), 134.83 (C), 135.18 (CH), 137.09 (C), 146.72 (C), 154.36 (C), 157.22 (C), 172.92 (C) ppm.

IR (ATR): 2976 (w), 2951 (w), 2925 (w), 2858 (w), 1728 (s), 1687 (vs), 1426 (vs), 1365 (m), 1240 (s), 1165 (vs), 1128 (s), 971 (m), 908 (m), 823 (m), 731 (s) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 499 (46) [M⁺], 443 (20), 397 (16), 383, (26), 367 (100), 341 (12).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. 499.2597 (für $C_{31}H_{35}N_2O_4$); gef. 499.2597 [M + H⁺].

(4a*S*,12a*R*)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-Octahydro-9-(cyclohexylamino)pyrido[3,4-b]acridin-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12amethylester (49f)

Eine Suspension von $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 4.5 µmol, 4 mol%) und cataCXium PIntB (2.5 mg, 7.4 µmol, 7 mol%) in abs. Toluol (0.5 ml) wurde 5 min unter



Stickstoffatmosphäre gerührt. Chinolin **48b** (50 mg, 105 µmol, 1 eq), Cyclohexylamin (13 mg, 131 µmol, 1.25 eq) und NaO*t*Bu (17 mg, 152 µmol, 1.5 eq) wurden zugegeben und die resultierende Mischung für 20 h bei 120°C gerührt. Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde CH_2Cl_2 (5 ml) zugefügt und die Lösung mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert, alle flüchtigen Bestandteile wurden im Hochvakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an SiO₂ (EA, R_f = 0.40) gereinigt. Produkt **49f** (36 mg, 73 µmol, 70%) wurde als blassgelber Feststoff erhalten.

Alternative Darstellung: Eine Mischung von Pd(OAc)₂ (5 mg, 0.023 mmol, 5 mol%), *rac*-BINAP (20 mg, 0.32 mmol, 7.5 mol%), Chinolin **48b** (200 mg,

42.1 mmol, 1 eq), Cyclohexylamin (50 mg, 50.5 mmol, 1.2 eq) und NaO*t*-Bu (66 mg, 58.9, 1.4 eq) in Toluol (2 ml) wurde entsprechend der obenstehenden Prozedur für 16 h bei 85°C umgesetzt und ergab Produkt **49f** (116 mg 0.24 mmol, 57%).

$$C_{29}H_{39}N_3O_4$$
 M = 493.64 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 104°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +114^{\circ} (c = 1.0, CH_{2}CI_{2}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.12-1.30$ (m, 3 H), 1.35–1.43 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.55–1.70 (m, 2 H), 1.74–1.81 (m, 2 H), 1.95–2.05 (m, 1 H), 2.05–2.14 (m, 2 H), 2.15–2.30 (m, 1 H), 2.53–2.91 (m, 2 H), 2.65 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 3.06 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 17.8 Hz, 1 H), 3.17 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 17.8 Hz, 1 H), 3.25–3.38 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.60–4.04 (m, 1 H), 4.15–4.43 (m, 1 H), 4.53–4.73 (m, 1 H), 6.57 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 6.95 (dd, *J* = 2.5 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 24.90 (2 CH₂), 25.80 (CH₂), 28.07 (CH₂), 28.27 (3 CH₃), 32.99 (CH₂), 33.09 (CH₂), 36.37 (CH₂), 37.98 (CH₂), 40.09 (CH), 43.74 (1/2 CH₂), 44.97 (1/2 CH₂), 45.56 (C), 51.57 (CH), 51.66 (CH₃), 52.57 (1/2 CH₂), 53.40 (1/2 CH₂), 79.41 (C), 102.41 (CH), 121.23 (CH), 127.54 (C), 128.69 (C), 129.08 (CH), 132.90 (CH), 141.59 (C), 144.65 (C), 152.20 (C), 153.91 (C), 172.90 (C) ppm.

IR (ATR): 3370 (w), 2929 (m), 2854 (w), 1727 (m), 1686 (s), 1624 (s), 1425 (s), 1383 (m), 1365 (m), 1234 (s), 1162 (vs), 1126 (s), 821 (m), 729 (s) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 494 (100) [M + H⁺], 438 (42), 394 (13).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. 494.3019 (für $C_{29}H_{40}N_3O_4$); gef. 494.3018 [M + H⁺].

(4a*S*,12a*R*)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-Octahydro-7-(phenylamino)pyrido[3,4b]acridine-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12a-methylester (49g)

Eine Suspension von Pd(OAc)₂ (5 mg, 23 mol, 5 mol%) und *rac*-BINAP (20 mg, 320 µmol, 7.5 mol%) in abs. Toluol (2 ml) wurde für 5 min unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Chinolin **48c** (200 mg, 421 µmol, 1 eq), PhNH₂ (47 mg,



505 µmol, 1.2 eq) und NaO*t*Bu (66.1 mg, 689 µmol, 1.64 eq) wurden zugefügt und die resultierende Mischung für 16 h bei 85°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und CH_2CI_2 (20 ml) zugefügt. Die Lösung wurde mit gesättigter wässriger NaHCO₃ (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Anschließend wurden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 3 : 1, R_f = 0.36) gereinigt. Produkt **49g** (112 mg, 230 µmol, 55%) wurde als blassgelber Feststoff erhalten.

Alternative Darstellung: $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 4.5 µmol, 4 mol%), cataCXium PIntB (2.5 mg, 7.4 µmol, 7 mol%), Chinolin **48c** (50 mg, 105 µmol, 1 eq), Cyclohexylamin (13 mg, 126 µmol, 1.2 eq) und NaO*t*-Bu (17 mg, 152 µmol, 1.5 eq) in Toluol (0.5 ml) wurden entsprechend der obenstehenden Prozedur bei 120°C für 20 h umgesetzt und ergaben Produkt **49g** (8 mg, 16.4 µmol, 16%).

$$C_{29}H_{33}N_3O_4$$
 M = 487.59 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 94°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -34^{\circ} (c = 0.95, CH_{2}CI_{2}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.46$ (s, 9 H), 1.60–1.74 (m, 1 H), 2.02–2.11 (m, 1 H), 2.14–2.36 (m, 1 H), 2.57–2.95 (m, 2 H), 2.74 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.15–3.32 (m, 2 H), 3.33–3.48 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 4.20–4.47 (m, 1 H), 4.66–4.78 (m, 1 H), 6.98–7.04 (m, 1 H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.32–7.40 (m, 5 H), 7.77 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 28.12$ (CH₂), 28.35 (3 CH₃), 36.75 (CH₂), 37.82 (CH₂), 40.09 (CH), 43.87 (1/2 CH₂), 45.01 (1/2 CH₂), 45.66 (C), 51.72 (CH₃), 52.55 (1/2 CH₂), 53.36 (1/2 CH₂), 79.57 (C), 107.08 (CH), 115.82 (CH), 119.85 (2 CH), 121.84 (CH), 126.32 (CH), 127.35 (C), 128.12 (C), 129.25 (2 CH), 135.30 (CH), 137.23 (C), 139.36 (C), 141.96 (C), 154.17 (C), 154.62 (C), 172.90 (C) ppm.

IR (ATR): 2976 (w), 2931 (w), 2861 (w), 1729 (m), 1692 (vs), 1568 m), 1520 (s), 1424 (s), 1381 (m), 1364 (m), 1240 (s), 1163 (vs), 1024 (m), 972 (m), 749 (vs) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 488 (100) [M-H⁺], 432 (37), 388 (20).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. 488.2549 (für $C_{29}H_{34}N_3O_4$); gef. 488.2551 [M + H⁺].

(4a*S*,12a*R*)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-Octahydro-7-(2-phenylethyinyl)pyrido-[3,4-b]acridin-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12a-methylester (49h)

Eine Suspension aus Chinolin **48c** (50 mg, 105 μ mol, 1 eq), Phenylacetylen (13 mg, 125 μ mol, 1.2 eq), Na₂PdCl₄ (0.5 mg, 1.7 μ mol, 1.6 mol%), CataCXium FBu (1.2 mg, 2.4 μ mol, 2.3 mol%), und Cul (0.5 mg, 2.6 μ mol, 2.6 mol%) in abs. HN*i*-Pr₂ (1 ml) wurde unter Stickstoffatmosphäre 16 h bei 100°C gerührt.



Alle flüchtigen Bestandteile wurden im Hochvakuum entfernt und CH_2CI_2 (5 ml) zugefügt. Die Mischung wurde mit H_2O (2 x 3 ml) gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert, das Lösungmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 2 : 1, R_f = 0.39) gereinigt. Produkt **49h** (27 mg, 54 µmol, 51%) wurde als bräunlicher Feststoff erhalten.

Alternative Darstellung: Eine Mischung aus Chinolin **48c** (200 mg, 0.42 mmol, 1 eq), Phenylacetylen (51 mg, 0.50 mmol, 1.2 eq), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6 mg, 17 µmol, 4.0 mol%), PPh_3 (5 mg, 19 µmol, 4.5 mol%), und Cul (3 mg, 16 µmol, 4 mol%) in EtN*i*Pr₂ (3 ml) wurde entsprechend der obenstehenden Prozedur umgesetzt und ergab Produkt **49h** (82 mg 16 mmol, 38%).

$$C_{31}H_{32}N_2O_4$$
 M = 496.60 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 87°C.

