

**Synthese und biologische Evaluierung von Indol-Alkaloid-  
Analoga  
und  
kombinatorische Synthese von Dekalinen**

Zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vom Fachbereich Chemie  
der Universität Dortmund  
angenommene

**DISSERTATION**

von

**Diplom-Chemikerin  
Andrea Nören-Müller**  
aus Saarbrücken

- 1. Gutachter: Prof. Dr. Herbert Waldmann**
  - 2. Gutachter: Prof. Dr. Norbert Krause**
- Tag der mündlichen Prüfung: 11.07.2008**





Die vorliegende Arbeit wurde unter Betreuung von Prof. Dr. Herbert Waldmann in der Zeit vom Dezember 2003 bis Januar 2007 am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie Dortmund und an der Universität Dortmund angefertigt.



### Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich diese Arbeit selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Dortmund, April 2007

*„Das Schönste, was wir entdecken können, ist das Geheimnisvolle“*

Albert Einstein (1879 - 1955)

---

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	8
Abkürzungsverzeichnis .....	10
1. Einleitung .....	12
1.1 Molekularen Ursachen von Krankheiten .....	12
1.2 Vorwärts und rückwärts gerichtete chemische Genetik .....	12
2. Allgemeiner Teil .....	16
2.1 Phosphatasen als Anwendungsgebiet von rückwärts gerichteter chemischer Genetik .....	16
2.1.1 Ptp1b und TC-PTP .....	18
2.1.2 Cdc25A .....	21
2.1.3 MptpA und MptpB .....	22
2.1.4 Weitere Phosphatasen .....	26
2.2 Apoptose als Anwendungsgebiet von vorwärts gerichteter chemischer Genetik .....	27
2.3 Auf der Suche nach neuen Medikamenten .....	29
2.3.1 BIOS - Biologie-orientierte Synthese .....	34
2.3.2 Indol-Alkaloide als Phosphatase-Inhibitoren .....	36
2.3.3 Indolo[2,3- <i>a</i> ]chinolizidine als Strukturmotiv .....	38
2.3.4 Biosynthese verschiedener Indol-Alkaloide .....	39
2.3.5 Cycloocta[ <i>b</i> ]indole als Strukturmotiv .....	40
2.3.6 Dekaline als Strukturmotiv .....	42
3. Ziel der Arbeit .....	43
3.1 Kombinatorische Synthese und biologische Evaluierung einer Indolo[2,3- <i>a</i> ]chinolizidin-Bibliothek im Rahmen von vorwärts und rückwärts gerichteter chemischer Genetik .....	43
3.2 Kombinatorische Synthese einer Cycloocta[ <i>b</i> ]indol-Bibliothek und deren biologische Evaluierung als Phosphatase-Inhibitoren .....	45
3.3 Kombinatorische Synthese von Dekalin-Derivaten .....	46
4. Spezieller Teil .....	47
4.1 Strategien zum Aufbau des Indolo[2,3- <i>a</i> ]chinolizidin-Gerüsts .....	47
4.2 Kombinatorische Synthese einer Indolo[2,3- <i>a</i> ]chinolizidin-Bibliothek .....	49
4.2.1 Retrosynthese und Synthese in Lösung .....	49
4.2.2 Synthese der substituierten Danishefsky-Diene .....	50
4.2.3 Synthese der Indolo[2,3- <i>a</i> ]chinolizidine auf polymerem Träger .....	51
4.2.4 Verwendung von Fmoc- <i>D</i> -Tryptophan ( <b>102</b> ) in der Syntheseroute .....	55
4.2.5 Optimierung der Synthese der Indolo[2,3- <i>a</i> ]chinolizidine an fester Phase .....	56
4.2.6 Ausbeute und Selektivität bei der Synthese tetrazyklischer Säuren .....	58
4.2.7 Herstellung der tetrazyklischen Methylester .....	60
4.2.8 Erklärung der Stereoselektivität bei vinyloger Mannich-Michael-Reaktion und Phosgen-induzierter Zyklisierung .....	63
4.2.9 Zuordnung der relativen Konfiguration der Indolbasen .....	65
4.2.10 Weitere Funktionalisierung durch Alkylierung/Acylierung am Indol-Stickstoff .....	69
4.2.11 Funktionalisierung der Säuregruppe in Lösung .....	72
4.2.12 Herstellung weiterer Derivate .....	74
4.3 Synthese von Cycloocta[ <i>b</i> ]indolen über eine enantiospezifische Pictet-Spengler-Reaktion .....	76
4.4 Kombinatorische Synthese der Cycloocta[ <i>b</i> ]indole auf polymerem Träger .....	79
4.4.1 Retrosynthese .....	79
4.4.2 Synthese der Acetale <b>147</b> über eine Nef-Reaktion .....	80
4.4.3 Etablierung der Bibliothekssynthese in Lösung .....	81
4.4.4 Synthese der $\beta$ -Ketoester an fester Phase .....	83
4.4.5 Zuordnung der relativen Konfiguration .....	86
4.4.6 Ergebnis der Synthese der Bibliothek .....	86
4.4.6.1 Verwendung von mono- und disubstituierten Benzaldehyden .....	86
4.4.6.2 Verwendung von Hydroxybenzaldehyden .....	88
4.4.6.3 Verwendung von heteroaromatischen Aldehyden .....	89
4.4.6.4 Integration von 5-Hydroxytryptophan und anderen substituierten Tryptophanen in die Syntheseroute .....	90
4.4.6.5 Derivatisierung der Cycloocta[ <i>b</i> ]indole durch Pd-Katalyse .....	94
4.4.6.6 Derivatisierung der Cycloocta[ <i>b</i> ]indole über Reduktion und reduktive Aminierung der $\beta$ -Keto-Gruppe .....	95
4.4.6.7 Synthese der $\beta$ -Ketosäuren <b>181</b> .....	96

