

Department Chemie der Technischen Universität München

## **Neue Kombinationen von Multikomponentenreaktionen mit klassischen Synthesesequenzen**

Cédric Kalinski

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie  
der Technischen Universität München zur Erlangerung des Akademischen Grades  
eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:  Univ.-Prof. Dr. Peter Schieberle

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Thorsten Bach
2. Univ.-Prof. Dr. Klaus Köhler

Die Dissertation wurde am 26. Juni 2006 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 27. Juli 2006 angenommen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Lehrern Herrn

**Prof. Dr. Wolfgang Hiller**

für das hohe Maß an Freiheit bei der Durchführung meiner Arbeit,

und Herrn **Prof. Dr. Thorsten Bach**

für seine Unterstützung und seine freundliche Begleitung in der Schlussphase dieser Arbeit.

## **Mein Dank gilt all denen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:**

Bedanken möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. Christoph Burdack und Herrn Dr. Jürgen Kolb, Geschäftsführer der Firma Priaton, dafür, dass sie mich zur Promotion ermuntert und diese Arbeit möglich gemacht haben. Durch die interessante Themenstellung, ihr großes Interesse und Begeisterung an meiner Arbeit haben sie mich ständig gefördert.

Mein Dank gilt natürlich ebenfalls den Mitarbeitern der Firma Priaton (Dr. Jürgen Schmidt, Dr. Gary Remmenikov, Patricia Feil, Julia Spatz, Bettina Martin, Kai Borst) für die freundliche Arbeitsatmosphäre und dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Hiller (Joseph Mayer, Ute Steinhauser) für die unschätzbare Hilfe.

Mein Dank gilt auch meinen Praktikanten (Sebastien Gonnard, Mathieu Candy, Karell Saint-Aubin, Christian Devigny), die durch ihr engagiertes Arbeiten zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Dr. Günther Ross danke ich herzlich für die wertvollen Tipps und die Korrektur meiner Arbeit.

Herrn Dr. Stephan Hoffmann danke ich für die Röntgenstrukturanalysen.

Herrn Prof. Dr. Köhler danke ich für seine Unterstützung in der Schlussphase dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Michael Umkehrer für seine Inspiration und seine Diskussionsbereitschaft.

Bedanken möchte ich mich schließlich bei meiner Freundin und Arbeitskollegin Nadine Jäger für ihre fortwährende Unterstützung.

## Abkürzungsverzeichnis:

$\delta$	Chemische Verschiebung
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
Äq	Äquivalente
Boc	N-tertbutoxycarbonyl
Cq	Quartäres Kohlenstoffatom
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCM	Dichlormethan
EtOH	Ethanol
EE	Ethylacetat
ESI	Electrospray Ionisation
H	Hexan
Hz	Hertz
IMDA	Intramolekulare Diels-Alder
J	Kopplungskonstante
KG	Kieselgel
MCR	Multikomponentenreaktion
MeOH	Methanol
MG	Molgewicht
mL	Milliliter
Pd	Palladium
ppm	parts per million
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography Mass Spectroscopy
HV	Hoch Vakuum
NMR	Kernresonanzspektroskopie
$R_f$	$R_f$ -Wert (ratio of fronts)
RP	Reverse Phase
RT	Raumtemperatur
$R_t$	Retentionszeit
TFA	2,2,2-Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl bzw. Trimethylsilan
$S_N\text{Ar}$	Aromatische Nukleophile Substitution

U-4CR Ugi-Vierkomponentenreaktion

UV Ultraviolett

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>3</b>
<b>3.1</b>	<b>Multikomponentenreaktion (MCR)</b>	<b>3</b>
3.1.1	Historische Entwicklung	4
3.1.2	Die Ugi- Reaktion (U- 4CR)	7
3.1.2.1	Die Produktvielfalt der U-4CR	7
3.1.2.2	Der Mechanismus der U- 4CR	8
3.1.2.3	Die Ugi-4C-3CR Synthese von $\beta$ -Lactamen	10
3.1.2.4	Die Ugi Synthese von 1,5-disubstituierten Tetrazolen	11
3.1.3	Anwendung von MCR in der Pharmaindustrie	13
3.1.4	Die Rolle der Isocyanide und deren Entwicklung	15
3.1.4.1	Historische Entwicklung	15
3.1.4.2	Spaltbare Isocyanide	16
<b>3.2</b>	<b>Die Kombination der Multikomponenten- und der klassischen Chemie</b>	<b>20</b>
3.2.1	Multikomponentenreaktionen mit bifunktionellen Edukten	20
3.2.1.1	Die UDC-Techniken	20
3.2.1.2	MCR/S <sub>N</sub> Ar zur Synthese von Indazolinonen, Benzazepinen oder Benzoxoazepinen	22
3.2.1.3	Tetrazolopiperazinsynthese durch Einsatz von 2-Isocyanoethyltosylat in der Ugi-Tetrazol MCR	23
3.2.2	Multikomponentenreaktionen mit Folgereaktion aus der klassischen Chemie	25
3.2.2.1	Kombination von Passerini- und Knoevenagel-Reaktion	25
3.2.2.2	Passerini-Horner-Wadsworth-Emmons Kombination	26

3.2.2.3	Ugi-Diels Alder Synthese von bicyclischen Lactamen oder Isoindolonen	27
3.2.3	Multikomponenten Domino-Reaktionen	28
<b>3.3</b>	<b>Palladium katalysierte Kupplungen als mögliche Folgereaktionen</b>	<b>29</b>
3.3.1	Die Heck-Reaktion	29
3.3.1.1	Allgemeines und Historisches zur Heck-Reaktion	29
3.3.1.2	Mechanismus der Heck-Reaktion	30
3.3.2	Palladium-katalysierte Heterocyclensynthese	31
3.3.2.1	Aryl-Aryl-Kupplungen	31
3.3.2.2	Palladium-katalysierte N-Arylierungen an Aminen und Amiden	32
3.3.3	Die Kombination von MCRs und Palladium-katalysierten Folgereaktionen	33
<b>4</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>36</b>
<b>4.1</b>	<b>Neue Ugi-Heck Reaktionen</b>	<b>36</b>
4.1.1	Synthese von Indolonen durch U-4CR-Heck	36
4.1.1.1	Synthese der Ugi-Produkte	38
4.1.1.2	Cyclisierung zu Indolonen durch die Heck-Reaktion	39
4.1.2	Indolsynthese nach U-4CR-Heck	41
4.1.2.1	2,3-Dihydroindole nach U-4CR-Heck	42
4.1.2.2	Synthese von 1H-Indolen	44
4.1.2.3	1-H-Indol-2-Carbonsäure Synthese durch den Einsatz spaltbarer Isocyanide	46
<b>4.2</b>	<b>Multikomponentensynthese von Phenanthridinen</b>	<b>49</b>
4.2.1.1	Medizinische Bedeutung von Phenanthridin-6-onen	49
4.2.1.2	Multikomponentensynthese von hoch substituierten Phenanthridin-6-onen	50
4.2.1.3	Synthese von Phenanthridinen	54

<b>4.3</b>	<b>Ugi-Palladium-katalysierte N-Arylierungen</b>	<b>55</b>
4.3.1.1	Kupplung mit Aminen	55
4.3.1.2	Kupplung mit Amidien	56
<b>4.4</b>	<b>4,5-Dihydro-tetrazolo[1,5-a]chinoxaline durch Ugi/ S<sub>N</sub>Ar</b>	<b>62</b>
<b>4.5</b>	<b>Optimierung der Synthese von Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-onen</b>	<b>65</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>Abstract</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>73</b>
<b>7.1</b>	<b>Allgemeine Arbeitstechnik und Analytik</b>	<b>73</b>
<b>7.2</b>	<b>Synthese von Isocyaniden und erforderlichen bifunktionellen Edukten</b>	<b>75</b>
7.2.1	Synthese von spaltbaren Isocyaniden	75
7.2.1.1	N-(4-Phenyl-cyclohex-1-enyl)-formamid <b>39b</b>	75
7.2.1.2	N-Cyclohex-1-enyl-formamid <b>39a</b>	76
7.2.1.3	N-(4-Phenyl-cyclohex-1-enyl)-isocyanid <b>40b</b>	77
7.2.1.4	N-Cyclohex-1-enyl-isocyanid <b>40a</b>	77
7.2.2	Synthese von bifunktionellen Edukten	78
7.2.2.1	2-Fluorphenylisocyanid <b>75</b>	78
7.2.2.2	N-tert-butoxycarbonyl-1,2-ethylendiamin <b>85</b>	79
7.2.2.3	N-tert-butoxycarbonyl-aminoacetaldehyd <b>87</b>	80
<b>7.3</b>	<b>Heterocyclen via Ugi-Heck Reaktionen</b>	<b>81</b>
7.3.1	Synthese von Indol-2-onen	81
7.3.1.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1)	81



## Inhaltsverzeichnis

---

7.3.1.2	2-(3-Benzyliden-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-2-phenyl-acetylamino]-essigsäuremethylester <b>29a</b>	82
7.3.1.3	[2-(3-Benzyliden-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-3-methylbutyrylamino]-essigsäuremethylester <b>29b</b>	83
7.3.1.4	[2-(3-Benzylidene-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-acetylamino]-essigsäuremethylester <b>29c</b>	84
7.3.1.5	2-(3-Benzyliden-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)- <i>N-tert</i> -butyl-2-phenyl-acetamid <b>29d</b>	85
7.3.1.6	<i>N</i> -Benzyl-2-(3-benzyliden-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-acetamid <b>29e</b>	86
7.3.1.7	{2-[3-(4-Nitro-benzyliden)-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl]-acetylamino}-essigsäuremethylester <b>29f</b>	87
7.3.1.8	<i>N</i> -Benzyl-2-[3-(4-nitro-benzyliden)-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl]-acetamid <b>29g</b>	88
7.3.1.9	{2-[2-Oxo-3-(3-trifluoromethyl-benzyliden)-2,3-dihydro-indol-1-yl]-acetylamino}-essigsäuremethylester <b>29h</b>	89
7.3.1.10	{2-[2-Oxo-3-(3-trifluoromethyl-benzylidene)-2,3-dihydro-indol-1-yl]-2-phenyl-acetylamino}-essigsäuremethylester <b>29i</b>	90
7.3.1.11	{2-[3-(3,4-Dimethoxy-benzyliden)-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl]-acetylamino}-essigsäuremethylester <b>29j</b>	91
7.3.1.12	<i>N</i> -Benzyl-2-[3-(3,4-dimethoxy-benzylidene)-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl]-acetamid <b>29k</b>	92
7.3.1.13	[2-(3-Ethyliden-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-acetylamino]-essigsäuremethylester <b>29l</b>	93
7.3.2	Synthese von Indolen	94
7.3.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2)	94
7.3.2.2	1-Acetyl-3-benzylidene-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonsäure- <i>tert</i> -butylamid <b>33a</b>	95
7.3.2.3	1-Acetyl-3-benzylidene-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonsäure-benzylamid <b>33b</b>	96
7.3.2.4	[(1-Acetyl-3-benzylidene-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonyl)-amino]-essigsäuremethylester <b>33c</b>	96

## Inhaltsverzeichnis

---

7.3.2.5	1-Acetyl-3-ethylidene-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonsäure-tert-butylamid <b>33e</b>	97
7.3.2.6	3-Ethylidene-5-fluoro-1-formyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonsäure-tert-butylamid <b>33f</b>	98
7.3.3	1-H-Indole	99
7.3.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3)	99
7.3.3.2	3-Benzyl-1H-indole-2-carbonsäure benzylamid <b>37a</b>	99
7.3.3.3	3-Benzyl-1H-indole-2-carbonsäure tert-butylamid <b>37b</b>	101
7.3.3.4	3-(4-Methoxy-benzyl)-1H-indole-2-carbonsäure tert-butylamid <b>37d</b>	102
7.3.3.5	3-Benzyl-5-methyl-1H-indole-2-carbonsäure benzylamid <b>37e</b>	102
7.3.3.6	3-Benzyl-6-fluoro-1H-indole-2-carbonsäure benzylamid <b>37f</b>	103
7.3.4	1-H-Indole-2-Carbonsäure	105
7.3.4.1	U-4CR-Heck Synthese von 1H-Indolen mit spaltbaren Isocyaniden	105
7.3.4.1.1	3-Benzyl-1H-indole-2-carbonsäure (4-phenyl-cyclohex-1-enyl)-amid <b>41b</b>	105
7.3.4.1.2	3-Benzyl-1H-indole-2-carbonsäure cyclohex-1-enylamid <b>41a</b>	106
7.3.4.2	Synthese von 1-H-Indole-2-Carbonsäure Derivaten	107
7.3.4.2.1	3-Benzyl-1H-indole-2-carbonsäure <b>47</b>	107
7.3.4.2.2	3-Benzyl-1H-indole-2-carbonsäuremethylester <b>46</b>	108
<b>7.4</b>	<b>Heterocyclen synthetisiert durch Ugi-Aryl-Aryl-Kupplung</b>	<b>109</b>
7.4.1	Synthese von Phenanthridin-6-onen	109
7.4.1.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4)	109
7.4.1.2	N-tert-Butyl-2-(6-oxo-6H-phenanthridin-5-yl)-acetamid <b>51a</b>	110
7.4.1.3	N-Benzyl-2-(10-oxo-9,10-dihydro-phenanthren-9-yl)-acetamid <b>51b</b>	111
7.4.1.4	[2-(6-Oxo-6H-phenanthridin-5-yl)-acetylamino]-essigsäuremethyl-ester <b>51c</b>	112
7.4.1.5	N-tert-Butyl-2-(2-fluoro-6-oxo-6H-phenanthridin-5-yl)-acetamid <b>51e</b>	113

## Inhaltsverzeichnis

---

7.4.1.6	N-tert-Butyl-2-(2-methoxy-6-oxo-6H-phenanthridin-5-yl)-acetamid <b>51f</b>	114
7.4.1.7	5-(tert-Butylcarbamoyl-methyl)-6-oxo-5,6-dihydro-phenanthridine-2-carbonsäuremethylester <b>51g</b>	115
7.4.1.8	N-tert-Butyl-2-(9-methyl-6-oxo-6H-phenanthridin-5-yl)-acetamid <b>51h</b>	116
7.4.1.9	N-Benzyl-2-(6-oxo-6H-phenanthridin-5-yl)-isobutyramid <b>51k</b>	117
7.4.2	Synthese von Phenanthridinen	118
7.4.2.1	5-Formyl-5,6-dihydro-phenanthridin-6-carbonsäurebenzylamid <b>55a</b>	118
7.4.2.2	5-Acetyl-9-methoxy-2-methyl-5,6-dihydro-phenanthridine-6-carbonsäure tert-butylamid <b>55b</b>	120
<b>7.5</b>	<b>Ugi-Pd N-Arylierung Reaktionen</b>	<b>121</b>
7.5.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	121
7.5.1.1	Ugi-Vier Komponenten Reaktionen (AAV 5)	121
7.5.1.2	Palladium-katalysierte N-Amidierungen (AAV 6)	122
7.5.2	Indolone	122
7.5.2.1	Ugi-Produkte	122
7.5.2.1.1	2-(Acetyl-isopropyl-amino)-2-(2-bromo-phenyl)-N-ethyl-acetamid <b>64a</b>	122
7.5.2.1.2	2-(Acetyl-isopropyl-amino)-N-benzyl-2-(2-bromo-phenyl)-acetamid <b>64b</b>	123
7.5.2.1.3	2-(Acetyl-isopropyl-amino)-N-benzyl-2-(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-acetamid <b>64c</b>	124
7.5.2.1.4	2-(Acetyl-isopropyl-amino)-2-(2-bromo-5-fluoro-phenyl)-N-(4-methoxy-benzyl)-acetamid <b>64d</b>	125
7.5.2.1.5	N-Benzyl-N-[(2-bromo-phenyl)-tert-butylcarbamoyl-methyl]-benzamid <b>64e</b>	126
7.5.2.2	Synthetisierte Indolone	127
7.5.2.2.1	N-(1-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)-N-isopropyl-acetamid <b>65a</b>	127

## Inhaltsverzeichnis

---

7.5.2.2.2	N-(1-Benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)-N-isopropyl-acetamid <b>65b</b>	127
7.5.2.2.3	N-(5-Benzyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-yl)-N-isopropyl-acetamid <b>65c</b>	128
7.5.2.2.4	N-[5-Fluor-1-(4-methoxy-benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N-isopropyl-acetamid <b>65d</b>	129
7.5.3	Synthese von Chinoxalinonen	130
7.5.3.1	Ugi-Produkte	130
7.5.3.1.1	N-(2-Bromo-phenyl)-N-methylcarbamoylmethyl-acetamid <b>67a</b>	130
7.5.3.1.2	2-[(2-Bromo-phenyl)-formyl-amino]-N-cyclopropyl-2-methyl-propionamid <b>67b</b>	131
7.5.3.1.3	2-[Acetyl-(2-bromo-4-methyl-phenyl)-amino]-N-benzyl-acetamid <b>67c</b>	132
7.5.3.1.4	N-(2-Bromo-4-fluoro-phenyl)-N-methylcarbamoylmethyl-benzamid <b>67d</b>	133
7.5.3.2	Synthetisierte Chinoxalinone	134
7.5.3.2.1	4-Acetyl-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinoxalin-2-on <b>68a</b>	134
7.5.3.2.2	4-Cyclopropyl-2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-chinoxaline-1-carbaldehyd <b>68b</b>	135
7.5.3.2.3	4-Acetyl-1-benzyl-7-methyl-3,4-dihydro-1H-chinoxalin-2-on <b>68c</b>	136
7.5.3.2.4	4-Benzoyl-6-fluor-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinoxalin-2-on <b>68d</b>	137
7.5.4	Synthese von Benzodiazepin-2,5-dionen	138
7.5.4.1	2-Bromo-N-cyclopropyl-N-methylcarbamoylmethyl-benzamid <b>71a</b>	138
7.5.4.2	4-Cyclopropyl-1-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]-diazepin-2,5-dion <b>72a</b>	138
<b>7.6</b>	<b>Synthese von 4,5-dihydro-tetrazolo[1,5-a]chinoxalinen</b>	<b>139</b>
7.6.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	139
7.6.1.1	Synthese von 1,5-disubstituierten Tetrazole (AAV 7)	139

7.6.1.2	S <sub>N</sub> Ar-Synthese von 4,5-dihydro-tetrazolo[1,5- <i>a</i> ]chinoxalinen (AAV 8)	140
7.6.1.3	Cyclopropyl-[[1-(2-fluoro-phenyl)-1H-tetrazol-5-yl]-phenyl-methyl]-amin <b>76a</b>	140
7.6.1.4	4-Phenyl-5-cyclopropyl-4,5-dihydro-tetrazolo[1,5- <i>a</i> ]-chinoxalin <b>77a</b>	141
7.6.1.5	4,4-Dimethyl-5-cyclopropyl-4,5-dihydro-tetrazolo[1,5- <i>a</i> ]-chinoxalin <b>77h</b>	142
7.6.1.6	4-spiro-1'-cyclohexyl-5-phenyl-4,5-dihydro-tetrazolo[1,5- <i>a</i> ]-chinoxalin <b>77i</b>	143
<b>7.7</b>	<b>Kombinatorische Synthese von hoch funktionalisierten Pyrrolo[3,4-<i>b</i>]pyridin-5-onen</b>	<b>144</b>
7.7.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	144
7.7.1.1	Oxazolsynthese (AAV 9)	144
7.7.1.2	Intramolekulare Hetero-Diels-Alder Reaktion/Retro-Michael Retro-Cycloreversion (AAV 10)	144
7.7.1.3	2,6-Bis-(4-chloro-benzyl)-3-hydroxy-7-(4-nitro-phenyl)-4-phenyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]pyridin-5-on <b>83a</b>	145
7.7.1.4	6-(4-Chloro-benzyl)-7-cyclopropyl-3-hydroxy-2-isobutyl-4-methyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]pyridin-5-on <b>83b</b>	146
7.7.1.5	2,6-Bis-(4-chloro-benzyl)-7-cyclopropyl-3-hydroxy-4-phenyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]pyridin-5-on <b>83d</b>	147
7.7.1.6	2,6-Bis-(4-chloro-benzyl)-7-cyclopropyl-3-hydroxy-4-methyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]pyridin-5-on <b>83e</b>	148
7.7.1.7	{2-[2-(4-Chloro-benzyl)-7-cyclopropyl-3-hydroxy-5-oxo-4-phenyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]pyridin-6-yl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butylester <b>83h</b>	149
7.7.1.8	{2-[2-(4-Chloro-benzyl)-7-cyclopropyl-3-hydroxy-4-methyl-5-oxo-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4- <i>b</i> ]pyridin-6-yl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butylester <b>83i</b>	150

## Inhaltsverzeichnis

---

7.7.1.9	(7-Cyclopropyl-3-hydroxy-2-isobutyl-4-methyl-5-oxo-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-essigsäuremethylester <b>83j</b>	151
7.7.1.10	[2-(4-Chloro-benzyl)-7-cyclopropyl-3-hydroxy-4-methyl-5-oxo-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-essigsäuremethylester <b>83i</b>	152
7.7.1.11	7-(4-Amino-phenyl)-2,6-bis-(4-chloro-benzyl)-3-hydroxy-4-phenyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-on <b>92</b>	153
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>155</b>
<b>8.1</b>	<b>Röntgenstrukturanalysen</b>	<b>155</b>
8.1.1	Kristalldaten der Verbindung <b>37a</b>	155
8.1.2	Kristalldaten der Verbindung <b>51h</b>	156
<b>8.2</b>	<b>HPLC-MS Daten [UV, <math>\lambda = 254</math> nm]</b>	<b>157</b>
<b>8.3</b>	<b><math>^1\text{H}</math>-<math>^{13}\text{C}</math> NMR Spektren</b>	<b>161</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>166</b>

# 1 Einleitung

Die kombinatorische Chemie hat sich in den letzten Jahren zu einer der effizientesten Methoden für das Auffinden pharmakologisch relevanter Leitstrukturen entwickelt<sup>[1,2,3]</sup>. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, durch entsprechende Eduktauswahl mittels Multikomponentenreaktionen (MCRs) zugängliche Grundstrukturen in einer Vielzahl von Variationen zu erhalten<sup>[4,5,6,7,8]</sup>. Die Entdeckung von vielseitigen und effizienten Synthesemethoden für eine breite Palette pharmakologisch interessanter Strukturen ist Voraussetzung für das Erstellen großer und differenzierter Substanzbibliotheken, die sich vielfach auch auf die Grundstruktur von Naturstoffen stützen<sup>[9,10,11]</sup>. Die enorme Variabilität der MCR ermöglicht das Anlegen solch großer Substanzbibliotheken, die sich bei der Suche nach neuen pharmakologisch aktiven Strukturen als sehr nützlich erweisen. Die MCR stellt somit eine höchst effektive Synthesestrategie dar, da die Anzahl der möglichen Produkte exponentiell mit der Anzahl der Edukte steigt<sup>[12,13]</sup>.

Innerhalb der Multikomponentenchemie stellt die von *I. Ugi* entwickelte Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR), eine auf Isocyaniden basierenden Multikomponentenreaktion (IMCR), wohl die Reaktion mit der höchsten Diversität dar<sup>[14,15]</sup>.

In vielen Pharmafirmen beschäftigen sich zurzeit Arbeitsgruppen mit der Suche nach neuen MCRs. Insbesondere in der Wirkstofffindung sind neue, automatisierbare und in der kombinatorischen Chemie einsetzbare Reaktionen von unschätzbarem Wert. Die meisten neuen MCRs dienen der Synthese von Heterocyclen. Durch Einschluss des MCR-Grundgerüsts in einen Heterocyclen kann der meist peptidische Charakter der MCR-Produkte umgangen werden. Dies gelingt häufig durch die Kombination der Multikomponenten Chemie mit Folgereaktionen aus der klassischen organischen Chemie. Auf diese Weise können Produkte mit vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften generiert werden<sup>[16]</sup>.

## 2 Aufgabenstellung

In dieser Arbeit sollen durch Kombination von Multikomponentenreaktionen (multi component reactions, MCRs) und Folgereaktionen aus der klassischen Chemie neue Synthesewege von hoch substituierten Heterocyclen entwickelt werden. Die hiermit erreichbare Produktvariabilität ist, neben dem akademischen Anspruch, neue Synthesewege zu suchen, auch für die Wirkstofffindung in der pharmazeutischen Industrie von besonderem Interesse. Daher wird bei der Methodenentwicklung ein besonderes Augenmerk sowohl auf hohe Robustheit und breite Anwendbarkeit gelegt, als auch auf ein weiteres Modifizierungspotential der neuen Ausgangsmoleküle im Sinne einer späteren medizinal-chemischen Optimierung.



## 3 Allgemeiner Teil

### 3.1 Multikomponentenreaktion (MCR)

Multikomponentenreaktionen (MCRs) sind chemische Reaktionen, bei denen mindestens drei Edukte miteinander in einem Reaktionsgefäß umgesetzt werden und ein Produkt bilden, das wesentliche Teile der Edukte enthält<sup>[17]</sup>. Dabei läuft im Allgemeinen eine unterschiedliche Anzahl von Konsekutivreaktionen ab, wonach sich drei Typen von Multikomponentenreaktionen unterscheiden lassen<sup>[18]</sup>:

- i) Die verschiedenen Konsekutivreaktionen verlaufen alle reversibel, stellen also chemische Gleichgewichte dar. Hierfür ist die Strecker-Reaktion ein Beispiel.
- ii) Die einzelnen Reaktionsschritte verlaufen reversibel mit Ausnahme des letzten. Das Produkt wird also in einer irreversiblen Reaktion gebildet, nachdem eine Reihe vorgelagerter Gleichgewichtsschritte durchlaufen wurde. Bei diesem Typus finden sich zumeist die besseren Ausbeuten. Isocyanidgestützte MCRs sind hierfür Beispiele.
- iii) Alle beteiligten Konsekutivreaktionen sind quasi irreversibel. Zahlreiche enzymkatalysierte biochemische Reaktionen in der Zelle verlaufen nach diesem Typus.

In der klassischen organischen Synthese wird ein gewünschtes Produkt in einem mehrstufigen Prozeß hergestellt. Jeweils nur zwei Edukte werden miteinander umgesetzt und erst zahlreiche hintereinander geschaltete Syntheseschritte führen schließlich zum Endprodukt (Multistep-Synthese). Dabei müssen die einzelnen Zwischenprodukte jeweils isoliert und aufgereinigt werden, ehe sie im nächsten Reaktionsschritt weiter umgesetzt werden können. Dies bedingt einen erheblichen Arbeits- und Zeitaufwand. Zudem resultieren bei

vielstufigen Synthesen oft verschwindende Gesamtausbeuten, da sich diese multiplikativ aus den Ausbeuten der Einzelschritte zusammensetzen.

Hier liegen die gewaltigen Vorteile von MCRs als One-Pot Synthesen, die im Folgenden nochmals zusammengefaßt sind<sup>[19]</sup>.

- Einsparung von Zeit,
- von Material,
- von Trennaufwand,
- oft keine Notwendigkeit für H<sub>2</sub>O und O<sub>2</sub>-freie Bedingungen,
- höhere Ausbeuten als bei vergleichbaren Mehrstufenprozessen,
- weniger Nebenprodukte,
- keine in der chemischen Industrie anmeldepflichtigen Zwischenprodukte (Ökologie!),
- hohe Generalisierbarkeit,
- leichte Automatisierbarkeit,
- oft hohe Stereokontrolle,
- höchste Konvergenz.

Auf die besondere Bedeutung der Multikomponentenreaktionen für die kombinatorische Chemie wurde bereits eingangs hingewiesen<sup>[20]</sup>.

### 3.1.1 Historische Entwicklung

Als erste Multikomponentenreaktion läßt sich historisch betrachtet die 1838 von *Laurent* und *Gerhardt* durchgeführte Umsetzung von Bittermandelöl und Ammoniak zur Schiffchen Base des Cyanobenzylamins und Benzaldehyds verstehen<sup>[21]</sup> (Abb. 3-1). In etwas modifizierter Form ist uns diese Synthese als Strecker-Reaktion bekannt, die letztlich  $\alpha$ -Aminosäuren zugänglich macht. 1850 publiziert, gilt diese als die erste dokumentierte MCR und wird auch als Strecker-Dreikomponentenreaktion (S-3CR) bezeichnet<sup>[22]</sup>.

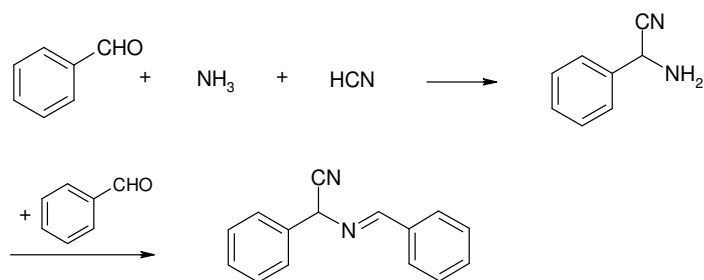


Abbildung 3-1: Umsetzung von Bittermandelöl und Ammoniak

Wichtige und bekannte MCRs sind in der folgenden Abbildung 3-2 noch einmal zusammengefaßt. Dabei verdienen die Hantzsch-Dreikomponentenreaktion<sup>[23,24]</sup> (Ha-3CR), die Biginelli-Dreikomponentenreaktion<sup>[25]</sup> (B-3CR) und die Bucherer-Bergs-Vierkomponentenreaktion<sup>[26]</sup> (BB-4CR) besondere Erwähnung, da sie den Zugang zu jeweils hochsubstituierten, pharmakologisch interessanten Heterocyclen, nämlich den Pyrrolen, Dihydropyrimidinen und Hydantoinen, schaffen. Die BB-4CR stellt darüber hinaus die erste Vierkomponentenreaktion dar.

Ebenfalls direkt zu cyclischen Produkten führen die Asinger-Drei(Vier)komponentenreaktion<sup>[27,28]</sup> (A-3(4)CR) und die erst 1971 entdeckte Cyclopentenonsynthese nach *Pauson* und *Khand*<sup>[29,30]</sup>. Spezielle industrielle Bedeutung erlangten die Synthesen von *Roelen* und *Reppe*<sup>[31]</sup>.

Die vor allem in der Alkaloidsynthese wichtige Mannich-Dreikomponentenreaktion<sup>[32]</sup> (M-3CR) dürfte die wohl am besten untersuchte MCR sein.

Von spezieller Bedeutung ist sicher noch die Passerini-Dreikomponentenreaktion<sup>[33,34]</sup> (P-3CR), da sie am engsten mit der Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR) verwandt ist und die erste auf Isocyaniden basierende MCR darstellt.

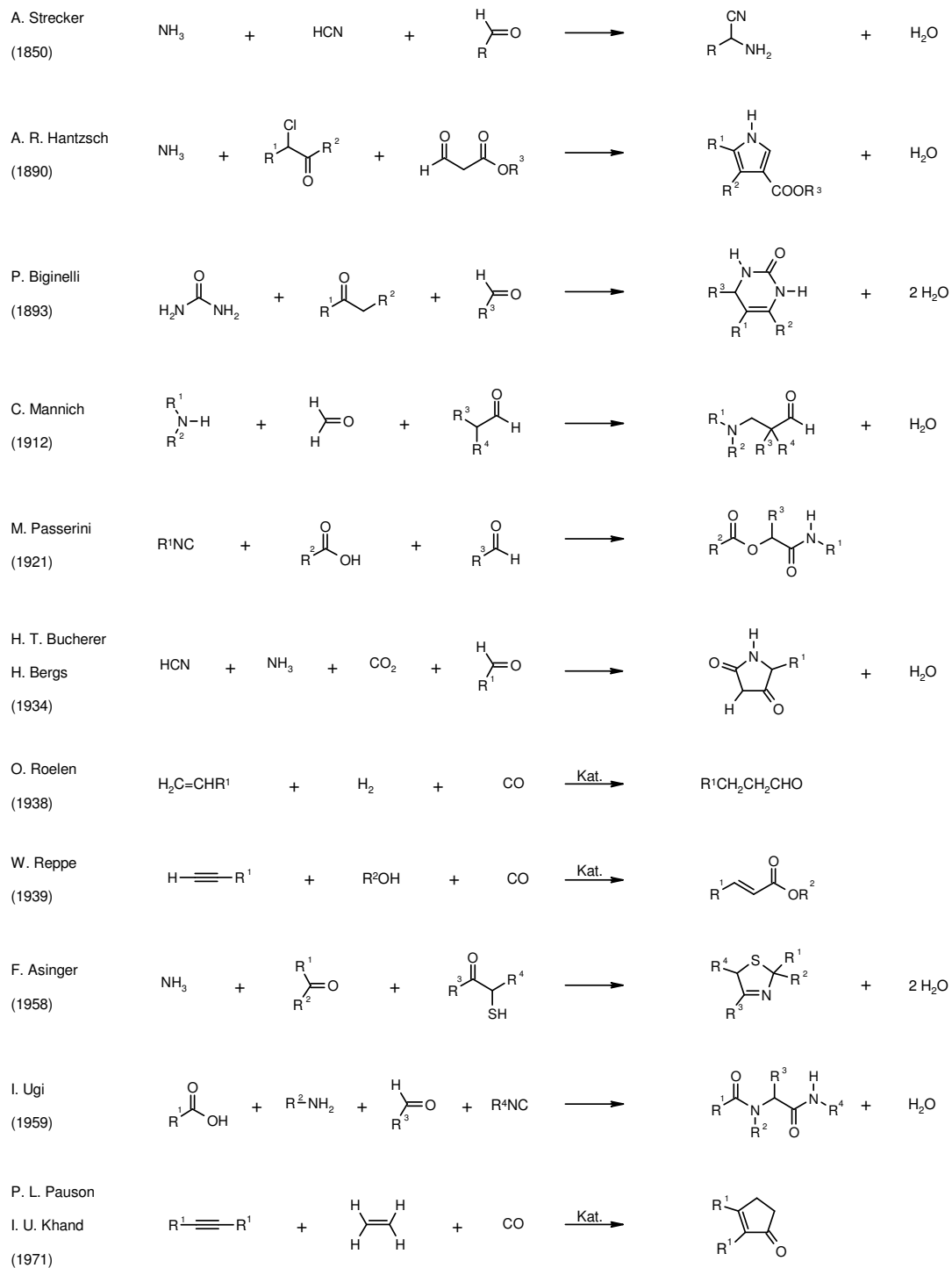


Abbildung 3-2: Die verschiedenen MCRs in chronologischer Reihenfolge

### 3.1.2 Die Ugi- Reaktion (U- 4CR)

1959 entdeckte *I. Ugi* die nach ihm benannte Reaktion<sup>[35,36,37,38]</sup> und entwickelte sie in den folgenden Jahrzehnten stetig weiter. Sie ging bald als Vierkomponenten- oder Ugi-Reaktion in die Literatur ein und stellt die wohl variabelste und vielseitigste Multikomponentenreaktion dar<sup>[39]</sup>.

#### 3.1.2.1 Die Produktvielfalt der U-4CR

In der Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR) reagieren Amine, Carbonylverbindungen und Säuren mit Isocyaniden zu den unterschiedlichsten Produkten. Dies liegt an der außerordentlichen Bandbreite an möglichen Edukten, wie Tabelle 3-1 verdeutlicht.

Tabelle 3-1: Bandbreite der U-4CR-Edukte

Aminkomponente	primäre Amine, sekundäre Amine, Ammoniak, Hydroxylamin, Hydrazine und deren Derivate
Carbonylkomponente	Aldehyde, Ketone
Säurekomponente	Carbonsäuren, Kohlensäuren, Cyanate, Thiocyanate, Selenocyanate, Alkylthiosulfate, Dialkylphosphate, Stickstoffwasserstoffsäure, Schwefelwasserstoff, Selenwasserstoff, Wasser, Kohlenstoffdisulfid

Vor allem die extreme Variationsbreite der Säurekomponente ermöglicht den Aufbau strukturell sehr unterschiedlicher Molekülgerüste. Einen Überblick über die wichtigsten direkt durch U-4CRs aufbaubaren Strukturtypen gibt Abbildung 3-3.

Bedenkt man hierbei noch die Möglichkeiten, die die in jüngster Zeit publizierten Varianten der U-4CR (vgl. 3.2.) durch den Einsatz von bi- und multifunktionellen

Edukten ermöglichen, so erkennt man sehr rasch die enorme Leistungsfähigkeit dieser auf Isocyaniden basierenden MCR. Darüber hinaus sind sogar Varianten vorstellbar, bei denen die Isocyanidkomponente selbst durch die isolobalen Moleküle Kohlenmonoxid oder Cyanwasserstoff ersetzt wird<sup>[40]</sup>.

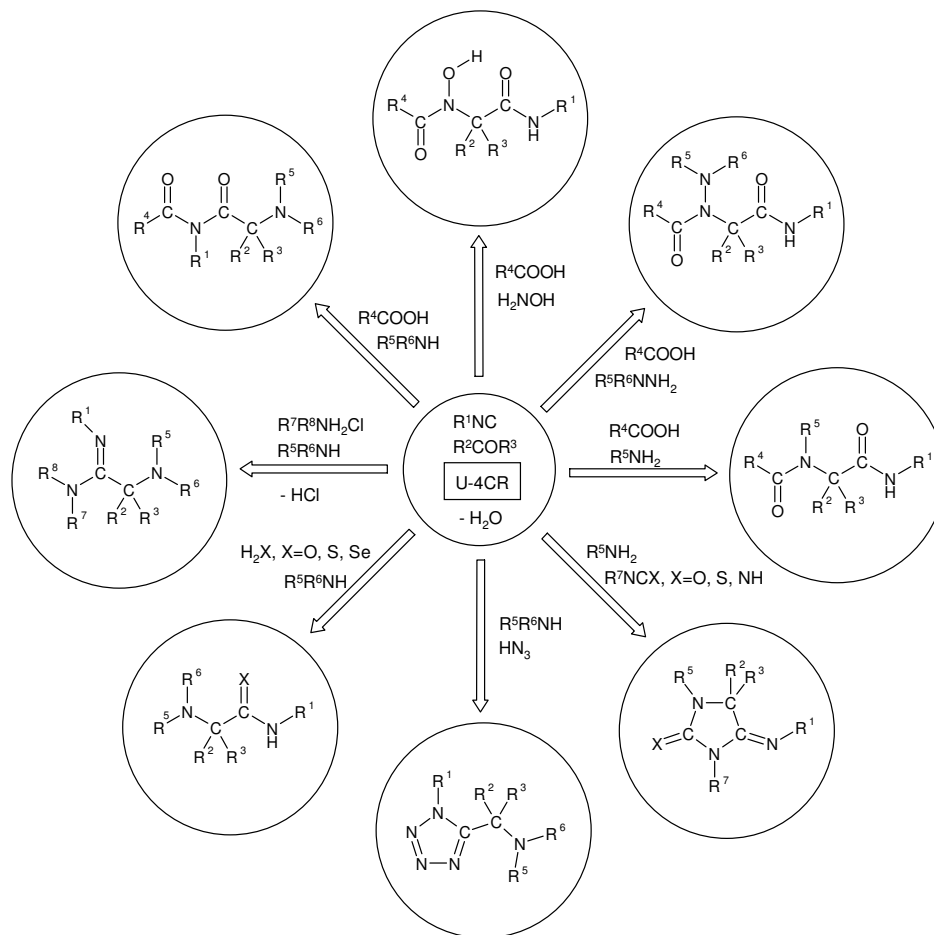


Abbildung 3-3: Überblick über die wichtigsten U-4CR-Produkte

### 3.1.2.2 Der Mechanismus der U-4CR

Mechanistisch gesehen verläuft die U-4CR äußerst komplex<sup>[41]</sup>. Eine zentrale Rolle spielt dabei das Isocyanid **1**, das in der Lage ist, sowohl Elektrophile als auch Nucleophile in  $\alpha$ -Position zu addieren (Abb. 3-4). Dabei geht der formal zweiwertige carbene Kohlenstoff exergonisch und damit irreversibel in den

vierwertigen Zustand über. Dieser Übergang stellt dem für eine MCR zweiten Typ charakteristischen irreversiblen Schritt dar.

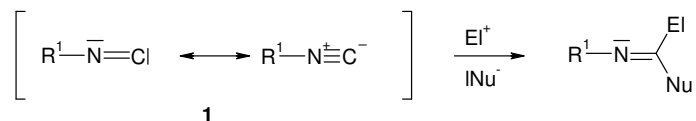


Abbildung 3-4:  $\alpha$ -Addition an das Isocyanid

Bei der U-4CR ist das Elektrophil ein hochreaktives Iminiumion **5**, das Nucleophil die konjugierte Base **6** der verwendeten Säure. Diese Intermediate werden dadurch gebildet, daß in vorgelagerten Gleichgewichtsreaktionen die Oxokomponente **2** und das Amin **3** unter Bildung einer Schiffschen Base **4** kondensieren, welche durch die Säurekomponente protoniert wird (Abb. 3-5).

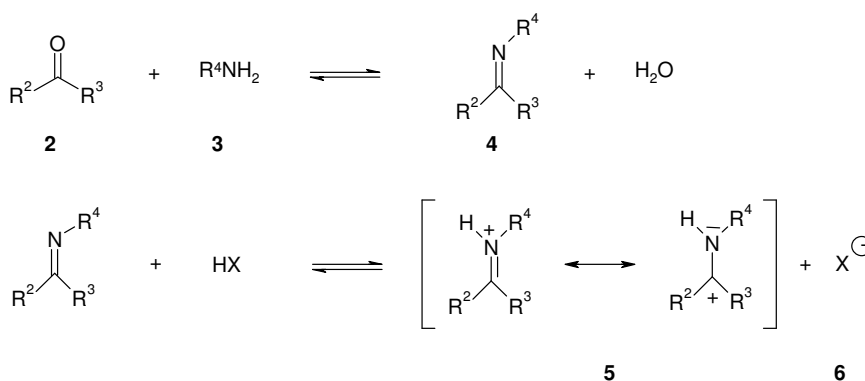


Abbildung 3-5: Bildung des Iminiumions

Dieses Salzpaar addiert nun an den Isocyanidkohlenstoff und liefert ein zumeist hochreaktives  $\alpha$ -Addukt **7**, welches prinzipiell zu verschiedenen Endprodukten umlagern kann (Abb. 3-6).

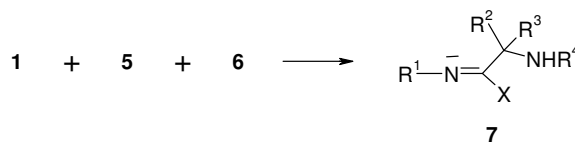


Abbildung 3-6: Bildung des  $\alpha$ -Addukts

In welcher Weise diese Umlagerung erfolgt, wird entscheidend durch die Art der eingesetzten Säure bestimmt. Aber auch die Aminkomponente spielt eine große Rolle. Werden eine Carbonsäure und ein primäres Amin verwendet, wird die NH-Funktion des  $\alpha$ -Addukts intramolekular unter Bildung eines  $\alpha$ -N-Acyminosäureamids **8** acyliert (Abb. 3-7). Treibende Kraft ist die Ausbildung zweier neuer stabiler Amidbindungen.

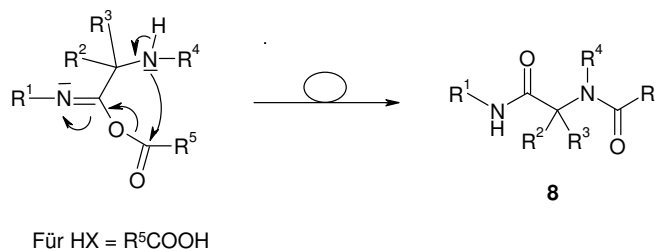


Abbildung 3-7:  $\alpha$ -Addukt und Umlagerung für ein primäres Amin und eine Carbonsäure

### 3.1.2.3 Die Ugi-4C-3CR Synthese von $\beta$ -Lactamen

Eine besondere Variante der U-4CR ist die Synthese von  $\beta$ -Lactamen. Durch die Verwendung von  $\beta$ -Aminosäuren als Edukte liegen Säure- und Aminkomponente zugleich in einem Molekül vor.<sup>[42,43,44,45]</sup> In diesem Fall spricht man auch von einer Ugi-4-Zentren-3-Komponenten-Reaktion (U-4C-3CR).  $\beta$ -Lactame haben pharmakologisch eine sehr große Bedeutung.<sup>[46,47,48,49]</sup>

Mechanistisch betrachtet läuft die Bildung der  $\beta$ -Lactame in der U-4C-3CR folgendermaßen ab (Abb. 3-8):



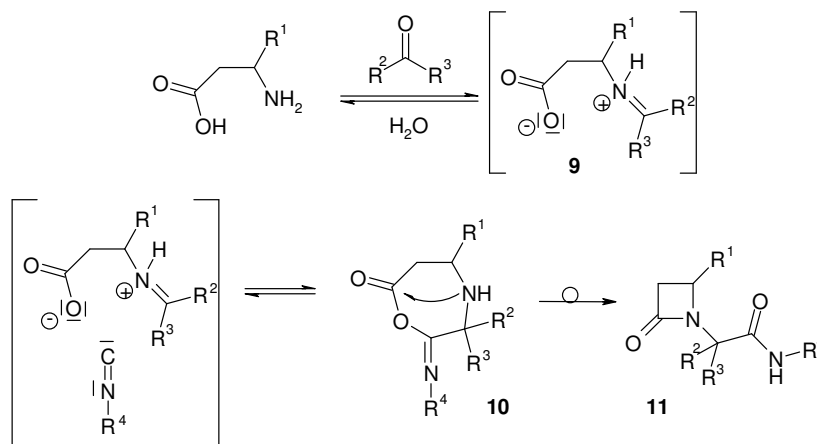


Abbildung 3-8: Bildung von  $\beta$ -Lactamen mittels U-4C-3CR

Nach Ausbildung des Imins bzw. des Iminiumions **9** führt die Addition an das Isocyanid zur Bildung des  $\alpha$ -Addukts. Dabei entsteht ein siebengliedriger Ring **10**, der sich wie bei der klassischen Ugi-Reaktion irreversibel umlagert. Durch sekundäre, transannulare O,N-Acylwanderung entsteht dabei der stabile  $\beta$ -Lactamring **11**.

#### 3.1.2.4 Die Ugi Synthese von 1,5-disubstituierten Tetrazolen

Eine effiziente Methode zur Darstellung von 1,5-disubstituierten Tetrazolen stellt die Ugi-Reaktion dar. Entscheidend ist hierbei die Tatsache, dass in der U-4CR anstelle einer Carbonsäure auch andere Säuren eingesetzt werden können. Bei der Verwendung von Stickstoffwasserstoffsäure  $HN_3$  (bzw.  $TMSN_3$  als besser handhabbares Äquivalent) ergeben sich substituierte Tetrazole.

Mechanistisch läuft die Tetrazolbildung folgendermaßen ab (Abb. 3-9):

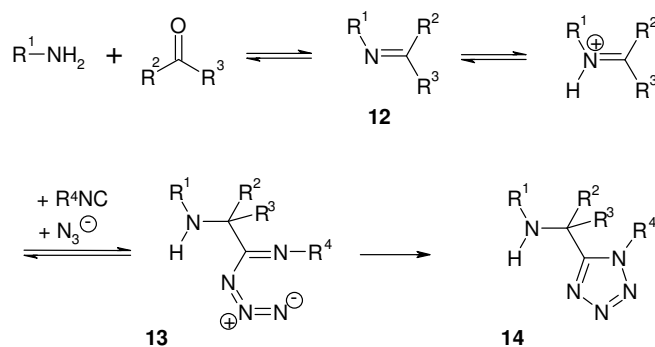


Abbildung 3-9: Mechanismus für die Tetrazol-Bildung mittels U-4CR

Nach der Bildung des Imins **12** wird dieses durch die Stickstoffwasserstoffsäure protoniert. Daraufhin bildet sich durch Addition von Isocyanid und Azid-Ion das  $\alpha$ -Addukt **13**. Ein nachfolgender Ringschluß führt zum Tetrazol **14**. Neben der Bildung neuer Bindungen ist in diesem Fall besonders die Entstehung eines aromatischen Systems energetisch für den Reaktionsverlauf ausschlaggebend.