 $[\alpha]_D^{20} = -47.3^\circ (c = 1.1, CH_2CI_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.45 (s, 9 H), 1.58–1.70 (m, 1 H), 2.00–2.09 (m, 1 H), 2.16–2.32 (m, 1 H), 2.65–2.93 (m, 2 H), 2.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.25–3.31 (m, 2 H), 3.32–3.46 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 4.19–4.41 (m, 1 H), 4.51–4.75 (m, 1 H), 7.31–7.42 (m, 4 H), 7.62–7.68 (m, 3 H), 7.78 (s, br., 1 H), 7.87 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.1 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 28.02 (CH₂), 28.36 (3 CH₃), 37.26 (CH₂), 37.84 (CH₂), 40.09 (CH), 43.69 (1/2 CH₂), 44.98 (1/2 CH₂), 45.46 (C), 51.81 (CH₃), 52.43 (1/2 CH₂), 53.33 (1/2 CH₂), 79.58 (C), 87.53 (C), 95.14 (C), 122.29 (C), 123.72 (C), 125.25 (CH), 127.00 (C), 127.61 (CH), 128.20 (3 CH, 1 C), 131.87 (2 CH), 133.25 (CH), 135.45 (CH), 146.70 (C), 154.02 (C), 158.41 (C), 172.91 (C) ppm.

IR (ATR): 2976 (w), 2942 (w), 2859 (w), 1730 (s), 1693 (s), 1427 (s), 1365 (m), 1275 (m), 1166 (s), 758 (m), 731 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 497 (60) [M + H⁺], 494 (100), 441 (20), 438 (42), 397 (38), 341 (22), 281 (11), 89 (65).

HR-MS (ESI): ber. 497.2440 (für $C_{31}H_{33}N_2O_4$); gef. 497.2445 [M + H⁺].

(4a*S*,12a*R*)-9-Cyano-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydropyrido[3,4-b]acridin-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12a-methylester (49i)

Eine Mischung aus Chinolin **48b** (150 mg, 320 μ mol, 1 eq), trockenem K₄[Fe(CN)₆] (24 mg, 64 μ mol, 0.2 eq), Cul (6 mg, 32 μ mol, 0.1 eq), *N*-Butylimidazol (80 mg,



640 µmol, 2 eq), und Toluol (0.5 ml) wurde für 16 h bei 160°C unter

Stickstoffatmosphäre in einem dicht schließendem Reaktionsgefäß gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und CH_2Cl_2 (5 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit H_2O (3 x 5 ml) gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an SiO₂ (PE/EA 1 : 1, R_f = 0.26) chromatographisch gereinigt. Produkt **49i** (29 mg, 69 µmol, 22%) wurde als grünes Harz erhalten.

 $C_{24}H_{27}N_3O_4$ M = 421.49 g mol⁻¹.

 $[\alpha]_D^{20} = +174^\circ (c = 1.8, CH_2CI_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.47 (s, 9 H) 1.64–1.96 (m, 1 H), 2.06–2.16 (m, 1 H), 2.16–2.32 (m, 1 H), 2.60–2.96 (m, 2 H), 2.78 (d, *J* = 16.3 Hz, 1 H), 3.23 (dd, *J* = 6.1 Hz, *J* = 18.6 Hz, 1 H), 3.30 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 18.6 Hz, 1 H), 3.38–3.50 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 4.20–4.50 (m, 1 H), 4.58–4.82 (m, 1 H), 7.75 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 28.04$ (CH₂), 28.35 (3 CH₃), 37.19 (CH₂), 37.86 (CH₂), 39.95 (CH), 43.66 (1/2 CH₂), 44.92 (1/2 CH₂), 45.47 (C), 51.93 (CH₃), 52.42 (1/2 CH₂), 53.20 (1/2 CH₂), 79.77 (C), 109.46 (C, C-CN), 118.73 (CN), 126.23 (C), 129.59 (CH), 129.87 (CH), 129.88 (C), 133.34 (CH), 135.37 (CH), 147.68 (C), 154.26 (C), 161.24 (C), 172.75 (C) ppm.

IR (ATR): 2955 (w), 2924 (m), 2226 (w), 1730 (m), 1691 (s), 1426 (s), 1277 (m), 1165 (s) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 422 (100) [M + H⁺], 378 (17), 366 (37), 322 (54), 223 (16).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. 422.2080 (für $C_{24}H_{28}N_3O_4$); gef. 422.2080 [M + H⁺].

(4a*S*,12a*R*)-7-Cyano-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydropyrido[3,4-b]acridin-2,12a-dicarbonsäure-2-*tert*-butylester-12a-methylester (49j)

Eine Mischung aus Chinolin **48c** (150 mg, 320 μ mol, 1 eq), trockenem K₄[Fe(CN)₆] (24 mg, 64 μ mol, 0.2 eq), Cul (6 mg, 32 μ mol, 0.1 eq), *N*-Butylimidazol (80 mg, 640 μ mol, 2 eq), und



Toluol (0.5 ml) wurde für 16 h bei 160°C unter Stickstoffatmosphäre in einem dicht schließendem Reaktionsgefäß gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und CH₂Cl₂ (5 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit H_2O (3 x 5 ml) gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an SiO₂ (PE/EA 1 : 3, $R_f = 0.53$) gereinigt. Produkt **49** (41 mg, 100 µmol, 31%) wurde als grünes Harz erhalten.

$$C_{24}H_{27}N_3O_4$$
 M = 421.49 g mol⁻¹.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +27^{\circ} (c = 2.1, CH_{2}CI_{2}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.45 (s, 9 H), 1.62–1.73 (m, 1 H), 2.04–2.14 (m, 1 H), 2.14–2.28 (m, 1 H), 2.58–2.98 (m, 2 H), 2.76 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 3.25–3.36 (m, 2 H), 3.36–3.49 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 4.20–4.48 (m, 1 H),

4.56–4.76 (m, 1 H), 7.46–7.50 (m, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.92 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.99 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 27.88 (CH₂), 28.37 (3 CH₃), 37.16 (CH₂), 37.94 (CH₂), 39.98 (CH), 43.50 (1/2 CH₂), 44.75 (1/2 CH₂), 45.44 (C), 51.93 (CH₃), 52.35 (1/2 CH₂), 53.23 (1/2 CH₂), 79.72 (C), 112.19 (C, C-CN), 117.45 (CN), 124.93 (CH), 126.85 (C), 132.02 (CH), 134.91 (CH), 135.29 (CH), 135.30 (C), 146.13 (C), 154.49 (C), 160.52 (C), 172.89 (C) ppm.

IR (ATR): 2976 (w), 2953 (w), 2929 (w), 2860 (w), 2227 (w), 1727 (s), 1687 (vs), 1426 (vs), 1240 (m), 1164 (vs), 768 (m), 731 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 422 (100) [M + H⁺], 366 (19).

HR-MS (CI, isobutan): ber. 422.2080 (für $C_{24}H_{28}N_3O_4$); gef. 422.2083 [M + H⁺].

5.4.2 Entschützen der Pyridoacridine

Allgemeine Vorschrift AV 3: Abspalten der Boc-Schutzgruppe

Verbindung **49** (170 µmol) wurde zu kalter (Eiswasserbad) Trifluoressigsäure (TFA) (1.0 ml, 13.5 mmol) gegeben und die enstandene gelbe Lösung bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Lösung wurde wieder auf 0°C gekühlt und NaOH (10 ml, 30% in H₂O) langsam zugegeben. Die entstandene Suspension wurde mit CH_2CI_2 (5 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum konnte Produkt **68** mit meist hohen Ausbeuten (>90%) und hoher Reinheit (gemäß ¹H-NMR) erhalten werden.

(4a*S*,12a*R*)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-Octahydro-9-phenylpyrido[3,4-b]acridin-12a-carbonsäuremethylester (68a)

Entsprechend **AV 3** ergab Chinolin **49a** (80 mg, 170 µmol) und TFA (1.0 ml, 13.5 mmol) Produkt **68a** (60 mg, 161 µmol, 95%) als blassgelben Feststoff.



$$C_{24}H_{24}N_2O_2$$
 M = 372.46 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 170–175°C (Zers.).

 $[\alpha]_D^{20} = +124^\circ (c = 3.3, CH_2CI_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.65-1.70$ (m, 1 H), 1.87–1.98 (m, 1 H), 2.09 (ddd, J = 3.8 Hz, J = 7.5 Hz, J = 11.5 Hz, 1 H), 2.60 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 2.74 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 2.80 (dd, J = 3.3 Hz, J = 12.8 Hz, 1 H), 2.99 (s, br., 1 H), 3.11–3.18 (m, 2 H), 3.25 (d, J = 16.3 Hz, 2 H), 3.51–3.56 (m, 4 H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.85–7.89 (m, 2 H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 29.22 (CH₂), 37.56 (CH₂), 38.14 (CH₂), 39.95 (CH), 45.74 (C), 46.45 (CH₂), 51.73 (CH₃), 55.95 (CH₂), 124.60 (CH), 127.17 (C), 127.27 (2 CH),127.50 (CH), 128.52 (CH), 128.76 (1 C, 1 CH), 128.86 (2 CH), 134.98 (CH), 138.42 (C), 140.46 (C), 146.14 (C), 157.74 (C), 174.39 (C) ppm.

IR (ATR): 2948 (w), 2852 (w), 1721 (vs), 1485 (s), 1439 (m), 1222 (m), 1200 (s), 1177 (s), 1114 (m), 907 (w), 835 (m), 754 (s), 731 (s), 697 (m) cm⁻¹.

MS (EI), *m/z* (%): 372 (61) [M⁺], 316 (100), 256 (30), 240 (63), 194 (16), 180 (19), 157 (10).

HR-MS (EI): ber. 372.1838 (für $C_{24}H_{24}N_2O_2$); gef. 372.1836 [M⁺].