---

4.5	Kombinatorische Synthese der Dekaline .....	97
4.6	Derivatisierung der Dekaline über Pd-vermittelte Kreuzkupplungen .....	100
5.	Biologische Evaluierung der Verbindungsbibliotheken .....	102
5.1	Screening der Bibliotheken auf Phosphatase Inhibition .....	102
5.1.1	Inhibition von Cdc25A durch Indolo[2,3- <i>a</i> ]chinolizidine .....	102
5.1.2	Inhibition von MptpB durch Indolo[2,3- <i>a</i> ]chinolizidine .....	103
5.1.3	Vergleich zwischen der Phosphatase-Inhibition zwischen Indolo[2,3- <i>a</i> ]chinolizidinen mit ( <i>R</i> )- oder ( <i>S</i> )-Konfiguration an Positon 6 .....	107
5.1.4	Screening der Cycloocta[ <i>b</i> ]indol-Bibliothek auf Phosphatase-Inhibition .....	110
5.1.5	Nachweis der Bindung durch NMR-Methoden .....	115
5.1.5.1	STD-NMR .....	115
5.1.5.2	Trosy-NMR .....	118
5.1.5.3	Kompetitionsexperimente mit ( <b>251</b> ).....	120
5.2	Induktion von Apoptose in Krebszelllinien durch Indolo[2,3- <i>a</i> ]chinolizidine .....	122
6.	Diskussion der Ergebnisse .....	130
7.	Zusammenfassung .....	135
8.	Experimenteller Teil.....	140
8.1	Allgemeines, Messgeräte, Hilfsmittel .....	140
8.2	Synthese der Danishefsky-Diene.....	143
8.3	Synthese der Indolo[2,3- <i>a</i> ]chinolizidine .....	145
8.4	Synthese der Dimethoxyacetale .....	233
8.5	Synthese der Cycloocta[ <i>b</i> ]indole .....	233
8.5.1	Synthese der Cycloocta[ <i>b</i> ]indole in Lösung .....	233
8.5.2	Synthese der Cycloocta[ <i>b</i> ]indole auf fester Phase .....	237
8.6	Synthese der Dekaline auf fester Phase.....	278
8.7	Protein Phosphatase Assays .....	336
8.8	NMR-Spektroskopie von MptpB.....	377
8.9	Zellkultur.....	377
8.10	Automatische Zellzählung .....	377
8.11	Apoptose Assay .....	377
9.	Literaturverzeichnis .....	378

---

## Abkürzungsverzeichnis

Abs	absolut (wasserfrei)
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
Alloc	Allyloxycarbonyl
11- $\beta$ -HSD1	11- $\beta$ -Hydroxysteroid - Dehydrogenase Typ 1
11- $\beta$ -HSD2	11- $\beta$ -Hydroxysteroid - Dehydrogenase Typ 2
Ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
Cdc	cell-division-cycle
CSP	chemical shift perturbation
CDK	Cyclin-dependant kinase
DCM	Dichlormethan
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DHP	Dihydropyran
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTT	Dithiothreitol
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EE	Ethylacetat
Äqu.	Äquivalent
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
Fa.	Firma
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
FT-IR	Fourier-transformierte Infrarotspektroskopie
GC-MS	Gaschromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie
Gef.	gefunden
h	Stunde
HDA	Hetero-Diels-Alder-Reaktion
HMBA	Hydroxymethylbenzoesäure
HMPTA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
h $\nu$	Licht
HPLC	high performance liquid chromatographie
HR-MS	high resolution mass spectrometry
HV	Hochvakuum
Konz.	konzentriert
IC <sub>50</sub>	halbmaximale inhibitorische Konzentration
Kp	Siedepunkt
KG	Kieselgel
LC	liquid phase chromatographie
LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
M	molar
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute

---

MtpA	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> phosphatase A
MtpB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> phosphatase B
NaOMe	Natriummethanolat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PE	Petrolether
PP1	Proteinphosphatase 1
PP2	Proteinphosphatase 2
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -Toluolsulfonat
Ptp1b	Protein Tyrosin Phosphatase 1b
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
R <sub>t</sub>	Retentionszeit
SAR	Structure-Activity-Relationship (Struktur-Aktivitäts-Beziehung)
TC-PTP	T-Zell Phosphatase
TMOF	Trimethylorthoformiat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMOF	Trimethylorthoformiat
TMSCI	Trimethylsilylchlorid
VHR	Vaccinia Virus H1-related Phosphatase
ZNS	Zentralnervensystem
Z	Benzyloxycarbonyl

