

# Studien zu Samariumdiodid-induzierten Cyclisierungen von Indolylketonen

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des  
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
CHRISTOPH BENTZ  
aus Heidelberg

Juli 2015

1. Gutachter: Prof. Dr. Hans-Ulrich REIßIG
2. Gutachter: Prof. Dr. Mathias CHRISTMANN

Datum der Disputation: 22.09.2015

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Hans-Ulrich REIßIG in der Zeit von Dezember 2010 bis Juli 2015 am Institut für Chemie und Biochemie des Fachbereichs Biologie, Chemie, Pharmazie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Teile der Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht:

- C. N. Rao, **C. Bentz**, H.-U. Reissig, *Chem. Eur. J.*, Manuskript angenommen (DOI: 10.1002/chem.201502912).
- M. Berndt, A. Hölemann, A. Niermann, **C. Bentz**, R. Zimmer, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1299-1302.



## Allgemeine Angaben und verwendete Abkürzungen

Im Text bezeichnen hochgestellte arabische Ziffern in eckigen Klammern Literaturverweise. Die Nummern der jeweiligen Verbindungen sind fett gedruckt. Auf Versuche, die im Experimentalteil niedergeschrieben sind, verweisen die Abkürzungen V1-V139. Im Experimentalteil entsprechen Verweise wie CBZxxx den jeweiligen Versuchsnummern im Laborjournal des Autors bzw. in den Laborjournalen betreuter Praktikanten oder Bachelorstudenten.

<b>A</b>	Ampere
<b>abs.</b>	absoluiert
<b>Ac</b>	Acetat
<b>Ar</b>	Aryl
<b>BINAP</b>	2,2'-Bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphthyl
<b>BINOL</b>	2,2'-Dihydroxybinaphthalin
<b>Bn</b>	Benzyl
<b>Boc</b>	Benzyloxycarbonyl
<b>BOP</b>	Benzotriazolylxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat
<b>br</b>	breit
<b>Bu</b>	Butyl
<i>c</i>	Konzentration oder cyclo oder zentriert
<b>COSY</b>	Correlated Spectroscopy
<b>Cp</b>	Cyclopentadienyl
<b>Cp*</b>	Pentamethylcyclopentadienyl
<b>d</b>	Tag oder Dublett
$\delta$	chemische Verschiebung
<b>DC</b>	Dünnschicht-Chromatographie
<b>DCC</b>	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
<b>DIC</b>	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
<b>DIPA</b>	Diisopropylamin
<b>DMAP</b>	4-Dimethylaminopyridin
<b>DME</b>	1,2-Dimethoxyethan
<b>DMF</b>	Dimethylformamid
<b>d. r.</b>	diastereomeric ratio (Diastereomerenverhältnis)
<b>EDAC</b>	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<i>ee</i>	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)

<b>EI-MS</b>	Elektronenstoß-Ionisierungs-Massenspektrometrie
<b>ESI-MS</b>	Elektrospray-Ionisierungs-Massenspektrometrie
<b>Et</b>	Ethyl
<b>F</b>	Faraday-Konstante
<b>GC</b>	Gaschromatographie
<b>ges.</b>	gesättigt
<b>h</b>	Stunde
<b>HATU</b>	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
<b>HCTU</b>	<i>O</i> -(6-Chlorbenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
<b>HMPA</b>	Hexamethylphosphorsäuretriamid
<b>HMQC</b>	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
<b>HOAt</b>	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
<b>HOBt</b>	1-Hydroxybenzotriazol
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital
<b>HPLC</b>	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
<b>Hz</b>	Hertz
<i>i</i>	iso
<b>IR</b>	Infrarotspektroskopie
<i>j</i>	Elektrische Stromdichte
<i>J</i>	Kopplungskonstante
<b>l</b>	Liter
<b>LDA</b>	Lithiumdiisopropylamin
<b>m</b>	Multipllett oder milli
<b>M</b>	Molar
$\mu$	mikro
<b>Me</b>	Methyl
<b>MeCN</b>	Acetonitril
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>min</b>	Minuten
<b>Ms</b>	Mesyl
<i>n</i>	normal
<b>NMR</b>	Nuclear Magnetic Resonance (Kernspinresonanzspektroskopie)
<b>NOE</b>	Nuclear Overhauser Effect
<b>NOESY</b>	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
<i>p</i>	para

<b>Ph</b>	Phenyl
<b>ppm</b>	parts per million
<b>Pr</b>	Propyl
<b>PyBOP</b>	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
<b>PyBrOP</b>	Bromtripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
<b>q</b>	Quartett
<b>Q</b>	Elektrische Ladung
<b>R<sub>f</sub></b>	Retentionsfaktor
<b>RT</b>	Raumtemperatur
<b>s</b>	Singulett
<b>t</b>	Triplett
<b>t</b>	tertiär
<b>TBAF</b>	Tetrabutylammoniumfluorid
<b>TBS</b>	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<b>Tf</b>	Triflat
<b>TFFH</b>	Fluor- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethylformamidiniumhexafluorophosphat
<b>THF</b>	Tetrahydrofuran
<b>TIPS</b>	(Triisopropyl)silyl
<b>TMS</b>	Trimethylsilyl
<b>TPPA</b>	Tripyrrolidinphosphorsäuretriamid
<b>T3P</b>	Propylphosphonsäureanhydrid
<b>V</b>	Volumen
<b><math>\tilde{\nu}</math></b>	Wellenzahl in cm <sup>-1</sup>

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract</b>	<b>I</b>
<b>Kurzzusammenfassung</b>	<b>II</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Samariumdiodid als Reagenz in der Organischen Chemie . . . . .	1
1.1.1 Darstellung und Eigenschaften von Samariumdiodid . . . . .	1
1.1.2 Reaktionen von Samariumdiodid in der Organischen Synthese . . .	4
1.1.3 Verwendung von Samariumdiodid in Kaskadenprozessen und To- talsynthesen . . . . .	12
1.2 Indol-Alkaloide . . . . .	16
1.2.1 Indol-Alkaloide und deren Bedeutung und Nutzen . . . . .	16
1.2.2 Strychnin – Ein bemerkenswertes Molekül . . . . .	19
<b>2 Problemstellung</b>	<b>25</b>
<b>3 Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>28</b>
3.1 Synthese und Evaluation chiraler und achiraler HMPA-Analoga . . . . .	28
3.2 Synthese der Ausgangsverbindungen . . . . .	38
3.2.1 Synthese <i>N</i> -unsubstituierter Indole . . . . .	38
3.2.2 Synthese von Indol-1-ylketonen . . . . .	44
3.3 Möglichkeiten und Grenzen SmI <sub>2</sub> -induzierter Kaskadenreaktionen . . . . .	57
3.3.1 Mechanistische Betrachtungen . . . . .	57
3.3.2 Cyclisierungen funktionalisierter Indol-1-ylketone . . . . .	60
3.3.3 Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung von Indol-1-ylketonen	71
3.3.4 Versuche zu intermolekularen SmI <sub>2</sub> -induzierten Kaskadenreaktionen	75
3.3.5 Aufbau von Ringen unterschiedlicher Größen in SmI <sub>2</sub> -induzierten Reaktionen . . . . .	86
3.4 SmI <sub>2</sub> -induzierte Cyclisierungen zur Darstellung hochsubstituierter Allene .	96
3.4.1 Synthese geeigneter Startmaterialien . . . . .	97
3.4.2 Darstellung von Allenderivaten . . . . .	100
<b>Ausblick</b>	<b>107</b>



<b>4</b>	<b>Experimental Part</b>	<b>110</b>
4.1	General and Analytical Methods . . . . .	110
4.2	General Procedures . . . . .	112
4.3	Synthesis of Chiral HMPA Analogues . . . . .	118
4.4	Synthesis of Starting Materials . . . . .	135
4.5	Samarium Diiodide-induced Cyclizations of Functionalized Indolylketones	189
4.6	Electrocyclization of an Indolyl Ketone . . . . .	230
4.7	Intermolecular Samarium Diiodide-induced Cyclizations . . . . .	231
4.8	Samarium Diiodide-induced Cyclizations to Rings of Different Sizes . . . .	251
4.9	Samarium Diiodide-induced Cyclizations for the Synthesis of Allene Derivatives . . . . .	270
	<b>Literatur</b>	<b>311</b>

## Abstract

Indoles and indolines are structural motifs that are found prominently in many natural products, agrochemicals and pharmaceutical agents. Even though numerous methods for their generation are known, new synthetic strategies towards those privileged structures are highly sought after. The single-electron-transfer reagent samarium diiodide ( $\text{SmI}_2$ ) is employed in our group in dearomatizing cyclizations of substituted indolyl ketones furnishing densely functionalized polycyclic indoline structures.

In this thesis, the scope and limitations of a  $\text{SmI}_2$ -induced cyclization cascade resulting in tetracyclic molecules, which was developed by BEEMELMANNNS in the course of a formal total synthesis of the alkaloid strychnine, were investigated. Especially the influence of substituents on the 4- to 7-positions of the indole ring was studied. Also cyclization precursors derived from tryptamine were subjected to the reaction conditions and afforded the desired products.

In an attempt to increase the utility of the cascade cyclization, attempts were made to vary the ring sizes in the tetracyclic products. Synthetic routes to suitable cyclization precursors were developed, however, upon treatment with  $\text{SmI}_2$  mostly unwanted, albeit structurally manifold side products were formed.

Allenes feature prominently as precursor molecules for a variety of chemical transformations. A synthetic sequence to highly substituted allenes was envisaged by a  $\text{SmI}_2$ -mediated cascade reaction of 3-alkynylated indolyl ketones. Employing standard reaction conditions resulted in their formation, even though a number of side reactions, mainly the deacylation of cyclization substrates decreased the yields. A different set of reaction conditions led to increased yields of cyclization product.

Examples for enantioselective reactions initiated by  $\text{SmI}_2$  are rarely described in the literature. An approach to a total synthesis of enantioenriched strychnine was investigated where the stereoinduction should come from chiral derivatives of the employed additive HMPA. Drawing from terpene sources of the chiral pool, suitable molecules were synthesized and tested as replacements, however, no enantiomeric excess was induced in the tetracyclic products.

Additionally, intermolecular  $\text{SmI}_2$ -mediated cascade processes were investigated and conditions were found to generate various defined complex molecules in moderate yields, the desired tricyclic molecules were not obtained, however.

## Kurzzusammenfassung

Indole und Indoline sind weitverbreitete Struktur motive in zahlreichen Naturstoffen, Agrochemikalien und pharmazeutischen Wirkstoffen. Obwohl Methoden für deren Darstellung wohlbekannt sind, gibt es weiterhin Bedarf nach neuartigen Zugängen zu diesen Substanzklassen. Das Ein-Elektronen-Transferreagenz Samariumdiodid ( $\text{SmI}_2$ ) wird in unserer Arbeitsgruppe in dearomatisierenden Cyclisierungen von Indolyketonen verwendet, was in der Bildung hochsubstituierter polycyclischer Indoline resultiert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Anwendungsbreite einer  $\text{SmI}_2$ -induzierten Kaskadenreaktion zum Aufbau tetracyclischer Moleküle untersucht, welche von BEEMELMANN im Rahmen einer formalen Totalsynthese des Alkaloids Strychnin entwickelt wurde. Besonders der Einfluss von Substituenten an den 4- bis 7-Positionen des Indolrings wurde evaluiert. Ebenso wurden diverse vom Tryptamin abgeleitete Derivate den Cyclisierungsbedingungen unterworfen, wodurch die gewünschten Produkte erhalten werden konnten.

Um die Anwendbarkeit der Cyclisierungskaskade weiter zu erhöhen, wurden Versuche unternommen, die Ringgrößen in den gebildeten Tetracyclen zu variieren. Eine Syntheseroute zu geeigneten Substraten wurde entwickelt, jedoch kam es bei der Umsetzung mit  $\text{SmI}_2$  fast ausschließlich zur Bildung unerwünschter, jedoch strukturell interessanter Nebenprodukte.

Allene stellen nützliche Vorläufer vieler chemischer Transformationen dar. Eine Synthesesequenz zur Darstellung hochsubstituierter Allene mittels einer  $\text{SmI}_2$ -vermittelten Kaskadenreaktion von 3-Alkinyndolen wurde angestrebt. Unter Standardreaktionsbedingungen konnten die Produkte erhalten werden, jedoch minderte vornehmlich eine konkurrierende Deacylierung die Ausbeuten. Durch Verwendung eines alternativen Reaktionssystems konnten die Ausbeuten erhöht werden.

Literaturbekannte Beispiele für  $\text{SmI}_2$ -vermittelte enantioselektive Prozesse sind rar. Eine Vorgehensweise hin zu einer Totalsynthese von enantiomerenangereichertem Strychnin wurde untersucht, wobei die Stereoinduktion von chiralen Derivaten des eingesetzten Additivs HMPA herrühren sollte. Ausgehend von Terpenen wurden geeignete Moleküle dargestellt, es wurde bei deren Verwendung jedoch kein Enantiomerenüberschuss in den tetracyclischen Produkten festgestellt.

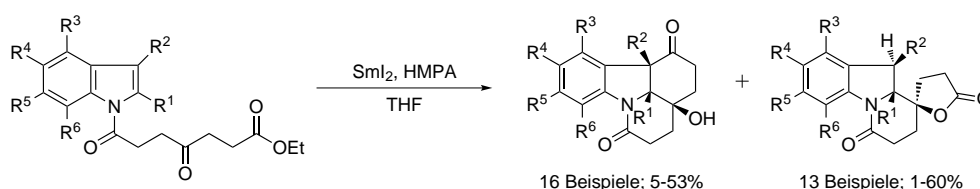
Zudem wurden intermolekulare  $\text{SmI}_2$ -induzierte Kaskadenprozesse untersucht, wodurch Bedingungen zur gezielten Darstellung unterschiedlicher komplexer Produkte in mäßigen Ausbeuten gefunden wurden. Die erhoffte Bildung tricyclischer Moleküle konnten jedoch nicht realisiert werden.

## Zusammenfassung

In der Arbeitsgruppe REIßIG stellen reduktive Cyclisierungsreaktionen von Aryl- und Hetarylderivaten durch Einsatz des Ein-Elektron-Transferreagenzes Samariumdiodid ein zentrales Forschungsthema dar. Solche Reaktionen zeichnen sich im Allgemeinen durch hohe Chemo- und Stereoselektivitäten aus. Dies unterstreicht, dass  $\text{SmI}_2$  geeignet ist, rasch Zugang zu komplexen Strukturen, ausgehend von einfachen Startmaterialien, zu erhalten. Diese Arbeit beschäftigt sich mit Dearomatisierungsreaktionen an Indolderivaten zur Generierung hochsubstituierter Indolinderivate und stellt eine Fortsetzung der bisherigen Arbeiten von GROß, BLOT und BEEMELMANNS auf diesem Gebiet dar.

### I. Möglichkeiten und Grenzen $\text{SmI}_2$ -induzierter Kaskadenreaktionen

BEEMELMANNS wendete eine hochstereoselektive  $\text{SmI}_2$ -induzierte Kaskadenreaktion als Schlüsselschritt einer formalen Totalsynthese des komplexen Indolnaturstoffs Strychnin an. Ein Ziel dieser Arbeit bestand darin, das synthetische Potential dieser Umsetzung weiter zu untersuchen. Der Einfluss verschiedener Substituenten am Indolkern wurde erforscht; insbesondere an fluorsubstituierten Indolen und an diversen Derivaten des Tryptamins wurden verschiedene Faktoren untersucht. Zusätzlich wurden Versuche zur *in-situ*-Funktionalisierung der Cyclisierungsprodukte mit elektrophilen Reagenzien unternommen. Dadurch war es möglich, eine Vielzahl neuartiger tetracyclischer Indolinderivate in mäßigen bis akzeptablen Ausbeuten zu erhalten. Ein weiteres Ziel war die Untersuchung der Cyclisierung 7-alkoxysubstituierter Indolderivate, da dieses Strukturmotiv auch im natürlich vorkommenden Vomycin zu finden ist. Da deren Herstellung und Cyclisierung problematisch verlief, wurde diese Route nicht weiter untersucht.

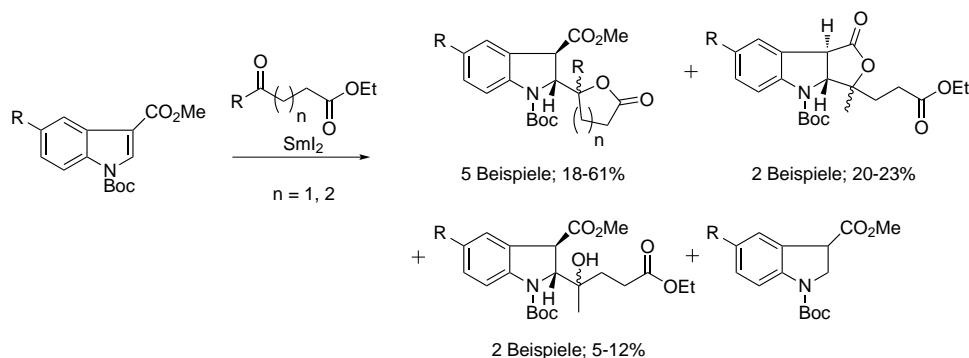


**Schema I:**  $\text{SmI}_2$ -induzierte Kaskadenreaktionen von Indolylketonen

### II. Untersuchungen zu intermolekularen Kaskadenreaktionen

BLOT untersuchte bereits die Möglichkeit, intermolekulare Ketyl-Indolyl-Kupplungen zum Aufbau komplexer Strukturen zu nutzen. Aufbauend auf ihren Ergebnissen wurde versucht, diese Methode im Rahmen von Kaskadenprozessen anzuwenden, da damit

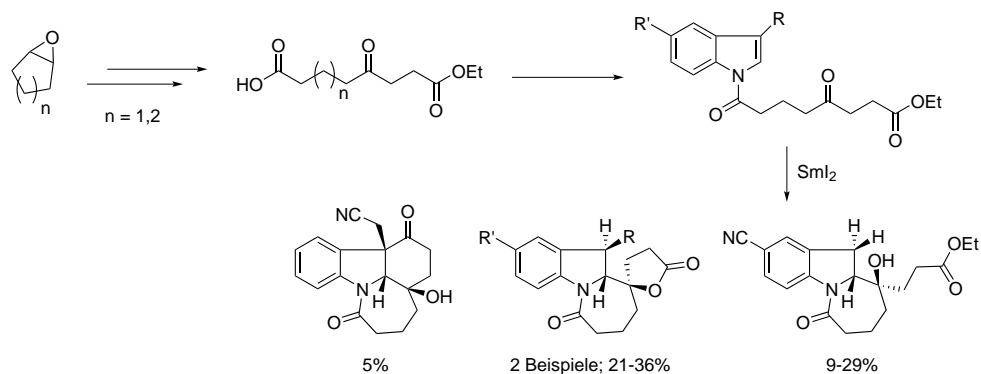
eine alternative Route zum Strychnin möglich schien. Einfach erhältliche Startmaterialien wurden mit  $\text{SmI}_2$  umgesetzt, die erhofften tricyclischen Reaktionsprodukte konnten jedoch in keinem Fall erhalten werden. Stattdessen wurden diverse Indoline mit verschiedener Lactonsubstitution isoliert, deren Bildung augenscheinlich stark mit der Wahl der Reaktionsbedingungen zusammenhängt. Mechanistische Details wurden daraufhin diskutiert.



**Schema II:** Beispiele für  $\text{SmI}_2$ -vermittelte intermolekulare Kaskadenreaktionen

### III. Cyclisierungen zu Ringen unterschiedlicher Größe in $\text{SmI}_2$ -induzierten Kaskadenreaktionen

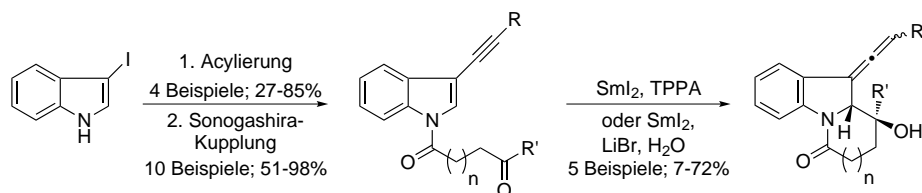
BLOT und BEEMELMANNs konnten des Weiteren zeigen, dass durch  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Cyclisierungen mittlere Ringe effektiv zugänglich sind. Angestrebt war nun, Kaskadenreaktionen zu etablieren, welche vom bisher etablierten Sechsring/Sechsring-Muster abweichen und größere Ringe im ersten Schritt darstellen. Dafür wurde eine Syntheseroute zu geeigneten Startmaterialien entwickelt. Die Cyclisierungsreaktionen verliefen jedoch meist ohne Bildung der angestrebten tetracyclischen Produkte; nur in einem untersuchten Fall konnte das gewünschte Produkt in sehr geringer Ausbeute erhalten werden. Prozesse wie Spirolactonisierungen stellen in den durchgeführten Reaktionen die bevorzugten Abläufe dar, was zeigt, dass die gewünschten Produkte durch  $\text{SmI}_2$ -Cyclisierung schlecht zugänglich sind.



**Schema III:**  $\text{SmI}_2$ -induzierte Kaskadenreaktionen zu mittleren Ringen

#### IV. Synthese hochsubstituierter Allenderivate durch $\text{SmI}_2$ -vermittelte Cyclisierungen

Einbau eines Alkynylsubstituenten am C-3-Kohlenstoff von Indolderivaten ermöglicht die Synthese strukturell komplexer Allenderivate durch Samariumdiodid-vermittelte Cyclisierung und darauffolgende regioselektive Protonierung. Es konnte gezeigt werden, dass die Darstellung der gewünschten Allene unter den etablierten Bedingungen möglich ist, jedoch einhergehend mit recht geringen Ausbeuten der Produkte. In der Folge wurden deshalb weitere Reaktionssysteme untersucht, wobei  $\text{LiBr}/\text{H}_2\text{O}$  als vielversprechend identifiziert werden konnte.

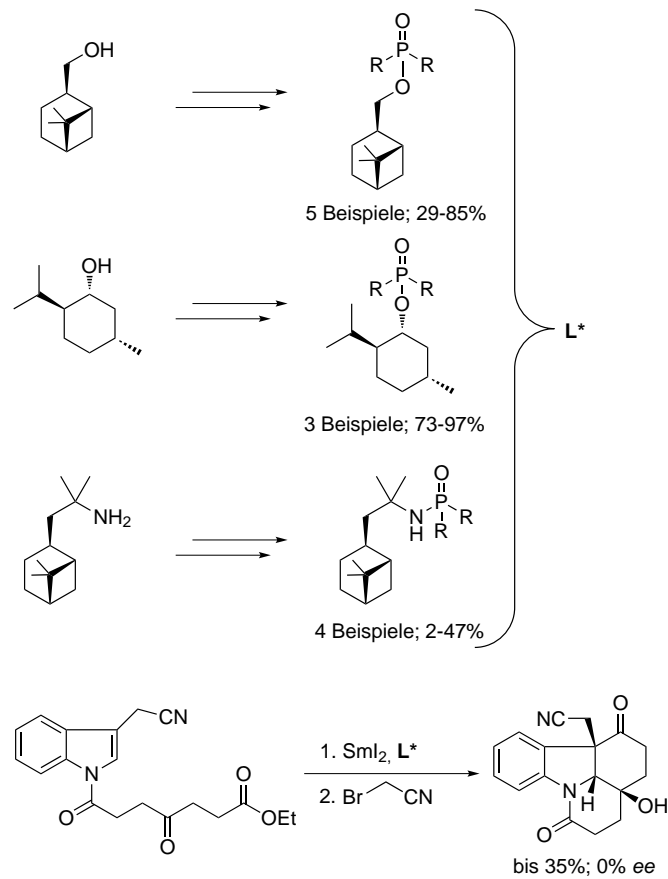


**Schema IV:** Synthese von hochfunktionalisierten Allenderivaten

#### V. Synthese und Evaluation chiraler und achiraler HMPA-Analoga

In vielen Fällen sind LEWIS-basische Additive nötig, um die Reaktivität des Samariumdiodids feinzuregulieren. Oftmals stellt hierbei das hochkarzinogene HMPA das Mittel der Wahl dar, da es, im Gegensatz zu vielen anderen Substanzen, in einer Vielzahl von Prozessen herausragende Ergebnisse erzielt. Im Rahmen dieser Arbeit sollten nun Ersatzstoffe des HMPAs anhand von chiralen Terpenen dargestellt werden, welche billig in großem Maßstab erhältlich sind. Ziel sollte dabei sein, anhand des nun optisch akti-

ven Samarium-Additiv-Komplexes eine Induktion eines Enantiomerenüberschusses in den untersuchten Kaskadenreaktionsprodukten herbeizuführen und damit letztlich einen Zugang zu einer enantioselektiven Strychnin-Totalsynthese zu erhalten. Obwohl eine Reihe optisch aktiver Liganden erfolgreich synthetisiert werden konnte, ermöglichte keines der Derivate, im untersuchten Cyclisierungsprodukt einen Enantiomerenüberschuss zu induzieren. Des Weiteren wurde das achirale TPPA als weiterer, ungiftiger HMPA-Ersatzstoff untersucht.



**Schema V:** Synthese und Einsatz verschiedener chiraler HMPA-Analoga

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Samariumdiodid als Reagenz in der Organischen Chemie

### 1.1.1 Darstellung und Eigenschaften von Samariumdiodid

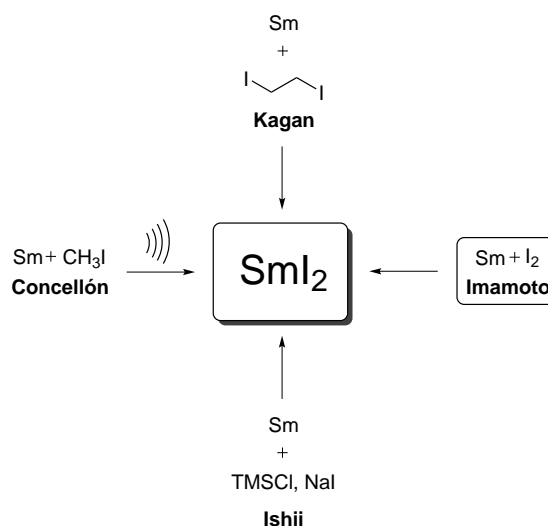
Samariumdiodid ( $\text{SmI}_2$ ) stellt in der modernen Organischen Synthesechemie ein höchst nützliches Reagenz zur Initiierung radikalischer und anionischer Prozesse dar.<sup>[1]</sup> Als Lanthanoidsalz in der Oxidationsstufe  $+II$  dient es als Ein-Elektron-Transfer-Reagenz (SET-Reagenz), um mit  $\text{Sm}^{III}$  seine stabilste Elektronenkonfiguration  $[\text{Xe}] 4f^6$  zu erreichen. Dieser Prozess ist thermodynamisch getrieben und führt zu einem bereitwilligen Übertrag des einzelnen Elektrons. Ein bemerkenswerter und wichtiger Unterschied zu anderen SET-Prozessen wie der seit Langem bekannten und gut erforschten BIRCH-Reduktion (Alkalimetalle in flüssigem  $\text{NH}_3$  zur Dearomatisierung von (Het-)Arenen) besteht jedoch in der guten Toleranz vieler funktioneller Gruppen und der damit einhergehenden meist hohen Chemoselektivität. Die nicht unerhebliche Größe des Sm-Komplexes (nach erfolgtem Elektronenübertrag), welcher sich durch Koordination in der Nähe des Reaktionszentrums befindet, bedingt oftmals zudem eine hohe Stereoselektivität der Reaktionen.

$\text{SmI}_2$  wurde erstmals von MATIGNON 1906 dargestellt,<sup>[2]</sup> doch erst durch die bahnbrechenden Arbeiten von KAGAN<sup>[3]</sup> und Mitarbeitern über siebzig Jahre später wurde deutlich, dass es sich hierbei um eine bemerkenswert nützliche Verbindung handelt. Die Darstellung von  $\text{SmI}_2$  lässt sich auf verschiedenen Wegen realisieren. Meist werden Lösungen des Reagenzes in unterschiedlichen Lösungsmitteln hergestellt, wobei THF als das Solvenz der Wahl gilt, da die Handhabung von  $\text{SmI}_2$  dadurch beträchtlich vereinfacht wird (eine tiefblaue Färbung der Lösung geht mit der Generierung des Samariumdiodids in THF einher). Gängige Verfahren stellen die Umsetzung von Samariummetall in THF mit Iodquellen wie 1,2-Diodethan (KAGAN-Methode),  $\text{NaI}$  und  $\text{TMSCl}$  (ISHII-Methode<sup>[4]</sup>) oder  $\text{I}_2$  (IMAMOTO-Methode<sup>[5]</sup>) dar, wobei letztere den Vorteil besitzt, dass keine zusätzliche Nebenprodukte (wie beispielsweise Ethen) anfallen (**Schema 1**). In jüngerer Vergangenheit wurden weitere moderne Verfahren zur raschen Generierung des Reagenzes entwickelt, welche z. B. Ultraschall (durch CONCELLÓN<sup>[6,7]</sup>) oder Mikrowellenbestrahlung (Pionierarbeiten durch HILMERSSON<sup>[8]</sup>) nutzen. Nichtsdestotrotz eignet sich die von IMAMOTO etablierte Methode dazu, einfach größere Mengen  $\text{SmI}_2$  (bis 500 ml einer 0.1 M Stammlösung in THF) zu erhalten. An dieser Stelle soll die hohe Luftempfindlichkeit des Samarium( $II$ )-Iodids, ein Resultat der hohen Oxophilie des Lanthanoids, nicht unerwähnt bleiben, was die industrielle Verwendung begrenzt und auch der Anwendung im Labormaßstab praktische Grenzen setzt. In Fällen, bei denen gewünschte

---



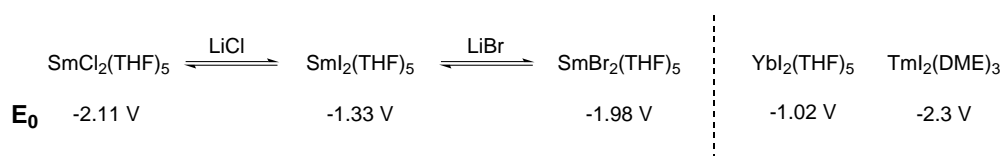
Reaktionen in  $\text{SmI}_2$ /THF-Gemischen nicht oder nur unbefriedigend stattfinden, bieten sich Wechsel zu anderen Solvenzien an. So sind die Darstellungen von  $\text{SmI}_2$ -Lösungen in Dimethoxyethan, Acetonitril oder *i*-Propanol bekannt und Reaktionen in diesen Systemen beschrieben.<sup>[7]</sup> In Kombination mit den oben genannten neueren Verfahren zur effektiveren Synthese geeigneter  $\text{SmI}_2$ -Lösungen wird somit erkennbar, dass ein erhebliches Potential in der Erforschung solch neuer Reaktionen steckt.<sup>[9,10]</sup>



**Schema 1:** Verschiedene Möglichkeiten zur Darstellung von  $\text{SmI}_2$

Um die Reaktivität des Samariumdiodids zu verstehen und im Vergleich mit anderen Samarium- oder Lanthanoidreagenzien quantifizieren zu können, lohnt es, einen Blick auf die Redoxpotentiale der Stoffe zu werfen. Das  $\text{Sm}^{II}/\text{Sm}^{III}$ -Redoxpaar besitzt in THF ein Redoxpotential von  $-1.33 \text{ V}$ <sup>[11]</sup> und liegt damit unterhalb der Potentiale der vergleichbaren Samariumhalogenide  $\text{SmBr}_2$  ( $-1.98 \text{ V}$ ) und  $\text{SmCl}_2$  ( $-2.11 \text{ V}$ ; alle gemessen gegen  $\text{Ag}/\text{AgNO}_3$ )<sup>[12], [13]</sup>. Damit stellt  $\text{SmI}_2$  das schwächste Reduktionsmittel in der Reihe dar (**Schema 2**). Im Vergleich zu anderen Lanthanoiddiodiden nimmt es eine Mittelstellung ein; es besitzt ein stärkeres Reduktionsvermögen als  $\text{YbI}_2$ <sup>[14]</sup> ( $-1.02 \text{ V}$ ; gemessen gegen  $\text{Ag}/\text{AgNO}_3$ ), scheint jedoch bedeutend schwächer zu sein als beispielsweise der strukturverwandte Thuliumkomplex  $\text{TmI}_2(\text{DME})_3$ <sup>[15]</sup> ( $-2.3 \text{ V}$ ; gemessen gegen die Standard-Wasserstoffelektrode), auch wenn hierbei der Vergleich nur näherungsweise möglich ist. Jedoch stellt gerade Samariumdiodid aufgrund der leichten Verfügbarkeit und des relativ geringen Preises des Samariummetalls sowie seiner einfachen und raschen Herstellung das sinnvollste und gebräuchlichste aller hier genannten Reagenzien dar. Zudem spielt die Löslichkeit der Verbindungen eine wichtige Rolle, da beispielsweise  $\text{SmBr}_2$  nur schwer

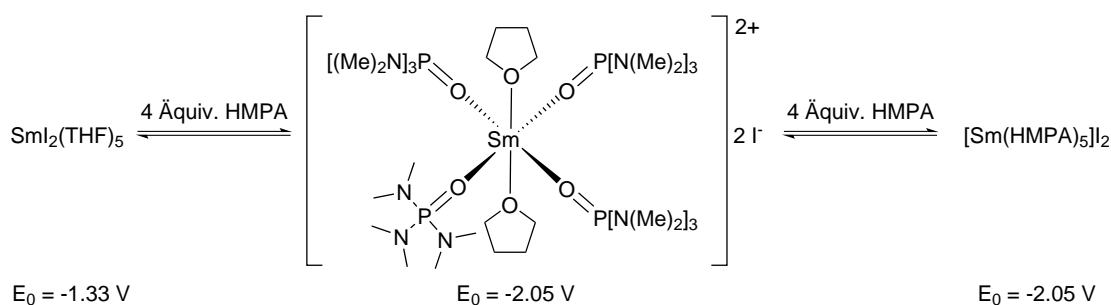
und  $\text{SmCl}_2$  so gut wie nicht in THF in Lösung zu bringen sind.



**Schema 2:** Redoxpotentiale verschiedener Lanthanoid-Halogenid-Komplexe

Eine hervorragende Eigenschaft der Lanthanoiddiodide besteht darin, deren Reaktivität durch Zugabe koordinierender Additive feinregulieren zu können. Die einfachste denkbare Manipulation des Redoxverhaltens liegt in der Umsetzung des Reagenzes mit anorganischen Lithiumsalzen, wodurch die oben genannten  $\text{SmBr}_2$ <sup>[12,16]</sup> und  $\text{SmCl}_2$ <sup>[17]</sup> *in situ* dargestellt und sofort genutzt werden können. Auch Komplexe wie  $\text{Sm}(\text{OTf})_2$ ,<sup>[18]</sup>  $\text{SmCp}_2$ ,<sup>[19]</sup>  $\text{SmCp}^*_2$ <sup>[20]</sup> und  $\text{Sm}[(\text{N}(\text{TMS})_2)_3]$ ,<sup>[10,21]</sup> teilweise vorliegend in anderen Lösungsmitteln als THF, konnten durch Ligandenaustausch aus  $\text{SmI}_2$  synthetisiert werden, wodurch Einblicke in ihr Reaktionsverhalten gelangen. Wesentlich gängiger ist jedoch die Reaktivitätskontrolle durch Zusatz LEWIS-basischer Liganden. Die Vorreiterrolle hat dabei Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) inne, welches aufgrund der ausgeprägten Oxophilie des Samariums und anderer Lanthanoide mittels seines Sauerstoffs leicht Verbindungen mit hoher Reaktivität bildet.<sup>[22,23]</sup> Dies ermöglicht, Reaktionen zu realisieren, welche ohne Additive nicht oder nur in schlechten Ausbeuten ablaufen. Weiterhin kann HMPA  $\text{SmI}_2$ -induzierte Reaktionen um mehrere Größenordnungen beschleunigen, was ebenfalls den Nutzen des Additivs unterstreicht. Der durch Zugabe von 4 Äquiv. HMPA zu  $\text{SmI}_2$  erhaltene Komplex  $[\text{Sm}(\text{THF})_2(\text{HMPA})_4]\text{I}_2$ <sup>[24]</sup> besitzt ein Oxidationspotential von  $-2.05 \text{ V}$ <sup>[11]</sup> (gemessen gegen  $\text{Ag}/\text{AgNO}_3$ ) und ist damit ähnlich reaktiv wie  $\text{SmBr}_2$  (**Schema 3**). Wird die Menge des zugegebenen HMPAs weiter erhöht, bildet sich die Verbindung  $[\text{Sm}(\text{HMPA})_6]\text{I}_2$ , welche jedoch trotz weiterer LEWIS-basischer Liganden nicht reaktiver ist. Noch nicht endgültig geklärt ist bis heute, wie die Aktivierung des Samariumdiodids durch solch organische Zusätze genau funktioniert. Eine von MOLANDER formulierte Theorie besagt, dass das Energieniveau des HOMO-Orbitals des Samarium-HMPA-Komplexes angehoben wird, was die Übertragung eines Elektrons erleichtert.<sup>[25]</sup> Dies ist die Folge der Verdrängung der THF-Liganden durch HMPA, welches wesentlich stärkere Donoreigenschaften aufweist. Bemerkenswert ist dabei sowohl, dass dieser Effekt erst bei Zugabe von wenigsten vier Äquivalenten HMPA eintritt, mit Erhöhung der koordinierenden Äquivalente jedoch auch nicht weiter zunimmt. Der Einsatz weiterer LEWIS-basischer Additive als Ersatz von HMPA ist Gegenstand aktueller Forschung und

wird auch im Rahmen dieser Arbeit in Kapitel 3.1 ausführlich diskutiert.



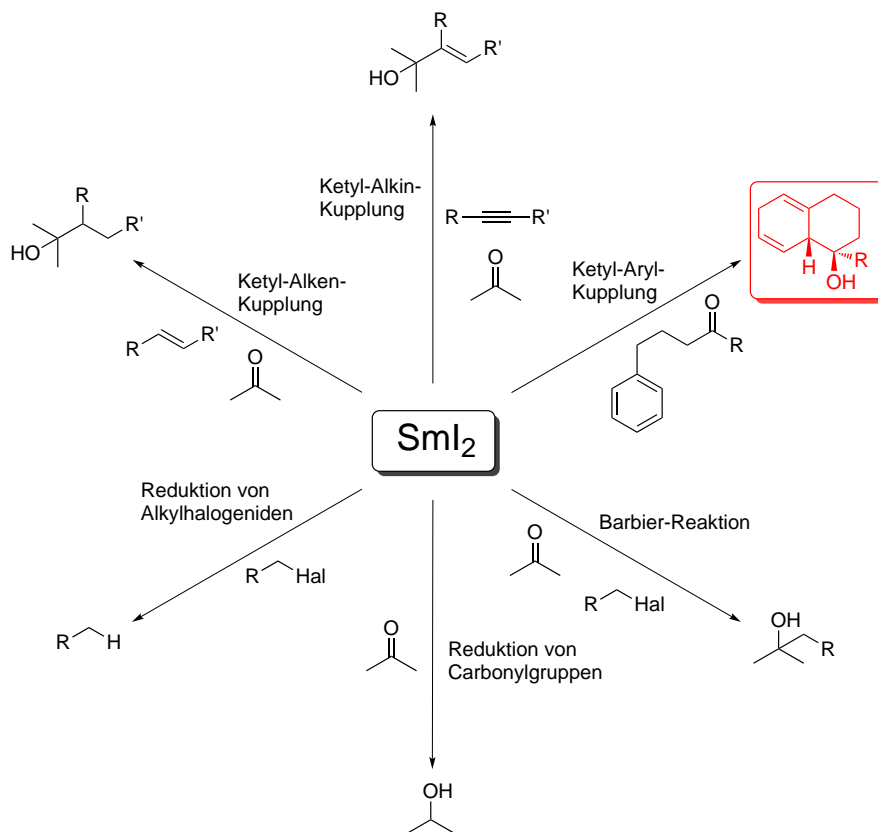
**Schema 3:** Redoxpotentiale verschiedener  $\text{Sm}^{II}$ -HMPA-Komplexe

Andere Donorliganden können ebenfalls verwendet werden, um reaktivere Spezies zu erzeugen.<sup>[26]</sup> Sowohl  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>[27], [28]</sup> Alkohol<sup>[29]</sup>- und Glycolderivate<sup>[30]</sup> eignen sich hierfür, wobei gerade  $\text{H}_2\text{O}$  eine sehr günstige und "grüne" Alternative darstellt. Das Versetzen mit Wasser führt zu einer Zunahme der Redoxpotentiale der resultierenden  $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$ -Addukte bei verschiedenen  $\text{H}_2\text{O}$ -Konzentrationen (-1.6 V gegen  $\text{Ag}/\text{AgNO}_3$  für 60 Äquiv.  $\text{H}_2\text{O}$  respektive -1.9 V gegen  $\text{Ag}/\text{AgNO}_3$  für 500 Äquiv.  $\text{H}_2\text{O}$ ), was solche Reaktionssysteme ähnlich reaktiv macht wie die Kombination  $\text{SmI}_2/\text{HMPA}$ .<sup>[31]</sup> Eine weitere vielversprechende Möglichkeit der Reaktionskontrolle stellt die kombinierte Verwendung von  $\text{SmI}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  und Aminen dar, welche erstmals von HILMERSSON beschrieben wurde.<sup>[32]</sup> Hier beruht die Reaktivität nicht nur auf der gesteigerten Reduktionskraft der Samarium-Spezies, sondern das effektive und zügige Voranschreiten wird zusätzlich durch das Ausfallen von Aminalsalzen aus der Reaktionslösung begünstigt.

### 1.1.2 Reaktionen von Samariumdiiodid in der Organischen Synthese

Durch einfachen oder doppelten SET auf geeignete Substrate kann  $\text{SmI}_2$  sowohl radikalische als auch anionische Prozesse initiieren.<sup>[33]</sup> Hier gibt es eine große Bandbreite möglicher Reaktionen, welche von einfachen Reduktionen funktioneller Gruppen zu hochselektiven, mit der Neuknüpfung mehrerer Bindungen oder Generierung neuer Stereozentren verbundenen Kaskadenreaktionen oder komplexen Fragmentierungs- und Umlagerungsprozessen reichen.<sup>[34]</sup> Es ist sinnvoll, nicht nur zwischen radikalisch und anionisch eingeleiteten Prozessen zu unterscheiden, um die Vielfalt möglicher Transformationen zu beschreiben, sondern auch die Substrate einzubeziehen, da sich somit eine weitere logische Unterscheidung in Reaktionen von Alkyl- und Ketylradikalen und -anionen ergibt. Versetzen von Alkylhalogeniden mit Samariumdiiodid führt beispielsweise zu deren Reduktion,<sup>[35]</sup> was auch in Prozessen wie REFORMATSKY<sup>[36,37]</sup>- oder BARBIER-Reaktionen

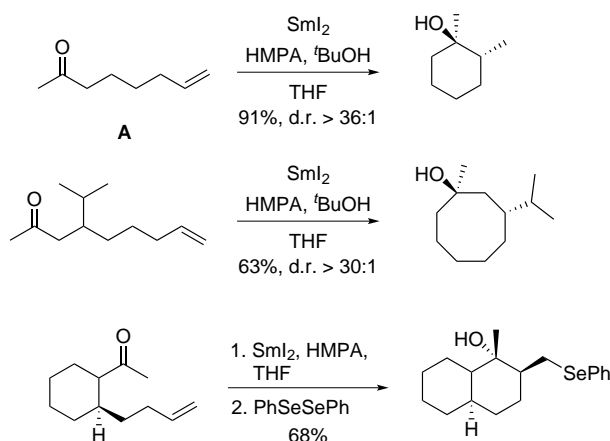
resultieren kann (**Schema 4**).<sup>[38]</sup> Auch die Reduktion von Carbonylen mit  $\text{SmI}_2$  zu Alkoholen ist hinlänglich bekannt.<sup>[28]</sup><sup>[39]</sup> Aus Ketonen oder Aldehyden geformte Ketylradikale können jedoch ebenso zu synthetisch nützlichen Pinakolkupplungsprodukten reagieren<sup>[40]</sup> oder mit  $\pi$ -Systemen kombinieren.<sup>[14]</sup> Im Folgenden soll auf einige dieser Prozesse, besonders auf die Kupplung von Ketylen mit (Hetero)Aromaten, näher eingegangen werden.



**Schema 4:** Eine Auswahl  $\text{SmI}_2$ -vermittelter Prozesse

Erste Arbeiten auf dem Gebiet der radikalischen Kombination von Samariumketylen mit C-C-Doppelbindungen wurden unter anderem von MOLANDER und Mitarbeitern durchgeführt (**Schema 5**).<sup>[41]</sup> Ihnen war es möglich, durch intramolekulare Reaktionen von geeigneten Substraten des Typs **A** sowohl in *exo-trig*-Cyclisierungen Fünf- und Sechsringe hochdiastereoselektiv zu erhalten als auch mittelgroße Ringe in *endo-trig*-Prozessen darzustellen.<sup>[42]</sup> Die anionischen Intermediate solcher  $\text{SmI}_2$ -vermittelten Kupplungen konnten durch Versetzen der Reaktionslösungen mit geeigneten Elektrophilen abgefangen werden, was die strukturelle Vielfalt der erhaltenen Produkte weiter erhöht. In der Folge wurde die Erforschung der Anwendungsbreite solcher C-C-Bindungsknüpfungen

auch von anderen Arbeitsgruppen weitergeführt.<sup>[43]</sup>

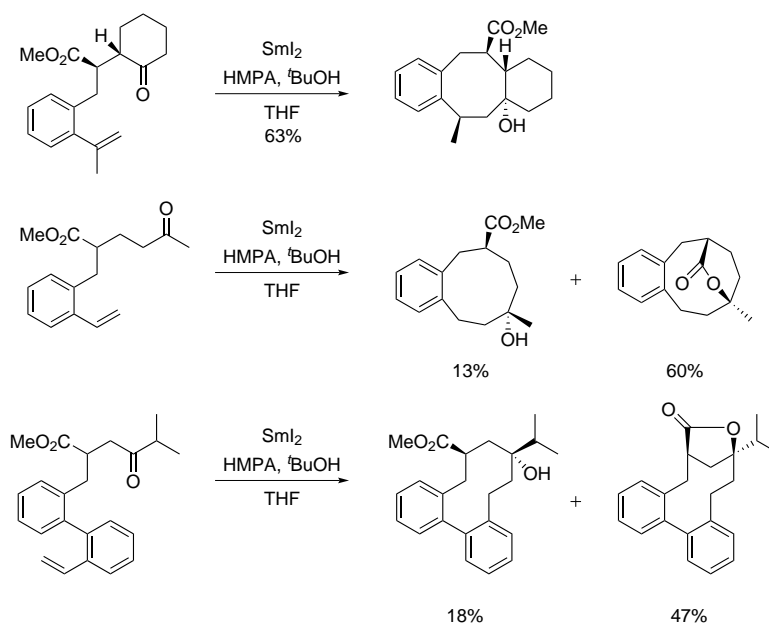


**Schema 5:** Exemplarische Ketyl-Alken-Kupplungen nach MOLANDER

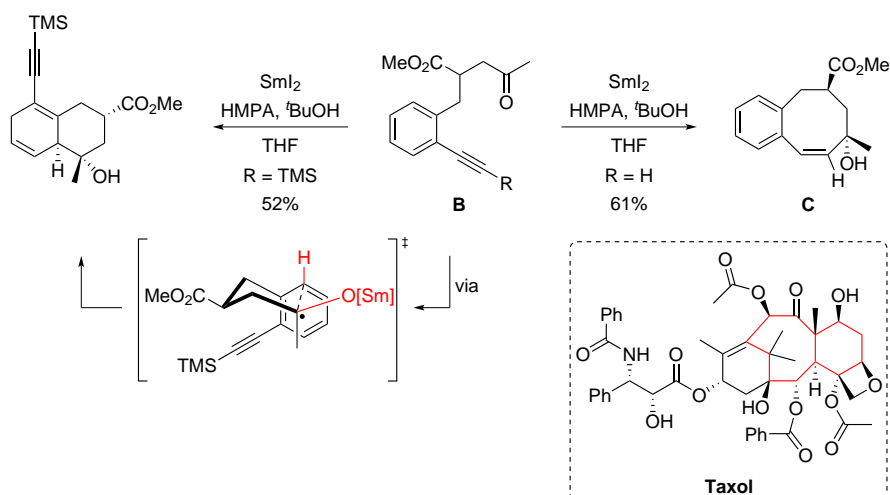
Auch in der Arbeitsgruppe REIßIG wurden Samariumketyl-Alken-Kupplungen eingehend untersucht. Nach umfassenden Vorarbeiten, unter anderem durch KHAN,<sup>[44]</sup> konnte SAADI in einer Reihe von Arbeiten die Darstellung mittelgroßer Ringsysteme systematisch untersuchen.<sup>[45,46]</sup> Dadurch war es möglich, hochfunktionalisierte, benzannulierte 7- bis 11-gliedrige Ringe in teilweise hervorragenden Ausbeuten zu formen (**Schema 6**). Des Weiteren gelang es SAADI, die Limitierungen und Möglichkeiten solcher Prozesse aufzuzeigen. Die in manchen Fällen akzeptablen Stereoselektivitäten dieser Reaktionen unterstreichen dabei ebenfalls, dass  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Reaktionen zum raschen Aufbau molekularer Komplexität geeignet sind.

Im Rahmen ihrer Forschung bezüglich eines Zugangs zum Grundgerüst des hochpotenten Cytostatikums Taxol,<sup>[47,48]</sup> welches in der Behandlung verschiedener Krebsarten zum Einsatz kommt, untersuchten DINESH und REIßIG  $\text{SmI}_2$ -induzierte Ketyl-Alken-Kupplungen, um den zentralen Achtring des Naturstoffs darzustellen.<sup>[49]</sup> Eine analoge Ketyl-Alkin-Kupplung des Substrats **B**, welche das Cyclooctenolderivat **C** liefern sollte, führte jedoch zu einem gänzlich unterschiedlichen Ergebnis (**Schema 7**).<sup>[49]</sup> Aufgrund des sterischen Anspruchs der Trimethylsilylgruppe wird die Addition des Ketylradikals an die Dreifachbindung so sehr erschwert, dass die Addition an das aromatische System den bevorzugten Reaktionspfad darstellt. In der Folge können dearomatisierte, unkonjugierte Cyclohexadienderivate in akzeptablen bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten werden. Eine Erfordernis zum Gelingen der Reaktion stellt die Verwendung von HMPA dar.

Die beobachtete hohe Selektivität bezüglich der relativen Stellung der beiden neu



**Schema 6:** Ketyl-Alken-Kupplungen zum Aufbau mittelgroßer Ringe nach SAADI

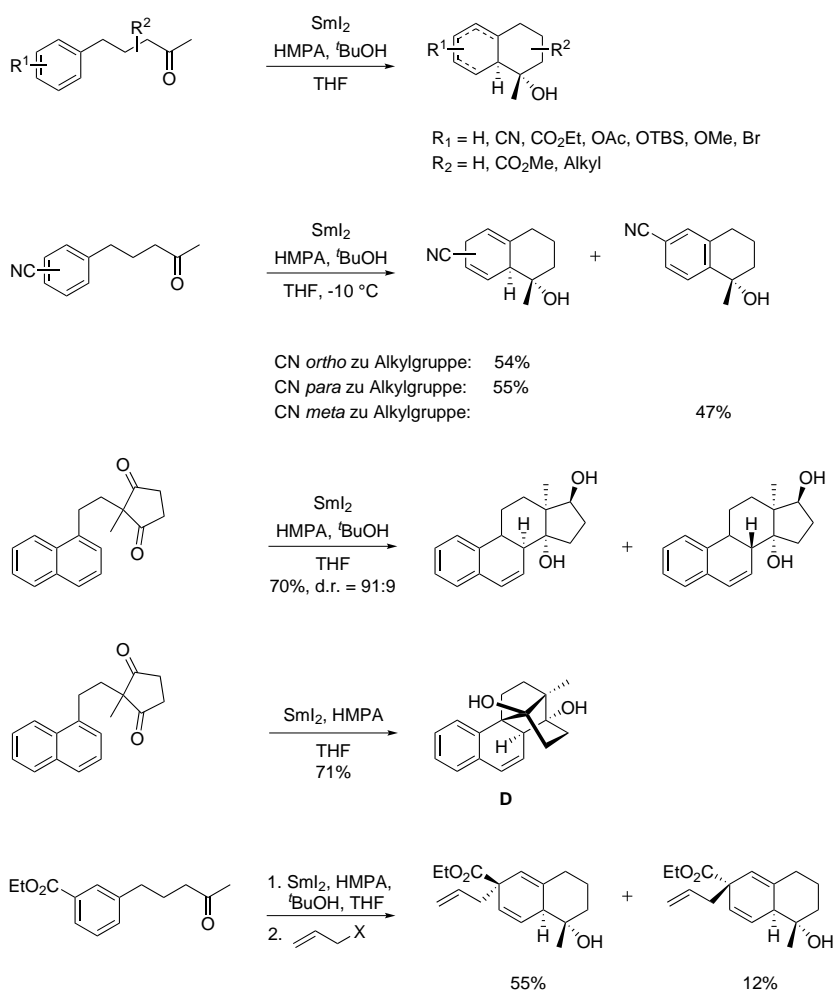


**Schema 7:** SmI<sub>2</sub>-induzierte Ketyl-Aryl-Kupplung nach DINESH

generierten stereogenen Zentren ist auf einen bevorzugten Übergangszustand während der Reaktion zurückzuführen. Im sesselförmigen Übergangszustand (BECKWITH-HOUK-Übergangszustand) ordnet sich das Samariumketyl in äquatorialer Position an.<sup>[50]</sup> Dies lässt sich plausibel mit der Größe des Restes erklären, da die das Samarium komple-

xierenden Moleküle berücksichtigt werden müssen. Die Anordnung in axialer Position ist deshalb stark benachteiligt. Als Resultat weisen das Brückenkopfwasserstoffatom und die Alkoholfunktion eine *cis*-Stellung zueinander auf.

Anwendung fand diese Ketyl-Aryl-Kupplung in zahlreichen Folgearbeiten, in denen unter anderem systematisch Substituenteneinflüsse untersucht wurden (**Schema 8**).<sup>[51]</sup> BERNDT,<sup>[52]</sup> WEFELSCHIED<sup>[53]</sup> und NIERMANN<sup>[54]</sup> fanden beispielsweise, dass die Einführung elektronenanziehender Substituenten im Arylrest die Reaktion begünstigt. Ebenso ist von Bedeutung, in welcher Position sich die Reste befinden, da die *meta*-Substitution nicht zur Bildung der gewünschten Cyclohexadienderivate führt. Zudem lassen sich weitere Reste *in situ* durch Versetzen mit Elektrophilen einführen.<sup>[55]</sup>



**Schema 8:** SmI<sub>2</sub>-induzierte Ketyl-Aryl-Kupplungen von Aryl- und Naphthylderivaten

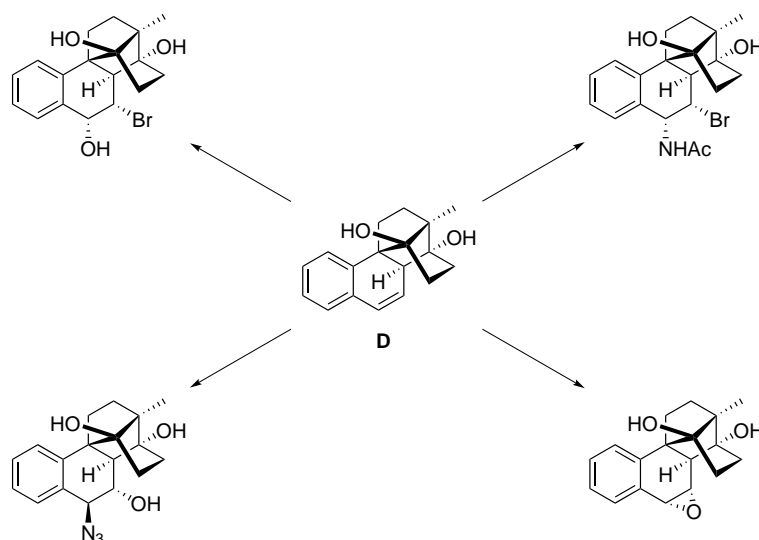
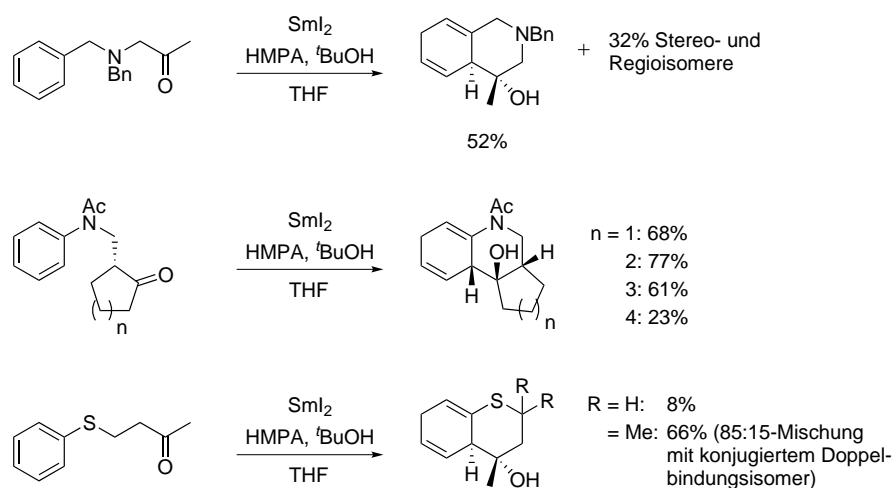
Dearomatisierungen mit Samariumdiodid sind auch an anderen Systemen durchführbar. BERNDT, HLOBILOVÁ, AULENTA und WEFELSCHEID zeigten, dass die Reaktion von  $\gamma$ -Naphthylketonen ebenfalls in guten Ausbeuten durchführbar ist, was in der Bildung partiell aromatisierter steroid-ähnlicher Gerüste resultierte.<sup>[56]</sup> Von besonderem Interesse ist zudem die analoge Bildung von Heterocyclen durch Cyclisierung von Substraten mit inkorporierten Heteroatomen in der Seitenkette (**Schema 9**). GROß,<sup>[57]</sup> KUMARAN<sup>[58]</sup> und NIERMANN<sup>[59]</sup> berichteten in ihren Arbeiten über die Darstellung von Hexahydrochinolin-, Hexahydroisochinolin- und Thiochromanderivaten durch SmI<sub>2</sub>-vermittelte Ketyl-Aryl-Kupplung in oftmals guten Ausbeuten. Besonders durch Ausnutzen des THORPE-INGOLD-Effektes (Effekt der geminalen Disubstitution) in geeigneten Vorläufern ließen sich hervorragende Ergebnisse erzielen. Die Produkte der Reaktionen konnten in der Folge aufgrund der vorhandenen funktionellen Gruppen in Folgetransformationen weiter eingesetzt werden. Besonders die Doppelbindungen bieten reichlich Möglichkeiten zur Funktionalisierung. Als Beispiel sei hier die Reaktivität der steroid-ähnlichen Substanz **D** genannt, welche von WEFELSCHEID in verschiedene Additionsprodukte übergeführt werden konnte.<sup>[60]</sup>

Ebenso vielfältig wie die Dearomatisierung von einfachen Arylderivaten ist die Reduktion von Heteroaromaten mit SmI<sub>2</sub>. So weisen partiell oder vollständig gesättigte N-heterocyclische Struktur motive wie Indoline, Pyrrolidine oder Piperidine ein hohes Vorkommen sowohl in Naturstoffen als auch in synthetischen Erzeugnissen der Pharmaindustrie auf. Erste Arbeiten von GROß thematisierten reduktive Kupplungen von Pyridin-, Pyrrol- und Indolderivaten.<sup>[57]</sup> Während Pyridine lediglich geringe Reaktivität aufwiesen, konnten Pyrrole<sup>[61]</sup> und Indole effektiv zur Reaktion gebracht werden. Dies führte zur Isolierung meist einheitlicher Produkte in hohen Ausbeuten nach sehr kurzen Reaktionszeiten. In der Folge wurden insbesondere Indolderivate hinsichtlich der mechanistischen Feinheiten des Prozesses, der Anwendungsbreite und der Substituenteneffekte untersucht.

GROß fand, dass in Anlehnung an verwandte Arbeiten von FANG<sup>[62]</sup> synthetisierte N-alkylierte Indol-1-ylketone **E** nach Zugabe zu Gemischen aus SmI<sub>2</sub> (2.4 Äquiv.) und HMPA in THF in guten Ausbeuten zu Indolinen **F** reagieren (**Schema 10**).<sup>[61]</sup> Dies konnte auch für N-acylierte Verbindungen bestätigt werden. Durch Einführung von elektronenanziehenden Substituenten in Position C-3 des Indols wie beispielsweise einer Methoxycarbonylgruppe konnten Cyclisierungsprodukte sogar in noch besseren Ausbeuten erhalten werden. Dies lässt sich durch die aktivierende Wirkung des 3-Substituenten erklären: Durch den  $-M$ -Effekt wird die Position C-2 des Indols für einen nucleophilen Angriff des Samariumketyls aktiviert; man kann hier somit von einem MICHAEL-artigen

---

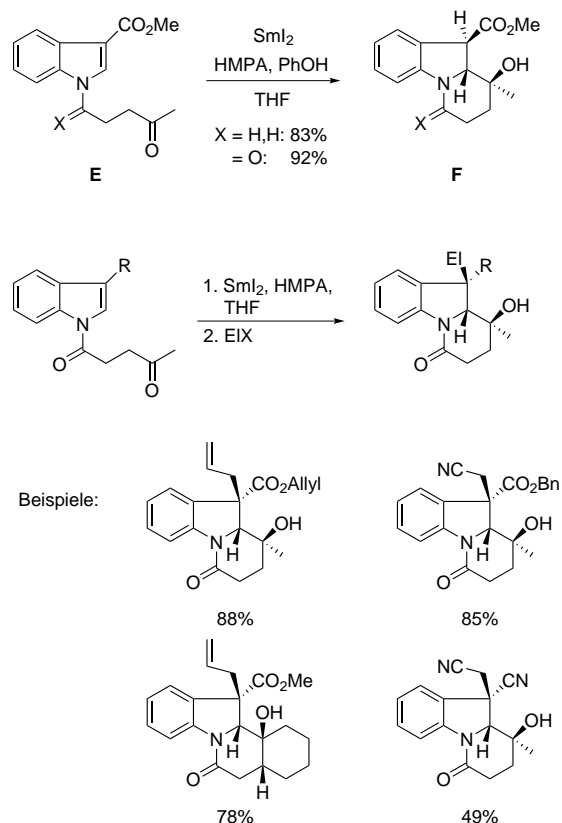




**Schema 9:** Ketyl-Aryl-Kupplungen zur Darstellung von partiell gesättigten Heterocyclen

Prozess sprechen. Anwesenheit von Protonenquellen (wie  $t\text{BuOH}$  oder  $\text{PhOH}$ ) während der Reaktion führen zu einer Protonierung des nach weiterem Elektronenübertrag gebildeten Anions. In Abwesenheit von Protonenquellen führt nachträgliches Versetzen der Reaktionslösung mit Elektrophilen zur Bildung höher funktionalisierter Produkte. Im Rahmen ihrer Doktorarbeit konnte BEEMELMANN auf diese Weise eine große Anzahl hochkomplexer, strukturell diverser Polycyclen erhalten.<sup>[63,64]</sup> Durch Einbau geeigneter funktioneller Gruppen wie Allyl- und Nitrilsubstituenten waren diverse Folgereaktionen

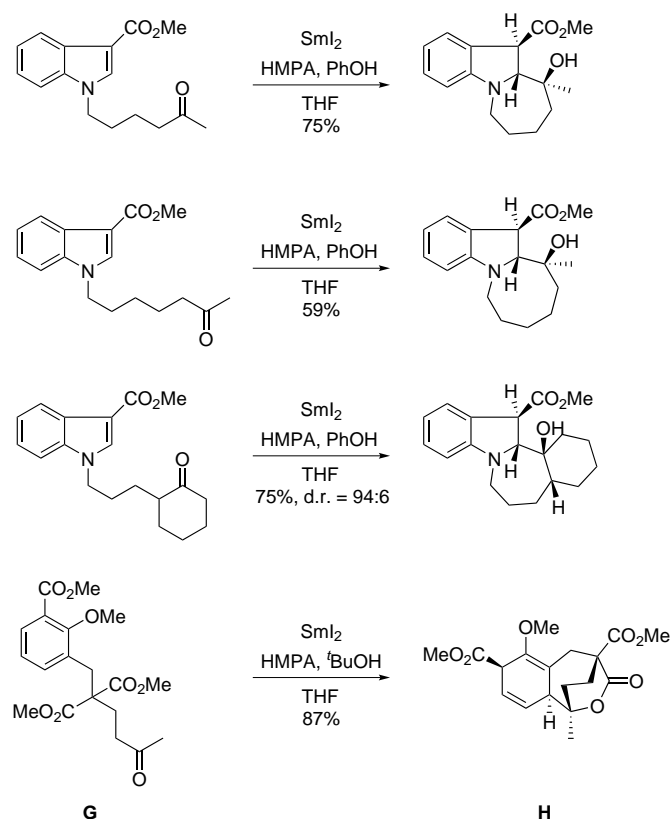
wie Reduktionen, Oxidationen, Alkylierungen und Metathese-Reaktionen realisierbar.<sup>[65]</sup>



**Schema 10:** Ketyl-Indolyl-Kupplungen zum Aufbau komplexer Indoline

BLOT konnte durch Verwendung längerer Seitenketten Indolylketone synthetisieren, welche bei der Umsetzung mit  $\text{SmI}_2$  glatt zu Indolinen mit annulierten mittelgroßen Ringen cyclisierten (**Schema 11**).<sup>[66]</sup> Auch hier sind die beobachteten Ausbeuten und Stereoselektivitäten bemerkenswert, was die hohe Reaktivität von Indolen in diesen dearomatisierenden Umsetzungen beweist. Diese Bereitwilligkeit zur Reaktion steht in starkem Kontrast zu vergleichbaren Umsetzungen von Benzolderivaten in Ketyl-Aryl-Kupplungen: ULLRICH untersuchte im Rahmen seiner Masterarbeit<sup>[67]</sup> in Anlehnung an die Arbeiten von BERNDT und NIERMANN, ob  $\delta$ -Arylketone siebengliedrige Ringe in  $\text{SmI}_2$ -vermittelten Reaktionen ergeben und fand, dass lediglich speziell substituierte Substrate, vergleichbar zu denen aus einer Arbeit von TANAKA,<sup>[68]</sup> die gewünschte Reaktion eingehen. Ein entsprechend geminal disubstituierter Vorläufer **G** reagierte glatt in sehr guter Ausbeute und nahezu perfekter Selektivität nach lediglich wenigen Minuten Reaktionszeit zum tricyclischen Produkt **H**. Die Gründe, warum ausgerechnet die spe-

zielle Substitution des aromatischen Rings zur Produktbildung führt und inwiefern die genaue Lage der Reste einen Einfluss auf das Ergebnis der Reaktion hat, sind zur Zeit nicht bekannt.



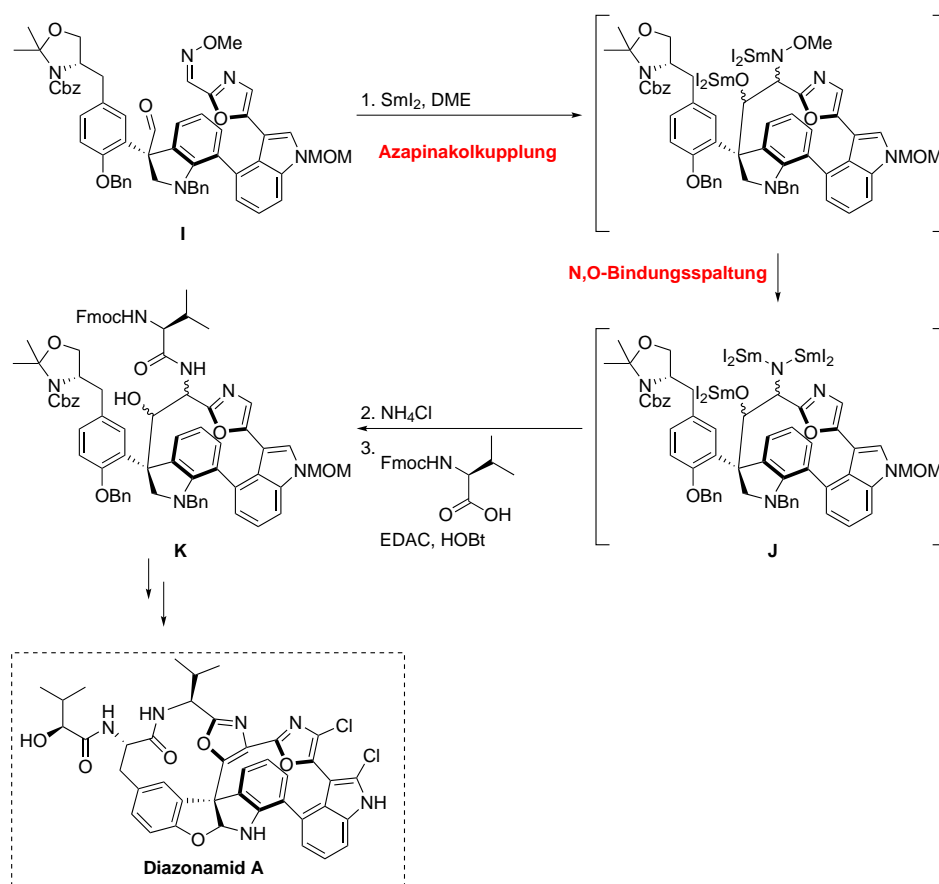
**Schema 11:** Aufbau mittelgroßer Ringe durch  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Cyclisierung

### 1.1.3 Verwendung von Samariumdiodid in Kaskadenprozessen und Totalsynthesen

Die Vielzahl möglicher Reaktionen, welche durch Samariumdiodid eingeleitet werden können, besonders die diskutierten Kupplungen von Ketyl- oder Azaketylradikalen mit  $\pi$ -Systemen, erlauben einen schnellen Zugang zu komplexen Struktureinheiten, besonders in Hinsicht auf die oft beobachtete Stereoselektivität solcher Prozesse. Synthesemethoden wie Generierung von Ringen unterschiedlicher Größen durch Einsatz von  $\text{SmI}_2$  oder die diskutierte *in-situ*-Funktionalisierung von intermediär gebildeten Anionen mit Elektrophilen stellen dabei wertvolle Werkzeuge in der Syntheseplanung dar. Daher ist es wenig überraschend, dass darauf beruhende Kaskadenreaktionen vermehrt Anwendung in Totalsynthesen komplizierter Naturstoffe oder der Darstellung komplexer Strukturen mit

potentieller Anwendung in der Pharmaindustrie oder Pflanzenschutzforschung finden.

Gerade radikalisch initiierte Prozesse eignen sich als Startpunkte von Reaktionskaskaden, da nach erfolgtem ersten Reaktionsschritt verschiedene Folgeschritte denkbar sind. So können weitere Radikalreaktionen stattfinden, welche erst an intermediären Strukturen möglich sind; ebenso ist jedoch auch ein weiterer Elektronenübertrag von weiteren  $\text{SmI}_2$ -Äquivalenten denkbar, was anionische Mechanismen induziert und wodurch häufig komplementäre Reaktivitäten funktioneller Gruppen genutzt werden können. Wegen der großen Anzahl an interessanten und faszinierenden Kaskadentransformationen,<sup>[69] [70]</sup> soll im Folgenden lediglich ein repräsentativer Einblick gegeben werden, welche Anwendungen Samariumdiodid im Feld der Naturstoffforschung fand und weiterhin findet.

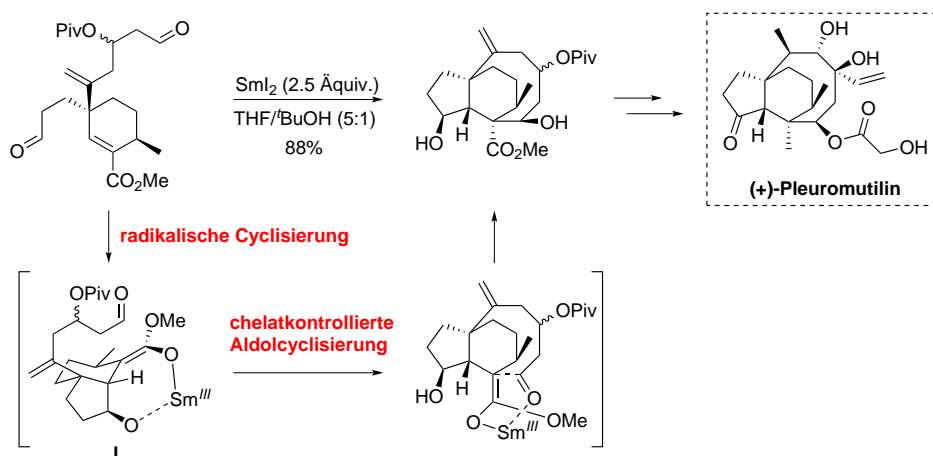


**Schema 12:** Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Diazonamid A durch NICOLAOU

Ein beeindruckendes Beispiel für eine von  $\text{SmI}_2$  initiierte Reaktionsfolge an einem hochfunktionalisierten Substrat konnten NICOLAOU und Mitarbeiter in ihrer Totalsynthese zweiter Generation des potenten Cytostatikums Diazonamid A liefern (**Schema 12**):<sup>[71]</sup>

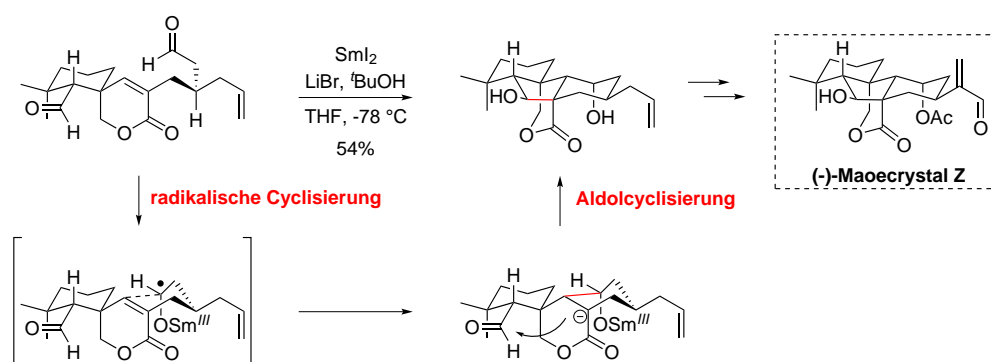
Der Eintrag eines großen Überschusses  $\text{SmI}_2$  (9 Äquiv.) und *N,N*-Dimethylacetamid oder HMPA (36 Äquiv.) in THF zum Ketoximderivat **I** lieferte ein Diradikal, welches nach einer Heteropinakolkupplung und anschließender  $\text{SmI}_2$ -vermittelter N-O-Bindungsspaltung die zwölfgliedrige Zwischenstufe **J** ergab. Nach wässriger Aufarbeitung konnte das entstandene Amin unter klassischen Peptidkuppelungsbedingungen in den hochsubstituierten Aminoalkohol **K** in 45-50% Ausbeute über beide Schritte übergeführt werden.

Eine weitere beeindruckende Arbeit, welche die Fähigkeit des Samariumdiodids nutzt, Ringe mittlerer Größe effektiv zu formen, wurde unlängst von PROCTER publiziert. In diesem Beispiel wird die komplexe Struktur des antibiotisch wirksamen Naturstoffs (+)-Pleuromutilin mit einer Reaktionskaskade aufgebaut, in deren Folge sowohl Fünf- und Achtring aus einem Cyclohexenvorläufer gebildet werden (**Schema 13**).<sup>[72]</sup> In diesem Schritt werden vier neue stereogene Zentren erhalten, welche die korrekte Konfiguration des Naturstoffs aufweisen. Die Reaktionssequenz wurde initiiert durch einen Elektronenübertrag auf eine der beiden Aldehydfunktionen, was zu einer radikalischen C-C-Bindungsknüpfung und somit zur Bildung der Zwischenstufe **L** führt. Hier kommt der Methoxycarbonylgruppe eine Schlüsselrolle zu, da sie durch Koordination des  $\text{Sm}^{III}$  das generierte Ketylradikal zum Angriff der elektronenärmeren Doppelbindung dirigiert. Nach erneuter Reduktion befinden sich nun der zweite Aldehyd und das resonanzstabilisierte Anion in räumlicher Nähe, was zur stereoselektiven Generierung des achtgliedrigen Rings führt. Bemerkenswert ist an dieser Reaktion zudem, dass sie auch im Grammmaßstab in 88% Ausbeute bei Diastereomerenverhältnissen >95:5 durchgeführt werden kann.



**Schema 13:** Schlüsselschritt in der Totalsynthese von (+)-Pleuromutilin durch PROCTER

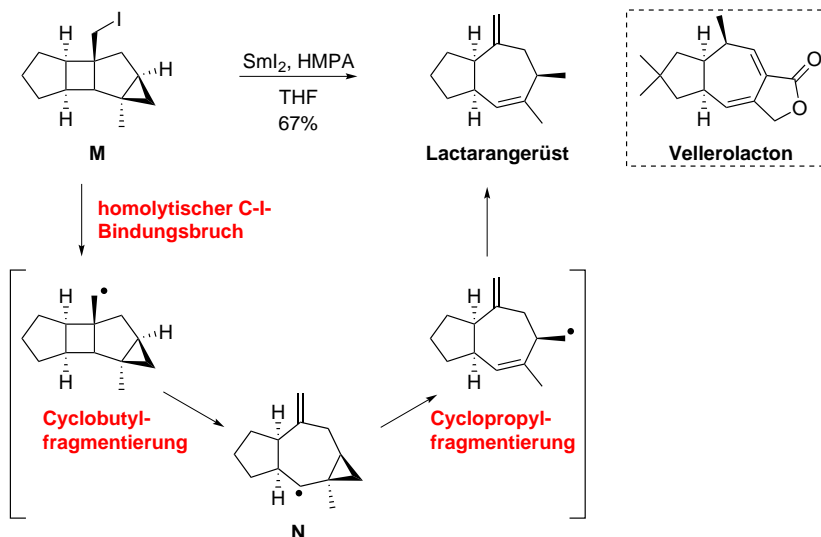
Auch die Gruppe von REISMAN wendete in ihrer Totalsynthese des Naturstoffs (-)-Maoecrystal Z eine doppelte Aldehydaktivierungskaskade mit  $\text{SmI}_2$  als Schlüsselschritt an.<sup>[73]</sup> (-)-Maoecrystal Z ist ein tetracyclisches Molekül mit hohem Kohlenstoffanteil, welches *in-vitro*-Cytotoxizität gegenüber diversen Krebszelllinien aufweist. Die Synthesestrategie der REISMAN-Gruppe beruhte ebenfalls auf der Differenzierung zweier reaktiver Aldehyd-Gruppen (**Schema 14**). Diese reagieren sequenziell mit einer Olefineinheit zuerst durch radikalische Ketyl-Alken-Kupplung und dann durch Aldol-Reaktion des gebildeten Esterenolats. In dieser Reaktion ist der Eintrag von LiBr als Additiv essentiell für akzeptable Ausbeuten. Nichtsdestotrotz betrug die Ausbeute des Prozesses nur 54%, was aber für eine Reaktion, welche zwei Ringe und vier stereogene Zentren neu bildet, befriedigend ist.



**Schema 14:**  $\text{SmI}_2$ -induzierte Reaktionskaskade in der Synthese von (-)-Maoecrystal Z durch REISMAN

Ein letztes Beispiel soll hier angeführt werden, welches den über Bindungsknüpfungen hinausgehenden Nutzen des Reagenzes eindrucksvoll veranschaulicht. Im Rahmen ihrer Studien zu den Naturstoffen der Lactaran-Klasse (ein Vertreter dieser Gruppe stellt Vellerolacton dar) gelang es LANGE und CORELLI, das gemeinsame 5,7-bicyclische Ringsystem der Substanzen durch eine  $\text{SmI}_2$ -vermittelte, radikalische Fragmentierungskaskade zu generieren (**Schema 15**).<sup>[74]</sup> Als Vorläufer diente das gespannte tetracyclische Alkyljodid **M**, welches sowohl über einen Cyclopropan- als auch Cyclobutanring verfügt. Die Reaktion mit  $\text{SmI}_2$ /HMPA initiiert einen reduktiven, homolytischen C-I-Bindungsbruch. Das erhaltene primäre Radikal öffnet nun leicht den Cyclobutanring, was mit der Generierung einer *exo*-Methylengruppe und der Neupositionierung des Radikals einhergeht. Der Cyclopropanring in **N** fragmentiert anschließend ebenfalls und nach anschließender Reduktion mit einem weiteren Äquivalent  $\text{SmI}_2$  und abschließendem Protonieren des Intermediats wird der erwünschte Bicyclus in 67% Ausbeute erhalten. Bemerkens-

wert ist weiterhin, dass weniger gespannte Systeme, wie beispielsweise ein Substrat mit Bicyclo[4.2.0]octan-Struktur (was in der Bildung eines Cyclooctanderivates resultieren würde), diesen Reaktionspfad nicht durchlaufen und lediglich eine Deiodierung eintritt.



**Schema 15:**  $\text{SmI}_2$ -induzierte Fragmentierungskaskade zum Aufbau des Lactarangerüsts durch LANGE

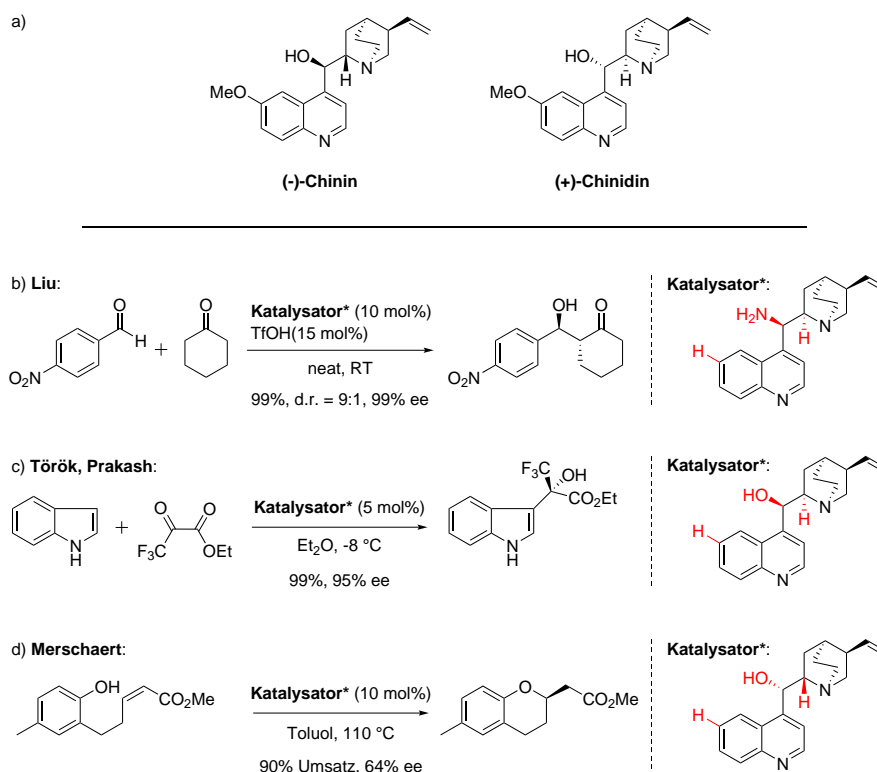
Abschließend ist zu erwähnen, dass der Anwendungsbreite von Samarium<sup>II</sup>-Reagenzien in Naturstoffsynthesen wenig Grenzen gesetzt sind und die hier dargestellten Beispiele lediglich einen kleinen Ausschnitt der vielen Syntheserouten zu strukturell anspruchsvollen Zielmolekülen darstellen.<sup>[75]</sup> Etwa 35 Jahre nach KAGANS bahnbrechenden ersten Arbeiten gehört Samariumdiodid zu den Standardreagenzien im chemischen Labor und es ist davon auszugehen, dass in Zukunft noch weitere faszinierende Reaktionen des Stoffes entdeckt und in komplexen Synthesen angewendet werden.

## 1.2 Indol-Alkaloide

### 1.2.1 Indol-Alkaloide und deren Bedeutung und Nutzen

Alkaloide stellen eine Klasse organischer Verbindungen dar, welche aufgrund des inkorporierten Stickstoffatoms einen meist basischen (daher der Name "Alkaloid") Charakter besitzen, was sie von anderen Naturstoffklassen wie den Terpenen unterscheidet. Es handelt sich oftmals um Stoffwechselprodukte von Pflanzen und Tieren, welche eine biologische Wirkung auf andere Organismen besitzen. Im Großteil der Fälle wirken sie als Gifte, jedoch sind auch nützliche Eigenschaften bekannt. Eben jene nutzbringenden Cha-

rakteristika machen diese Substanzklasse zum Gegenstand intensiver Forschung. Doch nicht nur in medizinischer und biochemischer Hinsicht kommen Alkaloidderivate zum Einsatz: In der Organischen Chemie finden die *Cinchona*-Alkaloide Chinin und Chinidin sowie deren Derivate breite Anwendung, beispielsweise als Organokatalysatoren in enantioselektiven Prozessen wie Aldol-, FRIEDEL-CRAFTS-, MORITA-BAYLIS-HILLMAN-Reaktionen oder konjugaten Additionen (**Schema 16**).<sup>[76]</sup> Aufgrund der Vielzahl an Substanzen ist eine Unterteilung in verschiedene Kategorien und Familien sinnvoll. Sie erfolgt meist entweder durch Kategorisierung aufgrund ihrer chemischen Struktur oder ihrer biologischen Herkunft.<sup>[77]</sup> Im Rahmen dieser Arbeit sind Alkaloide mit Indol- bzw. Indolinstruktur von Interesse, weshalb nur auf diese näher eingegangen werden soll.

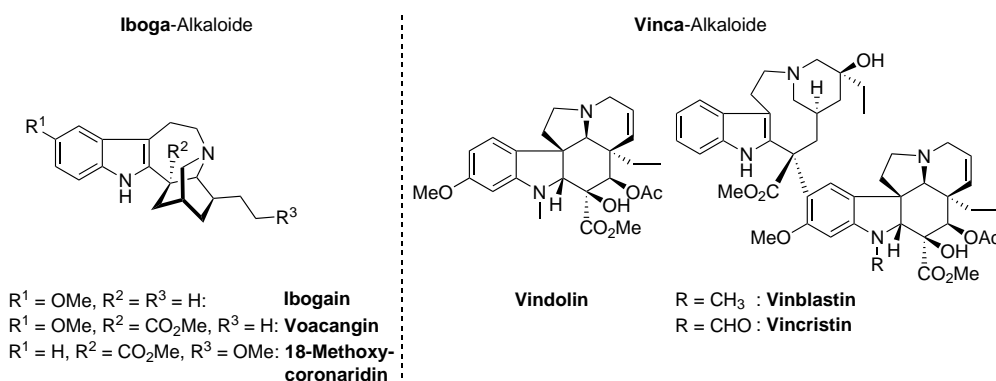


**Schema 16:** Cinchona-Alkaloide in der asymmetrischen Katalyse: a) Strukturen der bekannten Vertreter (-)-Chinin und (+)-Chinidin; b) Aldol-Addition nach LIU<sup>[78]</sup>; c) FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion nach TÖRÖK und PRAKASH<sup>[79]</sup>; d) Oxa-MICHAEL-Addition nach MERSCHAERT<sup>[80]</sup>

Mit mehreren tausend bekannten Verbindungen pflanzlichen und tierischen Ursprungs, gilt diese als eine der größten Gruppen von Alkaloiden. Dabei reicht die strukturelle Komplexität von einfachsten Vertretern wie den Neurotransmittern Tryptamin und Seroto-



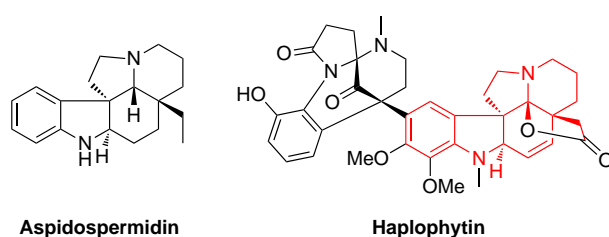
nin bis hin zu Polycyclen wie den potenziellen Antimalariawirkstoffen der Manzamin-Familie.<sup>[81]</sup> Zu den nennenswerteren Klassen zählen hierbei die *Vinca*-, *Iboga*-, *Aspidosperma*-, und *Strychnos*-Alkaloide.<sup>[77]</sup> Mit Ausnahme der letztgenannten Klasse, auf welche im Folgekapitel näher eingegangen wird, finden sich prominente Wirkstoffe in ihren Reihen. So sind die Bisindole Vinblastin und Vincristin der *Vinca*-Familie, gemeinsam mit ihrem biogenetischen Vorläufer Vindolin Extrakte der madagassischen rosafarbenen Catharanthe (*Catharanthus roseus*), potente Antitumormittel, welche in der Chemotherapie zum Einsatz kommen (**Schema 17**).<sup>[82]</sup> Ihr Wirkmodus basiert auf einer Inhibition des Proteins Tubulin, was zur Hemmung der Bildung von Mikrotubuli führt. Dies resultiert in einer Hemmung der Mitose der Zellen, was letztlich zu deren Zelltod führt.<sup>[83]</sup> Da dies bevorzugt Krebszellen aufgrund ihrer schnelleren Zellteilung, jedoch auch gesunde Zellen des menschlichen Organismus betrifft, ist die Behandlung mit diesen Alkaloiden oft mit Nebenwirkungen verbunden. Auch Substanzen der *Iboga*-Familie besitzen interessante Wirkungen auf den menschlichen Organismus: Extrakte der Hundsgiftgewächse (*Apocynaceae*) wie beispielsweise Ibogain (reichlich vorkommend in der Wurzel der Spezies *Tabernanthe iboga*) stellen psychoaktive Substanzen dar, welche als Ersatzstoffe im Drogenentzug diverser Rauschgifte wie Methamphetamin, Nikotin, Heroin oder Kokain zum Einsatz kommen.<sup>[84]</sup>



**Schema 17:** Einige bekannte Vertreter der *Iboga*- und *Vinca*-Naturstoffklassen

Doch auch aus der Sicht des Synthesechemikers besitzen Indol-Naturstoffe enorme Bedeutung, schließlich lassen sich die teils hochkomplexen Molekülstrukturen als Endpunkte von Totalsynthesen definieren, welche oftmals als "Praxistest" für neue und moderne Synthesestrategien dienen. Zudem kann durch die Entwicklung neuer Methoden und effektiver Totalsynthesen die Darstellung von synthetischen Naturstoffanaloga gelingen und gegebenenfalls das Problem mangelnder Verfügbarkeit der Zielsubstanzen umgangen

werden. Hier sei beispielhaft die semisynthetische Darstellung des oben erwähnten Vinblastins aus Vindolin angeführt, welche ergiebiger ist als die Extraktion aus natürlichen Quellen.<sup>[85]</sup> Ein weiteres beliebtes Ziel vieler (formaler) Totalsynthesen ist der strukturell verhältnismäßig einfache Pentacyclus Aspidospermidin als Vertreter der namensgebenden Klasse.<sup>[86]</sup> Trotz geringer biologischer Aktivität ist die Struktur vielen anderen *Aspidosperma*-Alkaloiden gemein, weshalb neue, effektive Zugänge zu Aspidospermidin durch Variation der Substrate zu weiteren Naturstoffen führen können. Auch kommt das Strukturmotiv als Teil größerer Strukturen in Naturstoffen wie dem Insektizid Haplophytin vor (**Schema 18**).<sup>[87]</sup>

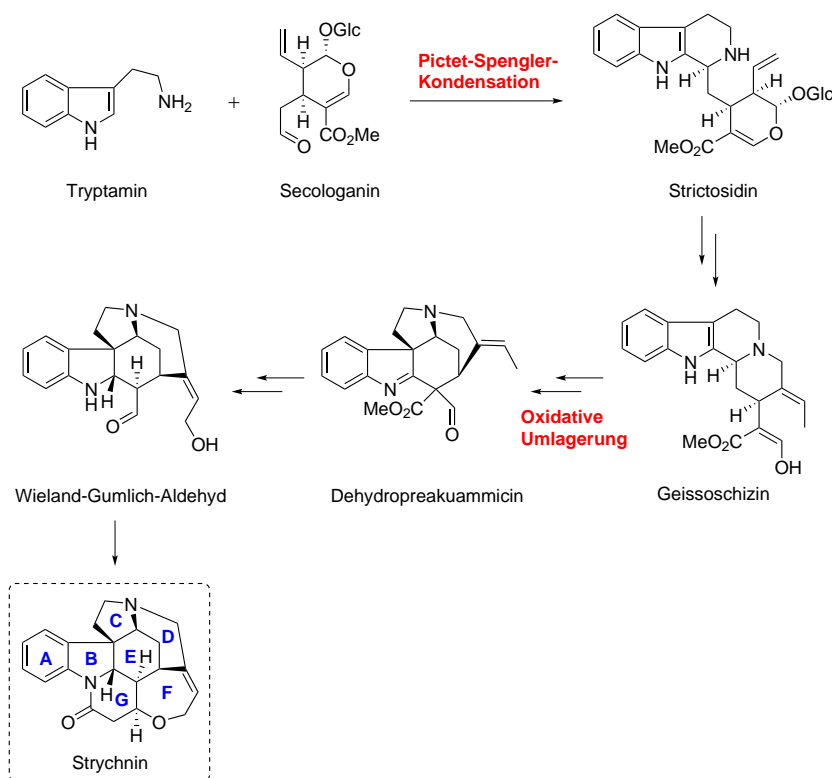


**Schema 18:** Aspidospermidin und Haplophytin (in rot: inkorporiertes Aspidospermidin-Gerüst)

### 1.2.2 Strychnin – Ein bemerkenswertes Molekül

Unter den zahlreichen Alkaloiden der *Strychnos*-Familie sticht das Neurotoxin Strychnin sicherlich am stärksten hervor. Bereits 1818 von CAVENTOU und PELLETIER in reiner Form aus den Samen des in Asien verbreiteten Baums *Strychnos ignatii* isoliert,<sup>[88]</sup> wurde Strychnin zu einer der bekanntesten chemischen Substanzen, sowohl unter Wissenschaftlern als auch der Öffentlichkeit. Besonders auf Chemiker und Biochemiker übt das Molekül eine bemerkenswerte Anziehungskraft aufgrund der Fortschritte aus, die aus dessen Studium hervorgingen. Heutzutage ist der Begriff "Strychnin" auch Menschen ausserhalb des Forschungsbetriebes geläufig.<sup>[89]</sup> So wird beispielsweise die Verwendung von Rattengift gemeinhin mit der toxischen Wirkung des Strychnins assoziiert. Die Verwendung als Gift, beispielsweise durch den fiktiven Serienmörder Norman BATES in Alfred HITCHCOCKs Meisterwerk *Psycho* von 1960, trug zusätzlich zur Bekanntheit bei. Obwohl die Giftwirkung der Substanz schon bekannt war, wurden Strychnin bemerkenswertere auch förderliche Attribute zugeschrieben, wie Appetit- und Gedächtnissteigerung sowie Erhöhung der sportlichen Leistungsfähigkeit. Beispielsweise beendete der Läufer Thomas HICKS 1904 die Marathondisziplin als Olympiasieger, nachdem er von seinem Trainer mehrmals Brandy mit Strychnin gereicht bekam.

Wie erwähnt sind Chemiker aus verschiedenen Gründen von Strychnin fasziniert. Reichlich vorkommend in den Samen von *Strychnos ignatii* und *Strychnos nux-vomica* ermöglichte dies frühe Ansätze zur Strukturbestimmung durch Abbaureaktionen (hunderte Abhandlungen zur Struktur von Strychnin wurden von ROBINSON und Anderen publiziert).<sup>[90]</sup> ROBINSON war es auch, der 1946 erstmals einen korrekten Strukturvorschlag veröffentlichte.<sup>[91]</sup> Kurz darauf wurden Röntgenstrukturanalysen von Strychnin und einigen Strychninsalzen erhalten, was die postulierte Struktur bestätigte.<sup>[92]</sup>

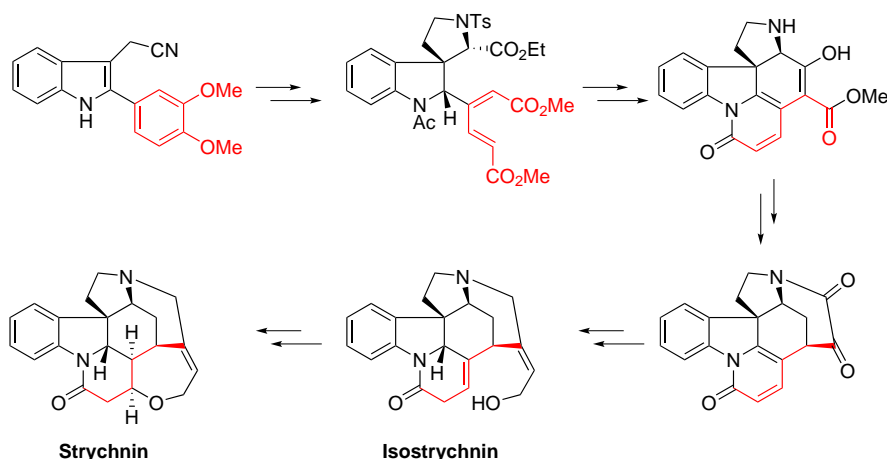


**Schema 19:** Struktur und Biosynthesepfad des Strychnins

Wie viele andere weiter oben diskutierte Alkaloidnaturstoffe besteht auch Strychnin durch eine komplexe Konnektivität der Atome in seiner Struktur. Aus lediglich 24 Skelettatomen resultieren insgesamt sieben Ringe verschiedener Größen mit unterschiedlichen chemischen Eigenschaften. Die Struktur weist sechs direkt benachbarte stereogene Zentren auf, von denen sich alleine fünf am zentralen E-Ring des Moleküls befinden (**Schema 19**). Die komplexe Struktur ist dabei, ebenso wie die vieler anderer Indolalkaloide, Resultat des Biosyntheseweges und der dabei einbezogenen Substrate. Wie bei hundert anderen Indolnaturstoffen stehen am Anfang der Biosynthese Tryptamin und das

monoterpenoide Glykosid Secologanin, welche in einer PICTET-SPENGLER-Reaktion zu Strictosidin kondensieren.<sup>[93]</sup> Diese Zwischenstufe bildet aufgrund diverser möglicher Gerüstumlagerungen das strukturelle Fundament der Indolalkaloide. Im Falle von Strychnin erfolgt nach weiteren Reaktionsschritten zum Geissoschizin die enzymatische Umwandlung zum Dehydropreakuammicin. Diese Stufe wird weiter transformiert zum WIELAND-GUMLICH-Aldehyd, welcher die letzte Biosynthesevorstufe des Strychnins darstellt.

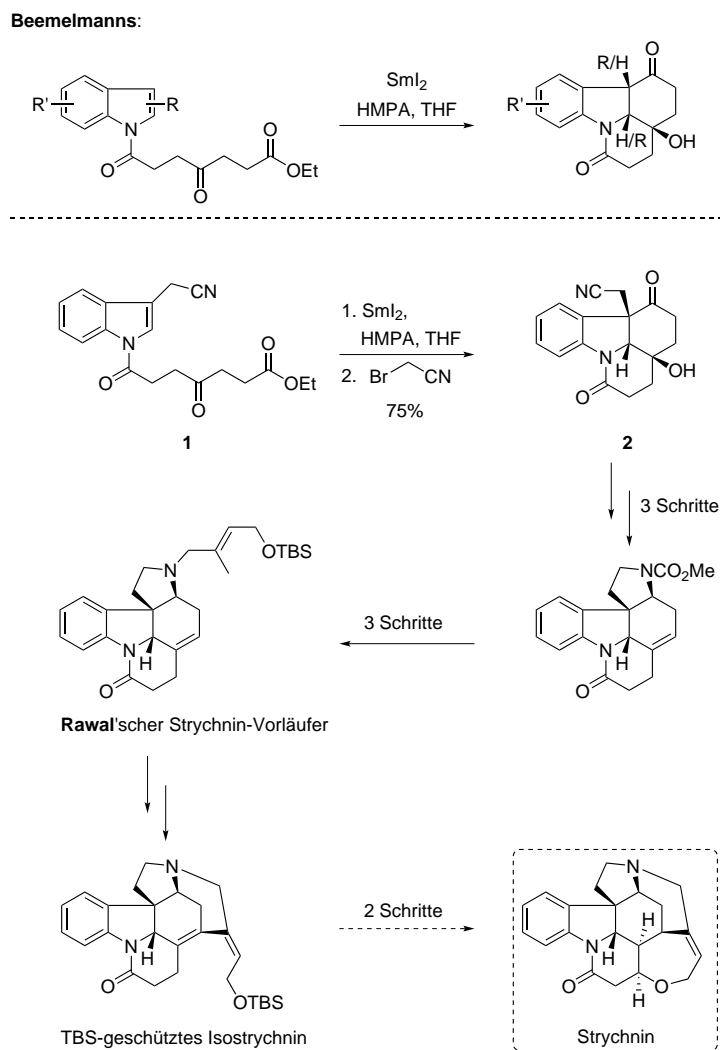
Eine herausragende Leistung erbrachten WOODWARD und Mitarbeiter, als sie 1954 die erste Totalsynthese von Strychnin in einer Zeit realisierten, in der viele heute gängige Synthese- und Analysemethoden wie beispielsweise NMR-Spektroskopie nicht zur Verfügung standen.<sup>[94]</sup> Da das Molekül lange Zeit aufgrund seiner Komplexität als nicht synthetisierbar galt und die Leistung dem Gebiet der Totalsynthese zu einem Bedeutungsschub verhalf, wurde WOODWARD später mit dem Nobelpreis geehrt. Besondere Erwähnung verdient dabei die Finesse in der Syntheseplanung, was sich unter anderem in der endgültigen Verteilung der Kohlenstoffatome der vormaligen Veratrylgruppe zeigt (in rot dargestellt im **Schema 20**). Ebenso beachtenswert ist, dass WOODWARD für seine Synthese nicht die "natürliche" Vorstufe (den WIELAND-GUMLICH-Aldehyd), sondern die als "Isostrychnin" bekannte Verbindung wählte, welche über einen noch nicht geschlossenen F-Ring verfügt.