(4a*S*,12a*R*)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-Octahydro-9-(4-methoxyphenyl)pyrido-

[3,4-b]acridin-12a-carbonsäuremethylester (68b)

Entsprechend **AV 3** ergab Chinolin **49b** (88 mg, 175 µmol) und TFA (1.0 ml, 13.5 mmol) Produkt **68b** (65 mg, 162 µmol, 93%) als blassgelben Feststoff.



 $C_{25}H_{26}N_2O_3$ M = 402.49 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 180–185°C (Zers.).

 $[\alpha]_{D}^{20} = +152^{\circ} (c = 2.8, CH_{2}CI_{2}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.62-1.68$ (m, 1 H), 1.86–1.97 (m, 1 H), 2.05 (ddd, J = 4.0 Hz, J = 7.1 Hz, J = 11.8 Hz, 1 H), 2.57 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 2.70–2.74 (m, 1 H), 2.71 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.78 (dd, J = 3.1 Hz, J = 12.7 Hz, 1 H), 3.13 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 3.18–3.25 (m, 1 H), 3.22 (d, J = 16.2 Hz, 1 H), 3.51 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.76–7.80 (m, 2 H), 7.83 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 29.30 (CH₂), 37.54 (CH₂), 38.13 (CH₂), 39.97 (CH), 45.77 (C), 46.51 (CH₂), 51.66 (CH₃), 55.30 (CH₃), 56.07 (CH₂), 114.30 (2 CH), 123.73 (CH), 127.21 (C), 128.26 (2 CH), 128.30 (CH), 128.65 (CH), 128.73 (C), 132.90 (C), 134.81 (CH), 137.97 (C), 145.86 (C), 157.42 (C), 159.31 (C), 174.41 (C) ppm.

IR (ATR): 2951 (w), 2835 (w), 1725 (s), 1608 (m), 1518 (s), 1489 (s), 1246 (vs), 1179 (vs), 1038 (m), 1020 (m), 824 (s), 731 (m), 669 (m) cm⁻¹.

MS (EI), *m/z* (%): 402 (73) [M⁺], 346 (100), 302 (20), 286 (22), 263 (17), 201 (8).

HR-MS (EI):	ber. 402.1943	$(für C_{25}H_{26}N_2O_3);$
	gef. 402.1942	[M ⁺].

(*E*,4aS,12aR)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-Octahydro-9-(2-phenylethenyl)pyrido-[3,4-b]acridine-12a-carbonsäuremethylester (68c)

Entsprechend **AV 3** ergab Chinolin **49e** (100 mg, 200 µmol) und TFA (1.0 ml, 13.5 mmol) Produkt **68c** (77 mg, 193 µmol, 97%) als blassgelben Feststoff.



$$C_{26}H_{26}N_2O_2$$
 M = 398.50 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 180–185°C (Zers.).

 $[\alpha]_{D}^{20} = +169^{\circ} (c = 1.8, CH_{2}CI_{2}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.63–1.69 (m, 1 H), 1.87–1.97 (m, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 2.58 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.74 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 2.77 (dt, *J* = 2.8 Hz, *J* = 12.6 Hz, 1 H), 3.09–3.28 (m, 3 H), 3.25 (d, *J* = 16.5 Hz, 1 H), 3.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 3-55 (s, 3 H), 7.22 (d, *J* = 3.6 Hz, 2 H), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.88 (dd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 29.53 (CH₂), 37.67 (CH₂), 38.23 (CH₂), 40.15 (CH), 45.95 (C), 46.72 (CH₂), 51.71 (CH₃), 56.40 (CH₂),125.26 (CH), 126.56 (3 CH), 127.30 (C), 127.84 (CH), 128.11 (CH), 128.75 (3 CH, 1 C), 128.98 (C), 129.55 (CH), 134.76 (CH), 137.15 (C), 146.62 (C), 157.71 (C), 174.54 (C) ppm.

IR (ATR): 2946 (w), 2855 (w), 1721 (vs), 1496 (m), 1445 (m), 1207 (s), 1186 (s), 1113 (m), 960 (m), 824 (m), 751 (m), 694 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m/z* (%): 399 (100) [M + H⁺], 297 (24), 281 (32), 215 (33), 117 (70).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. 399.2073 (für $C_{26}H_{27}N_2O_2$); gef. 399.2075 [M + H⁺].

(4a*S*,12a*R*)-9-(Cyclohexylamino)-1,2,3,4,4a,5,12,12aoctahydropyrido[3,4-b]acridin-12a-carbonsäuremethylester (68d)

Entsprechend **AV 3** ergab Chinolin **49f** (110 mg, 223 µmol) und TFA (1.0 ml, 13.5 mmol) Produkt **68d** (87 mg, 221 µmol, 99%) als blassgrünes Harz.



$$C_{24}H_{31}N_3O_2$$
 M = 393.52 g mol⁻¹.

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.15-1.30$ (m, 4 H), 1.35–1.46 (m, 2 H), 1.66 (t, *J* = 11.8 Hz, 2 H), 1.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 1.86–1.98 (m, 1 H), 2.00–2.15 (m, 3 H), 2.58 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 2.68 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 2.77 (t, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 3.04 (s, 1 H), 3.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 3.17 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 3.24 (dd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.30–3.39 (m, 1 H), 3.50 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.75 (s, br., 1 H), 6.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 2.4 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\bar{\delta}$ = 24.89 (CH₂), 24.92 (CH₂), 25.82 (CH₂), 29.25 (CH₂), 33.05 (CH₂), 33.14 (CH₂), 37.06 (CH₂), 38.11 (CH₂), 40.02 (CH), 45.78 (C), 46.49 (CH₂), 51.56 (CH₃), 51.70 (CH), 56.05 (CH₂), 102.49 (CH), 121.06 (CH), 128.28 (C), 128.74 (C), 129.15 (CH), 132.54 (CH), 141.43 (C), 144.61 (C), 152.59 (C), 174.49 (C) ppm.

IR (ATR): 2929 (s), 2852 (m), 1721 (m), 1624 (vs), 1514 (m), 1448 (m), 1384 (s), 1248 (m), 1222 (m), 1203 (m), 1175 (m), 1147 (m), 1112 (m), 821 (s), 731 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m/z* (%): 394 (100) [M + H⁺], 371 (48).

HR-MS (CI, Isobutan):	ber. 394.2495	(für C ₂₄ H ₃₂ N ₃ O ₂);
	gef. 394.2495	[M + H ⁺].

(4a*S*,12a*R*)-7-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydropyrido[3,4-b]acridin-12a-carbonsäuremethylester (68e)

Entsprechend **AV 3** ergab **49d** (105 mg, 194 µmol) und TFA (1.0 ml, 13.5 mmol) Produkt **68e** (62 mg, 141 µmol, 73%) als farblosen Feststoff.



 $C_{25}H_{23}F_3N_2O_2$ M = 440.46 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 141°C.

 $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ (c = 3.0, CH_2CI_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.60-1.66$ (m, 1 H), 1.85–1.96 (m, 1 H), 2.06 (ddd, J = 4.0 Hz, J = 7.3 Hz, J = 11.6 Hz, 1 H), 2.60 (d, J = 12.9 Hz, 1 H), 2.70–2.73 (m, 1 H), 2.74 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.77 (dt, J = 3.2 Hz, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.08 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 3.10 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.21–3.26 (m, 1 H), 3.28 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 3.54 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 7.50 (dd, J = 7.3 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 1.4 Hz, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.69–7.71 (m, 2 H), 7.73 (dd, J = 1.3 Hz, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.86–7.89 (m, 2 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 29.13 (CH₂), 37.71 (CH₂), 38.00 (CH₂), 40.03 (CH), 45.76 (C), 46.47 (CH₂), 51.72 (CH₃), 55.97 (CH₂), 124.49 (q, ${}^{3}J$ = 3.5 Hz, 2 CH), 124.49 (q, ${}^{1}J$ = 272.2 Hz, CF₃), 125.42 (C), 127.51 (2 CH), 128.54 (C), 128.92 (q, ${}^{2}J$ = 32.2 Hz, C), 129.57 (CH), 131.15 (1 C, 2 CH), 134.89 (CH), 138.04 (C), 144.06 (C), 157.87 (C), 174.44 (C) ppm.

IR (ATR): 2950 (w), 2853 (w), 1728 (m), 1615 (w), 1434 (w), 1417 (w), 1324 (vs), 1164 (m), 1120 (s), 1066 (m), 769 (m) cm⁻¹.

MS (EI), *m/z* (%): 440 (72) [M⁺], 384 (100), 352 (24), 324 (19), 301 (16).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. 441.1790 (für $C_{25}H_{24}F_3N_2O_2$); gef. 441.1791 [M + H⁺].

(4a*S*,12a*R*)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-Octahydro-7-(2-phenylethynyl)pyrido[3,4b]acridin-12a-carbonsäuremethylester (68f)

Entsprechend **AV 3** ergab Chinolin **49h** (60 mg, 120 µmol) und TFA (1.0 ml, 13.5 mmol) Produkt **68f** (42 mg, 110 µmol, 88%) als farblosen Feststoff.



$$C_{26}H_{24}N_2O_2$$
 M = 396.48 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 150–155°C (Zers.).