---

## 1. Einleitung

### 1.1 Molekularen Ursachen von Krankheiten

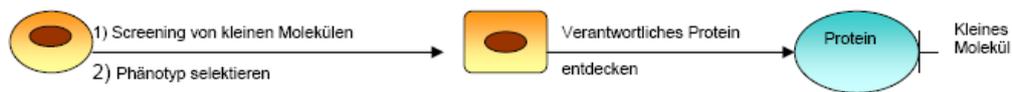
2004 traten Bill Clinton und Tony Blair gemeinsam vor die Medien und verkündeten die Entschlüsselung des menschlichen Genoms. Die drei Milliarden Bausteine unseres Genoms waren im Verlauf der vorangegangenen zwölf Jahre von Forscherteams rund um den Erdball aufgelistet worden.<sup>1</sup> Die Entschlüsselung des Genoms wurde als einer der wichtigsten Meilensteine in der Forschungsgeschichte gefeiert.<sup>1</sup> Doch die Kenntnis der Bausteine, die unser Erbgut ausmachen, ist nur ein erster Schritt auf dem Weg zum Verständnis, wie es funktioniert. Von den rund 30 000 Krankheiten, die man heute kennt, können nur 1000 therapiert werden.<sup>2</sup> Viele von ihnen haben teilweise eine genetische Ursache, und oft sind mehrere Gene gleichzeitig im Spiel. Bei Bluthochdruck oder Diabetes beispielsweise sind es fünf bis zehn Gene. Bisher gelingt es lediglich, jene Krankheiten zu verstehen, die durch ein einzelnes Gen verursacht werden.<sup>3</sup> Sämtliche heute bekannten Medikamente beeinflussen lediglich ca. 400 unterschiedliche Biomoleküle im Körper, so genannte "*Drug Targets*": Enzyme, Rezeptoren und andere Biomoleküle, die blockiert oder anders beeinflusst werden.<sup>3</sup> Die Genomforschung eröffnet nun für die Behandlung völlig neue Horizonte: Schätzungsweise 3.000 bis 10.000 neue *Targets* könnten durch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms entdeckt und für die Pharmaforschung als molekulare Angriffspunkte nutzbar gemacht werden.<sup>3</sup> Wenn es gelingt, solche Gene zu identifizieren, ihre Wirkungsweise und ihr Zusammenspiel untereinander zu verstehen und damit die Lücke zwischen Genen und deren Funktion zu schließen, werden die Türen für neue Ansätze der Behandlung offen stehen, denn heute steht die Komplexität des Lebens und der Krankheitsvorgänge einem solchen Verständnis noch im Wege.

### 1.2 Vorwärts und rückwärts gerichtete chemische Genetik

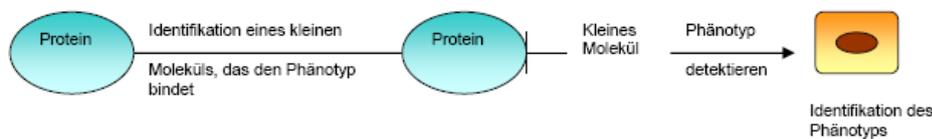
Ein Ansatzpunkt, um Gene und Proteine deren Funktion zuzuordnen, ist das Studium biologischer Systeme durch Zugabe von kleinen Molekülen anstelle von Genmanipulation (*chemical genetics*).<sup>4</sup> Dabei unterscheidet man vorwärts gerichtete chemische Genetik (*forward chemical genetics*) und rückwärts gerichtete chemische Genetik (*reverse chemical genetics*) (siehe Schema 1). Bei der vorwärts gerichteten chemischen Genetik werden kleine Moleküle im biologischen System auf den erwünschten Phänotyp gescreent. Nachdem das passende Molekül gefunden wurde,

erfolgt die Identifikation des molekularen *Targets*. Rückwärts gerichtete chemische Genetik umfasst das Screening von Substanzbibliotheken gegen ein aufgereinigtes Protein und die Beobachtung des resultierenden Phänotyps.