**Schema 20:** Grundzüge der ersten Totalsynthese von Strychnin durch WOODWARD

Bis zum heutigen Tag wurden insgesamt 18 verschiedene (formale) Totalsynthesen von Strychnin veröffentlicht, in denen oftmals neue Reaktionen und Methoden einen "Praxistest" erfuhren.<sup>[95–98]</sup> Hierbei wird besonders deutlich, welche Fortschritte in der Organischen Synthese in den 60 Jahren seit WOODWARDS Pionierarbeit erreicht wur-

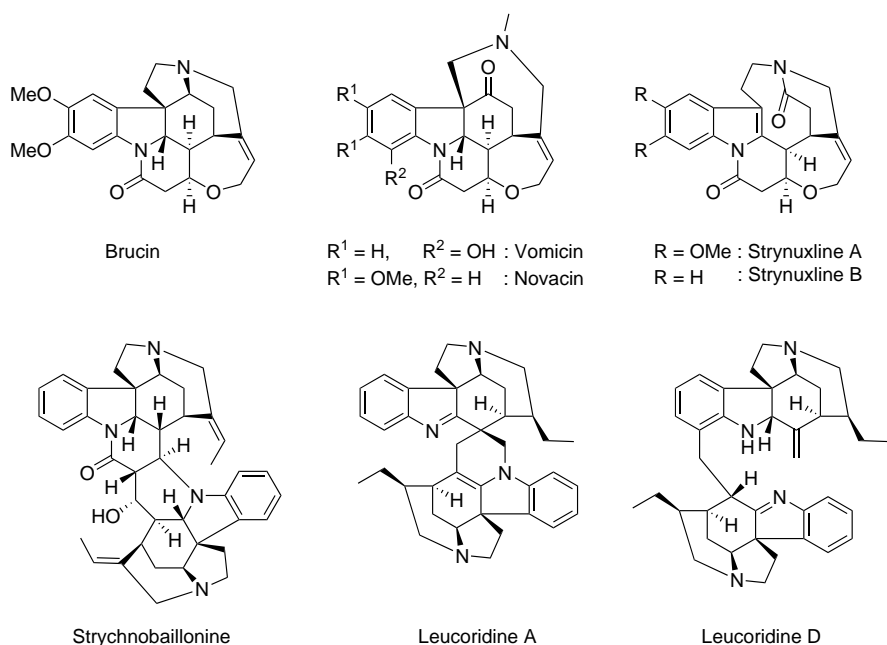
den: So sank beispielsweise die Anzahl der benötigten Reaktionsschritte von 29 (längste lineare Sequenz in der WOODWARDSchen Synthese) auf 6 (längste lineare Sequenz in der VANDERWALSchen Synthese<sup>[99]</sup>) und die Gesamtausbeute in Synthesen der Vorstufen Isostrychnin bzw WIELAND-GUMLICH-Aldehyd stieg von 0.0002% (WOODWARD; Isostrychnin) auf 7% (MACMILLAN;<sup>[100]</sup> WIELAND-GUMLICH-Aldehyd). Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Konversion des WIELAND-GUMLICH-Aldehyds in Strychnin wesentlich effizienter verläuft als die des Isostrychnins.



**Schema 21:** Formale Strychnin-Totalsynthese durch BEEMELMANS 2010

In jüngerer Vergangenheit basieren viele der Synthesestrategien auf der Verwendung von Kaskadenprozessen, womit essentielle Bestandteile der komplexen Molekülstruktur

des Strychnins in wenigen Stufen generiert werden. Besondere Erwähnung soll an dieser Stelle die formale Strychnin-Totalsynthese von BEEMELMANNS und REIßIG finden (**Schema 21**).<sup>[101]</sup> Diese basiert auf einer Samariumdiodid-induzierten Kaskadenreaktion eines geeigneten indolyli-substituierten  $\gamma$ -Ketoesters **1** auf einer frühen Stufe der Synthese. Dabei wird aus dem achiralen Cyclisierungsvorläufer **1** in einem Reaktionsschritt der hochfunktionalisierte Tetracyclus **2** generiert. In wenigen weiteren Transformationen war es möglich, diesen in das bereits von RAWALS Strychnin-Totalsynthese bekannte TBS-geschützte Isostrychnin zu überführen, was die formale Totalsynthese abschloss. Sie stellte zum damaligen Zeitpunkt die kürzeste aller Syntheserouten dar und wurde erst kurz danach von VANDERWAL<sup>[99]</sup> unterboten. Des Weiteren stellt der Ansatz einer SmI<sub>2</sub>-vermittelten Reaktionskaskade eine elegante Möglichkeit dar, molekulare Komplexität auf schnelle, effektive Art zu schaffen, da in einem Schritt zwei Ringe und drei stereogene Zentren neu gebildet werden, wovon eines quartär ist.



**Schema 22:** Weitere Vertreter der *Strychnos*-Alkaloide

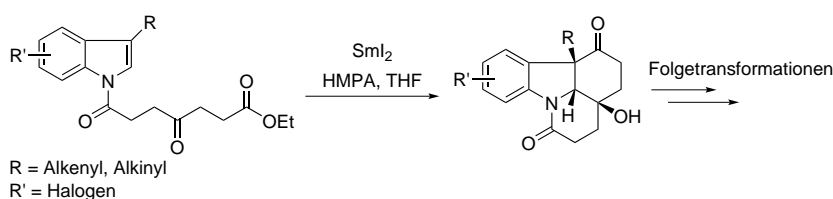
Die Familie der *Strychnos*-Alkaloide umfasst noch Dutzende weitere Naturstoffe mit ähnlichen Strukturmotiven (**Schema 22**). Besonders hervorzuheben ist dabei das sich vom Strychnin nur durch die zusätzliche Präsenz zweier Methoxygruppen unterscheidende Bruцин, welches ebenfalls in nicht unbeträchtlichen Mengen aus dem Samen der gemeinen Brechnuss extrahiert werden kann. Die Komplexität dieser Substanzen variiert

dabei beträchtlich und kann die des Strychnins in vielen Fällen sogar übertreffen. Dies lässt sich vorwiegend bei Bisindol-basierten Naturstoffen wie dem beispielsweise erst in jüngerer Vergangenheit isolierten und charakterisierten Strychnobaillonine<sup>[102]</sup> oder den Leucoridinen A und D<sup>[103]</sup> beobachten. Doch auch Verbindungen Strychnin-ähnlicher Größe besitzen durch unterschiedliche Konnektivitäten der Ringe faszinierende Strukturen. Hier seien als Beispiele die über mittelgroße Ringe verfügenden Strynuxline A und B<sup>[104]</sup> sowie Vomicin und Novacin genannt.

---

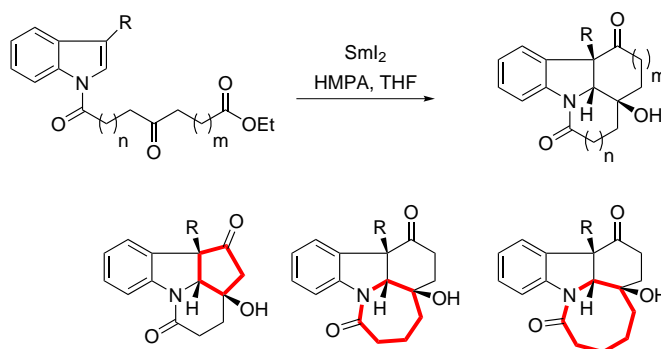
## 2 Problemstellung

BEEMELMANNS gelang die Entwicklung einer  $\text{SmI}_2$ -induzierten Kaskadenreaktion und deren Anwendung in ihrer formalen Strychnin-Totalsynthese. In der Folge wurden von NITSCH<sup>[105]</sup> weitere Beispiele erarbeitet, um die Anwendungsbreite dieser Reaktion, vor allem in Hinblick auf weitere Naturstoff-Totalsynthesen, zu erfassen. So wurde systematisch die Cyclisierung von 5- und 6-substituierten Indolen untersucht, welche beispielsweise im Alkaloid Brucin repräsentiert sind. Ein Ziel dieser Arbeit stellte die Vervollständigung der Untersuchungen zu den Möglichkeiten und Grenzen dieser Reaktion dar, da relevante funktionelle Gruppen am aromatischen Gerüst, wie beispielsweise Halogen-, Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten, bisher nicht berücksichtigt wurden (**Schema 23**). Auch sollte versucht werden, durch diese Arbeiten Zugang zu anderen Naturstoffen der *Strychnos*-Alkaloide oder deren Analoga zu finden.



**Schema 23:** Untersuchungen zum Substratspektrum in  $\text{SmI}_2$ -induzierten Kaskadenreaktionen

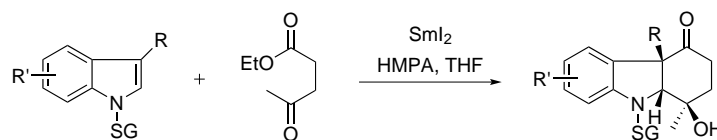
Des Weiteren sollte untersucht werden, ob die Synthese mittelgroßer Ringe in Analogie zu BLOT<sup>[66]</sup> als Teil der Kaskadencyclisierung durchführbar ist, was den synthetischen Nutzen der Transformation signifikant steigern könnte (**Schema 24**). Dieser Ansatz erfordert die Entwicklung einer Syntheseroute zu entsprechenden Cyclisierungsvorläufern.



**Schema 24:** Bildung von Ringen unterschiedlicher Größe durch Kaskadencyclisierungen

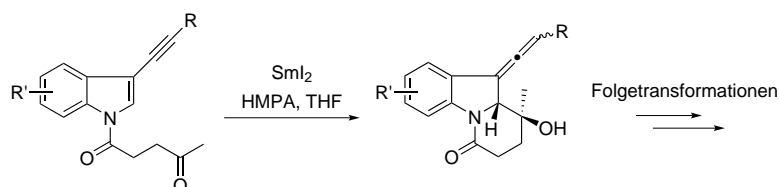


BLOT gelang zudem die Entwicklung einer intermolekularen dearomatisierenden Ketyl-Indolylkupplung.<sup>[106]</sup> Die Realisierung einer intermolekularen Kaskadenreaktion von *N*-geschützten Indolderivaten könnte somit zur Bildung einer funktionalisierten Hydrocarbazoleinheit führen, welche als Strukturmotiv in Alkaloiden der *Aspidosperma*- und *Vinca*-Familien vorhanden ist (**Schema 25**).



**Schema 25:** Intermolekulare Kaskadenreaktion zum Aufbau funktionalisierter Hydrocarbazol-derivate

Von BEEMELMANNS wurde postuliert,<sup>[65]</sup> dass der Einbau eines Alkynylsubstituenten in Position 3 des Indols nach erfolgter  $\text{SmI}_2$ -vermittelter Cyclisierung zur Bildung von trisubstituierten Allenen führen sollte. Dies würde eine neue Transformation darstellen, welche den Aufbau bisher unbekannter Molekülstrukturen ermöglichen könnte (**Schema 26**). Weitere Experimente sind denkbar, in denen durch Versetzen mit Elektrophilen tetrasubstituierte Allene erhalten werden. Folgefunktionalisierungen der erhaltenen Verbindungen stellen eine Möglichkeit dar, Zugang zu potentiell pharmakophoren Molekülen zu erhalten.



**Schema 26:** Synthese von funktionalisierten Allenen

Zudem sollte versucht werden, die formale Totalsynthese von Strychnin durch BEEMELMANNS, welche racemisch verlief, zu modifizieren, um den Naturstoff in enantiomerenreiner oder -angereicherter Form zu erhalten. Dies sollte durch Einsatz chiraler Analoga des benötigten Additivs HMPA geschehen, was den  $\text{SmI}_2$ -induzierten Schlüsselschritt der Reaktion enantioselektiv gestalten könnte. Die Synthese der Ersatzstoffe in ausreichendem Maßstab sollte durchgeführt werden, ebenso wie deren Anwendung in Kaskadenreaktionen. Ein weiteres Augenmerk stellt die Verwendung und Evaluierung des achiralen Ersatzstoffs TPPA in Ketyl-Indolyl-Cyclisierungen dar, welcher als nicht-karzinogene Al-

ternative zu HMPA unter anderem von BERNDT und HÖLEMANN in einigen Reaktionen eingesetzt wurde.<sup>[52]</sup>

---

---

## 3 Ergebnisse und Diskussion

### 3.1 Synthese und Evaluation chiraler und achiraler HMPA-Analoga

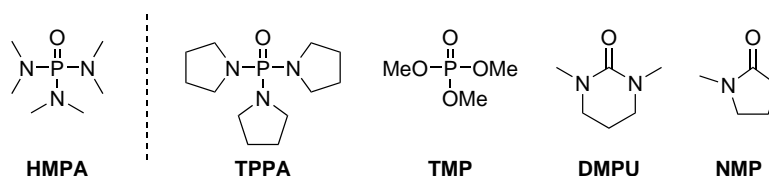
Schon in der Vergangenheit wurden Versuche unternommen, das karzinogene HMPA durch harmlosere Stoffe zu ersetzen. Die Toxizität des HMPAs geht auf die Dimethylamino-Gruppen zurück, die im tierischen und menschlichen Organismus zu Nitrosomethan und Formaldehyd verstoffwechselt werden. Formaldehyd als reaktive, elektrophile Substanz kann nun beispielsweise schädigend mit den nucleophilen Einheiten der DNA reagieren. Die mutagene, schädigende Wirkung wurde in Versuchen an Ratten nachgewiesen, welche über einen längeren Zeitraum von einem Jahr HMPA-Dämpfen ausgesetzt wurden, was zu Tumorbildung in der Nasenmuschel führte.

Verschiedene Ansätze, den Einsatz von HMPA zu vermeiden, gehen dabei nicht nur von der Verwendung strukturverwandter LEWIS-Basen aus. Der in Kapitel 1.1.1 diskutierte Einsatz von Salzen wie LiBr und LiCl zur Steigerung des Reduktionsvermögens des Samariumdiodids lässt sich als solch ein Ansatz deuten, ebenso wie der erwähnte Einsatz von H<sub>2</sub>O, Alkoholen und H<sub>2</sub>O-Amin-Gemischen. Jedoch wird gerade an letztgenanntem Beispiel deutlich, dass Grenzen bezüglich der Anwendbarkeit mancher Ersatzstoffe bestehen, da H<sub>2</sub>O oder Alkohole nicht in anionischen Prozessen aufgrund der Protonierung der Intermediate verwendet werden können.

FLOWERS untersuchte systematisch den Einfluss von verschiedenen Additiven auf das Redoxpotential von SmI<sub>2</sub> und fand, dass sowohl über Sauerstoff als auch Stickstoff koordinierende Reagenzien zu einer teils drastischen Zunahme des Reduktionsvermögens führen.<sup>[107]</sup> Aus SmI<sub>2</sub> und komplexierenden Verbindungen wie Trimethylphosphat (TMP; -1.80 V), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU; -1.84 V), Pentamethylphosphorsäurediamid (-1.90 V) und Tetramethylharnstoff (TMU; -2.04 V) geformte Komplexe reichen bezüglich ihrer Reaktivität nicht an das Addukt [Sm(THF)<sub>2</sub>(HMPA)<sub>4</sub>]I<sub>2</sub> (-2.05 V) heran, doch die durch Verwendung von *N*-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP; -2.10 V) und Dimethylpropylenharnstoff (DMPU; -2.21 V; alle gemessen gegen Ag/AgNO<sub>3</sub>) erhaltenen Sm<sup>II</sup>-Verbindungen übertreffen in ihrer Reaktivität das Referenzsystem. Aufgrund ihrer im Vergleich zu HMPA wesentlich geringeren Giftigkeit stellen besonders die beiden Harnstoffderivate interessante Alternativen in SmI<sub>2</sub>-vermittelten Prozessen dar. Allerdings muss ebenso berücksichtigt werden, dass teilweise bedeutend mehr Äquivalente der Additive vonnöten sind, um die beschriebene Reaktivität zu erreichen (12 Äquiv. für Pentamethylphosphorsäurediamid, 30 Äquiv. für DMPU bis zu 120 Äq. für Trimethylphosphat). Daraus können noch weitere Probleme wie das Ausfallen der Komplexe und somit verminderte Reaktivität resultieren. Doch auch in Reaktionen von Lithiu-

---

morganylen kommt häufig HMPA aufgrund seiner deaggregierenden Eigenschaften als Lösungsmittel zum Einsatz. Auf diesem Gebiet konnten ebenso Alternativen gefunden werden, jedoch zeigt sich auch hier, dass Additive, welche in manchen Reaktionen erfolgreich HMPA ersetzen, in anderen Transformationen nicht zum gewünschten Erfolg führen, was eine generelle Substitution des HMPAs schwierig gestaltet (**Schema 27**). Somit steht ein "universeller" Ersatzstoff von HMPA bisher nicht zur Verfügung.

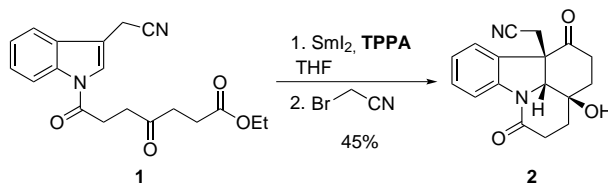


**Schema 27:** Strukturen von HMPA und einigen Ersatzstoffen

Auch in den Arbeiten zu Ketyl-Aryl- und Ketyl-Alkenyl-Kupplungen von REIßIG und Mitarbeitern wurden oftmals alternative Reaktionssysteme getestet. So konnte BERNDT zeigen, dass in  $\text{SmI}_2$ -vermittelten Cyclisierungen von  $\gamma$ -Arylketonen Lithiumsalze nicht als Ersatz für HMPA taugen.<sup>[52]</sup> Als wesentlich besser geeignet stellte sich hingegen TPPA heraus. Mit -1.94 V (gemessen gegen  $\text{Ag}/\text{AgNO}_3$ ) besitzt der Komplex aus  $\text{SmI}_2$  und vier Äquivalenten TPPA ein geringfügig niedrigeres Redoxpotential<sup>[108,109]</sup> als das vergleichbare  $\text{SmI}_2$ -HMPA-Addukt, jedoch ist TPPA praktisch ungiftig, was auf die Substitution der Dimethylaminogruppen durch Pyrrolidinreste zurückzuführen ist. BERNDT,<sup>[110]</sup> HÖLEMANN und NIERMANN<sup>[54]</sup> konnten zeigen, dass besonders in simplen Ketyl-Aryl-Cyclisierungen TPPA in den meisten Fällen dem HMPA gleichwertige Ergebnisse liefert. SAADI untersuchte ebenfalls alternative Reaktionssysteme in  $\text{SmI}_2$ -vermittelten Ketyl-Alkenyl-Kupplungen und fand, dass TPPA in einer Modellreaktion schlechtere Resultate erbrachte.<sup>[46]</sup> Auch eine Reihe von neuartigen Ersatzstoffen lieferte mit einer Ausnahme nur geringe Ausbeuten. Kürzlich gelang es RAO in unserer Gruppe, ein Reaktionssystem, bestehend aus  $\text{SmI}_2$ , LiBr und  $\text{H}_2\text{O}$  zu etablieren, was die effiziente Ketyl-Indolyl-Kupplung einfacher indoly substituerter Lävulinsäurederivate erlaubt.<sup>[111]</sup> Es konnte jedoch im Zuge dieser Untersuchungen gezeigt werden, dass dieses System intra- oder intermolekulare elektrophile Funktionalisierungen nicht erlaubt, was einleuchtet, da der Überschuss  $\text{H}_2\text{O}$  intermediär gebildete Anionen zügig protoniert. Deshalb konnte unter den angeführten Bedingungen die Bildung tetracyclischer Produkte, wie von BEEMELMANNs beschrieben, nicht realisiert werden.

Im Zuge dieser Arbeit sollte getestet werden, ob TPPA als Alternative zu HMPA in Ketyl-Indolyl-Kaskadencyclisierungen taugt. Als Testverbindung wurde **1** gewählt und

nach den Bedingungen von BEEMELMANNS umgesetzt (**Schema 28**). Tatsächlich wurde Tetracyclus **2** in 45% Ausbeute isoliert, was nicht an die erzielten Ausbeuten bei Einsatz von HMPA heranreicht (70-75%). Jedoch muss festgehalten werden, dass die geringere Ausbeute möglicherweise auf Schwierigkeiten während der säulenchromatographischen Reinigung zurückzuführen ist, da **2** und TPPA, letzteres aufgrund seiner verringerten Polarität im Vergleich mit HMPA, ein identisches Laufverhalten auf der Säule besitzen und **2** erst nach dreimaliger Chromatographie rein erhalten werden konnte. Es konnten keine Nebenprodukte erhalten werden, die die verringerte Ausbeute erklären würden.



**Schema 28:** Einsatz des HMPA-Ersatzstoffes TPPA

BEEMELMANNS gelang in ihren Arbeiten die Synthese der Vorstufen von Strychnin lediglich in racemischer Form, da der achirale Cyclisierungsvorläufer **1** mit SmI<sub>2</sub> in Abwesenheit von absolute Konfiguration induzierenden Faktoren wie chiralen Liganden eingesetzt wurde. Eine Möglichkeit, einen *ee* im entstehenden Cyclisierungsprodukt **2** zu erzeugen, bestünde in der Verwendung eines enantiomerenreinen LEWIS-basischen Additivs, welches koordinativ das SmI<sub>2</sub> aktiviert und während der Elektronenüberträge und C-C-Bindungsknüpfungen eine chirale Umgebung schafft. Somit ergab sich als ein Ziel dieser Arbeit, geeignete chirale HMPA-Ersatzstoffe zu synthetisieren, in der Schlüsselreaktion der formalen Strychnin-Totalsynthese anzuwenden und die Ergebnisse zu evaluieren. In der Literatur finden sich wenige Beispiele mit enantioselektiven, SmI<sub>2</sub>-vermittelten Reaktionen, beispielsweise die reduktive Kupplung von Ketonen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Estern zu enantiomerenangereicherten  $\gamma$ -Butyrolactonen mit BINAP-Oxid<sup>[112]</sup> oder die diastereo- und enantioselektive Hydrodimerisierung von Acrylamiden durch chirale Sm<sup>II</sup>/(*R*)-BINOL/Amin-Komplexe,<sup>[113]</sup> was die Erforschung neuer Methoden interessant macht.

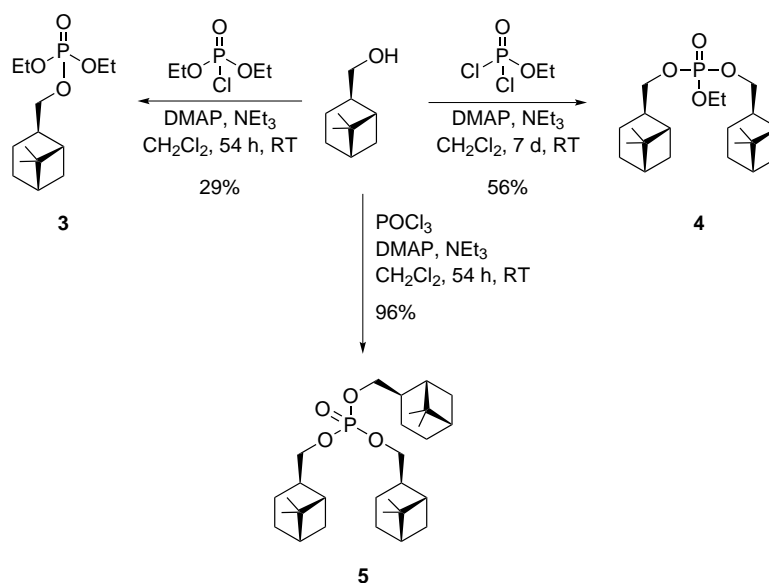
Wie erwähnt werden pro Äquivalent SmI<sub>2</sub> vier Äquivalente Ersatzstoff benötigt, um eine ausreichend reaktive Spezies zu generieren, was den Einsatz von etwa 10-11 Äquivalenten LEWIS-Base erfordert. Da die genannte Schlüsselreaktion am Anfang der Synthesesequenz steht und folglich größere Mengen **2** für die weiteren Funktionalisierungen zur Verfügung stehen müssen, sollten die Liganden folgende Anforderungen erfüllen:

- Es muss einfache Verfügbarkeit in größeren Mengen gewährleistet sein
- Die Substrate sollten möglichst geringe Kosten aufweisen oder möglichst einfach darstellbar sein
- Es dürfen keine funktionellen Gruppen präsent sein, welche mit  $\text{SmI}_2$  reagieren könnten

Im *chiral pool* finden sich einige Substanzklassen, welche diese Bedingungen erfüllen, wie beispielsweise Terpene, Aminosäuren oder Zucker. Die Umwandlung solcher Verbindungen in chirale HMPA-Ersatzstoffe und deren Einsatz in der Kaskadenreaktion wurde deshalb angestrebt.

Ausgehend von (-)-*cis*-Myrntanol, einem Monoterpen, welches im Großmaßstab aus  $\beta$ -Pinen dargestellt werden kann, und den entsprechenden Phosphorsäurederivaten wurden in einstufigen Synthesen die mono-, bi- und trisubstituierten Liganden **3**, **4** und **5** hergestellt, wobei die Ausbeuten erstaunlicherweise von dreifacher Substitution (**5**, 96%) zu einfacher Substitution (**3**, 29%) hin abnehmen (**Schema 29**). Die Verbindungen **3–5** konnten jeweils im Grammmaßstab erhalten werden.

E2, E3, E4

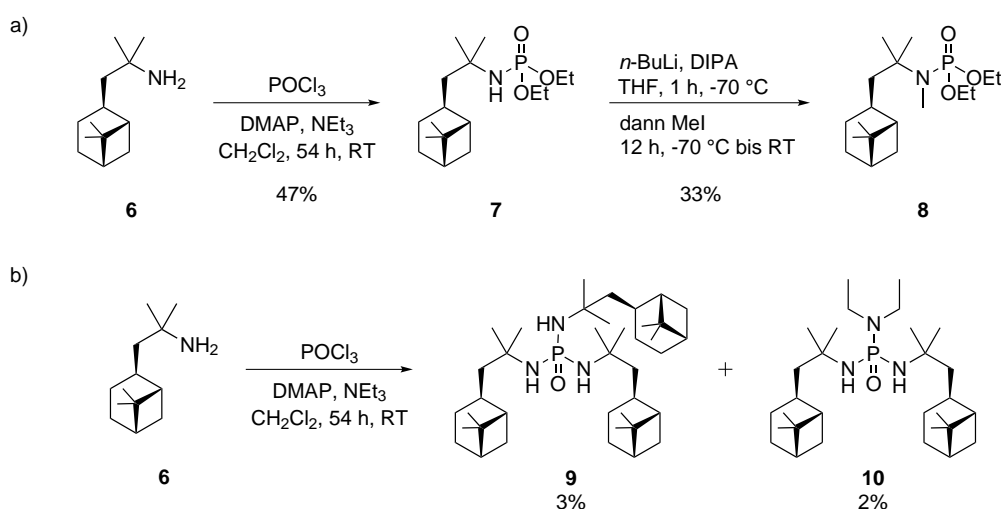


**Schema 29:** Darstellung der von (-)-Myrntanol abgeleiteten LEWIS-Basen **3**, **4** und **5**

Des Weiteren wurde versucht, ein von EGART zur Verfügung gestelltes, kettenverlängertes Myrntanolderivat **6** in sterisch anspruchsvollere Liganden umzuwandeln. Hierzu wurde **6** mit  $\text{PO}(\text{OEt})_2\text{Cl}$  zu **7** in einer Ausbeute von 47% umgesetzt (**Schema 30**). Eine

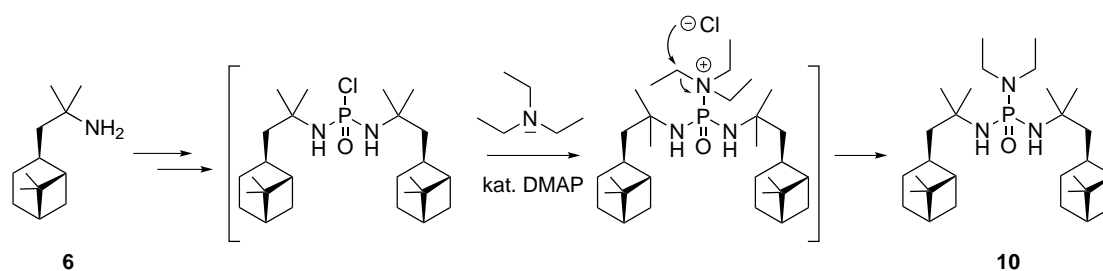
E5

Methylierung des freien Amins wurde angestrebt, um die Elektronendonoreigenschaften des Stickstoff-Substituenten zu erhöhen und das Wasserstoffatom, welches als acides Proton die Kaskadenreaktion unterbrechen könnte, zu substituieren. Da die Darstellung der methylierten Verbindung **8** lediglich mit einer Ausbeute von 33% gelang, wurde zu wenig Substanz erhalten, um als HMPA-Analog getestet zu werden. Die Umsetzung von  $\text{POCl}_3$  mit **6** zum dreifach substituierten Phosphoramid **9** wurde ebenfalls angestrebt, allerdings wurde das Produkt mit einer Ausbeute von 3% lediglich in Spuren erhalten, ebenso wie das Nebenprodukt **10**, welches aus einer Reaktion mit der Base  $\text{NEt}_3$  resultiert und in 2% Ausbeute isoliert wurde. Auch in diesem Fall wurden zu geringe Mengen Substanz erhalten, was den weiteren Einsatz als HMPA-Ersatzstoff verhinderte. Bedauerlicherweise konnten keine weiteren Substanzen isoliert werden, so dass die Massenbilanz dieser Umsetzung sehr schlecht ausfällt.



**Schema 30:** Darstellung der von **6** abgeleiteten LEWIS-Basen **7**, **8** und **9**

Die Bildung des diethylsubstituierten Phosphorsäureamids **10** ist insofern ungewöhnlich, da sie möglicherweise das Resultat einer formalen Eliminierung von Chlorethan an einem quartären Ammoniumsalz darstellt. SMITH III und HIRSCHMANN konnten zeigen, dass quartäre Phosphonyltriethylammoniumsalze isolierbare Spezies darstellen, welche jedoch bereitwillig mit Nucleophilen reagieren.<sup>[114]</sup> In den Literaturbeispielen findet eine Substitution der Triethylamino-Gruppe am Phosphor statt, was aufgrund der sehr guten Abgangsgruppenqualität dieser Funktion durchaus einleuchtend scheint. Im vorliegenden Fall kam es jedoch möglicherweise zu einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Reaktion des Chlorid-Anions an einer der Ethylgruppen im Intermediat, was direkt **10** ergäbe (**Schema 31**).



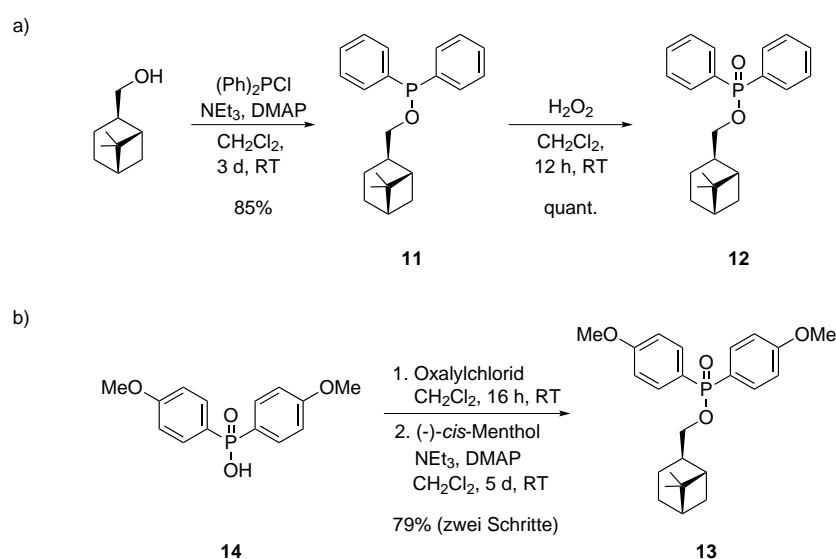
**Schema 31:** Mögliche Erklärung für die Bildung von **10**

Es wurde zudem angestrebt, chirale LEWIS-Basen mit direkt an das Phosphor gebundenen Arylresten herzustellen, da sich durch Einbau elektronenschiebender Reste möglicherweise die elektronischen Eigenschaften dieser Liganden feinregulieren ließen. Ausgehend von Diphenylphosphinchlorid wurde nach der Umsetzung mit (-)-*cis*-Myrtanol die P<sup>III</sup>-Verbindung **11** in sehr guter Ausbeute (85%) erhalten (**Schema 32**). Anschließende Oxidation mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> lieferte **12** in quantitativer Ausbeute. Eine elektronenreichere Verbindung **13** wurde von **14** ausgehend durch Generierung des Säurechlorids **15**<sup>[115]</sup> dargestellt, welches mit (-)-*cis*-Myrtanol in guter Ausbeute von 79% reagiert.

E8

E9

E10

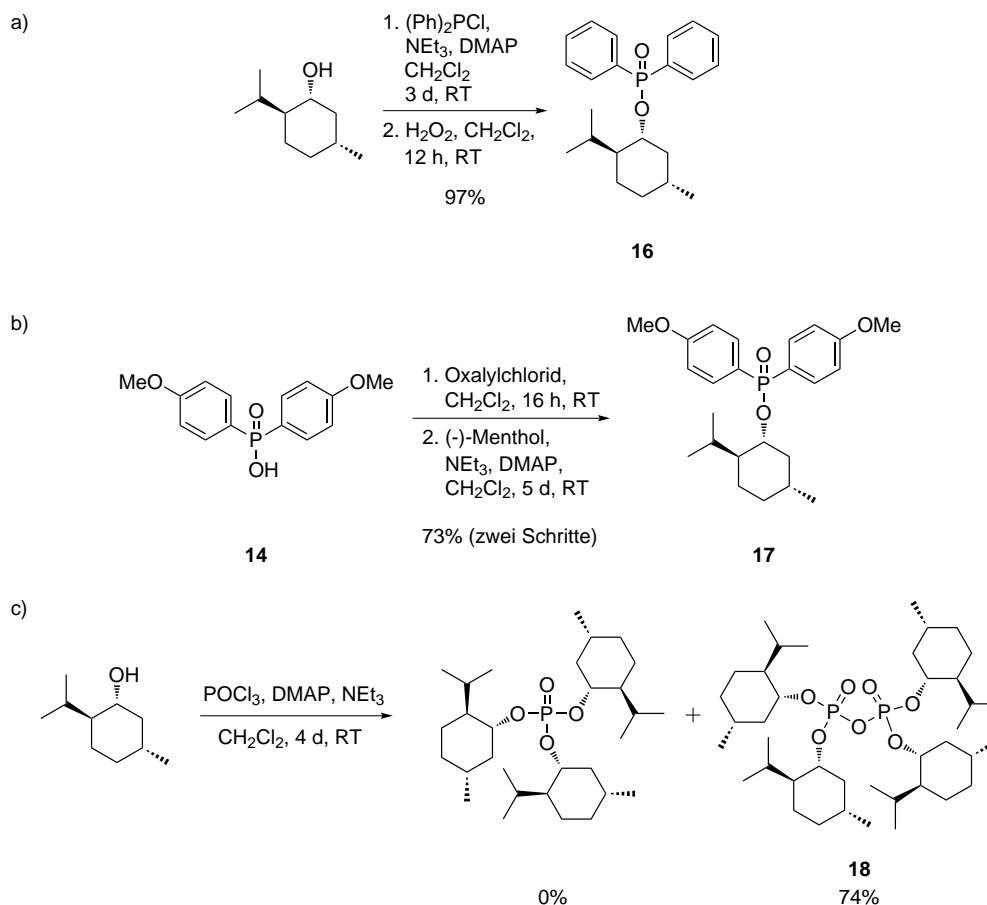


**Schema 32:** Darstellung der Diphenylphosphorsäuremonoester **12** und **13**

Eine Übertragung der Methode zur Darstellung von **13** auf das ebenfalls sehr kostengünstige (-)-Menthol wurde in einer reinigungsfreien Eintopfreaktion realisiert. Dadurch wurde mit einer exzellenten Ausbeute von 97% die Verbindung **16** erhalten (**Schema 33**).



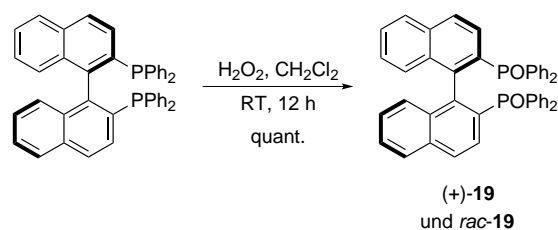
In Analogie zur Herstellung von **13** wurde Menthol mit dem generierten Säurechlorid **15** aus **14** zum elektronenreicheren Mentholderivat **17** umgesetzt. Eine Umsetzung mit  $\text{POCl}_3$  zu einer trisubstituierten Mentholverbindung ähnlich **5** wurde ebenfalls angestrebt. Jedoch wurde, vermutlich aufgrund von Feuchtigkeitsrückständen im verwendeten  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , nur das Diphosphat **18** in guter Ausbeute von 74% erhalten, welche ebenfalls als Ersatzstoff in Frage kommen sollte.



**Schema 33:** Synthese der mentholbasierten Phosphorsäurederivate **16**, **17** und **18**

Zusätzlich zu den von (-)-Menthol und (-)-Myrntanol abgeleiteten Derivaten wurde in Anlehnung an die Literatur (*R*)-BINAP-Oxid **19** dargestellt (**Schema 34**).<sup>[116]</sup> Für erste Experimente wurde die racemische Form des BINAP-Oxids synthetisiert, welche kostengünstiger als die enantiomerenreine Verbindung ist.

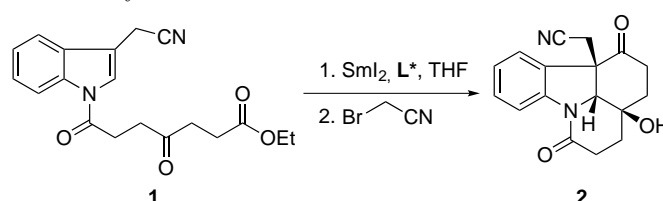
Als Modellreaktion zur Erprobung der Liganden diene die Cyclisierung der BEEMELMANNSSchen Strychnin-Vorstufe **1** zum Tetracyclus **2**. Aufgrund der benötigten Menge



**Schema 34:** Synthese von BINAP-Oxid **19**

der Liganden wurde die Reaktion meist mit 0.125 mmol Substrat **2** durchgeführt. In **Tab. 1** sind die Ergebnisse der Cyclisierungen aufgeführt. Hier muss angemerkt werden, dass bei derartig kleinen Ansätzen je nach Molekulargewicht der eingesetzten Liganden bis zu 1.1 g benötigt wurden, was unterstreicht, dass lediglich LEWIS-Basen, welche in großen Massstäben erhalten werden können, für derartige Reaktionen in Frage kommen.

**Tabelle 1:** SmI<sub>2</sub>-katalysierte Kaskadenreaktion von **1** zu **2** mit chiralen Additiven



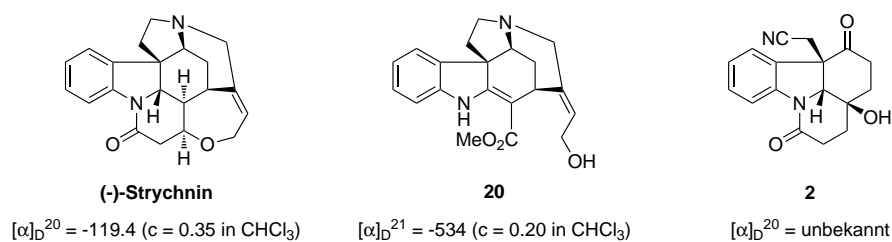
#	Ligand	Ausbeute [%]	$[\alpha]_D^{20}$	ee [%]
1	<b>3</b>	Spuren <sup>a</sup>	—	—
2	<b>4</b>	— <sup>b</sup>	—	—
3	<b>5</b>	— <sup>b</sup>	—	—
4	<b>7</b>	— <sup>b</sup>	—	—
5	<b>12</b>	ca. 35%	+9.2	<5%
6	<b>13</b>	ca. 35%	—	<5%
7	<b>16</b>	15%	+14.6	<5%
8	<b>17</b>	ca. 35%	—	<5%
9	<b>18</b>	ca. 20%	—	<5%
10	<b>19</b>	Spuren <sup>a</sup>	—	—

<sup>a</sup> Charakteristisches Signal im <sup>1</sup>H-NMR vorhanden, aber kein Produkt isoliert

<sup>b</sup> Zersetzung von SmI<sub>2</sub> bei Zugabe von Ligand

Es lässt sich feststellen, dass im Rahmen der SmI<sub>2</sub>-induzierten Kaskadenreaktion die

Übertragung der stereochemischen Information monodentater HMPA-Analoga auf das entstehende tetracyclische Cyclisierungsprodukt **2** nicht erfolgreich war. In einigen Fällen (**Tab. 1**, Einträge 2-4) kam es bei Zugabe der entsprechenden Liganden zur Zersetzung des Samariumdiodids, was sich durch sofortige Entfärbung der Reaktionslösung zeigte. Bei Verwendung von **3** (Eintrag 1) wurden im  $^1\text{H-NMR}$  des Rohprodukts dem gewünschten Produkt entsprechende Signale gefunden, jedoch gelang eine Isolierung des Produkts **2** nicht. Dies war ebenso bei Einsatz von racemischem BINAP-Oxid **19** der Fall. Hierbei bereitete jedoch die schlechte Löslichkeit von **19** Probleme, so dass das rückstandslose Überführen zur  $\text{SmI}_2$ -Lösung kaum möglich war. Wurde die Reaktion mit enantiomerenreinem **19** durchgeführt, konnte zwar eine stark verbesserte Löslichkeit des Liganden in THF beobachtet werden, jedoch waren nach Durchführung der Reaktion weder per DC noch per NMR Spuren des gewünschten Produkts **2** zu erkennen, was durchaus überraschend ist, da die Einsätze von enantiomerenreinem und racemischen Derivaten zum gleichen Reaktionsergebnis führen sollten mit Ausnahme eines möglichen Enantiomerenüberschusses im Produkt.



**Schema 35:** Drehwerte von (-)-Strychnin und **20** aus FUKUYAMAs Strychnin-Totalsynthese

Die Verwendung von Diphenyl-Phosphorverbindungen zeigte geringe Erfolge, da **2** mit Ausbeuten von bis zu 35% erhalten wurde (Einträge 5-9). Jedoch wurde durch Analyse mittels HPLC mit chiraler Phase in sämtlichen Fällen festgestellt, dass **2** als racemische Mischung vorliegt. Dies ist im Falle der Einträge 5 und 7 erstaunlich, da hier eine optische Drehung von **2** festgestellt wurde. Eine Erklärung für die augenscheinlich widersprüchlichen Ergebnisse könnte sein, dass der bisher unbekannte Drehwert des enantiomerenreinen Produkts **2** ungewöhnlich hoch ist, so dass die sehr schwach enantiomerenangereicherte Produktmischung schon einen messbaren Drehwert liefert, der vorhandene Messfehler der HPLC mit chiraler Phase jedoch keine genauere Bestimmung ermöglicht. Ein Indiz dafür ist, dass der Drehwert ( $[\alpha]_D^{20}$ ) von enantiomerenreinem (-)-Strychnin mit  $-119.4$  ( $c = 0.35$  in  $\text{CHCl}_3$ )<sup>[117]</sup> recht groß ist (**Schema 35**), ebenso wie beispielsweise die FUKUYAMAsche Vorstufe **20**,<sup>[98]</sup> was zumindest die Annahme erlaubt, dass auch **2** über einen hohen Dreh-

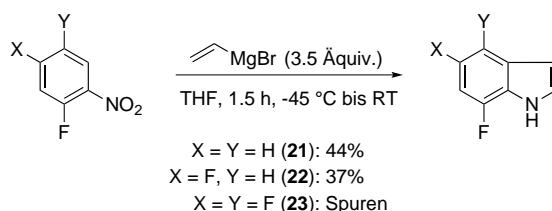
wert verfügt. Dass nicht vollständig vom Produkt **2** separierte Reste der Liganden **12** und **16** für die beobachtete optische Aktivität des Produkts **2** verantwortlich sein könnten, erscheint aufgrund der unterschiedlichen Richtung des Drehsinnes der Substanzen **12** und **16** sehr unwahrscheinlich.

---

## 3.2 Synthese der Ausgangsverbindungen

### 3.2.1 Synthese *N*-unsubstituierter Indole

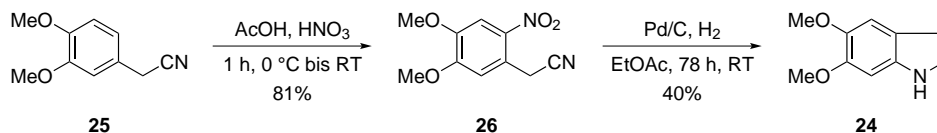
Zur Erforschung der Möglichkeiten und Grenzen der  $\text{SmI}_2$ -induzierten Kaskadenreaktion sollten geeignete *N*-acylierte Indole dargestellt und umgesetzt werden. Diverse Indole können dabei käuflich erworben werden, jedoch stellt die Synthese kostspieliger Derivate oftmals eine lohnende Alternative dar. Mit Blick auf synthetische Studien hin zu weiteren Naturstoffen sind oxygenierte Indolverbindungen von besonderem Interesse, welche jedoch oftmals nicht kommerziell erworben werden können. Neben zahlreichen etablierten Methoden wie den *de-novo*-Indolsynthesen nach FISCHER und LAROCK oder der LEIMGRUBER-BATCHO-Methode stellt die Darstellung von substituierten Indolen nach BARTOLI eine attraktive Alternative dar. Ausgehend von Nitroaromaten und Vinyl-GRIGNARD-Reagenzien können Indole zuverlässig in Ausbeuten von ca. 50% erhalten werden. Eine Besonderheit dieser Methode ist, dass die Verwendung *ortho*-substituierter Nitrobenzolderivate in der Regel die Ausbeuten der Reaktion stark beeinflusst: Kann bei Fehlen des *ortho*-Substituenten oftmals kein Produkt erhalten werden, steigen die Reaktionsausbeuten mit Zunahme der Größe dieser Substituenten, was die effektive Synthese 7-substituierter Indole erlaubt. Dadurch konnten das monofluorierte Indol **21** in 44% E14 und das difluorierte Derivat **22** in 37% Ausbeute isoliert und direkt weiter umgesetzt E15 werden (**Schema 36**). Die Darstellung des in den 4-, 5- und 7-Positionen fluorierten Indols **23** hingegen erbrachte das gewünschte Produkt nur in Spuren als Teil einer nicht separierbaren Mischung mit dem Trifluornitrobenzolvorläufer.



**Schema 36:** BARTOLI-Indolsynthese einiger fluoriertes Startmaterialien

Für weitere Versuche hin zur Synthese von Brucin konnte in Analogie zur Arbeit von NITSCH das 5,6-difunktionalisierte Methoxyindolderivat **24** in einer zweistufigen Sequenz im Multigrammmaßstab in 40% Ausbeute erhalten werden (**Schema 37**). Hierfür wurde das cyanmethyl-substituierte Benzolderivat **25** durch regioselektive Nitrierung in guter Ausbeute von 81% in den Nitroaromaten **26** übergeführt.<sup>[118]</sup> Anschließende Hydrierung über Palladium auf Kohle in EtOAc<sup>[119]</sup> führte in mäßiger Ausbeute zur Bildung von

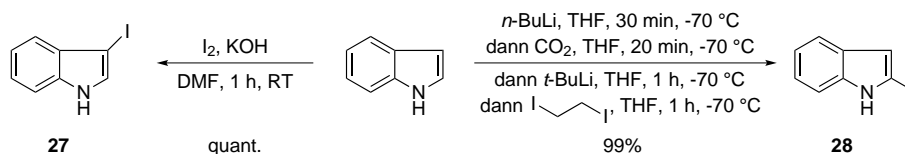
**24**, wobei die von NITSCH und BEEMELMANNs beschriebenen Ausbeuten nicht erreicht werden konnte.<sup>[120]</sup> Ein Grund hierfür könnte der beträchtlich größere Reaktionsansatz sein; ein Indiz dafür ist, dass es nicht zur Bildung von Nebenprodukten kam, sondern das vorhandene Startmaterial nicht vollständig abreagierte. E16



**Schema 37:** Synthese von 5,6-Dimethoxyindol **24**

Zusätzlich zum Neuaufbau des Indolgrundgerüsts stellt die Funktionalisierung vorhandener Derivate eine lohnende Alternative dar, um Substrate mit gewünschten funktionellen Gruppen zu erhalten. Zahlreiche Methoden sind dabei etabliert und erlauben unterschiedliche Variationen, meist mit Reaktionen an C-3 und C-2 des Indols. Dabei ist der nucleophile Charakter des 3-Kohlenstoffs entscheidend, da hierbei Elektrophile leicht eingeführt werden können. Die Nucleophilie lässt sich dabei auf die Anwesenheit des (unsubstituierten) Stickstoffs zurückführen. Dies erlaubt den Einbau von z. B. Halogenen und Kohlenstoffelektrophilen (in FRIEDEL-CRAFTS- oder MANNICH-ähnlichen Prozessen). Die Funktionalisierung des 2-Kohlenstoffs kann realisiert werden, indem die Reaktivität des C-3-Kohlenstoffs durch Einführung eines temporären Substituenten am Stickstoff herabgesetzt wird. Diese unterschiedlichen Reaktivitäten konnten somit genutzt werden, 3-Iodindol **27** und 2-Iodindol **28** darzustellen, welche als Ausgangsmaterialien in Pd-katalysierten Reaktionen wie SUZUKI- und SONOGASHIRA-Reaktionen weiter eingesetzt werden sollten (**Schema 38**). In Anlehnung an die Literatur<sup>[121]</sup> wurde Indol in Anwesenheit von KOH in DMF mit I<sub>2</sub> in quantitativer Ausbeute zu **27** umgesetzt, welches jedoch nicht über längere Zeit stabil ist und daher stets direkt weiter umgesetzt wurde. Die Instabilität scheint auf den unsubstituierten Indol-Stickstoff zurückzuführen sein, da durch Amidkupplung erhaltene Produkte des 3-Iodindols (siehe Kapitel **3.2.2**) unter Normalbedingungen durchweg stabil zu sein scheinen. Zum Einbau eines Iodsubstituenten in Position C-2 wurde ein vierstufiges Ein-Topf-Verfahren nach BERGMAN und VENEMALM gewählt.<sup>[122]</sup> Deprotonierung von Indol mit *n*-BuLi in THF bei tiefer Temperatur und anschließendes Durchleiten von CO<sub>2</sub> ergibt ein carbamatgeschütztes Intermediat **29**, welches anschließend mit *t*-BuLi versetzt wird. Dies führt, vermutlich aufgrund der chelatisierenden Wirkung der Carbamatfunktion, zur Deprotonierung des 2-H. Zugabe von 1,2-Diodethan in THF führt zur Funktionalisierung des Kohlenstoffs und anschließendes Versetzen der Reaktionslösung mit H<sub>2</sub>O resultiert in der Abspaltung

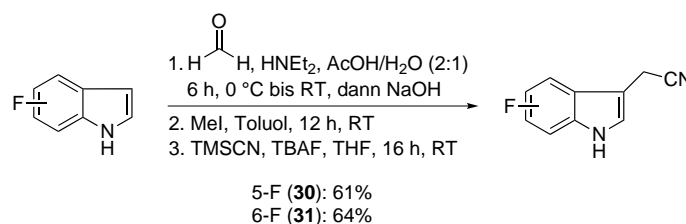
der Carbamateinheit. Somit konnte **28** von REDIES in 99% Ausbeute und hoher Reinheit erhalten werden.<sup>[123]</sup>



**Schema 38:** Synthesen von 3-Iodindol **27** und 2-Iodindol **28**

Der weiter oben erwähnten MANNICH-Reaktion am Indol-C-3-Kohlenstoff kommt eine hohe Bedeutung zu, da sie einen Zugang zu Gramin-artigen Strukturmotiven bietet. Es ist bekannt, dass an solchen Substraten einfach nucleophile Substitutionen nach vorhergehender Erzeugung eines quartären Ammoniumsalzes durchgeführt werden können und somit beispielsweise Derivate des Tryptamins effektiv erhalten werden können. Im Rahmen dieser Arbeit sollten sowohl 5-Fluor-Indol als auch 6-Fluorindol mit Cyanomethylsubstituenten an C-3 versehen werden. Dies konnte durch eine modifizierte dreistufige Sequenz aus der Literatur<sup>[124]</sup> realisiert werden und es wurden **30** in 61% und **31** in 64% Ausbeute erhalten (**Schema 39**).

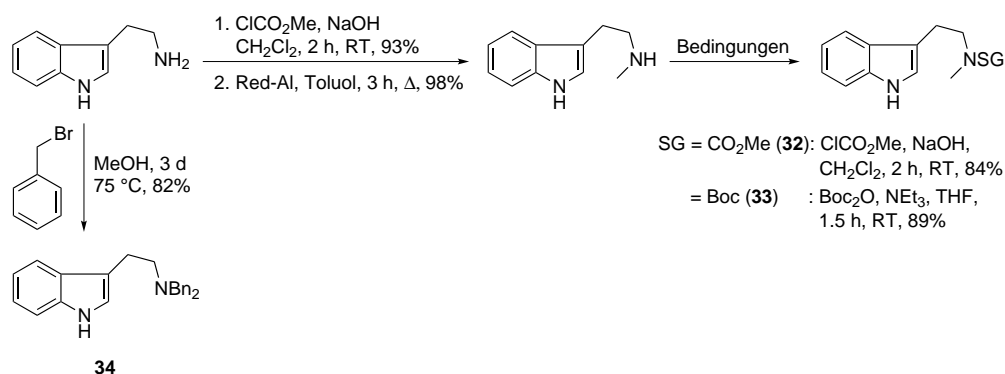
E17, E18



**Schema 39:** Synthesen der fluorierten Cyanomethylindole **30** und **31**

Vom Tryptamin ausgehend konnten geeignete Derivate für die Sequenz aus Acylierung und Cyclisierung erhalten werden. So konnten in dreistufigen Prozessen durch WALTER<sup>[125]</sup> und DE KRUIJFF<sup>[126]</sup> sowohl Methyl- und Alkoxy-carbonylgruppen in der Seitenkette in guten Ausbeuten eingebaut werden, was in der Bildung der *N*-geschützten Produkte **32** und **33** resultierte (**Schema 40**). Auch war eine doppelte Benzylierung des Stickstoffs möglich, was anhand einer Literaturvorschrift<sup>[127]</sup> von SCHLAICH<sup>[128]</sup> realisiert wurde und **34** in 82% Ausbeute lieferte.

Funktionalisierte Tryptamin-Derivate können auch auf andere Art aus den korrespondierenden Indolen erhalten werden.<sup>[129]</sup> Vielfach beschrieben ist beispielsweise die Umsetzung von Indolen mit Oxalylchlorid in Et<sub>2</sub>O bei niedriger Temperatur, was in der



**Schema 40:** Darstellung geeigneter Startmaterialien aus Tryptamin

Bildung von Indoloxoacetylchloriden resultiert, welche isolierbare, begrenzt stabile Intermediate darstellen. Die Säurechloride können nun mit Aminen zu Oxoacetamiden umgesetzt werden. Anschließende Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  ergibt die gewünschten Tryptamin-Derivate in meist exzellenten Ausbeuten über drei Schritte. Mit Blick auf Studien hin zu Naturstoffen wie Vomicin und Novacin wurden ausgehend von oxygenierten Indolen die entsprechenden Tryptaminvorläufer auf diese Art erzeugt. In dreistufigen Umsetzungen konnten somit die sauerstoffs substituierten Derivate 7-Benzyloxyindol **35** und 7-Methoxyindol **36** in die bisfunktionalisierten Indole **37**, **38**, **39** und **40** in durchgehend guten Gesamtausbeuten übergeführt werden (**Schema 41**). Allen Verbindungen ist gemein, dass sie eine *N*-Methylgruppe aufweisen, welche in den komplexeren Strukturen von Vomicin und Novacin ebenfalls vorliegt. Erfreulich ist, dass die Reaktion, wie hinreichend in der Literatur beschrieben, mit sekundären Aminen abläuft und auch das primäre Methylamin als geeignetes Nucleophil in Frage kommt. Dies ermöglicht eine nachträgliche Funktionalisierung des Amins, wodurch eine größere Flexibilität in der Syntheseplanung von derartigen Substanzen gewonnen wird. An der Modellverbindung **38** wurden somit Folgereaktionen durchgeführt, um den freien Stickstoff der Seitenkette mit Schutzgruppen zu versehen. Auf diese Weise konnten die mit Carbamat- und Boc-Schutzgruppen versehenen Derivate **41** und **42** in guten Ausbeuten von 80% und 71% erhalten werden. Eine mesylierte Verbindung **43**, die durch Umsetzung von **38** mit  $\text{MsCl}$  in 74% erhalten wurde, war überraschenderweise nicht stabil und neigte zur Zersetzung, weshalb mit ihr keine weiteren Umsetzungen erfolgten.

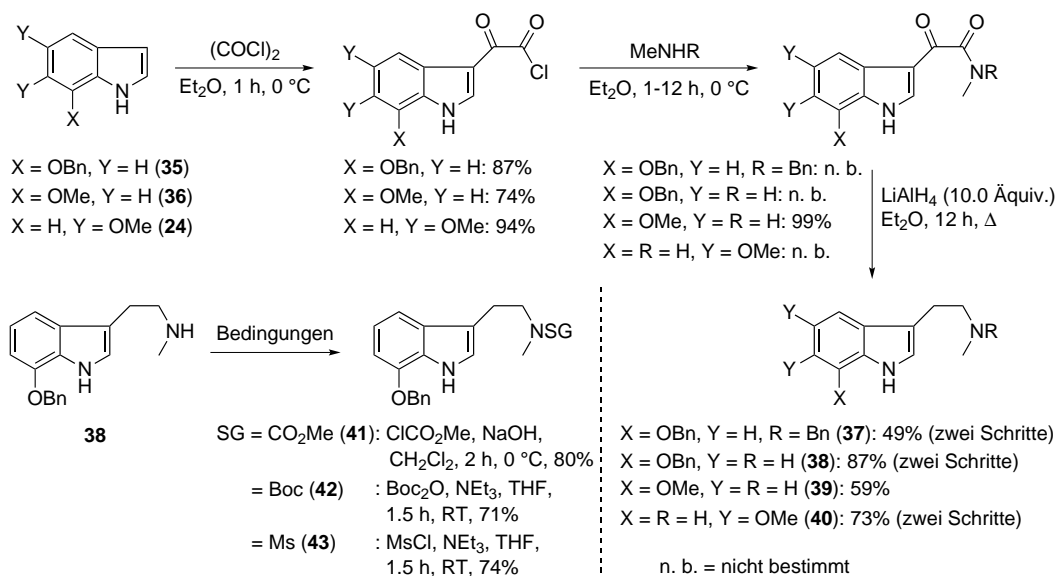
E19–E22

E23, E24

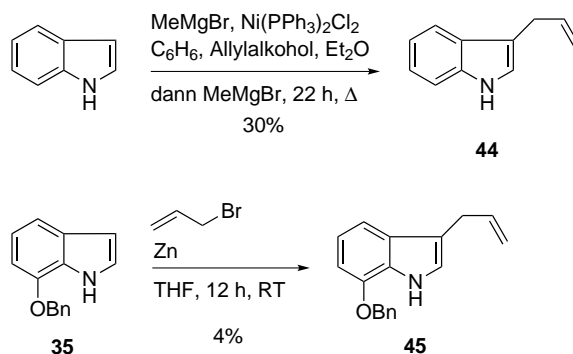
E25

Allylierungen von Indolderivaten an Position C-3 sind literaturbekannt und stellen einen alternativen Zugang zu tryptaminbasierten Strukturen dar, da durch oxidative Spaltung der Allylgruppe und anschließende Überführung in ein Amin durch beispiels-





**Schema 41:** Darstellung von Tryptaminsubstraten aus den korrespondierenden Indolderivaten

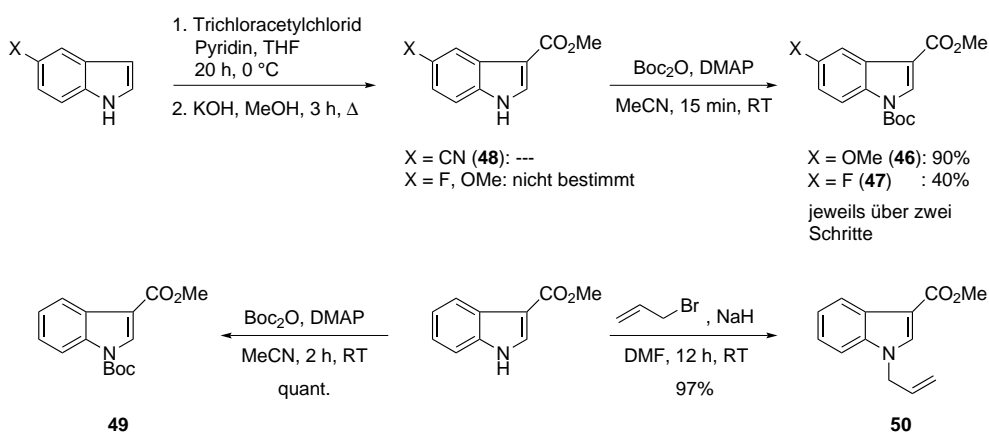


**Schema 42:** Allylierungen von Indol und **35**

weise eine reduktive Aminierung ebenfalls eine substituierte Seitenkette erhalten werden kann. Beispiele hierfür konnte BEEMELMANNs im Rahmen ihrer Dissertation an komplexen Produkten von SmI<sub>2</sub>-vermittelten Prozessen erbringen. Deshalb sollte untersucht werden, inwiefern allylsubstituierte Indole als Präkursoren für SmI<sub>2</sub>-induzierte Cyclisierungen taugen. Anhand einer Vorschrift aus der Literatur<sup>[130]</sup> sollte 3-Allylindol **44** aus Indol dargestellt und weiter funktionalisiert werden, was in mäßiger Ausbeute von 30% gelang. Die Methode führte jedoch bei Einsatz von 7-Benzyloxyindol **35** als Substrat nicht zur Bildung des gewünschten oxysubstituierten Allylindols **45** unter den beschriebenen Bedingungen (**Schema 42**). YADAV beschrieb die Allylierung von Indol- und Pyrrolderi-

vaten durch eine zink-vermittelte BARBIER-Reaktion mit Allylbromiden, was im Falle *N*-unsubstituierter Indole häufig in guten Ausbeuten zur selektiven Funktionalisierung am C-3-Kohlenstoff führte.<sup>[131]</sup> Die Übertragung dieser Methode auf das 7-Benzyloxyindol führte in der Folge zwar zur erhofften Bildung des 3,7-difunktionalisierten Indols **45**, jedoch wurde das Produkt nur in sehr schlechter Ausbeute von 4% neben großen Mengen an nicht umgesetztem Startmaterial erhalten. Optimierungsversuche wie das Erhöhen der Temperatur oder die Verwendung größerer Mengen der eingesetzten Reagenzien erbrachten keine nennenswerte Steigerung der Ausbeute. Zusätzlich kam bei dieser Umsetzung erschwerend hinzu, dass Produkt **45** und 7-Benzyloxyindol säulenchromatographisch aufgrund fast identischen Laufverhaltens nur schwer voneinander zu trennen waren.

E26



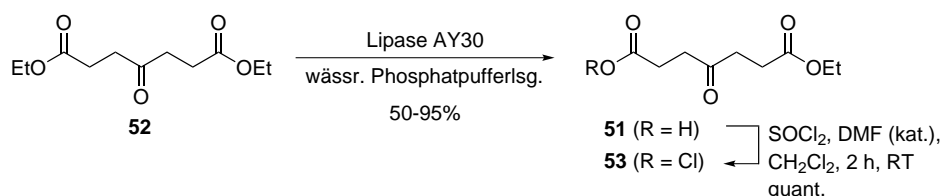
**Schema 43:** Methoxycarbonylierung und Boc-Schützung von Indolderivaten

Da oftmals gezeigt werden konnte, dass Indolyl-Ketyl-Kupplungen besonders effektiv verlaufen, wenn eine Alkoxy-carbonyleinheit am C-3 des Indols vorhanden ist, sollten einige einfache Indole mit dieser Einheit versehen werden. Anschließende Boc-Schützung des Indol-Stickstoffs sollte nun geeignete Vorläufer für SmI<sub>2</sub>-induzierte, intermolekulare Kaskadenreaktionen liefern. GRUNWALD gelang im Rahmen ihrer Bachelorarbeit die Synthese der methoxy- und fluorsubstituierten, mit Methoxycarbonylgruppen in Position 3 versehenen Indole **46** und **47**, welche in einer zweistufigen Sequenz aus Haloform-ähnlicher Methoxycarbonylierung<sup>[132]</sup> und darauffolgender Schützung des Stickstoffs in guten Ausbeuten erhalten wurden (**Schema 43**).<sup>[133]</sup> Erstaunlicherweise gelang der erste Reaktionsschritt nicht, als 5-Cyanindol als Substrat eingesetzt wurde. Dies lässt sich möglicherweise auf den verringerten nucleophilen Charakter des 5-Cyanindols im Vergleich zu den anderen beiden Substraten zurückführen. Daher konnte das gewünschte Derivat **48** nicht erhalten werden. Die Einführung von *N*-Boc- und *N*-Allylschutzgruppen am

E27, E28

Indol-3-carbonsäuremethylester zu den Derivaten **49**<sup>[134]</sup> und **50** gelang in hervorragenden Ausbeuten. E29

Die in den Acylierungen eingesetzte Monocarbonsäure **51** wurde anhand einer Vorschrift von BEEMELMANNS erhalten:<sup>[65]</sup> Enzymatische Spaltung von einer der beiden Esterfunktionen des korrespondierenden Pimelinsäurediesters **52** in wässriger Lösung ergab **51** in variierenden Ausbeuten; oftmals musste eine mehrmalige Zugabe der benötigten Lipase erfolgen, bevor die Reaktion einsetzte. Ebenso stellte sich eine vorhergehende Filtration des Edukts **52** über Celite als nützlich heraus, um das Starten der Reaktion zu erleichtern (**Schema 44**). Die Reaktionskontrolle erfolgte meist optisch, da das Aufklaren der vormals trüben Reaktionslösung als sicherer Indikator für die vollständige Reaktion gilt. Die als Feststoff vorliegende Säure **51** konnte durch Umsetzung mit  $\text{SOCl}_2$  und katalytischen Mengen DMF in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in das korrespondierende Säurechlorid **53** übergeführt werden, welches nach Entfernen des Lösungsmittels direkt für weitere Reaktionen verwendet wurde. E30

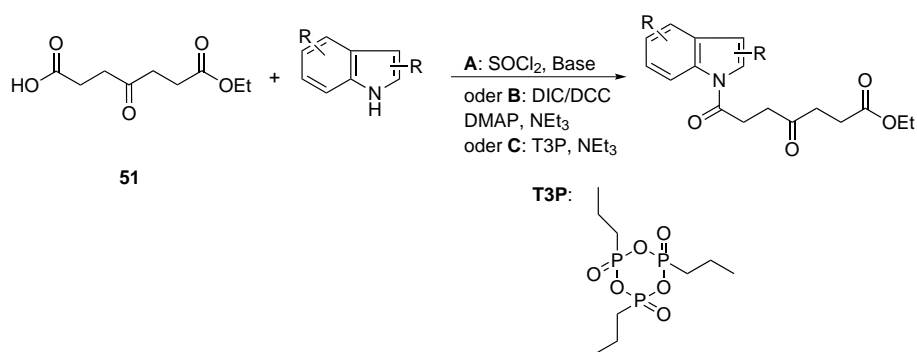


**Schema 44:** Enzymatische Darstellung von **51** und Folgereaktion zu **53**

### 3.2.2 Synthese von Indol-1-ylketonen

Die in Kapitel 3.2.1 dargestellten sowie weitere kommerziell erhältliche Indolderivate konnten nun in Acylierungsprozessen mit Oxocarbonsäuren in geeignete Vorläufer für  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierungen übergeführt werden. Dabei wurde auf mehrere Methoden zurückgegriffen, da in einigen Fällen die gewünschte Umsetzung an bestimmten Substraten nicht mit allen Verfahren kompatibel waren, was exemplarisch erläutert werden soll (*vide infra*). BEEMELMANNS und NITSCH konnten im Rahmen ihrer Arbeiten zeigen, dass *N*-Acylierungen an Indolen durch Umwandlung der entsprechenden Carbonsäure in das korrespondierende Säurechlorid durch  $\text{SOCl}_2$  und anschließende DMAP-katalysierte Kupplung entweder in Anwesenheit von  $\text{NEt}_3$  oder nach vorhergehender Deprotonierung der Indole durch  $\text{NaH}$  effektiv realisiert werden können (**Schema 45**). Diese Umsetzung bietet den Vorteil, dass kaum Nebenprodukte entstehen und das Abtrennen der gewünschten Produkte von den beteiligten Reagenzien meist problemlos verläuft. Des

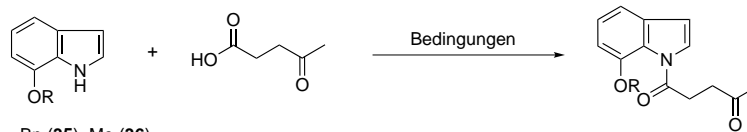
Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Carbodiimiden wie DCC und DIC als Kupplungsreagenzien oftmals zuverlässige Ergebnisse bringt und auf Indole mit einer Vielzahl unterschiedlicher funktioneller Gruppen anwendbar ist. Auch T3P als Kupplungsreagenz konnte erfolgreich eingesetzt werden. Das cyclische T3P ist ein Phosphonsäureanhydrid und weist eine dem  $P_2O_5$  vergleichbare Reaktivität auf, ist jedoch laut Herstellerangaben nicht toxisch, kann aufgrund seines Vorliegens in Lösung problemlos gehandhabt werden und findet inzwischen in vielen verschiedenen Prozessen Anwendung.<sup>[135]</sup> Weiterhin zeichnet das Reagenz aus, dass als Nebenprodukt lediglich ein wasserlösliches Triphosphonatsalz anfällt, welches einfach durch wässrige Aufarbeitung der Reaktion entfernt werden kann, was idealerweise chromatographische Reinigungen nicht erforderlich macht.



**Schema 45:** Wege zur *N*-Acylierung von Indolderivaten mit **51**

Die Umsetzung von Indolen mit Lävulinsäure führte zur Bildung von indoly substituierten Ketonen, welche mit  $SmI_2$  zu tricyclischen Produkten reagieren. Im Rahmen initialer Experimente konnte schnell gezeigt werden, dass für die 7-oxygenierten Indole **35** und **36**, welche im Vergleich zu anderen substituierten Indolderivaten eine erhöhte sterische Hinderung am Stickstoff aufweisen sollten, die etablierten Reaktionsbedingungen von BEEMELMANNS über die Säurechlorid-Route nicht zur Bildung acylierter Produkte führen. Daher sollten anhand der Reaktion von **36** und **35** mit der kostengünstigen Lävulinsäure geeignete Bedingungen gefunden werden, mit denen in der Folge die Substrate für die geplante Kaskadenreaktion dargestellt werden sollten. Verschiedene gängige Reagenzien zur Peptidkupplung wurden getestet, ebenso wie verschiedene Lösungsmittel und Temperaturen. Die Ergebnisse sind in **Tab. 2** zusammengestellt.

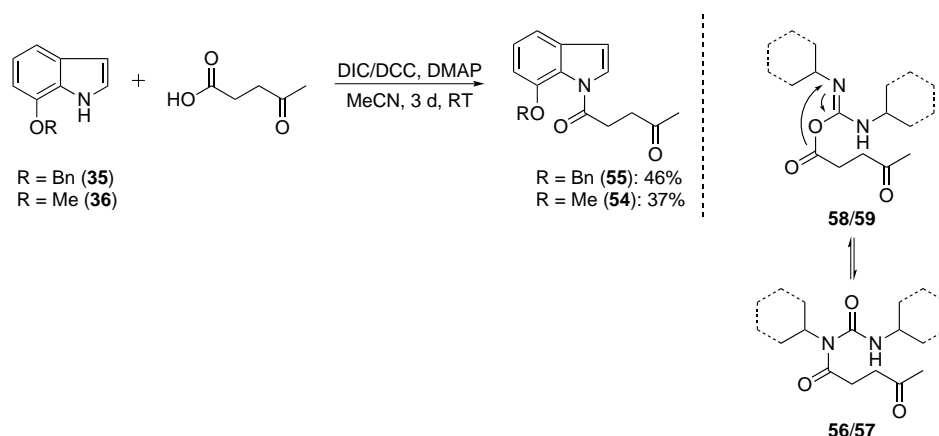
Wie ersichtlich ist, versagen viele etablierte und moderne Reagenzien, welche oft im Rahmen der automatisierten Peptidsynthese zuverlässig die Bildung der gewünschten Amidbindungen vermitteln, in der Synthese der gewünschten Verbindungen **54** und **55**.

**Tabelle 2:** Versuche zur Acylierung von **35** und **36** mit Lävulinsäure

#	Kupplungsreagenz	Temperatur	Produktbildung
1	HCTU, DMAP	RT → 40 °C	✗
2	HATU, DMAP	RT → 40 °C	✗
3	TFFH, DMAP	RT → 40 °C	✗
4	PyBOP, DMAP	RT → 40 °C	✗
5	PyBrOP, DMAP	RT → 40 °C	✗
6	BOP, DMAP	RT → 40 °C	✗
7	DCC, DMAP	RT	✓
8	DIC, DMAP	RT	✓
9	EDAC·HCl, DMAP	RT → 40 °C	✗
10	HOBt, DMAP	RT → 40 °C	✗
11	HOAt, DMAP	RT → 40 °C	✗
12	T3P	RT → 40 °C	✗

Lediglich bei Einsatz der beiden Carbodiimide DCC und DIC (Einträge 7 und 8) konnte mittels DC-Analyse das rasche Auftauchen eines neuen, polarereren Spots beobachtet werden. Sämtlichen weiteren Umsetzungen ist gemein, dass die gewünschten Produkte nicht einmal in detektierbaren Spuren gebildet wurden. Dies ließ sich sowohl bei Umsetzungen bei RT beobachten als auch bei erhöhter Temperatur (40 °C). Erstaunlich ist hierbei, dass ein weiteres eingesetztes Carbodiimid, das EDAC als HCl-Salz (Eintrag 9), nicht wie DCC und DIC zur Produktbildung führte, was auf die schlechtere Löslichkeit des Salzes in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zurückzuführen sein könnte. Nachfolgende optimierende Experimente ergaben, dass die Acylierungen von **35** und **36** auch mit verändertem Lösungsmittel (MeCN anstelle von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) durchführbar ist.

Vorteilhaft an dieser Methode ist, dass sie aus präparativer Hinsicht wesentlich einfacher durchzuführen ist als die Route über die korrespondierenden Säurechloride, welche zeitintensiver ist und das Arbeiten unter Schutzgas aufgrund der Labilität der Säurechloride voraussetzt. Bei Versuchen zur Darstellung größerer Mengen **54** und **55** zeigten



**Schema 46:** *N*-Acylierung von **35** und **36**

sich jedoch schnell die Grenzen dieser Reaktionsbedingungen: Selbst bei Einsatz mehrerer Äquivalente Kupplungsreagenz und DMAP konnten nie vollständige Umsätze der Startmaterialien **35** und **36** beobachtet werden (**Schema 46**). Als Nebenprodukte der Umsetzungen von Carbodiimiden fallen die entsprechenden Harnstoffderivate an, welche zu großen Teilen aus der Reaktionslösung in MeCN ausfallen und durch Filtration gut abgetrennt werden können, jedoch die Reinigung weiter erschweren. MANGALAGIU und Mitarbeiter beschrieben die Bildung eines dreifach substituierten Harnstoffderivats als Produkt einer Umlagerung, welche an einer Zwischenstufe der Reaktion der Carbonsäure und des Carbodiimids stattfindet.<sup>[136]</sup> Dies resultierte in den vorliegenden Reaktionen vermutlich in der Bildung der Derivate **56** (ausgehend von DIC) und **57** (ausgehend von DCC), welche in nicht unbeträchtlichen Ausbeuten anfallen und oftmals den Acylierungsprodukten ähnliche  $R_f$ -Werte aufweisen. Ebenso möglich ist jedoch, dass diese Nebenprodukte die Strukturen **58** und **59** aufweisen und es sich somit tatsächlich um isolierbare Intermediate der Amidkupplung handelt. HÖFERT und MATUSCH konnten im Rahmen ihrer Cytotoxizitätsstudien am Naturstoff Podophyllotoxin und seiner Derivate eine Verbindung mit ähnlichem Aktivestermotiv isolieren und testen.<sup>[137]</sup> Eine genaue spektroskopische Unterscheidung der beiden Verbindungen war nicht ohne weiteres möglich. Das ähnliche Laufverhalten der Nebenprodukte gestaltete es schwierig, vor allem in Bezug auf die einfachere Reinigung von Indolylketonen als Produkte der Reaktion von Indolen mit Säurechloriden, die gewünschten Produkte rein zu erhalten. Dennoch konnten die gewünschten Derivate **54** und **55** in 37% bzw. 46% isoliert werden. An der höheren Ausbeute von **55** mit dem sterisch anspruchsvolleren Substituenten im Vergleich mit **54** wird ersichtlich, dass bei Einsatz von DCC oder DIC die sterische Hinderung durch die

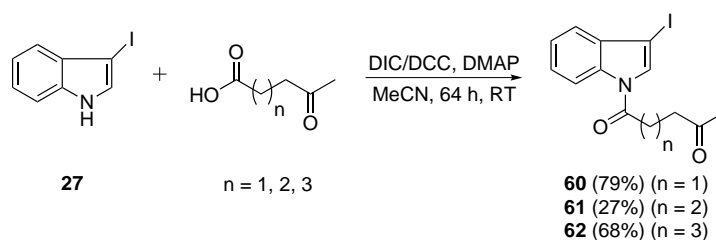
E31, E32

Etherfunktion an Position 7 des Indols nur zu einem gewissen Grad eine Rolle spielt. Die mäßigen Ausbeuten der Umsetzungen lassen sich möglicherweise zusätzlich darauf zurückführen, dass durch die großen Substituenten die Koplanarität der Amidbindung gestört wird, was die direkte Spaltung der neugeknüpften Bindung mit sich bringt.

Nachdem geeignete Reaktionsbedingungen gefunden werden konnten (Überschuss an DIC/DCC; Reaktion in MeCN bei RT), wurde frisch hergestelltes 3-Iodindol **27** mit Lävulinsäure umgesetzt. Das gewünschte Produkt **60** konnte mehrmals in hohen Ausbeuten von bis zu 79% erhalten werden (**Schema 47**). Durch den lediglich 1.5-fachen Überschuss an DCC und die hohe Ausbeute wurde in diesem Fall die Reinigung der Verbindung signifikant vereinfacht. Ein Grund für das effektive Ablaufen der Reaktion bei Iod- anstelle von Alkoxysubstitution des Indols ist auf den ersten Blick nur schwer auszumachen. Lediglich sterische Faktoren sollten keine nennenswerte Rolle spielen, wie aus dem Vergleich der Acylierungsergebnisse zu den beiden Alkoxyindolderivaten **55** und **54** hervorgeht. In analoger Weise wurde **27** mit den zur Lävulinsäure homologen 4-Acetylbuttersäure und 6-Oxoheptansäure zu den  $\delta$ - und  $\epsilon$ -Indolylketonen **61** (27%) und **62** (68%) umgesetzt, wobei die im Kontrast sehr geringe Ausbeute von **61** auf eine schwierige Trennung von den Nebenprodukten der Reaktion zurückzuführen ist.

E33

E34, E35



**Schema 47:** Darstellung von **60**, **61** und **62** aus **27**

Die Umsetzung diverser Indole mit Pimelinsäuremonoethylester **51** erbrachte nun verschiedene geeignete di- und polysubstituierte Vorläufer für Kaskadenprozesse, welche in **Tab. 3** zusammengefasst sind. Ausgehend von am aromatischen Sechsring des Indols fluorierten Derivaten ließen sich die *N*-Acyindole **64**, **65**, **67** und **69** (Einträge 1, 2, 4 und 6) in mäßigen bis guten Ausbeuten von bis zu 70% darstellen. Ebenso war es möglich, die beiden fluorierten Gramin-Derivate **30** und **31** am Indol-Stickstoff zu funktionalisieren (Einträge 3 und 5). Für diese beiden Substanzen musste jedoch auf die Route über das Säurechlorid zurückgegriffen werden, da das anfallende, von der Pimelinsäure abgeleitete Harnstoffderivat **63** bei Umsetzung mit DIC/DMAP trotz mehrmaliger chromatographischer Reinigung nicht von den Produkten getrennt werden konnte. Dies

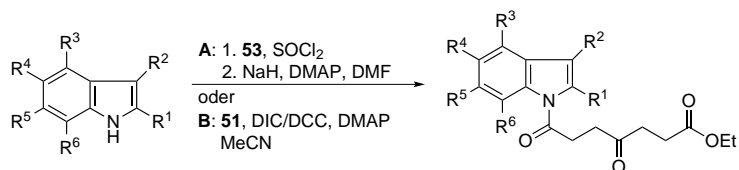
ist insofern bedauerlich, da somit **66** und **68** in lediglich 18% bzw. 11% Ausbeute isoliert werden konnten; die DIC-vermittelten Reaktionen zeigten nach DC-Analyse eine signifikante Produktbildung, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass hier bessere Ausbeuten erhalten hätten werden können. Eine höhere Zahl an Fluorsubstituenten im aromatischen Ring wirkte sich anscheinend negativ auf die Reaktion aus, da von allen Fluorindolen das disubstituierte **22** die geringste Ausbeute bei der Umsetzung zu **70** erbrachte (24%; Eintrag 7). Erstaunlicherweise fällt auch die Korrelation der verringerten Ausbeuten mit dem Fluorsubstituenten an C-7 des Indols auf; da es sich hierbei formal um einen *ortho*-Substituenten eines aromatischenamins handelt und ein elektronischer Einfluss leicht ausgeschlossen werden kann (das entsprechende "*para*"-Derivat **65** weist mit 54% eine deutlich bessere Acylierungsausbeute auf), scheint es einen negativen sterischen Einfluss des Fluors zu geben. Dies erscheint überraschend und kontraintuitiv, da sterisch anspruchsvollere Funktionen wie in den 7-Alkoxyindolderivaten **55** und **54** diesen Effekt nicht zu zeigen scheinen.

Unter Verwendung der Kupplungsreagenzien DCC und DIC wurden nun als nächstes weitere Indole mit verschiedenen Substituenten am aromatischen Ring *N*-acyliert. So konnte die Synthese der in 4-Position methoxy- und methylsubstituierten Indole **71** und **72** in 49% und 42% realisiert werden (Einträge 8 und 9). Ein analoges acyliertes 4-Cyanindol **73** konnte nicht erhalten werden, da die säulenchromatographische Trennung vom Startmaterial aufgrund fast identischen Laufverhaltens nicht gelang (Eintrag 10). Das von NITSCH und BEEMELMANNs zuvor dargestellte dimethoxysubstituierte Indolderivat **74**, welches unter teils drastischen Bedingungen (KH als Base) auf der Säurechlorid-Route mit oftmals stark schwankenden Ausbeuten erhalten wurde, konnte durch Einsatz von DIC präparativ einfach in 40% Ausbeute wiederholt synthetisiert werden (Eintrag 11). Auch die beiden in 7-Position funktionalisierten Methoxy- und Benzyloxyindole konnten in die jeweiligen *N*-Acylderivate **75** und **76** übergeführt werden, wobei hier in Analogie zu den Umsetzungen mit Lävulinsäure (siehe Darstellungen von **54** und **55**) erstaunlicherweise eine höhere Ausbeute bei Umsetzung des sterisch anspruchsvolleren Substrats erreicht werden konnte (Einträge 12 und 13).

In Anbetracht der glatten Umsetzung von **27** und Lävulinsäure zu **60** scheint es wenig verwunderlich, dass bei der analogen Umsetzung durch MAVROSKOUFIS mit **51** das gewünschte Produkt **78** in vergleichbarer Ausbeute von 85% erhalten wurde (Eintrag 15).<sup>[138]</sup> Erfreulicherweise lieferte die Reaktion von 2-Iodindol unter gleichen Reaktionsbedingungen **77** in noch höherer Ausbeute von 91% (Eintrag 14). Die Tryptaminderivate **32**, **33** und **34** konnten nach Deprotonierung und Umsetzung mit dem Pimelinsäurechlorid zu den gewünschten Verbindungen **80**, **81** und **82** in unbefriedigenden

---



**Tabelle 3:** Acylierung von Indolen mit **53** bzw. **51** ( $R^x = \text{H}$ , wenn nicht anders angegeben)

#	Substrat	Nr.	Bed.	Produkt	Ausbeute	Versuch
1	$R^3 = \text{F}$	–	B	<b>64</b>	70%	E36
2	$R^4 = \text{F}$	–	B	<b>65</b>	54%	E37
3	$R^4 = \text{F}$ $R^2 = \text{CH}_2\text{CN}$	<b>30</b>	A	<b>66</b>	18%	E38
4	$R^5 = \text{F}$	–	B	<b>67</b>	61%	E39
5	$R^5 = \text{F}$ $R^2 = \text{CH}_2\text{CN}$	<b>31</b>	A	<b>68</b>	11%	E40
6	$R^6 = \text{F}$	<b>21</b>	B	<b>69</b>	30%	E41
7	$R^4 = R^6 = \text{F}$	<b>22</b>	B	<b>70</b>	24%	E42
8	$R^3 = \text{OMe}$	–	B	<b>71</b>	49%	E43
9	$R^3 = \text{Me}$	–	B	<b>72</b>	42%	E44
10	$R^3 = \text{CN}$	–	B	<b>73</b>	—	—
11	$R^4 = R^5 = \text{OMe}$	<b>24</b>	B	<b>74</b>	40%	E45
12	$R^6 = \text{OMe}$	<b>36</b>	B	<b>75</b>	32%	E46
13	$R^6 = \text{OBn}$	<b>35</b>	B	<b>76</b>	56%	E47
14	$R^1 = \text{I}$	<b>28</b>	B	<b>77</b>	91%	E48
15	$R^2 = \text{I}$	<b>27</b>	B	<b>78</b>	85%	E49
16	$R^2 = \text{Allyl}$	<b>44</b>	B	<b>79</b>	12%	E50
17	$R^2 =$	<b>32</b>	A	<b>80</b>	20%	E51
18	$R^2 =$	<b>33</b>	A	<b>81</b>	31%	E52
19	$R^2 =$	<b>34</b>	A	<b>82</b>	47%	E53
20	$R^2 =$	<b>85</b>	B	<b>83</b>	58%	E54
21	$R^2 =$ $R^4 = \text{OMe}$	–	B	<b>84</b>	35%	E55

Ausbeuten umgesetzt werden (Einträge 17, 18 und 19). Bemerkenswert ist, dass die Acylierungsbedingungen durch Einsatz von DIC oder DCC und DMAP in den Fällen der *N*-carbamatfunktionalisierten Verbindungen **80** und **81** gänzlich ergebnislos blieben. DC-Kontrolle der Reaktionslösungen zeigte nicht die Bildung der Produkte an, was durchaus überrascht; die strukturell ähnliche *N*-dibenzylierte Verbindung **82** ging in einer Testumsetzung die gleiche Reaktion laut DC-Kontrolle bereitwillig ein. Offenbar ist die Alkoxy-carbamateinheit für die verringerte Reaktivität der beiden Substanzen verantwortlich, auch wenn ein genauer Grund dafür nicht ersichtlich ist. Erst die irreversible Deprotonierung mit NaH generiert eine zur Reaktion fähige Spezies. Die beobachteten niedrigen Ausbeuten können möglicherweise auf einen nucleophilen Angriff des Indolyl-Anions auf die Carbamatfunktionen anderer Moleküle als potentielle Nebenreaktion zurückgeführt werden. Dies würde zudem erklären, weshalb die Ausbeute von **82** höher ausfällt, da weder Wasserstoffbrückenbildung noch nucleophile Nebenreaktionen an der dibenzylierten Seitenkette möglich sind. Einen widersprüchlichen Befund liefert hingegen die Umsetzung des im menschlichen Körper als Hormon fungierenden Melatonins, welches ebenfalls als Tryptaminderivat betrachtet werden kann. Das sekundäre Amin in der Seitenkette stellt ein zweites reaktives Zentrum zur Amidbildung dar; des Weiteren bietet die Acetylgruppe die Möglichkeit zur intermolekularen Wasserstoffbrückenbildung. Jedoch verlief hier die Umsetzung mit DCC zu **84** mäßig erfolgreich bei verlängerter Reaktionszeit (35%; Eintrag 21).

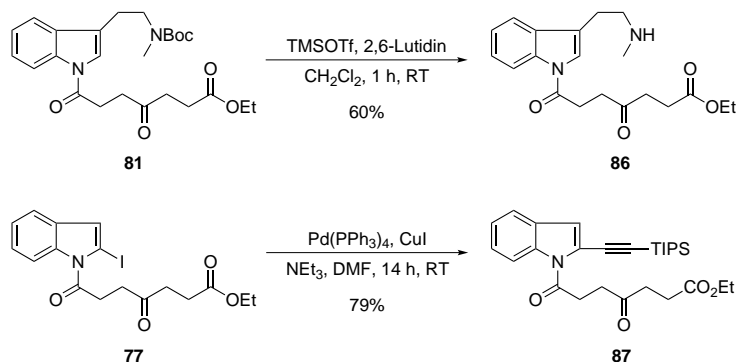
Zwei weitere 3-alkylsubstituierte Indole konnten in Substrate für SmI<sub>2</sub>-induzierte Cyclisierungen übergeführt werden. 3-Allylindol **44** konnte lediglich in unbefriedigender Ausbeute von 12% zu **79** umgesetzt werden (Eintrag 16), wobei hier Substrat und Produkt sehr ähnliche R<sub>f</sub>-Werte aufweisen, was die Trennung erschwerte. Ein von GLADOW im Rahmen seiner Dissertation synthetisiertes<sup>[139]</sup> und zur Verfügung gestelltes trifluormethylsubstituiertes Indol **85** ließ sich in akzeptabler Ausbeute von 58% zu **83** umsetzen (Eintrag 20).

Durch Folgetransformationen von **81** und **77** konnten zwei weitere Cyclisierungsvorläufer erhalten werden: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in **81** durch TMSOTf und 2,6-Lutidin in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab das sekundäre Amin **86** in 60% Ausbeute (**Schema 48**). Durch Palladium-katalysierte SONOGASHIRA-Kupplung wurde **77** in das 2-alkinylsubstituierte Indolderivat **87** in 79% übergeführt.

E56

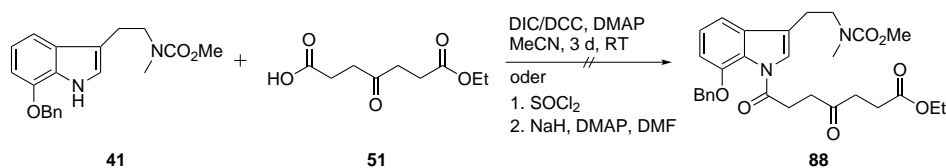
E57

Nach dem erfolgreichen Auffinden geeigneter Reaktionsbedingungen zur *N*-Acylierung 7-alkoxylierter Indole wurde als nächsten versucht, die Methode auf 3,7-disubstituierte Indolderivate anzuwenden. Als Testverbindung wurde das Benzyloxyindolderivat **41** aufgrund des geringen Preises des Startmaterials **35** und der effektiven Syntheseroute ge-

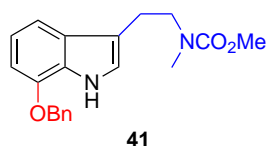


**Schema 48:** Folgefunktionalisierungen von **81** und **77**

wählt. Die Umsetzung des Derivats mit **51**, DIC und DMAP in MeCN bei RT führte jedoch nicht zur Bildung des gewünschten Produkts **88** (**Schema 49**). Dies deckt sich bedauerlicherweise mit den Beobachtungen, welche bei den Versuchen zur Darstellung der 7-unsubstituierten alkoxy-carbonylgeschützten Tryptaminderivate **80** und **81** gemacht wurden. Da der maßgebliche Faktor für die nicht stattfindende Reaktion die Präsenz von Boc- bzw. Methoxycarbonylschutzgruppen zu sein scheint, wurde nun die Umsetzung mit dem Pimelinsäurechlorid nach Deprotonierung mit NaH untersucht. Wiederum konnte keine Reaktion festgestellt und lediglich Startmaterial zurückerhalten werden, was auf die gleiche Reaktionsträgheit wie bei den 3-unsubstituierten 7-Alkoxyindolen **36** und **35** in deren Umsetzungen zu **54** und **55** zurückzuführen ist. Die beobachteten Ergebnisse legen demzufolge den Schluss nahe, dass die Präsenz von 7-Alkoxyfunktionen *N*-Acylierungen unter Einsatz der Carbonsäurechloride und DMAP verhindert, wohingegen carbamatfunktionalisierte Tryptamin-Seitenketten hinderlich für Acylierungsreaktionen durch Carbodiimid-Vermittlung sind (**Schema 50**). Wie erwartet konnten vergleichbare Ergebnisse erhalten werden, wenn **42** den Reaktionsbedingungen unterworfen wurde. Auch ein Screening mit den restlichen in **Tab. 2** aufgeführten Reaktionsbedingungen blieb erfolglos, weshalb weitere Methoden zur Acylierung untersucht wurden.



**Schema 49:** Versuche zur *N*-Acylierung von **41**



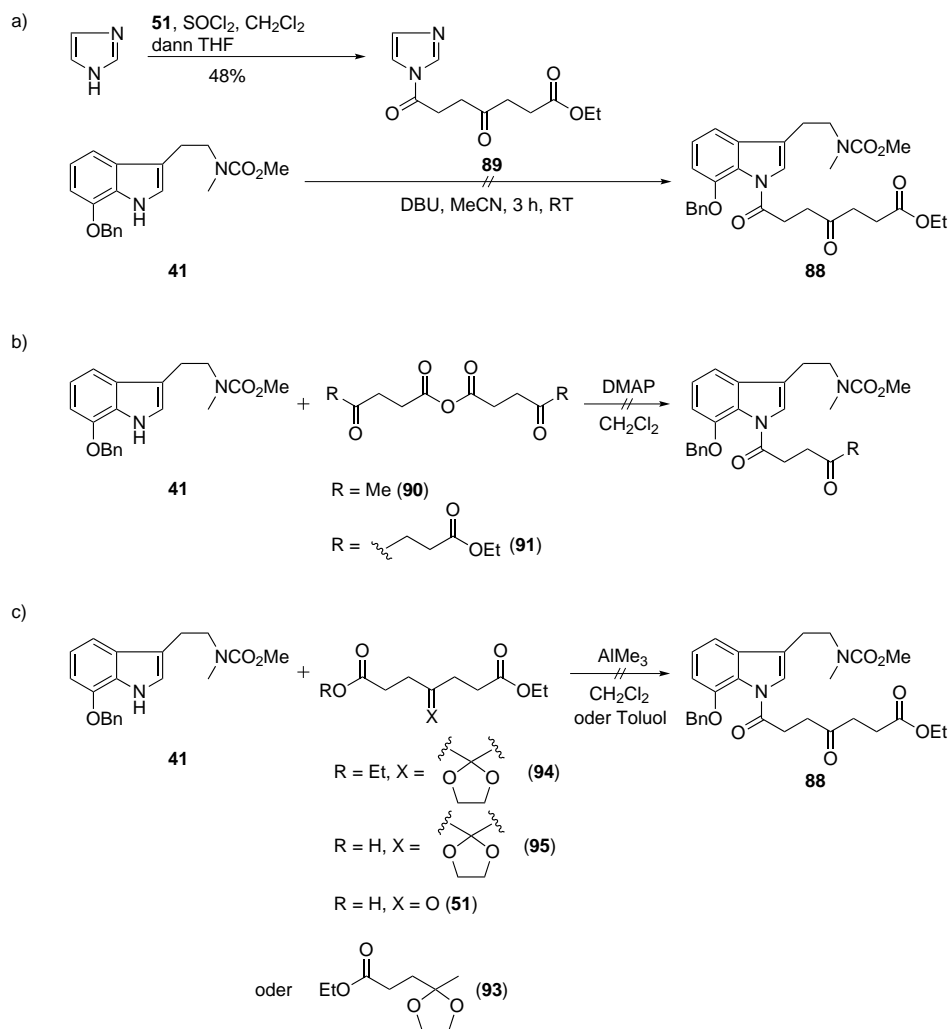
	3-Substitution	7-Substitution	3,7-Disubstitution
Säurechlorid	✓	✗	✗
Carbodiimid	✗	✓	✗

**Schema 50:** Vergleich der Methoden zur *N*-Acylierung von spezifisch substituierten Indolen am Beispiel **41**

SARPONG beschrieb kürzlich eine neuartige elegante Methode zur *N*-Acylierung von Indolen, welche auf der Synthese und dem Einsatz von Carbonylazolen beruht.<sup>[140]</sup> In Kombination mit DMAP ergibt sich ein reaktives System, welches selektiv zur Funktionalisierung des Indol-Stickstoffes in kurzer Zeit (typischerweise 1-2 h) fähig ist. Das von **51** ausgehend benötigte Imidazolcarbammat **89** konnte den beschriebenen Bedingungen folgend aus dem Säurechlorid **53** und Imidazol in mäßiger Ausbeute dargestellt werden. **89** stellte sich als erstaunlich instabil heraus, weshalb die Verbindung direkt weiter umgesetzt werden musste. Die Testreaktion mit **41** führte nicht zur Bildung des gewünschten *N*-Acyindols **88**, was möglicherweise direkt auf die Tendenz zur Zersetzung des Substrats **89** zurückzuführen ist (**Schema 51**, a)). Anschließend wurde getestet, ob die von **51** und Lävulinsäure abgeleiteten Säureanhydride **90** und **91**, dargestellt anhand einer Literaturvorschrift,<sup>[141]</sup> für die gewünschte Reaktion geeignet sind. Doch auch das Versetzen beider Anhydride mit **41** in Anwesenheit von DMAP resultierte nicht in der gewünschten Reaktion (**Schema 51**, b)). Eine weitere etablierte Möglichkeit zur Amidsynthese stellt die Verwendung der WEINREB-Methode unter Verwendung des LEWIS-sauren Trimethylaluminiums dar. WEINREB konnte zeigen, dass die Umsetzung von Estern mit Aminen in Gegenwart von AlMe<sub>3</sub> zur Aluminiumierung des Amins und damit zur Generierung einer stark nucleophilen Spezies führt, welche mit dem Ester das korrespondierende Amid bildet.<sup>[142]</sup> In der Folge wurden weitere Arbeiten vorgestellt, in denen gezeigt wurde, dass bei erhöhter Temperatur sogar Carbonsäuren direkt mit dem metallierten Amin zu Amiden umgesetzt werden können.<sup>[143,144]</sup> Triebkraft dieses Prozesses scheint die Bildung stabiler Hydroxykomplexe des Aluminiums zu sein. Da angenommen wurde, dass die freie Ketofunktion, welche sowohl in der Lävulinsäure als auch den Derivaten der Pimelinsäure wie **52** vorliegt, zur unerwünschten Nebenproduktbildung führen könnte,

E58

musste zuerst das Keton in beiden Substanzen als Ketal maskiert werden. Dies gelang ausgehend vom Lävulinsäuremethylester **92**, welcher durch Umsetzung von Lävulinsäure mit katalytischen Mengen  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in kochendem MeOH in guter Ausbeute darstellbar ist.<sup>[145]</sup> Die Reaktionen von **92** und **52** mit Ethylenglykol und katalytischen Mengen *p*-TsOH in siedendem Toluol ergaben die gewünschten 1,3-Dioxolanderivate **93** und **94** in ebenfalls guten Ausbeuten.

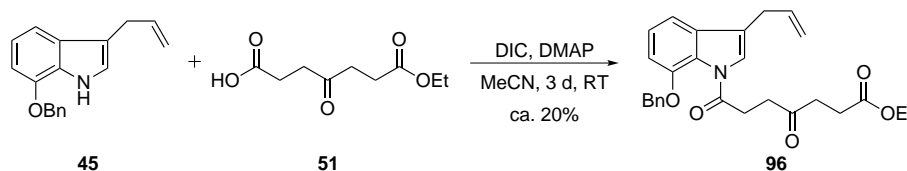


**Schema 51:** Diverse Versuche zur *N*-Acylierung von **41**

Trotz beobachteter, wenngleich schwacher Gasentwicklung bei Versetzen des Indolderivats **41** mit  $\text{AlMe}_3$ , welche auf das bei der Aluminierung des Amins freiwerdende Methan zurückzuführen ist, konnte bei der Umsetzung der Mono- und Diester **93** und

**94** unter den Bedingungen von WEINREB keinerlei Produktbildung beobachtet werden (**Schema 51**, c)). Stattdessen war auch in diesen Fällen die Rückgewinnung von Startmaterial **41** möglich. Auch die Umsetzung der Carbonsäure **95**, welche durch einfache Esterhydrolyse von **94** entsprechend einer Literaturvorschrift<sup>[146]</sup> erhalten wurde, resultierte nicht in der Bildung des gewünschten Produkts; vielmehr war auch hier keinerlei Umsetzung zu beobachten. So muss festgestellt werden, dass die Bildung 1,3,7-trisubstituierter Tryptaminderivate, welche als Startmaterialien für eine potentielle Totalsynthese des *Strychnos*-Alkaloids Vomicin fungieren könnten, auf verschiedenen Wegen nicht möglich war.