Tetrazole spielen in der medizinischen Chemie eine wichtige Rolle. Diese – vor allem arylische Tetrazol-Derivate – finden sich in vielen Wirkstoffen wieder, wie zum Beispiel bei Losartan (Abb. 3-10), einem Medikament gegen Bluthochdruck.<sup>[50]</sup>

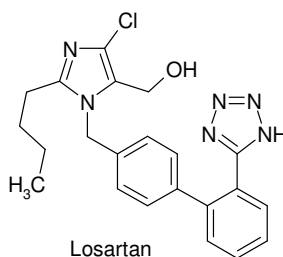


Abbildung 3-10: Losartan, ein Antihypertonikum

5-Substituierte 1H-Tetrazole sind von Bedeutung, da die Tetrazol-Funktionalität isoster eine Carboxylgruppe zu ersetzen vermag<sup>[51,52,53]</sup>. Isooster (synonym mit bio-isoster) bedeutet hier, dass austauschbare funktionelle Gruppen ähnliche physikochemische Eigenschaften haben und sich auch biologisch ähnlich verhalten. Allerdings sind 1-H Tetrazole im Vergleich zu Carbonsäuren sehr viel

schlechter metabolisierbar. Damit ist oft auch ein längerer Verbleib der entsprechenden Wirkstoffe im Organismus verbunden<sup>[54]</sup>.

### 3.1.3 Anwendung von MCR in der Pharmaindustrie

Bislang sind nur wenige Anwendungen von Multikomponentenreaktionen in der großtechnischen Herstellung von Wirkstoffen bekannt. Doch bei der Suche nach neuen Leitstrukturen mittels kombinatorischer Synthese sind MCRs in der industriellen Forschung nicht mehr wegzudenken. SmithKline Beecham Pharmaceuticals hat beispielweise auf der Suche nach p38 MAP Kinase Inhibitoren mittels Multikomponentenchemie hochpotente Verbindungen gefunden<sup>[55]</sup>. Die Synthese entsprechender Substanzbibliotheken basierte hierbei auf bei Van Leusen beschriebenen MCR-Varianten<sup>[56]</sup>, die zu Imidazolen führen. Der nach diesem Programm entwickelte Inhibitor befindet sich zur Zeit in der klinischen Entwicklung. Die benötigte Substanz für die klinischen Studien wird in einem Eintopfverfahren durch die Multikomponentenreaktion von Methylglyoxal, Amin und p-Fluorphenyl-tosylmethylisocyanid hergestellt (Abb. 3-11).

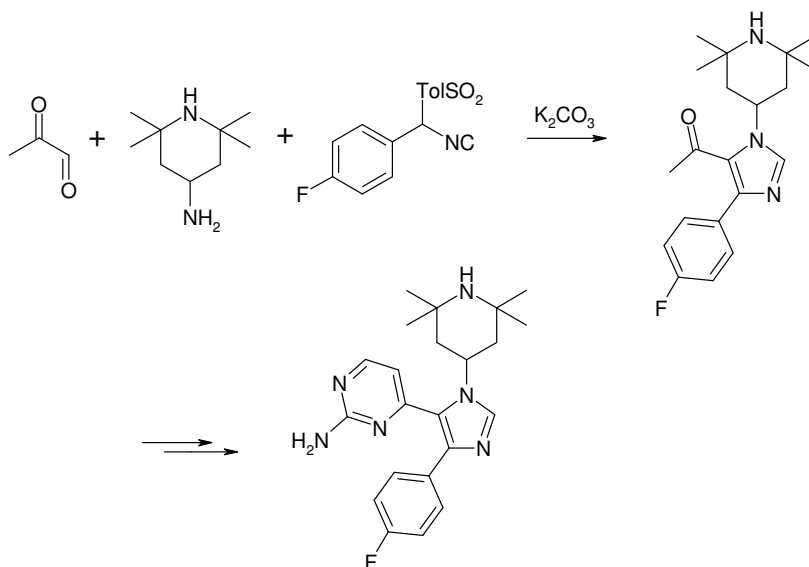


Abbildung 3-11: Synthese des p38 MAP Kinase Inhibitor von SmithKline Becham Pharmaceuticals

Ein weiteres kürzlich veröffentlichtes Beispiel beschreibt die hochkonvergente Synthese von Ecteinascidin 743 von Fukuyama et al.<sup>[57]</sup> Dieser aus dem marinen Organismus *Ecteinascidia turbinata* isolierte Naturstoff besitzt hohe tumorstatische Eigenschaften und befindet sich im Moment in der klinischen Entwicklung bei Pharma Mar. Die erste Totalsynthese dieses komplexen Moleküls wurde 1996 von Corey et al. veröffentlicht und verläuft über 39 Stufen bei einer Gesamtausbeute von 0,348 %. Die von Fukuyama veröffentlichte Synthese weist deutlich mehr Stufen auf, besitzt jedoch den Vorteil, industriell einsetzbar zu sein. Dies wird unter anderem durch den Einsatz der Ugi-4CR erreicht (Abb. 3-12). Wenn man den Anteil des in der U-4CR geformten Molekulargewichts mit dem des Ecteinascidin-Moleküls in Relation setzt, so ergibt sich, dass in diesem einen Reaktionsschritt 68% des Zielmoleküls (ohne Miteinbeziehung der Schutzgruppen) aufgebaut werden.

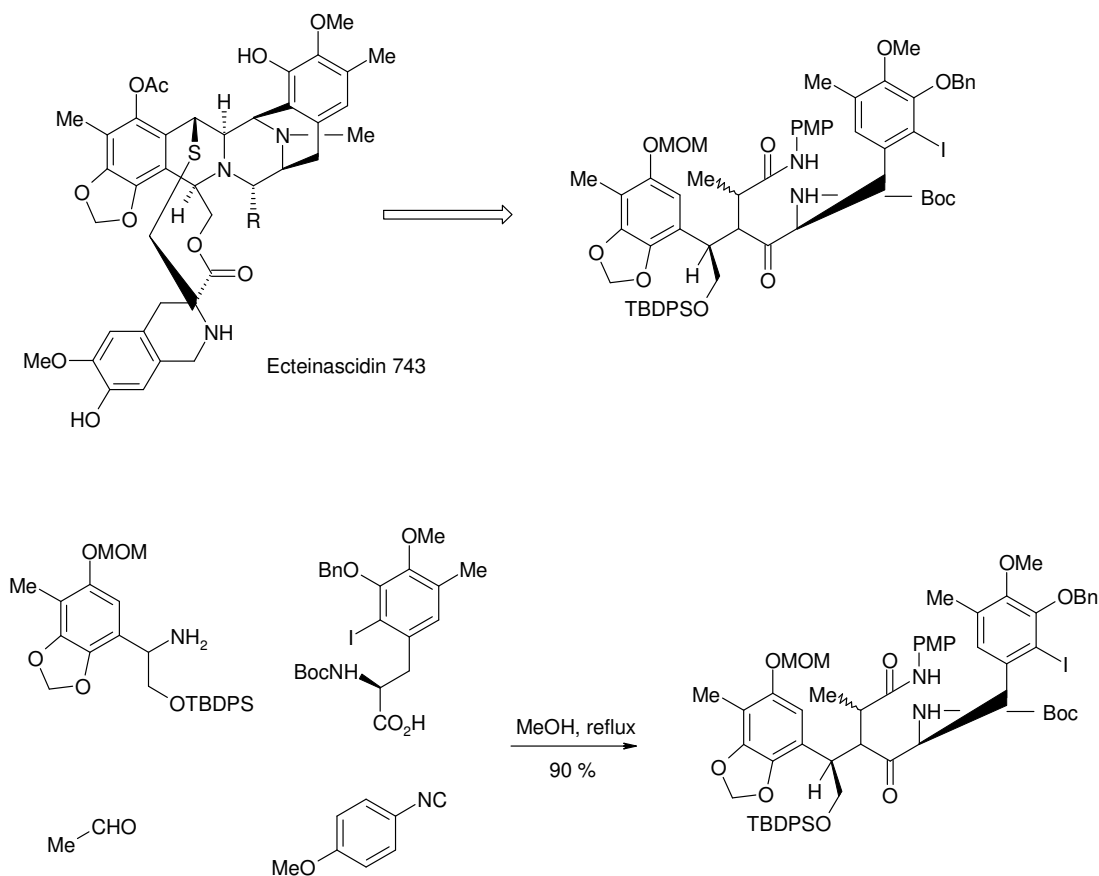


Abbildung 3-12: Ugi-4CR in der Totalsynthese von Ecteinascidin 743 nach Fukuyama et al.

### 3.1.4 Die Rolle der Isocyanide und deren Entwicklung

#### 3.1.4.1 Historische Entwicklung

Eng verknüpft mit der Ugi-Reaktion ist die Entwicklung der Isocyanidsynthese (vgl. Abb. 3-13). Zwar gelang es bereits 1859 Lieke, Allyliodid mit Silbercyanid zu Allylisocyanid umzusetzen<sup>[58]</sup>, und Hoffmann und Gautier erkannten einige Jahre später Isocyanide als neue Substanzklasse<sup>[59]</sup>, doch führten lange Jahre Isocyanide ein Schattendasein in der präparativen organischen Chemie, auch nach 1930, als es Lindemann und Wiegrebe erstmals gelang, deren Struktur aufzuklären<sup>[60]</sup>. Dies lag sicher nur zum Teil an ihrem extrem unangenehmen Geruch, der die Arbeit mit ihnen erschwerte. Ausschlaggebend waren sicher auch der große Zeitaufwand für deren Synthese und die schlechten Ausbeuten<sup>[61,62]</sup>.

Erst 1958 erkannte I. Ugi die Möglichkeit, Isocyanide durch Dehydratisierung von Formylaminen einfach und in guter Ausbeute herzustellen, wodurch die Chemie dieser Verbindungsklasse einen enormen Aufschwung erlebte<sup>[62,63,63,64,65,66,67]</sup>. Bereits 1971 waren 325 Isocyanide beschrieben<sup>[61]</sup>.

Die Dehydratisierung der im Allgemeinen durch Ameisensäure oder Ameisensäuremethylester *N*-formylierten primären Amine gelingt durch Dehydratisierungsreagenzien wie Phosgen, Thionylchlorid, Toluolsulfonsäurechlorid oder Phosphoroxchlorid in Gegenwart von Di- und Trialkylaminen, Dialkylarylaminen oder Pyridin als Basen. Vor allem wegen der simplen Aufarbeitung ist die Verwendung von Phosgen aus chemischer Sicht optimal. Infolge der Stigmatisierung von Phosgen und der damit verbundenen gesetzlichen Reglementierung wird jedoch meist auf Diphosgen und Triphosgen ausgewichen. Die Methode der Wahl speziell im Labormaßstab ist heute die Dehydratisierung mittels Phosphoroxchlorid in Gegenwart von Diisopropylamin bzw. Triethylamin.

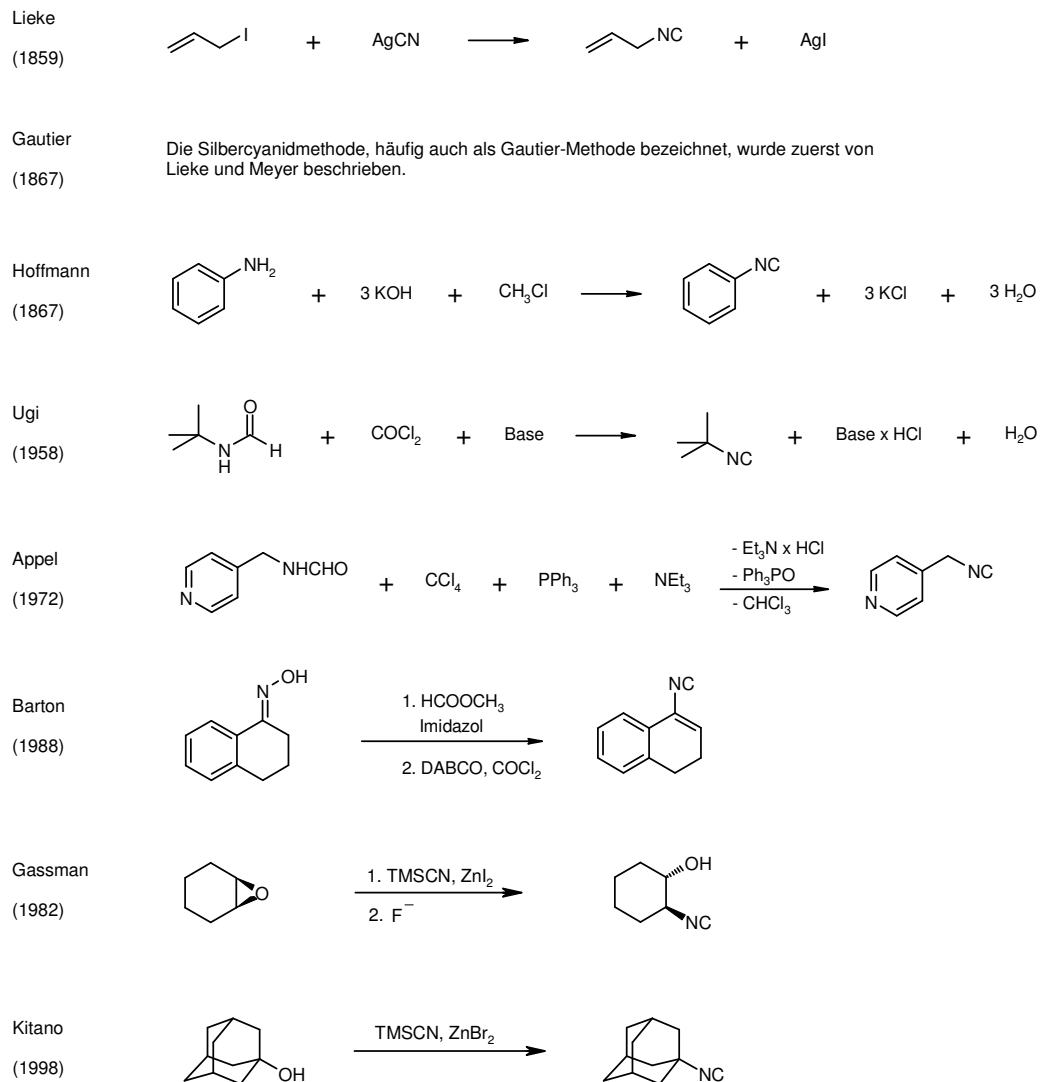


Abbildung 3-13: Entwicklung der Isocyanidsynthese

### 3.1.4.2 Spaltbare Isocyanide

Einige spaltbare Isocyanide stellen ein besonders wichtiges Instrument in den auf Isocyaniden basierenden Multikomponentenreaktionen dar, da sie nach der Reaktion in die verschiedensten Funktionalitäten umgewandelt werden können. Dadurch kommen sie dem von *Armstrong et al.* eingeführten Konzept des „universal isocyanide“ näher. Diesbezüglich rückten in den letzten Jahren das Cyclohexenylisocyanid<sup>[18,19]</sup> von *Armstrong et al.* und die Isocyanoethyl-

carbonate<sup>[143]</sup> von *Lindhorst et al.* in den Mittelpunkt des Interesses. Durch deren enorme Bedeutung für die IMCR werden diese beiden Vertreter von spaltbaren Isocyaniden im Folgenden etwas näher beleuchtet.

Säurelabile Cyclohexenylamide nach Armstrong et al.

Die Synthese des Cyclohexenylisocyanids erfolgt klassisch über das Formamid, welches über mehrere Stufen aus Cyclohexanon gewonnen wird<sup>[18,19]</sup>. Das Isocyanid läßt sich wie gewohnt in der U-4CR einsetzen, wobei die entstehenden Cyclohexenylamide **15** über so genannte Münchnone **16** in Carbonsäuren **17**, Carbonsäureester und Thioester überführt werden können (vgl. Abb.3-14).

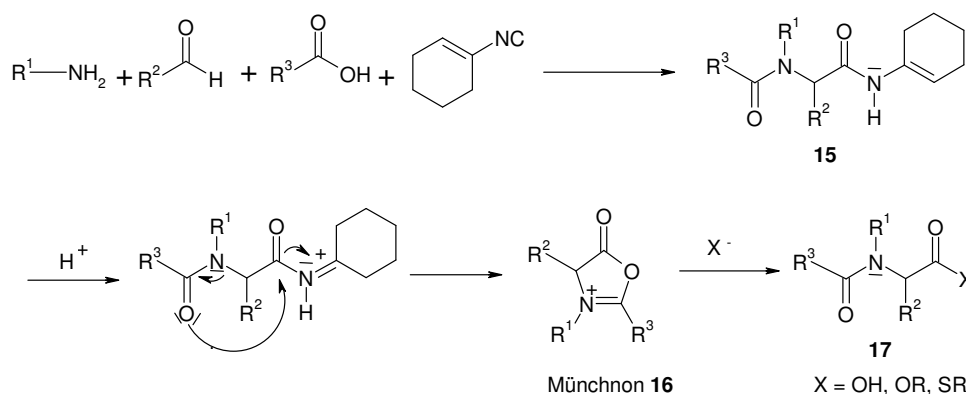


Abbildung 3-14 Einsatz von Cyclohexenylisocyanid in einer Ugi-4CR und die Spaltung via Münchnon

Basenlabile sekundäre Amide durch den Einsatz von 2-Isocyanoethyl-alkylcarbonaten nach Lindhorst et al.

Die Synthese von 2,2-Dimethyl-2-iscyano-alkylcarbonaten erfolgt durch eine basische Oxazolinspaltung mit Butyllithium und Chlorameisensäurealkylestern als Abfangreagenz (vgl. Abb. 3-15)<sup>[142]</sup>.

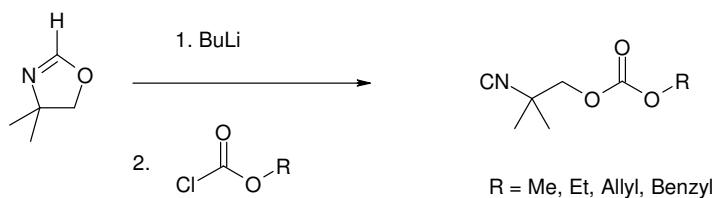


Abbildung 3-15: Synthese von 2,2-Dimethyl-2-isocyano-alkylcarbonaten

Die erhaltenen 2-Isocyano-alkylcarbonate können wie gewohnt in der U-4CR eingesetzt werden (vgl. Abb. 3-16) und anschließend durch eine nachfolgende basische Abspaltung des Isocyanidrestes (vgl. Abb. 3-17) in die entsprechenden Ester oder die freie Carbonsäuren umgewandelt werden, die dann für entsprechende Folgereaktionen genutzt werden können.

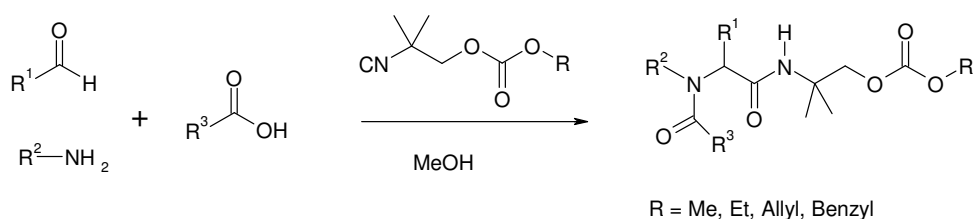


Abbildung 3-16: 2,2-Dimethyl-2-isocyano-ethyl-alkylcarbonate in der U-4CR

Der Mechanismus der Abspaltung wird laut *Lindhorst et al.* wie folgt angenommen: Zunächst wird das sekundäre Amid **18** deprotoniert, worauf es zu einer intramolekularen Cyclisierung zu *N*-acylierten-Urethanen **19** kommt, die leicht durch Nucleophile, wie bei der Cyclisierung frei gewordenes Alkoholat, gespalten werden. Hierdurch werden allgemein  $\alpha$ -Aminosäureester **20** und 4,4-Dimethyloxazolidin-2-on **21** erhalten.



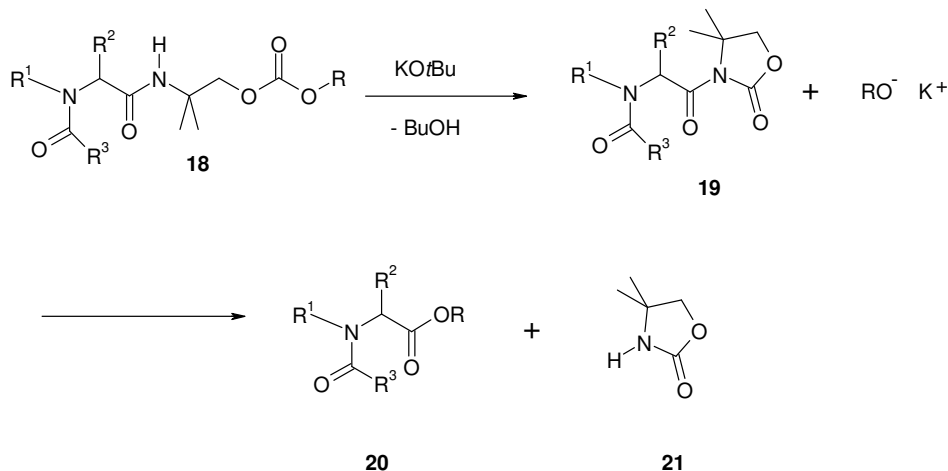


Abbildung 3-17: Basische Spaltung des sekundären Amids mit KOtBu

Durch die in Abbildung 3-18 aufgezeigte Synthese von biologisch aktiven Benzodiazepinen **23** mittels U-5C-4CR ist das enorme Potential von spaltbaren Isocyaniden erkennbar, da die zum Benzodiazepin **23** führende Ringschlußreaktion nur durch den Einsatz einer spaltbaren Isocyanidkomponente ermöglicht wird.

In diesem speziellen Fall wird das intermediär gebildete *N*-acylierte Urethan **22** durch die Aminofunktion nukleophil gespalten, wodurch es zur Ausbildung des bicyclischen Produktes **23** kommt.

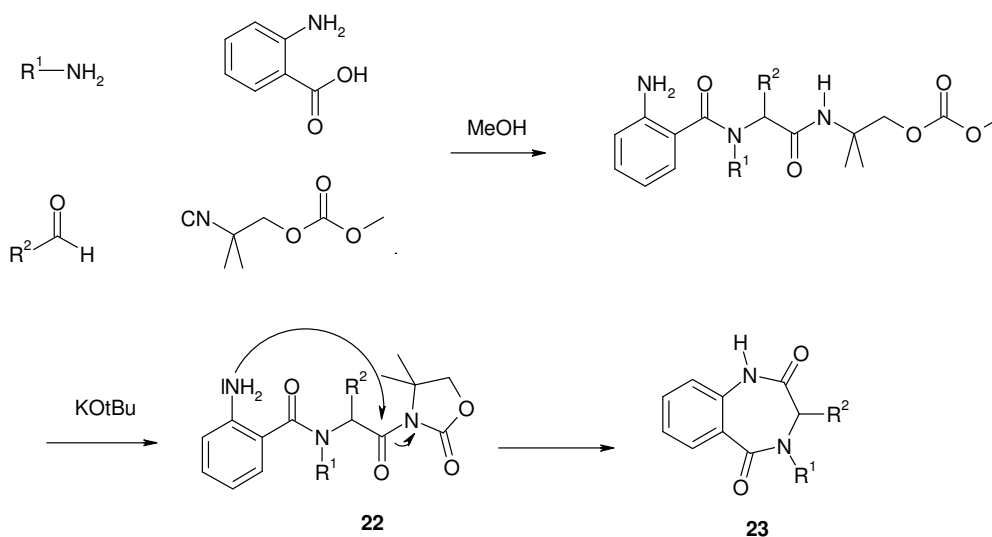


Abbildung 3-18: Benzodiazepinsynthese mittels spaltbarem Isocyanid in einer U-5C-4CR

## 3.2 Die Kombination der Multikomponenten- und der klassischen Chemie

Die intensiven Bemühungen der Pharmaindustrie und verschiedener wissenschaftlicher Forschungsgruppen führten zur Entwicklung zahlreicher neuer Multikomponentenreaktionen. Die aktuellen Entwicklungen basieren hierbei oft auf dem Einsatz von bi- oder multifunktionellen Edukten, wodurch eine Vereinigung von mehreren Multikomponentenreaktionen<sup>[68]</sup> oder die Vereinigung von Multikomponentenreaktionen und klassischen Synthesesequenzen ermöglicht wird. Hierbei werden zum Beispiel bestehende Multikomponentenreaktionen miteinander oder mit verschiedenen Folge- oder Ringschlußreaktionen kombiniert, was zum Aufbau neuer, komplexer Heterocyclen führt<sup>[69,70]</sup>. Als klassische Folgereaktion finden zum Beispiel Wittig-Reaktionen und deren Varianten, Diels-Alder-Reaktionen, Knoevenagel-Reaktionen, nukleophile Substitutionen und Metathesen Anwendung. Als weitere Möglichkeit für eine an die MCR angeschlossene Cyclisierung ist eine Kondensation von zuvor geschützten multifunktionellen Edukten möglich. Auf den folgenden Seiten werden einige aktuelle, auf Isocyaniden basierende Multikomponentenreaktionen (IMCRs) vorgestellt, bei denen das eben erläuterte Vereinigungskonzept verwirklicht ist.

### 3.2.1 Multikomponentenreaktionen mit bifunktionellen Edukten

#### 3.2.1.1 Die UDC-Techniken

Unter dem Begriff UDC-Techniken (Ugi/ De-Boc/ Cyclisierung) werden alle Synthesestrategien subsummiert, die Boc-geschützte Edukte in einer Ugi-Reaktion einsetzen. Nach der Ugi-Reaktion wird die Boc-Gruppe (tert-Butyloxycarbonyl) gespalten, wodurch eine Cyclisierung ermöglicht wird<sup>[71]</sup>.

Als erste veröffentlichte die Arbeitsgruppe von *Hulme et al.* bei der Firma Amgen eine neuartige Benzimidazolsynthese via UDC-Strategie (Abb. 3-19).

Hier werden mono-Boc-geschützte ortho-Phenylendiamine in der U-4CR verwendet und das MCR-Produkt anschließend mit TFA in Dichlormethan aufgenommen. Dabei wird die Boc-Gruppe gespalten und das entschützte Amin initiiert die anschließende Cyclisierung der Verbindung.

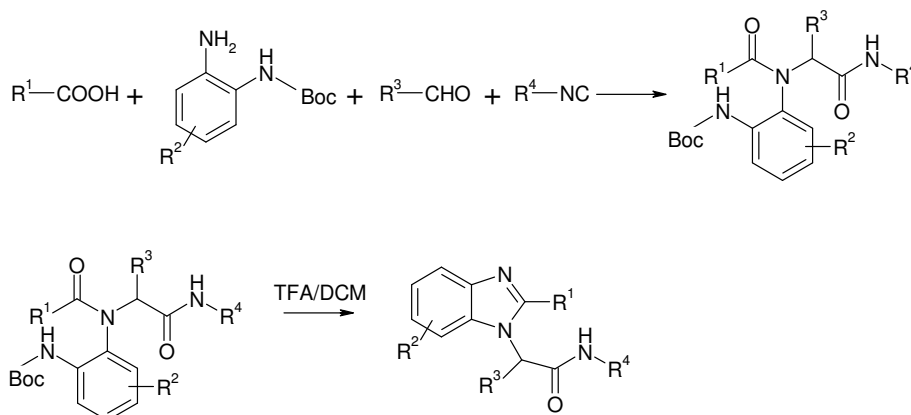
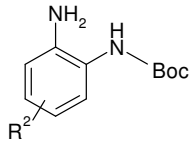
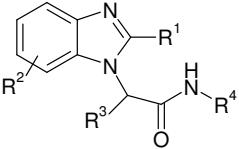
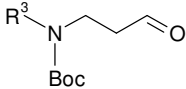
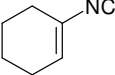
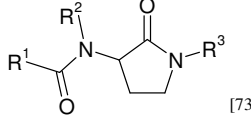
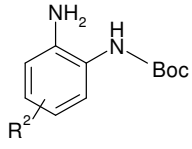
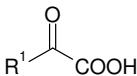
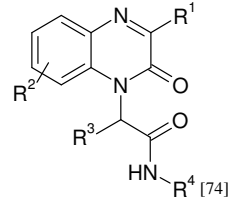
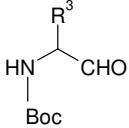
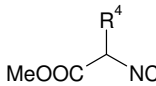
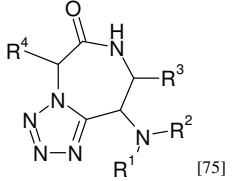


Abbildung 3-19: Eine U-4CR mit mono-Boc-geschützten ortho-Phenylendiaminen gefolgt von einer DeBoc/Cyclisierung mit TFA nach Hulme et al.<sup>[72]</sup> führt zu mehrfach substituierten Benzimidazolen.

Selbstverständlich bietet diese Strategie eine vielfältige Reihe von Variationen, je nachdem welches Edukt die Boc-geschützte Funktionalität enthält. Andere Strukturen, die durch UDC-Techniken erhältlich sind, sind in der Tabelle 3-2 zusammengefasst.

Tabelle3-2: Durch UDC-Strategie zugängliche Strukturtypen

Amin	Aldehyd	Säure	Isocyanid	UDC-Produkt
	$R^3-CHO$	$R^1-COOH$	$R^4-NC$	
$R^2-NH_2$		$R^1-COOH$		 [73]
	$R^3-CHO$		$R^4-NC$	 [74]
$R^1-NH-R^2$		$TMSN_3$		 [75]

### 3.2.1.2 MCR/S<sub>N</sub>Ar zur Synthese von Indazolinonen, Benzazepinen oder Benzoxazepinen

Ein weiteres Beispiel aus dieser Arbeitsgruppe ist die Synthese von Indazolinonen, Benzazepinen oder Benzoxazepinen mittels MCR/S<sub>N</sub>Ar nach Hulme et al. (Abb. 3-20). In der U-4CR werden p-Fluorbenzoesäure und monogeschützte Diamine oder Hydroxyamine eingesetzt. Anschließend wird durch Abspaltung der Boc-Gruppe unter sauren Bedingungen eine aromatische Substitution (S<sub>N</sub>Ar) ermöglicht.

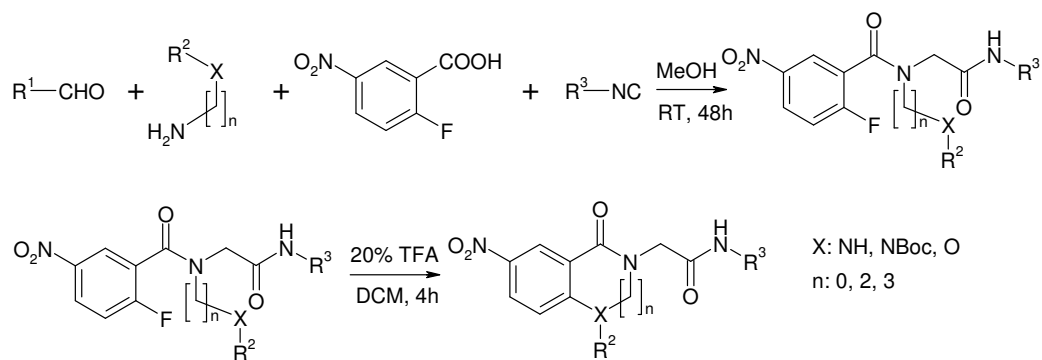


Abbildung 3-20: Kombination der U-4CR und einer nukleophilen aromatischen Substitution ( $S_NAr$ ) nach Hulme et al.<sup>[76]</sup> zur Darstellung von Indazolinonen, Benzazepinen oder Benzoxazepinen (2002)

Diese Methodologie wurde später auf andere Gebieten weiter expandiert. Zum Beispiel haben *Cristau et al.*<sup>[77,78,79]</sup> die Kombination der U-4CR und der intramolekularen  $S_NAr$  für die Synthese von Biarylethern angewendet (Abb. 3-21). Die resultierenden Macrocyclen finden sich in vielen biologisch relevanten Naturstoffen.

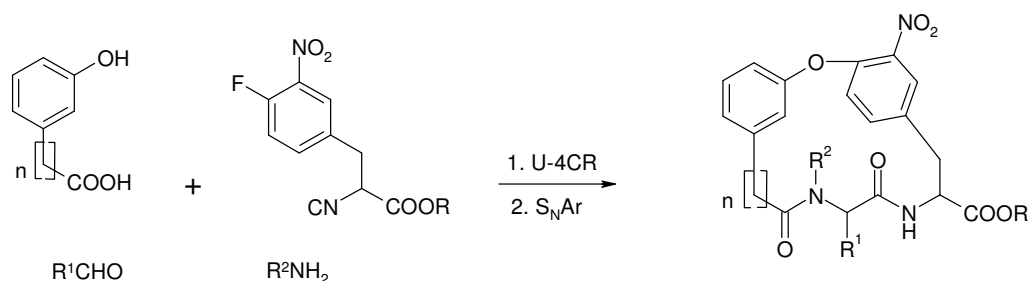


Abbildung 3-21: Macrocyclische Biarylether durch Ugi- $S_NAr$  Synthese

### 3.2.1.3 Tetrazolopiperazinsynthese durch Einsatz von 2-Isocyanoethyltosylat in der Ugi-Tetrazol MCR

In einer Arbeit von *Umkehrer et al.* wurde ein spezielles bifunktionelles Isocyanid in der Ugi-Reaktion eingesetzt<sup>[80]</sup>. 2-Isocyanoethyltosylat, synthetisiert in zwei Synthesestufen aus den entsprechenden Aminoalkoholen (Abb. 3-22),

wird als alkylierendes Isocyanid in einer neuartigen U-5C-4CR zum Aufbau von Tetrazolopiperazinen eingesetzt.

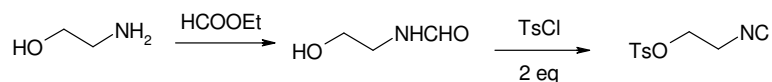


Abbildung 3-22: Synthese von 2-Isocyanoethyltosylaten

Der Mechanismus der Reaktion (Abb. 3-23) wird analog des Mechanismus der in Kapitel 3.1.2.4 vorgestellten Tetrazol-MCR angenommen. Der Einsatz eines alkylierenden Isocyanids führt hierbei aber zu einer an die Tetrazol-MCR angeschlossenen Alkylierung des durch die Tetrazol-MCR gebildeten sekundären Amins **24**. Hierdurch kommt es zu einer Cyclisierung, die zum gewünschten Tetrazolopiperazin **25** führt.

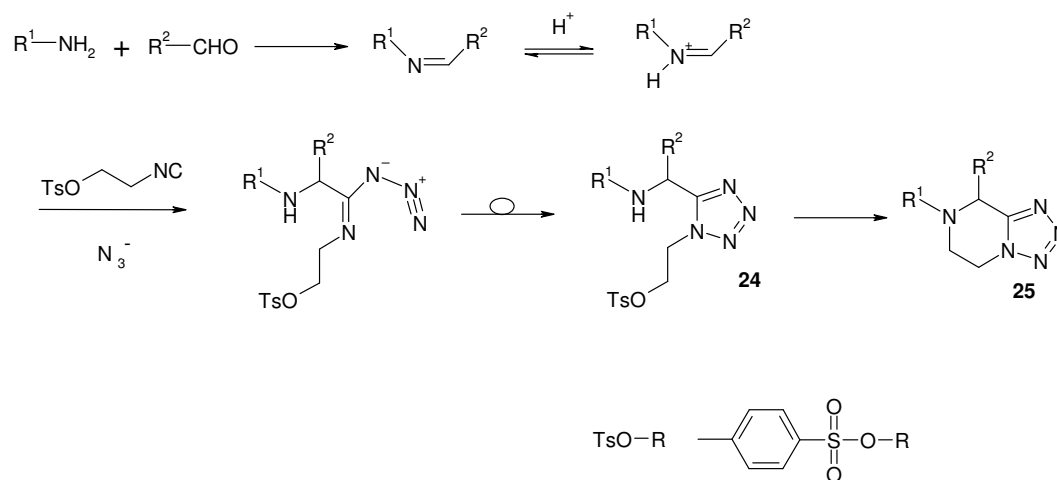


Abbildung 3-23: Tetrazolopiperazinsynthese nach Umkehrer et al. (2004) durch den Einsatz 2-Isocyanotosylaten in einer U-5C-4CR.

### 3.2.2 Multikomponentenreaktionen mit Folgereaktion aus der klassischen Chemie

Multikomponentenreaktionen wurden auch durch den Einsatz von bifunktionellen Edukten mit berühmten Folgereaktionen aus der klassischen Chemie kombiniert. Knoevenagel-, Diels Alder-, oder Horner-Wadsworth-Emmonsreaktionen ermöglichen nach einer initialen MCR die Synthese von hoch substituierten Heterocyclen.

#### 3.2.2.1 Kombination von Passerini- und Knoevenagel-Reaktion

Im Jahr 1993 wurde von *Marcacini et al.* die Verwendung von Arylglyoxalen, Cyanoessigsäure und Isocyaniden in der Passerini-Reaktion beschrieben, wobei N-substituierte 3-Aryl-2-cyanoacetoxy-3-oxopropionamide erhalten werden. Das meist in guten Ausbeuten gebildete Passerini-Produkt kann durch eine intramolekulare Knoevenagel-Kondensation zwischen der Carbonylgruppe und der aktivierten Methylengruppe cyclisieren, wodurch N-substituierte 3-Aryl-4-cyano-2,5-dihydro-5-oxofuran-2-carboxamide zugänglich werden (Abb. 3-24). Das Protonen-NMR-Spektrum des Produkts zeigt, dass ein Gleichgewicht zwischen den tautomeren Strukturen vorliegt. Dieses Gleichgewicht wird zur Erklärung der geringen Ausbeuten herangezogen.

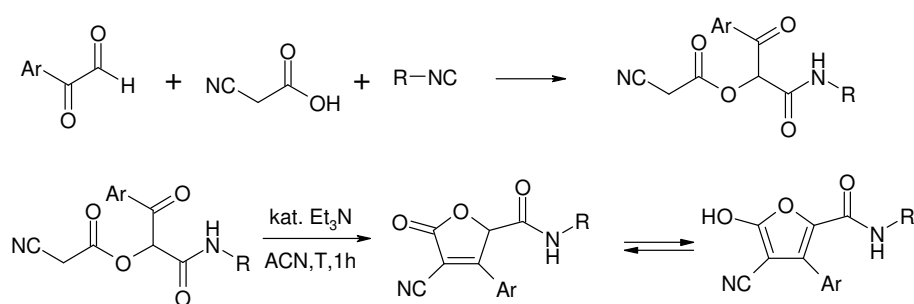


Abbildung 3-24: Kombination einer P-3CR und einer intramolekularen Knoevenagel-Reaktion nach Marcaccini *et al.*<sup>[81]</sup> (1993) führt zu N-substituierten 3-Aryl-4-cyano-2,5-dihydro-5-oxofuran-2-carboxamiden.

### 3.2.2.2 Passerini-Horner-Wadsworth-Emmons Kombination

Im Jahr 2004 wurde von *Beck et al.* ein neuer kombinatorischer Syntheseweg zur Synthese von Butenoliden beschrieben (Abb. 3-25). Durch den Einsatz von Glyoxalderivaten als Aldehyd-Komponente sowie die Verwendung von Diethylphosphonessigsäure als Carbonsäure-Komponente in einer Passerini-Dreikomponentenreaktion (P-3CR) bildet sich ein Zwischenprodukt, dessen Phosphonatgruppe und Ketofunktion eine Ringschlussreaktion nach Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) ermöglichen. Der Ringschluss in der HWE-Reaktion erfolgt basenkatalysiert, wobei das Proton der Methylengruppe in  $\alpha$ -Position zum Phosphonat abstrahiert wird. Das gebildete Anion greift nun nukleophil den Kohlenstoff der Carbonylgruppe an und unter Eliminierung von Diethylphosphat wird die Doppelbindung gebildet.

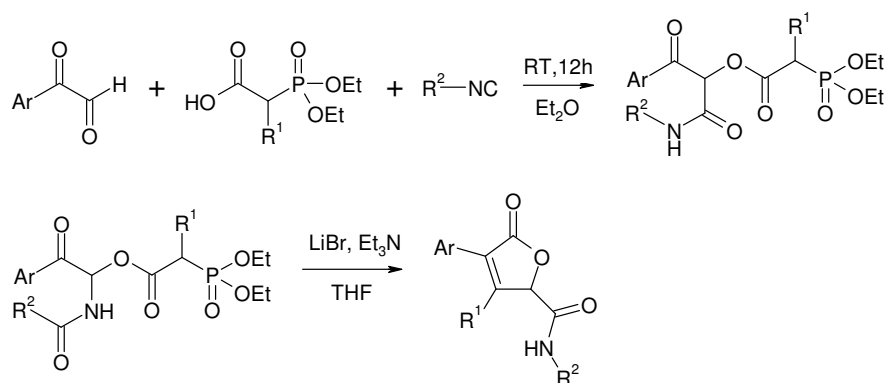


Abbildung 3-25: P-3CR-HWE: Allgemeines Reaktionsschema zur Darstellung von Butenoliden nach Beck et al.<sup>[82]</sup> durch Kombination der P-3CR und der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.

Die resultierenden Butenolide bieten zwei Diversitätspunkte und sind von großer Bedeutung in der pharmazeutischen Chemie. Die Heterocyclenklasse der Butenolide findet sich in einer Vielzahl von Naturstoffen sowie in pharmakologisch interessanten Wirkstoffen wieder, wie zum Beispiel in der entzündungshemmenden Verbindung Vioxx<sup>®</sup> (Rofecoxib) von Merck (Abb. 3-26).



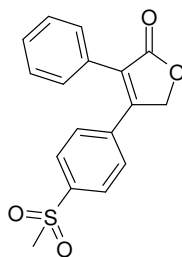


Abbildung 3-26: Rofecoxib, ein entzündungshemmendes Wirkstoff

### 3.2.2.3 Ugi-Diels Alder Synthese von bicyclischen Lactamen oder Isoindolonen

Ein Beispiel einer Kombination einer Multikomponentenreaktion mit einer Diels-Alder-Cycloaddition stellt die Arbeit von *Wright et al.* vor. In diesem Fall wird zunächst eine Ugi-Reaktion mit 2-Furaldehyd, einer Amin-Komponente, einer Acetylsäure und einem Isocyanid durchgeführt (Abb. 3-27). Die Ausbeute der MCR bewegt sich zwischen 74% und 92%. Das Ugi-Produkt kann nun durch eine nachfolgende intramolekulare Diels-Alder-Cycloaddition zwischen Furfuryl und dem Acetylen in bicyclische Lactame überführt werden. Die Cyclisierung findet in Toluol unter erhöhter Temperatur statt. Durch Zugabe der Lewis-Säure Ytterbiumtriflat zu dem Ugi-Produkt in Dioxan bei erhöhter Temperatur konnte eine saubere Umwandlung des MCR-Produkts in das korrespondierende Isoindolon erzielt werden. Unterschiedlich substituierte Isoindolinone wurden in Ausbeuten von 77% bis 91% isoliert. Eine Analogie zu dem Passerini-Produkt konnte nicht festgestellt werden, in diesem Fall konnten lediglich die bicyclischen Lactone dargestellt werden.

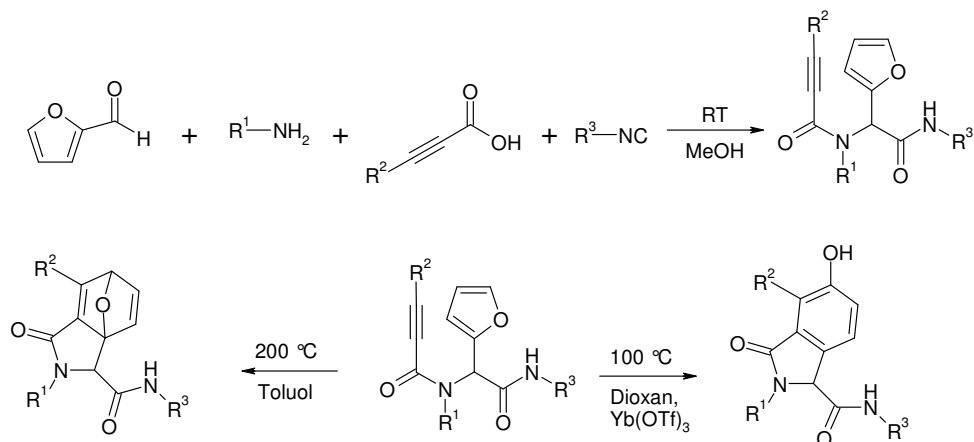


Abbildung 3-27: U-4CR-DA nach Wright *et al.*<sup>[83]</sup>: Kombination von U-4CR und einer Diels-Alder-Cycloaddition zur Darstellung von bicyclischen Lactamen oder Isoindolonen (2002)

### 3.2.3 Multikomponenten Domino-Reaktionen

Eine Domino-Reaktion von großer Bedeutung stellt die Synthese von Pyrrolopyridinen nach *Zhu et al.* dar. Als Domino-Reaktionen werden Reaktionen beschrieben, deren Mechanismus über eine Kaskade verschiedener Reaktionen abläuft. In diesem Fall handelt es sich um einen triplen Domino-Prozess: MCR/ Hetero-Diels Alder/ Michael-Retro-Cycloreversion [84,85,86].

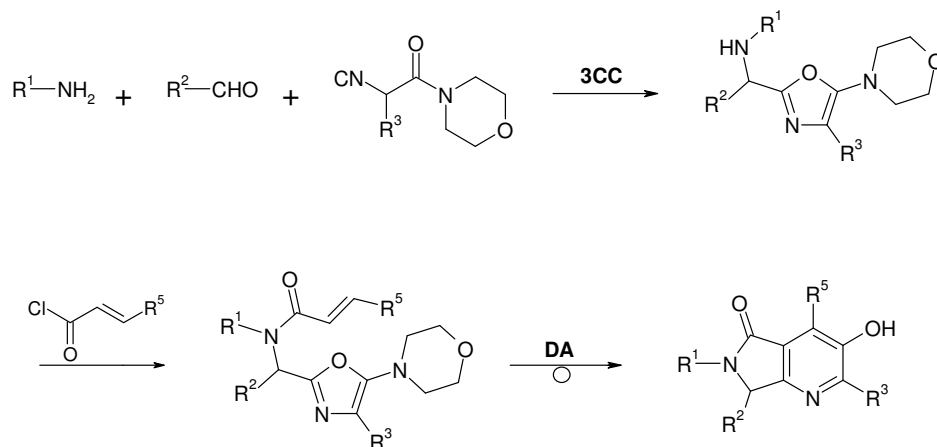


Abbildung 3-28: Synthese von Pyrrolopyridinen nach *Zhu et al.* (2004)

Die resultierende Pyrrolopyridine spielen als Mimetica des Nicotinamides eine große Rolle in der medizinischen Chemie. Ihre biologische Wirksamkeit als Antidiabetik Agent wird untersucht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Einsatz von bifunktionellen Edukten in Multikomponentenreaktionen, gefolgt von Ringschlussreaktionen (MCR-RCR), eine neue Dimension an zugänglichen Strukturen eröffnet. Die hiermit erreichbare Produktvariabilität ist, neben dem akademischen Anspruch neue Synthesewege zu suchen, auch für die Wirkstofffindung in der pharmazeutischen Industrie von besonderem Interesse. Daher wird bei der Methodenentwicklung ein besonderes Augenmerk sowohl auf hohe Verallgemeinerbarkeit, als auch auf Robustheit der neuen Synthesewege gelegt.

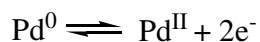
### 3.3 Palladium katalysierte Kupplungen als mögliche Folgereaktionen

#### 3.3.1 Die Heck-Reaktion

##### 3.3.1.1 Allgemeines und Historisches zur Heck-Reaktion

Bei der Heck-Reaktion handelt es sich um eine Palladium katalysierte C-C Kupplungsreaktionen, bei der ein vinylnisches oder aromatisches Proton durch Vinyl-, Aryl- oder Benzyl-derivate ersetzt wird, wobei letztere in Form von Halogenverbindungen eingeführt werden<sup>[87]</sup>.

Generell sind  $\pi$ -Allyl Komplexe,  $\sigma$ -Alkylpalladium(II) Komplexe und Palladium(0) Phosphinkomplexe die Hauptintermediate katalytischer C-C Kupplungsreaktionen. In den meisten Fällen spielt der reversible Redoxprozess



eine entscheidende Rolle. Als Katalysator dient häufig, so auch in dieser Arbeit eine Pd(0) Verbindung, die in situ aus Pd(II)acetat, Triethylamin und Triphenylphosphan gewonnen wird.