 $[\alpha]_{D}^{20} = +165^{\circ} (c = 0.5, CH_2CI_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.65–1.70 (m, 1 H), 1.89–198 (m, 1 H), 2.05–2.14 (m, 1 H), 2.57–2.63 (m, 1 H), 2.60 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 2.72 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 2.79 (dt, J = 3.2 Hz, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.20–3.31 (m, 4 H), 3.50 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 7.32–7.44 (m, 4 H), 7.66 (m, 3 H), 7.79 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 1.3 Hz, J = 7.1 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 29.14 (CH₂), 37.91 (CH₂), 37.97 (CH₂),
39.98 (CH), 45.65 (C), 46.46 (CH₂), 51.79 (CH₃), 55.93 (CH₂), 87.60 (C),
95.09 (C), 122.26 (C), 123.73 (C), 125.20 (CH), 127.08 (C), 127.59 (CH),

128.18 (CH), 128.20 (2 CH), 129.23 (C), 131.87 (2 CH), 133.17 (CH), 135.17 (CH), 146.53 (C), 158.68 (C), 174.50 (C) ppm.

IR (ATR): 2950 (m), 2857 (w), 1729 (vs), 1493 (m), 1444 (s), 1202 (vs), 1179 (s), 1116 (m), 913 (m), 760 (s), 732 (m), 695 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 397 (100) [M + H⁺], 377 (13), 371 (31).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. 397.1916 (für $C_{26}H_{25}N_2O_2$); gef. 397.1916 [M + H⁺].

5.4.3 Amidierung der Pyridoacridine

Allgemeine Vorschrift AV 4: Amidierung

Eine Mischung aus Chinolin **68** (200 µmol, 1 eq), Amino- oder Benzoesäure (220 µmol, 1.1 eq), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (220 µmol, 1.1 eq), *N*-Hydroxybenzotriazol (HOBt) (220 µmol, 1.1 eq) und CH_2Cl_2 (0.3 ml) wurde für 16 h bei 23°C gerührt. Die entstandene Suspension wurde durch Baumwollwatte filtiert, die mit CH_2Cl_2 (0.5 ml) gewaschen wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an SiO₂ gereinigt.

(4a*S*,12a*R*)-2-[3-(Fluorenylmethoxycarbonylamino)propionyl]-1,2,3,4-4a,5,12,12a-octahydropyrido-9-phenylpyrido[3,4-b]acridin-12acarbonsäuremethylester (50a)

Entsprechend **AV 4** ergab Chinolin **68a** (60 mg, 160 μmol), Fmoc-β-Alanin (56 mg, 180 μmol), DCC (37 mg, 180



 μ mol), HOBt (24 mg, 180 μ mol) in CH₂Cl₂ (0.3 ml) Produkt **50a** (102 mg, 153 μ mol, 95%) nach chromatographischer Reinigung an SiO₂ (EA, R_f = 0.17) als farblosen Feststoff.

$$C_{42}H_{39}N_3O_5$$
 M = 665.78 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 92°C.

 $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ (c = 2.9, CH_2CI_2).$

NMR-Daten des Hauptrotamers:

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.71–1.83 (m, 1 H), 2.09–2.18 (m, 1 H), 2.25–2.36 (m, 1 H), 2.52 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 2.54–2.69 (m, 2 H), 2.72–2.91 (m, 1 H), 3.11–3.37 (m, 3 H), 3.43–3.48 (m, 3 H), 3.48–3.55 (m, 2 H), 3.98 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H), 4.18 (q, *J* = 6.4 Hz, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 4.32–4.39 (m, 2 H), 4.85 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 5.12 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H), 5.59–5.64 (m, 1 H), 7.26–7.31 (m, 2 H), 7.34–7.41 (m, 3 H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.56–7.60 (m, 2 H), 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.71–7.75 (m, 2 H), 7.81–7.85 (m, 1 H), 7.86–7.92 (m, 2 H), 8.00–8.05 (m, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 28.44 (CH₂), 33.00 (CH₂), 36.72 (CH₂), 36.81 (CH₂), 37.71 (CH₂), 40.12 (CH), 45.59 (C), 46.13 (CH₂), 47.19 (CH),
5. Experimenteller Teil

50.79 (CH₂), 51.98 (CH₃), 66.57 (CH₂), 119.87 (2 CH), 124.65 (CH), 125.04 (2 CH),126.96 (3 CH), 127.14 (C), 127.27 (2 CH), 127.58 (3 CH), 128.79 (CH), 128.89 (2 CH), 135.44 (CH), 138.63 (C), 140.35 (C), 141.21 (2 C), 143.92 (2 C), 146.31 (C), 156.41 (C), 156.22 (C), 170.10 (C), 172.68 (C), 172.83 (C) ppm.

IR (ATR): 3321 (w), 2931 (w), 2853 (w), 1720 (s), 1627 (vs), 1579 (m), 1441 (s), 1229 (vs), 1107 (m), 1089 (m), 1030 (m), 759 (m), 728 (s), 699 (m), 646 (m) cm⁻¹.

MS (ESI), *m/z* (%): 666 (100) [M + H⁺].

HR-MS (ESI):	ber. 666.2968	(für C ₄₂ H ₄₀ N ₃ O ₅);
	gef. 666.2969	[M + H ⁺].

(4a*S*,12a*R*)-2-[2-(*tert*-Butyloxycarbonylamino)-2-methylpropionyl]-1,2,3,-4,4a,5,12,12a-octahydropyrido-9-(4-methoxyphenyl)pyrido[3,4-b]acridin-12a-carbonsäuremethylester (50b)

Entsprechend **AV 4** ergab Chinolin **68b** (54 mg, 134 μ mol), *N*-Boc-Aminoisobuttersäure (30 mg, 148 μ mol), DCC (30 mg, 145 μ mmol), HOBt (20 mg,

146 μ mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 ml) Produkt **50b** (77 mg, 131 μ mmol, 98%) nach chromatographischer Reinigung an SiO₂ (EA, R_f = 0.32) als farblosen Feststoff.

$$C_{34}H_{41}N_3O_6$$
 M = 587.71 g mol⁻¹

Schmelzpunkt: 110°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +80^{\circ} (c = 2.0, CH_{2}CI_{2}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.44 (s, 9 H), 1.48–1.59 (m, 6 H), 1.74 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 2.09–2.18 (m, 1 H), 2.26–2.38 (m, 1 H), 2.55 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.78 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.10 (t, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 3.20 (dd, *J* = 6.3 Hz, *J* = 18.1 Hz, 1 H), 3.26 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 17.8 Hz, 1 H), 3.44–3.50 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.66–4.77 (m, 1 H), 5.14–5.29 (m, 2 H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.82–7.84 (m, 1 H), 7.85–7.88 (m, 2 H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 26.15 (2 CH₃), 28.31 (3 CH₃), 28.56 (CH₂), 36.65 (CH₂), 38.01 (CH₂), 40.21 (CH), 45.69 (C), 46.45 (CH₂), 51.91 (CH₃), 52.64 (CH₂), 55.35 (CH₃), 56.72 (C), 79.40 (C), 114.36 (2 CH), 123.83 (CH), 127.22 (C), 128.03 (C), 128.13 (2 CH), 128.60 (2 CH), 132.87 (C), 135.45 (CH), 138.17 (C), 146.04 (C), 157.72 (C), 156.90 (C), 159.39 (C), 171.81 (C), 172.62 (C) ppm.

IR (ATR): 3317 (w), 2928 (m), 2850 (w), 1709 (s), 1625 (s), 1490 (s), 1437 (s), 1365 (m), 1244 (vs), 1157 (vs), 1070 (m), 1037 (m), 823 (s), 730 (s), 642 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 588 (18) [M + H⁺], 514 (96), 482 (17), 408 (8), 281 (20), 113 (100).

HR-MS (ESI):ber. 610.2893(für $C_{34}H_{41}N_3NaO_6$);gef. 610.2900[M + Na⁺].

(*E*,4a*S*,12a*R*)-2-Benzoyl-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydro-9-(2-phenylethenyl)pyrido[3,4-b]acridin-12a-carbonsäuremethylester (50c)

Entsprechend AV 4 ergab Chinolin 68c (77 mg, 193 μ mol), PhCO₂H (26 mg, 213 μ mol), DCC (44 mg, 213 μ mol), HOBt



(29 mg, 213 μ mol) in CH₂Cl₂ (0.5 ml) Produkt **50c** (94 mg, 187 μ mol, 97%) nach chromatographischer Reinigung an SiO₂ (EA, R_f = 0.33) als farblosen Feststoff.

$$C_{33}H_{30}N_2O_3$$
 M = 502.60 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 191°C.

 $[\alpha]_D^{20} = +178^\circ (c = 2.9, CH_2CI_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.58–1.77 (m, 1 H), 2.11–2.43 (m, 1 H), 2.22–2.43 (m, 1 H), 2.63–2.85 (m, 2 H), 3.04–3.15 (m, 1 H), 3.20 (dd, J = 6.2 Hz, J = 18.2 Hz, 1 H), 3.27 (dd, J = 12.0 Hz, J = 18.2 Hz, 1 H), 3.41–3.49 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.79–4.46 (m, 1 H), 4.82–5.36 (m, 1 H), 7.21 (s, 2 H), 7.26–7.30 (m, 1 H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.40–7.43 (m, 5 H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.88 (dd, J = 1.6 Hz, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.76–7.86 (m, 1 H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 28.50 (CH₂), 36.74 (CH₂), 37.85 (CH₂), 40.17 (CH), 45.79 (C), 48.24 (CH₂), 50.89 (CH₂), 51.99 (CH₃), 125.23 (CH), 126.56 (2 CH), 126.76 (CH), 126.82 (2 CH), 126.99 (C), 127.22 (C), 127.87 (CH), 127.92 (CH), 128.41 (2 CH), 128.60 (CH), 128.72 (2 CH), 129.91 (CH), 129.68 (CH), 134.92 (C), 135.24 (CH), 135.92 (C), 137.02 (C), 146.64 (C), 156.81 (C), 170. 55 (C), 172.56 (C) ppm.