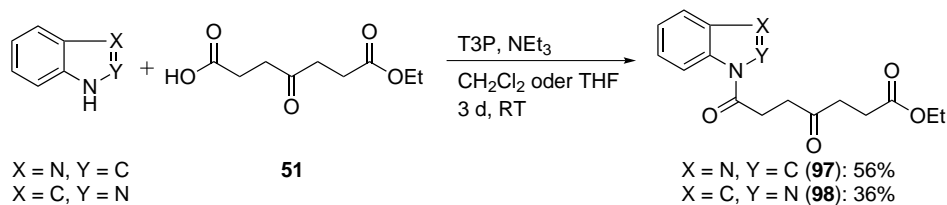
Trotz der beschriebenen Probleme bei der Darstellung von **45** wurde ausreichend Material für eine angestrebte Acylierung mit **51** erhalten. Erfreulicherweise entstand bei der Umsetzung mit DIC und DMAP eine neue Verbindung, welche nach säulenchromatographischer Reinigung als das gewünschte *N*-acylierte 3-Allyl-7-benzyloxyindolderivat **96** identifiziert werden konnte (**Schema 52**). Leider wurde auch bei dieser Umsetzung kein reines Produkt erhalten, da es nur als Mischung mit **63** nach der Säulenchromatographie anfiel. Die ungefähre Ausbeute von etwa 20% bestätigt, dass allylsubstituierte Indole, analog zur Umsetzung von **44** zu **79**, keine geeigneten Substrate dieses Prozesses darstellen, auch wenn nicht sofort ersichtlich ist, weshalb die Reaktion so schlecht abläuft. Weitere Versuche sind deshalb nötig, um die beiden Reaktionen (C-3-Allylierung, gefolgt von *N*-Acylierung eines Alkoxyindols) zu optimieren, was die Darstellung größerer Mengen an Startmaterialien für nachfolgende Cyclisierungen erlaubt.



**Schema 52:** Darstellung von **96** durch DIC-vermittelte *N*-Acylierung von **45**

Abschließend wurde versucht, einige weitere dem Indol ähnliche *N*-Heterocyclen in Vorläufer für Kaskadenreaktionen zu überführen, was in stickstoffreicheren komplexen Molekülen resultieren würde. Sowohl von BEEMELMANN'S an einem Pyrrolderivat als auch von NITSCH an einem *N*-alkylierten Azaindolvorläufer wurden Versuche auf diesem Gebiet unternommen. Dem Imidazolderivat **89** hätte dabei neben seinem Einsatz als Acylierungsmittel für Indolderivate auch die Rolle als Substrat einer Sm<sub>2</sub>-induzierten Reaktion zukommen können. Aufgrund der hohen Instabilität des Substrats wurde jedoch auf eine Umsetzung verzichtet. Erfolgreich verlief jedoch die Darstellung eines Cyclisie-

rungsvorläufers **97**, welcher aus Benzimidazol und **51** unter Vermittlung von T3P und  $\text{NEt}_3$  gewonnen werden konnte (**Schema 53**). Versetzen der Reaktionslösung mit Hexan führte zum Ausfallen des Produkts, welches anschließend durch einfache Filtration in 56% Ausbeute erhalten wurde. Unter den gleichen Bedingungen wurde anschließend Indazol mit **51** und T3P umgesetzt. Nach initialer Säulenchromatographie und anschließender weiterer Reinigung durch HPLC wurde **98** in mäßiger Ausbeute von 36% erhalten. E59 E60



**Schema 53:** Darstellung des Benzimidazolderivats **97** und des Indazolvorläufers **98**

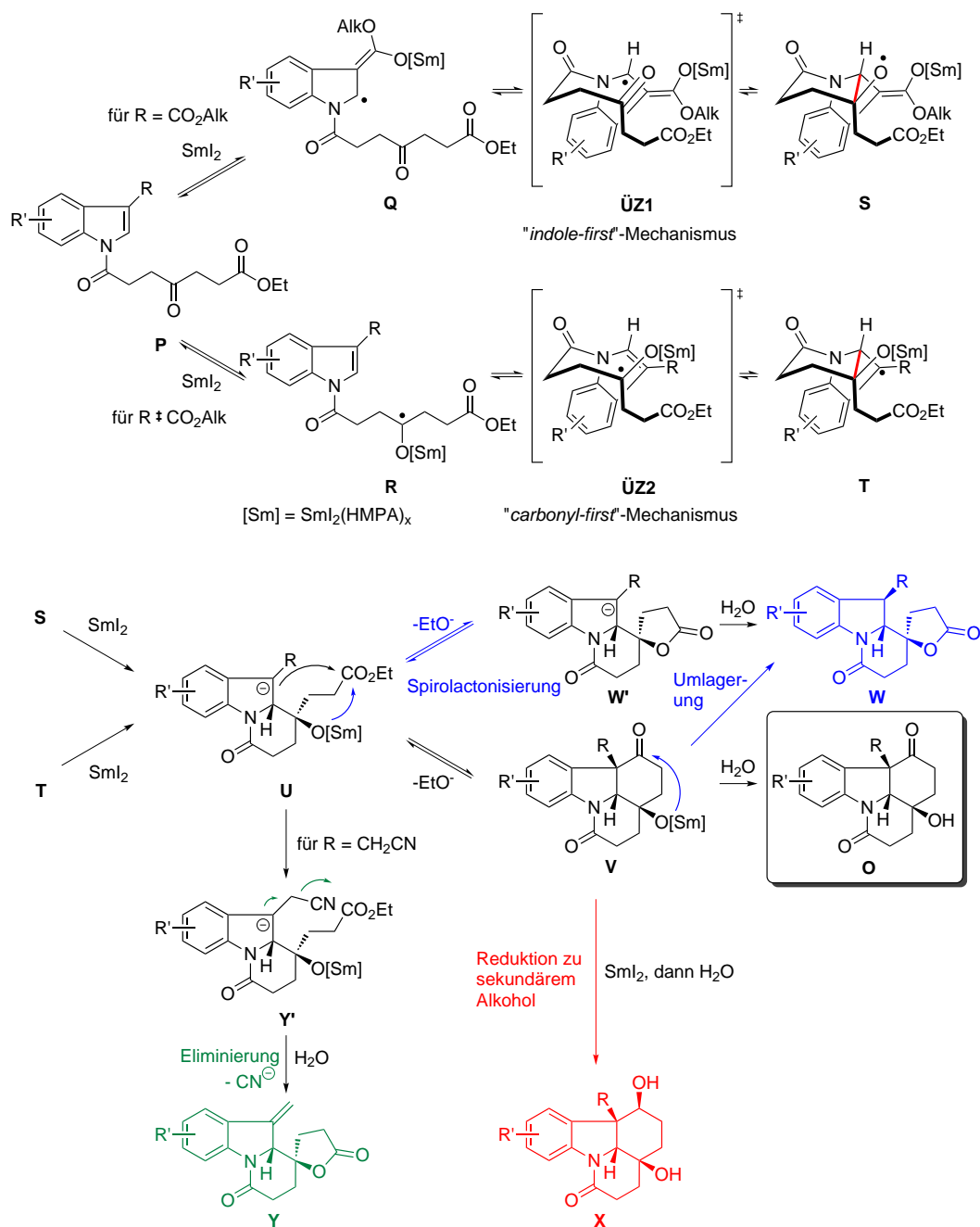
### 3.3 Möglichkeiten und Grenzen $\text{SmI}_2$ -induzierter Kaskadenreaktionen

#### 3.3.1 Mechanistische Betrachtungen

Die von Lävulin- oder Pimelinsäure abgeleiteten Cyclisierungsvorläufer, deren Darstellung in Kapitel 3.2.2 ausführlich diskutiert wurde, sollten nun mit  $\text{SmI}_2$  zu komplexen tri- und tetracyclischen Molekülen umgesetzt werden. Da auf der Stufe der ersten C-C-Bindungsknüpfung zwischen dem C-2-Kohlenstoff der Indoleinheit und dem vermutlich generierten Ketylradikal ein hochgeordneter Übergangszustand durchlaufen wird, kommt es in der Folge zu einem hohen Maß an Diastereoinduktion in den resultierenden Zielmolekülen, was den präparativen Nutzen dieser Transformation unterstreicht.

Es wird angenommen, dass die Bildung der Cyclisierungsprodukte **O** in Abhängigkeit der Substitution des Indolkerns auf zweierlei Art vonstatten gehen kann, wobei in beiden Fällen das Produkt identisch ist (**Schema 54**). Bei Vorhandensein einer Alkoxy-carbonyleinheit am C-3-Kohlenstoff des Indols **P** kommt es bei der Umsetzung mit  $\text{SmI}_2$  zur Bildung eines Indolyradikals **Q**. Dieses ist aufgrund der Alkoxy-carbonylgruppe hervorragend stabilisiert. Dieser Fall wird als "*indole-first*"-Mechanismus bezeichnet und führt über einen geordneten sechsgliedrigen Übergangszustand **ÜZ1** (entsprechend dem BECKWITH-HOUK-Modell) zum Intermediat **S**. Werden andere, nicht mit einer solch guten Akzeptoreinheit funktionalisierte Indolderivate umgesetzt, resultiert dies in der Bildung eines Samariumketyls **R**. Man spricht deshalb von einem "*carbonyl-first*"-Mechanismus, wobei in diesem Fall aus dem korrespondierenden Übergangszustand **ÜZ2** das kohlenstoffzentrierte Radikal **T** hervorgeht. Der Wasserstoff am Indol-C-2-Kohlenstoff und die Samariumalkoholatfunktion ordnen sich in *cis*-Stellung zueinander an, was aus dem hohen sterischen Anspruch des reagierenden Samarium-HMPA-Komplexes (siehe **Schema 3** in Kapitel 1.1.1) resultiert. Ein weiterer Elektronenübertrag von einem zweiten Äquivalent Samariumdiodid erzeugt nun ein Carbanion **U** am C-3-Kohlenstoff. Dieses kann nun beispielsweise durch Protonenquellen wie  $^t\text{BuOH}$  oder durch Elektrophile wie Bromacetonitril oder Allylbromid abgefangen werden. Das Vorliegen eines geeigneten Elektrophils in Form der Ethoxycarbonylfunktion im gleichen Molekül erlaubt nun eine zweite intramolekulare C-C-Bindungsknüpfung zur tetracyclischen Zwischenstufe **V**, welche nach wässriger Aufarbeitung schließlich das gewünschte Produkt **O** ergibt. Auch dieser Schritt verläuft in der Regel mit einem hohen Maß an Diastereoselektivität, was aus der Molekülgeometrie von **U** resultieren könnte. In diesem Intermediat ist die Bildung eines *cis-cis*-Isomers vermutlich kinetisch und thermodynamisch begünstigt. An dieser Stelle sei angemerkt, dass die beobachtete Stereoselektivität bei der Knüpfung der ersten C-C-Bindung abhängig vom Reaktionssystem  $\text{SmI}_2/\text{HMPA}$  zu sein scheint,





**Schema 54:** Mechanistische Überlegungen zur Umsetzung von Indolylketonen mit  $\text{SmI}_2$

da unlängst RAO zeigen konnte, dass bei Einsatz von  $\text{SmI}_2/\text{LiBr}/\text{H}_2\text{O}$  zur Generierung tricyclischer tertiärer Carbinamine bevorzugt die gegenteilige relative Konfiguration re-

sultiert.<sup>[147]</sup> Wässrige Aufarbeitung ergibt schließlich die angestrebten tetracyclischen Moleküle, welche aufgrund des Fehlens stereoinduzierender Faktoren während der Reaktion als Racemate anfallen (siehe Kapitel **3.1**).

Jedoch kann es auch zur Bildung diverser Nebenprodukte kommen, welche aus ungewünschten Reaktivitäten der funktionellen Gruppen resultieren. Nach erfolgter erster Bindungsknüpfung kann beispielsweise das Samarariumalkoholat in **U** als Nucleophil die Esterfunktion angreifen, was letztlich zur Bildung von Spirolactonen **W** führt. Ebenso denkbar ist jedoch auch, dass diese Gruppe die neugebildete Ketofunktion in **V** aufgrund von deren stärkeren elektrophilen Charakter angreift und somit zum gleichen Spirolacton **W** führt. Ein essentieller Faktor zum gewünschten Gelingen der Reaktion ist praktischer Natur und erfordert die schnellstmögliche Zugabe der Substrat-THF-Mischung zur Samariumdiodid-HMPA-Lösung, da bei langsamerer Zugabe ein temporär höherer Überschuss an Reduktionsmittel als die vorgesehenen 2.0–2.4 Äquivalente vorliegen, was in der "Überreduktion" der tetracyclischen Ketone zu sekundären Alkoholen **X** resultieren kann. Auf das "inverse" Vorlegen der Substanzen (Samariumdiodid-HMPA-Lösung wird zur Substrat-THF-Mischung gegeben) wurde verzichtet, da ähnliche Experimente von BEEMELMANNs kein besseres Ergebnis erbrachten.<sup>[148]</sup> Zudem wurde mit C-3-cyanomethylsubstituierten Derivaten die Eliminierung von Cyanid beobachtet, was zu Produkten mit *exo*-Methyleneinheit des Typs **Y** führt.

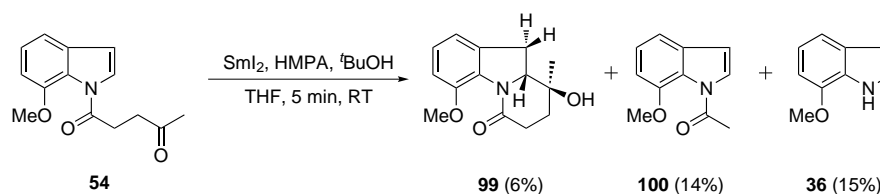
---

### 3.3.2 Cyclisierungen funktionalisierter Indol-1-ylketone

Die in Kapitel 3.2.1 dargestellten Indol-1-ylketone sollten zu tri- und tetracyclischen Cyclisierungsprodukten vom Typ **O** (Schema 54) umgesetzt werden. Angewandt wurden die von BEEMELMANNs etablierten Bedingungen mit 2.4 Äquivalenten  $\text{SmI}_2$  und 11.0 Äquivalenten HMPA als Additiv pro Äquivalent Substrat, was zu meist raschen Reaktionen innerhalb weniger Minuten führt. Im Falle geplanter *in-situ*-Funktionalisierungen mit Elektrophilen wurden diese Verbindungen in etwa zehnfachem Überschuss zugegeben und die Mischungen meist über Nacht weitergerührt.

Die Umsetzung der 7-methoxysubstituierten Modellverbindung **54** unter den beschriebenen Bedingungen in Anwesenheit von  $t\text{BuOH}$  zum Abfangen des Carbanions erbrachte das gewünschte tricyclische Cyclisierungsprodukt **99** lediglich in einer Ausbeute von 6% (Schema 55). Offenbar scheinen andere Prozesse schneller abzulaufen als die Neuknüpfung der Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung. So konnte nach Säulenchromatographie und weiterer Reinigung durch präparative HPLC neben *N*-acetyliertem 7-Methoxyindol **100** in 14% das 7-Methoxyindol **36** selbst in 15% Ausbeute erhalten werden. Während **100** als Produkt einer homolytischen C-C-Bindungsspaltung betrachtet werden kann, ein Prozess, welcher auch von BEEMELMANNs im Rahmen ihrer Dissertation<sup>[65]</sup> beobachtet wurde, geht **36** als Produkt einer Amidspaltung hervor.

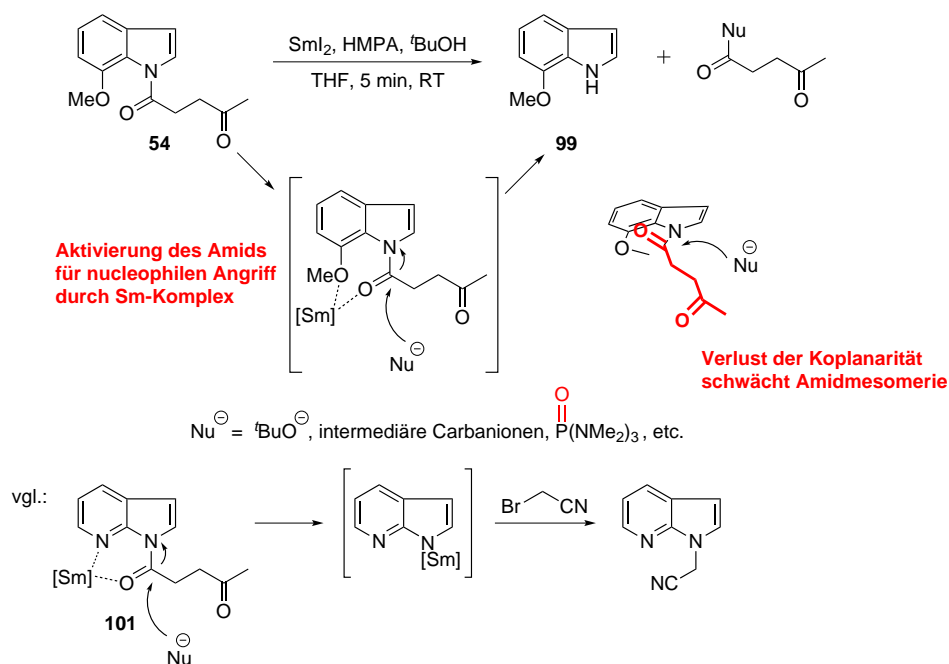
E61



Schema 55: Umsetzung von **54** zu **99**

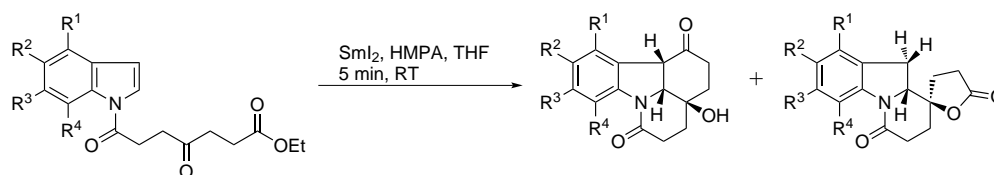
Der Gedanke liegt nahe, dass sich der Alkoxy substituent am Indol-C-7-Kohlenstoff für die beobachtete Reaktivität verantwortlich zeigt, da Methoxyfunktionen an den Positionen 5 und 6 des Indols nicht zur Deacylierung führen.<sup>[105]</sup> NITSCH beobachtete jedoch die gleiche Reaktion bei der Umsetzung eines acylierten 7-Azaindolvorläufers **101**. Die Deacylierung von **54** erhärtet somit seine These, dass die Koordination einer LEWIS-sauren Samariumkomponente an den Acyl-Sauerstoff, welche durch die Präsenz eines zweiten Elektronendonors (entweder der Stickstoff im 7-Azaindolderivat **101** oder der 7-Sauerstoffs substituent in **54**) begünstigt oder sogar erst ermöglicht wird, zu einer Aktivierung des Amids für nucleophile Angriffe führt (Schema 56). Als ein solches Nucleophil denkbar wäre neben dem *tert*-Butanolat beispielsweise auch ein durch erfolgreiche

Cyclisierung generiertes Carbanion, was nach nucleophilem Angriff und wässriger Aufarbeitung zu einer Verbindung mit 1,4-Diketonkomponente führen könnte, welche nur schwer zu isolieren sein könnte. Ebenso denkbar wäre aber auch, dass HMPA nucleophil die Amidbindung spaltet. Neben der möglichen Koordination einer LEWIS-sauren Samariumverbindung, welche die Reaktivität des Amids erhöht, könnte auch der sterische Anspruch des 7-Alkoxy substituenten dazu führen, dass die Koplanarität der Amidbindung verloren geht. Dies wiederum verringert den Doppelbindungscharakter der Bindung, wodurch Nucleophile leichter angreifen können.



**Schema 56:** Mögliche Erklärung für die beobachtete Deacylierung von **54**

Auf die Umsetzung des Benzyloxyindols **55** wurde verzichtet, da sich nach kurzer Lagerung des Vorläufers dessen Farbe signifikant änderte und somit eine reproduzierbare Reaktion nicht gewährleistet erschien. Ebenso wurde die Umsetzung des iodsubstituierten Indols **60** mit  $\text{SmI}_2$  nicht durchgeführt, da eine konkurrierende Dehalogenierung, welche als signifikante Reaktion bei der Behandlung von Halogenbenzolderivaten mit Samariumdiodid hinreichend beschrieben ist, als Hauptreaktion dieser Umsetzung angenommen wurde.<sup>[52]</sup> Ebenso wäre ein entstehendes Produkt mit tertiärem Alkylidiodzentrum unter den Reaktionsbedingungen sicherlich nur mäßig stabil, da sich leicht ein Iminium-Salz bilden kann und auch in diesem Fall durch Nucleophile herbeigeführte Nebenreaktionen wahrscheinlich sind.

**Tabelle 4:**  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierungen von fluorierten Indol-1-ylketonen zu substituierten Tetracyclen ( $\text{R}^x = \text{H}$ , wenn nicht anders angegeben)

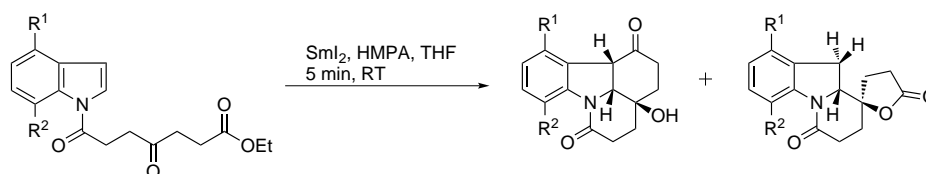
#	Substrat	Tetracyclus	Spirolacton	$\Sigma$	Versuch
1	$\text{R}^1 = \text{F}$ ( <b>64</b> )	24% <b>102</b>	21% <b>103</b>	45%	E62
2	$\text{R}^2 = \text{F}$ ( <b>65</b> )	25% <b>104</b>	29% <b>105</b>	54%	E63
3	$\text{R}^3 = \text{F}$ ( <b>67</b> )	42% <b>106</b>	14% <b>107</b>	65%*	E64
4	$\text{R}^4 = \text{F}$ ( <b>69</b> )	25% <b>108</b>	14% <b>109</b>	39%	E65
5	$\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{F}$ ( <b>70</b> )	19% <b>110</b>	12% <b>111</b> +6% <b>105</b>	37%	E66

\* Es wurden zusätzlich 9% des sekundären Alkohols **112** erhalten.

Die Umsetzungen der zu tetracyclischen Reaktionsprodukten führenden fluorierten Derivate bei Verzicht auf nachträglich zugegebene Elektrophile sind in **Tab. 4** aufgeführt. Es wird deutlich, dass kein klarer Trend erkennbar ist, wie sich unterschiedliche Substituenten sowie die Position der Substitution des Indolgerüsts auf das Ergebnis der Cyclisierung auswirken. Die jeweils monofluorierten Cyclisierungsvorläufer **64**, **65**, **67** und **69** (Einträge 1-4) erbrachten die gewünschten Tetracyclen **102** (24%), **104** (25%), **106** (42%) und **108** (25%) in mittelmäßigen Ausbeuten. Erstaunlich ist dabei, dass lediglich die an Position 6 fluorierte Verbindung **106** in leicht verbesserter Ausbeute erhalten wurde. Zudem fielen in sämtlichen Umsetzungen die korrespondierenden Spirolactone in Ausbeuten bis 29% an. Mit insgesamt 65% an Cyclisierungsprodukten (inklusive geringer Mengen des überreduzierten sekundären Alkohols **112**) stellt das 6-Fluorindolderivat **67** in der Reihe die geeignetste Verbindung dar, was möglicherweise auf die etwas bessere Mesomeriestabilisierung des Carbanions an den Indolpositionen 4 und 6 gegenüber den Positionen 5 und 7 zurückzuführen ist. Dagegen spricht jedoch die reduzierte Cyclisierungsausbeute von **64**, welche geringer ausfällt als die des 5-funktionalisierten Indolylketons **65**. Bei Umsetzung des difluorierten Moleküls **70** (Eintrag 5) wurden das tetracyclische **110** und das Spirolacton **111** in jeweils geringen Mengen erhalten. Beachtenswert hierbei ist, dass **110** zu rascher Umlagerung zu **111** neigt. Erstmals wurde zudem bei diesem Experiment als Konkurrenzreaktion zur Cyclisierung eine Samariumdiodid-induzierte Defluorierung des Startmaterials beobachtet, bei welcher der Fluorsubstituent an Position 7 gegen einen Wasserstoffsubstituent ausgetauscht wurde. Es wird angenommen, dass es

zu einer oxidativen Addition des Sm<sup>II</sup>-Komplexes auf der Stufe des Spirolactons kommt; das Reaktionsintermediat wird anschließend bei der wässrigen Aufarbeitung protoniert. Interessant erscheint, dass dieser Austausch, wenn auch nur in geringem Maße, lediglich an der Position 7 des Indols stattzufinden scheint, da nach Umsetzung von **70** im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts der Reaktion keinerlei Spuren des 5-defluorierten Spirolactons **109** detektiert werden konnten. Grund für die Regioselektivität dieses Prozesses könnte eine ähnliche koordinativ-stabilisierende Wechselwirkung der Amidfunktion sein, welche auch den konkurrierenden Deacylierungsprozess begünstigt. Ein Indiz hierfür könnte sein, dass zusätzlich zu den Produkten von Cyclisierungen auch geringe Mengen 5,7-Difluorindol **22** isoliert wurden.

**Tabelle 5:** SmI<sub>2</sub>-induzierte Cyclisierungen von 4- und 7-substituierten Indol-1-ylketonen zu tetracyclischen Produkten (R<sup>x</sup> = H, wenn nicht anders angegeben)



#	Substrat	Tetracyclus	Spirolacton	Σ	Versuch
1	R <sup>1</sup> = OMe ( <b>71</b> )	39% <b>113</b>	14% <b>114</b>	53%	E67
2	R <sup>1</sup> = Me ( <b>72</b> )	15% <b>115</b>	31% <b>116</b>	46%	E68
3	R <sup>2</sup> = OMe ( <b>75</b> )	–	12% <b>117</b>	12%	E69
4	R <sup>2</sup> = OBn ( <b>76</b> )	17% <b>118</b>	–	17%*	E70

\* Es wurden zusätzlich Spuren eines tetracyclischen Produktes **119** mit Indolstruktur erhalten.

Neben dem 4-fluorierten Indolderivat **64** wurden des Weiteren die Derivate **71** und **72** mit Methoxy- und Methylsubstituent an gleicher Stelle unter den Standardbedingungen umgesetzt (**Tab. 5**). Erwartungsgemäß konnten in beiden Fällen die gewünschten tetracyclischen Zielmoleküle **113** (39% plus 14% Spirolacton **114**, Eintrag 1) und **115** (15%, Eintrag 2) erhalten werden, letztere Verbindung jedoch nur als Teil einer nicht weiter trennbaren Mischung mit dem korrespondierenden Spirolacton **116** (insgesamt 31%) und weiteren nicht identifizierten Komponenten. Die beiden 7-alkoxysubstituierten Präkursoren **75** (Eintrag 3) und **76** (Eintrag 4) hingegen untermauerten den zuvor beobachteten Trend zur Deacylierung als vorherrschendem Prozess. Sogar das sterisch anspruchsvolle Derivat **76** mit 7-Benzyloxyfunktionalisierung geht diese Reaktion bereitwillig ein; die Vermutung, dass der sterisch fordernde Samarium-HMPA-Komplex in diesem Fall mögli-

cherweise nicht den Raum zur Koordination findet, konnte somit widerlegt werden. In der Folge wurden in lediglich geringen Ausbeuten Cyclisierungsprodukte bei den Umsetzungen erhalten. Die Reaktion von **75** ergab lediglich das Spirolacton **117** in 12% Ausbeute. **76** hingegen konnte in den gewünschten Tetracyclus **118** in 17% übergeführt werden. Zusätzlich wurden Spuren eines rearomatisierten, ebenfalls tetracyclischen Moleküls **119** isoliert.

**Tabelle 6:**  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierungen 3-substituierter Indol-1-ylketone ( $R^x = \text{H}$ , wenn nicht anders angegeben)

#	Substrat	Tetracyclus	Spirolacton	$\Sigma$	Versuch
1	$R^1 =$ (80)	41% <b>120</b>	–	41%	E71
2	$R^1 =$ (81)	53% <b>121</b>	–	53%	E72
3	$R^1 =$ (86)	komplexes Produktgemisch		–	–
4	$R^1 =$ (82)	52% <b>122</b>	8% <b>123</b> + 1% <b>124</b>	61%	E73
5	$R^1 =$ (69)	komplexes Produktgemisch		–	–
6	$R^1 =$ (84) $R^2 = \text{OMe}$	komplexes Produktgemisch		–	–

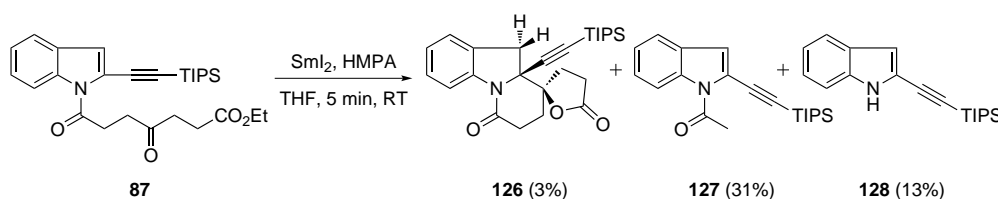
Die Umsetzungen der Methyltryptaminderivate **80** (Tab. 6, Eintrag 1) durch WALTER<sup>[125]</sup> und **81** durch DE KRUIJFF<sup>[126]</sup> (Eintrag 2) erbrachten ohne Bildung signifikanter Mengen an Nebenprodukten die erwarteten Indolinderivate **120** (41%) und **121** (53%) in mäßigen Ausbeuten. Verbindung **86** hingegen, welche über ein acides Proton verfügt, konnte nicht in einen Tetracyclus **125** übergeführt werden (Eintrag 3); vielmehr wurde ein komplexes Gemisch erhalten, aus welchem keine identifizierbaren Verbindungen isoliert werden konnten. Der dibenzylierte Tryptaminvorläufer **82** ergab nach Reaktion mit  $\text{SmI}_2$  durch SCHLAICH<sup>[128]</sup> (Eintrag 4) Cyclisierungsprodukte in einer Gesamtausbeute von zufriedenstellenden 61%: Neben dem erhofften Tetracyclus **122** in 52% wurden

zwei diastereomere Spirolactone **123** und **124** in 8% und 1% erhalten. Bezüglich ihrer relativen Konfiguration können nur Vermutungen angestellt werden, da schlüssige spektroskopische Nachweise nicht erhalten werden konnten. Es kann jedoch aufgrund des geordneten Übergangszustandes der Reaktion, welcher das tertiäre Alkoholzentrum und den Indolin-2-H-Wasserstoff in *cis*-Relation setzt, eine unterschiedliche Konfiguration am Indolin-C-3-Kohlenstoff vermutet werden.

Die  $\text{SmI}_2$ -induzierten Umsetzungen der acylierten Verbindungen **69** (enthält in der C-3-Seitenkette einen  $\text{CF}_3$ -Substituent; Eintrag 5) und **84** (abgeleitet vom Melatonin; Eintrag 6) blieben ergebnislos; in beiden Fällen konnten nach säulenchromatographischer Reinigung keine Produkte erhalten werden. Während im Falle von **69** Nebenreaktionen an der  $\text{CF}_3$ -Gruppe denkbar sind, wofür die Vielzahl an Signalen im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des Rohproduktes der Reaktion spricht, scheinen bei der Reinigung von **84** Zersetzungsprozesse stattzufinden, da im Rohprodukt augenscheinlich typische Cyclisierungsprodukte vorhanden waren. Dies ist insofern im Widerspruch zur Umsetzung von **86** (Eintrag 3), da hier möglicherweise das potentiell acide Proton der Acetamidgruppe nicht in die Reaktion einzugreifen scheint. Aufgrund möglicher säurevermittelter Prozesse während der Säulenchromatographie und der außergewöhnlich hohen Polarität der Verbindungen war in der Folge jedoch keine Isolierung von Cyclisierungsprodukten möglich.

Des Weiteren wurde die Cyclisierung des 2-alkinylsubstituierten Indolderivats **87** realisiert, welche aufgrund der Möglichkeit einer konkurrierenden Ketyl-Alkinyl-Kupplung interessant erscheint. Die Umsetzung mit  $\text{SmI}_2$  erbrachte jedoch kein tetracyclisches Reaktionsprodukt; in sehr geringer Ausbeute von 3% wurde das korrespondierende Spirolacton **126** erhalten (**Schema 57**). In signifikant höheren Ausbeuten fielen, ähnlich der Cyclisierung von **54**, ein *N*-acetyliertes Indol **127** in 31% und ein deacyliertes Indol **128** in 13% an.

E74



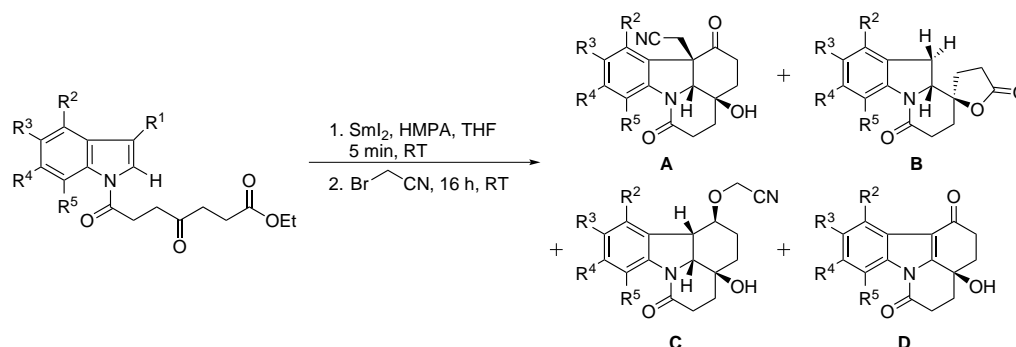
**Schema 57:** Umsetzung von **87**

In der Folge sollte zudem untersucht werden, ob das Substitutionsmuster der Startmaterialien einen Einfluss besitzt auf die der Cyclisierung nachgelagerte Einführung von geeigneten Elektrophilen. Die Reihe der fluorierten Indolvorläufer **64**, **65**, **67** und **69**



sollte daher mit Bromacetonitril *in situ* durch nucleophile Substitution des intermediär gebildeten Carbanions in die korrespondierenden Indoline mit quartärem Kohlenstoffzentrum übergeführt werden. Dazu wurde nach erfolgter Cyclisierung, visuell nachverfolgbar durch vollständige Entfärbung der Reaktionslösung, mit Bromacetonitril versetzt und für weitere 16 h gerührt. Die Ergebnisse der Reaktionen sind in **Tab. 7** aufgelistet. Des Weiteren ergibt sich zusätzlich die Möglichkeit, die Effizienz dieser Reaktionsführung zu vergleichen. So sollten in Position 3 des Indols cyanomethylsubstituierte Moleküle ebenso mit  $\text{SmI}_2$  und HMPA umgesetzt werden.

**Tabelle 7:**  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierung und *in-situ*-Funktionalisierung der fluorsubstituierten Startmaterialien und **74** ( $\text{R}^x = \text{H}$ , wenn nicht anders angegeben)



#	Substrat	A	B	C	D	$\Sigma$	Versuch
1	$\text{R}^2 = \text{F}$ ( <b>64</b> )	5% <b>129</b>	28% <b>103</b>	7% <b>130</b>	–	72% <sup>a</sup>	E75
2	$\text{R}^3 = \text{F}$ ( <b>65</b> )	30% <b>131</b>	28% <b>105</b>	6% <b>132</b>	8% <b>133</b>	72%	E76
3	$\text{R}^4 = \text{F}$ ( <b>67</b> )	48% <b>134</b>	–	–	–	48%	E77
4	$\text{R}^5 = \text{F}$ ( <b>69</b> )	komplexes Produktgemisch			–	–	–
5	$\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{OMe}$ ( <b>74</b> )	42% <b>135</b>	–	–	20% <b>136</b>	62%	E78
6	$\text{R}^3 = \text{F}$ $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CN}$ ( <b>66</b> )	39% <b>131</b>	–	–	10% <b>133</b>	49%	E79
7	$\text{R}^4 = \text{F}$ $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CN}$ ( <b>68</b> )	45% <b>134</b>	16% <b>137</b> <sup>b</sup>	–	–	61%	E80

<sup>a</sup> Es wurden zusätzlich 32% des Tetracyclus **102** erhalten.

<sup>b</sup> **137** enthält eine *exo*-Methylengruppe an Position 3.

Die Umsetzung von **64** mit nachgelagerter Funktionalisierung der Indolineinheit erbrachte den hochfunktionalisierten Tetracyclus **129** in einer Ausbeute von lediglich 5%

(Eintrag 1). Dagegen wurden zusätzlich 32% des unfunktionalisierten tetracyclischen Moleküls **102** und 28% des 3-unsubstituierten Spirolactons **103** erhalten. Zudem fielen 7% einer Verbindung **130** an. Diese stellt das Produkt einer Überreduktion des unfunktionalisierten Tetracyclus **102** dar, bei welchem eine nachgelagerte nucleophile Substitution an einer Alkoholfunktion stattfand. Durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass die Bildung der Cyanomethylethereinheit am sekundären Alkohol erfolgte. Eine ähnliche Reaktivität wurde auch bei dem an Position 5 fluorierten Vorläufer **65** beobachtet (Eintrag 2). Mit 30% wurde eine signifikant größere Menge des erwarteten Produkts **131** erhalten. Ebenso fielen die erwarteten Nebenprodukte **105** (28%) und **132** (6%) in erheblichen Mengen an. Zusätzlich konnte zudem eine kleine Menge eines rearomatisierten tetracyclischen Moleküls **133** (8%) erhalten werden; diese Struktur wurde bereits bei der Cyclisierung des 7-Benzoyloxyindolderivats **76** (Tab. 5, Eintrag 4) beobachtet. Ein Vorläufermolekül **67** mit Fluorsubstituent am C-6-Kohlenstoff ergab nach  $\text{SmI}_2$ -vermittelter Cyclisierung und *in-situ*-Funktionalisierung in zufriedenstellender Ausbeute von 48% die Verbindung **67** (Eintrag 3). Erstaunlicherweise kam es in diesem Versuch kaum zur Bildung von Nebenprodukten. Die Umsetzung des 7-Fluorindolderivats **69** hingegen erbrachte eine komplexe Mischung verschiedener Reaktionsprodukte, deren Separierung und Identifizierung sich als schwierig gestaltete (Eintrag 4). Zusätzlich zu den fluorierten Verbindungen wurde das erstmals von NITSCH beschriebene dimethoxysubstituierte Indolderivat **74** unter den gleichen Bedingungen umgesetzt. Die Reaktion einer am Indol-C-3-Kohlenstoff cyanomethylsubstituierten Verbindung durch NITSCH erbrachte in einer  $\text{SmI}_2$ -induzierten Cyclisierung das gewünschte Produkt **135** lediglich in mäßiger Ausbeute (30%), was in Anbetracht der nötigen zusätzlichen Schritte zur Präfunktionalisierung enttäuschend erscheint. Seine Durchführung der Cyclisierungs-/Funktionalisierungssequenz an **74** erbrachte das gewünschte Produkt **135** in 36% Ausbeute. Wiederholung dieser Umsetzung mit einem größeren Überschuss an Bromacetonitril (10.0 Äquiv. gegenüber 4.75 Äquiv. durch NITSCH) ergab das gewünschte Produkt in leicht erhöhter Ausbeute von 42% (Eintrag 5). Zusätzlich fielen beträchtliche Mengen an rearomatisiertem Indolderivat **136** (20%) an. Die Gesamtausbeute von 62% an Cyclisierungsprodukten ist für eine derart elektronenreiche Startverbindung erstaunlich, da solche Verbindungen erfahrungsgemäß reaktionsträger in  $\text{SmI}_2$ -vermittelten Dearomatisierungsprozessen sind.

Wurden nun die mit einem Cyanomethylrest präfunktionalisierten Fluorindolderivate **66** und **68** mit  $\text{SmI}_2$  und nach erfolgter Cyclisierung anschließend mit Bromacetonitril behandelt, ergaben sich durchaus ähnliche Ergebnisse zu den Umsetzungen der 3-unsubstituierten Indole: **131** konnte in etwas verbesserter Ausbeute von 39% erhalten

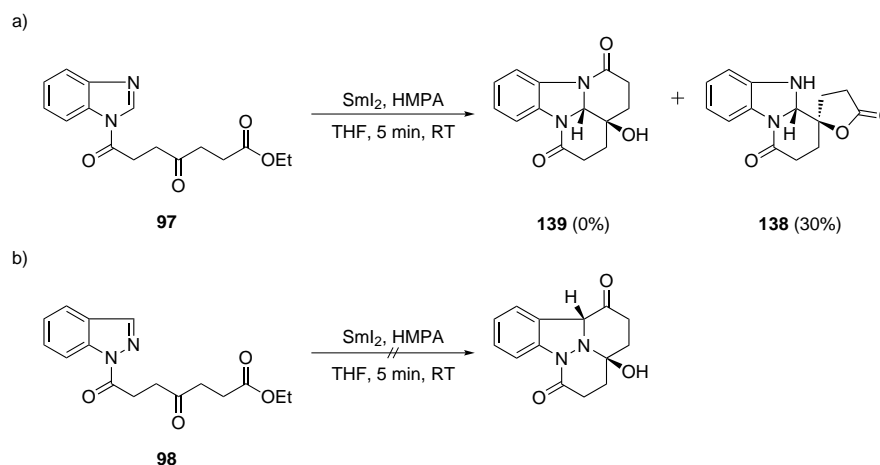
---

werden (Eintrag 6), wohingegen der Tetracyclus **134** mit 45% in fast identischer Menge anfiel (Eintrag 7). Die beiden Umsetzungen deuten darauf hin, dass die Herstellung und Präfunktionalisierung geeigneter Startmaterialien nicht nötig erscheint, da die effektiver zugänglichen Startmaterialien ähnliche Ergebnisse bei *in-situ*-Funktionalisierungen liefern. Lediglich in der Zusammensetzung der Nebenprodukte konnten Unterschiede ausgemacht werden. Bei der Cyclisierung von **66** konnte als einziges Nebenprodukt der rearomatisierte Tetracyclus **132** erhalten werden. **68** ergab zusätzlich zum gewünschten Hauptprodukt lediglich ein Spirolacton **137**, welches aufgrund einer Eliminierung des Cyanorestes mit einer *exo*-Methylengruppe an Position 3 funktionalisiert ist. Eine solche Reaktivität konnte zuvor von BEEMELMANNS im Rahmen ihrer Umsetzung des Strychnin-Vorläufers **1** ebenfalls beobachtet werden. Die nachgelagerte Zugabe von Bromacetonitril sollte eigentlich diesen Prozess unterbinden, da es glatt mit dem intermediären Carbanion reagieren sollte. Jedoch scheint die Protonierung des Carbanions schneller abzulaufen als die erhoffte Alkylierung.

Bemerkenswert an den bisher diskutierten Umsetzungen ist zudem, dass trotz Zugabe von Bromacetonitril als reaktivem Elektrophil sämtliche Spirolactonverbindungen, welche als Nebenprodukte anfielen, über keine Cyanomethyleinheit verfügten. Es kann zumindest vermutet werden, dass dieses Strukturmotiv aus bisher unbekanntem Gründen wenig reaktiv gegenüber dem eingetragenen Elektrophil ist; sollten eine Funktionalisierung und anschließende Fragmentierungen oder Umlagerungen (als Beispiel sei hier eine Umlagerung der Tetracyclus-Struktur zur Spirolacton-Struktur durch nucleophilen Angriff des tertiären Samariumalkoholats genannt) stattgefunden haben, so wäre anzunehmen, dass in den isolierten Nebenprodukten ein C-3-Substituent anwesend sein müsste.

Anschließend wurden die beiden Benzimidazol- und Indazolderivate **97** und **98** mit  $\text{SmI}_2$  umgesetzt (**Schema 58**, a)). Aus der Reaktion von **97** wurde lediglich das Spirolacton **138** in mäßiger Ausbeute von 30% erhalten. Der erhoffte Tetracyclus **139**, welcher aufgrund seiner inkorporierten Aminalfunktion und seiner  $C_S$ -Symmetrie eine interessante Verbindung dargestellt hätte, konnte nicht erhalten werden, was möglicherweise auch auf die erhöhte Polarität der Verbindung zurückzuführen ist. Die Umsetzung des Indazols **98** resultierte in der Zersetzung des Startmaterials; es erscheint denkbar, dass die *N-N*-Bindung des Indazols unter den reduktiven Bedingungen durch  $\text{SmI}_2$  gespalten wurde, was eine Vielzahl ungewünschter Nebenprozesse begünstigt (**Schema 58**, b)).

Die in diesem Kapitel diskutierten Befunde zeigen, dass keine eindeutige Substituenteneffekte der funktionellen Gruppen am Indolgerüst bei diesen Transformationen vorhanden sind. Wie hinreichend demonstriert werden konnte, zeigt sich weder bei Umsetzungen von Indolderivaten mit elektronenarmen Substituenten wie Fluoratomen (**Tab. 4**) oder,

**Schema 58:** Umsetzung der Verbindungen **97** und **98**

wie von NITSCH ausführlich untersucht, Cyansubstituenten sowie elektronisch neutralen (**Tab. 6**, Einträge 1, 3 und 4) als auch stark elektronenabgebenden Resten wie Alkoxygruppen (siehe **Tab. 5**, Einträge 1, 3 und 4) eine signifikante Änderung im Reaktionsverhalten. Lediglich eine Funktionalisierung der Indole am C-3-Kohlenstoff durch Alkyl- oder Alkoxy-carbonylgruppen scheint einen positiven Einfluss auf die Bildung tetracyclischer Reaktionsprodukte zu besitzen. Ein Indiz hierfür sind die leicht erhöhten Ausbeuten, die von BEEMELMANNs berichtet wurden (hier sei der Strychnin-Vorläufer **2** mit der bis dato höchsten Ausbeute von 77% in einer vergleichbaren Umsetzung genannt). Die Tryptaminderivate **81** (53%) und **82** (52%) folgen bei der Umsetzung mit  $\text{SmI}_2$  diesem Trend. Der Einfluss der Substituentenposition am Indol-Sechsring wird ebenso deutlich: 7-substituierte Indolverbindungen stellen besonders ungünstige Substrate für Kaskaden-cyclisierungen dar, wie mehrfach gezeigt werden konnte. Diese begünstigen anscheinend unerwünschte Prozesse wie Deacylierungen, welche möglicherweise durch eine Aktivierung der Amidbindung durch Komplexierung von Samariumspezies an diese hervorgerufen werden. Zudem spielt wahrscheinlich auch der sterische Einfluss dieser Substituenten eine Rolle, welcher zusätzlich zur Destabilisierung der Amidbindung führt. Im Gegensatz dazu stellt möglicherweise die Funktionalisierung der 6-Position des Indols mit einem elektronenanziehenden Substituenten eine gute Möglichkeit dar, die gewünschte Kaskadenreaktion zu tetracyclischen Produkten zu begünstigen. Darauf deuten die durchweg guten Ergebnisse der Cyclisierungen des 6-Fluorindolderivats **67** und der zusätzlich in Position 3 alkylierten Verbindung **68** hin, bei welchen Ausbeuten von etwa 45% erreicht wurden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass lediglich Trends abgeschätzt werden können, wie sich Substituenten auswirken, was Aussagen zu zukünftigen Experimenten schwierig gestaltet. Es deutet sich jedoch an, dass die Synthese komplexer Cyclisierungsvorläufer möglicherweise nicht der ideale Weg zu den gewünschten Produkten sein könnte, wenn eine *in-situ*-Funktionalisierung mit elektrophilen Reagenzien möglich ist. Hierbei scheinen sogar bessere Ausbeuten möglich als beim Einsatz präfunktionalisierter Startmaterialien.

---

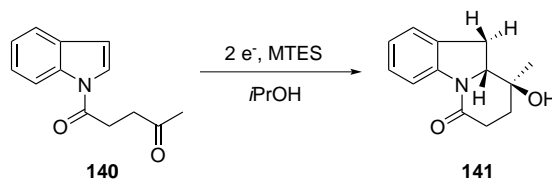
### 3.3.3 Versuche zur elektrochemischen Cyclisierung von Indol-1-ylketonen

Samariumdiodid-vermittelte Cyclisierungen stellen selbstverständlich nur eine Möglichkeit unter vielen dar, Indolinderivate mit einem hohen Grad an Funktionalisierung aus den korrespondierenden Indolen zu erhalten. Ein Verfahren stellt beispielsweise eine elektrochemisch-induzierte, reduktive Kupplung geeigneter Substrate dar. Diese Methode ähnelt den in dieser Arbeit präsentierten Verfahren darin, dass viele Reaktionsarten, welche von  $\text{SmI}_2$  initiiert werden, ebenfalls elektrochemisch ablaufen. Beispiele stellen unter anderem Ketyl-Olefin-, Ketyl-Alkin- und Ketyl-Aryl-Kupplungen dar. Als bedeutender Vorteil elektrochemischer Transformationen wird oft angeführt, dass solche Umsetzungen im Hinblick auf die Verwendung reaktiver Substanzen besonders ökonomisch sind.<sup>[149]</sup> Gerade im Vergleich zu Umsetzungen mit Samariumdiodid wird dieser Umstand deutlich, da neben Lösungsmittel und Leitsalz lediglich Strom zur Durchführung benötigt wird, wohingegen bei  $\text{SmI}_2$ -vermittelten Prozessen neben den entsprechenden Sm-Salzen unter Umständen auch Additive wie HMPA als Abfallprodukte anfallen.

In der Arbeitsgruppe von WALDVOGEL sind elektrochemische Synthesemethoden Gegenstand andauernder Untersuchungen. Deshalb sollte im Rahmen einer Kooperation mit WALDVOGEL und EDINGER untersucht werden, ob sich die in diesem Kapitel durchgeführten Kaskadencyclisierungen funktionalisierter Indolylketone auch auf elektrochemischem Wege realisieren lassen. KISE und Mitarbeitern gelang es, neben einer ganzen Reihe ähnlicher Transformationen,<sup>[150]</sup> *N*-Alkyloxyindolylketone in oftmals guten Ausbeuten, jedoch mit geringen Diastereoselektivitäten, elektrochemisch in substituierte Indoline überzuführen.<sup>[151]</sup>

Das strukturell einfache Modellsubstrat **140** wurde in einem ersten Versuch in einer Elektrolyseapparatur mit geteilter Zelle entsprechend den Vorgaben von KISE mit einer Variation des Leitsalzes an einer Blei-Kathode umgesetzt. Jedoch konnte hier nur Deacylierung des Indols als Hauptreaktion beobachtet werden. Ein Wechsel des Versuchsaufbaus hin zu ungeteilten Elektrolysezellen erschien sinnvoll, da diese Methode in der Literatur ebenfalls gute Ergebnisse erzielte. Ein Screening mit Ansätzen von ungefähr 0.3 mmol bei veränderten Stromdichten als variabler Größe wurde daraufhin durchgeführt, welches zeigte, dass bei einer Stromdichte von 7 mA/cm<sup>2</sup> und einer MTES-Konzentration (MTES = Methyltriethylammoniummethylsulfat) von 0.19 M das gewünschte Produkt **141** in 25% Ausbeute erhalten werden konnte (Tab. 8; Eintrag 2). Der dominante Prozess in allen Reaktionen ab einer bestimmten Stromdichte ist jedoch auch unter den gewählten Bedingungen die Deacylierung des Startmaterials. Die Zusammensetzungen der Rohprodukte wurden dabei per Gaschromatographie durch Abgleich mit Proben der Edukte und Produkte analysiert.

---

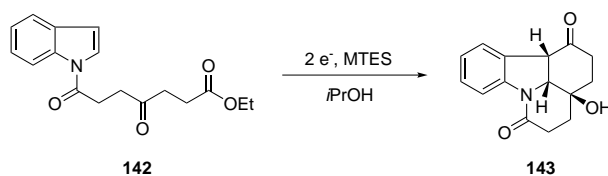
**Tabelle 8:** Elektroreduktive Cyclisierung von **140** in ungeteilter Zelle unter variierenden Bedingungen

#	$j$ [mA/cm <sup>2</sup> ]	$c_{MTES}$ [mol/l]	<b>I</b>	<b>Ergebnis</b>
1	5	0.19	7.20 mA	Deacylierung + <b>140</b> + Spuren von <b>141</b>
2	7	0.19	10.10 mA	Deacylierung + 25% <b>141</b> <sup>a</sup>
3	9	0.19	12.96 mA	Deacylierung + <b>141</b> (11:1) <sup>b</sup>
4	11	0.19	15.80 mA	Deacylierung + <b>141</b> (6.5:1) <sup>b</sup>
5	5	0.06	7.20 mA	Deacylierung + <b>141</b> (4:1) <sup>b</sup>
6	7	0.06	10.10 mA	Deacylierung + <b>141</b> (2:1) <sup>b</sup>
7	9	0.06	12.96 mA	Deacylierung + <b>141</b> (3:1) <sup>b</sup>
8	11	0.06	15.80 mA	Deacylierung

Reaktionsbedingungen: 0.33 mmol Substrat, 1.32 mmol MTES,  $V = 7$  ml *i*PrOH,  $Q = 4$  F/mol

<sup>a</sup> Isolierte Ausbeute

<sup>b</sup> Verhältnis bestimmt durch GC

**Tabelle 9:** Elektroreduktive Cyclisierung von **142** in ungeteilter Zelle unter variierenden Bedingungen

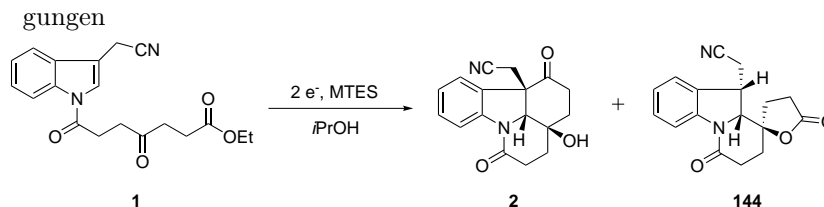
#	$j$ [mA/cm <sup>2</sup> ]	<b>I</b>	<b>Ergebnis</b>
1–6	2–7	2.88–10.10 mA	Deacylierung + <b>142</b>
7–8	8–9	11.52–12.96 mA	Deacylierung

Reaktionsbedingungen: 0.33 mmol Substrat, 1.32 mmol MTES,  $V = 7$  ml *i*PrOH,  $Q = 4$  F/mol

Die Cyclisierung komplexerer Vorläufermoleküle mit verlängerter Seitenkette wurde ebenfalls untersucht (**Tab. 9**). Das kettenverlängerte Derivat **142** wurde unter gleichen

Bedingungen umgesetzt. Jedoch konnte in allen Fällen die Bildung des gewünschten Reaktionsproduktes **143** nicht festgestellt werden, da bei geringen Stromdichten keine Reaktion eintrat und bei Erhöhung die Deacylierung der vorherrschende Prozess war.

**Tabelle 10:** Elektroreduktive Cyclisierung von **1** in ungeteilter Zelle unter variierenden Bedingungen



#	j [mA/cm <sup>2</sup> ]	I	Ergebnis
1	2	2.88 mA	kein Umsatz
2	3	4.32 mA	Deacylierung + <b>142</b>
3	4	5.76 mA	Deacylierung
4	5	7.20 mA	Deacylierung + <b>142</b> + 7% <b>144</b>
5	6	8.64 mA	Deacylierung + <b>142</b>
6	8	11.52 mA	Deacylierung + <b>142</b>
7	10	14.40 mA	Deacylierung + <b>142</b>
8	12	17.28 mA	Deacylierung

Reaktionsbedingungen: 0.33 mmol Substrat, 1.32 mmol MTES, V = 7 ml *i*PrOH, Q = 4 F/mol

Letztendlich wurde die elektrochemische Cyclisierung der Strychnin-Vorstufe **1** untersucht (**Tab. 10**). Unter den gewählten Reaktionsbedingungen war erneut die Deacylierung der vorherrschende Prozess und der erhoffte Tetracyclus **2** wurde in keinem Fall per GC nachgewiesen. Jedoch gelang die Isolierung und Charakterisierung eines Spirolactons **144** in 7% Ausbeute (Eintrag 4), welches in den entsprechenden  $\text{SmI}_2$ -induzierten Cyclisierungen von **1** bis dato nicht nachgewiesen werden konnte. Dabei lassen sich allein aus der Struktur drei wichtige Erkenntnisse ziehen: Zum einen ist auch bei kettenverlängerten Substraten ein initialer Ringschluss durchaus möglich, jedoch kommt es nicht zum erhofften zweiten Ringschluss. Dies lässt sich vermutlich durch das verwendete Lösungsmittel Isopropanol erklären, da hier die carbanionische Zwischenstufe der Reaktion wahrscheinlich schnell protoniert wird. Zum anderen lässt sich als positive Erkenntnis festhalten, dass die Nitrileinheit durchaus unreaktiv zu sein scheint und nicht zum Imin reduziert wird. Des Weiteren wurde die relative Konfiguration der Substituenten durch

E82



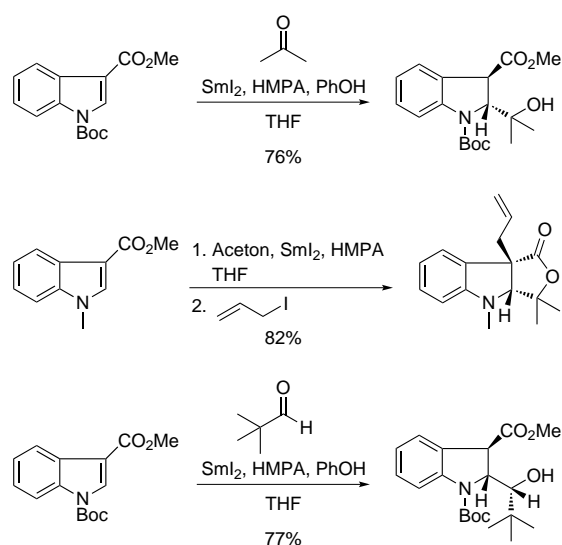
NOE-Experimente nachgewiesen, die entgegengesetzt zu der typischen beobachteten relativen Anordnung der Reste in den Produkten  $\text{SmI}_2$ -initialisierter Prozesse ist.

Für eventuelle weitere Versuche sollte zuerst das protische Lösungsmittel durch ein aprotisches ersetzt werden, um eine mögliche Protonierung zu verhindern. Auf einem Screening verschiedener Lösungsmittel aufbauend ließen sich nun möglicherweise geeignete Reaktionsbedingungen für die Cyclisierungsprozesse finden. Bei Bedarf könnten danach weitere Substrate untersucht werden.

---

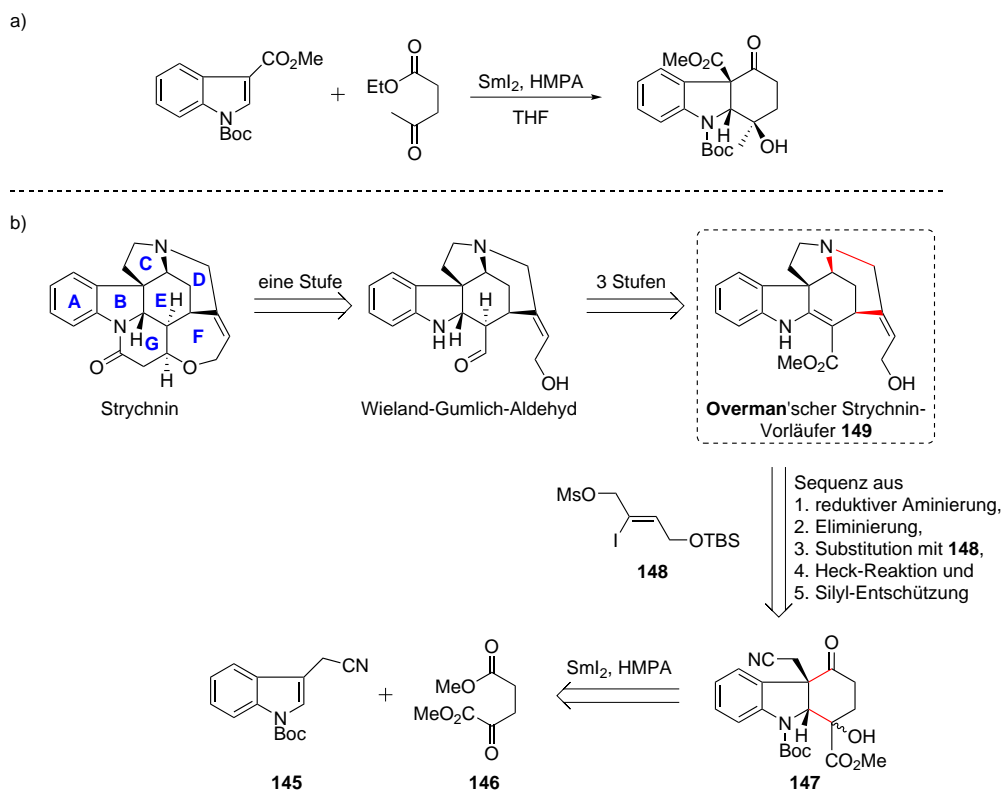
### 3.3.4 Versuche zu intermolekularen $\text{SmI}_2$ -induzierten Kaskadenreaktionen

BLOT beschäftigte sich im Rahmen ihrer Studien neben  $\text{SmI}_2$ -induzierten Cyclisierungen zum Aufbau mittelgroßer Ringsysteme ebenso mit intermolekularen Kupplungen von Ketonen und Indolderivaten durch Umsetzung mit Samariumdiodid.<sup>[106]</sup> Dabei gelang ihr die einfache und doppelte Addition von Elektrophilen an aktivierte Indolderivate mit Methoxycarbonylfunktion am C-3-Kohlenstoff. So konnten hochfunktionalisierte Indoline in durchgehend guten Ausbeuten mit hohen Diastereoselektivitäten erhalten werden (**Schema 59**). Eine plausible Erklärung für die beobachtete Stereoselektivität der Reaktion konnte jedoch nicht gefunden werden, da in diesem Fall, konträr zu verwandten intramolekularen Ketyl-Indolyl-Kupplungen, kein hochgeordneter Übergangszustand durchlaufen wird. Die *trans*-Anordnung von Methoxycarbonylgruppe und dem Alkylrest an C-2 des Indolins entspricht dem thermodynamisch stabileren Produkt, welches durch Isomerisierung einer kinetisch begünstigteren *cis*-orientierten Verbindung entsteht. Eine entscheidende Grenze dieses Prozesses stellt die Abwesenheit der aktivierenden Methoxycarbonylgruppe dar. An C-3 des Indols unsubstituierte Startmaterialien stellten sich als ausgesprochen reaktionsträge heraus, weshalb der gewünschte Prozess bei deren Einsatz nicht beobachtet wurde.



**Schema 59:** Beispiele zur  $\text{SmI}_2$ -induzierten, intermolekularen Kupplung von Indolen mit Carbonylverbindungen

Auf diesen Ergebnissen aufbauend sollte versucht werden, die Methode zur sequentiellen intramolekularen Kaskadenreaktion so zu modifizieren, dass die initiale C-C-



**Schema 60:** a) geplante intermolekulare  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Kaskadenreaktion; b) Retrosynthese des Strychnins über den WIELAND-GUMLICH-Aldehyd mit  $\text{SmI}_2$ -vermittelter Reaktionskaskade zum Aufbau des E-Rings

Bindungsknüpfung zwischen zwei verschiedenen Molekülen erfolgt, was in der Bildung hochfunktionalisierter Hexahydrocarbazolderivate resultieren würde (**Schema 60, a**)). Dieses Strukturmotiv ist in Naturstoffen weit verbreitet und stellt somit ein interessantes Syntheseziel dar. Im Strychnin ist die Struktur in Form des ABE-Ringsystems ebenfalls präsent. Reizvoll wäre deshalb, einen intermolekularen  $\text{SmI}_2$ -vermittelten Kupplungsprozess zu entwickeln, der als Schlüsselschritt einer neuartigen formalen Strychnin-Totalsynthese dienen könnte (**Schema 60, b**)). Diese würde sich von der von BEEMELMANNNS und REIßIG entwickelten Synthese durch das Erreichen des WIELAND-GUMLICH-Aldehyds anstelle des Isostrychnins als letztem Vorläufer unterscheiden. Aufgrund der ineffektiven Umwandlung des Isostrychnins in Strychnin könnte diese Sequenz die Gesamtausbeute im Vergleich zur publizierten Route deutlich steigern. Sollte die Methode auf ein cyanmethylysubstituiertes, *N*-geschütztes Indolderivat **145** in einer Kupplung mit dem  $\alpha$ -Oxoester **146** anwendbar sein, würde dies in der Bildung des komplexen He-

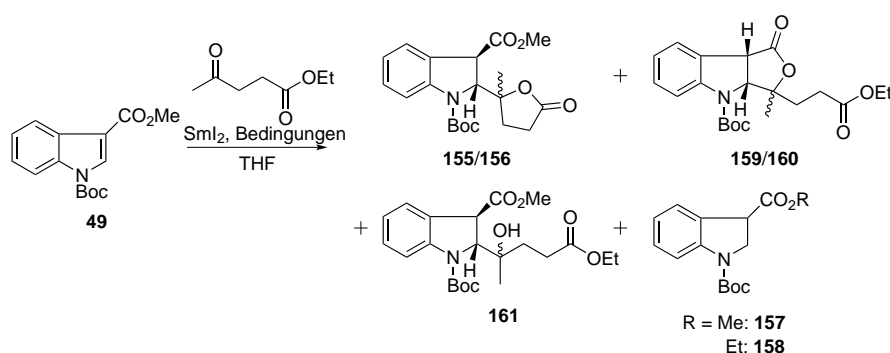
xahydrocarbazols **147** resultieren. Schließen des C-Rings durch reduktive Aminierung, Eliminierung, Stickstofffunktionalisierung mit der Seitenkette **148** und HECK-Reaktion sowie abschließende Silylentschützung zum Aufbau des D-Rings in Analogie zur BEEMELMANNSSchen Synthesesequenz könnten die von OVERMAN und Mitarbeitern dargestellte Strychnin-Vorstufe **149**<sup>[97]</sup> ergeben, was die formale Totalsynthese abschließen würde.

Im Rahmen ihrer Bachelorarbeit beschäftigte sich GRUNWALD mit Versuchen zur Darstellung einfacher tricyclischer Indolinderivate und deren Strukturaufklärung.<sup>[133]</sup> Initiale Experimente mit *N*-Methylindol, dem geschützten Cyanomethylindol **145** und *N*-Boc-7-benzyloxyindol **150**, welche mit Lävulinsäureethylester, 2.4 Äquiv.  $\text{SmI}_2$  und 11 Äquiv. HMPA unter Standardcyclisierungsbedingungen umgesetzt wurden, resultierten in keinem Fall in der Bildung der gewünschten Produkte **151**, **152** und **153**, sondern lediglich in der partiellen Reisolierung der eingetragenen Startmaterialien. Deshalb wurde das bereits von BLOT eingesetzte *N*-Boc-geschützte Methoxycarbonylindol **49** als Modellsubstrat gewählt, um geeignete Reaktionsbedingungen zur intermolekularen Cyclisierung zu finden (siehe **Tab. 11**). Erfreulicherweise führte die Umsetzung von **49** mit  $\text{SmI}_2$ /HMPA zur raschen Reaktion der Substrate (Eintrag 1). So konnten zwei diastereomere Produkte erhalten werden, bei welchen es sich jedoch nicht um Isomere der gewünschten Hexahydrocarbazolstruktur **154** handelte, sondern um zwei Tetrahydrofuranoderivate **155** und **156**, welche aus initialer C-C-Bindungsknüpfung und anschließender Lactonisierung resultieren. Die Verbindungen konnten in 34% und 27% Ausbeute isoliert werden. In Anlehnung an die Ergebnisse intermolekularer Kupplungsreaktionen durch BLOT wurde eine vergleichbare relative Konfiguration im Hauptdiastereomer **155** angenommen. Auffällig ist die stark verringerte Diastereoselektivität des Prozesses. Zusätzlich fiel mit dem Indolin **157** das Produkt einer unerwünschten Überreduktion in 21% an. Der Einsatz von TPPA als Additiv führte zur exklusiven Überreduktion des Startmaterials, wodurch **157** in 63% Ausbeute erhalten werden konnte (Eintrag 2). Durch Verlängerung der Reaktionszeit wurde untersucht, ob es sich hierbei um kinetische Produkte der Reaktion handelt und die erwünschte C-C-Bindungsknüpfung zur Bildung der Tricyclen als mögliche thermodynamisch günstigste Produkte somit realisiert werden kann. Es konnten jedoch nach 12 h lediglich erneut die Lactone **155** und **156** in nunmehr 45% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 3). Die längere Reaktionszeit führte lediglich zur Umesterung am Nebenprodukt **157**, wodurch die korrespondierende Verbindung **158** mit Ethylestermotiv als Mischung mit **157** erhalten wurde. Wiederholung der Umsetzung bei Verzicht auf HMPA als Additiv resultierte im Gegensatz dazu erneut nicht in der Bildung der angestrebten Verbindungen in einer nun stark verlangsamten Umsetzung, jedoch konnten überraschenderweise auch die zuvor isolierten 2,3-disubstituierten Indoline **155** und

---

**156** nicht erhalten werden. In niedrigen Ausbeuten von 12% und 8% wurden nach 67 h Reaktionszeit tricyclische Lactone **159** und **160** mit intakter Ethylesterereinheit isoliert (Eintrag 4). Auch das Absenken der Reaktionstemperatur auf -40 °C (wiederum verbunden mit stark reduzierter Geschwindigkeit) erbrachte nicht die gewünschten tricyclische Struktur, sondern in sehr niedriger Ausbeute von ca. 5% lediglich das einfache protonierte Additionsprodukt **161**, zusammen mit signifikanten Mengen **157** (37%) (Eintrag 5). Der Alkohol **161** stellte sich dabei als verhältnismäßig instabil heraus und neigte zur Umwandlung zu **159**. Die Zugabe von <sup>t</sup>BuOH zur Reaktionsmischung hingegen führte erstaunlicherweise nicht zur Protonierung des intermediären Anions, sondern es wurden die Lactone **155** und **156** in 19% und 13% sowie **157** in 39% isoliert (Eintrag 6).

**Tabelle 11:** Versuche zur intermolekularen Kaskadenreaktion von **49**

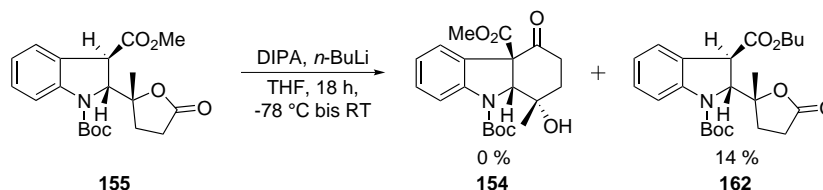


#	Bedingungen	155/156	159/160	161	157/158	Versuch
1	HMPA, 5 min, RT	34%/27%	-/-	-	25%/-	E83
2	TPPA, 5 min, RT	-/-	-/-	-	63%/-	-
3	HMPA, 12 h, RT	27%/18%	-/-	-	20%/4%	E84
4	kein Zusatz, 67 h, RT	-/-	12%/8%	-	-/-	E85
5	HMPA, 30 min, -40 °C	-/-	-/-	5%	37%/-	E86
6	HMPA, <sup>t</sup> BuOH, 5 min, RT	19%/13%	-/-	-	39%/-	-

Ebenfalls untersucht wurde, ob durch nachträgliche Deprotonierung mit LDA an **155** am Indolin-C-3-Wasserstoff, der aufgrund der benzylicchen Position und der  $\alpha$ -Stellung zur Methoxycarbonylgruppe recht acide sein sollte, ein nachgelagerter nucleophiler Angriff am Lacton erreicht werden kann. Jedoch erfolgte auch diese Reaktion nicht; als einziges Reaktionsprodukt wurde ein aus einer Umesterung resultierender Ester **162** in 14% Ausbeute erhalten (**Schema 61**). Das zur Reaktion benötigte Butanolat-Anion könnte aus Zersetzungsprodukten des eingesetzten *n*-BuLi resultieren. Jedoch lässt sich

E87

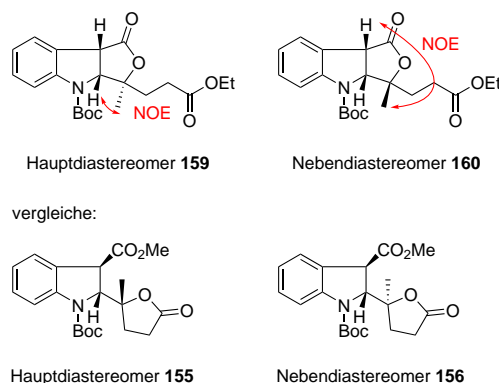
schließen, dass die Reaktion zum gewünschten Tricyclus **154** auch in diesem Fall nicht abläuft, da keinerlei darauf hindeutende Spuren von Verbindungen in den NMR-Spektren detektiert wurden. Bemerkenswert erscheint zudem, dass das Lacton nicht angegriffen und geöffnet wurde.



**Schema 61:** Versuch der Darstellung von **154** durch nachträgliche Deprotonierung

Die Synthesen von **155** und **156** sowie **159** und **160** ergaben jeweils zueinander diastereomere Produkte. Zur Evaluierung des genauen stereochemischen Ausgangs der Reaktion sollten deshalb  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Untersuchungen angestellt werden. Während an den Derivaten **155/156** aufgrund der freien Drehbarkeit um die neugebildete C-C-Bindung Untersuchungen mittels NOE-Messungen wenig sinnvoll erscheinen, ist dies bei den tricyclischen **159** und **160** aufgrund ihrer rigiden Molekülstruktur möglich. BLOT postulierte in ihrer Arbeit, dass im strukturverwandten Produkt **163** einer intermolekularen  $\text{SmI}_2$ -vermittelten Indolyl-Keton-Kupplung eine *cis*-Anordnung der Wasserstoffatome am Indolinkern vorliegt und der 2-H-Wasserstoff *cis* zum kleinsten Rest am neugenerierten Stereozentrum steht. Dies sollte eine messbare Wechselwirkung durch den Raum der beiden Indolinwasserstoffe in **160** mit sich bringen, welche jedoch nicht festgestellt werden konnte. Es ist aber anzunehmen, dass die *cis*-Anordnung vorliegen sollte, da eine *trans*-Konfiguration zweier fünfgliedriger Ringe mit einer hohen Spannung einhergeht. Im Falle der vorliegenden Verbindungen **155** und **156** ohne verknüpften  $\gamma$ -Lactonring sollte aufgrund BLOTs Erkenntnissen davon ausgegangen werden, dass die Indolinwasserstoffe in *trans*-Stellung zueinander stehen und im bevorzugt gebildeten Diastereomer **155** eine *trans-cis*-Konfiguration besteht. Bemerkenswerterweise weisen die *trans*-ständigen Protonen lediglich eine sehr kleine Kopplungskonstante  $J$  von etwa 2.0 Hz auf, was jedoch ebenfalls im Einklang mit den Resultaten von BLOT steht. Im  $^1\text{H}$ -NMR-NOE-Experiment des Hauptdiastereomers **160** konnte eine Wechselwirkung zwischen dem Indolin-2-H-Wasserstoff und den Wasserstoffen der Methylgruppe detektiert werden, was aufgrund der Fünfringgeometrie von  $\gamma$ -Lactonen entgegen früherer Erkenntnisse für eine *cis-trans*-Relation der Protonen spricht (**Schema 62**). Im Nebendiastereomer **159** hingegen beweist die detektierte Kopplung zwischen den Wasserstoffen des

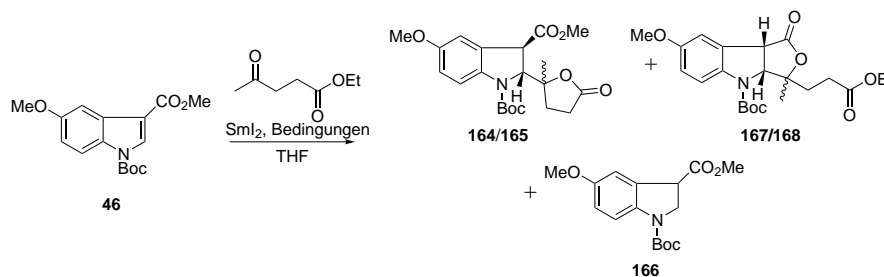
Methylsubstituenten und dem Indolin-3-H-Wasserstoff, dass hier eine *cis-cis*-Anordnung der stereogenen Zentren vorliegt. Es leuchtet durchaus ein, dass lediglich eine geringe Diastereoselektivität am neuen Stereozentrum beobachtet wird, da, wie schon erwähnt, kein sechsgliedriger Übergangszustand hoher Ordnung durchlaufen wird.



**Schema 62:** NOE-Untersuchungen an **159** und **160** und Rückschlüsse auf die relative Konfiguration von **155** und **156**

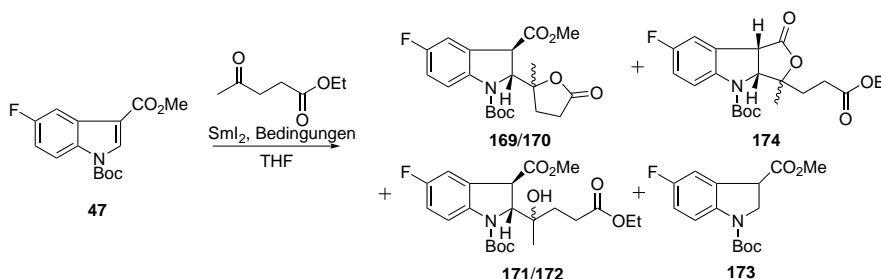
Anschließend wurden von GRUNWALD die Derivate **46** und **47** mit  $\text{SmI}_2$  umgesetzt. In Analogie zu den bisherigen Beobachtungen erbrachte die Umsetzung des elektronenreicheren Indols **46** in Gegenwart von HMPA in mäßiger Gesamtausbeute die Lactone **164** (30%) und **165** (18%), wobei auch beträchtliche Mengen des korrespondierenden einfachen Indolins **166** isoliert wurden (Tab. 12, Eintrag 1). Bei Verzicht auf HMPA und verlängerter Reaktionszeit bei der Umsetzung kam es, wie erwartet, zur Bildung der tricyclischen Lactone **167** und **168** in 7% und 16% Ausbeute, was in Einklang mit der bekannten Reaktivität steht, wobei jedoch auch Spuren von **164** (3%) und **165** (4%) erhalten wurden (Eintrag 2). Die Zuordnung der relativen Konfiguration erfolgte in Analogie zu den Umsetzungen des unfunktionalisierten Indolderivats **49**. Das Senken der Temperatur auf  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  und die gleichzeitige Zugabe von  $t\text{BuOH}$  erbrachte lediglich neben nicht umgesetztem **46** das Indolinderivat **166** in 48% Ausbeute (Eintrag 3).

Die Reaktion von **47** stellte sich im Reaktionsverlauf als komplexer heraus. Bei Umsetzung mit  $\text{SmI}_2$  und HMPA wurden nicht die erwarteten zwei Lactondiastereomere **169** und **170** erhalten, sondern nur eine dieser Verbindungen in 18% Ausbeute (Tab. 13, Eintrag 1). Unter diesen Bedingungen wurden erstmals die korrespondierenden Alkohole **171** und **172** als 3:1-Mischung in 12% erhalten. Zusätzlich fiel wenig überraschend das Indolin **173** in niedriger Ausbeute von 20% an. Auch hier neigten die Alkohole **171** und **172** ebenso wie das in 5-Position unfunktionalisierte Derivat **161** zur Lactonbildung, wo-

**Tabelle 12:** Intermolekulare Kaskadenreaktion von **46**

#	Bedingungen	164/165	167/168	166	Versuch
1	HMPA, 5 min, RT	30%/18%	-/-	35%	E88
2	HMPA, 24 h, RT	3%/4%	7%/16%	-	E89
3	HMPA, $t\text{BuOH}$ , 5 min, $-40\text{ }^\circ\text{C}$	-/-	-/-	48%	

durch nachträglich das zweite Lactondiastereomer **169** erhalten werden konnte. Wurde auf HMPA als Additiv verzichtet, erfolgte überraschenderweise die Cyclisierung an der Methylestergruppe nicht als vorherrschende Reaktion; ein erwartetes tricyclisches Lactondiastereomer **174** wurde lediglich als Unterschusskomponente einer in sehr geringer Ausbeute (10%) erhaltenen 1:0.3-Mischung mit **169** isoliert (Eintrag 2). **169** konnte neben signifikanten Mengen nicht umgesetzten Startmaterials als einziges Produkt in 16% erhalten werden.

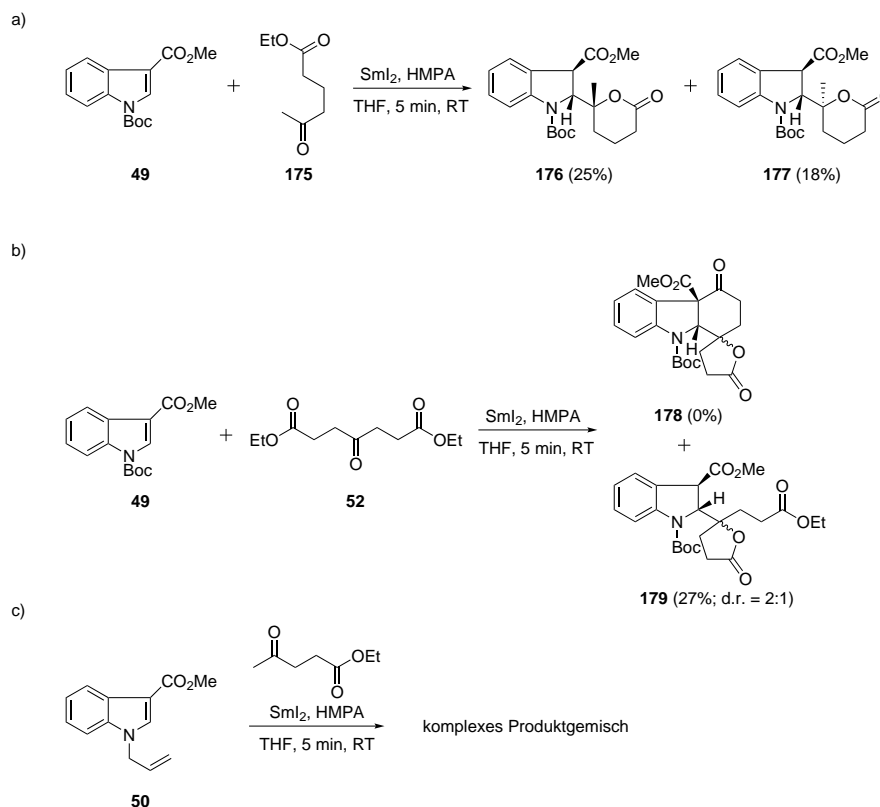
**Tabelle 13:** Intermolekulare Kaskadenreaktionen von **47**

#	Bedingungen	169/170	174	171/172	173	Versuch
1	HMPA, 5 min, RT	-/18%	-	9%/3%	20%	E90
2	HMPA, 24 h, RT	16% + 10%*/-	-	-	-	E91

\* 1:0.3-Mischung aus **169** und **174**

Die Umsetzung von **49** mit dem homologen 4-Acetylbuttersäureethylester **175** mit  $\text{SmI}_2$  und HMPA ergab wie erwartet die zwei  $\delta$ -Lactone **176** und **177** in 25% und E92



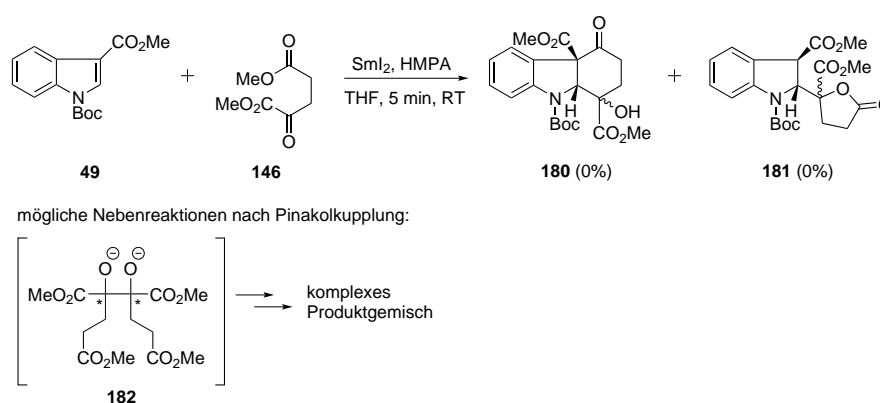


**Schema 63:** Verschiedene  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Cyclisierungskaskaden

18% Ausbeute (**Schema 63**, a)). Die Zuordnung der relativen Konfiguration wurde erneut in Analogie zu den bisherigen Umsetzungen getroffen. Geringe Mengen des Indolins **157** fielen ebenfalls an. Zusätzlich wurde eine Umsetzung von **49** mit dem Pimelinsäurediethylester **52** durchgeführt, was bei zweifachem Ringschluss idealerweise eine Verbindung **178** ergeben sollte. Neben großen Mengen **157** (52%) wurde jedoch im Einklang mit den zuvor diskutierten Ergebnissen in geringer Ausbeute von 27% in einer 2:1-Diastereomerenmischung die Verbindung **179** erhalten (**Schema 63**, b)). Beachtenswert ist, dass der anionische Indolin-C-3-Kohlenstoff entweder so unreaktiv ist, dass die Ethylester Einheit nicht angegriffen wird, oder, was wahrscheinlicher erscheint, die Molekülgeometrie so unvorteilhaft ist, dass eine solche Reaktion nicht eintritt und das Carbanion bis zur wässrigen Aufarbeitung unverändert vorliegt. Dies schließt eine mögliche Ringöffnung des Lactons ein, was als weiteres Indiz gesehen werden kann, dass auch eine nachgelagerte Deprotonierung nicht zu den gewünschten Produktstrukturen führt. Die Umsetzung des *N*-allylierten Indols **50** mit  $\text{SmI}_2$  schließlich erbrachte lediglich ein kom-

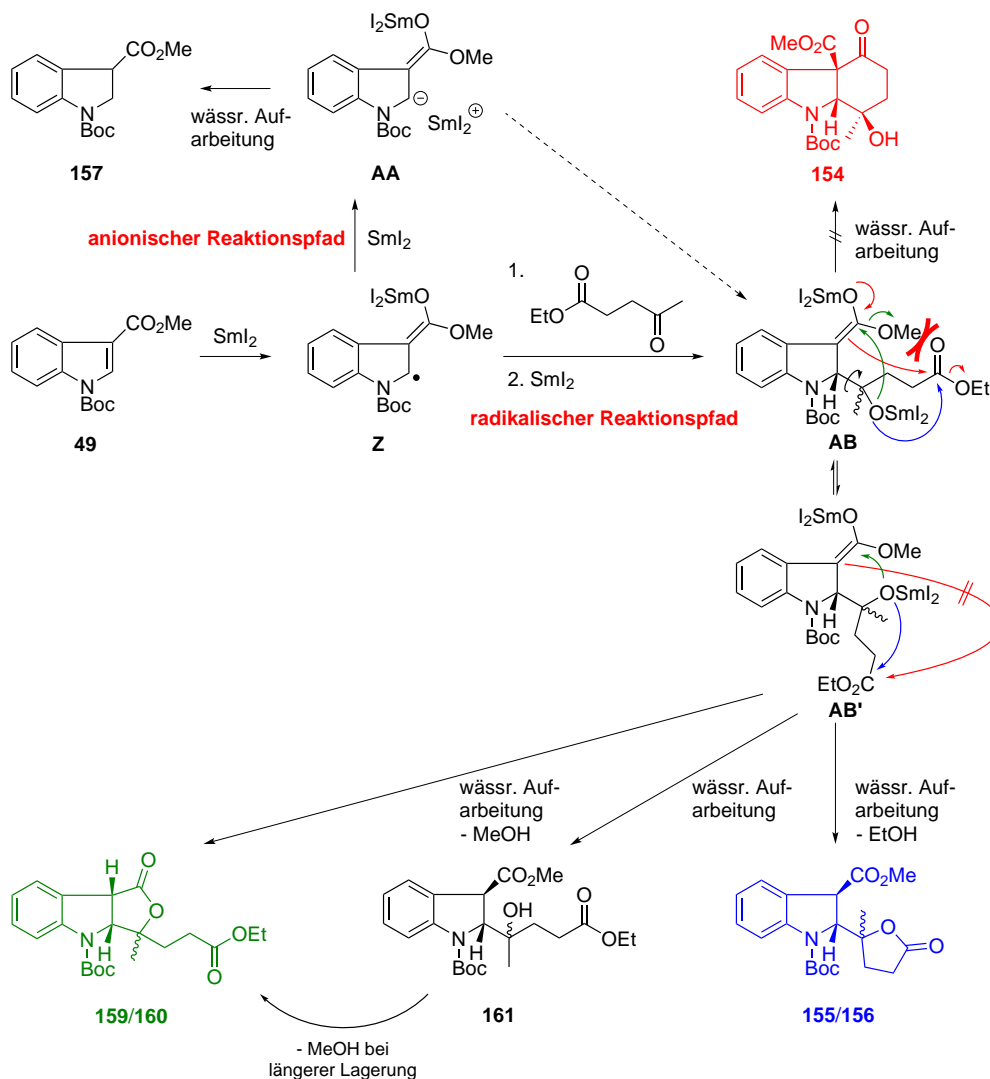
plexes Produktgemisch; die Identifizierung von Produkten gelang nicht (**Schema 63, c**)).

Abschließend wurde versucht, **49** mit dem  $\alpha$ -Oxoester **146** zum Diester **180** oder zum Lacton **181** umzusetzen (**Schema 64**). Jedoch kam es in diesem Fall nicht zur Bildung dieser Produkte und auch die Überreduktion des Indolmotivs wurde lediglich als Nebenreaktion beobachtet. Wahrscheinlich fand durch die Aktivierung des Ketons durch die Methoxycarbonyleinheit eine Umkehr im ersten Schritt des angenommenen Mechanismus statt, weshalb ein "*carbonyl-first*"-Mechanismus angenommen wird. Die gute Stabilisierung des Ketyls durch die Methoxycarbonylgruppe erhärtet diese These. Die zusätzliche Aktivierung trug möglicherweise ebenso dazu bei, dass lediglich eine Pinakolkupplung eintrat; das entstehende Intermediat **182** kann aufgrund seiner vielen reaktiven Zentren eine große Anzahl unterschiedlicher Produkte bilden. Da keine Reaktion mit dem Indol stattfand, erscheint es höchst unwahrscheinlich, dass die Reaktion, welche als Schlüsselschritt in **Schema 59** dargestellt wurde, mit dem weniger reaktiven Indol **145** durchführbar ist.



**Schema 64:** Versuch der Umsetzung von **49** mit **146**

Aufbauend auf den vorliegenden Resultaten lassen sich nun einige Vermutungen über den zugrundeliegenden Mechanismus anstellen: Nach erfolgtem Elektronenübertrag des Samariumdiodids auf das methoxycarbonylfunktionalisierte Indol **49** erfolgt nach dem angenommenen "*indole-first*"-Mechanismus die radikalische Kupplung mit dem Lävulin säureethylester (**Schema 65**). Diese Reaktion steht in Konkurrenz zur Reduktion des Indolyradikals **Z** mit einem zweiten Äquivalent  $\text{SmI}_2$ , welche oftmals festgestellt wurde. Interessant ist hierbei, dass das generierte kohlenstoffzentrierte Indolyanion **AA** möglicherweise nicht mit dem Keton reagiert, sondern bis zur wässrigen Aufarbeitung und der damit einhergehenden Protonierung zum Indolin **157** unverändert vorliegt. Ein Indiz



**Schema 65:** Mechanistische Interpretation der Produktbildungen intermolekularer  $\text{SmI}_2$ -induzierter Kaskadenreaktionen

dafür stellen die verhältnismäßig hohen Ausbeuten von **157** bei den meisten Umsetzungen dar. Nach erfolgter C-C-Bindungsknüpfung des Radikals **Z** und erneutem Elektronenübertrag wird das Samariumalkoholat **AB** als Zwischenstufe erhalten. Hier kann es nun zu mehreren möglichen Reaktionspfaden kommen. Das am C-3-Kohlenstoff aktivierte Indolylesterenolat würde durch nucleophilen Angriff am Ester den gewünschten Tricyclus **154** (für X = H) ergeben, jedoch fand diese Reaktion nicht statt. Der schon in Kapitel **3.3.1** beschriebene Angriff des Samariumalkoholats auf den Ester unter Bildung

von **155/156** stellt die vorherrschende Reaktion dar. Vermutlich ordnen sich die funktionellen Gruppen so an, dass eine zu große räumliche Distanz zwischen Carbanion und Ethoxycarbonyleinheit entsteht. Es erscheint einleuchtend, dass sich durch Rotation der neugeformten C-C-Bindung die energetisch günstigste Konformation **AB'** einstellt, da hierdurch die sterische Wechselwirkung zwischen den verschiedenen sterisch anspruchsvollen Gruppen im Intermediat **AB'** (einerseits die *N*-Boc-Gruppe und andererseits die mit zusätzlichen Liganden versehenen Samariumalkoholat- und -enolatgruppen) minimiert wird. Die Bildung von **159/160** ist zurückzuführen auf eine nucleophile Substitution am Esterenolat unter Abspaltung von Methanol; dies verläuft insgesamt mit eher niedrigen Ausbeuten. Die Durchführung der Reaktion bei tiefer Temperatur oder der Einsatz von *t*BuOH führt lediglich zur Protonierung von **AB'**, was das Ethylesterderivat **161** ergibt.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass intermolekulare,  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Kaskadenkupplungen ablaufen und schnell funktionalisierte Produkte generieren können, jedoch wurden ebenso die Grenzen dieses Prozesses deutlich: So konnten tricyclische Produkte, welche die Basis für naturstoffähnliche Verbindungen bilden könnten, nicht erhalten werden. Ebenso ist die Diastereoselektivität der beobachteten Transformationen gering und auch das Substratspektrum ist aufgrund der strukturellen Voraussetzungen der Startmaterialien (Aktivierung durch eine stabilisierende Methoxycarbonylgruppe an C-3) stark eingeschränkt. Nichtsdestotrotz konnten jedoch interessante mechanistische Erkenntnisse zu den zugrundeliegenden Reaktionen gewonnen werden.

---

### 3.3.5 Aufbau von Ringen unterschiedlicher Größen in $\text{SmI}_2$ -induzierten Reaktionen

Es konnte in Kapitel 3.3.2 demonstriert werden, dass sich die untersuchte  $\text{SmI}_2$ -induzierte Kaskadenreaktion zum Aufbau komplexer Moleküle geringen Molekulargewichts eignet. Sämtlichen bisher untersuchten Umsetzungen ist gemein, dass die erhaltenen tetracyclischen Produkte aufgrund des eingesetzten Pimelinsäuremonoethylesters **51** nach erfolgter Cyclisierung zwei neugebildete Sechsringe aufweisen. Die Entwicklung von Methoden, variierende Ringgrößen durch den Einsatz geeigneter Startmaterialien zu erreichen, würde den synthetischen Wert dieser Transformation beträchtlich steigern. GROß,<sup>[57]</sup> BLOT<sup>[66]</sup> und BEEMELMANN<sup>[64]</sup> konnten in ihren Arbeiten zeigen, dass die  $\text{SmI}_2$ -vermittelte Cyclisierung von  $\beta$ -,  $\delta$ - und  $\epsilon$ -Indolyketonen realisierbar ist, was neben Pyrrolidinderivaten auch die homologen Azepan- und Azocanderivate zugänglich machte. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang, "symmetrische"<sup>1</sup> Oxocarbonsäuren zu verwenden, was je nach Anzahl der vorhandenen Methylengruppen zur Neubildung von je zwei Fünfringen, Siebenringen etc. führen würde.<sup>[152]</sup> RAO fand, dass die Cyclisierung eines aus einer  $\beta$ -Oxocarbonsäure abgeleiteten Cyclisierungsvorläufers problematisch verlief.<sup>[111]</sup> Dies könnte auf das partielle Vorliegen der Substanz in der durch Konjugation stabilisierten Enolform zurückzuführen sein, was entweder die Generierung eines Ketyls oder die Addition eines Kohlenstoffradikals an das Keton unterbindet, weshalb auf die Darstellung des 3-Oxoglutar säuremonoethylesters **183** und dessen weitere Umsetzungen verzichtet werden sollte. Ebenso erscheint es wenig sinnvoll, homologe kettenverlängerte Derivate von **51** in Cyclisierungskaskaden zu verwenden, da der zweite Ringschluss die Generierung eines mittelgroßen Rings durch nucleophile Addition eines Carbanions an eine Alkoxy-carbonylgruppe erfordern würde, was entropisch ungünstig ist. Aus diesem Grund erscheint die Verwendung "unsymmetrischer" Carbonsäuren sinnvoll, da somit nur die Größe eines Rings verändert und daraus ersichtlich wird, welche Grenzen die Reaktion aufweist, was eine systematische Untersuchung erlaubt.

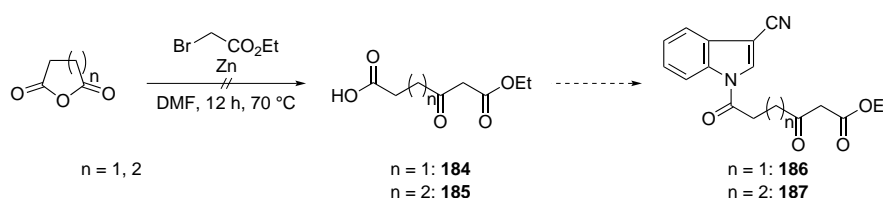
SCHICK und LUDWIG berichteten über die Darstellung von  $\gamma$ -Oxocarbonsäuren,<sup>[153]</sup> welche zusätzlich eine Ethylestereinheit in  $\beta$ -Position zum Keton aufweisen und folglich eingesetzt werden könnten, um nach initialer Bildung eines Sechsrings in einer  $\text{SmI}_2$ -induzierten Kaskadenreaktion im zweiten Schritt einen fünfgliedrigen Ring zu generieren. Bemerkenswert ist, dass es nur einer Zn-vermittelten REFORMATZKY-Reaktion bedarf, um in einer Stufe ausgehend von  $\alpha$ -Bromoestern und Bernsteinsäureanhydrid zur gewünschten Säure **184** zu gelangen, jedoch ist deren Bildung aufgrund beschriebener

---

<sup>1</sup>"symmetrisch" bezeichnet in diesem Zusammenhang nicht die tatsächliche Molekülsymmetrie der Carbonsäure, sondern die gleiche oder unterschiedliche Anzahl von Methyleneinheiten zu beiden Seiten der Ketofunktion.

---

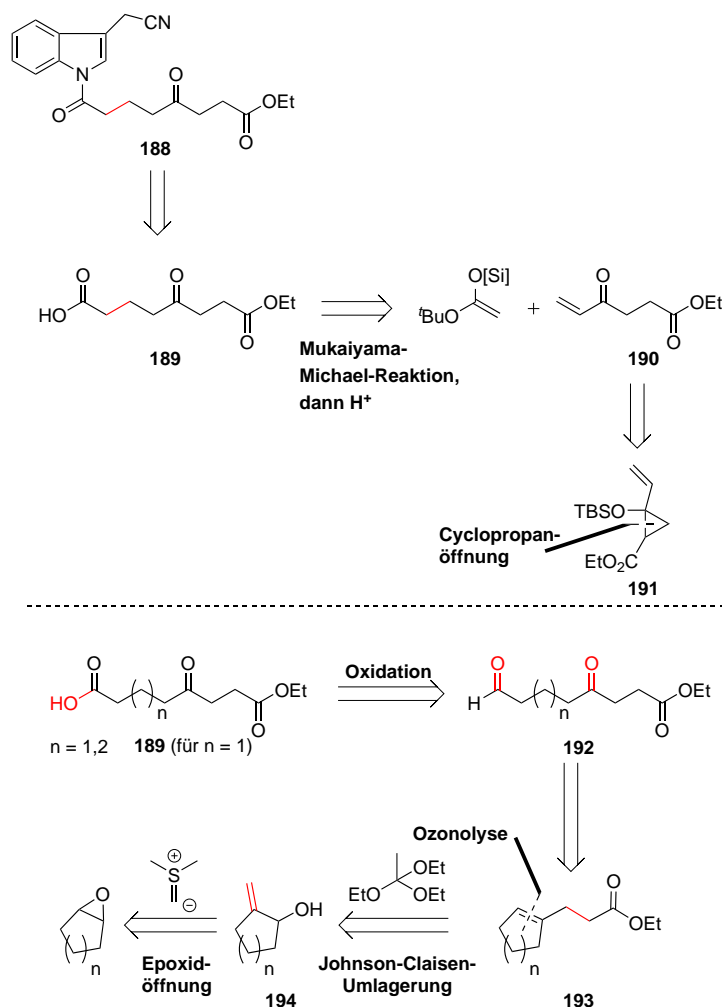
Nebenreaktionen mit lediglich 9% Ausbeute stark benachteiligt. In analoger Weise wäre es demnach denkbar, ausgehend vom Glutarsäureanhydrid eine kettenverlängerte  $\delta$ -Oxocarbonsäure **185** zu erhalten, die wiederum zu einem synthetisch attraktiven 7/5-bicyclischen System führen könnte, auch wenn hier ebenso von einer niedrigen Ausbeute ausgegangen werden muss. Die Darstellung beider Derivate konnte jedoch nicht realisiert werden, was möglicherweise an der gescheiterten Isolierung der Substanzen aufgrund der geringen Ausbeute liegt (**Schema 66**). Deshalb wurde in weiteren Ansätzen versucht, die Rohprodukte der Reaktionen ohne vorherige säulenchromatographische Reinigung direkt mit 3-Cyanmethylindol unter DIC/DMAP-Vermittlung zu **186** und **187** umzusetzen, jedoch konnte in beiden Fällen nicht das Entstehen neuer Spots bei dünnschichtchromatographischer Analyse beobachtet werden, weshalb keine weiteren Versuche in diese Richtung unternommen wurden.