Die Base hat die Funktion, den Katalysator zu regenerieren, indem sie die entstandene Halogenwasserstoffsäure bindet. Das Phosphan hingegen ist nötig, um den Komplex zu stabilisieren.

Typisch sind polar aprotische Lösungsmittel mit  $\sigma$ -Donor-Eigenschaften, wie Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylacetamid. Die Wahl der Reaktionstemperatur hingegen hängt stark von der Reaktivität der eingesetzten Halogenverbindung ab<sup>[88,89]</sup>.

### 3.3.1.2 Mechanismus der Heck-Reaktion

Zum Ablauf der homogen-katalysierten Heck-Reaktion wird folgender Mechanismus angenommen (Abb. 3-29):

Im ersten Reaktionsschritt erfolgt eine oxidative Addition **A** des Arylhalogenids an den Pd(0)-Katalysator, unter Ausbildung eines Pd(II)-Intermediats. Der Pd(II)-Komplex fügt das Olefin regiospezifisch in syn-Stereochemie ein **B**, woraufhin direkt die C-C-Kupplung erfolgt. Anschließend wird in einer  $\beta$ -H-Eliminierung, die ebenfalls syn-spezifisch verläuft, das substituierte Olefin freigesetzt **C**, wobei sich meistens das E-konfigurierte Alken bildet. Die Reaktivierung des Katalysators erfolgt in Schritt **D** über eine baseninduzierte, reduktive HX-Eliminierung, wodurch der Katalysezyklus geschlossen wird<sup>[90]</sup>.

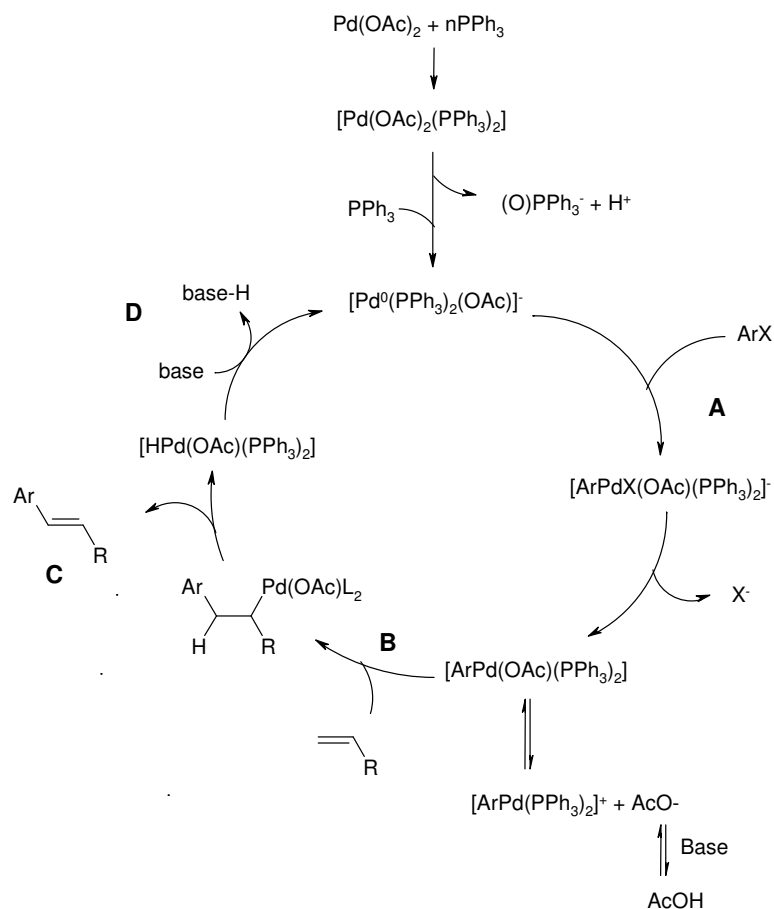


Abbildung 3-29: Katalysezyklus der Heck-Reaktion

### 3.3.2 Palladium-katalysierte Heterocyclensynthese

#### 3.3.2.1 Aryl-Aryl-Kupplungen

Im Jahr 2001 veröffentlichte die Arbeitsgruppe von *Harayama et al.* eine interessante Variante der Heck-Reaktion zur Synthese von alkaloidartigen Naturstoffen<sup>[91]</sup>. Diese Palladium-katalysierte Reaktion wurde als Aryl-Aryl Kupplungsreaktion bezeichnet, da die Kupplung zwischen Aromaten und Arylbromiden erfolgt (Abb. 3-30).

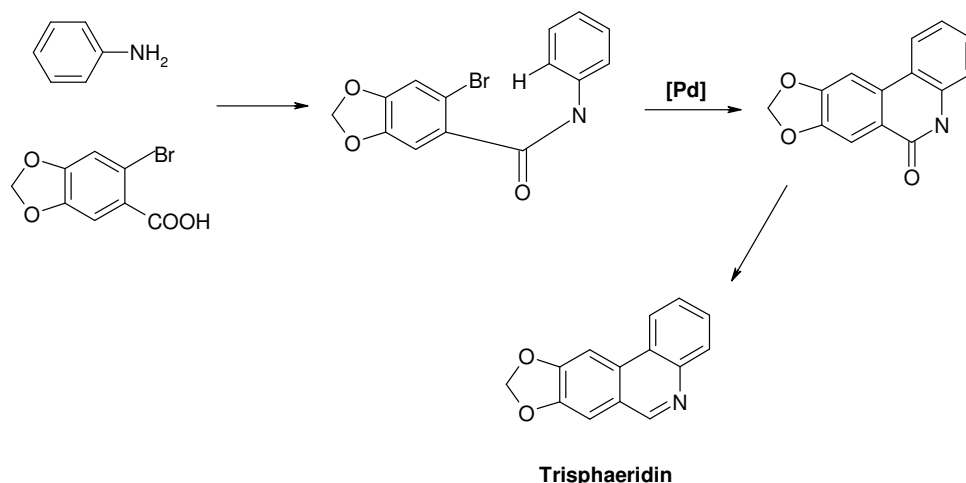


Abbildung 3-30: Synthese der Trisphaeridine nach Harayama et al. durch eine Palladium-katalysierte Aryl-Aryl-Kupplungsreaktion

Die tricyclische Grundstruktur, die durch diese Aryl-Aryl-Kupplungsreaktion erhalten wird, ist als Phenanthridin-6-one bekannt. Die Palladium-katalysierte Kupplung erfolgt unter klassischen Heck-Bedingungen, aber es wurden spezielle Katalysesysteme entwickelt, um die Reaktion zu optimieren. Zum Beispiel verwendet Harayama einen sehr reaktiven Palladium-Komplex, der aus Palladium-acetat, DPPP (1,3-Bis[diphenylphosphino]propan) und Tributylphosphan erhalten wird<sup>[92]</sup>.

### 3.3.2.2 Palladium-katalysierte N-Arylierungen an Aminen und Amiden

Die Anwendungen der Palladium-Katalyse haben sich aber auch auf anderen Gebieten der Chemie in den zehn letzten Jahren stark verbreitet. So konnten auch C-N Bindungen durch den katalytischen Einsatz von Palladium gebildet werden<sup>[93,94]</sup>. Als mögliche Folgereaktion auf die MCR werden in der vorliegenden Arbeit intramolekulare C-N Ringschlussreaktionen betrachtet. Die Arbeitsergebnisse von Buchwald und Wolfe<sup>[95]</sup> über die Aminierung von Arylbromiden mit sekundären Aminen oder Amiden sind unter diesem Gesichtspunkt von besonderem Interesse (Abb. 3-31).

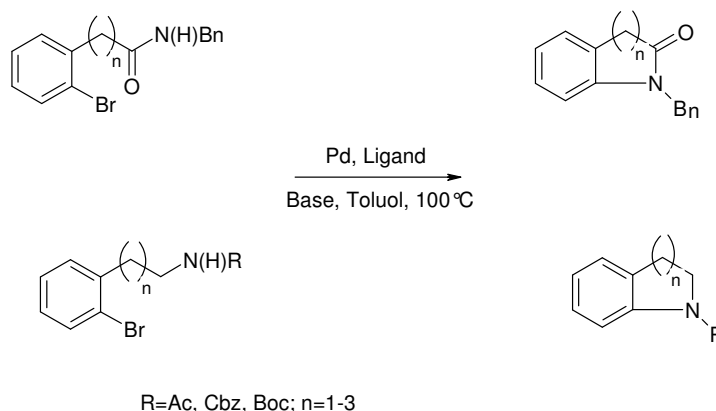


Abbildung 3-31: Intramolekulare Palladium-katalysierte N-Arylierungen von Amiden und Carbamaten

Mechanistisch verläuft die Cyclisierung nach dem gleichen katalytischen Zyklus wie er auch für die Heck-Reaktion gilt. Die intramolekulare Cyclisierung wurde zumeist mittels Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , Tris-ortho-Tolylphosphan als Ligand und einer Carbonat-Base in Toluol bei 100 °C erfolgreich durchgeführt. Später wurden leistungsfähigere biphenylische Phosphanliganden für diese Reaktion entwickelt, die eine Zeitverkürzung und bessere Ausbeute ermöglichen<sup>[96]</sup>. Allerdings ist ihre Synthese relativ aufwändig<sup>[97]</sup>.

### 3.3.3 Die Kombination von MCRs und Palladium-katalysierten Folgereaktionen

Bis 2004 haben sehr wenige Arbeitsgruppen daran gearbeitet, die Ugi-Reaktion oder andere MCRs mit Palladium-katalysierten Folgereaktionen zu kombinieren. Hier wird ein erschöpfender Überblick über die bereits erhaltenen Ergebnisse in diesem Bereich gegeben. Gracias et al.<sup>[98]</sup> sowie Xiang et al.<sup>[99]</sup> veröffentlichten gleichzeitig die ersten Versuche, die Ugi-Reaktion mit der Heck-Reaktion sequenziell zu vereinigen. Dabei resultieren Heterocyclen von pharmazeutisch großer Bedeutung (Abb. 3-32 und Abb. 3-33).

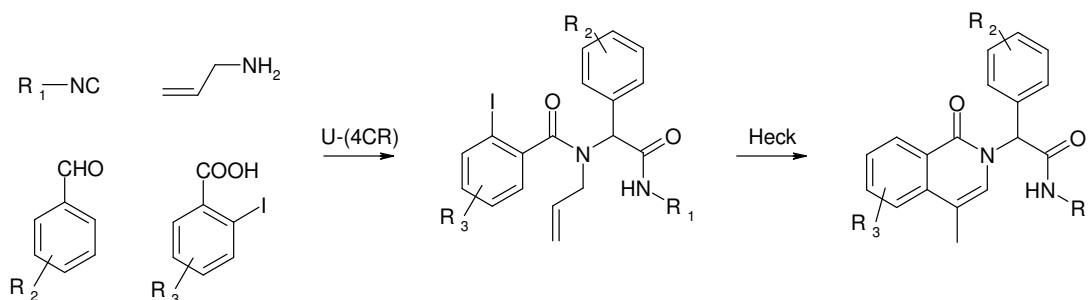


Abbildung 3-32: Synthese von Isochinolinen nach Xiang et al. (2004) durch Ugi-Heck Reaktion

Bei beiden Synthesestrategien werden halogensubstituierte Aromaten und Olefine zusammen mit geeigneten Edukten in der U-4CR eingesetzt. Anschließend erfolgt eine intramolekulare Heck-Reaktion, die zu einer Cyclisierung und zur Bildung entsprechender N-Heterocyclen führt.

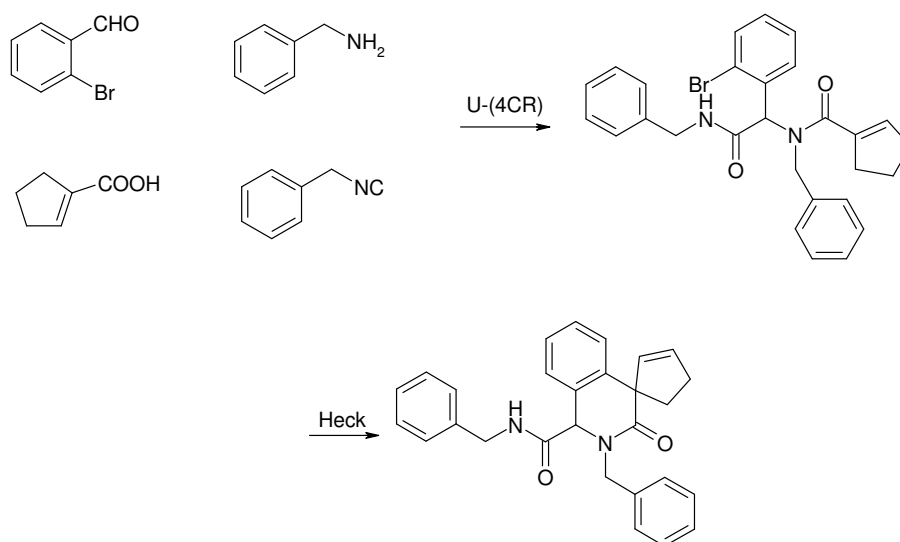


Abbildung 3-33: Heterocyclensynthese nach Gracias et al. (2004) durch eine Ugi-Heck Strategie

Es wurde auch eine Arbeit veröffentlicht, die über die Synthese von Macrocyclen und Polyheterocyclen durch die Kombination von U-4CR und Palladium-katalysierten Cyclisierungen berichtet. Zhu et al. (Abb. 3-34)



entwickelten einen Dominoprozess U-4CR/ N-Arylierung von Amiden/ Aryl-Aryl-Kupplung zur Synthese von Dihydroazaphenanthrenen<sup>[100]</sup>.

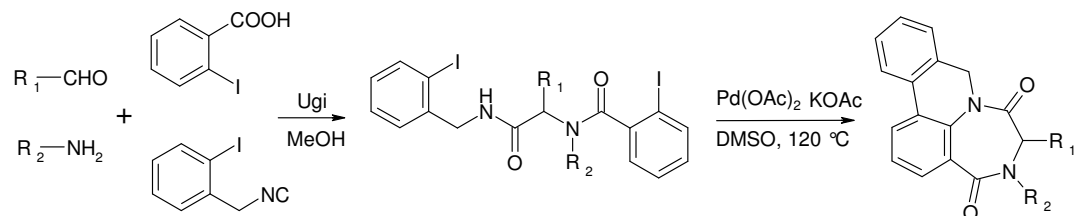


Abbildung3-34: Dihydroazaphenanthrene nach Zhu et al.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass auf diesem Feld der Multikomponentenchemie noch eine große Potential neuer Reaktionsvarianten steckt. Die Kombination U-4CR-Heck ist zuvor bekannt, aber ihr Potential bei weitem noch nicht ausgeschöpft. Ein Ziel dieser Arbeit war, die Ugi-Reaktion mit diesen neuen Palladium-katalysierten Folgereaktionen zu vereinigen und einen neuartigen Zugang zu pharmakologisch interessanten heterocyclischen Scaffolds zu entwickeln.

## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Neue Ugi-Heck Reaktionen

#### 4.1.1 Synthese von Indolonen durch U-4CR-Heck

Die Synthese von Indolonen und besonders ihr ausgeprägtes pharmakologisches Potential haben bereits seit Jahren das Interesse vieler Forschungsgruppen weltweit auf sich gezogen. Wie zahlreiche aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen und Patentanmeldungen im Bereich der medizinischen Chemie belegen, erbrachte die Arbeit mit Indolonderivaten in jüngster Zeit vielversprechende Ergebnisse auf verschiedenen Gebieten der Medizin (Abb. 4-1)<sup>[101,102]</sup>.

Am bedeutungsvollsten ist zweifellos die Eigenschaft bestimmter Indolonderivate, Tyrosinkinasen zu inhibieren<sup>[103,104,105]</sup>. Die Rezeptor-tyrosinkinasen (RTKs) spielen eine entscheidende Rolle als Informationsregulatoren bei der Zellkommunikation, unter anderem wird beispielsweise die Wachstumskontrolle der Zellen auf diese Weise gesteuert<sup>[106]</sup>. Das Auftreten unkontrollierter RTK Aktivitäten ist nachweislich mitverantwortlich für das Wachstum, die Verbreitung und die Überlebensfähigkeit von menschlichen Tumoren. Außerdem konnten überhöhte RTK Aktivitäten im Körper ebenfalls mit Erkrankungen wie Arteriosklerose, Lungen-, Leber und Nierenfibrosen sowie Störungen des Immunsystems in Verbindung gebracht werden<sup>[107,108]</sup>.

Wie vielfältig die Einsatzmöglichkeiten für Indolonderivate sein können, zeigen Forschungsergebnisse, in denen sie als Inhibitoren für Neurotransmitter im zentralen Nervensystem identifiziert werden konnten. Dies macht sie zum Forschungsobjekt für potentielle Wirkstoffe gegen geistige Erkrankungen wie

Schizophrenie, Angstzustände und Depressionen aber auch gegen Epilepsie, Chorea Huntington, Spätdyskinesie und spastischen Lähmungen<sup>[109]</sup>. Weiter ist zu erwähnen, dass mehrere der im Zuge dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen große strukturelle Ähnlichkeit mit potenten Phosphodiesterase IV Hemmern zeigen, die in der Asthmatherapie zum Einsatz kommen könnten<sup>[110,111]</sup>.

Die genannten Beispiele verdeutlichen die ausgedehnten Einsatzmöglichkeiten für Indolone auf dem Gebiet der medizinischen Chemie.

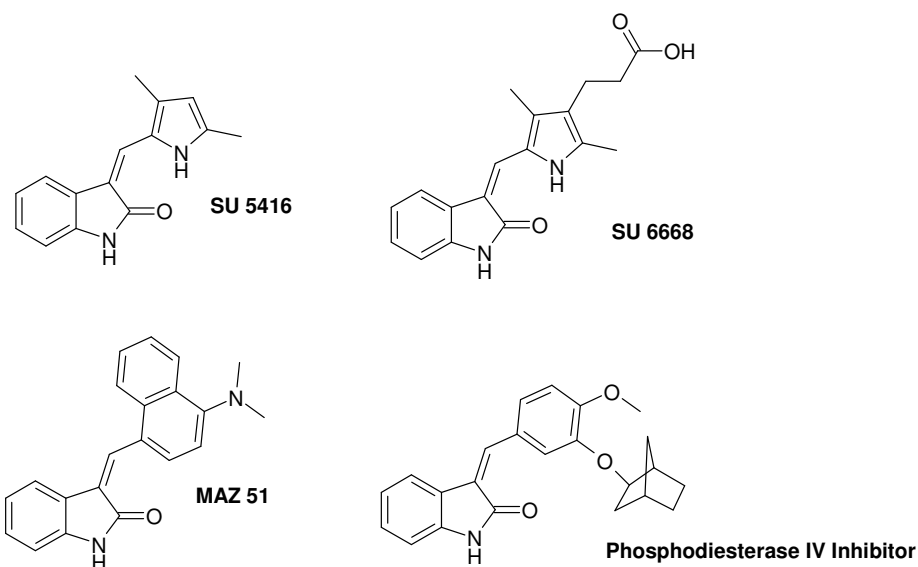


Abbildung 4-1: Beispiele für aktuell erforschte Strukturen

Aufgrund ihrer oftmals komplexen Struktur ist die Synthese von Indolonstrukturen nach klassischen Methoden jedoch meist aufwändig und langwierig. Deswegen wurde in dieser Arbeit eine Multikomponentensynthese von Indolonen entwickelt. Dies erfolgt durch den Einsatz von 2-Bromanilderivaten **26** und Zimtsäurederivaten **27** in einer Ugi-Vierkomponenten Reaktion. Anschließend wird das synthetisierte Ugi-Produkt **28** unter Heck-Bedingungen zum entsprechenden Indolon **29** umgesetzt. Die Reaktion wird daher als Ugi-Heck Reaktion bezeichnet (Abb. 4-2).

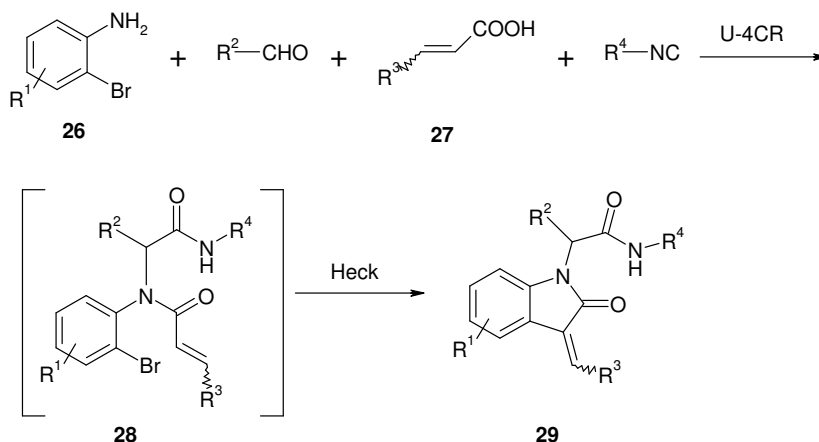


Abbildung 4-2: U-4CR-Heck Synthese von Indol-2-onen

#### 4.1.1.1 Synthese der Ugi-Produkte

Die Ugi-Vier-Komponenten-Reaktion stellt den ersten Syntheseschritt zur Herstellung der hier vorgestellten Indolonstrukturen dar. Als Aminkomponenten werden Bromaniline eingesetzt, als Säurekomponenten α,β-ungesättigte Carbonsäuren.

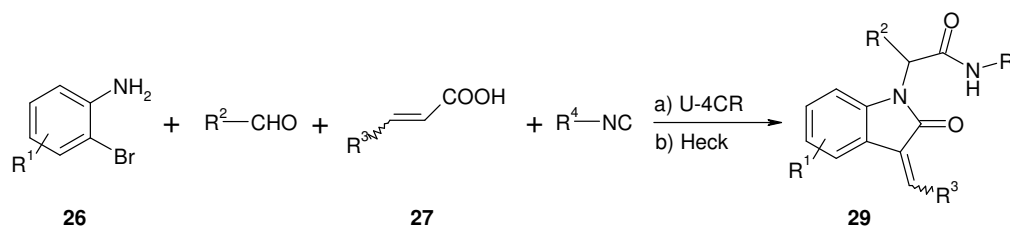
Im Verlauf der praktischen Arbeit wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet um die Ergebnisse zu optimieren. Die ersten Ugi-Reaktionen wurden in verschließbaren Reaktionsgefäßen bei Raumtemperatur in Methanol durchgeführt. Durch Verwendung des azideren 2,2,2-Trifluorethanol konnten erhebliche Verbesserungen der Ausbeute erreicht werden. Diese wurde durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C, unter Verwendung von Druckrohren, weiter gesteigert. Derartige Bedingungen führten zu einer fast vollständigen Umsetzung der Edukte zum gewünschten Produkt, wodurch eine Aufarbeitung nach dem ersten Syntheseschritt unnötig wurde.

#### 4.1.1.2 Cyclisierung zu Indolonen durch die Heck-Reaktion

Die Umsetzung der Ugi-Vier-Komponenten Produkte in der Heck-Reaktion stellt den zweiten und entscheidenden Syntheseschritt dieser Reaktion dar und verläuft intramolekular nach dem unter Punkt 3.3.1.2 dargestellten Katalysezyklus. Dabei bilden sich selektiv in Einklang mit der Literatur Indolone. Nebenreaktionen zu Chinolonen konnten nicht beobachtet werden<sup>[36]</sup>.

Die im Verlauf der Arbeit erzielten Verbesserungen der Reaktionsbedingungen ermöglichen es die beiden Reaktionen in einer One-Pot Synthese zu vereinen. Jedoch muss das Lösungsmittel nach dem ersten Reaktionsschritt entfernt und für die Heck-Reaktion ausgetauscht werden. Die Verknüpfung der beiden Reaktionen ermöglicht einen präparativ einfachen Zugang zu hochsubstituierten Indolonen mit insgesamt vier Diversitätspunkten. Durch Variation der Edukte können große Substanzbibliotheken aufgebaut werden. Des Weiteren können die vorgelegten Strukturen als Michael-Akzeptoren dienen und bieten als substituierte Zimtsäurederivate einen zusätzlichen Ansatzpunkt für Folgereaktionen. In nachfolgender Tabelle 4-1 sind die dargestellten Indolone aufgeführt.

Tabelle 4-1: Übersicht über die dargestellten Indolone



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Y(%)	Produkt
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	59	<b>29a</b>
H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	63	<b>29b</b>
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	52	<b>29c</b>
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	54	<b>29d</b>
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	48	<b>29e</b>
H	H	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	43	<b>29f</b>
H	H	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	58	<b>29g</b>
H	H	m-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	46	<b>29h</b>
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	m-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	62	<b>29i</b>
H	H	m-p-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	43	<b>29j</b>
H	H	m-p-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60	<b>29k</b>
H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	45	<b>29l</b>
NO <sub>2</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	35	<b>29m</b>

a) Trifluoroethanol; 24h; 50 °C  
 b) Acetonitril; 24h; 80 °C; Pd(OAc)<sub>2</sub>; PPh<sub>3</sub>

Die Verbindung der Ugi-Vier-Komponenten Reaktion mit der Heck-Reaktion war erfolgreich und liefert eine bemerkenswert einfache Methode zur Darstellung neuartiger, hochfunktionalisierter Indolone.

Sie ermöglicht den Zugang zu einer Vielzahl von Strukturen mit hoher Diversität, die zudem noch großes Potential für weitere Umsetzungen bieten.

So könnten die Substituenten am Stickstoffatom der Indolone zum Einbau in Peptide dienen. In Zukunft ist außerdem eine isomerenreine Darstellung der Produkte denkbar, auch wenn dies im Rahmen dieser Forschungsarbeit nicht mehr realisiert werden konnte.

#### 4.1.2 Indolsynthese nach U-4CR-Heck

Das Indol-Grundgerüst ist von großer pharmakologischer Bedeutung und findet sich in zahlreichen Wirkstoffen (Abb. 4-3). 1H-Indole wie Sumatriptan oder Tropisetron sind wichtige 5HT-Rezeptor-Liganden und werden zum Beispiel für die Behandlung von Migräne oder bei Organtransplantationen angewendet<sup>[112,113]</sup>. 2,3-Dihydroindole sind ebenfalls interessante Strukturen in der medizinischen Chemie. Das 2-Carboxyindol-Grundgerüst findet sich in zahlreichen Leitstrukturen mit diversen Anwendungen. 2-Carboxyindol-Derivate wurden zum Beispiel als mögliche PAI-1(Plasminogen Activator Inhibitor-1) Inhibitoren identifiziert und könnten gegen Krebs oder Herzkrankheiten eingesetzt werden<sup>[114]</sup>. 2-Carboxamidindol-Derivate sind ebenso von großer Bedeutung als Serin-Protease Inhibitoren, zum Beispiel als Faktor Xa Inhibitoren<sup>[115]</sup>.

Die Synthese von substituierten Indolen nach klassischen Methoden ist meist mehrstufig und von den Substitutionsmöglichkeiten begrenzt. Das Indol-Grundgerüst kann zum Beispiel durch die Reaktion zwischen o-Aminostyrenen und primären Alkylolithiumreagenzien erhalten werden<sup>[116]</sup>. Dreifach substituierte Indole können auch durch Stille-Kupplung synthetisiert werden<sup>[117]</sup>. Viele Synthesewege jedoch wurden mittels intramolekularer Heck-Reaktion an der Festphase entwickelt<sup>[118,119,120]</sup>. In diesem Teil der Arbeit wird die Kombination der Ugi- und Heck-Reaktion für die Synthese von neuartigen Indolen in Flüssigphase dargestellt.

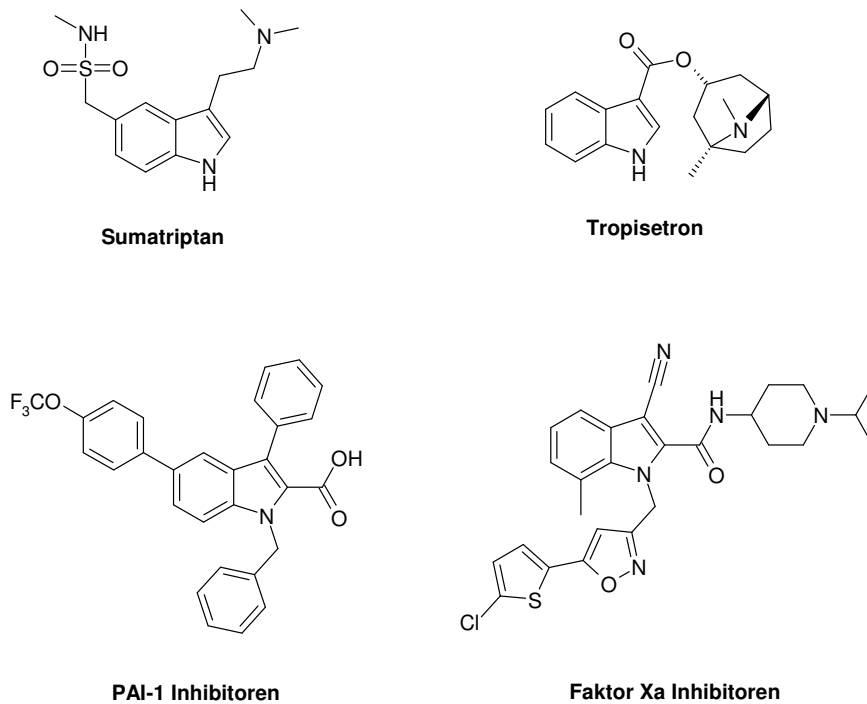


Abbildung 4-3: Wichtige Wirkstoffe, die ein Indol-Grundgerüst enthalten

#### 4.1.2.1 2,3-Dihydroindole nach U-4CR-Heck

Nach dem bereits beschriebenen Syntheseweg (siehe 4.1.1) konnten 2,3-Dihydro-indole **33** synthetisiert werden. Diesmal wird die Olefinfunktion durch die Aldehydkomponente eingebracht. Es werden  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde **31** und Bromaniline **30** in der U-4CR eingesetzt (Abb. 4-4).



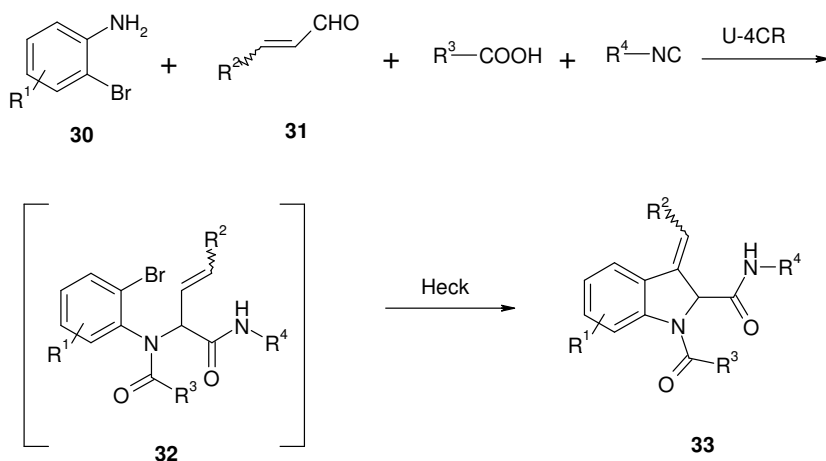
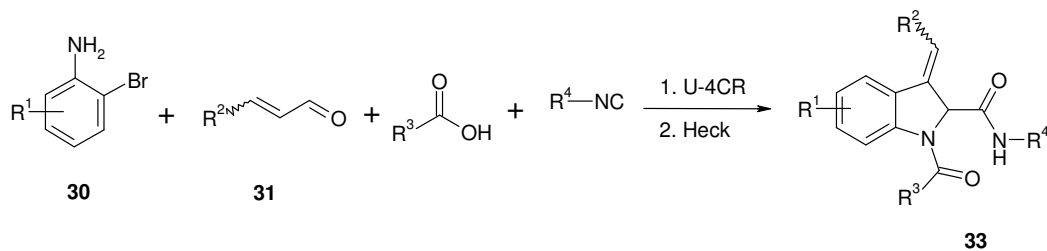


Abbildung 4-4: Ugi-Heck Synthese von 2,3-Dihydroindolen

Die Ugi-Reaktion verläuft bei Raumtemperatur in Trifluorethanol im allgemein so gut, dass hier ebenfalls eine Eintopf-Synthese durchgeführt werden konnte. Tabelle 4-2 zeigt die synthetisierten Indole **33a-f**.

Tabelle 4-2: Synthetisierte Indole nach U-4CR-Heck



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Y(%)	Produkt
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	43	<b>33a</b>
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -Ph	27	<b>33b</b>
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -COOMe	19	<b>33c</b>
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	33	<b>33d</b>
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	25	<b>33e</b>
p-F	CH <sub>3</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	17	<b>33f</b>

Die Ausbeuten dieser Ugi-Heck Reaktion sind relativ gut. Die Reaktion ist sehr robust und aliphatische sowie benzyliche Isocyanide konnten mit Erfolg eingesetzt werden. Ebenso konnten verschiedene  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde oder substituierte 2-Bromaniline angesetzt werden. Dies führt zu einem beachtlichen Diversitätspotential bei der Herstellung von Indolen mit vier Diversitätspunkten.

#### 4.1.2.2 Synthese von 1H-Indolen

Ameisensäure **36** dient in der Ugi-Reaktion oft als mögliche spaltbare Säure-Komponente. Der resultierende Formamidrest lässt sich unter basischen oder sauren Bedingungen spalten. Aus diesem Grund wurde die U-4CR/Heck-Reaktion von Indolen mit Ameisensäure genauer untersucht. Unter den basischen Reaktionsbedingungen der Heck-Reaktion spaltet sich der Formamidrest in situ quantitativ ab, wobei eine Isomerisierung der Doppelbindung eintritt. Das geschieht allerdings nur bei Verwendung von Zimtaldehyden **35**. Hierbei ist die Aromatisierung des Indolsystems die thermodynamische Triebkraft dieser Reaktion (Abb. 4-5).

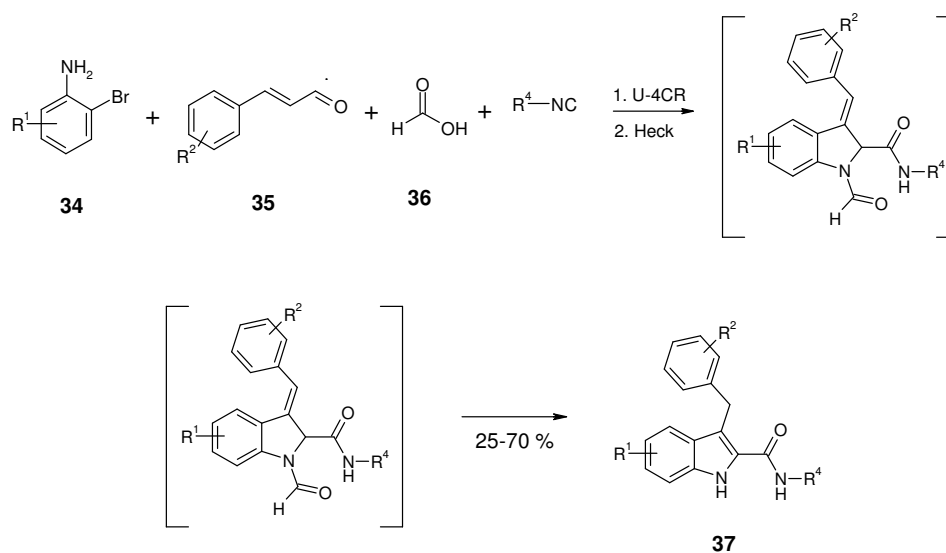
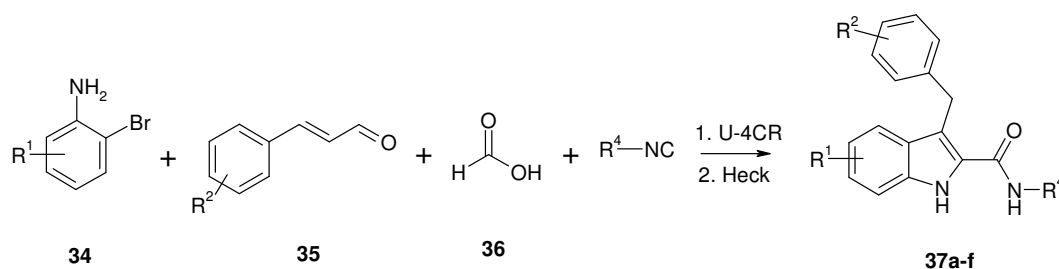


Abbildung 4-5: Zugang zu 1H-Indolen durch die Ugi-Heck Reaktion

Die Isomerisierung der Doppelbindung wurde schon von anderen Arbeitsgruppen bei der Festphasensynthese von N-alkylierten Indolen beobachtet<sup>[140]</sup>.

Experimentell wird der Prozeß gegenüber der Synthese von Dihydro-indolen nicht verändert. Die Ugi-Reaktion verläuft bei Raumtemperatur in 2,2,2-Trifluorethanol innerhalb von 1-3 Tagen. Nach dem Abdampfen des protischen Lösungsmittels wird das Ugi-Produkt in Acetonitril aufgenommen und die Heck-Reaktion mit dem System 10 mol% Palladiumacetat, Triphenylphosphan und Triethylamin katalysiert. Tabelle 4-3 zeigt die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 1H-Indole.

Tabelle4-3: Synthetisierte 1H-Indole nach U-4CR-Heck mit Ameisensäure als Säure-Komponente



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Y(%)	Produkt
H	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	21	<b>37a</b>
H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	17	<b>37b</b>
H	H	CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	15	<b>37c</b>
H	O-CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	23	<b>37d</b>
p-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	31	<b>37e</b>
p-F	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	38	<b>37f</b>

Eine Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **37a** bestätigt die Spaltung des Formamidrests und die Isomerisierung der Doppelbindung (Abb. 4-6). Die Kristallstruktur ist monoklin.

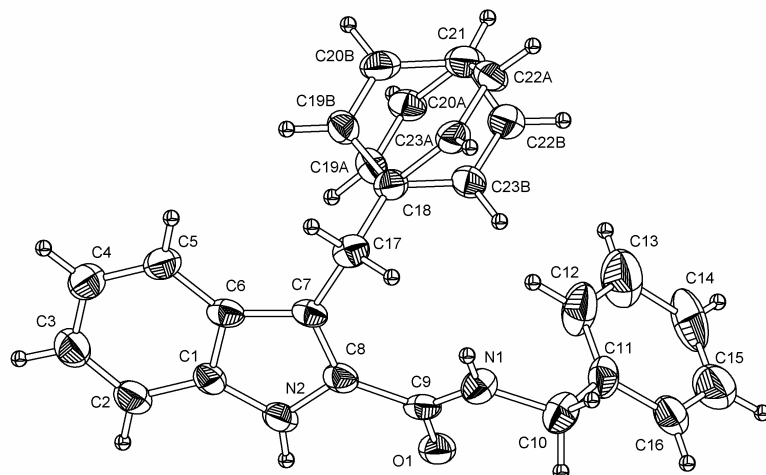


Abbildung 4-6: Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **37a**

Die Reaktion ist robust gegen den Einsatz verschiedener 2-Bromaniline **34**, wodurch eine weitere Diversifizierung der Verbindungen ermöglicht wird. Die resultierenden 1H-Indole **37a-f** tragen drei Diversitätspunkte und werden mit guten Ausbeuten erhalten. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass mit dieser neuen U-4CR-Heck-Reaktion eine Indole-Synthese gefunden werden konnte. Mit ihr lässt sich dieses pharmakologisch wichtige Grundgerüst aus gut zugänglichen Edukten aufbauen.

#### 4.1.2.3 1-H-Indol-2-Carbonsäure Synthese durch den Einsatz spaltbarer Isocyanide

Das Potential der Ugi-Heck Synthese von 1H-Indolen kann erweitert werden, indem weitere spaltbare Komponenten eingesetzt werden. Insbesondere kann der Einsatz von spaltbaren Isonitrilen zu interessanten Strukturen führen. Da die Heck-Reaktion unter basischen Bedingungen verläuft, haben wir uns für den Einsatz der sogenannten „Armstrong-Isocyanide“ entschieden, die säurelabil sind. Die Synthese dieser Armstrong-Isocyanide war lange Zeit mehrstufig, dementsprechend aufwändig und mit kleinen Ausbeuten verbunden (siehe

3.1.4.2). Erst 2002 wurde ein zweistufiger Prozeß<sup>[121]</sup> für die Synthese von substituierten Cyclohexenylisocyaniden entwickelt (Abb. 4-7).

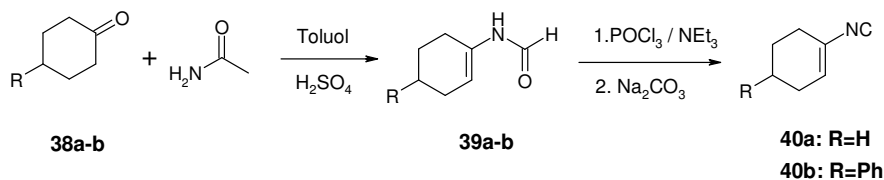


Abbildung 4-7: Synthese von Cyclohexenylisocyaniden

Die Cyclohexanonderivate **38** werden unter Dean-Stark Bedingungen mit Formamid versetzt. Das resultierende Cyclohexenylformamid **39** wird dann mit  $\text{POCl}_3$  dehydratisiert und so mit guten Ausbeuten problemlos zum entsprechenden Cyclohexenylisocyanid **40** umgesetzt.

Die spaltbaren Isocyanide **40a-b** werden in der zuvor beschriebenen Ugi-Heck-Synthese eingesetzt (Abb. 4-8). Die mit guten Ausbeuten resultierenden 1H-Indole **41a-b** enthalten jetzt die Cyclohexenylamideinheit, die sich vielfältig spalten lässt.

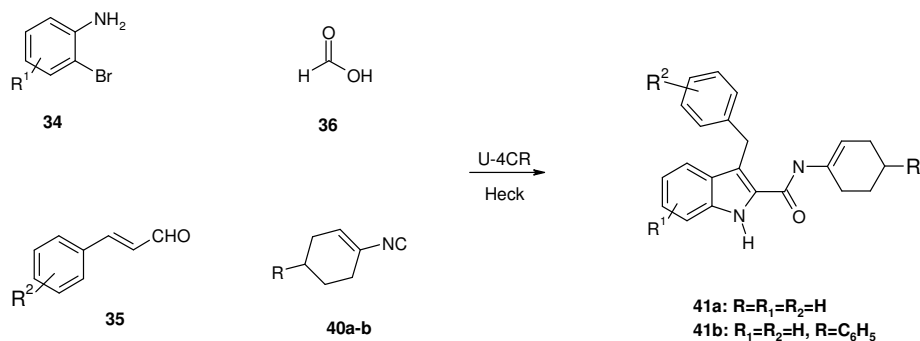


Abbildung 4-8: 1H-Indole erhalten nach dem Einsatz von Armstrong Isonitrilen

Die diversen Spaltungsmöglichkeiten des Isocyanidrestes illustriert Abbildung 4-9.

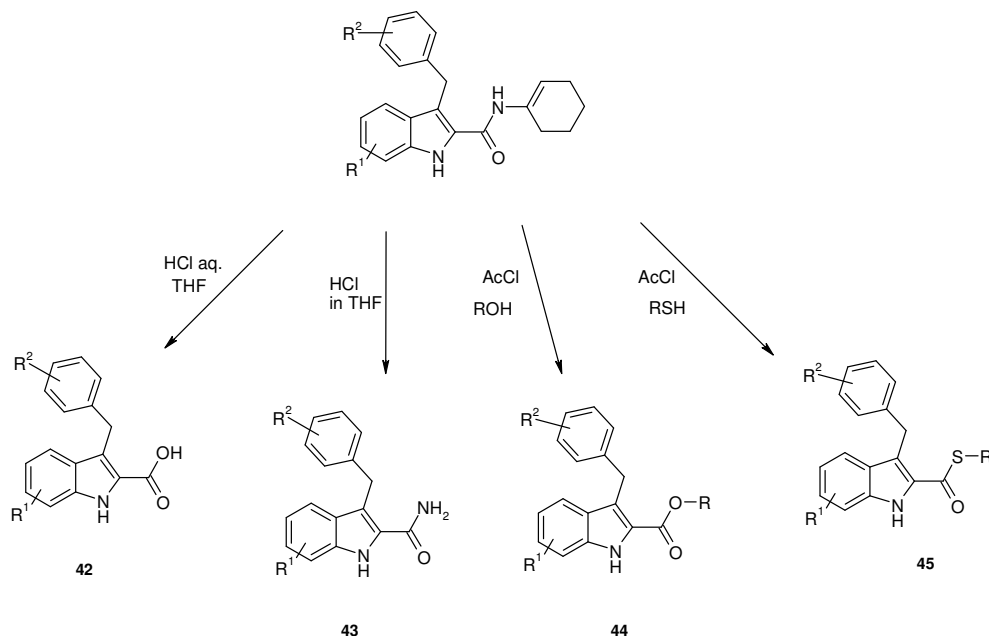


Abbildung 4-9 : Überblick über die Spaltungsmöglichkeiten von Armstrong-Isocyaniden

Theoretisch könnten also 1H-Indol-2-carbonsäuren **42** sowie 1H-Indol-2-carbonsäureester **43**, 1H-Indol-2-carbonsäureamide **44** oder 1H-Indol-2-carbonsäurethioester **45** mittels Spaltung des Isocyanidrestes erhalten werden. Im Rahmen dieser Arbeit werden die 1H-Indole **41a** und **41b** entsprechend zum Carbonsäureester **46** bzw. Carbonsäurederivat **47** umgesetzt (Abb. 4-10).

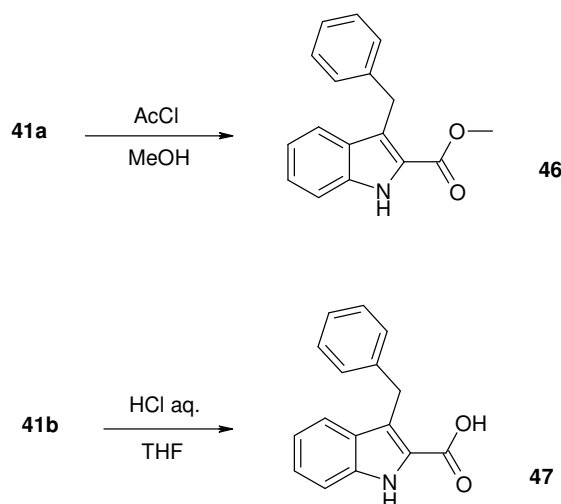


Abbildung 4-10: Durchgeführte Spaltungen des Isocyanidrestes

Hiermit wird bestätigt, dass die Ugi-Heck Synthese mit spaltbaren Isocyaniden einen effizienten Zugang zum 1H-Indol-2-Carbonsäure-Grundgerüst ermöglicht, welches mittels Alkylierung der Indol-NH-Funktionalität sowie einer Amidkupplung weiter diversifiziert werden kann (Abb. 4-11).

