Chinon-katalysierte oxidative Transformation von Indolderivaten und *Brønsted*-Säure-katalysierte 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades am Fachbereich Chemie der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der Universität Hamburg

> vorgelegt von Dipl.-Chem. Stephanie Lerch aus Schwerin

> > Hamburg 2016

1. Gutachter: Prof. Dr. Malte Brasholz

2. Gutachter: Prof. Dr. Joachim Thiem

Tag der Disputation: 09.09.2016

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit von September 2012 bis Juli 2016 im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Malte Brasholz am Institut für organische Chemie des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

Ein Teil der Ergebnisse wurde bereits veröffentlicht:

- S. Lerch, L.-N. Unkel, M. Brasholz, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 6558-6562;
 Angew. Chem. 2014, 126, 6676-6680.
- [2] S. Lerch, L.-N. Unkel, P. Wienefeld, M. Brasholz, Synlett 2014, 25, 2673-2680.

INHALTSVERZEICHNIS

Ab	KÜ	RZUN	NGSVERZEICHNIS	V
Ku	RZI	FASS	UNG	1
Ав	STF	RACT		3
1 H	Einleitung			5
1	.1	Ind	ol – ein vielseitiges Strukturfragment mit medizinalchemischer Bedeutur	ng 5
	1.	1.1	Oxidierte Indole: Oxindole und Indoxyle	6
	1.	1.2	Photooxygenierung von Indolen	17
1	.2	Chi	none und Anthrachinone	25
	1.	2.1	Photokatalyse mit Anthrachinonen	27
2 A	\ UF	FGAB	ENSTELLUNG	35
3 H	ERG	EBN	ISSE UND DISKUSSION	36
3	8.1	Tar Ind	ndem-Organokatalyse und Photokatalyse: Chinon-katalysierte ol-C3-Alkylierung/Photooxygenierung/1,2-Umlagerung	36
	3.	1.1	Thermische Anthrachinon-katalysierte Indol-C3-Alkylierung	37
		3.1	.1.1 Mechanistische Analyse	53
	3.	1.2	Tandem-Indol-C3-Benzylierung/Photooxygenierung/1,2-Umlagerung	59
		3.1	.2.1 Mechanistische Analyse	62
		3.1	.2.2 Analyse der photophysikalischen Eigenschaften der	
			Indoxyl-Produkte 115	66
3	3.2	Un Pho	tersuchungen zur Anthrachinon-katalysierten otooxygenierung/1,2-Umlagerung von Tryptaminderivaten	68
3	3.3	Un 2,3	tersuchungen zur BRØNSTED-Säure-katalysierten 1,2-Umlagerung von -disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen	72
	3.	3.1	Regioselektive 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen	77
		3.3	.1.1 Mechanistische Analyse	85
	3.	3.2	Untersuchungen zur asymmetrischen 1,2-Umlagerung von (±)-3-Hydroxyindoleninen mit chiralen Phosphorsäuren	90
3	3.4	Syr	nthese von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen (191a-h)	98
	3.	4.1	Methode I: Synthese von 191a-d	98
	3.	4.2	Methode II: Synthese von 191e-h	101
4 Z	ZUS	AMN	IENFASSUNG UND AUSBLICK	103
4	4.1	Zus	sammenfassung	103

	4.1.1	Tandem-Indol-C3-Benzylierung/Photooxygenierung/1.2-Umlagerung.	103
	4.1.2	Untersuchungen zur Anthrachinon-katalysierten	
		Photooxygenierung/1,2-Umlagerung von Tryptaminderivaten	106
	4.1.3	Untersuchungen zur BRØNSTED-Säure-katalysierten 1,2-Umlagerung	
		von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen	107
	4.2 Au	sblick	109
	4.2.1	Mechanistische Studien	109
	4.2.2	BRØNSTED-Säure-katalysierte 1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen	110
5	Experin	ienteller Teil	113
	5.1 All	gemeine Methoden	113
	5.1.1	Allgemeine Arbeitstechniken	113
	5.1.2	Chromatographische Methoden	114
	5.1.3	Instrumentelle Analytik und Geräte	114
	5.1.4	Benennung von Verbindungen	116
	5.2 Vei	suchsvorschriften und analytische Daten	116
	5.2.1	Chinon-katalysierte Indol-C3-Alkylierung	116
	5.2.2	Tandem-Indol-C3-Alkylierung/Photooxygenierung/1,2-Umlagerung	126
	5.2.3	Anthrachinon-katalysierte Photooxygenierung von N-Phthaloyl-2-phenyltryptamin (190a)	136
	524	Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin-Derivaten 191	139
	525	Untersuchungen zur asymmetrischen 1.2-Umlagerung von	107
	0.2.0	3-Hydroxyindoleninen mit chiralen Phosphorsäuren	152
	5.2.5	Substratsynthesen	159
	5.2	.5.1 Darstellung von Indolderivaten	159
	5.2	.5.2 Synthese von C2-substituierten Tryptaminderivaten (190)	161
	5.2	.5.3 Synthese von 3-Hydroxyindolenin-Derivaten (191)	167
	5.2	.5.4 Darstellung von Anthrachinon-Derivaten	175
6	LITERAT	URVERZEICHNIS	179
7	ANHANG	3	198
	7.1 Get	fahrstoffverzeichnis	198

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

А	Absorption
AAQ	Aminoanthrachinon
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
ACAQ	1-Amino-5-chloranthrachinon
AQ	Anthrachinon
Äq.	Äquivalent(e)
AQI	Anthrachinon-Imin
Ar	Aryl
BINOL	(1,1'-Binaphthalin)-2,2'-diol
bpy	2,2'-Bipyridinyl
bs	breites Singulett (NMR)
Bn	Benzyl
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl
bzw.	beziehungsweise
CAO	Kupfer-Amin-Oxidase
CB_1	Cannabinoid-Rezeptor 1
CDC	cross-dehydrogenative coupling (engl.)
COSY	correlation spectroscopy (engl.), Korrelatiosspektroskopie
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
CSA	Campher-10-sulfonsäure
CFL	compact fluorescent lamp (engl.), Kompaktleuchtstofflampe
d	Duplett (NMR)
D	Donor
DAAQ	1,5-Diaminoanthrachinon
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCAQ	1,5-Dichloranthrachinon
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-2,6-dicyano-1,4-benzochinon

DHAQ	Dihydroxyanthrachinon
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DKR	dynamische kinetische Racematspaltung
DMAP	4-(<i>N</i> , <i>N</i> -Dimethylamino)pyridin
DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	Dimethylformamid
DMQ	2,6-Dimethoxy-1,4-benzochinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPP	Diphenylphosphat
е.е.	enantiomeric excess (engl.), Enantiomerenüberschuss
<i>e.r.</i>	enantiomeric ratio (engl.), Enantiomerenverhältnis
ESI	electrospray ionization (engl.), Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
et al.	et alii (lat.), und andere
F	Fluoreszenz
ggf.	gegebenenfalls
Hal	Halogen
HAT	H-Atom Transfer
hept.	Heptett (NMR)
HIV	human immunodeficiency virus (engl.)
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation (engl.)
HPLC	high performance liquid chromatography (engl.), Hochleistungs-
	flüssigkeitschromatographie
HRMS	high resolution mass spectrometry (engl.), hochauflösende Massen- spektrometrie
HSQC	heteronuclear single quantum coherence (engl.)
IC	Internal Conversion (engl.), Innere Umwandlung
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
ICP-OES	Inductivly Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry (engl.), optische
	Emissionsspektrometrie mittels induktiv gekoppelten Plasmas
ISC	Intersystem Crossing (engl.)
IR	Infrarot-Spektroskopie
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (engl.)
k.A.	keine Angabe
VI	

kat.	katalytisch
Kat.	Katalysator
L	Ligand
LED	light emitting diode (engl.), Licht-emittierende Diode
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
LTQ	Lysyltyrosylchinon
m	Multiplett (NMR)
max	Maximum
MB	Methylenblau
<i>m</i> CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
Ms	Mesyl, Methylsulfonyl
MS	Molsieb
n.b.	nicht bestimmt
NBS	N-Bromsuccinimid
n.i.	nicht isoliert
NMR	nuclear magnetic resonance (engl.), magnetische Kernresonanz
Nu	Nucleophil
0	ortho
OMe	Methoxy
Ox	Oxidation
р	para
Р	katalytische Produktivität
Р	Phosphoreszenz
PDE5	Phosphodiesterase 5
PE	Petrolether (50-70 °C)
PET	photoinduzierter Elektronentransfer
Ph	Phenyl
Phth	Phthaloyl
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
PPQ	Pyrrolochinolinchinon
PQ	Plastochinon
ⁱ Pr	iso-Propyl

Prod.	Produkt
PS	Phosphorsäurediester
q	Quartett (NMR)
Q	quinone (engl.), Chinon
rac.	racemisch
R	Rest
Red	Reduktion
<i>r.r</i> .	regioisomeric ratio (engl.), Regioisomerenverhältnis
RT	Raumtemperatur
S	Singulett (NMR)
S.	Seite
SCE	saturated calomel electrode (engl.), Kalomelelektrode
Sens	Sensibilisator
SHE	standard hydrogen electrode (engl.), Standard-Wasserstoff-Elektrode
Smp.	Schmelzpunkt
Subst	Substrat
t	Triplett (NMR)
TBHBQ	2-tert-Butyl-5-hydroxy-1,4-benzochinon oder
	4-tert-Butyl-5-hydroxy-1,2-benzochinon
TBMBQ	4-tert-Butyl-5-methoxy-1,2-benzochinon
TCQ	Chloranil, 2,3,5,6-Tetrachlor-1,4-benzochinon
Tf	Triflat, Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TPPMS	Natrium-3-(diphenylphosphino)benzolsulfonat
TPQ	Topachinon, Trihydroxyphenylalanin-Chinon
Ts	Tosyl, <i>p</i> -Toluolsulfonyl
UQ	Ubichinon
UV	Ultraviolettstrahlung
Vis	visuelle Strahlung
VS.	versus (lat.), gegen
z. B.	zum Beispiel

KURZFASSUNG

Im Fokus dieser Arbeit standen die Entwicklung und Untersuchung von Methoden zur Chinon-katalysierten oxidativen Funktionalisierung von Indolderivaten.

Zunächst wurde eine neue Chinon-katalysierte thermische Indol-C3-Alkylierung mit Aminen entwickelt, die anschließend in einem Tandem-Prozess mit einer durch sichtbares Licht induzierten Photooxygenierungs/1,2-Umlagerungssequenz kombiniert wurde. Mit dieser Methode konnten 2,2-disubstituierte Indoxyle ausgehend von 2-substituierten Indolen über drei Reaktionsschritte in einem Eintopf-Verfahren synthetisiert werden. Die Trennung der einzelnen Katalysecyclen wurde durch die orthogonale Reaktivität von Chinonen im Grundzustand und im angeregten Zustand ermöglicht. Die Anthrachinonkatalysierte thermische Indol-C3-Alkylierung verläuft über einen Hydrogen Borrowing-Mechanismus und ist die erste organokatalytische Variante dieser Transformation. Im photochemischen Teil der Reaktion erfolgt eine Anthrachinon-katalysierte Photooxygenierung, gefolgt von einer Säure-vermittelten Semipinakol-Umlagerung. Die resultierenden 2,2-disubstituierten Indoxyle wurden in guten Gesamtausbeuten erhalten. Die intermediären 3-alkylierten Indole konnten ebenfalls mit moderaten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden.



Tandem-Indol-C3-Alkylierung/Photooxygenierung/1,2-Umlagerung

Des Weiteren wurden Studien zur Regio- sowie Enantioselektivität der BRØNSTED-Säurevermittelten 1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen zu 2,2-disubstituierten Indoxylen sowie 3,3-disubstituierten Oxindolen durchgeführt. Es wurde eine Diphenylphosphat-katalysierte Methode entwickelt, 2,3-disubstituierte 3-Hydroxyindolenine regioselektiv in 2,2-disubstituierte Oxindole umzulagern. In Untersuchungen zur asymmetrischen 1,2-Umlagerung in Gegenwart chiraler Phosphorsäuren wurden hohe Regioselektivität sowie vielversprechende Enantioselektivität erzielt.



Regioselektive 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen

ABSTRACT

The focus of this work was the development and investigation of quinone-catalyzed oxidative functionalizations of indole derivatives.

Initially, a new quinone-catalyzed thermal indole-C3-alkylation with amines was developed, which was combined with a visible light induced photooxygenation/ 1,2-rearrangement sequence in a tandem process. This method enables access to 2,2-disubstituted indoxyls in three steps from 2-substituted indoles in a one-flask procedure. The separation of the single catalytic cycles was possible due to the orthogonal ground and excited state reactivities of the quinone catalyst. The anthraquinone-catalyzed thermal indole-C3-alkylation proceeds *via* hydrogen borrowing-mechanism, which is the first organocatalytic type of this transformation. In the photochemical reaction occurs an anthraquinone-catalyzed photooxygenation followed by an acid mediated SEMIPINACOL rearrangement. The resulting 2,2-disubstituted indoxyls were obtained in good overall yields. The intermediate 3-alkylated indoles could also be isolated in moderate up to excellent yields.



Tandem-indole-C3-alkylation/photooxygenation/1,2-rearrangement

Furthermore, studies were carried out towards regioselectivity and enantioselectivity of the BRØNSTED-acid mediated 1,2-rearrangement of 2,3-disubstituted 3-hydroxyindolenines to 2,2-disubstituted indoxyls and 3,3-disubstituted oxindols. A diphenylphosphate-catalyzed method was developed to transform 2,3-disubstituted 3-hydroxyindolenines into 3,3-disubstituted oxindoles regioselectively. Studies towards the asymmetric

1,2-rearrangement in presence of chiral phosphoric acids resulted in high regioselectivity and promising enantioselectivity.



Regioselective 1,2-rearrangement of 3-hydroxyindolenines

1 EINLEITUNG

1.1 Indol – ein vielseitiges Strukturfragment mit medizinalchemischer Bedeutung

Das Indol-Ringsystem gehört zu den am meisten verbreiteten heterocyclischen Strukturfragmenten in biologischen Systemen. Bis heute wurden zahlreiche biologisch aktive Indolalkaloide identifiziert.^[1-6] Aufgrund der hohen Bindungsaffinität zu einer Vielzahl von Rezeptoren gelten substituierte Indole in der pharmazeutischen Forschung als "privilegiertes Grundgerüst^{«[7-10]} und bilden daher die Grundlage vieler Naturstoffbasierter sowie synthetischer Medikamente.^[1,2,10-16] Dabei ist die Struktur der Pharmazeutika ebenso vielfältig wie deren Wirkungsweise. In Schema 1 sind Beispiele für bedeutende Wirkstoffklassen aufgelistet, in denen Indol-basierte Substanzen vorkommen.^[1,16]



Schema 1: Beispiele für die biologische Aktivität Indol-basierter Pharmazeutika.^[1,16]

Prominente Vertreter von Indolalkaloiden sind zum Beispiel *Reserpin* (1) und *Yohimbin* (2), die zu den *Rauwolfia*-Alkaloiden zählen (Schema 2). *Reserpin* (1) wird gegen Bluthochdruck und früher auch bei psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt.^[2,17] *Yohimbin* (2) ist ein Antagonist des α_2 -Adrenorezeptors und findet unter anderem Anwendung bei erektiler Dysfunktion sowie zur Steigerung der Fettverbrennung im Leistungssport.^[18-20] *Tadalafil* (3) und *Delavirdin* (4) sind synthetische Indol-basierte Wirkstoffe. *Tadalafil* (3, Handelsname: *Cialis*) ist ein PDE5-Inhibitor und dient ebenfalls der Behandlung von

erektiler Dysfunktion. Weiterhin wird es bei pulmonal-arterieller Hypertonie sowie zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie eingesetzt.^[21-23] Delavirdin (4, Handelsname: *Rescriptor*) ist ein antiretroviraler Wirkstoff und kommt in der Therapie von HIV-1-infizierten Patienten (HIV = *Human Immunodeficiency Virus*) zum Einsatz.^[15,24]



Schema 2: Prominente Vertreter Indol-basierter Wirkstoffe.

Aufgrund der Relevanz von Indolderivaten für die medizinische Chemie ist die Entwicklung und Etablierung von neuen effizienten Verfahren zur Synthese und Funktionalisierung von Indolen nach wie vor von großem Interesse.^[2,6,8,11,14,25-31] In den folgenden Kapiteln werden Methoden zur oxidativen Funktionalisierung von Indolen beschrieben.

1.1.1 Oxidierte Indole: Oxindole und Indoxyle

Eine Vielzahl der natürlichen sowie synthetischen 2-Oxindole (Indolin-2-one) ist biologisch aktiv (z.B. antimikrobiell, antiproliferativ, antiphlogistisch).^[32-37] In Schema 3 sind einige Verbindungen mit 2-Oxindol-Substruktur dargestellt, die Antitumor-Aktivität aufweisen. *Mitraphyllin* (**5**) ist eines von fünf 2-Oxindolalkaloiden aus der Rinde der *Uncaria tomentosa* (Katzenkralle). Alle fünf Derivate, die sich lediglich in ihrer Stereochemie unterscheiden, inhibieren die Proliferation verschiedener Krebszellen.^[38,39] Aus dem Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* wurden *Spirotryprostatin A* (**6**) und *B* (**7**) isoliert, beide wirken antimitotisch.^[40,41] Das synthetische MI-888 (**8**) zeigte in vorklinischen Studien an Tieren eine hohe *in vivo* Antitumor-Aktivität.^[42] *Sunitinib* (**9**, Handelsname: *Sutent*) ist bereits seit 2006 als Medikament zugelassen und wirkt inhibitorisch auf Tumorwachstum sowie Angiogenese.^[43]



Schema 3: Natürliche und synthetische Oxindolderivate mit Anti-Krebs-Aktivität.

Die regioisomere Form des 2-Oxindols **10** (im Folgenden nur Oxindol genannt) ist das Indoxyl **11**. Ursprünglich wurde die Bezeichnung Indoxyl für 1*H*-Indol-3-ol **12** verwendet, das im Gleichgeweicht mit seinem Tautomer Indolin-3-on **11** vorliegt (Schema 4). Inzwischen ist bekannt, dass dieses Gleichgeweicht nahezu vollständig zur Keto-Form **11** verschoben ist.^[44] Daher bezieht sich die Bezeichnung Indoxyl heute für gewöhnlich auf Indolin-3-on **11**.^[45-47] Für 2,2-disubstituierte Indoxyle **13** ist zudem der Begriff Pseudoindoxyle gebräuchlich.^[48,49]



Schema 4: Keto-Enol-Tautomerie bei Indoxylen.

Das Indoxyl-Strukturmotiv findet sich ebenfalls in einer Vielzahl von Alkaloiden. Einige Beispiele sind in Schema 5 dargestellt. (+)-Austamid (14) ist ein Alkaloid aus dem

Schimmelpilz *Aspergillus ustus*.^[50] *Brevianamide* kommen als Sekundärmetaboliten in verschiedenen Spezies von *Penicillium* und *Aspergillus* vor,^[51,52] *Brevianamid A* (**15**) weist zytotoxische Eigenschaften auf.^[53] Aus der Orchideenart *Cephalanceropsis gracilis* wurde *Cephalinon B* (**16**) isoliert.^[54] Ein Beispiel für ein synthetisches Indoxyl ist *LipidGreen* (**17**), ein potenter *in vivo* Fluoreszenzmarker.^[55]



Schema 5: Beispiele für 2,2-disubstituierte Indoxyl-Alkaloide und der Fluoreszenzfarbstoff *Lipid Green* (17).

Die Methoden, 3,3-disubstituierte Oxindole **18** bzw. 2,2-disubstituierte Indoxyle **13** zu synthetisieren, sind vielfältig. Hauptsächlich werden zwei Strategien verfolgt, inter- oder intramolekulare Cyclisierungsreaktionen von substituierten Benzolderivaten (z. B. Aniline oder Arylazide) oder Oxidations/Umlagerungsreaktionen von 2,3-disubstituierten Indolen **19**.

Der Zugang zu 3,3-disubstituierten Oxindolen **18** über Cyclisierungsreaktionen erfolgt zumeist mittels Übergangsmetall-vermittelter intramolekularer α -Arylierung von Amiden **20** (Schema 6, Pfad A).^[56-62]



Schema 6: Häufig angewandte Strategien zur Darstellung 3,3-disubstituierter Oxindole 18 über intramolekulare Cyclisierungsreaktionen.

Ein Beispiel für eine derartige intramolekulare α -Arylierung ist die von KÜNDIG und Mitarbeitern entwickelte Methode zur oxidativen Cyclisierung von Aniliden **22** in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Kupfer(II)-chlorid und Natrium-*tert*-butanolat (Schema 7). Die Reaktion verläuft vermutlich über die radikalischen Zwischenstufen **23** und **24**.^[60]



Schema 7: Darstellung 3,3-disubstituierter Oxindole 25 mittels Kupfer-vermittelter oxidativer Cyclisierung von Aniliden 22 nach KÜNDIG und Mitarbeitern.^[60]

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung 3,3-disubstituierter Oxindole **18** ist die intramolekulare *N*-Arylierung von Amiden **21** (Schema 6, Pfad B).^[63-65] MURAKAMI und Mitarbeiter entwickelten ein derartiges Palladium-katalysiertes Verfahren in Gegenwart von Kupfer(II)-acetat als Cooxidationsmittel (Schema 8). Es wurde vermutet, dass das Palladium-Amid **26** und die cyclische Palladium-Spezies **27** als Intermediate durchlaufen werden.^[64]



Schema 8: Darstellung 3,3-disubstituierter Oxindole 29 mittels Palladium-katalysierter C_{sp^2} -H-Aktivierung nach MURAKAMI und Mitarbeitern.^[64]

Die Darstellung von 2,2-disubstituierten Indoxylen **13** über Cyclisierungsreaktionen kann beispielsweise ausgehend von Arylaziden erfolgen. GAGOSZ und Mitarbeiter entwickelten eine Gold-katalysierte Methode zur Umsetzung von (2-Alkinylaryl)aziden **30** mit allylischen Alkoholen **31** (Schema 9).^[66]



Schema 9: Darstellung von 2,2-disubstituierten Indoxylen **32** durch Umsetzung von (2-Alkinylaryl)-aziden **30** mit Allylalkoholen **31** nach GAGOSZ und Mitarbeitern.^[66]

Als Katalysator fungierte der Gold-Carben-Komplex 33. Mechanistisch verläuft die Reaktion vermutlich über ein intermediäres α -Imino-Gold-Carben 34, an das die

nucleophile Addition des Allylalkohols **31** erfolgt. Nach einer CLAISEN-Umlagerung wurde das 2,2-disubstituierte Indoxyl **32** erhalten. Ähnliche Verfahren wurden von ZHANG und Mitarbeitern^[67] sowie von GONG und Mitarbeitern publiziert.^[68] Ein Nachteil der Methode ist die mehrstufige Synthese der Substrate.

RAMANA und Mitarbeiter entwickelten eine Kupfer-katalysierte Eintopf-Methode, mit der (2-Bromaryl)ketone **36** zunächst zu (2-Azidaryl)ketonen **37** und letztlich zu 2,2-di-substituierten Indoxylen **38** umgesetzt wurden (Schema 10).^[69]





Schema 10: Kupfer-katalysierte Eintopf-Synthese von 2,2-disubstituierten Indoxylen **38** nach RAMANA und Mitarbeitern über eine nucleophile Substitution am Aromaten, gefolgt von einer intramolekularen Cyclisierung.^[69]

In anderen Verfahren zur Darstellung 2,2-disubstituierter Indoxyle **13** wurden (2-Aminoaryl)ketone Übergangsmetall-katalysiert mit Alkinen und Allenen umgesetzt.^[70,71]

Wie schon zuvor erwähnt, können 3,3-disubstituierte Oxindole **18** und 2,2-disubstituierte Indoxyle **13** zudem über Oxidations/Umlagerungsreaktionen von 2,3-disubstituierten Indolderivaten **19** synthetisiert werden. Bei derartigen Verfahren erfolgt zumeist im ersten Schritt die Oxidation von Indolen **19** zu 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen **39** bzw. 2,3-disubstituierten 2,3-Epoxyindolen **40** oder zu 2,3-disubstituierten 2-Hydroxy-indolinen **41** mit einer Abgangsgruppe X an C3, die anschließend zu Indoxyl **13** und/oder Oxindol **18** umgelagert werden (Schema 11).



Schema 11: Umlagerung von hydroxylierten und epoxidierten Indolderivaten zu 2,3-disubstituierten Indoxylen 13 bzw. 3,3-disubstituierten Oxindolen 18.

Häufig wird bei diesen Reaktionen ein Gemisch aus beiden Umlagerungsprodukten erhalten. Hierbei spielt das Substitutionsmuster des Substrats eine entscheidende Rolle: sowohl die Migrationstendenz der Reste R¹ und R² als auch Ringspannungen (bei polycyclischen Verbindungen) beeinflussen die Regioselektivität signifikant. Sterische Ansprüche im Substrat und in den Umlagerungsprodukten **13** und **18** können sich ebenfalls auswirken. Durch Wahl der geeigneten Reaktionsbedingungen kann die Regioselektivität jedoch in einigen Fällen beeinflusst werden. Daher ist die Entwicklung von Methoden zur regioselektiven 1,2-Umlagerung von **39**, **40** bzw. **41** von großem Interesse in der synthetischen Chemie.

Die Oxidation von Indolen **19** zu 3-Hydroxyindoleninen **39** und 2,3-Epoxyindolen **40** kann mittels "klassischer" Oxidationsmethoden erfolgen. Geeignete Oxidationsmittel sind Wasserstoffperoxid,^[72-75] *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA),^[76-82] Dimethyldioxiran (DMDO),^[83-90] und Oxaziridine^[74-93] sowie Sauerstoff in Photooxygenierungen.^[51,94-96] Die Umlagerung der resultierenden Oxidationsprodukte **39** bzw. **40** wird im Anschluss zumeist thermisch und unter sauren oder basischen Reaktionsbedingungen induziert. Im Folgenden werden repräsentative Beispiele aus der Naturstoffsynthese und -modifikation aufgeführt, bei denen der Zugang zur Oxindol- bzw. Indoxyl-Substruktur über Oxidations/ Umlagerungssequenzen erfolgte.

In der Totalsynthese von (+)-*Gliocladin C* (42) verwendeten HAO und Mitarbeiter Wasserstoffperoxid in Gegenwart katalytischer Mengen des L-Asparaginsäurederivats 43 sowie Diisopropylcarbodiimid (DIC) und *N*,*N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) zur

diastereoselektiven Oxidation von Tryptaminderivat 44. Das resultierende 3-Hydroxyindolenin 45 wurde anschließend Scandiumtriflat-vermittelt zum 3,3-disubstituierten Oxindol 46 umgelagert (Schema 12).^[73]



Schema 12: Oxidations/Umlagerungssequenz von 44 mit H_2O_2 und Sc(OTf)₃ in der Totalsynthese von (+)-*Gliocladin* (42) nach HAO und Mitarbeitern. DMAP = *N*,*N*-Dimethylaminopyridin, DIC = Diisopropylcarbodiimid.^[73]

In der von COREY und Mitarbeitern vorgestellten Totalsynthese von (+)-*Austamid* **47** wurde das pentacyclische Tryptaminderivat **48** mit *m*CPBA zum 3-Hydroxyindolenin **49** umgesetzt, welches anschließend durch Behandlung mit Natriummethanolat zum spirocyclischen Indoxyl **50** umgelagert wurde (Schema 13).^[82]



Schema 13: Oxidations/Umlagerungssequenz von **48** mit *m*CPBA und Natriummethanolat in der Totalsynthese von (+)-*Austamid* **47** nach COREY und Mitarbeitern.^[82]

MERCADO-MARIN und Mitarbeiter verwendeten DMDO für die simultane Oxidation des Indolbausteins sowie der Aminogruppe von **51** in der Totalsynthese von *ent-Citranilin B* (**52**). Die Umlagerung des postulierten intermediären C2-C3-Indolepoxids zum Spirooxindol **53** erfolgte bei Raumtemperatur (Schema 14).^[75]



Schema 14: Oxidations/Umlagerungssequenz von 51 mit *in situ*-generiertem DMDO in der Totalsynthese von *ent-Citrinalin B* (52) nach MERCADO-MARIN und Mitarbeitern. Oxon = $2 \text{ KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2 \text{SO}_4$.^[75]

Aufgrund der Instabilität von DMDO wird es für gewöhnlich *in situ* durch Reaktion von Aceton mit Kaliumperoxymonosulfat (erhältlich als Dreifachsalz Oxon: $2 \text{ KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) generiert (Schema 15).^[97]

Schema 15: Umsetzung von Aceton mit Oxon zu DMDO.^[97]

In der ersten stereoselektiven Totalsynthese von (–)-*Citrinadin A* (**54**) setzten MARTIN und Mitarbeiter das DAVIS-Oxaziridin **55** als Oxidationsmittel ein. In Gegenwart von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) wurde diastereoselektiv das C2-C3-Epoxid **56** erhalten, welches im Anschluss Essigsäure-vermittelt stereospezifisch zum pentacyclischen Spirooxindol **57** umgelagert wurde (Schema 16).^[88]



Schema 16: Oxidations/Umlagerungssequenz von 58 mit Davis-Oxaziridin 55 und HOAc in der Totalsynthese von (–)-*Citrinadin A* (54) nach MARTIN und Mitarbeitern. PPTS = Pyridinium-p-toluol-sulfonat.^[88]

In ihren Studien zur Modifikation von Indolmorphinanen führten NAGASE und Mitarbeiter eine aerobe Oxidation in Gegenwart von reduziertem Platin durch. Anschließend wurde 3-Hydroxyindolenin **59** DBU-vermittelt (DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) zur Spiroindoxyl-Spezies **60** umgelagert (Schema 17).^[96]



Schema 17: Aerobe Oxidation von Indolmorphinan 61, gefolgt von Basen-induzierter Umlagerung nach NAGASE und Mitarbeitern. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.^[96]

Die regioselektive Oxidation/Umlagerung von 2,3-disubstituierten Indolen **19** zu 3,3-disubstituierten Oxindolen **18** ist durch Umsetzung von mit einem geeigneten Oxidationsmittel in Gegenwart von Wasser möglich. Durch Einführung einer Abgangsgruppe X an Position 3 des Indols **19** erfolgt an C2 eine Hydroxylierung. Die resultierende 2-Hydroxyindolin-Spezies **41** lagert anschließend unter Freisetzung von HX regioselektiv zum Oxindol **18** um (Schema 18).^[98]



Schema 18: Regioselektive Oxidation/Umlagerung von 2,3-disubstituierten Indolen 19 zu 3,3-disubstituierten Oxindolen 18. X = Abgangsgruppe \neq OH.^[98]

Das gebräuchlichste Oxidationsmittel für diese Transformation ist *N*-Bromsuccinimid (NBS).^[99-105] XU und Mitarbeiter nutzten dieses Verfahren während ihrer Studien zu biologisch aktiven *Strictosamid*-Derivaten (Schema 19).^[105]



Schema 19: Modifikation von *Strictosamid* (62) über eine Oxidation/Umlagerung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in wässrigem THF nach XU und Mitarbeitern.^[105]

Neben den "klassischen" Oxidationsverfahren ist die durch sichtbares Licht induzierte aerobe Oxidation eine weitere attraktive Methode zur oxidativen Modifikation von Indolen. Im folgenden Kapitel werden repräsentative Beispiele für die Photooxygenierung von Indolen dargestellt. Der Fokus liegt hierbei auf Methoden, mit denen der Zugang zu 2,2-disubstituierten Indoxylen **13** bzw. 3,3-disubstituierten Oxindolen **18** ermöglicht wird.

1.1.2 Photooxygenierung von Indolen

Die Licht-induzierte aerobe Oxidation von Substraten unter Bildung von Substrat-Sauerstoff-Addukten wird als Photooxygenierung bezeichnet. Grundsätzlich wird zwischen drei mechanistischen Typen der Photooxygenierung unterschieden (Schema 20).^[106-109] Bei nach Typ I ablaufenden Photooxygenierungen wird ein Photokatalysator primär in seinen Singulett-Zustand angeregt und gelangt dann über Intersystem Crossing (ISC) in den längerlebigen angeregten Triplettzustand. Anschließend abstrahiert der Katalysator ein Wasserstoffatom vom Substrat (HAT). Das resultierende Substrat-Radikal reagiert mit Triplett-Sauerstoff $({}^{3}O_{2})$ zum Peroxyradikal bzw. zum Peroxid. Bei Typ II-Photooxygenierungen (Singulett-Oxygenierungen) gelangt ein Photosensibilisator ebenfalls durch Anregung und Intersystem Crossing in seinen angeregten Triplettzustand. Unter Relaxation des Sensibilisators wird durch einen Triplett-Triplett-Energietransfer hochreaktiver Singulett-Sauerstoff $(^{1}O_{2})$ erzeugt, welcher anschließend mit einem Akzeptormolekül reagiert.^[110] Typ III-Photooxygenierunsreaktionen verlaufen über ionische Intermediate. Zunächst erfolgt ein photoinduzierter Elektronentransfer (PET) vom Substrat auf den angeregten Photokatalysator im Triplettzustand. Anschließend wird vom Katalysator-Radikal-Anion ein Elektron auf Triplett-Sauerstoff (³O₂) übertragen. Das

resultierende Superoxid-Radikal-Anion (O_2^{\bullet}) rekombiniert mit dem Substrat-Radikal-Kation zum Photooxygenierungsprodukt.



Schema 20: Übersicht der verschiedenen Arten von Photooxygenierungen. Sens = Photosensibilisator; Kat = Photoredoxkatalysator; Subst = Substrat; ISC = *Intersystem Crossing*.^[106-109]

Die verschiedenen Arten der Photooxygenierung können konkurrierend ablaufen. Da sie jedoch häufig identische Produkte liefern, ist die eindeutige Bestimmung des dominanten Mechanismus nicht immer möglich.^[109,111] Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen kann jedoch ein Reaktionstyp begünstigt werden. Ideale Sensibilisatoren für Singulett-Oxygenierungen weisen eine hohe Triplett-Ausbeute Φ_{T} (auch *Intersystem Crossing*-Ausbeute Φ_{ISC}) sowie eine hohe Lebensdauer des angeregten Triplettzustands auf. Die Effizienz der ¹O₂-Generierung S_{Δ} eines Sensibilisators wird durch das Verhältnis der ¹O₂-Quantenausbeute Φ_{Δ} zur Triplett-Ausbeute Φ_{T} bestimmt. In Schema 21 sind die Farbstoffe Bengalrosa (BR), Methylenblau (MB) und Tetraphenylporphyrin (TPP) als Beispiele für gängige Photosensibilisatoren für Singulett-Oxygenierungen dargestellt.



Schema 21: Effiziente ¹O₂-Sensibilisatoren für Singulett-Oxygenierungen. $\Phi_{\rm T}$ = Triplett-Quantenausbeute; Φ_{Δ} = ¹O₂-Quantenausbeute; $S_{\Delta} = \Phi_{\Delta}/\Phi_{\rm T}$ = Effizienz der ¹O₂-Generierung.^[112-114]

Des Weiteren beeinflussen Lösungsmitteleigenschaften die Art der Photooxygenierung. Für Singulett-Oxygenierungen eignen sich halogenierte und deuterierte Lösungsmittel, da in diesen die Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff signifikant höher ist. Dementsprechend laufen Oxidationen nach Typ I und Typ III bevorzugt in polaren Lösungsmitteln ab.^[109,115-117]

Die Singulett-Oxygenierung ist eine gängige Methode zur Oxidation organischer Substrate. Singulett-Sauerstoff ist eine elektrophile Spezies mit olefinischem Charakter und wird daher zumeist mit Alkenen umgesetzt. Derartige Transformationen lassen sich in drei Kategorien unterteilen, die in Schema 22 als Übersicht dargestellt sind.^[109,110,115,118]



Schema 22: Reaktionsmöglichkeiten von ¹O₂ mit Alkenen.^[109,110,115,118]

Die [4+2]-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff mit cisoiden konjugierten Dienen führt zu Endoperoxiden. Die Reaktion mit aktivierten Doppelbindungen liefert 1,2-Dioxetane. Alkene mit allylischen Wasserstoffatomen können in einer En-Reaktion zu Hydroperoxiden reagieren. En-Reaktionen mit Singulett-Sauerstoff werden auch als SCHENCK-En-Reaktion bezeichnet.

Indole können auf verschiedene Arten mit Singulett-Sauerstoff reagieren. Welche ablaufen, hängt vom Reaktionen bevorzugt Substitutionsmuster und den Reaktionsbedingungen ab. In Schema 23 sind Beispiele für Photooxygenierungsprodukte von N-unsubstituierten Indolen dargestellt.^[109,119] Zunächst wird Singulett-Sauerstoff über eine [2+2]-Cycloaddition oder eine En-Reaktion an die nucleophile C2-C3-Doppelbindung des Indols addiert. Die resultierenden Produkte, das C2-C3-Dioxetan 64 und 3-Hydroperoxyindolenin 65, sind Tautomere. Aus Dioxetan 64 kann anschließend über eine C2-C3-Spaltung Ketoamid 66 generiert werden.^[120,121] Die Photooxygenierung von *N*-acylierten Indolen liefert bevorzugt Ketoamid **66**.^[122-124] Ausgehend von C2-unsubstituierten Indolen ist zudem die Bildung von 3-Hydroxyoxindolen 67 möglich.^[119] 3-Hydroperoxyindolenine 65 können reduktiv in 3-Hydroxyindolenine 39 überführt werden.^[120,122,125]



Schema 23: Beispiele für Produkte der Singulett-Oxygenierung von Indolderivaten 19.

Die Photooxygenierung von Indolen kann zudem mit der Einführung von Nucleophilen kombiniert werden.^[126] Dieses Verfahren findet beispielsweise bei der Umwandlung von Tryptaminderivaten **68** zu 3a-Hydroxyhexahydropyrroloindolen **69** Anwendung (Schema 24).^[119,121,127-130]



Schema 24: Photooxygenierung/Cyclisierung von Tryptaminderivaten 68 zu 3a-Hydroxyhexahydropyrroloindolen 69.

Eine weitere nützliche Transformation dieser Art ist die von LING und Mitarbeitern entwickelte Singulett-Oxygenierung von 2-Arylindolen **71** zu 2-Arylindol-3-onen **72** in Gegenwart katalytischer Mengen Methylenblau sowie Pyridin in Methanol. Intermediär entsteht hier das instabile 2-Aryl-2-methoxyindoxyl **73** und nach thermischer Eliminierung von Methanol wird **72** generiert (Schema 25a).^[131]



Schema 25: a) Synthese von 2-Arylindol-3-onen 72 über Singulett-Oxygenierung von 71, gefolgt von thermischer Eliminierung von Methanol;^[131] b) Singulett-Oxygenierung von 71, gefolgt von MANNICH-artiger Reaktion nach LING und Mitarbeitern. Bestrahlung mit Wolfram-Halogenlampen. MB = Methylenblau.^[132]

Durch Kombination dieser Singulett-Oxygenierung mit einer *in situ* durchgeführten MANNICH-artigen Umsetzung von **73** konnten zudem 2,2-diarylierte Indoxyle **74** dargestellt werden (Schema 25b).^[132]

Weiterhin können ausgehend von 2-Arylindol-3-onen **72** durch Umsetzung mit GRIGNARD-Reagenzien 2,3-disubstituierte 3-Hydroxyindolenine **39** erhalten werden.^[133,134] MCWHORTER und Mitarbeiter koppelten die nucleophile Addition von GRIGNARD-Reagenzien an Arylindol-3-one **75** mit der Säure-vermittelten Semipinakol-Umlagerung zu 2,2-disubstituierten Indoxylen **76**. Anwendung fand diese Synthesesequenz in der Totalsynthese von *8-Desbromohinckdentin A* (**77**) (Schema 26).^[135]



8-Desbromohinckdentin A

Schema 26: a) Umsetzung von 2-Arylindol-3-onen 75 mit GRIGNARD-Reagenzien zu 3-Hydroxyindoleninen 78 und deren Umlagerung zu 2,2-disubstituierten Indoxylen 76,^[134] b) Anwendung dieser Sequenz in der Totalsynthese von 8-*Desbromohinckdentin A* (77) nach MCWHORTER und Mitarbeitern.^[135]

XIAO und Mitarbeiter entwickelten eine Ruthenium-katalysierte Methode für die Photooxygenierung von 2-Aryl-3-benzylindolen **79**, die nach einer *in situ*-Semipinakol-Umlagerung der intermediären 3-Hydroxyindolenine **80** 2,2-disubstituierte Indoxyle **81** lieferte (Schema 27).^[136] Es wurde vermutet, dass hier zunächst ein Ein-Elektronen-Transfer vom Substrat **79** auf den angeregten Photokatalysator **82** stattfindet. Durch Interaktion der resultierenden Katalysatorspezies mit Triplett-Sauerstoff wird unter Regenerierung des Katalysators Superoxid generiert, das anschließend mit dem Substrat-Radikal-Kation zu einem 3-Hydroperoxyindolenin **83** reagiert (Typ III-Photooxygenierung).



Schema 27: Ruthenium-katalysierte Photooxygenierung/Semipinakol-Umlagerung von 2,3-disubstituierten Indolen **79** nach XIAO und Mitarbeitern.^[136]

Kürzlich publizierten ZHU und Mitarbeiter ein Protokoll, in dem die Rutheniumkatalysierte Photooxygenierung *in situ* mit einer intramolekularen Cyclisierung kombiniert wurde. Mit dieser Methode wurden Indole, die am Stickstoff oder an Position 2 einen Alkoholsubstituenten enthalten, in anellierte bzw. spirocyclischen Indoxyle **84** und **85** überführt (Schema 28).^[137]



Schema 28: Ruthenium-katalysierte Photooxygenierung/Cyclisierung von Indolen **86** und **87** a) zu anellierten Indoxylen **84** und b) zu Spiroindoxylen **85** nach ZHU und Mitarbeitern. CFL = Kompaktleuchtstofflampe (36 W); DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan.^[137]
1.2 Chinone und Anthrachinone

Cyclische vollkonjugierte Dione (Sechsringe) werden als Chinone bezeichnet. Sie können als Oxidationsprodukte von Aromaten angesehen werden und liegen als 1,2-Dion (*ortho*-Chinon) oder als 1,4-Dion (*para*-Chinon) vor. Auf Basis des aromatischen Grundgerüsts, von dem sie sich ableiten, lassen sich Chinone in verschiedene Klassen unterteilen, die bedeutendsten sind Benzochinone, Naphthochinone und Anthrachinone (Schema 29).



Schema 29: Bedeutende Untergruppen von Chinonen.

Chinone sind redoxaktive organische Substanzen und können mittels Ein-Elektron/Ein-Proton-Transfer reversibel zweistufig reduziert werden. Dabei entsteht zunächst ein Semichinon-Radikal **88** und anschließend ein Hydrochinon (Diphenol) **89** (Schema 30).^[138,139]



Schema 30: Drei mögliche Oxidationszustände von Chinonen mittels Ein-Elektron/Ein-Proton-Transfer am Beispiel von *p*-Benzochinon (90).^[138,139]

Bei Chinonen mit einem hohen Reduktionspotential, wie zum Beispiel 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ, **91**) und Chloranil (2,3,5,6-Tetrachlor-1,2-benzochinon, **92**), kann die Transformation vom Chinon zum Hydrochinon **93** zudem über ein Semichinon-Anion **94** erfolgen (Schema 31).^[139]



Schema 31: Transformation vom Chinon zum Hydrochinon 93 über ein Semichinon-Anion 94 am Beispiel von DDQ 91.^[139]

Das Chinon-Gerüst ist ein häufiges Strukturmotiv in der Natur. Somit sind Chinone an vielen biologischen Prozessen beteiligt, wie zum Beispiel an Elektronentransferketten in Atmung (Ubichinone, 95)^[140] und Photosynthese (Plastochinone, 96)^[141] oder an der Aktivierung von Gerinnungsfaktoren (Vitamin K₂, 97).^[142] In sogenannten Chinoenzymen, welche die Oxidation organischer Substrate katalysieren, fungieren Chinone als Cofaktoren.^[143-147] Ein bedeutender Vertreter dieser Substanzen ist Pyrrolochinolinchinon (PQQ, 98), das in Bakterien und höheren Organismen an zahlreichen biochemischen Reaktionen beteiligt ist und dessen physiologische Bedeutung für Säugetiere derzeit intensiv untersucht wird.^[148-151]



Schema 32: Beispiele für natürliche Chinone (oxidierte Form).

Aufgrund ihrer Redoxeigenschaften finden Chinone sowohl in der pharmazeutischen^[152-154] als auch in der synthetischen^[139,155,156] und industriellen Forschung^[157] vielfach Anwendung. So basiert zum Beispiel die Produktion von Wasserstoffperoxid im industriellen Maßstab auf einem Anthrachinon-vermittelten Verfahren (Anthrachinon-Oxidations-Prozess, auch RIEDL-PFLEIDERER-Prozess).^[157] Des Weiteren wurden in den letzten Jahren vielversprechende Ergebnisse bei der Untersuchung von Polymer-gebundenen Anthrachinonen als Kathodenmaterial in wiederaufladbaren Lithium-Batterien erzielt.^[158-160]

In der organischen Chemie kommen Chinone schon seit Jahrzehnten als stöchiometrische Oxidationsmittel zum Einsatz.^[155,161,162] In moderneren Verfahren werden häufig katalytische Mengen eines Chinons in Kombination mit einem geeigneten Cooxidationsmittel verwendet.^[163-167]

Eine besondere Eigenschaft von Chinonen ist ihre orthogonale Reaktivität im Grundzustand^[162] und im angeregten Zustand.^[168,169] Somit können Chinone auch als Katalysatoren bzw. Sensibilisatoren in Photoredoxreaktionen oder Photooxygenierungen fungieren.

1.2.1 Photokatalyse mit Anthrachinonen

Bei photophysikalischen Prozessen gelangt ein Molekül zunächst durch Absorption von Licht von seinem Grundzustand (S_0) in einen angeregten Singulettzustand (S_n). Über innere Umwandlung (IC) wird der niedrigste angeregte Singulettzustand (S_1) erreicht, von dem durch spontane Emission (Fluoreszenz) sowie innere Umwandlung die Relaxation des Moleküls erfolgen kann oder es gelangt über ein *Intersystem Crossing* (ISC) in den angeregten Triplettzustand. Das Molekül kann nun wiederum unter Abgabe von Strahlung (Phosphoreszenz) sowie strahlungsfrei relaxieren oder an photochemischen Reaktionen teilnehmen (Abbildung 1).



Abbildung 1: JABLONSKI-Diagramm: photophysikalische Übergänge von Molekülen. A = Absorption; F = Fluoreszenz; IC = Innere Umwandlung (*Internal Conversion*); ISC = *Intersystem Crossing*; P = Phosphoreszenz.

Im Bereich der Photokatalyse wird zwischen Photoredoxreaktionen, die durch photoinduzierten Elektronen- oder Wasserstoffatom-Transfer induziert werden, und Photosensibilisierungen, bei denen ein Energietransfer erfolgt, unterschieden.

Die Effizienz eines Photoredoxkatalysators wird durch seine Absorptivität, seine Triplettausbeute $\Phi_{\rm T}$ und sein Reduktions- bzw. Oxidationspotential im angeregten Triplettzustand $E_{\rm Red}^*$ bzw. $E_{\rm Ox}^*$ bestimmt. Dieses kann näherungsweise mit folgender Gleichung bestimmt werden, wobei E^0 das entsprechende Potential im Grundzustand und $E_{0.0}$ die Anregungsenergie ist:^[170]

$$E_{\text{Red}}^* \approx E_{\text{Red}}^0 + E_{0-0} \tag{1}$$

$$E_{\rm Ox}^* \approx E_{\rm Ox}^0 + E_{0.0}$$
 (2)

 E_{Red}^{0} = Reduktionspotential im Grundzustand E_{0-0} = Anregungsenergie (Schnittpunkt von Absorptions- und Emissionspektrum).

Wird eine photochemische Reaktion durch einen photoinduzierten Elektronen-Transfer initiiert, kann die GIBBS-Energie ΔG_{PET} dieses Prozesses nach folgender Gleichung ermittelt werden:^[170-172]

$$\Delta G_{\rm PET} = -F[E_{\rm Ox}^0({\rm D}) - E_{\rm Red}^0({\rm A})] - w - E_{0.0}$$
(3)

F = FARADAY-Konstante = 96 485.337 $\frac{C}{mol}$

 $E_{Ox}^{0}(D) = Oxidationspotential des Donors im Grundzustand$ $<math>E_{Red}^{0}(A) = Reduktionspotential des Akzeptors im Grundzustand$ w = Term für die COULOMB-Energie.

Der Term w steht für die elektrostatische Arbeit, die durch Lösungsmittel-abhängige COULOMB-Interaktionen des aus dem PET resultierenden Ionenpaares bedingt wird. In Berechnungen wird er häufig vernachlässigt, da die Werte zumeist weniger als 0.1 eV betragen (z.B. 0.06 eV für die vollständige Trennung einer Elektronenladung in

Acetonitril). Bei einem negativen Wert für ΔG_{PET} , ist ein PET vom Donor auf den Akzeptor thermodynamisch begünstigt.^[170,172]

In Tabelle 1 sind einige photophysikalische Eigenschaften von verschiedenen Anthrachinonen im Vergleich mit DDQ **91**, einem potenten und vielseitigen Oxidationsmittel,^[156,161,173] zusammengefasst. Sowohl die Reduktionspotentiale als auch die Triplettausbeuten werden vom Lösungsmittel sowie dem pH-Wert beeinflusst, daher sind Literaturdaten nur eingeschränkt vergleichbar. Die in Tabelle 1 angegebenen Daten wurden in pH-neutralen, aprotischen Lösungsmitteln ermittelt. Mit Reduktionspotentialen von -0.5 bis +0.3 V gegen die Standard-Wasserstoff-Elektrode (SHE) sind die angegebenen Chinone im Grundzustand bereits potente Oxidationsmittel. Im angeregten Triplett-Zustand erreicht das Reduktionspotential noch beträchtlich höhere Werte zwischen +1.7 und +3.0 V (gegen SHE).

#	Chinon	Absorption λ _{max} [nm]	${oldsymbol{\varPhi}}_{\mathrm{T}}$	E_{Red}^{0} [V] vs. SHE ^[174]	E_{Red}^{*} [V] vs. SHE ^[174]
1	DDQ	330 ^[a]	$1.0^{[a,170]}$	+0.27	+2.94
2	AQ	325 ^[b]	$1.0^{\lfloor a, 175 \rfloor}$	-0.45	+1.92
3	1,5-DCAQ	340 ^[a]	k.A.	-0.37	+2.27
4	1,2-DHAQ	$422^{[a,176]}$	$0.16^{[a,176]}$	-0.30	+2.65
5	1,8-DHAQ	430 ^[c]	$0.72^{[a,176]}$	-0.33	+2.67
6	1-AAQ	465 ^[a]	$0.10^{[d,169]}$	-0.44	+1.71
7	1,4-DAAQ	590 ^[e,168]	$0.06^{[f,177]}$	-0.41	+1.67
8	1,5-DAAQ	500 ^[c]	$0.40^{[a,178]}$	k.A.	k.A.
CI CI CI 1,8-	O C C C C C C C C C C C C C	$ \begin{array}{c} $			

Tabelle 1: Photophysikalische Eigenschaften von DDQ 91 und verschiedenen Anthrachinonen.