**Schema 66:** Versuch der Darstellung der Carbonsäuren **184** und **185** durch REFORMATZKY-Reaktionen

Da die Darstellung kettenverlängerter "unsymmetrischer" Carbonsäuren bisher nicht beschrieben wurde, sollte eine neue Synthesesequenz entwickelt werden, die den flexiblen Aufbau der Substrate in größerem Maßstab erlaubt. Eine retrosynthetische Analyse des einfachsten Indolylketons **188** zeigt, dass die Seitenkettencarbonsäure **189** durch eine übergangsmetallvermittelte MUKAIYAMA-MICHAEL-Addition eines *O*-Silylketenacetals an einen MICHAEL-Akzeptor **190** möglich wäre (**Schema 67**). Dieser wiederum könnte aus der Ringöffnung eines donor-akzeptor-substituierten Cyclopropan **191** erhalten werden.<sup>[105]</sup> Die Synthese und Reaktionen dieses Cyclopropanderivats wurden in der Arbeitsgruppe von REIßIG in der Vergangenheit untersucht. Jedoch wird ersichtlich, dass diese Methode nur zur Bildung von Oxocarbonsäuren mit drei Methylenheiten taugt, da Variationen an dieser Stelle nicht über eine MUKAIYAMA-MICHAEL-Reaktion realisiert werden können. Wesentlich flexibler könnte sich eine Route gestalten, die die Säure **189** auf den Aldehyd **192** zurückführt. Beide Carbonylgruppen könnten als Produkt einer Ozonolyse oder einer Dihydroxylierungs-Glykolspaltungssequenz eines Cyclopentenderivats **193** resultieren. STOLTZ und Mitarbeiter setzten die gewünschte Verbindung

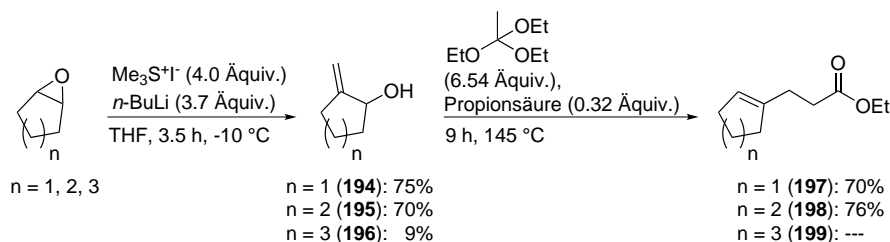
**193** im Rahmen ihrer Totalsynthese von (-)-Drupacine ein<sup>[154]</sup> und erhielten sie aus einer JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung<sup>[155,156]</sup> eines Allylkohols **194**, welcher wiederum aus einer Epoxidöffnung des Cyclopentanoxids mit Dimethylsulfoniummethylid resultiert.<sup>[157]</sup> Vorteilhaft an dieser Reaktionsroute wäre zudem, dass die Methode durchaus auch auf größere Ringsysteme anwendbar wäre, was die Darstellung höherer Homologer von **189** erlauben könnte. Ebenso denkbar wäre auch, dass substituierte Cycloalkan- oder Cycloalkanoxidderivate verwendet werden könnten, was letztlich zur Darstellung substituierter tetracyclischer Indoline führen könnte.



**Schema 67:** Retrosynthetische Betrachtung kettenverlängerter Carbonsäuren

Die Synthesen der gewünschten kettenverlängerten Carbonsäuren und deren Folge-reaktionen konnten von PAPKE<sup>[158]</sup> und GIESE<sup>[159]</sup> im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten

realisiert werden. Die Umsetzungen von Cyclopentan-, Cyclohexan- und Cycloheptanoxid mit Trimethylsulfoniumiodid und *n*-BuLi erbrachten die allylischen Alkohole **194**, **195** und **196**, wobei letztere Verbindung nur in geringen Mengen aufgrund der schlecht ablaufenden Reaktion erhalten wurde (**Schema 68**). Die anschließende JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung mit Triethylorthoacetat und katalytischen Mengen Propionsäure erbrachte die gewünschten Verbindungen **197** und **198** in guten Ausbeuten; erstaunlicherweise zeigte sich **196** so reaktionsträge, dass keine Reaktion eintrat und das homologe **199** nicht zugänglich war.



**Schema 68:** Darstellung der Allylalkohole **194**, **195** und **196** und anschließende JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung zu **197** und **198**

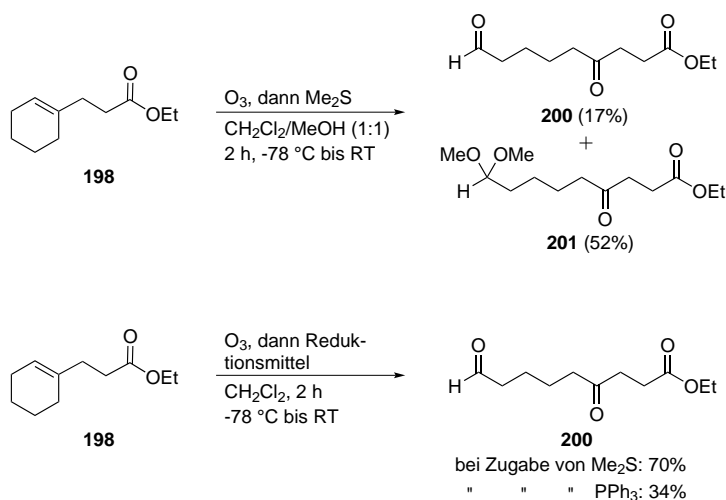
An **198** wurde aufgrund der geringeren Kosten im Vergleich zu **197** untersucht, mit welchen Mitteln die oxidative Spaltung der C-C-Bindung realisierbar wäre. Versuche zu übergangsmetallinduzierten Dihydroxylierungen (mit  $\text{KMnO}_4/\text{MgSO}_4$ ,  $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$  oder  $\text{K}_2\text{OsO}_4$  als aktiven Reagenzien) führten jedoch nicht zum Erhalt reiner Diole; vornehmlich wurden nicht identifizierbare Nebenprodukte erhalten. Lediglich eine Sequenz aus Dihydroxylierung mit  $\text{RuCl}_3$  und  $\text{NaIO}_4$ , gefolgt von sofortiger Diolsplaltung mit  $\text{NaIO}_4$ , erbrachte geringe Mengen schwer zu reinigenden Produkts **200**. Deshalb wurden im Anschluss Versuche zur Ozonolyse unternommen (**Schema 69**). Die Reaktion von **198** mit  $\text{O}_3$  in einer Mischung aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{MeOH}$  bei tiefer Temperatur mit anschließender reduktiver Aufarbeitung mit  $\text{Me}_2\text{S}$  ergab neben Aldehyd **200** in geringer Menge (17%) das Acetal **201**, welches in 52% erhalten werden konnte, wobei dessen Bildung erstaunlich ist, da keine Säure zugegen war und auch die Reaktionstemperatur signifikant unter den üblichen Temperaturen für Acetalisierungsprozesse lag. Der Verzicht auf  $\text{MeOH}$  als Lösungsmittel resultierte erfreulicherweise in der Bildung von **200** in 70% Ausbeute. Ebenso konnte als Reduktionsmittel  $\text{PPh}_3$  verwendet werden, was **200** in 34% ergab. Der Versuch einer Ozonolyse mit anschließender oxidativer Aufarbeitung mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ , was direkt die gewünschte Carbonsäure **202** ergäbe, resultierte lediglich in der Bildung eines Gemisches verschiedener oxidierter Reaktionsprodukte mit Anteilen von

E94

E95



**202**, welche jedoch nicht rein erhalten werden konnte.



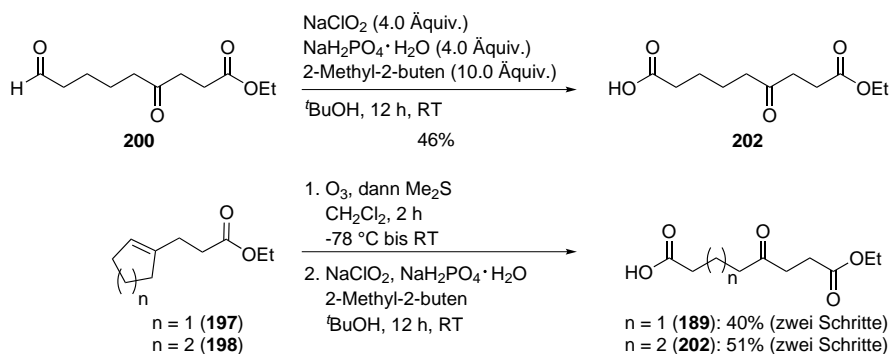
**Schema 69:** Ozonolysen zur Darstellung von **200**

Als Methode zur Oxidation des Aldehyds **200** wurde die PINNICK-Oxidation gewählt. Umsetzung von **200** mit  $\text{NaClO}_2$ ,  $t\text{BuOH}$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  und 2-Methylbut-2-en bei Raumtemperatur ergab **202** in 46% Ausbeute in reiner Form. Erfreulicherweise konnte das Rohprodukt der Ozonolyse von **198** unter den etablierten Bedingungen direkt weiter oxidiert werden, was **202** in 51% über zwei Stufen ohne chromatographische Reinigung ergab (**Schema 70**). Diese Sequenz wurde nun auch auf **197** angewandt, was 40% über zwei Schritte der gewünschten Carbonsäure **189** ergab.

E96

E97

E98

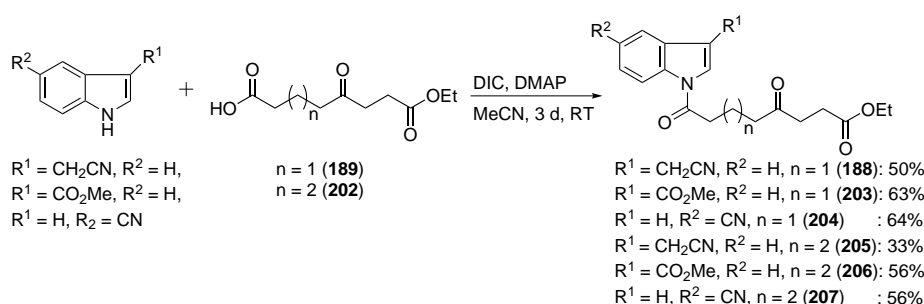


**Schema 70:** Sequenz aus Ozonolyse und PINNICK-Oxidation zur Darstellung der Carbonsäuren **202** und **189**

Für die angestrebten *N*-Acylierungen von Indolen konnten somit zwei neuartige Oxo-

carbonsäuren gewonnen werden, welche die anschließenden Acylierungen und diastereoselektiven Reaktionskaskaden zum Aufbau eines Azepan- bzw. Azocanrings, gefolgt von der Neubildung eines Cyclohexanonrings bei Umsetzung mit Samariumdiodid ermöglichen sollten. Geeignete Derivate, welche zu einem Fünfring auf der zweiten Stufe der Reaktion führen sollten, wurden nicht erhalten. *N*-Acylierungen der Carbonsäuren **189** und **202** mit 3-Cyanmethylindol, 3-Methoxycarbonylindol und 5-Cyanindol mit DIC und DMAP ergaben in durchweg guten Ausbeuten die  $\delta$ -Indolylketone **188** (50%), **203** (63%) und **204** (64%) sowie  $\epsilon$ -Indolylketone **205** (33%), **206** (56%) und **207** (56%) (Schema 71). Wie in den in Kapitel 3.2.2 beschriebenen Umsetzungen konnten auch hier in den meisten Fällen die Bildung der von **189** und **202** abgeleiteten Harnstoffderivate beobachtet werden, was die Reinigung der Zielverbindungen erschwerte.

E99, E100  
E101–E104

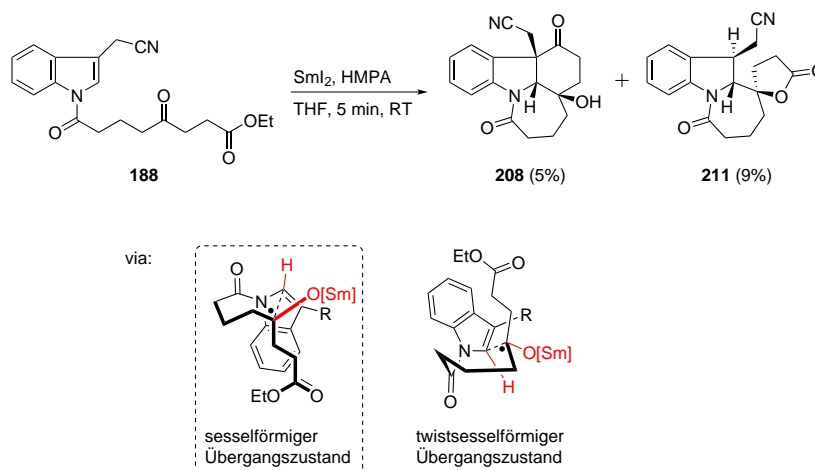


**Schema 71:** *N*-Acylierungen von Indolen mit den Carbonsäuren **202** und **189**

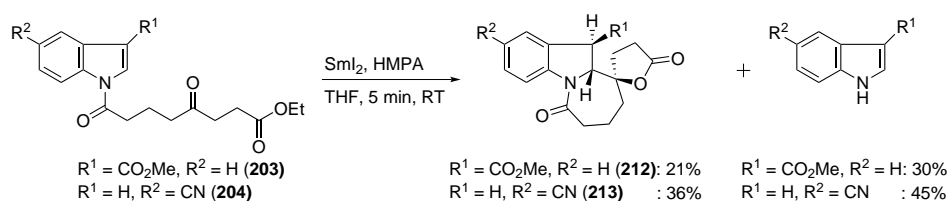
**188**, **203** und **204** wurden nun mit  $\text{SmI}_2$  und HMPA umgesetzt, um die tetracyclischen Azepane **208**, **209** und **210** zu erhalten. In allen Fällen wurde erfreulicherweise die initiale Bildung des angestrebten Siebenrings beobachtet, jedoch konnte nur im Falle des cyanomethylsubstituierten **188** die Bildung des gewünschten Produktes **208** durch nachfolgenden Ringschluss erreicht werden, wenn auch lediglich in sehr geringer Ausbeute von 5% (Schema 72). Ein Grund für die geringe Ausbeute könnte neben der verhältnismäßig schwierigen Reinigung (neben säulenchromatographischer Reinigung war eine zusätzliche Trennung per HPLC vonnöten) die Bildung weiterer Cyclisierungsprodukte sein. Darauf deutet einerseits die Bildung geringer Mengen des Spirolactons **211** hin; ebenso kann angenommen werden, dass die Cyanomethylgruppe eine reduktive Fragmentierung erleiden kann (vgl. Reaktion von **68** zu **137** oder die von BEEMELMANNs an **1** beschriebene Fragmentierung). Aufgrund der flexibleren Übergangszustandsgeometrie, welche in diesem Fall zur Bildung eines Azepanonsystems führt, ist eine verringerte Stereoselektivität der Reaktion denkbar. Vermutlich liegt, ähnlich wie bei den bisher diskutierten Systemen, ebenfalls ein sesselförmiger Übergangszustand vor; weniger wahrscheinlich ist

E105

der Reaktionsverlauf über einen twistesselförmigen Übergangszustand. Zusätzlich spielt hier sicherlich auch der partielle Doppelbindungscharakter der Amidfunktion eine wichtige Rolle. Dies könnte in der Bildung von weiteren Produktdiastereomeren resultieren, welche aufgrund der schwierigen Reinigung verlorengehen.



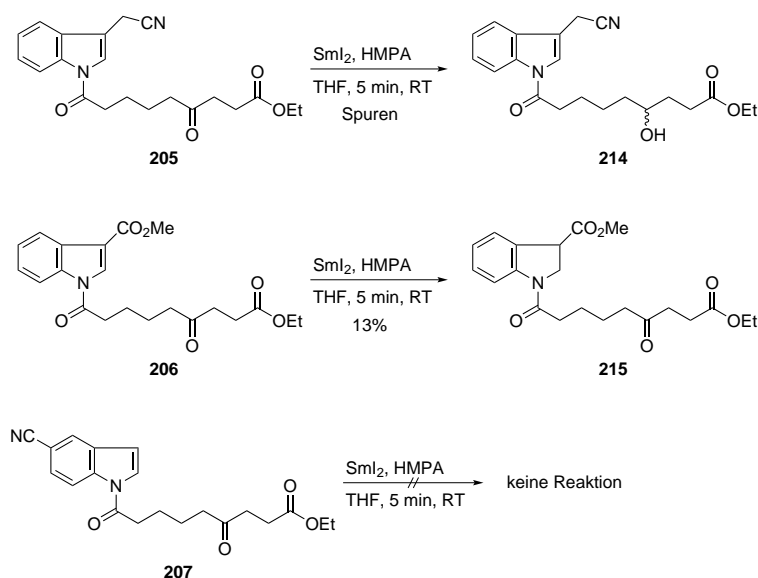
**Schema 72:** SmI<sub>2</sub>-induzierte Cyclisierung von **188**



**Schema 73:** SmI<sub>2</sub>-induzierte Cyclisierungen von **203** und **204**

Die Umsetzung der beiden Vorläufermoleküle **203** und **204** resultierte in beiden Fällen nicht in der Bildung tetracyclischer Produkte **209** und **210** (**Schema 73**). Stattdessen wurden die Spirolactone **212** und **213** in 21% und 36% Ausbeute isoliert, was belegt, dass die Bildung des siebengliedrigen Ringsystems auch in höheren Ausbeuten möglich scheint, was in gutem Einklang mit der Literatur steht.<sup>[66]</sup> Überraschenderweise kam es jedoch in beiden Fällen zu Deacylierungsprozessen, welche mit ca. 30% und 45% beträchtlich ausfielen. Die entsprechenden Indolylketone mit Pimelinsäureeinheit durch BEEMELMANN<sup>[65]</sup> und NITSCH<sup>[105]</sup> zeigten in ihren jeweiligen Umsetzungen keine Anzeichen dieser Reaktionsweise. Leider lassen sich die beobachteten Resultate nicht schlüssig mit früheren Beobachtungen vereinen, da zwar die Bildung von Siebenringen dokumentiert ist, in diesen

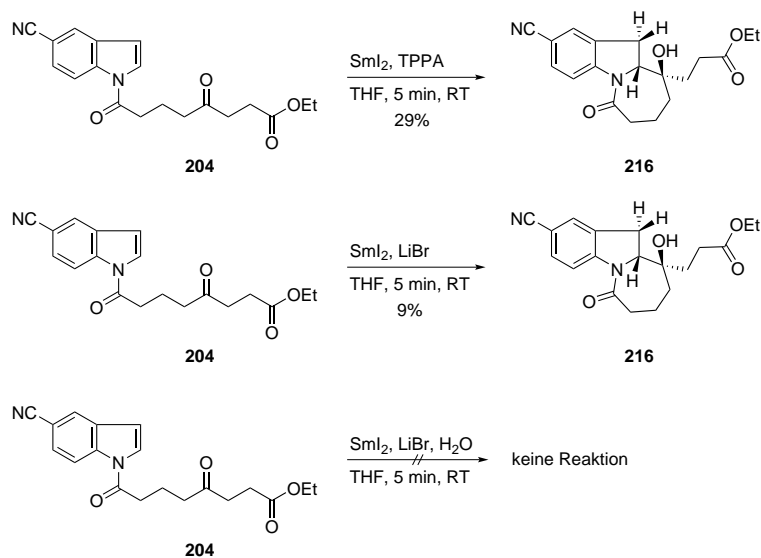
E106, E107

**Schema 74:**  $\text{SmI}_2$ -induzierte Cyclisierungen von **205**, **206** und **207**

Umsetzungen eine Deacylierung aber nicht eintrat. Der höhere Grad der Funktionalisierung der Indol-Seitenkette scheint als Grund für das konträre Reaktionsverhalten ebenso wegzufallen, da die Esterfunktion in keiner Weise in die Reaktion eingreifen sollte. Noch deutlicher tritt die veränderte Reaktivität zu Tage bei den Umsetzungen der Derivate **205**, **206** und **207**, welche bei Reaktion mit  $\text{SmI}_2$ /HMPA-Mischungen die entsprechenden achtgliedrigen Ringe ergeben sollten. Es konnte in keinem Fall die initiale Bildung der Azocane beobachtet werden, was wiederum in starkem Gegensatz zu den Vorarbeiten von BLOT steht (**Schema 74**). Die Umsetzung von **205** führte lediglich zur Bildung geringer Mengen einer Verbindung, bei der es sich möglicherweise um den sekundären Alkohol **214** handeln könnte, welcher aus einer Reduktion der Ketofunktion resultieren könnte. Es konnte spektroskopisch jedoch nicht endgültig die Struktur bewiesen werden. Das methoxycarbonylsubstituierte Derivat **206**, bei dem der initiale Elektronenübertrag auf die Indoleinheit angenommen wird, zeigte ebendieses Verhalten und wurde in geringen Mengen zum Indolin **215** reduziert.<sup>[147]</sup> **207** zeigte sich sogar so unreaktiv, dass nach erfolgter Entfärbung der Reaktionslösung neben größeren Mengen des eingesetzten Startmaterials **207** geringe Anteile an deacyliertem 3-Methoxycarbonylindol erhalten wurden. Die Deacylierung trat somit bei allen Prozessen als Reaktion auf, wenn auch meist nur in geringen Anteilen. Bei augenscheinlich verringerter Reaktivität der eingesetzten Indolylketone bezüglich Ketyl-Indolyl-Kupplungen konnte dieser Prozess auch in stärkerem Ausmaß beobachtet werden. Da die Bildung achtgliedriger Ringe entropisch noch stärker

E108

gehindert ist als die Bildung siebengliedriger Ringe und zudem eine verstärkte sterische Hinderung am Carbonylkohlenstoff im Vergleich zu den Derivaten von BLOT vorherrscht (Vorliegen eines (Ethoxycarbonyl)ethylrestes gegenüber eines Methylrestes bei BLOT), erscheinen die hier diskutierten Ergebnisse durchaus plausibel.



**Schema 75:** Alternative Bedingungen in der Cyclisierung von **204**

Da das bisher erprobte Reaktionssystem bestehend aus  $\text{SmI}_2$  und HMPA nicht die Bildung der gewünschten Produkte herbeiführte, sollten einige andere Varianten erprobt werden (**Schema 75**). Zusätzlich zum Einsatz von LiBr als Additiv bietet sich der Ersatz von HMPA durch TPPA an. So führte die Umsetzung von **204** mit  $\text{SmI}_2$  und TPPA leider nicht zur Bildung von **210**. Überraschenderweise wurde jedoch als Hauptprodukt in mäßiger Ausbeute von 29% ein Derivat **216** erhalten, bei welchem zwar der initiale Ringschluss zur Azepanonstruktur erfolgte, es in der Folge jedoch keinen weiteren nucleophilen intramolekularen Angriff einer ionischen Zwischenstufe gab. Dieses Ergebnis wäre erwartbar, wenn die Reaktion in Gegenwart von Protonenquellen wie  $t\text{BuOH}$  oder  $\text{H}_2\text{O}$  durchgeführt würde. Warum es jedoch in deren Abwesenheit bei Einsatz von TPPA zu diesem Resultat kam, ist unklar. Möglicherweise senkt der  $\text{SmI}_2$ /TPPA-Komplex aufgrund seines höheren sterischen Anspruchs bei Koordination an die ionischen Positionen deren nucleophilen Charakter, was eine reduzierte Reaktivität zur Folge hätte. Erstaunlicherweise wurde das gleiche Produkt **216** in geringer Ausbeute von 9% erhalten bei Einsatz von LiBr als Additiv. Zusätzlich wurden geringe Mengen eines bisher nicht identifizierten dearomatisierten Nebenprodukts erhalten. Abschließend wurde versucht, die Bildung von

E109

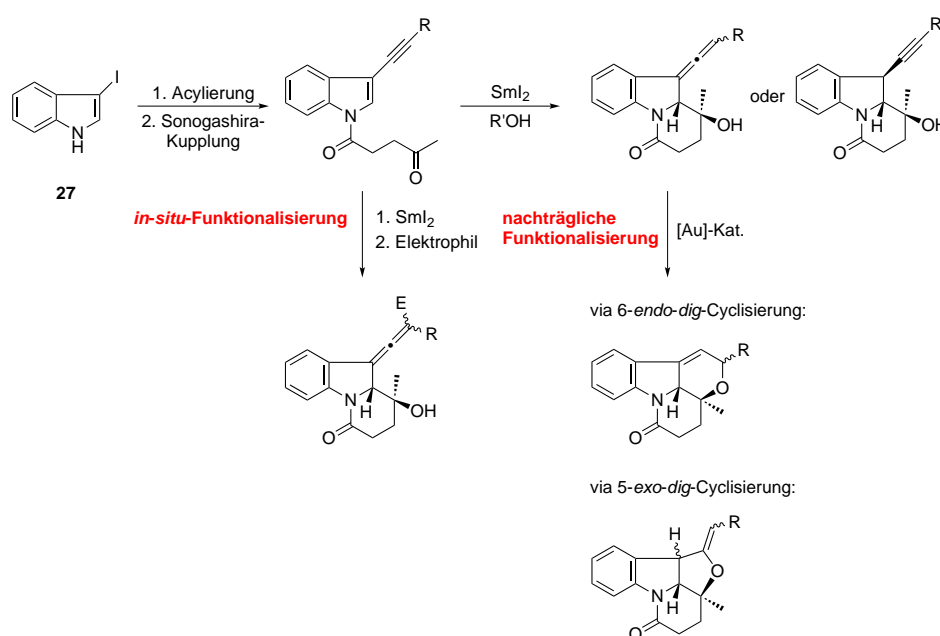
**216** durch die initiale Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  zur  $\text{SmI}_2/\text{LiBr}$ -Reaktionsmischung zu forcieren. Erstaunlicherweise erbrachte das eingesetzte Reaktionssystem nicht die Bildung von **216**; nach ausbleibender Entfärbung der Lösung und anschließender Aufarbeitung wurden nur geringe Mengen nicht umgesetzten Startmaterials **204** (23%) reisoliert.

Die geplanten Variationen der Ringgrößen in  $\text{SmI}_2$ -vermittelten Kaskadenreaktionen konnten somit nicht zufriedenstellend erreicht werden. Obwohl es in einem untersuchten Fall zur Bildung der gewünschten tetracyclischen Verbindung kam, blieb die erreichte Ausbeute weit hinter der Erwartung zurück. Dies zeigt, dass andere Prozesse wie Spirolactonisierung und *N*-Deacylierung bevorzugt ablaufen, da die C-C-Bindungsknüpfung aufgrund der ungünstigeren Übergangszustandsgeometrien bei der Bildung von Sieben- und Achtringen und der ungünstigen Reaktionsentropie entropisch stark gehindert ist.

---

### 3.4 Sml<sub>2</sub>-induzierte Cyclisierungen zur Darstellung hochsubstituierter Allene

Samariumdiodid-vermittelte Cyclisierungen 3-alkinylsubstituierter Indolderivate könnten nach initialem Ringschluss durch die Anwesenheit der Dreifachbindung in  $\alpha$ -Position zum intermediären Carbanion einen bisher nicht untersuchten Reaktionsmodus aufweisen. Durch regioselektive Protonierung oder analoges Versetzen mit Elektrophilen könnten drei- oder vierfach substituierte Allenderivate erhalten werden (**Schema 76**). Die resultierende 3-Vinylidenindolinstruktur ist in der Literatur bisher nicht beschrieben und sollte vielfältige Möglichkeiten zur nachgelagerten Funktionalisierung besitzen. So wäre eine Au-vermittelte Cyclisierung denkbar, welche durch Reaktion des Allens und des Alkohols in einer 6-*endo-dig*-Cyclisierung eine Dihydropyranstruktur ergeben sollte.<sup>[160]</sup> Sollte stattdessen eine 5-*exo-dig*-Cyclisierung ablaufen, könnten *exo*-methylensubstituierte Tetrahydrofuranerivate zugänglich sein.



**Schema 76:** Geplante Synthesesequenz von 3-Iodindol **27** zu hochfunktionalisierten Allenderivaten

Im Rahmen von Forschungsaufenthalten und Bachelorarbeiten führten MAVROSKOUFIS,<sup>[138]</sup> SIEMON,<sup>[161]</sup> SCHNEIDER<sup>[162]</sup> und OSORIO BLANCO<sup>[163]</sup> Arbeiten zur Synthese geeigneter Startmaterialien und zur Darstellung von Allenderivaten durch.

### 3.4.1 Synthese geeigneter Startmaterialien

Die Synthese geeigneter Startmaterialien kann ausgehend von 3-Iodindolderivaten durch Cu- und Pd-katalysierte SONOGASHIRA-Kupplung mit geeigneten terminalen Alkinen einfach realisiert werden. Neben kommerziell erhältlichen Alkinderivaten wurden einige weitere Substrate in kurzen Reaktionssequenzen zugänglich gemacht. So wurde versucht, jeweils ein elektronenreiches und ein elektronenarmes Arylacetylderivat zu erhalten. 2,6-Dimethoxyphenylacetylen **217** wurde durch SONOGASHIRA-Kupplung aus dem korrespondierenden Iodbenzolvorläufer mit TIPS-Acetylen zu **218** und anschließende TIPS-Entschützung mit TBAF (insgesamt 62% über zwei Schritte) erhalten (**Schema 77**, a)). Eine analoge Synthesesequenz war für das 3,5-Bis(trifluor)methylphenylacetylen **219** jedoch nicht erfolgreich, da sich das intermediäre TIPS-Acetylderivat bei Behandlung mit TBAF möglicherweise zersetzte. SONOGASHIRA-Reaktion eines korrespondierenden trifluormethylierten Iodbenzolderivats mit TMS-Acetylen zu **220** und anschließende Umsetzung mit NaOH in einem Gemisch aus THF, MeOH und H<sub>2</sub>O ergab **219**, welches aufgrund vermuteter Instabilität direkt weiter umgesetzt wurde (**Schema 77**, b)). Schließlich konnte ein von NGO zur Verfügung gestellter Aldehyd **221**<sup>[164]</sup> durch BESTMANN-OHIRA-Reaktion in akzeptabler Ausbeute (69%) in das Di-*tert*-butylphenylacetylen **222** übergeführt werden (**Schema 77**, c)).

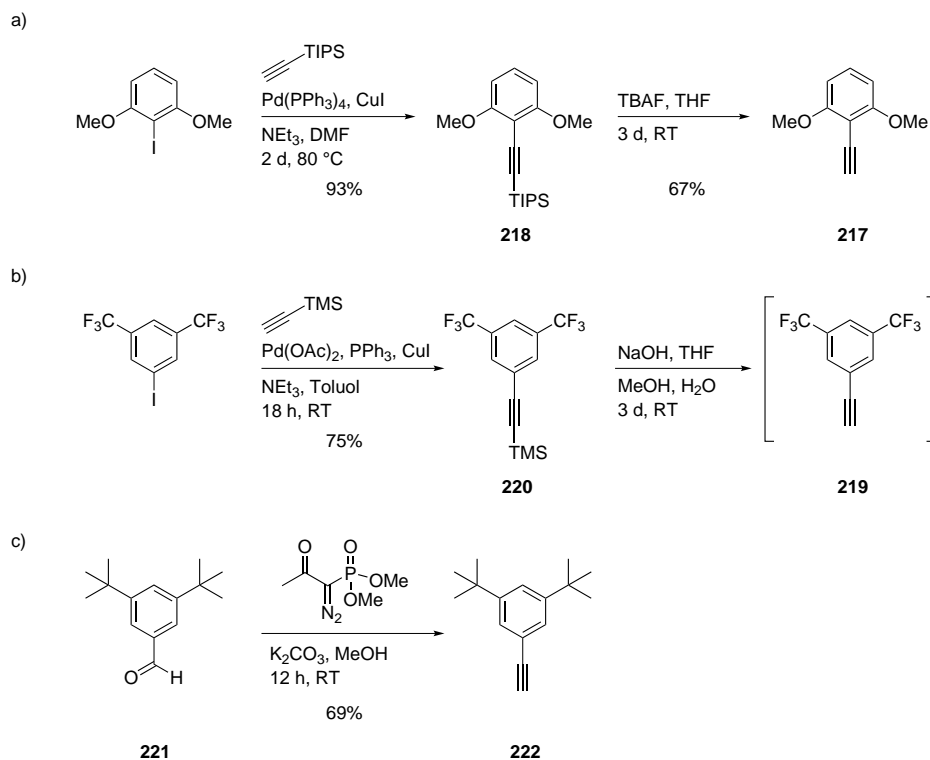
E110

In **Tab. 14** sind die Ergebnisse der SONOGASHIRA-Reaktionen der 3-Iodindolderivate **60**, **61**, **62** und **78** aufgeführt. Wie leicht erkennbar ist, konnten im Allgemeinen befriedigende bis hervorragende Ausbeuten erzielt werden, was die Effektivität dieser kurzen Synthesesequenz unterstreicht. Dabei wurden erwartungsgemäß die unterschiedlichen Längen der *N*-Acylketten und die verschiedenen Substituenten am Alkin wie beispielsweise die reaktionsfreudigen Cyclopropyl- und Trimethylsilylgruppen (Einträge 1, 6, 8, 10) toleriert. Ebenso wurden die immer vorhandenen Keto-Gruppen und die Ethoxycarbonylfunktion in **78** (Eintrag 11) nicht in Nebenreaktionen verwickelt. Lediglich die Reaktion von **60** mit dem trifluormethylsubstituierten **219** (Eintrag 5) blieb ergebnislos, da hier möglicherweise die Instabilität des Alkins eine Kupplungsreaktion verhinderte. In der Folge konnten keinerlei Spuren des angestrebten Produkts detektiert werden.

Aufgrund von ungewünschten Nebenreaktionen bei den SmI<sub>2</sub>-vermittelten Umsetzungen der Alkinylindole (*vide infra*) wurden neben *N*-Acylierungen auch *N*-Alkylierungen der Iodindolderivate angestrebt. Hier ist von Nachteil, dass die Synthese geeigneter Ausgangsverbindungen oftmals weniger direkt ist als im Falle von *N*-acylierten Cyclisierungs-vorläufern. Eine Ausnahme stellt die Synthese des  $\beta$ -Indolyketons **233** dar, da hierbei eine MICHAEL-Addition von 3-Iodindol **27** an Methylvinylketon anhand einer Literaturvorschrift<sup>[165]</sup> glatt das Produkt in guter Ausbeute (64%) ergibt (**Schema 78**).

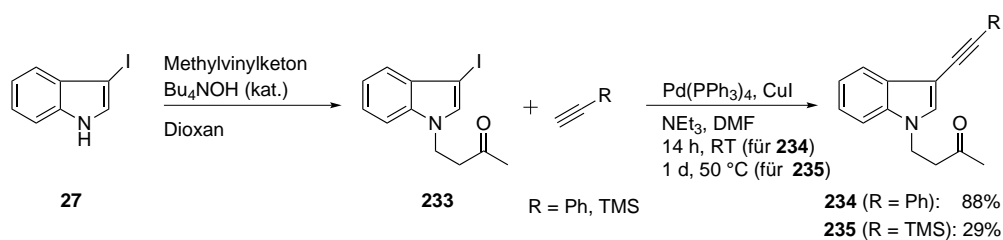
E121



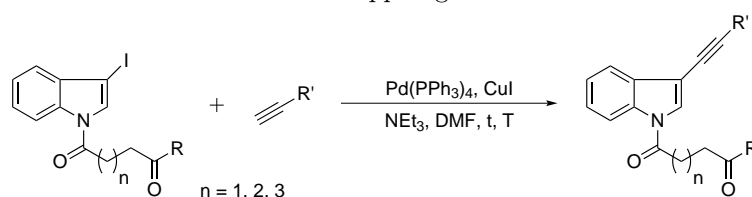


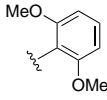
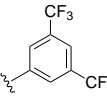
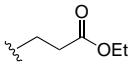
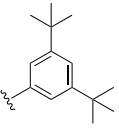
**Schema 77:** Darstellung von geeigneten Alkinen für SONOGASHIRA-Reaktionen

**233** konnte durch SONOGASHIRA-Kupplungen mit Phenylacetylen in **234** (88%) und mit TMS-Acetylen in **235** (29%) übergeführt werden, wobei letztere Verbindung nicht rein, sondern nur als Mischung mit einer nicht abtrennbaren Nebenverbindung erhalten wurde, was die niedrige Ausbeute der Umsetzung zu erklären vermag. Die Umsetzungen der Verbindungen **234** und **235** mit SmI<sub>2</sub> sollten folglich zu Allenderivaten mit Hydroxypyrrolidinsubstruktur führen.



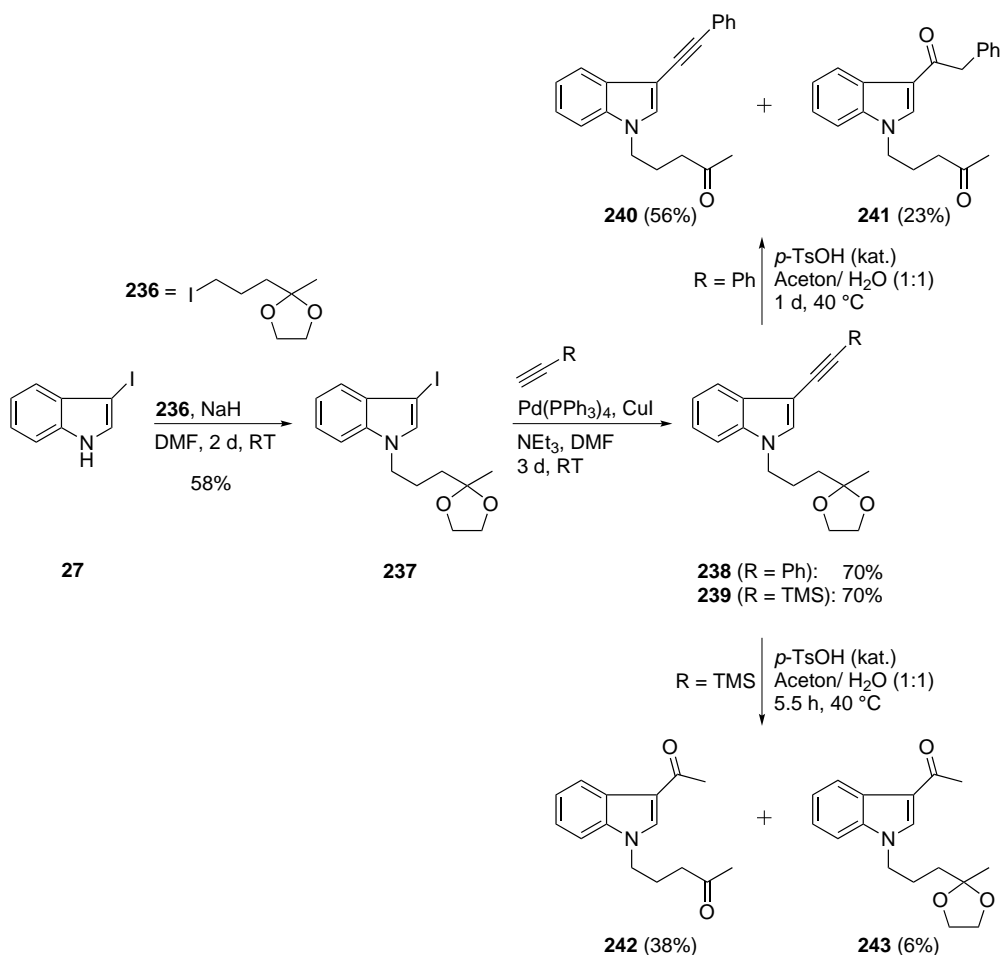
**Schema 78:** Darstellung von **233** durch MICHAEL-Reaktion von **27** und Folgefunktionalisierungen durch SONOGASHIRA-Reaktionen

**Tabelle 14:** SONOGASHIRA-Kupplungen diverser Iodindolderivate

#	Iodindol	R	R'	t, T	Produkt	Versuch
1	<b>60</b> (n = 1)	Me	<i>c</i> -Pr	1 d, RT	<b>223</b> [93%]	E111
2	<b>60</b> (n = 1)	Me	CH <sub>2</sub> OMe	2 d, RT	<b>224</b> [79%]	E112
3	<b>60</b> (n = 1)	Me	Ph	1 d, 50 °C	<b>225</b> [89%]	E113
4	<b>60</b> (n = 1)	Me		4 h, 50 °C	<b>226</b> [67%]	E114
5	<b>60</b> (n = 1)	Me		2 d, 50 °C	–	–
6	<b>60</b> (n = 1)	Me	TMS	20 h, RT	<b>227</b> [51%]	E115
7	<b>61</b> (n = 2)	Me	Ph	1 d, RT	<b>228</b> [96%]	E116
8	<b>61</b> (n = 2)	Me	TMS	1 d, RT	<b>229</b> [55%]	E117
9	<b>62</b> (n = 3)	Me	Ph	3 d, 60 °C	<b>230</b> [54%]	E118
10	<b>62</b> (n = 3)	Me	TMS	1 d, RT	<b>231</b> [98%]	E119
11	<b>78</b> (n = 1)			42 h, RT	<b>232</b> [76%]	E120

Eine homologe *N*-Alkylkette lässt sich durch Verwendung eines literaturbekanntes<sup>[166]</sup> Alkyliodids **236** durch nucleophile Substitution an **27** anbinden. **236** kann einfach aus **93** durch APPEL-Reaktion erhalten werden. Die Alkylierung erbrachte **237** in 58% Ausbeute (E124) (**Schema 79**). Anschließende SONOGASHIRA-Reaktionen mit Phenyl- und TMS-Acetylen erbrachte ketalgeschützte Alkynylindole **238** und **239** in jeweils 70% Ausbeute. Die Ab- (E125, E126) spaltung der Ketalgruppe mit *p*-TsOH in einem Gemisch aus Aceton und H<sub>2</sub>O stellte sich jedoch als nicht trivial heraus: Nur im Fall des phenylsubstituierten Vorläufers **238** kam es zur Bildung des gewünschten Indolylketons **240** in akzeptabler Ausbeute von 56%. (E127) Als Konkurrenzreaktion trat neben der erhofften Entschützung eine Wasseraddition an

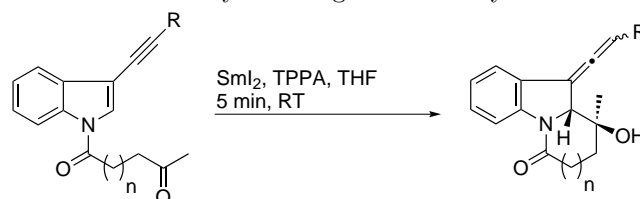
die Alkineinheit auf, was in der Bildung eines 3-Acylindols **241** in 23% resultierte. Im Falle des silylierten Substrats **239** scheinen der Entschützung der Ketalgruppe sowohl eine säurekatalysierte Abspaltung der TMS-Schutzgruppe sowie die Hydrolyse des Alkins vorgelagert zu sein. Sowohl ein Diketon **242** in 38% als auch eine Verbindung **243** mit hydrolysiertes Alkineinheit und intakter Ketalschutzgruppe in 6% wurden erhalten. E128

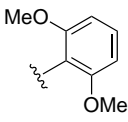


**Schema 79:** Versuche zur Darstellung von *N*-alkylierten Indolylketonvorläufern

### 3.4.2 Darstellung von Allenderivaten

Die dargestellten 3-Alkynylindolderivate wurden nun mit Samariumdiodid und TPPA umgesetzt. Es wurde TPPA als Ersatz des kanzerogenen HMPA eingesetzt, da die in Kapitel 3.1 diskutierten Ergebnisse vielversprechend genug erschienen, die geplante Alkenbildung mit diesem Additiv zu realisieren. Die Ergebnisse der Cyclisierungsreaktionen

**Tabelle 15:** SmI<sub>2</sub>-vermittelte Cyclisierungen von Indolyketonen zu Allenderivaten

#	Substrat	R	Allen	Deacylierung	Versuch
1	<b>223</b> (n = 1)	<i>c</i> -Pr	–	<b>244</b> [5%]	E129
2	<b>224</b> (n = 1)	CH <sub>2</sub> OMe	<b>245</b> [7%]	<b>246</b> [14%]	E130
3 <sup>a</sup>	<b>225</b> (n = 1)	Ph	<b>247</b> [30%]	<b>248</b> [23%]	E131
4 <sup>b</sup>	<b>226</b> (n = 1)		<b>249</b> <sup>c</sup> [12%]	<b>250</b> [23%]	E132
5	<b>227</b> (n = 1)	TMS	<b>251</b> [Spuren]	–	E133
6	<b>228</b> (n = 2)	Ph	<b>252</b> [11%]	<b>248</b> [49%]	E134
7	<b>229</b> (n = 2)	TMS	<b>253</b> [Spuren]	–	E135
8	<b>230</b> (n = 3)	Ph	komplexes Produktgemisch	–	–
9	<b>231</b> (n = 3)	TMS	– <sup>d</sup>	–	E136

<sup>a</sup> 5% einer Verbindung **254** mit der Formel C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P wurden zusätzlich isoliert.

<sup>b</sup> 4% eines Alkins **255** wurden zusätzlich isoliert.

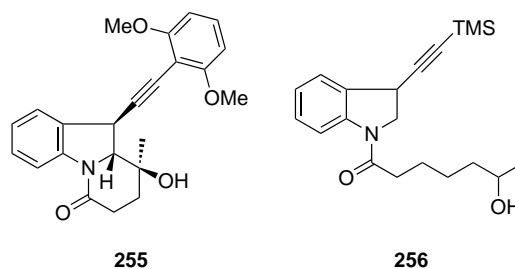
<sup>c</sup> 2.5:1-Isomerenmischung

<sup>d</sup> **256** als Produkt einer doppelten Reduktion an Keton- und Indoleinheit wurde in 28% Ausbeute isoliert

sind in **Tab. 15** aufgeführt. Die Umsetzung des Cyclopropylalkinylindolderivats **223** erbrachte lediglich das Deacylierungsprodukt **244** in sehr geringer Ausbeute von 5% als einzige identifizierbare und isolierbare Komponente eines komplexen Gemisches vieler verschiedener Produkte (Eintrag 1). Vermutlich sind eine radikalische Ringöffnung des Cyclopropylrestes und darauffolgende vielfältige Reaktionen verantwortlich für das Versagen der Reaktion. Das phenylsubstituierte Derivat **225** hingegen erbrachte erfreulicherweise das gewünschte Produkt **247** in 30% Ausbeute (Eintrag 3) als einheitliches Konfigurationsisomer. Jedoch wurden auch in dieser Umsetzung signifikante Mengen des korrespondierenden Deacylierungsprodukts **248** (23%) erhalten. Interessanterweise konnte zusätzlich eine sehr polare Verbindung **254** isoliert werden, welcher nach massenspektrometrischer Analyse die chemische Zusammensetzung C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>P zugeordnet wurde. Bisher blieben alle Versuche, die genaue Struktur dieser Verbindung zu ermitteln, erfolg-

los, jedoch können zwei Aussagen aus der Summenformel getroffen werden: Zum einen fand eine "doppelte" Reduktion statt, was eine erfolgte Cyclisierung bestätigt. Welche Doppelbindung jedoch in der Folge zusätzlich reduziert wurde, konnte bislang nicht geklärt werden. Außerdem griff das eingesetzte TPPA erstmals aktiv in die Reaktion ein, da augenscheinlich eine nucleophile Substitution eines Pyrrolidinrestes eintrat. Die chemische Verschiebung des Phosphoratoms im <sup>31</sup>P-NMR-Spektrums von 27.8 ppm legt nahe, dass eine C-P-Bindung vorliegt, da mehrfach Sauerstoff-funktionalisierte Phosphor-(V)-Verbindungen eine niedrigere chemische Verschiebung (der entsprechende Bereich umfasst ca. 0–12 ppm; hier seien die Phosphate **3**, **4** und **5** und die Phosphoramide **7**, **9** und **10** zum Vergleich genannt) aufweisen. Dies zeigt, dass ein intermediäres Carbanion die nucleophile Substitution einging und nicht das ebenfalls vorliegende Samariumalkoholat.

Die Umsetzungen des elektronenreicheren Phenylderivats **226** (Eintrag 4) und des Propargylmethylethers **224** (Eintrag 2) erbrachten die Allene **249** und **245** lediglich in geringen Ausbeuten (12% und 7%). In beiden Fällen stellen Deacylierungen die vorherrschenden Prozesse dar. Zudem fiel **249** als 2.5:1-Mischung zweier Konfigurationsisomere an. Trimethylsilylsubstituierte Vorläufer ergaben die gewünschten Allenderivate **251** und **253** (Einträge 5 und 7) lediglich in Spuren. Das phenylsubstituierte **228** ergab zudem das erhoffte Azepanderivat **253** neben großen Mengen **248** (Eintrag 6). Die entsprechenden Azocane konnten hingegen nicht erhalten werden (Einträge 8 und 9). **230** als homologer, trimethylsubstituierter Vorläufer erging lediglich eine doppelte Reduktion an Keton und Indol zu **256** (**Schema 80**) als einheitlichem Diastereomer mit bisher nicht geklärter relativer Konfiguration, was zeigt, dass eine Cyclisierung in diesem Beispiel augenscheinlich nicht stattfindet.

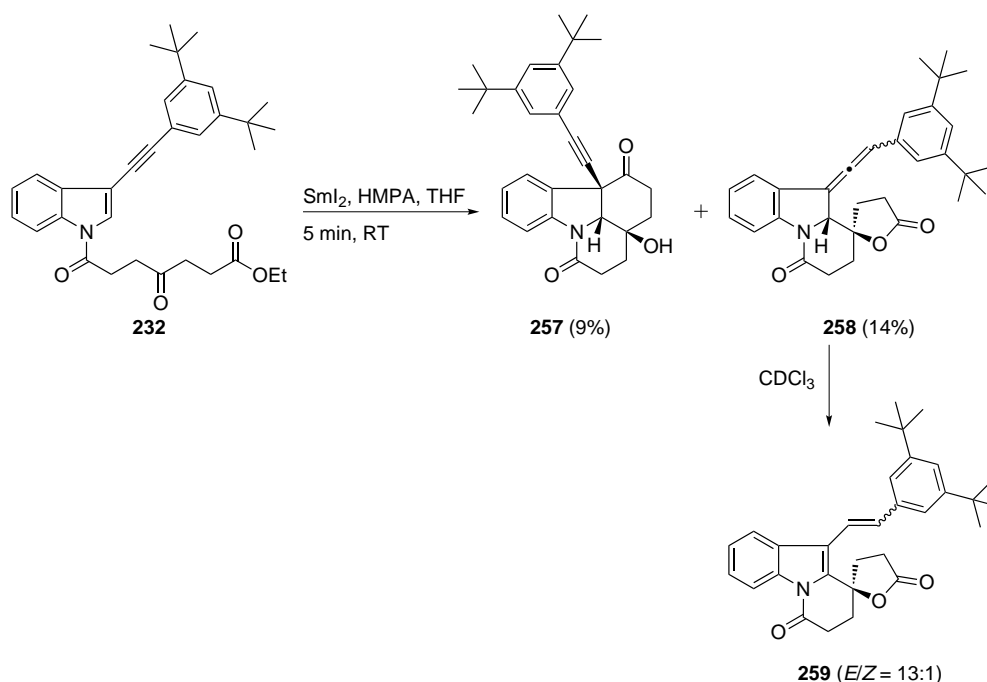


**Schema 80:** Strukturen der unerwarteten Reaktionsprodukte **255** und **256**

Anhand der Umsetzung des von der Pimelinsäure abgeleiteten **232** mit SmI<sub>2</sub>/HMPA sollte in der Folge festgestellt werden, ob es eine bevorzugte Bildung der Allenstruktur gegenüber der Bildung des tetracyclischen Strukturmotivs gibt. Es zeigte sich, dass beide Produkte in jeweils geringer Ausbeute (**Schema 81**; Tetracyclus **257** in 9% und

E137

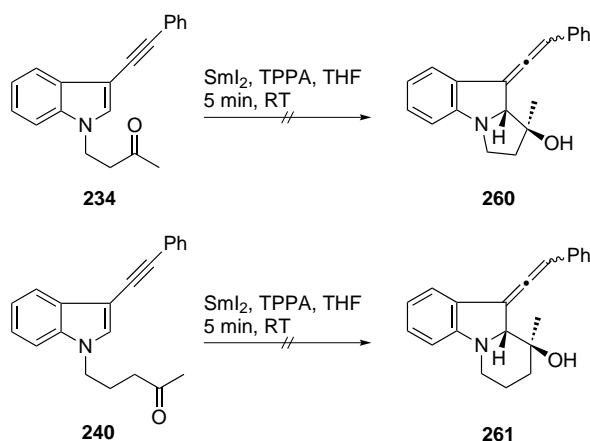
Allen **258** in 14%) gebildet wurden. Am untersuchten Derivat konnte folglich keine signifikante Präferenz der beiden möglichen Prozesse festgestellt werden. **258** weist zusätzlich zum Allen-Strukturmotiv die erwartete Spirolacton-Einheit auf. Erstaunlich ist die schnelle Isomerisierungsrate von **258** in CDCl<sub>3</sub>, da schon nach 12 h ein Großteil des 3-Vinylidenindolins zum thermodynamisch günstigeren, durch Konjugation stabilisierten Vinylindols **259** umgewandelt wurde, was eine starke Säurelabilität der Substanz vermuten lässt. Des Weiteren fiel **259** als 13:1-*E/Z*-Isomerenmischung an; dies legt den Schluss nahe, dass schon die regioselektive Protonierung des Carbanions nicht vollständig stereoselektiv verläuft und das diastereomere Allen erhalten, jedoch spektroskopisch nicht nachgewiesen wurde.



**Schema 81:** Umsetzung von **232** zu Tetracyclus **257** und Allen **258** sowie Isomerisierung zu **259**

Das *N*-alkylierte Derivat **234** scheint in der Umsetzung mit Samariumdiodid zumindest teilweise in das korrespondierende Allenderivat **260** übergeführt worden zu sein, worauf mögliche zu Allenen gehörende Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts hindeuten (**Schema 82**). Da eine Isolierung des Produkts nicht gelang, kann spekuliert werden, ob es zu einer Zersetzung während der säulenchromatographischen Reinigung kam. Die Umsetzung des homologen Derivats **240** hingegen erbrachte lediglich eine kom-

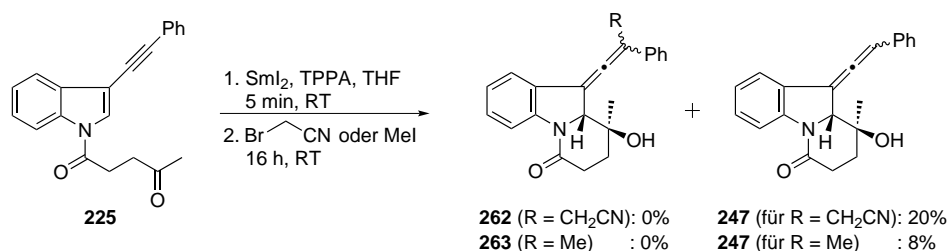
plexe Produktmischung, in der lediglich durch massenspektrometrische Analyse Spuren des gewünschten Allens **261** nachgewiesen werden konnten. Es scheint somit, dass in diesem Fall das Vorhandensein einer Amideinheit, welche die Reaktionszentren aufgrund des partiellen Doppelbindungscharakters näher zueinander bringt, essentiell für die Bildung der gewünschten Indoline zu sein scheint. Bedauerlicherweise taugen somit *N*-alkylierte Alkynylindolderivate nicht als Ersatz für *N*-acylierte Verbindungen, welche zu Deacylierungsprozessen neigen.



**Schema 82:** Versuchte Cyclisierungen von **234** und **240**

Da das gewünschte Allen **247** mit Phenylsubstituent aus **225** erhalten wurde, sollte an diesem Substrat die Möglichkeit einer *in-situ*-Funktionalisierung untersucht werden. Hierbei sollten, ähnlich den Cyclisierungen und Funktionalisierungen tetracyclischer Produkte (vergleiche Kapitel **3.3.2**, **Tab. 7**), ein Cyanomethylsubstituent durch Zugabe von Bromacetonitril oder ein Methylsubstituent durch Versetzen mit Iodmethan eingebaut werden (**Schema 83**). Sollte diese Alkylierung an der selben Stelle stattfinden wie die Protonierung bei Versetzen der Reaktionslösung mit H<sub>2</sub>O, würde dies in der Bildung tetrasubstituierter Allenderivate resultieren. Die gewünschten Produkte **262** und **263** konnten jedoch nur <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch in Spuren als Teil des Rohprodukts nachgewiesen werden. Eine Isolierung gelang jedoch jeweils nicht. Möglicherweise stellt die nucleophile Substitution am C-3-Kohlenstoff eine konkurrierende Nebenreaktion dar. Stattdessen konnte jeweils nur das unfunktionalisierte **247** in 20% bzw. 8% erhalten werden.

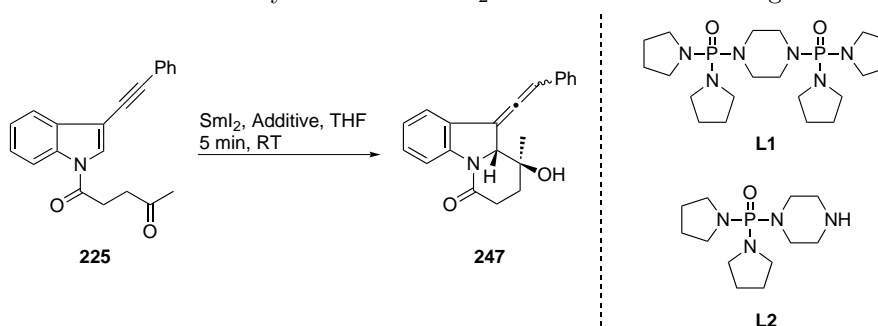
Da die Umsetzungen mit SmI<sub>2</sub>/TPPA keine hohen Ausbeuten in den Reaktionen ergaben, sollten einige weitere Reaktionssysteme untersucht werden. Die Ergebnisse sind in **Tab. 16** aufgeführt. Als Modellreaktion diente die Umsetzung von **225** zu **247**. Ersatz



**Schema 83:** Umsetzung von **225** und versuchte *in-situ*-Funktionalisierung

von TPPA durch HMPA erbrachte das Produkt in reduzierter Ausbeute von lediglich 12% (Eintrag 1). Auch die Verwendung zweier von SAADI dargestellter HMPA-Ersatzstoffe **L1** und **L2**<sup>[46]</sup> (Einträge 2 und 3) erbrachte nicht die gewünschten Ausbeutesteigerungen; **247** wurde mit **L2** in 12% Ausbeute erhalten. Kein Produkt wurde isoliert bei Einsatz von **L1**. Ein Wechsel von TPPA zum reaktiven System aus SmI<sub>2</sub>, LiBr (11.0 Äquiv.) und H<sub>2</sub>O (10.0 Äquiv.) hingegen erbrachte **247** erfreulicherweise in 72% Ausbeute als einheitliches Diastereomer mit bisher nicht geklärter Konfiguration der Alleneinheit.

**Tabelle 16:** Weitere Reaktionssysteme in der SmI<sub>2</sub>-vermittelten Darstellung von Allenderivaten



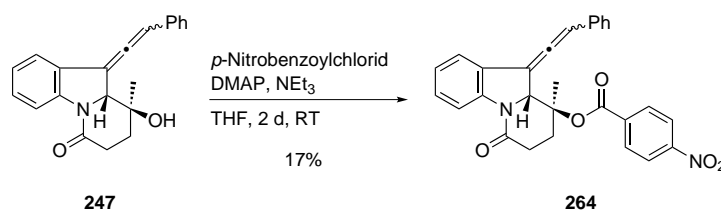
#	Additive	Ausbeute	Versuch
1	HMPA	12%	–
2	<b>L1</b>	–	–
3	<b>L2</b>	12%	–
4	LiBr, H <sub>2</sub> O	72%	E138

Betrachtet man die Ergebnisse der Einträge 2 und 3 der **Tab. 15** fällt auf, dass **247** als einzelnes Isomer anfiel, wohingegen **249** als Mischung zweier Konfigurationsisomere anfiel. Die Cyclisierung zu zwei Isomeren war auch bei der Umsetzung von **232** zu unter Anderem **258** zu beobachten. Um die Anordnung der Substituenten an der Alleneinheit



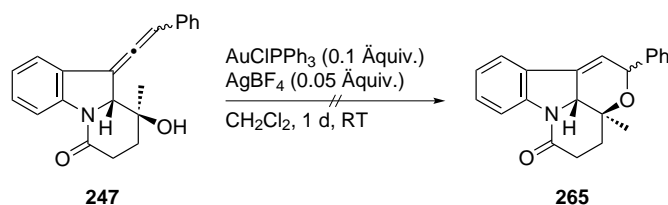
festzustellen wurde deshalb versucht, durch Veresterung des tertiären Alkohols in **247** mit *p*-Nitrobenzoylchlorid eine Verbindung **264** zu erhalten (**Schema 84**). Nitroaromatische Verbindungen sind bekannt dafür, ein gutes Kristallisationsverhalten zu zeigen, was in der Vergangenheit mehrfach genutzt werden konnte, von geeigneten Einkristallen Röntgenstrukturbestimmungen vorzunehmen.<sup>[167]</sup> Die Verbindung **264** konnte in lediglich 17% dargestellt werden, jedoch gelang es nicht, die Substanz in kristalliner Form zu erhalten.

E139



**Schema 84:** Veresterung des Allenderivats **247**

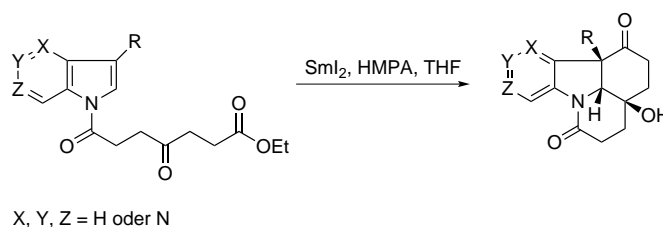
Abschließend wurde anhand des  $\beta$ -Hydroxyallens **247** untersucht, ob eine goldkatalysierte Folgecyclisierung zum Dihydropyranderivat **265** anhand einer Literaturvorschrift<sup>[160]</sup> durchführbar ist (**Schema 85**). Das Versetzen von **247** mit katalytischen Mengen AuClPPh<sub>3</sub> und AgBF<sub>4</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei Raumtemperatur führte jedoch lediglich zur Zersetzung des Startmaterials; es konnten keine weiteren Produkte der Reaktion erhalten werden.



**Schema 85:** Au-katalysierte Folgefunktionalisierung von **247**

## Ausblick

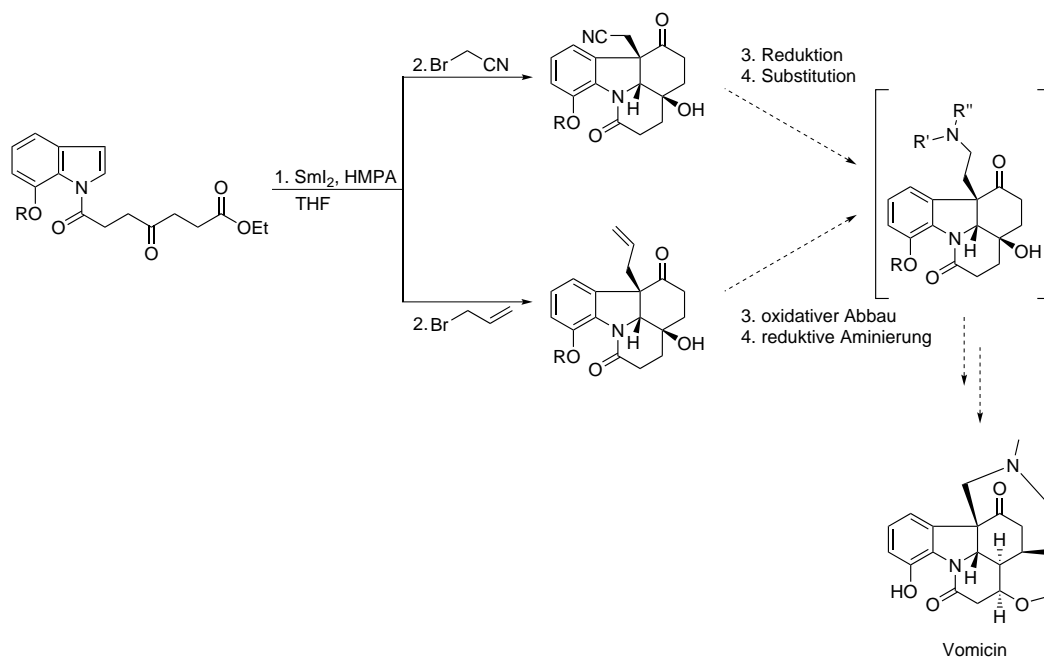
Die in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen ließen sich auf unterschiedliche Weisen fortführen. Interessant scheint beispielsweise, die Kaskadencyclisierungen auf weitere stickstoffreiche Heterocyclen anzuwenden. Zusätzlich zu der in dieser Arbeit demonstrierten Cyclisierung des Benzimidazolderivats **97** zum Spirolacton **138** bieten sich vor allem substituierte Azaindolderivate hierfür an (**Schema 86**). Die Position des Stickstoffs könnte dabei einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Umsetzungen haben. Hierbei wäre interessant zu sehen, ob durch den elektronenärmeren Charakter der Azaindole im Vergleich mit den korrespondierenden Indolderivaten ähnliche Tendenzen beobachtet werden können wie in den Fällen fluorierter Indole (siehe Ergebnisse in **Tab. 4** und **Tab. 7** in Kapitel **3.3.2**).



**Schema 86:** Mögliche Umsetzungen stickstoffreicher Cyclisierungsvorläufer

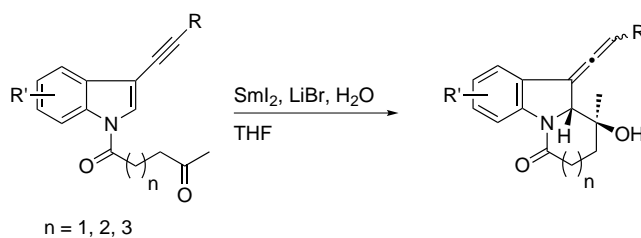
Wie gezeigt werden konnte, stellen die *N*-Acylierungen 3,7-disubstituierter Indolylketo- ne erstaunlich schwer zu realisierende Reaktionen dar, weshalb die Cyclisierungen dieser Verbindungen nicht untersucht werden konnten. Eine weitere Möglichkeit, die entsprechenden hochsubstituierten tetracyclischen Indoline zu erhalten, könnte nun in der Cyclisierung und anschließender *in-situ*-Funktionalisierung geeigneter 7-monosubstituierter Vorläufer liegen. Um beispielsweise Zugang zu Ethylamin-Seitenketten zu erlangen, stellen das Versetzen mit entweder Bromacetonitril und anschließende Reduktion oder die Zugabe von Allylbromid, gefolgt von oxidativem Abbau und anschließender reduktiver Aminierung, denkbare Alternativen dar (**Schema 87**). Dies setzt jedoch voraus, dass geeignete Bedingungen gefunden werden, welche die vorherrschende Deacylierung als bevorzugtem Prozess bei der  $\text{SmI}_2$ -vermittelten Umsetzung 7-oxygenierter Indolderivate unterbinden. Somit könnte doch noch ein möglicher Zugang zum Naturstoff Vomicin gefunden werden.

Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Samariumdiodid-vermittelte Cyclisierung von Alkynylindolen zur Bildung gewünschter hochfunktionalisierter Allenderivate führt. Jedoch konnten geeignete Reaktionsbedingungen, die die Synthese solcher Verbindun-



**Schema 87:** Alternativzugang zu 3,7-disubstituierten Indolinderivaten

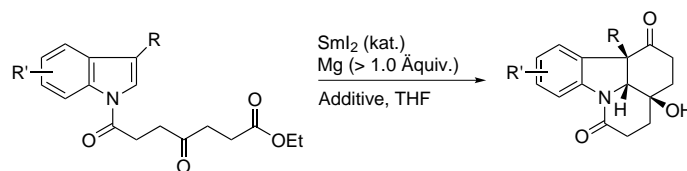
gen in akzeptablen Ausbeuten erlauben, erst am Ende der Experimentierphase gefunden werden. Deshalb erscheint es vielversprechend, das Reaktionssystem  $\text{SmI}_2/\text{LiBr}/\text{H}_2\text{O}$  in der Cyclisierung weiterer Substrate anzuwenden (**Schema 88**). Möglicherweise könnten somit auch achtgliedrige Ringe in Allenderivaten erhalten werden, welche bei Einsatz von  $\text{SmI}_2$  und HMPA nicht zugänglich waren. Zudem sollten Substrate dargestellt werden, welche Substituenten am Sechsring des Indols tragen. Dies könnte weitere Rückschlüsse zulassen, ob eine bestimmte Substitution vorteilhaft für das Gelingen der Reaktion ist. Auch könnten solche Untersuchungen anschließend an *N*-Alkylindolderivaten durchgeführt werden.



**Schema 88:** Synthese von Allenderivaten durch Einsatz von  $\text{SmI}_2/\text{LiBr}/\text{H}_2\text{O}$

Des Weiteren sollte versucht werden, durch Darstellung von Nitrobenzoylderivaten verschiedener Allene kristalline Derivate zu erhalten, welche durch Röntgenkristallstrukturanalyse untersucht werden können. Somit sollte es möglich sein zu bestimmen, welche Substituentenanordnung in den Produkten überwiegt, womit Rückschlüsse auf den Reaktionsmechanismus gezogen werden könnten.

Bislang muss Samariumdiodid in den beschriebenen Prozessen im Überschuss verwendet werden, um das vollständige Ablaufen der Reaktionen sicherzustellen. Es wäre daher aus ökonomischer Sicht und auch für Ansätze in größerem Maßstab sinnvoll, Varianten der Reaktionen mit katalytischen Mengen  $\text{SmI}_2$  zu untersuchen. Es existieren Methoden, durch Zusatz von elementarem Magnesium die nach erfolgter Oxidation vorliegende  $\text{Sm}^{III}$ -Spezies *in situ* in die reaktive  $\text{SmI}_2$ -Verbindung zurückzuführen, wodurch die Menge an insgesamt benötigtem  $\text{SmI}_2$  stark reduziert werden kann (**Schema 89**). Dies würde die Attraktivität der Kaskadenreaktion weiter erhöhen.



**Schema 89:** Mögliche Umsetzung mit katalytischen Mengen  $\text{SmI}_2$

---

## 4 Experimental Part

### 4.1 General and Analytical Methods

**All air- and moisture-sensitive reactions** were performed under argon in flame-dried flasks. Solvents were added with PE-syringes via septum or three-way valve under argon flow. Solids were either dissolved and added in solution, or they were introduced as powder or chunks under a flow of argon. Oxygen traces were removed by purging argon through the solution for 30-60 min. Solvents were dried using standard procedures. Dry THF, dry Et<sub>2</sub>O and dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> were transferred from a MB SPS-800 dry solvent system directly into a flame-dried flask. Hexamethylphosphoramide (HMPA) was distilled from calcium hydride (130 °C, 12 mbar) and stored over molecular sieves (4 Å) under argon. DIPA and NEt<sub>3</sub> were distilled under argon from calcium hydride and stored under argon over activated 4 Å molecular sieves or KOH. Acetone was distilled from CaCl<sub>2</sub> and stored over activated 4 Å molecular sieves. Methanol, DMF and *t*-butanol were purchased in p.A. purity grade and stored under argon over activated 4 Å molecular sieves. SmI<sub>2</sub> was taken from a previously prepared stock solution (0.1 M in THF; for the preparation see the general procedure below). Hexane and EtOAc were distilled prior to use. Other reagents were purchased and were used as received without further purification unless otherwise stated. Deuterated solvents were commercially available and did not need further purification. They were used for NMR measurements.

**NMR spectra** were recorded on Bruker (AC 250, DPX 400, AVANCE III 500, AVANCE III 700) and JEOL (ECX 400, ECP 500) instruments. Chemical shifts are calibrated in accordance to the following internal standards: <sup>1</sup>H δ = 0.00 (Tetramethylsilane), 1.94 (MeCN), 2.50 (DMSO), 3.31 (CH<sub>3</sub>OH), 7.16 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), 7.26 (CHCl<sub>3</sub>) ppm and <sup>13</sup>C δ = 39.3 (d<sub>6</sub>-DMSO), 49.0 (CD<sub>3</sub>OD), 77.0 (CDCl<sub>3</sub>), 118.3 (d<sub>3</sub>-MeCN) 128.1 (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) ppm. Integrals are in accordance with assignments and coupling constants are given in Hz. All <sup>13</sup>C-NMR spectra are proton-decoupled. For detailed peak assignments 2D-spectra were measured (COSY, HMQC, HMBC, NOESY and NOE if necessary).

**Mass spectra** measurements were carried out with Finnigan MAT 711 (EI, 80 eV), Ionspec QFT-7 (ESI-FTICR, 3.8 kV) or Agilent 6210 ESI-TOF (ESI-TOF, 4 kV) instruments.

**Elemental analyses** were carried out with Elementar Vario EL instruments.

---

**IR spectra** were measured with a JASCO FT/IR-4100 spectrometer. Characteristic absorptions are given in wave numbers ( $\tilde{\nu}$  in  $\text{cm}^{-1}$ ).

**Melting points** were measured with a Reichert Thermovar apparatus and are uncorrected.

**Optical rotations** were determined with a Perkin-Elmer 241 polarimeter at the temperatures given.

**Thin layer chromatography** (TLC) analyses were performed on TLC plates purchased from Merck (silica gel 60, fluorescence indicator F<sub>254</sub>, 0.25 mm layer thickness) or Fluka (aluminium oxide, neutral, 6% H<sub>2</sub>O, activity III). The compounds were detected by UV-activity and by using staining reagents.

**Preparative column chromatography** was performed on silica gel (0.04-0.063 mm, Macherey-Nagel) by applying pressure from a manual pump.

**Analytical and preparative HPLC separations** were performed on a system from Knauer (stationary phase Nucleosil 50.5 from Macherey-Nagel). The detection was done with a Knauer UV-Detector ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) and a Knauer refractometer. Unless otherwise stated, yields refer to analytically pure samples.

**During the preparation** of this work, the following commercially available chemicals were used: 5-acetylvaleric acid (96%, Alfa Aesar), acrolein diethyl acetal (Acros, 94%), (*R*)-BINAP (Aldrich), *N*-benzylmethylamine (97%, Acros), 7-benzyloxyindole (98%, Alfa Aesar), bis(4-methoxyphenyl)phosphinic acid (99%, Aldrich), bromo acetonitrile (97%, Acros), 4-cyanoindole (Apollo Scientific Ltd.), 5-cyanoindole (Apollo Scientific Ltd.), cyclohexene oxide (98%, Aldrich), cyclopentene oxide (Apollo Scientific Ltd.), *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (99%, Acros), diethyl 4-oxopimelate (98%, Aldrich), 2,4-difluoronitrobenzene (99%, Acros), 1,2-diiodoethane (Acros), *N,N*-diisopropylcarbodiimide (Aldrich), dimethyl 2-oxoglutarate (Aldrich), diphenylphosphinyl chloride (Acros), di-*tert*-butyl dicarbonate (Aldrich), (ethynyltriisopropyl)silane (97%, Acros), ethynyltrimethylsilane (Aldrich), ethyl dichlorophosphate (97%, Acros), 4-fluoroindole (Apollo Scientific Ltd.), 5-fluoroindole (99%, Alfa Aesar), 6-fluoroindole (98%, Acros), HMPA (>99%, Aldrich), indazole (96%, Acros), indole-3-acetonitrile (98%, Acros), indole-5-carbonitrile (Apollo Scientific Ltd.), 1-iodo-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (Aldrich), 1-iodo-2,6-di-

---

methoxybenzene (97%, Aldrich), levulinic acid (98%, Alfa Aesar), lipase AY30 (Acros), melatonin (99%, Acros), 4-methoxyindole (Apollo Scientific Ltd.), 7-methoxyindole (Apollo Scientific Ltd.), methylamine (2.0 M in THF, Acros), 4-methylindole (Apollo Scientific Ltd.), methyl indole-3-carboxylate (99%, Acros), 4-nitroveratrole (98+%, Alfa Aesar), samarium (99.99%, 40 mesh, Acros), triethylamine (99%, Acros), 2,4,5-trifluoroni-trobenzene (Apollo Scientific Ltd.), T3P (Euticals, 50 weight-% solution in 2-methyltetrahydrofuran), trimethylaluminium (1.0 M in heptane, Acros), (trimethylsilyl)acetylene (98%, Acros), trimethylsulfonium iodide (98%, Acros), tryptamine (98%, Acros), vinyl-magnesium bromide (0.7 M in THF, Acros),

**The following chemicals** were prepared according to procedures described in the literature: 3-allylindole (**44**),<sup>[130]</sup> (*R*)-BINAP oxide and *rac*-BINAP oxide ((*R*)-**19** and (*rac*)-**19**),<sup>[116]</sup> bis(4-methoxyphenyl) phosphoric acid chloride (**15**),<sup>[115]</sup> *N*-Boc-*N*-methyltryptamine (**33**),<sup>[168]</sup> *N,N*-dibenzyltryptamine (**34**),<sup>[127]</sup> diethyl 3,3'-(1,3-dioxolane-2,2-diyl)-dipropanoate (**94**),<sup>[146]</sup> 2-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)acetonitrile (**26**),<sup>[105]</sup> 7-ethoxy-4,7-dioxoheptanoic acid (**51**),<sup>[65]</sup> 2-iodoindole (**28**),<sup>[122]</sup> 3-iodoindole (**27**),<sup>[121]</sup> levulinic anhydride (**91**),<sup>[141]</sup> 2-(3-iodopropyl)-2-methyl-1,3-dioxolane (**236**),<sup>[166]</sup> 2-methylenecyclopentan-1-ol (**194**),<sup>[157]</sup> 2-methylenecyclohexan-1-ol (**195**),<sup>[157]</sup> 2-methylenecycloheptan-1-ol (**196**),<sup>[169]</sup> ethyl 3-(cyclopent-1-en-1-yl)propanoate (**197**),<sup>[154–156]</sup> ethyl 3-(cyclohex-1-en-1-yl)propanoate (**198**),<sup>[154–156]</sup>

## 4.2 General Procedures

### General procedure 1 (GP1) for the preparation of a SmI<sub>2</sub>-stock solution (0.1 M in THF)

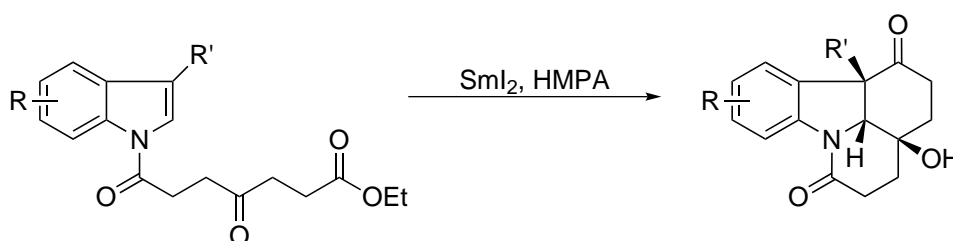
A solution of SmI<sub>2</sub> was prepared according to the protocol developed by IMAMOTO.<sup>[5]</sup> Dry THF (10 ml/mmol) was degassed by purging with argon for 20–30 minutes in a flame-dried flask equipped with a magnetic stirring bar. I<sub>2</sub> (1.0 eq.) and samarium (1.2 eq.) were then added under an argon atmosphere, the flask was sealed with a three-way valve and the mixture was stirred at room temperature until the color of the solution turned into dark blue (usually 2–12 h). The flask was then wrapped in aluminium foil to exclude light and stored at room temperature.

### Procedure for determining the concentration of a SmI<sub>2</sub> solution

2.0 ml SmI<sub>2</sub> solution were placed under an argon atmosphere in a flask equipped with a magnetic stirring bar and a three-way valve. 1.0 ml of degassed iodine solution in dry

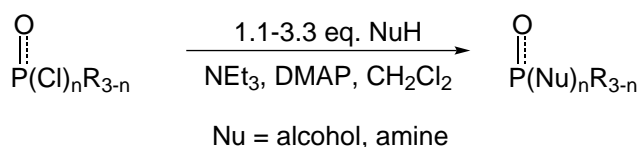
THF (0.1 M) were added dropwise at room temperature to the solution until the dark blue solution turned yellow. The amount of iodine solution used in the titration equals the concentration of the  $\text{SmI}_2$  solution.

### General procedure 2 (GP2) for intramolecular samarium diiodide-induced cascade reactions



In a flame-dried flask equipped with a magnetic stirring bar and a three-way valve  $\text{SmI}_2$  solution (2.2–2.4 eq.) was placed under argon and the LEWIS base (10.0–11.0 eq.), if required, was added. The purple solution was stirred for 10 minutes. In a separate flask the indole derivative (1.0 eq.) and the proton source (2.0 eq.), if required, were dissolved in dry THF (15 ml/mmol) and argon was bubbled through the solution for 10–15 minutes. The indole solution was added in one portion to the  $\text{SmI}_2$ /LEWIS base solution. After the solution lost its purple color, the electrophile (3.0–10.0 eq.) was added if necessary and the solution was stirred for the indicated time. The reaction was quenched by addition of sat. Na,K-tartrate solution and the aqueous phase was repeatedly extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with brine, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{EtOAc}$ ).

### General procedure 3 (GP3) for the preparation of phosphoric esters and phosphoric amides

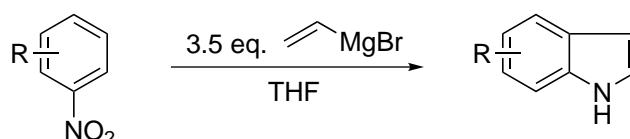


The amine or alcohol (1.0–3.15 eq.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml/mmol) and subsequently  $\text{NEt}_3$  (1.0–3.5 eq.), DMAP (1.0 eq.) and the phosphoric acid chloride (1.0 eq.)



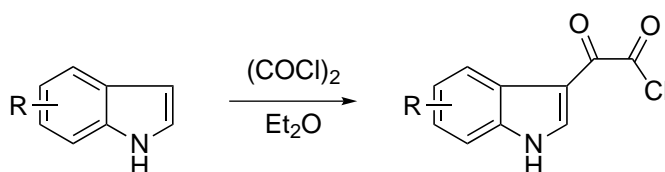
were added. The solution was stirred at room temperature for the indicated time while the progress of the reaction was controlled by TLC. The reaction was quenched by addition of water and the aqueous phase was repeatedly extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were washed with brine, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc).

#### General procedure 4 (GP4) for the formation of indoles via Bartoli Indole Synthesis

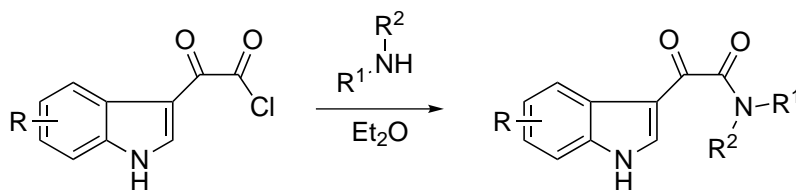


The reactions were performed applying the modified BARTOLI procedure<sup>[170]</sup> described by DOBBS.<sup>[171]</sup> In a Schlenk flask under an argon atmosphere the nitro compound (1.0 eq.) was dissolved in dry THF (5–8 ml/mmol) and the mixture was cooled to approximately  $-45\text{ }^\circ\text{C}$ . At this temperature vinylmagnesium bromide (3.5 eq.) was added upon which the solution adopted an almost black color. The mixture was stirred at the given temperature for 40 min and subsequently quenched by addition of sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution. The water layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the combined organic phase was washed with brine and dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc).

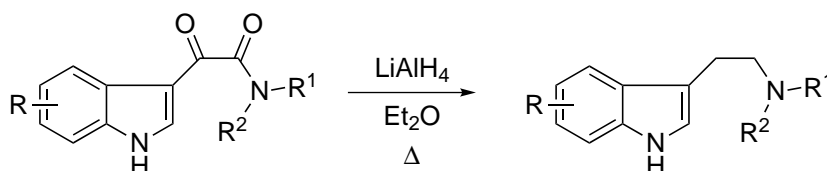
#### General procedure 5 (GP5) for the preparation of indole oxoacetyl chlorides



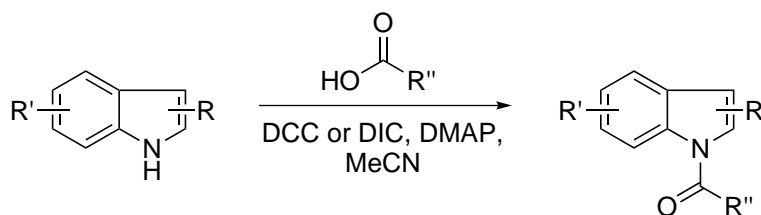
The crude indole derivative (1.0 eq.) was dissolved or suspended in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 ml/mmol) and the mixture was cooled to  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Oxalyl chloride (2.0 eq.) was dissolved in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2.0 ml/ml oxalyl chloride) and added dropwise to the solution or suspension and the mixture was stirred for 1 h. The strongly colored precipitate that formed was filtered off and washed thoroughly with precooled dry  $\text{Et}_2\text{O}$ . The product was used without any further purification in the next step.

**General procedure 6 (GP6) for the preparation of indole oxoacetamides**

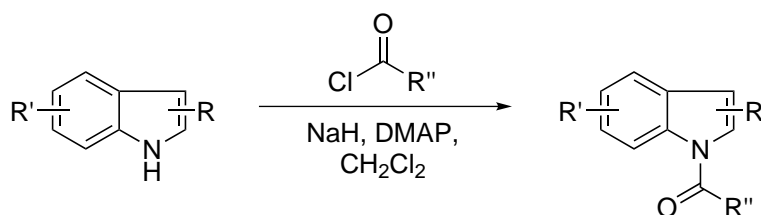
The indole oxoacetyl chloride derivative (1.0 eq.) was suspended in Et<sub>2</sub>O (3 ml/mmol) and the amine derivative (2.0-6.0 eq.) was added dropwise under vigorous stirring of the suspension. The suspension was stirred until complete decoloration of the suspension was observed. The formed precipitate was filtered off and washed thoroughly with Et<sub>2</sub>O. The product was used without any further purification in the next step.

**General procedure 7 (GP7) for the preparation of substituted tryptamine derivatives from indole oxoacetamides**

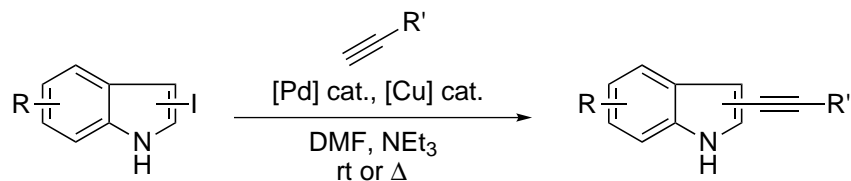
LiAlH<sub>4</sub> (10.0 eq.) was suspended in dry Et<sub>2</sub>O (10–15 ml/mmol) under an argon atmosphere and the indole oxoacetamide derivative (1.0 eq.) was added slowly under vigorous stirring. The resulting suspension was heated to reflux for the indicated time and after cooling to room temperature, the reaction was quenched by slowly adding H<sub>2</sub>O to the mixture. The formed precipitate was filtered off and washed thoroughly with Et<sub>2</sub>O. The solvent was removed under reduced pressure and the obtained crude product was purified by column chromatography (hexane/EtOAc) or used directly without further purification.

**General procedure 8 (GP8) for acylation reactions using DCC or DIC as coupling reagents**

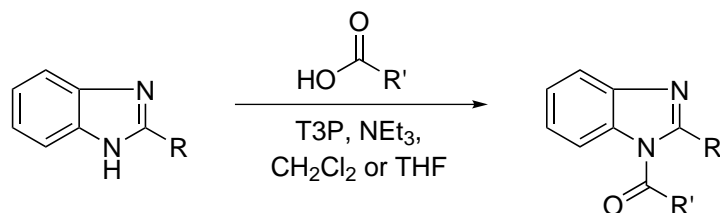
The indole derivative (1.0 eq.), carboxylic acid derivative (2.0 eq.) and DMAP (0.3–1.0 eq.) were dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or MeCN (5 ml/mmol). DCC or DIC (1.05–6.0 eq.) were added subsequently and the resulting mixture was stirred at room temperature for the indicated time. The reaction mixture was filtrated and then quenched by addition of brine. The water layer was extracted with EtOAc and the combined organic phase was washed with water and brine and dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc).

**General procedure 9 (GP9) for alkylation and acylation reactions using NaH**

NaH (1.2–1.5 eq., 60% suspension in mineral oil) was washed several times with anhydrous hexane and suspended in dry DMF (1 ml/mmol). The indole derivative (1.0 eq.) was dissolved in DMF (3 ml/mmol) and slowly added to the NaH/DMF suspension (*Warning: evolution of  $\text{H}_2$* ). After 30 min, the acid chloride or alkyl iodide (1.3–2.0 eq.) in DMF (1 ml/mmol) was added to the indole. For acylation reactions, DMAP (0.2 eq.) was added subsequently. The solution was stirred at room temperature for the indicated period of time and was quenched by addition of satd. aq.  $\text{NaHCO}_3$  solution afterwards. The water layer was extracted with EtOAc and the combined organic phase was washed with water and brine, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtrated and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc).

**General procedure 10 (GP10) for Sonogashira cross-coupling reactions**

In dry glassware under argon the substrate (1.0 eq.) and the alkyne (1.8–2.0 eq.) were dissolved in DMF (4 ml/mmol) and  $\text{NEt}_3$  (4 ml/mmol). Under vigorous stirring the mixture was cooled to  $-196\text{ }^\circ\text{C}$  and a vacuum was applied and the frozen solid was allowed to warm, therefore liberating traces of gases in the mixture. This cycle was repeated until no further liberation of gas from the thawing mixture could be observed. The mixture was allowed to warm to room temperature and under a flow of argon, the Pd-catalyst and the copper co-catalyst (each 4–6 mol%) were added. The mixture was stirred at the indicated temperature for the indicated time. Afterwards, the mixture was diluted with EtOAc and water. The two phases were separated and the aqueous phase was repeatedly extracted with EtOAc. The combined organic phase was washed with brine and dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc or toluene/ $\text{Et}_2\text{O}$ ).

**General procedure 11 (GP11) for acylation reactions using T3P as the coupling reagent**

The carboxylic acid was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  or THF (1 ml/mmol) and added to a mixture of the benzimidazole derivative (1.0 eq.) and  $\text{NEt}_3$  (1.2–2.0 eq.) in the indicated solvent (5 ml/mmol indole). T3P (1.2 eq.) was added subsequently and the resulting mixture was stirred at room temperature for the indicated time. The reaction was quenched by addition of satd. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution and the organic phase was washed several times with water and brine. The organic layer was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and the solvent was removed under reduced pressure.

### General procedure 12 (GP12) for intermolecular samarium diiodide-induced cascade reactions



In a flame-dried flask equipped with a magnetic stirring bar and a three-way valve  $\text{SmI}_2$  solution (2.2–2.4 eq.) was placed under argon and the LEWIS base (10.0–11.0 eq.), if required, was added. The purple solution was stirred for 10 minutes. In a separate flask the indole derivative (1.0 eq.) and the ester derivative (1.1–1.4 eq.) were dissolved in abs. THF (15 ml/mmol) and argon was bubbled through the solution for 10–15 minutes. The solution was added in one portion to the  $\text{SmI}_2$ /LEWIS base solution. After the solution lost its purple color, the solution was stirred for the indicated time. The reaction was quenched by addition of sat. Na,K-tartrate solution and the aqueous phase was repeatedly extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with brine, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/ $\text{EtOAc}$ ).

### 4.3 Synthesis of Chiral HMPA Analogues

#### 2-((3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-3a-Hydroxy-1,6-dioxo-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-11b-yl)acetonitrile (2)

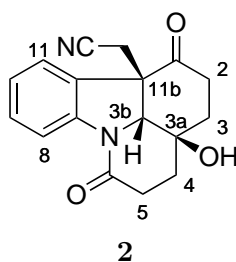
CBZ101/E1

The reaction was performed according to **GP2** (reaction time: 16 h).

Composition: 150 mg (0.55 mmol) **1**  
 19.7 ml (1.97 mmol)  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF)  
 2.33 g (9.06 mmol) TPPA  
 10 ml THF  
 198 mg (1.65 mmol) bromo acetonitrile

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane: $\text{EtOAc}$  1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$   $\text{EtOAc}$ ).

Yield: 73 mg (45%) **2** as a colorless solid.



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.94 (ddt,  $J$  = 14.7, 8.8, 2.3 Hz, 1 H, 3-H), 1.98-2.04, 2.11-2.26 (2 m, 1 H, 2 H, 3-H, 4-H), 2.31 (ddd,  $J$  = 18.1, 8.6, 2.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.58 (ddd,  $J$  = 17.2, 7.4, 6.3 Hz, 1 H, 5-H), 2.66 (ddd,  $J$  = 18.1, 9.6, 8.8 Hz, 1 H, 2-H), 2.83 (ddd,  $J$  = 17.2, 8.5, 7.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.08 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.13 (d,  $J$  = 16.9 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 4.41 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, 3b-H), 7.10-7.19 (m, 2 H, Ar), 7.37 (dd,  $J$  = 8.2, 7.1, 1.7 Hz, 1 H, Ar), 8.18 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, Ar) ppm. The signal for the OH group could not be assigned unambiguously.

The spectroscopic data are in good agreement with the literature.<sup>[65]</sup>

**((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)methyl diethyl phosphate (3)**

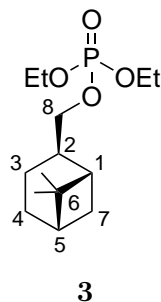
CBZ011/E2

The reaction was performed according to **GP3** (reaction time: 54 h).

Composition: 2.05 g (13.3 mmol) (-)-*cis*-myrntanol  
 2.35 g (13.6 mmol)  $\text{PO}(\text{OEt})_2\text{Cl}$   
 1.58 g (13.0 mmol) DMAP  
 1.31 g (13.0 mmol)  $\text{NEt}_3$   
 80 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 2:1).

Yield: 1.12 g (29%) **3** as a yellow oil.



$[\alpha]_D^{20}$ : -6.5 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0.92$  (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H, 7-H), 0.97 (s, 3 H, Me), 1.17 (s, 3 H, Me), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.41-1.52 (m, 1 H, 3-H), 1.84-1.98 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.98-2.03 (m, 1 H, 1-H), 2.31-2.47 (m, 2 H, 2-H, 7-H), 3.95 (m, 2 H, 8-H), 4.05-4.13 (m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 16.2$  (dq,  $J_{\text{CP}} = 6.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 18.1 (t, C-3), 23.2 (q, Me), 25.7 (t, C-4), 27.8 (q, Me), 32.7 (t, C-7), 38.5 (s, C-6), 41.2 (d, C-5), 41.6 (d, C-1), 42.5 (d, C-2), 63.5 (dt,  $J_{\text{CP}} = 5.9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 71.5 (dt,  $J_{\text{CP}} = 6.2$  Hz, C-8) ppm.

**$^{31}\text{P}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz):  $\delta = -0.2$  (s, 1 P) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2985$ -2870 (C-H), 1265 (P=O), 1015 (P-O-Alkyl)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{PNa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 313.1539; found: 313.1540;  
calculated for  $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{O}_8\text{P}_2\text{Na}^+$   $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ : 603.3186; found: 603.3189.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{P}$ ; 290.3): calculated: C 57.92, H 9.37;  
found : C 57.95, H 9.37.

---

**Bis[[(1*R*,2*R*,5*S*)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)methyl] ethyl phosphate (4)**

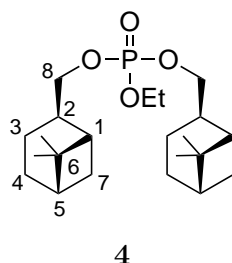
CBZ013/E3

The reaction was performed according to **GP3** (reaction time: 7 d).

Composition: 5.96 g (38.7 mmol) (-)-*cis*-myrtanol  
3.00 g (18.4 mmol) PO(OEt)Cl<sub>2</sub>  
2.25 g (18.4 mmol) DMAP  
3.91 g (38.7 mmol) NEt<sub>3</sub>  
150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 8:1 → 3:2).

Yield: 4.12 g (56%) **4** as a colorless oil.



$[\alpha]_D^{20}$ : -11.8 ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 0.91$  (d,  $J = 9.7$  Hz, 2 H, 7-H), 0.95 (s, 6 H, Me), 1.16 (s, 6 H, Me), 1.30 (td,  $J = 7.1, 0.9$  Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40-1.50 (m, 2 H, 3-H), 1.82-1.97 (m, 8 H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.97-2.03 (m, 2 H, 1-H), 2.30-2.46 (m, 4 H, 2-H, 7-H), 3.87-3.98 (m, 4 H, 8-H), 4.07 (m<sub>c</sub>, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta = 16.1$  (dq,  $J_{CP} = 6.7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.1 (t, C-3), 23.2 (dq,  $J_{CP} = 0.6$  Hz, Me), 25.7 (t, C-4), 27.7 (q, Me), 32.7 (t, C-7), 38.4 (s, C-6), 41.2 (d, C-5), 41.6 (dd,  $J_{CP} = 6.9$  Hz, C-2), 42.5 (d, C-1), 63.5 (dt,  $J_{CP} = 5.8$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 71.5 (dt,  $J_{CP} = 6.3$  Hz, C-8) ppm.

**<sup>31</sup>P NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 162 MHz):  $\delta = -0.2$  (s, 1 P) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2985$ -2870 (C-H), 1280 (P=O), 1015 (P-O-Alkyl) cm<sup>-1</sup>.

---



**ESI-MS:** calculated for  $C_{22}H_{39}O_4PNa^+$   $[M+Na]^+$  : 421.2478; found: 421.2477;  
calculated for  $C_{22}H_{39}O_4PK^+$   $[M+K]^+$  : 437.2218; found: 437.2213;  
calculated for  $C_{44}H_{78}O_8P_2Na^+$   $[2M+Na]^+$ : 819.5064; found: 819.5040.

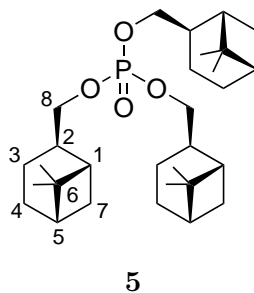
**Elemental analysis** ( $C_{22}H_{39}O_4P$ ; 398.5): calculated: C 66.30, H 9.86;  
found : C 66.26, H 9.84.

**Tris[(((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)methyl) phosphate (5)**

CBZ012/E4

The reaction was performed according to **GP3** (reaction time: 54 h).

Composition: 6.34 g (41.1 mmol) (-)-*cis*-myrtanol  
2.00 g (13.0 mmol) POCl<sub>3</sub>  
1.59 g (13.0 mmol) DMAP  
3.96 g (39.1 mmol) NEt<sub>3</sub>  
150 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
Purification: filtration over silica gel (hexane:EtOAc 2:1).  
Yield: 6.34 g (96%) **5** as a colorless oil.



$[\alpha]_D^{20}$ : -9.1 ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 0.93$  (d,  $J = 9.7$  Hz, 3 H, 7-H), 0.98 (s, 9 H, Me), 1.18 (s, 9 H, Me), 1.42-1.52 (m, 3 H, 3-H), 1.83-1.98 (m, 12 H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.98-2.06 (m, 3 H, 1-H), 2.32-2.47 (m, 6 H, 2-H, 7-H), 3.91-3.97 (m, 6 H, 8-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta = 18.2$  (t, C-3), 23.2 (q, Me), 25.7 (t, C-4), 27.8 (q, Me), 32.8 (t, C-7), 38.5 (s, C-6), 41.2 (d, C-5), 41.7 (dd,  $J_{CP} = 6.9$  Hz, C-2), 42.6 (d,

C-1), 71.6 (dt,  $J_{CP} = 6.2$  Hz, C-8) ppm.

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz):  $\delta = -0.1$  (s, 1 P) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2985\text{-}2870$  (C-H), 1265 (P=O), 1010 (P-O-Alkyl)  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-MS: calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{P}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  : 507.3600; found: 507.3603;  
calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{PNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  : 529.3417; found: 529.3426;  
calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{PK}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$  : 545.3157; found: 545.3164;  
calculated for  $\text{C}_{60}\text{H}_{102}\text{O}_8\text{P}_2\text{Na}^+ [2\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1035.6942; found: 1035.6953.

Elemental analysis ( $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{O}_4\text{P}$ ; 506.7): calculated: C 71.11, H 10.15;  
found : C 71.10, H 10.06.

**Diethyl [1-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)-2-methylpropan-2-yl]phosphoramidate (7)**

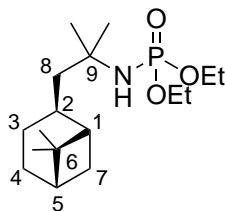
CBZ009/E5

The reaction was performed according to **GP3** (reaction time: 48 h).

Composition: 1.86 g (9.51 mmol) **6**  
1.72 g (9.98 mmol)  $\text{PO}(\text{OEt})_2\text{Cl}$   
1.19 g (9.75 mmol) DMAP  
1.01 g (9.98 mmol)  $\text{NEt}_3$   
80 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 8:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  2:1).

Yield: 1.47 g (47%) **7** as a colorless oil.



$[\alpha]_D^{20}$ : -15.9 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta = 0.93$  (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H, 7-H), 0.96 (s, 3 H, Me), 1.16 (s, 3 H, Me), 1.19 (s, 3 H, Me), 1.21 (s, 3 H, Me), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.47 (ddd,  $J = 16.1, 10.3, 4.9$  Hz, 1 H, 3-H), 1.60-1.64 (m, 2 H, 8-H), 1.77-1.97 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 5-H), 2.03-2.11 (m, 1 H, 3-H), 2.11-2.17 (m, 1 H, 2-H), 2.26 ( $m_c$ , 1 H, 7-H), 2.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, NH), 3.99-4.11 (m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 16.1$  (dq,  $J_{\text{CP}} = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 23.3 (q, Me), 25.1 (t, C-3), 26.4 (t, C-4), 27.8 (q, Me), 28.5 (dq,  $J_{\text{CP}} = 4.2$  Hz, Me), 29.1 (dq,  $J_{\text{CP}} = 3.3$  Hz, Me), 32.6 (t, C-7), 36.6 (d, C-2), 38.3 (s, C-6), 40.8, 49.2 (2 d, C-1, C-5)\*, 53.7 (d,  $J_{\text{CP}} = 1.5$  Hz, C-9), 54.4 (dt,  $J_{\text{CP}} = 6.1$  Hz, C-8), 61.9 (dt,  $J_{\text{CP}} = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm. \*exact assignment not possible

**$^{31}\text{P}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz):  $\delta = 7.8$  (s, 1 P) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3200$  (N-H), 2975-2900 (C-H), 1235 (P=O), 955 (N-P)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{P}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  : 332.2349; found: 332.2348;  
calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{PNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  : 354.2169; found: 354.2170;  
calculated for  $\text{C}_{34}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_6\text{P}_2\text{Na}^+ [2\text{M}+\text{Na}]^+$ : 685.4445; found: 685.4429.