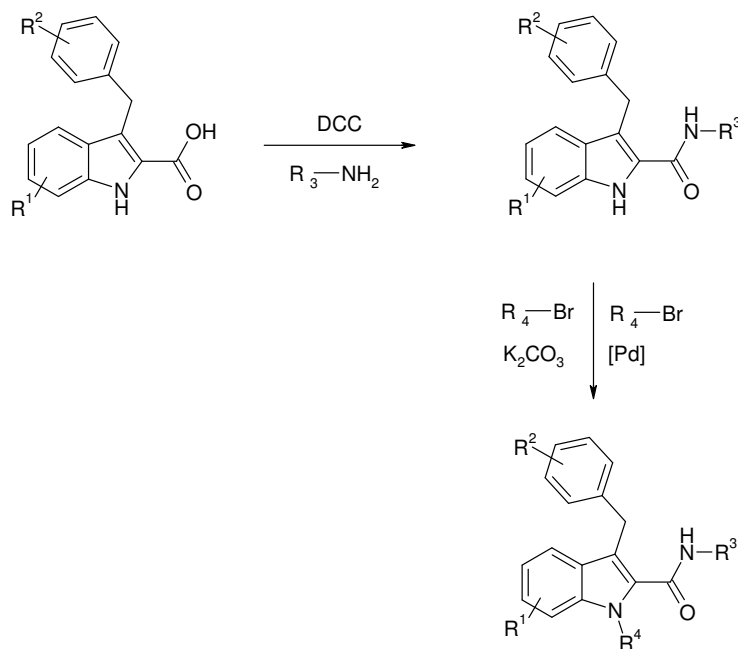


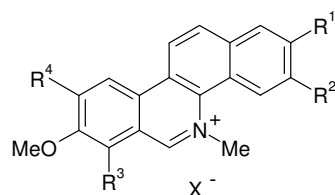
Abbildung 4-11 Ausblick über weitere Aufbaumöglichkeiten von 1H-Indol-2-Carbonsäuren

## 4.2 Multikomponentensynthese von Phenanthridinen

### 4.2.1.1 Medizinische Bedeutung von Phenanthridin-6-onen

Alkaloide<sup>[122]</sup> sind stickstoffhaltige Naturstoffe mit oft starker physiologischer Wirksamkeit. Eines der am stärksten wirksamen Alkaloide ist beispielweise Heroin, das Acetylderivat des Morphins. Ebenfalls aus der Familie der *Papaveraceae* aber auch der *Rutaceae* werden Benzophenanthridin-Alkaloide extrahiert. Diese besitzen diverse cytotoxische und antimikrobielle Wirkungen<sup>[123,124,125,126]</sup>. Insbesondere die starke Wirkung von Nitidin und Fagaronin gegen Leukämie<sup>[127]</sup> hat das Interesse nach Benzophenanthridin-Alkaloiden in den letzten Jahren geweckt. Chelerythrin wird als potenter

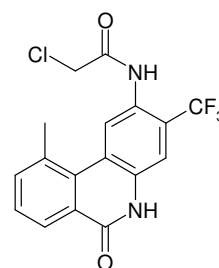
Inhibitor der Protein Kinase C beschrieben<sup>[128]</sup>. Parallel dazu haben Phenanthridin-6-one eine besondere Inhibitionswirkung gegen PARP-1 (Poly(ADP-Ribose)Polymerase-1) bewiesen<sup>[129]</sup>. Daher werden mögliche Anwendungen gegen Krebs<sup>[130]</sup>, Gehirn-Ischämie<sup>[131]</sup> und Diabetes<sup>[132]</sup> erforscht (Abb. 4-12).



**Nitidin**  $R^1=R^2=OCH_2O$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=OMe$

**Fagaronin**  $R^1=OH$ ,  $R^2=OMe$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=OMe$

**Chelerythrin**  $R^1=R^2=OCH_2O$ ,  $R^3=OMe$ ,  $R^4=H$



**(PARP-1)-Inhibitor**

Abbildung 4-12: Wirksame Moleküle, die das Phenanthridin-Grundgerüst enthalten

Die Forschungsbemühungen haben sich in den letzten zehn Jahren darauf konzentriert, Totalsynthesen dieser Naturstoffe zu entwickeln<sup>[133,134,135]</sup>. Allerdings sind diese mit einer hohen Zahl von Stufen verbunden.

#### 4.2.1.2 Multikomponentensynthese von hoch substituierten Phenanthridin-6-onen

Es wurde eine neue Synthesestrategie entwickelt, die auf einer Ugi-Reaktion gefolgt von einer Palladium-katalysierten Aryl-Aryl-Kupplung basiert. Sie eröffnet den Zugang zu hoch substituierten Phenanthridin-6-onen (Abb. 4-13).



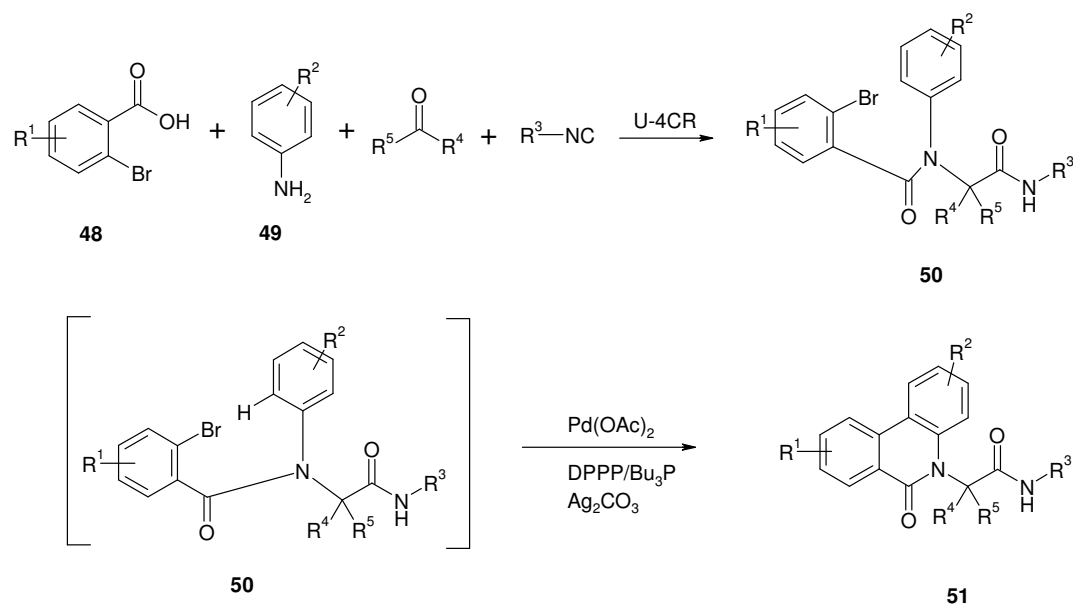


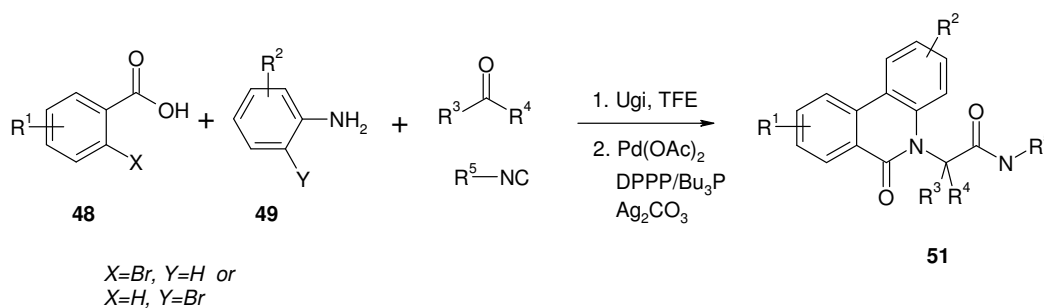
Abbildung 4-13: Phenanthridin-6-one synthetisiert durch eine Ugi-Palladium-katalysierte Aryl-Aryl-Kupplung

Die Amid-Zwischenstufe in der von *Harayama et al.* beschriebenen Synthese von Benzophenanthridin-6-onen (siehe 3.3.2.1) ist durch eine Ugi-Multikomponentenreaktion zugänglich. Die besondere Möglichkeit zum intramolekularen Ringschluss ergibt sich aus den jeweilig eingesetzten Komponenten in der U-4CR. Durch Einsatz von substituierten 2-Brombenzoesäuren **48** und Anilinen **49** enthält das resultierende Ugi-Produkt **50** das passende Motiv, um durch eine anschließende Aryl-Aryl-Kupplung cyclisiert zu werden.

Die Ugi-Reaktion erfolgt unter klassischen Bedingungen. Die vier Komponenten werden äquimolar eingesetzt und bei Raumtemperatur in 2,2,2-Trifluorethanol gerührt. Nur bei Einsatz von Paraformaldehyd verläuft die Reaktion im Druckrohr bei 60 °C deutlich besser. HPLC-Analysen der Rohprodukte bestätigen meist sehr gute Umsätze, so dass eine Aufreinigung des Ugi-Produkts vermieden werden kann. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und durch DMF ersetzt. Dann werden in Analogie zu der Arbeit von *Harayama* Palladium-Acetat, Liganden und Base zugegeben und das Reaktionsgemisch

bei 100 °C gerührt. Nach kurzer Zeit ist die Reaktion abgeschlossen und der Umsatz vollständig. Die resultierenden Phenanthridin-6-one **51a-k** lassen sich durch Säulenchromatographie oder Kristallisation sehr gut aufreinigen. Tabelle 4-4 zeigt die Phenanthridone **51a-k**, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden.

Tabelle 4-4: Synthetisierte Phenanthridin-6-one nach U-4CR-Palladium-katalysierter Aryl-Aryl-Kupplung



X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y(%)	Produkt
Br	H	H	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	35	<b>51a</b>
Br	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	38	<b>51b</b>
Br	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	36	<b>51c</b>
Br	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	68	<b>51d</b>
Br	H	F	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	43	<b>51e</b>
Br	H	p-OCH <sub>3</sub>	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	35	<b>51f</b>
Br	H	p-COOCH <sub>3</sub>	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	41	<b>51g</b>
H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	45	<b>51h</b>
H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	47	<b>51i</b>
Br	NO <sub>2</sub>	H	H	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	29	<b>51j</b>
Br	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	30	<b>51k</b>

Die Ausbeuten der Eintopf-Zweistufen-Reaktion sind befriedigend bis gut. Alle Verbindungen wurden mit hoher Reinheit (>95%) erhalten. Eine

Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **51h** zeigt das planare Grundgerüst des tricyclischen Phenanthridin-6-ones (Abb. 4-14).

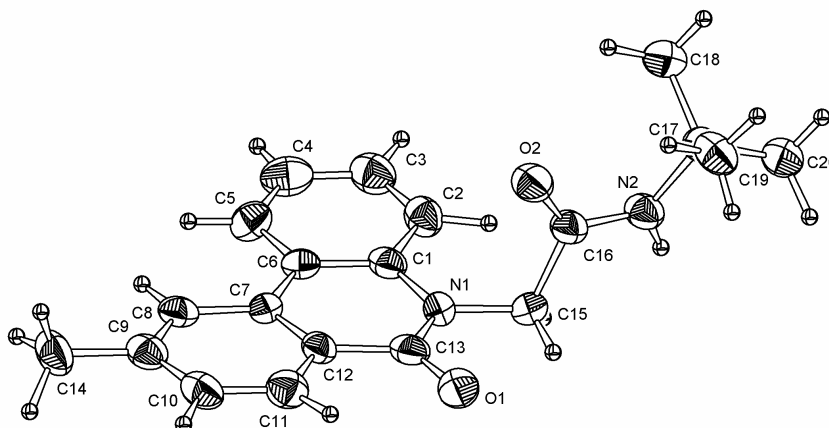


Abbildung 4-14: Röntgenstrukturanalyse der Verbindung **51h**

Die Synthesestrategie bietet mehrere Vorteile. Die Edukte sind kommerziell zugänglich und sie können breit variiert werden, da die Reaktion sich als sehr robust erwiesen hat. Das Brom kann je nach Wahl durch die Säure-Komponente oder die Amin-Komponente eingebracht werden, was die Diversität der möglichen Ausgangsprodukte weiter erhöht. Allerdings ist der Einsatz von substituierten 2-Brombenzoesäuren oder 2-Bromanilinen zu vermeiden. Solche Verbindungen sind erstens kaum kommerziell verfügbar, vor allem aber ist ihre Reaktivität in der Ugi-4CR als elektronenarmes System zu gering, so dass ein Zugang zu Phenanthridin-6-onen mit fünf Diversitätspunkten nicht ermöglicht werden kann.

Eine weitere Optimierung dieser Reaktionssequenz scheint lohnend. Erste Versuche, die Ringschlussreaktion in der Mikrowelle durchzuführen, waren vielversprechend. Die Reaktionszeiten sind verkürzt und die Bildung von Nebenprodukten ist geringer.

### 4.2.1.3 Synthese von Phenanthridinen

Analog zu der Synthese von Phenanthridin-6-onen können auch Phenanthridine **55** erhalten werden. Dazu werden 2-Bromaniline **52** und Benzaldehyde **53** eingesetzt (Abb. 4-15).

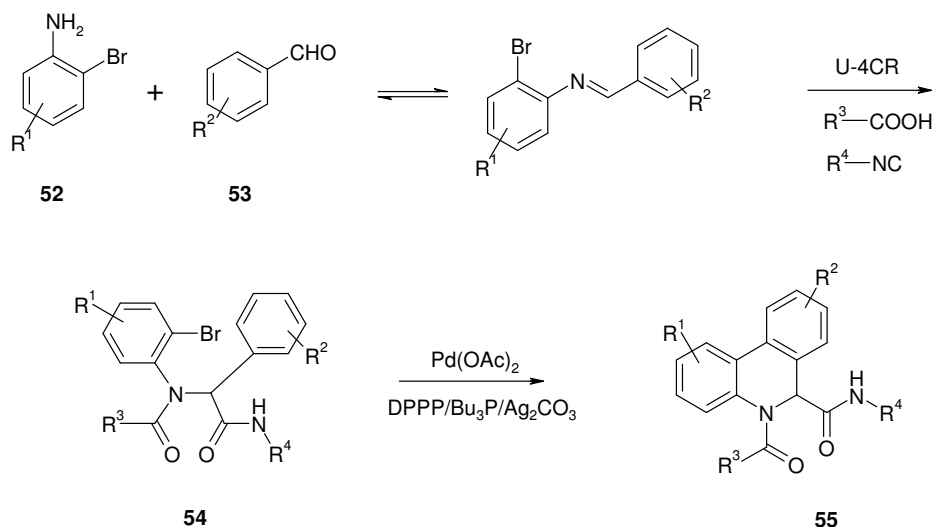


Abbildung 4-15: Phenanthridine synthetisiert durch U-4CR-Palladium-katalysierte Aryl-Aryl-Kupplung

Experimentell verläuft der Prozeß ähnlich wie die Synthese von Phenanthridin-6-onen (siehe 4.2.1.2). Bei der Ugi-Reaktion ist es allerdings notwendig, das hoch konjugierte Imin zu aktivieren. Dies erfolgt durch die Zugabe einer katalytischen Menge Lewis-Säure (z.B. Zinkchlorid  $\text{ZnCl}_2$  in etherischer Lösung). Trotzdem ist der Umsatz der Vier-Komponentenreaktion nicht vollständig, so dass eine Aufreinigung des Ugi-Produkts **54** notwendig wird. Als zweiter Schritt dieser Strategie verläuft die Aryl-Aryl-Kupplung wie zuvor beschrieben. Abbildung 4-16 zeigt zwei Phenanthridine **55a-b**, die nach dieser Synthesestrategie dargestellt wurden.

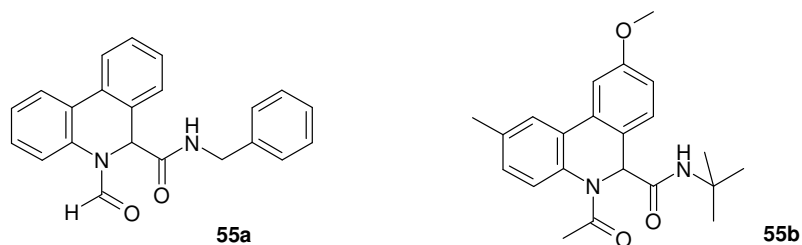


Abbildung 4-16: Synthetisierte Phenanthridine

Die zwei ersten Experimente deuten darauf hin, dass die Reaktion eine Variabilität bezüglich der Edukte aufweist. Allerdings fordert der zweistufige Prozeß zwei Aufreinigungsstufen. Das Produkt besitzt vier Diversitätspunkte, da substituierte 2-Bromaniline und substituierte Benzaldehyde gleichzeitig eingesetzt werden können, und wird mit guten Ausbeuten und hoher Reinheit (>95 %) erhalten. Im Gegensatz zu der Synthese von 1H-Indolen wird bei Einsatz von Ameisensäure keine Abspaltung der Formylgruppe in situ beobachtet.

### 4.3 Ugi-Palladium-katalysierte N-Arylierungen

Der Einsatz von Palladium-Katalysatoren in der organischen Chemie stellt ein sehr weites Forschungsgebiet dar. Wichtige Beiträge in den letzten Jahren stammen von *Buchwald* und *Hartwig*<sup>[93,94]</sup>. Von besonderem Interesse ist die Palladium-katalysierte Arylierungsreaktion an Aminen und Amiden, die bereits in 3.3.2.2 beschrieben wurde. Ihre Kombination mit der U-4CR soll im Folgenden betrachtet werden.

#### 4.3.1.1 Kupplung mit Aminen

Zunächst wird die Kombination der U-4CR mit einer Arylierung an Aminen untersucht. Als Amin-Komponente in der U-4CR wurden Hydrazin-Derivate **57** eingesetzt. Das resultierende Ugi-Produkt **58** besitzt eine freie Amin-Funktion am Hydrazinamid, die mit dem Brom aus der Säurekomponente **56** reagieren

kann. Dies führt zur Bildung von Indazolonen **59** mit vier Diversitätspunkten (Abb. 4-17).

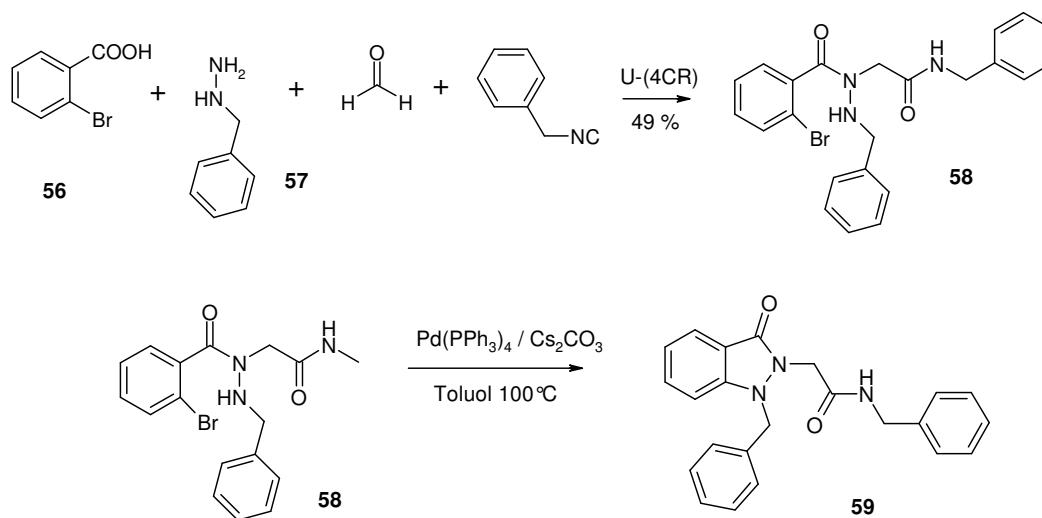


Abbildung 4-17: Indazolon-Synthese nach U-4CR-Palladium-katalysierte Aminierung

Die Ugi-Reaktion verläuft mit 49 % Ausbeute in 2,2,2-Trifluorethanol bei Verwendung von 2-Brombenzoesäure **56** und Benzylhydrazin **57**. Das Produkt wird über Kieselgel mit Ethylacetat chromatographiert und anschließend durch eine intramolekulare Palladium-katalysierte Aminierung zum entsprechenden Indazolon **59** cyclisiert. Bei der Ringschlussreaktion wird jedoch aufgrund der HPLC-MS-Analyse nur ein Umsatz von 30 % festgestellt. Daher wurde dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt, da entsprechende Indazolone wesentlich einfacher und mit besseren Ausbeuten nach einer Ugi/ $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  Strategie zugänglich sind, wie von *Hulme et al.* berichtet (siehe 3.2.1.2).

#### 4.3.1.2 Kupplung mit Amiden

Wird die Ugi-Reaktion mit einer intramolekularen N-Arylierung an sekundären Amiden kombiniert, ergibt sich ebenfalls ein neuartiger Zugang zu diversen heterocyclischen Systemen (Abb. 4-18).

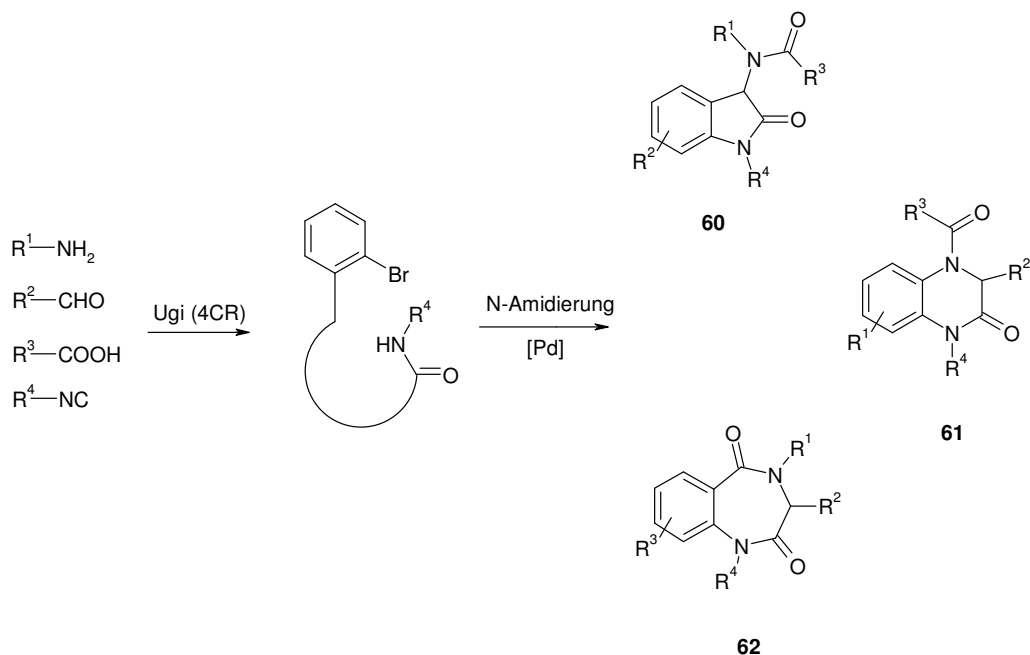


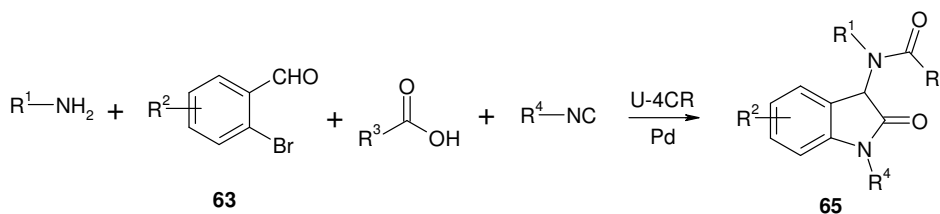
Abbildung 4-18: Allgemeine Synthesestrategie

Über die Ugi-Reaktion mit Bromphenyl-substituierten Komponenten ist bereits mehrmals von *Ugi et al.* berichtet worden<sup>[14,15]</sup>. Bei der zweiten Stufe dieser Reaktion handelt es sich um eine Palladium-katalysierte Amidierung, die von *Buchwald et al.* entdeckt und optimiert wurde<sup>[95]</sup> (siehe 3.3.2.2). In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von hoch substituierten Indol-2-onen **60**, Chinoxalin-2-onen **61** und Benzodiazepin-2,5-dionen **62** nach dieser Strategie beschrieben.

Der Einsatz von substituierten 2-Brombenzaldehyden **63** in der U-4CR führt zur Synthese von Indol-2-onen mit vier Diversitätspunkten. Die U-4CR läuft in Trifluorethanol bei Raumtemperatur mit einer äquimolaren Mischung der vier Komponenten. Das Ugi-Produkt **64** wird mittels Säulenchromatographie oder Kristallisation sauber erhalten. Die U-4CR läuft sehr robust. Aliphatische sowie benzyliche Isocyanide können mit Erfolg eingesetzt werden. Insbesondere ist der Einsatz von funktionalisierten 2-Bromaldehyden möglich, so dass eine weitere Diversifizierung des Heterocyclus ermöglicht wird.

Die Palladium-katalysierte Kupplung erfolgt in Toluol mit 10 mol% Palladium als Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  und Tri-*o*-tolylphosphan als Ligand bei 100 °C innerhalb von 3-4 Tagen Reaktionszeit. Andere Liganden sind spezifischer oder leistungsfähiger, aber nicht kommerziell verfügbar und ihre Synthese ist relativ aufwändig. Bei aliphatischen Isocyaniden wird als Base Cäsiumcarbonat, bei benzyllischen Isocyaniden Kaliumcarbonat verwendet. Tabelle 4-5 zeigt die Indol-2-one **65a-e**, die im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurden.

Tabelle 4-5: Indol-2-one durch eine U-4CR/ Palladium-katalysierte-Amidierung



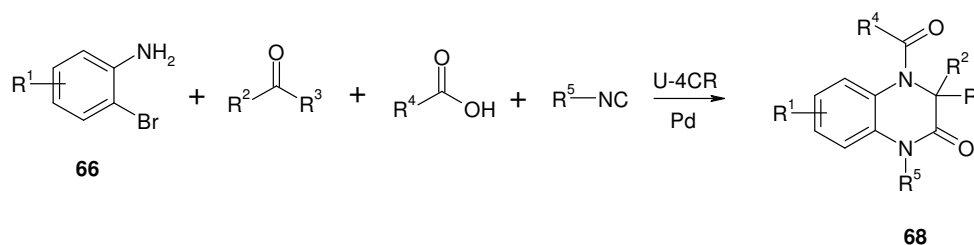
$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{Y}_1(\%)$	Produkt	$\text{Y}_2(\%)$	Produkt
$\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{CH}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	36	<b>64a</b>	25	<b>65a</b>
$\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	42	<b>64b</b>	25	<b>65b</b>
$\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$		$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	46	<b>64c</b>	45	<b>65c</b>
$\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$	m-F	$\text{CH}_3$		53	<b>64d</b>	41	<b>65d</b>
$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	H	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}-(\text{CH}_3)_3$	74	<b>64e</b>	7	<b>65e</b>

Es können sowohl aliphatische als auch benzyllische Isocyanide eingesetzt werden. Die Indol-2-one wurden mit guten Ausbeuten und hoher Reinheit erhalten. Die Bemühungen konzentrieren sich darauf, funktionalisierte Bromaldehyde in der Reaktion einzusetzen, damit die erhaltenen Strukturen weiter diversifiziert werden können. Dies war bei den Verbindungen **65c-d**



erfolgreich, **65e** wurde jedoch nur in schlechter erhalten. Dies lässt erwarten, dass sterisch gehinderte Isocyanide für die Synthesestrategie ungeeignet sind. Nach der gleichen Synthesestrategie sind auch Chinoxalin-2-onen erhältlich. Dabei werden 2-Bromaniline **66** in der U-4CR eingesetzt. Experimentell verlaufen die zwei Stufen erneut wie beschrieben. Nur bei Einsatz von Paraformaldehyd verläuft die Ugi-Reaktion im Druckrohr bei 60 °C. Die synthetisierten Ugi-Produkte **67a-e** und resultierende Chinoxalin-2-one **68a-d** sind in der Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Synthetisierte Chinoxalin-2-one nach U-4CR-Palladium-katalysierte Amidierung



$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$Y_1(\%)$	Produkt	$Y_2(\%)$	Produkt
H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	54	<b>67a</b>	25	<b>68a</b>
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		28	<b>67b</b>	37	<b>68b</b>
p-CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	61	<b>67c</b>	45	<b>68c</b>
p-F	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	56	<b>67d</b>	50	<b>68d</b>
p-COOCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0	<b>67e</b>	-	-

Die zwei Reaktionsschritte zeigen gute Ausbeuten und ermöglichen die Synthese von hoch substituierten Chinoxalin-2-onen mit fünf Diversitätspunkten. Es konnten Aldehyde ebenso wie Ketone und aliphatische ebenso wie benzyliche Isocyanide erfolgreich eingesetzt werden. Auch die Verwendung von funktionalisierten 2-Bromanilinen **66** war möglich. Beim Einsatz von Brombenzoesäurederivaten tritt unter den Bedingungen der Palladium-

katalysierten Kupplung als Nebenreaktion die hier unerwünschte Aryl-Aryl-Kupplung auf, was auch zur Bildung des Phenanthridin-6-ons **69** führt (Abb. 4-19). Dennoch wird das Chinoxalin-2-on als gewünschtes Produkt mit sehr guter Ausbeute erhalten.

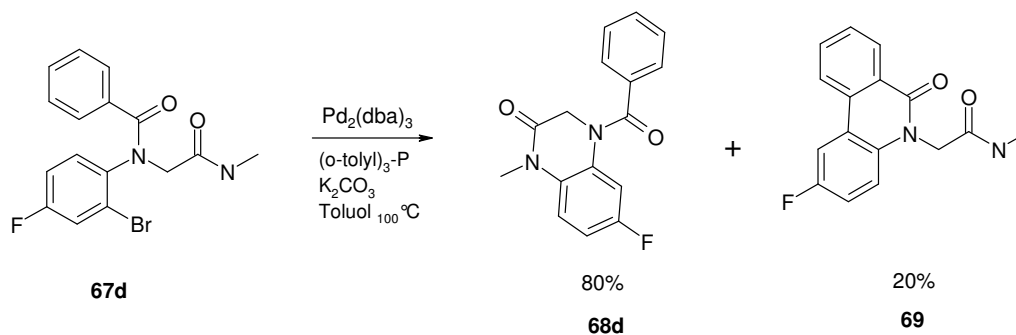
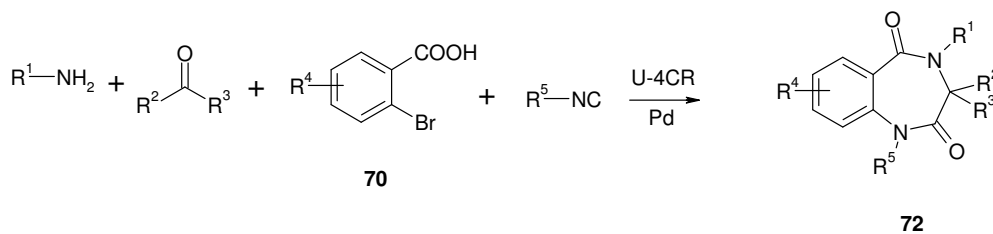


Abbildung 4-19: Aryl-Aryl-Kupplung bei der Anwendung von Benzoesäuren

4-Amino-3-brom-benzoesäuremethylester reagiert als Amin-Komponente aufgrund des elektronenarmen Charakters in der U-4CR nicht. Elektronenarme Aniline scheinen also für diese Synthese ungeeignet zu sein.

Benzodiazepin-2,5-dione **72** können im Rahmen dieser Synthesestrategie durch den Einsatz von 2-Brombenzoesäure **70** erhalten werden. Die Synthese wurde unter den gleichen Bedingungen wie zuvor bei der Darstellung von Chinoxalin-2-onen durchgeführt. Die resultierende Benzodiazepin-2,5-dione **72a-d** zeigt Tabelle 4-7.

Tabelle 4-7: Synthetisierte Benzodiazepin-2,5-dione nach U-4CR-Palladium-katalysierte Amidierung



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Y <sub>1</sub> (%)	Produkt	Y <sub>2</sub> (%)	Produkt
	H	H	H	CH <sub>3</sub>	87	<b>71a</b>	28	<b>72a</b>
CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	59	<b>71b</b>	32	<b>72b</b>
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	57	<b>71c</b>	33	<b>72c</b>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H		25	<b>71d</b>	51	<b>72d</b>

Sowohl das Ugi-Produkt **71** als auch die Benzodiazepin-2,5-dione **72a-d** mit fünf Diversitätspunkten werden in sehr guten Ausbeuten erhalten. Die Reaktion ist sehr variabel, es können verschiedenste Aldehyde, Ketone und Isocyanide eingesetzt werden. Substituierte Brombenzoesäuren standen im Rahmen dieser Arbeit zwar nicht zur Verfügung, von ihrer Verwendbarkeit kann jedoch ausgegangen werden.

Zusammenfassend bietet die Synthesestrategie der Kombination U-4CR und Palladium-katalysierte-Amidierung ein großes Potential. Sie eröffnet einen neuen Zugang zu hoch substituierten bzw. hoch funktionalisierten pharmakologisch relevanten Indol-2-onen, Chinoxalin-2-onen und Benzodiazepin-2,5-dionen.

#### 4.4 4,5-Dihydro-tetrazolo[1,5-a]chinoxaline durch Ugi/ S<sub>N</sub>Ar

In diesem Teil der Arbeit wurde eine Methode entwickelt, die nach der Ugi-Synthese von Tetrazolen eine interessante und neuartige Ringschlussfolgereaktion verwendet. Dabei wird ein bifunktionales Isocyanid verwendet. Neuartig ist eine anschließende nukleophile aromatische Substitution S<sub>N</sub>Ar, inspiriert von der Arbeit von *Hulme et al.*<sup>[76]</sup> (siehe 3.2.1.2). Es entsteht eine tricyclische Struktur, wie der Abbildung 4-20 zu entnehmen ist.

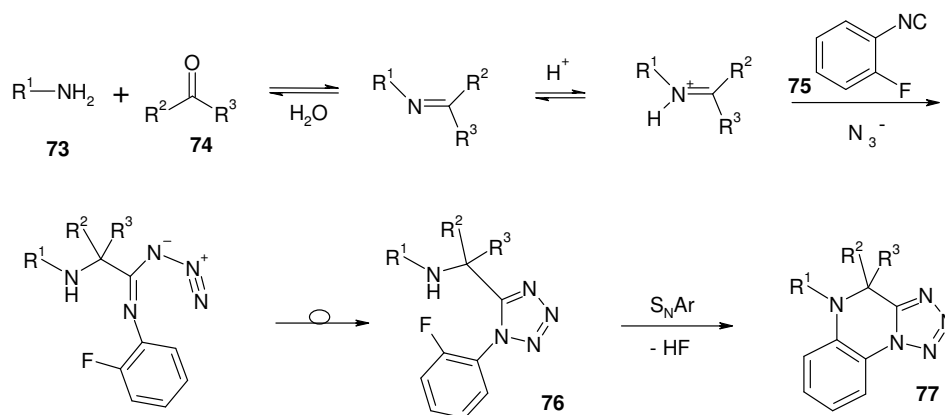


Abbildung 4-20: Tetrazolochinoxaline nach U-4CR-S<sub>N</sub>Ar

Die Synthese des bifunktionellen Isocyanids **75** verläuft in zwei Stufen: Formylierung des entsprechenden Amins mit gemischtem Anhydrid<sup>[136]</sup> und Dehydratisierung des resultierenden Formamids mittels POCl<sub>3</sub> (Abb. 4-21).

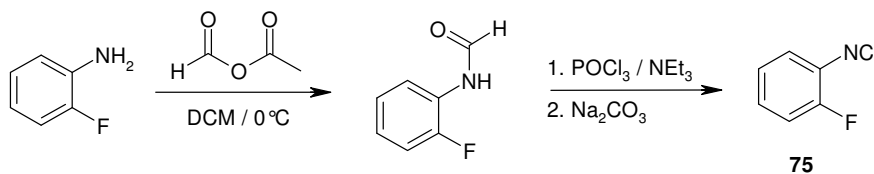


Abbildung 4-21: Synthese des 2-Fluorphenylisocyanids

Die Ugi-Tetrazol-Reaktion verläuft nach dem in 3.1.2.4 beschriebenen Mechanismus. Üblicherweise werden Amin **73** (1 Äq) und Carbonylverbindung **74** (1 Äq) bei Raumtemperatur für eine Stunde vorkondensiert. Dann werden Isocyanid **75** (1,5 Äq) und Azidotrimethylsilan TMSN<sub>3</sub> (1,5 Äq) zugegeben und das Reaktionsgemisch für eins bis drei Tage Tagen bei Raumtemperatur gerührt. Unter diesen Bedingungen sind die besten Ausbeuten zu erwarten. Die Aufreinigung der gewünschten Tetrazole **76** erfolgt schließlich durch Säulenchromatographie.

Bei der folgenden S<sub>N</sub>Ar war es zunächst wichtig, die optimalen Reaktionsbedingungen herauszufinden. Verschiedene Testansätze wurden nach drei Stunden per HPLC-MS analysiert (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Optimierung der Bedingungen für die S<sub>N</sub>Ar

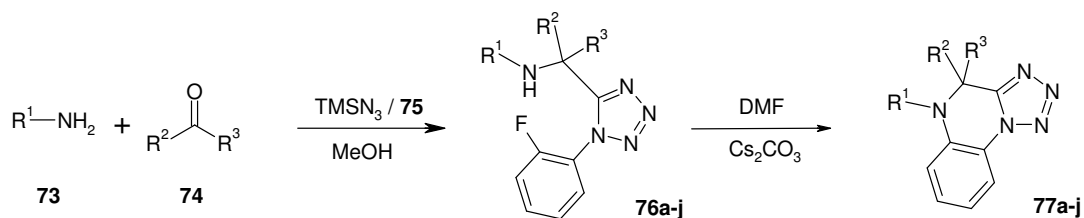
Base	Äquivalent	Lösungsmittel	Temperatur	Umsatz (HPLC-Bestimmung)
NaHCO <sub>3</sub>	1,3	MeOH	25 °C / 80 °C	0%
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,3	DMF	25 °C	2%
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,3	DMF	100 °C	96%

Bei Verwendung von Cäsiumcarbonat kombiniert mit einer hohen Reaktionstemperatur zeigt die S<sub>N</sub>Ar-Ringschlussreaktion den besten Umsatz. Das Ugi-Tetrazol wird in DMF aufgenommen, Cäsiumcarbonat zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 100 °C gerührt. Nach dieser Arbeitsvorschrift wurden die Tetrazolo[1,5-*a*]chinoxaline **77a-j** der Tabelle 4-9 synthetisiert.

Der zweistufige Reaktionsprozeß ermöglicht die schnelle Synthese von komplexen 4,5-Dihydro-tetrazolo[1,5-*a*]chinoxalinen **77a-j** mit drei Diversitätspunkten. Das macht diesen neuen Syntheseweg interessanter als die bisher berichteten aufwändigen Synthesestrategien<sup>[137,138]</sup>. Aldehyde sowie Ketone konnten mit Erfolg eingesetzt werden. Die resultierenden Heterocyclen

erhalten ein pharmakologisch wichtiges Grundgerüst, das in zahlreichen Substanzen mit antimikrobieller Wirkung enthalten ist<sup>[139,140,141]</sup>.

Tabelle 4-9: Tetrazolo[1,5-a]chinoxalinone synthetisiert durch Tetrazole-U-(4CR)-S<sub>N</sub>Ar



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Y <sub>1</sub> (%)	Produkt	rt (h)	Y <sub>2</sub> (%)	Produkt
		H	62	<b>76a</b>	3 <sup>a</sup>	96	<b>77a</b>
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	17	<b>76b</b>	3 <sup>a</sup>	95	<b>77b</b>
		H	29	<b>76c</b>	3 <sup>a</sup>	95	<b>77c</b>
		H	61	<b>76d</b>	3 <sup>a</sup>	92	<b>77d</b>
		H	58	<b>76e</b>	3 <sup>a</sup>	95	<b>77e</b>
		H	46	<b>76f</b>	15 <sup>b</sup>	94	<b>77f</b>
		H	65	<b>76h</b>	10 <sup>c</sup>	74	<b>77g</b>
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	52	<b>76g</b>	48 <sup>b</sup>	57	<b>77h</b>
			44	<b>76i</b>	10 <sup>c</sup>	96	<b>77i</b>
	H	H	16	<b>76j</b>	48 <sup>c</sup>	65	<b>77j</b>

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> Äquivalente: a :1,3. b : 2,3. c :1,8.

#### 4.5 Optimierung der Synthese von Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-onen

Die Multikomponentensynthese von Pyrrolopyridin-5-onen wurde von *Zhu et al.*<sup>[84,85,86]</sup> entdeckt und weiter erforscht. Die Reaktion verläuft nach dem in 3.2.2.3 beschriebenen Domino-Prozess. In diesem Teil der Arbeit war es das Ziel, die Synthese soweit zu optimieren, dass sie automatisierbar und somit für die Herstellung von Substanzbibliotheken tauglich wurde. Außerdem sollten bifunktionelle Edukte in der Synthese eingesetzt werden.

Die Synthese von Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-onen basiert hauptsächlich auf zwei Hauptstufen. Zuerst findet eine Dreikomponentenreaktion zwischen einem Aldehyd **78**, einem Amin **79** und einem Isocyanoacetamid **80** statt. Die 3CR nach dem in der Abbildung 4-22 beschriebenen Mechanismus führt zur Bildung von trisubstituierten 5-Aminooxazolen **81**.

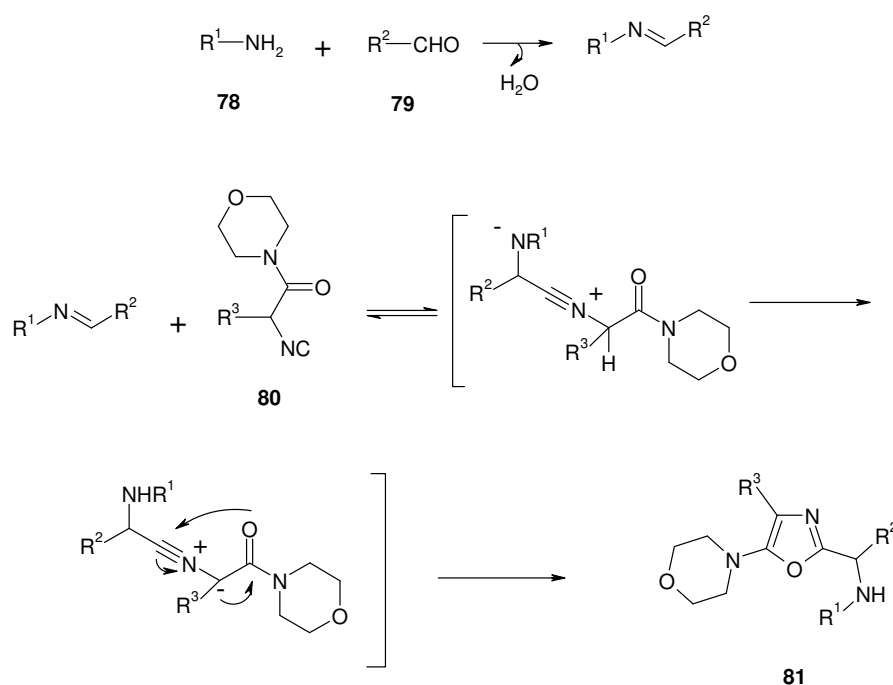


Abbildung 4-22: 3CR-Synthese von 5-Aminooxazolen

In der Literatur wurde die Synthese als Eintopf-Prozeß beschrieben. Toluol dient als Lösungsmittel und Ammoniumchlorid wird als Additiv zugegeben, um die MCR zu unterstützen. Die MCR wird bei RT durchgeführt. Nach der Umsetzung wird ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Säurechlorid zugegeben und nach Amidbildung die IMDA/Retro-Michael-Cycloreversion bei 100 °C durchgeführt.

Unter den in der Literatur angegebenen Bedingungen wurde keine Umsetzung erzielt. Auch in Methanol gibt es keine Umsetzung zum gewünschten Oxazol. Erst in 2,2,2-Trifluorethanol bei 60 °C ohne Katalysator ist die Umsetzung der 3CR fast vollständig. Die Oxazole **81** werden mit guter Reinheit erhalten, so dass eine Aufreinigung nach der MCR nicht notwendig ist.

Danach wird das Lösungsmittel gewechselt. Toluol wird hinzugefügt. Bei Raumtemperatur findet dann die gewünschte Acylierung nach der Zugabe von Säurechlorid **82** statt (Abb.4-23). Triethylamin fungiert hierbei als Hilfsbase. Anschließend erfolgt die IMDA/Retro-Cycloreversion. Diese Umsetzung ergibt in Druckrohren bei 110 °C bessere Ausbeuten als unter Rückflussbedingungen.

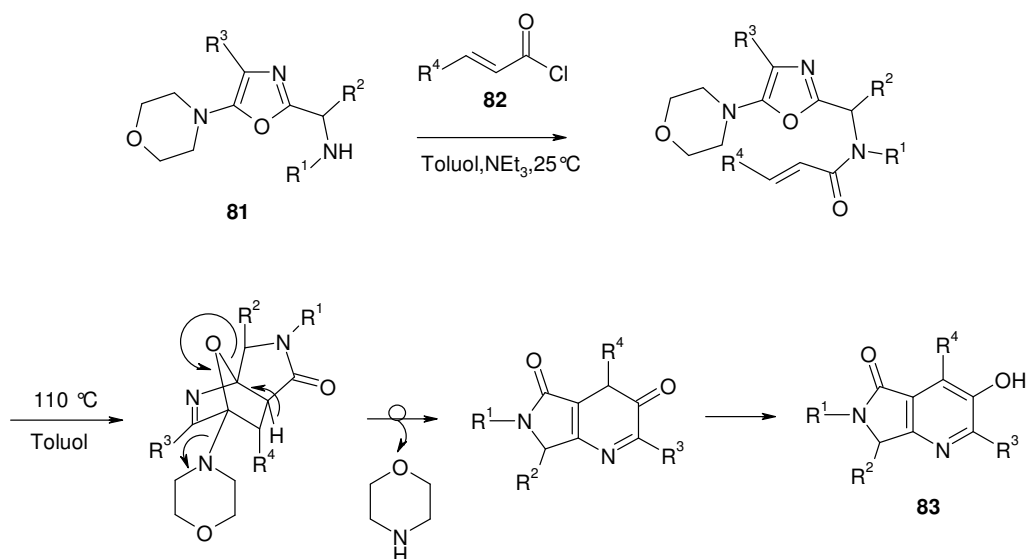


Abbildung 4-23: Acylierung und IMDA/Retro-Cycloreversion



Die in der Literatur beschriebene Aufarbeitung durch Extraktion und anschließende Chromatographie wird durch einen zusätzlichen Reinigungsschritt stark verbessert. Das Rohprodukt wird in wenig Ether gelöst, mit etherischen HCl versetzt, wodurch aufgrund ihrer basischen Eigenschaften die Pyrrolopyridinone **83** als HCl-Salz ausfallen. Die Hauptverunreinigungen ( $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäureamide) bleiben dabei in Lösung. Der resultierende Niederschlag wird abgetrennt und die Pyrrolopyridinone **83** durch Base freigesetzt. Die weitere chromatographische Aufreinigung ist dadurch stark vereinfacht und die Ausbeuten erhöht.

Von besonderem Interesse ist der Einsatz bifunktioneller monogeschützter Edukte in der Synthese. Die Pyrrolopyridinone werden als Building Blocks erhalten, welche weiter diversifiziert werden können. Abbildung 4-24 zeigt die Synthese von Edukten mit Boc-geschützter Aminofunktion. Das Verbindung **85** wird aus Ethylendiamin **84** nach Krapchow erhalten<sup>[142]</sup>. Boc-Aminoacetaldehyd **87** konnte nach Duchholm synthetisiert werden<sup>[143]</sup>.

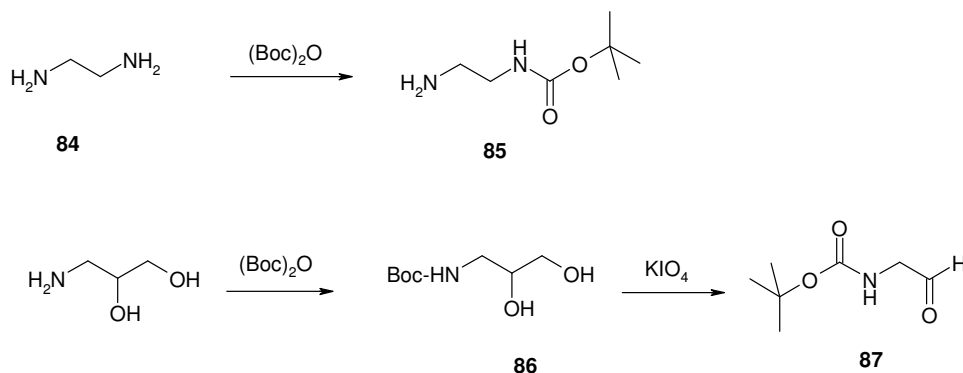


Abbildung 4-24: Synthese von bifunktionellen Edukten

Die Isocyanoacetamide **80** sind in 4 Stufen aus der entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäure **88** erhältlich (Abb. 4-25). Die Aminosäure **88** wird verestert und der resultierende Ester **89** mit Methylformiat formyliert. Das Formamid **90** wird dann in Gegenwart von POCl<sub>3</sub> dehydratisiert und das resultierende Isocyanid **91** einige Tage in Morpholin gerührt. Bei der Aminolyse entsteht quantitativ das

gewünschte Isocyanoacetamid **80**, das sich mittels Kristallisation oder Säulenchromatographie aufreinigen lässt.