IR (ATR): 3059 (w), 3024 (w), 2951 (w), 2909 (w), 1727 (s), 1630 (vs), 1600 (m), 1493 (m), 1433 (s), 1375 (m), 1326 (m), 1278 (m), 1259 (m), 1226 (m), 1195 (s), 1179 (m), 1145 (m), 1091 (m), 1025 (m), 966 (m), 827 (m), 783 (m), 747 (s), 731 (s), 695 (s), 631 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m/z* (%): 503 (62) [M + H⁺], 401 (100), 225 (19), 187 (17), 123 (15).

HR-MS (ESI): ber. 525.2154 (für $C_{33}H_{30}N_2NaO_3$); gef. 525.2146 [M + Na⁺]

(4a*S*,12a*R*)-2-(4-Methoxybenzoyl)-9-(cyclohexylamino)-1,2,3,4,4a,5,12,-12a-octahydropyrido[3,4-b]acridin-12a-carbonsäuremethylester (50d)

Entsprechend **AV 4** ergab Chinolin **68d** (82 mg, 210 μ mol), 4-MeOC₆H₄CO₂H (32 mg, 210 μ mol), DCC (48 mg, 230 μ mol), HOBt (31 mg,



230 µmol) in CH_2CI_2 (0.5 ml) Produkt **50d** (106 mg, 204 µmol, 97%) nach chromatographischer Reinigung an SiO₂ (EA/THF 3 : 1, R_f = 0.43) als farblosen Feststoff.

$$C_{32}H_{37}N_3O_4$$
 M = 527.65 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 112°C.

 $[\alpha]_D^{20} = +84^\circ (c = 0.8, CH_2CI_2).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.13–1.31 (m, 4 H), 1.41 (dq, *J* = 2.8 Hz, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 1.64–1.72 (m, 2 H), 1.75–1.82 (m, 2 H), 2.06–2.19 (m, 3 H), 2.34 (s, br., 1 H), 2.76 (d, *J* = 15.0 Hz, 2 H), 3.05 (s, br., 1 H), 3.10–3.25 (m, 2 H), 3.31–3.41 (m, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.85–4.01 (m, 1 H), 5.09 (s, br., 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 24.89 (2 CH₂), 25.82 (CH₂), 28.4 (CH₂), 33.01 (2 CH₂), 33.12 (2 CH₂), 36.20 (CH₂), 37.87 (CH₂), 40.27 (CH), 45.85 (C), 51.70 (CH₃), 51.82 (CH), 55.26 (CH₃), 102.38 (CH), 113.60 (2 CH), 121.45 (CH), 127.46 (C), 128.07 (C), 128.78 (2 CH, C), 128.97 (CH), 133.09 (CH), 141.45 (C), 144.79 (C), 151.83 (C), 160.62 (C), 170.47 (C), 172.69 (C) ppm.

IR (ATR): 2929 (w), 2853 (w), 1725 (m), 1621 (s), 1512 (m), 1431 (s), 1382 (m), 1247 (vs), 1173 (s), 1092 (m), 1026 (m), 838 (m), 595 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 528 (100) [M + H⁺], 281 (7), 187 (14), 135 (8), 107 (11), 95 (19).

HR-MS (CI, Isobutan): ber. 528.2862 (für $C_{32}H_{38}N_3O_4$); gef. 528.2862 [M + H⁺]. (4a*S*,12a*R*)-2-[2-(*S*)-(Fluorenylmethoxycarbonylamino)-4,4-dimethylbutanoyl]-7-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,2,3,4,4a,5,12,12aoctahydropyrido[3,4-b]acridin-12a-carbonsäuremethylester (50e) Entsprechend AV 4, Reaktionszeit

3 d, ergab Chinolin **68e** (62 mg, 141 μ mol), *N*-Fmoc-L-neopentylglycin (57 mg, 155 μ mol), DCC (32 mg, 155 μ mol), HOBt (20 mg, 146 μ mol) in CH₂Cl₂ (0.3 ml) Produkt **50e** (66 mg,



84 µmmol, 60%) nach chromatographischer Reinigung an SiO₂ (PE/EA 1 : 1, $R_f = 0.45$) als farblosen Feststoff.

$$C_{47}H_{46}F_3N_3O_5$$
 M = 789.88 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 128°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = -36^{\circ} (c = 2.7, CH_{2}CI_{2}).$

NMR-Daten des Hauptrotamers:

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.04 (s, 9 H), 1.47–1.54 (m, 1 H), 1.57–1.64 (m, 1 H), 1.77 (d, J = 12.3 Hz, 1 H), 2.08–2.19 (m, 1 H), 2.24–2.35 (m, 1 H), 2.54 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 2.80 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 3.11–3.28 (m, 3 H), 3.30–3.39 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.56 (s, 1 H), 4.15–4.34 (m, 2 H), 4.38–4.48 (m, 1 H), 4.78–4.95 (m, 1 H), 5.13 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 5.53 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.35–7.43 (m, 2 H), 7.50–7.54 (m, 1 H), 7.57–7.63 (m, 2 H), 7.67 (dd, J = 1.1 Hz, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.73–7.78 (m, 3 H), 7.85–7.91 (m, 3 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 28.20 (CH₂), 29.79 (3 CH₃), 30.90 (C), 36.79 (CH₂), 37.76 (CH₂), 40.15 (CH), 45.54 (C), 45.95 (CH₂), 46.71 (CH₂), 47.21 (CH), 48.36 (CH), 50.88 (CH₂), 51.90 (CH₃), 66.97 (CH₂), 119.92 (2 CH), 124.50 (q, ¹*J* = 275.3 Hz, CF₃), 124.54 (q, ³*J* = 3.6 Hz, 2 CH), 125.15 (2 CH), 125.64 (CH), 127.04 (2 CH), 127.47 (C), 127.64 (3 CH), 128.98 (q, ²*J* = 32.1 Hz, C), 129.80 (CH), 131.15 (2 CH), 135.45 (CH), 138.12 (C), 141.25 (2 C), 143.07 (C), 143.80 (2 C), 144.30 (C), 155.91 (C), 157.09 (C), 171.86 (C), 171.99 (C), 172.55 (C) ppm.

IR (ATR): 3294 (w), 2951 (w), 2864 (w), 1722 (m), 1638 (m), 1511 (w), 1447 (m), 1323 (vs), 1226 (m), 1164 (m), 1121 (s), 1108 (m), 1065 (m), 736 (s) cm⁻¹.

MS (ESI): 812 (100) [M + Na⁺].

HR-MS (ESI): ber. 812.3287 (für $C_{47}H_{46}F_3N_3NaO_5$); gef. 812.3214 [M + Na⁺]

(4a*S*,12a*R*)-2-(3-Nitrobenzoyl)-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydro-7-(2-phenyl-ethinyl)pyrido[3,4-b]acridin-12a-carbonsäuremethylester (50f)

Eine Lösung aus Chinolin **68f** (52 mg, 130 μ mol, 1 eq), 3-NO₂C₆H₄COCI (27 mg, 140 μ mol, 1.1 eq) und NEt₃ (29 mg, 290 μ mol, 2.2 eq) in CH₂Cl₂ (2 ml) wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. CH₂Cl₂ (10 ml) wurde zugefügt und die Lösung mit H₂O (10 ml) gewaschen. Die organische Phase



wurde über MgSO₄ getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach chromatographischer Reinigung an

SiO₂ (EA, $R_f = 0.52$) wurde Produkt **50f** als brauner Feststoff (43 mg, 80 μ mol, 59%) erhalten.

 $C_{33}H_{27}N_3O_5$ M = 545.58 g mol⁻¹.

Schmelzpunkt: 125°C.

 $[\alpha]_{D}^{20} = +30^{\circ} (c = 0.6, CH_{2}CI_{2}).$

¹**H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.71$ (s, br., 1 H), 2.20–2.26 (m, 1 H), 2.32– 2.47 (m, 1 H), 2.71–2.88 (m, 2 H), 3.03–3.35 (m, 2 H), 3.31 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 18.2 Hz, 1 H), 3.43 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 18.4 Hz, 1 H), 3.57 (s, br., 3 H), 3.75–3.88 (m, 1 H), 4.89–5.28 (m, 1 H), 7.30–7.49 (m, 4 H), 7.64 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.70–7.81 (m, 2 H), 7.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 8.25–8.33 (m, 2 H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 28.32 (CH₂), 37.04 (CH₂), 37.53 (CH₂), 40.04 (CH), 45.61 (C), 48.23 (CH₂), 50.67 (CH₂), 52.18 (CH₃), 87.45 (C), 95.26 (C), 121.98 (CH), 122.28 (C), 123.61 (C), 124.39 (CH), 125.45 (CH), 127.01 (C), 127.64 (CH), 128.25 (1 C, 2 CH), 128.28 (CH), 129.75 (CH), 131.85 (2 CH), 132.59 (CH), 133.43 (CH), 135.53 (CH), 137.60 (C), 146.64 (C), 148.03 (C), 157.76 (C), 167.93 (C), 172.48 (C) ppm.

IR (ATR): 2926 (w), 2866 (w), 2363 (w), 2326 (w), 2164 (w), 1725 (s), 1639 (vs), 1531 (vs), 1484 (s), 1442 (vs), 1350 (vs), 1275 (m), 1228 (m), 1203 (m), 1102 (m), 1028 (m), 759 (s), 724 (s), 693 (s) cm⁻¹.