Die Donor-substituierten Anthrachinone weisen Absorptionsmaxima im Bereich des sichtbaren Lichts auf und sind somit besonders attraktiv für photokatalytische Anwendungen (Einträge 4-8). Die Triplettausbeute dieser Anthrachinone ist stark vom Substitutionsmuster abhängig. Alizarin (1,2-DHAQ, 101) hat in Acetonitril eine Triplettausbeute von 0.16, während die von Chrysazin (1,8-DHAQ, 102) bei 0.72 liegt (Einträge 4/5). Von den Aminoanthrachinonen hat 1,5-DAAQ 105 die höchste Triplettausbeute mit 0.40 (Eintrag 8). 1-AAQ 103 und 1,4-DAAQ 104 erreichen Werte von ≤ 0.10 (Einträge 6/7). Die Variation der Triplett-Ausbeuten innerhalb der Anthrachinone lässt sich durch energetische Unterschiede des jeweiligen niedrigsten Singulett-Zustands $(S_{1(\pi,\pi^*)})$ erklären. Bei Hydroxy- und Amino-substituierten Anthrachinonen mit einem niedrigen S₁-Niveau, wie zum Beispiel 1,2-DHAQ (Alizarin; 101), wird durch Intersystem Crossing direkt der niedrigste Triplett-Zustand $(T_{1(\pi,\pi^*)})$ gebildet (Abbildung 2a). Im Gegensatz dazu gelangen Anthrachinone mit einem hohen S₁-Niveau, wie 1,8-DHAQ (Chrysazin; 102), über Intersystem Crossing bevorzugt in den zweiten Triplett-Zustand $(T_{2(n,\pi^*)})$, da dieser energetisch unter oder sehr nah am S₁-Zustand liegt. Über innere Umwandlung erfolgt anschließend ein schneller Übergang vom T2- zum T1-Zustand (Abbildung 2b).^[176,179] Nach der EL SAYED-Regel verläuft der Übergang $S_{1(\pi,\pi^*)} \rightarrow T_{2(n,\pi^*)}$ schneller und somit effizienter als der Übergang $S_{1(\pi,\pi^*)} \rightarrow T_{1(\pi,\pi^*)}$, wodurch sich eine höhere Triplett-Quantenausbeute für diese Anthrachinone ergibt.^[180]



Abbildung 2: JABLONSKI-Diagramm für die photophysikalischen Übergänge von AQs mit a) $E_{S_1} < E_{T_2}$ und b) $E_{S_1} \ge E_{T_2}$. IC = Innere Umwandlung (*Internal Conversion*); ISC = *Intersystem Crossing*; F = Fluoreszenz; P = Phosphoreszenz.

Bei Hydroxy- und Amino-substituierten Anthrachinonen erfolgt die Desaktivierung des S₁-Zustands zudem auch durch Ausbildung intra- und intermolekularer Wasserstoff-

brücken sowie Tautomerie.^[168,179] Daher weisen einige dieser Anthrachinone nur geringe Triplettausbeuten auf.

Anthrachinone reagieren im angeregten Triplettzustand (³AQ^{*}) mit einem Donor (D) primär über einen photoinduzierten oxidativen Elektronen-Transfer (PET, Gleichung 4) oder eine H-Atom-Abstraktion (HAT, Gleichung 5).^[181,182]

$${}^{3}AQ^{*} + D \rightarrow AQ^{\bullet} + D^{\bullet} \qquad (4)$$
$${}^{3}AQ^{*} + D - H \rightarrow AQH^{\bullet} + D^{\bullet} \qquad (5)$$

Für mit sichtbarem Licht induzierte Anthrachinon-katalysierte Photoredoxreaktionen wurden bereits verschiedene Anwendungen publiziert.^[183-190] ITOH und Mitarbeiter entwickelten zum Beispiel eine Methode zur direkten Perfluoralkylierung von elektronen-reichen Aromaten und Heteroaromaten in Gegenwart katalytischer Mengen 2-Carboxy-anthrachinon.^[183] Von BRASHOLZ und Mitarbeitern wurde kürzlich ein eleganter Eintopf-Prozess präsentiert, mit dem ausgehend von 2-Aryltetrahydroisochinolinen **106** in einer CDC/Dehydrogenierungs/ 6π -Cyclisierungs/Oxidationskaskade 12-Nitro-substituierte Indoloisochinoline **107** synthetisiert wurden (CDC = *Cross-Dehydrogenative Coupling*). Als Katalysator wurde 1-Aminoanthrachinon **103** eingesetzt.^[189]

Ein weiterer bedeutender Anwendungsbereich für Anthrachinone-vermittelte Photoreaktionen ist die Photooxygenierung organischer Substrate. Wie bereits in Kapitel 1.1.2 beschrieben, werden Photooxygenierungen nach Typ I und Typ III durch einen HAT bzw. einen PET auf den Katalysator initiiert und sind somit ebenfalls Photoredoxreaktionen. Bei Typ I-Reaktionen abstrahiert das Anthrachinon im Triplettzustand (³AQ^{*}) primär ein H-Atom vom Substrat (Gleichung 6). Das resultierende Substrat-Radikal reagiert mit Triplett-Sauerstoff zum Peroxyradikal (Gleichung 7) und anschließend zum Oxygenierungsprodukt.

$${}^{3}AQ^{*} + Subst-H \rightarrow AQH^{*} + Subst^{*}$$
(6)
Subst^{*} + ${}^{3}O_{2} \rightarrow Subst-OO^{*}$ (7)

Kürzlich wurde von CHEN und Mitarbeitern eine photokatalytische Methode zur Optimierung des Anthrachinon-Oxidations-Prozesses (AO-Prozess) zur Synthese von

Wasserstoffperoxid entwickelt, die formal als Typ I-Oxygenierung von Wasserstoff aufgefasst werden kann.^[190] Im konventionellen AO-Prozess wird ein 2-Alkylanthrachinon **108** zunächst Palladium-katalysiert mit Wasserstoff zum Hydrochinon **109** hydrogeniert. Durch Wasserstoff-Transfer von **109** auf Sauerstoff entsteht unter Regenerierung der Anthrachinon-Spezies Wasserstoffperoxid (Schema 33a). Zur Vermeidung explosiver Gase ist die strikte Trennung von Hydrierungs- und Oxidationsprozess erforderlich. Weiterhin kommt es teilweise zur Reduktion des unsubstituierten aromatischen Rings am Anthrachinon durch den Katalysator.^[157] In der neuen photokatalytischen Methode fungiert das Lösungsmittel (Mesitylen) als Wasserstoffquelle. Zunächst erfolgt ein HAT von Mesitylen auf den angeregten Katalysator. Durch Interaktion des resultierenden Semichinon-Radikals AQH^{*} mit Sauerstoff entstehen Hydroperoxyl-Radikale, die anschließend zu Wasserstoffperoxid und Sauerstoff disproportionieren (Schema 33b). Da in diesem Verfahren kein Wasserstoff eingesetzt wird, entfällt die im AO-Prozess zwingend erforderliche Trennung der Hydrierungs- und der Oxidationsreaktion.^[190]



Schema 33: a) Prinzip des konventionellen AO-Prozesses;^[157] b) kontinuierliche photokatalytische Synthese von H_2O_2 nach CHEN und Mitarbeitern. Bestrahlung mit sichtbarem Licht. LM = Lösungsmittel (Mesitylen).^[190]

Von ITOH und Mitarbeitern wurden zudem Anthrachinon-katalysierte photochemische Methoden zur Synthese von geminalen Dihydroperoxiden,^[183] Oxygenierung von Alkohen,^[184] oxidativen Spaltung von 1,3-Diketonen^[186] sowie zur Epoxiderung von α,β -ungesättigten Ketonen entwickelt.^[187] Die Autoren vermuten, dass diese Photooxy-genierungen ebenfalls nach einem Typ I-Mechanismus ablaufen.

Anthrachinon-katalysierte Photooxygenierungen können alternativ auch nach dem Typ III-Mechanismus über die Bildung von Superoxid-Radikal-Anionen verlaufen.^[191,192,193] Hier kommt es zunächst zum PET vom Substrat auf den angeregten Katalysator (Gleichung 8), gefolgt von einem weiteren PET vom Anthrachinon-Radikal-Kation auf Triplett-Sauerstoff (Gleichung 9). Rekombination des resultierenden Superoxid-Radikal-Anions mit dem Substrat-Radikal-Kation ergibt das Substrat-Sauerstoff-Addukt, das anschließend gegebenenfalls zum finalen Oxygenierungsprodukt weiterreagiert (Gleichung 10).

$${}^{3}\mathrm{AQ}^{*} + \mathrm{Subst} \to \mathrm{AQ}^{\bullet-} + \mathrm{Subst}^{\bullet+}$$
 (8)

$$AQ^{\bullet} + {}^{3}O_{2} \rightarrow AQ + O_{2}^{\bullet}$$
⁽⁹⁾

$$O_2^{\bullet-} + Subst^{\bullet+} \rightarrow Subst-O_2$$
 (10)

Bei Singulett-Oxygenierungen wird die reaktive Sauerstoffspezies durch Energieübertragung vom Sensibilisator im Triplettzustand auf Triplett-Sauerstoff erzeugt (Gleichung 11). Der hochreaktive Singulett-Sauerstoff reagiert anschließend mit dem Substrat zum Photooxygenierungsprodukt (Gleichung 12).

$${}^{3}\mathrm{AQ}^{*} + {}^{3}\mathrm{O}_{2} \rightarrow \mathrm{AQ} + {}^{1}\mathrm{O}_{2}$$

$$(11)$$

$$^{1}O_{2} + \text{Subst} \rightarrow \text{Subst-O}_{2}$$
 (12)

Die Fähigkeit eines Photosensibilisators Singulett-Sauerstoff zu generieren ist von der Absorptivität sowie der Triplett-Quantenausbeute $\Phi_{\rm T}$ und der Triplett-Lebensdauer abhängig. Die Effektivität der ¹O₂-Generierung S_{Δ} wird durch das Verhältnis der ¹O₂-Quantenausbeute Φ_{Δ} zur Triplettausbeute $\Phi_{\rm T}$ bestimmt. In Tabelle 2 sind diese Werte für verschiedene Anthrachinon-Derivate im Vergleich mit etablierten Photosensibilisatoren zusammengefasst. Bengalrosa und Methylenblau sind bei guten bis sehr guten Triplett-Ausbeuten von 0.5 bzw. 0.7 sehr effiziente ¹O₂-Sensibilisatoren (Einträge 1-3).

#	Sensibilisator	${oldsymbol{\varPhi}}_{\mathrm{T}}$	${oldsymbol{\varPhi}}_{\Delta}^{[a]}$	S_{Δ}
1	Bengalrosa	0.85	0.68 ^[b,112]	0.80
2	Methylenblau	0.52	0.52 ^[c,113]	1.00
3	AQ 99	0.90	$0.70^{[d,176]}$	0.78
4	1-HAQ 110	k.A.	$0.25^{[d,176]}$	k.A.
5	1,2-DHAQ 101	0.16	0.03 ^[d,176]	0.19
6	1,4-DHAQ 111	0.30	0.08 ^[d,176]	0.27
7	1,8-DHAQ 102	0.72	$0.69^{[d,176]}$	0.96
8	1-AAQ 103	k.A.	0.20 ^[e,194]	k.A.
9	2-AAQ 112	k.A.	$0.02^{[e,194]}$	k.A.
10	1,4-DAAQ 104	k.A.	$0.01^{[e,194]}$	k.A.
11	1,5-DAAQ 105	k.A.	0.46 ^[e,194]	k.A.

Tabelle 2: ${}^{1}O_{2}$ -Quantenausbeute Φ_{Δ} , Triplett-Quantenausbeute Φ_{T} und Effektivität der ${}^{1}O_{2}$ -Generierung für verschiedenen AQ-Derivate im Vergleich mit etablierten Sensibilisatoren.

 $S_{\Delta} = \Phi_{\Delta}/\Phi_{\rm T}$; AQ = Anthrachinon; HAQ = Hydroxy-AQ; DHAQ = Dihydroxy-AQ; AAQ = Amino-AQ; DAAQ = Diamino-AQ; k.A. = keine Angabe in der Literatur. [a] unter Luft; [b] in EtOH; [c] in MeOH; [d] in MeCN; [e] in CHCl₃.

Aufgrund der bereits beschriebenen variierenden Triplett-Ausbeuten innerhalb der Anthrachinone unterscheidet sich auch die Effizienz der ¹O₂-Generierung stark. Anthrachinon (AQ, **99**) und Chrysazin (1,8-DHAQ, **102**) weisen sowohl hohe Triplettausbeuten als auch hohe ¹O₂-Ausbeuten auf und sind somit potente ¹O₂-Photosensibilisatoren. Der Wert der ¹O₂-Quantenausbeute von 1,5-Diaminoanthrachinon (1,5-DAAQ, **105**) ist mit 0.46 in Chloroform ebenfalls hoch, in der Literatur ist für dieses Lösungsmittel jedoch keine Triplettausbeute angegeben. Die Triplettausbeute von 1,5-DAAQ **105** in Acetotonitril beträgt 0.40 (Tabelle 1, Eintrag 8),^[178] in Toluol wurde sie mit 0.45 und in Methanol mit 0.30 bestimmt.^[179] Die Abnahme der Triplettausbeute in Methanol lässt sich durch Zunahme der strahlungsfreien Relaxation aufgrund von Wasserstoffbrücken zwischen den Aminosubstituenten und dem Lösungsmittel erklären. Da dieser Effekt in aprotischen Lösungsmitteln ausgeschlossen ist, ist anzunehmen, dass die Triplettausbeute von 1,5-DAAQ **105** in Chloroform ebenfalls bei etwa 0.40 liegt. Demzufolge wäre auch 1,5-DAAQ **105** ein potenter Photosensibilisator für die Generierung von Singulett-Sauerstoff.

2 AUFGABENSTELLUNG

Im Rahmen dieser Arbeit sollten verschiedene Strategien zur Funktionalisierung von Indolderivaten entwickelt und untersucht werden. Der Fokus lag hierbei auf der Synthese und Modifikation oxidierter Indole. Es sollten bevorzugt moderne Konzepte angewandt werden, die hinsichtlich der Prinzipien der *Grünen Chemie* als vorteilhaft einzuordnen sind:^[195]

- Grundsätzlich sind selektive katalytische Methoden dem Einsatz stöchiometrischer Reagenzien vorzuziehen.
- Bezüglich der Vermeidung problematischer (Metall-haltiger) Abfälle ist die Verwendung von Organokatalysatoren sinnvoll.
- Bei der Wahl von Methoden und Reagenzien ist auf eine hohe Atomökonomie zu achten (z.B. Verwendung von Sauerstoff als Oxidationsmittel, Vermeidung anorganischer Salze als Abfälle).
- Die Nutzung von sichtbarem Licht als Energiequelle f
 ür chemische Reaktionen ist sehr attraktiv. Photokatalytische Prozesse verlaufen zumeist ohne zus
 ätzliche thermische Einwirkung, zudem ist sichtbares Licht nahezu unbegrenzt verf
 ügbar. Des Weiteren weist sichtbares Licht, verglichen mit UV-Licht, eine h
 öhere Kompatibilit
 ät bez
 üglich funktioneller Gruppen in Substraten auf. Somit ergeben sich ein breiteres Anwendungsspektrum und eine h
 öhere Produktselektivit
 ät.
- Die Entwicklung von Verfahren, in denen mehrere Reaktionssequenzen in einem Prozess kombiniert werden (Eintopf-Verfahren) ist ebenfalls empfehlenswert, da somit die signifikante Reduktion von Abfall, sowie Material- und Zeitaufwand ermöglicht wird.

3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

3.1 Tandem-Organokatalyse und Photokatalyse: Chinon-katalysierte Indol-C3-Alkylierung/Photooxygenierung/1,2-Umlagerung

In der Tandem-Katalyse werden grundlegend verschiedene Transformationen in einem Eintopf-Verfahren kombiniert.^[196-198] Dabei werden drei Arten der Tandem-Katalyse unterschieden. In orthogonalen Tandem-Prozessen vermitteln verschiedene Katalysatoren die einzelnen Reaktionen. Im Idealfall der Tandem-Katalyse ist jedoch nur ein (Prä-)Katalysator für mehrere aufeinanderfolgende Katalysecyclen erforderlich. Werden die verschiedenen Mechanismen nacheinander spontan vom gleichen Katalysator vermittelt, wird dies als Auto-Tandem-Katalyse bezeichnet. In der assistierten Tandem-Katalyse hingegen wird der Katalysator nach Katalysecyclus A durch physikalische oder chemische Einwirkung in eine andere katalytische Spezies überführt, wodurch Katalysecyclus B eingeleitet wird (Abbildung 3).^[196,198]



Abbildung 3: Schematische Darstellung der assistierten Tandem-Katalyse.^[196]

Die Anwendung Tandem-katalytischer Verfahren in der synthetischen Chemie ist aufgrund ökonomischer und ökologischer Vorteile sehr attraktiv. Da die Aufarbeitung und Isolierung von Zwischenprodukten entfällt, wird sowohl Zeit- und Materialaufwand als auch Abfall vermindert, folglich werden die Gesamtkosten entsprechender Prozesse signifikant reduziert. Bei der Entwicklung Tandem-katalytischer Methoden ist die Optimierung der allgemeinen Effektivität des Prozesses eine Herausforderung, da dies die präzise Trennung der katalytischen Aktivität in den einzelnen Reaktionen erfordert. Im Fall von Übergangsmetall-vermittelten Reaktionen kann die Separation beispielsweise durch *in situ*-Modifikation der Ligandensphäre oder durch Änderung der Oxidationsstufe des Metalls erreicht werden.^[199-207] Die Verwendung von Organokatalysatoren mit orthogonalen Reaktivitäten im Grund- und angeregten Zustand ermöglicht ebenfalls die klare Trennung verschiedener Katalsysecyclen. Wie bereits in Kapitel 1.2 beschrieben, besitzen Chinone eben diese Eigenschaften und sind somit prädestiniert für den Einsatz in Tandem-katalytischen Prozessen. In diesem Kapitel wird die Entwicklung einer Anthrachinon-katalysierten Tandem-Reaktion vorgestellt, in der 2-substituierte Indole **113** über ein 2,3-disubstituiertes Indol-Intermediat **114** in 2,2-disubstituierte Indoxyle **115** überführt werden (Abbildung 4).^[208]



Abbildung 4: Tandem-Prozess für die Synthese von 2,2-disubstituierten Indoxylen 115 mittels Anthrachinon-katalysierter Indol-C3-Alkylierung/Photooxygenierung/1,2-Umlagerung (assistierte Tandem-Katalyse).

Im ersten, thermisch initiierten Teil der Reaktion vermittelt der Anthrachinon-Katalysator die C3-Alkylierung von Indolen **113** mit Benzylaminen **118**. Im Anschluss erfolgt die durch sichtbares Licht induzierte Photooxygenierung des Intermediats **114**, gefolgt von einer 1,2-Migration der C3-Benzylgruppe. Als Produkte werden 2,2-disubstituierte Indoxyle **115** mit fluorophoren Eigenschaften erhalten.

3.1.1 Thermische Anthrachinon-katalysierte Indol-C3-Alkylierung

Die Ergebnisse in diesem Kapitel wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. M. BRASHOLZ und M. Sc. L.-N. UNKEL erzielt.

Zu Beginn dieser Arbeit stand die Anthrachinon-katalysierte C3-Alkylierung von Indolen 113 mit Benzylaminen 116 über einen sogenannten *Hydrogen Borrowing*-Mechanismus im Fokus der Untersuchungen. Katalytische Verfahren der Indol-C3-Alkylierung basieren häufig auf verschiedenen Modifikationen von FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen, die beispielsweise durch LEWIS- oder BRØNSTED-Säuren sowie organokatalytisch^[209-217] vermittelt werden. Ein Beispiel ist die von AZUMAYA und Mitarbeitern entwickelte Goldkatalysierte Indol-C3-Benzylierung mit α -substituierten Benzylalkoholen **117** (Schema 34).^[213]



Schema 34: Gold-katalysierte Indol-C3-Benzylierung mit Benzylalkoholen **117** über einen FRIEDEL-CRAFTS-Mechanismus nach AZUMAYA und Mitarbeitern. TPPMS = Natrium-3-(di-phenylphosphino)benzolsulfonat.^[213]

Die Reaktion erfolgte unter milden Reaktionsbedingungen in Wasser. Es wurden verschieden substituierte Indole **118** mit moderaten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt, bei Erhöhen der Elektronendichte des Indols **118** oder des Alkohols **117** wurden höhere Ausbeuten erzielt. Die Benzylierung mit α -unverzweigten Benzylalkoholen **117** (R⁵ = H) war nur mit Donor-substituiertem Arylrest möglich.

Die Verwendung von Alkoholen oder auch Aminen als Präelektrophile in Alkylierungsreaktionen ist sehr attraktiv. Im Vergleich zu den alternativ häufig eingesetzten Halogenalkanen sind sie weniger toxisch, kostengünstiger und leichter verfügbar. Des Weiteren entsteht als Nebenprodukt anstelle anorganischer Salze lediglich Wasser bzw. Ammoniak. Vor der Umsetzung von Nucleophilen mit Alkoholen oder Aminen ist deren Transformation in Elektrophile erforderlich. Eine elegante Strategie dieser Aktivierung ist die *Hydrogen Borrowing*-Methode (auch Wasserstoff-Autotransfer), die über eine katalytische Dehydrogenierungs/Kondensations/Hydrogenierungs-Sequenz verläuft (Schema 35). Zunächst wird Alkohol bzw. Amin **120** von einem geeigneten Katalysator zum reaktiveren Carbonyl bzw. Imin **121** dehydrogeniert. Dieses reagiert mit einem Nucleophil zum Kondensationsprodukt **122**, welches abschließend vom Katalysator zum finalen Alkykierungsprodukt **123** hydrogeniert wird.^[218-224]



Schema 35: Prinzip der Aktivierung von Alkoholen und Aminen über die *Hydrogen Borrowing*-Methode.^[219-224]

Als Katalysatoren fungieren zumeist Übergangsmetallkomplexe. Anwendung findet diese Strategie zum Beispiel bei N-Alkylierungen.^[221-228] der Synthese von N-Heterobei der α -Alkylierung von Carbonylen^[232-234] und anderen cvclen^[229-231] sowie C-C-Kupplungsreaktionen.^[235-237] Für die C3-Alkylierung von Indolen mit Alkoholen oder Aminen über Wasserstoff-Autotransfer gibt es ebenfalls Beispiele in der Literatur.^[238-242] GRIGG und Mitarbeiter entwickelten ein Iridium-vermitteltes Protokoll mit Benzylalkoholen 124 als Alkylierungsreagenz. Als Katalysator wurde [Cp^{*}IrCl₂]₂ 125 eingesetzt (Schema 36a). Es wurden verschiedene Benzylalkohole 124 mit 1H-Indol (126a) in moderaten bis guten Ausbeuten umgesetzt. Die Alkylierung mit iso-Butanol reduzierte die Ausbeute auf 35 %. Die Einführung verschiedener Substituenten an C5 und C2 des Indols 126 wurde toleriert, N-substituierte Indole 126 konnten nicht umgesetzt werden.^[238] PIERSANTI und Mitarbeiter präsentierten kürzlich ein ähnliches Verfahren, in dem Indole 127 mit β -Aminoalkoholen 128 [Cp^{*}IrCl₂]₂-katalysiert mit moderaten bis guten Ausbeuten zu Tryptaminderivaten **129** reagierten (Schema 36b).^[239]



Schema 36: Iridium-katalysierte Indol-C3-Alkylierung mit a) Benzylalkohlen 124 über katalytischen Wasserstoff-Autotransfer nach GRIGG und Mitarbeitern sowie b) mit β -Amino-alkoholen 128 nach PIERSANTI und Mitarbeitern.^[238,239]

Von BELLER und Mitarbeitern wurde ein Ruthenium-katalysiertes Verfahren entwickelt, mit dem Indole **131** mit aliphatischen und benzylischen Aminen **132** in Gegenwart des SHVO-Katalysators **133** umgesetzt wurden (Schema 37).^[240]



Schema 37: Ruthenium-katalysierte Indol-C3-Alkylierung mit Alkyl- und Benzylaminen 132 über katalytischen Wasserstoff-Autotransfer nach BELLER und Mitarbeitern. Unten: thermische Dissoziation des SHVO-Katalysators 133.^[240]

Als Alkylierungreagenz konnten sowohl primäre als auch mit sekundäre Amine **132** mit verschiedenen aliphatischen und aromatischen Resten eingesetzt werden. C2- sowie C5-substiuierte Indole **131** wurden ebenfalls mit guten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt.

SHIMIZU und Mitarbeiter stellten eine Variante der Indol-C3-Alkylierung mit aliphatischen und benzylischen Alkoholen **137** unter katalytischem Einsatz von Platin-Nanoclustern vor (Schema 38).^[241]

SHIMIZU et al. - 2013



Schema 38: Platin-katalysierte Indol-C3-Alkylierung mit Alkyl- und Benzylalkoholen **137** über katalytischen Wasserstoff-Autotransfer nach SHIMIZU und Mitarbeitern.^[241]

Auch bei dieser Methode wurden sowohl C2- als auch C5-substituierte Indole **138** mit verschiedenen Alkyl- und Benzylalkoholen **137** mit guten bis sehr guten Ausbeuten alkyliert. Im Gegensatz zu den vorherigen Protokollen wurden zudem *N*-alkylierte Indole **138** umgesetzt.

RAMÓN und Mitarbeiter entwickelten das erste metallfreie Verfahren zur Indol-C3-Alkylierung über katalytischen Wasserstoff-Autotransfer. Sie setzten Indol **140** mit benzylischen und aliphatischen Alkoholen **141** in Gegenwart stöchiometrischer Mengen Kaliumhydroxid um (Schema 39).^[242]



Schema 39: KOH-vermittelte Indol-C3-Alkylierung mit Benzyl- und Alkylalkoholen **141** über Wasserstoff-Autotransfer nach RAMÓN und Mitarbeitern.^[242]

Analog zu den vorherigen Methoden wurden auch hier C2- sowie C5-substituierte Indole 140 mit guten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt. Die Einführung einer Ethylgruppe in Position 7 von Indol 140 wurde ebenfalls toleriert. In diesem KOH-vermittelten Verfahren konnten zudem auch α -verzweigte Alkohole 141 als Alkylierungsreagenz fungieren.

Der mutmaßliche allgemeine Mechanismus der Indol-C3-Alkylierung mit Aminen **116** und Alkoholen **143** über katalytischen Wasserstoff-Autotransfer wird in Schema 40 gezeigt.



Schema 40: Postulierter Mechanismus der Indol-C3-Alkylierung mit Aminen 116 oder Alkoholen 143 über katalytischen Wasserstoff-Autotransfer.

Im ersten Schritt dehydrogeniert der Katalysator Amin **116** bzw. Alkohol **143** wodurch elektrophiles Imin **144** bzw. elektrophiler Aldehyd **145** generiert wird. Diese Spezies wird nun in einem nucleophilen Additions-Eliminierungsprozess mit Indol **113** umgesetzt, wobei vermutlich Alkyliden-Indolenin **146** entsteht, welches im letzten Schritt durch erneute Übertragung von Wasserstoff unter Regenerierung des Katalysators zum C3-alkylierten Produkt **114** reduziert wird. Die initiale Reaktion bei derartigen Indol-C3-Alkylierungen ist somit die Dehydrogenierung der jeweiligen Amin- bzw. Alkoholspezies **116/143** zum Imin **144** bzw. Aldehyd **145**.

Für die Chinon-katalysierte Dehydrogenierung von Aminen **116** zu Iminen **144** gibt es bereits diverse Beispiele in der Literatur. In biologischen Systemen fungieren Chinone, wie zum Beispiel Trihydroxyphenylalanin-Chinon (Topachinon, TPQ, **147**) oder Lysyltyrosylchinon (LTQ, **148**), als Cofaktoren von Kupfer-Amin-Oxidasen (CAOs), die



für den Metabolismus von Aminen **116** zu Aldehyden **145** verantwortlich sind (Schema 41).^[138,243-246]

Schema 41: a) Kupfer-Amin-Oxidasen-vermittelte *in vivo*-Oxidation primärer Amine 116 zu Aldehyden 145; b) Chinon-Cofaktoren von Kupfer-Amin-Oxidasen.^[138,246]

Die enzymatische Aktivität dieser sogenannten "Chinoenzyme" kann durch Verwendung kleiner, strukturell ähnlicher Chinone imitiert werden. KLINMAN und Mitarbeiter entwickelten das von TPQ **147** abgeleitete 2-*tert*-Butyl-5-hydroxy-1,4-benzochinon (TBHBQ, **149**), das in Lösung vermutlich analog zum TPQ^[247] als *ortho*- oder *para*-Benzochinon vorliegt (Schema 42).



Schema 42: Mutmaßliches Gleichgewicht zwischen *para-* und *ortho-*TBHBQ in Lösung, basierend auf der Forschung von KLINMAN und Mitarbeitern.^[247]

Mit TBHBQ **149** konnte die biomimetische aerobe Oxidation von Benzylamin (**116a**) zum *N*-Benzyl-1-phenylmethanimin (**151a**) katalysiert werden (Schema 43a). ^[247,248] STAHL und Mitarbeiter entwickelten darauf basierend eine TBHBQ-katalysierte Methode zur selektiven Umwandlung von primären, α -unverzweigten Aminen **152** zu sekundären Iminen **151** unter milden Bedingungen mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Bei Zugabe eines weiteren, nicht aktivierten und somit unreaktiven Amins **153** wurden zudem selektiv die Kreuzkupplungsprodukte **154** erhalten (Schema 43b).^[249]



Schema 43: TBHBQ-katalysierte aerobe Dehydrogenierung a) von Benzylamin 116a zum Imin 151a nach KLINMAN und Mitarbeitern^[247,248] und b) von primären Benzylaminen 116 zu Iminen 151 und 154 nach STAHL und Mitarbeitern.^[249]

Kürzlich wurde von Luo und Mitarbeitern eine Methode vorgestellt, mit der auch α -verzweigte primäre Amine **155** in Anwesenheit des modifizierten TBHBQ-Katalysators 4-*tert*-Butyl-5-methoxy-1,2-benzochinon (TBMBQ, **156**) mit sehr guten Ausbeuten und guter *E*/*Z*-Selektivität in die entsprechenden sekundären Imine **157** überführt werden konnten (Schema 44a).^[250]



Schema 44: TBMBQ-katalysierte aerobe Dehydrogenierung von a) α -verzweigten Benzylaminen 155 zu Iminen 157 und b) sekundären cyclischen Aminen 158 zu Iminen 159 nach LUO und Mitarbeitern.^[250]

N-Heterozyklen, wie zum Beispiel 1,2,3,4-Tetrahydrochinoline **158**, konnten mit dem Verfahren ebenfalls mit sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Iminen **159** dehydrogeniert werden (Schema 44b).

Es existieren weitere Beispiele für die selektive Oxidation von Aminen zu Iminen mit Chinoenzym-basierten *ortho*-Chinonen^[251-254] sowie 9,10-Phenanthrenchinon-Derivaten ^[255,256]

Es wird vermutet, dass die TBHBQ- und TBMBQ-katalysierte aerobe Oxidation von Benzylaminen **116** analog zur Kupfer-Amin-Oxidase vermittelten Reaktion^[247,248,257,258] über einen wie in Schema 45 gezeigten Transaminierungsmechanismus verläuft.^[139,249,250,256]



Schema 45: Postulierter Transaminierungsmechanismus zur biomimetischen Dehydrogenierung von Benzylamin **116a** mit TPQ-Analogon **160** nach KLINMAN und Mitarbeitern.^[139,247,248]

Zunächst kondensiert das Substrat **116a** mit Chinon **160**, woraus Chinon-Imin **161** resultiert.^[246,259] **161** tautomerisiert zur Iminspezies **162**, die mit einem zweiten Äquivalent **116a** Aminal **163** generiert. Durch Freisetzung von Imin **151a** entsteht aus **163** Aminohydrochinon **164**, welches durch Sauerstoff zum Chinon-Imin **165** reoxidiert wird. Transaminierung von **165** mit Benzylamin **116a** schließt den Katalysecyclus.

Basierend auf diesen Kenntnissen zur Chinon-vermittelten Dehydrogenierung von Aminen 116 zu Iminen 151 lag es nahe, die katalytische Aktivität von Chinonen bezüglich der Indol-C3-Alkylierung mit Aminen 116 zu testen.

Der erste Versuch der C3-Alkylierung von 1*H*-Indol (**113a**) wurde mit Benzylamin (**116a**) in Anwesenheit von Kaliumcarbonat durchgeführt, als katalytische Spezies agierte *p*-Benzochinon **90**, es wurde kein Lösungsmittel verwendet (Schema 46 oben).



Schema 46: *p*-Benzochinon-katalysierte C3-Alkylierung von 1*H*-Indol **113a** mit Benzylamin **116a** (oben) und *p*-Benzohydrochinon-katalysierte Indol-C3-Alkylierung mit Imin **151a** (unten). [a] Der Umsatz wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt; [b] Bestimmung der Ausbeute erfolgte ¹H-NMR-spektroskopisch gegen *n*-Dodecan (1 Äq.) als interner Standard.

Unter Verwendung von 20 mol-% *p*-Benzochinon sowie einem vierfachen Überschuss von Benzylamin (**116a**) und durch Erhitzen des Gemischs in einem verschlossenen Druckrohr auf 200 °C für 24 Stunden unter Luft wurde ¹H-NMR-spektroskopisch ein Umsatz von 37 % zum 3-benzylierten Produkt **114a** detektiert. Als Kontrollexperiment wurde die Indol-C3-Benzylierung zusätzlich mit 2.0 Äquivalenten Imin **151a** und 20 mol-% *p*-Benzohydrochinon unter identischen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Nach 24 Stunden war der Umsatz vollständig und es wurden 42 % des benzylierten Produkts **114a** generiert. Dies lässt vermuten, dass Benzochinon **90** in dieser Reaktion als Wasserstoff-Überträger agiert und dass die Reaktion analog zu den Metall-vermittelten Indol-C3-Alkylierungen über einen *Hydrogen Borrowing*-Mechanismus verläuft.

Durch Variation der einzelnen Reaktionsparameter wurden die Bedingungen für die neue Chinon-katalysierte Indol-C3-Alkylierung anschließend optimiert (Tabelle 3). Zunächst wurden verschiedene Benzo- und Anthrachinon-Derivate unter den zuvor genannten Reaktionsbedingungen (20 mol-% Katalysator, 200 °C, 24 h, Druckrohr) eingesetzt. Die Verwendung von 2,6-Dimethoxy-*p*-benzochinon (DMQ, **166**), 2,3-Dichlor-2,6-dicyano-*p*-benzochinon (DDQ, **91**), Chloranil (TCQ, **92**) sowie Anthrachinon (AQ, **99**) führte zu einer Steigerung des Umsatzes von 1*H*-Indol (**113a**) auf 80-90 % (Einträge 2-5). Das beste Ergebnis unter diesen Bedingungen wurde mit 1,5-Dichloranthrachinon (DCAQ, **100**) als Katalysator erzielt. Bei vollständigem Umsatz wurden nach säulenchromatographischer Reinigung 60 % 3-Benzyl-1*H*-indol (**114a**) erhalten (Eintrag 6). Verringerung des Aminüberschusses sowie Senkung der Reaktionstemperatur bewirkten eine Abnahme des Umsatzes (Einträge 7-9).

	N - 113a/b		4.0 Äq. H ₂ N Ph 116a Chinon-Katalysator 5.0 mol-% K ₂ CO ₃ ΔT , 24 h, Druckrohr		116a or 9 <u>3</u> →	Ph N 114a/b	113/114a R = H 113/114b R = Me
#	Indol	Chinon	mol- %	<i>T</i> [°C]	Umsatz [%] ^[a]	Ausbeute [%] ^[b]	O L
1	11 3 a	BQ	20	200 ^[c]	37	n.i.	90
2	11 3 a	DMQ	20	200	81	49	BQ = p-Benzochinon
3	11 3 a	DDQ	20	200	97	57	O MeO. ↓ .OMe
4	11 3 a	TCQ	20	200	87	38	
5	11 3 a	AQ	20	200	89	57	Ö 166 DMQ = 2,6-Dimeth-
6	11 3 a	DCAQ	20	200	100	60	oxy- <i>p</i> -benzochinon
7	11 3 a	DCAQ ^[d]	20	200	83	43 ^[e]	
8	11 3 a	DCAQ	20	175 ^[f]	78	52 ^[e]	
9	11 3 a	DCAQ	20	150 ^[g]	53	28 ^[e]	0 91 DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-
10	11 3 a	DCAQ	5.0	200	52	23 ^[e]	
11	11 3 a	DCAQ	5.0	225 ^[h]	100	64	CI
12	113b	DCAQ	5.0	225	100	87	
13	113b	DCAQ ^[i]	10	225	100	85	TCQ = Chloranil
14	113 a	DCAQ ^[j]	5.0	225	71	62	0
15	113 a	DCAQ ^[k]	5.0	225	76	n.i.	
16	113 a	ohne		225	0	0	O 99 AQ = Anthrachinon
Ansatzgröße: 0.50 mmol Indol 113; n.i. = nicht isoliert. [a] bestimmt							O CI

Tabelle 3: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Chinon-katalysierte C3-Alkylierung der Indole 113a/b mit Benzylamin (116a).

mittels ¹H-NMR-Analyse; [b] isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie, wenn nicht anders angeben; [c] $p \approx 1.4$ bar; [d] Reaktion mit 2.0 Äq. BnNH₂ **116a** in NMP (0.25 M); [e] bestimmt mittels ¹H-NMR-Analyse gegen *n*-Dodecan als interner Standard; [f] $p \approx 0.8$ bar; [g] $p \approx 0.4$ bar; [h] $p \approx 2.3$ bar; [i] Reaktionszeit: 16 h; [j] Reaktion entgast und unter N₂; [k] Reaktion ohne K₂CO₃.

100 Ö ĊL DCAQ = 1,5-Dichloranthrachinon

Bei Verringerung der Katalysatorbeladung auf 5.0 mol-% wurde nach 24 Stunden nur die Hälfte des Substrats 113a umgesetzt (Eintrag 10). Mit Hilfe der ARRHENIUS-Gleichung (Gleichung 13), die näherungsweise die quantitative Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k von der Temperatur T beschreibt, und unter Annahme einer durchschnittlichen Aktivierungsenergie von 50 $\frac{kJ}{mol}$ wurde nun abgeschätzt, bei welcher Reaktionstemperatur nach 24 Stunden vollständiger Umsatz von **113a** erhalten wird.

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_A}{R \cdot T}} \Leftrightarrow \ln(k) = -\frac{E_A}{R \cdot T} + \ln(A)$$
 (13)

- k =Reaktionsgeschwindigkeitskonstante
- A = präexponentieller Faktor $E_{\text{A}} = \text{Aktivierungsenergie} \left[\frac{\text{J}}{\text{mol}}\right]$ $R = \text{universelle Gaskonstante} = 8.314 \frac{\text{J}}{\text{K} \cdot \text{mol}}$ T = absolute Temperatur [K]

Werden die logarithmierten ARRHENIUS-Gleichungen für die Reaktion aus Eintrag 10 (k_1 mit $T_1 = 200$ °C bzw. 473 K) und die Reaktion bei erhöhter, unbekannter Temperatur für vollständigen Umsatz ($k_2 = 2k_1$ mit T_2) gleichgesetzt, ergibt sich:

$$\ln(k_1) + \frac{E_A}{R \cdot T_1} - \ln(A) = \ln(k_2) + \frac{E_A}{R \cdot T_2} - \ln(A)$$
(14)

Aus Umformen der Gleichung nach T_2 und für $k_2 = 2k_1$ resultiert:

$$T_2 = \frac{\frac{E_A}{R}}{\left(\frac{E_A}{R \cdot T_1} + \ln\frac{1}{2}\right)}$$
(15)

Für die Aktivierungsenergie E_A wurde von $50 \frac{kJ}{mol}$ ausgegangen, da sie bei vielen Reaktionen in Lösung in diesem Bereich liegt.^[260] T_1 ist die Reaktionstemperatur, bei der nach 24 Stunden die Hälfte des Substrats **113a** umgesetzt war, also 473 K (200 °C). Einsetzen der Werte und Lösen von Gleichung 15 ergibt:

$$T_2 = 500 \text{ K}$$
 (16)

Demnach sollte bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 500 K (227 °C) unter Verwendung von 5.0 mol-% DCAQ **100** nach 24 Stunden Indol **113a** vollständig umgesetzt sein. Durchführung der Reaktion unter diesen Bedingungen lieferte Produkt **114a** bei vollständigem Umsatz mit 64 % Ausbeute (Eintrag 11). 2-Methyl-1*H*-indol (**113b**) wurde unter den gleichen Bedingungen zu 87 % (isolierte Ausbeute) des entsprechenden Produkts **114b** umgesetzt (Eintrag 12). Wird die eingesetzte Menge des Katalysators auf 10 mol-% erhöht, verkürzt sich die Reaktionszeit auf 16 Stunden (Eintrag 13). Durchführung der Reaktion unter Ausschluss von Sauerstoff sowie in Abwesenheit von Kaliumcarbonat führte zu unvollständigem Umsatz des Substrats (Einträge 14/15), ohne Katalysator wurde kein Umsatz detektiert (Eintrag 16).

Als optimierte Reaktionsbedingung für die Chinon-katalysierte Indol-C3-Alkylierung ergab sich somit die Umsetzung von Indol **113** in Gegenwart eines vierfachen Überschusses von Benzylamin **116** und 5.0 mol-% DCAQ **100** sowie Kaliumcarbonat ohne Lösungsmittel. Das Reaktionsgemisch wird unter Luft für 24 Stunden in einem Druckrohr auf 225 °C erhitzt und kann anschließend direkt säulenchromatographisch gereinigt werden.

Die einzigen definierten Nebenprodukte der C3-Benzylierung von 1*H*-Indol (**113a**) und 2-Methyl-1*H*-indol (**113b**) waren die entsprechenden Bisindolylmethane **167**, die durch MICHAEL-Addition von Indol **113** an das Alkyliden-Indolenin **146a** generiert werden (Schema 47).^[238,240,261]



Schema 47: Plausibler Mechanismus für Bildung von Bisindolylmethan 167 über eine MICHAEL-Addition am Beispiel von 1*H*-Indol (113a).^[238,240,261]

Mit der neuen der DCAQ-katalysierten Indol-C3-Alkylierung konnte eine größere Anzahl 3-substituierter Indole **114** dargestellt werden (Schema 48).



Schema 48: DCAQ-katalysierte Indol-C3-Alkylierung von Indolen 113 mit Aminen 116. Angegeben sind jeweils die isolierten Ausbeuten nach Säulenchromatographie; Ansatzgröße: 0.50 mmol 113. 114i und 114j wurden ausgehend von Methyl-1*H*-indol-2-carboxylat (113c) dargestellt. [a] Reaktion mit 30 mol-% DCAQ und ohne K_2CO_3 ; [b] Reaktion mit 20 mol-% DCAQ.

Die C3-Benzylierung 2-unsubstituierter Indole **113** lieferte die entsprechenden Produkte **114** in moderaten Ausbeuten von 50-60 % (**114a**, **114c-f**). Bei der Umsetzung 2-substituierter Derivate von **113** wurden generell höhere Ausbeuten von bis zu 98 % erzielt (**114b**, **114g**, **114h**). Der Einsatz von Methyl-1*H*-indol-2-carboxylat (**113c**) führte neben der C3-Benzylierung zusätzlich zur Amidierung an C2, sodass die Produkte **114i** und **114j** erhalten wurden. Für die C3-Benzylierung *N*-geschützter Indole **113**, sowie den Einsatz von Hexylamin (**116b**) als Benzylierungsreagenz war die Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 20-30 mol-% erforderlich (**114e**, **114f**, **114k**). Der präparative Nutzen der entwickelten Methode wird anhand der biologisch aktiven Indolderivate 114l und 114m deutlich. 114l ist ein Cannabinoid-Rezeptor 1-Ligand, dessen CB₁-Rezeptor-Affinität im nanomolaren Bereich liegt.^[262] Über die DCAQ-katalysierte C3-Alkylierung von 1H-Indol (113a) mit (Naphthalin-1-ylmethyl)amin (116c) und anschließende N-Alkylierung des wässrig aufgearbeiteten Rohprodukts mit Natriumhydrid und Brompentan in DMF wurde der Wirkstoff mit einer Gesamtausbeute von 83 % erhalten. Der Tyrosin-Kinase-Inhibitor 114m, der eine mittlere inhibitorische aufweist,^[263] mikromolaren Bereich konnte Konzentration IC_{50} im mittels C3-Benzylierung von 1,5-Dimethyl-1*H*-indol (**113c**), gefolgt von der *N*-Benzoylierung des Rohprodukts mit Natriumhydrid und 4-Chlorbenzoylchlorid in DMF mit 63 % Gesamtausbeute isoliert werden.

Da die Oxidation von Alkoholen zu Carbonylen ebenfalls durch Chinone katalysiert werden kann,^[264,265] wurde anschließend Benzylalkohol **143a** als Alkylierungsreagenz unter den gegebenen Reaktionsbedingungen eingesetzt (Schema 49a).



Schema 49: DCAQ-katalysierte C3-Benzylierung von a) 1*H*-Indol (113a) mit Benzylalkohol (143a) und b) 1*H*-Indolin (168).

Die Durchführung unter Luft lieferte das 3-benzylierte Produkt **114a** in 53 %-iger Ausbeute, unter Inertgasatmosphäre konnte die Ausbeute auf 72 % gesteigert werden. Die geringere Ausbeute unter Luft ist vermutlich auf aerobe Oxidation des intermediären Benzaldehyds zu Benzoesäure^[266-268] und daraus resultierenden Nebenreaktionen zurückzuführen. Die Umsetzung von 1*H*-Indolin (**168**) mit Benzylamin (**116a**) in Gegenwart von 20 mol-% DCAQ **100** ergab bei vollständigem Umsatz 3-Benzyl-1*H*-indol (**114a**) mit 12 % Ausbeute (Schema 49b). Hier wird vermutlich neben Benzylamin (**116a**) auch das Substrat selbst zunächst vom Chinon zum Imin oxidiert,^[269,270] dieses generiert durch Tautomerisierung Indol **113a** und wird anschließend katalytisch benzyliert. Die Ursache des Materialverlusts konnte nicht ermittelt werden, es wurden keine weiteren definierten Produkte isoliert oder identifiziert.

3.1.1.1 Mechanistische Analyse

Zunächst wurde die DCAQ-katalysierte Dehydrogenierung von Benzylamin (**116a**) untersucht. Zu diesem Zweck wurde **116a** in Anwesenheit von 2.5 mol-% DCAQ **100** bei 225 °C im Druckrohr umgesetzt (Schema 50).



Schema 50: DCAQ-katalysierte Dehydrogenierung von 116a unter Luft und unter Stickstoffatmosphäre. [a] Bestimmung von Umsatz sowie des Verhältnisses 151a : 169 erfolgte ¹H-NMR-spektroskopisch anhand der relativen Stoffmengenverhältnisse; [b] katalytische Produktivität $P = n_{\text{Prod}}/n_{\text{Kat.}}$

Die Reaktion wurde sowohl unter Luft als auch unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt und das jeweilige Gemisch nach einer Stunde Reaktionszeit ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht. Neben Benzylamin (**116a**) wurden zwei weitere Signalsätze detektiert, die dem erwarteten Dehydrogenierungsprodukt *N*-Benzyl-1-phenylmethanimin (**151a**) sowie Dibenzylamin (**169**) zugeordnet wurden. Durch die Entstehung von Dibenzylamin (**169**) wird gezeigt, dass die Reaktion über einen Chinon-katalysierten Wasserstofftransfer-Mechanismus abläuft. Imin **151a** wird durch Chinon-vermittelte Dehydrogenierung generiert und anschließend durch Wasserstoffübertragung vom resultierenden Hydrochinon zum Dibenzylamin (**169**) reduziert. Bei Durchführung der Reaktion unter Luft wurde nach einer Stunde ein Gesamtumsatz zu **151a** und **169** von 43 % ermittelt, woraus sich für die katalytische Produktivität P von DCAQ **100** ein Wert von etwa 17.2 ergab. Beide Produkte lagen annähernd äquimolar vor. Unter Stickstoffatmosphäre wurde das gleiche Produktverhältnis erhalten, jedoch verlief die Reaktion deutlich langsamer. Nach ebenfalls einer Stunde Reaktionszeit war 17 % Benzylamin (**116a**) umgesetzt, die katalytische Produktivität P lag bei etwa 6.8. Ergänzend wurde noch Dibenzylamin (**169**) unter den zuvor genannten Dehydrogenierungsbedingungen unter Luft umgesetzt. Nach einer Stunde Reaktionszeit wurde ¹H-NMR-spektroskopisch ein Verhältnis von Dibenzylamin (**169**) zu Imin **151a** von 5.4 : 1 bestimmt. Hier wird jedoch durch Hydrogenierung von **151a** das ursprüngliche Substrat **169** gebildet, folglich sind keine konkreten Aussagen zum Umsatz sowie zur katalytischen Produktivität möglich.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Chinon-katalysierte Indol-C3-Benzylierung mit Aminen **116** über einen *Hydrogen Borrowing*-Mechanismus verläuft und dass das Chinon in diesem Prozess analog zu den zuvor genannten Übergangsmetall-basierten Katalysatoren als Wasserstoff-Überträger agiert.

Im Anschluss wurde der Verlauf der Indol-C3-Benzylierung anhand zeitabhängiger Umsatzbestimmung untersucht. Dafür wurde der Umsatz von 1*H*-Indol (**113a**) bzw. 2-Methyl-1*H*-indol (**113b**) zum entsprechenden 3-Benzylindol **114** sowie zum Nebenprodukt Bisindolylmethan **167** in Abhängigkeit von der Zeit unter den optimierten Reaktionsbedingungen bestimmt (Abbildung 5). Für jeden angegebenen Messpunkt wurde ein separates Experiment durchgeführt. Aus den Umsatz/Zeit-Kurven beider Reaktionen ist ersichtlich, dass zu Beginn der Reaktion das Nebenprodukt **167** verglichen mit dem Benzylierungsprodukt **114** bevorzugt generiert wird, die absolute Konzentration von **167** nimmt jedoch innerhalb der ersten 6 Stunden wieder ab. Somit ist die Bildung der Bisindolylmethan-Derivate **167** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen reversibel und sie werden nach Rückreaktion zu **113** ebenfalls zu 3-benzylierten Indolen **114** umgesetzt.



Abbildung 5: Umsatz/Zeit-Kurve für die C3-Benzylierung der Indole **113a/b**. Bestimmung der absoluten Konzentration erfolgte ¹H-NMR-spektroskopisch gegen *n*-Dodecan (2.0 Äq.) als interner Standard.

Eine auffällige Besonderheit der DCAQ-katalysierten Indol-C3-Alkylierung mit Aminen **116** ist die tiefrote Färbung der resultierenden Reaktionsgemische. Da Veränderungen des Substitutionsmusters an Anthrachinonen signifikanten Einfluss auf deren Absorptionseigenschaften haben,^[168,271,272] wurde vermutet, dass der Katalysator unter den gegebenen Reaktionsbedingungen in ein Amino-substituiertes Anthrachinon umgewandelt wurde. Zur Überprüfung dieser These wurde zunächst DCAQ 100 mit Benzylamin (116a) zum 1,5-Bis(benzylamino)anthrachinon (170) umgesetzt. Anschließend wurde aus 170 photochemisch 1,5-Bis(benzylamino)-10-(benzylimino)anthracen-9(10H)-on (171a)generiert (Abbildung 6a). Es folgten UV/Vis-spektroskopische Untersuchungen der verschiedenen Anthrachinon-Derivate. DCAQ 100 und 170 wurden als Reinstoffe analysiert, zur Untersuchung der spektroskopischen Eigenschaften von Anthrachinon-Imin 171a (AQI) wurde das Reaktionsgemisch von $170 \rightarrow 171a$ nach der Bestrahlung verwendet (Abbildung 6b). Das Absorptionsmaximum von DCAQ 100 in Essigsäure $(c = 10^{-4} \text{ M})$ liegt bei 340 nm. Den Erwartungen entsprechend sind die Donorsubstituierten Anthrachinone 170 und 171a Chromophore mit Absorptionsmaxima im Bereich des sichtbaren Lichts. 170 weist in Essigsäure ($c = 10^{-4}$ M) das Absorptionsmaximum bei 516 nm auf, für 171a liegt es bei 488 nm.