#### Vorwärts gerichtete chemische Genetik (Forward Chemical Genetics)

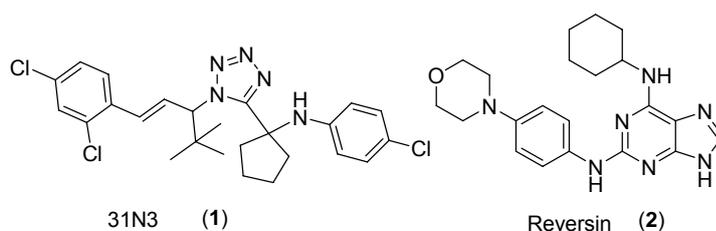


#### Rückwärts gerichtete chemische Genetik (Reverse Chemical Genetics)



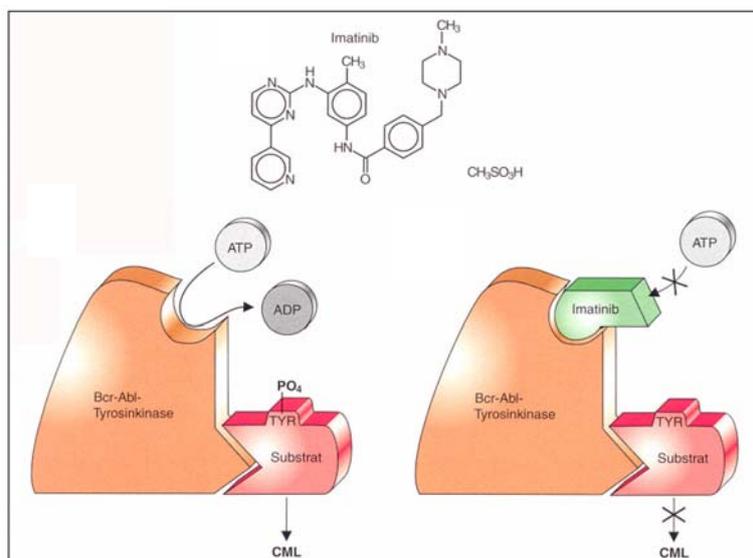
### Schema 1. Vorwärts und rückwärts gerichtete chemische Genetik.

Mit Hilfe der vorwärts gerichteten chemischen Genetik konnten kleine Moleküle identifiziert werden, die gezielt die Embryonalentwicklung des Zentralnervensystems und des Herz-Kreislauf-Systems bei Zebrafischen beeinflussten. Beispielsweise inhibierte die Verbindung 31N3 (1) selektiv die Entwicklung der Otolithen, kleiner Knochen, die den Gleichgewichtssinn und die Balance von Zebrafischen (*danio rerio*) steuern (Abbildung 1). Mit 31N3 behandelte Fische schwammen auf der Seite oder auf dem Rücken.<sup>5</sup> Eine andere, wichtige Entdeckung durch vorwärts gerichtete, chemische Genetik ist die Identifikation von Reversin (2), welches Muskelzellen von Mäusen in stammzellenartige Vorläuferzellen entdifferenzierte, die unter bestimmten Bedingungen wieder in Fett- oder Knochenzellen differenzieren konnten (Abbildung 1).<sup>6</sup>



**Abbildung 1.** 31N3 (1) und Reversin (2) als Beispiele für die Anwendung von vorwärts gerichteter, chemischer Genetik.

Eines der beeindruckendsten Beispiele für die Anwendung von rückwärts gerichteter chemischer Genetik ist die Entdeckung des Tyrosinkinase-Hemmers Glivec. Die Wirkungsweise von Glivec (Imatinib-Mesylat) (Abbildung 2) bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) zeigt beispielhaft, wie es gelingen kann, Krebs erfolgreich an seiner molekularen Wurzel zu packen.<sup>7</sup> Bei dieser Erkrankung vermehren sich Leukämiezellen unkontrolliert. Die Ursache des unkontrollierten Wachstums ist die Entstehung des sogenannten Philadelphia-Chromosoms durch reziproke Translokation der Chromosomen 9 und 22. Durch die Fusion des *abl* Gens von Chromosom 9 und des *bcr* Gens von Chromosom 22 bildet sich das Onkogen *bcr-abl*. Das Produkt dieses veränderten Gens ist eine abnorme, permanent aktive Tyrosinkinase, die verantwortlich für die unkontrollierte Zellteilung ist. Glivec stabilisiert diese Tyrosinkinase in der inaktiven Konformation, so dass der Ligand ATP nicht mehr binden kann und inhibiert sie so (Abbildung 2). Daraufhin vermehren sich die Leukämiezellen nicht weiter und sterben ab.



**Abbildung 2.** Bindung von Imatinib-Mesylat (Glivec) an die Bcr-Abl-Tyrosinkinase.

Im Vergleich zur klassischen Genetik bietet die chemische Genetik einige Vorteile:<sup>2</sup>

Der induzierte Effekt ist reversibel, was durch metabolische Effekte oder Auswaschen erreicht wird. Darüber hinaus wirken die kleinen Moleküle sehr schnell und die Zugabe kann zeitlich kontrolliert erfolgen. Ein weiterer Vorteil ist, dass auch Zelllinien untersucht werden können, die bei Ausschaltung eines bestimmten, essentiellen Gens nicht lebensfähig wären. Außerdem kann die Menge der