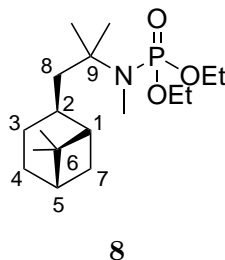
**Elemental analysis** ( $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{P}$ ; 331.4): calculated: C 61.61, H 10.34, N 4.23;  
found : C 61.62, H 10.43, N 4.17.

### Diethyl [1-((1S,2S,5S)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)-2-methylpropan-2-yl](methyl)phosphoramidate (**8**)

CBZ014/E6

234 mg (0.71 mmol) of **7**, dissolved in 5 ml of dry THF, were added dropwise to a solution of LDA (generated *in situ* from 0.11 ml (0.77 mmol) of DIPA and 0.31 ml (0.77 mmol) of *n*-BuLi at -70 °C in 5 ml dry THF) and the solution was stirred for 1 h at -70 °C. 550 mg (0.77 mmol) of MeI were added and the solution was allowed to warm to room temperature. The solution was stirred for 12 h and quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layers were washed with brine, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by

column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 2:1) and 82 mg (33%) of **8** were obtained as a light yellow oil.



$[\alpha]_D^{20}$ : -5.6 ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta = 0.88$  (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H, 7-H), 0.94 (s, 3 H, Me), 1.13 (s, 3 H, Me), 1.20 (s, 3 H, Me), 1.25 (s, 3 H, Me), 1.27 (td,  $J = 7.1, 0.9$  Hz, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39-1.48 (m, 1 H, 3-H), 1.55 (dd,  $J = 14.5, 6.6$  Hz, 1 H, 8-H), 1.73-1.85 (m, 4 H, 1-H, 4-H, 5-H, 8-H), 1.85-1.92 (m, 1 H, 4-H), 2.01-2.08 (m, 1 H, 3-H), 2.08-2.16 (m, 1 H, 2-H), 2.17-2.27 (m, 1 H, 7-H), 2.60 (dd,  $J = 9.7, 1.3$  Hz, 3 H, NMe), 3.89-4.06 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta = 16.1$  (dq,  $J_{CP} = 7.5$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.4 (q, Me), 25.2 (t, C-3), 26.5 (t, C-4), 27.3 (dq,  $J_{CP} = 2.9$  Hz, Me), 27.5 (dq,  $J_{CP} = 2.4$  Hz, Me), 27.9 (q, Me), 31.1 (dq,  $J_{CP} = 4.3$  Hz, NMe), 32.6 (t, C-7), 36.3 (d, C-2), 38.3 (s, C-6), 41.0, 49.1 (2 d, C-1, C-5)\*, 50.5 (dt,  $J_{CP} = 4.0$  Hz, C-8), 57.9 (d,  $J_{CP} = 2.7$  Hz, C-9), 61.6 (dt,  $J_{CP} = 5.9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. \*exact assignment not possible

**<sup>31</sup>P NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 162 MHz):  $\delta = 11.2$  (s, 1 P) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2975$ -2900 (C-H), 1250 (P=O), 955 (N-P) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>3</sub>PNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 368.2325; found: 368.2334;  
calculated for C<sub>36</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 713.4758; found: 713.4766.

**Elemental analysis** (C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>3</sub>P; 345.4): calculated: C 62.58, H 10.50, N 4.05;  
found : C 61.30, H 9.26, N 3.56.

A better elemental analysis could not be obtained.

**Tris[1-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)-2-methylpropan-2-yl]phosphoramidate (9)****and bis[1-((1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)-2-methylpropan-2-yl]diethyl phosphoramidate (10)**

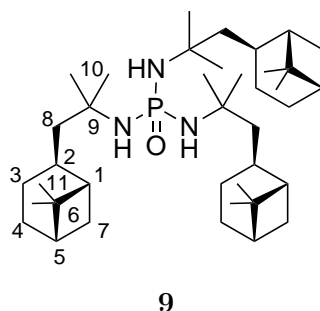
CBZ010/E7

The reaction was performed according to **GP3** (reaction time: 48 h).

Composition: 1.86 g (9.51 mmol) **6**  
463 mg (3.02 mmol) POCl<sub>3</sub>  
369 mg (3.02 mmol) DMAP  
1.01 g (9.98 mmol) NEt<sub>3</sub>  
80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 6:1).

Yield: 62 mg (3%) **9** as a colorless oil and 27 mg (2%) **10** as a yellow oil.



$[\alpha]_D^{20}$ : -20.5 ( $c = 1.27$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta = 0.94$  (d,  $J = 9.6$  Hz, 3 H, 7-H), 0.97 (s, 9 H, Me), 1.17 (s, 9 H, Me), 1.23 (s, 9 H, Me), 1.27 (s, 9 H, Me), 1.43-1.51 (m, 3 H, 3-H), 1.57-1.65 (m, 6 H, 8-H), 1.78-1.96 (m, 12 H, 1-H, 4-H, 5-H), 2.03-2.10 (m, 3 H, 3-H), 2.10-2.17 (m, 3 H, 2-H), 2.26 (m<sub>c</sub>, 3 H, 7-H) ppm. The signal for the NH groups could not be assigned unambiguously.

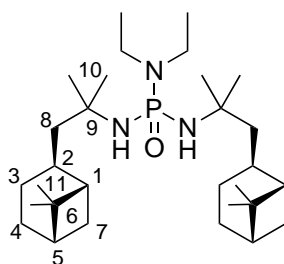
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta = 23.5$  (q, Me), 25.4 (t, C-3), 26.5 (t, C-4), 28.0 (q, Me), 28.8 (dq,  $J_{CP} = 3.6$  Hz, Me), 29.7 (dq,  $J_{CP} = 2.2$  Hz, Me), 32.7 (t, C-7), 36.9 (d, C-2), 38.4 (s, C-6), 41.0, 49.5 (2 d, C-1, C-5)\*, 54.2 (s, C-9), 55.5 (dt,  $J_{CP} = 6.3$  Hz,

C-8) ppm. \*exact assignment not possible

**$^{31}\text{P}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz):  $\delta = 8.4$  (s, 1 P) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3420$  (N-H), 2905, 2935 (C-H), 1220 (P=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{39}\text{H}_{72}\text{N}_3\text{OPNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ : 652.5306; found: 652.5290;  
calculated for  $\text{C}_{39}\text{H}_{72}\text{N}_3\text{OPK}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$ : 668.5045; found: 668.5031;



**10**

$[\alpha]_D^{20}$ : -19.0 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta = 0.94$  (d,  $J = 9.6$  Hz, 2 H, 7-H), 0.97 (s, 6 H, Me), 1.06\* (t,  $J = 7.1$  Hz, 6 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.17 (s, 6 H, Me), 1.21-1.26 (m, 12 H, 2 x Me), 1.43-1.53 (m, 2 H, 3-H), 1.58-1.68 (m, 4 H, 8-H), 1.77-1.99 (m, 8 H, 1-H, 4-H, 5-H), 2.02-2.12 (m, 2 H, 3-H), 2.12-2.18 (m, 2 H, 2-H), 2.23-2.30 (m, 2 H, 7-H), 3.03-3.12\* (m, 4 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm. The signal for the NH groups could not be assigned unambiguously.  
\*the marked signals show only half of their expected intensity

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 16.4$  (dq,  $J_{\text{CP}} = 2.3$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 23.5 (dq,  $J_{\text{CP}} = 2.3$  Hz, Me), 25.4 (dt,  $J_{\text{CP}} = 8.2$  Hz, C-3), 26.5 (t, C-4), 28.0 (q, Me), 28.9 (ddq,  $J_{\text{CP}} = 23.5, 3.7$  Hz, Me), 29.5 (ddq,  $J_{\text{CP}} = 30.2, 2.8$  Hz, Me), 32.7 (dt,  $J_{\text{CP}} = 3.2$  Hz, C-7), 36.8 (dd,  $J_{\text{CP}} = 2.9$  Hz, C-2), 38.4 (s,  $J_{\text{CP}} = 1.0$  Hz, C-6), 39.6 (dt,  $J_{\text{CP}} = 5.0$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 41.0 (d, C-1 or C-5)\*, 49.5 (dd,  $J_{\text{CP}} = 19.2$  Hz, C-1 or C-5)\*, 54.1 (d,  $J_{\text{CP}} = 2.8$  Hz, C-9), 55.4 (dt,  $J_{\text{CP}} = 6.0$  Hz, C-8) ppm. \*exact assignment not possible

**$^{31}\text{P}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz):  $\delta = 12.3$  (s, 1 P) ppm.

---

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3425, 3290 (N-H), 2965-2900 (C-H), 1220 (P=O), 940 (N-P)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{OP}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 508.4390; found: 508.4440;  
calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{OPNa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 530.4210; found: 530.4259;  
calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{OPK}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 546.3949; found: 546.4003;

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{OP}$ ; 507.8): calculated: C 70.96, H 11.51, N 8.28;  
found : C 71.01, H 11.36, N 8.07.

**(((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)methoxy)diphenylphosphane (11)**

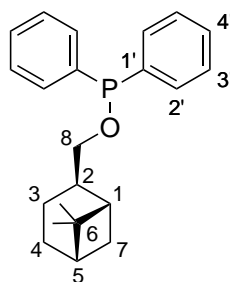
CBZ019/E8

The reaction was performed according to **GP3** (reaction time: 72 h).

**Composition:** 3.19 g (20.7 mmol) (-)-*cis*-myrtanol  
5.00 g (22.7 mmol)  $\text{PPh}_2\text{Cl}$   
841 mg (6.88 mmol) DMAP  
2.29 g (22.7 mmol)  $\text{NEt}_3$   
70 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

**Purification:** column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 4:1).

**Yield:** 5.94 g (85%) **11** as a colorless oil.



**11**

$[\alpha]_D^{20}$ : The optical rotation could not be measured because the compound rapidly oxidizes to **12**.

---

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 0.94-0.97 (m, 4 H, 7-H, Me), 1.19 (s, 3 H, Me), 1.45-1.57 (m, 1 H, 3-H), 1.84-2.00 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.06-2.12 (m, 1 H, 1-H), 2.34-2.41 (m, 1 H, 2-H), 2.48-2.58 (m, 1 H, 7-H), 3.77-3.87 (m, 2 H, 8-H), 7.31-7.41 (m, 6 H, Ar), 7.48-7.55 (m, 4 H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta$  = 18.7 (t, C-3), 23.3 (q, Me), 25.9 (t, C-4), 27.8 (q, Me), 32.9 (t, C-7), 38.5 (s, C-6), 41.4 (d, C-5), 42.8 (dd,  $J_{\text{CP}} = 7.4$  Hz, C-2), 44.4 (d, C-1), 74.6 (dt,  $J_{\text{CP}} = 17.3$  Hz, C-8), 128.16, 128.20 (2 dd, each  $J_{\text{CP}} = 1.4$  Hz, 2 C-3'), 129.0, 129.1 (2 d, 2 C-4'), 130.1, 130.4 (2 sd, each  $J_{\text{CP}} = 21.6$  Hz, 2 C-1'), 142.2 (dd,  $J_{\text{CP}} = 2.3$  Hz, C-2'), 142.3 (d, C-2') ppm.

**$^{31}\text{P}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz):  $\delta$  = 109.8 (s, 1 P) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3055 (=C-H), 2980-2870 (C-H), 1585 (C=C), 1435 (P-Aryl), 1045 (P-O-Alkyl)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{OP}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 339.1872; found: 339.1898.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{OP}$ ; 338.4): calculated: C 78.08, H 8.04;  
found : C 77.97, H 7.96.

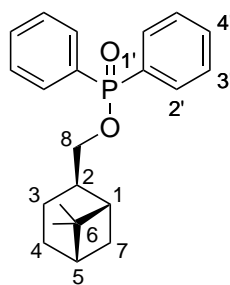
**((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)methyl  
diphenylphosphinate (**12**)**

CBZ019/E9

5.83 g (17.2 mmol) **11** were dissolved in 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The mixture was cooled to 0 °C and 35 ml  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%) were added. The mixture was stirred for 4 h at 0 °C and then 12 h at room temperature. The mixture was diluted with 50 ml of water and the phases were separated. The aqueous phase was repeatedly extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the combined organic layers were washed with brine. The solution was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated under reduced pressure to obtain 6.07 g (quant.) **12** as a colorless solid.

---





12

**Melting point:** 79-81 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +5.1 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta = 0.83$  (s, 3 H, Me), 0.93 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H, 7-H), 1.14 (s, 3 H, Me), 1.41-1.50 (m, 1 H, 3-H), 1.82-1.98 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.03-2.08 (m, 1 H, 1-H), 2.33-2.39 (m, 1 H, 7-H), 2.47-2.55 (m, 1 H, 2-H), 3.92-3.95 (m, 2 H, 8-H), 7.41-7.47 (m, 4 H, Ar), 7.48-7.53 (m, 2 H, Ar), 7.78-7.83 (m, 4 H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 18.2$  (t, C-3), 23.0 (q, Me), 25.8 (t, C-4), 27.8 (q, Me), 32.9 (t, C-7), 38.5 (s, C-6), 41.3 (d, C-5), 41.9 (dd,  $J_{\text{CP}} = 6.9$  Hz, C-2), 42.6 (d, C-1), 68.7 (dt,  $J_{\text{CP}} = 6.1$  Hz, C-8), 128.4, 128.5 (2 dd, each  $J_{\text{CP}} = 4.1$  Hz, 2 C-3'), 131.4 (sd,  $J_{\text{CP}} = 24.4$  Hz, C-1'), 131.6, 131.8 (2 dd, each  $J_{\text{CP}} = 10.0$  Hz, 2 C-2'), 131.98, 132.01 (2 dd, each  $J_{\text{CP}} = 2.7$  Hz, 2 C-4'), 132.2 (d,  $J_{\text{CP}} = 25.7$  Hz, C-1') ppm.

**$^{31}\text{P}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz):  $\delta = 31.5$  (s, 1 P) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3065$  (=C-H), 2990-2870 (C-H), 1590 (C=C), 1440 (P-Aryl), 1225 (P=O), 1030 (P-O-Alkyl)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS:** calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{PNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  : 377.1641; found: 377.1640;  
calculated for  $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{P}_2\text{Na}^+ [2\text{M}+\text{Na}]^+$ : 731.3390; found: 731.3391.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{P}$ ; 354.4): calculated: C 74.55, H 7.68;  
found : C 74.65, H 7.70.

**((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-yl)methyl bis(4-methoxyphenyl)phosphinate (**13**)**

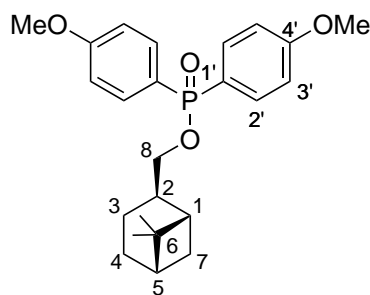
CBZ064/E10

The reaction was performed according to **GP3** (reaction time: 5 d).

Composition: 1.67 g (10.8 mmol) (-)-*cis*-myrtenol  
2.67 g (9.00 mmol) **15**  
338 mg (2.77 mmol) DMAP  
1.09 g (10.8 mmol) NEt<sub>3</sub>  
58 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 15:1 → 1:1 → 1:2).

Yield: 2.94 g (79%) **13** as a colorless oil.

**13**

$[\alpha]_D^{20}$ : +11.0 ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 0.83$  (s, 3 H, Me), 0.92 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H, 7-H), 1.13 (s, 3 H, Me), 1.39-1.51 (m, 1 H, 3-H), 1.79-1.97 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.00-2.07 (m, 1 H, 1-H), 2.30-2.40 (m, 1 H, 7-H), 2.41-2.54 (m, 1 H, 2-H), 3.81 (d,  $J = 1.8$  Hz, 6 H, OMe), 3.88 (m<sub>c</sub>, 2 H, 8-H), 6.93 (m<sub>c</sub>, 4 H, 2'-H), 7.70 (m<sub>c</sub>, 4 H, 3'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta = 18.2$  (t, C-3), 23.0 (q, Me), 25.8 (t, C-4), 27.8 (q, Me), 32.8 (t, C-7), 38.5 (s, C-6), 41.2 (d, C-5), 41.9 (dd,  $J_{CP} = 7.0$  Hz, C-2), 42.5 (d, C-1), 55.3 (dq,  $J_{CP} = 1.7$  Hz, OMe), 68.4 (dt,  $J_{CP} = 6.1$  Hz, C-8), 113.9, 114.0 (2 dd, each  $J_{CP} = 3.3$  Hz, 2 C-2'), 122.6 (sd,  $J_{CP} = 23.6$  Hz, C-1'), 124.1 (sd,  $J_{CP} = 25.9$  Hz, C-1'), 133.3, 133.5 (2 dd, each  $J_{CP} = 11.3$  Hz, 2 C-3'), 162.38, 162.42 (2 d, each  $J_{CP} = 3.1$  Hz, 2 C-4') ppm.

**$^{31}\text{P}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz):  $\delta = 32.3$  (s, 1 P) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2945\text{-}2840$  (C-H), 1595 (C=C), 1460 (P-Aryl), 1255 (P=O), 1015 (P-O-Alkyl)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{P}^+$  [M+H] $^+$  : 415.2033; found: 415.2048;  
calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{PNa}^+$  [M+Na] $^+$  : 437.1852; found: 437.1869;  
calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{PK}^+$  [M+K] $^+$  : 453.1592; found: 453.1609;  
calculated for  $\text{C}_{48}\text{H}_{63}\text{O}_8\text{P}_2^+$  [2M+H] $^+$  : 829.3993; found: 829.4008;  
calculated for  $\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{O}_8\text{P}_2\text{Na}^+$  [2M+Na] $^+$  : 851.3812; found: 851.3831;  
calculated for  $\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{O}_8\text{P}_2\text{K}^+$  [2M+K] $^+$  : 867.3552; found: 867.3537;  
calculated for  $\text{C}_{72}\text{H}_{93}\text{O}_{12}\text{P}_3\text{Na}^+$  [3M+Na] $^+$ : 1265.5772; found: 1265.5779.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{P}$ ; 414.4): calculated: C 69.55, H 7.54;  
found : C 69.44, H 7.55.

**(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl bis(4-methoxyphenyl)phosphinate (17)**

CBZ065/E11

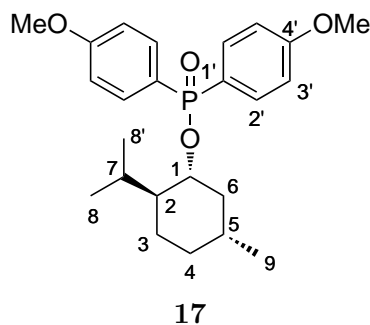
The reaction was performed according to **GP3** (reaction time: 5 d).

Composition: 1.69 g (10.8 mmol) (-)-menthol  
2.67 g (9.00 mmol) **15**  
338 mg (2.77 mmol) DMAP  
1.09 g (10.8 mmol)  $\text{NEt}_3$   
58 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 15:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  1:2).

Yield: 2.75 g (73%) **17** as a colorless oil.

---



$[\alpha]_D^{20}$ : -51.1 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0.54$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 8-H), 0.77-0.99 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 0.83 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3 H, 9-H), 0.86 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H, 8'-H), 1.17 (dt,  $J = 12.2, 10.9$  Hz, 1 H, 2-H), 1.30-1.45 (m, 2 H, 5-H, 6-H), 1.57-1.66 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.11\* (sept-d,  $J = 6.9, 2.6$  Hz, 1 H, 7-H), 2.12-2.19\* (m, 1 H, 6-H), 3.81 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3 H, OMe), 4.17 (tdd,  $J = 10.9, 7.8, 4.6$  Hz, 1 H, 1-H), 6.91 ( $m_c$ , 4 H, 2'-H), 7.69 ( $m_c$ , 4 H, 3'-H) ppm. \*the marked signals are overlapping

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 15.3, 21.1$  (2 q, C-8, C-8'), 21.9 (q, C-9), 22.7 (t, C-3), 25.5 (d, C-7), 31.5 (d, C-5), 34.1 (t, C-4), 43.5 (t, C-6), 48.9 (dd,  $J_{\text{CP}} = 6.4$  Hz, C-2), 55.2 (q, OMe), 76.7 (dd,  $J_{\text{CP}} = 6.9$  Hz, C-1), 113.7, 113.8 (2 dd, each  $J_{\text{CP}} = 2.8$  Hz, 2 C-2'), 123.9 (sd,  $J_{\text{CP}} = 77.8$  Hz, C-1'), 125.0 (sd,  $J_{\text{CP}} = 79.8$  Hz, C-1'), 133.5, 133.6 (2 dd, each  $J_{\text{CP}} = 8.7$  Hz, 2 C-3'), 162.20, 162.24 (2 sd, each  $J_{\text{CP}} = 3.1$  Hz, 2 C-4') ppm.

**$^{31}\text{P}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz):  $\delta = 30.7$  (s, 1 P) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2955$ -2840 (C-H), 1595 (C=C), 1460 (P-Aryl), 1255 (P=O), 1015 (P-O-Alkyl)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{PNa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 439.2009; found: 439.2009;  
 calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{PK}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 455.1748; found: 455.1757;  
 calculated for  $\text{C}_{48}\text{H}_{66}\text{O}_8\text{P}_2\text{Na}^+$   $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  : 855.4125; found: 855.4135;  
 calculated for  $\text{C}_{72}\text{H}_{99}\text{O}_{12}\text{P}_3\text{Na}^+$   $[3\text{M}+\text{Na}]^+$  : 1271.6242; found: 1271.6240.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{P}$ ; 416.4): calculated: C 69.21, H 7.99;  
 found : C 69.29, H 7.99.

**Tetrakis((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyl) diphosphate (18)**

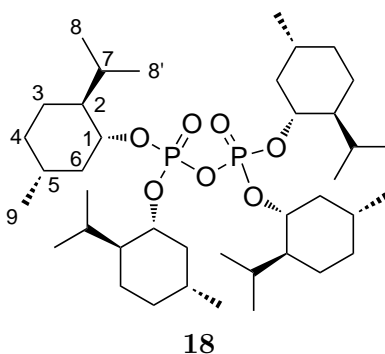
CBZ034/E12

The reaction was performed according to **GP3** (reaction time: 4 d). *Warning:* The pure product **18** is prone to sublimation during removal of solvent under reduced pressure.

Composition: 5.00 g (32.0 mmol) (-)-menthol  
1.58 g (10.3 mmol) POCl<sub>3</sub>  
378 mg (3.09 mmol) DMAP  
3.24 g (32.0 mmol) NEt<sub>3</sub>  
125 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 7:1).

Yield: 2.79 g (74%) **18** as a colorless solid.



**Melting point:** 30-32 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ : -42.8 ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 0.81$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 12 H, 8-H), 0.84-1.03 (m, 12 H, 3-H, 4-H, 6-H), 0.91 (d,  $J \approx 6.2$  Hz, 12 H, 9-H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12 H, 8'-H), 1.07-1.17 (m, 4 H, 2-H), 1.36-1.51 (m, 4 H, 5-H), 1.61-1.71 (m, 8 H, 3-H, 4-H), 1.91-2.02 (m, 4 H, 6-H), 2.17 (sept-d,  $J = 6.8, 2.8$  Hz, 4 H, 7-H), 3.41 (td,  $J = 10.4, 4.3$  Hz, 4 H, 1-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta = 16.1, 21.0$  (2 q, C-8, C-8'), 22.2 (q, C-9), 23.1 (t, C-3), 25.8 (d, C-7), 31.6 (d, C-5), 34.5 (t, C-4), 45.0 (t, C-6), 50.1 (d, C-2), 71.6 (d, C-1) ppm.

---

**$^{31}\text{P}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz):  $\delta = -13.8$  ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2955\text{-}2845$  (C-H), 1290 (P=O), 1010 (P-O-Alkyl)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{40}\text{H}_{76}\text{O}_7\text{P}_2\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 753.4958; found: 753.4981;  
calculated for  $\text{C}_{80}\text{H}_{152}\text{O}_{14}\text{P}_4\text{Na}^+$   $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1484.0025; found: 1484.0054.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{40}\text{H}_{76}\text{O}_7\text{P}_2$ ; 731.0): calculated: C 65.72, H 10.48;  
found : C 65.84, H 10.50.

### Synthesis of compound 2 employing chiral additives

ESC-X-  
XXVI/E13

The cyclization reactions of **1** employing chiral additives substituting HMPA were carried out on a 0.125 mmol scale. 43 mg (0.125 mmol) of **1**, 3.0 ml (0.30 mmol) of  $\text{SmI}_2$  solution, 0.75 mmol of the chiral additive and 75 mg (0.63 mmol) of bromo acetonitrile in 3 ml of dry THF were reacted according to **GP2** for 16 h. Purification by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  EtOAc) gave the pure compound **2**. The determination of the optical purity was performed by analytical HPLC (chiral column material) or measuring the optical rotation.

## 4.4 Synthesis of Starting Materials

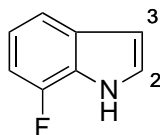
### 7-Fluoro-1*H*-indole (**21**)

CBZ102/E14

The reaction was performed according to **GP4** (reaction time: 3 h).

Composition: 1.41 g (10.0 mmol) 2-fluoronitrobenzene  
50 ml (35.0 mmol) vinylmagnesium bromide (0.7 M in THF)  
100 ml dry THF  
Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 4:1).  
Yield: 600 mg (44%) 7-fluoroindole **21** as a yellow oil.

---

**21**

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 6.60 (dd,  $^5J_{\text{HF}} = 5.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.0$  Hz, 1 H, 3-H), 6.92 (dd,  $^3J_{\text{HF}} = 11.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 1 H, 6-H), 7.01-7.07, 7.20-7.24 (2 m, 1 H, 1 H, 5-H, 2-H), 7.43 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz, 1 H, 4-H), 8.38 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, NH) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 470 MHz):  $\delta$  = -135.2 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 F, 7-F) ppm.

The spectroscopic data are in good agreement with the literature.<sup>[172]</sup>

### 5,7-Difluoro-1H-indole (22)

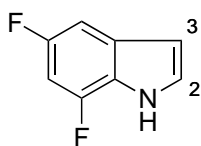
CBZ250/E15

The reaction was performed according to **GP4** (reaction time: 3 h). *Warning:* Pure **22** appears to be volatile upon removal of the solvent under reduced pressure.

Composition: 2.55 g (16.0 mmol) 2,4-difluoronitrobenzene  
80 ml (56.0 mmol) vinylmagnesium bromide (0.7 M in THF)  
140 ml dry THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 5:1).

Yield: 918 mg (37%) 5,7-difluoroindole **22** as a brown oil.

**22**

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 6.56 (dd,  $^5J_{\text{HF}} = 5.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.0$  Hz, 1 H, 3-H), 6.74 (ddd,  $^3J_{\text{HF}} = 11.3, 9.7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 1 H, 6-H), 7.10 (dd,  $^3J_{\text{HF}} = 9.1$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.1$  Hz, 1 H, 4-H), 7.26-7.28 (m, 1 H, 2-H), 8.32 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, NH) ppm. *Note:* The spectroscopic data are not in agreement with the literature.<sup>[173]</sup> However, matching

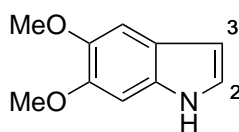
coupling constants for 4-H strongly confirm product formation.

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 470 MHz):  $\delta = -134.1$  to  $-133.9$  (m, 1 F, 7-F),  $-131.8$  (d,  $J = 11.2$  Hz, 1 F, 5-F) ppm.

### 5,6-Dimethoxy-1H-indole (24)

CBZ217/E16

3.54 g of palladium on charcoal (3.33 mmol, 10% Pd) were suspended in 350 ml EtOAc and  $\text{H}_2$  was bubbled through the suspension for 30 min. Afterwards, a balloon was placed on the reaction flask and was filled with  $\text{H}_2$ . 14.6 g (65.7 mmol) of **26**, dissolved in 70 ml EtOAc, were added via syringe (*Note: 26* is largely insoluble at room temperature in EtOAc; therefore mild warming is required for the dissolving process. Furthermore, the solution should be quickly transferred at elevated temperature) and the suspension was stirred for 3 d at room temperature. TLC analysis indicated only minimum conversion, therefore hydrogen was bubbled through the solution for 6 h. The catalyst was filtered off through celite, the solvent was removed under reduced pressure and the solid residue was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 2:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  1:2). 4.73 g (40%) **24** were obtained as a colorless solid.

**24**

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\delta = 3.91, 3.93$  (2 s, 2 x 3 H, 2 x OMe), 6.45 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H, 3-H), 6.89 (s, 1 H, 7-H), 7.08 (dd,  $J = 3.0, 2.5$  Hz, 1 H, 2-H), 7.10 (s, 1 H, 4-H), 8.04 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, NH) ppm.

The spectroscopic data are in good agreement with the literature.<sup>[105]</sup>

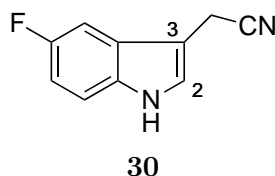
### 2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)acetonitrile (30)

CBZ239/E17

2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)acetonitrile **30** was prepared using a modified procedure described in the literature.<sup>[124]</sup> 900 mg (6.66 mmol) of 5-fluoroindole were dissolved in 2 ml of AcOH and 1 ml of  $\text{H}_2\text{O}$  and cooled to 0 °C. 0.72 ml (8.87 mmol; 37% in  $\text{H}_2\text{O}$ )



of formaldehyde solution and 797 mg (10.9 mmol) of diethylamine were added and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 6 h. The reaction was quenched by addition of ice and 5 M NaOH solution and the aqueous phase was repeatedly extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phase was washed with brine and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was partially removed under reduced pressure. The crude product in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was further diluted with 40 ml of toluene and 1.87 g (13.2 mmol) of methyl iodide were added and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in 60 ml of abs. THF. 991 mg (10.0 mmol) of TMSCN and 19.9 ml of TBAF (19.9 mmol; 1.0 M solution in THF) were added and the mixture was stirred for 16 h. The reaction was quenched by addition of H<sub>2</sub>O and the aqueous phase was repeatedly extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phase was washed with brine and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane/EtOAc 4:1) and 720 mg (61% over 3 steps) of **30** were obtained as a yellow oil.

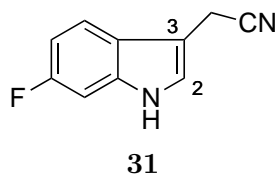


<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 3.77 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CN), 6.98 (td,  $^3J_{\text{HF}}$  = 9.0 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.0 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 7.22\* (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 9.1 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.23\* (s, 1 H, 2-H), 7.30 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.0 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 4.3 Hz, 1 H, 7-H), 8.60 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, NH) ppm. \*The marked signals are overlapping

### 2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)acetonitrile (**31**)

CBZ240/E18

900 mg (6.66 mmol) of 6-fluoroindole, 0.72 ml (8.87 mmol; 37% in H<sub>2</sub>O) of formaldehyde solution, 797 mg (10.9 mmol) of diethylamine in 2 ml of AcOH and 1 ml of H<sub>2</sub>O, then 1.87 g (13.2 mmol) of methyl iodide in 40 ml of toluene, then 991 mg (10.0 mmol) of TMSCN and 19.9 ml of TBAF (19.9 mmol; 1.0 M solution in THF) in 60 ml of abs. THF were converted to 755 mg (64% over 3 steps) of **31** as an orange oil with the same procedure as described for **30**.



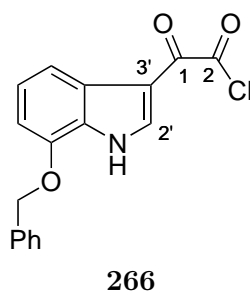
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 3.81 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CN), 6.94 (ddd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 9.4 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.8 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 2.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.07 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 9.5 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.2 Hz, 1 H, 7-H), 7.18 (dt,  $^3J_{\text{HH}}$  = 2.4 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 1.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.49 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.8 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 5.2 Hz, 1 H, 4-H), 8.49 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, NH) ppm.

***N*-Benzyl-2-[7-(benzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]-*N*-methylethanamine (37)**

CBZ133/E19

The reactions were performed according to **GP5**, **GP6** (reaction time: 12 h) and **GP7** (reaction time: 12 h).

Composition:      5.00 g (22.4 mmol) **35**  
                         40 ml dry Et<sub>2</sub>O  
                         5.69 g (44.8 mmol) oxalyl chloride  
                         10 ml dry Et<sub>2</sub>O  
Yield:                6.12 g (87%) **266** as a yellow solid.



**Melting point:** Decomposition at 124-127 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 5.22 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.91 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, Ar), 7.29 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, Ar), 7.36-7.50 (m, 5 H, Ph), 7.97 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, Ar), 8.21

---

(d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H, 2'-H), 9.19 ( $s_{br}$ , 1 H, NH) ppm.

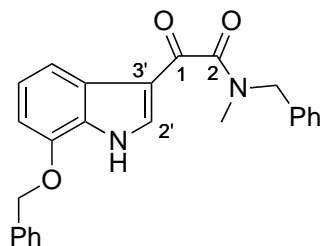
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 70.6$  (t,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 106.4, 112.2, 115.1, 124.9, 126.9, 127.5, 128.0, 128.5, 128.8, 135.4, 136.2, 145.4 (7 d, 5 s, Ar, Ph), 168.8 (s, C-2), 172.5 (s, C-1) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3065\text{-}2875$  (=C-H, C-H), 1780 (C(O)-Cl), 1730 (C=O), 1430 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ ; 313.7): calculated: C 65.08, H 3.86, N 4.46;  
found : C 65.13, H 3.86, N 4.45.

Composition: 500 mg (1.59 mmol) **266**  
386 mg (7.53 mmol) benzyl methyl amine  
7 ml  $\text{Et}_2\text{O}$

Yield: 900 mg of crude **267** were obtained as a colorless solid and were directly used without further purification in the next step.



**267**

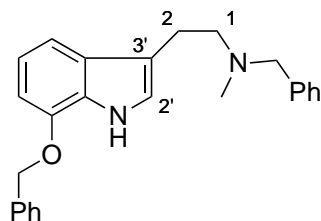
Composition: 300 mg (0.75 mmol) **267**  
295 mg (7.53 mmol)  $\text{LiAlH}_4$   
7 ml dry  $\text{Et}_2\text{O}$

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 2:1).

Yield: 137 mg (49% over two steps) **37** as a colorless solid.

**Melting point:** 87-90 °C.

---

**37**

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 2.39 (s, 3 H, NMe), 2.82 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2-H), 3.05 (m<sub>c</sub>, 2 H, 1-H), 3.66 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>Ph), 5.23 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 6.76 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 6.98 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H, Ar), 7.07 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 7.25 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 7.29-7.33, 7.35-7.42, 7.43-7.47, 7.50-7.53 (4 m, 1 H, 5 H, 2 H, 2 H, Ph), 8.34 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 23.4 (t, C-2), 42.1 (q, NMe), 58.0, 62.2, 70.1 (3 t, C-1, NCH<sub>2</sub>Ph, OCH<sub>2</sub>Ph), 102.9, 111.9, 114.8, 119.4, 121.1, 126.8, 126.9, 127.8, 128.0, 128.2, 128.5, 129.0, 129.1, 137.1, 139.0, 145.3 (10 d, 6 s, Ar, Ph) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3435 (N-H), 3085-3030 (=C-H), 2975-2790 (C-H), 1575 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 371.2118; found: 371.2126.

**Elemental analysis** (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O; 370.5): calculated: C 81.05, H 7.07, N 7.56;  
found : C 81.09, H 7.09, N 7.63.

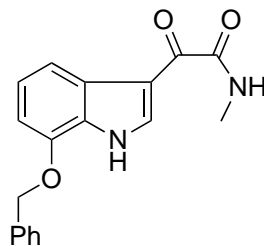
### 2-[7-(Benzyloxy)-1H-indol-3-yl]-N-methylethanamine (**38**)

CBZ190/E20

The reactions were performed according to **GP6** (reaction time: 2 h) and **GP7** (reaction time: 12 h).

Composition: 6.12 g (19.5 mmol) **266**  
46.0 ml (92.0 mmol) methyl amine (2 M in THF)  
40 ml Et<sub>2</sub>O

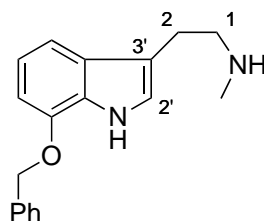
Yield: 6.08 g of **268** were obtained as a colorless solid and were used directly without further purification in the next step.

**268**

Composition: 6.08 g crude **268**  
7.40 g (195 mmol) LiAlH<sub>4</sub>  
300 ml dry Et<sub>2</sub>O

Purification: no further purification was necessary.

Yield: 4.75 g (87% over two steps) **38** as a beige solid.

**38**

**Melting point:** 91-94 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 2.38 (s, 3 H, NMe), 3.00 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H, 2-H), 3.07 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H, 1-H), 5.18 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.66 (*s<sub>br</sub>*, CH<sub>2</sub>NH), 6.71 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, Ar), 6.99 (s, 1 H, Ar), 7.01 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, Ar), 7.24 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, Ar), 7.32-7.36, 7.37-7.41, 7.44-7.47 (3 m, 1 H, 2 H, 2 H, Ph), 8.57 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, indole-NH) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 24.4 (t, C-2), 34.8 (q, NMe), 51.0, 70.2 (2 t, C-1, CH<sub>2</sub>Ph), 103.2, 111.7, 112.9, 119.7, 122.0, 127.0, 127.7, 128.1, 128.5, 128.7, 137.0, 145.4 (7 d, 5 s, Ar, Ph) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3070-3005 (=C-H), 2970-2790 (C-H), 1740 (C=O), 1575 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 281.1648; found: 281.1638.

---

**Elemental analysis** (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O; 280.4): calculated: C 77.11, H 7.19, N 9.99;  
found : C 75.93, H 7.56, N 9.95.

A better elemental analysis could not be obtained.

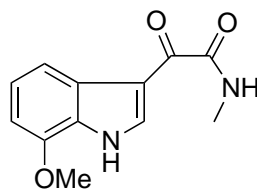
### 2-[7-(Methoxy)-1*H*-indol-3-yl]-*N*-methylethanamine (**39**)

CBZ241/E21

3.00 g (74%) of 2-[7-methoxy-1*H*-indol-3-yl]-2-oxoacetyl chloride **269** were prepared from 2.50 g of 7-methoxyindole in analogy to **GP5**. In contrast to the literature,<sup>[87]</sup> **269** was converted into **39** using a modified approach as described for the synthesis of **38**. The reactions were performed according to **GP6** (reaction time: 16 h) and **GP7** (reaction time: 16 h).

Composition: 3.00 g (12.6 mmol) **269**  
27.2 ml (54.4 mmol) methyl amine (2 M in THF)  
40 ml Et<sub>2</sub>O

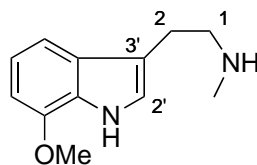
Yield: 2.90 g (99%) of **270** were obtained as a light yellow solid and were directly used without further purification in the next step.

**270**

Composition: 2.90 g (12.5 mmol) **270**  
4.74 g (125 mmol) LiAlH<sub>4</sub>  
130 ml dry Et<sub>2</sub>O

Purification: no further purification was necessary.

Yield: 1.51 g (59%; 44% over three steps) **39** as a yellow oil.

**39**

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 2.45 (s, 3 H, NMe), 2.90-2.96 (m, 2 H, 1-H), 2.99 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 2-H), 3.95 (s, 3 H, OMe), 6.66 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 6.99 (s, 1 H, Ar), 7.05 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 7.26 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 8.75 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, indole-NH) ppm. The signal for the NH group could not be assigned unambiguously.

The spectroscopic data are in good agreement with the literature.<sup>[87]</sup>

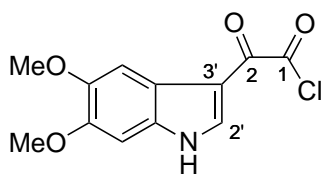
### 2-[5,6-Dimethoxy-1*H*-indol-3-yl]-*N*-methylethanamine (40)

CBZ229/E22

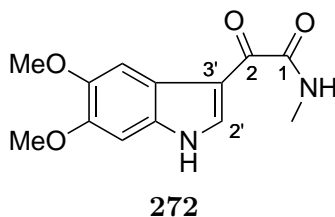
The reactions were performed according to **GP5**, **GP6** (reaction time: 16 h) and **GP7** (reaction time: 14 h).

Composition: 1.20 g (6.77 mmol) **24**  
20 ml dry Et<sub>2</sub>O  
1.72 g (13.5 mmol) oxalyl chloride  
10 ml dry Et<sub>2</sub>O

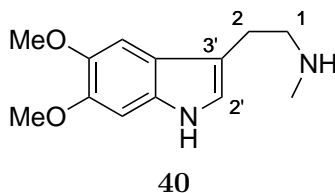
Yield: 1.70 g (94%) of **271** were obtained as a dark red solid and were directly used without further purification in the next step.

**271**

- Composition: 1.70 g (6.35 mmol) **271**  
19.0 ml (38.1 mmol) methyl amine (2 M in THF)  
30 ml Et<sub>2</sub>O
- Yield: 2.24 g **272** were obtained as a yellow solid and were directly used without further purification in the next step.



- Composition: 2.24 g crude **272**  
2.41 g (63.5 mmol) LiAlH<sub>4</sub>  
60 ml dry Et<sub>2</sub>O
- Purification: no further purification was necessary.
- Yield: 1.09 g (73% over two steps; 69% over three steps) of **40** as a dark yellow viscous oil which solidifies over time.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.76 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, CH<sub>2</sub>NH), 2.43 (s, 3 H, NMe), 2.87-2.97 (m, 4 H, 1-H, 2-H), 3.84, 3.91 (2 s, 3 H each, 2 x OMe), 6.80 (s, 1 H, 7'-H), 6.87 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 2'-H), 7.03 (s, 1 H, 4'-H), 8.56 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, indole-NH) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 25.5 (t, C-1), 36.2 (q, NMe), 51.9 (t, C-2), 56.0, 56.3 (2 q, 2 x OMe), 94.5, 100.4, 113.2, 120.0, 120.6, 130.6, 144.6, 146.8 (3 d, 5 s, Ar) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3370, 3220 (N-H), 3070-3015 (=C-H), 3000-2795 (C-H), 1550 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

---

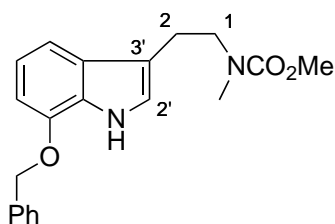


**ESI-MS:** calculated for  $C_{13}H_{19}N_2O_2^+ [M+H]^+$  : 235.1441; found: 235.1454;  
calculated for  $C_{13}H_{18}N_2O_2Na^+ [M+Na]^+$ : 257.1260; found: 257.1266;  
calculated for  $C_{13}H_{18}N_2O_2K^+ [M+K]^+$  : 273.1000; found: 273.1032.

### Methyl [2-(7-(benzyloxy)-1*H*-indol-3-yl)ethyl](methyl)carbamate (**41**)

CBZ140/E23

100 mg (0.36 mmol) of **38** were dissolved in 2.2 ml of  $CH_2Cl_2$  and 2.2 ml of aqueous NaOH solution (2 M) and the solution was vigorously stirred. After cooling to 0 °C 281 mg (2.97 mmol) of methyl chloroformate were added dropwise and the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. The phases were separated and the aqueous phase was repeatedly extracted with  $CH_2Cl_2$ . The combined organic layers were washed with brine. The solution was dried with  $Na_2SO_4$  and evaporated under reduced pressure. Column chromatography ( $SiO_2$ ; hexane:EtOAc 4:1) yielded 91 mg (80%) of **41** as a colorless solid.

**41**

**Melting point:** 109-113 °C.

For a clear NMR assignment the measurement was performed at 50 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** ( $CD_3CN$ , 50 °C, 400 MHz):  $\delta$  = 2.85 (s, 3 H, NMe), 2.96 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, 2-H), 3.53 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, 1-H), 3.60 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 5.25 (s, 2 H,  $CH_2$ Ph), 6.76 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, Ar), 6.99 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, Ar), 7.03 (s, 1 H, 2'-H), 7.23 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, Ar), 7.32-7.38, 7.39-7.43, 7.52-7.56 (3 m, 1 H, 2 H, 2 H, Ph), 9.11 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** ( $CD_3CN$ , 20 °C, 101 MHz):  $\delta$  = 24.1, 24.6 (2 t, C-2)\*, 34.6, 35.0 (2 q, NMe)\*, 50.1, 50.6 (2 t, C-1)\*, 70.5 (t,  $CH_2$ Ph), 104.1, 112.5, 113.8, 120.2, 123.1, 127.8, 128.5, 128.7, 129.3, 130.1, 138.5, 146.2 (7 d, 5 s, Ar, Ph), 52.7, 157.5 (q, s, CO<sub>2</sub>Me) ppm. \*Due to the presence of rotamers two signal sets for the marked carbon atoms can be detected.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3440 (N-H), 3060-3000 (=C-H), 2955-2860 (C-H), 1690 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

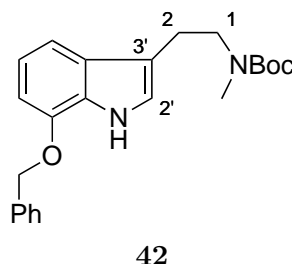
**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 361.1523; found: 361.1505;  
calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 377.1262; found: 377.1242.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ ; 338.4): calculated: C 70.99, H 6.55, N 8.28;  
found : C 70.99, H 6.57, N 8.34.

***tert*-Butyl {2-[7-(benzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}(methyl)carbamate (**42**)**

CBZ165/E24

820 mg (2.93 mmol) of **38** were dissolved in 15 ml of abs. THF and 767 mg (3.51 mmol) of  $\text{Boc}_2\text{O}$  and 888 mg (8.77 mmol) of  $\text{NEt}_3$  were added. The solution was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched by addition of  $\text{H}_2\text{O}$  and EtOAc. The phases were separated and the aqueous phase was repeatedly extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine. The solution was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated under reduced pressure. Column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 2:1) yielded 793 mg (71%) of **42** as a colorless solid.



**Melting point**: 143-146 °C.

For a clear NMR assignment the measurement was performed at 50 °C.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 50 °C, 400 MHz):  $\delta$  = 1.04\*, 1.20\* (2  $s_{br}$ , together 9 H, *t*-Bu), 2.57 (s, 3 H, NMe), 2.69 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 2-H), 3.24 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 1-H), 5.03 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.51 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, Ar), 6.73 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, Ar), 6.80 (s, 1 H, 2'-H), 6.99 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, Ar), 7.12 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H, Ph), 7.19 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H, Ph), 7.32 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2 H, Ph), 9.09 ( $s_{br}$ , 1 H, NH) ppm. \*the marked signals are broadened.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 20 °C, 101 MHz):  $\delta$  = 24.1 (t, C-2)\*, 28.3 [q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 34.2 (q, NMe)\*, 49.7 (t, C-1)\*, 70.1 (t,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 79.1 [s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 99.8, 103.1, 111.7, 113.7,

119.6, 121.5, 126.9, 127.7, 128.0, 128.5, 137.1, 145.4 (7 d, 5 s, Ar, Ph), 155.7 (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu) ppm. \*Due to the presence of rotamers the marked signals are broadened.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3320 (N-H), 3065-3010 (=C-H), 2975-2870 (C-H), 1680 (C=O), 1580 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

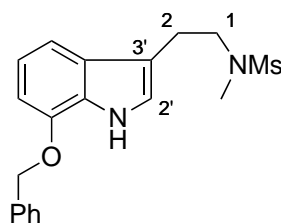
**ESI-MS**: calculated for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 403.1992; found: 403.2011;  
calculated for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 419.1732; found: 419.1754.

**Elemental analysis** (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; 380.5): calculated: C 72.60, H 7.42, N 7.36;  
found : C 72.49, H 7.48, N 7.17.

### *N*-{2-[7-(Benzyloxy)-1*H*-indol-3-yl]ethyl}-*N*-methanesulfonamide (**43**)

CBZ170/E25

150 mg (0.54 mmol) of **38**, 135 mg (1.34 mmol) of NEt<sub>3</sub> and 7 mg (54 μmol) of DMAP were dissolved in 12 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 74 mg (0.64 mmol) of MsCl were added. The solution was stirred at room temperature for 1 d. The reaction was quenched by addition of H<sub>2</sub>O and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The phases were separated and the aqueous phase was repeatedly extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine. The solution was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. Column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 2:1) yielded 142 mg (74%) of **43** as a yellow oil.

**43**

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 2.67 (s, 3 H, SO<sub>2</sub>Me), 2.89 (s, 3 H, NMe), 3.06 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2-H), 3.46 (m<sub>c</sub>, 2 H, 1-H), 5.20 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, Ar), 7.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, 2'-H), 7.06 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, Ar), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, Ar), 7.37-7.45, 7.48-7.51 (2 m, 3 H, 2 H, Ph), 8.41 (s<sub>br</sub>, 1 H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 24.5 (t, C-2), 34.6, 35.6 (2 q, NMe, SO<sub>2</sub>Me), 50.5 (t, C-1), 70.0 (t, CH<sub>2</sub>Ph), 103.1, 111.4, 112.5, 119.8, 121.8, 126.7, 127.7, 128.0, 128.5, 128.6,

136.9, 145.3 (7 d, 5 s, Ar, Ph) ppm.

**ESI-MS:** calculated for  $C_{20}H_{22}N_2O_3S^+ [M+H]^+$  : 359.1424; found: 359.1430;  
calculated for  $C_{19}H_{22}N_2O_3SNa^+ [M+Na]^+$  : 381.1243; found: 381.1264;  
calculated for  $C_{19}H_{22}N_2O_3SK^+ [M+K]^+$  : 397.0983; found: 397.1001;  
calculated for  $C_{38}H_{44}N_4O_6S_2Na^+ [2M+Na]^+$  : 739.2595; found: 739.2615;

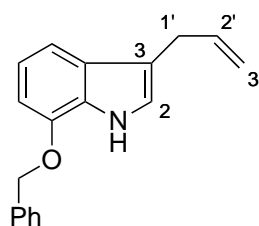
**Elemental analysis** ( $C_{19}H_{22}N_2O_3S$ ; 358.5): calculated: C 63.66, H 6.19, N 7.82, S 8.95;  
found : C 62.86, H 6.19, N 7.83, S 9.40.

A better elemental analysis could  
not be obtained.

### 3-Allyl-7-(benzyloxy)-1*H*-indole (**45**)

CBZ192/E26

3-Allyl-7-(benzyloxy)-1*H*-indole **45** was prepared in a similar fashion as described in the literature for the preparation of allylated indoles and pyrroles.<sup>[131]</sup> 1.33 g (5.97 mmol) of **35** and 782 mg (11.9 mmol) of zinc dust were placed in a flask equipped with a magnetic stirring bar and 12 ml of abs. THF were added. To the resulting suspension 1.45 g (11.9 mmol) of allyl bromide were added and the mixture was stirred at room temperature for 24 h. The remaining zinc dust was filtered off over cotton and the reaction mixture was quenched with sat.  $NH_4Cl$  solution. The phases were separated and the aqueous phase was repeatedly extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine. The solution was dried with  $Na_2SO_4$  and evaporated under reduced pressure. Column chromatography ( $SiO_2$ ; hexane:EtOAc 20:1) yielded 64 mg (4%) of **45** as a colorless oil which turned red after a short while and 1.04 g (78%) of unreacted **35**. *Note:* **45** and **35** exhibit almost identical  $R_f$ -values.



**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 3.56 (ddd,  $J$  = 6.5, 2.2, 1.6 Hz, 2 H, 1'-H), 5.12 (ddt,  $J$  = 10.0, 2.2, 1.6 Hz, 1 H, 3'-H), 5.21\* (dq,  $J$  = 17.1, 1.6 Hz, 1 H, 3'-H), 5.23\* (s, 2 H,  $CH_2Ph$ ), 6.12 (ddt,  $J$  = 17.1, 10.0, 6.5 Hz, 1 H, 2'-H), 6.76 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar),

6.96 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H, 2-H), 7.07 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, Ar), 7.28 (dd,  $J = 7.8, 0.6$  Hz, 1 H, Ar), 7.39-7.48, 7.50-7.54 (2 m, 3 H, 2 H, Ph), 8.21 ( $s_{br}$ , 1 H, NH) ppm. \*the marked signals are overlapping.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 29.9, 70.1$  (2 t, C-1',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 103.1, 112.1 (2 d, C-2', Ar), 114.8 (s, Ar), 115.1 (t, C-3'), 119.5, 121.2, 127.0, 127.8, 128.1, 128.6, 128.9, 137.1, 137.3, 145.3 (6 d, 4 s, Ar, Ph) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3435, 3430$  (N-H), 3075-3005 (=C-H), 2975-2825 (C-H), 1640 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-MS: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  : 264.1383; found: 264.1396;  
calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NONa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ : 286.1202; found: 286.1223;  
calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NOK}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$  : 302.0942; found: 302.0969.

Elemental analysis ( $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$ ; 263.3): calculated: C 82.10, H 6.65, N 5.32;  
found : C 82.12, H 6.65, N 5.33.

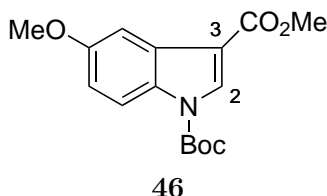
### 1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 5-methoxy-1*H*-indole-1,3-dicarboxylate (46)

AG13/E27

The introduction of the 3-methoxycarbonyl group was performed according to a literature procedure.<sup>[132]</sup> 800 mg (5.44 mmol) of 5-methoxyindole were dissolved in 12 ml of abs. THF and cooled to 0 °C. 588 mg (7.08 mmol) of pyridine were added. 1.30 g (7.08 mmol) of trichloroacetyl chloride in 12 ml of abs. THF were added dropwise over 1 h and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirring was continued for 12 h. The reaction was quenched by addition of 1 M aq. HCl solution and the aqueous layer was extracted several times with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic layer was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in 100 ml of MeOH and 0.40 ml (1.78 mmol) of aq. KOH solution (50 weight-%) were added and the mixture was heated to reflux for 4 h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure, yielding 1.79 g of crude methyl 5-methoxy-1*H*-indolecarboxylate. The crude product was used without further purification in the next step. The Boc-protection was performed according to a literature procedure.<sup>[174]</sup> The crude indole derivative was dissolved in 65 ml of MeCN and 152 mg (1.25 mmol) of DMAP and 2.40 g (11.0 mmol) of  $\text{Boc}_2\text{O}$  were added and the resulting suspension was stirred at room temperature for

---

the 15 min. The reaction was quenched by the addition of water and EtOAc and the aqueous layer was extracted several times with EtOAc. The combined organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane/EtOAc 2:1). 1.49 g (90% over two steps) of **46** were obtained as a colorless solid.



**Melting point:** 118-119 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.68 (s, 9 H, *t*-Bu), 3.89, 3.93 (2 s, 3 H, 3 H, OMe, CO<sub>2</sub>Me), 6.98 (dd,  $J$  = 9.1, 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.65 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1 H, 4-H), 8.04 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1 H, 7-H), 8.22 (s, 1 H, 2-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 28.1, 55.6 [2 q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, OMe], 84.9 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 103.5, 111.7, 114.4, 115.9, 128.5, 130.1, 132.2 (4 d, 3 s, Ar), 148.9 (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu), 156.8 (s, C-5), 51.4, 164.7 (q, s, CO<sub>2</sub>Me) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3160, 3100 (=C-H), 2980-2835 (C-H), 1745, 1715 (C=O), 1615 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

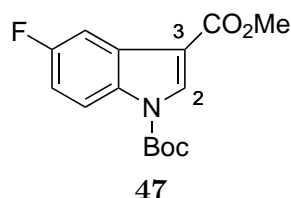
**Elemental analysis** (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>; 305.3): calculated: C 62.94, H 6.27, N 4.59;  
found : C 62.95, H 6.02, N 4.67.

### 1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 5-fluoro-1*H*-indole-1,3-dicarboxylate (**47**)

AG21/E28

741 mg (5.44 mmol) of 5-fluoroindole were dissolved in 12 ml of abs. THF and cooled to 0 °C. 588 mg (7.08 mmol) of pyridine were added. 1.30 g (7.08 mmol) of trichloroacetyl chloride in 12 ml of abs. THF were added dropwise over 1 h and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirring was continued for 12 h. The reaction was quenched by addition of 1 M aq. HCl solution and the aqueous layer was extracted several times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and

the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in 100 ml of MeOH and 0.40 ml (1.78 mmol) of aq. KOH solution (50 weight-%) were added and the mixture was heated to reflux for 4 h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was evaporated under reduced pressure, yielding 3.58 g of crude methyl 5-fluoro-1*H*-indolecarboxylate. The crude product was used without further purification in the next step. The crude indole derivative was dissolved in 65 ml of MeCN and 574 mg (4.69 mmol) of DMAP and 9.00 g (41.5 mmol) of Boc<sub>2</sub>O were added and the resulting suspension was stirred at room temperature for the 15 min. The reaction was quenched by the addition of water and EtOAc and the aqueous layer was extracted several times with EtOAc. The combined organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane/EtOAc 6:1 → 4:1 → 2:1). 636 mg (40% over two steps) of **46** were obtained as a colorless solid.



**Melting point:** 148-149 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.68 (s, 9 H, *t*-Bu), 3.94 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 7.10 (td, <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> = 9.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.82 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 4-H), 8.13 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9.1 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HF</sub> = 4.6 Hz, 1 H, 7-H), 8.29 (s, 1 H, 2-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 28.0 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 85.3 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 107.3 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 25.3 Hz, C-4/C-6)\*, 111.9 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 4.0 Hz, C-7a), 113.0 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 25.3 Hz, C-6/C-4)\*, 116.2 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 9.3 Hz, C-7), 128.5 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 10.8 Hz, C-3a), 131.8 (s, C-3), 133.1 (d, C-2), 148.6 (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu), 159.9 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 240.5 Hz, C-5), 51.5, 164.2 (q, s, CO<sub>2</sub>Me) ppm. \*exact assignment not possible

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz):  $\delta$  = -118.8 (td, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1 F, 5-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3165, 3095 (=C-H), 2985-2850 (C-H), 1745, 1715 (C=O), 1555 (C=C)

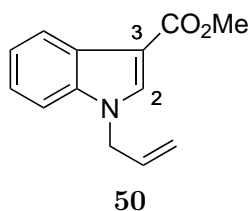
cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FNO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 294.1136; found: 294.1133;  
calculated for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 316.0956; found: 316.0956;  
calculated for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 332.0695; found: 332.0691.

### Methyl 1-allyl-1*H*-indole-3-carboxylate (**50**)

CBZ237/E29

In a dry Schlenk tube under an argon atmosphere 297 mg (7.42 mmol, 60% suspension in mineral oil) of NaH were suspended in 10 ml of dry DMF. 1.00 g (5.71 mmol) of methyl indole-3-carboxylate were dissolved in 10 ml of dry DMF and slowly added to the NaH/DMF suspension (*Warning: evolution of H<sub>2</sub>*). After 20 min, 1.04 g (8.56 mmol) of allyl bromide were added and the solution was stirred for 12 h at room temperature. Afterwards, the mixture was diluted with EtOAc and water. The two phases were separated and the aqueous layer was repeatedly extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with brine and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 2:1) afforded 1.19 g (97%) **50** as a yellow oil.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): δ = 3.88 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 4.73 (dt, *J* = 5.5, 1.6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 5.12 (ddd, *J* = 17.0, 2.5, 1.6 Hz, 1 H, =CHH), 5.25 (ddd, *J* = 10.3, 2.5, 1.6 Hz, 1 H, =CHH), 5.97 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 5.5 Hz, 1 H, CH=CH<sub>2</sub>), 7.18-7.38 (m, 3 H, Ar), 7.80 (s, 1 H, 2-H), 8.14-8.19 (m, 1 H, Ar) ppm.

The spectroscopic data is in good agreement with the literature.<sup>[175]</sup>

### 7-Ethoxy-4,7-dioxoheptanoic acid (**53**)

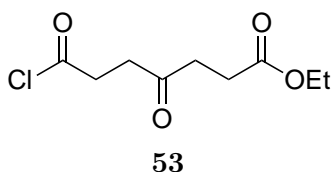
E30

SOCl<sub>2</sub> (1.2 eq.) and a drop of DMF were added to 4-oxopimelic acid monoethylester **51** (1.0 eq.) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml/mmol). The solution was stirred for 2 h at room

---



temperature under exclusion of water. The solvent and remaining  $\text{SOCl}_2$  were removed under reduced pressure and the acid chloride **53** was obtained as a yellow oil and used without further purification directly in the next step. *Warning:* The pure product **53** is prone to hydrolysis under ambient conditions and should therefore be used immediately.



### 1-[7-Methoxy-1*H*-indol-1-yl]pentane-1,4-dione (**54**)

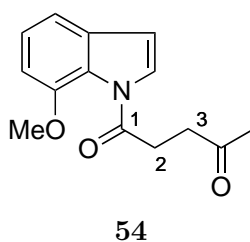
CBZ121/E31

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 18 h).

Composition: 300 mg (2.04 mmol) **36**  
473 mg (4.08 mmol) levulinic acid  
1.54 g (12.2 mmol) DIC  
75 mg (0.61 mmol) DMAP  
20 ml MeCN

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 10:1).

Yield: 186 mg (37%) **54** as a yellow oil.



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 2.19$  (s, 3 H, 5-H), 2.91 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, 2-H), 3.24 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, 3-H), 3.91 (s, 3 H, OMe), 6.57 (dd,  $J = 3.7, 0.6$  Hz, 1 H, Ar), 6.81 ( $m_c$ , 1 H, Ar), 7.17-7.19 (m, 2 H, Ar), 7.62 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H, Ar) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 29.7$  (q, C-5), 31.6, 38.4 (2 t, C-2, C-3), 55.6 (q, OMe), 106.8, 107.7, 113.8, 124.07, 124.12, 127.5, 134.0, 147.8 (5 d, 3 s, Ar), 171.7 (s,

C-1), 206.7 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3150-3035 (=C-H), 3000-2840 (C-H), 1705 (C=O), 1585 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 268.0944; found: 268.0956.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ; 214.2): calculated: C 68.56, H 6.16, N 5.71;  
found : C 68.63, H 6.32, N 5.79.

### 1-[7-(Benzyloxy)-1*H*-indol-1-yl]pentane-1,4-dione (**55**)

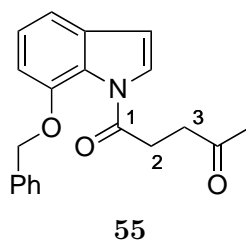
CBZ122/E32

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 18 h).

Composition: 455 mg (2.04 mmol) **35**  
473 mg (4.08 mmol) levulinic acid  
1.54 g (12.2 mmol) DIC  
75 mg (0.61 mmol) DMAP  
20 ml MeCN

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 8:1  $\rightarrow$  6:1  $\rightarrow$  2:1).

Yield: 299 mg (46%) **55** as a colorless solid and 212 mg (47%) of recovered **35**.



**Melting point**: 63-65 °C.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 2.12 (s, 3 H, 5-H), 2.74 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 2-H), 3.20 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 3-H), 5.19 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.60 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1 H, Ar), 6.91 (dd,  $J$  = 7.7, 1.1 Hz, 1 H, Ar), 7.19 (t,  $J \approx 7.7$  Hz, 1 H, Ar), 7.23 (dd,  $J$  = 7.7, 1.3 Hz,

1 H, Ar), 7.32-7.42, 7.44-7.49 (2 m, 3 H, 2 H, Ph), 7.62 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H, Ar) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta = 29.8$  (q, C-5), 32.1, 38.5, 71.2 (3 t, C-2, C-3, CH<sub>2</sub>Ph), 107.8, 108.2, 114.3, 124.1, 124.5, 127.7, 128.0, 128.1, 128.6, 134.3, 136.5, 147.1 (8 d, 4 s, Ar, Ph), 172.1 (s, C-1), 206.8 (s, C-4) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3065$ -3030 (=C-H), 2960-2865 (C-H), 1715 (C=O), 1585 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS: calculated for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 322.1438; found: 322.1443;  
calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 344.1257; found: 344.1264;  
calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 360.0997; found: 360.1007;  
calculated for C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 665.2622; found: 665.2634;

### 1-(3-Iodo-1*H*-indol-1-yl)pentane-1,4-dione (60)

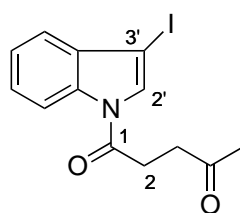
AM14/E33

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 64 h).

Composition: 500 mg (2.06 mmol) **27**, dissolved in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
359 mg (3.09 mmol) levulinic acid  
744 mg (3.61 mmol) DCC  
126 mg (1.03 mmol) DMAP  
20 ml MeCN

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 2:1).

Yield: 555 mg (79%) **60** as a yellow solid.

**60**

Melting point: 137-138 °C.

---

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 2.28 (s, 3 H, 5-H), 2.96 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 3.18 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 7.32-7.42 (m, 3 H, Ar), 7.68 (s, 1 H, 2'-H), 8.35 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 29.5 (q, C-5), 30.0, 37.1 (2 t, C-2, C-3), 68.2 (s, C-3'), 116.3, 121.4, 124.3, 126.2, 128.8, 131.9, 135.0 (5 d, 2 s, Ar), 169.3 (s, C-1), 206.4 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3140-3000 (=C-H), 2920-2855 (C-H), 1705 (C=O), 1445 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>I<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 341.9985; found: 341.9968;  
calculated for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>INa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 363.9805; found: 363.9789;  
calculated for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>IK<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 379.9544; found: 379.9525;  
calculated for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>I<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 704.9718; found: 704.9678.

**Elemental analysis** (C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>I; 341.1): calculated: C 45.77, H 3.55, N 4.11;  
found : C 45.93, H 3.79, N 4.17.

### 1-(3-Iodo-1*H*-indol-1-yl)hexane-1,5-dione (**61**)

EOVS7/E34

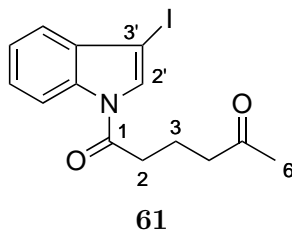
The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 1 d).

Composition: 12.0 ml (12.0 mmol) **27** (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
2.34 g (18.0 mmol) 5-oxohexanoic acid  
4.33 g (21.0 mmol) DCC  
733 mg (6.00 mmol) DMAP  
100 ml MeCN

Purification: recrystallization from toluene, then column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1).

Yield: 1.17 g (27%) **61** as a colorless solid.

---



**Melting point:** 90-91 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 2.05 (quint.,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 3-H), 2.18 (s, 3 H, Me), 2.66 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 2-H), 2.95 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 4-H), 7.33-7.45 (m, 3 H, Ar), 7.67 (s, 1 H, 2'-H), 8.41 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 18.4 (t, C-3), 30.0 (q, C-6), 34.6, 42.0 (2 t, C-2, C-4), 68.0 (s, C-3'), 116.4, 121.4, 124.3, 126.2, 129.0, 132.0, 135.0 (5 d, 2 s, Ar), 170.1 (s, C-1), 208.1 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3145-3030 (=C-H), 2985-2920 (C-H), 1740, 1715 (C=O), 1600 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 377.9961; found: 378.0011.

### 1-(3-iodo-1H-indol-1-yl)heptane-1,6-dione (**62**)

EOVS9/E35

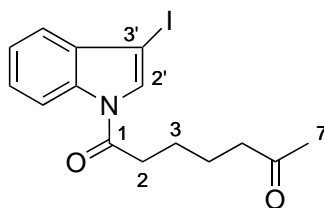
The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 1 d).

Composition: 3.07 ml (3.07 mmol) **27** (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
663 mg (4.60 mmol) 6-oxoheptanoic acid  
1.11 g (5.37 mmol) DCC  
187 mg (1.53 mmol) DMAP  
100 ml MeCN

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1).

Yield: 770 mg (68%) **62** as a light yellow solid.

---

**62**

**Melting point:** 81-84 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.67-1.78, 1.78-1.89 (2 m, 2 H, 2 H, 3-H, 4-H), 2.16 (s, 3 H, Me), 2.53 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 2-H), 2.92 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 5-H), 7.33-7.45 (m, 3 H, Ar), 7.61 (s, 1 H, 2'-H), 8.40 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 23.1, 23.8 (2 t, C-3, C-4), 30.0 (q, C-7), 35.5, 43.2 (2 t, C-2, C-5), 68.0 (s, C-3'), 116.4, 121.4, 124.3, 126.2, 128.8, 131.9, 135.0 (5 d, 2 s, Ar), 170.2 (s, C-1), 208.5 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2965-2840 (C-H), 1710 (C=O), 1605 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 392.0118; found: 392.0114;  
calculated for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>2</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 407.9857; found: 407.9844.

### Ethyl 7-(4-fluoro-1*H*-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (**64**)

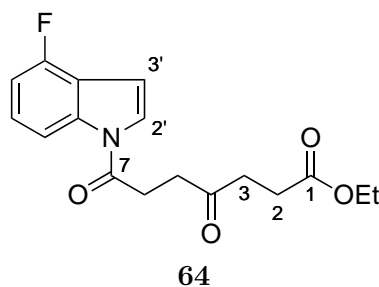
CBZ157/E36

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 2 d).

**Composition:** 500 mg (3.70 mmol) 4-fluoroindole  
1.12 g (5.55 mmol) **51**  
934 mg (7.40 mmol) DIC  
232 mg (1.90 mmol) DMAP  
20 ml MeCN

**Purification:** column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 9:1 → 3:1).

**Yield:** 832 mg (70%) **65** as a colorless solid.



**Melting point:** 89-91 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.63 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.87 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.99 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 2-H), 3.24 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 3-H), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.74 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, 3'-H), 6.94 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 9.5 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.1 Hz, 1 H, 5'-H), 7.25 (td,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.1 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 5.5 Hz, 1 H, 6'-H), 7.47 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, 2'-H), 8.16 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.0, 29.6, 36.3, 37.1, 60.7 (5 t, C-6, C-3, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 104.8 (d, C-7'), 109.0 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 18.5 Hz, C-5'), 112.5 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 3.8 Hz, C-3'), 119.1 (d,  $^2J_{\text{CF}}$  = 21.9 Hz, C-3'a), 124.4 (d, C-2'), 125.9 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 7.3 Hz, C-6'), 137.6 (d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 9.1 Hz, C-7'a), 155.6 (d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 248.1 Hz, C-4'), 170.2 (s, C-7), 172.7 (s, C-1), 206.9 (s, C-4) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 470 MHz):  $\delta$  = -121.8 (s, 1 F, 4'-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3165-3120 (=C-H), 2990-2855 (C-H), 1720 (C=O), 1485 (C=C), 1240 (C-F) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FNO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 320.1293; found: 320.1286;  
 calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 342.1112; found: 342.1097;  
 calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 358.0851; found: 358.0834.

**Elemental analysis** (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>; 319.3): calculated: C 63.94, H 5.68, N 4.39;  
 found : C 63.96, H 5.55, N 4.57.

#### Ethyl 7-(5-fluoro-1H-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (65)

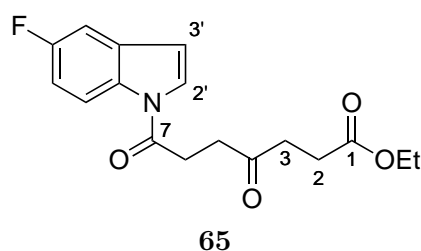
CBZ203/E37

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 2 d).

Composition: 300 mg (2.22 mmol) 5-fluoroindole  
 583 mg (2.89 mmol) **51**  
 560 mg (4.44 mmol) DIC  
 136 mg (1.11 mmol) DMAP  
 10 ml MeCN

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 6:1 → 4:1 → 3:1).

Yield: 386 mg (54%) **65** as a yellow solid.



**Melting point:** 64-67 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.62 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.86 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.96 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 2-H), 3.20 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 3-H), 4.12 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.57 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 3.8 Hz,  $^5J_{\text{HF}}$  = 0.6 Hz, 1 H, 3'-H), 7.02 (td,  $^3J_{\text{HF}}$  = 9.1 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.1 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.6 Hz, 1 H, 6'-H), 7.18 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.7 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.6 Hz, 1 H, 4'-H), 7.51 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, 2'-H), 8.33 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.1 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 4.7 Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.0, 29.2, 36.3, 37.1, 60.6 (5 t, C-6, C-3, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 106.3 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 23.9 Hz, C-4'), 108.9 (dd,  $^4J_{\text{CF}}$  = 4.0 Hz, C-3'), 112.6 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 24.6 Hz, C-6'), 117.4 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 9.0 Hz, C-7'), 125.9 (d, C-2'), 131.2 (d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 10.1 Hz, C-3'a), 131.9 (d,  $^4J_{\text{CF}}$  = 1.1 Hz, C-7'a), 159.5 (d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 240.1 Hz, C-5'), 169.9 (s, C-7), 172.6 (s, C-1), 206.9 (s, C-4) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz):  $\delta$  = -119.3 (m<sub>c</sub>, 1 F, 5'-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2985-2910 (C-H), 1730, 1715 (C=O), 1200 (C-F) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FNO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 320.1293; found: 320.1289;  
 calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 342.1112; found: 342.1105;



calculated for  $C_{17}H_{18}FNO_4K^+ [M+K]^+$  : 358.0851; found: 358.0840;  
calculated for  $C_{34}H_{36}F_2N_2O_4Na^+ [2M+Na]^+$ : 661.2332; found: 661.2301.

**Elemental analysis** ( $C_{17}H_{18}FNO_4$ ; 319.3): calculated: C 63.94, H 5.68, N 4.39;  
found : C 63.99, H 5.67, N 4.85.

**Ethyl 7-[3-(cyanomethyl)-5-fluoro-1*H*-indol-1-yl]-4,7-dioxoheptanoate (66)**

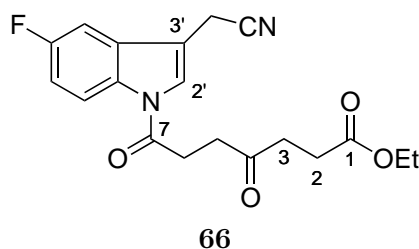
CBZ242/E38

The reaction was performed according to **GP9** (reaction time: 2 d).

Composition: 1.34 g (6.61 mmol) **51**  
3.28 g (27.6 mmol)  $SOCl_2$   
10 ml  $CH_2Cl_2$   
7 ml DMF  
248 mg (6.20 mmol) NaH (60% in mineral oil)  
10 ml DMF  
720 mg (4.13 mmol) **30**  
5 ml DMF  
152 mg (1.24 mmol) DMAP

Purification: column chromatography ( $SiO_2$ ; hexane:EtOAc 1:1).

Yield: 271 mg (18%) **66** as a dark yellow solid.



**Melting point:** 85-87 °C.

**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 700 MHz):  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $OCH_2CH_3$ ), 2.64 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.87 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 3.01 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 2-H), 3.22 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 3-H), 3.76 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 2 H,  $CH_2CN$ ), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $OCH_2CH_3$ ), 7.11 (td,  $^3J_{HF}$  = 9.0 Hz,  $^3J_{HH}$  = 9.0 Hz,  $^4J_{HH}$  = 2.5 Hz, 1 H, 6'-H), 7.16 (dd,  $^3J_{HF}$  = 8.4 Hz,  $^4J_{HH}$  = 2.5 Hz, 1 H, 4'-H), 7.62 (s, 1 H, 2'-H), 8.38 (dd,  $^3J_{HH}$  =

9.0 Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 4.5$  Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz):  $\delta = 14.2$  (q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 28.0, 29.3, 36.4, 37.1, 60.7 (5 t, C-6, C-3, C-2, C-5,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 104.1 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 24.2$  Hz, C-4'), 111.4 (d,  $^4J_{\text{FC}} = 4.0$  Hz, C-3'), 113.9 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 24.6$  Hz, C-6'), 116.5 (s, CN), 118.2 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 8.9$  Hz, C-7'), 124.3 (d, C-2'), 129.3 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 9.5$  Hz, C-3'a), 132.4 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 1.0$  Hz, C-7'a), 159.7 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 242.2$  Hz, C-5'), 169.7 (s, C-7), 172.7 (s, C-1), 206.8 (s, C-4) ppm.

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 470 MHz):  $\delta = -117.6$  ( $m_c$ , 1 F, 5'-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3000\text{-}2905$  (C-H), 2255 (C $\equiv$ N), 1730, 1715 (C=O), 1620 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_4^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  : 359.1402; found: 359.1443;  
calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  : 381.1221; found: 381.1242;  
calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4\text{K}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$  : 397.0960; found: 397.0977;  
calculated for  $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}^+ [2\text{M}+\text{Na}]^+$ : 739.2550; found: 739.2559.

### Ethyl 7-(6-fluoro-1*H*-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (**67**)

CBZ204/E39

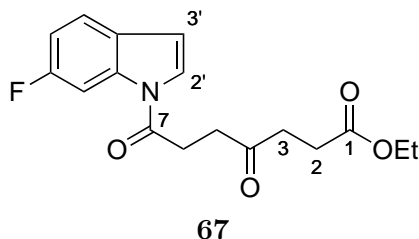
The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 2 d).

Composition: 300 mg (2.22 mmol) 6-fluoroindole  
583 mg (2.89 mmol) **51**  
560 mg (4.44 mmol) DIC  
136 mg (1.11 mmol) DMAP  
10 ml MeCN

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 6:1  $\rightarrow$  4:1).

Yield: 434 mg (61%) **67**.

---



**Melting point:** 67-71 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.61 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.85 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.95 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 3.18 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.57 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 2.9 Hz,  $^6J_{\text{HF}}$  = 0.8 Hz, 1 H, 3'-H), 6.99 (td,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.9 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.9 Hz,  $^3J_{\text{HH}} \approx 2.2$  Hz, 1 H, 5'-H), 7.41-7.46 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 8.12 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 10.3 Hz,  $^4J_{\text{HH}} \approx 2.2$  Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.9, 29.3, 36.2, 37.1, 60.6 (5 t, C-6, C-3, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 103.8 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 28.6 Hz, C-7'), 108.9 (dd,  $^5J_{\text{CF}}$  = 0.9 Hz, C-3'), 111.7 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 24.3 Hz, C-5'), 121.3 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 9.9 Hz, C-4'), 124.7 (dd,  $^5J_{\text{CF}}$  = 4.0 Hz, C-2'), 126.4 (d,  $^4J_{\text{CF}}$  = 1.6 Hz, C-3'a), 135.6 (d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 13.0 Hz, C-7'a), 161.1 (d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 240.6 Hz, C-6'), 170.1 (s, C-7), 172.6 (s, C-1), 206.9 (s, C-4) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz):  $\delta$  = -117.0 (m<sub>c</sub>, 1 F, 6'-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2985-2915 (C-H), 1710 (C=O), 1210 (C-F) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 342.1112; found: 342.1125;  
calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup>: 358.0851; found: 358.0861.

**Elemental analysis** (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>; 319.3): calculated: C 63.94, H 5.68, N 4.39;  
found: C 63.93, H 5.64, N 4.44.

### Ethyl 7-(3-(cyanomethyl)-6-fluoro-1H-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (**68**)

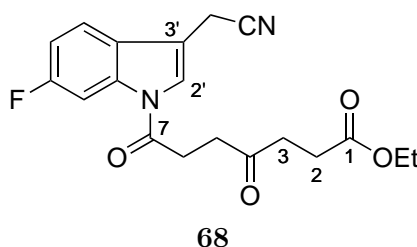
CBZ243/E40

The reaction was performed according to **GP9** (reaction time: 2 d).

Composition: 1.40 g (6.94 mmol) **51**  
3.28 g (27.6 mmol) SOCl<sub>2</sub>  
10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
7 ml DMF  
260 mg (6.50 mmol) NaH (60% in mineral oil)  
10 ml DMF  
755 mg (4.33 mmol) **31**  
5 ml DMF  
159 mg (1.30 mmol) DMAP

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1).

Yield: 177 mg (11%) **68** as a brown solid.



**Melting point:** 83-85 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.64 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.87 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 3.01 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 3.22 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 3.78 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CN), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.09 (td,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.8 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.8 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 2.3 Hz, 1 H, 5'-H), 7.43 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.8 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 5.1 Hz, 1 H, 4'-H), 7.56 (s, 1 H, 2'-H), 8.17 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 10.1 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.3 Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 14.2 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.1, 29.4, 36.3, 37.1, 60.7 (5 t, C-6, C-3, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 104.5 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 28.8 Hz, C-7'), 111.5 (s, C-3'), 112.4 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 24.4 Hz, C-5'), 116.6 (s, CN), 118.9 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 10.1 Hz, C-4'), 123.0 (dd,  $^5J_{\text{CF}}$  = 3.8 Hz, C-2'), 124.6 (s, C-3'a), 136.2 (d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 13.0 Hz, C-7'a), 161.8 (d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 242.9 Hz, C-6'), 169.9 (s, C-7), 172.7 (s, C-1), 206.9 (s, C-4) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 470 MHz):  $\delta$  = -114.5 (m<sub>c</sub>, 1 F, 6'-F) ppm.

---

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3005-2890 (C-H), 2255 (C $\equiv$ N), 1725, 1720 (C=O), 1615 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 381.1221; found: 381.1225;  
calculated for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 397.0960; found: 397.0957;  
calculated for C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 739.2550; found: 739.2559;  
calculated for C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>K<sup>+</sup> [2M+K]<sup>+</sup> : 755.2289; found: 755.2284.

### Ethyl 7-(7-fluoro-1*H*-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (**69**)

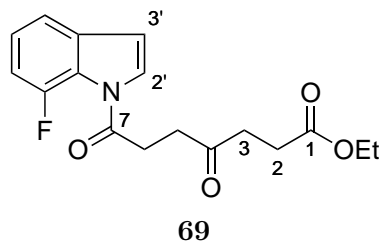
CBZ205/E41

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 1 d).

Composition: 700 mg (5.18 mmol) **21**  
1.57 g (7.77 mmol) **51**  
1.31 g (10.4 mmol) DIC  
316 mg (2.59 mmol) DMAP  
20 ml MeCN

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 5:1).

Yield: 489 mg (30%) **69** as a yellow solid.



**Melting point:** 50-53 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.59 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.83 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.96 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 3.24 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.61 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 3.7 Hz,  $^5J_{\text{HF}}$  = 1.9 Hz, 1 H, 3'-H), 7.01 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 12.6 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.9 Hz, 1 H, 6'-H), 7.16 (td,  $^3J_{\text{HH}}$  = 7.9 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 4.1 Hz, 1 H, 5'-H), 7.30 (d<sub>br</sub>,  $^3J_{\text{HH}}$   $\approx$  7.9 Hz, 1 H, 4'-H), 7.59 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 3.7 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 13.9$  (q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 27.8 (t, C-3), 29.8 (td,  $^5J_{\text{CF}} = 7.6$  Hz, C-6), 36.7, 36.8, 60.3 (3 t, C-2, C-5,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 108.7 (dd,  $^4J_{\text{CF}} = 1.7$  Hz, C-3'), 111.8 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 22.5$  Hz, C-6'), 116.7 (dd,  $^4J_{\text{CF}} = 3.6$  Hz, C-4'), 121.6 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 10.7$  Hz, C-7'a), 124.2 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 7.3$  Hz, C-5'), 126.6 (d, C-2'), 134.7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 4.1$  Hz, C-3'a), 149.9 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 252.2$  Hz, C-7'), 168.8 (s, C-7), 172.4 (s, C-1), 206.8 (s, C-4) ppm.

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 470 MHz):  $\delta = -112.3$  (d,  $J = 12.3$  Hz, 1 F, 7'-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3050\text{-}2885$  (C-H), 1730, 1720 (C=O), 1200 (C-F)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 342.1112; found: 342.1100;  
calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}_4\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 358.0851; found: 358.0841.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$ ; 319.3): calculated: C 63.94, H 5.68, N 4.39;  
found : C 63.95, H 5.69, N 4.42.

### Ethyl 7-(5,7-difluoro-1*H*-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (**70**)

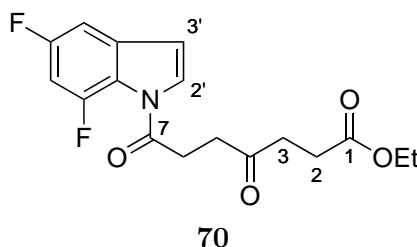
CBZ251/E42

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 3 d).

Composition: 918 mg (5.99 mmol) **22**  
1.57 g (7.77 mmol) **51**  
1.34 g (8.99 mmol) DCC  
230 mg (1.88 mmol) DMAP  
20 ml MeCN

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 4:1  $\rightarrow$  2:1).

Yield: 478 mg (24%) **70** as a beige solid.



**Melting point:** 60-63 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.62 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.85 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 3.01 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 3.25 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 4.12 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.62 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 3.7 Hz,  $^5J_{\text{HF}}$  = 1.8 Hz, 1 H, 3'-H), 6.83 (ddd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 11.8, 9.3 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.4 Hz, 1 H, 6'-H), 7.03 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 7.9 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.4 Hz, 1 H, 4'-H), 7.66 (d,  $^3J_{\text{HH}}$  = 3.7 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.1 (t, C-3), 30.0 (td,  $^5J_{\text{CF}}$  = 7.1 Hz, C-6), 36.9, 37.1, 60.6 (3 t, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 101.3 (ddd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 28.6, 26.6 Hz, C-6'), 102.5 (ddd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 23.2 Hz,  $^4J_{\text{CF}}$  = 4.1 Hz, C-4'), 109.0 (ddd,  $^4J_{\text{CF}}$  = 4.2, 2.0 Hz, C-3'), 118.9 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 11.0 Hz,  $^4J_{\text{CF}}$  = 2.5 Hz, C-7'a), 128.3 (d, C-2'), 134.8 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 11.5, 5.5 Hz, C-3'a), 149.9 (dd,  $^1J_{\text{CF}}$  = 255.5 Hz,  $^3J_{\text{CF}}$  = 13.5 Hz, C-7'), 159.3 (dd,  $^1J_{\text{CF}}$  = 242.9 Hz,  $^3J_{\text{CF}}$  = 10.4 Hz, C-5'), 168.7 (s, C-7), 172.6 (s, C-1), 206.9 (s, C-4) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 470 MHz):  $\delta$  = -116.9 (dd,  $J$  = 15.1, 8.0 Hz, 1 F, 5'-F), -108.0 (dd,  $J$  = 10.6, 4.4 Hz, 1 F, 7'-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3160-3085 (=C-H), 2985-2855 (C-H), 1720, 1700 (C=O), 1630 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 360.1018; found: 360.1037;  
calculated for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 376.0757; found: 376.0777.

### Ethyl 7-(4-methoxy-1*H*-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (71)

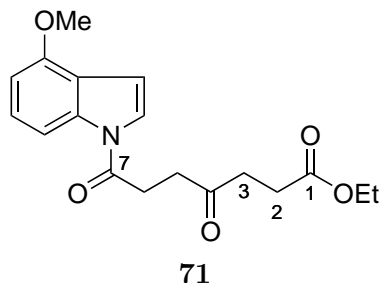
CBZ162/E43

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 10 d).

Composition: 600 mg (4.08 mmol) 4-methoxyindole  
1.24 g (6.12 mmol) **51**  
1.54 g (12.2 mmol) DIC  
253 mg (2.07 mmol) DMAP  
20 ml MeCN

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 5:1).

Yield: 659 mg (49%) **71** as a yellow solid.



**Melting point:** 78-81 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.63 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.87 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.97 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 2-H), 3.23 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 3-H), 3.93 (s, 3 H, OMe), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.70 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, Ar), 6.76 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, 3'-H), 7.25 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, Ar), 7.40 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, 2'-H), 7.98 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.0, 29.6, 36.4, 37.2 (4 t, C-6, C-3, C-2, C-5), 55.4 (q, OMe), 60.6 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 104.1, 106.3, 109.5, 120.4, 122.9, 126.0, 136.8, 152.7 (5 d, 3 s, Ar), 170.3 (s, C-7), 172.7 (s, C-1), 207.0 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2985-2840 (C-H), 1730, 1715 (C=O), 1365 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 332.1492; found: 332.1495;  
calculated for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 354.1312; found: 354.1324;  
calculated for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 370.1051; found: 370.1054.

**Elemental analysis** (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>; 331.4): calculated: C 65.24, H 6.39, N 4.23;  
found : C 65.37, H 6.47, N 4.24.

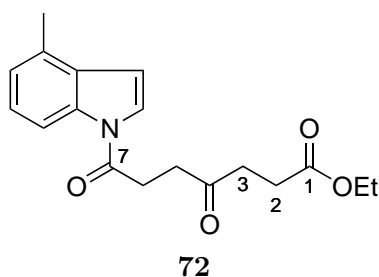
### Ethyl 7-(4-methyl-1H-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (**72**)

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 10 d).

CBZ161/E44



Composition: 600 mg (4.57 mmol) 4-methylindole  
1.11 g (5.49 mmol) **51**  
866 mg (6.86 mmol) DIC  
285 mg (2.33 mmol) DMAP  
20 ml MeCN  
Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 10:1 → 3:1).  
Yield: 600 mg (42%) **72** as an orange solid.



**Melting range:** 69-73 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.51 (s, 3 H, Me), 2.63 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.87 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.98 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 2-H), 3.24 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 3-H), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.67 (dd,  $J$  = 3.9, 0.7 Hz, 1 H, 3'-H), 7.06 (dd,  $J$  = 7.3, 0.7 Hz, 1 H, Ar), 7.23 (t,  $J$   $\approx$  7.8 Hz, 1 H, Ar), 7.49 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1 H, 2'-H), 8.22 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.4 (q, Me), 28.0, 29.6, 36.4, 37.2, 60.6 (5 t, C-6, C-3, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 107.7, 113.9, 123.8, 124.1, 125.1, 129.9, 130.2, 135.3 (5 d, 3 s, Ar), 170.1 (s, C-7), 172.7 (s, C-1), 207.0 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3050-3020 (=C-H), 2980-2860 (C-H), 1730, 1710 (C=O), 1310 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 338.1363; found: 338.1354;  
calculated for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup>: 354.1102; found: 354.1087;

**Elemental analysis** (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>; 315.4): calculated: C 68.55, H 6.71, N 4.44;  
found: C 68.62, H 6.75, N 4.45.

---

**Ethyl 7-(5,6-dimethoxy-1*H*-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (74)**

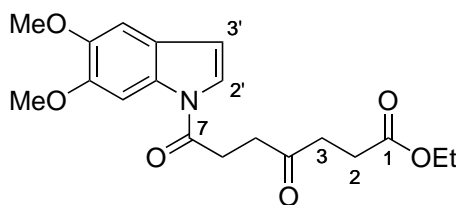
CBZ222/E45

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 4 d).

Composition: 750 mg (4.23 mmol) **24**  
1.28 g (6.35 mmol) **51**  
1.07 g (8.47 mmol) DIC  
259 mg (2.12 mmol) DMAP  
15 ml MeCN

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 2:1).

Yield: 620 mg (40%) **74** as a colorless solid.



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.61 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.88 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.98 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 2-H), 3.23 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 3-H), 3.92, 3.94 (2 s, 3 H, 3 H, 2 x OMe), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.54 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1 H, 3'-H), 6.99 (s, 1 H, 4'-H), 7.36 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1 H, 2'-H), 8.03 (s, 1 H, 7'-H) ppm.

The spectroscopic data are in good agreement with the literature.<sup>[105]</sup>

**Ethyl 7-(7-methoxy-1*H*-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (75)**

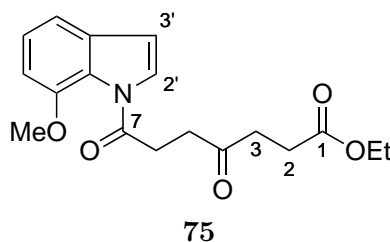
CBZ116/E46

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 3 d).

Composition: 686 mg (4.67 mmol) **36**  
1.89 g (9.35 mmol) **51**  
3.54 g (28.0 mmol) DIC

---

171 mg (1.40 mmol) DMAP  
 45 ml dry MeCN  
 Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 9:1 → 7:1 → 3:1).  
 Yield: 490 mg (32%) **75** as a slightly red oil, along with ca. 120 mg (17%)  
 of recovered impure **36**.



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.81 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, 2-H), 3.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H, 3-H), 3.93 (s, 3 H, OMe), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.57 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, 3'-H), 6.83 (dd, *J* = 5.7, 3.2 Hz, 1 H, Ar), 7.17-7.21 (m, 2 H, Ar), 7.62 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H, Ar) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.9, 31.8, 37.0, 37.8 (4 t, C-6, C-3, C-2, C-5), 55.8 (q, OMe), 60.5 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 106.9, 107.9, 113.9, 124.2, 124.3, 127.6, 134.2, 147.9 (5 d, 3 s, Ar), 171.8 (s, C-7), 172.6 (s, C-1), 207.1 (s, C-4) ppm.

ESI-MS: calculated for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 354.1312; found: 354.1333;  
 calculated for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup>: 370.1051; found: 370.1066.

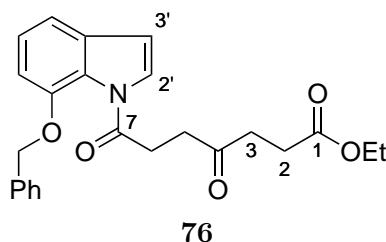
### Ethyl 7-[7-(benzyloxy)-1*H*-indol-1-yl]-4,7-dioxoheptanoate (**76**)

CBZ117/E47

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 3 d).

Composition: 1.09 g (4.87 mmol) **35**  
 1.89 g (9.35 mmol) **51**  
 3.54 g (28.0 mmol) DIC  
 178 mg (1.46 mmol) DMAP

45 ml dry MeCN  
 Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 10:1 → 2:1).  
 Yield: 1.13 g (57%) **76** as a yellow oil, along with 447 mg (41%) of recovered impure **35**.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.54 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.69 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.77 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 2-H), 3.22 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 3-H), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.18 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.58 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1 H, 3'-H), 6.89 (dd,  $J$  = 7.7, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 7.17 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, Ar), 7.21 (dd,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1 H, Ar), 7.32-7.36, 7.36-7.40, 7.45-7.47 (3 m, 1 H, 2 H, 2 H, Ph), 7.61 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1 H, 2'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.9, 32.0, 37.0, 37.5, 60.5, 71.1 (6 t, C-6, C-3, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 107.8, 108.2, 114.3, 124.1, 124.5, 127.6, 127.9, 128.0, 128.5, 134.2, 136.5, 147.1 (8 d, 4 s, Ar, Ph), 171.9 (s, C-7), 172.6 (s, C-1), 206.9 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3065-3035 (=C-H), 2980-2875 (C-H), 1730, 1720 (C=O), 1585 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 408.1806; found: 408.1808;  
 calculated for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 430.1625; found: 430.1638;  
 calculated for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 446.1364; found: 446.1374.

### Ethyl 7-(2-iodo-1*H*-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (**77**)

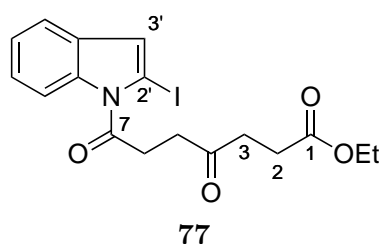
AM2/E48

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 64 h).

Composition: 1.50 g (6.17 mmol) **28**  
1.88 g (9.30 mmol) **51**  
2.23 g (10.8 mmol) DCC  
375 mg (3.07 mmol) DMAP  
75 ml dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 10:1 → 2:1).

Yield: 2.40 g (91%) **77** as an orange solid.



**Melting point:** 50-54 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.62 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.85 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 3.01 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 3.46 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 4.12 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.02 (s, 1 H, 3'-H), 7.17-7.25, 7.42-7.46, 7.99-8.04 (3 m, 2 H, 1 H, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.0, 34.2, 37.0, 37.3, 60.6 (5 t, C-6, C-3, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 73.0 (s, C-2'), 115.2, 119.5, 123.3, 123.8, 124.7 (5 d, C-7', C-4', C-6', C-3', C-5'), 131.2, 137.7 (2 s, C-7'a, C-3'a), 171.7 (s, C-7), 172.6 (s, C-1), 206.7 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3120-3065 (=C-H), 2980-2910 (C-H), 1710 (C=O), 1435 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 450.0166; found: 450.0173;  
calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>4</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup>: 465.9912; found: 465.9926.

**Elemental analysis** (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>4</sub>; 427.2): calculated: C 47.79, H 4.25, N 3.28;  
found : C 47.83, H 4.27, N 3.27.

---

**Ethyl 7-(3-iodo-1*H*-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (78)**

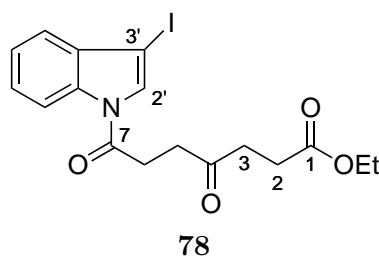
AM13/E49

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 64 h).

Composition: 500 mg (2.06 mmol) **27**, dissolved in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
625 mg (3.09 mmol) **51**  
744 mg (3.61 mmol) DCC  
126 mg (1.03 mmol) DMAP  
20 ml MeCN

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 2:1).

Yield: 746 mg (85%) **77** as a yellow solid.



**Melting point:** 86-88 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.64 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.88 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 3.00 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 3.23 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.33-7.42 (m, 3 H, Ar), 7.68 (s, 1 H, 2'-H), 8.35 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.0, 29.5, 36.3, 37.1, 60.7 (5 t, C-6, C-3, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 68.2 (s, C-3'), 116.3, 121.4, 124.3, 126.2, 128.8 (5 d, C-7', C-4', C-6', C-3', C-5'), 131.9, 135.0 (2 s, C-7'a, C-3'a), 169.3 (s, C-7), 172.7 (s, C-1), 206.8 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3140 (=C-H), 2980-2915 (C-H), 1710 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>INO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 428.0353; found: 428.0384;  
calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 450.0166; found: 450.0209;

---

calculated for  $C_{17}H_{18}INO_4K^+ [M+K]^+$  : 465.9912; found: 465.9943;  
 calculated for  $C_{34}H_{36}I_2N_2O_8Na^+ [2M+Na]^+$ : 877.0453; found: 877.0491;  
 calculated for  $C_{34}H_{36}I_2N_2O_8K^+ [2M+K]^+$  : 893.0193; found: 893.0221;

**Elemental analysis** ( $C_{17}H_{18}INO_4$ ; 427.2): calculated: C 47.79, H 4.25, N 3.28;  
 found : C 47.82, H 4.27, N 3.21.

### Ethyl 7-(3-allyl-1*H*-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (**79**)

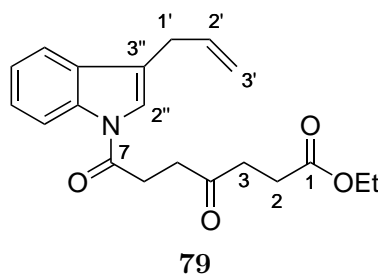
CBZ263/E50

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 2 d).

Composition: 312 mg (1.98 mmol) **44**  
 522 mg (2.58 mmol) **51**  
 376 mg (2.98 mmol) DIC  
 73 mg (0.60 mmol) DMAP  
 10 ml MeCN

Purification: column chromatography ( $SiO_2$ ; hexane:EtOAc 5:1 → 4:1).

Yield: 83 mg (12%) **79** as an orange oil.



**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $OCH_2CH_3$ ), 2.61 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.86 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.96 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 3.19 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 3.43 (ddd,  $J$  = 6.5, 2.6, 1.5 Hz, 2 H, 1'-H), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $OCH_2CH_3$ ), 5.13 (ddd,  $J$  = 10.1, 3.1, 1.5 Hz, 1 H, 3'-H), 5.18 (ddd,  $J$  = 16.8, 3.1, 1.5 Hz, 1 H, 3'-H), 6.01 (ddt,  $J$  = 16.8, 10.1, 6.5 Hz, 1 H, 2'-H), 7.21-7.27 (m, 2 H, 2''-H, Ar), 7.31 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.3, 1.4 Hz, 1 H, Ar), 7.49 (dd,  $J$  = 8.2, 0.7 Hz, 1 H, Ar), 8.36 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, Ar) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 14.2$  (q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 28.1, 29.7, 29.6, 36.5, 37.3 (5 t, C-6, C-1', C-3, C-2, C-5), 60.8 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 100.0 (d, C-2'), 116.5 (t, C-3'), 116.7, 118.9, 121.4, 123.8, 125.0, 127.7, 130.5, 133.1 (5 d, 3 s, Ar), 170.0 (s, C-7), 172.9 (s, C-1), 207.4 (s, C-4) ppm.

**ESI-MS:** calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 342.1700; found: 342.1691;  
calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 364.1519; found: 364.1536;  
calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 380.1259; found: 380.1265.

**Ethyl 7-(3-{2-[(methoxycarbonyl)(methyl)amino]ethyl}-1*H*-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (80)**

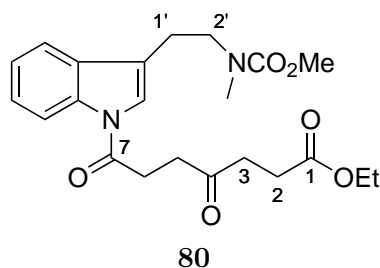
DW11/E51

The reaction was performed according to **GP9** (reaction time: 7 d).

Composition: 1.51 g (7.49 mmol) **51**  
1.79 g (15.0 mmol)  $\text{SOCl}_2$   
12 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
8 ml DMF  
247 mg (6.18 mmol) NaH (60% in mineral oil)  
7 ml DMF  
995 mg (4.28 mmol) **32**  
17 ml DMF  
264 mg (2.16 mmol) DMAP

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 1:1).

Yield: 357 mg (20%) **80** as a yellow oil.