Abbildung 6: a) Schritt 1: thermische Umsetzung von DCAQ 100 zu 1,5-Bis(benzylamino)-anthrachinon (170); Schritt 2: photochemische Reaktion von 170 zu Anthrachinon-Imin 171a.
b) UV/Vis-spektroskopische Untersuchung von DCAQ 100, 170 und 171a in Essigsäure.

Im nächsten Schritt wurde das nach der Chinon-katalysierten thermischen C3-Benzylierung von 2-Phenyl-1*H*-indol (**113e**) erhaltene Reaktionsgemisch sowie das isolierte Produkt dieser Reaktion 3-Benzyl-2-phenyl-1*H*-indol (**114n**) UV/Visspektroskopisch untersucht. Die resultierenden Daten wurden anschließend mit den UV/Vis-Spektren der Anthrachinone aus Abbildung 6 verglichen (Abbildung 7).



Abbildung 7: a) Chinon-katalysierte C3-Benzylierung von 2-Phenyl-1*H*-indol (113e) mit Benzylamin (116a); b) UV/Vis-spektroskopische Untersuchung von 3-Benzyl-2-phenyl-1*H*-indol (114n), 171a und dem Rohgemisch der Reaktion 113e \rightarrow 114n in Essigsäure.

Dabei zeigte sich, dass das Absorptionsmaximum des Reaktionsgemischs $113e \rightarrow 114n$ identisch mit dem des Anthrachinon-Imins 171a ist. Durch dieses Ergebnis wird deutlich, dass DCAQ 100 während der Indol-C3-Alkylierung mit Benzylaminen 116a zu Anthrachinon-Iminen 171 reagiert. Wie schon zuvor beschrieben, wurde über die Bildung von Chinon-Iminen 171 bereits in biochemischen Modellstudien bezüglich des Reaktionsmechanismus von Kupfer-Amin-Oxidasen beim Metabolismus von Aminen zu Aldehyden^[246-248,257-259] sowie bei der selektiven Oxidation primärer Amine zu sekundären Iminen berichtet.^[139,249,250,256]

Basierend darauf und auf den zuvor genannten Ergebnissen wird für die Anthrachinonvermittelte Indol-C3-Alkylierung der in Schema 51 dargestellte Reaktionsmechanismus postuliert.



Schema 51: Möglicher Mechanismus für die Anthrachinon-katalysierte Indol-C3-Alkylierung mit Aminen 116 über H₂-Autotransfer am Beispiel von 1*H*-Indol (113a) mit Benzylamin (116a); grün: analytisch nachgewiesene Intermediate bzw. Nebenprodukte.

Zunächst wird DCAQ durch zweifache Chloridsubstituition sowie Kondensation mit Benzylamin (116a) zum Anthrachinon-Imin 171a umgesetzt. Analog dem von KLINMAN, STAHL und Mitarbeitern postulierten Mechanismus tautomerisiert 171a zur Spezies 172 und reagiert anschließend mit einem weiteren Äquivalent Benzylamin (116a) zum Aminal 173.^[139,247,248] Während der Reaktion von 171a zu 173 wird Wasserstoff auf das Chinon übertragen. Spezies 173 gibt unter Bildung von Aminoanthrahydrochinon 174 Imin 151a frei, welches nun mit zuvor deprotoniertem Indol 113a in einer Additions-Eliminierungs-Reaktion zum Alkyliden-Indolenin 146a umgesetzt wird. Anschließend wird 146a durch Wasserstofftransfer von Aminoanthrahydrochinon 174 zum Benzylindol 114a reduziert. Durch Reaktion des resultierenden Anthrachinon-Imins 175 mit einem Äquivalent Benzylamin (116a) beginnt der Katalysecyclus erneut.

3.1.2 Tandem-Indol-C3-Benzylierung/Photooxygenierung/ 1,2-Umlagerung

Die Ergebnisse in diesem Kapitel wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. M. BRASHOLZ erzielt.

Mithilfe der Informationen, die aus den mechanistischen Untersuchungen in Kapitel 3.1.1.1 erhalten wurden, wurde nun untersucht, ob die thermische Indol-C3-Benzylierung sequentiell mit einer photochemischen Reaktion gekoppelt werden kann. Für die Planung eines solchen Tandem-Prozesses ist zunächst die Kenntnis des Ruhezustands des Katalysators nach vollständigem Verbrauch des Substrats erforderlich. Wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben, konnte UV-Vis-spektroskopisch gezeigt werden, dass es sich hierbei um das Anthrachinon-Imin 171 mit einem Absorptionsmaximum bei etwa 490 nm, also im Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichts, handelt. Wenn diese Spezies, wie anzunehmen, im angeregten Zustand eine andere katalytische Aktivität aufweist als im Grundzustand, können die verschiedenen Reaktivitäten durch den Wechsel von thermischen zu photochemischen Reaktionsbedingungen präzise getrennt werden. Eine Herausforderung bei der Entwicklung von Tandem-Verfahren ist das Vorhandensein überschüssiger Reagenzien aus der ersten Teilreaktion, da diese den Folgeprozess stören können. Bei der Indol-C3-Alkylierung handelt es sich dabei um das jeweilige Benzylamin 116, welches durch Verwendung von Essigsäure als Lösungsmittel in der photochemischen Folgereaktion in sein unreaktives Ammoniumsalz überführt wurde. In einem ersten Versuch wurde zunächst 2-Phenyl-1H-indol (113e) in Anwesenheit von 10 mol-% DCAQ 100 sowie Kaliumcarbonat thermisch mit Benzylamin (116a) umgesetzt. Die erhöhte Katalysatorbeladung wurde gewählt, um die Reaktionszeit der Indol-C3-Alkylierung von 24 Stunden auf 16 Stunden zu verkürzen (S. 48, Tabelle 3, Eintrag 13). Das 3-Benzyl-2-phenyl-1*H*-indol (114n) sowie Anthrachinon-Imin 171a enthaltende Reaktionsgemisch wurde anschließend in Essigsäure gelöst und unter Sauerstoffatmosphäre für 24 Stunden mit blauen Leuchtstoffröhren bestrahlt $(\lambda = 450 \pm 50 \text{ nm})$ (Schema 52).



Schema 52: Umsetzung von 2-Phenylindol 113e zum 2,2-disubstituierten Indoxyl 115a im Tandem-Verfahren.

Unter diesen Bedingungen wurde aus dem intermediären 3-Benzyl-2-phenyl-1*H*-indol (**114n**) in einer Photooxygenierungs/1,2-Umlagerungsreaktion 2-Benzyl-2-phenylindoxyl (**115a**) gebildet. Die Gesamtausbeute der zweifachen Indol-Modifikation im Eintopf-Verfahren betrug 71 %. Als Nebenprodukt der Reaktion wurde 3-Phenyl-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-4-on (**176**) mit 12 % Ausbeute isoliert. Um zu überprüfen, ob es sich bei dieser Reaktion um einen Anthrachinon-vermittelten Prozess handelt, wurde im Anschluss 3-Benzyl-2-phenylindol (**114n**) ohne Katalysator unter den photochemischen Reaktionsbedingungen umgesetzt (Schema 53).



Schema 53: Substrat-initiierte Photooxygenierung von 3-Benzyl-2-phenylindol 114n.

Bei dieser Substrat-initiierten Photooxygenierung wurde nun bevorzugt Benzoxazinon **176** mit 31 % Ausbeute generiert. Indoxyl **115a** wurde lediglich in 18 %-iger Ausbeute isoliert. Somit dominiert hier mutmaßlich ein anderer Oxygenierungsmechanismus mit anderer Produktselektivität. Dies zeigt, dass die in Schema 52 beschriebene Photooxygenierung durch die Anthrachinon-Spezies **171a** vermittelt wird und dass dieser katalytische Prozess unter den gegebenen Reaktionsbedingungen bevorzugt abläuft.

Die Effektivität der Photooxygenierung/1,2-Umlagerungsreaktion wird neben der Substratsensibilisierten Konkurrenzreaktion noch von diversen weiteren Faktoren beeinflusst. So werden beispielsweise durch Variation der Benzylamine **116** im ersten Teil der Tandem-Reaktion verschiedene Anthrachinon-Imin-Typen **171** mit eventuell
abweichenden katalytischen Eigenschaften gebildet. Des Weiteren sind die Migrationseigenschaften der C2- und C3-Substituenten des jeweiligen Intermediats **114** und auch die Fähigkeit des C2-Substituenten zur Stabilisierung positiver Ladung von Bedeutung. Trotz dieser Anforderungen konnte eine Reihe von 2,2-disubstituierten Indoxyl-Derivaten **115** in dem entwickelten DCAQ-katalysierten Tandem-Verfahren mit guten Ausbeuten über zwei Schritte synthetisiert werden (Schema 54).



Schema 54: Tandem-Indol-C3-Benzylierung/Photooxygenierung/1,2-Umlagerung. Bedingungen: Schritt 1) 0.25 mmol Indol 113, 4.0 Äq. Amin 116, 10 mol-% DCAQ 100, 10 mol-% K_2CO_3 , 225 °C, 16 h, Druckrohr; Schritt 2) O_2 , HOAc, hv 450 nm, RT, 24 h. Angegeben sind jeweils die isolierten Ausbeuten nach Säulenchromatographie. [a] Bestrahlung in Schritt 2 für 48 h.

Die Umsetzung von 2-Phenylindolen (113e) mit verschiedenene Benzylaminen 116 lieferte die entsprechenden Indoxyle 115 mit isolierten Ausbeuten zwischen 50-71 % (115a-115d). Die Reaktion mit 2-(4-Chlorphenyl)indol (113f) ergab zu ca. 50 % das jeweilige

Indoxylderivat (**115e-115g**). Der Einsatz von 2-Methylindol (**113b**) führte zu verringerter Effektivität der Photooxygenierung. Durch Verlängerung der Bestrahlungsdauer auf 48 Stunden konnten jedoch auch diese Substrate mit etwa 50 % Ausbeute umgesetzt werden (**115h-115j**). Die Anwendung des Tandem-Verfahren auf 2-*tert*-Butylindol (**113g**) ergab das Indoxyl-Produkt **115l** mit 24 % Ausbeute nach 48-stündiger Bestrahlung. Indole **113** ohne Substituenten an C2 konnten nicht umgesetzt werden.

3.1.2.1 Mechanistische Analyse

In Kapitel 3.1.2 wurde bereits beschrieben, dass die Photooxygenierung/1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten Indolen 114 zu Indoxylen 115 in Abwesenheit der Anthrachinon-Spezies 171 nur in geringem Maße abläuft, als Hauptprodukt wird Benzoxazinon 176 gebildet. In dieser Reaktion agiert Substrat 114n vermutlich selbst als Photosensibilisator und es läuft eine Singulett-Oxygenierung ab. Über die Eigenschaft von einfachen Heterozyklen, wie zum Beispiel Indolizin- sowie Furan- und Pyran-Derivaten, über Selbst-Sensibilisierung Singulett-Sauerstoff zu generieren, wurde in der Literatur bereits berichtet.^[273-275] Auch die aerobe Oxidation von substituierten Indolen **113** zu Benzoxazinonen 176 ist literaturbekannt.^[276] Die Anregung von 3-Benzyl-2-phenylindol (114n) mit den blauen Leuchtstoffröhren ($\lambda = 450 \pm 50$ nm) ist möglich, da 114n im Bereich von 400-450 nm noch geringe Absorptivität aufweist. Durch Bestrahlung mit grünem LED-Licht ($\lambda = 560\pm 25$ nm) im photochemischen Teil der Reaktion konnte die Bildung von 176 über Substrat-Sensibilisierung vollständig unterdrückt und selektiv Indoxyl 115a erhalten werden. Aufgrund der geringen Leistung der grünen LEDs (5.4 W total) im Vergleich zu den blauen Leuchtstoffröhren $(2 \times 18 \text{ W})$ war der Umsatz von **114n** jedoch signifikant geringer (15 %, Abbildung 8).



Abbildung 8: a) Tandem-Umsetzung von 2-Phenyl-1*H*-indol (113e) zum Indoxyl 115a; Bestrahlung in Schritt 2 mit grünen LEDs; Bestimmung des Umsatzes efolgte mittels ¹H-NMR-Analyse. b) Vergleich der Absorptionsspektren von 3-Benzyl-2-phenylindol (114n) und dem Reaktionsgemisch vor der Photoreaktion (jeweils 10⁻⁴ M Indol 114n in HOAc) sowie des Strahlungsbereichs von *Osram* Dulux Blue-Leuchtstoffröhren und grünen LEDs.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde der in Schema 55 dargestellte mögliche Mechanismus für die Photooxygenierung von 2-substituierten 3-Benzylindolen 114 entwickelt. Die Anthrachinon-Imin-katalysierte Reaktion verläuft vermutlich nach Typ I und wird somit durch Übertragung eines Wasserstoffatoms (HAT) vom Substrats 114 auf den angeregten Katalysator ³AQI^{*} **171** initiiert.^[277,278] Für die photochemische Übertragung Wasserstoffatomen in organischen Reaktionen werden hauptsächlich von zwei diskutiert.^[279,280] Mechanismen Werden Elektron und Proton simultan vom Wasserstoffatom-Donor 114 auf den photochemisch angeregten Akzeptor ³AQI^{*} 171 übertragen, wird dies als Wasserstoffatom-Abstraktion (H-Abstraktion) bezeichnet. Der Wasserstoffatom-Transfer kann auch zweistufig über intermediäre Radikal-Ionen erfolgen, indem zunächst ein Elektron und im zweiten Schritt ein Proton auf den Akzeptor 171

übertragen wird.^[281-284] Über beide Mechanismen wird letztlich Radikal **177** gebildet, das nun mit Triplett-Sauerstoff zur Peroxyradikal-Spezies **178** reagiert, welche wiederum durch H-Abstraktion vom Lösungsmittel 3-Hydroperoxyindolenin **179** generiert.^[285,286] Reduktion von **179** durch Semichinon-Radikal AQIH[•] **180** ergibt 3-Hydroxyindolenin **181** und regeneriert zugleich die katalytische Spezies **171**. 3-Hydroperoxyindolenin **179** könnte auch mit einem weiteren Molekül **114** zu zwei Äquivalenten **181** disproportionieren.^[96] Die Regenerierung des Katalysators würde dann durch Interaktion mit dem Lösungsmittel-Radikal erfolgen. Durch Bestimmung der Quantenausbeute der Reaktion könnte dieser Sachverhalt überprüft werden.



Schema 55: Möglicher Mechanismus für die Photooxygenierung 2-substituierter 3-Benzylindole **114**. AQI = Anthrachinon-Imin **171**; ISC = *Intersystem Crossing*; LM = Lösungsmittel (HOAc).

Durch anschließende Säure-vermittelte Semipinakol-Umlagerung, bei der eine 1,2-Migration des benzylischen Substituenten unter Ausbildung einer Carbonylfunktion abläuft, entsteht aus **181** regioselektiv das 2,2-disubstituierte Indoxyl-Produkt **115**.^[85,136,287]

Das regioisomere Oxindol **182** wurde weder isoliert noch mittels ¹H-NMR-Analyse im Reaktionsgemisch detektiert. Die Regioselektivität der Umlagerung wird durch die hohe Migrationsfähigkeit von Benzyl-Substituenten bedingt,^[288-290] was ebenfalls erklärt, dass die



jeweiligen intermediären 3-Hydroxyindolenine **181** nicht isolierbar sind. Eine ausführliche Diskussion der Regioselektivität der säurekatalysierten 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen **39** erfolgt in Kapitel 3.3.1.

Die Bildung von 3-Hydroxyindolenin 181 ist grundsätzlich auch über eine Anthrachinonvermittelte Typ II- oder Typ III-Photooxygenierung denkbar. Bei der Singulett-Oxygenierung könnte Hydroperoxyindolenin 179 über eine En-Reaktion von 114 und Singulett-Sauerstoff entstehen und anschließend, wie zuvor beschrieben, zum Indoxyl 115 umgesetzt werden. Da die Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff in protischen Lösungsmitteln relativ gering ist,^[116] erscheint es unwahrscheinlich, dass die Singulett-Oxygenierung unter den gegebenen Bedingungen dominiert. Im Typ III-Mechanismus würde primär ein Elektronentransfer (PET) vom Substrat auf den angeregten Katalysator im Triplettzustand erfolgen. Durch einen weiteren Elektronentransfer von AQI- 188 auf Superoxid-Radikal-Anionen (O_2^{\bullet}) generiert, Triplett-Sauerstoff würden welche anschließend mit Substrat-Radikalkationen 189 zur Hydroperoxy-Spezies 179 reagieren. Superoxid-Radikal-Anionen sind in protischen Lösungsmitteln jedoch ebenfalls sehr kurzlebig,^[291] somit verläuft die Reaktion im sauren Milieu vermutlich bevorzugt über einen HAT.^[282]

Die Bildung des Nebenprodukts erfolgt vermutlich über eine Substrat-sensibilisierte Singulett-Oxygenierung. Nach Anregung von **114** durch Lichtabsorption und anschließender Energieübertragung auf Triplett-Sauerstoff entsteht Singulett-Sauerstoff, der mit Indol **114** über eine [2+2]-Cycloaddition zum Dioxetan **182** reagiert.^[109,110,118] Alternativ ist die Bildung von Dioxtan **182** auch über eine En-Reaktion zwischen **114** und Singulett-Sauerstoff möglich. Hierbei bildet sich zunächst Hydroperoxyindolenin **179**, das anschließend zum Dioxetan **182** tautomerisiert. Die Bildung von Dioxetan **182** über Hydroperoxid **179** ist grundsätzlich auch über einen Substrat-initiierten Typ III-Mechanismus denkbar. 3-Benzyl-2-phenylindol (**114a**) weist im Grundzustand ein

Oxidationspotential $E_{\text{Ox}}^0(114a/114a^+)$ von +0.63 V (vs. SCE in MeCN)^[292] auf, das Reduktionpotential von Sauerstoff $E_{\text{Red}}^0(O_2/O_2^-)$ beträgt –0.58 V (vs. SCE in MeCN).^[293] Durch Spaltung der C2-C3-Bindung entsteht aus **182** anschließend Ketoamid **183**. Die Transformation von Indolderivaten zu Ketoamiden **183** über ionische Intermediate ist allgemein als WITKOP-Oxidation bekannt.^[294] Intramolekulare Cyclisierung von **183** und anschließende säurekatalysierte Dehydratisierung führen zum 4-Alkyliden-Oxazin **185**. **185** kann nun wiederum über einen auto-induzierten Typ II- oder Typ III-Mechanismus zu einer weiteren Dioxetan-Spezies **186** photooxygeniert werden. Diese wird analog zur Reaktion von **182** zu **183** gespalten, wodurch Benzoxazinon **176** sowie ein Arylaldehyd generiert werden.^[276] In den Reaktionsgemischen wurde mittels ¹H-NMR-Analyse nach der Photooxygenierung/1,2-Umlagerung neben **176** der jeweilige Arylaldehyd in äquimolaren Mengen detektiert. Dies bekräftigt den postulierten Mechanismus für die Bildung des Nebenprodukts **176**.

3.1.2.2 Analyse der photophysikalischen Eigenschaften der Indoxyl-Produkte 115

Eine Besonderheit der neuen Indoxyl-Produkte **115** ist ihre ausgeprägte blaue Fluoreszenz in Lösung (Abbildung 9a).



Abbildung 9: a) Blaue Fluoreszenz der Indoxyl-Produkte 115 in Lösung (oben: 0.10 M in Toluol) und während der Säulenchromatographie bei Bestrahlung mit 366 nm; b) Absorptions- und Emissionsspektrum von 115a.

Diese Eigenschaft wurde durch Aufnahme von Absorptions- und Emissionsspektren der Indoxyle **115** untersucht, in Abbildung 9b sind exemplarisch die Spektren von 2-Benzyl-2-phenylindoxyl (**115a**) dargestellt. **115a** weist in Toluol ($c = 2.5 \cdot 10^{-5}$ M) ein Absorptionsmaximum bei 379 nm auf, das Emissionsmaximum liegt bei 433 nm. Daraus ergibt sich eine STOKES-Verschiebung $\Delta \lambda_{max}$ von 54 nm. Der molare Extinktionskoeffizient ε_{max} beträgt am Absorptionsmaximum etwa 3450 L·mol⁻¹·cm⁻¹. Die Absorptions- und Emissionseigenschaften der Indoxyle **115b-k** weichen nur geringfügig ab und sind in Tabelle 4 aufgeführt.

#	Indoxyl	Absorption λ _{max} [nm]	Emission λ _{max} [nm]	Δλ _{max} [nm]	ε _{max} [L·mol ⁻¹ ·cm ⁻¹]
1	115a	379	433	54	~3450
2	115b	381	430	49	~3650
3	115c	381	431	50	~3350
4	115d	381	431	50	~3450
5	115e	380	429	49	~2750
6	115f	380	430	50	~3800
7	115g	381	429	48	~3300
8	115h	378	429	51	~3000
9	11 5 i	376	429	53	~2750
10	11 5 j	378	429	51	~2100
11	115k	382	429	47	~3100
	-				

Tabelle 4: Übersicht der photophysikalischen Eigenschaften von 115a-k.

 $c = 2.5 \cdot 10^{-5}$ M in Toluol, $\Delta \lambda_{max} =$ STOKES-Verschiebung; $\varepsilon_{max} =$ molarer Extinktions-koeffizient am Absorptionsmaximum.

Von **115a** wurde zusätzlich die Quantenausbeute gegen 9,10-Diphenylanthracen als Standard mit literaturbekannter Quantenausbeute ($\Phi_f = 0.90$ in Cyclohexan)^[295] bestimmt:

115a:
$$\Phi_{\rm f} = 0.05$$
 (Toluol); $\lambda_{\rm Anregung} = 320$ nm; $c = 2.5 \cdot 10^{-5}$ M.

Fluoreszierende Materialien zeichnen sich allgemein durch gute Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen aus. Im Indoxyl-Grundgerüst interagiert die Aminogruppe als Donor über das π -System des Benzolrings mit der als Akzeptor agierenden Carbonylgruppe. Durch diese Eigenschaft, die durch Einführung von auxochromen und antiauxochromen Substituenten verstärkt werden kann,^[69] finden Indoxyl-Derivate bereits Anwendung als fluoreszierende Farbstoffe^[55,296] und bieten großes Potential für weiterführende Forschung.

3.2 Untersuchungen zur Anthrachinon-katalysierten Photooxygenierung/1,2-Umlagerung von Tryptaminderivaten

Die neue Anthrachinon-katalysierte Photooxygenierung/1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten Indolen 114 wurde nun bezüglich ihrer Anwendbarkeit auf 2-substituierte Tryptamin-Derivate 190 untersucht. Als Substrat wurde 2-Phenyl-*N*-phthaloyltryptamin (190a) gewählt, das zunächst unter den zuvor beschriebenen photochemischen Reaktionsbedingungen umgesetzt wurde (Schema 56).



Schema 56: DCAQ-katalysierte Photooxygenierung von Tryptamin 190a. [a] Das Produktverhältnis wurde ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Die Reaktion von **190a** mit 10 mol-% DCAQ **100** und Sauerstoff in Essigsäure ergab nach 24-stündiger Bestrahlung ($\lambda = 450\pm50$ nm) bei Raumtemperatur das gewünschte Oxidationsprodukt, 3-Hydroxyindolenin **191a**, zusammen mit dem WITKOP-Oxidationsprodukt **192a** im Verhältnis 2 : 1. Da Alkylgruppen im Vergleich zu benzylischen Substituenten eine signifikant geringere Migrationstendenz aufweisen,^[168,289,290] ist es wenig überraschend, dass unter den gegebenen Reaktionsbedingungen keine Migration des Ethylamin-Substituenten von **191a** erfolgte.

Im nächsten Schritt wurde die Anthrachinon-katalysierte Photooxygenierung von Tryptaminderivat **190a** bezüglich der einzelnen Reaktionsparameter untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Ĺ	NPhth	AQ, O ₂ , I	_M _	HO	NPhth	\sim	NPhth
Į	N Ph	<i>hv</i> 450 nm, R	T, 24 h		—Ph +	[↓] NH	
	190a ^[]			191a	192a	0 [—] Ph	
#	Kat.	mol-%	LM	c [M]	Umsatz [%] ^[a] 190a:191a:192a	191a [%] ^[b]	192a [%] ^[b]
1	DCAQ	10	HOAc	0.10	0:67:33	n.i.	n.i.
2	DCAQ	5.0	HOAc	0.10	0:73:27	n.i.	n.i.
3	2-Cl-AQ	5.0	HOAc	0.10	41:52:7	n.i.	n.i.
4	1,2-(OEt) ₂ -AQ	5.0	HOAc	0.10	0:23:77	n.i.	n.i.
5	1,5-(NMe ₂) ₂ -AQ	5.0	HOAc	0.10	82:18:0	n.i.	n.i.
6	ACAQ	5.0	HOAc	0.10	43:46:11	n.i.	n.i.
7	ACAQ	5.0	HOAc	0.05	0:84:16	n.i.	n.i.
8	ACAQ	10	HOAc	0.05	35 : 55 : 10	n.i.	n.i.
9	ACAQ	2.5	HOAc	0.05	3:84:13	n.i.	n.i.
10	ACAQ	1.0	HOAc	0.05	0:88:12	<i>48</i>	10
11	ACAQ	1.0	EtOAc	0.05	41:51:8	36	11
12	ACAQ	1.0	MeCN	0.05	13 : 67 : 20	39	12
13	ACAQ	1.0	Toluol	0.05	77:19:4	n.i.	n.i.
14	ACAQ ^[c]	1.0	HOAc	0.05	100 : 0 : 0	n.i.	n.i.
15	ohne		HOAc	0.05	57:34:9	n.i.	n.i.
16	DAAQ	1.0	<i>HOAc</i>	0.05	0:78:22	47	23
17	Chrysazin	1.0	HOAc	0.05	0:63:37	n.i.	n.i.
18	Bengalrosa ^[d]	5.0	HOAc	0.05	6:82:12	54	5
2-0	0 Cl-AQ 0 193 0 1,2-(OEt) ₂	DEt OEt 64 Me ₂ AQ 1,5-	O NM 2N O 195 (NMe ₂) ₂ -AQ	e ₂ C CI C AC/ 1-CI-5-(N	$\begin{array}{c c} NMe_2 & O \\ NMe_2 & O \\ P \\ 196 & H_2N \\ O \\ AQ & DAAQ \\ Me_2)-AQ & 1,5-NH_2-A \end{array}$	IH₂ OH → → → 05 Q Chr	O OH O 102 ysazin

Tabelle 5: Optimierung der Reaktionsbedingungen f
 ür die AQ-katalysierte Photooxidation von Tryptaminderivat 190a.

Ö

Ansatzgröße: 0.20 mmol **190a**; n.i. = nicht isoliert. [a] bestimmt mittels ¹H-NMR-Analyse; [b] isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; [c] Reaktion unter Lichtausschluss; [d] Bestrahlung mit $\lambda = 550\pm 10, 600\pm 25$ nm.

Bei Verringerung der DCAQ-Beladung von 10 mol-% auf 5.0 mol-% wurde ¹H-NMRspektroskopisch ebenfalls vollständiger Umsatz bei gleichem Verhältnis von 3-Hydroxyindolenin 191a und WITKOP-Oxidationsprodukt 192a detektiert (191a: 192a 70: 30, Einträge 1 und 2). Der Einsatz von 5.0 mol-% 2-Chloranthrachinon (193) sowie 1,5-Bis(dimethylamino)anthrachinon (195) ergab nur unvollständigen Umsatz des Substrats 190a (Einträge 3 und 5), bei Verwendung von 1,2-Diethoxyanthrachinon (194) als Katalysator wurde das WITKOP-Oxidationsprodukt 192a als Hauptprodukt gebildet (Eintrag 4). Die Chrysazin-vermittelte Photooxygenierung resultierte analog zur DCAQkatalysierten Reaktion in vollständigem Umsatz mit moderater Produktselektivität (Eintrag 17). Die besten Ergebnisse wurden mit 1-Chlor-5-(dimethylamino)anthrachinon (ACAQ, 196) als Katalysator bei verringerter Substratkonzentration erzielt (Einträge 7-10). Bei Verwendung von 1.0 mol-% ACAQ **196** wurde mittels ¹H-NMR-Analyse des Reaktionsgemischs vollständiger Umsatz mit guter Produktselektivität bezüglich des 3-Hydroxyindolenins 191a detektiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde 191a mit 48 % Ausbeute erhalten, vom Nebenprodukt 192a wurden 10 % isoliert (Eintrag 10). Variation des Lösungsmittels resultierte in unvollständigem Umsatz des Substrats 190a (Einträge 11-13), bei Durchführung der Reaktion unter Lichtausschluss erfolgte gar kein Umsatz (Eintrag 14). Im Gegensatz zu der in Kapitel 3.1.2 beschriebenen Autoxidation von 3-Benzyl-2-phenylindol (114n) wurde bei der selbstinitiierten Photooxidation von 190a anstelle des WITKOP-Oxidationsprodukts 192a bevorzugt 191a generiert. Der Einsatz von 1.0 mol-% 1,5-Diaminoanthrachinon (DAAQ, 105) lieferte vergleichbar mit ACAQ 196 3-Hydroxyindolenin 191a in 47 %-iger Ausbeute (Eintrag 16). Zusätzlich wurde die Photooxygenierung mit katalytischen Mengen Bengalrosa durchgeführt. Bengalrosa ist ein effizienter Photosensibilisator für Singulett-Sauerstoff, der in der Photooxygenierung von Tryptaminderivaten bereits mehrfach Anwendung fand.^[120,121,125] Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 54 % 3-Hydroxyindolenin **191a** erhalten (Eintrag 18).

Es fällt auf, dass nur bei Verwendung von 1,2-Diethoxyanthrachinon (194) als Photokatalysator die Selektivität der Reaktion in Richtung des WITKOP-Oxidationsprodukts 192a verschoben wurde (Eintrag 4). Wie bereits in Kapitel 3.1.2.1 beschrieben, ist die Bildung der Oxidationsprodukte 191a und 192a sowohl durch die Typ I-, als auch die Typ II- oder Typ III-Photooxygenierung möglich. Es ist zudem bekannt, dass die Art der Substituenten sowie das Substitutionsmuster an Anthrachinonen signifikante Auswirkung auf deren photophysikalische Eigenschaften, wie zum Beispiel die Fähigkeit im angeregten Zustand Singulett-Sauerstoff zu generieren, haben (Kapitel 1.2.1).^[168,176,191,194] Vermutlich wird hier durch die 1,2-Donor-Substitution am Anthrachinon ein anderer Photooxygenierungsmechanismus initiiert, wodurch die Bildung von **192a** bevorzugt abläuft.

Die Ursache für den Materialverlust in der Anthrachinon-katalysierten Photooxygenierung von Tryptamin-Derivat **190a** konnte nicht ermittelt werden. Es wurden weder weitere Nebenprodukte isoliert noch definierte Signale in den ¹H-NMR-Spektren der Reaktionsgemische detektiert. Vermutlich zersetzt sich ein Teil des Substrats **190a** während der Reaktion.

Im Anschluss wurde die Anthrachinon-katalysierte Photooxygenierung von Tryptamin-Derivat **190a** *in situ* mit der 1,2-Umlagerung von Hydroxyindolenin **191a** kombiniert. Die Reaktion wurde mit 1.0 mol-% 1,5-Diaminoanthrachinon (DAAQ, **105**) als Photokatalysator unter Sauerstoffatmosphäre in Essigsäure durchgeführt, nach 24-stündiger Bestrahlung wurde die Umlagerung thermisch durch 5-stündiges Erhitzen auf 130 °C initiiert (Schema 57).



Schema 57: DAAQ-katalysierte Photooxygenierung/1,2-Umlagerung von Tryptaminderivat **190a** im Eintopf-Verfahren. [a] isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie.

Der ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmte Umsatz von Substrat **190a** betrug 96 %. Als Hauptprodukt wurde das 2,2-disubstituierte Indoxyl **197a** mit 31 % isolierter Ausbeute zusammen mit Spuren des regiosiomeren Oxindols **198a** (< 1 %) erhalten. Aufgrund der Optimierungsergebnisse der Anthrachinon-katalysierten Photooxygenierung kann für den photochemischen Teil der Reaktion von einer Ausbeute von ca. 50 % ausgegangen werden, somit ergibt sich für die thermische Semipinakol-Umlagerung eine Ausbeute von etwa 60 %. Als Nebenprodukte wurden zusätzlich 4 % des WITKOP-Oxidationsprodukt **192a**, sowie 5 % Phthalimid und Spuren von 3-(2'-Aminovinyl)indol **199** isoliert. Phthalimid und **199** resultieren jeweils aus säurekatalysierten Eliminierungsreaktionen.

Im folgenden Kapitel werden weiterführende Untersuchungen zur Säure-katalysierten 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen **191** beschrieben.

3.3 Untersuchungen zur BRØNSTED-Säure-katalysierten 1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen

Die 1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen **39** in 2,2-disubstituierte Indoxyle **13** und 3,3-disubstituierten Oxindole **18** kann sowohl sauer als auch basisch induziert werden (Schema 58).^[76,77,85,94,96,134,287,297-299]



Schema 58: 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin 39 zu Indoxyl 12 und Oxindol 18.

In der aktuellen Forschung zur Indolalkaloid-Synthese und -Modifikation werden häufig LEWIS-Säure-vermittelte Verfahren für die 1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen **39** angewandt.^[72,75,85,90,93] Eine Herausforderung ist die Kontrolle der Regiochemie der Reaktionen, da häufig ein Gemisch aus beiden Umlagerungsprodukten erhalten wird. Die Regioselektivität ist stark vom strukturellen Aufbau des Substrats **39** abhängig, also von den Migrationseigenschaften von R^1 und R^2 sowie deren chemischer und struktureller Umgebung. Sie kann jedoch in einigen Fällen durch Variation der Reaktionsparameter (Reagenz, Lösungsmittel, Temperatur) beeinflusst werden.

Bezüglich des Mechanismus wird vermutet, dass 3-Hydroxyindolenin **39** und die Umlagerungsprodukte Indoxyl **12** und Oxindol **18** über intermediäre C2-C3-Epoxide **40a/b** ineinander umgewandelt werden können (Schema 59).^[85]



Schema 59: Postulierte Schlüsselintermediate in der 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen
39 zu Indoxylen 13 und Oxindolen 18 nach MOVASSAGHI und Mitarbeitern.^[85]

Beide Varianten der 1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen **39** verlaufen im Allgemeinen stereospezifisch. In der Semipinakol-Umlagerung von Substrat **39** zum Indoxyl **13** verläuft die 1,2-Migration von R² suprafacial, während bei der Umlagerung von **39** zum Oxindol **18** eine formale Inversion der Stereochemie an C3 stattfindet.^[51,72,73,76,85] Ausgehend von achiralen 2,3-disubstituierten Indolen **19** ergeben sich somit zwei mögliche Strategien für die asymmetrische Synthese von Indoxylen **13** sowie Oxindolen **18**. Die Chiralität kann bereits bei der Oxidation durch Verwendung chiraler Katalysatoren, Auxiliare oder Oxidationsmittel in das Substrat eingebracht werden oder es wird eine *in situ*-Deracemisierung des Substrats initiert.

Von MOVASSAGHI und Mitarbeitern wurde eine Methode entwickelt, C2-arylierte Tryptaminderivate **201** mit einem Aspartylpeptid-Katalysator **202** mit hoher Enantioselektivität in 3-Hydroxyindolenine **203** zu überführen (Schema 60a).^[72] Als

chirale Oxidationsmittel fungieren häufig DAVIS-Oxaziridine **204**. In Schema 60b ist die von MOVASSAGHI und Mitarbeitern durchgeführte enantioselektive Oxidation von Tryptamin-Dimer **205** mit (+)-[(8,8-Dichlorcamphoryl)sulfonyl]oxaziridin **206** dar-gestellt.^[92]



Schema 60: Asymmetrische Oxidation von 2-substituierten Tryptaminderivaten 201 von MOVASSAGHI und Mitarbeitern: a) katalytisch mit Aspartyl-Peptid 202 und b) mit DAVIS-Oxaziridin (+)-206. DMAP = N,N-Dimethylaminopyridin; DIC = Diisopropylcarbodiimid; *e.r.* = Enantiomerenverhältnis; DCM = Dichlormethan.^[72,92]

XIAO und Mitabeiter berichteten über die Ruthenium-katalysierte Photooxygenierung/ Semipinakol-Umlagerung von 3-Benzyl-2-phenylindol (**114n**) in Gegenwart katalytischer Mengen einer chiralen Phosphorsäure (R)-**208**. Indoxyl **115a** wurde mit moderatem Enantiomerenüberschuss von 60 % erhalten (Schema 61).

Bei größeren, polycyclischen Indolalkaloiden wird die Diastereoselektivität der Oxidation häufig aus sterischen Gründen vom Substrat selbst induziert.^[91,300]



Schema 61: Photooxygenierung von 114n mit anschließender asymmetrischer Semipinakol-Umlagerung von intermediärem 181a zu 115a von XIAO und Mitarbeitern.^[136]

Nach dem in Schema 59 dargestellten postulierten Mechanismus der 1,2-Umlagerung 2,3-disubstituierter 3-Hydroxyindolenine 39 sollten die Umlagerungsprodukte 13 und 18 ineinander umgewandelt werden können. Über die Transformation von Indoxylen 13 zu Oxindolen 18 wurde in der Literatur bereits mehrfach berichtet, in Schema 62a sind einige Beispiele dargestellt. WITKOP und Mitarbeiter zeigten bereits 1951, dass 2,2-Diphenylindoxyl (209) unter LEWIS-sauren (Bortriflourid) Bedingungen in das entsprechende Oxindol 210 überführt werden kann (88 % Ausbeute). Zudem konnte die Umlagerung von 2,2-Dibenzylindoxyl (211) zu 3,3-Dibenzyloxindol (212) unter stark basischen Bedingungen qualitativ nachgewiesen werden (von den Autoren wurde keine Ausbeute angegeben).^[301] FRANKENFELD und Mitarbeiter generierten 3,3-Diphenyloxindol (210) durch Erhitzen von 2,2-Diphenylindoxyl (209) in Schwefelsäure mit 50 % Ausbeute. Thermische Umsetzung von 209 mit Bortriflourid (WITKOP-Bedingungen) lieferte 210 mit 85 % Ausbeute.^[302] Das Tryptamin-basierte Indoxyl 197a konnte von MOVASSAGHI und Mitarbeitern in Anwesenheit von Scandiumtriflat zum Oxindol **198a** umgelagert werden (76 % Ausbeute). Durchführung der Reaktion mit Bortriflourid führte zur Zersetzung von **197a**.^[85]



Schema 62: Beispiele für die Transformation von a) Indoxyl 13 zu Oxindol 18,^[85,301,302] b) Indoxyl 13 zu 3-Hydroxyindolenin 18^[96,299] und c) Oxindol 215 zu Indoxyl 213.^[299]

Für die Reaktion von Indoxylen **13** zu 3-Hydroxyindoleninen **39** gibt es zwei Protokolle in der Literatur, in denen die Umlagerung ebenfalls unter LEWIS-sauren Bedingungen mit Borhalogeniden initiiert wurde (Schema 62b). BORSCHBERG und Mitarbeiter lagerten (+)-*Aristotelon* (**213**) zu 62 % zum entsprechenden 3-Hydroxyindolenin **214** um.^[96] Von NAGASE und Mitarbeitern wurde in der Bortrichlorid-vermittelten Umlagerung eines polycyclischen Spiroindoxyls **60** mittels ¹H-NMR-Analyse vollständiger Umsatz zum

3-Hydroxyindolenin **59** detektiert (Rückreaktion der in Schema 17 dargestellten Transformation **59** \rightarrow **60**, S. 16).^[299]

BORSCHBERG und Mitarbeiter versuchten zudem (+)-3-*Epitasmanin* (**215**) mit Bortriflourid zu (+)-*Aristotelon* (**213**) umzusetzen, das Substrat war unter den Reaktionsbedingungen jedoch vollkommen inert (Schema 62c).^[299]

3.3.1 Regioselektive 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen

Vor einigen Jahren entwickelten MOVASSAGHI und Mitarbeiter eine thermische Scandiumtriflat-vermittelte Methode zur regioselektiven Umlagerung von Tryptaminbasiertem 3-Hydroxyindolenin 191a zum Oxindol 198a. Die Umsetzung von 191a in Anwesenheit eines Äquivalents Scandiumtriflat in Toluol unter Rückfluss für 5 Stunden ergab selektiv Oxindol 198a in 90 %-iger Ausbeute. Durch Wechsel des Lösungsmittels zu Dimethylformamid (DMF) wurde die Regioselektivität zu Gunsten des Indoxyls 197a verschoben. Bei 64 %-igem Umsatz wurde ausschließlich Indoxyl 197a gebildet (Tabelle 6, Einträge 1/2).^[85] Im Vergleich dazu lieferte die thermische Essigsäurevermittelte Umlagerung des gleichen Substrats in der in Kapitel 3.2 beschriebenen Eintopf-Reaktion regioselektiv Indoxyl 197a. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Umlagerungsreaktion nochmals unter Verwendung verschiedener BRØNSTED-Säuren sowie unter basischen Bedingungen untersucht (Tabelle 6). Für die Umlagerung von 191a mit äquimolaren Mengen Natriummethanolat in Methanol wurde mittels ¹H-NMR-Analyse lediglich 11 % vom Reaktionsgemisch ein Umsatz von detektiert. Nach Säulenchromatographie wurden 3 % Indoxyl 197a erhalten (Eintrag 3). In der Literatur gibt es verschiedene Beispiele für die 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen 39 mit Methanolat, jedoch wurde in diesen Methoden die Base im großen Überschuss eingesetzt.^[51,94,297] Durchführung der Reaktion in Essigsäure und unter 5-stündigem Erhitzen auf 130 °C lieferte bei vollständigem Umsatz Indoxyl 197a als Hauptprodukt mit 52 % Ausbeute. Das Regioisomerenverhältnis 197a : 198a betrug 3 : 1 (Eintrag 4). Die Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 Stunden lieferte identische Resultate. Bei Verwendung katalytischer Mengen Essigsäure bzw. Salzsäure in Toluol als Lösungsmittel wurden bei unvollständigem Umsatz beide Regioisomere in äquimolaren Mengen gebildet

(Einträge 5/6). Mit Thioessigsäure wurde unerwarteterweise ein Großteil vom 3-Hydroxyindolenin **191a** zum Tryptamin **190a** reduziert (Eintrag 7). Die Reduktion verläuft vermutlich über



radikalische Zwischenstufen.^[303-305]

Tabelle 6:UntersuchungderReaktionsbedingungenfürdie1,2-Umlagerungvon3-Hydroxyindolenin191azuIndoxyl197aundOxindol198a.



#	Reagenz	enz Bedingungen		<i>r.r</i> . 197a/198a [%] ^[a]	197a [%] ^[b]	198a [%] ^[b]
1	Sc(OTf) ₃ (1.0 Äq.)	abs. Toluol, 110 °C, Argon, 5 h	100 ^[c]	0 : 100 ^[c]	0	90 ^[c]
2	Sc(OTf) ₃ (1.0 Äq.)	abs. DMF, 120 °C, Argon, 5 h	64 ^[c]	$100:0^{[c]}$	k.A. ^[c]	k.A. ^[c]
3	NaOMe (1.0 Äq.)	MeOH, 80 °C, Luft, 24 h ^[d]	11 100 : 0		3	0
4	HOAc	pur, 130 °C, Luft, 5 h ^{lej}	<i>100</i> 75 : 25		52	14
5	HOAc (10 mol-%)	Toluol, 130 °C, Luft, 24 h ^[f]	79	48 : 52	n.i.	n.i.
6	HCl (10 mol-%) ^[g]	Toluol, 130 °C, Luft, 24 h ^[f]	63	56 : 44	n.i.	n.i.
7	Thioessigsäure (10 mol-%)	Toluol, 130 °C, Luft, 24 h ^[f]	85 ^[h]	100 : 0	n.i.	n.i.
8	CSA (10 mol-%)	Toluol, 130 °C, Luft, 24 h ^[f]	100	19:81	11	63
9	DPP (10 mol-%)	Toluol, 130 °C, Luft, 24 h ^[f]	100	9:91	6	67
Einträge 3-9: Ansatzgröße: 0.10 mmol 191a ; $c = 50$ mM; Durchführung im Druckrohr. $r.r. =$ Regioisomerenver- hältnis; k.A. = keine Angabe; n.i. = nicht isoliert. [a] bestimmt mittels ¹ H-NMR-Analyse; [b] isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; [c] Daten aus der Litera- tur; ^[85] [d] $p \approx 1.6$ bar; [e] $p \approx 1.4$ bar; [f] $p \approx 1.6$ bar [g]				0=S OH CSA (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-(+)-Camphe	Ph(Pt er- Dij	O D-岸 10 [°] OH DPP phenyl-

Der Einsatz von Campher-10-sulfonsäure (CSA) sowie Diphenylphosphat (DPP) als Katalysatoren ergab bei vollständigem Umsatz bevorzugt Oxindol **198a**. Die Reaktion mit CSA lieferte 63 % **198a** und 11 % **197a** und mit DPP wurden 67 % **198a** und 6 % **197a**

methanolische HCl (1.0 M); [h] Detektion von 75 % 190a.

10-sulfonsäure

phosphat

erhalten. Das Regioisomerenverhältnis **198a** : **197a** betrug in der CSA-katalysierten Reaktion etwa 4 : 1, für die DPP-katalysierte Reaktion wurde ein Regioisomerenverhältnis von etwa 10 : 1 ermittelt (Einträge 8/9). Als Nebenprodukt beider Reaktionen wurde

zudem 3-(2'-Aminovinyl)indol **199** isoliert, das über Dehydratisierung mit anschließender Tautomerisierung entsteht (Reaktion mit CSA: 4 % **199**; Reaktion mit DPP: 8 % **199**). Insgesamt konnte 3-Hydroxyindolenin **191a** somit metallfrei und regioselektiv in beide



Umlagerungsprodukte umgewandelt werden. Die Reaktion in Essigsäure lieferte als Hauptprodukt Indoxyl **197a** mit moderater Ausbeute und mit 10 mol-% DPP in Toluol wurde hochregioselektiv Oxindol **198a** mit guter Ausbeute generiert. Im Gegensatz zu den literaturbekannten thermischen Protokollen wurden die Umlagerungsreaktionen zusätzlich unter erhöhtem Druck durchgeführt ($p \approx 1.4$ bar in HOAc bzw. 1.6 bar in Toluol).

Im Anschluss wurde für beide Protokolle die Produktverteilung in Abhängigkeit von der Temperatur untersucht (Abbildung 10). Sowohl für die Essigsäure- als auch für die DPP-vermittelte Umlagerung ist ab 75 °C ein kontinuierlicher Anstieg der Konzentration beider Produkte mit steigender Temperatur zu beobachten. Somit gibt es keinen Hinweis auf temperaturabhängige Gleichgewichtsreaktionen zwischen den Regioisomeren. Bei der Umlagerung in Essigsäure wird als Nebenprodukt *3H*-Indol-3-ylacetat **216** generiert. Die absolute Konzentration von **216** nimmt bei höheren Temperaturen jedoch wieder ab, somit handelt es sich um einen reversiblen Prozess. Die Bildung des Nebenprodukts der DPP-katalysierten Reaktion, 3-(2'-Aminovinyl)indol **199**, konnte in Abbildung 10 nicht dargestellt werden, da alle ¹H-NMR-Signale von **199** im Bereich von 7.2-8.3 ppm liegen und somit mit den aromatischen ¹H-NMR-Signalen im Reaktionsgemisch überlagern.



Abbildung 10: Temperaturabhängigkeit der Produktverteilung in der 1,2-Umlagerung von 191a zu den Produkten 197a und 198a: a) in HOAc pur (50 mM) und b) mit 10 mol-% DPP in Toluol (50 mM). Ansatzgröße: 0.10 mmol 191a; Druckrohr. Produktverhältnisse wurden mittels ¹H-NMR-Analyse des Reaktionsgemischs bestimmt. MS = Molekularsieb 4 Å (Pulver, 100 Gewichts-% bezogen auf 191a).

Zusätzlich wurde der Einfluss von Wasser auf Umsatz und Produktverteilung der Reaktion untersucht. Die Zugabe von Molsieb (4 Å, Pulver, 100 Gewichts-% bezogen auf **191a**) hatte auf die Produktverteilung der Essigsäure-vermittelten Reaktion keinen Einfluss. Im Gegensatz dazu resultierte die Durchführung der DPP-katalysierten Reaktion unter wasserfreien Bedingungen in unvollständigem Umsatz sowie in Inversion der Regioselektivität. Bei einem Umsatz von insgesamt 69 % wurden 42 % Indoxyl **197a** und 27 % Oxindol **198a** gebildet.

Es wurde nun untersucht, ob mit den entwickelten BRØNSTED-Säure-vermittelten Verfahren die Umlagerungsprodukte **197a** und **198a** der Referenzverbindung **191a** ineinander umgewandelt werden können. Bei Umsetzung von Indoxyl **197a** mit 10 mol-% DPP in Toluol bei 130 °C für 24 Stunden wurde kein Umsatz detektiert. Oxindol **198a** war in Essigsäure bei 130 °C für 24 Stunden ebenfalls inert (Schema 63).



Schema 63: Versuch der BRØNSTED-Säure-vermittelten Transformation $197a \rightarrow 198a$ (10 mol-% DPP, Toluol, 130 °C, 24 h, Druckrohr) bzw. $198a \rightarrow 197a$ (HOAc, 130 °C, 24 h, Druckrohr).

Dies zeigt, dass die BRØNSTED-Säure-vermittelte 1,2-Umlagerung von **191a** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ein irreversibler Prozess ist und im Reaktionsgemisch somit kein Gleichgewicht zwischen den Umlagerungsprodukten **197a** und **198a** vorliegt.

Anschließend wurde die Anwendbarkeit beider Protokolle auf verschiedene 2,3-disubstituierte 3-Hydroxyindolenine **191** untersucht (Tabelle 7).

	$ \begin{array}{c} HO \\ R^2 \\ R^1 \\ 191 \end{array} $		HX ΔT	0 N N 197	+ 198	R^2 = 0	
#	Substrat		НХ	Bedingungen	<i>r.r.</i> 197/198 [%] ^[a]	197 [%] ^[b]	198 [%] ^[b]
1	HO NPhth		HOAc	А	75 : 25	52	14
I	Ph N	191a	DPP	В	9:91	6	67
•	HO NPhth		HOAc	А	81 : 19	75	10
2		⁾ 191b	DPP	В	8:92	6	58
_	HONPhth		HOAc	А	9:91	10	82
3	$\left(\right) $	191c	DPP	В	0:100	0	90
	HON(Ph)Ac	;	HOAc	А	83:17	82	3
4	Ph N	191d	DPP	В	29:71	15	53
_	HO		HOAc	А	85 : 15	66	10
5	Ph N	191e	DPP	В	17:83	15	52
	HO		HOAc	А	95 : 5	83	0
6	Ph	191f	DPP	В	83:17	58	11
	HO		HOAc	А	100 : 0	78	0
7	Ph N	191g	DPP	В	100 : 0	70	0
c	HO Ph		HOAc	А	50 : 50	45	43
8	Ph N	191h	DPP	В	3:97	0	97

Tabelle 7: Untersuchung der BRØNSTED-Säure-vermittelten 1,2-Umlagerung von 2,3-disubstitu-ierten 3-Hydroxyindoleninen 191.