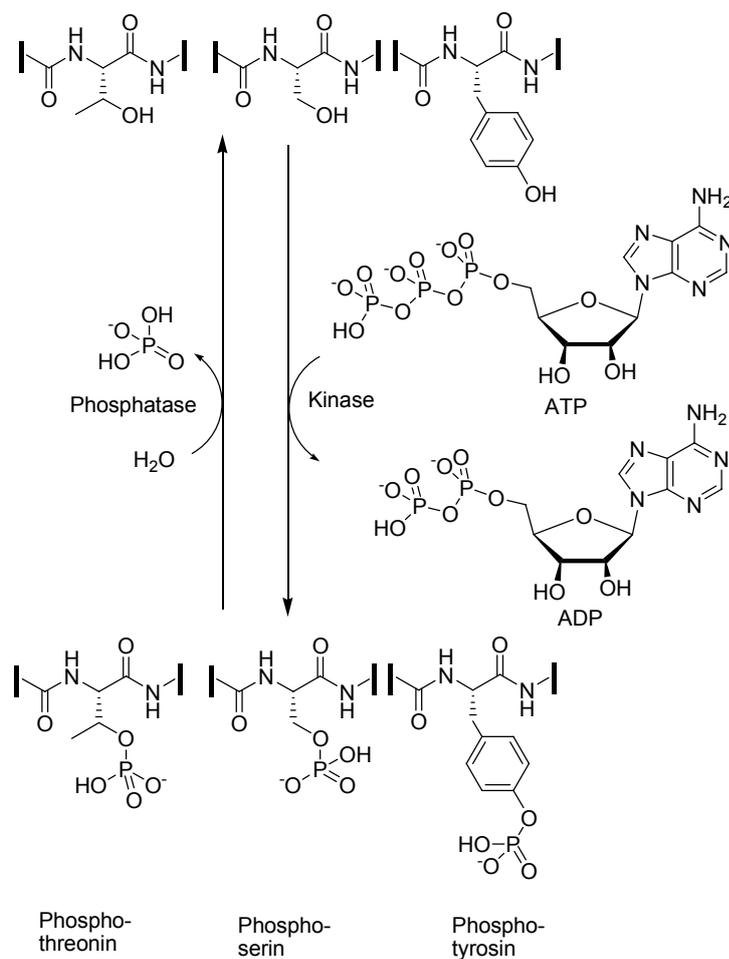
---

Substanzzugabe reguliert werden und so eine Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgestellt werden. Der Hauptnachteil der chemischen Genetik gegenüber der klassischen Genetik ist, dass sie nicht generell auf jedes Protein anwendbar ist. Im Prinzip kann jedes Gen durch genetische Methoden manipuliert werden, während nur für einen kleinen Teil der Proteine der passende Bindungspartner identifiziert ist.

## 2. Allgemeiner Teil

### 2.1 Phosphatasen als Anwendungsgebiet von rückwärts gerichteter chemischer Genetik

Proteinphosphatasen sind wichtige Knotenpunkte in zahlreichen, biologischen Prozessen und spielen wesentliche Rollen in zellulären Signalkaskaden. Fehlfunktionen von Phosphatasen gelten als Ursache von vielen bedeutenden Krankheiten, wie Diabetes oder Krebs.<sup>8</sup> Phosphatasen sind die Gegenspieler der Kinasen. Sie dephosphorylieren Serin/Threonin- oder Tyrosin-Reste (Schema 2).



**Schema 2.** Phosphorylierung/Dephosphorylierung von Serin-, Threonin- und Tyrosin-Resten.

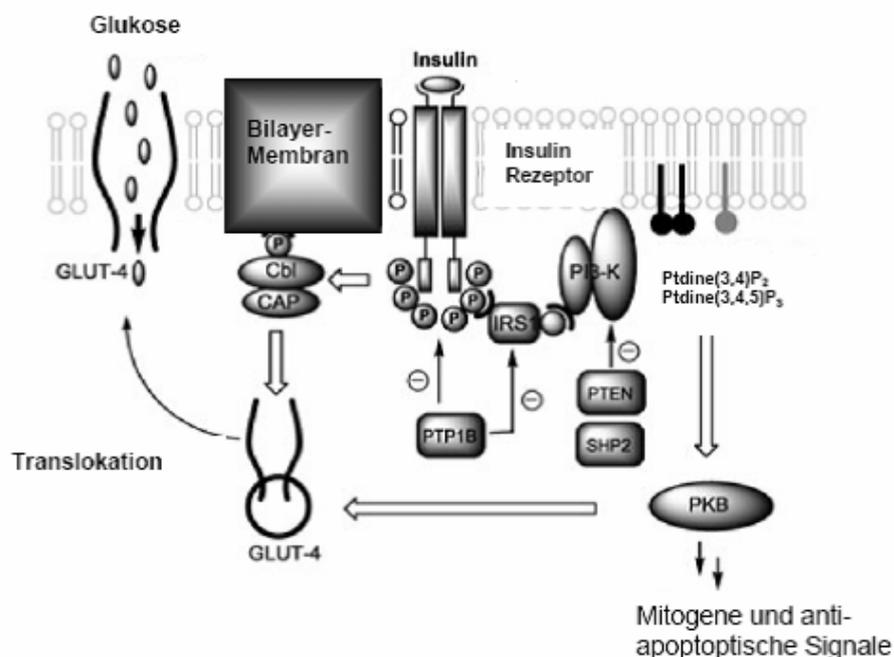
Das Interesse an der Entwicklung von Phosphatase-Inhibitoren wurde zweifelsfrei durch die Entdeckung ausgelöst, dass die Ausschaltung des *ptp1b*-Genes Mäuse resistent gegenüber Fettsucht macht und die Empfindlichkeit für Insulin ohne erkennbare Nebenwirkungen erhöht.<sup>9</sup> Einen weiteren Grund lieferte die Inhibition der Phosphatase CD45, wodurch im Tiermodell die Abstoßung fremder Organe und die Bildung amyloider Plaques bei der Alzheimer-Erkrankung verhindert wurde.<sup>10</sup> Die