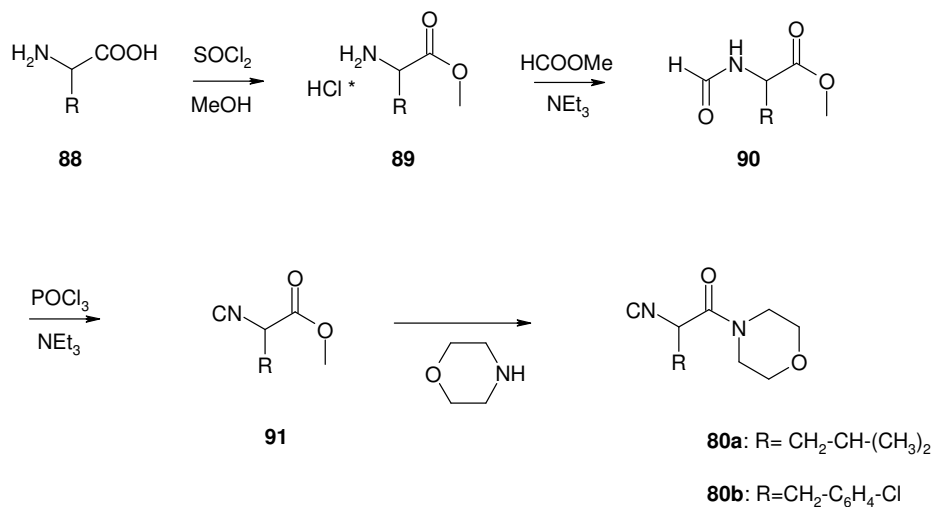


Abbildung 4-25: Synthese der Isocyanoacetamide **80a-b**

Die eingesetzten Säurechloride **82** (R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) sind kommerziell zugänglich. Bei Bedarf können Säurechloride aber auch sehr leicht aus der entsprechenden Säure synthetisiert werden (Abb. 4-26).

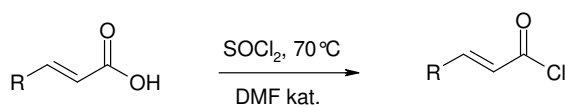
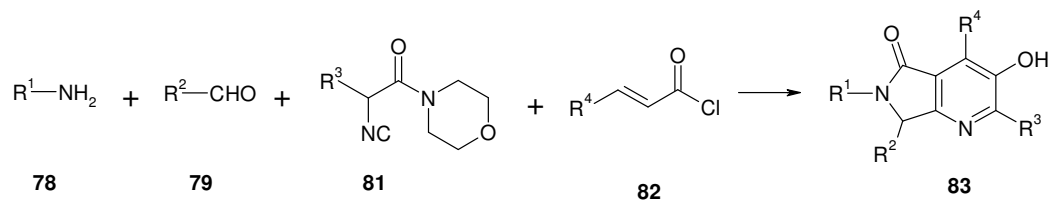


Abbildung 4-26: Synthese von Säurechloriden

Tabelle 4-10 zeigt die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten hoch funktionalisierten Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one **83a-n**.

Tabelle 4-10: Synthetisierte Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one **83a-n**

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Y(%)	Produkt
CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -p-NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	15	<b>83a</b>
CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	▷	CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	25	<b>83b</b>
CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	▷	CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	21	<b>83c</b>
CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	▷	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	19	<b>83d</b>
CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	▷	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	CH <sub>3</sub>	13	<b>83e</b>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-Boc	▷	CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	14	<b>83f</b>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-Boc	▷	CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	17	<b>83g</b>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-Boc	▷	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	17	<b>83h</b>
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-Boc	▷	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	CH <sub>3</sub>	23	<b>83i</b>
CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	▷	CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	15	<b>83j</b>
CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	▷	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	16	<b>83k</b>
CH <sub>2</sub> -COOCH <sub>3</sub>	▷	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	CH <sub>3</sub>	12	<b>83l</b>
CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	CH <sub>2</sub> -NH-Boc	CH <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	8	<b>83m</b>
CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	CH <sub>2</sub> -NH-Boc	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -p-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	9	<b>83n</b>

Die Gesamtausbeuten über drei Stufen sind akzeptabel. Die breite Eduktpalette, die eingesetzt worden ist, zeigt, dass die Reaktion sehr robust und variabel ist. Durch den Einsatz von bi-funktionellen Edukten sind zahlreiche Folgeraktionen möglich. Zum Beispiel kann die Nitrogruppe der Verbindung **83a** in Gegenwart von SnCl<sub>2</sub> reduziert werden<sup>[144]</sup> (Abb. 4-27). Die resultierende Aminofunktion der Verbindung **92** kann dann weiter derivatisiert werden.

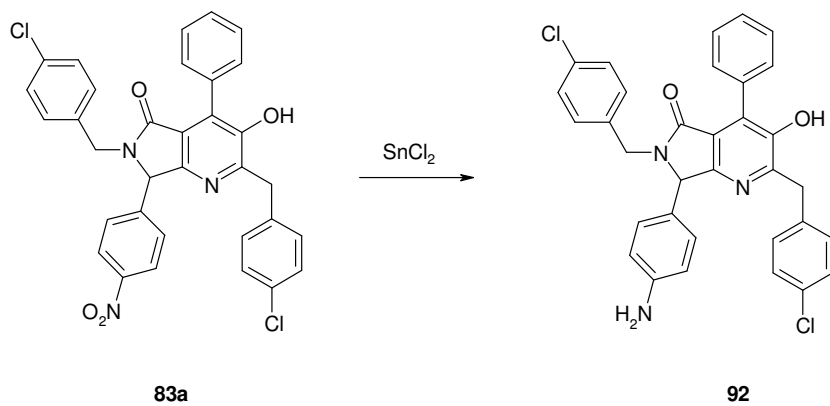


Abbildung 4-27: Reduktion der Nitrogruppe

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Die kombinatorische Chemie hat sich in den letzten Jahren zu einer der effizientesten Methoden für das Auffinden pharmakologisch relevanter Leitstrukturen entwickelt. Die Forschungsbemühungen konzentrieren sich stark auf die Kombination von Multikomponentenreaktionen (MCRs) und Folgereaktionen, die einen Zugang zum kombinatorischen Aufbau von neuen Heterocyclen eröffnet.

In der vorliegenden Arbeit wurden neue Folgereaktionen aus der Palladium-Chemie entwickelt und optimiert, die das Potential der Multikomponentenreaktionen stark erweitern. Die Kombination der Ugi-4CR mit der Heck-Reaktion ermöglichte die Eintopf-Synthese von Indol-2-onen, Indolen und 1H-Indolen mit drei bis vier Diversitätspunkten. Durch an die Ugi-4CR anschließende Palladium-katalysierte Aryl-Aryl-Kupplungsreaktion konnten polysubstituierte Phenanthridine und Phenanthridin-6-one synthetisiert werden. Schließlich lieferte die Kombination der Ugi-4CR mit einer Palladium-katalysierten Amidierung einen neuen Zugang zu substituierten Indol-2-onen, Chinoxalin-2-onen und Benzodiazepin-2,5-dionen.

Des Weiteren wurde ein synthetischer Weg zu 4,5-Dihydro-tetrazolo[1,5-a]chinoxalinen durch eine Tetrazol-Ugi-4CR-S<sub>N</sub>Ar Reaktion entwickelt.

Auch die Synthese von hoch funktionalisierten Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-onen durch den Einsatz von bi-funktionellen Edukten in einem Dominoprozeß 3CR/Hetero-Diels Alder/Retro-Cycloreversion war möglich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das synthetische Potential der Multikomponentenchemie durch neuartige Kombinationen mit klassischen Folgereaktionen stark erweitert wurde. Die daraus resultierenden Heterocyclen zeigen relevante Grundmuster mit diversen Substitutionsmöglichkeiten, wodurch ein schnelles Auffinden von Wirkstoffkandidaten und deren Optimierung ermöglicht wird.

## 6 Abstract

Multi-component reactions (MCRs) are widely employed for the rapid assembly of compound arrays with high molecular diversity. Therefore, they have recently gained much attention in pharmaceutical research, especially in the context of lead finding and lead optimization. Coupled with a post-condensation modification, their utility is increased even further, giving rise to numerous pharmacologically important scaffolds.

In the course of this work, the results of our research on new post-condensation modifications were presented. First, diverse combinations of the Ugi-four component reaction with different palladium assisted post-condensations were developed. Thus, indol-2-ones, indoles and 1H-indoles were synthesized by a new Ugi-4CR-Heck reaction in a one-pot two-step strategy. Furthermore, phenanthridin-6-ones or phenanthridines were accessible by a new combination of an Ugi-4CR-palladium catalyzed biaryl coupling reaction. Finally, a novel sequential solution phase procedure for the preparation of indol-2-ones, quinoxalin-2-ones and benzodiazepine-2,5-diones based on the combination of the Ugi-4CR followed by a palladium-assisted amidation was described.

At the same time, a new combinatorial synthetic route yielding fused tetrazolo[1,5-*a*]quinoxalines was reported. The use of 2-fluorophenylisocyanide in the Ugi-tetrazole reaction (tetrazole-U-4CR) followed by a nucleophilic aromatic substitution ( $S_NAr$ ) affords the tricyclic tetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline moiety.

At last, the domino-reaction 3CR-Hetero-DielsAlder-Retro-Cycloreversion was optimized to synthesize functionalized pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones using bi-functional starting materials.

In conclusion, the obtained heterocycles are containing three to five points of potential diversity. Due to their facile and rapid production protocol, access to thousands of compounds containing the outlined important pharmacophoric scaffolds is now feasible.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine Arbeitstechnik und Analytik

#### Kernresonanzspektroskopie

$^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie: Bruker AV 250 (250.13 MHz)

Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  werden in ppm-Einheiten relativ zu Tetramethylsilan (0,0 ppm) als interner Standard angegeben. Bei Signalen höherer Spinsysteme wurde auf die exakte Berechnung der chemischen Verschiebungen verzichtet und die Signalmitte oder der Bereich, über den sich das Signal erstreckt, als  $\delta$ -Wert angegeben. Die Kopplungskonstanten sind als Mittelwerte der experimentell gefundenen Frequenzdifferenzen in Hertz (Hz) angegeben. Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d: (Dublett), t (Triplet), q: (Quartett), qu: (Quintett), h: Heptett, m: Multiplet, br: breit.

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie: Bruker AV 250 (62.90 MHz)

Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren sind Protonen-breitbandentkoppelt. Bei der Auswertung der Spektren diente das Deuterium gekoppelte Triplet des  $\text{CDCl}_3$  oder das Heptett des DMSO als Bezug.

Durch DEPT-Experimente mit Pulswinkeln von  $\Theta = 90^\circ$  und  $\Theta = 135^\circ$  konnten Methylensignale und quartäre C-Signale bzw. Methinsignale eindeutig zugeordnet werden.

Die Interpretation der Protonen und Kohlenstoffspektren bezieht sich immer, soweit nicht anders angegeben, auf das Hauptdiastereomer bzw. Hauptrotamer.

## Massenspektrometrie

Die HPLC-MS-Messungen werden an einem Gerät der Firma Varian durchgeführt:

Massenspektrometer:	1200 L Quadrupol MS/MS
Ionisationsmethode:	ESI
HPLC-Säulen:	RP Polaris C18 (Länge: 150 mm, Ø: 3 mm; Partikelgröße: 5 µm) RP OmniSpher C18 (Länge: 150 mm, Ø: 3 mm; Partikelgröße: 5 µm)
UV-Detektor:	ProStar 325 (215/254 nm)

Die Molekülionen werden als Basispeak in der Form  $m/z$  aufgeschlüsselt. Mit dem Quadrupol-Massenspektrometer können auch MS/MS-Experimente durchgeführt werden, wodurch eine genaue Zuordnung von Fragment-Ionen zu den Mutterionen und somit ein besserer Strukturbeweis möglich ist. Der UV-Detektor und MS-Detektor sind seriell angeordnet, wodurch sich ein Zeitversatz von 0,2 min zwischen den UV- und MS-Signalen ergibt.

Die verwendeten HPLC-Methoden (Mischungen aus Acetonitril und Wasser) werden im weiteren Text wie folgt dargestellt:

Grad(3min)10-90: der Acetonitril-Gehalt wird in 3 Minuten von 10% auf 90% erhöht.

Es werden ebenfalls die Retentionszeit des Produktes  $R_t$  (in min) sowie die Reinheit (Integration der Fläche des Produktpeaks bei der entsprechenden Wellenlänge) angegeben.

## Chromatographie

Säulenchromatographie: Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm,  $Al_2O_3$  90, 0.063-0.200 mm (Fa. Merck)

Analytische Dünnschichtchromatographie: DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>,  $Al_2O_3$  90 (Fa. Merck).



Die Detektion erfolgte durch UV-Absorption (254 nm) und/oder Bedampfen mit Iod.

### Röntgenstrukturanalyse

Diffraktometer Oxford-Diffractions Excalibur3:

Mo-K $\alpha$  source (0.71073 Å).

$\pi$ - und  $\omega$ -Scans mit  $\Delta\pi/\Delta\omega = 1^\circ$ ,  $2\theta_{\max} = 40.5^\circ$ . Messung bei  $120 \pm 2$  K.

### Sonstiges

Die Edukte und Lösungsmittel wurden von den Firmen Aldrich, Fluka, Merck, ACROS und Priaton GmbH bezogen und wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Reaktionen unter Schutzgasatmosphäre wurden in ausgeheizten, mehrmals evakuierten und mit Stickstoff gespülten Glasgeräten durchgeführt.

Die Druckrohre (Muffen-Typ B, Länge: 10,2 cm,  $\varnothing$ : 2,54 mm, Volumen 15 mL) wurden von der Firma Sigma-Aldrich bezogen.

Alle Ansätze in Druckrohren bei hohen Temperaturen werden auf dem Syntheseblock Büchi Syncore® durchgeführt.

## 7.2 Synthese von Isocyaniden und erforderlichen bifunktionellen Edukten

### 7.2.1 Synthese von spaltbaren Isocyaniden

#### 7.2.1.1 N-(4-Phenyl-cyclohex-1-enyl)-formamid **39b**

In einem 500mL Rundkolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler werden 25,09 g (0,144 mol) 4-Phenyl-cyclohexanone **38b** und 7,11 g (0,158 mol) Formamid in 85ml Toluol gelöst und mit einer katalytischen Menge an Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch wird über Nacht unter Reflux mittels Wasserabscheider refluxiert, wobei 2,5 mL Reaktionswärme erwartet werden. Anschließend wird das Reaktionsgemisch wieder auf RT gekühlt. Die

resultierende gelbe Lösung wird mit 200 mL Wasser und 200 mL einer gesättigten NaCl-Lösung extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Toluol wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird zwei Tage gekühlt, wobei es zur Kristallisation kommt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und mit kaltem Ether gewaschen, wodurch man einen weißen Feststoff erhält.

MG: 201,27 g/mol C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO

Ausbeute: 9,97 g (0,049 mol, 34%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,23

### 7.2.1.2 N-Cyclohex-1-enyl-formamid 39a

In einem 1000mL Rundkolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler werden 98,15 g (1 mol) Cyclohexanon und 50 g (1,11 mol) Formamid in 500 ml Toluol gelöst und mit einer katalytischen Menge Schwefelsäure versetzt. Das Gemisch wird unter Reflux mittels Wasserabscheider für drei Tage refluxiert. Danach wird das Reaktionsgemisch wieder bis RT gekühlt. Die resultierende gelbe Lösung wird mit 200 mL Wasser und 200 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Toluol am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird zwei Tage gekühlt, wobei es zur Kristallisation kommt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und mit kaltem Ether gewaschen, wodurch man einen weißen Feststoff erhält.

MG: 125,17 g/mol C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO

Ausbeute: 22,97 g (0,18 mol, 18,4%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,44

### 7.2.1.3 N-(4-Phenyl-cyclohex-1-enyl)-isocyanid 40b

Das 4-Phenyl-cyclohexen-1-yl-formamid **39b** (4,3 g, 21 mmol) wird in 50ml DCM und 7,2ml Triethylamin gelöst. Bei 0°C werden 3,28 g (21,4 mmol) Phosphoroxchlorid zugetropft. Nach dem Zutropfen wird das Reaktionsgemisch zwei Stunden bei RT gerührt. Dann wird der Ansatz mit einer Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg (4,28 g Natriumcarbonat gelöst in 18 mL Wasser) langsam neutralisiert. Die entstandene Polyphosphate werden abfiltriert und die organische Phase wird zwei Mal mit 30 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und das DCM am Rotationsverdampfer abgezogen. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch über Aluminiumoxid mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und Hexan im Verhältnis 1:9. Man erhält einen beigen Feststoff.

MG: 183,26 g/mol C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N

Ausbeute: 2,35 g (12,8 mmol, 60%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:9): 0,58

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.79-2.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.27-2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.72-2.77 (m, 1H, CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.12 (s, 1H, CH=C-NC), 7.17-7.35 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

### 7.2.1.4 N-Cyclohex-1-enyl-isocyanid 40a

Das Cyclohexen-1-yl-formamid **39a** (1,07 g, 8,6 mmol) wird in 20 ml DCM und 2,9ml Et<sub>3</sub>N gelöst. Bei 0°C werden 1,31 g (8,6 mmol) Phosphoroxchlorid zugetropft. Nach dem Zutropfen wird das Reaktionsgemisch fünf Stunden bei RT gerührt. Dann wird der Ansatz mit einer Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg (1,72 g Natriumcarbonat gelöst in 7 mL Wasser) langsam neutralisiert. Die entstandenen Polyphosphate werden abfiltriert und die organische Phase wird

zwei Mal mit 30 mL einer gesättigten NaCl-Lösung extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit  $K_2CO_3$  getrocknet und das DCM am Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird mittels Zutropfen bei 6 mbar destilliert. Bei einem Siedepunkt von 45°C erhält man eine farblose Flüssigkeit.

MG: 107,16 g/mol  $C_7H_9N$

Ausbeute: 0,38 g ( 3,5 mmol, 41%)

**Sdp.:** 45°C (6mbar)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 3:1): 0,54

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1,54-1,71 (m, 4H,  $CH_2$ ), 2.09-2.21 (m, 4H,  $CH_2$ ), 6.02 (s, 1H,  $CH$ ).

## 7.2.2 Synthese von bifunktionellen Edukten

### 7.2.2.1 2-Fluorphenylisocyanid 75

5,55g (50mmol) 2-Fluorphenylformamid werden in 50 mL DCM gelöst. 12,14g Triethylamin werden zugegeben und das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt. Es werden 7,66g Phosphoroxychlorid (50mmol) zwischen 0°C und 5°C zugetropft. Dann wird das Reaktionsgemisch eine Stunde bei RT gerührt. Nach der Reaktion wird eine Lösung aus 10g (94mmol) Natriumcarbonat und 40mL Wasser langsam zugetropft, wobei die Temperatur zwischen 20°C und 35°C gehalten werden muß. Die entstandenen Polyphosphate werden abgetrennt und die organische Phase 2x mit 30 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Isocyanid wird mittels Destillation bei 11 mbar (Sdp.=47°C) aufgereinigt. Man erhält ein grünes Öl.

MG: 121,12 g/mol  $C_7H_4FN$

Ausbeute: 2,52 g ( 20 mmol, 40%)

**Sdp.:** 47°C (11mbar)

**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):**

7.16-7.21 (m, 2H,  $C_6H_4$ ), 7.37-7.43 (m, 2H,  $C_6H_4$ ).

**$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):**

116.66 (d,  $^2J_{(C-F)}=18.38$  Hz, C3), 124.68 (d,  $^4J_{(C-F)}=3.68$  Hz, C5), 128.01 (s, C6), 130.95 (d,  $^3J_{(C-F)}=7.36$  Hz, C4), 155.42 (s, C1), 159.51 (s, C2), 170.19 (NC).

### 7.2.2.2 N-tertbutoxycarbonyl-1,2-ethyldiamin 85

Es werden 22.47g (0.374 mol) Ethyldiamin **84** unter Stickstoff in 40 mL THF gelöst. Bei RT wird eine Lösung aus 13.61 g (0,062 mol) Di-tert-butylidicarbonat und 20 mL THF langsam zugetropft. Nach dem Zutropfen wird das Reaktionsgemisch über Nacht weiter gerührt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt mit 70 mL Wasser aufgenommen. Unlösliche Rückstände werden abgetrennt und die wässrige Phase wird 4x mit 40 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend mit 50 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über  $K_2CO_3$  getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein leicht gelbes Öl.

MG: 160,22 g/mol  $C_7H_{16}N_2O_2$

Ausbeute: 6,10 g ( 38 mmol, 61%)

**$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):**

1.54 (s, 2H,  $NH_2$ ), 1.74 (s, 9H,  $C-(CH_3)_3$ ), 3.09 (t,  $^3J=5.8$  Hz,  $CH_2-NH_2$ ), 3.46 (q,  $^3J_a=^3J_b=5.8$  Hz,  $CH_2-CH_2-NH$ ), 5.51 (s, 1H,  $NH$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):**

28.71 ( $\text{C}-(\text{CH}_3)_3$ ); 31.54 ( $\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ), 43.78 ( $\text{CH}_2-\text{NH}$ ), 79.38 ( $\text{O}-\text{C}-(\text{CH}_3)_3$ ), 156.57 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

**7.2.2.3 N-tert-butoxycarbonyl-aminoacetaldehyd 87**

Es werden 15g (0,164 mol) 3-Amino-1,2-propandiol in 280 mL Wasser gelöst. Bei 0°C werden 43,1 g (0,197 mol) Di-tert-butyldicarbonat zugegeben. Dann lässt man das Reaktionsgemisch unter Rühren auf RT auftauen und tropft 13,17g (0,329 mol) Natriumhydroxid zu. Danach wird der Ansatz über Nacht bei RT gerührt. Am nächsten Tag werden 190 mL Ethylacetat zugegeben und das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt. Anschließend wird eine 4N HCl-Lösung langsam bis pH=2-3 zugegeben. Dann erfolgt eine Phasentrennung und die wässrige Phase wird 8x mit 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer auf 300 mL konzentriert. Danach wird die organische Phase mit 300 mL einer gesättigten  $\text{KHSO}_4$ -Lösung und 2x mit 300 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man erhält (11,64g/37%) **86** als einen weißen Feststoff.

3g (0,016 mol) **86** werden in 22 mL Wasser gelöst. Unter Stickstoff werden 3,61g (0,016 mol) Kaliumperiodat zugegeben. Dann wird das Reaktionsgemisch für 2 Stunden unter Stickstoff bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch filtriert und die wässrige Phase 6x mit 35 mL Chloroform extrahiert. Die resultierende organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Kugelrohrdestillation (80°C/0,2 mbar) aufgereinigt. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 159,19 g/mol  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3$

Ausbeute: 2,12 g ( 0,013 mol, 81%)

**Sdp.:** 80 °C (0,2 mbar)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,42

### 7.3 Heterocyclen via Ugi-Heck Reaktionen

#### 7.3.1 Synthese von Indol-2-onen

##### 7.3.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1)

In einem Druckrohr wird ein Äquivalent des Amins mit einem Äquivalent des Aldehyds in Triflourethanol (1 ml pro mmol) gelöst. Das Imin wird eine Stunde bei Raumtemperatur vorkondensiert. Anschließend wird ein Äquivalent der Säurekomponente sowie ein Äquivalent des Isonitrils zur Reaktionslösung hinzu gegeben. Es wird bei 50 °C über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung weiter verarbeitet.

Die Abschätzung der Ausbeuten erfolgte aus den durch HPLC-MS Analysen bestimmten Umsätzen. Hierbei wurden die Umsätze mittels UV-Detektion bei einer Wellenlänge von 254 nm bestimmt und lagen bei den analysierten Produkten zwischen 40 % und 90 %.

Das ungesättigte U-4CR Produkt wird dann in einem Druckrohr in 3 ml Acetonitril gelöst. Es werden 2 Äquivalente Triethylamin, 0,2 Äquivalente Triphenylphosphan und 0,1 Äquivalente Palladium(II)acetat zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei 80 °C gerührt.

Nach Abschluss der Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird mit ca. 500 ml eines DCM:EE/1:1 Gemischs über Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittelgemisch wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie bzw. Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.

### 7.3.1.2 2-(3-Benzyliden-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-2-phenyl-acetylamino]-essigsäuremethylester 29a

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 0,516 g (3 mmol) 2-Bromanilin, 318,4 g (3 mmol) Benzaldehyd, 0,444 g (3 mmol) Zimtsäure, 0,297 g (3 mmol) 2-Isocyanoessigsäuremethylester, 0,607 g (6 mmol) Triethylamin, 0,157 g (0,6 mmol) Triphenylphosphan sowie 0,067 g (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Hierbei wird eine Mischung aus Ethylacetat:Hexan 1:2 als Eluent verwendet. Man erhält ein gelb-oranges Öl.

MG: 426,16 g/mol  $C_{26}H_{22}N_2O_4$

Ausbeute: 0,751 g (1,76 mmol, 59%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:2): 0,83

**HPLC-MS:** 427 [M+H]<sup>+</sup>, 449 [M+Na]<sup>+</sup>

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,07 min, 96 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

3.73 (s; 3H; COOCH<sub>3</sub>); 4.2 (d; <sup>3</sup>J = 3.95 Hz; 2H; NHCH<sub>2</sub>); 6.28 (s; 1H; NCHCO); 6.80-7.66 (m; 14H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.90 (s; 1H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHC); 8.24 (m; <sup>3</sup>J = 4,1 Hz; 1H; CONHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

41.37 (s; NHCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 52.36 (s; COOCH<sub>3</sub>); 58.8 (s; NCHCO); 121.3, 122.1, 122.7, 126.4, 128.1, 128.3, 128.5, 128.7, 128.9, 129.2, 129.7, 131.9, 133.8, 134.7, 142,0 (s; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, COCCH); 138.2 (s; COCCH); 168.2, 168.8, 169.8 (s; NCOC, CHCONH, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>).



### 7.3.1.3 [2-(3-Benzyliden-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-3-methylbutyrylamino]-essigsäuremethylester 29b

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 0,516 g (3 mmol) 2-Bromanilin, 0,216 g (3 mmol) Isobutyraldehyd, 0,444 g (3 mmol) Zimtsäure, 0,297 g (3 mmol) 2-Isocyanoessigsäuremethylester, 0,607 g (6 mmol) Triethylamin, 0,157 g (0,6 mmol) Triphenylphosphan sowie 0,067 g (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Eluent Ethylacetat:Hexan 1:1 gereinigt. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 392,46 g/mol  $C_{23}H_{24}N_2O_4$

Ausbeute: 0,74 g (1,8 mmol, 63%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,63

**HPLC-MS:** 393 [M+H]<sup>+</sup>; 415 [M+Na]<sup>+</sup>

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,24 min, 97 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

0.8 (t; <sup>3</sup>J = 8.05 Hz, 3H; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.1 (m; <sup>3</sup>J = 7.7 Hz; 3H; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.99 (m; 1H; CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.65 (s; 3H; COOCH<sub>3</sub>); 4.01 (m; 2H; NHCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 4.51 (m; 1H; COCHN); 7.40-7.66 (m; 9H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.89 (s; 1H; COCCH); 8.22 (m; 1H; CONHCH<sub>2</sub>).

### 7.3.1.4 [2-(3-Benzylidene-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-acetylamino]-essigsäuremethylester 29c

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 0,516 g (3 mmol) 2-Bromanilin, 0,135 g Paraformaldehyd, 0,444 g (3 mmol) Zimtsäure, 0,297 g (3 mmol) 2-Isocyanoessigsäuremethylester, 0,607 g (6 mmol) Triethylamin, 0,157 g (0,6 mmol) Triphenylphosphan sowie 0,067 g (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Hierbei wird eine Mischung aus Ethylacetat:Hexan 1:1 als Eluent verwendet. Nach Vereinigung der Fraktionen und Entfernung des Laufmittels erhält man ein gelbes, zähes Öl, welches im Vakuum getrocknet wird. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und mit einem H:EtOH 1:1 Gemisch gewaschen. Anschließend wird erneut im Vakuum getrocknet. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 350,38 g/mol  $C_{20}H_{18}N_2O_4$

Ausbeute: 0,542 g (1,55 mmol, 52 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (H:EE/1:1): 0,87

**HPLC-MS:** 351 [M+H]<sup>+</sup>, 373 [M+Na]<sup>+</sup>

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,48 min, 92 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

3.69 (s; 3H; COOCH<sub>3</sub>); 4.02 (d; <sup>3</sup>J = 5.38 Hz; 2 H; OCOCH<sub>2</sub>NH); 4.49 (s; 2H; COCH<sub>2</sub>N); 6.87-7.65 (m; 10H; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, COCCH); 7.84 (s; 1H; COCH<sub>2</sub>NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

41.1 (s; CH<sub>3</sub>OCOCH<sub>2</sub>); 43.9 (s; NHCOCH<sub>2</sub>); 52.3 (s; CH<sub>3</sub>OCO) 121.1, 122.5, 122.8, 126.3, 128.6, 129.3, 129.8, 130.0, 134.5, 142.5 (s; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, COCCH); 138.3 (s; COCCH); 167.5, 168.7, 169.8 (s; NCOC, CH<sub>3</sub>OCO, CH<sub>2</sub>NHCO).

### 7.3.1.5 2-(3-Benzyliden-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-*N*-tert-butyl-2-phenylacetamid 29d

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 0,516 g (3 mmol) 2-Bromanilin, 318,4 g (mmol) Benzaldehyd, 0,444 g (3 mmol) Zimtsäure, 0,249 g (3 mmol) tert-Butylisocyanid, 0,607 g (6 mmol) Triethylamin, 0,157 g (0,6 mmol) Triphenylphosphan sowie 0,067 g (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und Hexan im Verhältnis 1:1. Nach Vereinigung der Fraktionen und Entfernung des Laufmittels erhält man ein braunes, zähes Öl, welches im Vakuum getrocknet wird. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und mit einem Hexan:Ethanol 1:1 Gemisch gewaschen. Anschließend wird erneut im Vakuum getrocknet. Man erhält einen grün-braunen Feststoff.

MG: 410,52 g/mol  $C_{27}H_{26}N_2O_2$

Ausbeute: 0,664 g (1,62 mmol, 54 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (H:EE/1:1): 0,87

**HPLC-MS:** 411 [M+H]<sup>+</sup>, 433 [M+Na]<sup>+</sup>

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 5,13 min, 99 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.34 (s; 9H; C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 6.10 (s; 1H; NCHCO); 6.45 (s; 1H; NCHCO); 6.27 (s; 1H; COCCH) 7.03-7.70 (m; 14H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.22 (s; 1H; CONHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

28.5 (s; C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 51.9 (s; C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 58.8 (s; COCHN); 111.8, 118.8, 122.0, 124.2, 125.3, 127.8, 128.0, 128.1, 128.6, 128.8, 129.2, 129.9, 130.5, 131.9,

140.4 (s;  $C_6H_5$ ,  $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ , COCCH); 137.7 (s; COCCH); 166.3, 167.0 (s; NCOC, CHCONH).

### 7.3.1.6 *N*-Benzyl-2-(3-benzyliden-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-acetamid 29e

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 0,516 g (3 mmol) 2-Bromanilin, 0,135 g Paraformaldehyd, 0,444 g (3 mmol) Zimtsäure, 0,351 g (3 mmol) Benzylisocyanid, 0,607 g (6 mmol) Triethylamin, 0,157 g (0,6 mmol) Triphenylphosphan sowie 0,067 g (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und Hexan im Verhältnis 1:1. Nach Vereinigung der Fraktionen und Entfernung des Laufmittels erhält man ein gelbes Öl, welches im Vakuum getrocknet wird. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und mit einem H:EtOH 1:1 Gemisch gewaschen. Anschließend wird erneut im Vakuum getrocknet. Man erhält einen leuchtend gelben Feststoff.

MG: 368,44 g/mol  $C_{24}H_{20}N_2O_2$

Ausbeute: 0,531 g (1,44 mmol, 48 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,67 bzw. 0,35 für das Z/E – Isomerenpaar.

**HPLC-MS:** 391 ( $[M+Na]^+$ )

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,88 min, 97% [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

4.42 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>CO); 4.47 (s; 2H; CHCH<sub>3</sub>); 7.25-7.79 (m; 14H;  $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ ,  $C_6H_5$ ); 7.84 (s; 1H; COCCH); 8.22 (m; 1H; CONHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

43.4 (s; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>NH); 44.4 (s; COCH<sub>2</sub>N); 121.1, 122.6, 125.1, 127.5, 127.7, 128.0, 128.2, 128.3, 128.6, 128.7, 129.3, 129.8, 129.9, 142.5, 143.9 (s; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, COCCH); 138.4 (s; COCCH); 167.1, 168.8 (s; NCOC, CHCONH).

**7.3.1.7 {2-[3-(4-Nitro-benzyliden)-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl]-acetylamino}-essigsäuremethylester 29f**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 0,516 g (3 mmol) 2-Bromanilin, 0,135 g Paraformaldehyd, 0,579 g (3 mmol) para-Nitro-zimtsäure, 0,297 g (3 mmol) 2-Isocyanoessigsäuremethylester, 0,607 g (6 mmol) Triethylamin, 0,157 g (0,6 mmol) Triphenylphosphan sowie 0,067 g (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und Hexan im Verhältnis 1:1. Nach Vereinigung der Fraktionen und Entfernung des Laufmittels erhält man ein rotes, zähes Öl, welches im Vakuum getrocknet wird. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und mit einem H:EtOH 1:1 Gemisch gewaschen. Anschließend wird erneut im Vakuum getrocknet. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 395,37 g/mol C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

Ausbeute: 0,508 g (1,29 mmol, 43 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,87

**HPLC-MS:** 396 [M+1]<sup>+</sup>, 418 [M+Na]<sup>+</sup>

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,33 min, 95 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

3.64 (s; 3H; COOCH<sub>3</sub>); 3.91 (m; 2 H; COCH<sub>2</sub>NH); 4.47 (m; 2H; COCH<sub>2</sub>N); 6.90-8.77 (m; 10H; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, COCCH, CONHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

40.2 (s; CH<sub>3</sub>OCOCH<sub>2</sub>); 42.1 (s; NHCOCH<sub>2</sub>); 51.7 (s; CH<sub>3</sub>OCO) 119.7, 120.3, 122.0, 122.6, 123.3, 123.9, 129.0, 129.5, 130.5, 141.2, 143.9 (s; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, COCCH); 140.1 (s; COCCH); 165.1, 167.1, 170.0 (s; NCOC, CH<sub>3</sub>OCO, CH<sub>2</sub>NHCO).

**7.3.1.8 N-Benzyl-2-[3-(4-nitro-benzyliden)-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl]-acetamid 29g**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 0,516 g (3 mmol) 2-Bromanilin, 0,135 g Paraformaldehyd, 0,579 g (3 mmol) para-Nitrozimtsäure, 0,351 g (3 mmol) Benzylisocyanid, 0,607 g (6 mmol) Triethylamin, 0,157 g (0,6 mmol) Triphenylphosphan sowie 0,067 g (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und Hexan im Verhältnis 1:1. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 413,44 g/mol C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Ausbeute: 0,719 g (1,74 mmol, 58 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,30

**HPLC-MS:** 414 [M+H]<sup>+</sup>, 436 [M+Na]<sup>+</sup>

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,86 min, 98 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

4.15 (d; <sup>3</sup>J = 5.42 Hz, 2H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 4.48 (s; 2H; COCH<sub>2</sub>N); 6.89-8.53 (m; 14H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, COCCH); 8.76 (m; 1H; CONHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

38.5 (s; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 42.5 (s; NHCOCH<sub>2</sub>); 119.8, 122.0, 122.6, 123.2, 123.4, 124.0, 126.8, 127.2, 128.3, 129.0, 130.5, 140.1, 142.3, 144.1, 147.5 (s; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, COCCH); 139.1 (s; COCCH); 166.5, 167.1 (s; NCOC, CH<sub>2</sub>NHCO).

**7.3.1.9 {2-[2-Oxo-3-(3-trifluoromethyl-benzyliden)-2,3-dihydro-indol-1-yl]-acetylamino}-essigsäuremethylester 29h**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 0,516 g (3 mmol) 2-Bromanilin, 0,135 g Paraformaldehyd, 0,486 g (3 mmol) meta-Trifluormethyl-zimtsäure, 0,297 g (3 mmol) 2-Isocyanoessigsäuremethylester, 0,607 g (6 mmol) Triethylamin, 0,157 g (0,6 mmol) Triphenylphosphan sowie 0,067 g (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und mit einem H:EtOH 1:1 Gemisch gewaschen. Anschließend wird erneut im Vakuum getrocknet. Man erhält einen ockerfarbenen Feststoff.

MG: 418,38 g/mol C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Ausbeute: 0,577 g (1,38 mmol, 46 %)

**HPLC-MS:** 419 [M+H]<sup>+</sup>, 441 [M+Na]<sup>+</sup>

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,70 min, 99 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

3.63 (s; 3H; COOCH<sub>3</sub>); 3.90 (s; 2 H; OCOCH<sub>2</sub>NH); 4.48 (s; 2H; COCH<sub>2</sub>N); 6.89-7.80 (m; 8H; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>); 8.02 (s; 1H; COCCH); 8.72 (s; 1H; COCH<sub>2</sub>NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

40.5 (s; CH<sub>3</sub>OCOCH<sub>2</sub>); 42.1 (s; NHCOCH<sub>2</sub>); 51.7 (s; CH<sub>3</sub>OCO) 119.9, 121.9, 122.0, 123.5, 126.6, 127.3, 127.9, 128.8, 129.3, 129.5, 131.4, 134.7, 135.2,

135.7 (s;  $C_6H_5$ ,  $C_6H_4CF_3$ , COCCH, COCCH); 165.4, 167.3, 170.0 (s; NCOC,  $CH_3OCO$ ,  $CH_2NHCO$ ).

### 7.3.1.10 {2-[2-Oxo-3-(3-trifluoromethyl-benzylidene)-2,3-dihydro-indol-1-yl]-2-phenyl-acetylamino}-essigsäuremethylester 29i

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 0,516 g (3 mmol) 2-Bromanilin, 318,4 g (3 mmol) Benzaldehyd, 0,486 g (3 mmol) meta-Trifluormethyl-zimtsäure, 0,297 g (3 mmol) 2-Isocyanoessigsäuremethylester, 0,607 g (6 mmol) Triethylamin, 0,157 g (0,6 mmol) Triphenylphosphan sowie 0,067 g (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und Hexan im Verhältnis 1:1.. Nach Vereinigung der Fraktionen und Entfernung des Laufmittels erhält man ein dunkelbraunes, zähes Öl, welches im Vakuum getrocknet wird. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und mit einem H:EtOH 1:1 Gemisch gewaschen. Anschließend wird erneut im Vakuum getrocknet. Man erhält einen ockerbraunen Feststoff.

MG: 494,47 g/mol  $C_{27}H_{21}F_3N_2O_4$

Ausbeute: 0,920 g (1,86 mmol, 62 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,58

**HPLC-MS:** 495 [M+1]<sup>+</sup>, 517 [M+Na]<sup>+</sup>

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,49 min, 96 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

3.85 (s; 3H; COOCH<sub>3</sub>); 3.97 (m; 2H; NHCH<sub>2</sub>COO); 6.45 (s; 1H; NCHCO) 6.65-7.88 (m; 13H;  $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ ,  $C_6H_4CF_3$ ); 7.88 (s; 1H; COCCH); 9.02 (s; 1H; CONHCH<sub>2</sub>).



**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

45.7 (s; NHCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 51.7 (s; COOCH<sub>3</sub>); 57.0 (s; NCHCO); 120.1, 121.1, 123.5, 125.9, 126.1, 126.7, 127.9, 128.1, 128.6, 129.3, 129.7, 129.9, 130.0, 134.7, 135.5, 142.6 (s; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, COCCH); 140.6 (s; COCCH); 167.2, 168.0, 170.1 (s; CHCONH, NCOC, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>).

**7.3.1.11 {2-[3-(3,4-Dimethoxy-benzyliden)-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl]-acetylamino}-essigsäuremethylester 29j**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 0,516 g (3 mmol) 2-Bromanilin, 0,135 g (mmol) Paraformaldehyd, 0,624 g (3 mmol) 3,4-Dimethoxy-zimtsäure, 0,297 g (3 mmol) 2-Isocyanoessigsäuremethylester, 0,607 g (6 mmol) Triethylamin, 0,157 g (0,6 mmol) Triphenylphosphan sowie 0,067 g (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und mit einem H:EtOH 1:1 Gemisch gewaschen. Anschließend wird erneut im Vakuum getrocknet. Man erhält einen ockerfarbenen Feststoff.

MG: 410,43 g/mol C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

Ausbeute: 0,528 g (1,29 mmol, 43 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H/1:1): 0,20

**HPLC-MS:** 411 [M+1]<sup>+</sup>, 433 [M+Na]<sup>+</sup>

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,39 min, 95 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

3.34 (s; 2H; COCH<sub>2</sub>N); 3.88 (s; 9H; C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, COOCH<sub>3</sub>); 4.49 (s; 2H; NHCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 6.85-7.85 (m; 8H; C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, COCCH); 8.24 (m; 1H; CONHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

40.17 (s; NHCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 42.10 (s; NCH<sub>2</sub>CO); 51.7 (s; COOCH<sub>3</sub>); 55.5 (s; C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 108.5, 111.0, 114.7, 118.8, 121.6, 122.5, 124.4, 127.1, 127.8, 128.0, 140.7, 148.0, 151.3 (s; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, COCCH); 138.0 (s; COCCH); 165.7, 167.4, 170.0 (s; NCOC, CHCONH, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>).

**7.3.1.12 N-Benzyl-2-[3-(3,4-dimethoxy-benzylidene)-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl]-acetamid 29k**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 0,516 g (3 mmol) 2-Bromanilin, 0,135 g (mmol) Paraformaldehyd, 0,624 g (3 mmol) 3,4-Dimethoxy-zimtsäure, 0,351 g (3 mmol) Benzylisocyanid, 0,607 g (6 mmol) Triethylamin, 0,157 g (0,6 mmol) Triphenylphosphan sowie 0,067 g (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und mit einem H:EtOH 1:1 Gemisch gewaschen. Anschließend wird erneut im Vakuum getrocknet. Man erhält einen braunen Feststoff.

MG: 428,49 g/mol C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Ausbeute: 0,770 g (1,8 mmol, 60 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,32 bzw. 0,46 für das Gemisch der beiden Isomere Z/E.

**HPLC-MS:** 429 [M+H]<sup>+</sup>, 453 [M+Na]<sup>+</sup>

Grad (3min) 10-90 polaris

Rt = 3,58 min, 98 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

3.81 (s; 2H; COCH<sub>2</sub>N); 3.85 (s; 6H; C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4.49 (d; <sup>3</sup>J = 5.38 Hz; 2H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 6.89-7.83 (m; 13H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, COCCH); 8.78 (m; 1H; CONHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

40.5 (s; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 42.4 (s; NHCOCH<sub>2</sub>); 55.6 (s; C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 111.7, 114.8, 120.7, 121.6, 122.0, 123.3, 124.5, 126.6, 126.8, 127.2, 127.9, 128.0, 128.3, 129.5, 143.3, 148.0, 151.3 (s; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, COCCH); 139.1 (s; COCCH); 165.9, 166.8 (s; NCOC, CH<sub>2</sub>NHCO).

**7.3.1.13 [2-(3-Ethyliden-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-acetylamino]-essigsäuremethylester 29l**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 1:

Eingesetzt werden 0,516 g (3 mmol) 2-Bromanilin, 0,135 g (mmol) Paraformaldehyd, g (3 mmol) Crotonsäure, 0,297 g (3 mmol) 2-Isocyanoessigsäuremethylester, 0,607 g (6 mmol) Triethylamin, 0,157 g (0,6 mmol) Triphenylphosphan sowie 0,067 g (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und Hexan im Verhältnis 1:1. Nach Vereinigung der Fraktionen und Entfernung des Laufmittels erhält man ein dunkelrotes, zähes Öl, welches im Vakuum getrocknet wird. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert und mit einem H:EtOH 1:1 Gemisch gewaschen. Anschließend wird erneut im Vakuum getrocknet. Man erhält einen orangenen Feststoff.

MG: 288,31 g/mol C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Ausbeute: 0,389 g (1,35 mmol, 45 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (H:EE/1:1): 0,40 und 0,26 für das Gemisch der Z/E-Isomeren.

**HPLC-MS:** 311 [M+Na]<sup>+</sup>

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,04 min, 98 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

2.24 (d; <sup>3</sup>J = 7.6 Hz; 3H; CCHCH<sub>3</sub>); 3.65 (s; 3 H; CH<sub>3</sub>OCO); 3.97 (s; d; <sup>3</sup>J = 5.68 Hz; 2 H; OCOCH<sub>2</sub>NH); 4.43 (s; 2H; COCH<sub>2</sub>N); 6.88-7.70 (m; 6H; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, COCCH, COCH<sub>2</sub>NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

15.2 (s; CCHCH<sub>3</sub>); 41.0 (s; CH<sub>3</sub>OCOCH<sub>2</sub>); 43.5 (s; NHCOCH<sub>2</sub>); 52.1 (s; CH<sub>3</sub>OCO) 122.6, 123.5, 128.3, 128.5, 131.8, 132.0, 137.6, 141.9 (s; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, COCCH, COCCH); 167.6, 167.8, 169.7 (s; NCOC, CH<sub>3</sub>OCO, CH<sub>2</sub>NHCO).

**7.3.2 Synthese von Indolen****7.3.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2)**

In einem verschließbaren Reaktionsgefäß wird ein Äquivalent des Amins mit einem Äquivalent des Aldehyds in Trifluorethanol (1 ml pro mmol) gelöst. Der Aldehyd und das Amin werden eine Stunde bei Raumtemperatur zum Imin vorkondensiert. Anschließend werden ein Äquivalent der Säurekomponente sowie ein Äquivalent des Isonitrils zur Reaktionslösung hinzu gegeben. Es wird für ein bis drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Die erhaltenen Rohprodukte werden ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktionsstufe eingesetzt. Die Abschätzung der Ausbeuten erfolgte aus den durch HPLC-MS Analysen bestimmten Umsätzen. Hierbei wurden die Umsätze mittels UV-Detektion bei einer Wellenlänge von 254 nm bestimmt und lagen bei den analysierten Produkten zwischen 70 % und 90 %.

Das ungesättigte U-4CR Produkt wird dann in einem Druckrohr in 3 ml Acetonitril gelöst. Es werden 2 Äquivalente Triethylamin, 0,2 Äquivalente Triphenylphosphan und 0,1 Äquivalente Palladium(II)acetat zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei 80 °C gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das

Rohprodukt wird mit DCM aufgenommen, die resultierende Lösung wird filtriert und mit gesättigten NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösungen gewaschen. Die organische Lösung wird dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung der Indole erfolgt schließlich durch Säulenchromatographie bzw. Umkristallisation aus Ethanol.

### 7.3.2.2 1-Acetyl-3-benzylidene-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonsäure tert-butylamid 33a

Die Reaktion erfolgt nach AAV 2:

Eingesetzt werden 516 mg (3 mmol) 2-Bromanilin, 396 mg (3 mmol) Zimtaldehyd, 180 mg (3 mmol) Eisessig, 249 mg (3 mmol) tert-Butylisocyanid, 607 mg (6 mmol) Triethylamin, 157 mg (0,6 mmol) Triphenylphosphan und 67 mg (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Das feste Rohprodukt wird mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen beigen Feststoff.

MG: 348,45 g/mol C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 450 mg ( 1,29 mmol, 43 %)

**HPLC-MS:** 349 [M+H<sup>+</sup>], 371 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,07 min, 100 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):**

0.89 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 5.75 (s, 1H, CH-C=O), 6.08 (s, 1H, C=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.05-7.45 (m, 7H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.62-7-65 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO):**

23.87 (CH<sub>3</sub>-C=O), 27.38 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.30 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 65.38 (CH), 116.32 (C=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 119.20, 119.94, 123.38, 127.23, 128.46, 128.54, 129.32, 130.48, 134.79, 135.94, 144.87 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 165.00 (CH<sub>3</sub>-C=O), 168.37 (CONH).