Ansatzgröße: 0.10 mmol **191**. Bedingungen **A**: HOAc pur (50 mM), 130 °C, 5 h, Druckrohr; **B**: 10 mol-% DPP, Toluol (50 mM), 130 °C, 24 h, Druckrohr. r.r. = Regioisomerenverhältnis. [a] bestimmt mittels ¹H-NMR-Analyse; [b] isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie. Der Einsatz von Substraten deren Substituenten an C2 und C3 ähnliche Migrationseigenschaften wie die der Referenzverbindung 191a aufweisen, lieferte die entsprechenden Umlagerungsprodukte 197 und 198 ebenfalls mit der zuvor beobachteten Regioselektivität. Das 2-(4-Chlorphenyl)-substituierte 3-Hydroxyindolenin 191b generierte in Essigsäure Indoxyl 197b und Oxindol 198b im Verhältnis von 81 : 19, es wurden 75 % 197b und 10 % 198b isoliert. In der DPP-katalysierten Reaktion wurde ein Regiosisomerenverhältnis 197b/198b von 8 : 92 bestimmt (isolierte Ausbeuten: 58 % 197b und 6 % 198b; Eintrag 2). Bei Variation der N-Schutzgruppe am C3-Substituenten des Substrats sowie Einführung einer n-Propylgruppe an C3 wurden für beide Reaktionsbedingungen vergleichbare Ergebnisse erzielt (Eintrag 4/5). Im Fall von Substrat **191c** befindet sich an Position 2 mit der *tert*-Butylgruppe ein elektronenreicher Substituent, der somit eine hohe Migrationstendenz aufweist. Dementsprechend lieferte sowohl die Umlagerung in Essigsäure (r.r. 9:91) als auch mit DPP (r.r. 0:100) Oxindol 198c mit sehr guten Ausbeuten von 82 bzw. 90 % (Eintrag 3). Einführung der ebenfalls elektronenreichen iso-Propylgruppe in Position 3 des Substrat 191f resultierte für beide Reaktionen in der regioselektiven Bildung von Indoxyl 197f. Das Regiosomerenverhältnis in HOAc betrug 95 : 5, in der DPP-katalysierten Reaktion wurde ein Verhältnis von 83 : 17 erhalten (Eintrag 6). 3-Allyl-3-hydroxy-2-phenylindolenin (191g) wurde aufgrund der hohen Migrationsfähigkeit der Allylgruppe ebenfalls sowohl in Essigsäure als auch in DPP vollständig zum Indoxyl 197g umgelagert (Eintrag 7). Die Verwendung von 2-Hydroxy-2,3-diphenylindolenin (191h) als Substrat ermöglicht die Beurteilung der Reagenz-kontrollierten Regioselektivität beider Umlagerungsreaktionen unabhängig von Migrationseigenschaften der Substituenten. Durchführung der Reaktion in Essigsäure lieferte ein Gemisch beider Regioisomere in äquimolaren Mengen (r.r. 50 : 50). Die DPPkatalysierte Umlagerung hingegen lieferte Oxindol **198h** annähernd quantitativ (r.r. 3 : 97; Eintrag 8). Aufgrund der in Tabelle 7 vorgestellten Ergebnisse ergeben sich folgende Schlussfolgerungen bezüglich der regioselektiven 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen 191 mit Essigsäure bzw. DPP: Die Essigsäure-vermittelte Umlagerung liefert nur dann regioselektiv Indoxyl 197, wenn der Substituent an C3 des Substrats eine höhere Migrationstendenz aufweist als der Substituent an C2. Bei identischen Substituenten an C2 und C3 wird ein 1 : 1-Gemisch beider Umlagerungsprodukte erhalten. Befindet sich an C2 oder C3 des 3-Hydroxyindolenins 191 ein Substituent mit sehr hoher Migrationsfähigkeit, induziert diese die Regioselektivität unter den untersuchten Reaktionsbedingungen. Es bleibt zu prüfen, ob bei verminderter Reaktionstemperatur diese Substrat-inhärente

Regioselektivität unterdrückt werden kann. Abgesehen von den rein Substrat-kontrollierten Umlagerungen liefert die DPP-katalysierte Reaktion regioselektiv mit moderaten bis exzellenten Ausbeuten Oxindol **198**. Grundsätzlich wurden beide Umlagerungsprodukte als Racemate erhalten, was die Annahme bekräftigt, dass die 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen stereospezifisch verläuft.

Bisher wurden für die regioselektive 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen **39** zu Oxindolen **18** nur stöchiometrische Verfahren in Anwesenheit von Bor- oder Metallhaltigen Lewissäuren publiziert.^[85,299] Mit der DPP-vermittelten Reaktion wurde somit die erste organokatalytische Methode entwickelt, einfache 2,3-disubstituierte 3-Hydroxyindolenine **39** regioselektiv zu 3,3-disubstituierten Oxindolen **18** umzulagern.

Weiterhin lassen sich anhand der erhaltenen Ergebnisse Rückschlüsse auf die Reagenzunabhängigen Migrationseigenschaften der C2- und C3-Substituenten bezüglich der 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen 39 ziehen. Generell wird die Migrationstendenz von Substituenten, beispielsweise in WAGNER-MEERWEIN-Umlagerungen, von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Der allgemeine Typus der Gruppe ist von Bedeutung, also ob sie zum Beispiel aliphatisch, aromatisch oder allylisch ist. Zudem spielt die Fähigkeit des Substituenten zur Stabilisierung positiver Ladung eine Rolle. Weitere Faktoren sind der Grad der Verzweigung von Alkylgruppen sowie der sterische Anspruch des jeweiligen Substituenten.^[288,306,307] Es ist bekannt, dass bei der WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung von 3,3-disubstituierten Indoleninen zu 2,3-disubstituierten Indolen unter sauren Bedingungen die relative Migrationsfähigkeit der Benzylgruppe im Vergleich zur Methylgruppe 1500-fach höher ist, mit steigendem Grad der Verzweigung der Alkylgruppe erhöht sich deren Elektronendichte und der Faktor verringert sich.^[288,289] In der hier vorgestellten Semipinakol-Umlagerung von 3-Alkyl-3-hydroxy-2-phenylindoleninen 191c, e, f wird dieser Trend ebenfalls beobachtet (Einträge 5-7, sowie Photooxygenierung/ 1,2-Umlagerung von 114n in Kapitel 3.1.2). Weiterhin wird deutlich, dass unverzweigte Alkylgruppen eine signifikant höhere Migrationstendenz aufweisen als Arylgruppen (Einträge 1,2,4,5,8). Dies wurde zuvor auch bei Pinakol-Umlagerungen acyclischer beobachtet.^[306,308] Substrate Insgesamt kann somit folgender Trend für die Migrationsfähigkeit von Substituenten in der 1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen **39** prognostiziert werden:

$$Benzyl > Allyl > 3^{\circ}-Alkyl > 2^{\circ}-Alkyl > 1^{\circ}-Alkyl > Phenyl$$

Im Fall von komplizierteren Systemen wird die (Reagenz-unabhängige) Regioselektivität der 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen **39** jedoch nicht mehr allein durch die Migrationseigenschaften der Substituenten an C2 und C3 gesteuert. Ein Beispiel dafür ist die Semipinakol-Umlagerung des polycyclischen 3-Hydroxyindolenins **217**, das ein Schlüsselintermediat der Totalsynthese von *Brevianamid B* (**218**) darstellt. Unter basischen Bedingungen wird trotz der elektronendonierenden tertiären Alkylgruppe an C2 regioselektiv Indoxyl **218** gebildet (Schema 64).^[81]



Schema 64: Reaktion von 217 zu 218. 1) Semipinakol-Umlagerung; 2) Entfernung des Lactimethers.^[81]

Die Regioselektivität wird hier möglicherweise durch die komplexe, polycyclische Struktur von **217** bedingt, sodass letztlich vermutlich das Produkt generiert wird, das bezüglich Ringspannung und sterischem Anspruch thermodynamisch begünstigt ist.

3.3.1.1 Mechanistische Analyse

Um mögliche Ursachen für die unterschiedliche Regioselektivität der Essigsäure- und der DPP-vermittelten 1,2-Umlagerung zu ermitteln, müssen zunächst die Eigenschaften beider BRØNSTED-Säuren genauer betrachtet werden. Sowohl Phosphorsäurediester als auch Carbonsäuren weisen neben der BRØNSTED-Acidität mit dem Phosporyl- bzw. Carbonyl-Sauerstoff auch eine LEWIS-basische Funktion und somit einen Wasserstoffbrücken-Akzeptor auf.^[309-317] Mit einem p $K_{\rm S}$ -Wert von 1.9 in Wasser^[318] bzw. 3.8 in DMSO^[319] ist DPP deutlich acider als Essigsäure (p $K_{\rm S}$ = 4.8 in Wasser^[320] bzw. 12.6 in DMSO;^[321] Schema 65).



Schema 65: Bifunktionalität von DPP und HOAc sowie Vergleich der pK_s-Werte.

Die Aktivierung von Carbonylverbindungen und Iminen mit bifunktionalen BRØNSTED-Säuren kann auf verschiedene Arten erfolgen. Bei der Monoaktivierung interagiert das acide Proton der Säure mit dem Substrat über eine einzelne Wasserstoffbrückenbindung (neutraler Übergangszustand) oder Substrat und Säure liegen nach Protonentransfer als Kontaktionenpaar vor (zwitterionischer Übergangszustand; Schema 66a).

a) Monoaktivierung von Carbonylen und Iminen



b) duale Aktivierung von Carbonylen und Iminen



Schema 66: Moden der a) Monoaktivierung und der b) dualen Aktivierung von Carbonylen bzw. Iminen mit DPP und HOAc.^[313,314,322]

Beide Aktivierungszustände gehen fließend ineinander über. Welche Form bevorzugt vorliegt, hängt von der Differenz der p K_S -Werte des BRØNSTED-Säure-Katalysators und der Carbonyl- bzw. Iminfunktion und deren elektronischen Eigenschaften sowie vom

Lösungsmittel und der Temperatur ab.^[313,314,322] In Schema 66b sind zwei Möglichkeiten für duale Aktivierung dargestellt. Enthält das Substrat einen weiteren Wasserstoffbrücken-Akzeptor, kann eine bidentate Wasserstoffbrücke zum Katalysator ausgebildet werden. Im Fall der doppelten Wasserstoffbrückenbindung bestehen zwei Kontakte zwischen der BRØNSTED-Säure und dem Substrat. Hier agiert die Phosphoryl- bzw. Carbonylfunktion des Katalysators als Wasserstoffbrücken-Akzeptor, mit dem eine zweite Wasserstoffbrücke zum Substrat gebildet wird.^[313,314]

GSCHWIND, RÜPING und Mitarbeiter zeigten in einer NMR-Studie zur Aktivierung von den Iminen **219a-c** mit DPP in Toluol, dass deren Aktivierung sowohl über den zwitterionischen als auch über den nichtionischen Übergangszustand abläuft. Beide Formen befinden sich in einem temperaturabhängigen Gleichgewicht, bei Erhöhung der Temperatur steigt der Anteil der nichtionischen Wasserstoffbrücken-Aktivierung (Schema 67). Zudem wird deutlich, dass die elektronenreichen Imine **219a** und **219b** bei niedrigen Temperaturen eher zum Ionenpaar-Komplex tendieren, während bei dem elektronenarmen Imin **219c** Wasserstoffbrücken-Interaktionen bevorzugt werden.^[322]



Schema 67: Untersuchung der Iminaktivierung mit DPP in Toluol nach GSCHWIND, RÜPING und Mitarbeitern. n.b. = nicht bestimmt.^[322]

In Studien zur Bindungsart zwischen Essigsäure und einfachen Stickstoff-Heterozyklen in aprotischen Lösungsmitteln wurde gezeigt, dass diese ebenfalls zu Wasserstoffbrücken tendieren und dass auch hier der Anteil der nichtionischen Wasserstoffbrückenbindung mit steigender Temperatur zunimmt.^[323-325]

Die BRØNSTED-Säure-vermittelten 1,2-Umlagerung bezüglich der untersuchten 3-Hydroxyindolenine 191a-h enthalten mit der Hydroxygruppe in α -Postion zum Imin einen Wasserstoffbrücken-Donor. Somit ist die Aktivierung von 191 sowohl über eine einfache als auch über eine duale Interaktion mit dem Katalysator möglich (Schema 68). Es ist bekannt, dass in asymmeterischen MANNICH- sowie Aza-DIELS-ALDER-Reaktionen mit Iminen in Gegenwart chiraler Phorsphorsäuren nur dann eine hohe Stereoselektivität erhalten wird, wenn das Imin in α -Position eine Hydroxygruppe enthält. Daher wird vermutet, dass die Aktivierung von α -Hydroxyiminen mit Phosphorsäuren über einen 9-gliedrigen 1:1-Komplex abläuft (Schema 68b).^[310,311] Die Iminfunktion von **191** ist bezüglich ihrer elektronischen Eigenschaften annähernd vergleichbar mit Imin 219b in Schema 67, also elektronenreich. Basierend auf den zuvor beschriebenen Studien zur Temperaturabhängigkeit der Iminaktivierungsspezies von **219b** mit DPP in Toluol^[322] erfolgt mit 191 bei der Reaktionstemperatur von 130 °C vermutlich bevorzugt die nichtionische Wasserstoffbrückenaktivierung über den 1:1-Komplex C.



Schema 68: Möglichkeiten zur Aktivierung von 3-Hydroxyindoleninen 191 mit Essigsäure bzw. DPP.

Die unterschiedliche Reaktivität von Essigsäure und DPP in der 1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen **191** wird vermutlich durch Unterschiede in Substrataktivierung verursacht. In der optimierten Essigsäure-vermittelten 1,2-Umlagerung fungiert Essigsäure zugleich als Reagenz und als Lösungsmittel. Vermutlich erfolgt die Iminaktivierung hier über ionische Intermediate, da diese durch protische, polare Lösungsmittel stabilisiert werden (Schema 68b, Komplex **B** oder **D**).^[326]

Zudem scheint die im Vergleich zur Essigsäure höhere Acidität von DPP die Bildung von Oxindol **198** zu begünstigen. Solange zwischen BRØNSTED-Säuren und -Basen kein Protonentransfer erfolgt, nimmt die Stärke von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen ihnen mit steigender Acidität der Säure zu.^[327] Möglicherweise wird durch diese effektive Koordination der Säure an Substrat **191** die Aktierungsenergie ΔG_2 zur Bildung des postulierten intermediären C2-C3-Epoxids (Komplex E) gegenüber der Aktivierungsenergie ΔG_1 zur Bildung von Indoxyl **197** herabgesetzt. Dadurch wird die Bildung des C2-C3-Epoxids und die darauf folgende Umlagerung zum thermodynamisch stabileren Oxindol **198** begünstigt (Schema 69).



Schema 69: Postulierter Mechanismus zur DPP-katalysierten 1,2-Umlagerung von 191 unter Annahme der Aktivierung über den nichtionischen 1:1-Komplex C.

Dass die Campher-10-sulfonsäure-katalysierte 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin **191a** ein annähernd analoges Ergebnis lieferte, unterstützt diese These (S. 82, Tabelle 7, Eintrag 8). Campher-10-sulfonsäure (CSA) ist ebenfalls eine bifunktionale BRØNSTED-Säure mit ähnlicher Acidität wie DPP (p K_8 CSA = 1.2 in Wasser).^[328,329]

3.3.2 Untersuchungen zur asymmetrischen 1,2-Umlagerung von (±)-3-Hydroxyindoleninen mit chiralen Phosphorsäuren

Wie bereits zuvor beschrieben, verläuft die 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen **39** zu Indoxylen **13** bzw. Oxindolen **18** im Allgemeinen stereospezifisch.^[51,72,73,85,96] Um ausgehend von racemischem 3-Hydroxyindolenin **39** optisch aktive Umlagerungsprodukte **13** und **18** in guten Ausbeuten zu erhalten, sollte während der Reaktion idealerweise eine dynamische kinetische Racematspaltung (DKR) ablaufen.

Für die klassische kinetische Racematspaltung ist die unterschiedliche chemische Reaktivität zweier Stereoisomere gegenüber eines chiralen Reagenz erforderlich, durch die die Transformation zu den entsprechenden Produkten mit unterschiedlicher Geschwindigkeit ($k_A \gg k_B$) verläuft. Im Idealfall wird nur ein Enantiomer umgesetzt und das andere unverändert zurückgewonnen. Der Nachteil dieses Verfahrens ist, dass das gewünschte Produktenantiomer mit der maximalen Ausbeute von 50 % erhalten werden kann. Wird die kinetische Racematspaltung mit einer *in situ*-Racemisierung von chiral labilen Substraten kombiniert, wird dies als dynamische kinetische Racematspaltung (DKR) bezeichnet. Dabei muss die Racemisierung der Stereoisomere schneller ablaufen als die Transformation des Substrats (k_R , $k_S \gg k_A > k_B$; Schema 70).



Schema 70: Prinzip der klassischen und der dynamischen kinetischen Racematspaltung.^[330-335]

Um eine thermodynamisch bedingte Produktverteilung zu vermeiden, sollte die Transformation zudem irreversibel und die gebildete Produkte unter den gegebenen Reaktionsbedingungen stabil sein. Mit diesem Verfahren ist prinzipiell die quantitative Umwandlung eines Racemats in ein Stereoisomer des Produkts möglich.^[330-335]

Es existiert eine große Vielfalt an Methoden zur asymmetrischen Synthese organischer Moleküle mittels DKR. Diese können zum Beispiel enzymatisch,^[336-339] durch chirale Auxiliare^[340-343] oder chirale Metall-^[344-347] sowie Organokatalysatoren^[348-353] vermittelt werden.

Im Bereich der asymmetrischen BRØNSTED-Säure-Katalyse werden aufgrund struktureller Vorteile häufig chirale (1,1'-Binaphthalin)-2,2'-diol-basierte (BINOL) Phosphorsäuren als Katalysatoren eingesetzt. Wie schon im vorherigen Kapitel beschrieben, weisen Phosphorsäurediester Bifunktionalität auf. Bei BINOL-basierten Phosphorsäuren ist das Rückgrat durch chirale BINOL-Derivate gegeben, die zumeist an C3 und C3' mit verschiedenen sterisch anspruchsvollen Substituenten modifiziert sind. Dadurch entsteht, analog zum aktiven Zentrum in Enzymen, eine Art "Bindungstasche", die die stereochemische Kontrolle in asymmetrischen Reaktionen induziert (Abbildung 11).^[31,309-314]



Abbildung 11: Eigenschaften BINOL-basierter Phosphorsäuren.^[31,309-314]

Aufgrund dieser Eigenschaften finden chirale Phosphorsäuren häufig Anwendung in der asymmetrischen Modifikation reaktiver Imine. Prominente Beispiele sind MANNICH-Reaktionen,^[309,354-358] Aza-FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen,^[359-363] Aza-DIELS-ALDER-Reaktionen^[364-367] sowie Transferhydrierungen.^[368-373]

Im Fall der 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin **39** über DKR sollte somit ein Substratenantiomer durch Interaktion mit dem chiralen Katalysator bevorzugt zum Indoxyl **13** bzw. Oxindol **18** umlagern, während es gleichzeitig durch *in situ*-Racemisierung des verbleibenden Substrats kontinuierlich nachgebildet wird (Schema 71).



Schema 71: Asymmetrische 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen **39** zu Indoxylen **13** und Oxindolen **18** über dynamische kinetische Racematspaltung (DKR).

Basierend auf dem in Schema 69 postulierten Mechanismus zur DPP-katalysierten 1,2-Umlagerung verläuft die Umlagerung mit einer chiralen Phosphorsäure dann vermutlich über die diastereomeren Substrat-Katalysator-Komplexe A und B in Schema 71, wobei ein gegebener 1:1-Komplex A aufgrund höherer Kompatibilität zwischen der "Bindungstasche" des Katalysators und einem Enantiomer von **39** bevorzugt generiert wird.

Die Racemisierung kann über ein säurekatalysiertes Dehydratisierung/Hydratisierungs-Gleichgewicht erfolgen (Schema 72a). Unterstützt wird dieser Vorschlag für die Racemisierungsreaktion durch die Entstehung von **199** und **216** als Nebenprodukte der Säure-katalysierten 1,2-Umlagerung (Schema 72b), deren Bildung ebenfalls durch Dehydratisierung initiiert wird (Kapitel 3.3.1).



Schema 72: a) Racemisierung über ein säurekatalysiertes Dehydratisierungs/Hydratisierungs-Gleichgewicht; b) Nebenprodukte der DPP-katalysierten (199) sowie der Essigsäure-vermittelten (216) 1,2-Umlagerung von 191.

Aus der beschriebenen reversiblen Dehydratisierung von 3-Hydroxyindoleninen **39** ergibt sich zudem ein alternativer Mechanismus für die stereoselektive Umlagerung mit chiralen Phosphorsäuren. Über eine BRØNSTED-Säure-katalysierte asymmetrische Hydratisierung kann es zur Anreicherung eines Substratenantiomers im Reaktionsgemisch kommen (Schema 73).



Schema 73: Möglicher Mechanismus der Phosphorsäure-katalysierten asymmetrischen Hydratisierung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen **39**.

Im ersten Schritt wird nach Protonierung der Hydroxygruppe von **39** Wasser abgespalten (**A**). Das resultierende delokalisierte Kation liegt mit dem Phosphat als chirales Kontaktionen-Paar vor.^[374] Gleichzeitig koordiniert das Phosphat mit dem Phosphoryl-Sauerstoff Wasser über eine Wasserstoffbrücken-Bindung (**B**), welches daraufhin stereoselektiv addiert wird (**C**). Im Anschluss erfolgt die stereospezifische 1,2-Um-lagerung. Die Wechselwirkungen in einem Kontaktionen-Paar sind jedoch vermutlich deutlich schwächer als in einem über zwei Wasserstoffbrücken verbundenen 1:1-Komplex von Substrat und Katalysator. Daher ist die asymmetrische 1,2-Umlagerung von **39** über diesen Mechanismus eher unwahrscheinlich.

Die Untersuchungen zur asymmetrischen 1,2-Umlagerung von racemischen 3-Hydroxyindoleninen 39 wurden mit der Referenzverbindung (±)-191a unter den optimierten Bedingungen für die DPP-katalysierte Reaktion durchgeführt. Es wurden verschiedene chirale Phosphorsäuren als Katalysatoren eingesetzt und die isolierten Umlagerungsprodukte 197a und 198a mittels chiraler HPLC bezüglich des Enantiomerenverhältnisses untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Bei Verwendung der Phosphinan-basierten Phosphorsäure (R)-220 wurde analog zur DPP-katalysierten Reaktion regioselektiv Oxindol 198a mit 70 % Ausbeute zusammen mit 6 % Indoxyl **197a** erhalten (*r.r.* 89 : 11). Beide Umlagerungsprodukte lagen racemisch vor (Eintrag 1). Die BINOL-basierten Phosphorsäuren mit Triphenylsilyl- (R)-221 bzw. 9-Phenanthryl-Substituenten (R)-208 an Position 3 und 3' des BINOL-Rückgrats lieferten ebenfalls Oxindol 198a als Hauptprodukt ohne stereochemische Induktion bei beiden Produkten (Einträge 2/3). Der Einsatz der 9-Anthracenyl-substituierten BINOL-basierten Phosphorsäure (R)-222 lieferte beide Regioisomere in äquimolaren Mengen. Oxindol 198a wurde mit 37 % Ausbeute als Racemat erhalten, Indoxyl 197a lag in 40 %-iger Ausbeute mit einem Enantiomerenverhältnis von 81:19 vor (Eintrag 4). Durch Reduktion der Reaktionstemperatur auf 100 °C wurde die Regioselektivität zugunsten des Indoxyls 197a verschoben (r.r. 30:70), zudem lagen beide Regiosisomere mit moderatem Enantiomerenüberschuss vor. Es wurden 26 % Oxindol 198a mit einem Enantiomerenverhältnis von 76 : 24 und 60 % Indoxyl 197a mit einem Enantiomerenverhältnis von 69 : 31 erhalten (Eintrag 5). Die Reaktion mit dem (S)-Enantiomer des gleichen Katalysators (S)-222 ergab unerwarteterweise regioselektiv Indoxyl 197a mit 77 % Ausbeute und einem Enantiomerenverhältnis von 74 : 26. Vom Oxindol 198a wurden 15 % mit dem sehr guten Enantiomerenverhältnis von 99:1 isoliert. Aufgrund verbreiterter Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemischs konnte das Regioisomerenverhältnis nur ungenau bestimmt werden (r.r. $\sim 8:92$) und weicht daher von den isolierten Ausbeuten ab (Eintrag 9). Da die Verwendung zweier Enantiomere eines chiralen Katalysators zu inverser Enantioselektivität führen sollte, wurde von 197a aus der Reaktion mit (*R*)-222 (Eintrag 4) sowie von 197a aus der Reaktion mit (S)-222 (Eintrag 9) der Drehwert bestimmt. Dieser betrug für die Reaktion mit (*R*)-222 –252.8° (c = 0.46 g/100 mL in CHCl₃ bei *e.r.* 81 : 19) und für die Reaktion mit (S)-222 –233.4° (c = 0.49 g/100 mL in CHCl₃ bei *e.r.* 74 : 26). Somit induzierten in diesen Experimenten beide Enantiomere des Katalysators gleichgerichtete Enantioselektivität.

	HO NI Ph	Phth 10 mol-% * 50 mM PhN	О О́Р́ОН Ие, 130 °С	Ph	NPhth =0	•	O N Ph	NPhth	
(±) -191		24 n, Druckronr		198	198		197 ່		
#	PS	<i>r.r</i> . 198a/197a [%] ^[a]	198a [%] ^[b]	<i>e.r.</i> 198a [%] ^[c]	$\begin{matrix} [\alpha]_D^{21} \\ [^\circ] \end{matrix}$	197a [%] ^[b]	<i>e.r</i> . 197a [%] ^[c]	$\begin{bmatrix} \alpha \end{bmatrix}_D^{21}$ $\begin{bmatrix} \circ \end{bmatrix}$	
1	(R)- 220	89:11	70	48 : 52	n.b.	6	50 : 50	n.b	
2	(<i>R</i>)-221	97:3	73	46 : 54	n.b.	1	47:53	n.b	
3	(<i>R</i>)-208	80 : 20	60	42 : 58	n.b	21	52:48	n.b	
4	(R)-222	47:53	37	51 : 49	n.b	40	81 : 19	-252.8 ^[g]	
5	(<i>R</i>)- 222 (100 °C)	30 : 70	26	76 : 24	+38.3 ^[h]	60	69 : 31	n.b	
6	(R)-222 + MS ^[d]	0:100	0			99	39: 62	n.b	
7	(R)-222 + $H_2O^{[e]}$	67 : 34	n.i.			n.i.			
8	(R)-222 ^[f]	50 : 50	41	68 : 32	n.b	42	76 : 24	n.b	
9	(S)-222	8:92 ^[i]	15	99:1	+115.5 ^[j]	77	74:26	-233.4 ^[k]	
10	(S)-222 + MS ^[d]	1:99	4	93 : 7	n.b	72	58 : 42	n.b	
11	(S)-222 + $H_2O^{[e]}$	72 : 28	n.i.			n.i.			
12	(S)-222 ^[f]	54 : 46	39	35 : 65	n.b	35	13:87	+345.8 ^[1]	
	Ph O O O O O H (R)-2	220		(<i>R</i>)- 221 F H (<i>R</i>)- 208 F	R = SiPh ₃	(R)- 222	R =		

 Tabelle 8: Untersuchungen zur asymmetrischen 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin 191a

 mit chiralen Phosphorsäuren.

Ansatzgröße: 0.10 mmol **191a**; PS = Phosphorsäurediester; *r.r.* = Regioisomerenverhältnis; *e.r.* = Enantiomerenverhältnis; n.i. = nicht isoliert; n.b. = nicht bestimmt. [a] bestimmt mittels ¹H-NMR-Analyse; [b] isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; [c] bestimmt mittels chiraler HPLC; [d] MS = Molekularsieb 4 Å, Pulver, 100 Gewichts-% bezogen auf **191a**; [e] 100 Äq. H₂O; [f] Kataly-sator wurde vor Benutzung mit aq. HCl gewaschen.^[377] [i] ungenau aufgrund verbreiterter Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemischs. Bestimmung von $[\alpha]_D^{21}$ erfolgte in CHCl₃, c = [g] 0.46, [h] 0.29, [j] 0.16, [k] 0.49, [l] 0.36 g/100 mL.

Anschließend wurde der Einfluss von Wasser auf die (R)- und (S)-222-katalysierte 1,2-Umlagerung von (±)-191a untersucht. Unter wasserfreien Bedingungen liefert die (R)-222-vermittelte Reaktion quantitativ Indoxyl 197a mit geringem Enantiomerenüberschuss (e.e. 23 %; Eintrag 6). Mit (S)-222 als Katalysator wurde ebenfalls Indoxyl 197a als Hauptprodukt mit 72 % Ausbeute und einem Enantiomerenverhältnis von 58 : 42 erhalten. Weiterhin wurden 4 % Oxindol 198a mit sehr gutem Enantiomerenüberschuss (e.e. 86 %) isoliert (Eintrag 10). Die Zugabe von Wasser resultiert sowohl für die (R)-222- als auch die (S)-222-katalysierte Umsetzung von (\pm) -191a zu einer Verschiebung der Regioselektivität zugunsten des Oxindols 198a (198a : 197a ca. 2 : 1; Einträge 7/11). Aufgrund der unterschiedlichen Reaktivität der Enantiomere von 222 in Eintrag 4 und 9 wurde nun untersucht, ob diese durch eine mögliche Kontamination mit Metallionen bedingt war. Es ist bekannt, dass Metall-Salze von chiralen Phosphorsäuren signifikant andere Reaktivität aufweisen als die freien Säuren.^[375-379] Daher wurden (R)- und (S)-222 mittels Filtration über Kieselgel und Waschen mit wässriger Salzsäure gereinigt^[377] und anschließend nochmals als Katalysatoren in der 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin (\pm) -191a eingesetzt. Die Verwendung von gereinigtem (R)-222 (Eintrag 8) lieferte annähernd identische Ergebnisse wie zuvor (r.r. 50:50). Oxindol 198a wies nun einen geringen Enantiomerenüberschuss auf (e.r. 68 : 32). Die Reinigung von (S)-222 veränderte die Reaktivität des Katalysators. Die Regioisomere **197a** und **198a** wurden in äquimolaren Mengen isoliert. Das Enantiomerenverhältnis vom Oxindol 198a wurde mit 35:65 und das vom Indoxyl 197a mit 13 : 87 bestimmt (Eintrag 12). Nach Reinigung wies (S)-222 also analoge Regioselektivität sowie inverse Enantioselektivität zu (R)-222 auf. Dass (S)-222-gereinigt im Vergleich zu (S)-222-pur entgegengesetzte Enantioselektivität induziert, wurde durch Bestimmung des Drehwerts von Indoxyl 197a bestätigt (+345.8°, c = 0.36 g/100 mL in CHCl₃ bei *e.r.* 13 : 87). Daraus folgt, dass (S)-222-pur (Produkt der Firma Sigma Aldrich) vermutlich eine produktionsbedingte Kontamination aufweist, die die Reaktivität des Katalysators verändert. Von der Firma Sigma Aldrich werden zur Reinheit bzw. möglicher Kontamination von (S)-222 keine Angaben gemacht, für (R)-222 hingegen ist eine Reinheit von 95 % angegeben. Zur Klärung dieses Sachverhalts wurde (S)-222-pur (0.55 mM in Toluol) mit wässriger Salzsäure gewaschen und das Waschwasser anschließend mittels ICP-OES (Inductivly Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry) auf Anreicherung von Metallionen untersucht. Es wurde Ca²⁺ (3.8 mg/L, 95 μ mol/L) sowie Mg²⁺ (0.50 mg/L, 21 μ mol/L) detektiert. Somit scheint ein Teil des Katalysators als Calcium-Salz und, in geringerem Maße, als Magnesium-Salz vorzuliegen.
Das beste Ergebnis bezüglich Regio- und Enantioselektivität der 1,2-Umlagerung von racemischem 3-Hydroxyindolenin (\pm)-**191a** wurde bei Verwendung des ungereinigten Katalysators (*S*)-**222**, der mutmaßlich etwa zur Hälfte als Phosphat vorliegt, erzielt. Es wurden 77 % vom Indoxyl **197a** mit einem Enantiomerenverhältnis von 74 : 26 erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 57 % für (–)-**197a** und 20 % für (+)-**197a**.

Im Anschluss wurde untersucht, ob racemisches Indoxyl (\pm)-197a in Gegenwart des Katalysators (*S*)-222 deracemisiert werden kann. Mechanistisch müsste Indoxyl 197a hier zunächst zum Hydroxyindolenin 191a isomerisieren und könnte anschließend über die reversible Dehydratisierung nach den zuvor beschriebenen Methoden (DKR oder asymmetrische Hydratisierung) asymmetrisch umgelagert werden. Die Reaktion wurde unter den üblichen Bedingungen für die Phosphorsäure-vermittelte 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen 191 durchgeführt (Abbildung 12a).



Abbildung 12: a) Versuch der (S)-222-katalysierten Deracemisierung von (\pm) -197a; b) Vergleich der HPLC-Chromatogramme von 197a vor und nach der Reaktion.

197a konnte nach der Reaktion quantitativ isoliert werden. Trennung der Enantiomere (+)-**197a** und (-)-**197a** mittels chiraler HPLC zeigte, dass unter den gegebenen Reaktionsbedingungen keine Deracemisierung von (\pm) -**197a** erfolgte. In Abbildung 12b ist ein Vergleich der HPLC-Chromatogramme von **197a** vor und nach der Reaktion dargestellt.

Dieses Ergebnis bekräftigt die bereits in Kapitel 3.3.1 geäußerte Vermutung, dass die Bildung von Indoxyl **197a** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ein irreversibler Prozess ist (S. 81, Schema 63).

3.4 Synthese von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen (191a-h)

Für die Synthese von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen **191** wurden zwei Strategien verfolgt. Beide Methoden erfolgten ausgehend von C2-substituierten Indolen **113**. Die Tryptamin-basierten Substrate **191a-d** wurden über eine reduktive C3-Alkylierung von **113** mit α -Amidoacetalen **223**, gefolgt von der Oxidation mit *in situ*generiertem Dimethyldioxiran (DMDO) erhalten. Als Zwischenprodukte entstehen die Tryptaminderivate **190a-d** (Methode I, Schema 74). Für die Synthese der 3-Hydroxyindolenine **191e-h** wurde 2-Phenylindol (**113e**) photooxygeniert und das resultierende Indolon **224** anschließend mit GRIGNARD-Reagenzien umgesetzt (Methode II, Schema 74).



Schema 74: Methoden zur Synthese 2,3-disubstituierter 3-Hydroxyindolenine 191a-h.

3.4.1 Methode I: Synthese von 191a-d

Wie schon zuvor beschrieben, wurde im ersten Schritt der Synthese von Tryptaminbasierten 3-Hydroxyindoleninen **191a-d** ein α -Amidoacetal **223** reduktiv an ein C2-substituiertes Indol **113** addiert. Dafür wurden zunächst die α -Amidoacetale **223a** und **223b** über eine GABRIEL-Reaktion dargestellt. Die Darstellung von **223a** erfolgte in Anlehnung an ein Patent von MITSUDA und Mitarbeitern durch Umsetzung von 1,1-Dimethoxy-2-bromethan mit Phthalimid in Gegenwart von Kaliumcarbonat (Schema 75).^[380] Es wurden 70 % des α -Amidoacetals **223a** erhalten.



Schema 75: Darstellung von 223a über eine GABRIEL-Reaktion.^[380]

Acetal **223b** wurde über zwei Stufen synthetisiert. Zunächst erfolgte die GABRIEL-Reaktion von 1,1-Dimethoxy-2-bromethan mit Anilin in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Anlehnung an die Literatur.^[381] Anschließend wurde N-(2,2-Dimethoxyethyl)-phenylamin (**223c**) mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Triethylamin und katalytischen Mengen 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin (DMAP) acetyliert (Schema 76).



Schema 76: Zweistufige Synthese von 223b: 1) GABRIEL-Reaktion;^[381] 2) N-Acetylierung.

N-(2,2-Dimethoxyethyl)phenylamin (**223c**) wurde nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung mit 22 % Ausbeute isoliert. Es wurden zudem 10 % Anilin reisoliert. Der Materialverlust erfolgte vermutlich aufgrund von Instabilität des Produkts auf Kieselgel. Das *N*-acteylierte Reagenz **223b** konnte nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie mit einer guten Ausbeute von 80 % isoliert werden.

Die α -Amidoacetale **223a** und **223b** wurden nun nach einer Vorschrift von PIERSANTI und Mitarbeitern reduktiv an C2-substituierte Indole **113** addiert.^[382] Die Reaktion wurde in Gegenwart von Trifluoressigsäure (TFA) durchgeführt, als Hydridquelle fungierte Triethylsilan (Schema 77).



Schema 77: Darstellung von 190a-d nach einer Vorschrift von PIERSANTI und Mitarbeitern.^[382]

Die Umsetzung von 2-Aryl- bzw. 2-*tert*-Butylindol (**113e**, **f**, **g**) mit **223a** ergab die entsprechenden Produkte mit guten bis sehr guten Ausbeuten von 81-98 % (**190a-c**). Bei der reduktiven Addition von **223b** an **113e** wurden 70 % des Tryptaminderivats **190d** isoliert.

Im Anschluss erfolgte die Oxidation der Tryptaminderivate **190a-d** nach einer Vorschrift von MOVASSAGHI und Mitarbeitern mit DMDO,^[85] das durch Reaktion von Aceton mit Kaliumperoxymonosulfat (erhältlich als Dreifachsalz Oxon: 2 KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄)

in situ-generiert wurde (Schema 78).^[97] Die 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindolenine **191a-c** wurden mit moderaten bis guten Ausbeuten von 60-80 % isoliert. Als Nebenprodukt wurde immer Ketoamid **192** in den ¹H-NMR-Spektren der Reaktionsgemische detektiert. Von Substrat **191d** wurden 38 % erhalten.





Schema 78: Oxidation von 190a-d mit *in-situ* generiertem DMDO nach einer Vorschrift von MOVASSAGHI und Mitarbeitern. Oxon = $2 \text{ KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$.^[85]

3.4.2 Methode II: Synthese von 191e-h

Die Synthese der 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindolenine **191e-h** wurde über drei Stufen durchgeführt. Zunächst wurde 2-Phenyl-3*H*-indol-3-on **224** nach einem Protokoll von LING und Mitarbeitern synthetisiert (Schema 79).^[131]



Schema 79: Synthese von 224 über Photooxygenierung von 113e, gefolgt von thermischer Eliminierung von Methanol aus 225 nach einer Vorschrift von LING und Mitarbeitern.^[131]

Im ersten Schritt erfolgte die photoinduzierte Singulett-Oxygenierung von 2-Phenyl-1*H*-indol **113e** in Gegenwart von Pyridin und Methanol. Als Photosensibilisator fungierte Methylenblau (MB), als Lichtquelle wurden zwei Leuchtstoffröhren ($\lambda = 550\pm10$, 600±25 nm) verwendet. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Eliminierung von Methanol aus dem resultierenden instabilen 2-Phenyl-2-methoxy-3*H*-indol-3-on (**225**)

durch Erhitzen im Hochvakuum thermisch initiiert und **224** mit einer Ausbeute von 84 % in 95 %-iger Reinheit erhalten. Auf säulenchromatographische Reinigung wurde aufgrund von Instabilität der Substanz auf Kieselgel verzichtet.

Anschließend wurde 2-Phenyl-3*H*-indol-3-on **224** in Anlehnung an ein Protokoll von MCWHORTER und Mitarbeitern mit GRIGNARD-Reagenzien zu den 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen **191e-h** umgesetzt (Schema 80).^[134]



Schema 80: Darstellung von **191e-h** in Anlehnung an eine Vorschrift von MCWHORTER und Mitarbeitern. X = Cl, Br. [a] Verwendung von 1.1 Äq. RMgBr.^[134]

Die Produkte **191e-g** wurden mit Ausbeuten von 21-34 % isoliert. Hier kam es teilweise zur Zweifachalkylierung von **224** (C2 und C3) sowie zur spontanen Semipinakol-Umlagerung des Produkts. 2,3-Diphenyl-3*H*-indol-3-ol (**191h**) wurde mit der guten Ausbeute von 89 % isoliert.

4 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

4.1 Zusammenfassung

Im Fokus dieser Arbeit stand die Entwicklung und Untersuchung von Methoden zur Chinon-katalysierten oxidativen Funktionalisierung von Indolderivaten.

Zunächst wurde eine neue Chinon-katalysierte Indol-C3-Alkylierung mit Aminen **116** entwickelt, die anschließend in einem Tandem-Prozess mit einer ebenfalls neuen Chinon-katalysierten Photooxygenierung/1,2-Umlagerung kombiniert wurde. Mit dieser Tandem-Indol-C3-Benzylierung/Photooxygenierung/1,2-Umlagerung können C2-substituierte Indole **113** zu 2,2-disubstituierten Indoxylen **115** umgesetzt werden.

Die Photooxygenierungs/1,2-Umlagerungssequenz dieser Reaktion wurde daraufhin bezüglich der Anwendbarkeit auf C2-substituierte Tryptaminderivate **190** untersucht.

Des Weiteren wurden Untersuchungen zur BRØNSTED-Säure-vermittelten regioselektiven sowie enantioselektiven 1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen 191 zu 2,2-disubstituierten Indoxylen 197 sowie 3,3-disubstituierten Oxindolen 198 durchgeführt.

4.1.1 Tandem-Indol-C3-Benzylierung/Photooxygenierung/

1,2-Umlagerung

Tandem-katalytische Methoden ermöglichen die Durchführung grundlegend verschiedener Transformationen in Eintopf-Verfahren. ^[196-198] Im Idealfall ist nur ein (Prä-)Katalysator für die einzelnen Reaktionen erforderlich. Dieser wird nach dem ersten Katalysecyclus durch physikalische oder chemische Einwirkung in eine andere katalytische Spezies überführt, wodurch der folgende Katalysecyclus eingeleitet wird. Chinone weisen orthogonale Reaktivität im Grund- und im angeregten Zustand auf^[162,169] und sind somit prädestiniert für den Einsatz als Organokatalysatoren in Tandem-katalytischen Prozessen.

Zunächst wurde die thermische Indol-C3-Alkylierung mit Benzylaminen **116** über einen sogenannten *Hydrogen Borrowing*-Mechanismus (auch Wasserstoff-Autotransfer) untersucht. Dabei zeigte sich, dass diese Transformation durch Chinone katalysiert werden kann. Nach Studien zur Optimierung der Reaktionsbedingungen ergab sich als Protokoll die Umsetzung von Indol **113** mit einem vierfachen Überschuss Benzylamin **116** in

Gegenwart von 5 mol-% 1,5-Dichloranthrachinon (DCAQ, **100**) sowie Kaliumcarbonat und ohne Lösungsmittel bei 225 °C für 24 Stunden (Schema 81).

Anthrachinon-katalysierte Indol-C3-Alkylierung



Schema 81: DCAQ-katalysierte thermische Indol-C3-Alkylierung von Indolen 115 mit Aminen 116. DCAQ = 1,5-Dichloranthrachinon.

Es wurden sowohl C1-, C5- sowie *N*-substituierte Indole **116** mit moderaten bis sehr guten Ausbeuten mit verschiedenen Benzylaminen **116** umgesetzt. Die C3-Alkylierung mit einem Alkylamin lieferte ebenfalls ein zufriedenstellendes Ergebnis. Mechanistische Studien legten nahe, dass die entwickelte Chinon-katalysierte Indol-C3-Alkylierung über einen *Hydrogen Borrowing*-Mechanismus verläuft. Somit wurde die erste organokatalytische Variante dieser Transformation entwickelt, die eine attraktive Alternative zu den etablierten Übergangsmetall-katalysierten Methoden^[238-241] darstellt. Die verschiedenen geeigneten Chinon-Katalysatoren sind preiswerte Materialien und aufgrund ihrer Stabilität unter normalen Umgebungsbedingungen sehr gut zu handhaben. Der Arbeits- und Zeitaufwand für die Durchführung der Reaktion ist verhältnismäßig gering, da sie unter Luft und ohne Lösungsmittel abläuft und zudem vor der säulenchromatographischen Isolierung der Produkte keine weitere Aufarbeitung erforderlich ist.

Während der Studien zur Chinon-katalysierten Indol-C3-Alkylierung mit Aminen 116 wurde eine intensive Rotfärbung der Reaktionsgemische beobachtet. Mit Hilfe UV-Visspektroskopischer Untersuchungen wurde gezeigt, dass diese durch *in situ*-generierte 1,5-Diamino-substituierte Anthrachinon-Imine (AQI) 171 hervorgerufen wurde (Abbildung 13). Aufgrund der hohen Absorptivität der Anthrachinon-Imine 171 im Bereich des sichtbaren Lichts (λ_{max} 171a = 488 nm) wurde untersucht, ob die thermische



Indol-C3-Benzylierung in einem Tandem-Verfahren mit einer photochemischen Reaktion kombiniert werden kann.

Abbildung 13: Reaktion von DCAQ **100** mit Benzylaminen **116** zu Anthrachinon-Iminen **171** und UV-Vis-Spektrum von DCAQ **100** und AQI **171a** (normierte Intensität, 10^{-4} M in HOAc). AQI = Anthrachinon-Imin.

Nach der thermischen Indol-C3-Alkylierung wurde Essigsäure als Lösungsmittel zugegeben, das resultierende Gemisch mit Sauerstoff gesättigt und mit blauen Leuchtstoffröhren ($\lambda = 450\pm50$ nm) bestrahlt. Dies führte zur vollständigen Umsetzung der intermediären 3-Benzylindole **114** in 2,2-disubstituierte Indoxyle **115** über eine Photooxygenierung/Semipinakol-Umlagerung (Schema 82).



Schema 82: Anthrachinon-katalysierte Tandem-Indol-C3-Benzylierung/Photooxygenierung/
1,2-Umlagerung. Thermische Reaktion: 4.0 Äq. Amin 116, 10 mol-% DCAQ 100, 10 mol-%
K₂CO₃, 225 °C, 16 h, Druckrohr; Photoreaktion: O₂, HOAc, *hv* 450 nm, RT, 24-48 h.

C2-arylierte Indole **113** wurden nach 24-stündiger Bestrahlung mit moderaten bis guten Ausbeuten zu den entsprechenden Indoxylen **115** umgesetzt. Die Umsetzung C2-alkylierter Indole **113** lieferte bei längerer Bestrahlung (48 Stunden) die jeweiligen Produkte **115** ebenfalls mit zufriedenstellenden Ausbeuten. Mechanistisch erfolgt im photochemischen Teil der Reaktion vermutlich zunächst eine Anthrachinon-katalysierte Typ I-Photooxygenierung der 3-Benzylindole **114**, gefolgt von der Säure-vermittelten Semipinakol-Umlagerung der intermediären 3-Hydroxyindolenine **181**.

Insgesamt wurden zwei neue Anthrachinon-katalysierte Indol-Transformationen in einem Tandem-Verfahren kombiniert. Die Trennung der katalytischen Aktivitäten wurde durch den Wechsel von thermischen zu photochemischen Reaktionsbedingungen ermöglicht.

4.1.2 Untersuchungen zur Anthrachinon-katalysierten

Photooxygenierung/1,2-Umlagerung von Tryptaminderivaten

Im Anschluss wurde die Anthrachinon-katalysierte Photooxygenierungs/1,2-Umlagerungssequenz des Tandem-Prozesses bezüglich ihrer Anwendbarkeit auf Tryptaminderivate **190** als Substrate untersucht. Da bei der Reaktion von 2-Phenyl-*N*-phthaloyltryptamin (**190a**) unter den zuvor genannten Bedingungen keine 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin **191a** erfolgte, wurden zunächst Studien zur Photooxygenierung durchgeführt. Nach ausführlichen Untersuchungen ergaben sich als optimale Reaktionsbedingungen die Umsetzung von **190a** in Gegenwart von 1.0 mol-% 1-Chlor-5-(dimethylamino)anthrachinon (ACAQ, **196**) und Sauerstoff in Essigsäure bei 24-stündiger Bestrahlung mit blauen Leuchtstoffröhren (Schema 83, oben).



Schema 83: Anthrachinon-katalysierte Photooxygenierung von 190a (oben) sowie Photooxygenierung/1,2-Umlagerung von 190a im Eintopf-Verfahren (unten).

Es wurden 48 % **191a** zusammen mit 10 % des Ketoamids **192a** erhalten. Durchführung der Photooxygenierung/1,2-Umlagerung von **190a** im Eintopf-Verfahren (Umlagerung

wurde thermisch initiiert) lieferte 31 % Indoxyl **197a** sowie Spuren des regiosisomeren Oxindols **198a** (Schema 83, unten).

4.1.3 Untersuchungen zur BRØNSTED-Säure-katalysierten

1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen

Basierend auf dem Ergebnis der Eintopf-Photooxygenierung/1,2-Umlagerung von Tryptamin-Derivat **190a** erfolgten anschließend Studien zur 1,2-Umlagerung von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen **191**. Untersuchungen zur Umlagerung vom Tryptamin-basierten 3-Hydroxyindolenin **191a** ($R^1 = Ph$, $R^2 = \frac{1}{3} \sqrt{NPhth}$) ergaben, dass die Durchführung der Reaktion in Essigsäure bei 130 °C für 5 Stunden vorwiegend Indoxyl **197a** mit moderater Regioselektivität von 3 : 1 lieferte (52 %). Bei der Umlagerung von **191a** in Gegenwart von 10 mol-% Diphenylphosphat (DPP) in Toluol bei 130 °C für 24 Stunden wurde hingegen hochselektiv Oxindol **198a** generiert (67 %, *r.r.* 1 : 9) (Schema 84).



Schema 84: Untersuchungen zur regioselektiven 1,2-Umlagerung von 2,3-substituierten 3-Hydroxyindoleninen 191 HOAc-vermittelt sowie DPP-katalysiert. DPP = Diphenylphosphat; r.r. = Regioisomerenverhältnis.

Die Anwendung beider Protokolle auf Substrate, deren C2- und C3-Substituenten ähnliche Migrationseigenschaften aufweisen ($R^1 = Aryl$, $R^2 = \frac{1}{3} e^{ik} R^3$), führte zu vergleichbaren Ergebnissen. Bei Einsatz von 3-Hydroxyinoldeninen **191** mit elektronenreichen Substituenten an Position 2 bzw. 3 (Allyl, ^{*i*}Bu, ^{*i*}Pr), welche eine sehr hohe Migrationstendenz aufweisen,^[288,289] dominierte unter den untersuchten Rektionsbedingungen die Substrat-inhärente Regioselektivität. Die 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin **191h** ($R^1 = R^2 = Ph$) in Essigsäure lieferte ein 1:1-Gemisch beider Umlagerungsprodukte, in der DPP-katalysierten Reaktion wurde nahezu quantitativ Oxindol **191h** erhalten.

Insgesamt wurde somit mit dem DPP-katalysierten Verfahren die erste organokatalytische Methode entwickelt, einfache 2,3-disubstituierte 3-Hydroxyindolenine **191** regioselektiv in 3,3-disubstituierte Oxindole **198** umzulagern (abgesehen von rein Substrat-kontrollierten Reaktionen). Mit der Essigsäure-vermittelten Reaktion können zudem regioselektiv 2,2-disubstituierte Indoxyle **197** erhalten werden, wenn der C3-Substituent am Substrat eine höhere Migrationstendenz als der C2-Substituent aufweist.