---

Proteinphosphatasen werden je nach Struktur und Substratspezifität in Serin/Threonin (PP's) und Protein Tyrosin Phosphatasen (PTP's) unterteilt. Die PTP-Superfamilie kann weiter in 4 Klassen nach Aminosäuresequenz im katalytischen Zentrum unterteilt werden.<sup>11</sup> Die erste Kategorie weist eine charakteristische Sequenz von 250 Aminosäuren und ein außergewöhnlich saures Cystein auf. Da alle PTPasen einen gemeinsamen katalytischen Mechanismus teilen und viele von ihnen ein hoch konserviertes aktives Zentrum haben, ist Selektivität gegenüber anderen Phosphatasen einer der wichtigsten Aspekte für die Suche nach neuen Inhibitoren. Protein Tyrosin Phosphatasen sind durch die konservierte (H/V)C(X)5R(S/T)-Sequenz (PTP Signatur Motiv) im aktiven Zentrum gekennzeichnet. Es konnte bewiesen werden, dass Phosphotyrosin selbst eine geringe Affinität für die Phosphatasen hat. Deshalb sind die Aminosäure-Reste in der Nähe des katalytischen Zentrums entscheidend für Substraterkennung und -spezifität.<sup>12</sup> Basierend auf der (H/V)C(X)5R(S/T)-Sequenz konnte vor kurzem die Existenz von 107 ptp-Genen und 81 Protein Tyrosin Phosphatasen aufgeklärt werden.<sup>13</sup> 4 % des für Medikamente zugänglichen Genoms werden wahrscheinlich von Phosphatasen besetzt.<sup>14</sup> Eine wichtige Unterklasse sind die dual-spezifischen Phosphatasen (DSP's), die sowohl Tyrosin- als auch Serin-Threonin-Reste dephosphorylieren.<sup>15</sup> Eine andere, wichtige Klasse bilden die ebenfalls Cystein-basierten Cdc25 Phosphatasen, die vor allem in der Regulierung des Zell-Zyklus eine wichtige Rolle spielen. Andere Phosphatasen enthalten statt eines Cysteins ein Aspartat im katalytischen Zentrum.<sup>16</sup> Aufgrund ihrer großen Bedeutung im Organismus kommt ihrer Regulation z. B. durch Gen-Expression, alternativem Splicing, Phosphorylierung und sogar reversibler Oxidation des aktiven Cysteins eine wichtige Rolle zu<sup>17</sup> und macht sie zu einem sehr interessanten Ziel für die Erforschung mit rückwärts gerichteter chemischer Genetik.

### 2.1.1 Ptp1b und TC-PTP

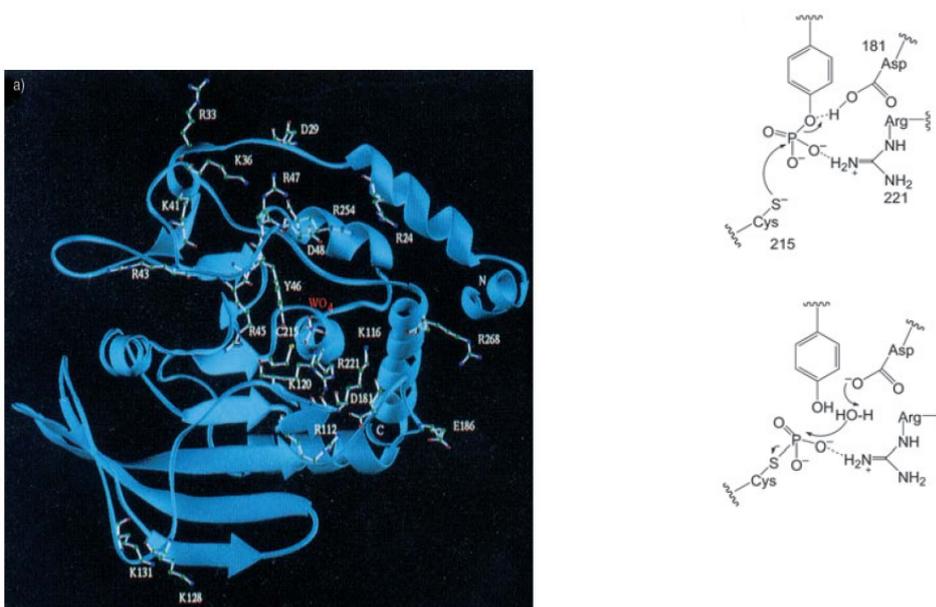
Diabetes Typ II betrifft mit steigender Tendenz mittlerweile über 130 Millionen Menschen weltweit.<sup>18</sup> Die aktuelle Therapie besteht in Insulininjektionen und Mitteln, die die Insulinsensitivität erhöhen wie Metformin und Sulfonylharnstoffe.<sup>19</sup> Dennoch zeigt keine Kombination dieser Therapien eine ausreichende Wirkung beim Patienten, was die Entwicklung potenterer Medikamente dringend erfordert. Das Hauptziel in der Entwicklung neuer Diabetes-Therapien besteht darin, die Wirksamkeit von Insulin zu verstärken. Eines der Schlüsselproteine des Zuckerstoffwechsels ist der Insulinrezeptor (IR). Bindet Insulin an die extrazelluläre  $\alpha$ -Domäne des dimeren Insulin-Rezeptors, kommt es zu Änderungen in der intrazellulären Konformation des Rezeptors, der sich daraufhin in der cytosolischen  $\beta$ -Domäne an drei spezifischen Tyrosin-Resten autophosphoryliert (Abbildung 3).<sup>20</sup>