MS (CI, Isobutan), *m*/*z* (%): 546 (32) [M + H⁺], 381 (10), 281 (100), 265 (44).

HR-MS (ESI):	ber. 568.1848	(für C ₃₃ H ₂₇ N ₃ NaO ₅);
	gef. 568.1831	[M + Na⁺].

6. Daten zu den Kristallstrukturen

Alle im Rahmen dieser Arbeit gemessenen Kristallstrukturanalysen wurden veröffentlicht und die Daten bei Cambridge Cristallografic Data Center, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK hinterlegt.

Die Datensätze sind unter www.ccdc.cam.uk/conts/retrieving.html einzusehen.

Die Kristalldaten und Verfeinerungsparameter sind auf den folgenden Seiten aufgeführt.

Die Datensätze wurden unter folgenden Kürzeln hinterlegt:

Verbindungsnummer	CCDC-Kürzel
44b	CCDC-644682
trans- 46b	CCDC-647822
trans- 46c	CCDC-647823
cis- 46a	CCDC-647824
cis- 46b	CCDC-647826
trans- 47c	CCDC-647825
cis- 47c	CCDC-647821
48a	CCDC-682901

6. Daten zu den Kristallstrukturen

Tabelle 11: Kristalldaten der Verbi	ndung 44b	CCDC-644682
Summenformel	$C_{19}H_{23}NO_2$	
Molmasse	297.38	
Temperatur	293(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2(1)	
Zellparameter	a = 7.4957(12) Å	$\alpha = 90^{\circ}$
	b = 9.802(2) Å	$\beta = 105.531(11)^{\circ}$
	c = 11.7398(14) Å	$\gamma = 90^{\circ}$
Volumen	831.0(2) Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.188 g cm ⁻³	
Absorptionskoeffizient	0.076 mm⁻¹	
F(000)	320	
Kristallgröße	1.0 x 1.0 x 0.3 mm	
θ-Bereich für Datenerfassung	2.75 bis 31.00°	
Indexbereich	-1 ≤ h ≤ 10, -1 ≤ k ≤ 14, -17 ≤ l ≤ 16	
Gesamte Reflexe	3634	
Unabhängige Reflexe	3057 [R(int) = 0.0263]	
Beobachtete Reflexe	-	
Vollständigkeit bis θ = 31.00°	99.9%	
Absorptionskorrektur	-	
Max. und min. Transmission	-	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleir	sten Quadrates von F ²
Daten / Beschränk. / Parameter	3057 / 15 / 213	
Konvergenz gegen F ²	1.037	
Letzte R Indizes [I>2o(I)]	R1 = 0.0555, wR2 = 0.1487	
R Indices (Alle Daten)	R1 = 0.0708, wR2 = 0.1587	
Min. / Max. Restelektronendichte	0.181 und -0.193 e [⊖] Å ⁻³	

Summenformel	$C_{20}H_{23}NO_2$	
Molmasse	309.39	
Temperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁	
Zellparameter	a = 10.8956(15) Å	$\alpha = 90^{\circ}$
	b = 6.4875(5) Å	$\beta = 104.384(15)^{\circ}$
	c = 11.9570(16) Å	γ = 90°
Volumen	818.69(17) Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.255 g cm ⁻³	
Absorptionskoeffizient	0.080 mm ⁻¹	
F(000)	332	
Kristallgröße	1.00 x 0.17 x 0.06 mm ³	
θ-Bereich für Datenerfassung	2.26 bis 26.20°	
Indexbereich	-13 ≤ h ≤ 13, -7 ≤ k ≤ 7, -14 ≤ l ≤ 14	
Gesamte Reflexe	8907	
Unabhängige Reflexe	1697 [R(int) = 0.0513]	
Beobachtete Reflexe	1233 [I>2σ(I)]	
Vollständigkeit bis θ = 26.20°	94.6%	
Absorptionskorrektur	keine	
Max. und min. Transmission	0.9952 und 0.9240	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F ²	
Daten / Beschränk. / Parameter	1697 / 1 / 208	
Konvergenz gegen F ²	0.606	
Letzte R Indizes [I>2o(I)]	R1 = 0.0309, wR2 = 0.0790	
R Indices (Alle Daten)	R1 = 0.0501, wR2 = 0.	.0917
Min. / Max. Restelektronendichte	0.214 und -0.127 e [⊖] Å ⁻³	

Summenformel	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂	
Molmasse	309.39	
Temperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁	
Zellparameter	a = 19.5286(9) Å	$\alpha = 90^{\circ}$
	b = 6.5859(2) Å	$\beta = 102.788(6)^{\circ}$
	c = 39.311(2) Å	γ = 90°
Volumen	4930.5(4) Å ³	
Z	12	
Dichte (berechnet)	1.250 g cm ⁻³	
Absorptionskoeffizient	0.080 mm ⁻¹	
F(000)	1992	
Kristallgröße	0.70 x 0.17 x 0.08 mn	3 1
θ-Bereich für Datenerfassung	2.09 bis 24.18°	
Indexbereich	-22 ≤ h ≤ 22, -7 ≤ k ≤	7, -45 ≤ l ≤ 45
Gesamte Reflexe	35980	
Unabhängige Reflexe	8346 [R(int) = 0.0668]	l
Beobachtete Reflexe	4325 [l>2σ(l)]	
Vollständigkeit bis θ = 24.18°	95.8%	
Absorptionskorrektur	keine	
Max. und min. Transmission	0.9936 und 0.9461	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinste	en Quadrates von F ²
Daten / Beschränk. / Parameter	8346 / 1 / 1249	
Konvergenz gegen F ²	0.836	
Letzte R Indizes [I>2o(I)]	R1 = 0.0413, wR2 = 0	0.0746
R Indices (Alle Daten)	R1 = 0.0918, wR2 = 0	0.0868
Min. / Max. Restelektronendichte	0.179 und -0.191 e [⊖] Å	-3 N

Tabelle 13: Kristalldaten der	r Verbindung <i>trans</i> - 46c	CCDC-647823

Tabelle 14: Kristalldaten der Verbi	ndung <i>cis</i> - 46a	CCDC-647824
Summenformel	$C_{19}H_{21}NO_2$	
Molmasse	295.37	
Temperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁	
Zellparameter	a = 10.4857(17) Å	$\alpha = 90^{\circ}$
	b = 6.2715(6) Å	$\beta = 92.196(19)^{\circ}$
	c = 11.8297(19) Å	$\gamma = 90^{\circ}$
Volumen	777.36(19) Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.262 g cm^{3}	
Absorptionskoeffizient	0.081 mm ⁻¹	
F(000)	316	
Kristallgröße	1.70 x 0.16 x 0.08	3 mm ³
θ-Bereich für Datenerfassung	2.55 bis 26.21°	
Indexbereich	-12 ≤ h ≤ 13, -6 ≤ k ≤ 6, -14 ≤ l ≤ 14	
Gesamte Reflexe	7433	
Unabhängige Reflexe	2885 [R(int) = 0.0	465]
Beobachtete Reflexe	1891 [l>2ơ(l)]	
Vollständigkeit bis θ = 25.00°	94.8%	
Absorptionskorrektur	Numerisch	
Max. und min. Transmission	0.9935 und 0.874	1
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kle	insten Quadrates von F ²
Daten / Beschränk. / Parameter	2885 / 1 / 200	
Konvergenz gegen F ²	0.863	
Letzte R Indizes [I>2o(I)]	R1 = 0.0379, wR2	2 = 0.0828
R Indices (Alle Daten)	R1 = 0.0633, wR2	2 = 0.0888
Min. / Max. Restelektronendichte	0.297 und -0.200	e [⊖] Å⁻³

Tabelle 14: Kristalldaten	der Verbindung cis-46a	CCD
	0	

Summenformel	$C_{20}H_{23}N O_2$	
Molmasse	309.39	
Temperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁	
Zellparameter	a = 7.4950(6) Å	$\alpha = 90^{\circ}$
	b = 6.4911(5) Å	$\beta = 100.727(12)^{\circ}$
	c = 17.0057(19) Å	$\gamma = 90^{\circ}$
Volumen	812.88(13) Å ³	
Z	2	
Dichte (berechnet)	1.264 g cm ⁻³	
Absorptionskoeffizient	0.081 mm ⁻¹	
F(000)	332	
Kristallgröße	0.50 x 0.30 x 0.10 mm ³	
θ-Bereich für Datenerfassung	2.81 bis 26.12°	
Indexbereich	-8 ≤ h ≤ 8, -8 ≤ k ≤ 8, -20 ≤ l ≤ 21	
Gesamte Reflexe	8832	
Unabhängige Reflexe	1713 [R(int) = 0.0455]	
Beobachtete Reflexe	1298 [I>2ơ(I)]	
Vollständigkeit bis θ = 26.12°	96.9%	
Absorptionskorrektur	Keine	
Max. und min. Transmission	0.9920 und 0.9607	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F ²	
Daten / Beschränk. / Parameter	1713 / 1 / 209	
Konvergenz gegen F ²	0.830	
Letzte R Indizes [I>2o(I)]	R1 = 0.0254, wR2 = 0.	.0479
R Indices (Alle Daten)	R1 = 0.0380, wR2 = 0.	.0495
Min. / Max. Restelektronendichte	0.126 und -0.130 e [⊝] Å ⁻³	