### 7.3.2.3 1-Acetyl-3-benzylidene-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonsäure-benzylamid 33b

Die Reaktion erfolgt nach AAV 2:

Eingesetzt werden 516 mg (3 mmol) 2-Bromanilin, 396 mg (3 mmol) Zimtaldehyd, 180 mg (3 mmol) Eisessig, 351 mg (3 mmol) Benzylisocyanid, 607 mg (6 mmol) Triethylamin, 157 mg (0,6 mmol) Triphenylphosphan und 67 mg (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält einen orangenen Feststoff.

MG: 382,47 g/mol  $C_{25}H_{22}N_2O_2$

Ausbeute: 300 mg (0,78 mmol, 27%)

**HPLC-MS:** 383 [M+H<sup>+</sup>], 406 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,26 min, 94 % [254nm]

### 7.3.2.4 [(1-Acetyl-3-benzylidene-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonyl)-amino]-essigsäuremethylester 33c

Die Reaktion erfolgt nach AAV 2:

Eingesetzt werden 516 mg (3 mmol) 2-Bromanilin, 396 mg (3 mmol) Zimtaldehyd, 180 mg (3 mmol) Eisessig, 297 mg (3 mmol) Isocyanoessigsäuremethylester, 607 mg (6 mmol) Triethylamin, 157 mg (0,6 mmol) Triphenylphosphan und 67 mg (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält einen braunen Feststoff.

MG: 364,40 g/mol  $C_{21}H_{20}N_2O_4$

Ausbeute: 210 mg (0,57 mmol, 19%)

**HPLC-MS:** 365 [M+H<sup>+</sup>], 387[M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

$R_t = 3,76$  min, 92 % [254nm]

**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO):**

2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 3.54 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.64 (d, 2H,  $^3\text{J}=5.53$  Hz,  $\text{NH-CH}_2\text{-COOCH}_3$ ), 5.72 (s, 1H,  $\text{CH-C=O}$ ), 6.10 (s, 1H,  $\text{C=CH-C}_6\text{H}_5$ ), 7.09-7.42 (m, 9H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.28 (t, 1H,  $^3\text{J}=5.53$  Hz,  $\text{NH-CH}_2\text{-COOCH}_3$ ).

**7.3.2.5 1-Acetyl-3-ethylidene-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonsäure-tert-butylamid 33e**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 2:

Eingesetzt werden 258 mg (1,5 mmol) 2-Bromanilin, 105 mg (1,5 mmol) Crotonaldehyd, 90 mg (1,5 mmol) Eisessig, 124 mg (1,5 mmol) tert-Butylisocyanid, 607 mg (6 mmol) Triethylamin, 157 mg (0,6 mmol) Triphenylphosphan und 67 mg (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt. Hierbei wird das Kieselgel mit der Mischung Ethylacetat: Hexan konditioniert und das Rohprodukt mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:1 eluiert. Anschließend wird der resultierende Feststoff mit Ethanol gewaschen. Man erhält einen beigen Feststoff.

MG: 286,38 g/mol  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

Ausbeute: 107 mg ( 0,37 mmol, 25 %)

**$R_f$ -Wert** (EE:H 1:1): 0,47

**HPLC-MS:** 309 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

Grad (3min) 10-90 polaris

$R_t = 4,04$  min, 95 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):**

1.27 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.01 (d, 3H, <sup>3</sup>J=8.09 Hz, CH<sub>3</sub>-CH=C), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 5.08 (s, 1H, CH-C=O), 6.47 (q, 1H, 3J=8.09 Hz, CH<sub>3</sub>-CH=C), 6.95-7.22 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.97 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO):**

15.88 (CH<sub>3</sub>-CH=C), 23.45 (CH<sub>3</sub>-C=O); 28.23 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.46 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.95 (CH-C=O), 115.78 (CH<sub>3</sub>-CH=C), 123.12, 124.70, 127.76, 131.67, 138.65, 143.21 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 168.68, 169.52 (C=O).

**7.3.2.6 3-Ethylidene-5-fluoro-1-formyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonsäure-tert-butylamid 33f**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 2:

Eingesetzt werden 285 mg (1,5 mmol) 2-Brom-4-fluor-anilin, 105 mg (1,5 mmol) Crotonaldehyd, 69 mg (1,5 mmol) Eisessig, 124 mg (1,5 mmol) tert-Butylisocyanid, 304 mg (3 mmol) Triethylamin, 78,5 mg (0,3 mmol) Triphenylphosphan und 38,5 mg (0,15 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird über Kieselgel säulenchromatographiert. Die Säule wurde mit dem Gemisch Ethylacetat:Hexan im Verhältnis 1:4 konditioniert und das Rohprodukt wurde mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan H 1:1 eluiert. Anschließend wird der resultierende Feststoff mit Ethanol gewaschen. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 290,34 g/mol C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 76 mg (0,26 mmol, 17%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,48

**HPLC-MS:** 313 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,58 min, 98 % [254nm]



### 7.3.3 1-H-Indole

#### 7.3.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3)

In einem verschließbaren Reaktionsgefäß wird ein Äquivalent des Amins mit einem Äquivalent des Zimtaldehydderivates in 2,2,2-Trifluorethanol (1 mL pro mmol) gelöst. Das Imin wird eine Stunde vorkondensiert. Anschließend werden ein Äquivalent Ameisensäure sowie ein Äquivalent des Isonitrils zur Reaktionslösung hinzugegeben. Es wird bei Raumtemperatur für ein bis drei Tage gerührt. Nach HPLC-Kontrolle wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktionsstufe eingesetzt.

Das ungesättigte U-4CR Produkt wird dann in einem Druckrohr in Acetonitril (2 mL pro mmol) gelöst. Es werden 2 Äquivalente Triethylamin, 0,2 Äquivalente Triphenylphosphan und 0,1 Äquivalente Palladium(II)acetat zugegeben. Die Reaktionslösung wird 3 Tage bei 80 °C gerührt.

Nach Abschluss der Reaktion (ebenfalls mit HPLC-MS kontrolliert) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mit DCM aufgenommen, die resultierende Lösung wird filtriert und mit gesättigten NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösungen gewaschen. Die organische Lösung wird dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung der Indole erfolgt schließlich durch Säulenchromatographie und anschließende Umkristallisation aus Ethanol.

#### 7.3.3.2 3-Benzyl-1H-indole-2-carbonsäure benzylamid 37a

Die Reaktion erfolgt nach AAV 3:

Eingesetzt werden 516 mg (3 mmol) 2-Bromanilin, 396 mg (3 mmol) Zimtaldehyd, 138 mg (3 mmol) Ameisensäure, 351 mg (3 mmol) Benzylisocyanid, 607 mg (6 mmol) Triethylamin, 157 mg (0,6 mmol)

Triphenylphosphan und 67 mg (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird über Kieselgel säulenchromatographiert. Die Säule wurde mit dem Gemisch Ethylacetat:Hexan im Verhältnis 1:2 konditioniert und das Rohprodukt wurde mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:1 eluiert. Anschließend wird der resultierende Feststoff mit Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 340,43 g/mol  $C_{23}H_{20}N_2O$

Ausbeute: 214,5 mg (0.63 mmol, 21%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,65

**HPLC-MS:** 341 [M+H<sup>+</sup>], 363 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,22 min, 100 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):**

4.45 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-C=C), 4.52 (d, 2H, <sup>3</sup>J=5.68 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-Ph), 6.99 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7.18 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.06-7.40 (m, 12H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.56 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8.05 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.53 (t, 1H, <sup>3</sup>J=5.68 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-Ph), 11.28 (s, 1H, NH).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

4.33 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-C=C), 4.48 (d, 2H, <sup>3</sup>J=5.37 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-Ph), 6.12 (s, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-Ph), 7.04-7.09 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.14-7.16 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.19-7.35 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.43 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8.22 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.65 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8.06 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.29 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

30.21 (Ph-CH<sub>2</sub>-C=C), 43.95 (NH-CH<sub>2</sub>-Ph), 111.85, 114.65, 119.98, 120.36, 124.80, 126.78, 127.52, 127.76, 127.99, 128.04, 128.70, 129.01, 129.06, 135.16, 137.49, 139.22 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 161.84 (C=O).

**7.3.3.3 3-Benzyl-1H-indole-2-carbonsäure tert-butylamid 37b**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 3:

Eingesetzt werden 516 mg (3 mmol) 2-Bromanilin, 396 mg (3 mmol) Zimtaldehyd, 138 mg (3 mmol) Ameisensäure, 249 mg (3 mmol) Benzylisocyanid, 607 mg (6 mmol) Triethylamin, 157 mg (0,6 mmol) Triphenylphosphan und 67 mg (0,3 mmol) Palladium(II)acetat. Das feste Rohprodukt wird anschließend mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 306,41 g/mol C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O

Ausbeute: 156 mg (0,51 mmol, 17%)

**HPLC-MS:** 307 [M+H<sup>+</sup>], 329 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,41 min, 100 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):**

1.38 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 6.98 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7.83 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.09-7.40 (m, 7H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.55 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7.83 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 11.32 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO):**

28.54 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.59 (CH<sub>2</sub>-Ph), 50.90 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111.83, 117.13, 119.21, 119.86, 123.51, 125.55, 127.45, 128.09, 128.26, 128.40, 135.09, 141.73 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 161.54 (C=O).

### 7.3.3.4 3-(4-Methoxy-benzyl)-1H-indole-2-carbonsäure tert-butylamid 37d

Die Reaktion erfolgt nach AAV 3:

Eingesetzt werden 258 mg (1,5 mmol) 2-Bromanilin, 243 mg (1,5 mmol) 4-Methoxy-zimtaldehyd, 69 mg (1,5 mmol) Ameisensäure, 124,6 mg (1,5 mmol) tert-Butylisocyanid, 303 mg (3 mmol) Triethylamin, 78,6 mg (0,3 mmol) Triphenylphosphan und 33,6 mg (0,15 mmol) Palladium(II)acetat. Das feste Rohprodukt wird anschließend mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 336,44 g/mol  $C_{21}H_{24}N_2O_2$

Ausbeute: 116 mg (0,34 mmol, 23%)

**HPLC-MS:** 359 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,42 min, 99 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.27 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 5.79 (s, 1H, NH-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.81 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.69 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.09 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.69 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.24-7.48 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.62 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8.05 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.74 (s, 1H, NH).

### 7.3.3.5 3-Benzyl-5-methyl-1H-indole-2-carbonsäure benzylamid 37e

Die Reaktion erfolgt nach AAV 3:

Eingesetzt werden 372,1 mg (2 mmol) 4-Methyl-2-Bromanilin, 264,3 mg (2 mmol) Zimtaldehyd, 92 mg (2 mmol) Ameisensäure, 234,3 mg (2 mmol) Benzylisocyanid, 404,8 mg (4 mmol) Triethylamin, 104,8 mg (0,4 mmol) Triphenylphosphan und 44,8 mg (0,2 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel säulenchromatographisch aufgereinigt. Die Säule wird mit dem Gemisch Ethylacetat:Hexan im Verhältnis

konditioniert und das Rohprodukt mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:2 eluiert. Die Fraktionen, die das Produkt enthalten, werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der resultierende Feststoff mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 354,46 g/mol  $C_{24}H_{22}N_2O$

Ausbeute: 220 mg (0,62 mmol, 31%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:3): 0,29

**HPLC-MS:** 355 [M+H<sup>+</sup>], 377 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,62 min, 99 % [215/254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

2.44 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 4.30 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-C=C), 4.48 (d, 2H, 3J=5.52 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.11 (s, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.04-7.08 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.12-7.16 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.25-7.33 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.42 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.36 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

21.58 (CH<sub>3</sub>-Ph), 30.19 (Ph-CH<sub>2</sub>-C=C), 43.95 (NH-CH<sub>2</sub>-Ph), 111.61, 114.17, 119.26, 126.71, 126.74, 127.50, 127.75, 128.06, 128.70, 129.00, 129.27, 129.66, 133.66, 137.57, 139.36 (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 162.00 (C=O).

### 7.3.3.6 3-Benzyl-6-fluoro-1H-indole-2-carbonsäure benzylamid 37f

Die Reaktion erfolgt nach AAV 3:

Eingesetzt werden 380 mg (2 mmol) 4-Fluor-2-Bromanilin, 264,3 mg (2 mmol) Zimtaldehyd, 92 mg (2 mmol) Ameisensäure, 234,3 mg (2 mmol) Benzylisocyanid, 404,8 mg (4 mmol) Triethylamin, 104,8 mg (0,4 mmol) Triphenylphosphan und 44,8 mg (0,2 mmol) Palladium(II)acetat. Das

Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel säulenchromatographisch aufgereinigt. Die Säule wird mit dem Gemisch Ethylacetat:Hexan im Verhältnis 1:3 konditioniert und das Rohprodukt mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:2 eluiert. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 358,42 g/mol  $C_{23}H_{19}FN_2O$

Ausbeute: 272.4 mg (0,76 mmol, 38%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:3): 0,24

**HPLC-MS:** 359 [M+H<sup>+</sup>], 381 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,44 min, 100 % [215/254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

4.27 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-C=C), 4.49 (d, 2H, <sup>3</sup>J=5.37 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-Ph), 6.16 (s, 1H, NH-CH<sub>2</sub>-Ph), 7.00-7.09 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.15-7.17 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.24-7.36 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.66 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

30.32 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-C=C), 44.01 (NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 104.20, 104.58, 112.86, 113.00, 113.54, 113.97, 114.55, 114.64, 126.92, 127.60, 127.73, 127.99, 128.75, 129.10, 129.58, 131.86, 137.38, 138.92 (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 161.68 (C=O).

### 7.3.4 1-H-Indole-2-Carbonsäure

#### 7.3.4.1 U-4CR-Heck Synthese von 1H-Indolen mit spaltbaren Isocyaniden

##### 7.3.4.1.1 3-Benzyl-1H-indole-2-carbonsäure (4-phenyl-cyclohex-1-enyl)-amid **41b**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 3:

Eingesetzt werden 344,04 mg (2 mmol) 2-Bromanilin, 264,3 mg (2 mmol) 4-Methoxy-zimtaldehyd, 92 mg (2 mmol) Ameisensäure, 366,5 mg (2 mmol) N-(4-Phenyl-cyclohex-1-enyl)-isocyanid **40b**, 404,8 mg (4 mmol) Triethylamin, 104,8 mg (0,4 mmol) Triphenylphosphan und 44,8 mg (0,2 mmol) Palladium(II)acetat. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und Hexan im Verhältnis 1:2. Die Fraktionen, die das Produkt enthalten, werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der resultierende Feststoff mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 406,53 g/mol  $C_{28}H_{26}N_2O$

Ausbeute: 195 mg ( 0,48 mmol, 24 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:2): 0,85

**HPLC-MS:** 407 [M+H<sup>+</sup>], 429 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 5,69 min, 99 % [215/254 nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.70-1.89 (m, 3H, CH<sub>2</sub> cyclohexenyl), 2.16-2.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cyclohexenyl), 2.48-2.52 (m, 1H, CH<sub>2</sub> cyclohexenyl), 2.71-2.79 (m, 1H, CH cyclohexenyl), 4.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.15 (t, 1H, <sup>3</sup>J=2.52 Hz, C=CH-CH<sub>2</sub>), 6.76 (s, 1H, NH-C=O),

7.14-7.33 (m, 12H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.47 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8.21 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.66 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8.06 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.45 (s, 1H, NH).

#### 7.3.4.1.2 3-Benzyl-1H-indole-2-carbonsäure cyclohex-1-enylamid 41a

Die Reaktion erfolgt nach AAV 3:

Eingesetzt werden 344,04 mg (2 mmol) 2-Bromanilin, 264,3 mg (2 mmol) 4-Methoxy-zimtaldehyd, 92 mg (2 mmol) Ameisensäure, 214,3 mg (2 mmol) N-cyclohex-1-enyl-isocyanid **40a**, 404,8 mg (4 mmol) Triethylamin, 104,8 mg (0,4 mmol) Triphenylphosphan und 44,8 mg (0,2 mmol) Palladium(II)acetat. Das Rohprodukt wird anschließend mittels präparativen HPLC mit der Methode grad(8min)10-90 (21mL/min) aufgereinigt. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 330,43 g/mol C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O

Ausbeute: 139 mg ( 0,42 mmol, 21 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:3): 0,65

**HPLC-MS:** 353 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 5,86 min, 99 % [215/254 nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.49-1.64 (m, 4H, cyclohexyl), 1.77-1.79 (m, 2H, cyclohexyl), 2.06-2.09 (m, 2H, cyclohexyl), 4.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 5.25 (t, 1H, <sup>3</sup>J= 4.03 Hz, C=CH cyclohexyl), 6.68 (s, 1H, C(O)-NH), 7.09-7.31 (m, 7H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.44 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8.22 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.62 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8.06 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.68 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.89 MHz):**

21.88, 22.42, 24.01, 27.65 (CH<sub>2</sub> cyclohexenyl), 30.07 (CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 111.99, 113.32, 113.74 (Cq), 119.90, 120.29, 124.72, 127.04, 128.23, 128.91 (Cq),



129.10 (Cq), 129.13, 132.42 (Cq), 135.46 (Cq), 139.13 (Cq) ( $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ ), 160.12 (C=O).

### 7.3.4.2 Synthese von 1-H-Indole-2-Carbonsäure Derivaten

#### 7.3.4.2.1 3-Benzyl-1H-indole-2-carbonsäure 47

Es werden 60 mg (0.15 mmol) **41b** in 4 mL einer Lösung THF/Wasser 9/1 gelöst. 0,5 mL einer 1N HCl-Lösung werden langsam zugetropft. Die klare gelbe Lösung wird über Nacht bei RT gerührt. Dann werden 15 mL DCM zugegeben und die DCM-Phase mit 15 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das feste Rohprodukt mit kaltem Chloroform gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 251,29 g/mol  $C_{16}H_{13}NO_2$

Ausbeute: 29 mg (0,115 mmol, 77 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 3:1): 0,40

**HPLC-MS:** 250 [M-H]

Grad (3min) 10-90 polaris

$R_t = 3.60$  min, 99 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):**

4.45 (s, 2H,  $CH_2-C_6H_5$ ), 6.98 (dt, 1H,  $^3J = 7.18$ ,  $^4J = 0.63$  Hz,  $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ ), 7.09-7.40 (m, 7H,  $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ ), 7.55 (d, 1H,  $^3J = 8.05$  Hz,  $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ ), 11.22 (s, 1H, NH).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO):**

24.52 ( $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 106.93, 113.31 (Cq), 114.26, 115.08, 118.81, 120.51, 122.22 (Cq), 122.41 (Cq), 123.05, 123.29, 130.30 (Cq), 136.72 (Cq) ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 158.59 (C=O).

**7.3.4.2.2 3-Benzyl-1H-indole-2-carbonsäuremethylester 46**

In einem Druckrohr werden 15mg (0,045 mmol) **41a** in 1 mL absolutem Methanol suspendiert und 19,6 mg (0,227 mmol) Acetyl Chlorid zugegeben. Danach wird das Reaktionsgemisch für 5 Tagen bei 80 °C erhitzt. Wiederholte HPLC-Kontrolle bestätigen die Bildung der entsprechenden Säure und ihre regelmäßige Veresterung. Dann werden 15 mL DCM zugegeben und die DCM-Phase mit 15 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das feste Rohprodukt über KG mit dem Eluent EE:H 1:3 gesäult. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 265,31 g/mol  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

Ausbeute: 6 mg (0,022 mmol, 50 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:2): 0,91

**HPLC-MS:** 266 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 288 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

Grad (3min) 10-90 polaris

$R_t = 5,13$  min, 95 % [254nm]

 **$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):**

3.93 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.51 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 7.09-7.36 (m, 8H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.61 (d, 1H,  $^3\text{J}=8.06$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

## 7.4 Heterocyclen synthetisiert durch Ugi-Aryl-Aryl-Kupplung

### 7.4.1 Synthese von Phenanthridin-6-onen

#### 7.4.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4)

In einem Druckrohr wird ein Äquivalent des Anilins mit einem Äquivalent des Aldehyds (bzw. mit 0,5 Äquivalenten beim Einsatz von Paraformaldehyd) in Triflourethanol (1 ml pro mmol) gelöst bzw. suspendiert. Ein Äquivalent der Säurekomponente sowie ein Äquivalent des Isonitrils werden dann zur Reaktionslösung hinzu gegeben. Es wird bei RT (bzw. bei 50 °C beim Einsatz von Paraformaldehyd) über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mit DCM aufgenommen. Die resultierende organische Phase wird mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

In einem Druckrohr wird das Rohprodukt der U-4CR in DMF aufgenommen (2 ml pro mmol). Dann werden 1 Äquivalent Palladium(II)acetat, 1 Äquivalent des Ligands DPPP (1,3-bis(diphenylphosphino)propan), 1 Äquivalent Tributylphosphan und 2 Äquivalenten der Base Silbercarbonat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei 110 °C gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit DCM vergrößert, filtriert und der Filtrat zwei Mal mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Lösung wird dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung der Phenanthridin-6-onen erfolgt schließlich durch Umkristallisation aus Ethanol bzw. Säulenchromatographie.

### 7.4.1.2 N-tert-Butyl-2-(6-oxo-6H-phenanthridin-5-yl)-acetamid 51a

Die Reaktion erfolgt nach AAV 4:

Eingesetzt werden 301,5 mg (1,5 mmol) 2-Brombenzoesäure, 139,7 mg (1,5 mmol) Anilin, 67,55 mg Paraformaldehyd, 124,7 mg (3 mmol) tert-Butylisocyanid, 336,7 mg (1,5 mmol) Palladium(II)acetat, 618,7 mg (1,5 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)propan, 303,5 mg (1,5 mmol) Tributylphosphan und 827,2 mg (3 mmol) Silbercarbonat. Die Aufreinigung des resultierenden Rohproduktes erfolgt schließlich durch Säulenchromatographie über Kieselgel. Die Säule wird mit dem Lösungsmittelgemisch Ethylacetat:Hexan 1:4 konditioniert und mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:1 eluiert. Die Fraktionen, die das Produkt enthalten, werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Feststoff mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 308,38 g/mol  $C_{19}H_{20}N_2O_2$

Ausbeute: 161,4 mg (0,52 mmol, 35%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,54

**HPLC-MS:** 331 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,08 min, 99 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.28 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C=O), 6.31 (s, 1H, NH-C=O), 7.34-7.40 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.53-7.65 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.78-.7.85 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.32 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=7.97 Hz, <sup>4</sup>J=2.45 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.55 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=7.97 Hz, <sup>4</sup>J=1.18 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

28.06 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49.31 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.42 (CH<sub>2</sub>-C=O), 116.03, 119.14, 121.88, 123.27, 123.31, 125.03, 128.13, 128.96, 130.11, 133.08, 134.08, 137.32 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 162.17 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C(N)=O), 167.41 (.CH<sub>2</sub>-C=O).

**7.4.1.3 N-Benzyl-2-(10-oxo-9,10-dihydro-phenanthren-9-yl)-acetamid 51b**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 4:

Eingesetzt werden 603 mg (3 mmol) 2-Brombenzoesäure, 279 mg (3 mmol) Anilin, 270 mg Paraformaldehyd, 175 mg (3 mmol) Benzylisocyanid, 673,4 mg (3 mmol) Palladium(II)acetat, 1,237 g (3 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)propan, 607 mg (3 mmol) Tributylphosphan und 1,654 g (6 mmol) Silbercarbonat. Das feste Rohprodukt wird mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 341,41 g/mol C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

Ausbeute: 389 mg (1,14 mmol, 38%)

**HPLC-MS:** 365 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,26 min, 100 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

4.91 (d, 2H, <sup>2</sup>J=6.01 MHz, CH<sub>2</sub>-Ph), 5.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C=O), 6.81 (m, 1H, NH), 7.12-7.27 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.37 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>a</sub>=7.11 Hz, <sup>3</sup>J<sub>b</sub>=8.29 Hz, <sup>4</sup>J=1.5 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.54-7.83 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.79 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>a</sub>=7.11 Hz, <sup>3</sup>J<sub>b</sub>=8.29 Hz, <sup>4</sup>J=1.5 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.29 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.06 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.49 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8.06 Hz, <sup>4</sup>J=1.26 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.89 MHz):**

43.36 ( $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ), 48.17 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 115.89, 119.51, 121.88, 123.39, 123.43, 124.91, 127.35, 127.39, 128.20, 128.58, 128.90, 130.14, 133.16, 133.96, 137.13, 137.76 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 162.25 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C(N)=O}$ ), 168.21 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ).

**7.4.1.4 [2-(6-Oxo-6H-phenanthridin-5-yl)-acetylamino]-essigsäuremethyl-ester 51c**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 4:

Eingesetzt werden 603 mg (3 mmol) 2-Brombenzoesäure, 279 mg (3mmol) Anilin, 270 mg Paraformaldehyd, 297,3 mg (3 mmol) Isocyanoessigsäuremethylester, 673,4 mg (3 mmol) Palladium(II)acetat, 1,237 g (3 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)-propan, 607 mg (3 mmol) Tributylphosphan und 1,654 g (6 mmol) Silbercarbonat. Das feste Rohprodukt wird mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 324,34 g/mol  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$

Ausbeute: g (mmol, 36%)

**HPLC-MS:** 347 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

Grad (3min) 10-90 polaris

$R_t = 2,67$  min, 99 % [254nm]

 **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

3.64 (s, 3H,  $\text{O-CH}_3$ ), 4.00 (d, 2H,  $^2\text{J}=5.53$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-COOMe}$ ), 5.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 7.08 (m, 1H, NH), 7.31-7.38 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.52-7.58 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.73-7.78 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.25 (d, 2H,  $^3\text{J}=7.74$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.47 (d, 1H,  $^3\text{J}=7.74$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):**

41.11 ( $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$ ), 47.59 ( $\text{COOCH}_3$ ), 52.21 ( $\text{N-CH}_2\text{-C=O}$ ), 115.73, 119.43, 121.77, 123.29, 123.32, 124.80, 128.10, 128.82, 130.01, 133.05, 133.85, 137.05 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 162.17 ( $\text{C}_6\text{H}_4\text{-C(N)=O}$ ), 168.45 ( $\text{COOCH}_3$ ), 169.68 ( $\text{N-CH}_2\text{-C=O}$ ).

**7.4.1.5 N-tert-Butyl-2-(2-fluoro-6-oxo-6H-phenanthridin-5-yl)-acetamid 51e**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 4:

Eingesetzt werden 301,5 mg (1,5 mmol) 2-Brombenzoesäure, 139,6 mg (1,5 mmol) Anilin, 67,5 mg Paraformaldehyd, 124,7 mg (1,5 mmol) tert-Butylisocyanid, 336,7 mg (1,5 mmol) Palladium(II)acetat, 618,7 mg (1,5 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)propan, 303,5 mg (1,5 mmol) Tributylphosphan und 827,2 mg (3 mmol) Silbercarbonat. Das feste Rohprodukt wird mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 326,37 g/mol  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$

Ausbeute: 210,5 mg (0,64 mmol, 43%)

**HPLC-MS:** 349 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

Grad (3min) 10-90 polaris

$R_t = 3,98$  min, 99 % [254nm]

 **$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):**

1.29 (s, 9H,  $\text{C-(CH}_3)_3$ ), 4.87 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 6.35 (s, 1H, NH), 7.24-7.32 (m, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.60-7.68 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.82 (dt, 1H,  $^3\text{J}=8.21$  Hz,  $^4\text{J}=1.11$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.93 (dd, 1H,  $^3\text{J}=9.64$  Hz,  $^4\text{J}=2.84$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 8.19 (d, 1H,  $^3\text{J}=8.06$  MHz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 8.54 (d, 1H,  $^3\text{J}=7.26$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ).

 **$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):**

28.58 ( $\text{C-(CH}_3)_3$ ), 49.48 ( $\text{C-(CH}_3)_3$ ), 51.46 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 109.08, 109.47, 117.17, 117.54, 117.65, 117.78, 120.80, 120.93, 122.06, 125.22, 128.78, 129.07,

133.05, 133.09, 133.17, 133.71, 133.74 ( $C_6H_4$ ,  $C_6H_3$ ), 161.76 ( $C_6H_4-C(N)=O$ ), 167.20 ( $CH_2-C=O$ ).

#### 7.4.1.6 N-tert-Butyl-2-(2-methoxy-6-oxo-6H-phenanthridin-5-yl)-acetamid 51f

Die Reaktion erfolgt nach AAV 4:

Eingesetzt werden 603 mg (3 mmol) 2-Brombenzoesäure, 369,4 mg (3 mmol) 4-Methoxyanilin, 135 mg Paraformaldehyd, 249,3 mg (3 mmol) tert-Butylisocyanid, 673,4 mg (3 mmol) Palladium(II)acetat, 1,237 g (3 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)-propan, 607 mg (3 mmol) Tributylphosphan und 1,654 g (6 mmol) Silbercarbonat. Das feste Rohprodukt wird mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 338,41 g/mol  $C_{20}H_{22}N_2O_3$

Ausbeute: 355,2 mg (1,05 mmol, 35%)

**HPLC-MS:** 339 [M+H<sup>+</sup>], 361 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,28 min, 98 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):**

1.28 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.96 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C=O); 7.21 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.67-7.97 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.38 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7.90 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO):**

28.46 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.12 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.42 (CH<sub>2</sub>-C=O), 55.66 (CH<sub>3</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 103.56, 107.05, 116.47, 117.15, 119.32, 122.79, 124.97, 128.21, 131.65, 132.71, 133.14 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 154.81 (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>), 160.05 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C(N)=O), 166.09 (CH<sub>2</sub>-C=O).



#### 7.4.1.7 5-(tert-Butylcarbamoyl-methyl)-6-oxo-5,6-dihydro-phenanthridine-2-carbonsäuremethylester 51g

Die Reaktion erfolgt nach AAV 4:

Eingesetzt werden 301,5 mg (1,5 mmol) 2-Brombenzoesäure, 226,7 mg (1,5 mmol) 4-Aminobenzoesäuremethylester, 67,5 mg Paraformaldehyd, 124,7 mg (1,5 mmol) tert-Butylisocyanid, 336,7 mg (1,5 mmol) Palladium(II)acetat, 618,7 mg (1,5 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)propan, 303,5 mg (1,5 mmol) Tributylphosphan und 827,2 mg (3 mmol) Silbercarbonat. Das feste Rohprodukt wird mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 366,42 g/mol  $C_{21}H_{22}N_2O_4$

Ausbeute: 225,6 mg (0,61 mmol, 41%)

**HPLC-MS:** 389 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,09 min, 97 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO):**

1.28 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 5.00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C=O); 7.38 (d, 1H, 3J=8.84 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.45-7.56 (m, 1H, NH), 7.68-7.95 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.09 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8.84 Hz, <sup>4</sup>J=1.74 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.36 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=7.9 Hz, <sup>4</sup>J=1.11 MHz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.95 (d, 1H, <sup>5</sup>J=1.74 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (DMSO):**

28.43 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45.28 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 50.52 (COOCH<sub>3</sub>), 52.17 (CH<sub>2</sub>-C=O), 115.17, 118.17, 122.51, 123.53, 124.69, 128.19, 128.83, 130.00, 132.65, 133.42, 140.82 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 160.60 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C(N)=O), 165.64 (COOCH<sub>3</sub>), 165.71 (CH<sub>2</sub>-C=O).

### 7.4.1.8 N-tert-Butyl-2-(9-methyl-6-oxo-6H-phenanthridin-5-yl)-acetamid 51h

Die Reaktion erfolgt nach AAV 4:

Eingesetzt werden 258 mg (1,5 mmol) 2-Bromanilin, 67,5 mg Paraformaldehyd, 204,2 mg (1,5 mmol) 4-Methylbenzoesäure, 124,7 mg (1,5 mmol) tert-Butylisocyanid, 336,7 mg (1,5 mmol) Palladium(II)acetat, 618,7 mg (1,5 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)propan, 303,5 mg (1,5 mmol) Tributylphosphan und 827,2 mg (3 mmol) Silbercarbonat. Das feste Rohprodukt wird über Kieselgel mit dem Laufmittelsgradient Ethylacetat:Hexan 1:2 bis 1:1 säulenchromatographiert. Die Fraktionen, die das Produkt enthalten, werden vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der resultierende Feststoff wird mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 322,41 g/mol  $C_{20}H_{22}N_2O_2$

Ausbeute: 217,4 mg (0,67 mmol, 45%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,56

**HPLC-MS:** 323 [M+H<sup>+</sup>], 345 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,21 min, 97 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.27 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 4.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C=O); 6.30 (s, 1H, NH), 7.31-7.44 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.51-7.62 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.08 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.28 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7.9 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.42 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8.21 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):**

22.18 ( $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3$ ), 28.56 ( $\text{C-(CH}_3)_3$ ), 49.15 ( $\text{C-(CH}_3)_3$ ), 51.35 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 115.94, 119.37, 121.88, 122.69, 123.13, 123.17, 128.91, 129.52, 129.94, 133.94, 137.41, 143.71 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 162.11 ( $\text{C}_6\text{H}_3\text{-C(N)=O}$ ), 167.52 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ).

**7.4.1.9 N-Benzyl-2-(6-oxo-6H-phenanthridin-5-yl)-isobutyramid 51k**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 4:

Eingesetzt werden 301,5 mg (1,5 mmol) 2-Brombenzoesäure, 139,6 mg (1,5 mmol) Anilin, 111,1 mg (1,5 mmol) Aceton, 175,7 mg (1,5 mmol) Benzylisocyanid, 336,7 mg (1,5 mmol) Palladium(II)acetat, 618,7 mg (1,5 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)propan, 303,5 mg (1,5 mmol) Tributylphosphan und 827,2 mg (3 mmol) Silbercarbonat. Das feste Rohprodukt wird über Kieselgel mit dem Laufmittelsgradient Ethylacetat:Hexan 1:2 bis 1:1 säulenchromatographiert. Die Fraktionen, die das Produkt enthalten, werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Feststoff wird mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 370,46 g/mol  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

Ausbeute: 166,2 mg ( 0,45 mmol, 30%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:2): 0,40

**HPLC-MS:** 393 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,22 min, 97 % [254nm]

 **$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):**

2.01 (s, 6H,  $\text{C-(CH}_3)_2$ ), 4.34 (d, 2H,  $^3\text{J}=5.38$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 6.28 (m, 1H, *NH*), 6.97 (s, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.17-7.55 (m, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.72 (t, 1H,

$^3J=7.58$  Hz,  $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ ,  $C_6H_4$ ), 8.14 (d, 2H,  $^3J=7.9$  Hz,  $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ ,  $C_6H_4$ ), 8.30 (d, 1H,  $^3J=7.9$  Hz,  $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ ,  $C_6H_4$ ).

**$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):**

26.44 ( $C-(CH_3)_2$ ), 43.93 ( $CH_2-C_6H_5$ ), 65.88 ( $C-(CH_3)_2$ ), 118.18, 121.36, 121.6, 122.85, 123.83, 127.29, 127.58, 127.95, 128.04, 128.07, 128.24, 128.50, 132.66, 133.73, 137.22, 137.81 ( $C_6H_5$ ,  $C_6H_4$ ,  $C_6H_4$ ), 165.06 ( $C_6H_4-C(N)=O$ ), 174.82 ( $C-(CH_3)_2-C=O$ ).

## 7.4.2 Synthese von Phenanthridinen

### 7.4.2.1 5-Formyl-5,6-dihydro-phenanthridin-6-carbonsäure benzylamid

#### 55a

In einem Schnappdeckelglas werden 258 mg (1,5 mmol) 2-Bromanilin mit 159,1 mg (1,5 mmol) Benzaldehyd in 5 mL Trifluorethanol gelöst. 3 Tropfen einer Zink Chlorid 1M Lösung in Ether werden dann zugegeben und das Reaktionsgemisch wird für 10 weiteren Minuten geschüttelt. Dann werden 69 mg (1,5 mmol) Ameisensäure sowie 175,7 mg (1,5 mmol) Benzylisocyanid zur Reaktionslösung hinzu gegeben. Es wird bei RT für 2-3 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mit DCM aufgenommen. Die resultierende organische Phase wird mit einer gesättigten  $NaHCO_3$ -Lösung und mit einer gesättigten  $NaCl$ -Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über  $MgSO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das Rohprodukt im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird dann in 3 mL Ethylacetat aufgenommen und mit 5 mL Hexan überschichtet. Nach 30 min im Kuhlsschrank haben sich Kristalle gebildet, die abgenutscht werden und 2x mit kaltem Hexan gewaschen werden. Man erhält 350 mg (0,83 mmol) des sauberen Ugi-Produkts als einen weißen Feststoff (Rf EE:H 1:1=0,61).

In einem Druckrohr wird das Ugi-Produkt in 5 mL DMF gelöst. Dann werden 186,3 mg (0,83 mmol) Palladium(II)acetat, 342,3 (0,83 mmol) des Ligands DPPP (1,3-bis(diphenylphosphino)propan), 167,9 mg (0,83 mmol) Tributylphosphan und 457,7 mg (1,66 mmol) der Base Silbercarbonat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei 110°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 15 mL DCM vergrößert, filtriert und der Filtrat zwei Mal mit 15 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Lösung wird dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das feste Rohprodukt wird über Kieselgel mit dem Laufmittelsgradient Ethylacetat:Hexan 1:3 bis 1:1 chromatographiert. Die Fraktionen, die das Produkt enthalten, werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Feststoff wird mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 342,40 g/mol C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 118 mg (0,34 mmol, 23%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:3): 0,28

**HPLC-MS:** 343 [M+H<sup>+</sup>], 365 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,00 min, 97 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

4.77 (dd, 2H, <sup>2</sup>J=14.27 Hz, <sup>3</sup>J=5.81 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.45 (s, 1H, NH), 7.06 (t, 1H, <sup>3</sup>J=7.26 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.22-7.31 (m, 9H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.42-7.47 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, O=C-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

42.87 (CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 64.22 (CH), 120.19, 124.69, 126.70, 128.04, 129.07, 129.10, 129.26, 132.81, 135.70, 136.40 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 154.40 (H-C=O), 169.70 (C(NH)=O).

#### 7.4.2.2 5-Acetyl-9-methoxy-2-methyl-5,6-dihydro-phenanthridine-6-carbonsäure tert-butylamid 55b

In einem Schnappdeckelglas werden 279 mg (1,5 mmol) 4-Methyl-2-bromanilin mit 204,2 mg (1,5 mmol) p-Anisaldehyd in 5 mL Trifluorethanol gelöst. 3 Tropfen einer Zink Chlorid 1M Lösung in Ether werden dann zugegeben und das Reaktionsgemisch wird für 10 weiteren Minuten geschüttelt. Dann werden 90 mg (1,5 mmol) Eisessig sowie 124,7 mg (1,5 mmol) tert-Butylisocyanid zur Reaktionslösung hinzu gegeben. Es wird bei RT für 2-3 Tage gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mit DCM aufgenommen. Die resultierende organische Phase wird mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das Rohprodukt im Vakuum getrocknet. Das feste Rohprodukt wird dann mit kaltem Ether gewaschen. Man erhält 290 mg (0,65 mmol) des sauberen Ugi-Produkts als einen weißen Feststoff (Rf EE:H 1:1=0,60).

In einem Druckrohr wird das Ugi-Produkt in 5 mL DMF gelöst. Dann werden 134,7 mg (0,65 mmol) Palladium(II)acetat, 247,4 (0,65 mmol) des Ligands DPPP (1,3-bis(diphenylphosphino)propan), 121,4 mg (0,65 mmol) Tributylphosphan und 331 mg (1,3 mmol) der Base Silbercarbonat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei 110°C gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 15 mL DCM vergrößert, filtriert und der Filtrat zwei Mal mit 15 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Lösung wird dann über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das feste Rohprodukt wird über Kieselgel mit dem Laufmittelsgradient Ethylacetat:Hexan 1:1 bis 4:1 säulenchromatographiert.

MG: 366,46 g/mol C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Ausbeute: 73,4 mg ( 0,2 mmol, 13%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,3

(EE:H 4:1): 0,55

**HPLC-MS:** 367 [M+H<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,62 min, 99 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.04 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 5.65 (s, 1H, CH), 6.19 (s, 1H, NH), 6.83 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8.40 Hz, <sup>4</sup>J=2.40 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.00-7.05 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.19-7.24 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.49 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

21.24 (CH<sub>3</sub>-C(N)=O), 22.34 (CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 28.52 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 49.02 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.31 (CH), 55.51 (CH<sub>3</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 109.06, 113.57, 119.92, 124.86, 125.31, 128.86, 129.56, 131.92, 132.91, 134.37, 136.37 (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 160.03 (CH<sub>3</sub>-C(N)=O), 168.01 (O=C-NH).

## 7.5 Ugi-Pd N-Arylierung Reaktionen

### 7.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

#### 7.5.1.1 Ugi-Vier Komponenten Reaktionen (AAV 5)

In einem verschließbaren Reaktionsgefäß (bzw. Druckrohr) werden Aldehyd- und Aminkomponente äquimolar in Trifluorethanol oder Methanol (1mL pro mmol) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei RT gerührt, dann werden Säure- und Isocyanid Komponente äquimolar zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur (bzw. bei 50-60 °C beim Einsatz von Paraformaldehyd) über Nacht weiter gerührt. Dann wird der Ansatz mit DCM vergrößert, und die organische Phase mit gesättigten NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-

Lösungen gewaschen. Die organische Lösung wird dann über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt schließlich durch Kristallisation bzw. Säulenchromatographie.

### 7.5.1.2 Palladium-katalysierte N-Amidierungen (AAV 6)

In einem Druckrohr wird das Ugi-Produkt in Toluol gelöst (1,5 mL pro mmol). Bei RT werden 0,05 Äq Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 0,2 Äq Tri-*o*-tolyolphosphan und 1,4 Äq Cäsiumcarbonat  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (bzw. Kaliumcarbonat  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 3 Tage bei 100 °C gerührt. Dann wird der Ansatz mit DCM und Wasser vergrößert, die organische Phase gewonnen und ein Mal mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt schließlich durch Kristallisation bzw. Säulenchromatographie.

## 7.5.2 Indolone

### 7.5.2.1 Ugi-Produkte

#### 7.5.2.1.1 2-(Acetyl-isopropyl-amino)-2-(2-bromo-phenyl)-N-ethyl-acetamid 64a

Die Reaktion erfolgt nach AAV 5:

Eingesetzt werden 370 mg (2 mmol) 2-Brombenzaldehyd, 118 mg (2 mmol) Isopropylamin, 120 mg (2 mmol) Essigsäure und 110 mg (2 mmol) Ethylisocyanid. Das Rohprodukt wird mit wenig Diethylether aufgenommen und in der Kälte entstehen Kristalle. Diese Kristalle werden abgesaugt und mit kaltem Ether gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 341,25 g/mol  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$

Ausbeute: 241 mg (0,71 mmol, 36%)



**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:3): 0,77

**HPLC-MS:** 363 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 +ESI polaris

R<sub>t</sub> = 3,19 min, 92 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

0.88 (d, 3H, <sup>3</sup>J=6.71 Hz, H<sub>3</sub>C-C(NH)-CH<sub>3</sub>), 1.05 (t, 3H, <sup>3</sup>J=7.27 Hz, O=C-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.44 (d, 3H, <sup>3</sup>J=6.71 Hz, H<sub>3</sub>C-C(NH)-CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 3.15-3.35 (m, 2H, O=C-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.06-4.16 (m, 1H, N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.09 (s, 1H, CH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br), 5.21 (m, 1H, NH), 7.17-7.24 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.30-7.36 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

#### 7.5.2.1.2 2-(Acetyl-isopropyl-amino)-N-benzyl-2-(2-bromo-phenyl)-acetamid 64b

Die Reaktion erfolgt nach AAV 5:

Eingesetzt werden 740 mg (4 mmol) 2-Brombenzaldehyd, 236 mg (4 mmol) Isopropylamin, 240 mg (4 mmol) Essigsäure und 468 mg (4 mmol) Benzylisocyanid. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat chromatographiert. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 403,32 g/mol C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 665 mg (1,64 mmol, 42 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE): 0,59

**HPLC-MS:** 404 [M+H<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 omnisphere

R<sub>t</sub> = 3,83 min, 97 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

0.90 (d, 3H, <sup>3</sup>J=6.64 Hz, N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.46 (d, 3H, <sup>3</sup>J=6.64 Hz, N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 4.14 (m, 1H, N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.45 (dd, 2H, <sup>2</sup>J=17.37 Hz, <sup>3</sup>J=5.84 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-Ph), 5.19 (s, 1H, CH-Ph-Br), 5.51 (m, 1H, NH), 7.16-7.32 (m, 7H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.54-7.64 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

20.60 (N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.36 (N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.48 (CH<sub>3</sub>-C=O), 43.77 (NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 50.76 (N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 60.99 (CH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br), 124.41, 127.04, 127.39, 128.40, 129.94, 130.48, 133.09, 136.47, 138.11 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 168.19 (O=C-NH), 170.97 (CH<sub>3</sub>-C=O).

**7.5.2.1.3 2-(Acetyl-isopropyl-amino)-N-benzyl-2-(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-acetamid 64c**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 5:

Eingesetzt werden 343 mg (1,5 mmol) 6-Brompiperonal, 89 mg (1,5 mmol) Isopropylamin, 90 mg (1,5 mmol) Essigsäure und 175 mg (1,5 mmol) Benzylisocyanid. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit einem Laufmittelsgradient Ethylacetat:Hexan 1:4 bis 4:1 chromatographiert. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 447,33 g/mol C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Ausbeute: 304 mg (0,68 mmol, 46 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 2:1): 0,22

**HPLC-MS:** 448 [M+H<sup>+</sup>], 470 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,73 min, 99 % [215nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

0.94 (d, 3H, <sup>3</sup>J=6.55 Hz, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.45 (d, 3H, <sup>3</sup>J=6.55 Hz, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 4.13 (d, 1H, <sup>3</sup>J=5.05 Hz, NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.37-4.57 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.07 (s, 1H, N-CH-C=O), 5.62 (t, <sup>3</sup>J=5.05 Hz, NH), 5.95 (s, 1H, O-CH<sub>2</sub>-O); 5.97 (s, 1H, O-CH<sub>2</sub>-O); 6.98 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>); 7.20 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 7.23-7.30 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

20.62 (CH<sub>3</sub>-C=O), 21.39, 22.55 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 43.84 (NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 50.87 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 61.02 (N-CH-C=O), 102.10 (O-CH<sub>2</sub>-O), 110.08, 112.74, 115.10, 127.15, 127.54, 128.53, 129.83, 138.28, 148.27, 148.51 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 168.25 (CH<sub>3</sub>-C=O), 171.00 (NH-C=O).

**7.5.2.1.4 2-(Acetyl-isopropyl-amino)-2-(2-bromo-5-fluoro-phenyl)-N-(4-methoxybenzyl)-acetamid 64d**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 5:

Eingesetzt werden 304 mg (1,5 mmol) 2-Brom-5-flour-benzaldehyd, 88 mg (1,5 mmol) Isopropylamin, 90 mg (1,5 mmol) Essigsäure und 220 mg (1,5 mmol) 4-Methoxybenzylisocyanid. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit einem Laufmittelsgradient Ethylacetat:Hexan 1:4 bis 9:1 säulenchromatographiert. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 451,34 g/mol C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Ausbeute: 355 mg (0,78 mmol, 53 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,14

**HPLC-MS:** 452 [M+H<sup>+</sup>], 474 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 +ESI polaris

Rt = 3,84 min, 98 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

0.91 (d, 3H, <sup>3</sup>J=6.64 Hz, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.45 (d, 3H, <sup>3</sup>J=6.64 Hz, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 3.76 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.07-4.19 (m, 1H, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4.29-4.48 (m, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 5.10 (s, 1H, CH), 5.45 (s, 1H, NH), 6.82 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.69 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 6.91 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>(H,H)</sub>~<sup>3</sup>J<sub>(H,F)</sub>~8.69 Hz, <sup>4</sup>J=2.61 Hz, Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-F), 7.19 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.69 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 7.42 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>(H,F)</sub>=9.80 Hz, <sup>4</sup>J=3.01 Hz, Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-F), 7.52 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8.69 Hz, <sup>4</sup>J<sub>(H,F)</sub>=5.28 Hz, Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-F).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

20.59, 21.38 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.45 (CH<sub>3</sub>-C=O), 43.38 (N-CH<sub>2</sub>), 50.78 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.19 (OCH<sub>3</sub>), 61.08 (CH), 113.87, 117.21, 117.56, 117.66, 118.05, 128.83, 130.00, 134.19, 134.32, 138.80, 138.93 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 158.78, 160.33 (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-F, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>), 167.40 (N-C=O), 171.11 (NH-C=O).