Des Weiteren wurden Studien zur BRØNSTED-Säure-katalysierten asymmetrischen 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin **191a** durchgeführt. Verwendung der BINOLbasierten Phosphorsäure (*S*)-**222** lieferte regioselektiv Indoxyl **197a** (*r.r.* 9 : 1) mit gutem Enantiomerenverhältnis (*e.r.* 74 : 26). Bei Einsatz von (*R*)-**222** wurden die Umlagerungsprodukte in äquimolaren Mengen erhalten (Schema 85).



Schema 85: Asymmetrische 1,2-Umlagerung von (\pm) -191a zu 197a und 198a in Gegenwart der chiralen Phosphorsäure (*S*)-222 bzw. (*R*)-222. *r.r.* = Regioisomerenverhältnis; *e.r.* = Enantiomerenverhältnis.

4.2 Ausblick

4.2.1 Mechanistische Studien

Bezüglich der Anthrachinon-katalysierten Tandem-Indol-C3-Benzylierung/Photooxygenierung/1,2-Umlagerung könnten weiterführende mechanistische Studien zu den einzelnen Reaktionen durchgeführt werden.

Deuterierungsexperimente in der thermischen Indol-C3-Alkylierung mit Benzylaminen 116 könnten eindeutig belegen, dass die Reaktion über einen Chinon-katalysierten *Hydrogen Borrowing*-Mechanismus verläuft (Schema 86).



Schema 86: DCAQ-katalysierte Indol-C3-Benzylierung von Indol (113a) mit Deuteriummarkiertem Benzylamin (116).

Des Weiteren wäre es interessant, die Photooxygenierung mechanistisch genauer zu analysieren. Dafür wäre es sinnvoll, sowohl den Anthrachinon-Katalysator als auch das Substrat, 3-Benzyl-2-phenylindol (**114a**), auf ihre Eigenschaften bezüglich der Generierung reaktiver Sauerstoffspezies zu untersuchen. Dies kann beispielsweise durch Bestrahlung der jeweiligen Komponente in Gegenwart von Sauerstoff und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (TEMP, **226**) oder 5,5-Dimethyl-1-pyrrolin-*N*-oxid (DMPO, **227**) erfolgen. TEMP **226** reagiert in Gegenwart von Singulett-Sauerstoff zu der stabilen Radikalverbindung 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyl-1-oxyl (TEMPO, **228**).^[383] DMPO **227** ist ein gängiges Reagenz für den Nachweis von Superoxid-Radikal-Anionen. Das entstehende Radikal-Addukt **229** kann ebenso wie TEMPO **228** ESR-spektroskopisch detektiert werden (Schema 87).^[291]



Schema 87:NachweisvonSingulett-Sauerstoffbzw.Superoxid-Radikal-AnionendurchGenerierungderstabilenRadikalverbindungen**228**und**229**.Sens = Sensibilisator; $D = Donor.^{[291,383]}$

4.2.2 BRØNSTED-Säure-katalysierte 1,2-Umlagerung von

2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen

Die Studien regioselektiven 1,2-Umlagerung zur von 2,3-disubstituierten 3-Hydroxyindoleninen 191 zu 2,2-disubstituierten Indoxylen 197 sowie 3,3-disubstituierten Oxindolen 198 zeigten, dass bei Einsatz von Substraten mit leicht migrierenden Substituenten an Position 2 bzw. 3 die Substrat-inhärente Regioselektivität gegenüber der Reagenz-kontrollierten Regioselektivität dominiert. Für diese Substrate wäre eine Wiederholung sowohl der Essigsäure-vermittelten als auch die DPPkatalysierten 1,2-Umlagerung bei verminderter Reaktionstemperatur sinnvoll. Induzieren Substrat und Reagenz entgegengesetzte Regioselektivität, kann die Substrat-Kontrolle bei geringerer Temperatur möglicherweise durch Reagenz-Kontrolle unterdrückt werden. Bei gleichgerichteter Regioselektivität ist auch bei reduzierter Temperatur ein hoher Regioisomerenüberschuss zu erwarten.

Aufgrund des von MOVASSAGHI und Mitarbeitern beobachteten Lösungsmitteleffekts in der Scandiumtriflat-vermittelten 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin **191a**^[85] wäre zudem die Durchführung der DPP-katalysierten Reaktion in einem polaren Lösungsmittel (z. B. DMF) interessant (Schema 88).



Schema 88: a) Lösungsmitteleffekt in der 1,2-Umlagerung von 191a nach MOVASSAGHI und Mitarbeitern;^[85] b) DPP-katalysierte 1,2-Umlagerung von 191h.

Bezüglich der asymmetrischen 1,2-Umlagerung könnte untersucht werden, ob die Reaktion von 3-Hydroxyindolenin **191a** in Gegenwart katalytischer Mengen des Calcium-Phosphats von (R)-**222** bzw. (S)-**222** zur Steigerung der Regio- und Enantioselektivität führt (Schema 89).



Schema 89: 1,2-Umlagerung von (±)-191a in Gegenwart katalytischer Mengen chiraler Ca-Phosphate.

Des Weiteren könnten chirale BINOL-basierte Phoshorsäuretriflimide **231** oder Imidodiphosphorsäuren **232** als Katalysatoren in der 1,2-Umlagerung eingesetzt werden.^[311,384] Eventuell wird durch die höhere Acidität dieser Verbindungen eine stärkere stereochemische Induktion erzielt.



Schema 90: Chirale Phosphorsäuretriflimide 231 und Imidodiphosphorsäuren 232.

Methoden zur regio- sowie stereoselektiven 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindolenien **39** sind sowohl in der Naturstoffsynthese als auch in der pharmazeutischen Forschung von großem Interesse. Daher sollte in weiterführenden Arbeiten die Anwendbarkeit der BRØNSTED-Säure-vermittelten 1,2-Umlagerung auf komplexere polycyclische 3-Hydroxyindolenine untersucht werden. Als Substrate können beispielsweise Derivate der biologisch aktiven *Rauwolfia*-Alkaloide *Reserpin* (**1**) oder *Yohimbin* (**2**) fungieren (Schema 91).



Schema 91: BRØNSTED-Säure-vermittelte 1,2-Umlagerung von *Rauwolfia*-Alkaloiden am Beispiel von *Reserpin*-Derivat 233.

5 EXPERIMENTELLER TEIL

5.1 Allgemeine Methoden

5.1.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Käuflich erworbene Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung in der vom Hersteller (Sigma Aldrich, TCI, Alfa Aesar, Acros Organics, ABCR und Merck) bezogenen Qualität und Reinheit eingesetzt. Lösungsmittel für Reaktionen, Extraktionen und Säulenchromatographie waren von technischer Qualität und wurden vor Verwendung unter vermindertem Druck destilliert. Lösungsmittel für HPLC wurden von VWR bezogen (HPLC-Grade).

Reaktionen unter Beteiligung Luftsauerstoff- oder hydrolyseempfindlicher Reagenzien wurden unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff) und mit absolutierten Lösungsmitteln der Firma Acros Organics durchgeführt. Für präparative Arbeiten wurden Standard-Glasapparaturen sowie Druckrohre mit Bördelkappe der Firma *CEM* (10 mL, d = 12 mm) verwendet. Als Lichtquellen für Photoreaktionen wurden Leuchtstoffröhren Dulux L Blue sowie Dulux L Lumilux Warm White der Firma Osram eingesetzt. Die technischen Daten sind in Abbildung 14 aufgeführt.



Abbildung 14: Daten verwendeter Lichtquellen.

800

600

5.1.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC)

Für dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden mit Kieselgel 60 und Fluoreszenzindikator F_{254} beschichtete Aluminiumfolien der Firmen *Merck* und *Machery-Nagel* verwendet (Alugram Xtra SIL G/UV₂₅₄). R_f-Werte wurden bei Kammersättigung ermittelt, die Detektion erfolgte mit einer UV-Lampe bei $\lambda = 254$ bzw. 366 nm.

Säulenchromatographie (SC)

Säulenchromatographische Reinigung erfolgte als Flash-Chromatographie an Kieselgel 60 der Firma *Machery-Nagel* (Partikelgröße: 40-63 µm, 230-400 mesh).

HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

HPLC-Untersuchungen wurden an einem System der Firma *Knauer* (Pumpenmodul 1050, Manager 5050, UV-DAD-Detektor 2600) mit Autosampler und Säulenwechsler durchgeführt. Als chirale stationäre Phasen wurden *Chiralpak* A-DH- sowie *Chiralcel* O-DH-Säulen (je 250 mm × 4.6 mm) verwendet. Für die Bestimmung von Enantiomerenverhältnissen wurde jeweils das racemische Gemisch als Referenz genutzt.

5.1.3 Instrumentelle Analytik und Geräte

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die Aufnahme der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren erfolgte an Geräten der Firma *Bruker*: Fourier 300 (300 MHz/100 MHz), AvanceI 400 (400 MHz/100 MHz) und AvanceIII 600 (600 MHz/150 MHz). ¹³C-Spektren wurden unter ¹H-Breitbandentkopplung aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ ist ppm, die Kopplungskonstanten *J* sind in Hz angegeben. Als interner Standard diente das Restprotonensignal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels CDCl₃ ($\delta^{1H} = 7.26$ ppm, $\delta^{13C} = 77.16$ ppm). Die Zuordnung der einzelnen Signale erfolgte unter Zuhilfenahme zweidimensionaler Korrelationsexperimente (HH-COSY, HSQC, HMBC).

Infrarot-Spektroskopie (IR)

IR-Spektren wurden an einem ALPHA-Platinum FT-IR-Gerät mit Diamant-ATR der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Wellenzahl \tilde{v} ist in cm⁻¹ angegeben.

Massenspektrometrie (MS)

Die Aufnahme von Massenspektren erfolgte an einem *Agilent* 6224 ESI-TOF-Gerät. Detektierte Ionenmassen sind als Masse-zu-Ladung-Verhältnis m/z angegeben und beziehen sich auf die Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit.

Schmelzpunktbestimmung

Schmelzpunkte wurden mit Hilfe des Barnstead Electrothermal 9100 ermittelt.

UV/VIS-Spektroskopie

UV/VIS-Spektren wurden an einem Lambda20 Absorptionsspektrometer der Firma *Perkin Elmer* aufgenommen. Die Bestimmung des molaren Extinktionskoeffizienten ε am Absorptionsmaximum erfolgte mit einem einzelnen Messpunkt. Die Berechnung erfolgte nach dem LAMBERT-BEERSCHEN-Gesetz:

$$E = \varepsilon c d \iff \varepsilon = \frac{E}{c d}$$
(17)

mit E = Extinktion bzw. Absorption; c = Stoffmengenkonzentration der Lösung in mol/L; d = Dicke der Küvette in cm = 1 cm.

Fluoreszenzspektroskopie

Die Aufnahme von Emissionsspektren erfolgte an einem Fluoromax 400-Gerät der Firma *Horiba Jobin Yvon*.

Drehwertbestimmung

Optische Drehwerte wurden mit Hilfe eines Polarimeters P8000 der Firma *Krüss Optronic* bei der Natrium-D-Linie von 589 nm bestimmt. Die Berechnung der spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D^T$ erfolgte nach folgender Gleichung:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha \cdot 100}{c \, l} \tag{18}$$

mit α = optischer Drehwert (Mittelwert von 20 Messungen); *T* = Messtemperatur in °C; *D* = Natrium-D-Linie = 589 nm; *c* = Massenkonzentration in g/100 mL; *l* = Länge der Küvette in dm = 1 dm.

5.1.4 Benennung von Verbindungen

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

5.2 Versuchsvorschriften und analytische Daten

5.2.1 Chinon-katalysierte Indol-C3-Alkylierung



Abbildung 15: a) DCAQ-katalysierte Indol-C3-Alkylierung mit Aminen 116; b) Reaktionsaufbau. DCAQ = 1,5-Dichloranthrachinon.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV1):

Ein Gemisch aus Indolderivat **113** (0.50 mmol), DCAQ (**100**, 25 μ mol, 6.9 mg), K₂CO₃ (25 μ mol, 3.5 mg) und Benzylamin **116** (2.0 mmol) wird unter Luft in einem geschlossenen Druckrohr für 24 h bei 225 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Reaktionsgemischs (ggf. 2 ×) wird das C3-alkylierte Indol **114** erhalten.

3-Benzyl-1*H*-indol (114a)



Gemäß *AAV1*: 1*H*-Indol (**113a**, 59 mg, 0.50 mmol), Benzylamin (**116a**, 0.22 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 6.9 mg, 25 μ mol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 μ mol). Chromatographie: PE/Et₂O 4:1. Das Produkt wird als farblos-bräunlicher Feststoff erhalten (69 mg, 0.32 mmol, 64 %). Die

analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[238]

 $\mathbf{R}_{f} = 0.37 \text{ (PE/Et}_{2}\text{O 4:1)}.$

Smp.: 106-107 °C (Lit.: 108-110 °C).^[238]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.14$ (s, 2H, CH₂), 6.93 (td, J = 1.0, 2.2 Hz, 1H, 2-H), 7.10 (ddd, J = 1.0, 7.0, 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (tdd, J = 8.0, 5.7, 1.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.28-7.34 (m, 4H, Ar-H), 7.38 (td, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.54 (qd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.96 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 31.7 (t, CH₂), 111.2 (d, Ar), 115.9 (s, Ar), 119.3 (d, Ar), 119.5 (d, Ar), 122.2 (d, Ar), 122.5 (d, Ar), 126.0 (d, Ar), 127.6 (s, Ar), 128.5 (d, Ar), 128.8 (d, Ar), 136.5 (s, Ar), 141.3 (d, Ar) ppm.

3-Benzyl-2-methyl-1*H*-indol (114b)



Gemäß *AAV1*: 2-Methyl-1*H*-indol (**113b**, 66 mg, 0.50 mmol), Benzylamin (**116b**, 0.22 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 7.3 mg, 26 μ mol), K₂CO₃ (3.7 mg, 0.027 μ mol). Chromatographie: PE/Et₂O 4:1. Das Produkt wird als orangefarbener Feststoff erhalten (96 mg,

0.43 mmol, 87 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[385]

$$\mathbf{R}_{f} = 0.39 \; (\text{PE/Et}_{2}\text{O} \; 4:1).$$

Smp.: 116 °C (Lit.: 120-121 °C).^[238]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.39$ (s, 3H, CH₃), 4.08 (s, 2H, CH₂), 7.03 (ddd, J = 1.3, 7.1, 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (ddd, J = 1.3, 7.1, 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.20-7.25 (m, 4H, Ar-H), 7.25-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.77 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.9$ (q, CH₃), 30.2 (t, CH₂), 110.2 (d, Ar), 110.7 (s, C-3), 118.5 (d, Ar), 119.4 (d, Ar), 121.1 (d, Ar), 125.8 (d, Ar), 128.37 (d, Ar), 128.39 (d, Ar), 129.0 (s, Ar), 131.8 (s, C-2), 135.4 (s, Ar), 141.8 (s, Ar) ppm.

3-Benzyl-5-methoxy-1*H*-indol (114c)



Gemäß *AAV1*: 5-Methoxy-1*H*-indol (**113h**, 73 mg, 0.50 mmol), Benzylamin (**116a**, 0.22 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 7.0 mg, 26 μ mol), K₂CO₃ (4.0 mg, 29 μ mol). Chromatographie: Toluol. Das Produkt wird als brauner Feststoff erhalten (62 mg,

0.26 mmol, 52 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[238]

 $R_f = 0.39$ (Toluol).

Smp.: 66-67 °C (Lit.: 62-63 °C).^[238]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.13 (s, 2H, CH₂), 6.84-6.94 (m, 2H, Ar-H), 7.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.18-7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.30-7.38 (m, 4H, Ar-H), 7.84 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 31.7 (t, CH₂), 56.0 (q, CH₃), 101.1 (d, Ar), 111.9 (d, Ar), 112.2 (d, Ar), 115.5 (s, Ar), 123.3 (d, Ar), 126.0 (d, Ar), 127.9 (s, Ar), 128.4 (d, Ar), 128.8 (d, Ar), 131.7 (s, Ar), 141.3 (s, Ar), 154.0 (s, C-5) ppm.

3-Benzyl-5-brom-1*H*-indol (114d)



Gemäß *AAV1*: 5-Brom-1*H*-indol (**113i**, 98 mg, 0.50 mmol), Benzylamin (**116a**, 0.22 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 7.1 mg, 26 μ mol), K₂CO₃ (3.6 mg, 26 μ mol). Chromatographie: PE/Et₂O 2:1. Das Produkt wird als rot-brauner Feststoff erhalten (88 mg,

0.31 mmol, 62 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[386]

 $\mathbf{R}_{f} = 0.43 \text{ (PE/Et}_{2}\text{O 2:1)}.$

Smp.: 85-86 °C (in der Literatur ist kein Schmelzpunkt angegeben).^[386]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.08$ (s, 2H, CH₂), 6.89 (td, J = 0.9, 2.2 Hz, 1H, 2-H), 7.20 (dd, J = 0.9, 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.23-7.37 (m, 7H, Ar-H), 7.64-7.71 (m, 1H, Ar-H), 7.92 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 31.5 (t, CH₂), 112.7 (d, Ar), 112.8 (s, Ar), 115.6 (s, Ar), 121.8 (d, Ar), 123.7 (d, C-2), 125.0 (d, Ar), 126.2 (d, Ar), 128.5 (d, Ar), 128.7 (d, Ar), 129.3 (s, Ar), 135.1 (s, Ar), 140.8 (s, Ar) ppm.

3-Benzyl-1-methyl-1*H*-indol (114e)



Gemäß AAV1, aber ohne K₂CO₃ und mit 30 mol% Katalysator: 1-Methyl-1*H*-indol (**115**j, 68 mg, 0.52 mmol), Benzylamin (**116a**, 0.22 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 42 mg, 0.15 mmol). Chromatographie: Toluol. Das Produkt wird als orangefarbenes Öl erhalten

(68 mg, 0.31 mmol, 62 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[387]

 $R_f = 0.87$ (Toluol).

¹**H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.79 (s, 3H, CH₃), 4.23 (s, 2H, CH₂), 6.84 (s, 1H, 2-H), 7.20 (ddd, *J* = 1.1, 6.8, 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.29-7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.37-7.45 (m, 5H, Ar-H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 31.6 (t, CH₂), 32.6 (q, CH₃), 109.2 (d, Ar), 114.3 (s, Ar), 118.9 (d, Ar), 119.8 (d, Ar), 121.6 (d, Ar), 125.9 (d, Ar), 127.2 (d, C-2), 127.9 (s, Ar), 128.4 (d, Ar), 128.8 (d, Ar), 137.2 (s, Ar), 141.5 (s, Ar) ppm.

3-Benzyl-1-phenyl-1*H*-indol (114f)



Gemäß AAV1, aber ohne K₂CO₃ und mit 30 mol% Katalysator: 1-Phenyl-1*H*-indol (**115k**, 97 mg, 0.50 mmol), Benzylamin (**116a**, 0.22 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 42 mg, 0.15 mmol). Chromatographie: PE/Toluol 10:1). Das Produkt wird als gelbliches Öl erhalten

(69 mg, 0.24 mmol, 49 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $\mathbf{R}_{f} = 0.40 \text{ (PE/Toluol 10:1)}.$

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.20 (s, 2H, CH₂), 7.09 (s, 1H, 2-H), 7.17 (ddd, *J* = 1.1, 7.1, 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.21-7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.29-7.41 (m, 5H, Ar-H), 7.47-7.56 (m, 4H, Ar-H), 7.56-7.65 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 31.7 (t, CH₂), 110.7 (d, Ar), 117.1 (s, Ar), 119.6 (d, Ar), 120.1 (d, Ar), 122.6 (d, Ar), 124.2 (d, Ar), 126.1 (d, Ar), 126.2 (d, Ar), 126.3 (d, Ar), 128.5

(d, Ar), 128.9 (d, Ar), 129.1 (s, Ar), 129.7 (d, Ar), 136.4 (s, Ar), 134.0 (s, Ar), 141.0 (s, Ar) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3025$, 2900 (=C-H, -C-H), 1595 (C=C), 1500, 1223 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₁H₁₈N]⁺ 284.1434, gefunden 284.1432.

2,5-Dimethyl-3-(pyridin-4'-ylmethyl)-1H-indol (114g)



Gemäß *AAV1*: 2,5-Dimethyl-1*H*-indol (**115d**, 73 mg, 0.51 mmol), (Pyridin-4-ylmethyl)amin (**116c**, 0.20 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 7.2 mg, 26 μ mol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 μ mol). Chromatographie: PE/Et₂O 2:1 \rightarrow 0:1. Das Produkt wird als gelber

Feststoff erhalten (81 mg, 0.34 mmol, 68 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $R_f = 0.41$ (Et₂O).

Smp.: 87-88 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 3H, 2-CH₃), 2.39 (s, 3H, 5-CH₃), 4.03 (s, 2H, CH₂), 6.95 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.08-7.16 (m, 3H, Ar-H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.07 (bs, 1H, NH), 8.37-8.49 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (q, C-2), 21.6 (q, C-5), 29.6 (t, CH₂), 107.9 (s, Ar), 110.2 (d, Ar), 117.8 (d, Ar), 122.8 (d, Ar), 123.9 (d, Ar), 128.7 (s, Ar), 128.9 (s, Ar), 132.5 (s, Ar), 133.7 (s, Ar), 149.4 (d, Ar), 151.3 (s, Ar) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3145$ (N-H), 3030, 2915 (=C-H, -C-H), 1600 (C=C), 1450 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₁₆H₁₇N₂]⁺ 237.1386, gefunden 237.1387.

3-(4'-Chlorbenzyl)-2-phenyl-1*H*-indol (114h)



Gemäß *AAV1*: 2-Phenyl-1*H*-indol (**113e**, 96 mg, 0.50 mmol), (4-Chlorbenzyl)amin (**116d**, 0.24 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 7.2 mg, 26 μ mol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 μ mol). Chromatographie: Toluol. Das Produkt wird als rot-braunes Öl erhalten (160 mg,

0.49 mmol, 98 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $R_f = 0.77$ (Toluol).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.30 (s, 2H, CH₂), 7.14-7.25 (m, 3H, Ar-H), 7.26-7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.40-7.58 (m, 7H, Ar-H), 8.05 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 29.9 (t, CH₂), 110.6 (s, Ar), 111.0 (d, Ar), 119.5 (d, Ar), 120.0 (d, Ar), 122.6 (d, Ar), 127.9 (d, Ar), 128.0 (d, Ar), 128.6 (d, Ar), 129.0 (d, Ar), 129.4 (s, Ar), 129.6 (d, Ar), 131.5 (s, Ar), 132.8 (s, Ar), 135.6 (s, Ar), 136.0 (s, Ar), 140.0 (s, Ar) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3405$ (N-H), 3055, 2915 (=C-H, -C-H), 1605 (C=C), 1480 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₁H₁₇ClN]⁺ 318.1044, gefunden 318.1045.

N,3-Dibenzyl-1*H*-indol-2-carboxamid (114i)



Gemäß *AAV1*: Methyl-1*H*-indol-2-carboxylat (**113c**, 88 mg, 0.50 mmol), Benzylamin (**116a**, 0.22 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 7.5 mg, 27 μ mol), K₂CO₃ (3.3 mg, 24 μ mol). Chromatographie: Toluol/EtOAc 1:0 \rightarrow 19:1. Das Produkt wird als

bräunlicher Feststoff erhalten (100 mg, 0.30 mmol, 60 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $\mathbf{R}_{f} = 0.51$ (Toluol/EtOAc 4:1).

Smp.: 160-162 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.36 (s, 2H, CH₂), 4.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, NCH₂Ph), 6.22 (bt, *J* = 5.5 Hz, 1H, (CONH), 6.98-7.13 (m, 4H, Ar-H), 7.13-7.22 (m, 4H, Ar-H), 7.27-7.35 (m, 4H, Ar-H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (dd, *J* = 1.0, 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 9.83 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 30.4 (t, CH₂), 44.1 (t, NCH₂Ph), 112.2 (d, Ar), 114.9 (s, Ar), 120.0 (d, Ar), 120.4 (d, Ar), 124.8 (d, Ar), 126.9 (d, Ar), 127.6 (d, Ar), 127.9 (d, Ar), 128.1 (s, Ar), 128.2 (d, Ar), 128.8 (d, Ar), 129.08 (s, Ar), 129.11 (d, Ar), 135.5 (s, Ar), 137.6 (s, Ar), 139.4 (s, Ar), 162.2 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3285$ (N-H), 3020, 2920 (=C-H, -C-H), 1610 (C=O), 1545, 1520, 1450 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₃H₂₁N₂O]⁺ 341.1648, gefunden 341.1652.

N,3-Bis(4-chlorbenzyl)-1*H*-indol-2-carboxamid (114j)



Gemäß *AAV1*: Methyl-1*H*-indol-2-carboxylat (**113c**) (89 mg, 0.51 mmol), (4-Chlorbenzyl)amin (**116d**, 0.24 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 7.0 mg, 25 µmol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 µmol). Chromatographie: Toluol/EtOAc 9:1 \rightarrow 4:1. Das Produkt wird als rot-brauner Feststoff erhalten (130 mg, 0.33 mmol, 65 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits

publiziert.^[208]

 $R_f = 0.38$ (Toluol/EtOAc 4:1).

Smp.: 172-174 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.30$ (s, 2H, CH₂), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H, NCH₂Ar), 6.03 (bt, J = 5.6 Hz, 1H, CONH), 6.92-7.04 (m, 4H, Ar-H), 7.09-7.21 (m, 3H, Ar-H), 7.23-7.36 (m, 4H, Ar-H), 7.42 (dt, J = 1.0, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 9.61 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 29.8, (t, CH₂), 43.4 (t, NCH₂Ar), 112.2 (d, Ar), 114.5 (s, Ar), 119.9 (d, Ar), 120.7 (d, Ar), 125.2 (d, Ar), 127.8 (s, Ar), 128.9 (s, Ar), 129.0 (d, Ar), 122

129.2 (d, Ar), 129.5 (d, Ar), 132.9 (s, Ar), 133.7 (s, Ar), 135.5 (s, Ar), 136.0 (s, Ar), 137.8 (s, Ar), 162.0 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3280$ (N-H), 3050, 2920 (=C-H, -C-H), 1605 (C=O), 1540, 1520, 1450 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₃H₁₉Cl₂N₂O]⁺ 409.0869, gefunden 409.0867.

3-Hexyl-2-methyl-1*H*-indol (114k)



Gemäß *AAV1*, aber mit 20 mol% Katalysator: 2-Methyl-1*H*-indol (**113b**, 66 mg, 0.50 mmol), 1-Hexylamin (**116b**, 0.27 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 28 mg, 0.10 mmol), K_2CO_3 (3.4 mg, 25 µmol). Chromatographie: Toluol. Das Produkt wird als rotes Öl

erhalten (57 mg, 0.26 mmol, 54 %). Die analytische Daten entsprechen denen der Literatur.^[388]

 $R_f = 0.77$ (Toluol).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.77-1.03$ (m, 3H, 6'-H), 1.23-1.48 (m, 6H, 3 × CH₂), 1.54-1.75 (m, 2H, 2'-H), 2.37 (s, 3H, 2-CH₃), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 1'-H), 7.06-7.19 (m, 2H, Ar-H), 7.21-7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.48-7.58 (m, 1H, Ar-H), 7.62 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.8 (q, 2-CH₃), 14.3 (q, C-6'), 22.9 (t, CH₂), 24.3 (t, C-1'), 29.5 (t, CH₂), 30.9 (t, C-2'), 32.0 (t, CH₂), 110.2 (d, Ar), 112.6 (s, Ar), 118.3 (d, Ar), 119.0 (d, Ar), 120.8 (d, Ar), 129.0 (s, Ar), 130.7 (s, Ar), 135.4 (s, Ar) ppm.

3-(Naphthalin-1'-ylmethyl)-1-pentyl-1*H*-indol (114l)



Die C3-Alkylierung erfolgt gemäß *AAV1*: 1*H*-Indol (**113a**, 59 mg, 0.50 mmol), (Naphthalin-1-ylmethyl)amin (**118c**, 0.29 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 6.9 mg, 25 μ mol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 μ mol). Das Reaktionsgemisch wird in CHCl₃ (10 mL) aufgenommen und mit wässriger NaHSO₄-Lösung gewaschen (1.0 M, 3 × 10 mL). Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit

CHCl₃ extrahiert (3×10 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die *N*-Alkylierung erfolgt unter Inertgasatmosphäre. Das Rohprodukt wird in absolutem DMF (5.0 mL) gelöst und die Lösung bei 0 °C zu einer Suspension von NaH (60 %-ige Dispersion in Paraffin, 160 mg, 4.0 mmol) in absolutem DMF (7.0 mL) gegeben. Es wird für 15 min gerührt und dann 1-Brompentan (1.4 mL, 12 mmol) bei 0 °C zugetropft. Nach Rühren bei RT für 24 h wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt, gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (10 mL) wird zugegeben und das Gemisch wird mit Et₂O extrahiert (3 × 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger LiCl-Lösung (1.0 M, 3 × 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Chromatographie: PE/Et₂O 39:1 → 19:1. Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten (140 mg, 0.42 mmol, 83 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[262]

 $\mathbf{R}_{f} = 0.66 \text{ (PE/Et}_{2} \text{O } 19:1).$

¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.85$ (t, J = 7.2 Hz, 3H, 5'-H), 1.20-1.32 (m, 4H, 3'-H, 4'-H), 1.71-1.78 (m, 2H, 2'-H), 3.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H, 1'-H), 4.57 (s, 2H, 3-CH₂), 6.61 (s, 1H, Ar-H), 7.12 (ddd, J = 1.1, 7.0, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (ddd, J = 1.1, 7.0, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.31-7.35 (m, 1H, Ar-H), 7.36-7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.37-7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.88 (dd, J = 1.7, 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.1$ (q, C-5'), 22.4 (t, C-4'), 29.1 (t, 3-CH₂), 29.2 (t, C-3'), 30.1 (t, C-2'), 46.3 (t, C-1'), 109.5 (d, Ar), 113.7 (s, Ar), 118.8 (d, Ar), 119.3 (d, Ar), 121.5 (d, Ar), 124.6 (d, Ar), 125.6 (d, Ar), 125.8 (d, Ar), 125.9 (d, Ar), 126.72 (d, Ar), 126.74 (d, Ar), 126.9 (d, Ar), 128.1 (s, Ar), 128.7 (d, Ar), 132.4 (s, Ar), 134.0 (s, Ar), 136.5 (s, Ar), 137.2 (s, Ar) ppm.

(3-Benzyl-2,5-dimethyl-1*H*-indol-1-yl)(4'-chlorphenyl)methanon (114m)



Die C3-Alkylierung erfolgt gemäß AAV1: 2,5-Dimethyl-1H-indol (113d, 72 mg, 0.50 mmol), Benzylamin (116a, 0.22 mL, 2.0 mmol), DCAQ (100, 6.9 mg, 25 µmol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 µmol). Das Reaktionsgemisch wird in Et₂O aufgenommen (20 mL) und mit HCl (1.0 M, 1 × 20 mL) sowie gesättigter wässriger NaCl-Lösung (1 × 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die *N*-Benzoylierung erfolgt unter Inertgasatmosphäre. Das Rohprodukt wird in absolutem DMF (5.0 mL) gelöst und NaH (60 %-ige Dispersion in Paraffin, 40 mg, 1.0 mmol) wird bei 0 °C zugegeben. Das Gemisch wird über 90 min auf RT erwärmt, dann wird 4-Chlorbenzoylchlorid (0.10 mL, 0.80 mmol) zugefügt. Es wird für 7 h auf 80 °C erhitzt, anschließend wird auf RT abgekühlt und gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (5 mL) zugegeben. Nach weiterem Rühren bei RT für 4 h wird Et₂O (20 mL) zugegeben und mit wässriger NaOH-Lösung (2.0 M, 2 × 20 mL) sowie mit wässriger LiCl-Lösung (1.0 M, 1 × 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Chromatographie: Toluol/PE 1:1. Das Produkt wird als gelber Feststoff erhalten (120 mg, 0.32 mmol, 63 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $R_f = 0.65$ (Toluol).

Smp.: 143 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.36$ (s, 3H, 5-CH₃), 2.41 (s, 3H, 2-CH₃), 4.06 (s, 2H, CH₂), 6.85 (t, J = 1.2 Hz, 2H Ar-H), 7.12-7.34 (m, 6H, Ar-H), 7.41-7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.61-7.78 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.4 (q, 2-CH₃), 21.4 (q, 5-CH₃), 30.0 (t, CH₂), 113.9 (d, Ar), 118.2 (s, Ar), 118.8 (d, Ar), 124.4 (d, Ar), 126.2 (d, Ar), 128.3 (d, Ar), 128.6 (d, Ar), 129.2 (d, Ar), 130.6 (s, Ar), 131.3 (d, Ar), 132.3 (s, Ar), 134.3 (s, Ar), 134.5 (s, Ar), 134.7 (s, Ar), 139.2 (s, Ar), 140.1 (s, Ar), 168.6 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3380$ (N-H), 3030, 2915 (=C-H, -C-H), 1660 (C=O), 1595, 1460 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₄H₂₁ClNO]⁺ 374.1306, gefunden 374.1308.

5.2.2 Tandem-Indol-C3-Alkylierung/Photooxygenierung/ 1,2-Umlagerung



Schema 92: DCAQ-katalysierte Indol-C3-Alkylierung/Photooxygenierung/1,2-Umlagerung mit im Eintopf-Verfahren. DCAQ = 1,5-Dichloranthrachinon.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV2):

Ein Gemisch aus Indolderivat **113** (0.25 mmol), Benzylamin **116** (1.0 mmol), DCAQ (**100**, 25 μ mol, 6.9 mg) und K₂CO₃ (25 μ mol, 3.5 mg) wird unter Luft in einem Druckrohr für 16 h bei 225 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Essigsäure (2.5 mL) zugegeben und das Gemisch bis zum vollständigen Lösen aller Komponenten bei RT gerührt. Anschließend wird für 10 min Sauerstoff durch die Lösung geleitet (Septum mit Kanülen durchstochen), sodass die Reaktionslösung O₂-gesättigt und die Luftatmosphäre im Druckrohr durch Sauerstoff ersetzt ist (theoretischer O₂-Verbrauch: ~ 5.6 mL). Das Reaktionsgemisch wird unter starkem Rühren für 24 h mit zwei Leuchtstoffröhren (450±50 nm, *Osram* Dulux L Blue) bestrahlt. Das Gemisch wird in Et₂O (40 mL) aufgenommen, mit wässriger NaOH-Lösung (1.0 M, 2 × 20 mL) und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (1 × 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mit EtOAc über Kieselgel filtriert (~ 5 cm Höhe) und nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck säulenchromatographisch gereinigt.



Abbildung 16: Reaktionsaufbau der Photooxygenierung/1,2-Umlagerung von 2-substituierten 3-Benzyl-1*H*-indolen 114.

2-Benzyl-2-phenylindolin-3-on (115a)



Gemäß *AAV2*: 2-Phenyl-1*H*-indol (**113e**, 48 mg, 0.25 mmol), Benzylamin (**116a**, 0.11 mL, 1.0 mmol), DCAQ (**100**, 6.9 mg, 25 μ mol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 μ mol). Chromatographie: Toluol/PE 2:1 \rightarrow 1:0. Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten (53 mg,

0.18 mmol, 71 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[389]

 $R_f = 0.26$ (Toluol).

Smp.: 184-186 °C (Lit.: 185 °C).^[389]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.24$ (d, J = 13.6 Hz, 1H, CH₂^a), 3.52 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CH₂^b), 5.01 (bs, 1H, NH), 6.77 (ddd, J = 0.8, 7.1, 7.8 Hz, 1H, Ar-H,), 6.85 (td, J = 0.8, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.91-7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.10-7.18 (m, 3H, Ar-H), 7.27-7.38 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (ddd, J = 1.3, 7.1, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.51-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.61-7.68 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 44.5 (d, CH₂), 71.7 (s, C-2), 112.0 (d, Ar), 119.2 (d, Ar), 119.6 (s, Ar), 125.5 (d, Ar), 126.2 (d, Ar), 127.1 (d, Ar), 127.8 (d, Ar), 128.3 (d, Ar), 128.6 (d, Ar), 130.2 (d, Ar), 135.8 (s, Ar), 137.5 (d, Ar), 138.8 (s, Ar), 160.0 (s, Ar), 201.4 (s, CO) ppm.



Des Weiteren wurde **2-Phenyl-4***H***-benzo**[*d*][1,3]oxazin-4-on (176) als farbloser Feststoff isoliert (6.5 mg, 29 μ mol, 12 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[390]

 $R_f = 0.20$ (Toluol).

Smp.: 122-123 °C (Lit.: 125-127 °C).^[391]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.47-7.63 (m, 4H, Ar-H), 7.70 (ddd, *J* = 0.6, 1.2, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (ddd, *J* = 1.6, 7.3, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.25 (ddd, *J* = 0.6, 1.6, 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 8.28-8.37 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): *δ* = 117.2 (s, Ar), 127.4 (d, Ar), 128.4 (d, Ar), 128.5 (d, Ar), 128.8 (d, Ar), 128.9 (d, Ar), 130.4 (s, Ar), 132.8 (d, Ar), 136.7 (d, Ar), 147.2 (s, Ar), 157.3 (s, C=N/O), 159.7 (s, C=N/O) ppm.

176 und **115a** über selbst-sensibilisierte Photooxygenierung: In einem Druckrohr wird 3-Benzyl-2-phenyl-1*H*-indol (**114n**, 48 mg, 0.27 mmol) in Essigsäure (3.2 mL) gelöst und die Lösung gemäß *AAV2*-Schritt 2 behandelt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol) werden **76** (19 mg, 83 μmol, 31 %) und **115a** (15 mg, 48 μmol, 18 %) erhalten.

2-(3'-Methoxybenzyl)-2-phenylindolin-3-on (115b)



Gemäß *AAV2*: 2-Phenyl-1*H*-indol (**113e**, 48 mg, 0.25 mmol), (3-Methoxybenzyl)amin (**118e**, 0.13 mL, 1.0 mmol), DCAQ (**100**, 6.9 mg, 25 μ mol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 μ mol). Chromatographie: Toluol/EtOAc 1:0 \rightarrow 19:1. Das Produkt wird als

gelber Feststoff erhalten (56 mg, 0.17 mmol, 71 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $\mathbf{R}_{f} = 0.45$ (Toluol/EtOAc 19:1).

Smp.: 105-106 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.17$ (d, J = 13.6 Hz, 1H, CH₂^a), 3.52 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CH₂^b), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 5.03 (bs, 1H, NH), 6.42 (dd, J = 1.4, 2.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.70 (ddd, J = 0.8, 2.6, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (ddd, J = 0.8, 7.1, 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.87 (td, J = 0.8, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.07 (t, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.27-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.42 (ddd, J = 1.4, 7.1, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (tdd, J = 0.8, 1.4, 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.61-7.71 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 44.6 (t, CH₂), 55.1 (q, OCH₃), 71.5 (s, C-2), 112.1 (d, Ar), 113.0 (d, Ar), 115.3 (d, Ar), 119.1 (d, Ar), 119.6 (s, Ar), 122.5 (d, Ar), 125.4 (d, Ar), 126.3 (d, Ar), 127.7 (d, Ar), 128.6 (d, Ar), 129.2 (d, Ar), 137.3 (s, Ar), 137.5 (d, Ar), 138.8 (s, Ar), 159.3 (s, Ar), 160.0 (s, Ar), 201.3 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3370$ (N-H), 3065, 2925, 2835 (=C-H, -C-H, CH₃), 1680 (C=O), 1620, 1490 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₂H₂₀NO₂]⁺ 330.1489, gefunden 330.1480.

2-(4'-Chlorbenzyl)-2-phenylindolin-3-on (115c)



Gemäß AAV2: 2-Phenyl-1*H*-indol (**113e**, 48 mg, 0.25 mmol), (4-Chlorbenzyl)amin (**116d**, 0.12 mL, 1.0 mmol), DCAQ (100, 6.9 mg, 25 µmol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 µmol). Chromatographie: Toluol/PE 3:1. Das Produkt wird als gelber Feststoff

erhalten (48 mg, 0.14 mmol, 58 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $R_f = 0.45$ (Toluol).

Smp.: 168-170 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.23$ (d, J = 13.6 Hz, 1H, CH₂^a), 3.45 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CH₂^b), 4.98 (bs, 1H, NH), 6.78 (ddd, J = 0.8, 7.1, 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (td, J = 0.8, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.88-6.94 (m, 2H, Ar-H), 7.05-7.14 (m, 2H, Ar-H), 7.27-7.38 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (ddd, J = 1.4, 7.1, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (tdd, J = 0.8, 1.4, 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.56-7.67 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 43.8 (t, CH₂), 71.6 (s, C-2), 112.0 (d, Ar), 119.3 (d, Ar), 119.6 (s, Ar), 125.4 (d, Ar), 126.0 (d, Ar), 128.0 (d, Ar), 128.4 (d, Ar), 128.7 (d, Ar), 131.5 (d, Ar), 133.0 (s, Ar), 134.3 (s, Ar), 137.6 (d, Ar), 138.5 (s, Ar), 159.9 (s, Ar), 201.1 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3355$ (N-H), 3055, 2915 (=C-H, -C-H), 1680 (C=O), 1620, 1490 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₁H₁₇ClNO]⁺ 334.0993, gefunden 334.0995.

2-(Naphthalin-1'-ylmethyl)-2-phenylindolin-3-on (115d)



Gemäß AAV2: 2-Phenyl-1*H*-indol (**113e**, 48 mg, 0.25 mmol), (Naphthalin-1-ylmethyl)amin (**116c**, 0.15 mL, 1.0 mmol), DCAQ (**100**, 6.9 mg, 25 μ mol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 μ mol). Chromatographie: Toluol/PE 1:1. Das Produkt wird als gelber

Feststoff erhalten (44 mg, 0.14 mmol, 58 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $R_f = 0.33$ (Toluol).

Smp.: 131-133 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.77$ -3.99 (m, 2H, CH₂), 4.90 (s, 1H, NH), 6.65 (td, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.77 (ddd, J = 1.0, 7.2, 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (dd, J = 1.0, 7.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (dd, J = 7.1, 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.27-7.40 (m, 4H, Ar-H), 7.41-7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.56-7.61 (m, 1H, Ar-H), 7.62-7.70 (m, 3H, Ar-H), 7.77-7.86 (m, 1H, Ar-H), 7.86-7.96 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 40.1 (t, CH₂), 72.2 (s, C-2), 111.9 (d, Ar), 119.2 (d, Ar), 119.4 (s, Ar), 123.7 (d, Ar), 125.3 (d, Ar), 125.5 (d, Ar), 125.6 (d, Ar), 126.26 (d, Ar), 126.29 (d, Ar), 127.8 (d, Ar), 128.5 (d, Ar), 128.6 (d, Ar), 129.1 (d, Ar), 131.9 (s, Ar), 133.1 (s, Ar), 133.9 (s, Ar), 137.5 (d, Ar), 138.9 (s, Ar), 160.0 (s, Ar), 201.6 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3370$ (N-H), 3060 (=C-H), 1685 (C=O), 1620, 1490 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₅H₂₀NO]⁺ 350.1540, gefunden 350.1539.

2-Benzyl-2-(4'-chlorphenyl)indolin-3-on (115e)



Gemäß AAV2: 2-(4'-Chlorphenyl)-1*H*-indol (**113f**, 57 mg, 0.25 mmol), Benzylamin (**116a**, 0.11 mL, 1.0 mmol), DCAQ (**100**, 6.9 mg, 25 µmol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 µmol). Chromatographie: Toluol/PE 1:1. Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten (40 mg,

0.12 mmol, 48 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $R_f = 0.15$ (Toluol/PE 1:1).

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.17$ (d, J = 13.7 Hz, 1H, CH₂^a), 3.47 (d, J = 13.7 Hz, 1H, CH₂^b), 4.96 (bs, 1H, NH), 6.80 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.90-6.96 (m, 2H, Ar-H), 7.13-7.19 (m, 3H, Ar-H), 7.28-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.43 (dd, J = 7.0, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.57-7.63 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 44.6 (t, CH₂), 71.2 (s, C-2), 112.2 (d, Ar), 119.5 (d, Ar), 119.6 (s, Ar), 125.5 (d, Ar), 127.3 (d, Ar), 127.8 (d, Ar), 128.4 (d, Ar), 128.7 (d, Ar), 130.1 (d, Ar), 133.8 (s, Ar), 135.4 (s, Ar), 137.5 (s, Ar), 137.6 (d, Ar), 159.9 (s, Ar), 200.9 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3350$ (N-H), 3065, 2925 (=C-H, -C-H), 1685 (C=O), 1620, 1490 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₁H₁₇ClNO]⁺ 334.0993, gefunden 334.1001.

2-(4'-Chlorphenyl)-2-(3''-methoxybenzyl)indolin-3-on (115f)



Gemäß AAV2: 2-(4'-Chlorphenyl)-1*H*-indol (**113f**, 57 mg, 0.25 mmol), (3-Methoxybenzyl)amin (**118e**, 0.16 mL, 1.0 mmol), DCAQ (**100**, 6.9 mg, 25 µmol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 µmol). Chromatographie: Toluol. Das Produkt wird als gelber Feststoff erhalten (45 mg, 0.12 mmol, 49 %). Die

analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $R_f = 0.15$ (Toluol).

Smp.: 133-134 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.11$ (d, J = 13.7 Hz, 1H, CH₂^a), 3.46 (d, J = 13.7 Hz, 1H, CH₂^b), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 4.98 (bs, 1H, NH), 6.41 (dd, J = 1.5, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.51 (ddd, J = 0.8, 1.5, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.71 (ddd, J = 0.8, 2.6, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.81 (ddd, J = 0.8, 7.1, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.88 (td, J = 0.8, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.08 (dd, J = 7.6, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.27-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.44 (ddd, J = 1.5, 7.1, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.58-7.63 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 44.7 (t, CH₂), 55.2 (q, OCH₃), 71.0 (s, C-2), 112.3 (d, Ar), 113.0 (d, Ar), 115.4 (d, Ar), 119.49 (s, Ar), 119.53 (d, Ar), 122.4 (d, Ar), 125.6 (d, Ar), 127.9 (d, Ar), 128.6 (d, Ar), 129.4 (d, Ar), 133.8 (s, Ar), 137.0 (s, Ar), 137.4 (s, Ar), 137.7 (s, Ar), 159.4 (s, Ar), 159.9 (s, Ar), 201.0 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3365$ (N-H), 3065, 2920, 2835 (=C-H, -C-H), 1680 (C=O), 1615, 1485 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₂H₁₉ClNO₂]⁺ 364.1099, gefunden 364.1102.

2-(4'-Chlorphenyl)-2-(naphthalin-1"-ylmethyl)indolin-3-on (115g)

Gemäß AAV2: 2-(4'-Chlorphenyl)-1H-indol (113f, 57 mg, 0.25 mmol), (Naphthalin-1-yl-



methyl)amin (**116c**, 0.15 mL, 1.0 mmol), DCAQ (**100**, 6.9 mg, 25 μ mol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 μ mol). Chromatographie: Toluol/PE 1:1. Das Produkt wird als gelbes Öl erhalten (41 mg, 0.11 mmol, 43 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $R_f = 0.15$ (Toluol/PE 1:1).

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.83$ (s, 2H, CH₂), 4.87 (bs, 1H, NH), 6.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.27-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (ddd, J = 1.3, 7.1, 8.3 Hz, 1H,
Ar-H), 7.34-7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.57-7.63 (m, 3H, Ar-H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.80-7.88 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 40.1 (t, CH₂), 71.8 (s, C-2), 112.1 (d, Ar), 119.4 (s, Ar), 119.5 (d, Ar), 123.5 (d, Ar), 125.3 (d, Ar), 125.6 (d, Ar), 125.8 (d, Ar), 126.4 (d, Ar), 127.9 (d, Ar), 128.0 (d, Ar), 128.55 (d, Ar), 128.64 (d, Ar), 129.2 (d, Ar), 131.5 (s, Ar), 133.0 (s, Ar), 133.8 (s, Ar), 134.0 (s, Ar), 137.59 (s, Ar), 137.64 (d, Ar), 159.9 (s, Ar), 201.2 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3370$ (N-H), 3050, 2930 (=C-H, -C-H), 1685 (C=O), 1615, 1485 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₅H₁₉ClNO]⁺ 384.1144, gefunden 384.1149.

2-Benzyl-2-methylindolin-3-on (115h)



Gemäß AAV2, aber mit Bestrahlung über 48 h: 2-Methyl-1*H*-indol (**113b**, 33 mg, 0.25 mmol), Benzylamin (**116a**, 0.11 mL, 1.0 mmol), DCAQ (**100**, 6.9 mg, 25 μ mol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 μ mol). Chroma-

tographie: Toluol/Et₂O/Et₃N 96:3:1. Das Produkt wird als orangefarbener Feststoff erhalten (33 mg, 0.14 mmol, 56 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $R_f = 0.23$ (Toluol).

Smp.: 94-96 °C.

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27$ (s, 3H, CH₃), 2.83 (d, J = 13.4 Hz, 1H, CH₂^a), 2.91 (d, J = 13.4 Hz, 1H, CH₂^b), 4.56 (bs, 1H, NH), 6.75-6.83 (m, 2H, Ar-H), 7.18-7.31 (m, 5H, Ar-H), 7.41 (td, J = 1.4, 7.1, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.2$ (q, CH₃), 43.1 (t, CH₂), 67.0 (s, C-2), 112.4 (d, Ar), 118.9 (d, Ar), 120.1 (s, Ar), 125.1 (d, Ar), 127.0 (d, Ar), 128.4 (d, Ar), 130.4 (d, Ar), 136.4 (s, Ar), 137.3 (d, Ar), 159.7 (s, Ar), 204.7 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3335$ (N-H), 3030, 2925 (=C-H, -C-H), 1680 (C=O), 1620, 1490 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₁₆H₁₆NO]⁺ 238.1226, gefunden 238.1233.

2-(3'-Methoxybenzyl)-2-methylindolin-3-on (115i)



Gemäß AAV2, aber mit Bestrahlung über 48 h: 2-Methyl-1*H*-indol (**113b**, 33 mg, 0.25 mmol), (3-Methoxybenzyl)amin (**116e**, 0.13 mL, 1.0 mmol), DCAQ (**100**, 6.9 mg, 25 µmol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 µmol). Chroma-

tographie: Toluol/Et₂O/Et₃N 94:5:1. Das Produkt wird als gelbes Harz erhalten (35 mg, 0.13 mmol, 52 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $R_f = 0.25$ (Toluol).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.27$ (s, 3H, 2-CH₃), 2.79 (d, J = 13.4 Hz, 1H, CH₂^a), 2.89 (d, J = 13.4 Hz, 1H, CH₂^b), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.58 (bs, 1H, NH), 6.74-6.85 (m, 5H, Ar-H), 7.14-7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.38-7.46 (m, 1H, Ar-H), 7.59-7.63 (1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.2 (q, 2-CH₃), 43.1 (t, CH₂), 55.3 (q, OCH₃), 66.9 (s, C-2), 112.2 (d, Ar), 112.5 (d, Ar), 116.3 (d, Ar), 118.9 (d, Ar), 120.1 (s, Ar), 122.9 (d, Ar), 125.1 (d, Ar), 129.4 (d, Ar), 137.4 (d, Ar), 138.1 (s, Ar), 159.5 (s, Ar), 159.7 (s, Ar), 204.7 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3340$ (N-H), 3050, 2925, 2835 (=C-H, -C-H), 1675 (C=O), 1620, 1490 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₁₇H₁₈NO₂]⁺ 268.1332, gefunden 268.1341.