Tabelle 15: Kristalldaten der Verbindung trans-47cCCDC-647825

	8	
Summenformel	$C_{20}H_{23}NO_2$	
Molmasse	309.39	
Temperatur	153(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Zellparameter	a = 8.9850(5) Å	$\alpha = 90^{\circ}$
	b = 9.1828(4) Å	$\beta = 90^{\circ}$
	c = 20.3614(15) Å	γ = 90°
Volumen	1679.97(17) Å ³	
Z	4	
Dichte (berechnet)	1.223 g cm⁻³	
Absorptionskoeffizient	0.078 mm ⁻¹	
F(000)	664	
Kristallgröße	0.80 x 0.45 x 0.20 mm	3 1
θ-Bereich für Datenerfassung	2.43 bis 26.14°	
Indexbereich	-11 ≤ h ≤ 11, -10 ≤ k ≤	≤ 10, -24 ≤ I ≤ 25
Gesamte Reflexe	14917	
Unabhängige Reflexe	1827 [R(int) = 0.0490]	
Beobachtete Reflexe	1482 [l>2σ(l)]	
Vollständigkeit bis θ = 26.14°	94.5%	
Absorptionskorrektur	Keine	
Max. und min. Transmission	0.9807 und 0.9400	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinste	en Quadrates von F ²
Daten / Beschränk. / Parameter	1827 / 0 / 209	
Konvergenz gegen F ²	0.956	
Letzte R Indizes [I>2o(I)]	R1 = 0.0347, wR2 = 0	.0894
R Indices (Alle Daten)	R1 = 0.0436, wR2 = 0	0.0917
Min. / Max. Restelektronendichte	0.448 und -0.237 e [⊖] Å	-3

Tabelle 16: Kristalldaten der Verbindung *cis*-**46b**CCDC-647826

Summenformel	$C_{20}H_{23}NO_2$
Molmasse	309.39
Temperatur	153(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Zellparameter	$a = 6.8268(5) \text{ Å}$ $\alpha = 90^{\circ}$
	$b = 7.4064(4) \text{ Å} \qquad \beta = 90^{\circ}$
	c = 33.156(3) Å γ = 90°
Volumen	1676.5(2) Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.226 g cm^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.078 mm ⁻¹
F(000)	664
Kristallgröße	0.78 x 0.50 x 0.20 mm ³
θ-Bereich für Datenerfassung	3.01 bis 26.09°
Indexbereich	$-8 \le h \le 8$, $-8 \le k \le 9$, $-40 \le l \le 40$
Gesamte Reflexe	14876
Unabhängige Reflexe	1946 [R(int) = 0.0712]
Beobachtete Reflexe	1623 [I>2σ(I)]
Vollständigkeit bis θ = 26.09°	98.8%
Absorptionskorrektur	Numerisch
Max. und min. Transmission	0.9845 und 0.9413
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrates von F ²
Daten / Beschränk. / Parameter	1946 / 0 / 209
Konvergenz gegen F ²	0.991
Letzte R Indizes [I>2o(I)]	R1 = 0.0294, wR2 = 0.0690
R Indices (Alle Daten)	R1 = 0.0378, wR2 = 0.0713
Min. / Max. Restelektronendichte	0.145 und -0.119 e [⊖] Å ⁻³

Tabelle 17: Kristalldaten der Verbindung cis-47cCCDC-647821

Tabelle 18: Kristalldaten der Verbi	ndung 48a	CCDC-682901	
Summenformel	$C_{23}H_{28}N_2O_4$		
Molmasse	396.47		
Temperatur	153(2) K		
Wellenlänge	0.71073 Å		
Kristallsystem	Monoklin		
Raumgruppe	P2 ₁		
Zellparameter	a = 9.8471(13) Å	$\alpha = 90^{\circ}$	
	b = 6.4030(4) Å	β = 104.857(14)°	
	c = 16.9554(19) Å	γ = 90°	
Volumen	1033.31(19) Å ³		
Z	2		
Dichte (berechnet)	1.274 g cm⁻³		
Absorptionskoeffizient	0.087 mm ⁻¹		
F(000)	424		
Kristallgröße	1.45 x 0.08 x 0.05	mm ³	
θ-Bereich für Datenerfassung	2.49 bis 26.10°		
Indexbereich	-12 ≤ h ≤ 12, -7 ≤ l	< ≤ 7, -20 ≤ I ≤ 20	
Gesamte Reflexe	9069		
Unabhängige Reflexe	2093 [R(int) = 0.0670]		
Beobachtete Reflexe	1379 [l>2σ(l)]		
Vollständigkeit bis θ = 26.10°	93.4%		
Absorptionskorrektur	keine		
Max. und min. Transmission	0.9956 und 0.8838	3	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des klei	nsten Quadrates von F ²	
Daten / Beschränk. / Parameter	2093 / 1 / 266		
Konvergenz gegen F ²	0.753		
Letzte R Indizes [I>2o(I)]	R1 = 0.0287, wR2	= 0.0442	
R Indices (Alle Daten)	R1 = 0.0536, wR2	= 0.0473	
Min. / Max. Restelektronendichte	0.138 und -0.107 e	e [©] Å⁻³	

7. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl	HR-MS	Hochaufgelöste MS
al	alii	IR	Infrarot
Ar	Aromat Arvl	J	Kopplungskonstante
ATR	abgeschwächte	kat.	katalytisch
/	Totalreflexion	m	Multiplett
her	berechnet	m/z	Masse/Ladungszahl
Bu	Butyl	Ме	Methyl
	Chemische Ionisierung	MS	Massenspektrometrie,
cm ⁻¹	Wellenzahl	MTBE	Methyl <i>tert</i> butylether
	Correlation Spectroscopy	MVK	Methylvinylketon
CO31		NMR	Kernresonanzspektroskopie
		ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid
d	Dublett (NMR)		Program
	Dicyclohexylcarbodiimid	р	para
	Distortionless Enhancement	PE	Petrolether (40-60°C)
	by Polarization Transfer	ppm	parts per million
	Dichtefunktionaltheorie	TosOH	Toluolsulfonsäure
	Dimethylformamid	q	Quartett
	Essigsäureethylester	quint	Quintett
	Elektronenstoß lonisierung	R	Rest
	Äquivalente	R _f	ratio of fronts
сч. ⊏сі	Elektrospray lonisiorung	S	Singulett (NMR), stark (IR)
		Smp.	Schmelzpunkt
		t	Zeit, Triplett (NMR)
	Caschromatographic	TFA	Trifluoressigsäure
GC-1013	Massananaktromatria	THF	Tetrahydrofuran
	Kopplung	VS	sehr stark
act	coppiulig	W	schwach
ger.	Jeven	δ	Chemische Verschiebung
		λ	Wellenlänge
	High Inroughput Screening		
HIVIBC			
	Correlation		

8. Literaturverzeichnis

^[1] J. Drews, *Science* **2000**, *287*, 1960–1964.

^[2] J. O'Leary, F. M. Muggia, *Eur. J. Cancer* **1998**, *34*, 1500–1508.

^[3] M. C. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. McPhail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888–3890.

^[4] D. Kessel, H. B. Bosmann, K. Lohr, *Biochem. Biophys. Acta* **1972**, 269, 210–216.

^[5] J. A. Gottlieb, A. M. Guarino, J. B. Call, V. T. Oliverio, J. B. Block, *Cancer Chemother. Rep.* **1970**, *54*, 461–470.

^[6] F. M. Muggia, P. J. Creaven, H. H. Hansen, M. H. Cohen, O. S. Sealwry, *Cancer Chemother. Rep.* **1972**, *56*, 515–521.

^[7] Y. H. Hsiang, R. Hertzberg, S. Hecht, L. F. Liu, *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 14873–14878.

^[8] G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875–2911.

^[9] G. W. Gribble, *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans. 1*, **2000**, 1045–1075.

^[10] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002–3015; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890.

^[11] C. Kikuchi, H. Nagaso, T. Hiranuma, M. Koyama, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 533–535.

^[12]L. A. Garcia Rodriguez, C. Varas, C. Patrono, *Epidemiology* **2000**, *11*, 382–387.

^[14] S. J. Shiff, B. Rigas, *Gastroenterology* **1997**, *113*, 1992–1998.

^[13] P. D. Sloane, Am. Fam. Physician **1998**, 58, 1577–1586.

^[15] R. N. DuBois, S. B. Abramson, L. Crofford, R. A. Gupta, L. S. Simon, L. B. Van de Putte, P. E. Lipsky, *FASEB J.* **1998**, *12*, 1063–1073.

^[16] J. Marx, *Science* **2001**, *291*, 581–582.

^[17] E. Fischer, F. Jourdan, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241–2245.

^[18]L. F. Tietze, F. Haunert, T. Feuerstein, T. Herzig, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 562–566.

^[19] J. Chae, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3336–3339.

^[20] M. Wolter, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3803–3805.

^[21] M. D. Ennis, M. E. Baze, M. W. Smith, C. F. Lawson, R. B. McCall, R. A. Lahti, M. F. Piercey, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3058–3066.

^[22] V. Khedkar, A. Tillack, M. Michalik, M. Beller, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7622–7631.

^[23] D. Andersen, T. Storz, P. Liu, X. Wang, L. Li, P. Fan, X. Chen, A. Allgeier,

A. Burgos, J. Tedrow, J. Baum, Y. Chen, R. Crockett, L. Huang, R. Syed, R. D. Larsen, M. Martinelli, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9648–9655.

^[24] Microsoft Encarta '97, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA.

^[25] P. J. Houghton, Dissertation "Roots of Remedies: Plants, people and pharmazeuticals", Department of Pharmacy, King's College **1999**, London.

^[26] W. Schuleman, F. Schonhofer, A. Wingler, *Abh. Gebiet. Auslandskunde* **1928**, 26, 5 ff.