**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.22 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.60 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.82-2.97<sup>‡</sup> (m, 7 H, 1'-H, 2-H, NMe), 2.85<sup>‡</sup> (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 3.17 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 3-H), 3.51\*, 3.57\* (2 t<sub>br</sub>, each  $J$  = 7.4 Hz, together 2 H, 2'-H)<sup>Δ</sup>, 3.61\*, 3.69\* (2 s<sub>br</sub>, together 3 H, CO<sub>2</sub>Me)<sup>Δ</sup>, 4.10 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.23-7.38 (m, 3 H, Ar), 7.49\*, 7.56\* (2 d, each  $J$  = 7.1 Hz, together 1 H, Ar), 8.35 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signals are broadened due to the presence of rotamers. ‡the marked signals are overlapping. Δtwo signal sets for the marked hydrogen atoms can be detected.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.0 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.2, 23.8 (2 t, C-1')\*, 27.9, 29.4 (2 t, C-6, C-3), 34.3, 34.8 (2 q, NMe)\*, 36.3, 37.0 (2 t, C-2, C-5), 48.4, 48.8 (2 t, C-2')\*, 60.5 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 116.5, 118.5\*, 118.7\*, 119.6, 121.6, 123.4, 125.1, 130.2\*, 130.3\*, 135.8 (7 d, 3 s, Ar), 52.5, 156.7 (q, s, CO<sub>2</sub>Me), 169.7 (s, C-7), 172.6 (s, C-1), 207.0 (s, C-4) ppm. \*Due to the presence of rotamers two signal sets for the marked carbon atoms can be detected.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3120-2855 (=C-H, C-H), 1700 (C=O), 1605 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 439.1840; found: 439.1851;  
calculated for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 455.1579; found: 455.1615.

**Ethyl 7-(3-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino]ethyl}-1*H*-indol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (81)**

GdK8/E52

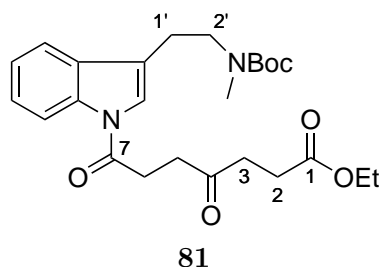
The reaction was performed according to **GP9** (reaction time: 7 d).

Composition: 775 mg (3.83 mmol) **51**  
558 mg (4.68 mmol) SOCl<sub>2</sub>  
8 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
4 ml DMF  
153 mg (3.83 mmol) NaH (60% in mineral oil)  
4 ml DMF  
700 mg (2.55 mmol) **33**  
9 ml DMF  
62 mg (0.50 mmol) DMAP

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 6:1 → 2:1).

---

Yield: 358 mg (31%) **81** as a yellow oil.



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27\*, 1.43\* (2 *s<sub>br</sub>*, together 9 H, *t*-Bu), 2.59 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.77-2.89<sup>‡</sup> (m, 5 H, 1'-H, NMe), 2.83<sup>‡</sup> (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.92 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 2-H), 3.15 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 3-H), 3.42-3.57\* (m, 2 H, 2'-H), 4.09 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.24 (*m<sub>c</sub>*, 2 H, Ar), 7.28 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H, Ar), 7.51\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 2''-H), 8.33 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signals are broadened due to the presence of rotamers. ‡the marked signals are overlapping.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.0 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.9 (t, C-6), 28.2\* [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 29.0, 29.4\* (2 t, C-3, C-1'), 34.0\* (q, NMe), 36.2, 37.0, 48.4\*, 60.4 (4 t, C-2, C-5, C-2', OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 79.2 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 116.5, 118.6, 119.9, 121.6, 121.7, 123.3, 125.1, 135.8 (5 d, 3 s, Ar), 155.6 (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu), 169.7 (s, C-7), 172.5 (s, C-1), 206.8 (s, C-4) ppm. \*the marked signals are broadened due to the presence of rotamers.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2980-2930 (C-H), 1730, 1720, 1690 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS: calculated for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 481.2309; found: 481.2327.

Elemental analysis (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>; 458.5): calculated: C 65.48, H 7.47, N 6.11;  
found : C 65.28, H 7.39, N 5.41.

A better elemental analysis could not be obtained.

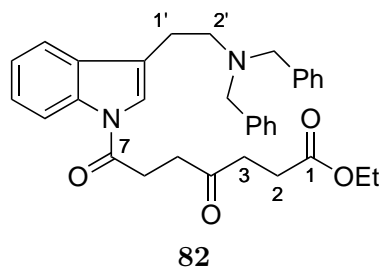
### Ethyl 7-{3-[2'-(dibenzylamino)ethyl]-1*H*-indol-1-yl]-4,7-dioxoheptanoate (**82**)

The reaction was performed according to **GP9** (reaction time: 3 d).

Composition: 1.00 g (4.95 mmol) **51**  
680 mg (5.71 mmol)  $\text{SOCl}_2$   
10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
5 ml DMF  
300 mg (7.50 mmol) NaH (60% in mineral oil)  
5 ml DMF  
1.30 g (3.81 mmol) **34**  
12 ml DMF  
31 mg (0.25 mmol) DMAP

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 4:1  $\rightarrow$  2:1).

Yield: 932 mg (47%) **82** as a light yellow solid, along with 450 mg (35%) of recovered starting material **34**.



**Melting point:** 98-100 °C.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.66 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.81-2.85, 2.87-2.92 (2 m, 2 H, 4 H, 1'-H, 2'-H, 5-H), 2.96 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H, 2-H), 3.13 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H, 3-H), 3.69 (s, 4 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.16 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.16-7.21, 7.22-7.34, 7.36-7.39 (3 m, 2 H, 8 H, 4 H, Ar, Ph), 8.37 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 22.9, 28.0, 29.5, 36.3, 37.2, 52.7, 58.4, 60.6 (8 t, C-1', C-6, C-3, C-2, C-5, C-2',  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 116.4, 118.8, 121.2, 121.3, 123.2, 125.0, 126.9, 128.2, 128.7, 130.6, 135.8, 139.5 (8 d, 4 s, Ar, Ph), 169.7 (s, C-7), 172.7 (s, C-1), 207.0 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3085-3030 (=C-H), 2980-2800 (C-H), 1730, 1720, 1700 (C=O), 1455 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

---

**ESI-MS:** calculated for  $C_{33}H_{37}N_2O_4^+ [M+H]^+$  : 525.2748; found: 525.2856;  
 calculated for  $C_{33}H_{36}N_2O_4Na^+ [M+Na]^+$ : 547.2567; found: 547.2673.

**Elemental analysis** ( $C_{33}H_{36}N_2O_4$ ; 524.6): calculated: C 75.55, H 6.92, N 5.34;  
 found : C 75.48, H 6.80, N 5.30.

**Ethyl 7-[3-(3-ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-oxopropan-2-yl)-1*H*-indol-1-yl]-4,7-dioxoheptanoate (**83**)**

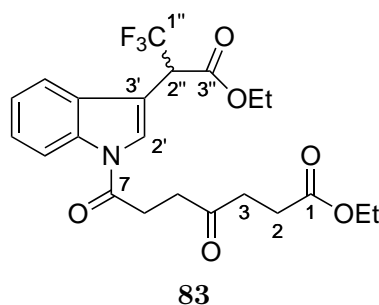
CBZ124/E54

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 3 d).

Composition: 207 mg (0.76 mmol) **85**  
 315 mg (1.56 mmol) **51**  
 289 mg (2.29 mmol) DIC  
 31 mg (0.25 mmol) DMAP  
 11 ml MeCN

Purification: column chromatography ( $SiO_2$ ; hexane:EtOAc 4:1).

Yield: 202 mg (58%) **83** as a yellow oil.



**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 1.22, 1.24 (2 t, each  $J$  = 7.1 Hz, each 3 H, 2 x  $OCH_2CH_3$ ), 2.60 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.85 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.95 ( $m_c$ , 2 H, 2-H), 3.24 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 3-H), 4.10 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $OCH_2CH_3$ ), 4.20, 4.27 (AB-part of an  $ABX_3$ -system,  $J_{AB}$  = 10.8 Hz,  $J_{AX}$  =  $J_{BX}$  = 7.1 Hz, 2 H,  $OCH_2CH_3$ ), 4.63 (q,  $^3J_{HF}$  = 8.4 Hz, 1 H, 2''-H), 7.27-7.32 ( $m_c$ , 1 H, Ar), 7.35 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.2, 1.2 Hz, 1 H, Ar), 7.57 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 7.76 (s, 1 H, 2'-H), 8.39 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1

H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 13.8, 14.0$  (2 q, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 27.9, 29.4, 36.1, 37.0 (4 t, C-6, C-3, C-2, C-5), 47.0 (dq,  $^2J_{\text{CF}} = 30.2$  Hz, C-2''), 60.5, 62.3 (2 t, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 110.6 (q,  $^3J_{\text{CF}} = 2.0$  Hz, C-3'), 116.5, 118.6 (2 d, Ar), 123.7 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 280.0$  Hz, C-1''), 123.9, 124.8, 125.7, 128.7, 135.4 (3 d, 2 s, Ar), 165.6 (q,  $^3J_{\text{CF}} = 2.2$  Hz, C-3''), 170.0 (s, C-7), 172.5 (s, C-1), 206.8 (s, C-4) ppm.

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 470 MHz):  $\delta = -67.4$  (d,  $J_{\text{FH}} \approx 8.4$  Hz, 3 F,  $\text{CF}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2985$  (C-H), 1745, 1720 (C=O), 1455 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_6^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  : 456.1628; found: 456.1622;  
calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ : 478.1448; found: 478.1464;  
calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_6\text{K}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$  : 494.1187; found: 494.1158.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_6$ ; 455.4): calculated: C 58.02, H 5.31, N 3.08;  
found : C 58.10, H 5.36, N 3.12.

### Ethyl 7-[3-(2-acetamidoethyl)-5-methoxy-1*H*-indol-1-yl]-4,7-dioxoheptanoate (**84**)

CBZ128/E55

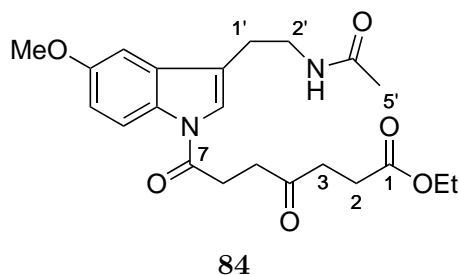
The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 7 d).

Composition: 300 mg (1.29 mmol) melatoninine  
522 mg (2.58 mmol) **51**  
799 mg (3.87 mmol) DCC  
47 mg (0.39 mmol) DMAP  
15 ml MeCN

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :methanol 20:1), then HPLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :methanol 50:1).

Yield: 189 mg (35%) **84** as a colorless solid.

---



**Melting point:** 120-123 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.92 (s, 3 H, 5'-H), 2.58 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.79-2.85 (m, 4 H, 1'-H, 5-H), 2.90 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 3.10 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 3.52 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H, 2'-H), 3.81 (s, 3 H, OMe), 4.08 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.08 (d<sub>br</sub>,  $J$   $\approx$  3.7 Hz, 1 H, NH), 6.87 (dd,  $J$  = 9.0, 2.5 Hz, 1 H, Ar), 6.92 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H, Ar), 7.27 (s, 1 H, 2''-H), 8.20 (d<sub>br</sub>,  $J$   $\approx$  9.0 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.0 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.1 (q, C-5'), 25.1, 27.9, 29.1, 36.3, 37.0, 38.7 (6 t, C-1', C-6, C-3, C-2, C-5, C-2'), 55.5 (q, OMe), 60.6 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 101.7, 113.3, 117.3, 119.6, 122.3, 130.5, 131.2, 156.3 (4 d, 4 s, Ar, Ph), 169.3 (s, C-7), 170.3 (s, C-4'), 172.6 (s, C-1), 207.2 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3385, 3285 (N-H), 3120-3075 (=C-H), 2980-2835 (C-H), 1715, 1700, 1655 (C=O), 1540 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 417.2020; found: 417.2038;  
 calculated for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 439.1840; found: 439.1859;  
 calculated for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 455.1579; found: 455.1601.

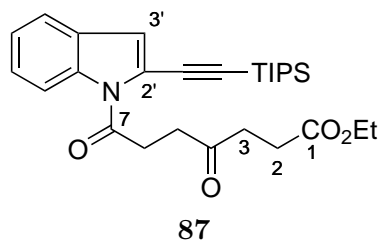
### Ethyl 7-{3-[2-(methylamino)ethyl]-1H-indol-1-yl}-4,7-dioxoheptanoate (**86**)

GdK18/E56

355 mg (0.77 mmol) of **81** were dissolved in 12 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 0.23 ml (1.98 mmol) of 2,6-lutidine and 0.35 ml (1.93 mmol) of TMSOTf were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched by addition of sat. NaHCO<sub>3</sub> solution and the aqueous phase was repeatedly extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with brine, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the



5 mg (7.29  $\mu\text{mol}$ ) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
730 mg (7.21 mmol) NEt<sub>3</sub>  
1 ml DMF  
Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 8:1).  
Yield: 93 mg (79%) **87** as a yellow solid.



**Melting point:** 34 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.03-1.21 [m, 21 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.63 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H, 6-H), 2.87-2.93 (m, 4 H, 2-H, 5-H), 3.69 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H, 3-H), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.01 (s, 1 H, 3'-H), 7.24 (td,  $J$  = 7.7, 0.9 Hz, 1 H, Ar), 7.33 (m<sub>c</sub>, 1 H, Ar), 7.47 (dd,  $J$  = 7.7, 0.5 Hz, 1 H, Ar), 8.39 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 11.2 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.6 (q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.0, 32.5, 36.6, 37.3, 60.5 (5 t, C-6, C-3, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 98.9, 101.6 (2 s,  $\equiv\text{C}$ ), 117.2, 119.4, 119.7, 120.3, 124.0, 126.4, 128.5, 136.5 (5 d, 3 s, Ar), 172.0 (s, C-7), 172.7 (s, C-1), 206.6 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2945-2865 (C-H), 2145 (C $\equiv$ C), 1745, 1715 (C=O), 1445 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>SiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 504.2541; found: 504.2539;  
calculated for C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>SiK<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup>: 520.2280; found: 520.2270.

**Elemental analysis** (C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>Si; 481.7): calculated: C 69.82, H 8.16, N 2.91;  
found: C 69.82, H 8.15, N 2.94.

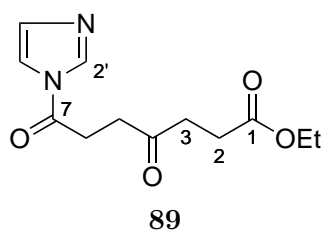
---



**Ethyl 7-(1*H*-imidazol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (89)**

CBZ171/E58

The reaction was performed in analogy to a literature procedure.<sup>[140]</sup> **53** was prepared according to *E29* starting from 500 mg (2.47 mmol) of **51**. 340 mg of Imidazole (5.00 mmol) were dissolved in 10 ml of abs. THF and the solution was cooled to 0 °C. Acid chloride **53**, dissolved in 3 ml of abs. THF, was added and the resulting suspension was stirred for 16 h at room temperature. The solid was filtered off and washed with Et<sub>2</sub>O. The filtrate was washed with H<sub>2</sub>O and the aqueous phase was extracted twice with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent was evaporated under reduced pressure, yielding 300 mg (48%) of **89** as a brown oil. Compound **89** rapidly decomposes at room temperature and should therefore be directly used after preparation.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.61 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 6-H), 2.82 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 5-H), 2.98 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2 H, 2-H), 3.15 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2 H, 3-H), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.08 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, Ar), 7.46 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H, Ar), 8.18 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, C-2') ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.9, 29.0, 35.9, 36.9, 60.7 (5 t, C-6, C-3, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 116.0 (d, C-5'), 130.7 (d, C-4'), 136.2 (d, C-2'), 168.5 (s, C-7), 172.6 (s, C-1), 206.3 (s, C-4) ppm.

**IR:** An IR spectrum could not be measured, because **89** rapidly decomposed.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 275.1002; found: 275.1002;  
calculated for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 291.0740; found: 291.0742.

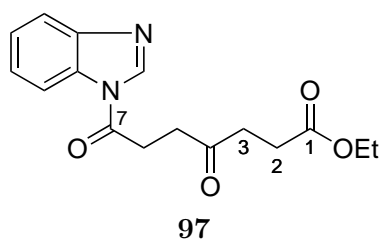
**Ethyl 7-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (97)**

CBZ021/E59

The reaction was performed under inert conditions according to **GP11** (reaction time: 3 d).

---

Composition: 351 mg (2.97 mmol) benzimidazole  
500 mg (2.47 mmol) **51**  
1.94 g (2.97 mmol) T3P (50 weight-% in 2-Me-THF)  
300 mg (2.97 mmol) NEt<sub>3</sub>  
10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
Purification: recrystallization from hexane.  
Yield: 416 mg (56%) **97** as a colorless crystalline solid.



**Melting point:** 83-85 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.64 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 6-H), 2.87 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 5-H), 3.06 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 2-H), 3.32 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 3-H), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.36-7.43 (m, 2 H, Ar), 7.78-7.82 (m, 1 H, Ar), 8.17-8.20 (m, 2 H, Ar), 8.47 (s, 1 H, 2'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.0, 29.7, 36.2, 37.1, 60.7 (5 t, C-6, C-3, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 115.5, 120.6, 125.1, 125.9, 135.8, 140.8, 143.9 (5 d, 2 s, Ar), 169.3 (s, C-7), 172.6 (s, C-1), 206.5 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3130-3105 (=C-H), 2980-2925 (C-H), 1735, 1700 (C=O), 1375 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>++</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 303.1339; found: 303.1342;  
calculated for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 325.1159; found: 325.1152;  
calculated for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 341.0898; found: 341.0892;  
calculated for C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 627.2425; found: 627.2422.

---

**Elemental analysis** ( $C_{16}H_{18}N_2O_4$ ; 302.3): calculated: C 63.56, H 6.00, N 9.27;  
found : C 63.68, H 5.98, N 10.61.  
A better elemental analysis could not be obtained.

### Ethyl 7-(1*H*-indazol-1-yl)-4,7-dioxoheptanoate (**98**)

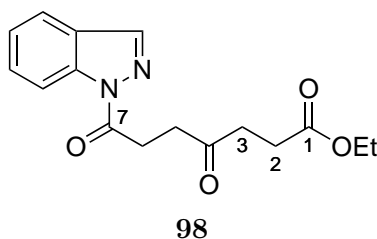
CBZ055/E60

The reaction was performed according to **GP11** (reaction time: 3 d).

**Composition:** 97 mg (0.82 mmol) indazole  
204 mg (2.50 mmol) **51**  
1.34 g (2.11 mmol) T3P (50 weight-% in 2-Me-THF)  
100 mg (0.99 mmol)  $NEt_3$   
5 ml THF

**Purification:** column chromatography ( $SiO_2$ ; hexane:EtOAc 4:1  $\rightarrow$  7:3), then HPLC (hexane:*i*-PrOH 19:1).

**Yield:** 90 mg (36%) **98** as a colorless solid.



**Melting point:** 49-52 °C.

**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $OCH_2CH_3$ ), 2.62 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H, 6-H), 2.87 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H, 5-H), 2.97 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H, 2-H), 3.52 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H, 3-H), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $OCH_2CH_3$ ), 7.32 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.1, 0.8 Hz, 1 H, Ar), 7.51 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.1, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 7.71 (dt,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 8.11 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1 H, C-3'), 8.36 (dd,  $J$  = 8.3, 0.8 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 14.3 (q,  $OCH_2CH_3$ ), 28.1, 29.3, 36.6, 37.2, 60.7 (5 t, C-6, C-3, C-2, C-5,  $OCH_2CH_3$ ), 115.3, 120.8, 124.4, 126.1, 129.3, 139.0, 139.8 (5 d, 2

s, Ar), 172.5 (s, C-7), 172.7 (s, C-1), 207.0 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2980-2920 (C-H), 1710 (C=O), 1425 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  : 303.1339; found: 303.1342;  
calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  : 325.1159; found: 325.1160;  
calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{K}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$  : 349.0898; found: 349.0901;  
calculated for  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}^+ [2\text{M}+\text{Na}]^+$  : 627.2425; found: 627.2447;  
calculated for  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8\text{K}^+ [2\text{M}+\text{K}]^+$  : 643.2165; found: 643.2177.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ ; 302.3): calculated: C 63.56, H 6.00, N 9.27;  
found : C 63.55, H 6.08, N 9.23.

#### 4.5 Samarium Diiodide-induced Cyclizations of Functionalized Indolyketones

**(9SR,9aRS)-9-Hydroxy-4-methoxy-9-methyl-8,9,9a,10-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-6(7H)-one (99)**

**and 1-(7-Methoxy-1H-indol-1-yl)ethan-1-one (100)**

CBZ123/E61

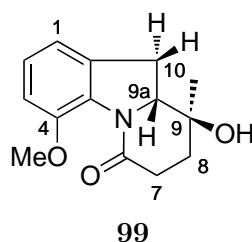
The reaction was performed according to **GP2**.

**Composition:** 180 mg (0.73 mmol) **54**  
13.5 ml (1.76 mmol)  $\text{SmI}_2$  (0.13 M in THF)  
1.45 g (1.42 mmol) HMPA  
109 mg (1.47 mmol)  $t\text{BuOH}$   
5 ml THF

**Purification:** column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 10:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  EtOAc), then HPLC (hexane:EtOAc 19:1).

**Yield:** 11 mg (6%) **99** as a colorless solid, 20 mg (14%) **100** and 17 mg (15%) **36** as slightly red oils.

---



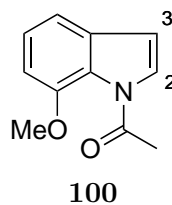
**Melting range:** 189-193 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.35 (s, 3 H, Me), 1.93 (ddd,  $J$  = 12.9, 6.8, 4.0 Hz, 1 H, 8-H), 1.95 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, OH), 2.10 (ddd,  $J$  = 12.9, 10.5, 7.0 Hz, 1 H, 8-H), 2.44 (ddd,  $J$  = 17.8, 10.5, 6.8 Hz, 1 H, 7-H), 2.84 (ddd,  $J$  = 17.8, 7.0, 4.0 Hz, 1 H, 7-H), 2.90 (dd,  $J$  = 15.2, 7.5 Hz, 1 H, 10-H), 3.07 (dd,  $J$  = 15.2, 11.8 Hz, 1 H, 10-H), 3.90 (s, 3 H, OMe), 4.22 (dd,  $J$  = 11.8, 7.5 Hz, 1 H, 9a-H), 6.84-6.87 (m, 2 H, Ar), 7.09 (dd,  $J$  = 8.2, 7.4 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 22.6 (q, Me), 30.6, 32.4, 35.5 (3 t, C-7, C-8, C-10), 56.3 (q, OMe), 69.8 (d, C-9a), 72.0 (s, C-9), 112.5, 116.9, 126.7, 130.9, 134.5, 150.3 (3 d, 3 s, Ar), 167.2 (s, C-6) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3395 (O-H), 3000-2835 (C-H), 1645 (C=O), 1605 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 248.1281; found: 248.1277;  
 calculated for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 270.1101; found: 270.1107;  
 calculated for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 286.0840; found: 286.0834.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 2.68 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 3 H, OAc), 3.96 (s, 3 H, OMe), 6.58 (dd,  $J$  = 3.7, 0.7 Hz, 1 H, 3-H), 6.84 (*m<sub>c</sub>*, 1 H, Ar), 7.18-7.22 (m, 2 H, Ar), 7.62 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1 H, 2-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 26.0, 55.7 [2 q, C(O)CH<sub>3</sub>, OMe], 106.8, 107.8, 114.0, 124.2 (4 d, C-6, C-3, C-4, C-5), 124.4 (s, C-7a), 127.7 (d, C-2), 134.2, 147.9, 170.0 [3 s,

C-3a, C-7,  $C(O)CH_3$ ] ppm. The  $^{13}C$  NMR data are in good agreement with the literature.<sup>[176]</sup>

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3150\text{-}3005$  (=C-H), 2960-2840 (C-H), 1705 (C=O), 1310 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $C_{11}H_{12}NO_2^+ [M+H]^+$  : 190.0863; found: 190.0857;  
calculated for  $C_{11}H_{11}NO_2Na^+ [M+Na]^+$  : 212.0682; found: 212.0691;  
calculated for  $C_{11}H_{11}NO_2K^+ [M+K]^+$  : 228.0421; found: 228.0416.  
calculated for  $C_{22}H_{22}N_2O_4Na^+ [2M+Na]^+$ : 401.1472; found: 401.1479;

**Elemental analysis** ( $C_{11}H_{11}NO_2$ ; 189.2): calculated: C 69.83, H 5.86, N 7.40;  
found : C 69.21, H 6.32, N 7.42.

**(3aSR,3bRS,11bSR)-11-Fluoro-3a-hydroxy-3,3a,3b,4,5,11b-hexahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk]carbazole-1,6(2H)-dione (102)**

**and (2RS,9a'RS)-1'-Fluoro-7',8',9a',10'-tetrahydro-3H,6'H-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-a]indole]-5,6'(4H)-dione (103)**

CBZ210/E62

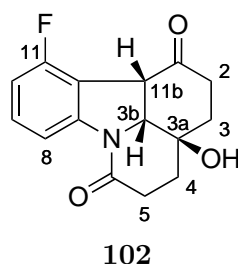
The reaction was performed according to **GP2**.

**Composition:** 266 mg (0.83 mmol) **64**  
20.0 ml (2.00 mmol)  $SmI_2$  (0.1 M in THF)  
1.64 g (9.17 mmol) HMPA  
4 ml THF

**Purification:** column chromatography ( $SiO_2$ ; hexane:EtOAc 3:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  EtOAc).

**Yield:** 56 mg (24%) **102** and 47 mg (21%) **103** as colorless solids.

---



**Melting point:** Sublimation >180 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 400 MHz):  $\delta$  = 1.82-1.92, 1.96-2.08 (2 m, 2 H, 2 H, 3-H, 4-H), 2.17 (ddd,  $J$  = 14.8, 3.6, 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 2.41 (ddd,  $J$  = 18.5, 11.8, 7.2 Hz, 1 H, 5-H), 2.56 (ddd,  $J$  = 18.5, 7.2, 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 2.91 (td,  $J$  = 14.8, 5.9 Hz, 1 H, 2-H), 3.97 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, 11b-H), 4.26 (dd,  $J$  = 7.9, 2.1 Hz, 1 H, 3b-H), 6.73 (t,  $^3J_{\text{HH}} \approx 8.4$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 8.4$  Hz, 1 H, 10-H), 7.12 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 5.7$  Hz, 1 H, 9-H), 7.72 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.1$  Hz, 1 H, 8-H) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 101 MHz):  $\delta$  = 29.9, 30.3, 33.4, 34.5 (4 t, C-3, C-5, C-4, C-2), 48.6\* (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 3.1$  Hz, C-11b), 66.3 (s, C-3a), 69.6 (d, C-3b), 111.7 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 20.5$  Hz, C-10), 112.7 (dd,  $^4J_{\text{CF}} = 2.9$  Hz, C-8), 114.9 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 21.6$  Hz, C-11a), 130.3 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 7.8$  Hz, C-9), 143.4 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 7.5$  Hz, C-7a), 159.9 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 248.4$  Hz, C-11), 167.7 (s, C-6), 206.9 (s, C-1) ppm. \*The signal could not be detected in the recorded <sup>13</sup>C NMR experiment due to the overlying signal of CD<sub>3</sub>OD. However, the chemical shift and coupling constant could be unambiguously assigned in a DEPT experiment.

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 376 MHz):  $\delta$  = -117.5 (dd,  $J \approx 8.8, 7.0$  Hz, 1 F, 11-F) ppm.

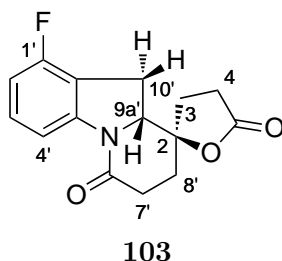
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3290 (O-H), 2980-2855 (C-H), 1635 (C=O), 1610 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 276.1030; found: 276.1033;  
 calculated for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 298.0850; found: 298.0859;  
 calculated for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 314.0589; found: 314.0577;  
 calculated for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 573.1808; found: 573.1819.

**Elemental analysis** ( $C_{15}H_{14}FNO_3$ ; 275.3): calculated: C 65.45, H 5.13, N 5.09;

found : C 66.20, H 6.32, N 4.86.

A better elemental analysis could not be obtained.



**Melting point:** 172-174 °C.

**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 2.09-2.15, 2.28-2.40 (2 m, 2 H, 2-H, 3-H, 8'-H), 2.65 (ddd,  $J$  = 18.5, 10.6, 7.8 Hz, 1 H, 7'-H), 2.67-2.79 (m, 2 H, 4-H), 2.83 (ddd,  $J$  = 18.5, 8.1, 2.6 Hz, 1 H, 7'-H), 2.93 (dd,  $J$  = 16.2, 10.1 Hz, 1 H, 10'-H), 3.27 (dd,  $J$  = 16.2, 8.9 Hz, 1 H, 10'-H), 4.61 (dd,  $J$  = 10.1, 8.9 Hz, 1 H, 9a'-H), 6.78 (t,  $^3J_{HF} \approx 8.2$  Hz,  $^3J_{HH} \approx 8.2$  Hz, 1 H, 2'-H), 7.20 (td,  $^3J_{HH} = 8.2$  Hz,  $^4J_{HF} = 5.8$  Hz, 1 H, 3'-H), 7.90 (d,  $^3J_{HH} = 8.2$  Hz, 1 H, 4'-H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 24.8, 26.6, 28.0, 29.8, 32.9 (5 t, C-3, C-10', C-4, C-7', C-8'), 65.0 (d, C-9a'), 83.4 (s, C-2), 111.5 (dd,  $^2J_{CF} = 19.8$  Hz, C-2'), 112.6 (dd,  $^4J_{CF} = 3.5$  Hz, C-4'), 114.8 (d,  $^2J_{CF} = 22.0$  Hz, C-10a'), 130.0 (dd,  $^3J_{CF} = 7.8$  Hz, C-3'), 144.5 (d,  $^3J_{CF} = 7.8$  Hz, C-4a'), 158.9 (d,  $^1J_{CF} = 246.1$  Hz, C-1'), 166.6 (s, C-6'), 174.8 (s, C-5) ppm.

**$^{19}F$  NMR** ( $CDCl_3$ , 470 MHz):  $\delta$  = -117.5 (t,  $J \approx 6.8$  Hz, 1 F, 1'-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2960-2860 (C-H), 1780 (C=O), 1665 (C=O)  $cm^{-1}$ .

**ESI-MS:** calculated for  $C_{15}H_{15}FNO_3^+ [M+H]^+$  : 276.1030; found: 276.1042;  
calculated for  $C_{15}H_{14}FNO_3Na^+ [M+Na]^+$  : 298.0850; found: 298.0863;  
calculated for  $C_{30}H_{28}F_2N_2O_6Na^+ [2M+Na]^+$ : 573.1808; found: 573.1831.



(3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-10-Fluoro-3a-hydroxy-3,3a,3b,4,5,11b-hexahydro-1*H*-pyrido[3,2-*jk*]carbazole-1,6(2*H*)-dione (104)

and (2*RS*,9a'*RS*)-2'-Fluoro-7',8',9a',10'-tetrahydro-3*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'(4*H*)-dione (105)

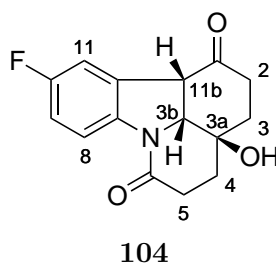
CBZ211/E63

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 266 mg (0.83 mmol) **65**  
20.0 ml (2.00 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
1.64 g (9.17 mmol) HMPA  
4 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 3:1 → 1:1 → 1:3 → EtOAc).

Yield: 58 mg (25%) **104** and 67 mg (29%) **105** as light yellow solids.



**Melting point:** 194-196 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 400 MHz):  $\delta$  = 1.87 (ddt,  $J$  = 14.1, 6.3, 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 1.95 (ddd,  $J$  = 13.5, 7.1, 3.6 Hz, 1 H, 4-H), 2.01-2.18 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.24 (ddd,  $J$  = 17.0, 4.7, 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 2.47 (ddd,  $J$  = 18.1, 10.6, 7.1 Hz, 1 H, 5-H), 2.64 (ddd,  $J$  = 18.1, 7.3, 3.6 Hz, 1 H, 5-H), 2.85 (ddd,  $J$  = 17.0, 13.5, 6.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.79 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, 11b-H), 4.36 (dd,  $J$  = 8.5, 2.0 Hz, 1 H, 3b-H), 6.88 (td,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.9 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.9 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.07 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.0 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.7 Hz, 1 H, 11-H), 7.97 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.9 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 4.8 Hz, 1 H, 8-H) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 101 MHz):  $\delta$  = 29.0, 30.4, 34.1, 34.2 (4 t, C-3, C-5, C-4, C-2), 50.9 (d, C-11b), 66.6 (s, C-3a), 68.1 (d, C-3b), 113.9 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 24.6 Hz,

C-9/C-11)\*, 115.0 (dd,  $^2J_{CF} = 22.9$  Hz, C-11/C-9)\*, 117.5 (dd,  $^3J_{CF} = 8.2$  Hz, C-8), 129.7 (d,  $^3J_{CF} = 9.0$  Hz, C-11a), 137.8 (s, C-7a), 159.6 (d,  $^1J_{CF} = 243.9$  Hz, C-10), 167.7 (s, C-6), 207.1 (s, C-1) ppm. \*exact assignment not possible

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$  5:1, 376 MHz):  $\delta = -117.4$  (dd,  $J \approx 13.2, 7.2$  Hz, 1 F, 10-F) ppm.

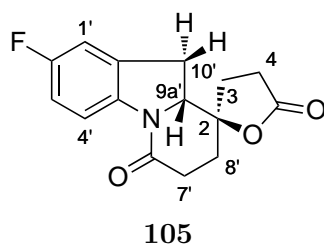
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3395$  (O-H), 2980-2855 (C-H), 1710, 1640 (C=O), 1605 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FNO}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  : 276.1030; found: 276.1018;  
calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  : 298.0850; found: 298.0840;  
calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{K}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$  : 314.0589; found: 314.0611;  
calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+ [2\text{M}+\text{Na}]^+$ : 573.1808; found: 573.1782.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ ; 275.3): calculated: C 65.45, H 5.13, N 5.09;

found : C 65.44, H 6.27, N 4.53.

A better elemental analysis could not be obtained.



**Melting range**: 195-208 °C.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 2.08$ -2.19, 2.28-2.43, 2.60-2.80 (3 m, 2 H, 2 H, 3 H, 3-H, 4-H, 7'-H, 8'-H), 2.83 (ddd,  $J = 18.5, 8.0, 2.4$  Hz, 1 H, 7'-H), 2.98 (dd,  $J = 16.1, 10.4$  Hz, 1 H, 10'-H), 3.18 (dd,  $J = 16.1, 8.8$  Hz, 1 H, 10'-H), 4.61 (dd,  $J = 10.4, 8.8$  Hz, 1 H, 9a'-H), 6.87-6.95 (m, 2 H, 1'-H, 3'-H), 8.10 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 4.7$  Hz, 1 H, 4'-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 24.7, 28.0, 29.7, 30.1, 33.1$  (5 t, C-3, C-10', C-4, C-7', C-8'), 64.9 (d, C-9a'), 83.4 (s, C-2), 112.1 (dd,  $^2J_{CF} = 24.4$  Hz, C-1'/C-3')\*, 114.4 (dd,  $^2J_{CF} = 22.8$  Hz, C-3'/C-1')\*, 117.8 (dd,  $^3J_{CF} = 8.3$  Hz, C-4'), 130.4 (d,  $^3J_{CF} = 8.7$

Hz, C-10a'), 138.5 (d,  $^4J_{CF} = 2.2$  Hz, C-4a'), 159.7 (d,  $^1J_{CF} = 243.8$  Hz, C-2'), 166.1 (s, C-6'), 174.8 (s, C-5) ppm. \*exact assignment not possible

$^{19}\text{F}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz):  $\delta = -117.38$  (dd,  $J \approx 13.2, 7.1$  Hz, 1 F, 2'-F) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3015$  (=C-H), 3000-2850 (C-H), 1775 (C=O), 1650 (C=O, C=C) cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS: calculated for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 276.1030; found: 276.1019;  
calculated for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 298.0850; found: 298.0837;  
calculated for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 573.1808; found: 573.1787.

Elemental analysis (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>; 275.3): calculated: C 65.45, H 5.13, N 5.09;

found : C 67.14, H 6.47, N 4.83.

A better elemental analysis could not be obtained.

(3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-9-Fluoro-3a-hydroxy-3,3a,3b,4,5,11b-hexahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-1,6(2*H*)-dione (106)

and (2*RS*,9a'*RS*)-3'-Fluoro-7',8',9a',10'-tetrahydro-3*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'(4*H*)-dione (107)

and (1*SR*,3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-9-Fluoro-1,3a-dihydroxy-3,3a,3b,4,5,11b-hexahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-6(2*H*)-one (112)

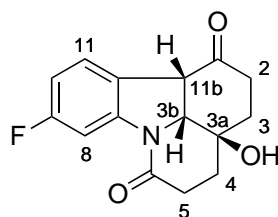
CBZ212/E64

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 266 mg (0.83 mmol) **67**  
20.0 ml (2.00 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
1.64 g (9.17 mmol) HMPA  
4 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:3 → EtOAc).

Yield: 97 mg (42%) **106** as a yellow solid, 33 mg (14%) **107** as a light yellow solid and 20 mg (9%) **112** as a colorless solid.



106

**Melting point:** 198-201 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 400 MHz):  $\delta$  = 1.85 (ddt,  $J$  = 14.4, 6.6, 2.2 Hz, 1 H, 3-H), 1.92 (ddd,  $J$  = 13.7, 7.1, 4.1 Hz, 1 H, 4-H), 1.98-2.14 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.20 (ddd,  $J$  = 16.9, 4.9, 2.2 Hz, 1 H, 2-H), 2.45 (ddd,  $J$  = 17.9, 10.3, 7.1 Hz, 1 H, 5-H), 2.62 (ddd,  $J$  = 17.9, 7.3, 4.1 Hz, 1 H, 5-H), 2.81 (ddd,  $J$  = 16.9, 13.3, 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 3.76 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H, 11b-H), 4.36 (dd,  $J$  = 8.6, 2.2 Hz, 1 H, 3b-H), 6.71 (td,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.5 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.5 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.26 (ddd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.5,  $^4J_{\text{HH}}$  = 0.8 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 5.5 Hz, 1 H, 11-H), 7.73 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 10.0 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.5 Hz, 1 H, 8-H) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 101 MHz):  $\delta$  = 29.1, 30.5, 33.9, 34.1 (4 t, C-3, C-5, C-4, C-2), 50.3 (d, C-11b), 66.6 (s, C-3a), 68.4 (d, C-3b), 104.7 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 28.9 Hz, C-8), 111.1 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 23.1 Hz, C-10), 123.1 (d,  $^4J_{\text{CF}}$  = 2.7 Hz, C-11a), 127.1 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 9.8 Hz, C-11), 142.7 (d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 12.6 Hz, C-7a), 162.8 (d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 244.5 Hz, C-9), 168.3 (s, C-6), 207.7 (s, C-1) ppm.

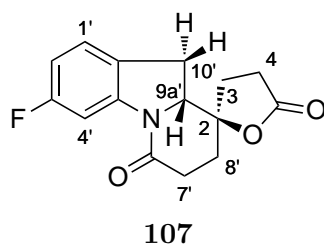
**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 376 MHz):  $\delta$  = -112.2 (dd,  $J$   $\approx$  15.8, 9.1 Hz, 1 F, 9-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3400 (O-H), 3015 (=C-H), 2970-2855 (C-H), 1715, 1660 (C=O), 1645 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 276.1030; found: 276.1017;  
 calculated for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 298.0850; found: 298.0843;  
 calculated for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 314.0589; found: 314.0564;  
 calculated for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 573.1808; found: 573.1789.

**Elemental analysis** (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>; 275.3): calculated: C 65.45, H 5.13, N 5.09;  
 found : C 65.59, H 5.88, N 5.09.

A better elemental analysis could not be obtained.



**Melting range:** 204-208 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 2.08-2.18, 2.29-2.43, 2.62-2.83 (3 m, 2 H, 2 H, 3 H, 3-H, 4-H, 7'-H, 8'-H), 2.85 (ddd,  $J$  = 18.7, 8.1, 2.6 Hz, 1 H, 7'-H), 2.94 (dd,  $J$  = 15.8, 10.3 Hz, 1 H, 10'-H), 3.17 (dd,  $J$  = 15.8, 8.9 Hz, 1 H, 10'-H), 4.63 (dd,  $J$  = 10.3, 8.9 Hz, 1 H, 9a'-H), 6.77 (td,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.3 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.3 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.5 Hz, 1 H, 2'-H), 7.14 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.3 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 5.5 Hz, 1 H, 1'-H), 7.91 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 10.0 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.5 Hz, 1 H, 4'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 24.8, 28.1, 29.6, 29.9, 33.1 (5 t, C-3, C-10', C-4, C-7', C-8'), 65.5 (d, C-9a'), 83.5 (s, C-2), 105.2 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 28.9 Hz, C-2'/C-4')\*, 111.1 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 23.1 Hz, C-4'/C-2')\*, 123.7 (d,  $^4J_{\text{CF}}$  = 2.7 Hz, C-10a'), 125.2 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 9.7 Hz, C-1'), 143.5 (d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 12.4 Hz, C-4a'), 162.5 (d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 243.8 Hz, C-3'), 166.7 (s, C-6'), 174.8 (s, C-5) ppm. \*exact assignment not possible

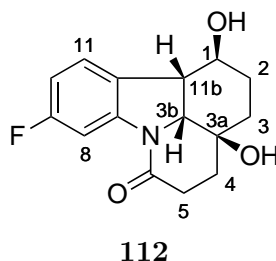
**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz):  $\delta$  = -112.8 (dd,  $J$   $\approx$  15.3, 9.0 Hz, 1 F, 3'-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2960-2855 (C-H), 1780 (C=O), 1665 (C=O, C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 276.1030; found: 276.1020;  
 calculated for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 298.0850; found: 298.0841;  
 calculated for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 573.1808; found: 573.1793.

**Elemental analysis** (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>; 275.3): calculated: C 65.45, H 5.13, N 5.09;  
 found : C 66.45, H 6.87, N 4.15.

A better elemental analysis could not be obtained.



**Melting range:** 215-222 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 700 MHz):  $\delta$  = 1.60-1.67 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 1.74 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 1.83 (td,  $J$  = 11.4, 3.0 Hz, 1 H, 2-H), 1.87 (ddd,  $J$  = 13.2, 7.0, 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 1.98 (td,  $J$   $\approx$  13.2, 6.9 Hz, 1 H, 4-H), 2.46 (ddd,  $J$  = 18.8, 12.8, 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.57 (ddd,  $J$  = 18.8, 6.4, 1.5 Hz, 1 H, 5-H), 2.92 (dd,  $J$   $\approx$  8.0, 7.3 Hz, 1 H, 11b-H), 3.10 (ddd, 1 H,  $J$  = 11.4, 8.7, 3.7 Hz, 1-H), 3.97 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1 H, 3b-H), 6.71 (td,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.8 Hz,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.8 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.4 Hz, 1 H, 10-H), 7.28 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$   $\approx$  8.1 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 5.6 Hz, 1 H, 11-H), 7.76 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 10.0 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.4 Hz, 1 H, 8-H) ppm. The signals of the OH groups could not be assigned unambiguously.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 176 MHz):  $\delta$  = 26.9, 29.5, 30.4, 33.8 (4 t, C-2, C-3, C-5, C-4), 46.1 (d, C-11b), 66.6 (s, C-3a), 69.1, 72.1 (2 d, C-3b, C-1), 105.5 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 28.4 Hz, C-8), 110.8 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 22.6 Hz, C-10), 125.4 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 9.6 Hz, C-11), 130.0 (d,  $^4J_{\text{CF}}$  = 2.5 Hz, C-11a), 142.3 (d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 12.6 Hz, C-7a), 162.3 (d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 243.2 Hz, C-9), 168.0 (s, C-6) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 376 MHz):  $\delta$  = -113.3 (td,  $J$   $\approx$  9.2, 5.6 Hz, 1 F, 9-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3390 (O-H), 3020 (=C-H), 2975, 2890 (C-H), 1655 (C=O, C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 300.1006; found: 300.1011.

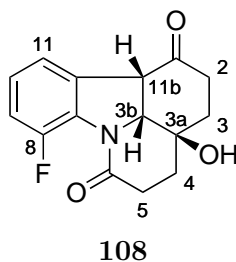
(3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-8-Fluoro-3a-hydroxy-3,3a,3b,4,5,11b-hexahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-1,6(2*H*)-dione (108)

and (2*RS*,9a'*RS*)-4'-Fluoro-7',8',9a',10'-tetrahydro-3*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'(4*H*)-dione (109)

CBZ213/E65

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 266 mg (0.83 mmol) **69**  
20.0 ml (2.00 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
1.64 g (9.17 mmol) HMPA  
4 ml THF  
Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:3 → EtOAc).  
Yield: 57 mg (25%) **108** and 32 mg (14%) **109** as light yellow solids.



**Melting point:** 217-220 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 700 MHz): δ = 1.86-1.95 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 1.99 (td, *J* ≈ 14.2, 4.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.18 (dt, *J* = 12.5, 7.6 Hz, 1 H, 4-H), 2.24 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 2.42 (ddd, *J* = 19.0, 11.9, 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 2.70 (dd, *J* = 19.0, 7.6 Hz, 1 H, 5-H), 2.92 (td, *J* = 14.9, 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 3.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 11b-H), 4.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 3b-H), 6.95 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> = 10.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.07 (td, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> ≈ 7.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HF</sub> ≈ 4.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, 11-H) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 176 MHz): δ = 29.1 (t, C-3), 29.8 (dt, <sup>5</sup>*J*<sub>CF</sub> = 1.8 Hz, C-5), 33.4, 34.3 (2 t, C-4, C-2), 52.3 (d, C-11b), 66.6 (s, C-3a), 70.1 (d, C-3b), 116.8 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 21.4 Hz, C-9), 122.7 (dd, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.4 Hz, C-11), 126.6 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 6.8 Hz,

C-10), 127.7 (d,  $^2J_{CF} = 11.9$  Hz\*, C-7a), 132.4 (d,  $^3J_{CF} = 2.9$  Hz, C-11a), 151.3 (d,  $^1J_{CF} = 254.4$  Hz, C-8), 166.4 (s, C-6), 206.8 (s, C-1) ppm.

\**Note:* The comparatively small value of the C-F coupling constant of C-7a in comparison to compounds **102**, **104** and **106** is similar to other monofluorinated aromatics bearing *o*-nitrogen substituents.<sup>[177]</sup>

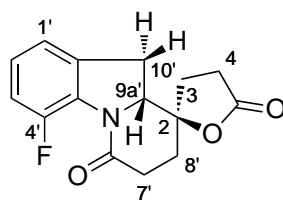
**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$  5:1, 376 MHz):  $\delta = -110.4$  (dd,  $J \approx 9.2, 4.5$  Hz, 1 F, 8-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3390$  (O-H), 2955-2850 (C-H), 1715, 1655 (C=O), 1615 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS:** calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FNO}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  : 276.1030; found: 276.1032;  
calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  : 298.0850; found: 298.0861;  
calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{K}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$  : 314.0589; found: 314.0588;  
calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+ [2\text{M}+\text{Na}]^+$ : 573.1808; found: 573.1826.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ ; 275.3): calculated: C 65.45, H 5.13, N 5.09;  
found : C 66.62, H 4.21, N 6.69.

A better elemental analysis could not be obtained.



**109**

**Melting point:** 201-204 °C.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz):  $\delta = 2.10$  (ddd,  $J = 13.2, 6.7, 4.0$  Hz, 1 H, 4-H), 2.17 (ddd,  $J = 13.6, 10.6, 7.5$  Hz, 1 H, 8'-H), 2.40 (ddd,  $J = 13.2, 10.4, 6.9$  Hz, 1 H, 4-H), 2.45 (ddd,  $J = 13.6, 10.3, 5.8$  Hz, 1 H, 8'-H), 2.57 (ddd,  $J = 18.1, 10.4, 6.7$  Hz, 1 H, 3-H), 2.68 (ddd,  $J = 18.5, 10.3, 7.5$  Hz, 1 H, 7'-H), 2.76 (ddd,  $J = 18.5, 10.6, 5.8$  Hz, 1 H, 7'-H), 2.91 (ddd,  $J = 18.1, 6.9, 4.0$  Hz, 1 H, 3-H), 3.04, 3.08, 4.54 (ABX-system,  $J_{AB} = 15.1$  Hz,  $J_{AX} = 11.6$  Hz,  $J_{BX} = 7.9$  Hz, 3 H, 10'-H, 9a'-H), 6.99-7.03, 7.08-7.11 (2 m, 2 H, 1 H, Ar) ppm.



**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz):  $\delta = 26.4, 28.3$  (2 t, C-3, C-4), 29.1 (dt,  $^4J_{\text{CF}} = 1.9$  Hz, C-10'), 32.1, 32.5 (2 t, C-7', C-8'), 67.9 (d, C-9a'), 83.4 (s, C-2), 116.6 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 21.3$  Hz, C-3'), 120.2 (dd,  $^4J_{\text{CF}} = 3.4$  Hz, C-1'), 126.9 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 7.1$  Hz, C-2'), 128.5 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 11.8$  Hz\*, C-4a'), 133.6 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.0$  Hz, C-10a'), 151.8 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 255.3$  Hz, C-4'), 165.7 (s, C-6'), 174.7 (s, C-5) ppm.

\**Note:* The comparatively small value of the C-F coupling constant of C-4a' in comparison to compounds **103**, **105** and **107** is similar to other monofluorinated aromatics bearing *o*-nitrogen substituents.<sup>[177]</sup>

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta = -110.1$  (dd,  $J \approx 9.1, 3.5$  Hz, 1 F, 4'-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2960\text{-}2855$  (C-H), 1780 (C=O), 1675 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS:** calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FNO}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  : 276.1030; found: 276.1030;  
calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  : 298.0850; found: 298.0850;  
calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{K}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$  : 314.0589; found: 314.0592;  
calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+ [2\text{M}+\text{Na}]^+$ : 573.1808; found: 573.1821.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ ; 275.3): calculated: C 65.45, H 5.13, N 5.09;

found : C 65.85, H 6.56, N 4.87.

A better elemental analysis could not be obtained.

**(3aSR,3bRS,11bSR)-8,10-Difluoro-3a-hydroxy-3,3a,3b,4,5,11b-hexahydro-1H-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-1,6(2H)-dione (110)**

**and (2RS,9a'RS)-2',4'-Difluoro-7',8',9a',10'-tetrahydro-3H,6'H-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'(4H)-dione (111)**

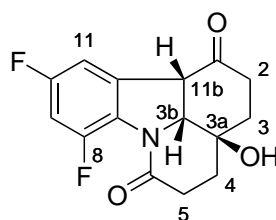
CBZ253/E66

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 120 mg (0.36 mmol) **70**  
8.54 ml (0.85 mmol)  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF)  
701 mg (3.91 mmol) HMPA  
5 ml THF

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  EtOAc).

Yield: 20 mg (19%) **110** and 12 mg (12%) **111** as colorless solids, 6 mg (6%) 7-defluorinated spiro lactone **105**, 6 mg (11%) 5,7-difluoroindole **22** and 3 mg (3%) unreacted **70**. **110** rapidly rearranges to **111** in  $\text{CDCl}_3$ .



**110**

**Melting point:** Sublimation  $>210$  °C.

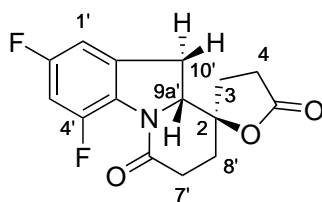
Data from mixture:

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz):  $\delta = 1.97\text{--}2.01$  (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.06 (ddd,  $J = 13.1, 7.6, 1.5$  Hz, 1 H, 3-H), 2.14-2.21 (m, 1 H, 4-H), 2.31 ( $m_c$ , 1 H, 2-H), 2.53-2.61 (m, 1 H, 5-H), 2.84 (ddd,  $J = 18.8, 7.6, 1.5$  Hz, 1 H, 5-H), 3.00 (ddd,  $J = 15.6, 14.4, 5.6$  Hz, 1 H, 2-H), 3.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 11b-H), 4.51 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1 H, 3b-H), 6.82 (ddd,  $^3J_{\text{HF}} = 10.3, 9.3$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Hz, 1 H, 9-H), 7.03 (dd,  $^3J_{\text{HF}} = 7.2$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Hz, 1 H, 11-H) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz):  $\delta = 29.6$  (t, C-3), 29.9 (dt,  $^5J_{\text{CF}} = 1.9$  Hz, C-5), 34.4, 34.6 (2 t, C-4, C-2), 52.6 (d, C-11b), 67.9 (s, C-3a), 70.4 (d, C-3b), 105.2 (ddd,  $^2J_{\text{CF}} = 26.8, 25.0$  Hz, C-9), 110.6 (ddd,  $^2J_{\text{CF}} = 24.3$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 4.1$  Hz, C-11), 165.7 (s, C-6), 204.8 (s, C-1) ppm. Due to very poor signal intensity, signals of four aromatic carbon atoms (C-7a, C-8, C-10, C-11a) could not be detected.

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 470 MHz):  $\delta = -113.4$  ( $m_c$ , 1 F, 10-F),  $-106.1$  ( $m_c$ , 1 F, 8-F) ppm.

**IR:** An IR spectrum could not be measured, because **110** rapidly rearranged.



111

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz):  $\delta$  = 2.10 (ddd,  $J$  = 13.3, 6.6, 4.3 Hz, 1 H, 4-H), 2.18 (ddd,  $J$  = 13.7, 10.5, 7.3 Hz, 1 H, 8'-H), 2.38-2.46 (m, 2 H, 4-H, 8'-H), 2.57 (ddd,  $J$  = 18.1, 10.4, 6.6 Hz, 1 H, 3-H), 2.68 (ddd,  $J$  = 18.5, 10.3, 7.3 Hz, 1 H, 7'-H), 2.77 (ddd,  $J$  = 18.5, 10.5, 5.9 Hz, 1 H, 7'-H), 2.91 (ddd,  $J$  = 18.1, 6.8, 4.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.99-3.10 (m, 2 H, 10'-H), 4.56 (dd,  $J$  = 11.4, 8.0 Hz, 1 H, 9a'-H), 6.76-6.81 (m, 2 H, 1'-H, 3'-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz):  $\delta$  = 26.5, 28.2 (2 t, C-3, C-4'), 29.0 (dt,  $^4J_{\text{CF}}$  = 1.9 Hz, C-10'), 32.4, 32.5 (2 t, C-7', C-8'), 68.2 (d, C-9a'), 83.2 (s, C-2), 104.6 (ddd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 26.7, 25.2 Hz, C-3'), 108.0 (ddd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 24.1 Hz,  $^4J_{\text{CF}}$  = 3.8 Hz, C-1'), 125.1 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 12.3 Hz,  $^4J_{\text{CF}}$  = 3.3 Hz, C-4a'), 134.7 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 10.1, 4.6 Hz, C-10a'), 151.6 (dd,  $^1J_{\text{CF}}$  = 258.2 Hz,  $^3J_{\text{CF}}$  = 12.7 Hz, C-4'), 160.6 (dd,  $^1J_{\text{CF}}$  = 247.6 Hz,  $^3J_{\text{CF}}$  = 9.9 Hz, C-2'), 165.7 (s, C-6'), 174.5 (s, C-5) ppm.

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 470 MHz):  $\delta$  = -113.1 (t,  $J \approx 8.6$  Hz, 1 F, 2'-F), -105.9 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1 F, 4'-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2900-2885 (C-H), 1780, 1685 (C=O), 1630 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 294.0936; found: 294.0937;  
 calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_3\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 316.0756; found: 316.0759;  
 calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_3\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 332.0495; found: 332.0556;  
 calculated for  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+$   $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ : 609.1619; found: 609.1601.

(3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-3a-Hydroxy-11-methoxy-3,3a,3b,4,5,11b-hexahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-1,6(2*H*)-dione (**113**)

and (2*RS*,9a'*RS*)-1'-Methoxy-7',8',9a',10'-tetrahydro-3*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'(4*H*)-dione (**114**)

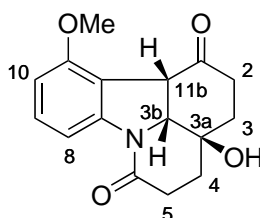
CBZ231/E67

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 338 mg (1.02 mmol) **71**  
24.5 ml (2.45 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
2.01 g (11.2 mmol) HMPA  
7 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:1 → EtOAc).

Yield: 114 mg (39%) **113** and 40 mg (14%) **114** as colorless solids.



**113**

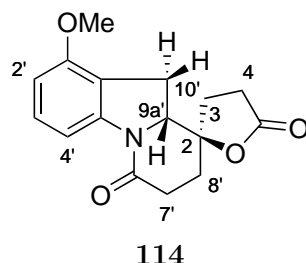
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.63-1.76, 1.88-1.96, 2.03-2.14 (3 m, 1 H, 2 H, 1 H, 3-H, 4-H), 2.22 (ddd,  $J$  = 14.7, 4.8, 2.9 Hz, 1 H, 2-H), 2.41-2.51 (m, 1 H, 2-H), 2.62 (ddd,  $J$  = 18.2, 7.2, 3.1 Hz, 1 H, 5-H), 2.92 (m<sub>c</sub>, 1 H, 5-H), 3.79 (s, 3 H, OMe), 4.00 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, 11b-H), 4.29 (dd,  $J$  = 8.0, 2.2 Hz, 1 H, 3b-H), 6.65 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, 10-H), 7.19 (t,  $J$   $\approx$  8.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.64 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, 8-H) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 30.6, 30.7, 33.8, 34.8 (4 t, C-3, C-5, C-4, C-2), 49.4 (d, C-11b), 55.6 (q, OMe), 66.9 (s, C-3a), 70.1 (d, C-3b), 107.6, 109.8, 115.9, 130.1, 142.9, 157.0 (3 d, 3 s, Ar), 167.7 (s, C-6), 207.7 (s, C-1) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3395 (O-H), 3015-3005 (=C-H), 2975-2840 (C-H), 1720 (C=O), 1640 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS: calculated for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 288.1230; found: 288.1266;

calculated for  $C_{16}H_{18}NO_4Na^+$   $[M+Na]^+$ : 310.1050; found: 310.1070;  
 calculated for  $C_{16}H_{18}NO_4K^+$   $[M+K]^+$ : 326.0789; found: 326.0791.



$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 700 MHz):  $\delta$  = 2.04-2.13, 2.26-2.39, 2.58-2.85 (3 m, 2 H, 2 H, 5 H, 3-H, 4-H, 7'-H, 8'-H, 10'-H), 3.17 (dd,  $J$  = 16.2, 9.2 Hz, 1 H, 10'-H), 3.82 (s, 3 H, OMe), 4.55 (dd,  $J$  = 9.8, 9.2 Hz, 1 H, 9a'-H), 6.61 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 2'-H), 7.19 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 3'-H), 7.74 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 4'-H) ppm.

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 24.8, 27.3, 28.1, 29.9, 33.1 (5 t, C-4, C-7', C-3, C-10', C-8'), 55.3 (q, OMe), 64.8 (d, C-9a'), 83.7 (s, C-2), 106.7, 109.6, 115.7, 129.5, 143.5, 155.7 (3 d, 3 s, Ar), 166.6 (s, C-6'), 175.0 (s, C-5) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3010 (=C-H), 2980-2845 (C-H), 1780 (C=O), 1660 (C=O, C=C)  $cm^{-1}$ .

ESI-MS: calculated for  $C_{16}H_{19}NO_4^+$   $[M+H]^+$  : 288.1230; found: 288.1237;  
 calculated for  $C_{16}H_{18}NO_4Na^+$   $[M+Na]^+$  : 310.1050; found: 310.1064;  
 calculated for  $C_{16}H_{18}NO_4K^+$   $[M+K]^+$  : 326.0789; found: 326.0822;  
 calculated for  $C_{32}H_{36}N_2O_8Na^+$   $[2M+Na]^+$ : 597.2207; found: 597.2219.

(3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-3a-Hydroxy-11-methyl-3,3a,3b,4,5,11b-hexahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-1,6(2*H*)-dione (115)

and (2*R*,9a'*R*)-1'-Methyl-7',8',9a',10'-tetrahydro-3*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'(4*H*)-dione (116)

CBZ186/E68

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 315 mg (1.00 mmol) **72**

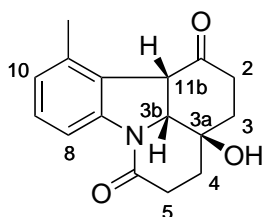
24.0 ml (2.40 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)

1.97 g (11.0 mmol) HMPA

6 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:3 → EtOAc).

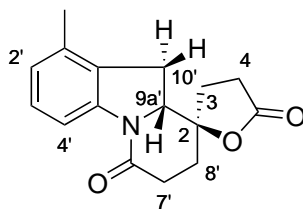
Yield: 90 mg of an inseparable mixture of **115** (ca. 15%) and **116** (ca. 6%) as an orange oil and 80 mg (25%) **116** as a yellow oil.



**115**

Data from mixture. The following signals can be assigned to **115**:

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 2.36 (s, Me), 3.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 11b-H), 4.35 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1 H, 3b-H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.19 (t, *J* ≈ 7.8 Hz, 1 H, 9-H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 8-H) ppm.



**116**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 2.09-2.15 (m, 2 H, 4-H, 8'-H), 2.24 (s, 3 H, Me), 2.28-2.42, 2.61-2.77, 2.78-2.88 (3 m, 2 H, 3 H, 2 H, 3-H, 4-H, 7'-H, 8'-H, 10'-H), 3.13 (dd, *J* = 15.9, 9.1 Hz, 1 H, 10'-H), 4.57 (dd, *J* = 9.8, 9.1 Hz, 1 H, 9a'-H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 2'-H), 7.14 (t, *J* ≈ 7.8 Hz, 1 H, 3'-H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 4'-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz): δ = 18.7 (q, Me), 24.7, 28.1, 29.0, 29.9, 33.0 (5 t, C-4, C-7', C-3, C-10', C-8'), 64.5 (d, C-9a'), 83.8 (s, C-2), 114.2, 125.6, 127.2, 128.2, 134.2, 142.0 (3 d, 3 s, Ar), 166.4 (s, C-6'), 175.1 (s, C-5) ppm.

**(2*RS*,9*a'**RS*)-4'-Methoxy-7',8',9*a'*,10'-tetrahydro-3*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'(4*H*)-dione (117)**

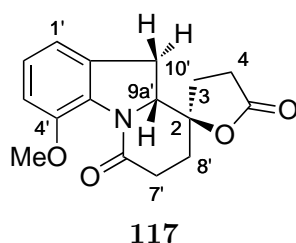
CBZ085/E69

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 30 mg (0.91  $\mu\text{mol}$ ) **75**  
3.88 ml (0.22 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.054 M in THF)  
178 mg (1.00 mmol) HMPA  
2 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 8:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  EtOAc).

Yield: 3 mg (12%) **117** as a yellow solid.

**Melting point:** 174-177 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 2.10 (ddd,  $J$  = 13.1, 6.2, 5.0 Hz, 1 H, 4-H), 2.19 (ddd,  $J$  = 13.6, 10.3, 7.7 Hz, 1 H, 8'-H), 2.44 (ddd,  $J$  = 13.1, 9.8, 6.5 Hz, 1 H, 4-H), 2.48 (ddd,  $J$  = 13.6, 10.1, 5.8 Hz, 1 H, 8'-H), 2.54 (ddd,  $J$  = 17.6, 9.8, 6.2 Hz, 1 H, 3-H), 2.70 (ddd,  $J$  = 18.4, 10.1, 7.7 Hz, 1 H, 7'-H), 2.76 (ddd,  $J$  = 18.4, 10.3, 5.8 Hz, 1 H, 7'-H), 2.96 (ddd,  $J$  = 17.7, 6.5, 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 2.99, 3.03 (AB part of an ABX-system,  $J_{AB}$  = 14.6 Hz,  $J_{AX}$  = 11.7 Hz,  $J_{BX}$  = 7.5 Hz, 2 H, 10'-H), 3.94 (s, 3 H, OMe), 4.50 (dd,  $J$  = 11.7, 7.5 Hz, 1 H, 9*a'*-H), 6.89 (ddd,  $J$  = 7.4, 1.7, 0.9 Hz, 1 H, Ar), 6.91 (*d<sub>br</sub>*,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, Ar), 7.15 (dd,  $J$  = 8.3, 7.4 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 27.2, 28.4, 29.3, 32.4, 32.7 (5 t, C-4, C-7', C-3, C-10', C-8'), 56.4 (q, OMe), 68.9 (d, C-9*a'*), 83.6 (s, C-2), 112.9, 116.9, 127.1, 130.7, 133.2, 150.6 (3 d, 3 s, Ar), 166.3 (s, C-6'), 174.8 (s, C-5) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3015-3005 (=C-H), 2980-2835 (C-H), 1775, 1670 (C=O), 1605 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

---

**ESI-MS:** calculated for  $C_{16}H_{17}NO_4Na^+$   $[M+Na]^+$ : 310.1050; found: 310.1032.

**Elemental analysis** ( $C_{16}H_{17}NO_4$ ; 287.3): calculated: C 66.89, H 4.88, N 5.96;  
found : C 66.38, H 4.89, N 5.99.

**(3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-8-(Benzyloxy)-3a-hydroxy-3,3a,3b,4,5,11b-hexahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-1,6(2*H*)-dione (118)**

**and 8-(Benzyloxy)-3a-hydroxy-3,3a,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-1,6(2*H*)-dione (119)**

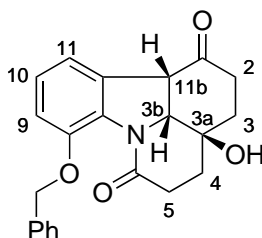
CBZ119/E70

The reaction was performed according to **GP2**.

**Composition:** 50 mg (0.91  $\mu$ mol) **76**  
3.07 ml (0.27 mmol)  $SmI_2$  (0.088 M in THF)  
347 mg (1.35 mmol) TPPA  
3.5 ml THF

**Purification:** column chromatography ( $SiO_2$ ; hexane:EtOAc 3:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  EtOAc).

**Yield:** 8 mg (17%) **118** as an orange solid and 1 mg of **119** as a yellow oil.

**118**

**Melting point:** 50-53 °C.

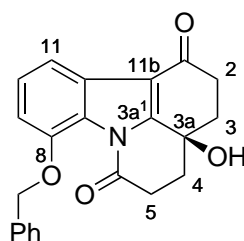
**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 700 MHz):  $\delta$  = 1.93-2.00 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.13 (td,  $J$  = 14.3, 4.2 Hz, 1 H, 3-H), 2.27 (td,  $J$  = 12.3, 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.34 ( $m_c$ , 1 H, 2-H), 2.50 (ddd,  $J$  = 18.7, 12.3, 7.8 Hz, 1 H, 5-H), 2.81 (ddd,  $J$  = 18.7, 7.8, 1.1 Hz, 1 H, 5-H), 2.99 (ddd,  $J$  = 15.2, 14.3, 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 3.71 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, 11b-H), 4.46 (dd,  $J$  = 8.2, 2.0



Hz, 1 H, 3b-H), 5.13, 5.25 (2 d,  $J = 12.1$  Hz, 2 H,  $CH_2Ph$ ), 6.93 (dd,  $J = 6.7, 2.6$  Hz, 1 H, Ar), 7.10-7.13 (m, 2 H, Ar), 7.28 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, Ph), 7.34-7.37, 7.51-7.53 (2 m, 2 H, 2 H, Ph) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

**$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 176 MHz):  $\delta = 29.7, 30.4, 34.4, 34.6$  (4 t, C-3, C-5, C-4, C-2), 52.7 (d, C-11b), 67.8 (s, C-3a), 70.7 (d, C-3b), 71.2 (t,  $CH_2Ph$ ), 115.1, 120.0, 126.6, 127.3, 127.7, 128.5, 130.6, 132.0, 137.3, 149.0 (6 d, 4 s, Ar, Ph), 165.5 (s, C-6), 206.4 (s, C-1) ppm.

**ESI-MS**: calculated for  $C_{22}H_{22}NO_4^+ [M+H]^+$  : 364.1543; found: 364.1541;  
calculated for  $C_{22}H_{21}NO_4Na^+ [M+Na]^+$ : 386.1363; found: 386.1361;  
calculated for  $C_{22}H_{21}NO_4K^+ [M+K]^+$  : 402.1102; found: 402.1111.



119

**Melting point**: Decomposition  $> 135$  °C.

**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 700 MHz):  $\delta = 2.18$  (td,  $J \approx 13.8, 4.6$  Hz, 1 H, 3-H), 2.28 (td,  $J = 13.4, 4.7$  Hz, 1 H, 4-H), 2.37 ( $m_c$ , 2 H, 3-H, 4-H), 2.61 (ddd,  $J = 17.6, 4.7, 2.1$  Hz, 1 H, 5-H), 2.87 (ddd,  $J = 16.5, 4.6, 2.0$  Hz, 1 H, 2-H), 3.03 (ddd,  $J = 17.6, 13.4, 4.7$  Hz, 1 H, 5-H), 3.42 (ddd,  $J = 16.5, 13.8, 5.3$  Hz, 1 H, 2-H), 5.20, 5.22 (AB-system,  $J_{AB} = 11.9$  Hz, 2 H,  $CH_2Ph$ ), 6.95 (dd,  $J = 7.9, 0.8$  Hz, 1 H, Ar), 7.25 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, Ar), 7.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, Ph), 7.39, 7.55 (2  $m_c$ , 2 H, 2 H, Ph), 7.75 (dd,  $J = 7.9, 0.8$  Hz, 1 H, Ar) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

**$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 176 MHz):  $\delta = 31.2, 34.2, 34.9, 37.3$  (4 t, C-4, C-2, C-3, C-5), 64.6 (s, C-3a), 71.8 (t,  $CH_2Ph$ ), 112.1, 114.7, 114.9, 125.0, 126.9, 127.5, 127.8, 128.1, 128.5, 137.0, 148.0, 151.7 (6 d, 6 s, Ar, Ph), 166.1 (s, C-6), 194.0 (s, C-1) ppm.

**Methyl {(3a*S*,3b*R*,11b*S*)-2-[3a-hydroxy-1,6-dioxo-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-11b-yl]ethyl}(methyl)carbamate (120)**

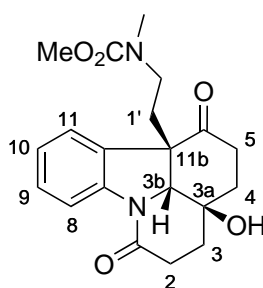
DW14/E71

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 348 mg (0.84 mmol) **80**  
20.0 ml (2.00 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.13 M in THF)  
1.64 g (9.19 mmol) HMPA  
4 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 2:1 → 1:2 → EtOAc).

Yield: 128 mg (41%) **121** as a yellow oil.

**120**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 1.90 (ddt, *J* = 14.5, 8.0, 2.2 Hz, 1 H, 4-H), 1.93-2.06, 2.18-2.27, 2.41-2.60, 2.67-2.83 (4 m, 2 H, 2 H, 3 H, 2 H, 1'-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 2.85 (s, 3 H, NMe), 3.18\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 2'-H), 3.30\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 2'-H), 3.63 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 4.46\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 3b-H), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 8.12 (d, *J* ≈ 7.5 Hz, 1 H, Ar) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously. \*the marked signals are broadened due to the presence of rotamers.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ = 29.8, 31.4, 33.3 (3 t, C-4, C-2, C-5), 34.3 (q, NMe), 35.4, 35.9, 45.1 (3 t, C-1', C-3, C-2'), 57.8 (s, C-11b), 68.7 (s, C-3a), 70.2 (d, C-3b), 116.3, 124.3, 124.4, 129.3, 130.5, 141.8 (4 d, 2 s, Ar), 52.8, 157.1 (q, s, CO<sub>2</sub>Me), 168.9 (s, C-6), 208.3 (s, C-1) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3400 (O-H), 3015-2875 (=C-H, C-H), 1705, 1680 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for  $C_{20}H_{24}N_2O_5Na^+$   $[M+Na]^+$ : 395.1577; found: 395.1570;  
 calculated for  $C_{20}H_{24}N_2O_5K^+$   $[M+K]^+$ : 411.1317; found: 411.1349.

***tert*-Butyl {(3*aSR*,3*bRS*,11*bSR*)-2-[3*a*-hydroxy-1,6-dioxo-2,3,3*a*,3*b*,4,5,6,11*b*-octahydro-1*H*-pyrido[3,2-*jk*]carbazol-11*b*-yl]ethyl}(methyl)carbamate (**121**)**

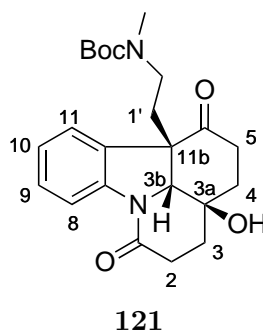
GdK10/E72

The reaction was performed according to **GP2**.

**Composition:** 324 mg (0.71 mmol) **81**  
 13.1 ml (1.70 mmol)  $SmI_2$  (0.13 M in THF)  
 1.26 g (7.07 mmol) HMPA  
 6 ml THF

**Purification:** column chromatography ( $SiO_2$ ; hexane:EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  EtOAc).

**Yield:** 142 mg (48%) **121** as a yellow viscous oil.



**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 1.40 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.82-2.00 (m, 4 H, 1'-H, 3-H, 4-H), 2.16-2.23\* $^\ddagger$  (m, 1 H, 5-H), 2.21 $^\ddagger$  (ddd,  $J$  = 14.0, 7.8, 6.3 Hz, 1 H, 1'-H), 2.42-2.53 (m, 2 H, 2-H, 3-H), 2.67-2.77 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 2.79 (s, 3 H, NMe), 3.12-3.30\* (m, 2 H, 2'-H), 4.43\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 3b-H), 7.04 (td,  $J$  = 7.6, 0.7 Hz, 1 H, Ar), 7.14\* (*d<sub>br</sub>*,  $J$   $\approx$  6.4 Hz, 1 H, Ar), 7.24 (td,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, Ar), 8.10 (d,  $J$   $\approx$  8.1 Hz, 1 H, Ar) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously. \*the marked signals are broadened due to the presence of rotamers.  $^\ddagger$ the marked signals are overlapping.

**$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 28.3 [q,  $C(CH_3)_3$ ], 30.0\*, 31.3, 33.3 (3 t, C-4, C-2, C-5), 34.5\* (q, NMe), 35.3, 35.9\*, 44.5 (3 t, C-1', C-3, C-2'), 58.1\* (s, C-11b), 68.7 (s, C-3a), 70.1 (d, C-3b), 80.1\* [s,  $C(CH_3)_3$ ], 116.2, 124.29, 124.35, 129.2, 130.8\*, 141.7 (4 d,

2 s, Ar), 156.0\* (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu), 169.0\* (s, C-1), 208.1 (s, C-6) ppm. \*the marked signals are broadened due to the presence of rotamers.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3400 (O-H), 2975-2930 (C-H), 1690, 1665 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS: calculated for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 437.2047; found: 437.2052;  
calculated for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 453.1786; found: 453.1819.

(3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-11b-[2'-(Dibenzylamino)ethyl]-3a-hydroxy-3,3a,3b,4,5,11b-hexahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-1,6(2*H*)-dione (**122**)

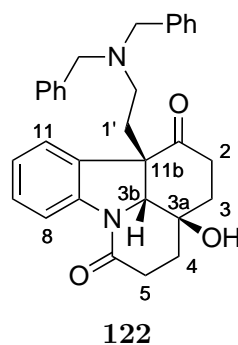
and (2*RS*,9a'*RS*,10'*RS*)-10'-[2''-(Dibenzylamino)ethyl]-7',8',9a',10'-tetrahydro-3*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'(4*H*)-dione (**123**)

and (2*SR*,9a'*RS*,10'*RS*)-10'-[2''-(Dibenzylamino)ethyl]-7',8',9a',10'-tetrahydro-3*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'(4*H*)-dione (**124**)

CS16/E73

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 546 mg (1.04 mmol) **82**  
25.0 ml (2.50 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
2.08 g (11.6 mmol) HMPA  
8 ml THF  
Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:3 → EtOAc;  
then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 20:1).  
Yield: 259 mg (52%) **122** as a colorless solid, 41 mg (8%) **123** as a yellow  
solid and 7 mg (1%) **124** as a colorless solid.



**Melting point:** 52-53 °C.

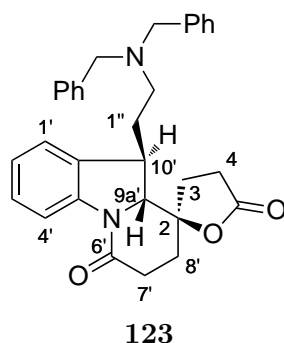
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 1.80 (ddt,  $J$  = 14.3, 7.3, 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 1.85-1.99, 2.07-2.12 (2 m, 3 H, 1 H, 1'-H, 3-H, 4-H), 2.15 (ddd,  $J$  = 17.3, 6.4, 2.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.39-2.48, 2.48-2.58 (2 m, 3 H, 2 H, 1'-H, 2-H, 2'-H), 2.74 (ddd,  $J$  = 17.3, 12.0, 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 3.49, 3.56 (AB-system,  $J_{\text{AB}}$  = 13.5 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.99 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1 H, 3b-H), 7.01 (td,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1 H, Ar), 7.08 (dd,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1 H, Ar), 7.20-7.32 (m, 11 H, Ar, Ph), 8.07 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, Ar) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 29.7, 30.9, 33.1, 33.6, 35.1, 48.7 (6 t, C-4, C-2, C-5, C-1', C-3, C-2'), 58.2 (s, C-11b), 58.4 (t,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 68.3 (s, C-3a), 69.5 (d, C-3b), 116.2, 124.4, 124.5, 127.1, 128.2, 128.8, 129.2, 130.7, 138.2, 141.5 (7 d, 3 s, Ar, Ph), 168.1 (s, C-6), 208.9 (s, C-1) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3385 (O-H), 3085-3025 (=C-H), 2930-2800 (C-H), 1705, 1655 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS:** calculated for  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 481.2486; found: 481.2443.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ ; 480.6): calculated: C 77.47, H 6.71, N 5.83;  
found : C 77.40, H 6.75, N 5.82.



**Melting point:** 46-49 °C.

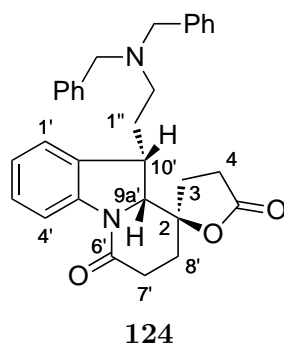
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.92-2.00, 2.01-2.05, 2.07-2.15 (3 m, 2 H, 1 H, 2 H, 1''-H, 3-H, 8'-H), 2.42 (ddd,  $J$  = 18.6, 10.7, 4.9 Hz, 1 H, 4-H), 2.50-2.68 (m, 4 H, 2''-H, 4-H, 7'-H), 2.76 (ddd,  $J$  = 18.3, 9.0, 3.3 Hz, 1 H, 7'-H), 3.33 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10'-H), 3.51, 3.62 (2 d,  $J$  = 13.6 Hz, 4 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.15 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, 9a'-H), 6.81 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 6.91 (td,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 7.18 (t,  $J$   $\approx$  7.9 Hz, 1 H, Ar), 7.22-7.37 (m, 10 H, Ph), 8.12 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 25.1, 27.6, 29.9, 31.1, 32.7 (5 t, C-3, C-4, C-7', C-8', C-1''), 40.1 (d, C-10'), 49.8 (t, C-2''), 58.2 (t, CH<sub>2</sub>Ph), 68.3 (d, C-9a'), 84.1 (s, C-2), 116.4, 123.9, 124.5, 126.9, 127.9, 128.2, 128.4, 128.9, 132.4, 142.0 (7 d, 3 s, Ar, Ph), 166.6 (s, C-6'), 174.9 (s, C-5) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3085-3025 (=C-H), 2950-2800 (C-H), 1780, 1660 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: 481.2486; found: 481.2460.

**Elemental analysis** (C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; 480.6): calculated: C 77.47, H 6.71, N 5.83;  
found : C 77.33, H 6.70, N 5.73.



**Melting point:** 149-150 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.83-1.97, 2.07-2.13, 2.14-2.20 (3 m, 3 H, 1 H, 2 H, 1''-H, 3-H, 8'-H), 2.44 (ddd,  $J$  = 18.4, 10.3, 5.0 Hz, 1 H, 7'-H), 2.50-2.59, 2.60-2.70 (2 m, 3 H, 2 H, 2''-H, 4-H, 7'-H), 3.37 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10'-H), 3.55, 3.59 (AB-system,  $J_{AB}$  = 13.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.86 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H, 9a'-H), 6.75 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, Ar), 6.90 (t,  $J$   $\approx$  7.4 Hz, 1 H, Ar), 7.16 (t,  $J$   $\approx$  7.8 Hz, 1 H, Ar), 7.24-7.33 (m, 10 H, Ph), 8.12 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 28.2, 29.1, 29.4, 31.6, 33.7 (5 t, C-7', C-8', C-4, C-1'', C-3), 39.2 (d, C-10'), 49.8 (t, C-2''), 59.2 (t, CH<sub>2</sub>Ph), 68.7 (d, C-9a'), 82.8 (s, C-2), 116.8, 123.0, 124.2, 127.2, 127.8, 128.4, 128.9, 131.9, 139.2, 142.0 (7 d, 3 s, Ar, Ph), 167.0 (s, C-6'), 175.1 (s, C-5) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3065-3030 (=C-H), 2925-2800 (C-H), 1780, 1655 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 481.2486; found: 481.2506;  
calculated for C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 503.2305; found: 503.2332.

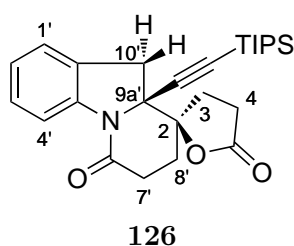
**(2*RS*,9a'*SR*)-9a'-[(Triisopropylsilyl)ethynyl]-7',8',9a',10'-tetrahydro-3*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'(4*H*)-dione (126)**

**and 1-{2-[(Triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol-1-yl}ethanone (127)**

**and 2-[(Triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indole (128)**

The reaction was performed according to **GP2**.

- Composition: 250 mg (0.52 mmol) **87**  
9.6 ml (1.25 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.13 M in THF)  
1.02 g (5.71 mmol) HMPA  
5 ml THF
- Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 20:1 → 1:3).
- Yield: 7 mg (3%) **126** and 20 mg (13%) **128** as brown oils and 54 mg (31%) **127** as a yellow oil.

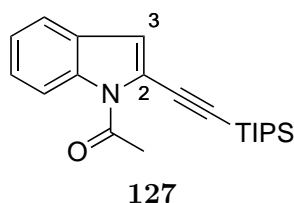


**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 0.93-1.00 [m, 21 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.13-2.16 (m, 1 H, 4-H), 2.30 (ddd,  $J$  = 13.8, 10.4, 4.3 Hz, 1 H, 8'-H), 2.55-2.59, 2.69-2.80 (2 m, 1 H, 5 H, 3-H, 4-H, 7'-H, 8'-H), 3.14, 3.50 (2 d,  $J$  = 14.1 Hz, 2 H, 10'-H), 7.06 (td,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1 H, Ar), 7.20 (dd,  $J$  = 7.5, 0.6 Hz, 1 H, Ar), 7.23 (t,  $J$   $\approx$  7.9 Hz, 1 H, Ar), 8.13-8.14 (m, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 10.9 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.4 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 28.3, 28.9, 29.9, 30.6, 38.6 (5 t, C-4, C-7', C-3, C-8', C-10'), 69.1 (s, C-9a'), 83.6 (s, C-2), 87.2, 106.5 (2 s,  $\equiv$ C), 117.7, 124.3, 124.4, 127.0, 127.9, 141.6 (4 d, 2 s, Ar), 166.4 (s, C-6'), 174.9 (s, C-5) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3015 (=C-H), 2955-2855 (C-H), 1785, 1730 (C=O), 1395 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>SiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 460.2278; found: 460.2213.





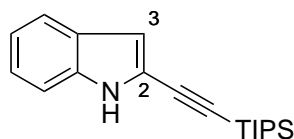
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.09-1.21 [m, 21 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.95 (s, 3 H, Me), 7.03 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.27 (ddd,  $J$  = 7.8, 7.3, 0.9 Hz, 1 H, Ar), 7.38 (ddd,  $J$   $\approx$  8.5, 7.3, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 7.49 (ddd,  $J$   $\approx$  7.8, 1.4, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 8.46 (ddd,  $J$   $\approx$  8.5, 1.4, 0.9 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 11.3 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.6 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 26.8 (q, Me), 98.8, 101.7 (2 s,  $\equiv$ C), 117.2, 119.5, 119.8, 120.3, 124.1, 126.5, 128.5, 136.5 (5 d, 3 s, Ar), 170.4 (s, C=O) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2955-2865 (C-H), 2145 (C $\equiv$ C), 1710 (C=O), 1300 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NOSi<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 340.2091; found: 340.2111;  
calculated for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NOSiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 362.1911; found: 362.1930;  
calculated for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NOSiK<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 378.1650; found: 378.1666;  
calculated for C<sub>42</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 701.3929; found: 701.3925.

**Elemental analysis** (C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NOSi; 339.5): calculated: C 74.28, H 8.61, N 4.13;  
found : C 74.32, H 8.61, N 4.13.



128

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.10-1.21 [m, 21 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6.78-6.80, 7.08-7.15, 7.17-7.34 (3 m, 1 H, 1 H, 2 H, Ar), 7.57 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 8.17 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, NH) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 11.3 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.6 [q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 95.0, 98.7 (2 s,  $\equiv$ C), 109.2, 110.7, 119.0, 120.5, 120.9, 123.6, 127.6, 135.8 (5 d, 3 s, Ar) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3410 (N-H), 2955-2865 (C-H), 2155 (C $\equiv$ C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NSi<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 298.1986; found: 298.2002;  
calculated for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NSiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 320.1805; found: 320.1827;  
calculated for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NSiK<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 336.1544; found: 336.1567.

---

**Elemental analysis** (C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NSi; 297.5): calculated: C 76.70, H 9.15, N 4.71;  
found : C 76.69, H 9.14, N 4.76.

**(3aSR,3bRS,11bSR)-2-(11-Fluoro-3a-hydroxy-1,6-dioxo-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk]carbazol-11b-yl)acetonitrile (129)**

**and (1SR,3aSR,3bRS,11bSR)-2-(11-Fluoro-3a-hydroxy-6-oxo-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk]carbazol-1-yloxy)acetonitrile (130)**

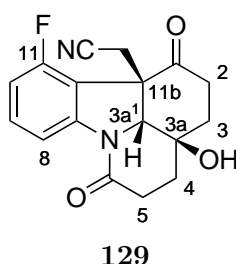
CBZ223/E75

The reaction was performed according to **GP2** (reaction time after addition of bromoacetonitrile: 3 d).

**Composition:** 192 mg (0.60 mmol) **64**  
14.4 ml (1.44 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
1.19 g (6.61 mmol) HMPA  
5 ml THF  
1.51 g (12.6 mmol) bromoacetonitrile

**Purification:** column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 2:1 → 1:1 → 1:2).

**Yield:** 10 mg (5%) **129** as a yellow oil, 66 mg of an inseparable 4:1 mixture of **102** (ca. 32%) and **130** (ca. 7%) as a light yellow solid and 46 mg (28%) **103**.



Data from mixture:

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 1.95-2.04, 2.17-2.27 (2 m, 2 H, 2 H, 3-H, 4-H), 2.38 (ddd, *J* = 16.9, 8.4, 2.7 Hz, 1 H, 5-H), 2.59 (dt, *J* = 17.5, 7.5 Hz, 1 H, 2-H), 2.750\* (ddd, *J* = 16.9, 9.7, 8.6 Hz, 1 H, 5-H), 2.755\* (s, 1 H, OH), 2.91 (ddd, *J* = 17.5, 8.4, 5.9 Hz, 1 H, 2-H), 3.22, 3.34 (2 d, *J* = 17.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CN), 4.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, 3b-H),

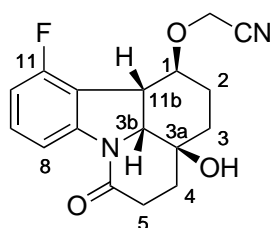
6.84 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 0.6$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 9.2$  Hz, 1 H, 10-H), 7.35 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 5.6$  Hz, 1 H, 9-H), 8.00 (dd,  $J = 8.3, 0.6$  Hz, 1 H, 8-H) ppm. \*The marked signals are overlapping.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 24.6, 30.7, 30.9, 32.6, 34.4$  (5 t,  $\text{CH}_2\text{CN}$ , C-3, C-5, C-4, C-2), 55.7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.5$  Hz, C-11b), 69.1 (s, C-3a), 72.1 (d, C-3b), 112.3 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 20.0$  Hz, C-10), 112.9 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 3.6$  Hz, C-8), 114.1 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 17.7$  Hz, C-11a), 116.8 (s, CN), 132.7 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 8.5$  Hz, C-9), 144.2 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 7.0$  Hz, C-7a), 159.8 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 250.0$  Hz, C-11), 167.8 (s, C-6), 203.9 (s, C-1) ppm.

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 470 MHz):  $\delta = -119.1$  ( $m_c$ , 1 F, 11-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3410$  (O-H), 2980-2855 (C-H), 2250 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1720, 1670 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1655 ( $\text{C}=\text{C}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  : 337.0959; found: 337.0973;  
calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{K}^+$  [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  : 353.0698; found: 353.0706;  
calculated for  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}^+$  [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 651.2026; found: 651.2036.



**130**

The following signals can be assigned to **130**:

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$  5:1, 500 MHz):  $\delta = 1.70$ - $1.79$  (m, 2 H, 2-H, 3-H), 3.10 (ddd,  $J = 12.9, 9.3, 4.6$  Hz, 1 H, 1-H), 3.23 ( $s_{br}$ , 1 H, OH), 3.93 (dd,  $J = 6.5, 1.0$  Hz, 1 H, 3b-H), 4.08, 4.21 (2 d,  $J = 16.4$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 6.78 (t,  $^3J_{\text{HF}} = ^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz, 1 H, 9-H), 7.84 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz, 1 H, 8-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$  5:1, 126 MHz):  $\delta = 23.3, 29.1, 30.8, 33.7$  (4 t, C-2, C-3, C-5, C-4), 42.0 (d, C-11b), 54.6 (d,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 66.1 (s, C-3a), 69.1, 82.5 (2 d, C-3b, C-1), 112.0 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 21.2$  Hz, C-10), 113.5 (dd,  $^4J_{\text{CF}} = 3.4$  Hz, C-8), 116.1 (s, CN), 120.0 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 22.1$  Hz, C-11a), 130.0 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 7.9$  Hz, C-9), 143.5 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 7.8$  Hz,

C-7a), 158.7 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 247.8$  Hz, C-11), 167.7 (s, C-6) ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$  5:1, 376 MHz):  $\delta = -113.34$  to  $-113.28$  (m, 1 F, 11-F) ppm.

**IR** (ATR): The IR spectra of **130** was not recorded because **130** was only obtained as part of a product mixture.

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 339.1115; found: 339.1193;  
calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 355.0855; found: 355.0911.

(3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-2-(10-Fluoro-3a-hydroxy-1,6-dioxo-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-11b-yl)acetonitrile (**131**)

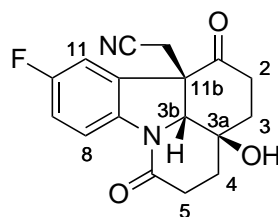
and (*SR*)-10-Fluoro-3a-hydroxy-3,3a,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-1,6(2*H*)-dione (**133**)

and [(1*SR*,3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-2-(10-Fluoro-3a-hydroxy-6-oxo-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-1-yl)oxy]acetonitrile (**132**)

CBZ224/E76

The reaction was performed according to **GP2** (reaction time after addition of bromo acetonitrile: 3 d).

Composition: 120 mg (0.38 mmol) **65**  
9.02 ml (0.90 mmol)  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF)  
741 mg (4.13 mmol) HMPA  
4 ml THF  
947 mg (7.89 mmol) bromo acetonitrile  
Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  EtOAc).  
Yield: 36 mg (30%) **131** as a light yellow solid, 8 mg (8%) **133** as a yellow solid, 7 mg (6%) **132** as a yellow oil and 29 mg (28%) **105**.



131

**Melting range:** 224-228 °C.

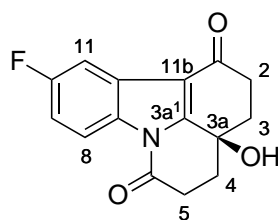
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$  5:1, 500 MHz):  $\delta = 1.80\text{-}1.91$  (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.02 (ddd,  $J = 14.5, 10.3, 8.0$  Hz, 1 H, 4-H), 2.06-2.13 (m, 1 H, 3-H), 2.20 (ddd,  $J = 17.9, 8.0, 2.3$  Hz, 1 H, 5-H), 2.44 (td,  $J = 17.6, 7.6$  Hz, 1 H, 2-H), 2.62 (ddd,  $J \approx 18.6, 10.3, 8.4$  Hz, 1 H, 5-H), 2.69 (ddd,  $J = 17.6, 8.4, 5.8$  Hz, 1 H, 2-H), 2.94, 3.14 (2 d,  $J = 17.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 4.29 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, 3b-H), 6.86 (dd,  $^3J_{\text{HF}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 1 H, 11-H), 6.95 (td,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 8.8$  Hz, 1 H, 9-H), 8.03 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 4.7$  Hz, 1 H, 8-H) ppm. The signal for the OH group could not be assigned unambiguously.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$  5:1, 126 MHz):  $\delta = 26.7, 29.2, 30.5, 32.4, 33.9$  (5 t,  $\text{CH}_2\text{CN}$ , C-3, C-5, C-4, C-2), 55.4 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.8$  Hz, C-11b), 67.6 (s, C-3a), 71.3 (d, C-3b), 111.4 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 25.0$  Hz, C-9/C-11)\*, 116.4 (s, CN), 116.9 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 23.0$  Hz, C-11/C-9)\*, 117.7 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 8.1$  Hz, C-8), 129.7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8.2$  Hz, C-11a), 138.3 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 2.3$  Hz, C-7a), 159.7 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 245.4$  Hz, C-10), 168.3 (s, C-6), 205.7 (s, C-1) ppm. \*exact assignment not possible

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$  5:1, 470 MHz):  $\delta = -112.2$  (dd,  $J \approx 13.2, 6.7$  Hz, 1 F, 10-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3385$  (O-H), 2990-2820 (C-H), 2250 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1715, 1655 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1645 ( $\text{C}=\text{C}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS:** calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  : 315.1139; found: 315.1150;  
 calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  : 337.0959; found: 337.0974;  
 calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{K}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$  : 353.0698; found: 353.0680;  
 calculated for  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}^+ [2\text{M}+\text{Na}]^+$ : 651.2026; found: 651.2024.



133

**Melting point:** 195-198 °C.

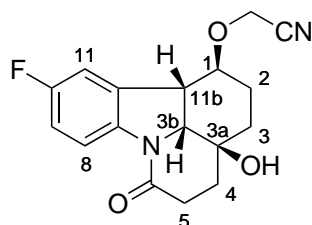
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 2.16 (td,  $J$  = 13.7, 4.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.27 (ddd,  $J$  = 13.8, 13.1, 4.7 Hz, 1 H, 4-H), 2.37-2.43 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.66 (ddd,  $J$  = 18.0, 4.7, 2.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.84 (ddd,  $J$  = 17.6, 4.3, 2.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.05 (ddd,  $J$  = 18.0, 13.1, 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 3.36 (s, 1 H, OH), 3.43 (ddd,  $J$  = 17.6, 13.7, 5.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.04 (td,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.0 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.6 Hz,  $^3J_{\text{HF}}$  = 9.0 Hz, 1 H, 9-H), 7.64 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.7 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.6 Hz, 1 H, 11-H), 8.15 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 9.0 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 4.6 Hz, 1 H, 8-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 30.2, 34.1, 34.2, 37.1 (4 t, C-3, C-5, C-4, C-2), 63.8 (s, C-3a), 107.4 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 25.1 Hz, C-9/C-11)\*, 114.0 (d,  $^4J_{\text{CF}}$  = 3.9 Hz, C-7a), 114.3 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 24.9 Hz, C-11/C-9)\*, 117.3 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 9.3 Hz, C-8), 125.5 (d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 11.2 Hz, C-11a), 130.8, 151.4 (2 s, C-11b, C-3a<sup>1</sup>), 160.7 (d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 243.4 Hz, C-10), 168.1 (s, C-6), 194.3 (s, C-1) ppm. \*exact assignment not possible

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 470 MHz):  $\delta$  = -115.6 to -115.5 (m, 1 F, 10-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3035-3005 (=C-H), 2990-2925 (C-H), 1740 (C=O), 1665 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>FNO<sub>3</sub><sup>-</sup> [M-H]<sup>-</sup> : 272.0728; found: 272.0768;  
calculated for C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>-</sup> [2M-H]<sup>-</sup>: 545.1530; found: 545.1593.



132

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.76-1.82 (m, 1 H, 3-H), 1.87 (td,  $J$  = 13.2, 3.3 Hz, 1 H, 3-H), 1.91-2.04, 2.06-2.14 (2 m, 3 H, 1 H, 2-H, 4-H), 2.56 (ddd,  $J$  = 18.5, 12.8, 6.9 Hz, 1 H, 5-H), 2.70 (ddd,  $J$  = 18.5, 6.7, 2.0 Hz, 1 H, 5-H), 3.08-3.14 (m, 2 H, 1-H, 11b-H), 4.04 (dd,  $J$  = 5.9, 1.9 Hz, 1 H, 3b-H), 4.13, 4.26 (2 d,  $J$  = 16.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CN), 6.98 (td,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.9 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.7 Hz,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.9 Hz, 1 H, 9-H), 7.10 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 7.9 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.7 Hz, 1 H, 11-H), 8.10 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.9 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 4.8 Hz, 1 H, 8-H) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 23.1, 29.6, 30.5, 34.8 (4 t, C-2, C-3, C-5, C-4), 44.8 (d, C-11b), 54.8 (t, CH<sub>2</sub>CN), 67.2 (s, C-3a), 68.7, 82.2 (2 d, C-3b, C-1), 112.5 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 24.0 Hz, C-9/C-11)\*, 114.8 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 22.6 Hz, C-11/C-9)\*, 116.0 (s, CN), 118.6 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 8.3 Hz, C-8), 135.4 (d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 8.5 Hz, C-11a), 137.4 (d,  $^4J_{\text{CF}}$  = 2.2 Hz, C-7a), 159.7 (d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 244.1 Hz, C-10), 166.6 (s, C-6) ppm. \*exact assignment not possible

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 470 MHz):  $\delta$  = -117.1 (m<sub>c</sub>, 1 F, 10-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3390 (O-H), 2985-2860 (C-H), 2210 (C $\equiv$ N), 1660 (C=O), 1605 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 317.1298; found: 317.1321;  
calculated for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 339.1115; found: 339.1148;  
calculated for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 355.0855; found: 355.0884;  
calculated for C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 655.2339; found: 655.2384.

**(3aSR,3bRS,11bSR)-2-(9-Fluoro-3a-hydroxy-1,6-dioxo-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahydro-1H-pyrido[3,2,1-jk]carbazol-11b-yl)acetonitrile (134)**

**and (2RS,9a'RS)-3'-Fluoro-10'-methylene-3,4,7',8',9a',10'-hexahydro-5H,6'H-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-a]indole]-5,6'-dione (137)**

CBZ214/E77

The reaction was performed according to **GP2** (reaction time after addition of bromoacetonitrile: 16 h).

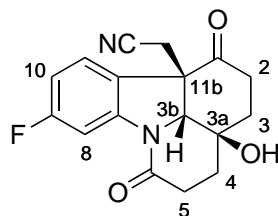
Composition: 104 mg (0.33 mmol) **67**  
7.82 ml (0.78 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
642 mg (3.58 mmol) HMPA

4 ml THF

860 mg (7.16 mmol) bromo acetonitrile

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:3 → EtOAc).

Yield: 49 mg (48%) **134** as a highly viscous yellow oil which slowly solidifies.



**134**

**Melting range:** 185-204 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 700 MHz):  $\delta$  = 1.84 (ddt,  $J$  = 14.7, 8.5, 2.2 Hz, 1 H, 3-H), 1.89 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H), 2.01 (ddd,  $J$  = 14.7, 10.1, 8.5 Hz, 1 H, 3-H), 2.11 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H), 2.21 (ddd,  $J$  = 18.4, 8.5, 2.2 Hz, 1 H, 2-H), 2.47 (dt,  $J$  = 17.3, 7.1 Hz, 1 H, 5-H), 2.59 (ddd,  $J$  = 18.4, 10.1, 8.5 Hz, 1 H, 5-H), 2.72 (ddd,  $J$  = 17.3, 8.4, 6.7 Hz, 1 H, 2-H), 2.92, 3.12 (2 d,  $J$  = 17.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CN), 4.30 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H, 3b-H), 6.75 (td,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.5 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.4 Hz,  $^3J_{\text{HF}}$  = 8.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.07 (dd,  $^3J_{\text{HH}}$  = 8.5 Hz,  $^4J_{\text{HF}}$  = 5.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.81 (dd,  $^3J_{\text{HF}}$  = 9.8 Hz,  $^4J_{\text{HH}}$  = 2.4 Hz, 1 H, 8-H) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 176 MHz):  $\delta$  = 27.0, 29.4, 30.7, 32.3, 33.9 (5 t, CH<sub>2</sub>CN, C-3, C-5, C-4, C-2), 55.0, 67.9 (2 s, C-11b, C-3a), 71.8 (d, C-3b), 104.8 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 29.1 Hz, C-8), 111.7 (dd,  $^2J_{\text{CF}}$  = 23.6 Hz, C-10), 116.6 (s, CN), 123.4 (d,  $^4J_{\text{CF}}$  = 2.4 Hz, C-11a), 124.9 (dd,  $^3J_{\text{CF}}$  = 10.3 Hz, C-11), 143.5 (d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 12.8 Hz, C-7a), 163.9 (d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 247.4 Hz, C-9), 168.9 (s, C-6), 205.8 (s, C-1) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 376 MHz):  $\delta$  = -109.2 (m<sub>c</sub>, 1 F, 9-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3425 (O-H), 2950-2855 (C-H), 2250 (C≡N), 1710, 1670 (C=O), 1600 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 315.1139; found: 315.1172;



calculated for  $C_{17}H_{15}FN_2O_3Na^+$   $[M+Na]^+$ : 337.0959; found: 337.0964;  
calculated for  $C_{17}H_{15}FN_2O_3K^+$   $[M+K]^+$ : 353.0698; found: 353.0772.