2-Methyl-2-(naphthalen-1'-ylmethyl)indolin-3-on (115j)



Gemäß AAV2, aber mit Bestrahlung über 48 h und mit doppelter Ansatzgröße, das O₂-Volumen wird mithilfe eines O₂-Ballons (Kanüle durch Septum) vergrößert: 2-Methyl-1*H*-indol (**113b**, 66 mg, 0.50 mmol), (Naphthalen-1-ylmethyl)amin (**116c**,

0.29 mL, 2.0 mmol), DCAQ (**100**, 14 mg, 50 μ mol), K₂CO₃ (7.0 mg, 50 μ mol). Chromatographie: Toluol/Et₂O/Et₃N 98:1:1. Das Produkt wird als gelbes Harz erhalten (78 mg, 0.27 mmol, 54 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $R_f = 0.14$ (Toluol).

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28$ (s, 1H, CH₃), 3.30 (d, J = 13.9 Hz, 1H, CH₂^a), 3.44 (d, J = 13.9 Hz, 1H, CH₂^b), 4.49 (bs, 1H, NH), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.81 (t, J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.39-7.46 (m, 3H, Ar-H), 7.46-7.54 (m, 2H, Ar-H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.78 (dd, J = 2.3, 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.84-7.88 (dd, J = 2.3, 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.06-8.11 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.3 (q, CH₃), 38.6 (t, CH₂), 67.7 (s, C-2), 112.3 (d, Ar), 118.9 (d, Ar), 119.8 (s, Ar), 124.7 (d, Ar), 125.3 (d, Ar), 125.4 (d, Ar), 125.8 (d, Ar), 126.1 (d, Ar), 127.9 (d, Ar), 128.9 (d, Ar), 129.3 (d, Ar), 133.0 (s, Ar), 133.2 (s, Ar), 134.2 (s, Ar), 137.4 (d, Ar), 159.6 (s, Ar), 204.7 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3350$ (N-H), 3050, 2925 (=C-H, -C-H), 1690 (C=O), 1620, 1485 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₀H₁₈NO]⁺ 288.1383, gefunden 288.1377.

2-Benzyl-2-(tert-butyl)indolin-3-on (115k)



Gemäß *AAV2*, aber mit Bestrahlung über 48 h: 2-*tert*-Butyl-1*H*-indol (**115g**, 43 mg, 0.25 mmol), Benzylamin (**116a**, 0.11 mL, 1.0 mmol), DCAQ (**100**, 6.9 mg, 25 μ mol), K₂CO₃ (3.5 mg, 25 μ mol). Chromatographie: Toluol/Et₃N 99:1. Das Produkt wird als gelber Feststoff

erhalten (17 mg, 61 µmol, 24 %). Die analytischen Daten der Verbindung sind bereits publiziert.^[208]

 $R_f = 0.15$ (Toluol).

Smp.: 122-124 °C.

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.09$ (s, 9H, CH₃), 2.91 (d, J = 13.2 Hz, 1H, CH₂^a), 3.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H, CH₂^b), 4.53 (bs, 1H, NH), 6.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.95-7.06 (m, 5H, Ar-H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.3$ (q, CH₃), 38.0 (s, C(CH₃)₃), 39.0 (t, CH₂), 74.4 (s, C-2), 111.3 (d, Ar), 118.2 (d, Ar), 123.1 (s, Ar), 123.8 (d, Ar), 126.5 (d, Ar), 127.8 (d, Ar), 130.0 (d, Ar), 135.8 (s, Ar), 136.7 (d, Ar), 160.8 (s, Ar), 204.9 (d, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3345$ (N-H), 3030, 2960 (=C-H, -C-H), 1665 (C=O), 1620, 1495 (C=C) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₁₉H₂₂NO]⁺ 280.1696, gefunden 280.1695.

5.2.3 Anthrachinon-katalysierte Photooxygenierung von N-Phthaloyl-2-phenyltryptamin (190a)



Schema 93: ACAQ-katalysierte Photooxygenierung von **190a**. ACAQ = 1-Chlor-5-(dimethyl-amino)anthrachinon.

2-[2'-(3''-Hydroxy-2''-phenyl-3"H-indol-3-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (191a)



Ein Gemisch von *N*-Phthaloyl-2-phenyltryptamin (**190a**, 92 mg, 0.25 mmol) und ACAQ (**196**, 0.7 mg, 2.5 μ mol) in Essigsäure (2.5 mL) wird zunächst für 10 min mit O₂ gesättigt. Das Reaktionsgefäß wird mit einem O₂-Ballon versehen und dann für 24 h unter starkem Rühren mit zwei Leuchtstoffröhren

(450±50 nm, *Osram* Dulux L Blue) bestrahlt. Es wird mit Toluol (2 × 10 mL) und CHCl₃ (2 × 3.0 mL) coevaporiert und das Rohprodukt anschließend säulenchromatographisch (Toluol/EtOAc 9:1 \rightarrow 4:1) gereinigt. Das Produkt wird als farbloser Schaum erhalten (46 mg, 0.12 mmol, 48 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[382] Je nach Konzentration der gemessenen Probe liegen die Signale sowohl in den ¹H- als auch ¹³C-NMR-Spektren leicht verschoben vor (Abbildung 17).



Abbildung 17: Vergleich der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von **191a** bei unterschiedlicher Konzentration der Substanz in CDCl₃.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.11$ (Toluol/EtOAc 9:1); 0.29 (DCM/EtOAc 9:1).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.31-2.42$ (m, 1H, 2'-H^a), 2.63 (ddd, J = 6.5, 7.8, 14.1 Hz, 1H, 2'-H^b), 3.25 (ddd, J = 6.5, 7.8, 14.1 Hz, 1H, 1'-H^a), 3.39 (ddd, J = 6.5, 7.8, 14.1 Hz, 1'-H^b), 3.67 (bs, 1H, OH), 7.05 (dt, J = 1.3, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (dt, J = 1.3, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.20-7.28 (m, 3H, Ar-H), 7.29-7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.63 (m, 4H, Ar-H), 8.04-8.10 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 33.1 (t, C-1'), 36.1 (t, C-2'), 85.5 (s, C-3''), 121.1 (d, Ar), 122.5 (d, Ar), 123.0 (d, Ar), 126.4 (d, Ar), 128.4 (d, Ar), 129.8 (d, Ar), 131.2 (d, Ar), 131.7 (s, Ar), 131.8 (s, Ar), 133.7 (d, Ar), 140.3 (s, Ar), 152.7 (s, Ar), 167.7 (s, C-1, C-3), 179.2 (s, C-2'') ppm.



Des Weiteren wird N-{2-[3'-(1'',3''-Dioxoisoindolin-2''-yl)propanoyl]phenyl}benzamid (192a) als bräunlicher Feststoff isoliert (10 mg, 26 µmol, 10 %). Die Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.57$ (Toluol/EtOAc 9:1).

Smp.: 169-171 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.46-3.57$ (m, 2H, 2'-H), 4.11-4.21 (m, 2H, 3'-H), 7.08-7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.50-7.64 (m, 4H, Ar-H), 7.68-7.76 (m, 1H, Ar-H), 7.80-7.87 (m, 1H, Ar-H), 7.92 (dd, J = 1.2, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.03-8.10 (m, 2H, Ar-H), 8.97 (dd, J = 1.2, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 12.54 (s, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): *δ* = 33.8 (t, C-3'), 38.3 (t, C-2'), 121.1 (d, Ar), 121.6 (s, Ar), 122.7 (d, Ar), 123.5 (d, Ar), 127.6 (d, Ar), 128.9 (d, Ar), 131.0 (d, Ar), 132.1 (d, Ar), 134.2 (d, Ar), 134.9 (s, Ar), 135.7 (d, Ar), 141.6 (s, Ar), 166.3 (s, HN(CO)Ph), 168.2 (s, C-1", C-3"), 202.3 (s, C-1") ppm.

IR: $\tilde{v} = 3245$ (N-H), 3065, 2925, 2855 (=C-H, -C-H), 1770, 1715 (C=O), 720, 705 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₄H₁₉N₂O₄]⁺ 399.1339, gefunden 399.1343.



5.2.4 Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin-Derivaten 191

Schema 94: BRØNSTED-Säure-vermittelte Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen **191**. DPP = Diphenylphosphat

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV3):

3-Hydroxyindolenin **191** (0.10 mmol) wird in Essigsäure (2.0 mL) gelöst und in einem verschlossenen Druckrohr unter Luft für 5 h auf 130 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Toluol (2×10 mL) und CHCl₃ (2×3.0 mL) coevaporiert. Das Rohgemisch wird mittels ¹H-NMR-Spektroskopie analysiert und die Umlagerungsprodukte **197** und **198** werden säulenchromatographisch isoliert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV4):

3-Hydroxyindolenin **191** (0.10 mmol) und DPP (Diphenylphosphat, 10 mol-%, 2.5 mg, 10 μ mol) werden in Toluol (2.0 mL) gelöst und in einem verschlossenen Druckrohr unter Luft für 24 h auf 130 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch unter vermindertem Druck konzentriert und mit CHCl₃ (2 × 3.0 mL) coevaporiert. Das Rohgemisch wird mittels ¹H-NMR-Spektroskopie analysiert und die Umlagerungsprodukte **197** und **198** werden säulenchromatographisch isoliert.

2-[2'-(3''-Oxo-2''-phenylindolin-2''-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (197a) und 2-[2'-(2''-Oxo-3''-phenylindolin-3''-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (198a)

#	Substrat 191a	Indoxyl 197a	Oxindol 198a
AAV3	38 mg, 0.10 mmol	20 mg, 52 µmol, 52 %	5.3 mg, 14 µmol, 14 %
AAV4	38 mg, 0.10 mmol	7.9 mg, 21 µmol, 21 %	26 mg, 67 µmol, 67 %

Chromatographie: DCM/EtOAc 50:1 \rightarrow 9:1.



197a wird als gelber Feststoff erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[85]

 $R_f = 0.29$ (DCM/EtOAc 50:1).

Smp.: 174-176 °C (in der Literatur ist kein Schmelzpunkt angegeben).^[85]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.04$ (ddd, J = 3.7, 5.4, 14.5 Hz, 1H, 2'-H^a), 2.96 (ddd, J = 6.2, 10.3, 14.5 Hz, 1H, 2'-H^b), 3.77 (ddd, J = 3.7, 6.2, 14.3 Hz, 1H, 1'-H^a), 3.96 (ddd, J = 5.4, 10.3, 14.3 Hz, 1H, 1'-H^b), 5.94 (bs, 1H, NH), 6.72-6.83 (m, 2H, Ar-H), 6.94-7.06 (m, 3H, Ar-H), 7.37-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.44-7.52 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.66 (m, 4H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 34.2 (t, C-1'), 34.6 (t, C-2'), 70.1 (s, C-2''), 111.9 (d, Ar), 118.3 (s, Ar), 119.0 (d, Ar), 123.0 (d, Ar), 125.2 (d, Ar), 125.8 (d, Ar), 127.0 (d, Ar), 128.5 (d, Ar), 131.8 (s, Ar), 133.8 (d, Ar), 137.3 (s, Ar), 137.7 (d, Ar), 160.2 (s, Ar), 168.5 (s, C-1, C-3), 199.8 (s, C-3'') ppm.



198a wird als farbloser Feststoff erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[85]

 $R_f = 0.14$ (DCM/EtOAc 9:1).

Smp.: 205-207 °C (in der Literatur ist kein Schmelzpunkt angegeben).^[85]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.67-2.88$ (m, 2H, 2'-H), 3.61-3.79 (m, 2H, 1'-H), 6.89-6.99 (m, 2H, Ar-H), 7.13 (td, J = 1.1, 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.17-7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.24-7.33 (m, 3H, Ar-H), 7.36-7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.55-7.64 (m, 2H, Ar-H), 7.67-7.75 (m, 2H, Ar-H), 8.59 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 34.6 (t, C-1'), 35.0 (t, C-2'), 55.6 (s, C-3''), 110.6 (d, Ar), 122.8 (d, Ar), 123.1 (d, Ar), 125.3 (d, Ar), 126.9 (d, Ar), 127.6 (d, Ar), 128.4 (d, Ar), 140

128.8 (d, Ar), 131.8 (s, Ar), 132.1 (s, Ar), 133.9 (d, Ar), 139.4 (s, Ar), 141.1 (s, Ar), 168.1 (s, C-1, C-3), 180.0 (s, C-2") ppm.



Bei Durchführung von AAV3 wurde weiterhin **3-[2'-(1'',3''-Dioxo-isoindolin-2''-yl)ethyl]-2-phenyl-3H-indol-3-ylacetat** (216) als gelbliches Öl isoliert (4.2 mg, 10 μ mol, 10 %). Die Verbindung ist in der Literatur noch nicht beschrieben.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.58$ (DCM/EtOAc 9:1).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.98$ (s, 3H, OAc), 2.31 (ddd, J = 6.1, 8.1, 13.9 Hz, 1H, 1'-H^a), 2.85 (ddd, J = 6.5, 8.1, 13.9 Hz, 1H, 1'-H^b), 3.51 (ddd, J = 6.1, 8.1, 14.0 Hz, 1H, 2'-H^a), 3.62-3.75 (m, 1H, 2'-H^b), 7.21-7.29 (m, 1H, Ar-H), 7.34-7.45 (m, 4H, Ar-H), 7.51 (ddd, J = 0.6, 1.3, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.62-7.69 (m, 3H, Ar-H), 7.70-7.77 (m, 2H, Ar-H), 8.05-8.14 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.1 (q, OAc), 32.8 (t, C-2'), 35.2 (t, C-1'), 88.8 (s, C-3), 121.7 (d, Ar), 121.9 (d, Ar), 123.2 (d, Ar), 126.6 (d, Ar), 127.7 (d, Ar), 128.9 (d, Ar), 130.2 (d, Ar), 131.4 (s, Ar), 131.5 (d, Ar), 132.0 (s, Ar), 134.0 (d, Ar), 137.3 (s, Ar), 153.5 (s, Ar), 167.9 (s, C-1", C-3"), 168.0 (s, OAc), 175.4 (s, C-2) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3060, 2930 (=C-H, -C-H), 1770, 1750, 1710 (C=O, C=N), 1400, 1225, 755 cm⁻¹.$

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₆H₂₁N₂O₄]⁺ 425.1496, gefunden 425.1497.



Bei Durchführung von AAV4 wurde weiterhin (*E*)-2-(2'-(2''phenyl-1''H-indol-3''-yl)vinyl)isoindolin-1,3-dion (199) als roter Feststoff isoliert (2.9 mg, 7.9 µmol, 8 %). Die Verbindung ist in der Literatur noch nicht beschrieben.

 $R_f = 0.95$ (DCM/EtOAc 39:1).

Smp.: 212-215 °C.

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.22-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.39-7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.46-7.56 (m, 3H, 1'-H, Ar-H), 7.65-7.70 (m, 2H, Ar-H), 7.7-7.76 (m, 2H, Ar-H), 7.84-7.92 (m, 3H, 2'-H, Ar-H), 8.00-8.05 (m, 1H, Ar-H), 8.28 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 109.6$ (s, C-3"), 111.3 (d, Ar), 115.7 (d, C-2'), 116.6 (d, C-1'), 120.8 (d, Ar), 121.1 (d, Ar), 123.1 (d, Ar), 123.6 (d, Ar), 126.5 (s, Ar), 128.5 (d, Ar), 128.7 (d, Ar), 129.1 (d, Ar), 132.1 (s, Ar), 132.4 (s, Ar), 134.4 (d, Ar), 136.5 (s, Ar), 137.6 (s, C-2"), 166.8 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3370$ (NH), 3060 (=C-H), 1710 (C=O), 1455, 1385, 745, 715 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₄H₂₇N₂O₂]⁺ 365.1285, gefunden 365.1284.

2-{2'-[2''-(4'''-Chlorphenyl)-3''-oxoindolin-2''-yl]ethyl}isoindolin-1,3-dion (197b) und 2-{2'-[3''-(4'''-Chlorphenyl)-2''-oxoindolin-3''-yl]ethyl}isoindolin-1,3-dion (198b)

#	Substrat 191b	Indoxyl 197b	Oxindol 198b
AAV3	42 mg, 0.10 mmol	32 mg, 76 µmol, 76 %	4.1 mg, 9.8 μmol, 10 %
AAV4	42 mg, 0.10 mmol	2.6 mg, 6.4 µmol, 6 %	24 mg, 58 μmol, 58 %

Chromatographie: DCM/Et₂O 1:0 \rightarrow 9:1.



197b wird als gelber Schaum erhalten. Die Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.35 \text{ (DCM)}.$

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.98$ (ddd, J = 3.4, 5.2, 14.6 Hz, 1H, 2'-H^a), 2.92 (ddd, J = 5.9, 10.8, 14.6 Hz, 1H, 2'-H^b), 3.77 (ddd, J = 3.4, 5.9, 14.5 Hz, 1H, 1'-H^a), 3.96 (ddd, J = 5.2, 10.8, 14.5 Hz, 1H, 1'-H^b), 5.95 (bs, 1H, NH), 6.75-6.82 (m, 1H, Ar-H), 6.90-6.97 (m, 2H, Ar-H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.30-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.43-7.54 (m, 2H, Ar-H), 7.63 (s, 4H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 34.1 (t, C-1'), 34.5 (t, C-2'), 69.5 (s, C-2''), 112.0 (d, Ar), 118.0 (s, Ar), 119.3 (d, Ar), 123.1 (d, Ar), 125.9 (d, Ar), 126.8 (d, Ar), 128.6 (d, Ar), 131.7 (s, Ar), 133.4 (s, Ar), 134.1 (d, Ar), 136.0 (s, Ar), 137.9 (d, Ar), 160.0 (s, Ar), 168.5 (s, C-1, C-3), 199.8 (s, C-3'') ppm.

IR: $\tilde{v} = 3380$ (N-H), 3060, 2945 (C=H, -C-H), 1770, 1705 (C=O), 1615, 1485, 1395, 720 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₄H₁₈ClN₂O₃]⁺ 417.1000, gefunden 417.1011.



198b wird als farbloses hochviskoses Öl erhalten. Die Verbindung ist in der Literatur noch nicht beschrieben.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.12 \text{ (DCM/Et}_{2}\text{O 9:1}).$

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.59-2.83$ (m, 2H, 2'-H), 3.58-3.78 (m, 2H, 1'-H), 6.89-7.02 (m, 2H, Ar-H), 7.16 (td, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.19-7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.27-7.32 (m, 1H, Ar-H), 7.32-7.37 (m, 2H, Ar-H), 7.57-7.66 (m, 2H, Ar-H), 7.68-7.76 (m, 2H, Ar-H), 8.62 (s, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 34.5 (t, C-1'), 35.1 (t, C-2'), 55.1 (s, C-3''), 110.7 (d, Ar), 123.0 (d, Ar), 123.2 (d, Ar), 125.3 (d, Ar), 128.4 (d, Ar), 128.7 (d, Ar), 128.9 (d, Ar), 131.2 (s, Ar), 132.1 (s, Ar), 133.7 (s, Ar), 134.0 (d, Ar), 137.7 (s, Ar), 140.9 (s, Ar), 168.0 (s, C-1, C-3), 179.4 (s, C-2'') ppm.

IR: $\tilde{v} = 3260$ (N-H), 3060, 2940 (=C-H, -C-H), 1770, 1700 (C=O), 1615, 1395, 905, 715 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₄H₁₈ClN₂O₃]⁺ 417.1000, gefunden 417.1000.

#	Substrat 191c	Indoxyl 197c	Oxindol 198c
AAV3	37 mg, 0.10 mmol	3.6 mg, 9.9 µmol, 10 %	34 mg, 92 µmol, 92 %
AAV4	36 mg, 0.10 mmol		32 mg, 89 µmol, 89 %

2-{2'-[2''-(*tert*-Butyl)-3''-oxoindolin-2''-yl]ethyl}isoindolin-1,3-dion (197c) und 2-{2'-[3''-(*tert*-Butyl)-2''-oxoindolin-3''-yl]ethyl}isoindolin-1,3-dion (198c)

Chromatographie: DCM/MeOH 100:1.



197c wird als gelbes Öl erhalten. Die Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.33$ (DCM/MeOH 100:1).

¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.97$ (s, 9H, ^{*i*}Bu), 1.99 (ddd, J = 4.1, 10.0, 13.6 Hz, 1H, 2'-H^a), 2.51 (ddd, J = 6.8, 10.0, 13.6 Hz, 1H, 2'-H^b), 3.36-3.43 (m, 1H, 1'-H^a), 3.48 (ddd, J = 6.8, 10.0, 13.6 Hz, 1H, 1'-H^b), 4.87 (bs, 1H, NH), 6.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.38-7.43 (m, 1H, Ar-H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.65-7.70 (m, 2H, Ar-H), 7.74-7.80 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.0$ (q, ^{*t*}Bu), 31.1 (t, C-2'), 33.6 (t, C-1'), 38.0 (s, ^{*t*}Bu), 72.7 (s, C-2''), 111.7 (d, Ar), 118.5 (d, Ar), 122.3 (s, Ar), 123.3 (d, Ar), 124.3 (d, Ar), 132.2 (s, Ar), 134.0 (d, Ar), 137.3 (d, Ar), 160.9 (s, Ar), 168.1 (s, C-1, C-3), 203.4 (s, C-3'') ppm.

IR: $\tilde{v} = 3385$ (N-H), 2955, 2870 (-C-H), 1770, 1710 (C=O), 1620, 1465, 1395, 715 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₂H₂₃N₂O₃]⁺ 363.1703, gefunden 363.1704.



198c wird als farbloser Schaum erhalten. Die Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.18 \text{ (DCM/MeOH 100:1)}.$

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$ (s, 9H, ^{*t*}Bu), 2.37-2.52 (m, 2H, 2'-H), 3.29-3.47 (m, 1H, 2'-H), 6.79 (td, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (td, J = 1.0, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.59-7.64 (m, 2H, Ar-H), 7.67-7.72 (m, 2H, Ar-H), 8.46 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.4$ (q, ^{*t*}Bu), 28.7 (t, C-2'), 35.1 (t, C-1'), 37.0 (s, ^{*t*}Bu), 57.5 (s, C-3''), 109.8 (d, Ar), 121.6 (d, Ar), 123.1 (d, Ar), 125.5 (d, Ar), 127.8 (d, Ar), 130.8 (s, Ar), 132.1 (s, Ar), 133.8 (d, Ar), 141.9 (d, Ar), 168.0 (s, C-1, C-3), 180.9 (s, C-2'') ppm.

IR: $\tilde{v} = 3280$ (N-H), 3060, 2955, 2875 (=C-H, -C-H), 1770, 1700 (C=O), 1615, 1470, 1395, 1185, 910, 715 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₂H₂₃N₂O₃]⁺ 363.1703, gefunden 363.1702.

N-[2'-(3''-Oxo-2''-phenylindolin-2''-yl)ethyl]-*N*-phenylacetamid (197d) und *N*-[2'-(2''-Oxo-3''-phenylindolin-3''-yl)ethyl]-*N*-phenylacetamid (198d)

#	Substrat 191d	Indoxyl 197d	Oxindol 198d
AAV3	38 mg, 0.10 mmol	5.9 mg, 16 µmol, 16 %	20 mg, 55 µmol, 55 %
AAV4	22 mg, 58 µmol	18 mg, 48 µmol, 82 %	0.7 mg, 1.9 μmol, 3 %

Chromatographie: DCM/Et₂O 39:1 \rightarrow DCM/EtOAc 1:1.



197d wird als gelber Schaum erhalten. Die Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.38 \text{ (DCM/Et}_{2}O 9:1).$

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.71$ (s, 3H, NAc), 2.09 (ddd, J = 4.5, 7.5, 14.0 Hz, 1H, 2'-H^a), 2.56 (dt, J = 7.9, 14.0 Hz, 1H, 2'-H^b), 3.52 (ddd, J = 4.5, 7.9, 14.0 Hz, 1H, 1'-H^a), 3.85-4.05 (m, 1H, 1'-H^b), 6.49 (s, 1H, NH), 6.73-6.81 (m, 1H, Ar-H), 6.85-6.92 (m, 2H,

Ar-H), 7.03 (dt, *J* = 0.9, 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.23-7.41 (m, 6H, Ar-H), 7.44-7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.59-7.67 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.7$ (q, NAc), 36.6 (t, C-2'), 45.9 (t, C-1'), 70.3 (s, C-2''), 112.5 (d, Ar), 118.8 (d, Ar), 119.0 (s, Ar), 125.5 (d, Ar), 126.0 (d, Ar), 127.7 (d, 2 × Ar), 128.2 (d, Ar), 128.6 (d, Ar), 129.9 (d, Ar), 137.6 (d, Ar), 139.0 (s, Ar), 142.8 (s, Ar), 160.8 (s, Ar), 171.0 (s, NAc), 201.7 (s, C-3'') ppm.

IR: $\tilde{v} = 3305$ (N-H), 3060, 2930 (=C-H, -C-H), 1695, 1615 (C=O), 1595, 1470, 1320, 910, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₄H₂₃N₂O₂]⁺ 371.1754, gefunden 371.1755.



198d wird als farbloses Öl erhalten. Die Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.29 \text{ (DCM/EtOAc 1:1)}.$

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.78$ (s, 3H, CH₃), 2.45-2.66 (m, 2H, 2'-H), 3.51-3.64 (m, 2H, 1'-H), 6.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.02-7.15 (m, 3H, Ar-H), 7.17-7.24 (m, 3H, Ar-H), 7.25-7.43 (m, 7H, Ar-H), 8.53 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.8$ (q, CH₃), 34.7 (t, C-2'), 45.6 (t, C-1'), 55.6 (s, C-3''), 110.3 (d, Ar), 122.9 (d, Ar), 125.4 (d, Ar), 126.9 (d, Ar), 127.5 (d, Ar), 128.1 (d, 2 × Ar), 128.5 (d, Ar), 128.7 (d, Ar), 129.9 (d, Ar), 132.2 (s, Ar), 139.4 (s, Ar), 140.9 (s, Ar), 143.0 (s, Ar), 170.4 (s, (CO)CH₃), 180.2 (s, C-2'') ppm.

IR: $\tilde{v} = 3210$ (N-H), 3060, 2935, 2875 (=C-H, -C-H), 1715, 1635, 1620 (C=O), 1470, 1220, 910, 730, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₄H₂₃N₂O₂]⁺ 371.1754, gefunden 371.1717.

#	Substrat 191e	Indoxyl 197e	Oxindol 198e
AAV3	25 mg, 98 µmol	16 mg, 64 µmol, 65 %	2.5 mg, 10 µmol, 10 %
AAV4	25 mg, 0.10 mmol	3.9 mg, 16 µmol, 16 %	13 mg, 53 µmol, 53 %

2-Phenyl-2-propylindolin-3-on (197e) und 3-Phenyl-3-propylindolin-2-on (198e)

Chromatographie: DCM/Et₂O 1:0 \rightarrow 19:1.



197e wird als gelber Feststoff erhalten. Die Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

 $R_f = 0.55$ (DCM).

Smp.: 141-143 °C.

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (t, J = 7.3 Hz, 3H, 3'-H), 1.13-1.39 (m, 2H, 2'-H), 2.10 (ddd, J = 3.8, 5.6, 10.0 Hz, 2H, 1'-H), 5.07 (bs, 1H, NH), 6.78-6.84 (m, 1H, Ar-H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.22-7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.29-7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.47 (ddd, J = 1.4, 7.1, 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.54-7.59 (m, 3H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): *δ* = 14.4 (q, C-3'), 17.6 (t, C-2'), 40.8 (t, C-1'), 72.2 (s, C-2), 112.0 (d, Ar), 119.1 (d, Ar), 119.9 (s, Ar), 125.4 (d, Ar), 125.7 (d, Ar), 127.6 (d, Ar), 128.7 (d, Ar), 137.4 (d, Ar), 139.5 (s, Ar), 160.5 (s, Ar), 202.0 (s, C-3) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3350$ (N-H), 3060, 2955, 2870 (=C-H, -C-H), 1675, 1620 (C=O), 1495, 1325, 750 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₁₇H₁₈NO]⁺ 252.1383, gefunden 252.1408.



198e wird als farbloser Film erhalten. Die Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.21 \text{ (DCM/Et}_{2}\text{O } 19:1)$

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, J = 7.2 Hz, 3H, 3'-H), 0.92-1.07 (m, 1H, 2'-H^a), 1.18-1.33 (m, 1H, 2'-H^b), 2.18 (td, J = 4.1, 13.0 Hz, 1H, 1'-H^a), 2.39 (td, J = 4.6, 13.0 Hz, 1H, 1'-H^b), 6.93-6.98 (m, 1H, Ar-H), 7.08 (td, J = 1.1, 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.18 (dd, J = 1.1, 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.21-7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.27-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.35-7.40 (m, 2H, Ar-H), 8.62 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.4$, (q, C-3'), 18.0 (t, C-2'), 39.9 (t, C-1'), 57.5 (s, C-3), 110.1 (d, Ar), 122.7 (d, Ar), 125.1 (d, Ar), 127.0 (d, Ar), 127.4 (d, Ar), 128.2 (d, Ar), 128.7 (d, Ar), 133.3 (s, Ar), 140.4 (s, Ar), 141.2 (s, Ar), 181.3 (s, C-2) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3210$ (N-H), 3060, 2960, 2870 (=C-H, -C-H), 1705, 1620 (=C-H, -C-H), 1470, 1230, 910, 730, 695 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₁₇H₁₈NO]⁺ 252.1383, gefunden 252.1401.

2-Phenyl-2-(*iso*-propyl)indolin-3-on (197f) und 3-Phenyl-3-(*iso*-propyl)indolin-2-on (198f)

#	Substrat 191f	Indoxyl 197f	Oxindol 198f
AAV3	26 mg, 0.10 mmol	21 mg, 85 µmol, 85 %	
AAV4	26 mg, 0.10 mmol	15 mg, 60 µmol, 60 %	3.6 mg, 14 µmol, 14 %

Chromatographie: DCM/Et₂O 1:0 \rightarrow 19:1.



197f wird als gelber Feststoff erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[134]

 $R_f = 0.62$ (DCM).

Smp.: 175-178 °C (Lit.: 132-134 °C).^[389]

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.82$ (d, J = 6.8 Hz, 3H, ^{*i*}Pr), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H, ^{*i*}Pr), 2.79 (hept., J = 6.8 Hz, 1H, ^{*i*}Pr), 5.06 (bs, 1H, NH), 6.74-6.82 (m, 1H, Ar-H), 6.98 (d,

J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.21-7.29 (m, 1H, Ar-H), 7.28-7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.46 (ddd, J = 1.3, 7.1, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.52 (dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.8$ (t, ^{*i*}Pr), 17.7 (t, ^{*i*}Pr), 36.0 (d, ^{*i*}Pr), 75.5 (s, C-2), 111.7 (d, Ar), 118.9 (d, Ar), 120.5 (s, Ar), 125.2 (d, Ar), 125.8 (d, Ar), 127.6 (d, Ar), 128.7 (d, Ar), 137.3 (d, Ar), 139.2 (s, Ar), 161.0 (s, Ar), 202.2 (s, C-3) ppm.



198f wird als bräunliches hochviskoses Öl erhalten. Die Verbindung ist bereits in der Literatur beschrieben, es sind jedoch keine analytischen Daten angegeben.^[392]

 $\mathbf{R}_{f} = 0.32 \text{ (DCM/Et}_{2}\text{O 19:1}).$

¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.78$ (d, J = 6.8 Hz, 3H, ^{*i*}Pr), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H, ^{*i*}Pr), 2.92 (hept., J = 6.8 Hz, 1H, ^{*i*}Pr), 6.94 (dt, J = 0.7, 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.11 (td, J = 1.1, 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.23-7.26 (m 1H, Ar-H), 7.27-7.32 (m, 3H, Ar-H), 7.33-7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.42-7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.80 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 17.6$ (t, ^{*i*}Pr), 17.7 (t, ^{*i*}Pr), 35.9 (d, ^{*i*}Pr), 61.4 (s, C-3), 109.9 (d, Ar), 122.2 (d, Ar), 126.7 (d, Ar), 127.3 (d, Ar), 127.6 (d, Ar), 128.3 (d, Ar), 128.6 (d, Ar), 130.3 (s, Ar), 139.1 (s, Ar), 141.4 (s, Ar), 180.3 (s, C-2) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3210$ (N-H), 3060, 2965, 2930 (=C-H, -C-H), 1700, 1620 (C=O), 1470, 1210, 910, 730, 695 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₁₇H₁₈NO]⁺ 252.1383, gefunden 252.1417.

#	Substrat 191g	Indoxyl 197g	Oxindol 198g
AAV3	25 mg, 0.10 mmol	20 mg, 78 µmol, 78 %	
AAV4	27 mg, 0.11 mmol	19 mg, 76 µmol, 70 %	

2-Allyl-2-phenylindolin-3-on (197g)

Chromatographie: DCM/PE 4:1 \rightarrow DCM/Et₂O 19:1.



197g wird als gelber Feststoff erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[134]

 $\mathbf{R}_{f} = 0.46 \text{ (DCM/PE 4:1)}.$

Smp.: 138-141 °C (in der Literatur ist kein Schmelzpunkt angegeben).^[134]

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.65$ (dd, J = 8.4, 14.0 Hz, 1H, 1'-H^a), 3.05 (dd, J = 5.9, 14.0 Hz, 1H, 1'-H^b), 5.04-5.21 (m, 3H, 3'-H, NH), 5.59 (dddd, J = 5.9, 8.4, 10.1, 16.9 Hz, 1H, 2'-H), 6.83 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.24-7.30 (m, 1H, Ar-H), 7.31-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.48 (ddd, J = 1.3, 7.2, 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.59-7.64 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 42.9 (t, C-1'), 70.8 (s, C-2), 112.4 (d, Ar), 119.4 (d, Ar), 119.7 (s, Ar), 119.9 (t, C-3'), 125.6 (d, Ar), 126.0 (d, Ar), 127.8 (d, Ar), 128.8 (d, Ar), 132.7 (d, C-2'), 137.5 (d, Ar), 138.7 (s, Ar), 160.4 (s, Ar), 201.2 (s, C-3) ppm.

2,2-Diphenylindolin-3-on (197h) und 3,3-Diphenylindolin-2-on (198h)

	Substrat 191h	Indoxyl 197h	Oxindol 198h
AAV3	29 mg, 0.10 mmol	13 mg, 46 µmol, 46 %	12 mg, 43 µmol, 43 %
AAV4	29 mg, 0.10 mmol		27 mg, 95 µmol, 95 %

Chromatographie: DCM/PE $3:2 \rightarrow$ DCM/Et₂O 19:1.



197h wird als gelber Feststoff erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[134]

 $\mathbf{R}_{f} = 0.44 \text{ (DCM/PE 3:2)}.$

Smp.: 165-167 °C (Lit.: 116-120 °C).^[389]

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.20 (s, 1H, NH), 6.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.28-7.36 (m, 6H, Ar-H), 7.37-7.44 (m, 4H, Ar-H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 75.1 (s, C-2), 112.7 (d, Ar), 119.8 (d, Ar), 120.2 (s, Ar), 125.6 (s, Ar), 127.5 (d, Ar), 128.0 (d, Ar), 128.7 (d, Ar), 137.7 (d, Ar), 141.3 (s, Ar), 160.2 (s, Ar), 200.8 (s, C-3) ppm.



198h wird als farbloser Feststoff erhalten. Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[393]

 $\mathbf{R}_{f} = 0.28 \text{ (DCM/Et}_{2}\text{O} 19:1).$

Smp.: 216-218 °C (Lit.: 231-232 °C).^[393]

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): *δ* = 9.13 (bs, 1H, NH), 7.20-7.34 (m, 12H, Ar-H), 7.03-7.08 (m, 1H, Ar-H), 6.95-6.98 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 63.2 (s, C-3), 110.6 (d, Ar), 122.9 (d, Ar), 126.4 (d, Ar), 127.5 (d, Ar), 128.4 (d, Ar), 128.60 (d, Ar), 128.61 (d, Ar), 133.7 (s, Ar), 140.4 (s, Ar), 141.8 (s, Ar), 180.4 (s, C-2) ppm.

5.2.5 Untersuchungen zur asymmetrischen 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindoleninen mit chiralen Phosphorsäuren

 Tabelle 8: Untersuchungen zur asymmetrischen 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin 191a

 mit chiralen Phosphorsäuren.

	HO NPh Ph (±)-191	th <u>10 mol-%</u> * 50 mM PhN 24 h, Dr	O O O O O O O O O O H O O O O O O O O O	Ph 198	NPhth N N	+		NPhth h
#	PS	<i>r.r.</i> 198a/197a [%] ^[a]	198a [%] ^[b]	<i>e.r</i> . 198a [%] ^[c]	$\begin{matrix} [\alpha]_D^{21} \\ [^\circ] \end{matrix}$	197a [%] ^[b]	<i>e.r</i> . 197a [%] ^[c]	$\begin{matrix} [\alpha]_D^{21} \\ [^\circ] \end{matrix}$
1	(R) -220	89:11	70	48 : 52	n.b.	6	50 : 50	n.b
2	(<i>R</i>)-221	97:3	73	46 : 54	n.b.	1	47:53	n.b
3	(<i>R</i>)-208	80:20	60	42:58	n.b	21	52:48	n.b
4	(R)-222	47:53	37	51 : 49	n.b	40	81 : 19	-252.8 ^[g]
5	(<i>R</i>) -222 (100 °C)	30:70	26	76 : 24	+38.3 ^[h]	60	69:31	n.b
6	(R)-222 + MS ^[d]	0:100	0			99	39: 62	n.b
7	(R)-222 + $H_2O^{[e]}$	67 : 34	n.i.			n.i.		
8	(R)-222 ^[f]	50 : 50	41	68:32	n.b	42	76 : 24	n.b
9	(S)-222	8:92 ^[i]	15	99:1	+115.5 ^(j)	77	74:26	$-233.4^{[k]}$
10	(S)- 222 + MS ^[d]	1:99	4	93:7	n.b	72	58 : 42	n.b
11	$(S)-222 + H_2O^{[e]}$	72 : 28	n.i.			n.i.		
12	(S)-222 ^[f]	54 : 46	39	35 : 65	n.b	35	13:87	+345.8 ^[1]
	Ph ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ (R)-220			(<i>R</i>)- 221 H (<i>R</i>)- 208	$R = SiPh_3$ $R = $	(R)- 22	2 R =	***

Ansatzgröße: 0.10 mmol **191a**; PS = Phosphorsäurediester; *r.r.* = Regioisomerenverhältnis; *e.r.* = Enantiomerenverhältnis; n.i. = nicht isoliert; n.b. = nicht bestimmt. [a] bestimmt mittels ¹H-NMR-Analyse; [b] isolierte Ausbeute nach Säulenchromatographie; [c] bestimmt mittels chiraler HPLC; [d] MS = Molekularsieb 4 Å, Pulver, 100 Gewichts-% bezogen auf **191a**; [e] 100 Äq. H₂O; [f] Katalysator wurde vor Benutzung mit aq. HCl gewaschen.^[377] [i] ungenau aufgrund verbreiterter Signale im ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemischs. Bestimmung von $[\alpha]_D^{21}$ erfolgte in CHCl₃, c = [g] 0.46, [h] 0.29, [j] 0.16, [k] 0.49, [l] 0.36 g/100 mL.

Die asymmetrische 1,2-Umlagerung von 3-Hydroxyindolenin **191a** erfolgt gemäß *AAV4*. Anstelle von DPP wird die entsprechende chirale Phosphorsäure **208**, **220-222** verwendet.

Untersuchungen des Enantiomerenverhältnis von Oxindol 198a

Methode der HPLC-Untersuchungen von **198a**: Chirale stationäre Phase: *Chiralcel* O-DH-Säule Elutionsmittel: *n*-Hexan/*iso*-Propanol 80:20 Flussrate: 1 mL/min Laufzeit: 30 min

Chromatogramm 1) Reaktion von (±)-191a mit Diphenylphosphat (DPP) zu (±)-198a



#	Retentionszeit [min]	Startzeit [min]	Endzeit [min]	Fläche [%]	Höhe [%]
1	8.950	8.417	10.200	48.3	58.1
2	11.583	10.867	13.133	51.7	41.9

Chromatogramm 2) Reaktion von (\pm) -191a mit (R)-3,3'-Bis(anthracen-9-yl)binaphthalin-1,1'-ylphosphat ((R)-222) bei 100 °C zu 198a (Eintrag 5)



#	Retentionszeit [min]	Startzeit [min]	Endzeit [min]	Fläche [%]	Höhe [%]
1	10.333	9.617	11.750	76.2	85.8
2	14.617	13.500	16.567	23.8	14.2

 $[\alpha]_D^{21} = +38.3 \ (c = 0.29 \text{ g/100 mL in CHCl}_3; e.r. = 76 : 24 \%)$

Chromatogramm 3) Reaktion von (±)-**191a** mit (S)-3,3'-Bis(anthracen-9-yl)binaphthalin-1,1'-ylphosphat ((S)-**222**) zu **198a** (Eintrag 9)



#	Retentionszeit [min]	Startzeit [min]	Endzeit [min]	Fläche [%]	Höhe [%]
1	11.267	10.553	13.367	98.6	99.1
2	16.817	15.350	17.533	1.4	0.9

 $[\alpha]_D^{21} = +115.5 \ (c = 0.16 \text{ g}/100 \text{ mL in CHCl}_3; e.r. = 99 : 1 \%)$

Untersuchungen des Enantiomerenverhältnis von Indoxyl 197a

Methode der HPLC-Untersuchungen von 197a:

Chirale stationäre Phase: *Chiralpak* A-DH-Säule Elutionsmittel: *n*-Hexan/*iso*-Propanol 97:3 Flussrate: 1 mL/min Laufzeit: 40 min

Chromatogramm 4) Reaktion von (±)-191a mit Diphenylphosphat (DPP) zu (±)-197a



#	Retentionszeit [min]	Startzeit [min]	Endzeit [min]	Fläche [%]	Höhe [%]
1	18.667	18.033	21.150	51.8	58.6
2	24.417	23.533	27.850	48.2	41.4

Chromatogramm 5) Reaktion von (\pm) -191a mit (R)-3,3'-Bis(anthracen-9-yl)binaphthalin-1,1'-ylphosphat ((R)-222) zu 197a (Eintrag 4)



#	Retentionszeit [min]	Startzeit [min]	Endzeit [min]	Fläche [%]	Höhe [%]
1	20.967	20.250	23.983	80.5	83.0
2	27.733	26.767	30.133	19.5	17.0

 $[\alpha]_D^{21} = -252.8 \ (c = 0.46 \text{ g}/100 \text{ mL in CHCl}_3; e.r. = 81 : 19\%)$

Chromatogramm 6) Reaktion von (±)-**191a** mit (S)-3,3'-Bis(anthracen-9-yl)binaphthalin-1,1'-ylphosphat ((S)-**222**) zu **197a** (Eintrag 9)



#	Retentionszeit [min]	Startzeit [min]	Endzeit [min]	Fläche [%]	Höhe [%]
1	19.317	18.650	22.350	74.0	77.4
2	25.367	24.450	27.900	26.0	22.6

 $[\alpha]_D^{21} = -233.4 \ (c = 0.49 \text{ g}/100 \text{ mL in CHCl}_3; e.r. = 74 : 26 \%)$

Chromatogramm 7) Reaktion von (\pm) -191a mit (S)-3,3'-Bis(anthracen-9-yl)binaphthalin-1,1'-ylphosphat ((S)-222) zu 197a (Katalysator wurde vor Benutzung mit aq. HCl gewaschen, Eintrag 12)

Methode der HPLC-Untersuchungen

Chirale stationäre Phase: *Chiralcel* A-DH-Säule Elutionsmittel: *n*-Hexan/*iso*-Propanol 97:3 Flussrate: 0.5 mL/min Laufzeit: 85 min



#	Retentionszeit [min]	Startzeit [min]	Endzeit [min]	Fläche [%]	Höhe [%]
1	48.917	47.467	54.217	13.0	16.0
2	67.400	65.183	75.367	87.0	84.0

 $[\alpha]_D^{21} = -345.8 \ (c = 0.36 \text{ g}/100 \text{ mL in CHCl}_3; e.r. = 13:87 \%)$

Versuch der Deracemisierung von (±)-197a mit (S)-3,3'-Bis(anthracen-9-yl)binaphthalin-1,1'-ylphosphat ((S)-222)



Schema 95: Versuch der Deracemisierung von (±)-197a mit (S)-222.

Der Versuch der Deracemisierung von (\pm) -197a wird gemäß AAV4 durchgeführt. Anstelle von (\pm) -191a wird (\pm) -197a als Substrat eingesetzt. Anstelle von DPP wird (S)-222 verwendet.

Enantiomerenverhältnis vor Versuch der Deracemisierung: 52 : 48 (Chromatogramm 4). Enantiomerenverhältnis nach Versuch der Deracemisierung: 50 : 50 (Chromatogramm 8).



Chromatogramm 8)

#	Retentionszeit [min]	Startzeit [min]	Endzeit [min]	Fläche [%]	Höhe [%]
1	20.033	19.350	22.650	49.8	55.7
2	26.133	25.033	29.050	50.2	44.3

5.2.5 Substratsynthesen

5.2.5.1 Darstellung von Indolderivaten

1-Methyl-1*H*-indol (113j)

Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an die Literatur.^[394]

Es wird NaH (60 %-ige Dispersion in Paraffin, 510 mg, 13 mmol) unter Inertgasatmosphäre in absolutem DMF (25 mL) suspendiert. Der Suspension wird bei 0 °C 1*H*-Indol (**113a**, 1.0 g, 8.9 mmol), gelöst in absolutem DMF (15 mL), zugefügt und es wird für 15 min gerührt. Dann wird Iodmethan (0.74 mL, 12 mmol) bei 0 °C zugetropft und das Gemisch unter Aufwärmen auf RT für 3 h gerührt. Bei 0 °C wird gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (100 mL) zugegeben und das Gemisch mit Et₂O extrahiert (3 × 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger KHSO₄-Lösung (1.0 M, 3 × 100 mL), gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (3 × 100 mL) sowie gesättigter wässriger NaCl-Lösung (1 × 100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 39:1 → 9:1) wird das Produkt als gelbes Öl erhalten (910 mg, 7.0 mmol, 79 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[394]

 $\mathbf{R}_{f} = 0.60 \text{ (PE/EtOAc 9:1)}.$

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.85 (s, 3H, CH₃), 6.64 (dt, *J* = 1.0, 3.0 Hz, 1H, 3-H), 7.15 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 2-H), 7.27 (ddt, *J* = 1.0, 6.9, 7.9 Hz, 1H, 5-H), 7.38 (ddt, *J* = 1.0, 6.9, 8.1 Hz, 1H, 6-H), 7.45 (dd, *J* = 1.0, 8.1 Hz, 1H, 7-H), 7.79 (dd, *J* = 1.0, 8.1 Hz, 1H, 4-H) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 32.8 (q, CH₃), 100.9 (d, C-3), 109.3 (d, C-7), 119.3 (d, C-6), 120.9 (d, C-4), 121.5 (d, C-5), 128.5 (s, C-3a), 128.9 (d, C-2), 136.7 (s, C-7a) ppm.

1-Phenyl-1*H*-indol (113k)



Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an die Literatur.^[395] Ein Gemisch aus 1*H*-Indol (**113a**, 560 mg, 4.8 mmol), Iodbenzol (0.45 mL, 4.0 mmol), K₂CO₃ (1.4 g, 10 mmol), CuI (38 mg, 0.20 mmol) und L-Prolin (48 mg, 24 mmol) wird unter Inertgasatmosphäre in absolutem DMSO (8.0 mL) gelöst und für 48 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf RT werden EtOAc und H₂O (je 50 mL) zugefügt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3×50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen (2×100 mL), über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol) wird das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (670 mg, 3.5 mmol, 86 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[398]

 $R_f = 0.91$ (Toluol).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.74$ (dd, J = 0.7, 3.2 Hz, 1H, 3-H), 7.19-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.35-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.52-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.63 (dd, J = 1.3, 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.72-7.78 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 103.7 (d, C-3), 110.6 (d, Ar), 120.5 (d, Ar), 121.2 (d, Ar), 122.5 (d, Ar), 124.5 (d, Ar), 126.5 (d, Ar), 128.1 (d, Ar), 129.4 (s, Ar), 129.7 (d, Ar), 136.0 (s, Ar), 139.9 (s, Ar) ppm.

Methyl-1*H*-indol-2-carboxylat (113c)



Unter Inertgasatmossphäre wird 1*H*-Indol-2-carbonsäure (**113**I, 1.2 g, 7.5 mmol) in absolutem MeOH (40 mL) gelöst und H_2SO_4 (96 %-ig, 0.4 mL, 7.5 mmol) wird zugegeben. Es wird für 8 h zum Sieden

erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird bis zur basischen Reaktion gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung zugefügt. Es wird mit EtOAc extrahiert (4×100 mL) und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten (1.1 g, 6.1 mmol, 81 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[396]

Smp.: 145-147 °C (Lit.: 144-146 °C).^[397]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.96 (s, 3H, CH₃), 7.16 (ddd, *J* = 1.1, 6.9, 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (dd, *J* = 1.1, 2.0 Hz, 1H, 3-H), 7.33 (ddd, *J* = 1.1, 6.9, 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.44

(ddd, *J* = 1.1, 2.0, 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.70 (dd, *J* = 1.1, 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 9.08 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 52.2 (q, CH₃), 108.95 (d, C-3), 112.0 (d, Ar), 121.0 (d, Ar), 122.8 (d, Ar), 125.6 (d, Ar), 127.2 (s, Ar), 127.6 (s, Ar), 137.0 (s, Ar), 162.7 (s, CO) ppm.

5.2.5.2 Synthese von C2-substituierten Tryptaminderivaten (190)
Die Synthese erfolgt in Anlehnung an die Literatur^[380,381,382]



Schema 96: Synthese von C2-substituierten Tryptaminderivaten.^[380,381,382]

2-(2',2'-Dimethoxyethyl)isoindolin-1,3-dion (223a)



Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an die Literatur.^[380] Ein Gemisch aus Phthalimid (3.0 g, 20 mmol) und K₂CO₃ (2.8 g, 20 mmol) in DMSO (20 mL) wird für 2 h auf 70 °C erhitzt, dann wird 2-Brom-1,1-dimethoxyethan (2.4 mL, 20 mmol) zugegeben. Es

wird über Nacht unter Rückfluss auf 110 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird H₂O (15 mL) zugefügt und für weitere 2 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen, in Toluol aufgenommen, konzentriert und anschließend mit Toluol und CHCl₃ coevaporiert (jeweils 2 ×). Das Produkt wird als farbloser voluminöser Feststoff erhalten (3.4 g, 14 mmol, 70 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[398]

Smp.: 105-107 °C (Lit.: 104 °C).^[399]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.38 (s, 6H, CH₃), 3.83 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂), 4.77 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH), 7.68-7.76 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.82-7.90 (m, 2H, 4-H, 7-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 38.9 (t, CH₂), 53.3 (q, CH₃), 100.1 (d, CH), 123.5 (d, C-4, C-7), 132.1 (s, C-3a, C-7a), 134.1 (d, C-5, C-6), 168.2 (s, C-1, C-3) ppm.