^[27] J. W. Jailer, M Rosenfeld, J. A. Shannon, *J. Clin. Invest.* **1947**, *26*, 1168–1172.

^[28] A. Savarino, M. B. Lucia, R. ter Heine, E. Rastrelli, S. Rutella, G. Majori, A. Huitema, J. R. Boelaert, R. Cauda, *Drug Dev. Res.*, **2006**, *67*, 806–817.

^[29] M. H. Sharaf, P. L. Schiff, Jr., A. N. Tackie, C. H. Phoebe, Jr., G. E. Martin, *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 239–242.

^[30] K. Cimanga, T. De Bruyne, L. Pieters, M. Claeys, A. J. Vlietinck, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1703–1707.

^[31] K. Cimanga, T. De Bruyne, L. Pieters, A. J. Vlietinck, C. A. Turger, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 688–691.

^[32] D. E. Bierer, D. M. Fort, C. D. Mendez, J. Luo, P. A. Imbach, L. G. Dubenko, S. D. Jolad, R. E. Gerber, J. Litvak, Q. Lu, P. Zhang, M. J. Reed, N.

Waldeck, R. C. Bruening, B. K. Noamesi, R. F. Hector, T. J. Calrson, S. R. King, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 894–901.

^[33] W. Peczynska-Czoch, F. Pognan, L. Kaczmarek, J. Boratynski, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3503–3510.

^[34] P. T. Parvatkar, P. S. Parameswaran, S. G. Tilve, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7870–7872.

^[35] P. Friedländer, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1882**, *15*, 2572–2575.

^[36] L. Claisen, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1881**, *14*, 2468–2471.

^[37] J. M. Muchowski, M. L. Maddox, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 461–478.

^[38] C. Jia, Z. Zhang, S. Tu, G. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 104–110.

^[39] A. Shaabani, E.Soleimani, Z. Badri, *Synth. Commun.* **2007**, 37, 629–635.

^[40] M. Dabiri, M. Baghbanzadeh, M. S. Nikcheh, *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 1249–1252.

^[41] S. Chandrasekhar, K. Vijeender, C. Sridhar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4935–4937.

^[42] A. Arcadi, M. Chiarini, S. D. Guiseppe, F. Marinelli, *Synlett* **2003**, 203–206.

^[43] S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, D. M. Volochnyuk, S. E. Pipko, A. A. Tolmachev, *Heterocycles* **2008**, *75*, 583–597.

^[44] B. R. McNaughton, B. L. Miller, Org. Lett. 2003, 23, 4257–4259.

^[45] M. K. Chaudhuri, S. Hussain, *J. Chem. Sci.* **2006**, *118*, 199–202.

^[46] B. Kreidler, A. Baro, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5339–5348.

^[47] B. Kreidler, A. Baro, W. Frey, J. Christoffers, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2660–2667.

^[48] B. Kreidler, A. Baro, J. Christoffers, *Synlett* **2005**, 465–468.

^[49] J. Christoffers, H. Scharl, W. Frey, A. Baro, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2701–2706.

^[50] J. Christoffers, H. Scharl, W. Frey, A. Baro, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1171–1173.

^[51] J. Christoffers, H. Scharl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1505–1508.

^[52] Review: J. Christoffers, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4862–4867.

^[53] A. Baro, J. Christoffers, *Quaternary Stereocenters – Challenges and Solutions for Organic Synthesis* (ed. J. Christoffers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, pp. 83–115.

^[54] J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725–4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591–4597.

^[55] J. Borowka, C. van Wüllen, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 4474–4479.

^[56] J. Christoffers, K. Schuster, *Chirality* **2003**, *15*, 777–782.

^[57] J. Christoffers, A. Mann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1014–1027.

^[58] J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2871–2874; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2752–2754.

^[59] J. Christoffers, U. Rößler, T. Werner, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 701–705.

^[60] H. S. P. Rao, K. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 171–174.

^[61] P. Friedländer, R. Henriques, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1881**, *14*, 2801–2805.

^[62] A. Einhorn, A. Gernsheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1895**, *284*, 132–153.

^[63] Y.-Z. Hu, G. Zhang, R. P. Thummel, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2251–2253.

^[64] A.-H. Li, E. Ahmed, X. Chen, M. Cox, A. P. Crew, H. Q. Dong, M. Jin, L.

Ma, B. Panicker, K. W. Siu, A. G. Steinig, K. M. Stolz, P. A. R. Tavares, B.

Volk, Q. Weng, D. Werner, M. J. Mulvihill, Org. Biomol. Chem. 2007, 5, 61–64.

^[65] F. M. Miller, R. A. Lohr, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3388–3389.

^[66] J. Christoffers, Synlett **2006**, 318–320.

^[67] R. E. Ravi Varala, S. R. Adapa, *Synthesis* **2006**, 3825–3830.

^[68] J. Christoffers, H. Scharl, W. Frey, A. Baro, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2701–2706.

^[69] J. Christoffers, H. Scharl, W. Frey, A. Baro, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1171–1173.

^[70] J. Christoffers, H. Scharl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1505–1508.

^[71] F. -X. Felpin, T. Ayad, S. Mitra, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2679–2690.

^[72] Y. Zhang, *Dissertation*, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg **2008**.

^[73] C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1287–1291.

^[74] C. A. Fleckenstein, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2701–2716.

^[75] F. E. Meyer, K. H. Ang, A. G. Steinig, A. de Meijere, *Synlett* **1994**, 191–193.

^[76] K. H. Ang, S. Bräse, A. G. Steinig, F. E. Meyer, A. Llebaria, K. Voigt, A. de Meijere, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11503–11528.

^[77] A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473–2506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2379–2411.

^[78] W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989–1992; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1844–1847.

^[79] A. Ehrentraut, A. Zapf, M. Beller, *Synlett* **2000**, 1589–1592.

^[80] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1144–1157.

^[81] R. Zimmer, L. Schefzig, A. Peritz, V. Dekaris, H.-U. Reissig, *Synthesis* **2004**, 1439–1445.

^[82] A. Köllhofer, T. Pullmann, H. Plenio, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1086–1088; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1056–1058.

^[83] R. M. Williams, J. Cao, H. Tsujishima, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2640–2644; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2540–2544.

^[84] L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397–4398.

^[85] A. Speicher, T. Klaus, T. Eicher, *J. prakt. Chem.* **1998**, *340*, 581–583.

^[86] T. Schareina, A. Zapf, W. Mägerlein, N. Müller, M. Beller, *Synlett* **2007**, 555–558.

^[87] A. Mann, Dissertation, TU Berlin **2001**.

^[88] J. Borowka, Dissertation, TU Berlin **2007**.

^[89] W. G. Dauben, J. W. McFarland, J. B. Rogan, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 297–300.

^[90] S. Kim, C. H. Cho, C. J. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9574–9575.

^[91] A. S. Hussey, H. P. Liao, R. H. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4727–4730.

^[92] A. S. Dreiding, A. J. Tomasewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 411–414.

^[93] M. L. de la Puente, S. V. Ley, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 **1996**, 1523–1529.

^[94] D. L. J. Clive, M. H. D. Postema, *Chem. Commun.* **1993**, 429–430; erratum: *Chem. Commun.* **1993**, 1240.

^[95] B. O. Ashburn, L. K. Rathbone, E. H. Camp, R. G. Carter, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 856–865.





9. Liste der synthetisierten Verbindungen



9. Liste der synthetisierten Verbindungen



50c S. 175





50e S. 178



10. Publikationsliste

1. Linear versus angular Fischer Indole Annulation: Relative Configuration determines Regioselectivity

C. L. Diedrich, W. Frey, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4731–4737.

2. Regioselectivity of Friedlaender Quinoline Syntheses

C. L. Diedrich, D. Haase, W. Saak, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1811–1816.

3. New Octahydropyrido[3,4-b]acridine Scaffolds for Combinatorial Chemistry

C. L. Diedrich, D. Haase, J. Christoffers, Synthesis 2008, 2199–2210.

Lebenslauf

Zur Person	Diplom-Chemiker Claas Lüder Diedrich	
	geboren am 05.09.1977 in Bremen	
04.2006 – 07.2008	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Reine und Angewandte Chemie der Carl von Ossietzky-Universität Oldenburg	
07.2005 – 03.2006	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart	
04.2006	Wechsel mit Prof. Dr. J. Christoffers an die Universität Oldenburg	
07.2005 – 03.2006	Beginn der Promotion bei Prof. Dr. J. Christoffers, Universität Stuttgart. Thema: "Synthese optisch aktiver Indol- und Chinolinderivate"	
01.2004 – 10.2004	Diplomarbeit bei Prof. Dr. J. Martens, Carl von Ossietzky- Universität Oldenburg. Thema: "Synthese chiraler Aminosäuren und Aminosäurederivate"	
10.2000 - 10.2004	Diplomstudiengang Chemie, Universität Oldenburg	
	Studienschwerpunkte: Organische Chemie, Technische Chemie, Biochemie und Anorganische Chemie	
10.1998 – 10.2000	Diplomstudiengang Chemie, Universität Bremen	
1997 – 1998	Zivildienst bei der Ökologiestation Bremen	
1995 – 1997	Gymnasiale Oberstufe SZ Alvin-Lonke-Straße, Bremen	
1994 – 1995	Waimate Highschool, Waimate, Neuseeland	
1989 – 1994	Orientierungsstufe und Gymnasium Helsinkistr., Bremen	
1985 – 1989	Grundschule Beethovenstraße Osterholz-Scharmbeck	

Hiermit versichere ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Oldenburg,