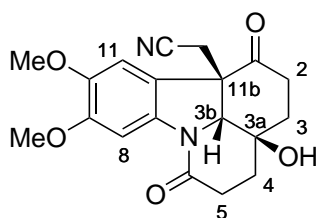
**2-((3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-3a-Hydroxy-9,10-dimethoxy-1,6-dioxo-2,3,3a,3b,4,5,6,11b-octahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-11b-yl)acetonitrile (135)**

**and (*SR*)-3a-Hydroxy-9,10-dimethoxy-3,3a,4,5-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-1,6(2*H*)-dione (136)**

CBZ255/E78

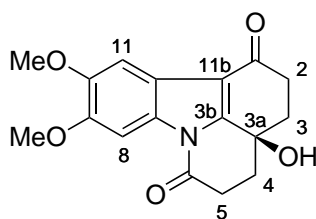
The reaction was performed according to **GP2** (reaction time after addition of bromo acetonitrile: 16 h).

Composition: 345 mg (0.95 mmol) **74**  
22.9 ml (2.29 mmol)  $SmI_2$  (0.1 M in THF)  
1.71 g (9.55 mmol) HMPA  
9 ml THF  
1.15 g (9.55 mmol) bromo acetonitrile  
Purification: column chromatography ( $SiO_2$ ; hexane:EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  EtOAc).  
Yield: 143 mg (42%) **135** and 59 mg (20%) **136** as colorless solids.

**135**

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 250 MHz):  $\delta$  = 1.92 (ddd,  $J$  = 14.3, 9.0, 3.7 Hz, 1 H, 4-H), 2.03 (ddd,  $J$  = 14.3, 7.7, 7.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.11-2.25 (m, 2 H, 4-H), 2.34 (ddd,  $J$  = 18.1, 8.8, 5.2 Hz, 1 H, 5-H), 2.57 (ddd,  $J$  = 17.1, 7.4, 3.7 Hz, 1 H, 2-H), 2.65 ( $m_c$ , 1 H, 5-H), 2.82 (ddd,  $J$  = 17.1, 9.0, 7.7 Hz, 1 H, 2-H), 2.97, 3.11 (2 d,  $J$  = 17.1 Hz, 2 H,  $CH_2CN$ ), 3.80, 3.87 (2 s, 3 H, 3 H, OMe), 4.36 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H, 3b-H), 6.59 (s, 1 H, 11-H), 7.81 (s, 1 H, 8-H) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

The spectroscopic data are in agreement with the literature.<sup>[105]</sup>



**136**

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 2.11 (td,  $J$  = 13.5, 4.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.23 (ddd,  $J$  = 13.5, 4.6 Hz, 1 H, 4-H), 2.33-2.38 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 2.58 (ddd,  $J$  = 17.6, 4.8, 2.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.80 (ddd,  $J$  = 17.5, 4.6, 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 3.06 (ddd,  $J$  = 17.6, 13.4, 4.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.38 (ddd,  $J$  = 17.5, 13.4, 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.66 (s, 1 H, OH), 3.89 (s, 6 H, OMe), 7.36 (s, 1 H, 11-H), 7.76 (s, 1 H, 8-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 30.4, 34.4, 34.5, 37.4 (4 t, C-3, C-5, C-4, C-2), 56.12, 56.15 (2 q, OMe), 63.7 (s, C-3a), 99.3, 102.7, 114.4, 117.5, 129.0, 148.0, 148.5, 148.7 (2 d, 6 s, Ar), 168.7 (s, C-6), 194.6 (s, C-1) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3390 (O-H), 3000-2835 (C-H), 1720, 1660 (C=O), 1650 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 316.1179; found: 316.1182;  
 calculated for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 338.0999; found: 338.1008;  
 calculated for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 354.0738; found: 354.0775.

### Cyclization of cyanomethyl-substituted precursor **66**

CBZ244/E79

The reaction was performed according to **GP2** (reaction time after addition of bromo acetonitrile: 10 h).

Composition: 259 mg (0.72 mmol) **66**  
 18.1 ml (1.81 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
 1.49 g (8.32 mmol) HMPA  
 6 ml THF  
 1.72 g (14.4 mmol) bromo acetonitrile

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:3 → EtOAc).  
 Yield: 89 mg (39%) **131** and 19 mg (10%) **133**.

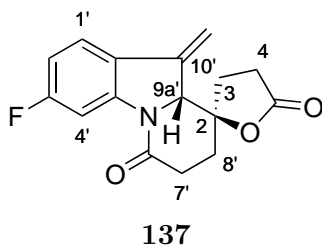
**(2*RS*,9*a'**RS*)-3'-Fluoro-10'-methylene-3,4,7',8',9*a'*,10'-hexahydro-5*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'-dione (**137**)**

CBZ245/E80

The reaction was performed according to **GP2** (reaction time after addition of bromo acetonitrile: 10 h).

Composition: 171 mg (0.48 mmol) **68**  
 11.5 ml (1.15 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
 941 mg (5.25 mmol) HMPA  
 5 ml THF  
 1.15 g (9.54 mmol) bromo acetonitrile

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:3 → EtOAc).  
 Yield: 67 mg (45%) **134** and 22 mg (16%) **137** as the major component in a mixture with other compounds as a yellow solid.



Data from mixture:

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 5:1, 700 MHz): δ = 1.96 (ddd, *J* = 13.3, 9.8, 6.2 Hz, 1 H, 4-H), 2.06-2.19 (m, 2 H, 8'-H), 2.43 (ddd, *J* = 13.7, 9.8, 7.1 Hz, 1 H, 4-H), 2.56-2.72 (m, 3 H, 3-H, 7'-H), 2.89 (ddd, *J* = 18.0, 9.6, 5.0 Hz, 1 H, 7'-H), 5.03 (t, *J* ≈ 2.7 Hz, 1 H, 9*a'*-H), 5.27, 5.60 (2 d, *J* = 2.7 Hz, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 6.82 (td, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.5 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> = 8.5 Hz, 1 H, 2'-H), 7.42 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.5 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HF</sub> = 5.5 Hz, 1 H, 1'-H), 7.96 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> = 9.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.4 Hz, 1 H, 4'-H) ppm.

**(2'*RS*,4a*SR*)-2,3,4a,5-Tetrahydro-1*H*,3'*H*-spiro[benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-4,2'-furan]-1,5'(4'*H*)-dione (138)**

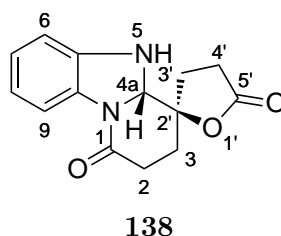
CBZ023/E81

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 338 mg (1.12 mmol) **97**  
29.8 ml (2.98 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
2.42 g (13.6 mmol) HMPA  
10 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:1 → EtOAc).

Yield: 87 mg (39%) **138** as a yellow solid.

**138**

**Melting point:** 229-232 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 2.02-2.09, 2.55-2.68 (2 m, 2 H, 4 H, 2-H, 3-H, 3'-H, 4'-H), 2.19 (ddd,  $J$  = 12.9, 10.1, 8.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.36 (ddd,  $J$  = 12.7, 9.0, 7.3 Hz, 1 H, 4'-H), 5.62 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, 4a-H), 6.60-6.67 (m, 2 H, Ar), 6.77 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, NH), 6.84 (td,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, Ar), 7.66 (dd,  $J$  = 7.6, 1.0 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 23.5, 28.3, 29.21, 29.23 (4 t, C-2, C-3, C-3', C-4'), 78.2 (d, C-4a), 83.9 (s, C-2'), 109.6, 114.6, 118.7, 124.5, 131.9, 141.7 (4 d, 2 s, Ar), 165.5 (s, C-1), 175.9 (s, C-5') ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3300 (N-H), 2930-2880 (C-H), 1780, 1660 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 259.1078; found: 259.1060;  
calculated for C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 281.0897; found: 281.0880.

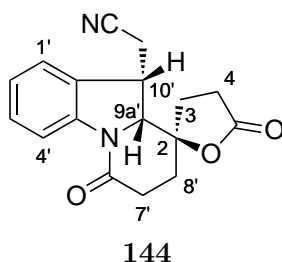
**Elemental analysis** ( $C_{14}H_{14}N_2O_3$ ; 258.3): calculated: C 65.11, H 5.46, N 10.85;  
found : C 65.13, H 5.37, N 10.79.

#### 4.6 Electrocyclization of an Indolyl Ketone

##### (2*RS*,9*a'**RS*,10'*SR*)-2-(5,6'-Dioxo-4,5,7',8',9*a'*,10'-hexahydro-3*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indol]-10'-yl)acetonitrile (**144**)

112 mg (0.33 mmol) of **1** were placed in a teflon reaction vessel (undivided cell) equipped with a magnetic stirring bar and 300 mg (1.32 mmol) of MTES and 7 ml of *i*PrOH were added subsequently. After addition of the solvent the electrodes (Pb cathode [1.6 · 0.9 cm = 1.44 cm<sup>2</sup>] and glassy carbon anode) were placed in the reaction vessel. Electrolysis was carried out with a constant current of 7.2 mA ( $\hat{=} j = 5 \text{ mA/cm}^2$ ;  $Q = 4 \text{ F/mol}$ ) at room temperature. The reaction was quenched by addition of satd. aq. NaHCO<sub>3</sub> solution and *tert*-butylmethylether. The water layer was extracted with *tert*-butylmethylether and the combined organic phase was washed with water and brine, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtrated and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 1:1 → 1:2) and 7 mg (7%) of **144** were obtained as a light yellow oil.

MZ-  
003D/E82



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta = 2.12$ -2.19 (m, 2 H, 3-H, 8'-H), 2.25 (dt,  $J = 12.8, 9.9$  Hz, 1 H, 3-H), 2.33 (dt,  $J = 13.0, 9.4$  Hz, 1 H, 8'-H), 2.66-2.74, 2.76-2.83\* (2 m, 2 H, 1 H, 4-H, 7'-H), 2.80\* (dd,  $J = 17.1, 6.7$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CN), 2.91 (ddd,  $J = 18.6, 8.9, 2.3$  Hz, 1 H, 4-H), 3.00 (dd,  $J = 17.1, 4.0$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CN), 3.65 (m<sub>c</sub>, 1 H, 10'-H), 4.38 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H, 9*a'*-H), 7.17 (td,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1 H, Ar), 7.34 (t,  $J \approx 7.8$  Hz, 1 H, Ar), 7.41 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, Ar), 8.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signals are overlapping.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta = 22.3, 24.9, 27.6, 29.8, 32.5$  (5 t, CH<sub>2</sub>CN, C-3, C-7',

C-4, C-8'), 38.8, 68.4 (2 d, C-10', C-9a'), 83.7 (s, C-2), 116.9 (s, CN), 117.1, 123.6, 125.2, 128.3, 129.8, 142.2 (4 d, 2 s, Ar), 166.2 (s, C-6'), 174.4 (s, C-5) ppm.

**ESI-MS:** calculated for  $C_{17}H_{17}N_2O_3^+ [M+H]^+$  : 297.1234; found: 297.1236;  
calculated for  $C_{17}H_{16}N_2O_3Na^+ [M+Na]^+$  : 319.1053; found: 319.1060;  
calculated for  $C_{17}H_{16}N_2O_3K^+ [M+K]^+$  : 335.0793; found: 335.0777;  
calculated for  $C_{34}H_{32}N_4O_6Na^+ [2M+Na]^+$ : 615.2214; found: 615.2215.

#### 4.7 Intermolecular Samarium Diiodide-induced Cyclizations

1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (2*RS*,3*RS*,2'(*SR*))-2'-(2-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)indoline-1,3-dicarboxylate (**155**)

and 1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (2*RS*,3*RS*,2'(*RS*))-2'-(2-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)indoline-1,3-dicarboxylate (**156**)

and 1-(*tert*-Butyl) 3-methyl indoline-1,3-dicarboxylate (**157**)

CBZ200/E83

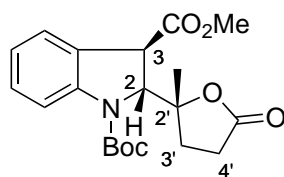
The reaction was performed according to **GP12** (reaction time: <2 min).

Composition: 115 mg (0.42 mmol) **49**  
79 mg (0.55 mmol) ethyl levulinate  
10.0 ml (1.00 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
821 mg (4.58 mmol) HMPA  
4 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 2:1 → 1:1).

Yield: 53 mg (34%) **155** and 42 mg (27%) **156** as yellow oils and 24 mg (21%) **157** as a colorless oil.

---



155

**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.15$  (s, 3 H, Me), 1.59 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.85-1.95, 2.49-2.80 (2 m, 1 H, 3 H, 3'-H, 4'-H), 3.70 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.99 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 3-H), 5.07 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1 H, 2-H), 7.03 (td,  $J \approx 7.5, 1.0$  Hz, 1 H, Ar), 7.25 (td,  $J \approx 7.9, 1.0$  Hz, 1 H, Ar), 7.36 (d,  $J \approx 7.5$  Hz, 1 H, Ar), 7.51\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

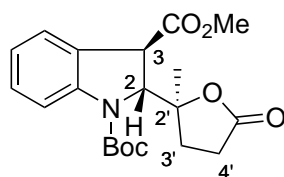
**$^{13}\text{C NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 21.4, 28.2$  [2 q, Me,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 28.7, 31.3 (2 t, C-3', C-4'), 47.8, 65.7 (2 d, C-3, C-2), 82.3, 87.0 [2 s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , C-2'], 117.4, 123.8, 125.2, 128.8, 128.9, 142.8 (4 d, 2 s, Ar), 153.2 (s,  $\text{NCO}_2t\text{-Bu}$ ), 52.7, 170.9 (q, s,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 176.0 (s, C-5') ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3080, 3050$  (=C-H), 2980-2850 (C-H), 1775, 1740, 1700 (C=O), 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  : 398.1574; found: 398.1587;  
 calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{K}^+$  [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  : 414.1313; found: 414.1325;  
 calculated for  $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Na}^+$  [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 773.3256; found: 773.3261.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ ; 375.4): calculated: C 63.99, H 6.71, N 3.73;  
 found : C 60.53, H 6.29, N 3.58.

A better elemental analysis could not be obtained.



156

**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.41^*$  (s, 3 H, Me), 1.56 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.94 (*m<sub>c</sub>*, 1 H, 3'-H), 2.45-2.65 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H), 3.72 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.96 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 3-H), 5.05 (d,

$J = 1.9$  Hz, 1 H, 2-H), 7.03 (t,  $J \approx 7.5$  Hz, 1 H, Ar), 7.24 (t,  $J \approx 7.9$  Hz, 1 H, Ar), 7.35 (d,  $J \approx 7.6$  Hz, 1 H, Ar), 7.52\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signals are broadened due to the presence of rotamers.

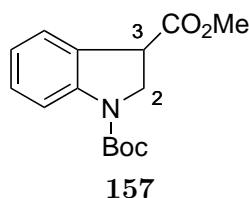
**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 23.6, 28.1$  [2 q, Me,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 29.0, 30.2 (2 t, C-3', C-4'), 48.0, 67.3 (2 d, C-3, C-2), 82.3, 87.8 [2 s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , C-2'], 117.0, 123.7, 125.2, 128.5, 128.9, 142.6 (4 d, 2 s, Ar), 153.3 (s,  $\text{NCO}_2t\text{-Bu}$ ), 52.8, 171.1 (q, s,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 175.7 (s, C-5') ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3085, 3050$  (=C-H), 2980-2850 (C-H), 1775, 1735, 1700 (C=O), 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  : 398.1574; found: 398.1600;  
calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{K}^+$  [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  : 414.1313; found: 414.1333;  
calculated for  $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Na}^+$  [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 773.3256; found: 773.3256.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ ; 375.4): calculated: C 63.99, H 6.71, N 3.73;  
found : C 61.70, H 6.57, N 3.61.

A better elemental analysis could not be obtained.



**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.56$  (s, 9 H, *t*-Bu), 3.78 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 4.06-4.15, 4.16-4.28 (2 m, 1 H, 1 H, 2-H, 3-H), 4.38\* (*dd<sub>br</sub>*,  $J = 10.5, 5.3$  Hz, 1 H, 2-H), 6.96 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1 H, Ar), 7.23 (t,  $J \approx 7.6$  Hz, 1 H, Ar), 7.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, Ar), 7.88\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signals are broadened due to the presence of rotamers. The  $^1\text{H}$  NMR data are in good agreement with the literature.<sup>[134]</sup>

### 1-(*tert*-Butyl) 3-ethyl indoline-1,3-dicarboxylate (158)

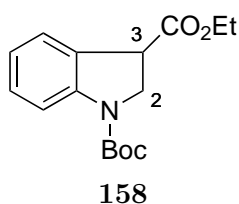
The reaction was performed according to **GP12** (reaction time: 12 h).



Composition: 115 mg (0.42 mmol) **49**  
 85 mg (0.59 mmol) ethyl levulinate  
 10.0 ml (1.00 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
 821 mg (4.58 mmol) HMPA  
 4 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 2:1).

Yield: 50 mg (32%) as a 6:1 mixture of diastereomers **155** and **156**, 20 mg (13%) **156** and 37 mg (37%) as a 1:0.7 mixture of **157** and **158** as a colorless oil.



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz): δ = 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.57 (s, 9 H, *t*-Bu), 4.06-4.15, 4.17-4.27, 4.35-4.42 (3 m, 1 H, 3 H, 1 H, 2-H, 3-H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.96 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 7.23 (t, *J* ≈ 7.6 Hz, 1 H, Ar), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.47\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ = 14.2, 28.1 [2 q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 44.2 (d, C-3), 49.7, 61.5 (2 t, C-2, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 81.8 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 115.1, 121.6, 123.9, 127.5, 128.9, 142.7 (4 d, 2 s, Ar), 152.1 (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu), 171.4 (s, CO<sub>2</sub>Et) ppm.

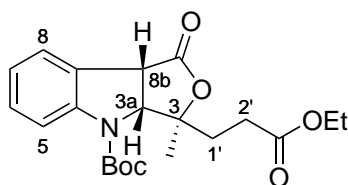
ESI-MS: calculated for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 314.1363; found: 314.1369.

*tert*-Butyl (3*SR*,3*aRS*,8*bSR*)-3-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-3-methyl-1-oxo-1,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]indole-4-carboxylate (**159**)

and *tert*-Butyl (3*RS*,3*aRS*,8*bSR*)-3-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-3-methyl-1-oxo-1,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]indole-4-carboxylate (**160**)

The reaction was performed according to **GP12** (reaction time: 3 d).

- Composition: 121 mg (0.44 mmol) **49**  
93 mg (0.65 mmol) ethyl levulinate  
10.0 ml (1.00 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
4 ml THF
- Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 2:1).
- Yield: 13 mg (8%) **159** and 21 mg (12%) **160** as colorless oils and 6 mg (5%) unreacted starting material **49**.

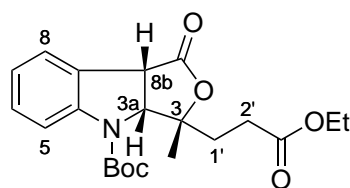
**159**

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.16 (s, 3 H, Me), 1.24 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.56 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.87-1.93, 2.51-2.76 (2 m, 1 H, 3 H, 1'-H, 2'-H), 3.97 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 8b-H), 4.13 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.07 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H, 3a-H), 7.03 (td,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 7.25 (td,  $J$   $\approx$  7.8, 1.3 Hz, 1 H, Ar), 7.37 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.53\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.0, 21.6, 28.3 [3 q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Me, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.7, 29.7 (2 t, C-1', C-2'), 51.0 (d, C-8b), 61.6 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 65.8 (d, C-3a), 82.3, 87.2 [2 s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C-3], 117.5, 122.0, 123.8, 125.1, 128.9, 142.9 (4 d, 2 s, Ar), 153.3 (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu), 170.5 (s, CO<sub>2</sub>Et), 176.0 (s, C-9) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3085, 3050 (=C-H), 2980-2850 (C-H), 1780, 1735, 1705 (C=O), 1600 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 412.1731; found: 412.1749;  
calculated for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup>: 428.1470; found: 428.1482.



160

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3 H, Me), 1.56 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.90-1.99, 2.51-2.58 (2 m, 1 H, 3 H, 1'-H, 2'-H), 3.93 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 8b-H), 4.16 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.05 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H, 3a-H), 7.02 (td,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 7.24 (t,  $J$   $\approx$  7.7 Hz, 1 H, Ar), 7.35 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.53\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta$  = 14.0, 23.6, 28.2 [3 q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , Me,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 29.0, 30.2 (2 t, C-1', C-2'), 52.8 (d, C-8b), 61.7 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 67.2 (d, C-3a), 82.2, 87.8 [2 s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , C-3], 117.0, 123.66, 123.69, 125.1, 128.8, 142.7 (4 d, 2 s, Ar), 153.3 (s,  $\text{NCO}_2t\text{-Bu}$ ), 170.6 (s,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 175.7 (s, C-9) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3085, 3050 (=C-H), 2980-2850 (C-H), 1775, 1735, 1705 (C=O), 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 412.1731; found: 412.1741;  
 calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{K}^+$  [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  : 428.1470; found: 428.1470.

**1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (2*RS*,3*RS*)-2-(5-ethoxy-2-hydroxy-5-oxopentan-2-yl)indoline-1,3-dicarboxylate (161)**

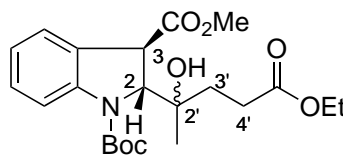
AG15/E86

The reaction was performed according to **GP12** (reaction time: 5 min; temperature: -40 °C).

Composition: 116 mg (0.42 mmol) **49**  
 87 mg (0.61 mmol) ethyl levulinate  
 10.0 ml (1.00 mmol)  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF)  
 821 mg (4.58 mmol) HMPA  
 4 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 2:1).

Yield: 9 mg (5%) **161** as a colorless oil and 43 mg (37%) **157**.



**161**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 0.92 (s, 3 H, Me), 1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.58 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.80-1.92, 2.47-2.59 (2 m, 2 H, 2 H, 3'-H, 4'-H), 3.73 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 3.86 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 3-H), 4.13 (*m<sub>c</sub>*, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.94 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H, 2-H), 7.01 (td,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 7.24 (td,  $J$   $\approx$  7.9, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 7.34 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.48\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, Ar) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 14.2, 21.1, 28.3 [3 q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Me, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 29.7, 33.4 (2 t, C-3', C-4'), 48.2 (d, C-3), 60.5 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 69.1 (d, C-2), 75.1, 83.0 [2 s, C-2', C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 116.8, 123.4, 125.4, 128.5, 128.9, 142.5 (4 d, 2 s, Ar), 154.8 (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu), 52.8, 171.3 (q, s, CO<sub>2</sub>Me), 174.2 (s, CO<sub>2</sub>Et) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3450 (O-H), 2980-2855 (C-H), 1735, 1705 (C=O), 1600 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

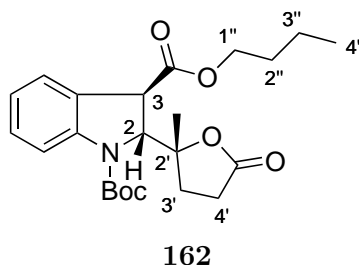
ESI-MS: calculated for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 444.1993; found: 444.2011;  
calculated for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup>: 460.1732; found: 460.1748.

**1-(*tert*-Butyl) 3-butyl (2*RS*,3*RS*,2'(*S*))-2'-(2-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)indoline-1,3-dicarboxylate (162)**

AG19/E87

88 mg (0.23 mmol) of **155**, dissolved in 1 ml of abs. THF, were added dropwise to a solution of LDA (generated *in situ* from 0.04 ml (0.28 mmol) of DIPA and 0.10 ml (0.26 mmol) of *n*-BuLi at -78 °C in 4 ml abs. THF) and the solution was stirred for 2 h at -78 °C and then for 18 h at room temperature. Afterwards, the reaction was quenched by addition of sat. NaHCO<sub>3</sub> solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted three times with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were washed with brine,

dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 2:1) and 14 mg (14%) of **162** were obtained as a yellow oil.



$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz):  $\delta$  = 0.90 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3 H, 4''-H), 1.17 (s, 3 H, Me), 1.31-1.38, 1.56-1.62 $^\ddagger$  (2 m, 2 H, 2 H, 3''-H, 2''-H), 1.57 $^\ddagger$  (s, 9 H, *t*-Bu), 1.87-1.92 (m, 1 H, 3'-H), 2.57 $^\ddagger$  (ddd,  $J$  = 15.0, 10.1, 5.5 Hz, 1 H, 3'-H), 2.60\* $^\ddagger$  ( $m_c$ , 1 H, 4'-H), 2.67-2.74\* (m, 1 H, 4'-H), 3.97 ( $s_{br}$ , 1 H, 3-H), 4.09 ( $m_c$ , 2 H, 1''-H), 5.08 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.04 (td,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1 H, Ar), 7.25 ( $m_c$ , 1 H, Ar), 7.36 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.54\* ( $s_{br}$ , 1 H, Ar) ppm. \*the marked signals are broadened due to the presence of rotamers.  $^\ddagger$ the marked signals are overlapping.

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz):  $\delta$  = 13.6, 19.0 (2 t, C-4'', C-3''), 21.6, 28.3 [2 q, Me,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 28.8, 30.5, 31.4 (3 t, C-3', C-2'', C-4'), 48.1 (d, C-3), 65.5 (t, C-1''), 65.7 (d, C-2), 82.3, 87.1 [2 s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , C-2'], 117.4, 123.8, 125.1, 128.9, 129.1, 142.9 (4 d, 2 s, Ar), 153.3 (s,  $\text{NCO}_2t\text{-Bu}$ ), 170.5 (s,  $\text{CO}_2\text{Bu}$ ), 176.0 (s, C-5') ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3450 (O-H), 2960-2850 (C-H), 1785, 1735, 1710 (C=O), 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 440.2044; found: 440.2090;  
calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{K}^+$  [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  : 456.1783; found: 456.1833.

1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (2*RS*,3*RS*,2'(*SR*))-5-methoxy-2'-(2-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)indoline-1,3-dicarboxylate (**164**)

and 1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (2*RS*,3*RS*,2'(*RS*))-5-methoxy-2'-(2-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)indoline-1,3-dicarboxylate (**165**)

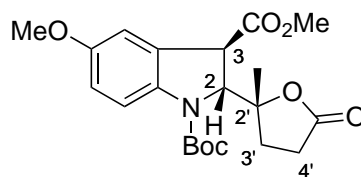
AG16/E88

The reaction was performed according to **GP12** (reaction time: <2 min).

Composition: 129 mg (0.42 mmol) **46**  
81 mg (0.56 mmol) ethyl levulinate  
10.0 ml (1.00 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
821 mg (4.58 mmol) HMPA  
4 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 2:1).

Yield: 51 mg (30%) **164** and 30 mg (18%) **165** and 45 mg (35%) **166** as yellow oils.



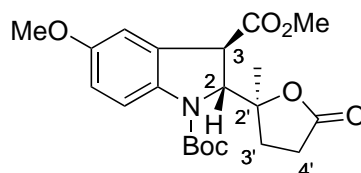
**164**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.15 (s, 3 H, Me), 1.55 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.86-1.93, 2.51-2.76 (2 m, 1 H, 3 H, 3'-H, 4'-H), 3.70, 3.78 (2 s, 3 H, 3 H, OMe, CO<sub>2</sub>Me), 3.94 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 3-H), 5.04 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H, 2-H), 6.79 (dd,  $J$  = 8.8, 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 6.92 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.41\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 7-H) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 21.4, 28.2 [2 q, Me, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.7, 31.4 (2 t, C-3', C-4'), 48.0 (d, C-3), 55.6 (q, OMe), 66.0 (d, C-2), 82.0, 87.0 [2 s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C-2'], 111.0, 114.0, 118.0, 130.1, 136.4 (3 d, 2 s, Ar), 153.5 (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu), 156.4 (s, C-5), 52.7, 170.8 (q, s, CO<sub>2</sub>Me), 176.1 (s, C-5')

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3005 (=C-H), 2980-2840 (C-H), 1775, 1740, 1700 (C=O), 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_7^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 406.1860; found: 406.1831;  
calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 428.1680; found: 428.1667;  
calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 444.1419; found: 444.1402.



**165**

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.42 (s, 3 H, Me), 1.55 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.93 ( $m_c$ , 1 H, 3'-H), 2.47-2.66 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H), 3.72, 3.77 (2 s, 3 H, 3 H, OMe,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.92 ( $s_{br}$ , 1 H, 3-H), 5.02 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H, 2-H), 6.76 (dd,  $J$  = 8.8, 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 6.90 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.39\* ( $s_{br}$ , 1 H, 7-H) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta$  = 23.8, 28.2 [2 q, Me,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 29.0, 30.2 (2 t, C-3', C-4'), 48.1 (d, C-3), 55.6 (q, OMe), 67.7 (d, C-2), 82.0, 87.9 [2 s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , C-2'], 111.1, 113.9, 117.6, 129.7, 136.2 (3 d, 2 s, Ar), 153.6 (s,  $\text{NCO}_2t\text{-Bu}$ ), 156.3 (s, C-5), 52.8, 171.0 (q, s,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 175.8 (s, C-5') ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3005 (=C-H), 2980-2850 (C-H), 1775, 1740, 1700 (C=O), 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_7^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 406.1860; found: 406.1830;  
calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 428.1680; found: 428.1657;  
calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 444.1419; found: 444.1393.

*tert*-Butyl (3*SR*,3*aRS*,8*bSR*)-3-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-7-methoxy-3-methyl-1-oxo-1,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]indole-4-carboxylate (**167**)

and *tert*-Butyl (3*RS*,3*aRS*,8*bSR*)-3-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-7-methoxy-3-methyl-1-oxo-1,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]indole-4-carboxylate (**168**)

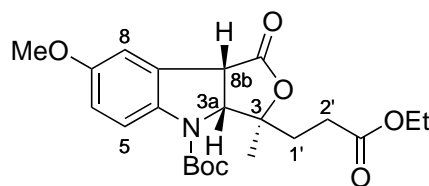
AG18/E89

The reaction was performed according to **GP12** (reaction time: 24 h).

Composition: 129 mg (0.42 mmol) **46**  
79 mg (0.55 mmol) ethyl levulinate  
15.0 ml (1.50 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
4 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 5:1 → 4:1).

Yield: 13 mg (7%) **167** and 28 mg (16%) **168** as yellow oils along with traces of **164** and **165** and 74 mg (57%) of unreacted **46**.

**167**

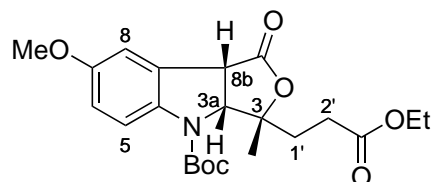
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 1.16 (s, 3 H, Me), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.55 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.93 (dt,  $J$  = 13.4, 8.8 Hz, 1 H, 1'-H), 2.52-2.60 (m, 3 H, 1'-H, 2'-H), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.90 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 8*b*-H), 4.16 (*m<sub>c</sub>*, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.02 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H, 3*a*-H), 6.77 (dd,  $J$  = 8.7, 2.4 Hz, 1 H, 6-H), 6.91 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.40\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 7-H) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 14.1, 23.8, 28.2 [3 q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Me, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 29.1, 30.2 (2 t, C-1', C-2'), 48.4 (d, C-8*b*), 55.6 (q, OMe), 61.7 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 67.7 (d, C-3*a*), 82.0, 87.5 [2 s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C-3], 111.0, 114.0, 117.6 (3 d, Ar), 153.6 (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu), 156.3 (s, C-7), 170.5 (s, CO<sub>2</sub>Et), 176.0 (s, C-9) ppm. Two signals of aromatic carbon atoms, presumably C-4 and C-9, could not be detected.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2955-2840 (C-H), 1775, 1735, 1705 (C=O), 1600 (C=C) cm<sup>-1</sup>.



**ESI-MS:** calculated for  $C_{22}H_{29}NO_7Na^+$   $[M+Na]^+$ : 442.1836; found: 442.1840;  
calculated for  $C_{22}H_{29}NO_7K^+$   $[M+K]^+$  : 458.1576; found: 458.1575.

**168**

**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 700 MHz):  $\delta$  = 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $OCH_2CH_3$ ), 1.42 (s, 3 H, Me), 1.55 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.86-1.92, 2.53-2.65, 2.66-2.75 (3 m, 1 H, 2 H, 1 H, 1'-H, 2'-H), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.93 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 8b-H), 4.14 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $OCH_2CH_3$ ), 5.04 (s, 1 H, 3a-H), 6.79 (dd,  $J$  = 8.8, 2.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.93 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.41\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 7-H) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

**$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 176 MHz):  $\delta$  = 14.0, 21.5, 28.3 [3 q,  $OCH_2CH_3$ , Me,  $C(CH_3)_3$ ], 29.7, 31.5 (2 t, C-1', C-2'), 48.3 (d, C-8b), 55.7 (q, OMe), 61.7 (t,  $OCH_2CH_3$ ), 66.0 (d, C-3a), 82.0, 87.1 [2 s,  $C(CH_3)_3$ , C-3], 110.9, 114.1, 118.1, 130.4, 136.4 (3 d, 2 s, Ar), 153.5 (s,  $NCO_2t$ -Bu), 156.4 (s, C-7), 170.3 (s,  $CO_2Et$ ), 176.1 (s, C-9) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2980-2835 (C-H), 1775, 1735, 1700 (C=O), 1600 (C=C)  $cm^{-1}$ .

**ESI-MS:** calculated for  $C_{22}H_{29}NO_7Na^+$   $[M+Na]^+$ : 442.1836; found: 442.1839;  
calculated for  $C_{22}H_{29}NO_7K^+$   $[M+K]^+$  : 458.1576; found: 458.1575.

1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (2*RS*,3*RS*,2'*RS*)-5-fluoro-2'-(2-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)indoline-1,3-dicarboxylate (**170**)

and 1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (2*RS*,3*RS*,2'*SR*)-2'-(5'-ethoxy-2'-hydroxy-5'-oxopentan-2'-yl)-5-fluoroindoline-1,3-dicarboxylate (**171**)

and 1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (2*RS*,3*RS*,2'*RS*)-2'-(5'-ethoxy-2'-hydroxy-5'-oxopentan-2'-yl)-5-fluoroindoline-1,3-dicarboxylate (**172**)

and 1-(*tert*-Butyl) 3-methyl 5-fluoroindoline-1,3-dicarboxylate (**173**)

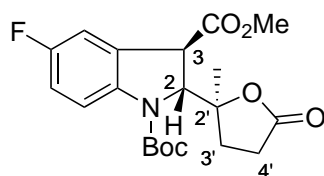
AG23/E90

The reaction was performed according to **GP12** (reaction time: <2 min).

Composition: 123 mg (0.42 mmol) **47**  
79 mg (0.55 mmol) ethyl levulinate  
10.0 ml (1.00 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
821 mg (4.58 mmol) HMPA  
4 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 2:1).

Yield: 29 mg (18%) **170** as a yellow oil, 25 mg (20%) **173** and 27 mg as a 3:1 diastereomeric mixture of **171** and **172** as colorless oils. **171** and **172** are prone to conversion to **169** and **170** in CDCl<sub>3</sub>.

**170**

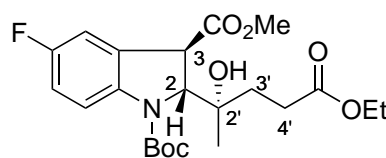
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 1.42 (s, 3 H, Me), 1.56 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.95 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3'-H), 2.48-2.63 (m, 3 H, 3'-H, 4'-H), 3.75 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 3.95 (s<sub>br</sub>, 1 H, 3-H), 5.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 6.93 (td, <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.06 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> = 7.9 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>HH</sub> = 2.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.45\* (s<sub>br</sub>, 1 H, 7-H) ppm.  
\*the marked signals are broadened due to the presence of rotamers.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz):  $\delta = 23.6, 28.2$  [2 q, Me,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 29.0, 30.2 (2 t, C-3', C-4'), 48.0, 67.8 (2 d, C-3, C-2), 82.5, 87.8 [2 s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , C-2'], 112.6 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 24.7$  Hz, C-4/C-6)\*, 115.5 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 23.0$  Hz, C-6/C-4)\*, 117.8 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8.3$  Hz, C-7), 130.0 $^\ddagger$ , 138.7 $^\ddagger$  (2 s, C-3a, C-7a), 153.3 (s,  $\text{NCO}_2t\text{-Bu}$ ), 159.3 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 242.5$  Hz, C-5), 53.0, 170.5 (q, s,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 175.6 (s, C-5') ppm. \*exact assignment not possible.  $^\ddagger$ the signals of C-3a and C-7a are barely visible in the spectra. However, their chemical shift can be verified through comparison with other 5-fluoro-substituted indolines.

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta = -119.2$  ( $m_c$ , 1 F, 5-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2980\text{-}2855$  (C-H), 1775, 1740, 1705 (C=O), 1610 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

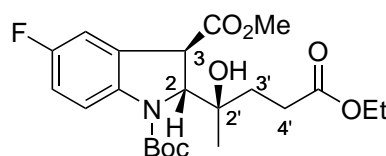
**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FNO}_6\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 416.1480; found: 416.1459;  
 calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FNO}_6\text{K}^+$  [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$ : 432.1219; found: 432.1191.



171

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 0.94$  (s, 3 H, Me), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.57 (s, 9 H,  $t\text{-Bu}$ ), 1.80-1.88, 2.40-2.61 (2 m, 2 H, 2 H, 3'-H, 4'-H), 3.74 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.85 ( $s_{br}$ , 1 H, 3-H), 4.12 ( $m_c$ , 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.94 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H, 2-H), 6.94 (td,  $^3J_{\text{HF}} = 8.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$  Hz, 1 H, 6-H), 7.06 (dd,  $^3J_{\text{HF}} = 8.0$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$  Hz, 1 H, 4-H), 7.43\* ( $s_{br}$ , 1 H, 7-H) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta = -119.8$  (s, 1 F, 5-F) ppm.



172

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.07$  (s, 3 H, Me), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.56 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.80-1.88, 2.40-2.61 (2 m, 2 H, 2 H, 3'-H, 4'-H), 3.74 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.85 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 3-H), 4.12 (*m<sub>c</sub>*, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.91 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H, 2-H), 6.92 (td,  $^3J_{\text{HF}} = 8.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.8$  Hz, 1 H, 6-H), 7.06 (dd,  $^3J_{\text{HF}} = 8.0$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$  Hz, 1 H, 4-H), 7.43\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 7-H) ppm. The signal for the OH group could not be assigned unambiguously. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

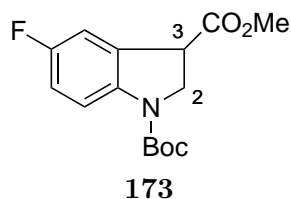
**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta = -119.8$  (s, 1 F, 5-F) ppm.

\*Note: Due to rapid conversion in  $\text{CDCl}_3$  to **169** and **170** respectively, suitable  $^{13}\text{C}$  NMR spectra could not be obtained for **171** and **172**.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3465$  (O-H), 2980-2850 (C-H), 1780, 1740, 1705 (C=O), 1610 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS** (for a diastereomeric mixture of **171** and **172**):

calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{FNO}_7\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 462.1899; found: 462.1906.



**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta = 1.55$  (s, 9 H, *t*-Bu), 3.79 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 4.07-4.22, 4.35-4.44 (2 m, 2 H, 1 H, 2-H, 3-H), 6.92 (*m<sub>c</sub>*, 1 H, 6-H), 7.07 (dd,  $^3J_{\text{HF}} = 8.2$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$  Hz, 1 H, 4-H), 7.37\* $^\ddagger$  (*s<sub>br</sub>*, 0.33 H, 7-H), 7.81\* $^\ddagger$  (*dd<sub>br</sub>*,  $^3J_{\text{HH}} = 9.1$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 2.6$  Hz, 0.66 H, 7-H) ppm. \*the marked signals are broadened due to the presence of rotamers.  $^\ddagger$ The proton at C-7 shows two signals in the  $^1\text{H}$  NMR spectra.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz):  $\delta = 28.4$  [q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 44.6 (d, C-3), 50.0, 61.8 (2 t, C-2,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 81.0 [s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 113.1 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 25.3$  Hz, C-4/C-6)\*, 115.3 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 23.0$  Hz, C-6/C-4)\*, 115.5 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 7.9$  Hz, C-7), 116.3 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 9.2$  Hz, C-3a), 133.2 (s, C-7a), 152.0 (s,  $\text{NCO}_2\text{t-Bu}$ ), 158.5 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 240.7$  Hz, C-5), 50.0, 171.3 (q, s,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ) ppm.

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta = -121.1$  (s, 1 F, 5-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3005$  (=C-H), 2980-2850 (C-H), 1745, 1705 (C=O), 1610 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FNO}_4\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ : 318.1112; found: 318.1120.

**1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (2*RS*,3*RS*,2'(*SR*))-5-fluoro-2'-(2-methyl-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)indoline-1,3-dicarboxylate (169)**

**and *tert*-Butyl (3*RS*,3*aRS*,8*bSR*)-3-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-7-fluoro-3-methyl-1-oxo-1,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*b*]indole-4-carboxylate (174)**

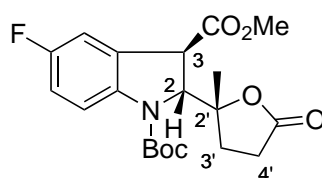
AG22/E91

The reaction was performed according to **GP12** (reaction time: 24 h).

Composition: 123 mg (0.42 mmol) **47**  
80 mg (0.55 mmol) ethyl levulinate  
10.0 ml (1.00 mmol)  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF)  
4 ml THF

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 4:1  $\rightarrow$  2:1).

Yield: 16 mg (10%) of a 1:0.3 mixture of **169** and **174** and 26 mg (16%) **169** as colorless oils and 64 mg (52%) of unreacted **47**.

**169**

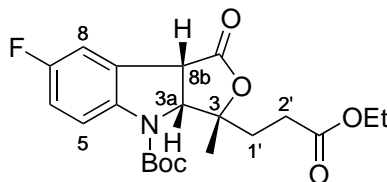
**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz):  $\delta = 1.17$  (s, 3 H, Me), 1.56 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.89-1.94, 2.56-2.63, 2.66-2.75 (3 m, 1 H, 2 H, 1 H, 3'-H, 4'-H), 3.73 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 3.97 (*sbr*, 1 H, 3-H), 5.08 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1 H, 2-H), 6.95 (td,  $^3J_{\text{HF}} = 8.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 1 H, 6-H), 7.09 (dd,  $^3J_{\text{HF}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, 1 H, 4-H), 7.47\* (*sbr*, 1 H, 7-H) ppm. \*the marked signals are broadenend due to the presence of rotamers.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz):  $\delta = 21.5, 28.2$  [2 q, Me,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 28.6, 31.4 (2 t, C-3', C-4'), 47.8, 66.2 (2 d, C-3, C-2), 82.6, 86.9 [2 s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , C-2'], 112.6 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 24.7$  Hz, C-4/C-6)\*, 115.6 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 23.0$  Hz, C-6/C-4)\*, 118.3 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8.3$  Hz, C-7), 130.4 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.9$  Hz, C-3a), 139.0 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 1.9$  Hz, C-7a), 153.2 (s,  $\text{NCO}_2t\text{-Bu}$ ), 159.3 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 242.8$  Hz, C-5), 52.9, 170.4 (q, s,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 175.9 (s, C-5') ppm. \*exact assignment not possible

**$^{19}\text{F}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz):  $\delta = -119.0$  (s, 1 F, 5-F) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2955\text{-}2850$  (C-H), 1780, 1740, 1705 (C=O), 1610 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FNO}_6\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ : 416.1480; found: 416.1471;  
 calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FNO}_6\text{K}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$ : 432.1219; found: 432.1213.



174

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.27$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 3 H, Me), 1.56 (s, 9 H,  $t\text{-Bu}$ ), 1.87-1.99, 2.52-2.77 (2 m, 1 H, 3 H, 1'-H, 2'-H), 3.92 ( $s_{br}$ , 1 H, 8b-H), 4.18 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.05 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H, 3a-H), 6.95 (td,  $^3J_{\text{HF}} = 8.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz, 1 H, 6-H), 7.06 (dd,  $^3J_{\text{HF}} = 7.9$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.7$  Hz, 1 H, 8-H), 7.47\* ( $s_{br}$ , 1 H, 5-H) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

The following signals can be assigned to **174**:

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz):  $\delta = 14.0, 28.2$  [2 q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 62.0 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 112.5 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 24.7$  Hz, C-6/C-8)\*, 117.8 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 11.2$  Hz, C-5) ppm. \*exact assignment not possible.

1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (2*RS*,3*RS*,2'(*SR*))-2'-(2-methyl-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)indoline-1,3-dicarboxylate (**176**)

and 1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (2*RS*,3*RS*,2'(*RS*))-2'-(2-methyl-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)indoline-1,3-dicarboxylate (**177**)

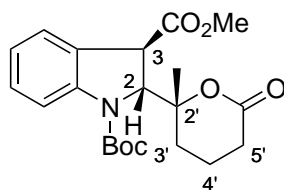
CBZ206/E92

The reaction was performed according to **GP12**.

Composition: 115 mg (0.42 mmol) **49**  
87 mg (0.46 mmol) **175**  
10.0 ml (1.00 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
821 mg (4.58 mmol) HMPA  
4 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 5:1 → 2:1).

Yield: 41 mg (25%) **176** as a yellow oil, 29 mg (18%) **177** as a colorless solid and 60 mg (9%) **157**.

**176**

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.05 (s, 3 H, Me), 1.56 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.70-1.77, 1.81-1.91, 2.07-2.18, 2.45-2.57 (4 m, 1 H, 1 H, 2 H, 2 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 3.69 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 4.25 (*sbr*, 1 H, 3-H), 5.12 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.03 (td,  $J$  = 7.5, 0.9 Hz, 1 H, Ar), 7.24 (td,  $J$   $\approx$  8.0, 0.9 Hz, 1 H, Ar), 7.37 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.49\* (*sbr*, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

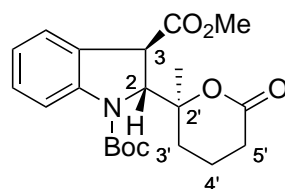
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 16.4 (t, C-4'), 21.7, 28.2 [2 q, Me, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 29.6, 30.9 (2 t, C-3', C-5'), 46.9, 66.6 (2 d, C-3, C-2), 82.2, 85.0 [2 s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C-2'], 117.5, 123.7, 125.2, 128.7, 129.4, 143.0 (4 d, 2 s, Ar), 153.4 (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu), 52.6, 170.3 (q, s, CO<sub>2</sub>Me), 171.3 (s, C-6') ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2980-2850 (C-H), 1740, 1705 (C=O), 1600 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for  $C_{21}H_{27}NO_6Na^+$   $[M+Na]^+$ : 412.1731; found: 412.1729;  
calculated for  $C_{21}H_{27}NO_6K^+$   $[M+K]^+$  : 428.1470; found: 428.1464.

**Elemental analysis** ( $C_{21}H_{27}NO_6$ ; 389.4): calculated: C 64.77, H 6.99, N 3.60;  
found : C 60.45, H 6.51, N 3.46.

A better elemental analysis could not be obtained.



**177**

**Melting point:** 111-114 °C.

**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 250 MHz):  $\delta$  = 1.41 (s, 3 H, Me), 1.56 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.61-1.72, 1.79-1.93, 2.29-2.60 (3 m, 2 H, 2 H, 2 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 3.70 (s, 3 H,  $CO_2Me$ ), 4.00 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, 3-H), 5.08 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H, 2-H), 7.02 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.24 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.36 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.52\* (*s<sub>br</sub>*, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

**$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 101 MHz):  $\delta$  = 16.2 (t, C-4'), 24.0 (q, Me), 27.9 (t, C-3'), 28.2 [q,  $C(CH_3)_3$ ], 29.2 (t, C-5'), 47.6, 67.8 (2 d, C-3, C-2), 82.1, 85.3 [2 s,  $C(CH_3)_3$ , C-2'], 117.3, 123.6, 125.0, 128.8, 128.9 (4 d, 1 s, Ar), 153.4 (s,  $NCO_2t$ -Bu), 52.7, 170.1 (q, s,  $CO_2Me$ ), 171.2 (s, C-6') ppm. One signal of an aromatic carbon atom at approximately 143 ppm could not be detected.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3085, 3050 (=C-H), 2980-2855 (C-H), 1740, 1705 (C=O), 1600 (C=C)  $cm^{-1}$ .

**ESI-MS:** calculated for  $C_{21}H_{27}NO_6Na^+$   $[M+Na]^+$ : 412.1731; found: 412.1729;  
calculated for  $C_{21}H_{27}NO_6K^+$   $[M+K]^+$  : 428.1470; found: 428.1462.

**Elemental analysis** ( $C_{21}H_{27}NO_6$ ; 389.4): calculated: C 64.77, H 6.99, N 3.60;  
found : C 64.64, H 6.93, N 3.40.

---



**1-(*tert*-Butyl) 3-methyl (2*RS*,3*RS*)-2-[2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-5-oxotetrahydrofuran-2-yl]indoline-1,3-dicarboxylate (179)**

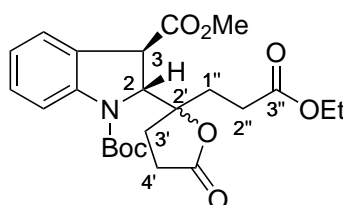
AG3/E93

The reaction was performed according to **GP12**.

Composition: 115 mg (0.42 mmol) **49**  
106 mg (0.55 mmol) **52**  
10.0 ml (1.00 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
821 mg (4.58 mmol) HMPA  
4 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 2:1 → 1:1).

Yield: 52 mg (27%) **179** as a 2:1 mixture of two diastereomers as a light yellow oil and 60 mg (52%) **157**.

**179**

Major diastereomer:

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 1.25 (m<sub>c</sub>, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.58 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.84-1.94, 1.95-2.09, 2.25-2.29, 2.37-2.63 (4 m, 1 H, 2 H, 1 H, 4 H, 1''-H, 2''-H, 3'-H, 4'-H), 3.74 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 3.90 (s<sub>br</sub>, 1 H, 3-H), 4.11 (m<sub>c</sub>, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.18 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 7.06 (td,  $J$  = 7.5, 0.9 Hz, 1 H, Ar), 7.28 (t,  $J$   $\approx$  7.9, 1.3 Hz, 1 H, Ar), 7.39 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.60\* (s<sub>br</sub>, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 14.06 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.2, 28.06 (2 t, C-1'', C-2''), 28.10 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.5, 30.1 (2 t, C-3', C-4'), 47.9 (d, C-3), 60.7 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 65.1 (d, C-2), 82.4, 87.9 [2 s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C-2'], 117.1, 117.3, 123.8, 123.9, 125.3, 129.2 (4 d, 2 s, Ar), 153.1 (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu), 52.81, 170.7 (q, s, CO<sub>2</sub>Me), 172.6 (s, CO<sub>2</sub>Et), 175.6 (s, C-5') ppm.

Minor diastereomer:

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 1.25 (m<sub>c</sub>, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.58 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.84-1.94, 1.95-2.09 (2 m, 1 H, 2 H, 1''-H, 3'-H), 2.17 (ddd,  $J$  = 15.3, 8.9, 6.6 Hz, 1 H, 1''-H/3'-H)<sup>‡</sup>, 2.37-2.63 (m, 4 H, 2''-H, 4'-H), 4.03 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 3.90 (s<sub>br</sub>, 1 H, 3-H), 4.14 (m<sub>c</sub>, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.14 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.04 (dd,  $J$  = 7.5, 0.9 Hz, 1 H, Ar), 7.24 (t,  $J$   $\approx$  7.9, 0.9 Hz, 1 H, Ar), 7.37 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.49\* (s<sub>br</sub>, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signal is broadened due to the presence of rotamers. <sup>‡</sup>exact assignment not possible

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 14.08 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.3, 28.12 (2 t, C-1'', C-2''), 28.14 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.8, 30.7 (2 t, C-3', C-4'), 47.7 (d, C-3), 60.6 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 66.3 (d, C-2), 82.5, 89.0 [2 s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C-2'], 117.1, 117.3, 123.8, 123.9, 125.3, 129.2 (4 d, 2 s, Ar), 153.4 (s, NCO<sub>2</sub>*t*-Bu), 52.77, 171.0 (q, s, CO<sub>2</sub>Me), 172.5 (s, CO<sub>2</sub>Et), 175.4 (s, C-5') ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3025-3000 (=C-H), 2980-2905 (C-H), 1780, 1740, 1710 (C=O), 1600 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 484.1942; found: 484.1986;  
calculated for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 500.1681; found: 500.1717;  
calculated for C<sub>48</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>16</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 945.3992; found: 945.4018.

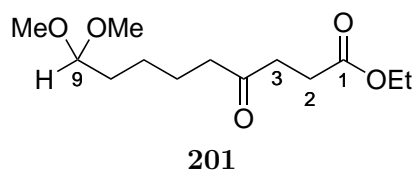
## 4.8 Samarium Diiodide-induced Cyclizations to Rings of Different Sizes

### Ethyl 9,9-dimethoxy-4-oxononanoate (**201**)

MP16/E94

200 mg (1.10 mmol) of **198** were dissolved in 15 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 15 ml of MeOH and cooled to -78 °C. Ozone was bubbled through the solution until the solution turned from colorless to slightly blue. Then O<sub>2</sub> was bubbled through the solution for another 10-15 minutes until the solution turned colorless again. 340 mg (5.49 mmol) of Me<sub>2</sub>S were added and the solution was allowed to warm to room temperature over 60 min. The solution was washed with brine and the water layer was repeatedly extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent was evaporated under reduced pressure. Column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 8:1 → 2:1 → 1:1) yielded 188 mg of an inseparable mixture of **201** (ca. 52%) and of aldehyde **200** (ca. 17%) as a colorless oil. **201** decomposes over time according to NMR

spectra recorded after several days.



**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.52-1.66 (m, 4 H, 6-H, 7-H), 2.40-2.49 (m, 2 H, 8-H), 2.44-2.48 (m, 2 H, 5-H), 2.55 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 2-H), 2.69 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 3-H), 3.29 (s, 6 H, OMe), 4.10 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.33 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, 9-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 23.5, 24.1, 27.9, 32.2, 37.0, 42.6 (6 t, C-6/7\*, C-7/6\*, C-2, C-3, C-5, C-8), 52.7 (q, OMe), 60.6 (t,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 104.3 (d, C-9), 172.8 (s,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 208.8 (s, C-4) ppm. \*distinction not possible.

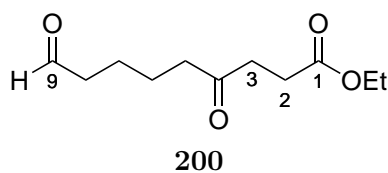
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2980-2830 (C-H), 1730, 1715 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 283.1516; found: 283.1512;  
 calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$ : 299.1255; found: 299.1247.

### Ethyl 4,9-dioxononanoate (**200**)

MP19/E95

600 mg (3.29 mmol) of **198** were dissolved in 50 ml of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . Ozone was bubbled through the solution until the solution turned from colorless to slightly blue. Then  $\text{O}_2$  was bubbled through the solution for another 10-15 minutes until the solution turned colorless again. 1.02 g (16.5 mmol) of  $\text{Me}_2\text{S}$  were added and the solution was allowed to warm to room temperature over 60 min. The solution was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and the water layer was repeatedly extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layer was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and the solvent was evaporated under reduced pressure. Column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 8:1  $\rightarrow$  2:1) yielded 497 mg (70%) of **200** as a colorless solid.



**Melting point:** 40-43 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.53-1.65 (m, 4 H, 6-H, 7-H), 2.39-2.44 (m, 2 H, 8-H), 2.44-2.48 (m, 2 H, 5-H), 2.53 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 2-H), 2.67 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 3-H), 4.08 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.72 (t,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H, CHO) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.3, 23.0, 27.9, 36.9, 42.2, 43.5, 60.5 (7 t, C-6/7\*, C-7/6\*, C-2, C-3, C-5, C-8, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 172.7 (s, CO<sub>2</sub>Et), 202.2 (s, C-9), 208.4 (s, C-4) ppm. \*distinction not possible.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2980-2875 (C-H), 1730, 1710 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 215.1278; found: 215.1266;  
calculated for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 237.1097; found: 237.1085.

**Elemental analysis** (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>; 214.3): calculated: C 61.66, H 8.47;  
found : C 65.75, H 8.88.

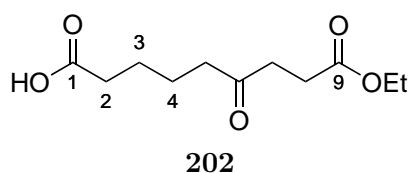
A better elemental analysis could not be obtained.

### 9-Ethoxy-6,9-dioxononanoic acid (202)

MP23/E96

100 mg (0.64 mmol) of **200** were dissolved in 3.2 ml of *t*BuOH and 450 mg (6.40 mmol) of 2-methylbut-2-ene were added. 277 mg (2.45 mmol) of NaClO<sub>2</sub> (80%) and 353 mg (2.56 mmol) of NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, dissolved in 1.6 ml of H<sub>2</sub>O, were added and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. 15 ml of NaHCO<sub>3</sub> solution were added and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O. TLC analysis revealed that no desired product remained in the organic layer and therefore it was disposed of. HCl solution (10%) was added to the aqueous phase until the pH value was 3-4. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O and EtOAc and the combined organic phases were washed with brine. The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent evaporated

under reduced pressure. 68 mg (46%) of **202** were obtained as colorless solid.



**Melting point:** 38-40 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.56-1.65 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 2.31-2.38 (m, 2 H, 2-H), 2.46 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 5-H), 2.54 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 8-H), 2.68 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 7-H), 4.09 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 10.85 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, CO<sub>2</sub>H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 14.0 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.9, 24.0, 27.9, 33.7, 36.9, 42.1, 60.6 (7 t, C-3/4\*, C-4/3\*, C-8, C-7, C-5, C-2, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 172.8 (s, CO<sub>2</sub>Et), 179.4 (s, C-1), 208.6 (s, C-6) ppm. \*distinction not possible.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3290 (O-H), 2980-2875 (C-H), 1730, 1705 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 253.1046; found: 253.1046.

**Elemental analysis** (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>; 230.3): calculated: C 57.38, H 7.88;  
found : C 57.34, H 7.83.

### Synthesis of **202** by a two-step sequence without purification from **198**

MP28/E97

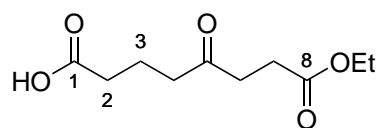
2.32 g (12.7 mmol) of **198** were dissolved in 75 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and cooled to -78 °C. Ozone was bubbled through the solution until the solution turned from colorless to deep blue. Then O<sub>2</sub> was bubbled through the solution for another 10-15 minutes until the solution turned colorless again. 3.95 g (63.6 mmol) of Me<sub>2</sub>S were added and the solution was allowed to warm to room temperature over 60 min. The solution was washed with brine and the water layer was repeatedly extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude reaction mixture was dissolved in 59 ml of <sup>t</sup>BuOH and 7.10 g (101 mmol) of 2-methylbut-2-ene and 5.8 ml (11.7 mmol) of 2-methylbut-2-ene (2 M in THF) were

added. 5.09 g (45.0 mmol) of NaClO<sub>2</sub> (80%) and 6.48 g (46.9 mmol) of NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, dissolved in 30 ml of H<sub>2</sub>O, were added and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. 90 ml of NaHCO<sub>3</sub> solution were added and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O. TLC analysis revealed that no desired product remained in the organic layer and therefore it was disposed of. HCl solution (10%) was added to the aqueous phase until the pH value was 3-4. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O and EtOAc and the combined organic phases were washed with brine. The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent evaporated under reduced pressure. 1.45 g (49%) of **202** were obtained.

### 8-Ethoxy-5,8-dioxooctanoic acid (**189**)

MP27/E98

1.68 g (9.99 mmol) of **197** were dissolved in 65 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and cooled to -78 °C. Ozone was bubbled through the solution until the solution turned from colorless to deep blue. Then O<sub>2</sub> was bubbled through the solution for another 10-15 minutes until the solution turned colorless again. 3.10 g (49.9 mmol) of Me<sub>2</sub>S were added and the solution was allowed to warm to room temperature over 60 min. The solution was washed with brine and the water layer was repeatedly extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude reaction mixture was dissolved in 52 ml of *t*BuOH and 7.26 g (104 mmol) of 2-methylbut-2-ene were added. 4.50 g (39.8 mmol) of NaClO<sub>2</sub> (80%) and 5.72 g (41.4 mmol) of NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, dissolved in 26 ml of H<sub>2</sub>O, were added and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. 75 ml NaHCO<sub>3</sub> solution were added and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O. TLC analysis revealed that no desired product remained in the organic layer and therefore it was disposed of. HCl solution (10%) was added to the aqueous phase until the pH value was 3-4. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O and EtOAc and the combined organic phases were washed with brine. The organic layer was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and the solvent evaporated under reduced pressure. 863 mg (40%) of **189** were obtained as a pale yellow oil.

**189**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ = 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.91 (quint.,

$J = 7.2$  Hz, 2 H, 3-H), 2.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 2-H), 2.56 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 4-H), 2.57 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, 7-H), 2.71 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, 6-H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm. The signal for the  $\text{CO}_2\text{H}$  group could not be assigned unambiguously.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 14.1$  (q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 18.5, 27.9, 32.9, 37.0, 41.3, 60.7 (6 t, C-3, C-7, C-6, C-4, C-2,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 172.8 (s,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 179.1 (s, C-1), 208.1 (s, C-5) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3400$  (O-H), 2970-2850 (C-H), 1740 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-MS: calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 239.0890; found: 239.0891;  
calculated for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 255.0629; found: 255.0586.

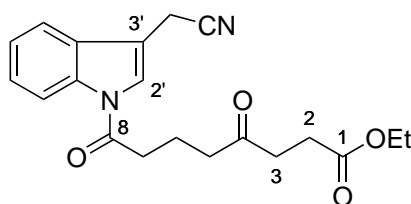
Elemental analysis ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$ ; 216.2): calculated: C 55.55, H 7.46;  
found : C 55.35, H 7.35.

### Ethyl 8-[3-(cyanomethyl)-1*H*-indol-1-yl]-4,8-dioxooctanoate (**188**)

SG3/E99

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 3 d).

Composition: 84 mg (0.53 mmol) 3-indolylacetonitrile  
150 mg (0.69 mmol) **189**  
135 mg (1.07 mmol) DIC  
20 mg (0.16 mmol) DMAP  
5 ml MeCN  
Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 4:1  $\rightarrow$  1:1).  
Yield: 118 mg of a mixture of **188** (50%) and the urea derivative **273** (10%)  
as a colorless solid.



188

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.12 (quint.,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 6-H), 2.61 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H, 2-H), 2.68 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 7-H), 2.73 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H, 3-H), 2.96 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 5-H), 3.79 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 4.12 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.33 (td,  $J$  = 7.8, 0.9 Hz, 1 H, 5'-H), 7.41 (td,  $J$   $\approx$  7.8, 1.1 Hz, 1 H, 6'-H), 7.51 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, 4'-H), 7.56 (s, 1 H, 2'-H), 8.46 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.4, 18.5, 28.0, 34.6, 37.1, 41.1, 60.7 (7 t,  $\text{CH}_2\text{CN}$ , C-6, C-2, C-7, C-3, C-5,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 111.4 (s, CN), 116.87, 116.93, 118.1, 123.1, 124.0, 126.1, 128.3, 135.9 (5 d, 3 s, Ar), 170.8 (s,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 172.8 (s, C-8), 208.3 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3020 (=C-H), 2955-2850 (C-H), 2255 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1730, 1715 (C=O), 1610 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 377.1472; found: 377.1481.

### Methyl 1-(8-ethoxy-5,8-dioxooctanoyl)-1*H*-indole-3-carboxylate (**203**)

SG4/E100

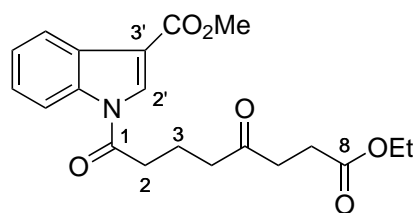
The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 3 d).

Composition: 93 mg (0.53 mmol) methyl 1*H*-indole-3-carboxylate  
 150 mg (0.69 mmol) **189**  
 135 mg (1.07 mmol) DIC  
 20 mg (0.16 mmol) DMAP  
 5 ml MeCN

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 4:1  $\rightarrow$  1:1).

Yield: 126 mg (63%) **203** as a beige solid.





203

**Melting point:** 75-76 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.12 (quint.,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 3-H), 2.60 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H, 7-H), 2.68 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 2-H), 2.72 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H, 6-H), 3.01 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 4-H), 3.93 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.34-7.41, 8.12-8.15 (2 m, 2 H, 1 H, 5'-H, 6'-H, 4'-H), 8.17 (s, 1 H, 2'-H), 8.43 (dd,  $J$  = 7.0, 1.6 Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.3, 28.0, 34.4, 37.0, 41.0 (5 t, C-3, C-7, C-2, C-6, C-4), 60.6 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.6, 116.4, 121.5, 124.7, 125.9, 127.2, 130.6, 135.9 (5 d, 3 s, Ar), 51.5, 164.3 (q, s, CO<sub>2</sub>Me), 171.2 (s, CO<sub>2</sub>Et), 172.7 (s, C-1), 208.3 (s, C-5) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3150-3055 (=C-H), 2985-2905 (C-H), 1715 (C=O), 1560 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 396.1418; found: 396.1447;  
 calculated for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 412.1157; found: 412.1196;  
 calculated for C<sub>40</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup> : 769.2943; found: 769.3010.

**Elemental analysis** (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>; 373.4): calculated: C 64.33, H 6.21, N 3.75;  
 found : C 64.88, H 6.33, N 5.11.

A better elemental analysis could not be obtained.

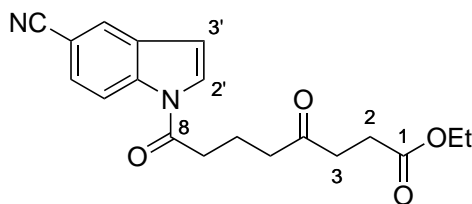
#### Ethyl 8-(5-cyano-1*H*-indol-1-yl)-4,8-dioxooctanoate (204)

SG5/E101

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 3 d).

Composition: 76 mg (0.53 mmol) 5-cyanoindole

150 mg (0.69 mmol) **189**  
135 mg (1.07 mmol) DIC  
20 mg (0.16 mmol) DMAP  
5 ml MeCN  
Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 1:1).  
Yield: 116 mg (64%) **204** as a yellow solid.

**204**

**Melting point:** 100-103 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.13 (quint.,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 6-H), 2.61 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2 H, 2-H), 2.68-2.75 (m, 2 H, 3-H, 7-H), 2.99 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 5-H), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.69 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, 3'-H), 7.59 (dd,  $J$  = 8.6, 1.5 Hz, 1 H, 6'-H), 7.66 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, 2'-H), 7.89 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1 H, 4'-H), 8.55 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.5, 28.0, 34.7, 37.1, 41.0, 60.7 (6 t, C-6, C-2, C-7, C-3, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 107.0 (s, CN), 108.6, 117.4, 119.5, 125.6, 126.9, 128.2, 130.3, 137.3 (5 d, 3 s, Ar), 171.2 (s, CO<sub>2</sub>Et), 172.7 (s, C-8), 208.4 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3025 (=C-H), 3000-2900 (C-H), 2225 (C≡N), 1720 (C=O), 1610 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 363.1315; found: 363.1341.

**Elemental analysis** (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; 340.4): calculated: C 67.05, H 5.92, N 8.23;

found : C 66.74, H 6.75, N 9.53.

A better elemental analysis could not be obtained.

**Ethyl 9-[3-(cyanomethyl)-1*H*-indol-1-yl]-4,9-dioxononanoate (205)**

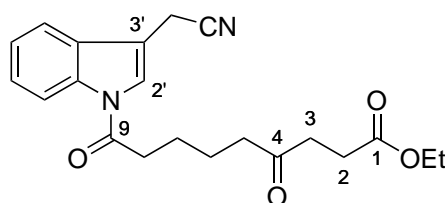
SG6/E102

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 3 d).

Composition: 104 mg (0.67 mmol) 3-indolylacetonitrile  
 200 mg (0.87 mmol) **202**  
 169 mg (1.34 mmol) DIC  
 24 mg (0.20 mmol) DMAP  
 5 ml MeCN

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 2:1).

Yield: 83 mg (33%) **205** as a yellow oil.

**205**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.23 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.69-1.77, 1.77-1.85 (2 m, 2 H, 2 H, 7-H, 6-H), 2.55 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 8-H), 2.57 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 2-H), 2.72 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 3-H), 2.89 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 5-H), 3.77 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CN), 4.10 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.31 (ddd,  $J$   $\approx$  7.8, 7.1, 0.8 Hz, 1 H, 5'-H), 7.39 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, 6'-H), 7.46-7.50 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 8.43 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.3, 22.9, 23.7, 27.9, 35.4, 37.0, 42.2, 60.5 (8 t, CH<sub>2</sub>CN, C-6, C-7, C-2, C-8, C-3, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 111.4 (s, CN), 116.9\*, 118.0, 122.8, 123.8, 126.0, 128.2, 135.9 (4 d, 3 s, Ar), 170.7 (s, CO<sub>2</sub>Et), 172.7 (s, C-9), 208.4 (s, C-4) ppm. \*Two signals are overlapping

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3020 (=C-H), 2955-2855 (C-H), 2255 (C $\equiv$ N), 1730, 1715 (C=O), 1605 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS: calculated for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 391.1628; found: 391.1634;  
 calculated for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 407.1368; found: 407.1395;

calculated for  $C_{42}H_{48}N_4O_8Na^+ [2M+Na]^+$  : 759.3364; found: 759.3376.

### Methyl 1-(9-ethoxy-6,9-dioxononanoyl)-1*H*-indole-3-carboxylate (**206**)

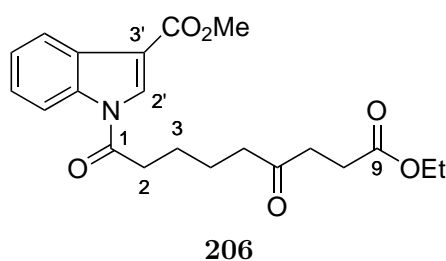
SG7/E103

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 4 d).

Composition: 117 mg (0.67 mmol) methyl 1*H*-indole-3-carboxylate  
200 mg (0.87 mmol) **202**  
169 mg (1.34 mmol) DIC  
24 mg (0.20 mmol) DMAP  
5 ml MeCN

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 1:1).

Yield: 144 mg (56%) **206** as a colorless solid.



**Melting range:** 76-80 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.71-1.80, 1.81-1.89 (2 m, 2 H, 2 H, 3-H, 4-H), 2.57 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 2-H), 2.58 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 8-H), 2.72 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 7-H), 2.98 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 5-H), 3.95 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.35-7.42, 8.13-8.15 (2 m, 2 H, 1 H, 5'-H, 6'-H, 4'-H), 8.15 (s, 1 H, 2'-H), 8.44 (dd,  $J$  = 7.0, 1.6 Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.9, 23.7, 27.9, 35.4, 37.0, 42.3 (6 t, C-3, C-4, C-8, C-2, C-7, C-5), 60.6 (t, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.6, 116.5, 121.5, 124.7, 125.9, 127.2, 130.5, 136.0 (5 d, 3 s, Ar), 51.6, 164.4 (q, s, CO<sub>2</sub>Me), 171.2 (s, CO<sub>2</sub>Et), 172.8 (s, C-1), 208.4 (s, C-6) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3010 (=C-H), 2985-2850 (C-H), 1730, 1715 (C=O), 1560 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 410.1574; found: 410.1615;  
calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 426.1313; found: 426.1356;  
calculated for  $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Na}^+$   $[2\text{M}+\text{Na}]^+$  : 797.3256; found: 797.3330.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ ; 387.4): calculated: C 65.10, H 6.50, N 3.62;  
found : C 64.96, H 7.12, N 6.53.

A better elemental analysis could not be obtained.

### Ethyl 9-(5-cyano-1*H*-indol-1-yl)-4,9-dioxononanoate (**207**)

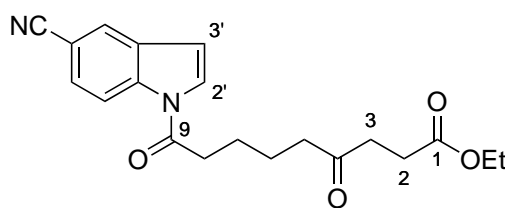
SG8/E104

The reaction was performed according to **GP8** (reaction time: 4 d).

**Composition**: 95 mg (0.67 mmol) 5-cyanoindole  
200 mg (0.87 mmol) **202**  
169 mg (1.34 mmol) DIC  
24 mg (0.20 mmol) DMAP  
5 ml MeCN

**Purification**: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 4:1  $\rightarrow$  1:1).

**Yield**: 166 mg of a mixture of **207** (56%) and the urea derivative **274** (14%) as a colorless solid.



**207**

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 1.18 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.69-1.77, 1.77-1.85, 2.50-2.55 (3 m, 2 H, 2 H, 4 H, 7-H, 6-H, 8-H, 2-H), 2.68 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 3-H), 2.90 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 5-H), 4.05 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.63 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, 3'-H), 7.50 (dd,  $J$  = 8.6, 1.4 Hz, 1 H, 6'-H), 7.56 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H,

2'-H), 7.81 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, 4'-H), 8.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, 7'-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 14.0$  (q,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 22.3, 23.6, 27.8, 35.4, 36.8, 42.0, 60.4 (7 t, C-6, C-7, C-2, C-8, C-3, C-5,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 106.6 (s, CN), 108.3, 117.2, 119.4, 125.4, 126.7, 127.9, 130.1, 137.1 (5 d, 3 s, Ar), 171.1 (s,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 172.6 (s, C-9), 208.3 (s, C-4) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2980\text{-}2870$  (C-H), 2225 (C $\equiv$ N), 1720 (C=O), 1615 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-MS: calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 377.1472; found: 377.1495;  
calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 393.1211; found: 393.1248;  
calculated for  $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}^+$   $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ : 731.3051; found: 731.3102.

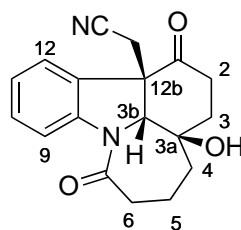
(3a*RS*,3b*RS*,12b*SR*)-2-(3a-Hydroxy-1,7-dioxo-2,3,3a,3b,4,5,6,7-octahydroazepino[3,2,1-*jk*]carbazol-12b(1*H*)-yl)acetonitrile (208)

and (10*RS*,10a*RS*,11*RS*)-2-(5',6-Dioxo-4',5',6,7,8,9,10a,11-octahydro-3'*H*-spiro[azepino[1,2-*a*]indole-10,2'-furan]-11-yl)acetonitrile (211)

SG16/E105

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 100 mg (0.28 mmol) **188**  
6.80 ml (0.68 mmol)  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF)  
560 mg (3.10 mmol) HMPA  
4.0 ml THF  
Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  EtOAc),  
then HPLC (hexane: $i$ PrOH 6:1).  
Yield: 5 mg (5%) **208** as a colorless oil and 9 mg (9%) **211** as a yellow oil.



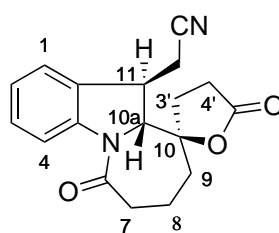
208

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz):  $\delta$  = 1.72 (ddt,  $J$  = 14.7, 9.3, 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 1.83-1.89, 1.96-2.07 (2 m, 2 H, 2 H, 4-H, 5-H), 2.11 (dt,  $J$  = 14.7, 9.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.26 (ddd,  $J$  = 18.1, 9.3, 2.0 Hz, 1 H, 2-H), 2.51 (dt,  $J$  = 18.1, 9.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.76-2.89 (m, 2 H, 6-H), 2.98, 3.05 (2 d,  $J$  = 17.0 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 4.47 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H, 3b-H), 6.99 (d,  $J \approx 7.2$  Hz, 1 H, Ar), 7.09 (td,  $J$  = 7.6, 0.9 Hz, 1 H, Ar), 7.36 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.6, 1.3 Hz, 1 H, Ar), 8.29 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, Ar) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz):  $\delta$  = 16.7, 27.0, 29.8, 31.6, 36.9, 40.2 (6 t, C-4,  $\text{CH}_2\text{CN}$ , C-3, C-2, C-6, C-5), 57.3, 71.5 (2 s, C-12b, C-3a), 72.6 (d, C-3b), 117.2 (s, CN), 117.6, 123.3, 124.9, 130.8, 135.9, 143.5 (4 d, 2 s, Ar), 171.5 (s, C-7), 204.3 (s, C-1) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3425 (O-H), 2955-2855 (C-H), 2255 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1735, 1715 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  : 311.1390; found: 311.1387;  
 calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  : 333.1210; found: 333.1216;  
 calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{K}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$  : 349.0949; found: 349.0942;  
 calculated for  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}^+ [2\text{M}+\text{Na}]^+$  : 643.2527; found: 643.2511.



211

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz):  $\delta$  = 1.56-1.63, 1.65-1.75, 1.93-1.98 (3 m, 2 H, 2 H, 1 H, 3'-H, 8-H, 9-H), 2.09 (dd,  $J$  = 11.8, 5.6 Hz, 1 H, 9-H), 2.22 (dt,  $J$  = 16.8, 6.1 Hz, 1 H, 4'-H), 2.30 (ddd,  $J$  = 16.8, 9.0, 5.9 Hz, 1 H, 4'-H), 2.67 (ddd,  $J$  = 14.5, 7.3, 2.4 Hz, 1

H, 7-H), 2.81 (ddd,  $J = 14.5, 11.0, 3.2$  Hz, 1 H, 7-H), 3.05 (dd,  $J = 16.6, 6.3$  Hz, 1 H,  $CH_2CN$ ), 3.43 (dd,  $J = 16.6, 9.3$  Hz, 1 H,  $CH_2CN$ ), 4.14 (ddd,  $J \approx 9.3, 9.0, 6.3$  Hz, 1 H, 11-H), 4.63 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H, 10a-H), 7.09 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1 H, Ar), 7.23-7.26 (m, 2 H, Ar), 8.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, Ar) ppm.

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 176 MHz):  $\delta = 17.7, 28.1, 29.7, 30.3, 38.0, 41.8$  (6 t, C-8,  $CH_2CN$ , C-3', C-4', C-7, C-9), 61.0, 69.1 (2 d, C-11, C-10a), 75.1 (s, C-10), 117.0 (d, Ar), 120.1 (s, CN), 121.4, 124.5, 128.7, 131.5, 142.4 (3 d, 2 s, Ar), 172.0 (s, C-6), 174.6 (s, C-5') ppm.

**Methyl (10*RS*,10a*RS*,11*RS*)-5',6-dioxo-4',5',6,7,8,9,10a,11-octahydro-3'*H*-spiro[azepino[1,2-*a*]indole-10,2'-furan]-11-carboxylate (212)**

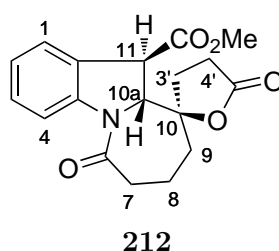
SG12/E106

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 100 mg (0.27 mmol) **203**  
6.5 ml (0.65 mmol)  $SmI_2$  (0.1 M in THF)  
530 mg (2.97 mmol) HMPA  
2.5 ml THF

Purification: column chromatography ( $SiO_2$ ; hexane:EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  EtOAc).

Yield: 20 mg (21%) **212** as a colorless solid and 25 mg (30%) of methyl 1*H*-indole-3-carboxylate.



**Melting range:** 115-132 °C.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 700 MHz):  $\delta = 1.69$  (dtd,  $J = 13.7, 10.6, 1.2$  Hz, 1 H, 3'-H), 1.77-1.87 (m, 1 H, 8-H), 2.00 (ddd,  $J = 13.7, 10.2, 2.6$  Hz, 1 H, 3'-H), 2.06-2.14 (m, 3 H, 8-H, 9-H), 2.43 (ddd,  $J = 18.5, 10.6, 2.6$  Hz, 1 H, 4'-H), 2.58 (ddd,  $J = 18.5, 10.7, 10.2$  Hz, 1



H, 4'-H), 2.71 (dd,  $J = 14.5, 6.7$  Hz, 1 H, 7-H), 2.86 (ddd,  $J = 14.5, 13.1, 1.4$  Hz, 1 H, 7-H), 3.77 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 4.12 (d<sub>br</sub>,  $J \approx 3.5$  Hz, 1 H, 11-H), 5.12 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1 H, 10a-H), 7.08 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1 H, 2-H), 7.28 (dddd,  $J = 8.2, 7.5, 1.4, 0.8$  Hz, 1 H, 3-H), 7.91 (dtd,  $J \approx 7.5, 1.4, 0.6$  Hz, 1 H, 1-H), 8.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 4-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta = 20.0, 23.8, 27.8, 38.0, 39.7$  (5 t, C-8, C-3', C-4', C-7, C-9), 47.6, 66.8 (2 d, C-11, C-10a), 85.3 (s, C-10), 117.5, 124.4, 125.0, 126.6, 129.5, 142.8 (4 d, 2 s, Ar), 53.1, 170.5 (q, s, CO<sub>2</sub>Me), 172.3 (s, C-6), 175.3 (s, C-5') ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 2980-2850$  (C-H), 1780, 1735 (C=O), 1665 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 330.1336; found: 330.1352;  
calculated for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 352.1155; found: 352.1176;  
calculated for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 368.0895; found: 368.0912.

**(10*RS*,10a*RS*)-5',6-Dioxo-4',5',6,7,8,9,10a,11-octahydro-3'*H*-spiro[azepino[1,2-*a*]indole-10,2'-furan]-2-carbonitrile (213)**

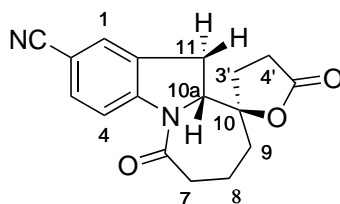
SG13/E107

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 100 mg (0.29 mmol) **204**  
7.10 ml (0.71 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
570 mg (3.19 mmol) HMPA  
2.5 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:3 → EtOAc).

Yield: 35 mg (36%) **213** as a colorless solid and 21 mg (ca. 45%) 5-cyanoindole.

**213**

**Melting point:** > 230 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.77 (dtd,  $J$  = 13.5, 10.4, 1.6 Hz, 1 H, 3'-H), 1.75-1.85 (m, 1 H, 8-H), 1.99 (ddd,  $J$  = 13.5, 10.4, 2.7 Hz, 1 H, 3'-H), 2.00-2.16 (m, 3 H, 8-H, 9-H), 2.49 (ddd,  $J$  = 18.5, 10.4, 2.7 Hz, 1 H, 4'-H), 2.62 (dt,  $J$  = 18.5, 10.4 Hz, 1 H, 4'-H), 2.71-2.75 (m, 2 H, 7-H), 3.14 (dd,  $J$  = 18.3, 3.7 Hz, 1 H, 11-H), 3.48 (dd,  $J$  = 18.3, 10.8 Hz, 1 H, 11-H), 4.85 (dd,  $J$  = 10.8, 3.7 Hz, 1 H, 10a-H), 7.44 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1 H, 1-H), 7.51 (dd,  $J$   $\approx$  8.5, 1.1 Hz, 1 H, 3-H), 8.24 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, 4-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 19.7, 23.4, 27.9, 30.0, 38.1, 39.8 (6 t, C-8, C-3', C-4', C-7, C-9, C-11), 64.8 (d, C-10a), 85.5 (s, C-10), 107.3, 117.5 (s, d, Ar), 118.8 (s, CN), 127.8, 130.7, 133.0, 146.8 (2 d, 2 s, Ar), 173.0 (s, C-6), 175.1 (s, C-5') ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3020 (=C-H), 2995-2940 (C-H), 2225 (C $\equiv$ N), 1775 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 297.1234; found: 297.1235;  
 calculated for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 319.1053; found: 319.1059;  
 calculated for C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup> : 615.2214; found: 615.2216.

### Methyl 1-(9-ethoxy-6,9-dioxononanoyl)indoline-3-carboxylate (**215**)

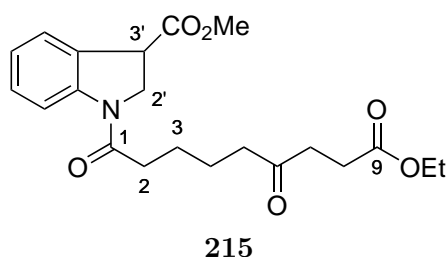
SG14/E108

The reaction was performed according to **GP2**.

**Composition:** 100 mg (0.26 mmol) **206**  
 6.20 ml (0.62 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
 510 mg (2.86 mmol) HMPA  
 2.5 ml THF

**Purification:** column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  EtOAc).

**Yield:** 13 mg (13%) **215** as a yellow oil.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.69-1.79 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 2.53 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 5-H), 2.57 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 8-H), 2.72 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 7-H), 3.78 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 4.12 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.15\* (t,  $J$   $\approx$  10.3 Hz, 1 H, 2'-H), 4.27\* (dd,  $J$   $\approx$  9.6, 5.5 Hz, 1 H, 3'-H), 4.49 (dd,  $J$   $\approx$  10.7, 5.5 Hz, 1 H, 2'-H), 7.03 (td,  $J$  = 7.6, 1.1 Hz, 1 H, Ar), 7.26 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H, Ar), 7.38-7.40 (m, 1 H, Ar), 8.23 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, Ar) ppm. Unexpectedly, clear signals of the C-2 protons could not be observed. However, correlation signals in a HMQC experiment strongly indicate that signals should show at 2.63 and 2.96 ppm respectively. \*the marked signals are broadened

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 23.3, 23.9, 28.0, 35.7, 37.1, 42.5 (6 t, C-3, C-4, C-8, C-2, C-7, C-5), 45.3 (d, C-3'), 50.0, 60.6 (2 t, C-2', OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 117.2, 118.2, 123.7, 125.0, 129.1, 142.7 (4 d, 2 s, Ar), 52.7, 170.7 (q, s, CO<sub>2</sub>Me), 171.5 (s, CO<sub>2</sub>Et), 172.8 (s, C-1), 208.7 (s, C-6) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3150-3120 (=C-H), 2980-2875 (C-H), 2225 (C $\equiv$ N), 1720 (C=O), 1615 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**Ethyl (10*RS*,10a*RS*)-3-(2-cyano-10-hydroxy-6-oxo-7,8,9,10,10a,11-hexahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-10-yl)propanoate (216)**

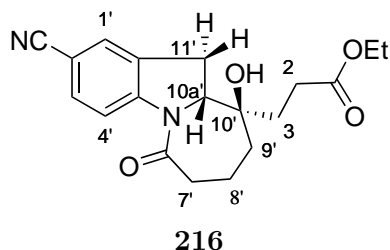
SG19/E109

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 66 mg (0.19 mmol) **204**  
 4.60 ml (0.46 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
 550 mg (2.13 mmol) TPPA  
 4 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:3 → EtOAc).

Yield: 17 mg (29%) **216** as a colorless oil.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.23 (td,  $J$  = 7.1, 1.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.55-1.72, 1.90-2.00, 2.12-2.19 (3 m, 4 H, 1 H, 1 H, 3-H, 8'-H, 9'-H), 2.37 (m<sub>c</sub>, 2 H, 2-H, 7'-H), 2.66-2.71 (m, 2 H, 2-H, 7'-H), 3.37 (dd,  $J$  = 17.7, 10.7 Hz, 1 H, 11'-H), 3.56\* (dd,  $J$  = 17.7, 3.5 Hz, 1 H, 11'-H), 3.57\* (s, 1 H, OH), 4.11 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.57 (dd,  $J$  = 10.7, 3.5 Hz, 1 H, 10a'-H), 7.43 (s, 1 H, 1'-H), 7.48 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, 3'-H), 8.24 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H, 4'-H) ppm. \*the marked signals are overlapping.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 14.0 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.7, 23.9, 27.6, 29.6, 38.7, 40.5, 61.3 (7 t, C-8', C-3, C-4, C-7', C-9', C-11', OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 67.8 (d, C-10a'), 73.0 (s, C-10'), 106.7, 117.3 (s, d, Ar), 119.2 (s, CN), 127.6, 131.8, 132.6, 146.9 (2 d, 2 s, Ar), 173.4 (s, C-6'), 175.4 (s, C-1) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3450 (O-H), 2980-2870 (C-H), 2225 (C≡N), 1735 (C=O), 1385 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 343.1652; found: 343.1632;  
 calculated for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 365.1472; found: 365.1486.

## 4.9 Samarium Diiodide-induced Cyclizations for the Synthesis of Allene Derivatives

### [(2,6-Dimethoxyphenyl)ethynyl]triisopropylsilane (**218**)

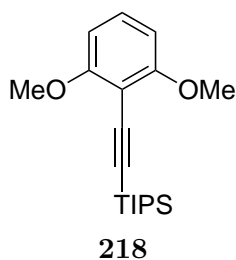
AM25/E110

The reaction was performed according to **GP10** (80 °C; reaction time: 16 h).

Composition: 1.98 g (7.50 mmol) 1-iodo-2,6-dimethoxybenzene  
 2.74 g (15.0 mmol) (ethynyltriisopropyl)silane  
 83 mg (0.45 mmol) CuI  
 520 mg (0.45 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
 12 ml NEt<sub>3</sub>  
 12 ml DMF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 8:1).

Yield: 920 mg (39%) **218** as a colorless solid.



**Melting point:** 55-59 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.02-1.21 [m, 21 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3.85 (s, 6 H, OMe), 6.49 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H, Ph), 7.18 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, Ph) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 11.4 [d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18.7, 56.0 [2 d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OMe], 98.9, 99.5 (2 s,  $\equiv$ C), 102.3, 103.6, 129.4, 162.1 (2 d, 2 s, Ar) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3005 (=C-H), 2955-2850 (C-H), 2155 (C $\equiv$ C), 1475 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 319.2088; found: 319.2080;  
 calculated for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>SiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 341.1907; found: 341.1903;  
 calculated for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>SiK<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 357.1647; found: 357.1640.

**1-(3-(Cyclopropylethynyl)-1*H*-indol-1-yl)pentane-1,4-dione (223)**

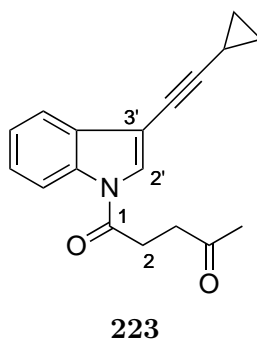
AM15/E111

The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 1 d).

Composition: 500 mg (1.47 mmol) **60**  
177 mg (2.68 mmol) ethynylcyclopropane  
6 mg (31.5  $\mu$ mol) CuI  
30 mg (26.0  $\mu$ mol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
6 ml NEt<sub>3</sub>  
6 ml DMF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; toluene  $\rightarrow$  toluene:Et<sub>2</sub>O 10:1).

Yield: 382 mg (93%) **223** as a brown solid.



**Melting point:** 108-110 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 0.84-0.88, 0.90-0.94 (2 m, 2 H, 2 H, *c*-Pr), 1.53 (tt,  $J$  = 8.2, 5.1 Hz, 1 H, *c*-Pr), 2.28 (s, 3 H, 5-H), 2.94 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 3-H), 3.16 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2 H, 2-H), 7.31 (td,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1 H, Ar), 7.36 (td,  $J$   $\approx$  7.8, 1.3 Hz, 1 H, Ar), 7.60 (s, 1 H, 2'-H), 7.64 (ddd,  $J$  = 7.5, 1.3, 0.7 Hz, 1 H, Ar), 8.36 (d,  $J$   $\approx$  8.2 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 0.4 (d, *c*-Pr), 8.8 (t, *c*-Pr), 29.5 (t, C-2), 30.0 (q, C-5), 37.1 (t, C-3), 66.7, 97.7 (2 s,  $\equiv$ C), 106.1, 116.5, 119.9, 124.0, 125.8, 126.6, 130.7, 135.0 (5 d, 3 s, Ar), 169.7 (s, C-1), 206.4 (s, C-4) ppm.

---

**IR** (film):  $\tilde{\nu}$  = 3150-3010 (=C-H), 2970-2855 (C-H), 2230 (C≡C), 1705 (C=O), 1450 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 302.1151; found: 302.1160.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ ; 279.3): calculated: C 77.40, H 6.13, N 5.01;  
found : C 77.43, H 6.14, N 5.04.

**1-[3-(3-Methoxyprop-1-yn-1-yl)-1*H*-indol-1-yl]pentane-1,4-dione (224)**

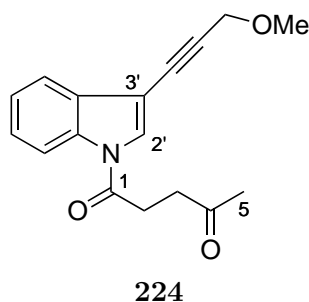
TS12/E112

The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 2 d; temperature: r.t.).

**Composition:** 1.51 g (4.40 mmol) **60**  
583 mg (8.32 mmol) propargyl methyl ether  
50 mg (0.26 mmol) CuI  
308 mg (0.27 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
10 ml NEt<sub>3</sub>  
10 ml DMF

**Purification:** column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 5:1 → 2:1).

**Yield:** 997 mg (79%) **224** as a yellow solid.



**Melting point:** 88-90 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 2.28 (s, 3 H, Me), 2.96 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 3.18 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 3.49 (s, 3 H, OMe), 4.40 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OMe), 7.33 (td,  $J$  = 7.9, 1.3 Hz, 1 H, Ar), 7.38 (td,  $J$  = 7.9, 1.3 Hz, 1 H, Ar), 7.67 (d,  $J$   $\approx$  7.0, 1.3 Hz, 1

H, Ar), 7.71 (s, 1 H, 2'-H), 8.37 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 29.4$  (q, C-5), 29.9, 37.0 (2 t, C-2, C-3), 57.6 (q, OMe), 60.4 (t,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 77.8, 89.1 (2 s,  $\equiv\text{C}$ ), 104.7, 116.5, 119.8, 124.1, 125.9, 127.6, 130.2, 134.9 (5 d, 3 s, Ar), 169.8 (s, C-1), 206.3 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3005$  (=C-H), 3000-2925 (C-H), 2145 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1710 (C=O), 1450 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 306.1101; found: 306.1109;  
calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 322.0840; found: 322.0842;  
calculated for  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+$   $[\text{2M}+\text{Na}]^+$  : 589.2309; found: 589.2312.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ; 283.3): calculated: C 72.07, H 6.05, N 4.94;  
found : C 72.62, H 6.42, N 5.15.

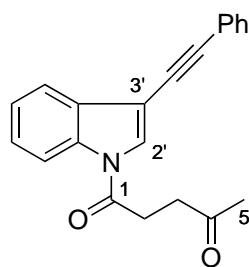
### 1-[3-(Phenylethynyl)-1*H*-indol-1-yl]pentane-1,4-dione (**225**)

TS11/E113

The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 20 h at r.t., then 1 d at 50 °C).

Composition: 1.50 g (4.40 mmol) **60**  
871 mg (7.92 mmol) phenylacetylene  
65 mg (0.34 mmol) CuI  
315 mg (0.27 mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$   
10 ml  $\text{NEt}_3$   
10 ml DMF  
Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 4:1).  
Yield: 960 mg (69%) **225** as a yellow solid.



**226**

**Melting point:** 135-137 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 2.29 (s, 3 H, Me), 2.97 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 3.21 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 7.34-7.44, 7.57-7.61, 7.75-7.78 (3 m, 5 H, 2 H, 2 H, Ar, Ph), 8.40 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 29.5 (q, C-5), 29.9, 37.1 (2 t, C-2, C-3), 80.8, 93.5 (2 s,  $\equiv$ C), 105.5, 116.6, 120.0, 123.1, 124.2, 126.0, 127.0, 128.37, 128.39, 130.3, 131.6, 135.1 (8 d, 4 s, Ar, Ph), 169.8 (s, C-1), 206.3 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3125-3015 (=C-H), 2970-2910 (C-H), 2215 (C $\equiv$ C), 1705 (C=O), 1560 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 338.1153; found: 338.1160;  
 calculated for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 354.0891; found: 354.0893;  
 calculated for C<sub>42</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 653.2411; found: 653.2422.

**Elemental analysis** (C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>; 315.4): calculated: C 79.98, H 5.43, N 4.44;  
 found : C 80.04, H 5.76, N 4.46.

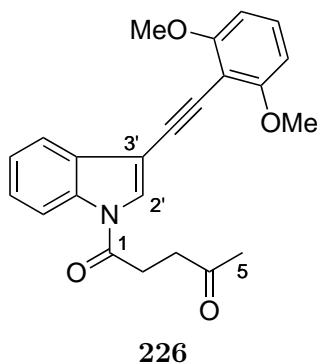
### 1-{3-[(2,6-Dimethoxyphenyl)ethynyl]-1H-indol-1-yl}pentane-1,4-dione (**226**)

TS10/E114

The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 20 h at r.t., then 4 h at 50 °C).

Composition: 900 mg (2.64 mmol) **60**  
 580 mg (3.58 mmol) **217**  
 30 mg (0.16 mmol) CuI

- 183 mg (0.16 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
 4 ml NEt<sub>3</sub>  
 4 ml DMF
- Purification: **226** precipitated from the reaction mixture and was directly obtained in pure form after separation from the organic and aqueous layers.
- Yield: 671 mg (67%) **226** as a colorless solid.



**Melting point:** 188-190 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 1:1, 400 MHz): δ = 2.29 (s, 3 H, Me), 2.97 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, 3-H), 3.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H, 2-H), 3.95 (s, 6 H, OMe), 6.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, Ar), 7.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H, Ar), 7.37 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar), 7.79 (s, 1 H, 2'-H), 7.82-7.86 (m, 1 H, Ar), 8.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD 1:1, 101 MHz): δ = 29.2 (q, C-5), 29.4, 36.8 (2 t, C-2, C-3), 55.7 (q, OMe), 86.0, 88.7 (2 s, ≡C), 103.1, 103.3, 106.0, 116.0, 120.0, 123.9, 125.5, 126.3, 129.7, 130.4, 134.8, 160.9 (7 d, 5 s, Ar, Ph), 170.0 (s, C-1), 207.5 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3005 (=C-H), 2970-2840 (C-H), 2195 (C≡C), 1710 (C=O), 1475 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 376.1543; found: 376.1550;  
 calculated for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 398.1363; found: 398.1370;  
 calculated for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 414.1102; found: 414.1005;  
 calculated for C<sub>46</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 773.2833; found: 773.2841.

**Elemental analysis** (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>; 375.4): calculated: C 73.58, H 5.64, N 3.73;  
found : C 73.58, H 5.48, N 3.74.

**1-{3-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol-1-yl}pentane-1,4-dione (227)**

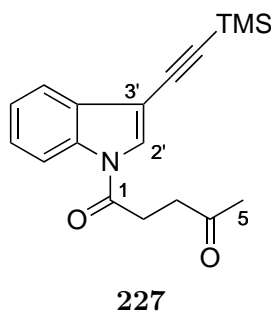
CBZ181/E115

The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 20 h at r.t.).

**Composition:** 1.50 g (4.40 mmol) **60**  
871 mg (7.92 mmol) (trimethylsilyl)acetylene  
65 mg (0.34 mmol) CuI  
315 mg (0.27 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
3 ml NEt<sub>3</sub>  
3 ml DMF

**Purification:** column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 3:1).

**Yield:** 699 mg (51%) **227** as a yellow solid.



**Melting point:** 118-120 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 0.30 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3 H, Me), 2.96 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 3.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 7.33 (td, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1 H, Ar), 7.38 (td, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1 H, Ar), 7.65-7.68 (m, 1 H, Ar), 7.73 (s, 1 H, 2'-H), 8.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz): δ = 0.01 (q, SiMe<sub>3</sub>), 29.5 (q, C-5), 30.0, 37.1 (2 t, C-2, C-3), 96.2, 99.2 (2 s, ≡C), 105.5, 116.5, 120.0, 124.2, 126.0, 127.8, 130.3, 135.0 (5 d, 3 s, Ar), 169.8 (s, C-1), 206.3 (s, C-4) ppm.

---

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3120-3055 (=C-H), 2960-2900 (C-H), 2150 (C $\equiv$ C), 1705 (C=O), 1450 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si}^+$  [M+H] $^+$  : 312.1414; found: 312.1420;  
 calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{SiNa}^+$  [M+Na] $^+$  : 334.1234; found: 334.1224;  
 calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{SiK}^+$  [M+K] $^+$  : 350.0973; found: 350.0962;  
 calculated for  $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}^+$  [2M+Na] $^+$ : 645.2575; found: 645.2566.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Si}$ ; 311.5): calculated: C 69.41, H 6.80, N 4.50;  
 found : C 69.42, H 6.72, N 4.52.

### 1-[3-(Phenylethynyl)-1*H*-indol-1-yl]hexane-1,5-dione (**228**)

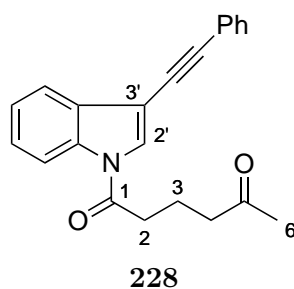
EOVS17/E116

The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 24 h; temperature: r.t.).