N-(2,2-Dimethoxyethyl)anilin (223c)



Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an die Literatur.^[381]

Zu einer Suspension von NaH (60 %-ige Dispersion in Paraffin, 460 mg, 12 mmol) in absolutem DMF (20 mL) wird unter Inertgasatmosphäre bei 0 °C eine Lösung von Anilin (1.1 mL, 12 mmol) in absolutem DMF (10 mL) gegeben. Es wird für 30 min gerührt und dann bei 0 °C 2-Brom-1,1-dimethoxyethan (1.1 mL, 9.0 mmol) zugetropft. Das Gemisch wird über Nacht unter Rückfluss auf 90 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird H₂O (20 mL) zugegeben und mit Et_2O extrahiert (3 × 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger NaOH-Lösung (1.0 M, 2×100 mL) und mit wässriger LiCl-Lösung (1.0 M, 1×100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/Et₂O 4:1) wird das Produkt als gelbes Öl erhalten (370 mg, 2.1 mmol, 22 %). Die Verbindung ist bereits in der Literatur beschrieben, analytische Daten sind jedoch nicht verfügbar.^[400]

 $R_f = 0.38$ (PE/Et₂O 4:1).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.24 - 3.29$ (m, 2H, CH₂), 3.43 (s, 6H, CH₃), 3.87 (bs, 1H, NH), 4.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H, CH), 6.62 - 6.68 (m, 2H, 2-H), 6.71 - 6.76 (m, 1H, 4-H), 7.16 - 7.23 (m, 2H, 3-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 45.5 (t, CH₂), 54.0 (q, CH₃), 102.7 (d, CH), 113.2 (d, C-2), 117.9 (d, C-4), 129.4 (d, C-3), 148.0 (s, C-1) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3395$ (N-H), 3050, 2935, 2830 (=C-H, -C-H), 1600 (C=C), 1065 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): Es konnte kein Molekülpeak detektiert werden.

N-(2,2-Dimethoxyethyl)-*N*-phenylacetamid (223b)

Es werden N-(2,2-Dimethoxyethyl)anilin (**223c**, 280 mg, 1.6 mmol), Et₃N (0.65 mL, 4.7 mmol) und DMAP (20 mg, 16 mmol) in DCM (16 mL) gelöst. Essigsäureanhydrid (0.37 mL,

3.9 mmol) wird unter Rühren zugegeben und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und H₂O (je 20 mL) versetzt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige mit DCM extrahiert (3×30 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O gewaschen (2×100 mL), über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc/Et₃N 9:1:0.01 \rightarrow 4:1:0.05) als gelbes Öl erhalten (280 mg, 1.3 mmol, 80 %). Die Verbindung ist in der Literatur noch nicht beschrieben.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.22$ (PE/EtOAc 7:3).

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.83$ (s, 3H, NAc), 3.28 (s, 6H, OCH₃), 3.78 (d, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂), 4.61 (t, J = 5.7 Hz, 1H, CH), 7.17-7.23 (m, 2H, 2-H), 7.27-7.34 (m, 1H, 4-H), 7.34-7.43 (m, 2H, 3-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.8 (q, NAc), 50.2 (t, CH₂), 53.4 (q, OCH₃), 101.2 (d, CH), 128.0 (d, C-4), 128.2 (d, C-2), 129.6 (d, C-3), 143.6 (s, C-1), 170.8 (s, NAc) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3085$, 2940, 2835 (=C-H, -C-H), 1655 (C=O), 1595 (C=C), 1090 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+Na]⁺ berechnet für [C₁₂H₁₇NNaO₃]⁺ 246.1101, gefunden 246.1106.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5 (AAV5):

Die 3-Alkylierung 2-substituierter Indole erfolgt in Anlehnung an die Literatur.^[382] Eine Lösung von α -Amidoacetal **223** (1.1 Äq.) und Indol **113** (1.0 Äq.) in DCM wird zu einer Lösung von TFA (5.0 Äq.) und Et₃SiH (3.0 Äq.) in DCM gegeben. Es wird für 72 h bei RT gerührt, dann wird auf 0 °C gekühlt und mit wässriger NaOH-Lösung (2.0 M) neutralisiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert (3 ×). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Es wird mit H₂O, Toluol und CHCl₃ (je 2 ×) coevaporiert. Das Rohprodukt wird ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht und je nach Grad der Reinheit mittels Säulenchromatographie oder Filtration über Kieselgel (~3-4 cm Höhe) gereinigt.

2-[2'-(2''-Phenyl-1''H-indol-3''-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (190a)



Gemäß AAV5: 2-Phenyl-1*H*-indol (**113e**, 750 mg, 3.9 mmol) und 2-(2',2'-Dimethoxy-ethyl)isoindolin-1,3-dion (**223a** 1.0 g, 4.3 mmol) in DCM (4.0 mL), TFA (1.5 mL, 19 mmol) und Et₃SiH (1.9 mL, 12 mmol) in DCM (3.0 mL). Reaktionszeit: 72 h. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel adsorbiert und mit CHCl₃ sowie EtOAc als Elutionsmittel über Kieselgel filtriert. Das Produkt wird

als gelber Feststoff erhalten (1.4 g, 3.8 mmol, 98 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[382]

 $\mathbf{R}_{f} = 0.23 \text{ (PE/Et}_{2}\text{O/Et}_{3}\text{N 1:1:0.01}).$

Smp.: 189-192 °C (in der Literatur ist kein Schmelzpunkt angegeben).^[382]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): *δ* = 3.22-3.32 (m, 2H, 2'-H), 3.94-4.05 (m, 2H, 1'-H), 7.14-7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.28-7.35 (m, 1H, Ar-H), 7.35-7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.40-7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.55-7.63 (m, 2H, Ar-H), 7.64-7.72 (m, 2H, Ar-H), 7.75-7.80 (m, 2H, Ar-H), 7.80-7.85 (m, 1H, Ar-H), 8.13 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.1 (t, C-2'), 38.5 (t, C-1'), 109.3 (s, C-3''), 111.0 (d, Ar), 119.1 (d, Ar), 120.1 (d, Ar), 122.6 (d, Ar), 123.2 (d, Ar), 127.89 (d, Ar), 127.94 (d, Ar), 129.1 (d, Ar), 129.2 (s, Ar), 132.3 (s, Ar), 132.8 (s, Ar), 133.9 (d, Ar), 135.4 (s, Ar), 135.9 (s, Ar), 168.4 (s, C-1, C-3) ppm.

2-{2'-[2''-(4'''-Chlorphenyl)-1''H-indol-3''-yl]ethyl}isoindolin-1,3-dion (190b)



Gemäß AAV5: 2-(4'-Chlorphenyl)-1*H*-indol (**113f**, 360 mg, 1.6 mmol) und 2-(2',2'-Dimethoxyethyl)isoindolin-1,3-dion (**223a**, 410 mg, 1.7 mmol) in DCM (3.5 mL), TFA (0.55 mL, 7.2 mmol) und Et₃SiH (0.69 mL, 4.3 mmol) in DCM (3.0 mL). Reaktionszeit: 72 h. Chromatographie: Rohprodukt wird auf Kieselgel evaporiert und dann mit Toluol/EtOAc 19:1 eluiert.

Das Produkt wird als gelber Feststoff erhalten (530 mg, 1.3 mmol, 84 %). Die Verbindung ist bereits in der Literatur beschrieben, es sind jedoch keine analytischen Daten angegeben.^[401]

 $R_f = 0.39$ (Toluol/EtOAc 9:1).

Smp.: 182-185 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.21-3.29 (m, 2H, 2'-H), 3.92-4.00 (m, 2H, 1'-H), 7.14-7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.31-7.39 (m, 3H, Ar-H), 7.46-7.52 (m, 2H, Ar-H), 7.66-7.72 (m, 2H, Ar-H), 7.73-7.82 (m, 3H, Ar-H), 8.07 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 23.9$ (t, C-2'), 38.5 (t, C-1'), 109.8 (s, C-3'), 111.1 (d, Ar-H), 119.1 (d, Ar-H), 120.3 (d, Ar-H), 122.9 (d, Ar-H), 123.2 (d, Ar-H), 129.09 (d, Ar-H), 129.14 (s, Ar-H), 129.3 (d, Ar-H), 131.2 (s, Ar-H), 132.2 (s, Ar-H), 133.8 (s, Ar-H), 133.9 (d, Ar-H), 134.1 (s, Ar-H), 136.0 (s, Ar-H), 168.3 (s, C-1, C-3) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3370$ (N-H), 3060, 2940 (=C-H, -C-H), 1770, 1700, (C=O), 1395, 715 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₄H₁₈ClN₂O₂]⁺ 401.1051, gefunden 401.1065.

2-{2'-[2''-(*tert*-Butyl)-1''H-indol-3''-yl]ethyl}isoindolin-1,3-dion (190c)



Gemäß *AAV5*: 2-*tert*-Butyl-1*H*-indol (**115g**, 240 mg, 1.4 mmol) und 2-(2',2'-Dimethoxyethyl)isoindolin-1,3-dion (**223a**, 360 mg, 1.5 mmol) in DCM (2.8 mL), TFA (0.53 mL, 6.9 mmol) und Et₃SiH (0.67 mL, 4.1 mmol) in DCM (2.8 mL). Reaktionszeit: 72 h. Chromatographie: Rohprodukt wird auf Kieselgel evaporiert und dann mit PE/EtOAc 19:1 \rightarrow 9:1 eluiert. Das Produkt wird als gelber

Feststoff erhalten (390 mg, 1.1 mmol, 81 %). Die Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

 $R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 9:1).

Smp.: 169-172 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.55$ (s, 9H, ^{*i*}Bu), 3.19-3.30 (m, 2H, 2'-H), 3.89-4.00 (m, 2H, 3'-H), 7.09-7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.28-7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.73 (dd, J = 3.0, 5.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.77-7.83 (m, 1H, Ar-H), 7.88 (dd, J = 3.0, 5.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.97 (bs, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 25.1$ (t, C-2'), 30.7 (q, ^{*t*}Bu), 33.1 (s, ^{*t*}Bu), 38.7 (t, C-1'), 106.3 (s, C-3''), 110.4 (d, Ar), 118.3 (d, Ar), 119.7 (d, Ar), 121.4 (d, Ar), 123.3 (d, Ar), 129.7 (s, Ar), 132.4 (s, Ar), 134.00 (s, Ar), 134.03 (s, Ar), 143.1 (s, Ar), 168.5 (s, C-1, C-3) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3420$ (N-H), 3055, 2960, 2870 (=C-H, -C-H), 1770, 1700 (C=O), 1395, 715 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₂H₂₃N₂O₂]⁺ 347.1754, gefunden 347.1772.

N-Phenyl-*N*-[2'-(2''-phenyl-1''*H*-indol-3''-yl)ethyl)acetamid (190d)



Gemäß AAV5: 2-Phenyl-1*H*-indol (**113e**, 220 mg, 1.1 mmol) und *N*-(2,2-Dimethoxyethyl)-*N*-phenylacetamid (**223b**, 280 mg, 1.1 mmol) in DCM (4.0 mL), TFA (0.53 mL, 6.9 mmol) und Et₃SiH (0.67 mL, 4.1 mmol) in DCM (3.0 mL). Reaktionszeit: 72 h. Chromatographie: PE/EtOAc 9:1 \rightarrow 4:1. Das Produkt wird als gelblicher Feststoff erhalten (280 mg, 0.79 mmol, 70 %). Die Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.20 \text{ (PE/EtOAc 7:3)}.$

Smp.: 173-175 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.87$ (s, 3H, NAc), 3.15-3.27 (m, 2H, 2'-H), 3.97-4.08 (m, 2H, 1'-H), 7.07-7.24 (m, 4H, Ar-H), 7.29-7.49 (m, 9H, Ar-H), 7.55-7.61 (m, 1H, Ar-H), 8.30 (bs, NH, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.9 (q, NAc), 23.2 (t, C-2'), 50.3 (t, C-1'), 109.8 (s, C-3''), 110.9 (d, Ar), 119.1 (d, Ar), 119.8 (d, Ar), 122.5 (d, Ar), 127.65 (d, Ar), 127.73 (d, Ar), 127.9 (d, Ar), 128.1 (d, Ar), 128.9 (d, Ar), 129.4 (s, Ar), 129.8 (d, Ar), 132.9 (s, Ar), 134.9 (s, Ar), 135.9 (s, Ar), 143.6 (s, Ar), 170.4 (s, NAc) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3250$, (N-H), 3050, 2930, 2860 (=C-H, -C-H), 1630 (C=O), 1595 (C=C), 910, 730, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₄H₂₃N₂O]⁺ 355.1805, gefunden 355.1799.

5.2.5.3 Synthese von 3-Hydroxyindolenin-Derivaten (191)

Methode I:

Die Oxidation der Tryptamin-Derivate 190 erfolgt in Anlehnung an die Literatur.^[85]



Schema 97: Oxidation von 190 nach MOVASSAGHI und Mitarbeitern.^[85]

Allgemeine Arbeitsvorschrift 6 (AAV6):

Zu einer Lösung von Tryptamin-Derivat **190** (1.0 Äq.) in Aceton (27 mM) wird bei 0 °C gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung gegeben (Aceton/NaHCO₃ aq. 3:2). Dann wird Oxon (2.0 Äq.), gelöst in H₂O (0.16 M), bei 0 °C langsam zugetropft. Nach Rühren des Gemischs für 16 h (0 °C \rightarrow RT) wird H₂O zugegeben und anschließend mit EtOAc und CHCl₃ extrahiert (je 2 ×). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (ggf. 2 ×) werden die Produkte **191a-d** erhalten.

2-[2'-(3''-Hydroxy-2''-phenyl-3''H-indol-3''-yl)ethyl]isoindolin-1,3-dion (191a)



Gemäß *AAV6*: 2-Phenyl-*N*-phthaloyltryptamin (**190a**, 280 mg, 0.77 mmol) in Aceton (28 mL), NaHCO₃ aq. (19 mL), Oxon (950 mg, 1.5 mmol) in H₂O (9.4 mL). Chromatographie: DCM/EtOAc 39:1 \rightarrow 9:1. Das Produkt wird als farbloser Schaum erhalten (170 mg, 0.46 mmol, 60 %). Die analytischen Daten sind

in Kapitel 5.2.3. angeben.

2-{2'-[2''-(4'''-Chlorphenyl)3''-hydroxy-3''H-indol-3''-yl]ethyl}isoindolin-1,3-dion (191b)



Gemäß *AAV6*: 2-(4"-Chlorphenyl)-*N*-phthaloyltryptamin (**191b**, 280 mg, 0.70 mmol) in Aceton (26 mL), NaHCO₃ aq. (17 mL), Oxon (860 mg, 1.4 mmol) in H₂O (11 mL). Chromatographie: DCM/EtOAc 19:1 \rightarrow 9:1. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten (230 mg, 0.56 mmol, 80 %). Die Verbindung

ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Je nach Konzentration der gemessenen Probe liegen die Signale sowohl in den ¹H- als auch ¹³C-NMR-Spektren leicht verschoben vor.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.36$ (DCM/EtOAc 9:1).

Smp.: 194-196 °C.

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.88$ (s, 1H, OH), 2.41 (dt, J = 7.0, 14.0 Hz, 1H, 2'-H^a), 2.64 (dt, J = 7.0, 14.0 Hz, 1H, 2'-H^b), 3.26 (dt, J = 7.0, 14.1 Hz, 1H, 1'-H^a), 3.40 (dt, J = 7.0, 14.1 Hz, 1H, 1'-H^b), 7.13 (td, J = 1.0, 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.16-7.24 (m, 3H, Ar-H), 168
7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.44 (dd, *J* = 1.0, 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.56-7.66 (m, 4H, Ar-H), 7.99-8.08 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 33.1 (t, C-1'), 36.0 (t, C-2'), 85.3 (s, C-3"), 121.2 (d, Ar), 122.5 (d, Ar), 123.1 (d, Ar), 126.8 (d, Ar), 128.8 (d, Ar), 129.7 (d, Ar), 130.0 (d, Ar), 130.1 (s, Ar), 131.8 (s, Ar), 133.9 (d, Ar), 137.5 (s, Ar), 140.3 (s, Ar), 152.4 (s, Ar), 167.9 (s, C-1, C-3), 178.4 (s, C-2") ppm.

IR: $\tilde{v} = 3460$ (O-H), 3165, 3070, 2935, 2855 (=C-H, -C-H), 1775, 1705 (C=O, C=N), 1400, 1370, 730, 715 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₄H₁₈ClN₂O₃]⁺ 417.1000, gefunden 417.1012.

2-{2'-[2''-(tert-Butyl)-3''-hydroxy-3''H-indol-3''-yl]ethyl}isoindolin-1,3-dion (191c)



Gemäß *AAV6*: 2-(*tert*-Butyl)-*N*-phthaloyltryptamin (**190c**, 390 mg, 1.1 mmol) in Aceton (38 mL), NaHCO₃ aq. (25 mL), Oxon (1.3 g, 2.1 mmol) in H₂O (13 mL). Chromatographie: 1) DCM/Et₂O 19:1, 2) Toluol/Et₂O 4:1 \rightarrow 2:1. Das Produkt wird als farbloser Schaum erhalten (300 mg, 0.82 mmol, 73 %). Die

Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Je nach Konzentration der gemessenen Probe liegen die Signale sowohl in den ¹H- als auch ¹³C-NMR-Spektren leicht verschoben vor.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.25 \text{ (DCM/Et}_{2}\text{O } 19:1); 0.26 \text{ (Toluol/Et}_{2}\text{O } 4:1).$

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.49$ (s, 9H, ^{*t*}Bu), 2.40-2.64 (m, 3H, 1'-H, OH), 3.21 (ddd, J = 6.1, 10.5, 13.6 Hz, 1H, 2'-H^a), 3.37 (ddd, J = 5.0, 10.8, 13.6 Hz, 1H, 2'-H^b), 7.16 (td, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.26 (td, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.35-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.63-7.70 (m, 2H, Ar-H), 7.71-7.78 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 29.7$ (q, ^{*t*}Bu), 33.3 (t, C-1'), 35.9 (t, C-2'), 37.8 (s, ^{*t*}Bu), 87.7 (s, C-3''), 120.7 (d, Ar), 122.0 (d, Ar), 123.3 (d, Ar), 126.5 (d, Ar), 130.0 (d, Ar),

132.1 (s, Ar), 134.0 (d, Ar), 139.8 (s, Ar), 152.5 (s, Ar), 168.0 (s, C-1, C-3), 192.4 (s, C-2") ppm.

IR: $\tilde{v} = 3060, 3025, 2925, 2850$ (=C-H, -C-H), 1775, 1715 (C=O, C=N), 1495, 1450, 730, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₂H₂₃N₂O₃]⁺ 363.1703, gefunden 363.1711.

N-[2'-(3''-Hydroxy-2''-phenyl-3''*H*-indol-3''-yl)ethyl]-*N*-phenylacetamid (191d)



Gemäß *AAV6*: *N*-Acetyl-*N*,2-diphenyltryptamin (**190d**, 350 mg, 1.0 mmol) in Aceton (37 mL), NaHCO₃ aq. (24 mL), Oxon (1.2 g, 2.0 mmol) in H₂O (12 mL). Chromatographie: DCM/Et₂O 4:1. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten (140 mg, 0.38 mmol,

38 %). Die Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Je nach Konzentration der gemessenen Probe liegen sowohl ¹H- als auch ¹³C-Signale leicht verschoben vor.

$$R_f = 0.25$$
 (DCM/EtOAc 4:1).

Smp.: 181-183 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.69$ (s, 3H, NAc), 1.96-2.05 (m, 1H, 2'-H^a), 2.48 (ddd, J = 5.5, 10.0, 13.4 Hz, 1H, 2'-H^b), 3.13 (ddd, J = 5.4, 10.0, 14.4 Hz, 1H, 1'-H), 3.73 (ddd, J = 5.5, 9.9, 14.4 Hz, 1H, 1'-H^b), 3.91 (s, 1H, OH), 6.85-6.92 (m, 2H, Ar-H), 7.15 (td, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.20-7.26 (m, 3H, Ar-H), 7.29 (td, J = 0.9, 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.33-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.40-7.46 (m, 3H, Ar-H), 8.17 (dd, J = 3.4, 5.2 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.8$ (q, NAc), 36.0 (t, C-2'), 44.4 (t, C-1'), 85.9 (s, C-3''), 121.2 (d, Ar), 122.7 (d, Ar), 126.5 (d, Ar), 127.7 (d, Ar), 128.0 (d, Ar), 128.5 (d, Ar), 128.6 (d, Ar), 129.7 (d, Ar), 129.9 (d, Ar), 131.3 (d, Ar), 132.0 (s, Ar), 140.8 (s, Ar), 142.6 (s, Ar), 152.6 (s, Ar), 170.8 (s, NAc), 179.6 (s, C-2'') ppm.

IR: $\tilde{v} = 3305$ (O-H), 3065, 2935 (=C-H, -C-H), 1635 (C=O), 1595 (C=C), 1495, 760, 700 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₂₂H₂₃N₂O₂]⁺ 37.1754, gefunden 371.1758.

Methode II:

Die Synthese erfolgt in Anlehnung an die Literatur,^[131,134]



Schema 98: Synthese von 191e-h nach LING und MCWHORTER.^[131,134]

2-Phenyl-3H-indol-3-on (224)



Die Photooxygenierung erfolgt in Anlehnung an die Literatur.^[131]

Die Reaktion wird parallel in 4 Reaktionsrohren $(19 \times 3.0 \text{ cm}, 0.50 \text{ mmol})$ 2-Phenyl-1*H*-indol (**113e**) pro Rohr) angesetzt. Im Folgenden ist jeweils

die Gesamtmenge der verwendeten Reagenzien angegeben. 2-Phenyl-1H-indol (113e, 390 mg, 2.0 mmol), Methylenblau (66 mg, 0.21 mmol) und Pyridin (1.6 mL, 20 mmol) werden in MeOH (200 mL) gelöst. Nach Sättigung der Lösung mit O2 (Einleiten von O2 in die Lösung) wird das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und über eine Kanüle mit einem O₂-Ballon versehen. Es wird unter Bestrahlung mit zwei Leuchtstoffröhren (550±10, 600±25 nm) für 16 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der Rückstand in EtOAc gelöst (150 mL) und mit H₂O (150 mL) gewaschen. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert, bis die organische Phase keine orange Färbung mehr aufweist (ca. 4×150 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O gewaschen, bis die wässrige Phase keine blaue Färbung mehr aufweist (ca. 5 × 200 mL), anschließend wird mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen (1 × 200 mL). Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das orangefarbene Rohprodukt wird im Hochvakuum für 2 h auf 100 °C erhitzt, das gewünschte Produkt sublimiert als roter Feststoff an der Gefäßwand. Nach Abkühlen auf RT wird der braune Rückstand im unteren Drittel des Kolbens vorsichtig in Aceton gelöst und dekantiert. Auf säulenchromatographische Reinigung wird aufgrund von Instabilität der Substanz auf Kieselgel verzichtet. Das Produkt wird in 95 %-iger Reinheit

als roter Feststoff erhalten (350 mg, 1.7 mmol, 84 %). In der Literatur ist für die Verbindung nur ein Schmelzpunkt angegeben.^[402]

Smp.: 95-97 °C (Lit.: 102 °C).^[402]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.18-7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.43-7.53 (m, 5H, Ar-H), 8.32-8.38 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 122.1 (d, Ar), 123.3 (s, Ar), 124.8 (d, Ar), 128.5 (d, Ar), 128.9 (d, Ar), 129.4 (d, Ar), 130.1 (s, Ar), 132.3 (d, Ar), 136.9 (d, Ar), 159.9 (s, Ar), 161.3 (s, C-2), 193.7 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3055, 3025 (=C-H), 1755, 1720 (C=O, C=N), 1540, 1455, 760, 685 cm⁻¹.$

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₁₄H₁₀NO]⁺ 208.0751, gefunden 208.0758.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 7 (AAV7):

Die Umsetzung von 2-Phenyl-3*H*-indol-3-on (**224**) mit GRIGNARD-Reagenzien erfolgt in Anlehnung an die Literatur.^[134]

Zu 2-Phenyl-3*H*-indol-3-on (**224**, 1.0 Äq.), gelöst in absolutem THF (12 mM), wird unter Inertgasatmosphäre bei RT RMgX (2.0 Äq.) getropft. Nach Rühren bei RT für 16 h wird H₂O zugegeben und für weitere 10 min gerührt. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck konzentriert (bei max. 30 °C) und anschließend mit CHCl₃ und gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung extrahiert (3 ×, ggf. wird für vollständige Hydrolyse wenig wässrige 6.0 M HCl-Lösung zugegeben). Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei maximal 30 °C unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (ggf. 2 ×) werden die Produkte **191e-h** erhalten.

2-Phenyl-3-propyl-3*H*-indol-3-ol (191e)



Gemäß *AAV7*: 2-Phenyl-3*H*-indol-3-on (**224**, 440 mg, 2.1 mmol) in abs. THF (170 mL), Propylmagnesiumchlorid (2.0 M in THF, 2.1 mL, 4.2 mmol). Chromatographie: 1) PE/Et₂O 9:1, 2) DCM/Et₂O 1:0 \rightarrow 19:1. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten (120 mg,

0.44 mmol, 21 %). Die Verbindung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben. Je nach Konzentration der gemessenen Probe liegen die Signale sowohl in den ¹H- als auch ¹³C-NMR-Spektren leicht verschoben vor.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.21 \text{ (PE/Et}_{2}\text{O} 4:1), 0.27 \text{ (DCM/Et}_{2}\text{O} 19:1).$

Smp.: 114-117 °C.

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.58-0.72$ (m, 4H, 3'-H, 2'-H^a), 0.72-0.83 (m, 1H, 2'-H^b), 1.95 (ddd, J = 5.2, 11.4, 13.2 Hz, 1H, 1'-H^a), 2.08 (ddd, J = 3.5, 11.1, 13.2 Hz, 1H, 1'-H^b), 3.60 (bs, 1H, OH), 7.11 (td, J = 1.2, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (td, J = 1.2, 7.3 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H, Ar-H), 7.29 (dd, J = 1.2, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.34 (dd, J = 6.7, 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.39-7.45 (m, 1H, Ar-H), 8.12-8.17 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (q, C-3'), 16.3 (t, C-2'), 40.6 (t, C-1'), 87.3 (s, C-3), 120.8 (d, Ar), 122.2 (d, Ar), 126.2 (d, Ar), 128.5 (d, 2 × Ar), 129.6, (d, Ar), 131.2 (d, Ar), 132.0 (s, Ar), 141.3 (s, Ar), 152.7 (s, Ar), 180.2 (s, C-2) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3320$ (O-H), 3055, 2960, 2930, 2870 (=C-H, -C-H), 1535, 1445, 905, 755, 730, 690 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₁₇H₁₈NO]⁺ 252.1383, gefunden 252.1385.

2-Phenyl-3-(iso-propyl)-3H-indol-3-ol (191f)



Gemäß *AAV7*: 2-Phenyl-3*H*-indol-3-on (**224**, 320 mg, 1.5 mmol) in abs. THF (120 mL), *iso*-Propylmagnesiumbromid (2.4 M in THF, 1.3 mL, 3.1 mmol). Chromatographie: DCM/Et₂O 39:1 \rightarrow 19:1. Das Produkt wird als gelber Feststoff erhalten (130 mg, 0.53 mmol, 34 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[134] Je nach Konzentration der gemessenen Probe liegen die Signale sowohl in den ¹H- als auch ¹³C-NMR-Spektren leicht verschoben vor.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.29 \text{ (DCM/Et}_{2}\text{O} 19:1).$

Smp.: 117-120 °C (Lit.: 140 °C).^[403]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.23$ (d, J = 6.8 Hz, 3H, ^{*i*}Pr), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 3H, ^{*i*}Pr), 2.38 (hept, J = 6.8 Hz, 1H, ^{*i*}Pr), 3.45 (bs, 1H, OH), 7.08 (td, J = 1.1, 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (td, J = 1.1, 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.29-7.37 (m, 4H, Ar-H), 7.39-7.44 (m, 1H, Ar-H), 8.17-8.22 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.1$ (q, ^{*i*}Pr), 16.2 (^{*i*}Pr), 34.7 (d, ^{*i*}Pr), 90.4 (C-3), 120.9 (d, Ar), 123.9 (d, Ar), 125.6 (d, Ar), 128.4 (d, Ar), 128.6 (d, Ar), 129.5 (d, Ar), 131.1 (d, Ar), 132.4 (s, Ar), 139.0 (s, Ar), 153.3 (s, Ar), 181.1 (s, C-2) ppm.

3-Allyl-2-phenyl-3H-indol-3-ol (191g)



Gemäß *AAV*7, aber mit 1.1 Äq. RMgX: 2-Phenyl-3*H*-indol-3-on (**224**, 260 mg, 1.3 mmol) in abs. THF (100 mL), Allylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 1.4 mL, 1.4 mmol). Chromatographie: 1) DCM/Et₂O $39:1 \rightarrow 19:1$, 2) PE/Et₂O $3:2 \rightarrow 1:1$. Das Produkt wird als gelbes

hochviskoses Öl erhalten (86 mg, 0.35 mmol, 27 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[134] Je nach Konzentration der gemessenen Probe liegen die Signale sowohl in den ¹H- als auch ¹³C-NMR-Spektren leicht verschoben vor.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.30 \text{ (DCM/Et}_{2}\text{O } 19:1), 0.74 \text{ (PE/Et}_{2}\text{O } 1:1).$

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.64$ (dd, J = 7.8, 13.4 Hz, 1H, 1'-H^a), 2.95 (dd, J = 6.9, 13.4 Hz, 1H, 1'-H^b), 3.22 (s, 1H, OH), 4.73 (dd, J = 1.7, 17.0 Hz, 1H, 3'-H^a), 4.83 (dd, J = 1.7, 10.2 Hz, 1H, 3'-H^b), 5.19-5.31 (m, 1H, 2'-H), 7.16 (td, J = 1.1, 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.23-7.30 (m, 1H, Ar-H), 7.33-7.42 (m, 4H, Ar-H), 7.42-7.48 (m, 1H, Ar-H), 8.17-8.25 (m, 2H, Ar-H).

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 42.7$ (t, C-1'), 86.6 (s, C-3), 119.7 (t, C-3'), 121.0 (d, Ar), 122.5 (d, Ar), 126.2 (d, Ar), 128.58 (d, Ar), 128.61 (d, Ar), 129.8 (d, Ar), 130.5 (d, Ar), 131.3 (d, C-2'), 132.1 (s, Ar), 140.7 (s, Ar), 152.7 (s, Ar), 179.5 (s, C-2) ppm.

2,3-Diphenyl-3H-indol-3-ol (191h)

HO

Ph

Gemäß *AAV7*: 2-Phenyl-3*H*-indol-3-on (**224**, 310 mg, 1.5 mmol) in abs. THF (120 mL), Phenylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 3.0 mL,

adsorbiert und dann mit DCM/Et₂O 1:0 \rightarrow 19:1 chromatographiert. Das Produkt wird auf Kieselgel adsorbiert und dann mit DCM/Et₂O 1:0 \rightarrow 19:1 chromatographiert. Das Produkt wird als gelblicher Feststoff erhalten (380 mg, 1.3 mmol, 89 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[134] Je nach Konzentration der gemessenen Probe liegen die Signale sowohl in den ¹H- als auch ¹³C-NMR-Spektren leicht verschoben vor.

 $\mathbf{R}_{f} = 0.34 \text{ (DCM/Et}_{2}\text{O } 19:1).$

Smp.: 188-190 °C (Lit.: 195-197 °C).^[404]

¹**H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 3.25 (s, 1H, OH), 7.10 (td, *J* = 0.9, 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.15 (dd, *J* = 1.2, 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.19-7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.24-7.31 (m, 5H, Ar-H), 7.34-7.39 (m, 3H, Ar-H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.97-8.02 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ = 87.5 (s, C-3), 121.3 (d, Ar), 123.0 (d, Ar), 124.3 (d, Ar), 127.8 (d, Ar), 127.0 (d, Ar), 128.5 (d, Ar), 128.9 (d, Ar), 129.4 (d, Ar), 129.9 (d, Ar), 131.1 (s, Ar), 131.3 (d, Ar), 139.8 (s, Ar), 144.0 (s, Ar), 152.7 (s, Ar), 180.3 (s, C-2) ppm.

5.2.5.4 Darstellung von Anthrachinon-Derivaten

1,5-Bis(benzylamino)anthracen-9,10-dion (170)



DCAQ (**100**, 140 mg, 0.50 mmol) wird unter Inertgasatmosphäre in einem verschlossenen Druckrohr in absolutem DMSO (2.0 mL) suspendiert. Das Gemisch wird auf 170 °C erhitzt bis eine klare Lösung vorliegt. Benzylamin (**116a**, 0.33 mL, 3.0 mmol) wird zugegeben und es wird für 10 h auf 170 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird wässrige HCl-Lösung (1.0 M, 2.0 mL) zugefügt und über

Nacht bei RT gerührt. Es wird mit wässriger NaOH-Lösung (1.0 M) neutralisiert und mit

CHCl₃ extrahiert (3 × 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel adsorbiert und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Toluol/PE 1:1 \rightarrow 2:1). Das Produkt wird als roter Feststoff erhalten (44 mg, 0.11 mmol, 21 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[405]

 $R_f = 0.05$ (Toluol/PE 1:1).

Smp.: 221 °C (Lit.: 225 °C).^[405]

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.58 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H, CH₂), 6.93 (dd, *J* = 1.1, 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.28-7.41 (m, 10H, Ar-H), 7.47 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.59 (dd, *J* = 1.1, 7.4 Hz, 2H, Ar-H), 10.11 (bt, *J* = 5.5 Hz, 1H, NH) ppm.

¹³**C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ = 47.2 (t, CH₂), 113.6 (s, Ar), 115.5 (d, Ar), 117.1 (d, Ar), 127.2 (d, Ar), 127.5 (d, Ar), 129.0 (d, Ar), 135.4 (d, Ar), 136.4 (s, Ar), 138.3 (s, Ar), 151.4 (s, Ar), 185.8 (s, 2 × CO) ppm.

1-Chlor-5-(dimethylamino)anthracen-9,10-dion (96)



Ein Gemisch aus DCAQ (**100**, 230 mg, 0.82 mmol) und Dimethylamin (40 %-ig in H₂O, 0.30 mL, 2.4 mmol) in MeCN (3.8 mL) wird in einem Druckrohr für 16 h auf 90 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulen-

chromatographisch gereinigt (PE/EtOAc 4:1). Das Produkt wird als tiefroter Feststoff erhalten (100 mg, 0.35 mmol, 43 %). In der Literatur ist für die Verbindung nur ein Schmelzpunkt angegeben.^[406]

 $R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 4:1).

Smp.: 149-152 °C (Lit.: 153-155 °C).^[406]

¹**H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.01 (s, 6H, N(CH₃)₂), 7.29 (dd, *J* = 1.2, 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (dd, *J* = 1.2, 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.70 (dd,

J = 1.2, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.76 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.20 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 44.1 (q, N(CH₃)₂), 118.2 (d, Ar), 119.0 (s, Ar), 121.6 (d, Ar), 126.4 (d, Ar), 129.2 (s, Ar), 133.6 (d, Ar), 133.9 (d, Ar), 134.2 (s, Ar), 136.1 (d, Ar), 137.1 (s, Ar), 138.7 (s, Ar), 152.7 (s, Ar), 180.7 (s, CO), 182.8 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 3075$, 2925, 2805 (=C-H, -CH₃), 1670, 1645 (C=O), 1585 (C=C), 1255 (C-N), 710 (C-Cl) cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₁₆H₁₃ClNO₂]⁺ 286.0629, gefunden 286.0633.



Weiterhin wird **1,5-Bis(dimethylamino)anthracen-9,10-dion (95)** als tiefroter Feststoff erhalten (110 mg, 0.39 mmol, 47 %). Die Verbindung ist bereits in der Literatur beschrieben, analytische Daten sind jedoch nicht verfügbar.^[407]

 $R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 4:1).

Smp.: 174-176 °C.

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.99$ (s, 12H, N(CH₃)₂), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 44.1 (q, CH₃), 117.2 (d, Ar), 119.8 (s, Ar), 120.3, (d, Ar), 133.4 (d, Ar), 138.4 (s, Ar), 152.3 (s, Ar), 182.4 (s, CO) ppm.

IR: $\tilde{v} = 2920, 2805$ (-CH₃), 1635 (C=O), 1585 (C=C), 1245 cm⁻¹.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ berechnet für [C₁₈H₁₉N₂O₂]⁺ 295.1441, gefunden 295.1444.

1,2-Diethoxyanthracen-9,10-dion (194)



Alizarin (**101**, 720 mg, 3.0 mmol), K_2CO_3 (1.3 g, 9.2 mmol) und Iodethan (0.98 mL, 12 mmol) werden in einem DMSO/Aceton-Gemisch (1:3, 40 mL) suspendiert und für 72 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird H₂O (100 mL) zugegeben und

mit EtOAc extrahiert (3 × 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen (je 2 × 100 mL), über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt in Form gelber Kristalle erhalten (200 mg, 0.67 mmol, 68 %). Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[408]

 $R_f = 0.44$ (PE/EtOAc 4:1).

Smp.: 149-152 °C (Lit.: 129-132 °C).^[408]

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.53$ (td, J = 4.4, 7.0 Hz, 6H, 2 × CH₃), 4.19 (dq, J = 2.3, 7.0 Hz, 4H, 2 × CH₂), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.69 - 7.79 (m, 2H, Ar-H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.21 - 8.29 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.8 (q, CH₃), 15.8 (q, CH₃), 64.9 (t, CH₂), 69.9 (t, CH₂), 116.9 (d, Ar), 125.2 (d, Ar), 126.7 (d, Ar), 127.25 (d, Ar), 127.32 (s, Ar), 133.1 (s, Ar), 133.5 (d, Ar), 133.9 (d, Ar), 135.3 (s, Ar), 149.1 (s, Ar), 158.9 (s, Ar), 182.6 (CO), 182.9 (CO) ppm.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] V. Sharma, D. Pathak, P. Kumar, J. Heterocycl. Chem. 2010, 491-502.
- [2] N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma, E. H. Choi, *Molecules* 2013, 18, 6620-6662.
- [3] K. Yamada, T. Abe, M. Ishikura, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1630-1680.
- [4] J.-H. Lee, J. Lee, *FEMS Microbiol. Rev.* **2010**, *3*4, 426-444.
- [5] K. S. Ryan, C. L. Drennan, *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 351-364.
- [6] R. Vincente, Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 6469-6480.
- [7] F. A. de Sa Alves, E. J. Barriero, C. A. Fraga, *Mini Rev. Med. Chem.* 2009, 9, 782-793.
- [8] G. Bencivenni, R. Dalpozzo, G. Bartoli, *Chem Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4449-4465.
- [9] S. A. Snyder, M. E. Welsh, B. R. Stoclwell, Curr. Op. Chem. Biol. 2010, 14, 347-361.
- [10] M.-Z. Zhang, Q. Chen, G.-F. Yang, Eur. J. Med. Chem. 2015, 89, 421-441.
- [11] M. A. Zolfigol, H. G. Kruger, Z. Tanbakouchian, M. Shiri, *Chem. Rev.* 2010, 110, 2250-2293.
- [12] U. Sahoo, S. Sethy, H. K. S. Kumar, M. Banerjee, S. Biswal, Asian J. Pharm. Clin. Res. 2012, 5, 1-6.
- [13] G. L. Regina, R. Bai, W. M. Rensen, E. D. Cesare, A. Goluccia, F. Piscitelli, V. Famiglini, A. Reggio, M. Nalli, S. Pelliccia, E. Da Pozzo, B. Costa, I. Granata, A. Porta, B. Maresca, A. Soriani, M. L. Iannitto, A. Santoni, J. Li, M. M. Cona, F. Chen, Y. Ni, A. Brancale, G. Dondio, S. Vultaggio, M. Varasi, C. Mercurio, C. Martini, E. Hamel, P. Lavia, E. Novellino, R. Silvestri, *J. Med. Chem.* 2013, *56*, 123-149.
- [14] R. Dalpozzo, Chem. Soc. Rev. 2015, 44, 742-778.
- [15] N. A. Hamdy, D. A. Osman, K. M. Ahmed, M. T. El Sayed, Adv. Oncol. Res. 2015, 1, 20-35.
- [16] T. V. Sravanthi, S. L. Manju, Eur. J. Pharm. Sci. 2016, 91, 1-10.
- [17] J. Huang, F.-E. Chen, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4671-4706.
- [18] P. L. Corre, R. J. Parmer, M. T. Kailasam, B. P. Kennedy, T. P. Skaar, H. Ho, R. Leverge, D. W. Smith, M. G. Ziegler, P. A. Insel, N. J. Schork, D. A. Flockhart, D. T. O'Connor, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2004**, *76*, 139-153.

- [19] S. M. Ostojic, Res. Sports Med. 2006, 14, 289-299.
- [20] R. Kumari, B. Rathi, A. Rani, S. Bhatnagar, Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2013, 23, 348-355.
- [21] P. Grondin, C. Ruault, A.-C. Le Monnier De Gouville, H. Coste, J. Kirilovsky, F. Hyafil, R. Labaudinière, A. Daugan, J. Med. Chem. 2003, 46, 4525-4532.
- [22] P. Grondin, C. Ruault, A.-C. Le Monnier De Gouville, H. Coste, J. M. Linget, J. Kirilovsky, F. Hyafil, R. Labaudinière, A. Daugan, J. Med. Chem. 2003, 46, 4533-4542.
- [23] R. P. Frantz, L. Durst, C. D. Burger, R. J. Oudiz, R. C. Bourge, V. Franco, A. B. Waxman, S. McDevitt, S. Walker, J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2014, 9, 550-557.
- [24] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2014, Department of Health and Human Services 2014, http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/ AdultandAdolescentGL.pdf (22.06.2016).
- [25] G. Fabrici, S. Cacchi, Chem. Rev. 2005, 105, 2873-2920.
- [26] G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.
- [27] A. Eichholzer, M. Bandini, Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 9608-9644; Angew. Chem. 2009, 121, 9786-9824.
- [28] M. Shiri, Chem. Rev. 2012, 112, 3508-3549.
- [29] A. W. Schmidt, K. R. Reddy, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* 2012, *112*, 3193-3328.
- [30] M. Bandini, Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 5206.
- [31] Y.-P. He, F. Shi, H. Wu, Synthesis 2015, 47, 1990-2016.
- [32] P. R. Leeming, A. Cañas-Rodriguez, J. Med. Chem. 1972, 15, 762-770.
- [33] G. Cerchiaro, A. M. da Costa Ferreira, J. Braz. Chem. Soc. 2006, 17, 1473-1785.
- [34] T. Jiang, K. L. Kuhen, K. Wolff, H. Yin, K. Bieza, J. Caldwell, B. Bursulaya, T. Y.-H. Wu, Y. He, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, *16*, 2105-2108.
- [35] A. Millemaggi, R. J. K. Taylor, Eur. J. Org. Chem. 2010, 4527-4547.
- [36] M. Fukutake, M. Tabuchi, T. Katsuhara, H. Nishimura, Y. Ikarashi, M. Kanitani, Y. Kase, H. Kushida, *Biomed. Chromatogr.* 2013, 27, 1647-1656.
- [37] B. Yu, D.-Q. Yu, H.-M. Liu, Eur. J. Med. Chem. 2015, 97, 673-698.
- [38] N. Bacher, M. Tiefenthaler, S. Sturm, H. Stuppner, M. J. Ausserlechner, R. Kofler, G. Konwalinka, *Br. J. Haematol.* 2005, *132*, 615-622.

- [39] D. G. Giménez, E. C. Prado, T. S. Rodríguez, A. F. Arche, R. De la Puerta, *Planta Med.* 2010, 76, 133-136.
- [40] C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, J. Anitbiot. 1996, 49, 832-835.
- [41] C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *Tetrahedron* 1996, 52, 12651-12666.
- [42] Y. Zhao, S. Yu, W. Sun, L. Liu, J. Lu, D. McEachern, S. Shargary, D. Bernard, X.
 Li, T. Zhao, P. Zou, D. Sun, S. Wang, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 5553-5561.
- [43] C. L. Tourneau, E. Raymond, S. Faivre, *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2007, *3*, 341-348.
- [44] Organische Chemie, T. Schirmeister, C. Schmuck, P. R. Wich (Editoren), S. Hirzel Verlag Stuttgart, 25. überarbeitete Auflage 2016, S. 779-780.
- [45] S. Y. Ryabova, V. G. Granik, *Pharm. Chem. J.* 1995, 29, 3-32.
- [46] G. W. Gribble, J. Chem. Soc., Perkin Trans I 2000, 1045-1075.
- [47] J. S. Schneekloth, Jr., J. Kim, E. J. Sorensen, *Tetrahedron* 2009, 65, 3096-3101.
- [48] J. D. Phillipson, N. Supavita, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1809-1803.
- [49] Y.-Q. Zhang, D.-Y. Zhu, Z.-W. Jiao, B.-S. Li, F.-M. Zhang, Z. Bi, Y.-Q. Tu, Org. Lett. 2011, 13, 3458-3461.
- [50] P. S. Steyn, Tetrahedron Lett. 1971, 36, 3331-3334.
- [51] T. Glinka, E. Kwast, H. Coffmann, J. K. Stille, R. M. Williams, J. Am. Chem. Soc.
 1990, 112, 808-821.
- [52] R. R. M. Patterson, M. J. S. Simmonds, C. Kemmelmeier, W. M. Blaney, *Mycol. Res.* 1990, 94, 538-542.
- [53] S. Giles, J. Flemming, J. D. Miller, E. Puniani, T. G. Rand, *Toxicol. Sci.* 2005, 87, 213-222.
- [54] Y.-L. Hsu, C.-W. Jao, P.-L. Wu, J. Nat. Prod. 2006, 69, 1467-1470.
- [55] J. H. Lee, J.-H. So, J. H. Jeon, E. B. Choi, Y.-R. Lee, Y.-T. Chang, C. H. Kim, M. A. Bae, J. H. Ahn, *Chem. Commun.* 2011, 47, 7500-7502.
- [56] J. E. M. N. Klein, R. J. K. Taylor, Eur. J. Org. Chem. 2011, 6821-6841.
- [57] K. H. Shaughnessy, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, J. Org. Chem. 1998, 63, 6546-6553.
- [58] A. B. Dounay, K. Hatanaka, J. J. Kodanko, M. Oestreich, L. A. Pfeifer, M. M. Weiss, L. E. Overman, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6261-6271.
- [59] Y. Yasui, H. Kamisaki, Y. Takemoto, Org. Lett. 2008, 10, 3303-3306.
- [60] Y.-X. Jia, E. P. Kündig, Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1636-1639; Angew. Chem. 2009, 121, 1664-1667.

- [61] L. Liu, N. Ishida, S, Ashida, M. Murakami, Org. Lett. 2011, 13, 1666-1669.
- [62] W.-T. Wei, M.-B. Zhou, J.-H. Fan, W. Liu, R.-J. Song, Y. Liu, M. Hu, P. Xi, J.-H. Li, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 3638-3641; Angew. Chem. 2013, 125, 3726-3729.
- [63] M. Wasa, J.-Q. Yu, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 14058-14059.
- [64] T. Miura, Y. Ito, M. Murakami, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 328-329.
- [65] Y.-H. Jhan, T.-W. Kang, J.-C. Hsieh, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 1155-1159.
- [66] A. Wetzel, F. Gagosz, Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 7354-7358; Angew. Chem.
 2011, 123, 7492-7496.
- [67] B. Lu, Y. Luo, L. Liu, L. Ye, Y. Wang, L. Zhang, Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 8358-8362; Angew. Chem. 2011, 29, 8508-8512.
- [68] N. Li, T.-Y. Wang, L. Zhang, L.-Z. Gong, Chem. Eur. J. 2015, 21, 3585-3588.
- [69] Y. Goriya, C. V. Ramana, Chem. Commun. 2013, 49, 6376-6378.
- [70] S. R. Mothe, M. L. Novianti, B. J. Ayers, P. W. H. Chan, Org. Lett. 2014, 16, 4110-4113.
- [71] R. Kuppusamy, P. Gadeepan, C.-H. Cheng, Org. Lett. 2015, 17, 3846-3849.
- [72] F. Kolundzic, M. N. Noshi, M. Tjandra, S. J. Müller, M. Movassaghi, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 9104-9111.
- [73] M. Sun, X.-Y. Hao, S. Liu, X.-J. Hao, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 692-694.
- [74] S, Han, K. C. Morrison, P. J. Hergenrother, M. Movassaghi, J. Org. Chem. 2014, 79, 473-486.
- [75] S. Romminger, E. F. Pimenta, D. K. Romney, M. W. Lodewyk, D. E. Williams, R. J. Andersen, S. J. Miller, D. J. Tantillo, R. G. S. Berlinck, R. Sarpong, P. Garcia-Reynaga, E. V. Mercado-Marin, *Nature* 2014, 509, 318-324.
- [76] T. Glinka, E. Kwast, R. M. Williams, J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 5927-5929.
- [77] R. Güller, H.-J. Borschberg, Tetrahedron: Asymmetry 1992, 3, 1197-1204.
- [78] A. J. Hutchison, Y. Kishi, J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 6786-6788.
- [79] H. Yamaguchi, K. Matsuki, K. Nakano, M. Sodeoka, M. Nakagawa, T. Hino, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1983, 141-146.
- [80] R. Güller, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1847-1862.
- [81] F. Sancenón, J. A. Marco, K. M. Halligan, J. F. Sanz-Cervera, R. M. Williams, Bioorg. Med. Chem. 1998, 6, 1233-1241.
- [82] P. S. Baran, E. J. Corey, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7904-7905.

- [83] W. Adam, M. Ahrweiler, K. Paulini, H.-U. Reißig, V. Voerckel, *Chem. Ber.* 1992, 125, 2719-2721.
- [84] X. Zhang, C. S. Foote, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 8867-8868.
- [85] M. A. Schmidt, J. A. Ashenhurst, M. Movassaghi, Org. Lett. 2008, 10, 4009-4012.
- [86] S. Liu, X.-J. Hao, Tetrahedron Lett. 2011, 52, 5340-5642.
- [87] M. Pettersson, D. Knueppel, S. F. Martin, Org. Lett. 2007, 9, 4623-4626.
- [88] Z. Bian, C. C. Marvin, M. Pettersson, S. F. Martin, J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 14181-14192.
- [89] A. Umehara, H. Ueda, H. Tokuyama, Org. Lett. 2014, 16, 2526-2529.
- [90] N. David, R. Pasceri, R. R. A. Kitson, A. Pradal, C. J. Moody, Chem. Eur. J. 2016, 22, 10867-10876.
- [91] T. Greshock, R. M. Williams, Org. Lett. 2007, 9, 4255-4258.
- [92] S. Han, M. Movassaghi, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 10768-10771.
- [93] X. Qi, H. Bao, U. K. Tambar, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 10050-10053.
- [94] A. Ek, B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 2188-2195.
- [95] D. Stormer, H. Heathcook, J. Org. Chem. 1993, 58, 564-568.
- [96] H. Fujii, R. Ogawa, K. Ohata, T. Nemoto, M. Nakajima, K. Hasebe, H. Mochizuki, H. Nagase, *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 5983-5988.
- [97] M. Singh, R. W. Murray, Org. Synth. 1997, 74, 91-96.
- [98] C. Marti, E. M. Carreira, Eur. J. Org. Chem. 2003, 2209-2219.
- [99] C. Pellegrini, C. Strässler, M. Weber, H.-J. Borschberg, *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 1979-1992.
- [100] S. D. Edmondson, S. J. Danishefsky, Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1138-1140; Angew. Chem. 1998, 110, 1190-1193.
- [101] N. A. Magomedov, D. J. Hart, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5892-5899.
- [102] Y. Li, D. C. Ihle, J. D. White, J. Org. Chem. 2010, 75, 3569-3577.
- [103] A. L. Pumphrey, H. Dong, T. G. Driver, Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 5920-5923; Angew. Chem. 2012, 124, 6022-6025.
- [104] K. A. Borzilleri, S. Capetta, H. Chen, P. H. Dorff, J. K. Dutra, S. W. Goldstein, M. Mansour, A. McColl, S. Noell, C. E. Oborski, T. N. O'Connell, T. J. O'Sullivan, J. Pandit, H. Wang, B. Wei, J. M. Withka, I. V. Efremov, F. F. Vajdos, *J. Med. Chem.* 2012, 55, 9069-9088.