**7.5.2.1.5 N-Benzyl-N-[(2-bromo-phenyl)-tert-butylcarbamoyl-methyl]-benzamid  
64e**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 5:

Eingesetzt werden 740 mg (4 mmol) 2-Brombenzaldehyd, 428 mg (4 mmol) Benzylamin, 488 mg (4 mmol) Benzoesäure und 332 mg (4 mmol) tert-Butylisocyanid. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit kaltem Ether gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 479,42 g/mol C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 1,42 g (2,96 mmol, 74 %)

**HPLC-MS:** 480 [M+H<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,38 min, 99 % [215/254nm]

## 7.5.2.2 Synthetisierte Indolone

### 7.5.2.2.1 N-(1-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)-N-isopropyl-acetamid 65a

Die Reaktion erfolgt nach AAV 6:

Eingesetzt werden 100 mg (0,29 mmol) des Ugi-Produkts **64a**, 13,4 mg (14,7  $\mu$ mol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 17,8 mg (58,6  $\mu$ mol) Tri-o-Tolylphosphan und 133,5 mg (0,41 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat:Methanol 98:2 säulenchromatographiert. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 260,34 g/mol C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 19 mg (0,073 mmol, 25 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:MeOH 98:2): 0,45

**HPLC-MS:** 480 [M+H<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,24 min, 90 % [254nm]

### 7.5.2.2.2 N-(1-Benzyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)-N-isopropyl-acetamid 65b

Die Reaktion erfolgt nach AAV 6:

Eingesetzt werden 665 mg (1,6 mmol) des Ugi-Produkts **64b**, 73 mg (80  $\mu$ mol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 97,4 mg (0,32 mmol) Tri-o-Tolylphosphan und 309,6 mg (2,24 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat säulenchromatographiert. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 322,41 g/mol C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 129,7 mg (0,4 mmol, 25 %)

**R<sub>f</sub>-Wert (EE):** 0,61

**HPLC-MS:** 323 [M+H<sup>+</sup>], 345 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 omnisphere

R<sub>t</sub> = 3,54 min, 98 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.47 (d, 6H, 3J=6.64 Hz, N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 4.25 (h, 3J=6.64 Hz, N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.50 (s, 1H, CH-N-C(O)-CH<sub>3</sub>), 4.96 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.64 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7.59 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.95-6.98 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.09 (d, 2H, <sup>3</sup>J=7.43 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.22-7.31 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

21.67 (N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.78 (N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.83 (CH<sub>3</sub>-C=O), 44.12 (CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 49.45 (N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 54.74 (CH-N-C(O)-CH<sub>3</sub>), 109.20, 122.17, 122.25, 126.43, 127.20, 127.32, 128.34, 128.70, 136.00, 143.33 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 168.80 (CH-N-C(O)-CH<sub>3</sub>), 174.28 (CH<sub>3</sub>-C=O).

#### 7.5.2.2.3 N-(5-Benzyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-yl)-N-isopropyl-acetamid 65c

Die Reaktion erfolgt nach AAV 6:

Eingesetzt werden 300 mg (0,7 mmol) des Ugi-Produkts **64c**, 30,6 mg (33,4 μmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 40,8 mg (0,13 mmol) Tri-*o*-Tolylphosphan und 129,6 mg (0,94 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Das Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel mit Ethylacetat als Laufmittel chromatographiert. Man erhält ein gelbes Öl.

MG: 366,42 g/mol C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Ausbeute: 116 mg (0,31 mmol, 47 %)

**R<sub>f</sub>-Wert (EE):** 0,49

**HPLC-MS:** 367 [M+H<sup>+</sup>], 389 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,55 min, 96 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.44 (d, 3H, <sup>3</sup>J=6.64 Hz, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.46 (d, 3H, <sup>3</sup>J=6.64 Hz, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 4.24 (h, 1H, <sup>3</sup>J=6.64 Hz, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.44 (s, 1H, CH), 4.87 (s, 1H, N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.90 (s, 1H, N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.82 (d, 1H, <sup>2</sup>J=11.30 Hz, O-CH<sub>2</sub>-O), 5.84 (d, 1H, <sup>2</sup>J=11.30 Hz, O-CH<sub>2</sub>-O), 6.23 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 6.63 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 7.15-7.25 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

21.72 (CH<sub>3</sub>-C=O), 21.77, 22.82 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 44.30 (N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 49.44 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 54.89 (CH), 93.91 (O-CH<sub>2</sub>-O), 100.99, 104.17, 118.10, 127.17, 127.41, 128.79, 135.86, 137.83, 142.98, 147.34 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>), 168.87 (N-C=O), 174.47 (CH<sub>3</sub>-C=O).

#### 7.5.2.2.4 N-[5-Fluor-1-(4-methoxy-benzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N-isopropyl-acetamid 65d

Die Reaktion erfolgt nach AAV 6:

Eingesetzt werden 330 mg (0,78 mmol) des Ugi-Produkts **64d**, 36,6 mg (40 μmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 48,7 mg (0,16 mmol) Tri-*o*-Tolylphosphan und 154,7 mg (1,09 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan im Verhältnis 9:1 säulenchromatographiert. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 370,43 g/mol C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Ausbeute: 120 mg (0,32 mmol, 41 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 9:1): 0,45

**HPLC-MS:** 371 [M+H<sup>+</sup>], 393 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,34 min, 99 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** 1.45 (d, 3H, <sup>3</sup>J=6.55 Hz, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.47 (d, 3H, <sup>3</sup>J=6.55 Hz, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 3.76 (s, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>3</sub>), 4.25 (h, 1H, <sup>3</sup>J=6.55 Hz, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.47 (s, 1H, CH), 4.81 (d, 1H, <sup>2</sup>J=15.8 Hz, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.96 (d, 1H, <sup>2</sup>J=15.8 Hz, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.52-6.57 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.71-6.87 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.31 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.53 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** 21.58 (N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.72 (N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.81 (CH<sub>3</sub>-C=O), 43.69 (CH<sub>2</sub>-Ph), 49.44 (N-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 54.83 (CH-N-C(O)-CH<sub>3</sub>), 55.20 (O-CH<sub>3</sub>), 109.66, 110.20, 110.60, 114.15, 114.26, .114.52, 127.62, 128.03, 128.15, 128.49, 139,18 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 158.94 (C-O-CH<sub>3</sub>), 159.07 (d, <sup>1</sup>J<sub>(C-F)</sub>=239.91, C-F), 168.80 (CH-C(N)=O), 174.28 (CH<sub>3</sub>-C=O).

## 7.5.3 Synthese von Chinoxalinen

### 7.5.3.1 Ugi-Produkte

#### 7.5.3.1.1 N-(2-Bromo-phenyl)-N-methylcarbamoylmethyl-acetamid 67a

Die Reaktion erfolgt nach AAV 5:

Eingesetzt werden 860 mg (5 mmol) 2-Bromanilin, 225 mg (2,5 mmol) Paraformaldehyd, 300 mg (5 mmol) Essigsäure und 267 mg (5 mmol) Methylisocyanid. Das Rohprodukt wird dann in wenig Ethylacetat gelöst und mit Hexan überschichtet. Nach 4 Stunden im Kühlschrank werden die entstandenen Kristalle abgesaugt und mit kaltem Hexan gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 285,14 g/mol C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 760 mg ( 2,66 mmol, 54 %)



**HPLC-MS:** 308 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,28 min, 93 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 2.83 (d, 3H, <sup>3</sup>J=4.81 Hz, CH<sub>3</sub>-NH-C=O), 3.70 (d, 1H, <sup>2</sup>J=15.09 Hz, N-CH<sub>2</sub>-C=O), 4.67 (d, 1H, <sup>2</sup>J=15.09 Hz, N-CH<sub>2</sub>-C=O), 6.52 (m, 1H, NH), 7.22-7.30 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.35-7.43 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.67 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=7.83 Hz, <sup>4</sup>J=1.13 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

#### 7.5.3.1.2 2-[(2-Bromo-phenyl)-formyl-amino]-N-cyclopropyl-2-methyl-propionamid 67b

Die Reaktion erfolgt nach AAV 5:

Eingesetzt werden 516 mg (3 mmol) 2-Bromanilin, 174 mg (3 mmol) Aceton, 138 mg (3 mmol) Ameisensäure und 201 mg (3 mmol) Cyclopropylisocyanid. Das Rohprodukt wird dann in wenig Ethylacetat gelöst und mit Hexan überschichtet. Nach 12 Stunden im Kuhlschrank kommt es zur Kristallisation. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und mit kaltem Hexan gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 325,21 g/mol C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 268 mg ( 0,82 mmol, 28 %)

**HPLC-MS:** 326 [M+H<sup>+</sup>], 348 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,16 min, 99 % [254nm]

**7.5.3.1.3 2-[Acetyl-(2-bromo-4-methyl-phenyl)-amino]-N-benzyl-acetamid 67c**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 5:

Eingesetzt werden 558 mg (3 mmol) 4-Methyl-2-Bromanilin, 225 mg Paraformaldehyd, 180 mg (3 mmol) Essigsäure und 351 mg (3 mmol) Benzylisocyanid. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit einem Laufmittelsgradient Ethylacetat:Hexan 1:4 bis 2:1 chromatographiert. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 375,27 g/mol  $C_{18}H_{19}BrN_2O_2$

Ausbeute: 686 mg (1,82 mmol, 61 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 2:1): 0,58

**HPLC-MS:** 376 [M+H<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

Rt = 3,69 min, 92 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 3.70 (d, 1H, <sup>2</sup>J=15.16 Hz, N-CH<sub>2</sub>-C=O), 4.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.72 (d, 1H, <sup>2</sup>J=15.16 Hz, N-CH<sub>2</sub>-C=O), 6.84 (s, 1H, NH), 7.11-7.47 (m, 7H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.48 (d, 1H, <sup>4</sup>J=1.10 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

20.76 (CH<sub>3</sub>-C=O), 21.93 (CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 43.46 (CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 53.09 (N-CH<sub>2</sub>-C=O), 122.55, 125.25, 127.39, 127.70, 127.79, 128.18, 128.62, 128.77, 128.99, 129.76, 129.80, 130.14, 134.08, 138.06, 139.15, 140.76 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 168.51 (CH<sub>3</sub>-C=O), 171.82 (N-CH<sub>2</sub>-C=O).

**7.5.3.1.4 N-(2-Bromo-4-fluoro-phenyl)-N-methylcarbamoylmethyl-benzamid 67d**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 5:

Eingesetzt werden 760 mg (4 mmol) 4-Fluor-2-Bromanilin, 180 mg (2 mmol) Paraformaldehyd, 488 mg (4 mmol) Benzoesäure und 164 mg (4 mmol) Methylisocyanid. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert. Die Säule wird mit Ethylacetat:Hexan 1:4 konditioniert und mit reinem Ethylacetat eluiert. Man erhält einen leicht gelben Feststoff.

MG: 365,20 g/mol  $C_{16}H_{14}BrFN_2O_2$

Ausbeute: 815 mg (2,23 mmol, 56 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE): 0,33

**HPLC-MS:** 366 [M+H<sup>+</sup>], 388 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,32 min, 99 % [215/254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

2.85 (d, 3H, <sup>3</sup>J=4.89 Hz, NH-CH<sub>3</sub>), 3.92 (d, 1H, <sup>2</sup>J=15.24 Hz, N-CH<sub>2</sub>-C=O), 4.83 (d, 1H, <sup>2</sup>J=15.24 Hz, N-CH<sub>2</sub>-C=O), 6.48 (s, 1H, NH), 6.85-6.93 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.16-7.40 (m, 7H; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

26.27 (NH-CH<sub>3</sub>), 53.43 (N-CH<sub>2</sub>-C=O); 115.49, 115.85, 120.35, 120.75, 122.88, 123.04, 127.87, 128.09, 128.21, 130.39, 132.87, 133.02, 134.50 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 159.28 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C=O), 168.83 (O=C-NH-CH<sub>3</sub>).

### 7.5.3.2 Synthetisierte Chinoxalinone

#### 7.5.3.2.1 4-Acetyl-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinoxalin-2-on 68a

Die Reaktion erfolgt nach AAV 6:

Eingesetzt werden 300 mg (0,11 mmol) des Ugi-Produkts **67a**, 50,3 mg (55  $\mu$ mol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 67 mg (0,22 mmol) Tri-*o*-Tolylphosphan und 501,7 mg (1,5 mmol)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Das feste Rohprodukt wird anschließend mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen beigen Feststoff.

MG: 204,23 g/mol  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

Ausbeute: 53 mg (0,26 mmol, 25 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,22

**HPLC-MS:** 227 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 2,48 min, 99 % [215/254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-C=O), 3.37 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.50 (s, 2H, O=C-CH<sub>2</sub>-N), 7.08-7.17 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.29-7.33 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.89 MHz):** 21.87 (CH<sub>3</sub>-C=O); 29.00 (N-CH<sub>3</sub>), 45.89 (N-CH<sub>2</sub>-C=O), 115.46, 122.96, 124.02, 126.67, 128.51, 134.26 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 167.3 (CH<sub>3</sub>-C=O), 168.91 (N-CH<sub>2</sub>-C=O).

#### 7.5.3.2.2 4-Cyclopropyl-2,2-dimethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-chinoxalin-1-carbaldehyd **68b**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 6:

Eingesetzt werden 249 mg (0,8 mmol) des Ugi-Produkts **67b**, 36,6 mg (40  $\mu$ mol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 48,7 mg (0,16 mmol) Tri-*o*-Tolylphosphan und 364,9 mg (1,12 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Das Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:1 säulenchromatographiert. Die Fraktionen, die das Produkt enthalten, werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Feststoff wird mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 244,30 g/mol C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 68 mg (0,28 mmol, 37 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 1:1): 0,43

**HPLC-MS:** 267 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,69 min, 99 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

0.63-0.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 1.10-1.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 1.54 (s, 6H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.72-2.83 (m, 1H, CH cyclopropyl), 7.10-7.39 (m, 3H; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.74 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7.42 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.57 (s, 1H, H-C=O).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

9.36 (CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 23.49 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.74 (CH cyclopropyl), 60.51 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 116.42, 123.26, 125.05 (Cq), 125.10, 126.55, 133.18 (Cq) (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 159.81 (H-C=O), 172.62 (N-C=O).

**7.5.3.2.3 4-Acetyl-1-benzyl-7-methyl-3,4-dihydro-1H-chinoxalin-2-on 68c**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 6:

Eingesetzt werden 343 mg (0,91 mmol) des Ugi-Produkts **67c**, 41,3 mg (45,1  $\mu$ mol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 54,8 mg (0,18 mmol) Tri-*o*-Tolylphosphan und 174 mg (1,3 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Das Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel chromatographiert. Die Säule wird mit dem Gemisch Ethylacetat:Hexan im Verhältnis 1:1 konditioniert und mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 2:1 eluiert. Man erhält ein gelbes Öl.

MG: 294,36 g/mol C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 121 g (0,41 mmol, 45 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 2:1): 0,50

**HPLC-MS:** 295 [M+H<sup>+</sup>], 317 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,61 min, 100 % [215/254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

2.25 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-C=O, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.61 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C=O), 5.14 (s, 2H; N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 6.81 (s, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.88 (d, 1H; <sup>3</sup>J=8.06 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.10-7.35 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

21.28, 21.88 (CH<sub>3</sub>-C=O, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 45.80, 46.29 (CH<sub>2</sub>-C=O, N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 116.99, 123.83, 126.38, 127.33, 128.80, 136.08, 136.81 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 167.09 (CH<sub>3</sub>-C=O), 169.15 (N-CH<sub>2</sub>-C=O).

**7.5.3.2.4 4-Benzoyl-6-fluor-1-methyl-3,4-dihydro-1H-chinoxalin-2-on 68d**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 6:

Eingesetzt werden 365 mg (1 mmol) des Ugi-Produkts **67d**, 45,8 mg (50  $\mu$ mol)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 60,8 mg (0,2 mmol) Tri-*o*-Tolylphosphan und 456 mg (1,4 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Das Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel chromatographiert. Die Säule wird mit dem Gemisch Ethylacetat:Hexan 1:1 konditioniert und mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 2:1 eluiert. Die Fraktionen, die das Produkt enthalten, werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Feststoff wird mit kaltem Ether gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 284,29 g/mol  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$

Ausbeute: 143 mg (0,50 mmol, 50 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:H 2:1): 0,50

**HPLC-MS:** 285 [M+H<sup>+</sup>], 307 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,45 min, 98 % [215/254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

3.38 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.53 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C=O), 6.51-6.58 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.80 (dd, 2H, <sup>3</sup>J=9.79 Hz, <sup>4</sup>J=2.69 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.28-7.35 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):** 29.39 (N-CH<sub>3</sub>), 48.51 (N-CH<sub>2</sub>-C=O), 103.02, 103.46, 109.31, 125.89, 126.04, 128.50, 128.74, 131.22, 133.77, 134.75, 134.91 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 160.56 (d, <sup>1</sup>J<sub>(C-F)</sub>=245.43 Hz, C-F), 166.57 (CH<sub>3</sub>-C=O), 168.91 (N-CH<sub>2</sub>-C=O).

## 7.5.4 Synthese von Benzodiazepin-2,5-dionen

### 7.5.4.1 2-Bromo-N-cyclopropyl-N-methylcarbamoylmethyl-benzamid 71a

Die Reaktion erfolgt nach AAV 5:

Eingesetzt werden 171 mg (3 mmol) Cyclopropylamin, 135 mg (1,5 mmol) Paraformaldehyd, 603 mg (3 mmol) 2-Brombenzoesäure und 123 mg (3 mmol) Methylisocyanid. Das Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel chromatographiert. Die Säule wird mit Ethylacetat konditioniert und mit dem Laufmittel EE:MeOH 98:2 eluiert. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 311,18 g/mol  $C_{13}H_{15}BrN_2O_2$

Ausbeute: 0,818 g (2,62 mmol, 88%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE:MeOH 98:2): 0,59

**HPLC-MS:** 334 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 omnisphere

R<sub>t</sub> = 2,68 min, 98 % [254nm]

### 7.5.4.2 4-Cyclopropyl-1-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion 72a

Die Reaktion erfolgt nach AAV 6:

Eingesetzt werden 0,818g (2,6 mmol) **71a**, 119 mg (130 μmol) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 158,3 mg (0,512 mmol) Tri-*o*-Tolylphosphan und 1,173 g (3,6 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Das Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat chromatographiert. Die Fraktionen, die das Produkt enthalten, werden vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Der resultierende Feststoff wird dann mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält einen weißen Feststoff.



MG: 230,27 g/mol  $C_{13}H_{14}N_2O_2$

Ausbeute: 168 mg (0,73 mmol, 28 %)

**R<sub>f</sub>-Wert (EE):** 0,63

**HPLC-MS:** 231 [M+H]<sup>+</sup>, 253 [M+Na]<sup>+</sup>

Grad (3min) 10-90 omnisphere

R<sub>t</sub> = 2,61 min, 97 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.25 (s, 4H, CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 2.04 (m, 1H, CH cyclopropyl), 2.84 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.32 (s, 2H, O=C-CH<sub>2</sub>-N), 7.10 (d, 1H, <sup>3</sup>J=7.42 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=7.58 Hz, <sup>4</sup>J=1.26 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.42 (dt, 1H, <sup>3</sup>J<sub>a</sub>=7.42 Hz, <sup>3</sup>J<sub>b</sub>=7.58 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.85 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=7.58 Hz, <sup>4</sup>J=1.42 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

26.32 (CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 29.7 (CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 31.3 (N-CH<sub>3</sub>), 52.97 (O=C-CH<sub>2</sub>-N); 119.21, 126.58, 129.78, 131.22, 132.93, 143.38 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 168.95 (O=C-CH<sub>2</sub>), 169.88 (O=C-N-cyclopropyl).

## 7.6 Synthese von 4,5-dihydro-tetrazolo[1,5-a]chinoxalinen

### 7.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

#### 7.6.1.1 Synthese von 1,5-disubstituierten Tetrazole (AAV 7)

Amin-Komponente (3mmol) und Carbonyl-Komponente (3 mmol) werden in 3 mL MeOH gelöst. Zur Vorkondensation zum Imin wird über eine Stunde hinweg bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden Azidotrimethylsilan TMSN<sub>3</sub> (3,8mmol) sowie die Isocyanid-Komponente (3,8 mmol) zur Reaktionslösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für weitere zwei Tage bei RT gerührt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das

resultierende Öl mit 15 mL DCM aufgenommen. Die organische Lösung wird 2x mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die Aufreinigung der 1,5-disubstituierten Tetrazole erfolgt schließlich durch Kristallisation bzw. Säulenchromatographie.

#### **7.6.1.2 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ -Synthese von 4,5-dihydro-tetrazolo[1,5-a]chinoxalinen (AAV 8)**

0,2 mmol des Tetrazoles (AAV 7) werden in 2 mL DMF aufgenommen und 0,33 mmol Cäsiumcarbonat  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  werden bei RT zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann für 3-48 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach HPLC-MS Kontrolle werden 10 mL Wasser zugegeben und die wässrige Lösung 2 x mit Ethylacetat extrahiert. Die resultierende organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung der 4,5-dihydro-tetrazolo[1,5-a]chinoxaline erfolgt schließlich durch Säulenchromatographie.

#### **7.6.1.3 Cyclopropyl-[[1-(2-fluoro-phenyl)-1H-tetrazol-5-yl]-phenyl-methyl]-amin 76a**

171 mg (3mmol) Cyclopropylamin und 318 mg (3 mmol) Benzaldehyd werden in 3 mL MeOH gelöst. Zur Vorkondensation zum Imin wird über eine Stunde hinweg bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 432 mg (3,8 mmol) Azidotrimethylsilan und 454 mg (3,8 mmol) 4-Fluorphenylisocyanid zur Reaktionslösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für weitere zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das resultierende Öl mit 15 mL DCM aufgenommen. Die organische Lösung wird 2x mit einer gesättigten NaCl-Lösung extrahiert und anschließend über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das ölige Rohprodukt wird dann über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:3 säulenchromatographiert. Man erhält ein gelbes Öl.

MG: 309,35 g/mol  $C_{17}H_{16}FN_5$

Ausbeute: 571 mg (1,84 mmol, 62 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE: H 1:3): 0,32

**HPLC-MS:** 310 [M+H<sup>+</sup>], 332 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,17 min, 92 % [254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

0.35 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.07 (t, 1H, <sup>3</sup>J=4.17 MHz, CH cyclopropyl), 2.83 (s, 1H, NH), 4.99 (s, 1H, CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.1-7.7.32 (m, 8H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.52-7.61 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

#### 7.6.1.4 4-Phenyl-5-cyclopropyl-4,5-dihydropyridazin[1,5-a]chinoxalin 77a

62 mg (0,2 mmol) des Tetrazoles **76a** werden in 2 mL DMF aufgenommen und 84,7 mg (0,26 mmol) Cäsiumcarbonat Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden bei Raumtemperatur zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann für 3 Stunde bei 100 °C gerührt. Nach HPLC-MS Kontrolle werden 10 mL Wasser zugegeben und die wässrige Lösung 2 x mit Ethylacetat extrahiert. Die resultierende organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:2 chromatographiert. Man erhält ein gelbes Öl.

MG: 289,34 g/mol  $C_{17}H_{15}N_5$

Ausbeute: 55 mg (0,19 mmol, 96 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE: H 1:2): 0,59

**HPLC-MS:** 290 [M+H<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 polaris

$R_t = 4,28 \text{ min}$ , 99 % [254nm]

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

$^1\text{H}$  NMR vom Hauptisomer ( $\text{CDCl}_3$ , 250.13 MHz): 0.80-0.90 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.62-2.70 (m, 1H, CH), 7.15-7.48 (m, 10H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{CH-C}_6\text{H}_5$ ).

**7.6.1.5 4,4-Dimethyl-5-cyclopropyl-4,5-dihydro-tetrazolo[1,5-a]chinoxalin  
77h**

258 mg (1 mmol) des Tetrazoles **76h** werden in 5 mL DMF aufgenommen und 417 mg (1,3 mmol) Cäsiumcarbonat  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  werden bei RT zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann für 3 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach HPLC-MS Kontrolle werden nochmal 163 mg (0,5 mmol)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  bei RT zugegeben und der Ansatz wird für weitere 45 Stunden bei 100°C gerührt. Dann werden 20 mL Wasser zugegeben und die wässrige Lösung 2x mit Ethylacetat extrahiert. Die resultierende organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:2 chromatographiert. Man erhält ein farbloses Öl.

MG: 241,30 g/mol  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5$

Ausbeute: 135 mg (0,56 mmol, 56 %)

**$R_f$ -Wert** (EE: H 1:2): 0,50

**HPLC-MS:** 242 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], 264 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ]

Grad (3min) 10-90 omnisphere

$R_t = 3,95 \text{ min}$ , 100 % [215/254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

0.60-0.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.01-1.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.73 (s, 6H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.36-2.42 (m, 1H, CH), 7.02-7.09 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.34-7.40 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.89-7.92 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=6.95 MHz, <sup>4</sup>J=1.42 MHz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

10.10 (CH<sub>2</sub>), 22.96 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.00 (CH), 57.51 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 116.85, 117.75, 120.36, 122.05, 129.02, 137.08 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 154.72 (R<sub>2</sub>C=NR).

**7.6.1.6 4-spiro-1'-cyclohexyl-5-phenyl-4,5-dihydro-tetrazolo-  
[1,5-a]chinoxalin 77i**

221 mg (0,7 mmol) des Tetrazoles **76i** werden in 5 mL DCM aufgenommen und 410,53 mg (1,26 mmol) Cäsiumcarbonat Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden bei RT zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann für 10 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach HPLC-MS Kontrolle werden 15 mL Wasser zugegeben und die wässrige Lösung 2 x mit Ethylacetat extrahiert. Die resultierende organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird anschließend über Kieselgel mit dem Eluent Ethylacetat:Hexan 1:3 chromatographiert. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 317,40 g/mol C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>

Ausbeute: g (mmol, 96 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE: H 1:3): 0,71

**HPLC-MS:** 318 [M+H<sup>+</sup>], 340 [M+Na<sup>+</sup>]

Grad (3min) 10-90 omnisphere

R<sub>t</sub> = 5,59 min, 99 % [215/254nm]

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

1.61-1.76 (m, 6H, cyclohexyl), 1.89-2.08 (m, 2H, cyclohexyl), 2.15-2.20 (m, 2H, cyclohexyl), 6.35 (dd, 1H, <sup>3</sup>J=8.37 Hz, <sup>4</sup>J=0.95 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.93 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>a</sub>=7.82 Hz, <sup>3</sup>J<sub>b</sub>=8.69 Hz, <sup>4</sup>J=1.11 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.08 (dt, 1H, <sup>3</sup>J=8.69 Hz, <sup>4</sup>J=1.58 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.21-7.26 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.44-7.51 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.99 (dd, 1H, <sup>3</sup>J= 7.82 Hz, <sup>4</sup>J=1.58 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):**

22.35 (cyclohexyl), 24.98 (cyclohexyl), 34,44 (cyclohexyl), 60.16 (Cq), 117.10, 117.58, 119.31, 120.75, 128.48, 129.16, 129.97, 131.96, 136.57, 140.20 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 151.82 (R<sub>2</sub>C=NR).

## 7.7 Kombinatorische Synthese von hoch funktionalisierten Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-onen

### 7.7.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

#### 7.7.1.1 Oxazolsynthese (AAV 9)

In einem Druckrohr werden Amin (1 Äquivalent) und Carbonyl (1,1 Äquivalent) in Triflourethanol für 12 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird ein Äquivalent Isocyanid zugegeben und das Reaktionsgemisch für 4 Stunde bei 60 °C gerührt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das resultierende Öl an der HV getrocknet.

#### 7.7.1.2 Intramolekulare Hetero-Diels-Alder Reaktion/Retro-Michael Retro-Cycloreversion (AAV 10)

Ohne weitere Aufreinigung wird das Oxazol (AAV 9) in Toluol gelöst und erneut in ein Druckrohr überführt. Triethylamin (0,7mL pro mmol) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird der Säurechlorid (1,8 Äquivalent) zugegeben und das Reaktionsgemisch für 12 Stunden bei 110 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden 5 mL

Wasser zugeben, die organische Phase gewonnen und die wässrige Phase 2x mit 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phase werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das resultierende Öl wird an der HV getrocknet.

Als erste grobe Aufreinigung wird das Rohprodukt in Ether aufgenommen. 1 mL einer 2M HCl in Ether-Lösung wird zugegeben und der entstandene Niederschlag wird abgenutscht und mit Ether gewaschen. Anschließend wird der Niederschlag in 5 mL DCM gelöst und eine NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wird bis zu pH=8-9 zugegeben. Dann wird die organische Phase gewonnen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Schließlich erfolgt die feine Aufreinigung des gewünschten Pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-ones mittels Säulenchromatographie über Kieselgel, meistens mit dem Elutionsmittel Ethylacetat:Hexan.

### 7.7.1.3 2,6-Bis-(4-chloro-benzyl)-3-hydroxy-7-(4-nitro-phenyl)-4-phenyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-on **83a**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 9 und AAV 10:

Es werden 99,1 mg (0,7 mmol) 4-Chlorbenzylamin, 116,4 mg (0,77 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 195,1 mg (0,7 mmol) **80b** und 209,9 mg (1,26 mmol) Zimtsäurechlorid zu Verbindung **83a** umgesetzt. Das Reinprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:1 gewonnen. Man erhält einen orangen Feststoff.

MG: 596,47 g/mol C<sub>33</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Ausbeute: 63 mg (mmol, 15%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE: H 1:1): 0,55

**HPLC-MS:** 595 [M-H]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 5,50 min, 90% [254nm]

**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):**

3.71 (d, 1H, <sup>2</sup>J=15.01 Hz, N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 4.02 (d, 1H, <sup>2</sup>J=13.75 Hz, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 4.19 (d, 1H, <sup>2</sup>J=13.75 Hz, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 5.26 (s, 1H, CH), 5.31 (d, 1H, <sup>2</sup>J=15.01 Hz, N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 5.60 (s, 1H, OH), 7.05 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.37 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.16 (s, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.25 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.37 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.26 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.35 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.69 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>), 7.46-7.50 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.54-7.60 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.26 (d, 2H, <sup>3</sup>J=8.69 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>):**

38.96 (C<sub>aryl</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 43.47 (N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 62.63 (CH), 119.62, 124.27, 128.39, 128.78, 129.07, 129.41, 129.61, 129.86, 129.99, 130.43, 133.94, 134.72, 136.65, 143.19, 147.42, 148.19, 156.19 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>0</sub>), 166.08 (N-C=O).

**7.7.1.4 6-(4-Chloro-benzyl)-7-cyclopropyl-3-hydroxy-2-isobutyl-4-methyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-on 83b**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 9 und AAV 10:

Es werden 99,1 mg (0,7 mmol) 4-Chlorbenzylamin, 53,9 mg (0,77 mmol) Cyclopropancarbaldehyd, 147,2 mg (0,7 mmol) **80a** und 131,7 mg (1,26 mmol) Crotonsäurechlorid zu Verbindung **83b** umgesetzt. Das Reinprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:2 bis 1:1 gewonnen. Man erhält einen braunen Feststoff.

MG: 384,91 g/mol C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 55 mg (mmol, 25%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE: H 1:2): 0,37

**HPLC-MS:** 383 [M-H]

Grad (3min) 10-90 polaris



$R_t = 5,06$  min, 95% [254nm]

**$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

0.48-0.63 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cyclopropyl), 0.70-0.76 (qd, 1H,  $^3J_a=8.21$  Hz,  $^3J_b=6.79$  Hz,  $\text{CH}$  cyclopropyl), 0.93 (d, 3H,  $^3J=6.64$  Hz,  $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$ ), 0.95 (d, 3H,  $^3J=6.64$  Hz,  $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$ ), 2.19 (h, 1H,  $^3J=6.64$  Hz,  $\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$ ), 2.65 (s, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_0-\text{CH}_3$ ), 2.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$ ), 3.62 (d, 1H,  $^3J=8.21$  Hz,  $\text{CH}$ ), 4.49 (d, 1H,  $^2J=15.32$  Hz,  $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ ), 5.25 (d, 1H,  $^2J=15.32$  Hz,  $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ ), 7.19-7.29 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ ).

**$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

3.71 ( $\text{CH}_2$  cyclopropyl), 9.55 ( $\text{CH}_3$ ), 12.64 ( $\text{CH}$  cyclopropyl), 38.90 ( $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ ), 43.07 ( $\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$ ), 63.20 ( $\text{CH}$ ), 120.34, 128.31, 128.69, 129.13, 129.18, 129.25, 129.55, 129.61, 130.58, 131.98, 132.08, 133.17, 136.01, 137.19, 146.92, 151.88, 156.78 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_0$ ), 165.88 ( $\text{N}-\text{C}=\text{O}$ ).

**7.7.1.5 2,6-Bis-(4-chloro-benzyl)-7-cyclopropyl-3-hydroxy-4-phenyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-on 83d**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 9 und AAV 10:

Es werden 99,1 mg (0,7 mmol) 4-Chlorbenzylamin, 53,9 mg (0,77 mmol) Cyclopropancarbaldehyd, 195,1 mg (0,7 mmol) **80b** und 209,9 mg (1,26 mmol) Zimtsäurechlorid zu Verbindung **83d** umgesetzt. Das Reinprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:2 bis 1:1 gewonnen. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 515,44 g/mol  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_2$

Ausbeute: 67 mg (0,13 mmol, 19 %)

**$R_f$ -Wert** (EE: H 1:2): 0,47

**HPLC-MS:** 514 [M-H]

Grad (3min) 10-90 polaris

$R_t = 6,33$  min, 97% [254nm]

**$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

0.43-0.69 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cyclopropyl), 0.71-0.79 (m, 1H,  $\text{CH}$  cyclopropyl), 3.57 (d, 1H,  $3J=8.21$  Hz,  $\text{CH}$ ), 4.22 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ ), 4.42 (d, 1H,  $^2J=15.32$  Hz,  $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ ), 5.18 (d, 1H,  $^2J=15.32$  Hz,  $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ ), 5.57 (s, 1H, OH), 7.16-7.34 (m, 8H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.41-7.57 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

**$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

3.91 ( $\text{CH}_2$  cyclopropyl), 12.70 ( $\text{CH}$  cyclopropyl), 22.49, 22.65 ( $\text{CH-(CH}_3)_2$ ), 27.79 ( $\text{CH-(CH}_3)_2$ ), 41.59 ( $\text{CH}_2\text{-CH-(CH}_3)_2$ ), 43.11 ( $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ ), 62.99 ( $\text{CH}$ ), 12.31, 128.75, 129.13, 130.46, 133.15, 136.11, 149.14, 151.89, 156.09 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_0$ ), 167.96 ( $\text{N-C=O}$ ).

#### 7.7.1.6 2,6-Bis-(4-chloro-benzyl)-7-cyclopropyl-3-hydroxy-4-methyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-on **83e**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 9 und AAV 10:

Es werden 99,1 mg (0,7 mmol) 4-Chlorbenzylamin, 53,9 mg (0,77 mmol) Cyclopropancarbaldehyd, 195,1 mg (0,7 mmol) **80b** und 131,7 mg (1,26 mmol) Crotonsäurechlorid zu Verbindung **83e** umgesetzt. Das Reinprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittel EE:H 1:1 gewonnen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 453,37 g/mol  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

Ausbeute: 42 mg (mmol, 13%)

**$R_f$ -Wert** (EE: H 1:1): 0,57

**HPLC-MS:** 452 [M-H]

Grad (3min) 10-90 polaris

$R_t = 5,46$  min, 99% [254nm]

**$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

0.45-0.63 (m, 4H,  $\text{CH}_2$  cyclopropyl), 0.65-0.71 (m, 1H,  $\text{CH}$  cyclopropyl), 2.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55 (d, 1H,  $3J=8.21$  Hz,  $\text{CH}$ ), 4.20 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ ), 4.48 (d, 1H,  $^2J=15.32$  Hz,  $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ ), 5.25 (d, 1H,  $^2J=15.32$  Hz,  $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ ), 7.19-7.29 (m, 8H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

**$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):**

3.80 ( $\text{CH}_2$  cyclopropyl), 9.51 ( $\text{CH}_3$ ), 12.65 ( $\text{CH}$  cyclopropyl), 39.08 ( $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ ), 43.09 ( $\text{N-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ ), 63.20 ( $\text{CH}$ ), 122.08, 122.12, 128.54, 128.77, 129.15, 130.34, 131.29, 132.29, 133.20, 136.08, 136.93, 149.03, 150.53, 156.57 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_0$ ), 167.58 ( $\text{N-C=O}$ ).

**7.7.1.7 {2-[2-(4-Chloro-benzyl)-7-cyclopropyl-3-hydroxy-5-oxo-4-phenyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butylester **83h****

Die Reaktion erfolgt nach AAV 9 und AAV 10:

Es werden 112,1 mg (0,7 mmol) **85**, 53,9 mg (0,77 mmol) Cyclopropancarbaldehyd, 195,1 mg (0,7 mmol) **80b** und 209,9 mg (1,26 mmol) Zimtsäurechlorid zu Verbindung **83h** umgesetzt. Das Reinprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:1 bis 4:1 gewonnen. Man erhält ein gelbes Öl.

MG: 534,06 g/mol  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_4$

Ausbeute: 65 mg (mmol, 17%)

**$R_f$ -Wert** (EE: H 1:1): 0,35

**HPLC-MS:** 533 [M-H]

Grad (3min) 10-90 polaris

$R_t = 4,67$  min, 96% [254nm]

**$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 250.13 MHz):**

0.66-0.81 (m, 5H, CH<sub>2</sub>, CH cyclopropyl), 1.32 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.24-3.33 (m, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N), 3.41-3.48 (m, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N), 3.58-3.67 (m, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N) 3.81-3.92 (m, 2H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N, CH), 4.23 (s, 1H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 4.24 (s, 1H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 4.84 (s, 1H, NH), 5.58 (s, 1H, OH), 7.20-7.26 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.30-7.33 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.36-7.41 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.46-7.55 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**$^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 62.89 MHz):**

3.72 (CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 12.81 (CH cyclopropyl), 28.21 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.95 (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 39.47 (CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 40.15 (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 64.34 (CH), 79.22 (O-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 120.41, 128.30, 129.03, 129.23, 129.48, 129.59, 130.51, 131.77, 132.04, 137.25, 146.85, 151.80, 155.98 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>0</sub>), 156.97 (COO-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 166.55 (N-C=O).

#### 7.7.1.8 {2-[2-(4-Chloro-benzyl)-7-cyclopropyl-3-hydroxy-4-methyl-5-oxo-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-ethyl}-carbaminsäure-tert-butylester **83i**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 9 und AAV 10:

Es werden 112,1 mg (0,7 mmol) **85**, 53,9 mg (0,77 mmol) Cyclopropancarbaldehyd, 195,1 mg (0,7 mmol) **80b** und 131,7 mg (1,26 mmol) Crotonsäurechlorid zu Verbindung **83i** umgesetzt. Das Reinprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 2:1 bis 4:1 gewonnen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 471,99 g/mol C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Ausbeute: 76 mg (mmol, 23%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE: H 4:1): 0,50

**HPLC-MS:** 471 [M-H]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,04 min, 95% [254nm]

**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250.13 MHz):**

0.60-0.77 (m, 5H, CH<sub>2</sub>, CH cyclopropyl), 1.33 (s, 9H, C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.28-3.36 (m, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N), 3.41-3.53 (m, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N), 3.61-3.67 (m, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N) 3.80-3.96 (m, 2H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N, CH), 4.20 (s, 1H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 4.21 (s, 1H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 5.08 (s, 1H, NH), 7.17-7.27 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.89 MHz):**

3.65 (CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 9.61 (CH<sub>3</sub>), 12.71 (CH cyclopropyl), 28.22 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 38.94 (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 39.72 (CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 40.24 (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 64.39 (CH), 79.38 (O-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 122.01, 128.37, 130.27, 131.42, 132.06, 137.22, 149.24, 150.98, 156.11 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>0</sub>), 156.45 (COO-C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 168.43 (N-C=O).

#### 7.7.1.9 (7-Cyclopropyl-3-hydroxy-2-isobutyl-4-methyl-5-oxo-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-essigsäuremethylester **83j**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 9 und AAV 10:

Es werden 62,3 mg (0,7 mmol) Glycinmethylester, 53,9 mg (0,77 mmol) Cyclopropancarbaldehyd, 147,2 mg (0,7 mmol) **80a** und 131,7 mg (1,26 mmol) Crotonsäurechlorid zu Verbindung **83j** umgesetzt. Das Reinprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Laufmittel Ethylacetat:Hexan 1:1 bis 4:1 gewonnen. Man erhält einen weißen Feststoff.

MG: 332,40 g/mol C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Ausbeute: 36 mg (mmol, 15 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE: H 1:1): 0,37

**HPLC-MS:** 331 [M-H]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,42 min, 96% [254nm]

**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250.13 MHz):**

0.49-0.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 0.60-0.71 (m, 3H, CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 0.73-0.79 (m, 1H, CH cyclopropyl), 0.97 (d, 6H, <sup>3</sup>J=6.63 Hz, CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.22 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.85 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8.53 Hz, CH), 4.26 (d, 1H, <sup>2</sup>J=17.69 Hz, N-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 4.71 (d, 1H, <sup>2</sup>J=17.69 Hz, N-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 5.43 (s, 1H, OH).

**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.89 MHz):**

3.14 (CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 9.50 (CH<sub>3</sub>), 12.19 (CH cyclopropyl), 22.50, 22.64 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.82 (CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.55 (CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.62 (N-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 52.30 (COOCH<sub>3</sub>), 64.45 (CH), 120.93, 130.47, 149.03, 152.10, 156.44 (C<sub>6</sub>H<sub>0</sub>), 168.03 (N-C=O), 169.93 (COOCH<sub>3</sub>).

#### 7.7.1.10 [2-(4-Chloro-benzyl)-7-cyclopropyl-3-hydroxy-4-methyl-5-oxo-5,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-essigsäuremethylester **83l**

Die Reaktion erfolgt nach AAV 9 und AAV 10:

Es werden 62,3 mg (0,7 mmol) Glycinmethylester, 53,9 mg (0,77 mmol) Cyclopropancarbaldehyd, 195,1 mg (0,7 mmol) **80b** und 131,7 mg (1,26 mmol) Crotonsäurechlorid zu Verbindung **83l** umgesetzt. Das Reinprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit dem Eluent Ethylacetat:Hexan 1:1 gewonnen. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 400,87 g/mol C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Ausbeute: 32 mg (mmol, 12%)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE: H 1:1): 0,30

**HPLC-MS:** 331 [M-H]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 3,74 min, 95% [254nm]

**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250.13 MHz):**

0.49-0.53 (m, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 0.64-0.78 (m, 3H, CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 0.85-0.92 (m, 1H, CH cyclopropyl), 2.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.82 (d, 1H, <sup>3</sup>J=8.53 Hz, CH), 4.21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 4.26 (d, 1H, <sup>2</sup>J=17.69 Hz, N-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 4.70 (d, 1H, <sup>2</sup>J=17.69 Hz, N-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 5.29 (s, 1H, OH), 7.24-7.26 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.89 MHz):**

3.20 (CH<sub>2</sub> cyclopropyl), 9.40 (CH<sub>3</sub>), 12.17 (CH cyclopropyl), 39.08 (CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl), 41.61 (N-CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 52.34 (COOCH<sub>3</sub>), 64.70 (CH), 121.70, 128.55, 130.31, 131.33, 132.30, 136.86, 148.96, 150.82, 156.86 (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>0</sub>), 167.71 (N-C=O), 169.85 (COOCH<sub>3</sub>).

#### 7.7.1.11 7-(4-Amino-phenyl)-2,6-bis-(4-chloro-benzyl)-3-hydroxy-4-phenyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-on 92

In einem Druckrohr werden 35 mg (0,058 mmol) **83a** in 3 mL Ethylacetat gelöst. 133,5 mg (0,70 mmol) SnCl<sub>2</sub> und 2 Tropfen Wasser werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 70 °C für 3 Stunden gerührt. Dann werden 20 mL Ethyl Acetat zugegeben und die organische Phase 2x mit 20 mL Wasser gewaschen. Anschließend wird die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält einen gelben Feststoff.

MG: 566,49 g/mol C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Ausbeute: 29 mg (0,051mmol, 88 %)

**R<sub>f</sub>-Wert** (EE: H 1:1): 0,34

**HPLC-MS:** 565 [M-H]

Grad (3min) 10-90 polaris

R<sub>t</sub> = 4,74 min, 91% [254nm]



## 8 Anhang

### 8.1 Röntgenstrukturanalysen

#### 8.1.1 Kristalldaten der Verbindung 37a

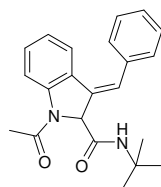
Table 1. Crystal data and structure refinement for Hil\_3610.

Identification code	Hil 3610	
Empirical formula	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	
Formula weight	340.41	
Temperature	120(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	<i>C2/c</i>	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 28.419(2) Å <i>b</i> = 4.8960(3) Å <i>c</i> = 27.529(2) Å	$\beta = 112.32(1)^\circ$
Volume	3543.4(4) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.276 g/cm <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.079 mm <sup>-1</sup>	
<i>F</i> (000)	1440	
Crystal size	1.00 x 0.05 x 0.05 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.99 to 20.33°.	
Index ranges	-27<= <i>h</i> <=27, -4<= <i>k</i> <=4, -26<= <i>l</i> <=26	
Reflections collected	6111	
Independent reflections	1727 [ <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.056]	
Completeness to theta = 20.33°	99.4 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	1727 / 0 / 271	
Goodness-of-fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.175	
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> >2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1 = 0.062, <i>wR</i> 2 = 0.137	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.066, <i>wR</i> 2 = 0.141	
Largest diff. peak and hole	0.226 and -0.223 e Å <sup>-3</sup>	

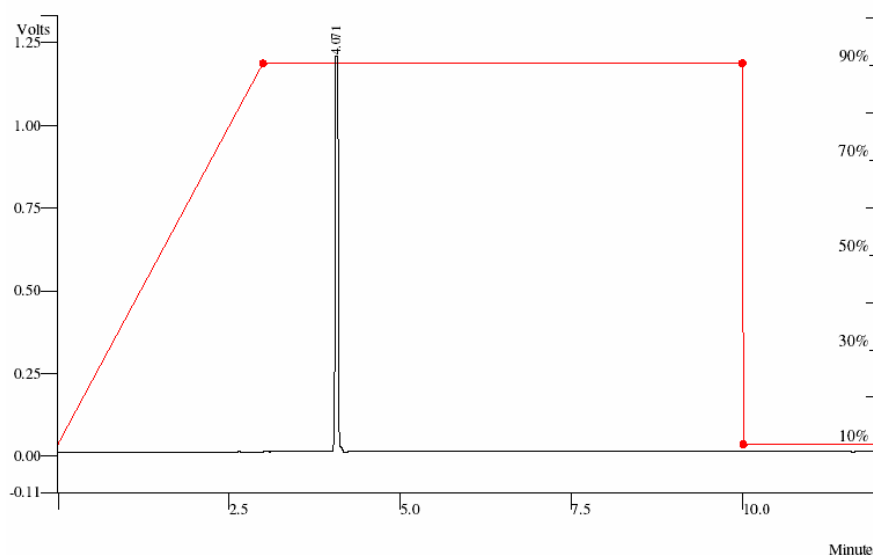
### 8.1.2 Kristalldaten der Verbindung 51h

Table 1. Crystal data and structure refinement for hil3555a.