**Abbildung 3.** Insulin-abhängige Signalkaskade.<sup>20</sup>

Im phosphorylierten Zustand bindet und phosphoryliert der Rezeptor das Insulinrezeptor-Substrat-Protein 1 (IRS-1), welches wiederum von der Phosphatidylinositol-3 Kinase (PI-3-K) erkannt wird, die daraufhin weitere Substrate phosphoryliert. Am Ende dieser Kaskade werden zahlreiche Prozesse wie Glykogen- und Fettsäure-Synthese ausgelöst (Abbildung 3). Außerdem bewirkt die Bindung von Insulin die Translokation des Glukose-Transporters Glut-4 zur Zellmembran. Ptp1b ist ein Insulin-Antagonist, weil es den Insulinrezeptor am Tyr1150 und 1151

dephosphoryliert und inaktiviert. Seine Inaktivierung in Ptp1b-Knockout-Mäusen resultiert in einer erhöhten Insulin-Empfindlichkeit und Resistenz gegen Übergewicht, was diese Phosphatase zu einem interessanten Angriffspunkt im Kampf gegen Typ-2-Diabetes macht.<sup>21</sup> Ptp1b besitzt eine prolinreiche Sequenz und eine Anker-Domäne, die es im endoplasmatischen Retikulum verankert. Nach enzymatischer Abspaltung kann es zu seinem cytosolischen Substrat diffundieren. Ptp1b besteht aus 435 Aminosäuren und besitzt im katalytischen Zentrum das Nucleophil Cys215.<sup>1</sup> Die Grundstruktur des aktiven Zentrums ist durch eine unbewegliche Schleife aus 7 Aminosäuren (His-Cys-Ser-Ala-Gly-Ile-Arg) aufgebaut (Abbildung 4).



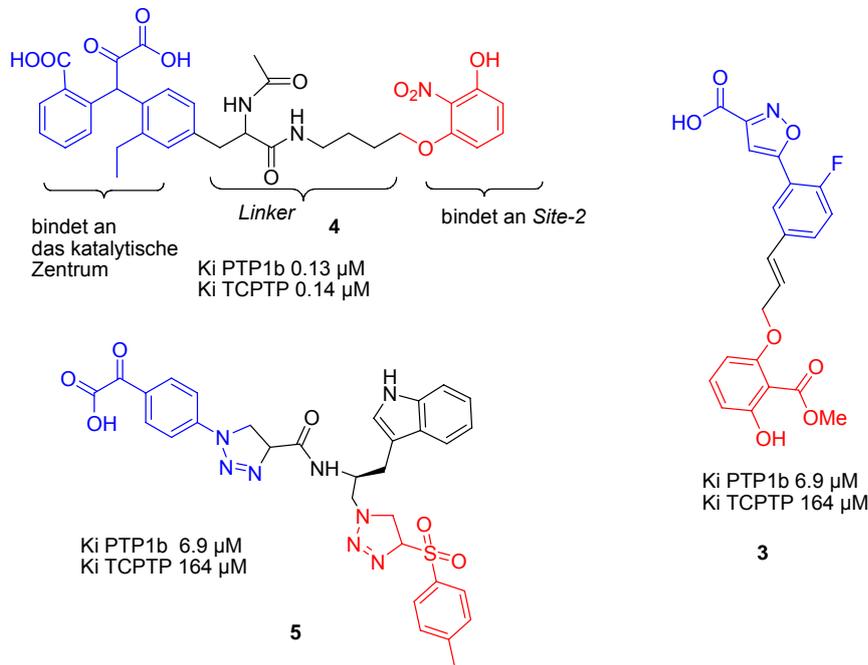
**Abbildung 4.** Katalytischer Spalt der Ptp1b im Komplex mit Wolframat und katalytischer Mechanismus.<sup>21</sup>

Der Schlüsselschritt<sup>22</sup> der Katalyse ist der nucleophile Angriff des deprotonierten Cys 215-Restes zu einem kovalenten Thiophosphorylintermediat (Abbildung 4). Dieses Cystein ist relativ sauer, weil die negative Ladung des Thiolat-Anions durch verschiedene Wasserstoffbrückenbindungen, vor allem durch die benachbarte OH-Gruppe des Ser/Thr Restes stabilisiert wird.<sup>23</sup> Die Geometrie des pentakoordinierten Übergangszustandes wird durch Ionenbindungen zu dem positiv geladenen Arg221 stabilisiert. Asp181 stabilisiert die Bildung der negativen Ladung durch Protonierung. Im zweiten Schritt wird das Intermediat von einem deprotonierten Wasser-Molekül (von Asp181) unter Regeneration des Cysteins und des Enzymes durch Abdissoziation des Produktes angegriffen.<sup>24</sup>