- [105] Z. Li, Z. Li, Y. Lin, Z. Meng, G. Ding, L. Cao, N. Li, W. Liu, W. Xiao, X. Wu, J. Xu, Chem. Biol. Drug Des. 2015, 86, 523-530.
- [106] C. S. Foote, Photochem. Photobiol. 1991, 54, 659-663.
- [107] A. A. Krasnovsky, *Biochemistry (Moscow)* **2007**, *72*, 1065-1080.
- [108] S. Bosio, A. Bartoscheck, W. Adam, A. G. Griesbeck in *Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd Edition, Vol. 1 (Eds. W. Horspool, F. Lenci), CRC Press, Boca Raton, 2004, p. 25-1.
- [109] F. Cermola, F. Temussi, M. R. Iesce, Curr. Org. Chem. 2005, 9, 109-139.
- [110] H.-J. Gurka, H.-J. Duchstein, Arch. Pharm. 1992, 325, 129-146.
- [111] A. Greer, Acc. Chem. Res. 2006, 39, 797-804.
- [112] P. Gottschalk, J. Paczkowski, D. C. Neckers, J. Photochem. 1986, 35, 277-281.
- [113] Y. Usui, Chem. Lett. 1973, 743-744.
- [114] A. J. McLean, D. J. McCarvey, T. G. Truscott, J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1990, 86, 3075-3080.
- [115] A. A. Ghogare, A. Greer, Chem. Rev. 2016, DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00726.
- [116] K. I. Salokhiddinov, I. M. Byteva, G. P. Gurinovich, *Zh. Prikl. Spektrosk.* 1981, 34, 561-564.
- [117] P. R. Ogilby, C. S. Foote, J. Am Chem. Soc. 1983, 105, 3423-3430.
- [118] N. Hoffmann, Chem. Rev. 2008, 108, 1052-1103.
- [119] G. E. Ronsein, M. C. B. de Oliveira, M. H. G. de Medeiros, P. D. Mascio, *Photochem. Photobiol. Sci.* 2011, 10, 1727-1730
- [120] K. Matsuki, K. Hasegawa, T. Hino, M. Nakagawa, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1982, 742-743.
- [121] Y. Yokoyama, S. Kato, T. Hino, M. Nakagawa, Tetrahedron 1985, 41, 2125-2132.
- [122] X. Zhang, S. I. Khan, C. S. Foote, J. Org. Chem. 1993, 58, 47-51.
- [123] W. Adam, M. Ahrweiler, K. Peters, B. Schmiedeskamp, J. Org. Chem. 1994, 59, 2733-2739.
- [124] C. S. Lancefield, L. Zhou, T. Lébl, A. M. Z. Slawin, N. J. Westwood, Org. Lett.
 2012, 14, 6166-6169.
- [125] C. A. Mateo, A. Urrutia, I. Fonseca, F. H. Cano, J. G. Rodríguez, J. Org. Chem.
 1996, 61, 810-812.
- [126] N. Gulzar, M. Klussmann, Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 4516-4520.
- [127] H. Droste, T. Wieland, Liebigs Ann. Chem. 1987, 901-910.

- [128] A. Sakai, H. Tani, T, Aoyama, T. Shioiri, Synlett 1998, 257-258.
- [129] C. Didier, D. J. Critcher, N. D. Walshe, Y. Kojima, Y. Yamauchi, A. G. M. Barrett, J. Org. Chem. 2004, 69, 7875-7879.
- [130] A. W. Grubbs, G. D. Artmann III, S. Tsukamato, R. M. Williams, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 2257-2261; Angew. Chem. 2007, 119, 2307-2311.
- [131] K.-Q. Ling, Synth. Commun. 1995, 25, 3831-3835.
- [132] K-Q. Ling, Synth. Commun. 1996, 26, 149-152.
- [133] C. Berti, L. Greci, L. Marchetti, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II 1979, 233-236.
- [134] Y. Liu, W. W. McWhorter, J. Org. Chem. 2003, 68, 2618-2622.
- [135] Y. Liu, W. W. McWhorter, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 4240-4250.
- [136] W. Ding, Q.-Q. Zhhou, J. Xuan, T.-R. Li, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 4648-4652.
- [137] M. Zhang, Y. Duan, W. Li, Y. Cheng, C. Zhu, Chem. Commun. 2016, 52, 4761-4763.
- [138] A. T. Stone, M. Uchimiya, Chemosphere 2009, 77, 451-458.
- [139] A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 14638-14658;
 Angew. Chem. 2015, 127, 14848-14868.
- [140] M. Kawamukai, J. Biosci. Bioeng. 2002, 94, 511-517.
- [141] J. F. Allen, J. Bennett, K. E. Steinback, C. J. Arntzen, Nature 1981, 291, 25-29.
- [142] K. G. Mann, Thromb. Haemostasis 1999, 82, 165-174.
- [143] J. A. Duine, J. A. Jongejan, Annu. Rev. Biochem. 1989, 58, 403-426.
- [144] T. E. Stites, A. E. Mitchell, R. B. Rucker, J. Nutr. 1999, 129, 719-727.
- [145] B. Schwartz, J. P. Klinman, "Quinone Cofactors" in *Encyclopedia of Life Sciences*, 2nd Article, Editor: A. F. Agrò, John Wiley & Sons, Ltd. 2001, www.els.net.
- [146] S. Puehringer, M. Metlitzky, R. Schwarzenbacher, *BMC Biochem.* 2008, 9 (8).
- [147] T. Kasahara, T. Kato, *Nature* **2003**, *422*, 832.
- [148] P. M. Goodwin, C. Anthony, Adv. Microb. Physiol. 1998, 40, 1-80.
- [149] R. Rucker, W. Chowanadisai, M. Nakano, Altern. Med. Rev. 2009, 14, 268-277.
- [150] Y. S. Raipurohit, N. P. Kairnar, H. S. Misra, J. Biosci. 2012, 37, 313-325.
- [151] K. Minematsu, T. Shibata, T. Kondo, T. Ishii, K. Uchida, M. Akagawa, *Sci. Rep.* 2016, 6, 1-19.
- [152] E. N. da Silva, Jr., B. C. Cavalcanti, T. T. Guimarães, M. d. C. F. R. Pinto, I. O. Cabral, C. Pessoa, L. V. Costa-Lotufo, M. O. de Moraes, C. K. Z. de Andrade, M.

R. dos Santos, C. A. de Simone, M. O. F. Goulart, A. V. Pinto, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 399-400.

- [153] J. P. Shrestha, M. Y. Fosso, J. Bearss, C.-W. T. Chang, Eur. J. Med. Chem. 2014, 77, 96-102.
- [154] H. Hussain, A. Al-Rawahi, I. R. Green, R. Csuk, I. Ahmed, A. Shah, G. Abbas, N. U. Rehman, R. Ullah, A. Al-Harrasi, *Expert Opin. Ther. Patents* 2015, 25, 1053-1064.
- [155] I. Abraham, R. Joshi, P. Pardasani, R. T. Pardasani, J. Braz. Chem. Soc. 2011, 22, 385-421.
- [156] D. R. Buckle, S. J. Collier, M. D. McLaws in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2nd Ed., Vol. 5, L. A. Paquette, D. Crich, P. L. Fuchs, G. A. Molander (Editoren), John Wiley & Sons Ltd., **2009**, S. 3418-3429.
- [157] J. M. Campos-Martin, G. Blanco-Brieva, J. L. G. Fierro, Angew. Chem. Int. Ed.
 2006, 45, 6962-6984; Angew. Chem. 2006, 118, 7116-7139.
- [158] Z. Song, Y. Zhou, H. Zhan, Chem. Commun. 2009, 448-450.
- [159] W. Weng, C. J. Barile, P. Du, R. S. Assary, A. A. Gewirth, L. A. Curtiss, K. Amine, A. Aouimrane, *Electrochim. Acta* 2014, 119, 138-143.
- [160] A. Tsuzaki, M. Yao, T. Kiyobayashi, R. Kondo, H. T. Takeshita, H. Ando, *Energy Procedia* 2016, 89, 207-212.
- [161] J. D. Hiebert, D. Walker, Chem. Rev. 1967, 67, 153-195.
- [162] The Chemistry of Quinoid Compounds, S. Patai, Z. Rappaport (Editoren), John Wiley & Sons Ltd., New York, 1988.
- [163] S. Chandrasekhar, G. Sumithra, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1645-1646.
- [164] L. Liu, P. E. Floreancig, Org. Lett. 2010, 12, 4686-4689.
- [165] C. S. Lancefield, O. S. Ojo, F. Tran, N. J. Westwood, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 258-262; Angew. Chem. 2015, 127, 260-264.
- [166] Y. Hong, T. Fang, M. Li, W. Mo, B. Hu, N. Sun, L. Jin, Z. Shen, X. Hu, *RCS Adv.* 2016, *6*, 51908-51913.
- [167] C. W. Anson, S. Gosh, S. Hammes-Schiffer, S. S. Stahl, J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 4186-4193.
- [168] A. N. Diaz, J. Photochem. Photobiol., A 1990, 53, 141-167.

- [169] H. Görner in CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, A. Griesbeck, M. Oelgemöller, F. Ghetti (Editoren), CRC Press, Boca Raton, 2010, 3rd Edition, S. 683-714.
- [170] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* 2016, DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00057.
- [171] A. McNaught, A. Wilkinson, GIBBS Energy of Photoinduced Electron Transfer in IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2nd Ed. (the "Gold Book"); M. Nič, J. Jirát, B. Košata, A. Jenkins (Editoren), Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997.
- [172] J. R. Lakowicz, Principles of Fluoreszenz Spectroscopy, 3rd Ed., Springer, New York, 2006, S. 336-338.
- [173] S. B. Bharate, *Synlett* **2006**, 496-497.
- [174] S. Lerch, L.-N. Unkel, P. Wienefeld, M. Brasholz, Synlett 2014, 25, 2673-2680.
- [175] C. Serpa, L. G. Arnaut, J. Phys. Chem. A 2000, 104, 11075-11086.
- [176] D. O. Mártire, S. E. Braslavsky, S. Held, K. Gollnick, J. Photochem. Photobiol., A 1992, 69, 155-165.
- [177] D. K. Palit, H. Pal, T. Mukherjee, J. P. Mittal, J. Photochem. Photobiol. A 1990, 52, 375-390.
- [178] H. Pal, D. K. Palit, T. Mukherjee, J. P. Mittal, J. Photochem. Photobiol. A 1991, 62, 183-193.
- [179] J. Ritter, H.-U. Borst, T. Lindner, M. Hauser, S. Brosig, K. Bredereck, U. E. Steiner, D. Kühn, J. Kelemen, H. E. A. Kramer, J. Photochem. Photobiol., A: 1988, 41, 227-244.
- [180] M. A. El-Sayed, J. Chem. Phys. 1963, 38, 2834-2838.
- [181] D. Ravelli, M. Fagnoni, A. Albini, Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 97-113.
- [182] I. Solanki, P. Jain, R. Kumar, M. Yusuf, Arab. J. Chem. 2015, DOI: 10.1016/j.arabjc.2014.11.031.
- [183] L. Cui, N. Tada, H. Okubo, T. Miura, A. Itoh, Green. Chem. 2011, 13, 2347-2350.
- [184] Y. Shimada, K. Hattori, N. Tada, T. Miura, A. Itoh, Synthesis 2013, 45, 2684-2688.
- [185] L. Cui, Y. Matusaki, N. Tada, T. Miura, B. Uno, A. Itoh, Adv. Synth. Catal. 2013, 355, 2203-2207.
- [186] Y. Tachikawa, L. Cui, Y. Matsusaki, N. Tada, T. Miura, A. Itoh, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 6218-6221.

- [187] L. Cui, S. Furuhashi, Y. Tachikawa, N. Tada, T. Miura, A. Itoh, *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 162-165.
- [188] T. Yamaguchi, T. Nobuta, N. Tada, T. Miura, B. Uno, A. Itoh, Synlett 2014, 25, 1453-1457.
- [189] F. Rusch, L.-N. Unkel, D. Alpers, F. Hoffmann, M. Brasholz, Chem. Eur. J. 2015, 21, 8336-8340.
- [190] G. Xu, Y. Liang, F. Chen, J. Mol. Catal. A: Chem. 2016, 420, 66-72.
- [191] S. Held, K. Gollnick, J. Photochem. Photobiol., A 1993, 70, 135-145.
- [192] L. R. Comini, S. C. N. Montoya, M. Sarmiento, J. L. Cabrera, G. A. Argüello, J. Photochem. Photobiol., A 2007, 188, 185-191.
- [193] F. Ronzani, N. Costarramone, S. Blanc, A. K. Bebabbou, M. Le Bechec, T. Pigot, M. Oelgemöller, S. Lacombe, J. Catal. 2013, 303, 164-174.
- [194] I. M. Byteva, G. P. Gurinovich, O. L Golomb, V. V. Karpov, *Zh. Prikl. Spektrosk.* 1986, 44, 589-593.
- [195] P. T. Anastas, J. C. Werner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, 1998.
- [196] D. E. Fogg, E. N. dos Santos, Coord. Chem. Rev. 2004, 248, 2365-2379.
- [197] A. Ajamian, J. L. Gleason, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 3754-3760; Angew. Chem. 2004, 116, 3842-3848.
- [198] T. L. Lohr, T. J. Marks, Nat. Chem. 2015, 7, 477-608.
- [199] L. Bärfacker, C. Buss, C. Hollmann, B. E. Kitsos-Rzychon, C. L. Kranemann, T. Rische, R. Roggenbuck, A. Schmidt, P. Eilbracht, *Chem. Rev.* 1999, 99, 3329-3365.
- [200] I. Nakamura, Y. Yamamoto, Chem. Rev. 2004, 104, 2127-2198.
- [201] B. Schmidt, Eur. J. Org. Chem. 2004, 1865-1880.
- [202] B. Schmidt, J. Org. Chem. 2004, 69, 7672-7687.
- [203] S. Dérien, P. H. Dixneuf, C. Bruneau, Top. Organomet. Chem. 2006, 19, 295-326.
- [204] A. N. Thadani, V. H. Rawal, Org. Lett. 2002, 4, 4321-4323.
- [205] B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, Chem. Rev. 2009, 109, 3817-3858.
- [206] D. Alpers, M. Gallhof, C. B. W. Stark, M. Brasholz, Chem. Commun. 2016, 52, 1025-1028.
- [207] K. H. Oh, S. M. Kim, S. Y. Park, J. K. Park, Org. Lett. 2016, 18, 2204-2207.
- [208] S. Lerch, L.-N. Unkel, M. Brasholz, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 6558-6562;
 Angew. Chem. 2014, 216, 6676-6680.

- [209] Y. Zhang, N. Yang, X. Liu, J. Guo, X. Zhang, L. Lin, C. Hu, X. Feng, Chem. Commun. 2015, 51, 8432-8435.
- [210] H. M. Meshram, D. A. Kumar, B. C. Reddy, *Helv. Chim. Acta* 2009, 92, 1002-1006.
- [211] A. Taheri, B. Lai, C. Cheng, Y. Gu, Green Chem. 2015, 17, 812-816.
- [212] T. Courant, S. Kumarn, L. He, P. Retailleau, G. Masson, Adv. Synth. Catal. 2013, 355, 836-840.
- [213] H. Suzuki, H. Hikawa, I. Azumaya, J. Org. Chem. 2013, 78, 12128-12135.
- [214] D. Łyzwa, K. Dudzinski, P. Kwiatkowski, Org. Lett. 2012, 14, 1540-1543.
- [215] G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, F. Pesciaioli, L. Sambri, P. Melchiorre, *Org. Lett.* 2007, 9, 1403-1405.
- [216] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, Beilstein J. Org. Chem. 2010, 6, No. 6.
- [217] Q. Cai, M. Zeng, S.-L. You, Chem. Soc. Rev. 2009, 38, 2190-2201.
- [218] M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford, J. M. J. Williams, Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 1555-1575.
- [219] T. D. Nixon, M. K. Wittlesey, J. M. J. Williams, *Dalton Trans.* 2009, 753-762.
- [220] G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, Chem. Rev. 2010, 110, 681-703.
- [221] G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, Chem. Rev. 2010, 110, 1611-1641.
- [222] Y. Obora, ACS Catal. 2014, 4, 3972-3981.
- [223] K. Shimizu, Catal. Sci. Technol. 2015, 5, 1412-1427.
- [224] F. Huang, Z. Liu, Z. Yu, Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 862-875; Angew. Chem.
 2016, 128, 872-885.
- [225] T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit, N. Tongpenyai, R. Grigg, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1981, 611-612.
- [226] Y. Tsuji, Y. Ohsugi, Y. Watanabe, Tetrahedron Lett. 1981, 22, 2667-2670.
- [227] S. Bähn, S. Imm, L. Neubert, M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* 2011, *3*, 1853-1864.
- [228] A. J. Blacker, S. P. Marsden, M. F. Jones, K. R. Mulholland, R. Newton, J. Leonard, Org. Process Res. Dev. 2015, 19, 1400-1410.
- [229] M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 597-601;
 Angew. Chem. 2013, 125, 625-629.
- [230] S. Michlik, R. Kempe, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 6326-6329; Angew. Chem.
 2013, 125, 6450-6454.

- [231] D. Srimani, Y. Ben-David, D. Milstein, Chem. Commun. 2013, 49, 6632-6634.
- [232] V. B. Phapale, M. Rueping, Green Chem. 2012, 14, 55-57.
- [233] X. Quan, S. Kerdphon, P. G. Andersson, Chem. Eur. J. 2015, 21, 3576-3579.
- [234] D. Shen, D. L. Poole, C. C. Shotton, A. F. Kornahrens, M. P. Healy, T. J. Donohoe, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 1642-1645; Angew. Chem. 2015, 127, 1662-1665.
- [235] R. Cano, M. Yus, D. J. Ramón, Chem. Commun. 2012, 48, 7628-7630.
- [236] M. G. Edwards, J. M. J. Williams, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4740-4743; Angew. Chem. 2002, 114, 4934-4937.
- [237] C. Chaudari, S. M. A. H. Siddiki, K. Kon, A. Tomita, Y. Tai, K. Shimizu, *Catal. Sci. Technol.* 2014, *4*, 1064-1069.
- [238] S. Whitney, A. Derrick, A. Keep, R. Grigg, Org. Lett. 2007, 9, 3299-3302.
- [239] S. Bartolucci, M. Mari, A. Bedini, G. Spadoni, G. Piersanti, J. Org. Chem. 2015, 80, 3217-3222.
- [240] S. Imm, S. Bähn, A. Tillack, K. Mevius, L. Neubert, M. Beller, Chem. Eur. J. 2010, 16, 2705-2709.
- [241] S. M. A. H. Siddiki, K. Kon, K. Shimizu, Chem. Eur. J. 2013, 19, 14416-14419.
- [242] R. Cano, M. Yus, D. J. Ramón, Tetrahedron Lett. 2013, 54, 3394-3397.
- [243] S. M. Janes, D. Mu, D. Wemmer, A. J. Smith, S. Kaur, D. Maltby, A. L. Burlingame, J. P. Klinman, *Science* 1990, 248, 981-987.
- [244] S. X. Wang, M. Mure, K. F. Medzihradszky, A. L. Burlingame, D. E. Brown, D. M. Dooley, A. J. Smith, H. M. Kagan, J. P. Klinman, *Science* 1996, 273, 1078-1084.
- [245] C. Anthony, *Biochem. J.* **1996**, *320*, 697-711.
- [246] M. Mure, Acc. Chem. Res. 2004, 37, 131-139.
- [247] M. Mure, J. P. Klinman, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 8698-8706.
- [248] M. Mure, J. P. Klinman, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 8707-8718.
- [249] A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, Org. Lett. 2012, 14, 2850-2853.
- [250] Y. Quin, L. Zhang, J. Lv, S. Luo, J.-P. Cheng, Org. Lett. 2015, 17, 1469-1472.
- [251] N. Takada, S. Haranou, T. Ando, M. Komatsu, Y. Ohshiro, S. Fukuzumi S. Itoh, J. Org. Chem. 1996, 61, 8967-8974.
- [252] M. Taniguchi, S. Itoh, S. Fukuzumi, Chem. Commun. 2000, 329-330.
- [253] K.-Q. Ling, J. Kim, L. M. Sayre, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 9606-9611.
- [254] Y. Murakami, N. Yoshimoto, N. Fujieda, K. Ohkubo, T. Hasegawa, K. Kano, S. Fukuzumi, S. Itoh, J. Org. Chem. 2007, 72, 3369-3380.

- [255] T. S. Eckert, T. C. Bruice, J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 4431-4441.
- [256] A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, J. Am. Chem. Soc. 2014, 139, 506-512.
- [257] Y. Lee, L. M. Sayre, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 3096-3105.
- [258] Y. Lee, L. M. Sayre, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 11823-11828.
- [259] M. Mure, S. A. Mills, J. P. Klinman, *Biochemistry* 2002, 41, 9269-9278.
- [260] H. Kuhn, H.-D. Försterling, Principles of Physical Chemistry, John Wiley, Chichester, 1999, S. 683.
- [261] S. N. Chandrudu, A. Devi, K. Gupalaiah, Synthesis 2015, 47, 1766-1774.
- [262] R. Mabon, M.-J. Wu, J. Lu, R. Hart, D. P. Hurst, P. H. Reggio, J. L. Wiley, B. R. Martin, J. W. Huffmann, *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 539-549.
- [263] C. Rosenbaum, P. Baumhof, R. Mazitschek, O. Müller, A. Giannis, H. Waldmann, Angew. Chem. 2004, 116, 226-230; Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 224-228.
- [264] C. S. Lancefield, O. S. Ojo, F. Tran, N. J. Westwood, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 258-262; Angew. Chem. 2015, 127, 260-264.
- [265] S. Cacchi, F. La Torre, G. Paolucci, Synthesis 1978, 1978, 848-849.
- [266] N. Shapiro, A. Vigalok, Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 2849-2852; Angew. Chem. 2008, 120, 2891-2894.
- [267] J. Wang, C. Liu, J. Yuan, A. Lei, New. J. Chem. 2013, 37, 1700-1703.
- [268] L. Vanoye, A. Aloui, M. Pablos, R. Philippe, A. Percheron, C. Bellefon, A. Favre-Réguillon, Org. Lett. 2013, 15, 5978-5981.
- [269] B. Severino, F. Fiorino, E. Perissutti, F. Frecentese, G. Cirino, F. Roviezzo, V. Santagada, G. Caliendo, *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 6009-6020.
- [270] W. K. Anderson, G. Lai, *Tetrahedron* 2000, 56, 2583-2590.
- [271] M. Kimoto, Y. Kajiwara, T. Nakayama, H. Teranishi, K. Hamanoue, J. Photochem. 1985, 31, 143-147.
- [272] U. Quotschalla, T. Hanemann, M. C. Böhm, W. Haase, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 1991, 207, 103-116.
- [273] Y. Li, H.-Y. Hu, J.-P. Ye, H.-K. Fun, H.-W. Hu, J.-H. Xu, J. Org. Chem. 2004, 69, 2332-2339.
- [274] M. Ohno, N. Koide, H. Sato, S. Eguchi, *Tetrahedron* 1997, 53, 9075-9086.
- [275] M. J. Riveira, P. Trigo-Mouriño, E. Troche-Pesqueira, G. E. Martin, A. Navarro-Váquez, M. P. Mischne, R. R. Gil, J. Org. Chem. 2015, 80, 7396-7402.
- [276] C. A. Mudry, A. R. Frasca, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 603-613.

- [277] F. Wilkenson, A. Garner, *Photochem. Photobiol.* 1978, 27, 659-670.
- [278] M. V. Encinas, C. M. Previtali, S. Bertolotti, J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1996, 92, 17-22.
- [279] N. Hoffmann, J. Phys. Org. Chem. 2015, 28, 121-136.
- [280] N. Hoffamnn, Synthesis 2016, 48, 1782-1802.
- [281] I. J. Rhile, F. B. Larsen, E. A. Mader, T. F. Markle, A. G. DiPasquale, J. M. Mayer, *Photosynth. Res.* 2006, 87, 3-20.
- [282] M. H. V. Huynh, T. J. Meyer, Chem. Rev. 2007, 107, 5004-5064.
- [283] M. T. M. Koper, Chem. Sci. 2013, 4, 2710-2723.
- [284] C. T. Saouma, J. M. Mayer, Chem. Sci. 2014, 5, 21-31.
- [285] Y. Ogata, K. Tomizawa, K. Takagi, Can. J. Chem. 1981, 59, 14-18.
- [286] C. v. Sonntag, H.-P. Schuchmann, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1991, 30, 1229-1253; Angew. Chem. 1991, 103, 1255-1279.
- [287] M. Colonna, L. Greci, M. Poloni, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II 1984, 165-169.
- [288] P. P. Lynch, A. H. Jackson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II 1987, 1215-1219.
- [289] P. Smith, A. H. Jackson, *Tetrahedron* 1968, 24, 2227-2239.
- [290] C. Berti, M. Poloni, L. Greci, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1981, 1610-1613.
- [291] F. Xu, X.-N. Song, G.-P. Sheng, H.-W. Luo, W.-W. Li, R.-S. Yao, H.-Q. Yu, ACS Sustainable Chem. Eng. 2015, 3, 1756-1763.
- [292] M. Colonna, L. Greci, M. Poloni, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II 1986, 1299-1231.
- [293] T. Pigot, S. Lacombe, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 1571-1592.
- [294] M. Mentel, R. Breinbauer, Curr. Org. Chem. 2007, 11, 159, 176.
- [295] F. Hirayama, S. Hamai, J. Phys. Chem. 1983, 87, 83-89.
- [296] D. Samata, M. Akazome, K. Ogura, S. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 111-114.
- [297] B. Beitzke, R. R. Schmidt, Chem. Ber. 1983, 116, 2115-2135.
- [298] L. A. Paquette, J. E. Hofferberth, Org. React. 2003, 62, 477-567.
- [299] R. Güller, H.-J. Borschberg, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 865-868.
- [300] T. Glinka, E. Kwast, R. M. Williams, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5575-5578.
- [301] B. Witkop, A. Ek, J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 5664-5669.
- [302] J. C. Sheehan, J. W. Frankenfeld, J. Am. Chem. Soc. 1961, 83, 4796-4795.
- [303] N. P. Neureiter, F. G. Bordwell, J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 5354-5358.
- [304] N. A. LeBel, A. DeBoer, J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 2784-2785.

- [305] L. Lázár, M. Csávás, A. Borbás, G. Gyémánt, A. Lipták, ARKIVOC 2004, 7, 196-207.
- [306] Z. Pachuau, R. H. D. Lyngdoh, J. Chem. Sci. 2004, 116, 83-91.
- [307] S. Moulay, Chem. Educ. Res. Pract. 2002, 3, 33-64.
- [308] J. W. Ferguson, W. E. Bachmann, J. Am. Chem. Soc. 1934, 56, 2081-2084.
- [309] D. Uraguchi, M. Terada, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 5356-5357.
- [310] J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 999-1010.
- [311] T. Akiyama, Chem. Rev. 2007, 107, 5744-5758.
- [312] M. Terada, Bull. Chem. Soc. Jpn. 2010, 83, 101-119.
- [313] A. Kuenkel, I. Atodiresei, M. Rueping, Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 4539-4549.
- [314] D. Parmer, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, Chem. Rev. 2014, 114, 9047-9153.
- [315] N. V. Sidgwick, Inorg. Chem. Ann. Rep. 1933, 30, 82-132.
- [316] M. C. Etter, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 120-126.
- [317] M. R. Monaco, B. Poladura, M. D. de Los Bernardos, M. Leutzsch, R. Goddard, B. List, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 7063-7067; Angew. Chem. 2014, 126, 7183-7187.
- [318] T. Mutai, Y. Abe, K. Araki, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II 1997, 1805-1809.
- [319] P. Christ, A. G. Lindsay, S. S. Vormittag, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, A. C. O'Donoghue, *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 8527-8528.
- [320] D. A. Bennett, A. J. Mura, T. Cohen, J. Org. Chem. 1976, 41, 2507-2508.
- [321] E. P. Serjeant, B. Dempsey, Ionisation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution, International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), IUPAC Chemical Data Series No. 23, 1979, New York: Pergamon Press, Inc., S. 989.
- [322] M. Fleischmann, D. Drettwan, E. Sugiono, M. Rueping, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, *50*, 6364-6369; *Angew. Chem.* 2011, *123*, 6488-6493.
- [323] G. M. Barrow, J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 5802-5806.
- [324] N. S. Golubev, S. N. Smirnov, V. A. Gindin, G. S. Genisov, H. Benedict, H.-H Limbach, J. Am Chem. Soc. 1994, 116, 12055-12056.
- [325] L. A. Reinhardt, K. A. Sacksteder, W. W. Cleland, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 13366-13369.
- [326] E. D. Hughes, C. K. Ingold, J. Chem. Soc. 1935, 244-255.
- [327] C. L. Perrin, J. B. Nielson, Annu. Rev. Phys. Chem. 1997, 48, 511-544.

- [328] N. Susperregui, D. Delcroix, B. Martin-Vaca, D. Bourissou, L. Maron, J. Org. Chem. 2010, 75, 6581-6587.
- [329] X. Wang, J. Liu, L. Xu, Z. Hao, L. Wang, J. Xiao, RCS Adv. 2015, 5, 101713-101717.
- [330] M. Tokunaga, M. Kitamura, R. Noyori, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995, 68, 36-56.
- [331] R. S. Ward, Tetrahedron: Asymmetry 1995, 6, 1475-1490.
- [332] S. Caddick, K. Jenkins, Chem. Soc. Rev. 1996, 25, 487-456.
- [333] M. T. El Gihani, J. M. J. Williams, Curr. Opin. Chem. Biol. 1999, 3, 11-15.
- [334] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327.
- [335] H. Pellissier, *Tetrahedron* 2008, 64, 1563-1601.
- [336] W. J. Choi, K. Y. Lee, S. H. Kang, S. B. Lee, Sep. Purif. Technol. 2007, 53, 178-182.
- [337] J. Pietruszka, R. C. Simon, F. Kruska, M. Braun, Eur. J. Org. Chem. 2009, 6217-6224.
- [338] L. El Blidi, M. Nechab, N. Vanthuyne, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, G. Gil, J. Org. Chem. 2009, 74, 2901-2903.
- [339] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, D. P. Nelson, Org. Lett. 2010, 12, 52-55.
- [340] A. Kubo, H. Kubota, M. Takahashi, K. Nunami, J. Org. Chem. 1997, 62, 5830-5837.
- [341] M. Calmes, C. Glot, T. Michel, M. Rolland, J. Martinez, *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, *11*, 737-741.
- [342] J. L. Garcia Ruano, V. Marcos, J. Aleman, Synthesis 2009, 19, 3339-3349.
- [343] A. Latorre, A. Urbano, M. C. Carreno, Chem. Commun. 2009, 6652-6654.
- [344] T. Ikeda, M. Ohkuma, M. Widhalm, H. Kitamura, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. J. Kumobayashi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, *111*, 9134–9135.
- [345] F. D. Toste, B. M. Trost, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 3090-3100.
- [346] A. Ros, A. Magriz, H. Dietrich, M. Ford, R. FernandezJ. M. Lassaletta, Adv. Synth. Catal. 2005, 347, 1917-1920.
- [347] H.-J. Gais, Asymm. Synth. 2007, 84-89.
- [348] H. Pellissier, Adv. Synth. Catal. 2011, 353, 659-676.
- [349] L. Deng, J. Hang, *Synlett* **2003**, 1927-1930.

- [350] Y. Hayakawa, M. Hyodo, K. Kimura, M. Kataoka, Chem. Commun. 2003, 1704-1705.
- [351] S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 13047-13075.
- [352] Y. Wang, Z. Shen, B. Li, Y. Zhang, Y. Zhang, Chem. Commun. 2007, 1284-1286.
- [353] H. Pellisier, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3133-3150.
- [354] J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, T. Akiyama, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 1566-1568; Angew. Chem. 2004, 116, 1592-1594.
- [355] Q.-X. Guo, H. Liu, C. Guo, S.-W. Luo, Y. Gu, L.-Z. Gong, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 3790-3791.
- [356] D. S. Giera, M. Sickert, C. Schneider, Org. Lett. 2008, 10, 4259-4262.
- [357] M.-Y. Lin, M. Rueping, Chem. Eur. J. 2010, 16, 4169-4173.
- [358] J. Kikuchi, N. Momiyama, M. Terada, Org. Lett. 2016, 18, 2521-2523.
- [359] D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 11804-11805.
- [360] G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. Liang, J. A. Perman, J. C. Antilla, Org. Lett.
 2007, 9, 2609-2611.
- [361] K. Sorimachi, M. Terada, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 292-293.
- [362] A. A. Narine, F. Toulgoat, T. Bisschops, Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 5661-5665; Angew. Chem. 2008, 120, 5744-5748.
- [363] J. Feng, W. Yan, D. Wang, P. Li, Q. Sun, R. Wang, Chem. Commun. 2012, 48, 8003-8005.
- [364] Y. Tamura, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, Synlett 2006, 141-143.
- [365] J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 4796-4798; Angew. Chem. 2006, 118, 4914-4916.
- [366] L. He, M. Bekkaye, P. Retailleau, G. Masson, Org. Lett. 2012, 14, 3158-3161.
- [367] C. Beceño, T. Krappitz, G. Raabe, D. Enders, Synthesis 2015, 47, 3813-3821.
- [368] E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, M. Rueping, Org. Lett. 2005, 17, 3781-3783.
- [369] S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 7424-7427; Angew. Chem. 2005, 117, 7590-7593.
- [370] G. Li, Y. Liang, J. C. Antilla, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 5830-5831.
- [371] Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 1657-1660.
- [372] T. B. Nguyen, F. Guéritte, Q. Wang, Chem. Eur. J. 2011, 17, 9576-9580.

- [373] K. Horiguchi, E. Yamamoto, K. Saito, M. Yamanaka, T. Akiyama, *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 8078-8083.
- [374] U. Uria, M.-Y. Lin, I. Atodiresei, M. Rueping, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 3732-3735.
- [375] G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, Science 2007, 317, 469-499.
- [376] K. Shen, X. Liu, Y. Cai, L. Lin, X. Feng, Chem. Eur. J. 2009, 15, 6008-6014.
- [377] M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 3823-2826; Angew. Chem. 2010, 122, 3911-3914.
- [378] R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, Nat. Chem. 2012, 4, 603-614.
- [379] T. Liang, G. Li, L. Wojtas, J. C. Antilla, Chem. Commun. 2014, 50, 14187-14190.
- [380] S. Amano, H. Kawasaki, A. Fujii, T. Moroshima, K. Watabe, M. Mitsuda, Jpn. Kokai Tokkyo 2007055922, 08.03.2007.
- [381] D. M. Wolfe, P. R. Schreiner, Eur. J. Org. Chem. 2007, 2825-2838.
- [382] M. Righi, F. Topi, S. Bartolucci, A. Bedini, G. Spadoni, G. Piersanti, J. Org. Chem.
 2012, 77, 6351-6357.
- [383] Y. Lion, M. Delmelle, A. van de Vorst, *Nature* 1976, 263, 442-443.
- [384] M.-H. Zhuo, G.-F. Liu, S.-L. Song, D. An, J. Gao, L. Zheng, S. Zhang, Adv. Synth. Catal. 2016, 358, 808-815.
- [385] M. G. Banwell, B. K. Kelly, O. J. Kokas, D. W. Lupton, Org. Lett. 2003, 5, 2497-2500.
- [386] S. Petit, Y. Duroc, V. Larue, C. Giglione, C. Léon, C. Soulama, A. Denis, F. Dardil, T. Meinnel, I. Artraud *Chem. Med. Chem.* 2009, *4*, 261-275.
- [387] Y. Jia, J. Zhu, J. Org. Chem. 2006, 71, 7826-7834.
- [388] R. Ballini, A. Palmieri, M. Petrini, E. Torregiani, Org. Lett. 2006, 8, 4093-4096.
- [389] K. Okuma, N. Matsunaga, N. Nagahora, K. Shioji, Y. Yokomori, *Chem. Commun.* 2011, 47, 5822-5824.
- [390] R. Giri, J. K. Lam, J.-Q. Yu, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 686-693.
- [391] T. Nagayoshi, S. Saeki, M. Hamana, Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 1920-1926.
- [392] E. Richmond, K. B. Ling, N. Duguet, L. B. Manton, N. Çelebi-Ölçüm, Y.-H. Lam, S, Alsancak, A. M. Z. Slawin, K. N. Houk, A. D. Smith, Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 1807-1817.
- [393] A. V. Lygin, A. D. Meijere, J. Org. Chem. 2009, 74, 4554-4559.

- [394] A. J. Poot, J. v. Amejde, M. Slijper, A. v. d. Berg, R. Hilhorst, R. Ruijtenbeek, D. T. S. Rijkers, R. M. J. Liskamp, *ChemBioChem* 2009, 10, 2042-2051.
- [395] D. Ma, Q. Cai, Synlett 2004, 128-130.
- [396] T. O. Vieira, L. A. Meaney, Y.-L. Shi, H. Alper, Org. Lett. 2008, 10, 4899-4901.
- [397] A. G. O'Brien, F. Lévesque, P. H. Seeberger, Chem. Commun. 2011, 47, 2688-2690.
- [398] S. A.-L. Laurent, J. Boissier, F. Coslédan, H. Gornitzka, A. Robert, B. Meunier, *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 895-913.
- [399] H. Nahm, W. Siedel, *DE 928711*, 10.06.1955.
- [400] L. F. J. Aparicio, Z. F. Benitez, A.-M. E. J. Roldan, An. Quim. C-Org. Bioq. 1986, 82, 32-36.
- [401] W. Liu, Z. Gu, C. Langevine, K. Ngu, L. Fadnis, D. W. Combs, D. Sitkoff, S. Ahmad, S. Zhuang, X. Chen, F.-L. Wang, D. A. Loughney, K. S. Atwal, R. Zahler, J. E. Macor, C. S. Madsen, D. S. Weinstein, N. Murgesan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1435-1440.
- [402] G. Lehmann, O. Neunhoeffer, Chem. Ber. 1961, 94, 2960-2964.
- [403] C. Berti. L. Greci, L. Marchetti, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II 1979, 233-236.
- [404] Y. Okumara, S. Fukamachi, H. Konishi, K. Kobayashi, *Tetrahedron* 2010, 66, 7961-7964.
- [405] H.-S. Huang, Helv. Chim. Acta 2004, 87, 999-1006.
- [406] E. H. Ruediger, M. L. Kaldas, S. S. Gandhi, C. Fedryna, M. S. Gibson, J. Org. Chem. 1980, 45, 1974-1978.
- [407] J.-G. Han, K.-H. Shen, D.-F. Zhao, G.-Y. Wang, Y.-C. Shao, Acta Chim. Sinica 2008, 66, 5218-2524.
- [408] I. Drivas, R. S. Blackburn, C. M. Rayner, Dyes Pigm. 2011, 88, 7-17.

7 ANHANG

7.1 Gefahrstoffverzeichnis

Substanz	CAS-Nr.	GHS- Codierung	H-Sätze	P-Sätze
Aceton	67-64-1	02, 07	225-319-336	210-240-305+ 351+338-403+ 233
Acetonitril	75-05-8	02, 07	225-332-302- 312-319	210-240-302+ 352-305+351+ 338-403+233
Alizarin	72-48-0	07	302	
Allylmagnesium- bromid (1.0 M in Et ₂ O)		02, 05, 07	225-250-260- 302-314-336	210-222-223- 231+232-370+ 378-422
Ammoniumchlorid	12125-186-4	07	302-319	305+351+338
Anilin	62-53-3	05, 06, 08, 09	301-311-331- 317-318-341- 351-372-400	273-280-302+ 352-304+340- 301+351+ 338-308+310
Anthrachinon	84-65-1	07	317	262-280
Benzylamin	100-46-9	05, 07	302-312-314	280-305+351+ 338-310
(<i>R</i>)-3,3'-Bis- (anthracen-9-yl)bi- naphthalin-1,1'-yl- phosphat	361342-51-0	07	315-319-335	261-305+351+ 338
(S)-3,3'-Bis- (anthracen-9-yl)bi- naphthalin-1,1'-yl- phosphat	361342-52-1	07	315-319-335	261-305+351+ 338
(<i>R</i>)-3,3'-Bis(2,4,6- trisilylphenyl)bi- naphthalin-1,1'-yl- phosphat	791616-55-2	07	315-319-335	261-305+351+ 338

Substanz	CAS-Nr.	GHS- Codierung	H-Sätze	P-Sätze
2-Brom,1,1-di- methoxyethan	7252-83-7	02, 07	226-319	305+351+338
5-Brom-1 <i>H</i> -indol	10075-50-5	07	315-319-335	261-305+351+ 338
1-Brompentan	110-53-2	02, 07, 09	226-315-411	210-273-262- 302+352
Campher-10- sulfonsäure	5872-08-2	05	314	280-305+351+ 338-310
Chloranil	118-75-2	07, 09	319-315-410	273-305+351+ 338-501
2-Chlor- anthrachinon	131-09-9	07	315-319-335	261-305+351+ 338
4-Chlorbenzoyl- chlorid	122-01-0	05, 07	314-335	261-280-305+ 351+338-310
(4-Chlorbenzyl)amin	104-86-9	05	314	280-305+351+ 338-309+310
Chloroform	67-66-3	06, 08	302-315-319- 331-336-351- 361d-372	261-281- 301+351+338- 311
Chloroform-d	865-49-6	06, 08	302-315-319- 331-351-361d- 372	260-280-301+ 312+330-304+ 340+311-305+ 351+338-403+ 233
2-(4'-Chlorphenyl)- 1 <i>H</i> -indol	1211-35-4	05, 07	302-318	280
Chrysazin	117-10-2	07, 08	319-351	281-305+351+ 338
DCAQ	82-46-2	07	320	264-305+351+ 338+337+313
DDQ	84-58-2	06	301	301+310
1,5-Diamino- anthrachinon	129-44-2	07	315-319-335	261-305+351+ 338

Substanz	CAS-Nr.	GHS- Codierung	H-Sätze	P-Sätze
Dichlormethan	75-09-2	07, 08	315-319-335- 336-351-373	268-281- 305+351+338
Diethylether	60-29-7	02, 07	224-302-336	210-240-403+ 235
DMAP	1122-58-3	06	301-310-315- 319-335	301+310+330- 302+352+310- 304+340+312- 305+351+338- 337+313
DMF	68-12-2	02, 07, 08	360d-226- 332- 312-319	201-210-302+ 352-304+340- 305+351+ 338-308+313
2,6-Dimethoxy- <i>p</i> -benzochinon	530-55-2	07	315-319-335	280-304+340+ 312-305+351+ 338-337+313
Dimethylamin (40 %ig in H ₂ O)		02, 05, 07	225-314-335- 412	210-280-303+ 361+353-304+ 340+310-305+ 351+338-370+ 378
2,5-Dimethyl-1 <i>H</i> - indol	1196-79-8	05, 07	315-318-335	261-280- 305+351+338
Essigsäure	64-19-7	02, 05	226-314	280-301+330+ 331-307+310- 305+351+338
Essigsäureanhydrid	108-24-7	02, 05, 06	226-302-314- 333-335	210-260-280- 303+361+353- 305+351+ 338-312
Ethylacetat	141-78-6	02, 07	225-319-336	210-233-240- 305+351+338- 403+235
1-Hexylamin	111-23-8	02, 05, 06	226-290- 301+311-314	210-280-301+ 330+331-305+ 352-309+310

Substanz	CAS-Nr.	GHS- Codierung	H-Sätze	P-Sätze
(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-Hydroxy- 5,5-dimethyl-4- phenyl-1,3,2-dioxa- phosphorinan-2-oxid	98674-80-7	07	315-319-335	261-305+351+ 338
1 <i>H</i> -Indol	120-72-9	06, 09	302-311-400	273-280-305+ 352- 305+351+ 338- 309+310
Iodbenzol	591-50-4	07	302-319	305+351+338
Iodmethan	74-88-4	06, 08	301+331-312- 315-335-351	281-302+352- 304+340-309+ 310
iso-Propanol	67-63-0	02, 07	225-319-336	210-233-240- 305+351+338- 403+235
<i>iso</i> -Propyl- magnesiumchlorid (3.0 M in THF)		02, 05	225-250-261- 314	210-222-231+ 232-280-305+ 351+338-422
Kaliumcarbonat	584-08-7	07	315-319-335	302+352- 305+351+338
Lithiumchlorid	7447-41-8	07	302-315-319	302+352- 305+351+338
Methanol	67-56-1	02, 06, 08	225-331-311- 301-370	310-233-280- 302+352-304+ 340-308+310- 403+253
(3-Methoxybenzyl)- amin	5071-96-5	07	302-315-319- 335	261-305+351+ 338
Methylenblau	61-73-4	07	302	301+312
5-Methoxy-1 <i>H</i> -indol	1006-94-6	07	315-319-335	261-305+351+ 338
2-Methyl-1H-indol	95-20-5	07	302	
(Naphthalin-1-yl)- methylamin	118-31-0	07	315-319-335	261-305+351+ 338
Natriumhydrid	7646-69-7	02	260	223-231+232- 370+378
Natriumhydrogen- sulfat	7681-38-1	05	318	280-305+351+ 338

Substanz	CAS-Nr.	GHS- Codierung	H-Sätze	P-Sätze
Natriumhydroxid	1310-73-2	05	290-314	280-301+330+ 331-305+351+ 338-308+310
Natriummethanolat	124-41-4	02, 05, 07	228-251-290- 302-314	210-280-310- 370+378-305+ 351+338- 402+404-406
<i>n</i> -Hexan	110-54-3	02, 07, 08, 09	225-304-315- 336-361f-373- 411	201-210-273- 301+310-308+ 313-331
Oxon	70693-62-8	05	314	260-280-303+ 361+353-304+ 340+310- 305+351+338
<i>p</i> -Benzochinon	106-51-4	06, 09	310+331-315- 319-335-400	273-302+352- 304+340- 305+351+338- 309+310
Petrolether 50-70 °C	64742-49-0	02, 07, 08, 09	225-304-315- 336-361f-373- 411	201-210-301+ 310- 331-370+ 378-501
2-Phenyl-1 <i>H</i> -indol	948-65-2	05, 07	315-318-335- 413	261-280- 305+351+338
Phenylmagnesium- chlorid (1.0 M in THF)		02, 05, 07, 08	225-314-335- 351	210-260-280- 305+351+338- 370+378- 403+235
Propylmagnesium- chlorid (2.0 M in THF)		02, 05	225-261-314	210-231+232- 305+351+338- 310-422
Pyridin	110-86-1	02, 07	225-332-302- 312-315-319	210-280-305+ 351+338
(Pyridin-4-yl)methyl- amin	3731-53-1	05	314	280-305+351+ 338-310

Substanz	CAS-Nr.	GHS- Codierung	H-Sätze	D 68470
Substanz				I-Satze
Salzsäure (37 %)	7647-01-1	05, 07	290-314-335	360-380-305+ 361+353- 304+340+310- 305+351+338
Schwefelsäure (96 %)	766-93-9	05	290-314	280-301+330+ 331-305+351+ 338-309+310
TFA	76-05-1	05, 06	331-314-412	260-273-303+ 361+353-305+ 351+338-312
THF	109-99-9	02, 07, 08	225-302-319- 335-351	210-233-280- 370+378-501
Thioessigsäure	507-09-5	02, 05, 06	225-301-317- 318	210-280-301+ 310-330-305+ 351+338-333+ 313-370+378
Toluol	108-88-3	02, 07, 08	225-361d-304- 373-315-336	210-240-301+ 310+330- 302+ 352-308+313- 314-403+223
Triethylamin	121-44-8	02, 05, 06	225-302-311+ 331-314-335	210-280-305+ 361+353-304+ 340-310-305+ 351+338-403+ 233
Triethylsilan	617-86-7	02	225-412	210-273

Nicht aufgelistete Substanzen sind noch nicht bekannt bzw. hinsichtlich ihres Gefährdungspotentials untersucht *oder* sind keine Gefahrstoffe gemäß Richtlinie 67/548/EWG.



Quellen:

- [a] GESTIS-Stoffdatenbank unter: www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp (03.07.2016).
- [b] Sicherheitsdatenblätter von *Sigma Aldrich* unter: www.sigmaaldrich.com/germany.html (03.07.2016).
- [c] Angaben zu Sicherheit und Vorschriften von *TCI Deutschland GmbH* unter: www.tcichemicals.com/eshop/de/de/ (03.07.2016).
DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei J.-Prof. Dr. Malte Brasholz für die Ermöglichung der Promotion in seinem Arbeitskreis, die interessante und herausfordernde Thematik dieser sowie die intensive Betreuung bedanken. Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Joachim Thiem für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Meinen Kollegen Dirk Alpers, Sandra Mühmel, Fabian Rusch und Lisa-Natascha Unkel aus der Arbeitsgruppe Brasholz danke ich für die gute Zusammenarbeit und angenehme Atmosphäre und besonders Dirk danke ich für die informative und lustige Zeit im Labor. Ebenso gilt mein Dank den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Stark.

Weiterhin danke ich herzlich Dr. Sophie Zimmermann, Dr. David Giera, Lisa Unkel und Dirk Alpers für das gewissenhafte und kritische Korrigieren dieser Arbeit. Lena Carstensen sei für die Unterstützung in Formatierungsfragen gedankt.

Den Mitarbeiter/innen der analytischen Abteilungen danke ich für die Vermessung zahlreicher Proben, den Mitarbeiter/innen der anderen Service-Abteilungen des Fachbereichs Chemie möchte ich ebenfalls danken.

Mein besonderer Dank geht an meine Familie für die Unterstützung und das Verständnis und natürlich auch an Eric für...einfach alles!

LEBENSLAUF

Persönliche Daten			
Stephanie Lerch			
Geburtsdatum	19.05.1981 in Schwerin		
Staatsangehörigkeit	deutsch		
Studium			
09/2012 - 09/2016	Promotionsstudium am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg		
10/2005 - 04/2012	Diplomstudium in Chemie an der Universität Hamburg		
Studienbegleitende Tätigkeiten			
09/2012 - 05/2016	 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg Lehrtätigkeit im Rahmen studienbegleitender Praktika Betreuung von studentischen Forschungsarbeiten 		
04/2011 - 03/2012	Studentische Tutorin an der Universität Hamburg,Fachbereich Chemie– Seminarleitung zu den Vorlesungen Organische Chemie– Betreuung studienbegleitender Praktika		
04/2006 - 05/2012	Examinierte Altenpflegerin in der Frank Wagner Holding, Hanseatische Management GmbH, Hamburg (geringfügige Beschäftigung)		
Sonstige Tätigkeiten			
05/2012 - 07/2012	Selbstständig als Diplomchemikerin		
02/2003 - 01/2005	Examinierte Altenpflegerin im Mobilen Alten- und Krankenpflegeservice Sachsenwaldeck, Kuddewörde (gering-		

fügige Beschäftigung)

Service			
08/2002 - 06/2005	Hansa-Kolleg in Han – Abschluss: A	mburg A bitur	
09/1999 - 07/2002	Berufliche Schule Hansestadt Wismar – Abschluss: Altenpfleger	am Städtischen Examen als in	Krankenhaus und der staatlich anerkannte

Publ	ikationen
3)	S. Lerch, LN. Unkel, M. Brasholz, Posterpräsentation auf dem 5. EuCheMS Chemiekongress in Istanbul (September 2014).
2)	S. Lerch, LN. Unkel, P. Wienefeld, M. Brasholz, Synlett 2014, 25, 2673-2680.
1)	S. Lerch, LN. Unkel, M. Brasholz, Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 6558-6562; Angew. Chem. 2014, 126, 6676-6680.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt zu haben. Die eingereichte schriftliche Fassung entspricht der auf dem elektronischen Speichermedium. Ich versichere, dass diese Dissertation nicht in einem früheren Promotionsverfahren eingereicht wurde.

Hamburg, den 22.07.2016

Stephanie Lerch