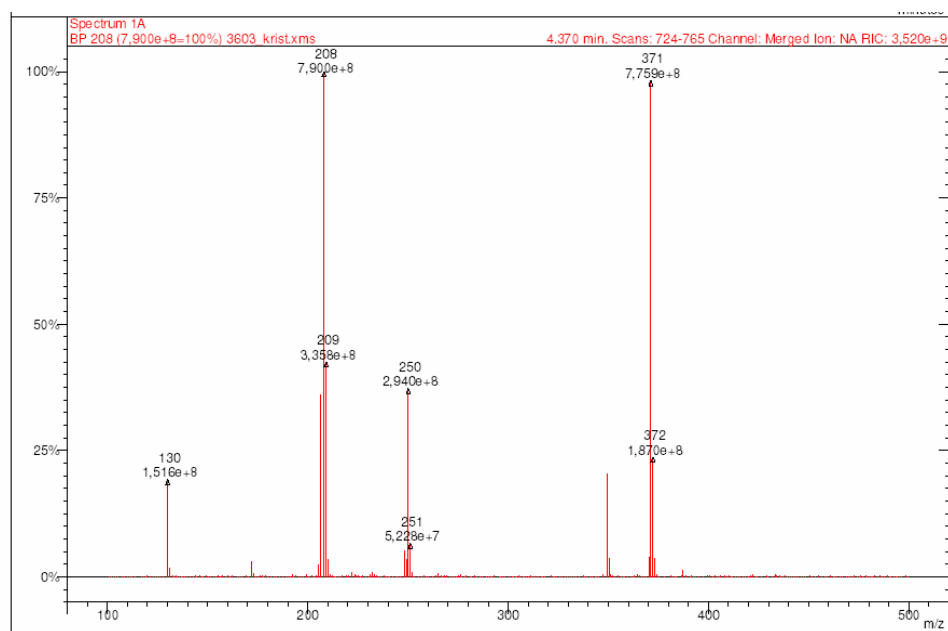
Identification code	hil3555a	
Empirical formula	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
Formula weight	322.40	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)/c	
Unit cell dimensions	a = 11.039(2) Å	
	b = 18.282(3) Å	β = 104.16(2)°
	c = 9.371(2) Å	
Volume	1833.8(6) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.168 g/cm <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.076 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	688	
Crystal size	0.5 x 0.1 x 0.1 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.16 to 20.29°	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 9, -17 ≤ k ≤ 17, -7 ≤ l ≤ 9	
Reflections collected	5267	
Independent reflections	1774 [R(int) = 0.0407]	
Completeness to theta = 20.29°	99.5 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	1774 / 0 / 306	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.077	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0669, wR2 = 0.1829	
R indices (all data)	R1 = 0.0826, wR2 = 0.2021	
Extinction coefficient	0.012(4)	
Largest diff. peak and hole	0.323 and -0.185 e Å <sup>-3</sup>	

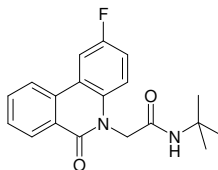
8.2 HPLC-MS Daten [UV,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ]

**33a**  
MG: 348,45 g.mol<sup>-1</sup>

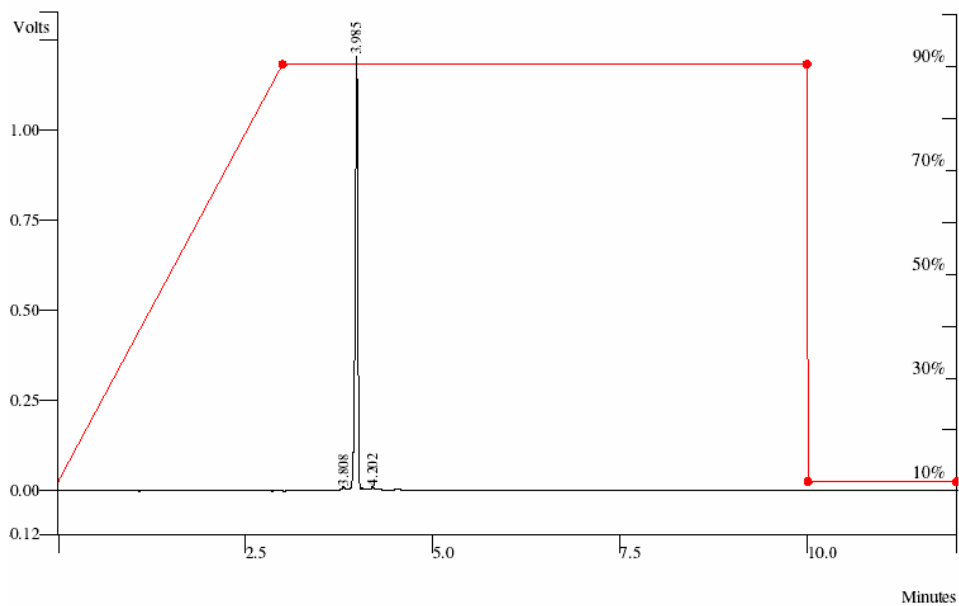


Peak No	Peak Name	Result ()	Ret Time (min)	Time Offset (min)	Peak Area (counts)	Rel Ret Time	Sep. Code	Width 1/2 (sec)	Status Codes	Group
1		100,0000	4,071	0,000	3584771	0,00	BB	2,8		0
<b>Totals</b>		<b>100,0000</b>		<b>0,000</b>	<b>3584771</b>					

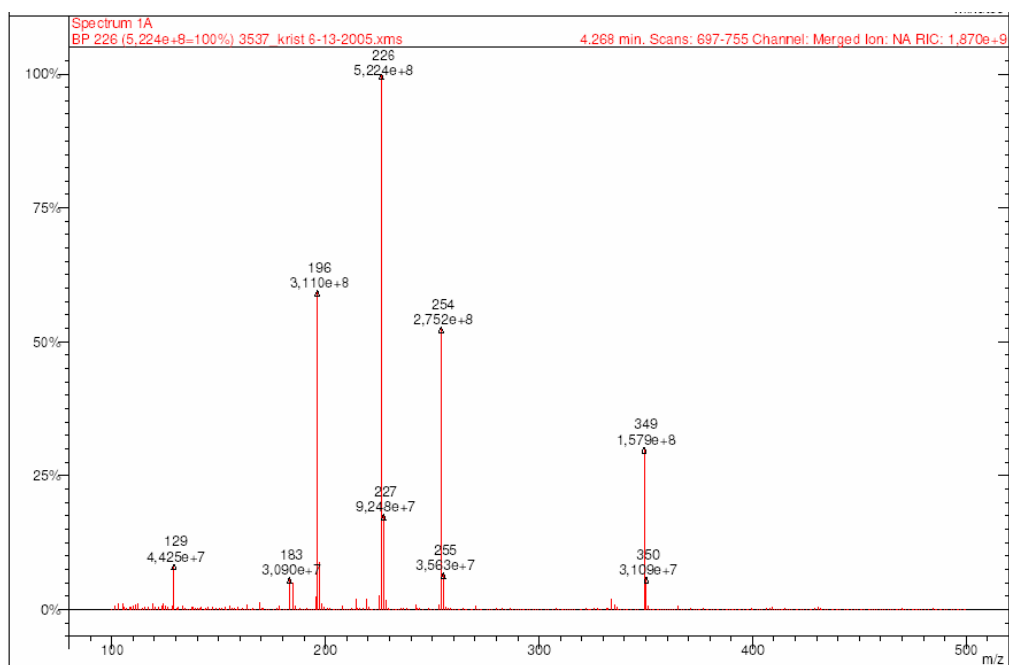


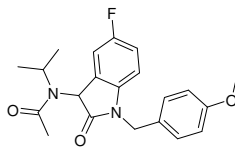


51e

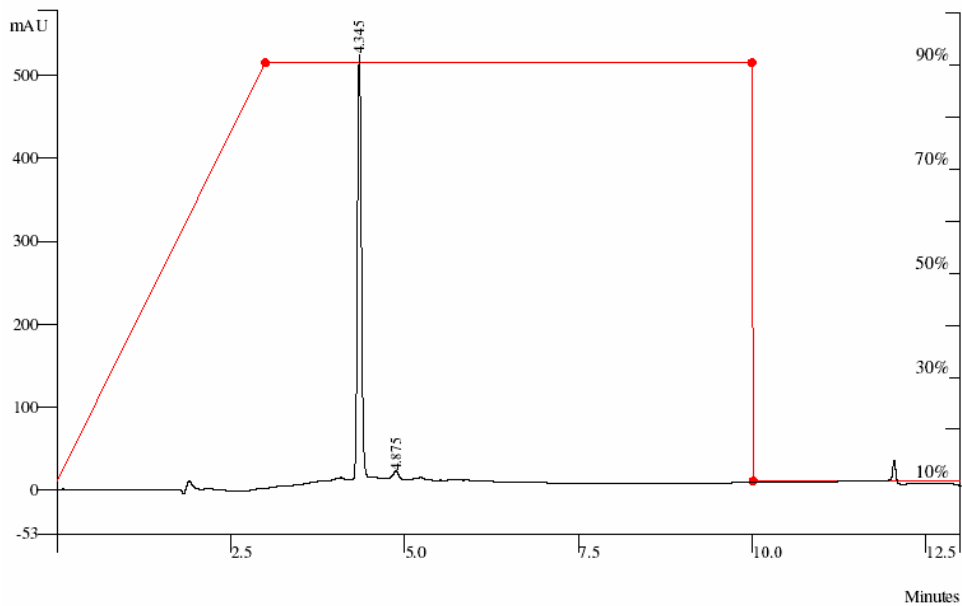
MG : 326,37 g.mol<sup>-1</sup>

Peak No	Peak Name	Result ()	Ret Time (min)	Time Offset (min)	Peak Area (counts)	Rel Ret Time	Sep. Code	Width 1/2 (sec)	Status Codes	Group
1		0,5200	3,808	0,000	14652	0,00	BB	1,9		0
2		98,8618	3,985	0,000	2785541	0,00	BB	2,1		0
3		0,6182	4,202	0,000	17417	0,00	BB	2,0		0
<b>Totals</b>		<b>100,0000</b>		<b>0,000</b>	<b>2817610</b>					

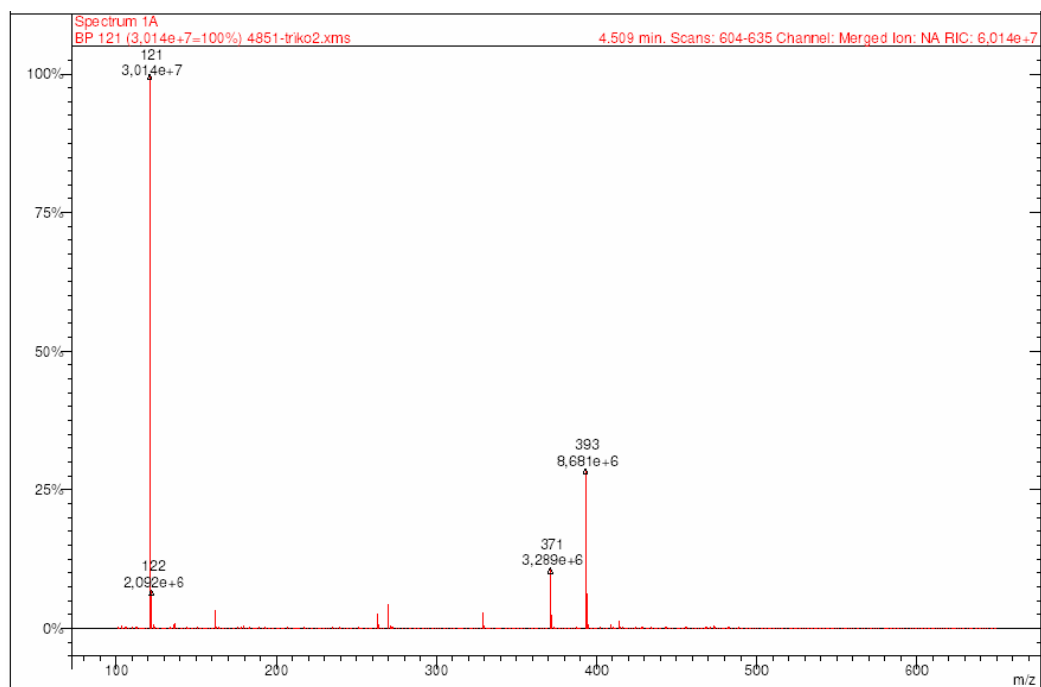


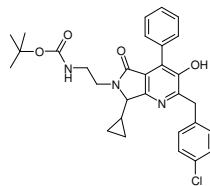


65d

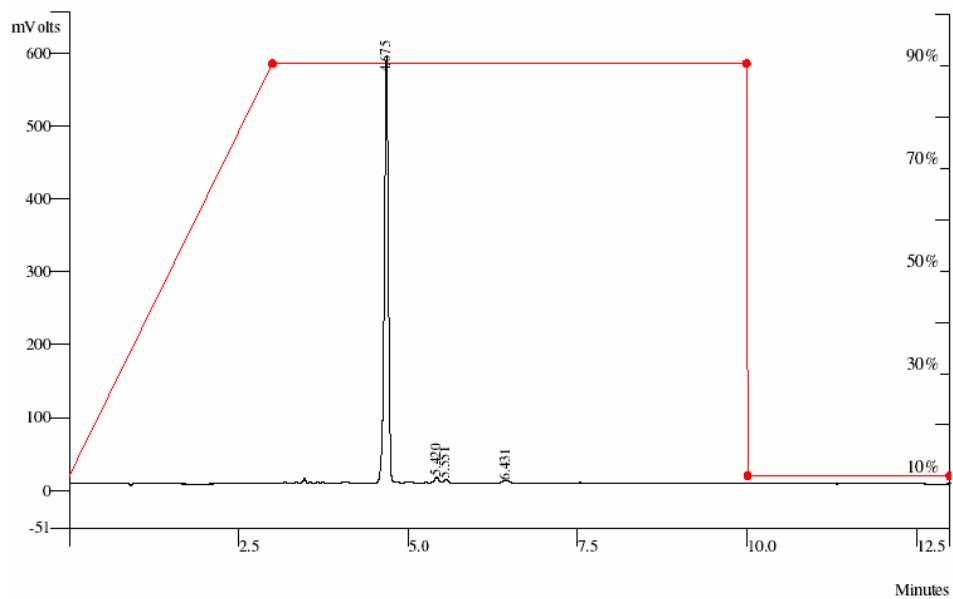
MG : 370,43 g.mol<sup>-1</sup>

Peak No	Peak Name	Result ()	Ret Time (min)	Time Offset (min)	Peak Area (counts)	Rel Ret Time	Sep. Code	Width 1/2 (sec)	Status Codes	Group
1		97,8845	4,345	0,000	20067978	0,00	BB	3,7		0
2		2,1155	4,875	0,000	433713	0,00	BB	4,8		0
<b>Totals</b>		<b>100,0000</b>		<b>0,000</b>	<b>20501692</b>					

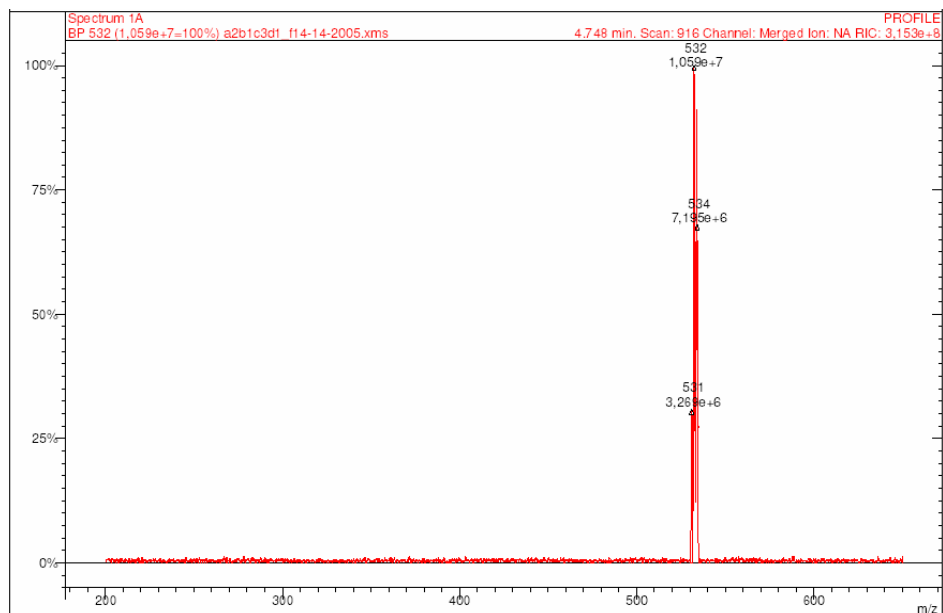


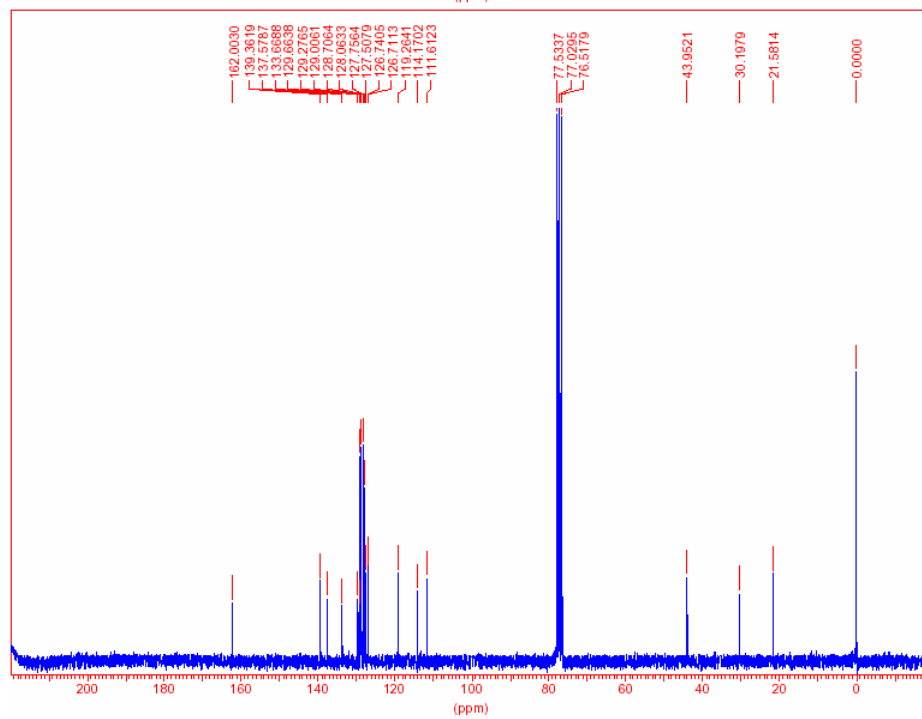
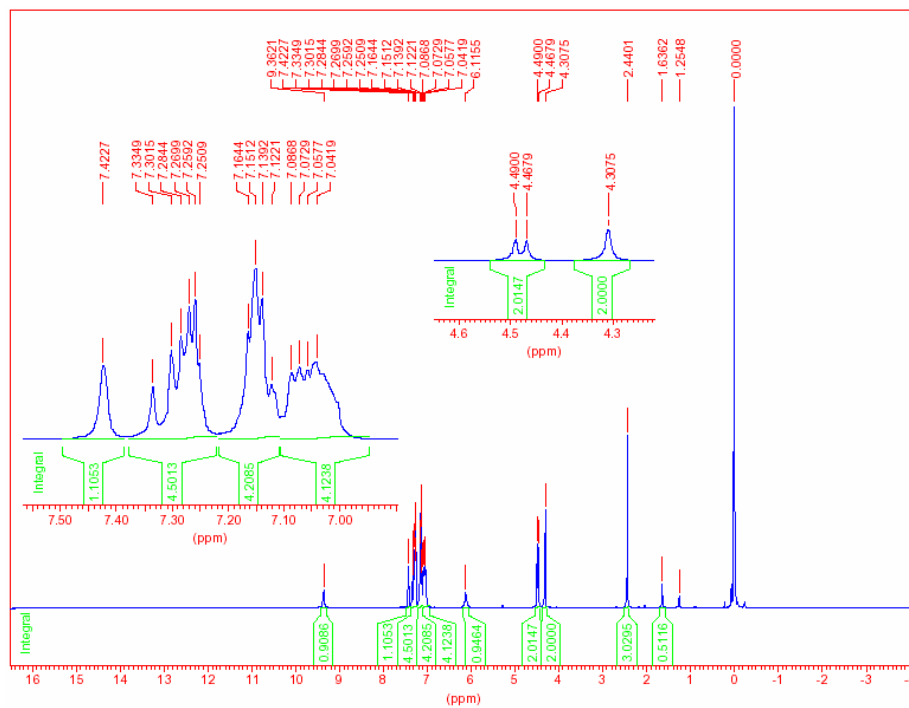
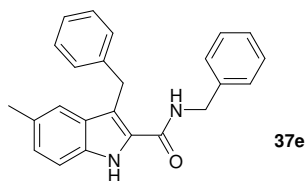


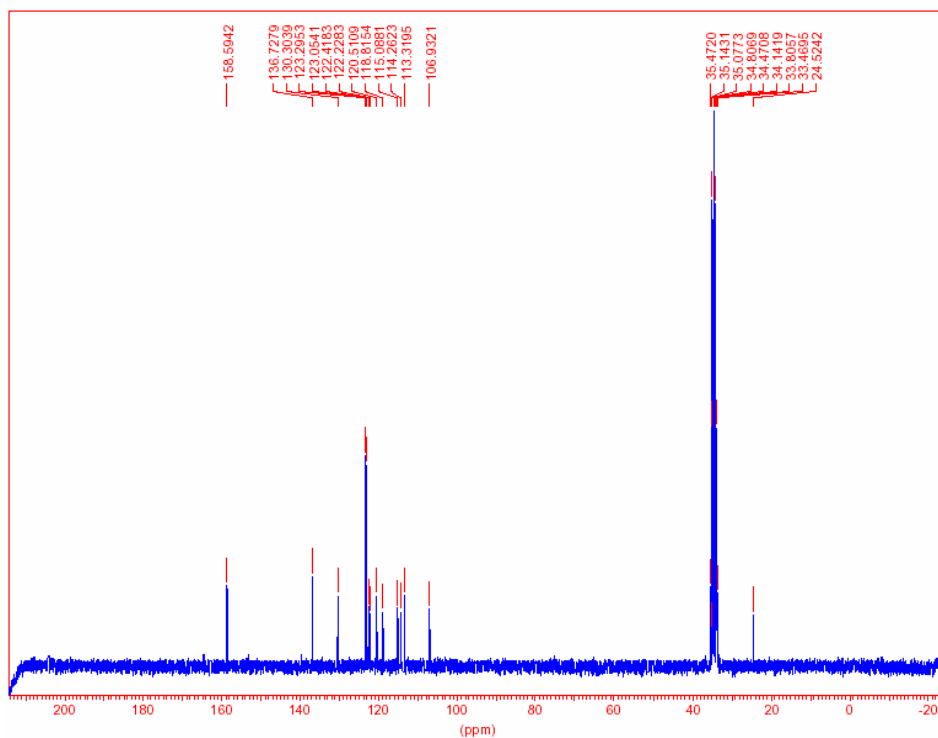
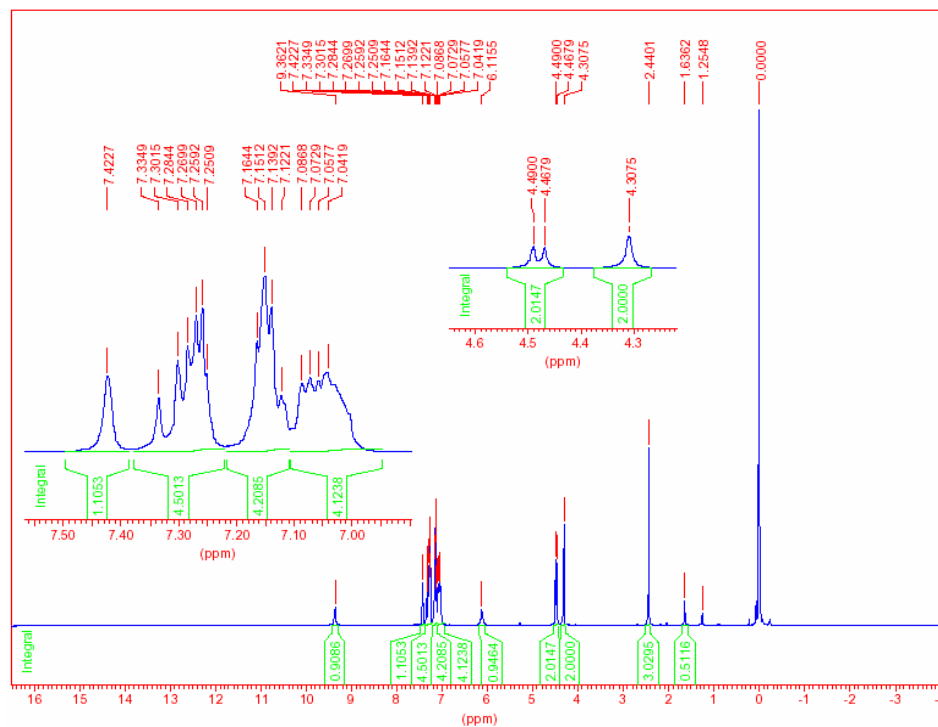
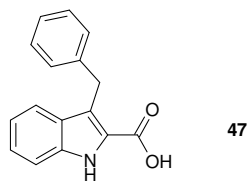
**83h**  
MG : 534,06 g.mol<sup>-1</sup>



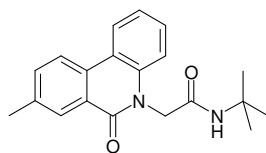
Peak No	Peak Name	Result ()	Ret Time (min)	Time Offset (min)	Peak Area (counts)	Rel Ret Time	Sep. Code	Width 1/2 (sec)	Status Codes	Group
1		96,9009	4,675	0,000	2412905	0,00	BB	4,1		0
2		1,2699	5,420	0,000	31622	0,00	BV	3,9		0
3		0,7317	5,551	0,000	18219	0,00	VB	3,7		0
4		1,0975	6,431	0,000	27330	0,00	BB	7,9		0
<b>Totals</b>		<b>100,0000</b>		<b>0,000</b>	<b>2490076</b>					



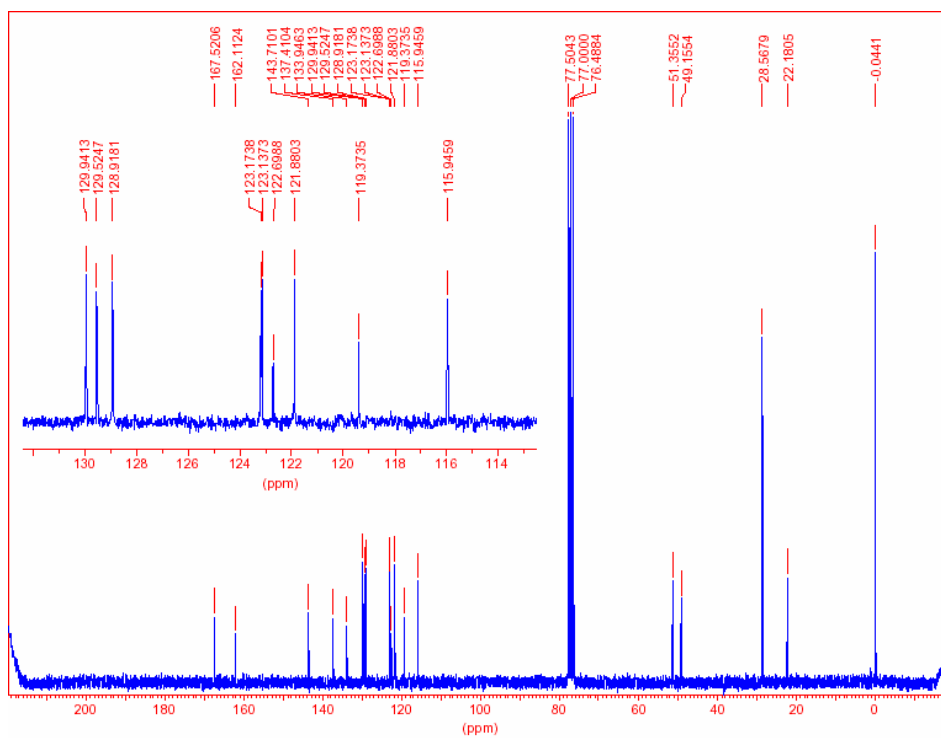
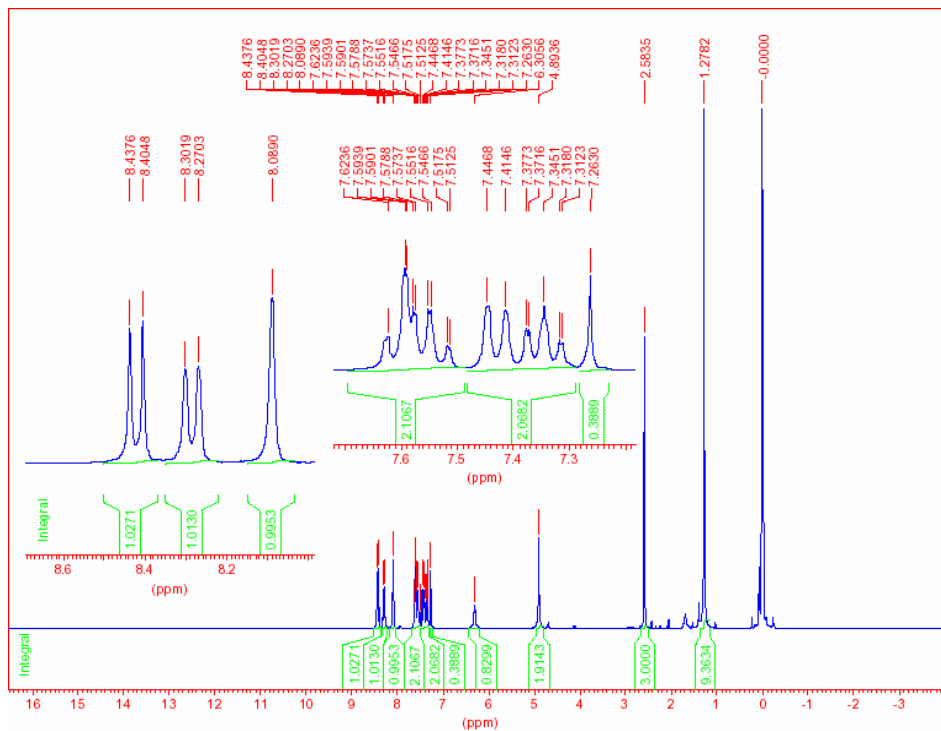
8.3  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  NMR Spektren

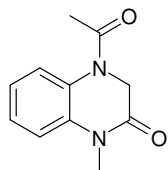




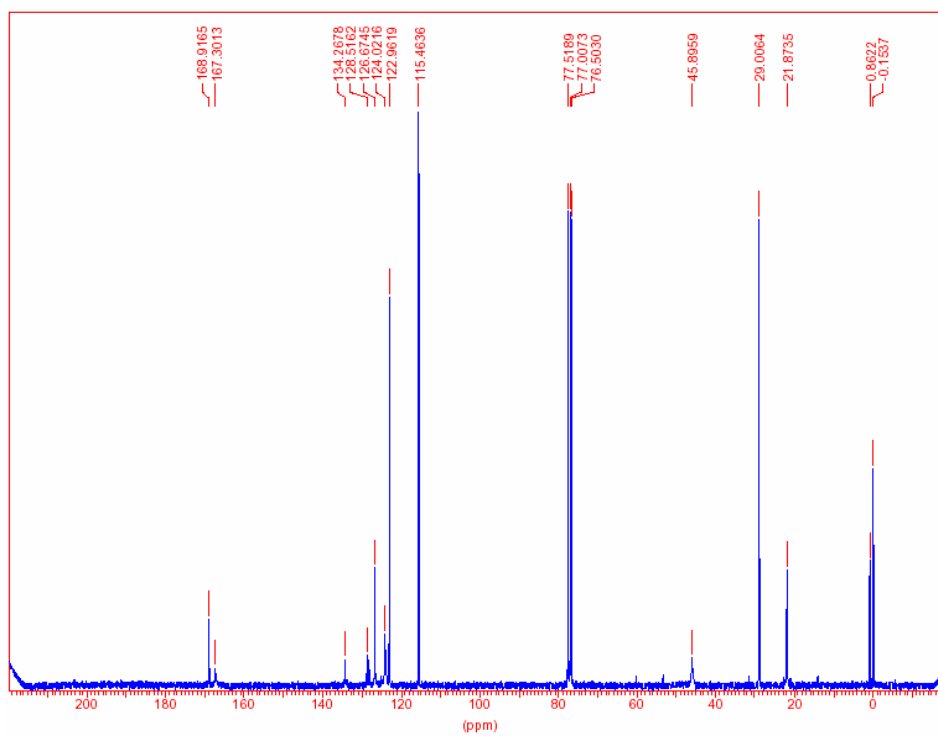
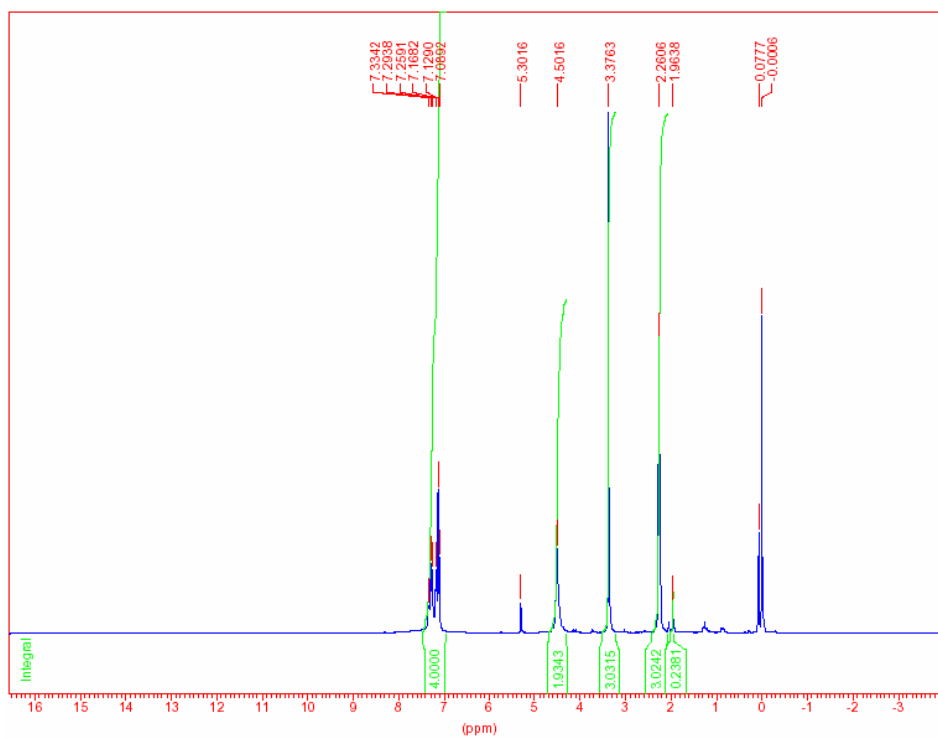


5h





68a





## 9 Literaturverzeichnis

- [1] M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, Gordon, E. M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233.
- [2] E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1385.
- [3] A. Dömling, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* **1998**, *1*, 1.
- [4] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3300.
- [5] D. Lee, J. K. Sello, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709.
- [6] J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133.
- [7] R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, 1471.
- [8] Borman, C & EN **1997**, 43.
- [9] R. Felder, *Chimia* **1994**, *48*, 531.
- [10] L. Weber, S. Wallbaum, C. Broger, K. Gubernator, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2280.
- [11] R. Pavia, T.K. Sawyer, W.H. Moos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 387.
- [12] S. W. Kim, M. Bauer, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6993.
- [13] O. Lack, L. Weber, *Chimia* **1996**, *50*, 445.
- [14] I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- [15] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
- [16] A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
- [17] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1993**, *32*, 563.
- [18] I. Ugi, A. Dömling, B. Werner, *Res. Adv. In Organic Chem.* **2000**, *1*, 91.
- [19] A. Dömling, Dissertation **1994**, Technische Universität München.
- [20] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 4255.
- [21] A. Laurent, C. F. Gerhart, *Ann. Chemie et Physique* **1883**, *66*, 181.
- [22] A. Strecker, *Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27.

- [23] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474.
- [24] B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *15*, 1499, 2706.
- [25] P. Bignelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
- [26] H. T. Bucherer, W. Steiner, *J. Prakt. Chem.* [N.F.] **1934**, *140*, 291.
- [27] F. Asinger, M. Thiel, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 667.
- [28] F. Asinger, H. Offermanns, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 907.
- [29] I. U. Khand G. R. Knox, P. L. Pausen, W. R. Watts, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 36.
- [30] N. E. Schorc, *Org. React.* **1990**, *40*, 1.
- [31] W. Reppe, „Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Chemie des Acetylens und Kohlenmonoxid“ **1949**, Springer, Berlin.
- [32] M. Tramontoni, *Synthesis*, **1973**, 703.
- [33] M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181.
- [34] M. Passerini, R. Ragni, *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964.
- [35] I. Ugi, R. Meyer, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- [36] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
- [37] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem Ber.* **1961**, *94*, 2802.
- [38] I. Ugi, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 8.
- [39] I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl, „*Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity for Synthetic Efficiency, Vol. II*“ **1991**, B. M. Trost, C. H. Heathcock, Pergamon Press, Oxford.
- [40] J. Kolb, *Dissertation* **2001**, Technische Universität München.
- [41] I. Ugi, G. Kaufhold, *Liebigs. Ann. Chem.* **1967**, *709*, 11.
- [42] A. Schutz, I. Ugi, H. J. Kabbe, *Z. Naturforschung Teil B* **1979**, *34*, 1303.
- [43] M. Hatanaka, N. Noriyoshi, T. Ishimaro, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1234.
- [44] M. Hatanaka, N. Noriyoshi, T. Ishimaro, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2387.
- [45] H. P. Isenring, W. Hofheinz, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2591.

- [46] R. B. Morin, M. Gorman, *Chemistry and Biology of  $\beta$ -Lactam Antibiotics*, Vol. 1-3, Academic Press: New York, **1982**.
- [47] C. E. Newall, P. D. Hallam, in C. Hansch, P. G. Sammes, J. B. Taylor (Eds.): *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 1, Pergamon Press: Oxford, **1990**.
- [48] A. G. Brown, M. J. Pearson, R. Southgate in C. Hansch, P. G. Sammes, J. B. Taylor (Eds.): *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 1, Pergamon Press: Oxford, **1990**.
- [49] W. Dürckheimer, J. Blumbach, R. Lattrell, K. H. Scheunemann, *Angew.Chem.* **1985**, 97, 183.
- [50] R. J. Herr, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3379.
- [51] C. W. Thornber, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 8, 563.
- [52] S. J. Wittenberger, *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, 26, 499.
- [53] A. Burger, *Prog. Drug Res.* **1991**, 37, 287.
- [54] G. F. Holland, J. N. Pereira, *J. Med. Chem.* **1967**, 10, 149.
- [55] J. Sisko, A; J. Kassick, M. Mellinger, J. J. Filan, A. Allen, M.A. Olsen, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1516.
- [56] a) A. M. Van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenziel, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1153. b) A. M. Van Leusen, *Lect. Heterocycl. Chem.*, **1980**, 5, 111.
- [57] A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, T. Fukuyama *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6552.
- [58] W. Lieke, *Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.
- [59] A. Gautier, *Ann. Chem.* **1867**, 142, 289.
- [60] H. Lindemann, L. Wiegrebe, *Chem. Ber.* **1930**, 63, 1650.
- [61] H. L. Jackson, B. C. McKusick, *Org. Syn. Coll. IV* **1963**, 438.
- [62] I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **1994**, 18, 115.
- [63] I. Ugi, U. Fetzer, U. Ebholzer, H. Knupfer, K. Offermann, in W. Foerst (Ed.) „*Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*“ **1966** Vol. IV, Verlag Chemie, Weinheim, 37.
- [64] G. Skorna, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 67.
- [65] H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 922.

- [66] I. Ugi, R. Meyer, M. Lipinski, F. Bodesheim, F. K. Rosendahl, *Org. Syn.* **1961**, *41*, 13.
- [67] I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *7*, 8.
- [68] I. Ugi, B. Ebert, W. Hörl, *Chemosphere* **2001**, *43*, 75.
- [69] X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877.
- [70] Y. Feng, M. Pattarawarapan, Z. Wang, K. Burgess, *Org. Lett.* **1999**, *64*, 9175.
- [71] C. Hulme, V. Gore *Cur. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51.
- [72] P. Tempest, V. Ma, S. Thomas, Z. Hua, M. G. Kelly, C. Hulme, *Tetrahedron. Lett.* **2001**, *42*, 4959.
- [73] C. Hulme, L. Ma, M. P. Cherrier, J. J. Romano, G. Morton, C. Duquenne, J. Salvino, R. Labaudiniere *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1883.
- [74] T. Nixey, P. Tempest, C. Hulme *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1637.
- [75] T. Nixey, M. Kelly, D. Semin, C. Hulme *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3681.
- [76] P. Tempest, V. Ma, M. Kelly, W. Jones, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4963.
- [77] P. Cristau, J. P. Vors, J. Zhu. *Org. Lett.* **2001**, *25*, 4079.
- [78] P. Cristau, J. P. Vors, J. Zhu. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5575.
- [79] P. Cristau, J. P. Vors, J. Zhu. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7859.
- [80] M. Umkehrer, J. Kolb, C. Burdack, G. Ross, W. Hiller *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6421.
- [81] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, T. Torroba, *Synthesis* **1993**, 783.
- [82] B. Beck, M. Maging-Lachaux, E., Herdtweck, A. Dömling, *Organic Letters*, **2001**, *3*, 2875.
- [83] D. L. Wright, C. V. Robotham, K. Aboud, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 943.
- [84] X. Sun, P. Janvier, G. Zhao, H. Bienaymé, J. Zhu *Org. Lett.* **2001**, *3*, 877.
- [85] P. Janvier, Xiaowen Sun, H. Bienaymé, J. Zhu *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2560.
- [86] R. Gamez-Montano, E. Gonzalez-Zamora, P. Potier, J. Zhu *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6351.

- [87] B. Cornils, W.A. Herrmann, *Applied Homogenous Catalysis with Organometallic Compounds Vol. 2 Developments* **1996**, 1. Auflage, Wiley VCH Weinheim.
- [88] B. Cornils, W.A. Herrmann, *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis* **1998**, 1. Auflage, Wiley VCH Weinheim.
- [89] Ch. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallchemie* **1993**, 3. Auflage, Teubner Verlag Stuttgart.
- [90] A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.
- [91] T. Harayama, H. Akamatsu, K. Okamura, T. Miyagoe, T. Akiyama, H. Abe, Y. Takeuchi *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1* **2001**, 523.
- [92] T. Harayama, T. Akiyama, Y. Nakano, H. Nishioka, H. Abe, Y. Takeuchi *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 519.
- [93] B. H. Yang, S. L. Buchwald *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125.
- [94] J. F. Hartwig *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046.
- [95] J. P. Wolfe, R. A. Rennels, S. L. Buchwald *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525.
- [96] B. H. Yang, S. L. Buchwald *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35.
- [97] H. Tomori, J. M. Fox, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5334.
- [98] V. Gracias, J. D. Moore, S. W. Djuric *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417.
- [99] Z. Xiang, T. Luo, K. Lu, J. Cui, X. Shi, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang *Org. Lett* **2004**, *6*, 3155.
- [100] G. Cuny, M. Bois-Choussy, J. Zhu *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14475.
- [101] S. Atsushi, *Europ. Patent Appl.*, EP0815859, **1997**.
- [102] H.R. Howard Jr., *Europ. Patent Appl.*, EP0252713, **1988**.
- [103] L. Sun, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1116.
- [104] J. Y. Q. Lai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3111.
- [105] C. Battistini, *PCT Int. Appl.*, WO97/46551, **1997**.
- [106] F. Buzzetti, *Il Farmaco* **1993**, *48*, 615.
- [107] A. Andreani, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1121.
- [108] L. Sun, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2588.
- [109] R. Sarges, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 437.
- [110] H. Masamune, *PCT Int. Appl.*, WO95/14667, **1995**.
- [111] H. Masamune, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1965.



- [112] F. D. Sheftell, M. E. Marcelo, S. J. Tepper, A. M. Rapoport *Exp. Rev. Neurotherapeutics* **2004**, *4*, 199.
- [113] T. Stratz, B. Fiebich, W. Muller, L. Farber *Ger. Offen.* **2005**.
- [114] B. Hu, J. W. Jetter, J. E. Wrobel, T. M. Antrilli, J. S. Bauer, L. Di, S. Polakowski, U. Jain, D. L. Crandall *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3514.
- [115] M. Nazaré, D. W. Will, H. Matter, H. Schreuder, K. Ritter, M. Urmann, M. Essrich, A. Bauer, M. Wagner, J. Czech, M. Lorenz, V. Laux, V. Wehner *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4511.
- [116] A. Kessler, C. M. Coleman, P. Charoenying, D. F. O'Shea *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7836.
- [117] C. Mukai, Y. Takahashi *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5793.
- [118] K. Yamazaki, Y. Nakamura, Y. Kondo *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6011.
- [119] W. Yun, R. Mohan *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7189.
- [120] H-C. Zhang, B. E. Maryanoff *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1804.
- [121] W. Maison, I. Schlemminger, O. Westerhoff, J. Martens *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1343.
- [122] D. R. Dalton, *The Alkaloids*, Marcel Decker, New York, **1973**.
- [123] C. Vavreckova, I. Gawlik, K. Müller *Planta Med.* **1996**, *62*, 397.
- [124] F. Fleury, A. Sukhanova, A. Ianoul, J. Devy, I. Kudelina, O. Duval, A. J. P. Alix, J. C. Jardillier, I. Nabiev *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 3501.
- [125] T. Nakanishi, M. Suzuki, A. Saimoto, T. Kabasawa *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 864.
- [126] T. Ishikawa, H. Ishii *Heterocycles* **1999**, *50*, 627.
- [127] S. -D. Fang, L.-K. Wang, S. M. Hecht *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5025.
- [128] J. M. Heret, J. M. Augereau, J. Gleye, J. P. Maffrand *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1990**, *172*, 993.
- [129] J. -H. Li, L. Serdyuk, D. V. Ferraris, G. Xiao, K. L. Tays, P. W. Kletzly, W. Li, S. Lautar, J. Zhang, V. J. Kalish *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1687.

- [130] C. A. Delaney, L. Z. Wang, S. Kyle, A. W. White, A. H. Calvert, N. J. Curtin, B. W. Durkacz, Z. Hostomsky, D. R. Newell *Clin. Cancer. Res.* **2000**, *6*, 2860.
- [131] J. Zhang, V. L. Dawson, T. M. Dawson, S. H. Snyder *Science* **1994**, *263*, 687.
- [132] A. A. Pieper, D. J. Brat, D. K. Krug, C. C. Watkins, A. Gupta, S. Blackshaw, A. Verma, Z. Q. Wang, Snyder, S. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 3059.
- [133] T. Watanabe, Y. Ohashi, R. Yoshino, E. Naoko, M. Eguchi, S. Maruyama, T. Ishikawa *Org. Biomol. Chem* **2003**, *1*, 3024.
- [134] U. Lauk, D. Duerst, W. Fischer *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 65.
- [135] G. R. Green, I. S. Mann, M. Valerie Mullane *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9875.
- [136] J. M. Schaus, R. D. Titos, M. M. Foreman, N. R. Mason, L. L. Truex *J. Med. Chem* **1990**, *33*, 600.
- [137] S. Denitsu, T. Shoichiro *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4044.
- [138] L. Thanh Giang, J. Fetter, M. Kajtar-Peredy, K. Lempert, F. Bertha, G. M. Keseru, G. Czira, T. Czuppon *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8457.
- [139] A. M. El Massry *Heterocyclic Comm.* **1999**, *5*, 555.
- [140] M. M. Ali, M. M. F. Ismail, M. S. A El-Gaby, M. A. Zahran, Y. A. Ammar *Molecules* **2000**, *5*, 864.
- [141] H. S. Kim, T. E. Kim, Y. Kurusawa *J. Kor. Chem Soc.* **2001**, *45*, 325.
- [142] P. A. Krapcho, C. S. Kuell *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 2559.
- [143] K. L. Dueholm, M. Egholm, O. Buchardt *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, *25*, 457.
- [144] L. H. Bum, L. Y. Jae, C. Y. Bong, L. S. Yong *Heterocycles* **2004**, *63*, 95.