**Composition:** 500 mg (1.41 mmol) **61**  
 259 mg (2.54 mmol) phenylacetylene  
 16 mg (85  $\mu\text{mol}$ ) CuI  
 69 mg (60  $\mu\text{mol}$ ) Pd(PPh $_3$ ) $_4$   
 3.0 ml NEt $_3$   
 3.0 ml DMF

**Purification:** column chromatography (SiO $_2$ ; hexane:EtOAc 3:1).

**Yield:** 448 mg (96%) **228** as a brown solid.



**$^1\text{H NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 2.03 ( $m_c$ , 2 H, 3-H), 2.13 (s, 3 H, Me), 2.57 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 2-H), 2.86 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, 4-H), 7.30-7.42, 7.54-7.60 (2 m, 5 H, 2 H, Ar, Ph),

7.67 (s, 1 H, 2'-H), 7.74 (dd,  $J = 6.6, 1.1$  Hz, 1 H, Ar), 8.42 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, Ar) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 18.4$  (t, C-3), 30.0 (q, C-6), 34.6, 42.0 (2 t, C-2, C-4), 80.8, 93.5 (2 s,  $\equiv\text{C}$ ), 105.3, 116.6, 120.0, 123.1, 124.2, 126.0, 127.2, 128.36, 128.39, 130.3, 131.5, 135.0 (8 d, 4 s, Ar, Ph), 170.6 (s, C-1), 208.0 (s, C-4) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3145\text{-}3015$  ( $=\text{C-H}$ ), 2995-2920 (C-H), 2215 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1715 ( $\text{C=O}$ ), 1560 ( $\text{C=C}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-MS: calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 352.1308; found: 352.1333;  
 calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 368.1047; found: 368.1071;  
 calculated for  $\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}^+$   $[\text{2M}+\text{Na}]^+$  : 681.2724; found: 681.2758.

### 1-{3-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol-1-yl}hexane-1,5-dione (**229**)

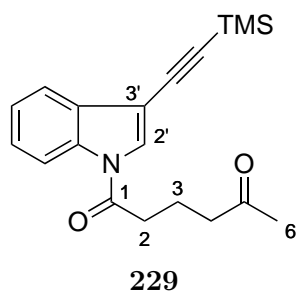
EOVS16/E117

The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 1 d; temperature: r.t.).

Composition: 500 mg (1.41 mmol) **61**  
 249 mg (2.54 mmol) (trimethylsilyl)acetylene  
 16 mg (85  $\mu\text{mol}$ ) CuI  
 69 mg (60  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$   
 3.0 ml  $\text{NEt}_3$   
 3.0 ml DMF

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 3:1).

Yield: 252 mg (55%) **229** as a dark yellow solid.



**Melting range:** 70-75 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 0.29 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 2.06 (quint.,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 3-H), 2.15 (s, 3 H, Me), 2.62 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 2-H), 2.91 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H, 4-H), 7.30-7.40 (m, 2 H, Ar), 7.66 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.68 (s, 1 H, 2'-H), 8.40 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 0.0 (q, SiMe<sub>3</sub>), 18.3 (t, C-3), 29.9 (q, C-6), 34.5, 42.0 (2 t, C-2, C-4), 96.1, 99.0 (2 s,  $\equiv$ C), 105.2, 116.5, 119.9, 124.1, 126.0, 127.9, 130.2, 134.8 (5 d, 3 s, Ar), 170.5 (s, C-1), 207.9 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3150-3035 (=C-H), 2960-2855 (C-H), 2155 (C $\equiv$ C), 1715 (C=O), 1555 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 326.1571; found: 326.1583;  
 calculated for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>SiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 348.1390; found: 348.1411;  
 calculated for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>SiK<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 364.1130; found: 364.1146;  
 calculated for C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 673.2888; found: 673.2916.

### 1-[3-(Phenylethynyl)-1*H*-indol-1-yl]heptane-1,6-dione (**230**)

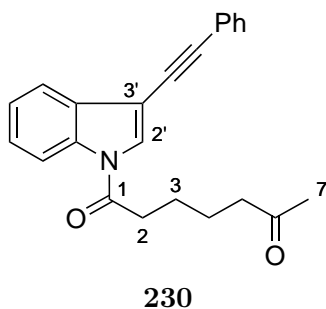
EOVS19/E118

The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 14 h; temperature: r.t.).

**Composition:** 350 mg (0.95 mmol) **62**  
 143 mg (1.40 mmol) phenylacetylene  
 13 mg (68  $\mu$ mol) CuI  
 44 mg (38  $\mu$ mol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
 3.0 ml NEt<sub>3</sub>  
 3.0 ml DMF

**Purification:** column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1).

**Yield:** 177 mg (54%) **230** as a yellow solid.



**Melting point:** 129-132 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz):  $\delta$  = 1.66-1.93 (m, 4 H, 3-H, 4-H), 2.17 (s, 3 H, Me), 2.54 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H, 2-H), 2.95 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H, 5-H), 7.32-7.47, 7.55-7.61 (2 m, 5 H, 2 H, Ar, Ph), 7.71 (s, 1 H, 2'-H), 7.73-7.79 (m, 1 H, Ar), 8.45 (dd,  $J$  = 7.0, 1.6 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 23.1, 23.9 (2 t, C-3, C-4), 29.9 (q, C-7), 35.6, 43.2 (2 t, C-2, C-5), 80.8, 93.5 (2 s,  $\equiv$ C), 105.3, 116.7, 120.0, 123.1, 124.2, 126.1, 127.1, 128.39, 128.42, 130.3, 131.6, 135.1 (8 d, 4 s, Ar, Ph), 170.7 (s, C-1), 208.2 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3025-3005 (=C-H), 2970-2900 (C-H), 2215 (C $\equiv$ C), 1740, 1730, 1700 (C=O), 1560 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 344.1645; found: 344.1653;  
 calculated for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 366.1465; found: 366.1487;  
 calculated for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 382.1204; found: 382.1225.

### 1-{3-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol-1-yl}heptane-1,6-dione (**231**)

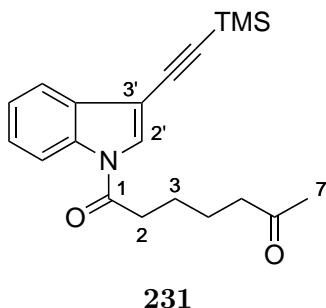
EOVS20/E119

The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 14 h; temperature: r.t.).

Composition: 145 mg (0.39 mmol) **62**  
 58 mg (0.59 mmol) (trimethylsilyl)acetylene  
 5 mg (26  $\mu$ mol) CuI  
 27 mg (23  $\mu$ mol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
 2.0 ml NEt<sub>3</sub>  
 2.0 ml DMF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 3:1).

Yield: 129 mg (98%) **231** as a yellow solid.



**Melting range:** 109-115 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 0.30 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 1.72, 1.83 (2 m<sub>c</sub>, 2 H, 2 H, 3-H, 4-H), 2.16 (s, 3 H, Me), 2.53 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 2-H), 2.91 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 5-H), 7.34 (m<sub>c</sub>, 1 H, Ar), 7.37-7.40, 7.65-7.69 (2 m, 1 H, 2 H, 2'-H, Ar), 8.41 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 0.0 (q, SiMe<sub>3</sub>), 23.1, 23.9 (2 t, C-3, C-4), 30.0 (q, C-7), 35.5, 43.2 (2 t, C-2, C-5), 96.2, 99.1 (2 s,  $\equiv$ C), 105.3, 116.6, 120.0, 124.1, 126.1, 127.8, 130.3, 135.0 (5 d, 3 s, Ar), 170.7 (s, C-1), 208.3 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3080-3025 (=C-H), 2965-2895 (C-H), 2145 (C $\equiv$ C), 1720 (C=O), 1610 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>SiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 362.1547; found: 362.1573;  
calculated for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>SiK<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup>: 378.1286; found: 378.1314.

**Ethyl 7-{3-[(3,5-di-*tert*-butylphenyl)ethynyl]-1*H*-indol-1-yl}-4,7-dioxoheptanoate (**232**)**

**and 1,4-bis(3,5-di-*tert*-butylphenyl)buta-1,3-diyne (**275**)**

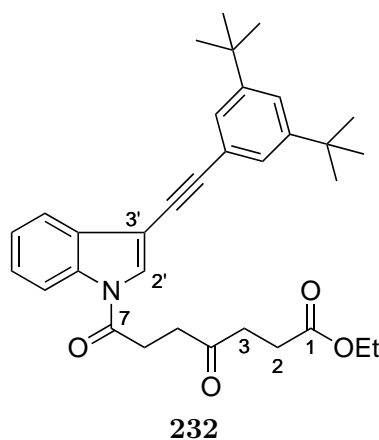
The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 42 h; temperature: r.t.).



Composition: 300 mg (0.70 mmol) **78**  
 300 mg (1.40 mmol) **222**  
 5.4 mg (28.0  $\mu$ mol) CuI  
 32 mg (28.0  $\mu$ mol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
 3 ml NEt<sub>3</sub>  
 3 ml DMF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; toluene  $\rightarrow$  toluene:Et<sub>2</sub>O 10:1).

Yield: 274 mg (76%) **232** as a brown oil and 169 mg (56%) **275** as a brown solid.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 18 H, *t*-Bu), 2.64 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 6-H), 2.87 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H, 5-H), 2.99 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 2-H), 3.23 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2 H, 3-H), 4.15 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.39 (m<sub>c</sub>, 2 H, Ar), 7.45-7.48 (m, 3 H, Ph), 7.78 (s, 1 H, 2'-H), 7.79-7.82 (m, 1 H, Ar), 8.40 (d,  $J$  = 8.1 Hz, Ar) ppm.

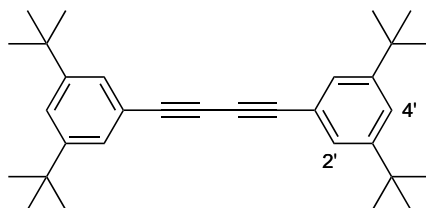
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 14.1 (q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.0, 29.5 (2 t, C-6, C-3), 31.3 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 34.8 [s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 36.3, 37.1, 60.6 (3 t, C-2, C-5, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 79.4, 94.6 (2 s,  $\equiv$ C), 105.6, 116.5, 120.1, 122.0, 122.9, 124.1, 125.8, 126.0, 126.9, 130.3, 135.1, 150.9 (7 d, 5 s, Ar), 169.7 (s, C-7), 172.6 (s, C-1), 206.7 (s, C-4) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3145-3055 (=C-H), 2960-2870 (C-H), 2210 (C $\equiv$ C), 1710, 1715 (C=O), 1455 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 514.2952; found: 514.2905;

calculated for  $C_{33}H_{39}NO_4Na^+$   $[M+Na]^+$  : 536.2771; found: 536.2734;  
 calculated for  $C_{33}H_{39}NO_4K^+$   $[M+K]^+$  : 552.2511; found: 552.2474;  
 calculated for  $C_{66}H_{78}N_2O_8Na^+$   $[2M+Na]^+$ : 1049.5585; found: 1049.5650.

**Elemental analysis** ( $C_{33}H_{39}NO_4$ ; 513.7): calculated: C 77.16, H 7.65, N 2.73;  
 found : C 77.15, H 7.70, N 2.78.



275

**$^1H$  NMR** ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 1.34 (s, 36 H, *t*-Bu), 7.41 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 4 H, 2'-H), 7.45 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 2 H, 4'-H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** ( $CDCl_3$ , 101 MHz):  $\delta$  = 31.3 [q,  $C(CH_3)_3$ ], 34.8 [s,  $C(CH_3)_3$ ], 72.9, 82.4 (2 s,  $\equiv C$ ), 120.9, 123.7, 126.7, 151.0 (2 d, 2 s, Ar) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3065 (=C-H), 2960-2870 (C-H), 2220, 2140 ( $C\equiv C$ )  $cm^{-1}$ .

**EI-MS**:  $m/z$  (%) = 426 (100)  $[M]^+$ , 411 (54)  $[M-CH_3]^+$ , 355 (5), 281 (4), 231 (6), 198 (25), 181 (10), 131 (12), 57 [*tert*-Bu] $^+$  (69), 41 (17).

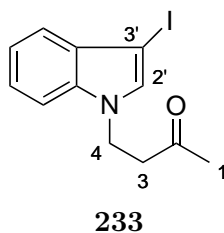
**Elemental analysis** ( $C_{32}H_{42}$ ; 426.7): calculated: C 90.08, H 9.92;  
 found : C 90.21, H 9.70.

#### 4-(3-Iodo-1*H*-indol-1-yl)butan-2-one (233)

EOVS11/E121

Compound **233** was prepared applying a literature procedure.<sup>[165]</sup> Under an argon atmosphere, 1.94 g (8.00 mmol) of **27** and 1.74 g (24.8 mmol) of methyl vinyl ketone (distilled prior to reaction) were dissolved in 120 ml 1,4-dioxane. A few drops of tetra-*n*-butylammonium hydroxide (40 wt % in water) were added and the solution was stirred for 3 d at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the oily residue was purified by column chromatography ( $SiO_2$ ; hexane:EtOAc 4:1). 1.60 g

(64%) of **233** were obtained as a yellow oil.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 2.11 (s, 3 H, 1-H), 2.92 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 3-H), 4.40 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 4-H), 7.21\* (m<sub>c</sub>, 1 H, Ar), 7.23\* (s, 1 H, C-2'), 7.25-7.33 (m, 2 H, Ar), 7.44 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.2, 0.7 Hz, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signals are overlapping

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 30.3 (q, C-1), 40.6, 43.3 (2 t, C-3, C-4), 55.5 (s, C-3'), 109.2, 120.4, 121.3, 122.7, 130.5, 132.2, 135.6 (5 d, 2 s, Ar), 205.7 (s, C-2) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3130-3030 (=C-H), 3000-2900 (C-H), 1715 (C=O), 1610 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NOINa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 335.9856; found: 335.9872;  
calculated for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>NOIK<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup>: 351.9595; found: 351.9520.

#### 4-[3-(Phenylethynyl)-1H-indol-1-yl]butan-2-one (**234**)

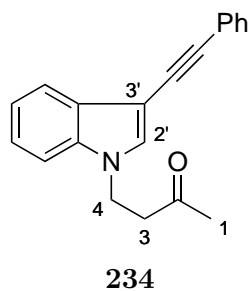
EOVS14/E122

The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 14 h; temperature: r.t.).

Composition: 400 mg (1.28 mmol) **233**  
235 mg (2.30 mmol) phenylacetylene  
17 mg (89.3  $\mu$ mol) CuI  
89 mg (76.6  $\mu$ mol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
3 ml NEt<sub>3</sub>  
3 ml DMF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 5:1  $\rightarrow$  1:1).

Yield: 325 mg (88%) **234** as a brown oil.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 2.13 (s, 3 H, 1-H), 2.96 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 3-H), 4.43 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 4-H), 7.22 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.0, 1.2 Hz, 1 H, Ar), 7.26-7.38 (m, 5 H, Ar, Ph), 7.43 (s, 1 H, 2'-H), 7.53-7.58 (m, 2 H, Ph), 7.81 (ddd,  $J$  = 7.7, 1.3, 0.8 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 30.4 (q, C-1), 40.6, 43.2 (2 t, C-3, C-4), 82.9, 91.1 (2 s,  $\equiv$ C), 97.5, 109.4, 120.4, 120.5, 122.7, 124.2, 127.5, 128.3, 129.3, 131.2, 131.7, 135.1 (8 d, 4 s, Ar, Ph), 205.8 (s, C-2) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3060-3020 (=C-H), 2950-2850 (C-H), 2210 (C $\equiv$ C), 1720 (C=O), 1595 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 288.1383; found: 288.1384;  
 calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NONa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 310.1202; found: 310.1214;  
 calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NOK<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 326.0942; found: 326.0973.

#### 4-{3-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol-1-yl}butan-2-one (**235**)

EOVS18/E123

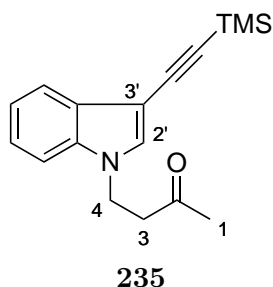
The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 1 d; temperature: 50 °C).

**Composition:** 435 mg (1.39 mmol) **233**  
 271 mg (2.76 mmol) (trimethylsilyl)acetylene  
 104 mg (90  $\mu$ mol) CuI  
 21 mg (0.11 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>  
 5.0 ml NEt<sub>3</sub>  
 5.0 ml DMF

**Purification:** column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 3:1).

**Yield:** 113 mg (appr. 29%) **235** as a yellow oil as part of an inseparable

mixture with an unknown side product.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 0.30 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3 H, 1-H), 2.89 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 3-H), 4.36 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, 4-H), 7.17-7.42 (m, 3 H, 2'-H, Ar), 7.49 (m, 1 H, Ar), 7.74 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3145-3005 (=C-H), 2955-2855 (C-H), 2155 (C $\equiv$ C), 1710 (C=O), 1550 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NOSi<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 284.1465; found: 284.1473;  
 calculated for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NOSiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 306.1285; found: 306.1301;  
 calculated for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NOSiK<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 322.1024; found: 322.1036.

### 3-Iodo-1-[3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propyl]-1*H*-indole (**237**)

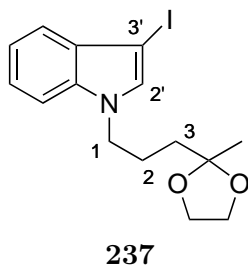
CBZ189/E124

The reaction was performed according to **GP9** (reaction time: 2 d).

Composition: 194 mg (4.85 mmol) NaH (60% in mineral oil)  
 15 ml DMF  
 3.88 ml (3.88 mmol) **27** (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
 994 mg (3.88 mmol) **236**  
 5 ml DMF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1).

Yield: 839 mg (58%) **237** as an orange oil.



**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.30$  (s, 3 H, 5-H), 1.66-1.71, 1.92-1.98 (2 m, 2 H, 2 H, 2-H, 3-H), 3.92 ( $m_c$ , 4 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H, 1-H), 7.18-7.22, 7.24-7.29 (2 m, 2 H, 1 H, 2'-H, Ar), 7.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, Ar), 7.45 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 23.9$  (q, C-5), 24.8, 36.1 (2 t, C-2, C-3), 46.6 (t, C-1), 55.1 (s, C-3'), 64.6 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 109.50 (s, C-4), 109.55, 120.2, 121.2, 122.5, 130.4, 131.6, 136.0 (5 d, 2 s, Ar) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3105\text{-}3050$  (=C-H), 2980-2880 (C-H), 1505 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{I}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 372.0455; found: 372.0440;  
 calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{INa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 394.0274; found: 394.0261;  
 calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{IK}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 410.0014; found: 410.0000.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{I}$ ; 371.2): calculated: C 48.53, H 4.89, N 3.77;  
 found : C 48.76, H 5.84, N 5.41.

A better elemental analysis could not be obtained.

### 1-[3-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propyl]-3-(phenylethynyl)-1*H*-indole (**238**)

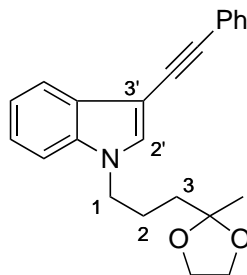
LS31/E125

The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 3 d; temperature: r.t.).

Composition: 350 mg (0.94 mmol) **237**  
 144 mg (1.41 mmol) phenylacetylene  
 9 mg (47  $\mu\text{mol}$ ) CuI  
 54 mg (47  $\mu\text{mol}$ )  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$   
 4.0 ml  $\text{NEt}_3$   
 4.0 ml DMF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1).

Yield: 228 mg (70%) **238** as a brown oil.



**238**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 1.30 (s, 3 H, 5-H), 1.67-1.73, 1.93-2.03 (2 m, 2 H, 2-H, 3-H), 3.92 (m<sub>c</sub>, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 4.16 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 1-H), 7.21 (td,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1 H, Ar), 7.25-7.39 (m, 5 H, Ph), 7.40 (s, 1 H, 2'-H), 7.54-7.58 (m, 2 H, Ar), 7.82 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, Ar) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 24.0 (q, C-5), 24.6, 36.1 (2 t, C-2, C-3), 46.5 (t, C-1), 64.7 (t, OCH<sub>2</sub>), 83.2, 91.0 (2 s,  $\equiv$ C), 97.1 (d, Ar), 109.5 (s, C-4), 109.8, 120.25, 120.30, 122.6, 124.3, 127.4, 128.3, 129.2, 131.2, 135.4, 135.6 (7 d, 4 s, Ar) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2980-2885 (C-H), 2210 (C $\equiv$ C), 1540 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS: calculated for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 346.1802; found: 346.1800;  
 calculated for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 368.1621; found: 368.1622.

Elemental analysis (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>; 345.2): calculated: C 79.97, H 6.71, N 4.05;

found : C 77.86, H 6.40, N 3.83.

A better elemental analysis could not be obtained.

### 1-[3-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propyl]-3-[(trimethylsilyl)ethynyl]-1*H*-indole (**239**)

LS30/E126

The reaction was performed according to **GP10** (reaction time: 1 d; temperature: 50 °C).

Composition: 350 mg (0.94 mmol) **237**

139 mg (1.41 mmol) (trimethylsilyl)acetylene

9 mg (47  $\mu$ mol) CuI

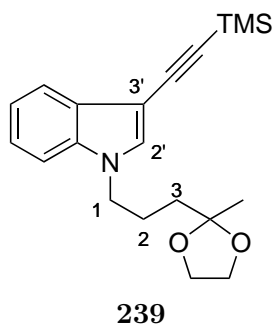
54 mg (46  $\mu$ mol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>

4.0 ml NEt<sub>3</sub>

4.0 ml DMF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1).

Yield: 225 mg (appr. 70%) **239** as part of an mixture with an unknown side product as a yellow oil.



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 0.28 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3 H, 5-H), 1.62-1.69, 1.88-1.99 (2 m, 2 H, 2-H, 3-H), 3.91 (m<sub>c</sub>, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 4.12 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H, 1-H), 7.18 (td,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1 H, Ar), 7.22-7.26 (m, 1 H, Ar), 7.33 (dd,  $J$  = 8.0, 0.8 Hz, 1 H, Ar), 7.34 (s, 1 H, 2'-H), 7.72 (dd,  $J$  = 8.0, 0.7 Hz, 1 H, Ar) ppm.

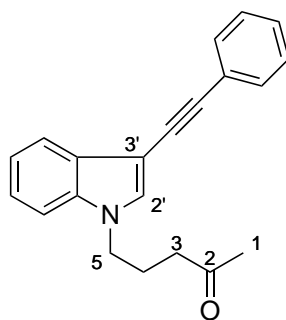
### 5-[3-(Phenylethynyl)-1*H*-indol-1-yl]pentan-2-one (**240**)

### and 5-[3-(2-Phenylacetyl)-1*H*-indol-1-yl]pentan-2-one (**241**)

LS35/E127

210 mg (0.61 mmol) of **238** were dissolved in 3 ml of acetone/H<sub>2</sub>O (1:1) and 28 mg (0.16 mmol) of *p*-TsOH were added and the mixture was stirred at 40 °C for 1 d. Et<sub>2</sub>O was added, the two phases were separated and the aqueous phase was repeatedly extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phase was washed with brine and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane/EtOAc 2:1). 90 mg (56%) of **240** and 40 mg (23%) of **241** were obtained as yellow oils.





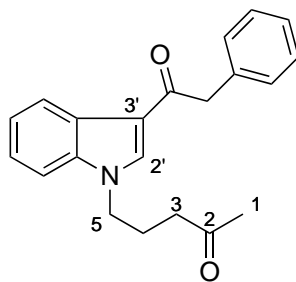
240

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 2.04-2.14 (m, 5 H, 1-H, 4-H), 2.36 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 3-H), 4.15 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 5-H), 7.20-7.40, 7.55-7.59 (2 m, 7 H, 2 H, 2'-H, Ar, Ph), 7.83 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta$  = 23.8 (t, C-4), 29.9 (q, C-1), 39.6, 45.3 (2 t, C-3, C-5), 83.0, 91.2 (2 s,  $\equiv\text{C}$ ), 97.3, 109.7, 120.2, 120.4, 122.7, 124.2, 127.4, 128.2, 129.1, 131.0, 131.2, 135.5 (8 d, 4 s, Ar, Ph), 207.5 (s, C-2) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3115-3020 (=C-H), 2970-2885 (C-H), 2210 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1715 (C=O), 1540 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 302.1539; found: 320.1530;  
 calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NONa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 324.1359; found: 324.1357.



241

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  = 2.08 (s, 3 H, 1-H), 2.11 (quint.,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 4-H), 2.36 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 3-H), 4.14\* (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.16\* (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H, 5-H), 7.21-7.25, 7.27-7.38 (2 m, 1 H, 7 H, Ar, Ph), 7.74 (s, 1 H, 2'-H), 8.41-8.45 (m, 1 H, Ar) ppm. \*the marked signals are overlapping.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz):  $\delta = 23.6$  (t, C-4), 29.9 (q, C-1), 39.4, 45.8, 46.9 (3 t, C-3, C-5,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 109.7, 116.3, 122.6, 122.8, 123.5, 126.5, 126.6, 128.5, 129.2, 134.7, 135.8, 136.7 (8 d, 4 s, Ar, Ph), 192.6 (s,  $\text{COCH}_2$ ), 207.2 (s, C-2) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3105\text{-}3025$  (=C-H), 2950-2855 (C-H), 1710, 1645 (C=O), 1525 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

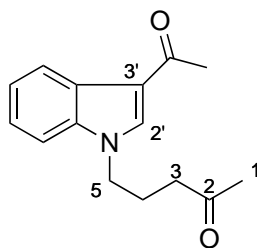
**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 320.1645; found: 320.1638;  
 calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 342.1465; found: 342.1464;  
 calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{K}^+$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  : 358.1204; found: 358.1192.

### 5-[3-Acetyl-1*H*-indol-1-yl]pentan-2-one (**242**)

### and 1-{1-[3-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propyl]-1*H*-indol-3-yl}ethan-1-one (**243**)

LS34/E128

271 mg (0.79 mmol) of **239** were dissolved in 4 ml of acetone/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) and 19 mg (0.11 mmol) of *p*-TsOH were added and the mixture was stirred at 40 °C for 5.5 h.  $\text{Et}_2\text{O}$  was added, the two phases were separated and the aqueous phase was repeatedly extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic phase was washed with brine and dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane/ $\text{EtOAc}$  1:1). 74 mg (38%) of **242** as a brown oil and 14 mg (6%) of **243** as a yellow oil were obtained.

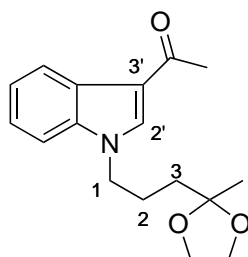
**242**

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 2.10$  (s, 3 H, 1-H), 2.12 (quint.,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, 4-H), 2.41 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, 3-H), 2.51 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 4.16 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H, 5-H), 7.26-7.32, 7.33-7.39 (2 m, 2 H, 1 H, Ar), 7.70 (s, 1 H, 2'-H), 8.34-8.39 (m, 1 H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 23.6$  (t, C-4), 27.5, 29.9 (2 q,  $\text{COCH}_3$ , C-1), 39.5, 45.7 (2 t, C-3, C-5), 109.7, 117.1, 122.47, 122.53, 123.3, 126.2, 134.6, 136.7 (5 d, 3 s, Ar), 192.9 (s,  $\text{COCH}_3$ ), 207.3 (s, C-2) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3045$  (=C-H), 2950-2890 (C-H), 1710, 1640 (C=O), 1525 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 244.1332; found: 244.1321;  
calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 266.1151; found: 266.1145.



**243**

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 1.30$  (s, 3 H, 5-H), 1.68-1.74, 1.99-2.04 (2 m, 2 H, 2 H, 2-H, 3-H), 2.53 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.93 ( $m_c$ , 4 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.19 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H, 1-H), 7.27-7.31, 7.35-7.39 (2 m, 2 H, 1 H, Ar), 7.76 (s, 1 H, 2'-H), 8.35-8.40 (m, 1 H, Ar) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3110$ -3050 (=C-H), 2980-2885 (C-H), 1715 (C=O), 1645 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 288.1594; found: 288.1584;  
calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 310.1414; found: 310.1413.

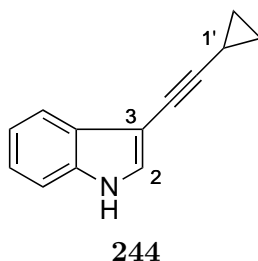
### Cyclization reaction of **223**

AM19/E129

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 100 mg (0.36 mmol) **223**  
6.6 ml (0.86 mmol)  $\text{SmI}_2$  (0.13 M in THF)  
771 mg (4.30 mmol) HMPA  
79 mg (1.07 mmol)  $^t\text{BuOH}$

3 ml THF  
 Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 20:1 → 1:4 → EtOAc).  
 Yield: 3 mg (5%) **244** as a yellow oil.



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 0.81-0.91 (m, 4 H, *c*-Pr), 1.53 (m<sub>c</sub>, 1 H, *c*-Pr), 7.17 (m<sub>c</sub>, 1 H, Ar), 7.22 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1 H, Ar), 7.33 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H, 2-H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 7.67-7.77 (m, 1 H, Ar), 8.08 (*s*<sub>br</sub>, 1 H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz): δ = 0.4 (d, *c*-Pr), 8.7 (t, *c*-Pr), 68.4, 94.6 (2 s, ≡C), 99.3, 111.2, 120.0, 120.4, 122.9, 127.3, 128.8, 135.1 (5 d, 3 s, Ar) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3400 (N-H), 3080-3005 (=C-H), 2955-2850 (C-H) cm<sup>-1</sup>.

ESI-MS: calculated for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N [M+H]<sup>+</sup> : 182.0964; found: 182.0985;  
 calculated for C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 204.0784; found: 204.0803.

**(9*SR*,9*aRS*)-9-Hydroxy-10-(3-methoxyprop-1-en-1-ylidene)-9-methyl-8,9,9*a*,10-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-6(7*H*)-one (245)**

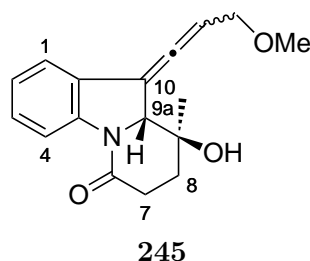
**and 3-(3-Methoxyprop-1-yn-1-yl)-1*H*-indole (246)**

TS18/E130

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 180 mg (0.64 mmol) **224**  
 15.0 ml (1.50 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
 1.78 g (6.94 mmol) TPPA  
 6 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:3 → EtOAc).  
 Yield: 18 mg (7%) **245** as a single diastereomer and 17 mg (14%) **246** as yellow oils.

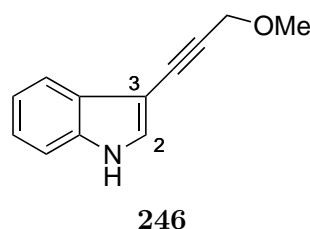


**<sup>1</sup>H NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 0.88 (s, 3 H, Me), 1.46 (ddd,  $J$  = 13.5, 7.1, 6.0 Hz, 1 H, 8-H), 1.59 (dt,  $J$  = 13.5, 8.4 Hz, 1 H, 8-H), 1.93 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, OH), 2.21-2.27 (m, 2 H, 7-H), 3.12 (s, 3 H, OMe), 3.75, 3.81 (2 dd, each  $J$  = 12.2, 6.3 Hz, 1 H each, CH<sub>2</sub>OMe), 4.42 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H, 9a-H), 5.49 (q,  $J$   $\approx$  5.9 Hz, 1 H, =CH), 6.84 (td,  $J$  = 7.6, 1.1 Hz, 1 H, Ar), 7.08 (td,  $J$   $\approx$  7.9, 1.1 Hz, 1 H, Ar), 7.21 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H, Ar), 8.69 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 21.2 (q, Me), 31.0, 35.3 (2 t, C-8, C-7), 57.7 (q, OMe), 67.8 (d, C-9a), 70.0 (t, CH<sub>2</sub>OMe), 71.6 (s, C-9), 97.4 (d, =CHR), 104.1 (s, C-10), 117.3, 122.4, 124.5, 126.2, 129.9, 143.3 (4 d, 2 s, Ar), 167.2 (s, C-6), 197.4 (s, =C=) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3405 (O-H), 2920-2850 (C-H), 1960 (=C=), 1735 (C=O), 1660 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 286.1438; found: 286.1443;  
 calculated for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 308.1257; found: 308.1268;  
 calculated for C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 593.2622; found: 593.2630.



**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta = 3.29$  (s, 3 H, OMe), 4.26 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 6.81 (*sbr*, 1 H, NH), 6.94-6.99, 7.15-7.18, 7.96-8.02 (3 m, 1 H, 2 H, 1 H, Ar) ppm. The missing signal of the remaining aromatic proton could not be assigned unambiguously because of an overlap with the solvent signal.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz):  $\delta = 57.1$  (q, OMe), 60.9 (t,  $\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 80.5, 87.4 (2 s,  $\equiv\text{C}$ ), 98.7, 111.6, 120.4, 121.1, 123.2, 129.2, 135.5 (4 d, 3 s, Ar), 169.8 (s, C-1), 206.3 (s, C-4) ppm. The missing signal for the remaining aromatic carbon atom could not be assigned unambiguously because of an overlap with the solvent signal.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3340$  (N-H), 2965-2850 (C-H), 2225 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1660 ( $\text{C}=\text{C}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 186.0913; found: 186.0907;  
calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NONa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 208.0733; found: 208.0728.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ ; 185.1): calculated: C 77.81, H 5.99, N 7.56;  
found : C 76.36, H 6.13, N 7.56.

A better elemental analysis could not be obtained.

**(9*SR*,9*aRS*)-9-Hydroxy-9-methyl-10-(2-phenylvinylidene)-8,9,9a,10-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-6(7*H*)-one (247)**

**and 3-(Phenylethynyl)-1*H*-indole (248)**

TS17/E131

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 125 mg (0.40 mmol) **225**

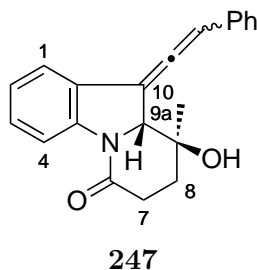
9.6 ml (0.96 mmol)  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF)

1.13 g (4.40 mmol) TPPA

6 ml THF

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  EtOAc).

Yield: 38 mg (30%) **247** as a single diastereomer and 10 mg (5%) **254** as yellow solids and 20 mg (23%) **248** as a colorless solid.



**Melting point:** 138-140 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  = 0.96 (s, 3 H, Me), 1.49 (ddd,  $J$  = 13.5, 7.5, 5.7 Hz, 1 H, 8-H), 1.62 (dt,  $J$  = 13.5, 8.3 Hz, 1 H, 8-H), 2.10 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, OH), 2.20-2.36 (m, 2 H, 7-H), 4.49 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 9a-H), 6.42 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, =CH), 6.80 (td,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 7.02-7.15, 7.21-7.26 (2 m, 5 H, 2 H, Ar, Ph), 8.70 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, Ar) ppm.

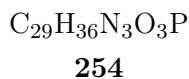
**<sup>13</sup>C NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 101 MHz):  $\delta$  = 21.1 (q, Me), 31.0, 35.4 (2 t, C-8, C-7), 67.8 (d, C-9a), 71.6 (s, C-9), 102.7 (d, =CHPh), 106.7 (s, C-10), 117.4, 122.6, 124.7, 125.9, 127.7, 128.2, 129.2, 130.1, 133.8, 143.5 (7 d, 3 s, Ar, Ph), 167.5 (s, C-6), 199.8 (s, =C=) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3405 (O-H), 3025 (=C-H), 2975-2855 (C-H), 1945 (=C=), 1655 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 318.1489; found: 318.1471;  
 calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 340.1308; found: 340.1293;  
 calculated for C<sub>42</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup> : 657.2724; found: 657.2695.

**Elemental analysis** (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>; 317.4): calculated: C 79.47, H 6.03, N 4.41;  
 found : C 79.16, H 6.86, N 4.77.

A better elemental analysis could not be obtained.



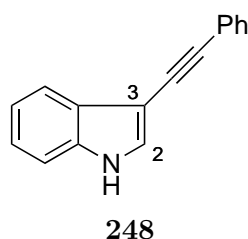
**Melting point:** Decomposition > 150 °C.

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 700 MHz):  $\delta$  = 1.01 (s, 3 H, Me), 1.09-1.17, 1.39-1.43 (2 m, 4 H, 4 H, pyrrolidine), 1.80 (dt,  $J$  = 13.5, 8.5 Hz, 1 H), 2.16 (ddd,  $J$  = 13.5, 11.4, 2.3 Hz, 1 H), 2.31 (ddd,  $J$  = 16.1, 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 2.53 (ddd,  $J$  = 16.1, 11.4, 8.5 Hz, 1 H), 2.78 ( $m_c$ , 2 H, pyrrolidine), 2.90 ( $m_c$ , 2 H, pyrrolidine), 3.01-3.08 (m, 4 H, pyrrolidine), 3.92 (dd,  $J$  = 17.5, 14.1 Hz, 1 H), 4.14 (t,  $J \approx 18.7$  Hz, 1 H), 6.25 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1 H), 6.60 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.01 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H), 7.06 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.14 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2 H), 7.35 ( $J$  = 7.9 Hz, 1 H), 7.39 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H, OH), 8.87 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 176 MHz):  $\delta$  = 22.9 (q, Me), 26.3 ( $J_{\text{CP}}$  = 7.9 Hz), 26.6 ( $J_{\text{CP}}$  = 6.7 Hz), 31.5, 36.6 ( $J_{\text{CP}}$  = 8.5 Hz), 37.8, 46.0 ( $J_{\text{CP}}$  = 2.9 Hz), 47.2 ( $J_{\text{CP}}$  = 4.8 Hz), 68.4 (dd,  $J_{\text{CP}}$  = 4.1 Hz, C-9a), 73.7 (d,  $J_{\text{CP}}$  = 2.1 Hz, C-9), 116.3, 123.4, 124.5, 125.4, 126.1, 126.8, 128.31, 128.35, 129.2, 131.6, 138.5, 147.2 (Ar, Ph), 149.4 ( $J_{\text{CP}}$  = 11.1 Hz), 169.9 (s, C-6) ppm.

**$^{31}\text{P}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz):  $\delta$  = 27.8 ppm.

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{PNa}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 528.2392; found: 528.2413;



**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 6.54 ( $s_{br}$ , 1 H, NH), 6.78 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1 H, Ar), 6.87-7.02 (m, 4 H, Ph), 7.13 ( $m_c$ , 1 H, Ar), 7.57 (dd,  $J$  = 8.3, 1.4 Hz, 1 H, Ph), 8.00-8.03 (m, 1 H, Ar) ppm. **248** was previously characterized in the literature with  $\text{CDCl}_3$  as the solvent.<sup>[178]</sup>

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}^+$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  : 218.0964; found: 218.0967;  
 calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NNa}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 240.0784; found: 240.0792.



(9*SR*,9*aRS*)-10-[2-(2,6-Dimethoxyphenyl)vinylidene]-9-hydroxy-9-methyl-8,9,9*a*,10-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-6(7*H*)-one (**249**)

and (*E*)-10-[2,6-Dimethoxystyryl]-9-hydroxy-9-methyl-8,9-dihydropyrido[1,2-*a*]indol-6(7*H*)-one (**276**)

and (9*SR*,9*aRS*,10*RS*)-10-[(2,6-Dimethoxyphenyl)ethynyl]-9-hydroxy-9-methyl-8,9,9*a*,10-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-6(7*H*)-one (**255**)

and [3-(2,6-Dimethoxyphenyl)ethynyl]-1*H*-indole (**250**)

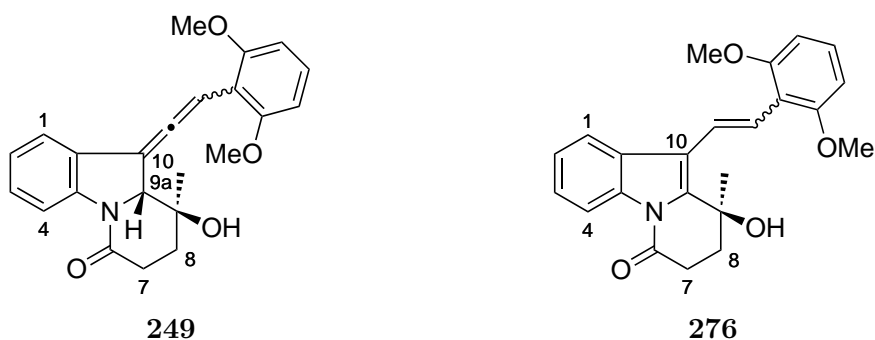
TS16/E132

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 115 mg (0.31 mmol) **226**  
8.0 ml (0.80 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
934 mg (3.63 mmol) TPPA  
9 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 1:1 → 1:3).

Yield: 20 mg (12%) **249** as a 2.5:1-mixture of isomers as a colorless oil, 5 mg (4%) **255** as a yellow oil and 20 mg (23%) **250** as a brown oil.  
**249** isomerizes to **276** in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>.



Major isomer of **249**:

<sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 1.04 (s, 3 H, Me), 1.56 (ddd, *J* = 13.4, 7.3, 4.9 Hz, 1 H, 8-H), 1.66-1.75, 2.21-2.39 (2 m, 1 H, 2 H, 7-H, 8-H), 2.60 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, OH), 3.29 (s, 6 H, OMe), 4.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 9*a*-H), 6.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, Ph), 6.84 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 6.99 (t, *J* = 8.4 Hz, 1 H, Ph), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, Ar), 7.29 (d,

$J = 6.0$  Hz, 1 H, =CH), 7.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, Ar), 8.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 101 MHz):  $\delta = 21.3$  (q, Me), 31.1, 35.3 (2 t, C-8, C-7), 55.73 (q, OMe), 68.7 (d, C-9a), 71.5 (s, C-9), 92.05 (d, =CHR), 102.2, 104.2, 110.9, 117.3, 122.8, 124.6, 127.5, 129.04, 129.2, 143.1, 158.6 (6 d, 5 s, 10-H, Ar), 167.3 (s, C-6), 202.2 (s, =C=) ppm.

Minor isomer of **249**:

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta = 1.09$  (s, 3 H, Me), 1.59-1.64 (m, 1 H, 8-H), 1.81 (dt,  $J = 13.5, 8.0$  Hz, 1 H, 8-H), 2.21-2.39 (m, 2 H, 7-H), 3.26 (s, 6 H, OMe), 3.53 ( $s_{br}$ , 1 H, OH), 4.55 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, 9a-H), 6.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H, Ph), 6.81 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1 H, Ar), 6.96 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, Ph), 7.06-7.11 (m, 1 H, Ar), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, Ar), 7.53 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, =CH), 8.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 101 MHz):  $\delta = 21.5$  (q, Me), 30.9, 34.1 (2 t, C-8, C-7), 55.66 (q, OMe), 68.5 (d, C-9a), 72.3 (s, C-9), 92.13 (d, =CHR), 102.7, 104.4, 110.7, 117.0, 122.7, 124.4, 127.3, 129.02, 129.4, 143.4, 158.4 (6 d, 5 s, 10-H, Ar), 167.7 (s, C-6), 201.7 (s, =C=) ppm.

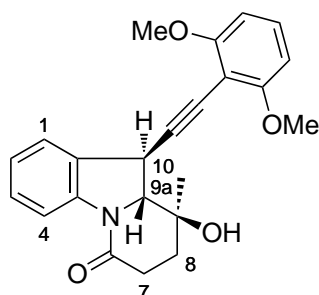
The following signals can be assigned to the *E*-alkene of **276**:

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta = 1.48$  (s, 3 H, Me), 3.44 (s, 6 H, OMe), 6.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H, Ph), 7.97, 8.47 (2 d,  $J = 17.1$  Hz, 1 H each, =CH) ppm.

**IR**: The IR spectrum of the mixture of diastereomers was not measured because the compounds rapidly isomerize to **276**.

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 378.1700; found: 378.1708;  
calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 400.1519; found: 400.1529;  
calculated for  $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}^+$   $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ : 777.3146; found: 777.3163.

---

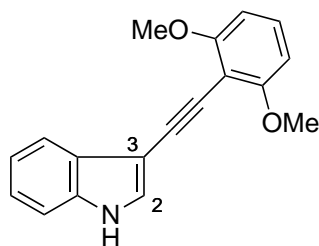


255

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 700 MHz):  $\delta$  = 0.91 (s, 3 H, Me), 1.50-1.58 (m, 2 H, 8-H), 2.13 (ddd,  $J$  = 18.1, 12.2, 7.7 Hz, 1 H, 7-H), 2.27 (ddd,  $J$  = 18.1, 6.2, 2.5 Hz, 1 H, 7-H), 3.09 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, OH), 3.34 (s, 6 H, OMe), 4.04 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1 H, 10-H), 4.28 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1 H, 9a-H), 6.15 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, Ph), 6.92 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, Ph), 6.97 (td,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 1 H, Ar), 7.12-7.15 (m, 1 H, Ar), 7.68 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, Ar), 8.69 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 176 MHz):  $\delta$  = 21.2 (q, Me), 31.1, 35.8 (2 t, C-8, C-7), 55.6 (q, OMe), 69.6 (d, C-9a), 74.8 (s, C-9), 78.1 (d, C-10), 95.7, 101.9 (2 s,  $\equiv\text{C}$ ), 103.7, 117.7, 124.2, 124.5, 128.4, 128.8, 129.7, 130.5, 142.6, 162.1 (6 d, 4 s, Ar, Ph), 166.3 (s, C-6) ppm.

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  : 378.1700; found: 378.1713;  
 calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  : 400.1519; found: 400.1536;  
 calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{K}^+$  [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  : 416.1259; found: 400.1283;  
 calculated for  $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}^+$  [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 777.3178; found: 777.3163.



250

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz):  $\delta$  = 3.41 (s, 6 H, OMe), 6.28 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H, Ph), 6.69 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, NH), 6.84 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.95 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar), 6.99 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H, Ph), 7.18-7.28 (m, 2 H, Ar), 8.33 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 101 MHz):  $\delta = 55.6$  (q, OMe), 84.6, 92.4 (2 s,  $\equiv\text{C}$ ), 100.4, 103.9, 111.6, 120.83, 120.86, 123.0, 127.6, 128.7, 129.6, 135.6, 161.8 (7 d, 4 s, Ar, Ph) ppm. The missing signal of the remaining aromatic carbon atom could not be assigned unambiguously because of an overlap with the solvent signal.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3400$  (N-H), 2955-2850 (C-H), 2200 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1735 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 300.0995; found: 300.0988.

**Elemental analysis** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ; 277.1): calculated: C 77.96, H 5.45, N 5.05;

found : C 77.80, H 6.05, N 4.33.

A better elemental analysis could not be obtained.

**(9*SR*,9*aRS*)-9-Hydroxy-9-methyl-10-[2-(trimethylsilyl)vinylidene]-8,9,9*a*,10-tetrahydropyrido[1,2-*a*]indol-6(7*H*)-one (251)**

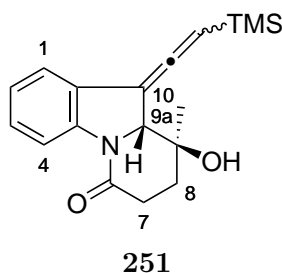
LS36/E133

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 90 mg (0.29 mmol) **227**  
6.9 ml (0.69 mmol)  $\text{SmI}_2$  (0.1 M in THF)  
817 mg (3.18 mmol) TPPA  
6 ml THF

Purification: column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane:EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:3  $\rightarrow$  EtOAc).

Yield: 46 mg of a mixture of compounds which includes traces of **251** as a yellow oil.



The following signals can be assigned to **251**:

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 700 MHz):  $\delta = 0.09$  (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.99 (s, 3 H, Me), 4.54 (d,  $J =$

6.9 Hz, 1 H, 9a-H), 5.42 (dd,  $J = 6.9, 0.5$  Hz, 1 H, =CH), 6.92 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1 H, Ar), 7.41 (tdt,  $J = 7.5, 1.3, 0.5$  Hz, 1 H, Ar), 8.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, Ar) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 176 MHz):  $\delta = -0.6$  (q, SiMe<sub>3</sub>), 20.1 (q, Me), 69.9 (d, C-9a), 74.0 (s, C-9), 92.9 (d, =CH[Si]), 96.6 (s, C-10), 167.6 (s, C-6), 203.2 (s, =C=) ppm.

IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2955\text{--}2855$  (C-H), 1935 (=C=), 1715 (C=O), 1640 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-MS: calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Si}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$  : 314.1571; found: 314.1572;  
 calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SiNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ : 336.1390; found: 336.1402;  
 calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SiK}^+ [\text{M}+\text{K}]^+$  : 352.1130; found: 352.1192.

**(10*SR*,10a*RS*)-10-Hydroxy-10-methyl-11-(2-phenylvinylidene)-7,8,9,10,10a,11-hexahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6-one (252)**

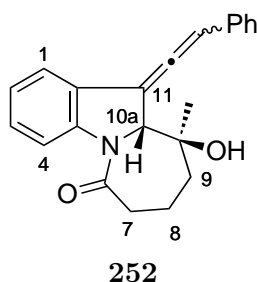
EOVS29/E134

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 112 mg (0.34 mmol) **228**  
 8.2 ml (0.82 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
 962 mg (3.74 mmol) TPPA  
 7 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 3:1 → 2:1 → 1:1).

Yield: 12 mg (11%) **252** as a yellow oil, 72 mg (ca. 49%) impure **248** and 2 mg (2%) unreacted **228**.



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 700 MHz):  $\delta = 0.91$  (s, 3 H, Me), 1.29-1.41 (m, 2 H, 8-H), 1.44 (td,  $J = 13.2, 4.3$  Hz, 1 H, 9-H), 1.72 (dt,  $J = 13.2, 3.6$  Hz, 1 H, 9-H), 1.97 (ddd,  $J \approx 14.1,$

11.7, 2.8 Hz, 1 H, 7-H), 2.15 (*s<sub>br</sub>*, 1 H, OH), 2.46 (dd,  $J \approx 14.1, 6.6$  Hz, 1 H, 7-H), 4.64 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H, 10a-H), 6.29 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H, =CH), 6.82 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, Ar), 7.03 (*m<sub>c</sub>*, 1 H, Ar), 7.09-7.14 (m, 3 H, Ph), 7.18 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, Ar), 7.21-7.23 (m, 2 H, Ph), 8.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 176 MHz):  $\delta = 19.9$  (t, C-8), 20.2 (q, Me), 38.6, 43.9 (2 t, C-7, C-9), 69.3 (d, C-10a), 73.0 (s, C-10), 101.9 (d, =CHPh), 107.4 (s, C-11), 118.3, 122.0, 124.5, 126.2, 127.7, 128.4, 129.1, 130.1, 133.9, 144.4 (7 d, 3 s, Ar, Ph), 171.7 (s, C-6), 200.6 (s, =C=) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3400$  (O-H), 3090-3035 (=C-H), 2980-2855 (C-H), 1945 (=C=), 1715 (C=O), 1650 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 332.1645; found: 332.1672;  
 calculated for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 354.1465; found: 354.1497;  
 calculated for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 370.1204; found: 370.1270;  
 calculated for C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 685.3037; found: 685.3062.

**(10*SR*,10a*RS*)-10-Hydroxy-10-methyl-11-[2-(trimethylsilyl)vinylidene]-  
 7,8,9,10,10a,11-hexahydro-6*H*-azepino[1,2-*a*]indol-6-one (253)**

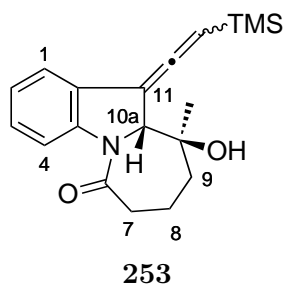
EOVS30/E135

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 106 mg (0.34 mmol) **229**  
 8.2 ml (0.82 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
 962 mg (3.74 mmol) TPPA  
 7 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 3:1 → 2:1 → 1:1).

Yield: 5 mg of a mixture of compounds which includes traces of **253** as a yellow oil.



The following signals can be assigned to **253**:

**<sup>1</sup>H NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 0.08 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 0.90 (s, 3 H, Me), 4.82 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, 10a-H), 5.37 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, =CH), 6.82 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H, Ar), 8.78 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = -0.6 (q, SiMe<sub>3</sub>), 19.9 (t, C-8), 20.2 (q, Me), 38.6, 43.6 (2 t, C-7, C-9), 69.6 (d, C-10a), 73.1 (s, C-10), 92.4 (d, =CH[Si]), 97.0 (s, C-11), 118.1, 120.9, 124.5, 128.4, 128.9, 143.0 (4 d, 2 s, Ar), 172.0 (s, C-6), 203.2 (s, =C=) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3445 (O-H), 3090-3000 (=C-H), 2970-2930 (C-H), 1935 (=C=), 1740, 1725 (C=O), 1650 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>Si<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 328.1727; found: 328.1729;  
calculated for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>SiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: 350.1547; found: 350.1557.

### 6-Hydroxy-1-{3-[(trimethylsilyl)ethynyl]indolin-1-yl}heptan-1-one (**256**)

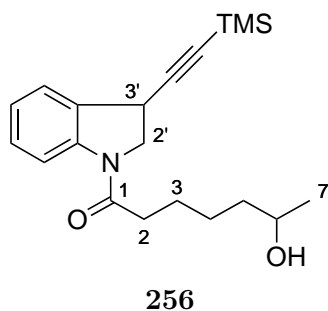
EOVS32/E136

The reaction was performed according to **GP2**.

Composition: 115 mg (0.34 mmol) **231**  
8.2 ml (0.82 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF)  
962 mg (3.74 mmol) TPPA  
7 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 3:1 → 2:1 → 1:1 → EtOAc).

Yield: 33 mg (28%) **256** as a yellow oil.



**<sup>1</sup>H NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 0.21 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 1.07 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3 H, Me), 1.25-1.39, 1.54-1.63, 1.63-1.72, 1.74-1.82 (4 m, 4 H, 1 H, 2 H, 1 H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H), 3.31, 3.37, 3.87 (ABX-system,  $J_{AB} \approx J_{AX} = J_{BX} = 9.5$  Hz, 1 H each, 2'-H, 3'-H), 3.61-3.66 (m, 1 H, 6-H), 6.88 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.09 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 7.34 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H, Ar), 8.69 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 0.1 (q, SiMe<sub>3</sub>), 23.9 (q, Me), 24.3, 25.8 (2 t, C-5, C-4), 33.3 (d, C-3'), 35.6, 39.4, 54.2 (3 t, C-2, C-3, C-2'), 67.3 (d, C-6), 87.1, 105.9 (2 s,  $\equiv$ C), 117.7, 123.9, 124.3, 129.0, 130.9, 143.2 (4 d, 2 s, Ar), 170.3 (s, C-1) ppm.

**(3a*SR*,3b*RS*,11b*SR*)-11b-[(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)ethynyl]-3a-hydroxy-3,3a,3b,4,5,11b-hexahydro-1*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole-1,6(2*H*)-dione (257)**

**and (2*RS*,9a'*RS*)-10'-[2-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)vinylidene]-7',8',9a',10'-tetrahydro-3*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'(4*H*)-dione (258)**

**and (*E*)-10'-(3,5-Di-*tert*-butylstyryl)-7',8'-dihydro-3*H*,6'*H*-spiro[furan-2,9'-pyrido[1,2-*a*]indole]-5,6'(4*H*)-dione (259)**

AM20/E137

The reaction was performed according to **GP2**.

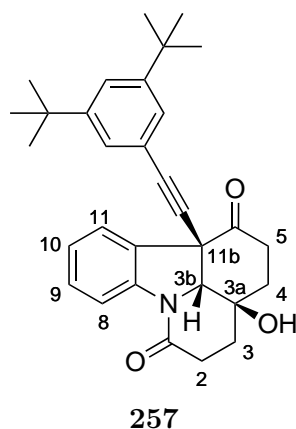
Composition: 250 mg (0.49 mmol) **232**  
 9.0 ml (1.17 mmol) SmI<sub>2</sub> (0.13 M in THF)  
 961 mg (5.36 mmol) HMPA  
 8 ml THF

Purification: column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1 → 1:4 → EtOAc).

Yield: 21 mg (9%) **257** as a yellow oil and 32 mg (14%) **258** as a colorless solid. **258** readily isomerizes in CDCl<sub>3</sub> to a 13:1 *E/Z*-mixture of **259**



as a yellow oil.



**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz):  $\delta$  = 1.31 (s, 18 H, *t*-Bu), 2.08 (ddd,  $J$  = 13.2, 7.3, 2.3 Hz, 1 H, 3-H), 2.11 ( $m_c$ , 1 H, 4-H), 2.20 (ddd,  $J$  = 13.2, 12.2, 7.1 Hz, 1 H, 3-H), 2.28 (td,  $J$  = 14.0, 4.3 Hz, 1 H, 4-H), 2.40 (ddd,  $J$  = 14.9, 4.3, 3.0 Hz, 1 H, 5-H), 2.58 (ddd,  $J$  = 18.5, 12.2, 7.3 Hz, 1 H, 2-H), 2.75 (ddd,  $J$  = 18.5, 7.1, 2.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.46 (ddd,  $J$  = 14.9, 14.0, 5.7 Hz, 1 H, 5-H), 4.59 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H, 3b-H), 7.23 (td,  $J$  = 7.5, 1.2 Hz, 1 H, Ar), 7.28 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 2 H, Ar), 7.34 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.5, 1.4 Hz, 1 H, Ar), 7.42 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1 H, Ar), 7.61 (ddd,  $J$  = 7.5, 1.2, 0.5 Hz, 1 H, Ar), 8.15 ( $m_c$ , 1 H, Ar) ppm. The signal of the OH group could not be assigned unambiguously.

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz):  $\delta$  = 30.4, 30.9 (2 t, C-4, C-2), 31.3 [q,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 32.7, 34.3 (2 t, C-5, C-3), 34.8, 54.2, 68.2 [3 s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , C-11b, C-3a], 75.6 (d, C-3b), 84.4, 86.7 (2 s,  $\equiv\text{C}$ ), 117.0, 120.8, 123.5, 125.0, 126.1, 126.5, 129.4, 129.7, 140.7, 151.0 (6 d, 4 s, Ar), 166.5 (s, C-6), 202.5 (s, C-1) ppm.

**ESI-MS**: calculated for  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{NO}_3^+$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  : 470.2690; found: 470.2718;  
 calculated for  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  : 492.2509; found: 492.2530;  
 calculated for  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{K}^+$  [ $\text{M}+\text{K}$ ] $^+$  : 508.2249; found: 508.2280;  
 calculated for  $\text{C}_{62}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+$  [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  : 961.5126; found: 961.5121.



**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 1.39 (s, 18 H, *t*-Bu), 2.31 (ddd,  $J$  = 13.3, 6.0, 4.8 Hz, 1 H, 8'-H), 2.47 (ddd,  $J$  = 12.6, 9.0, 5.9 Hz, 1 H, 3-H), 2.61 (ddd,  $J$  = 13.3, 11.1, 4.8 Hz, 1 H, 8'-H), 2.75-2.84 (m, 3 H, 3-H, 4-H), 2.89 (ddd,  $J$  = 17.5, 11.1, 4.8 Hz, 1 H, 7'-H), 3.07 (ddd,  $J$  = 17.5, 6.0, 4.8 Hz, 1 H, 7'-H), 7.15, 7.33 (2 d,  $J$  = 16.6 Hz, 2 H, =CH), 7.38-7.45 (m, 5 H, Ar), 7.90 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.2, 0.7 Hz, 1 H, Ar), 8.57 (ddd,  $J$  = 8.3, 1.1, 0.7 Hz, 1 H, 4'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 176 MHz):  $\delta$  = 28.3, 30.4 (2 t, C-4, C-7'), 31.4 [q, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 33.0, 33.9 (2 t, C-3, C-8'), 34.9, 81.6 [2 s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C-2], 116.8, 117.2, 118.6, 120.4, 120.8, 122.7, 124.7, 126.2, 128.5, 132.8, 134.9, 135.6, 136.0, 151.4 (8 d, 6 s, =CH, Ar, Ph), 167.3 (s, C-6'), 175.2 (s, C-5) ppm.

The following signals can be assigned to the *Z*-alkene (*E/Z* = 13:1):

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz):  $\delta$  = 6.60, 6.91 (2 d,  $J$  = 12.0 Hz, 1 H, 1 H, =CH), 8.49 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4'-H) ppm.

**ESI-MS**: calculated for C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> : 470.2690; found: 470.2688;  
 calculated for C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> : 492.2509; found: 492.2506;  
 calculated for C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>K<sup>+</sup> [M+K]<sup>+</sup> : 508.2249; found: 508.2261;  
 calculated for C<sub>62</sub>H<sub>70</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> [2M+Na]<sup>+</sup>: 961.5126; found: 961.5110.

### Synthesis of **247** employing the SmI<sub>2</sub>/LiBr/H<sub>2</sub>O system

EOVS35/E138

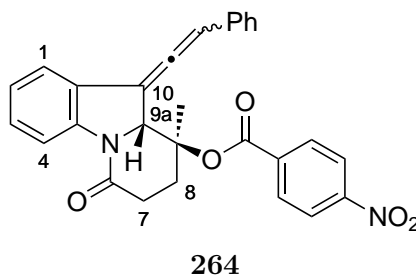
325 mg (3.74 mmol) of LiBr were placed in a flame-dried flask equipped with a magnetic stirring bar and a three-way valve. 8.2 ml (0.82 mmol) of SmI<sub>2</sub> solution were added under argon. In a different flask 115 mg (0.34 mmol) of **225** and 60 mg (3.40 mmol) of H<sub>2</sub>O were dissolved in 7 ml of dry THF and argon was bubbled through the solution for 10-15 minutes. The substrate/H<sub>2</sub>O solution was added in one portion to the SmI<sub>2</sub>/LiBr solution. After the solution lost its purple color, the reaction was quenched and worked up according to **GP2**. The crude product was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane/EtOAc 3:1 → 1:1 → EtOAc). 77 mg (72%) of **247** were obtained as a yellow oil.

The spectroscopic data are in good agreement with previously obtained samples of **247**.

**(9*SR*,9*aRS*)-9-Methyl-6-oxo-10-(2-phenylvinylidene)-6,7,8,9,9*a*,10-hexahydropyrido[1,2-*a*]indol-9-yl 4-nitrobenzoate (264)**

CBZ183/E139

40 mg (0.13 mmol) of allene derivative **247** were dissolved in 3 ml of abs. THF and 5 mg (38  $\mu$ mol) of DMAP and 15 mg (0.15 mmol) of NEt<sub>3</sub> were added subsequently. After the addition of 27 mg (0.15 mmol) of *p*-nitrobenzoyl chloride, a colorless precipitate formed immediately and the reaction mixture was stirred for 2 d at room temperature. The reaction was quenched with H<sub>2</sub>O. The two phases were separated and the aqueous phase was repeatedly extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phase was washed with brine and dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent removed under reduced pressure. Column chromatography (SiO<sub>2</sub>; hexane:EtOAc 4:1  $\rightarrow$  2:1) yielded 10 mg (17%) **264** as a foamy, slightly green solid and 11 mg (28%) of unreacted starting material **247**.



**Melting range:** 105-109 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  = 1.31 (s, 3 H, Me), 1.88-1.95, 2.18-2.28 (2 m, 1 H, 2 H, 7-H, 8-H), 2.38 (ddd,  $J$  = 16.7, 8.2, 6.8 Hz, 1 H, 7-H), 4.87 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, 9*a*-H), 6.17 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1 H, =CH), 6.82 (td,  $J$  = 7.5, 0.9 Hz, 1 H, Ar), 7.02-7.06, 7.07-7.12 (2 m, 3 H, 4 H, Ar, Ph), 7.45, 7.62 (2 d,  $J$  = 8.6 Hz, 2 H each, Ar(NO<sub>2</sub>)), 8.73 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H, Ar) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 126 MHz):  $\delta$  = 18.7 (q, Me), 31.1, 31.9 (2 t, C-8, C-7), 64.9 (d, C-9*a*), 82.4 (s, C-9), 102.3 (d, =CHPh), 106.7 (s, C-10), 117.3, 122.7, 123.2, 124.9, 125.8, 126.7, 127.4, 129.3, 130.2, 130.8, 133.7, 135.5, 143.1, 150.5 (9 d, 5 s, Ar, Ph), 163.1 (s, CO<sub>2</sub>Ar), 166.9 (s, C-6), 200.4 (s, =C=) ppm.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3110-3010 (=C-H), 2975-2855 (C-H), 1955 (=C=), 1710, 1670 (C=O), 1520 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**ESI-MS:** calculated for  $C_{28}H_{23}N_2O_5^+ [M+H]^+$  : 467.1601; found: 467.1617;  
calculated for  $C_{28}H_{22}N_2O_5Na^+ [M+Na]^+$ : 489.1421; found: 489.1430.

## Literatur

- [1] D. J. Procter, R. A. Flowers II, T. Skrydstrup, *Organic Synthesis Using Samarium Diiodide*, Royal Society of Chemistry, **2009**.
- [2] C. Matignon, E. Crazes, *Ann. Chim.* **1906**, *8*, 417–426.
- [3] a) J.-L. Namy, H. B. Kagan, *Nouv. J. Chem.* **1977**, *1*, 5–7; b) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.
- [4] N. Akane, T. Hatano, H. Kusui, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7902–7907.
- [5] T. Imamoto, M. Ono, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 501–502.
- [6] J. M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, E. Bardales, M. Huerta, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775–1778.
- [7] J. A. Teprovich Jr., P. K. S. Antharjanam, E. Prasad, E. N. Pesciotta, R. A. Flowers II, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 5015–5019.
- [8] A. Dahlén, G. Hilmersson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3020–3024.
- [9] T. Maisano, K. E. Tempest, D. V. Sadasivam, R. A. Flowers II, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1714–1716.
- [10] T. V. Chciuk, G. Hilmersson, R. A. Flowers II, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9441–9443.
- [11] M. Shabangi, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137–1140.
- [12] J. R. Fuchs, M. L. Mitchell, M. Shabangi, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8157–8158.
- [13] R. S. Miller, J. M. Sealy, M. Shabangi, M. L. Kuhlman, J. R. Fuchs, R. A. Flowers II, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7718–7722.
- [14] A. Dahlén, E. Prasad, R. A. Flowers II, G. Hilmersson, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3279–3284.
- [15] M. N. Bochkarev, I. L. Fedushkin, A. A. Fagin, T. V. Petrovskaya, J. W. Ziller, R. N. R. Broomhall-Dillard, W. J. Evans, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 123–124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 133–135.
- [16] F. Hélicon, M.-I. Lannou, J.-L. Namy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5507–5510.
-

- [17] S. Matsukawa, Y. Hinakubo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1221–1223.
- [18] a) S.-i. Fukuzawa, T. Tsuchimoto, T. Kanai, *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 1981–1984; b) T. Hanamoto, Y. Sugimoto, A. Sugino, J. Inanaga, *Synlett* **1994**, 377–378; c) K. Mashima, T. Oshiki, K. Tani, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7114–7116; d) J. Collin, N. Giuseppone, F. Machrouhi, J.-L. Namy, F. Nief, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3161–3164.
- [19] J. Namy, J. Collin, J. Zhang, H. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *328*, 81–86.
- [20] a) W. J. Evans, I. Bloom, W. E. Hunter, J. L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6507–6508; b) W. J. Evans, J. W. Grate, H. W. Choi, I. Bloom, W. E. Hunter, J. L. Atwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 941–946.
- [21] a) Z. Hou, A. Fujita, Y. Zhang, T. Miyano, H. Yamazaki, Y. Wakatsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 754–766; b) E. D. Brady, D. L. Clark, D. W. Keogh, B. L. Scott, J. G. Watkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7007–7015; c) M. Kim, B. W. Knettle, A. Dahlén, G. Hilmersson, R. A. Flowers II, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10397–10402.
- [22] a) J.-S. Shiue, C.-C. Lin, J.-M. Fang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 335–338; b) J. Inanaga, M. Ishikawa, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1485–1486; c) J. B. Shotwell, J. M. Sealy, R. A. Flowers II, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5251–5255; d) R. J. Enemærke, T. Hertz, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3747–3754; e) B. W. Knettle, R. A. Flowers II, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2321–2324; f) R. A. Flowers II, *Synlett* **2008**, 1427–1439; g) D. V. Sadasivam, P. K. S. Antharjanam, E. Prasad, R. A. Flowers II, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7228–7229.
- [23] H. Farran, S. Hoz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 865–867.
- [24] Z. Hou, Y. Wakatsuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1205–1206.
- [25] G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3132–3139.
- [26] a) M. Amiel-Levy, S. Hoz, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8280–8284; b) S. K. Upadhyay, S. Hoz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1355–1360; c) S. Halder, S. Hoz, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2682–2687.
- [27] a) E. Hasegawa, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5008–5010; b) A. Yacovan, S. Hoz, I. Bilkis, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 261–262; c) P. R. Chopade, E. Prasad, R. A. Flowers II, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 44–45; d) C. M. Jensen,
-

- K. B. Lindsay, R. H. Taaning, J. Karaffa, A. M. Hansen, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6544–6545; e) E. Prasad, R. A. Flowers II, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18093–18099; f) L. A. Duffy, H. Matsubara, D. J. Procter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1136–1137.
- [28] G. E. Keck, C. A. Wager, T. Sell, T. T. Wager, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2172–2173.
- [29] a) T. K. Hutton, K. W. Muir, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4811–4814; b) C. N. Rao, S. Hoz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9438–9443; c) C. N. Rao, S. Hoz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14795–14803; d) C. N. Rao, S. Hoz, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4029–4034.
- [30] a) A. Tarnopolsky, S. Hoz, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3402–3407; b) S. Hanesian, C. Girard, *Synlett* **1994**, 863–864; c) R. J. Linderman, K. P. Cusack, W. R. Kwochka, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1477–1480; d) A. Dahlén, G. Hilmersson, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5565–5569; e) J. A. Teprovich Jr., M. N. Balili, T. Pintauer, R. A. Flowers II, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8308–8311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8160–8163; f) M. Szostak, M. Spain, B. Sautier, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5694–5697.
- [31] M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2522–2537.
- [32] a) A. Dahlén, G. Hilmersson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7197–7200; b) A. Dahlén, G. Hilmersson, B. W. Kettle, R. A. Flowers II, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4870–4875; c) A. Dahlén, G. Hilmersson, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8340–8347; d) A. Dahlén, A. Nilsson, G. Hilmersson, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1576–1580; e) T. Ankner, G. Hilmersson, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5707–5710; f) T. Ankner, G. Hilmersson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 503–506; g) T. Ankner, G. Hilmersson, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10856–10862.
- [33] a) N. Zhang, S. R. Samanta, B. M. Rosen, V. Percec, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5848–5958; b) M. Szostak, N. J. Fazakerley, D. Parmar, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5959–6039.
- [34] a) G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29–68; b) G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338; c) T. Skrydstrup, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 355–358; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 345–347; d) G. A. Molander, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603–609; e) G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3321–3354; f) A. Krief, A.-M. Laval, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745–778; g) P. G.
-



- Steel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2727–2751; h) B. Banik, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2431–2444; i) K. Mikami, M. Terada, H. Matsuzawa, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3704–3722; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3554–3572; j) H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351–10372; k) J. M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 599–609; l) D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3404; m) M. Berndt, S. Gross, A. Hölemann, H.-U. Reissig, *Synlett* **2004**, 422–438; n) D. Y. Jung, Y. H. Kim, *Synlett* **2005**, 3019–3032; o) K. Gopalaiah, H. B. Kagan, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 607–637; p) C. Beemelmans, H.-U. Reissig, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2199–2210; q) C. Beemelmans, H.-U. Reissig, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 507–518.
- [35] a) T. P. Ananthanarayan, T. Gallagher, P. Magnus, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 709–710; b) A. Otaka, J. Watanabe, A. Yukimasa, Y. Sasaki, H. Watanabe, T. Kinoshita, S. Oishi, H. Tamamura, N. Fujii, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1634–1645; c) J. Wettergren, T. Ankner, G. Hilmersson, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7596–7598; d) M. Janjetovic, A. M. Traff, T. Ankner, J. Wettergren, G. Hilmersson, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1826–1828.
- [36] F. Orsini, E. M. Lucci, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1909–1911.
- [37] T. Ankner, M. Fridén-Saxin, N. Pemberton, T. Seifert, M. Grøtli, K. Luthman, G. Hilmersson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2210–2213.
- [38] a) K. Otsubo, K. Kawamura, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1487–1490; b) T. Imamoto, T. Hatajima, N. Takiyama, T. Takeyama, Y. Kamiya, T. Yoshizawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 3127–3135; c) H.-Y. Kang, S.-E. Song, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 937–939; d) G. A. Molander, C. Köllner, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8333–8339; e) E. Hasegawa, S. Takizawa, K. Iwaya, M. Kurokawa, N. Chiba, K. Yamamichi, *Chem. Commun.* **2002**, 1966–1967; f) A. Scala, S. Garbacia, F. Héllion, M.-I. Lannou, J.-L. Namy, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989–2995; g) M.-I. Lannou, F. Héllion, J.-L. Namy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8007–8010; h) H. Tamiya, K. Goto, F. Matsuda, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 545–547; i) D. R. Williams, M. A. Berliner, B. W. Stroup, P. P. Nag, M. P. Clark, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4099–4102; j) J. M. Concellón, C. Concellón, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1728–1731; k) H. Tsuchida, M. Tamura, E. Hasegawa, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2467–2475.
- [39] a) S. Takeuchi, Y. Ohgo, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 403–404; b) G. E. Keck, C. A. Wager, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2307–2309; c) S. Talukdar, J.-M. Fang, *J. Org. Chem.*
-

- 2001**, *66*, 330–333; d) G. E. Keck, A. P. Truong, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3131–3134; e) T. A. Davis, P. R. Chopade, G. Hilmersson, R. A. Flowers II, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 119–122.
- [40] a) R. Nomura, T. Matsuno, T. Endo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11666–11667; b) O. Nowitzki, I. Münnich, H. Stucke, H. Hoffmann, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11799–11810; c) R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3333–3336; d) J.-M. Fang, M.-Y. Chen, J.-S. Shiue, L. Lu, J.-L. Hsu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4633–4636; e) S. M. Kim, I. S. Byun, Y. H. Kim, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 744–747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 728–731; f) D. Riber, R. Hazell, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5382–5390; g) N. Taniuchi, M. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8301–8302; h) M. Chavarot, M. Rivard, F. Rose-Munch, E. Rose, S. Py, *Chem. Commun.* **2004**, 2330–2331; i) J. L. Chiara, A. García, G. Cristóbal-Lumbroso, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4142–4151; j) H. C. Aspinall, N. Greeves, C. Valla, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1919–1922; k) T. Ueda, N. Kanomata, H. Machida, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2365–2368; l) T. Vacas, E. Álvarez, J. L. Chiara, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5445–5448; m) O. N. Burchak, C. Philouze, P. Y. Chavant, S. Py, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3021–3023; n) B. Wang, Y.-J. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3410–3413; o) N. Burchak, Olga, G. Masson, S. Py, *Synlett* **2010**, 1623–1626.
- [41] a) G. A. Molander, C. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236–8246; b) G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 872–882.
- [42] G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3186–3192.
- [43] a) G. A. Molander, C. Kenny, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4367–4370; b) Y. Aoyagi, M. Maeda, A. Moro, K. Kubota, Y. Fujii, H. Fukaya, A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1812–1818; c) T. K. Sarkar, S. K. Nandy, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5195–5198; d) T. Kan, S. Nara, T. Ozawa, H. Shirahama, F. Matsuda, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 363–365; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 355–357; e) S.-i. Fukuzawa, M. Miura, T. Saitoh, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2042–2044; f) P. Blakskjær, B. Høj, D. Riber, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4030–4031; g) M. Sono, S. Onishi, M. Tori, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3385–3395; h) C. M. Jensen, K. B. Lindsay, P. Andreasen, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7512–7519; i) K. B. Lindsay, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4766–4777; j) G. A. Molander, B. Czakó, M. Rheam, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1755–1764; k) T. Mittag, K. L.
-

- Christensen, K. B. Lindsay, N. C. Nielsen, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1088–1092; l) Y. Harb, Hassan, J. Procter, David, *Synlett* **2012**, *23*, 6–20.
- [44] a) F. A. Khan, R. Czerwonka, R. Zimmer, H.-U. Reissig, *Synlett* **1997**, 995–997; b) H.-U. Reissig, F. A. Khan, R. Czerwonka, C. U. Dinesh, A. L. Shaikh, R. Zimmer, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4419–4428.
- [45] a) J. Saadi, D. Lentz, H.-U. Reissig, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3334–3337; b) J. Saadi, H.-U. Reissig, *Synlett* **2009**, 2089–2092; c) J. Saadi, I. Brüdgam, H.-U. Reissig, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1229–1245.
- [46] J. Saadi, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2009**.
- [47] Zur Taxol-Biosynthese siehe: R. Croteau, R. E. B. Ketchum, R. M. Long, R. Kaspera, M. R. Wildung, *Phytochem. Rev.* **2006**, *5*, 75–97.
- [48] a) R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598; b) R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600; c) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634; d) K. C. Nicolaou, C. F. Claiborne, P. G. Nantermet, E. A. Couladouros, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1591–1592; e) S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843–2859; f) P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, C. Gränicher, J. B. Houze, J. Jänichen, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, T. P. Mucciario, M. Mühlebach, M. G. Natchus, H. Paulsen, D. B. Rawlins, J. Satkofsky, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755–2756; g) K. Morihira, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, N. Nakamura, H. Kusama, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980–12981; h) H. Kusama, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, H. Kashima, N. Nakamura, K. Morihira, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811–3820; i) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y.-i. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121–161; j) T. Doi, S. Fuse, S. Miyamoto, K. Nakai, D. Sasuga, T. Takahashi, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 370–383.
-

- [49] a) C. U. Dinesh, H.-U. Reissig, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 874–876; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 789–791; b) E. Nandanan, C. U. Dinesh, H.-U. Reissig, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4267–4277; c) F. A. Khan, R. Zimmer, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 101–104.
- [50] a) A. L. Beckwith, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073–3100; b) A. L. Beckwith, C. H. Schiesser, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925–3941.
- [51] M. Berndt, H.-U. Reissig, *Synlett* **2001**, 1290–1292.
- [52] M. Berndt, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2003**.
- [53] U. K. Wefelscheid, H.-U. Reissig, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1601–1610.
- [54] A. Niermann, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2012**.
- [55] U. K. Wefelscheid, M. Berndt, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3635–3646.
- [56] a) M. Berndt, I. Hlobilová, H.-U. Reissig, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 957–960; b) F. Aulenta, M. Berndt, I. Brüdgam, H. Hartl, S. Sörgel, H.-U. Reissig, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6047–6062; c) F. Aulenta, U. K. Wefelscheid, I. Brüdgam, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2325–2335.
- [57] a) S. Gross, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2003**; b) S. Gross, H.-U. Reissig, *Synlett* **2002**, 2027–2030.
- [58] R. S. Kumaran, I. Brüdgam, H.-U. Reissig, *Synlett* **2008**, 991–994.
- [59] A. Niermann, J. E. Grössel, H.-U. Reissig, *Synlett* **2013**, *24*, 177–180.
- [60] a) U. Wefelscheid, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2007**; b) U. K. Wefelscheid, H.-U. Reissig, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 65–69.
- [61] S. Gross, H.-U. Reissig, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4305–4307.
- [62] J.-S. Shiue, J.-M. Fang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1277–1278.
- [63] a) C. Beemelmans, H.-U. Reissig, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4475–4480; b) C. Beemelmans, V. Blot, S. Gross, D. Lentz, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2716–2732; c) C. Beemelmans, S. Gross, H.-U. Reissig, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17801–17808.
- [64] C. Beemelmans, D. Lentz, H.-U. Reissig, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9720–9730.
-

- [65] C. Beemelmans, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2010**.
- [66] V. Blot, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4989–4992.
- [67] J. Ullrich, *Masterarbeit*, Freie Universität Berlin, **2012**.
- [68] H. Ohno, R. Wakayama, S.-i. Maeda, H. Iwasaki, M. Okumura, C. Iwata, H. Mikamiyama, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5909–5916.
- [69] a) G. A. Molander, C. Kenny, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1439–1445; b) S. Kanemasa, H. Yamamoto, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8505–8506; c) G. A. Molander, C. R. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4059–4071; d) G. A. Molander, S. R. Shakya, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5885–5894; e) R. A. Batey, J. D. Harling, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11421–11444; f) G. A. Molander, J. C. McWilliams, B. C. Noll, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1265–1276; g) G. A. Molander, C. R. Harris, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2944–2956; h) R. J. Boffey, M. Santagostino, J. D. Kilburn, R. J. Boffey, W. G. Whittingham, *Chem. Commun.* **1998**, 1875–1876; i) G. A. Molander, M. Sono, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9289–9302; j) G. A. Molander, C. del Pozo Losada, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5819–5832; k) G. A. Molander, C. R. Harris, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 812–816; l) G. A. Molander, C. R. Harris, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4374–4380; m) G. A. Molander, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4119–4123; n) F. C. Watson, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10341–10345; o) R. J. Boffey, W. G. Whittingham, J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 487–496; p) G. A. Molander, Y. L. Huérou, G. A. Brown, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4511–4516; q) K. Iwaya, M. Nakamura, E. Hasegawa, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5067–5070; r) A. C. Saint-Dizier, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6201–6203; s) G. A. Molander, G. A. Brown, I. Storch de Gracia, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3459–3463; t) A. J. McCarroll, J. C. Walton, *ARKIVOC* **2002**, 55–62; u) A. Rivkin, T. Nagashima, D. P. Curran, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 419–422; v) I. Shinohara, M. Okue, Y. Yamada, H. Nagaoka, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4649–4652; w) D. M. Howells, S. M. Barker, F. C. Watson, M. E. Light, M. B. Hursthouse, J. D. Kilburn, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1943–1945; x) J. J. Underwood, G. J. Hollingworth, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, J. D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2223–2225; y) I. Shinohara, H. Nagaoka, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1495–1498; z) T. Inokuchi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1497–1500.
- [70] a) M. Inui, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 469–472; b) A. Kishida, H. Nagaoka, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6393–6397.
-

- [71] a) K. C. Nicolaou, P. Bheema Rao, J. Hao, M. V. Reddy, G. Rassias, X. Huang, D. Y.-K. Chen, S. A. Snyder, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1795-1800; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1753-1758; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, N. Giuseppone, X. Huang, M. Bella, M. V. Reddy, P. B. Rao, A. E. Koumbis, P. Giannakakou, A. O'Brate, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10174-10182.
- [72] a) N. J. Fazakerley, M. D. Helm, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6718-6723; b) M. D. Helm, M. Da Silva, D. Sucunza, T. J. K. Findley, D. J. Procter, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9479-9481; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9315-9317.
- [73] J. Y. Cha, J. T. S. Yeoman, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14964-14967.
- [74] G. L. Lange, N. Corelli, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1963-1965.
- [75] a) K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7276-7301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140-7165; b) L. G. Monovich, Y. Le Huérou, M. Rönn, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 52-57; c) W. D. Shipe, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7025-7035; d) J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3813-3816; e) R. A. Shenvi, C. A. Guerrero, J. Shi, C.-C. Li, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7241-7243; f) T. M. Baker, D. J. Edmonds, D. Hamilton, C. J. O'Brien, D. J. Procter, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5713-5715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5631-5633; g) Z. Li, M. Nakashige, W. J. Chain, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6553-6556; h) K. Fukaya, Y. Tanaka, A. C. Sato, K. Kodama, H. Yamazaki, T. Ishimoto, Y. Nozaki, Y. M. Iwaki, Y. Yuki, K. Umei, T. Sugai, Y. Yamaguchi, A. Watanabe, T. Oishi, T. Sato, N. Chida, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2570-2573.
- [76] T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 1229-1279 und darin zitierte Arbeiten.
- [77] E. Fattorusso, *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*, Wiley-VCH, **2008**.
- [78] B.-L. Zheng, Q.-Z. Liu, C.-S. Guo, X.-L. Wang, L. He, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2913-2915.
- [79] B. Török, M. Abid, G. London, J. Esquibel, M. Török, S. C. Mhadgut, P. Yan, G. K. S. Prakash, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3146-3149; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3086-3089.
-

- [80] A. Merschaert, P. Delbeke, D. Dalozze, G. Dive, *Tetrahedron Lett* **2004**, *45*, 4697–4701.
- [81] M. Radwan, A. Hanora, S. Khalifa, S. H. Abou-El-Ela, *Cell Cycle* **2012**, *11*, 1765–1772.
- [82] a) M. Moudi, R. Go, C. Y. S. Yien, M. Nazre, *Int. J. Prev. Med.* **2013**, *4*, 1231–1235; b) M. A. Jordan, L. Wilson, *Nat. Rev. Cancer* **2004**, *4*, 253–265.
- [83] R. H. Himes, *Pharmacol. Therapeut.* **1991**, *51*, 257–267.
- [84] R. Maciulaitis, V. Kontrimaviciute, F. M. M. Bressolle, V. Briedis, *Hum. Exp. Toxicol.* **2008**, *27*, 181–194.
- [85] a) S. Yokoshima, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 101–118; b) M. E. Kuehne, P. A. Matson, W. G. Bornmann, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 513–528.
- [86] a) J. M. Lopchuk, *Prog. Heterocycl. Chem.* **2011**, *23*, 1–25; b) G. Stork, J. E. Dolfini, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2872–2873; c) O. Wagnières, Z. Xu, Q. Wang, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15102–15108 und darin zitierte Arbeiten.
- [87] a) P. Yates, F. N. MacLachlan, I. D. Rae, M. Rosenberger, A. G. Szabo, C. R. Willis, M. P. Cava, M. Behforouz, M. V. Lakshmikantham, W. Zeiger, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7842–7850; b) P. D. Rege, Y. Tian, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3117–3120.
- [88] a) P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1818**, *8*, 323; b) P. J. Pelletier, J. B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1819**, *10*, 142.
- [89] J. Buckingham, *Bitter Nemesis: The Intimate History of Strychnine*, CRC Press, **2007**.
- [90] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1950**, *62*, 527–534.
- [91] a) L. H. Briggs, H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1946**, 903–908; b) H. L. Holmes, H. T. Openshaw, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1946**, 908–910.
- [92] a) J. H. Robertson, C. A. Beevers, *Nature* **1950**, *165*, 690–691; b) J. H. Robertson, C. A. Beevers, *Acta Crystallogr.* **1951**, *4*, 270–275; c) C. Bokhoven, J. C. Schoone, J. M. Bijvoet, *Acta Crystallogr.* **1951**, *4*, 275–280; d) A. F. Peerdeman, *Acta Crystallogr.* **1956**, *9*, 824–824.
-

- [93] S. I. Heimberger, A. I. Scott, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 217–218.
- [94] a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751; b) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 247–288.
- [95] a) J. Bonjoch, D. Solé, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455–3482; b) M. Szostak, D. J. Procter, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7881–7883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7737–7739; c) J. S. Cannon, L. E. Overman, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4362–4386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4288–4311.
- [96] a) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403–4405; b) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7490–7497; c) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, G. Johnson, L. McQuire, M. Deluca, A. Merritt, C. S. Kim, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8116–8129; d) V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685–2686; e) S. F. Martin, C. W. Clark, M. Ito, M. Mortimore, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9804–9805; f) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9427–9433; g) D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 408–410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 395–397; h) M. J. Eichberg, R. L. Dorta, K. Lamottke, K. P. C. Vollhardt, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2479–2481; i) M. Ito, C. W. Clark, M. Mortimore, J. B. Goh, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8003–8010; j) M. Nakanishi, M. Mori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2014–2016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1934–1936; k) T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, S. Shimizu, D. Zhong, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546–14547; l) H. Zhang, J. Boonsombat, A. Padwa, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 279–282; m) J. Boonsombat, H. Zhang, M. J. Chughtai, J. Hartung, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3539–3550; n) G. Sirasani, T. Paul, W. Dougherty, S. Kassel, R. B. Andrade, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3529–3532; o) G. Jacquemot, G. Maertens, S. Canesi, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7713–7715.
- [97] a) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293–9294; b) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776–5788.
- [98] Y. Kaburagi, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10246–10247.
-



- [99] a) D. B. C. Martin, C. D. Vanderwal, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 649–651; b) D. B. C. Martin, L. Q. Nguyen, C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 17–46.
- [100] S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183–188.
- [101] a) C. Beemelmans, H.-U. Reissig, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8195–8199; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8021–8025; b) C. Beemelmans, H.-U. Reissig, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8416–8425.
- [102] A. T. Tchinda, O. Jansen, J.-N. Nyemb, M. Tits, G. Dive, L. Angenot, M. Frédérich, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1078–1082.
- [103] C.-Y. Gan, T. Etoh, M. Hayashi, K. Komiyama, T.-S. Kam, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1107–1111.
- [104] Y. Fu, Y. Zhang, H. He, L. Hou, Y. Di, S. Li, X. Luo, X. Hao, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1987–1990.
- [105] D. A. S. Nitsch, *Masterarbeit*, Freie Universität Berlin, **2011**.
- [106] V. Blot, H.-U. Reissig, *Synlett* **2006**, 2763–2766.
- [107] M. Shabangi, J. M. Sealy, J. R. Fuchs, R. A. Flowers II, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4429–4432.
- [108] C. E. McDonald, J. D. Ramsey, D. G. Sampsell, J. A. Butler, M. R. Cecchini, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5178–5181.
- [109] C. E. McDonald, J. R. Ramsey, D. G. Sampsell, L. A. Anderson, J. E. Krebs, S. N. Smith, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2947–2953.
- [110] M. Berndt, A. Hölemann, A. Niermann, C. Bentz, R. Zimmer, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1299–1302.
- [111] C. N. Rao, *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- [112] K. Mikami, M. Yamaoka, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4501–4504.
- [113] T. Kikukawa, T. Hanamoto, J. Inanaga, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7497–7500.
- [114] a) R. Hirschmann, K. M. Yager, C. M. Taylor, W. Moore, P. A. Sprengeler, J. Witherington, B. W. Phillips, A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*,
-

- 6370–6371; b) A. B. Smith III, L. Ducry, R. M. Corbett, R. Hirschmann, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3887–3890.
- [115] C. Givelet, B. Tinant, L. Van Meervelt, T. Buffeteau, N. Marchand-Geneste, B. Bibal, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 652–659.
- [116] M. Alame, M. Jahjah, M. Berthod, M. Lemaire, V. Meille, C. de Bellefon, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *268*, 205–212.
- [117] D. Solé, J. Bonjoch, S. García-Rubio, E. Peidró, J. Bosch, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 655–665.
- [118] H. Plieninger, I. Nògràdi, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1961–1963.
- [119] G. N. Walker, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3844–3850.
- [120] C. Beemelmans, *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- [121] C. Mothes, S. Lavielle, P. Karoyan, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6706–6710.
- [122] J. Bergman, L. Venemalm, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2495–2497.
- [123] K. Redies, *Praktikumsbericht*, Freie Universität Berlin, **2011**.
- [124] C. Guillou, F. Kozielski, C. Labriere, F. Gueritte, S. Tcherniuk, D. Skoufias, C. Thal, H.-P. Husson, *WO 2010/150211 A2*, **12/29/2010**.
- [125] D. Walter, *Bachelorarbeit*, Freie Universität Berlin, **2012**.
- [126] G. de Kruijff, *Bachelorarbeit*, Freie Universität Berlin, **2012**.
- [127] R. L. Parsons, J. D. Berk, M. E. Kuehne, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7482–7489.
- [128] C. Schlaich, *Bachelorarbeit*, Freie Universität Berlin, **2011**.
- [129] A. Shulgin, A. Shulgin, *TiHKAL, the Continuation*, Transform Press, **1997**.
- [130] E. Wenkert, E. C. Angell, V. F. Ferreira, E. L. Michelotti, S. R. Piettre, J. H. Sheu, C. S. Swindell, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2343–2351.
- [131] J. Yadav, B. Reddy, P. Reddy, C. Srinivas, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5185–5187.
- [132] E. C. Linton, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16162–16163.
- [133] A. Grunwald, *Bachelorarbeit*, Freie Universität Berlin, **2014**.
-

- [134] J. Pietruszka, R. C. Simon, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14534–14544.
- [135] Basavaprabhu, T. M. Vishwanatha, N. R. Panguluri, V. V. Sureshbabu, *Synthesis* **2013**, *45*, 1569–1601.
- [136] K. Kuchkova, A. Aricu, A. Barba, P. Vlad, S. Shova, E. Secara, N. Ungur, G. Zbancioc, I. Mangalagiu, Ionel, *Synlett* **2013**, *24*, 697–700.
- [137] P. H. Höfert, R. Matusch, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 771–777.
- [138] A. Mavroskoufis, *Praktikumsbericht*, Freie Universität Berlin, **2012**.
- [139] D. Gladow, H.-U. Reissig, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1818–1830.
- [140] S. T. Heller, E. E. Schultz, R. Sarpong, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8429–8433; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8304–8308.
- [141] A. Grajkowski, J. Cieslak, A. Gapeev, C. Schindler, S. L. Beaucage, *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 2147–2152.
- [142] A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4171–4172.
- [143] S. Chung, D. P. Uccello, H. Choi, J. I. Montgomery, J. Chen, *Synlett* **2011**, 2072–2074.
- [144] J. Li, K. Subramaniam, D. Smith, J. X. Qiao, J. J. Li, J. Qian-Cutrone, J. F. Kadow, G. D. Vite, B.-C. Chen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 214–217.
- [145] Y. Wu, P. Ahlberg, *Synthesis* **1994**, 463–464 und darin genannte Verweise.
- [146] P. P. Geurink, B. I. Florea, N. Li, M. D. Witte, J. Verasdonck, C.-L. Kuo, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6954–6957; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6802–6805.
- [147] C. N. Rao, D. Lentz, H.-U. Reissig, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2788–2792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2750–2753.
- [148] C. Beemelmans, *persönliche Mitteilung*.
- [149] J.-i. Yoshida, K. Kataoka, R. Horcajada, A. Nagaki, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265–2299.
-

- [150] a) N. Kise, H. Ozaki, N. Moriyama, Y. Kitagishi, N. Ueda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11591–11596; b) N. Kise, Y. Kitagishi, N. Ueda, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 959–963; c) N. Kise, K. Ohya, K. Arimoto, Y. Yamashita, Y. Hirano, T. Ono, N. Ueda, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7710–7719; d) N. Kise, S. Agui, S. Morimoto, N. Ueda, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9407–9410; e) N. Kise, Y. Hirano, Y. Tanaka, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1323–1325; f) N. Kise, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9203–9207; g) N. Kise, S. Isemoto, T. Sakurai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4902–4905; h) N. Kise, S. Isemoto, T. Sakurai, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9856–9860; i) N. Kise, A. Sueyoshi, S.-i. Takeuchi, T. Sakurai, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2746–2749; j) N. Kise, Y. Hamada, T. Sakurai, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3348–3351.
- [151] N. Kise, T. Mano, T. Sakurai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4617–4620.
- [152] Zur Darstellung von "symmetrischen" Oxocarbonsäurediethylestern über Organozinkreagenzien: a) K. Yasui, K. Fugami, S. Tanaka, Y. Tamaru, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1365–1380; b) A. Devasagayaram, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8411–8414; c) R. F. W. Jackson, D. Turner, M. H. Block, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 865–870.
- [153] H. Schick, R. Ludwig, *Synthesis* **1992**, 369–370.
- [154] Q. Liu, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7352–7358.
- [155] R. Pitteloud, M. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1319–1325.
- [156] E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578–9579.
- [157] L. Alcaraz, A. Cridland, E. Kinchin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4051–4053.
- [158] M. Papke, *Bachelorarbeit*, Freie Universität Berlin, **2013**.
- [159] S. Giese, *Bachelorarbeit*, Freie Universität Berlin, **2013**.
- [160] B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485–4488.
- [161] T. Siemon, *Bachelorarbeit*, Freie Universität Berlin, **2013**.
- [162] L. Schneider, *Praktikumsbericht*, Freie Universität Berlin, **2013**.
- [163] E. R. Osorio Blanco, *Bachelorarbeit*, Freie Universität Berlin, **2014**.
- [164] S. G. Newman, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11416–11417.
-

- [165] D. R. Artis, I.-S. Cho, S. Jaime-Figueroa, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2456–2466.
- [166] Y. Wu, P. Ahlberg, *Synthesis* **1994**, 463–464.
- [167] C. Bentz, *Masterarbeit*, Freie Universität Berlin, **2010**.
- [168] R. H. Snell, R. L. Woodward, M. C. Willis, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9282–9285; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9116–9119.
- [169] M. C. A. van Vliet, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **1999**, 821–822.
- [170] a) G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2129–2132; b) D. Dobson, A. Todd, J. Gilmore, *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 611–617.
- [171] A. P. Dobbs, M. Voyle, N. Whittall, *Synlett* **1999**, 1594–1596.
- [172] M. Schlosser, A. Ginanneschi, F. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 2956–2969.
- [173] A. Arcadi, G. Bianchi, F. Marinelli, *Synthesis* **2004**, 610–618.
- [174] K. S. Feldman, P. Ngermeesri, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5704–5707.
- [175] F. E. Ziegler, L. O. Jeroncic, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3479–3486.
- [176] R. S. Norton, R. J. Wells, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3628–3635.
- [177] W. R. Dolbier Jr., *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, Wiley-VCH, **2009**.
- [178] Y. Gu, X.-m. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 763–766.
-

## Danksagung

Ich bin Prof. Dr. Hans-Ulrich REIßIG zu tiefem Dank verpflichtet für das in mich gesetzte Vertrauen und die Möglichkeit, als letzter Doktorand in seine Arbeitsgruppe aufgenommen worden zu sein. Zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit trugen sein Engagement und Fachwissen, seine schier unendliche Geduld und seine menschliche Größe maßgeblich bei. Die mir gewährten Freiheiten in Forschung und Lehre wusste ich immer sehr zu schätzen, ebenso wie die Möglichkeit, viele interessante Konferenzen zu besuchen.

Bei Prof. Dr. Mathias CHRISTMANN möchte ich mich recht herzlich bedanken für seine Bereitschaft, die Zweitkorrektur dieser Arbeit zu übernehmen.

Prof. Dr. Dieter LENTZ spreche ich meinen Dank aus für die Aufnahme und das Lösen einer Kristallstruktur, welche es nicht in diese Arbeit schaffte. Sein herzlicher und wohlwollender Charakter, welcher sich bei zahlriechen Gelegenheiten zeigte, wird mir in sehr guter Erinnerung bleiben.

Dr. Reinhold ZIMMER sei gedankt für die Förderung, die ich durch ihn seit frühen Bachelorjahren genießen durfte und seine stets hilfsbereite und überaus freundliche Art in Gesprächen chemischer und trivialer Natur.

Prof. Dr. Siegfried WALDVOGEL und Dr. Carolin EDINGER gilt mein Dank für die gute Zusammenarbeit und die mir entgegengebrachte Gastfreundschaft an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Den Mitgliedern der nunmehr ehemaligen Arbeitsgruppe REIßIG gebührt Dank für eine im Großen und Ganzen großartige Arbeitsatmosphäre. Besonders erwähnt wissen möchte ich dabei die Herren Doktoren André NIERMANN, Paul HOMMES-SCHATTMANN und Dominik NITSCH sowie Herrn Johannes ULLRICH, die das Arbeiten im Gentlemen- und Dichter-und-Denker-Labor 24.02 zu solch einer Freude für mich machten. Des Weiteren danke ich Dr. Christine BEEMELMANN, Dr. Fabian PFRENGLE, Dr. Christian EIDAMSHAUS, Dr. Michael WILSDORF, Dr. Joana SALTA und Dr. Chintada Nageswara RAO für all die tollen Momente und guten Unterhaltungen, gelegentlichen Hilfestellungen und vermittelten Tipps und Tricks. Den Mitgliedern der Arbeitsgruppe CHRISTMANN danke ich für die Zusammenarbeit.

Lea BOGNER, Juliane KRÜGER, Olaf WAGNER, Michael SPARENBERG, Dr. Dominik NITSCH und Luisa LOSENSKY möchte ich für die lange Freundschaft seit Beginn des Studiums danken. Ohne euch wäre meine Zeit an der FU nicht so schön gewesen! An dieser Stelle sollen auch Dr. Holger ERDBRINK, Dr. Roman RÜTTINGER, Dr. Marcel-Antoine DUHS, Dr. Boris EGART, Felix BROSI, Darina HEINRICH, Martin WOZNIAK, Stefan SCHODER, Stephano STEPHANI, Uta FRANK, Dr. Moisés DOMÍNGUEZ CARÚ und Kai REDIES ("Der ewige Bachelorant") erwähnt werden, deren Freundschaft ich nicht missen möchte.

Im Laufe der Jahre fanden sich einige kleine Runden zusammen, die dem alltäglichen Laborwahnsinn zu entfliehen suchten durch Beschäftigungen abseits der Chemie. Paul ("Magic Hommes"), Christian ("Der Captain"), Roman, Olaf, Michael, Dominik und diversen Gastspielern spreche ich auch im Namen von Lutz BLUTZ meinen tiefen Dank aus. Boris, Johannes, Kai und Paul sorgten am Kickertisch für einige großartige Momente.

Juliane KRÜGER und allen anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe LENTZ gilt zudem mein Dank für die freundliche, gelegentliche Aufnahme in deren Büro zum Verfassen dieser Arbeit.

Mein Dank gebührt Christiane GRONEBERG für die Aufnahme vieler IR-Spektren und gelegentlicher HPLC-Trennungen, Fabian KLAUTZSCH und Thomas KOLREP für die Aufnahme der Massenspektren und Dr. Andreas SCHÄFER und Anja PEUKER für die Aufnahme unzähliger NMR-Spektren. Ebenso bedanke ich mich bei Sebastian FISCHER, Kerstin LEO und besonders Michael KELLER für den herausragenden Service und die guten Gespräche, oft über Fussball, in der Materialverwaltung.

Über die Jahre durfte ich mit einer großen Anzahl Bacheloranten und Forschungspraktikanten zusammenarbeiten. Euch allen danke ich für die gewissenhafte Bearbeitung der Themen, die großartige Zusammenarbeit und die gute mitgebrachte Stimmung!

Zu guter Letzt möchte ich meinem Vater Heinz BENTZ danken für alles, insbesondere seine fortwährende Unterstützung.