---

Die Phosphatase TC-PTP ist zu 65 % homolog in der Gesamtsequenz, zu 72 % in der katalytischen Domäne und zu 100 % homolog im aktiven Zentrum zu Ptp1b.<sup>25</sup> TC-PTP spielt eine wichtige Rolle in der Blutbildung und im Immunsystem. So zeigen TC-PTP-Knockout Mäuse spezifische Defekte in Knochenmarkstromazellen, in der B-Zell-Bildung im Lymph- und Blutsystem sowie in der Funktion von B- und T-Zellen.<sup>25</sup> Deshalb ist es wichtig, dass Ptp1b-Inhibitoren eine große Selektivität gegenüber der TC-PTP zeigen. Trotz der großen Anzahl der in den letzten Jahren publizierten Ptp1b-Inhibitoren haben nur sehr wenige Arbeitsgruppen Inhibitoren mit Selektivität über TC-PTP veröffentlicht. Zhang und Mitarbeiter<sup>23</sup> präsentierten die erste Inhibitor-Klasse, die eine 10-fache Selektivität für Ptp1b aufweist, indem sie an eine nicht konservierte, sekundäre pTyr-Bindungsstelle in der Nachbarschaft des katalytischen Zentrums und an das katalytische Zentrum bindet (*Site-2*-Bindung). Diese allosterische Bindungsstelle wird hauptsächlich durch Arg24, Arg254, Gly259, Gln262 und Met258 gebildet. Diese Aminosäuren sind bis auf Arg254 und Gln262 im Gegensatz zu denen im aktiven Zentrum in vielen PTP's nicht konserviert und können daher zum Design von Inhibitoren genutzt werden, die simultan an das katalytische Zentrum und an die *Site-2* binden.<sup>25</sup> Diese Annahme wird weiterhin durch Cokristallisation von Ptp1b mit der bisphosphorylierten Aktivierungsschleife der IRK (*Insulin responsive kinase*) gestützt, die ein Substrat von Ptp1b ist. Die Kristallstruktur des Komplexes zeigt, dass beide Phosphotyrosin-Reste des Substrates simultan an beide Zentren binden. Darüber hinaus zeigten Röntgenkristallstruktur-Untersuchungen an Ptp1b mit gebundenem Inhibitor, dass der Bereich zwischen Lys41, Arg47 und Asp48 genutzt werden kann, um Stärke und Selektivität von potentiellen Verbindungen weiter zu erhöhen.<sup>18</sup> Alle bisher entdeckten *Site-2*-Liganden -bis auf wenige Ausnahmen- waren Carbonsäuren, was Schwierigkeiten in der Zellgängigkeit hervorrief.<sup>26</sup> Einer der ersten *Site-2*-Liganden ohne Carboxylat-Gruppe sondern mit Salicylat-Gerüst (siehe Abbildung 5, Verbindung **3**) wurde 2003 von Abbott präsentiert. Viele *Site-2*-Liganden wie die Verbindungen **4** und **5** weisen in dem Teil des Moleküls, das an das aktive Zentrum bindet, eine  $\alpha$ -Ketocarbonsäure-Gruppe auf. Es wurden aber auch Inhibitoren **3** (Abbildung 5) mit einer Isoxazol-Carbonsäure in diesem Teil des Moleküls entdeckt.<sup>27</sup> Röntgenstrukturuntersuchungen an Ptp1b mit gebundenem Inhibitor zeigten, dass das katalytische Zentrum und benachbarte Bindungsseiten sehr hydrophil und homolog zu anderen PTPasen waren. Generell zeigten Inhibitoren von

Ptp1b zwei polare Gruppen, die über einen *Linker* miteinander verbunden sind, wobei eine Gruppe an das aktive Zentrum und die andere an die *Site-2* bindet (siehe Abbildung 5).

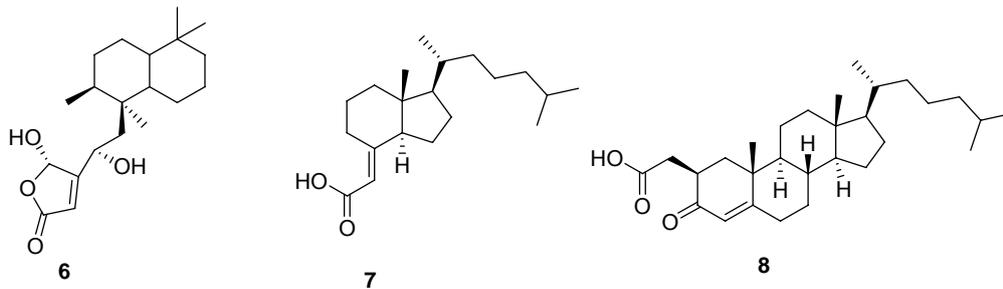


**Abbildung 5.** Ptp1b-Inhibitoren mit Selektivität über TC-PTP.

### 2.1.2 Cdc25A

Die dual-spezifischen Protein-Phosphatasen der Cdc25-Familie haben essentielle Funktionen bei der Regulation des Zellzyklus, da sie die Cyclin-abhängigen Kinasen (Cdks) beeinflussen, die im wesentlichen für das Voranschreiten des Zyklus zuständig sind.<sup>28</sup> Die katalytische Einheit der Cdks ist erst im Komplex mit weiteren regulatorischen Untereinheiten, den sogenannten Zyklinen, aktiv. Beispielsweise aktiviert die Phosphatase Cdc25A den Cdk2-Cyclin-Komplex durch Dephosphorylierung je eines Phospho-Threonin und Phospho-Tyrosinrestes und reguliert somit den Übergang von der G1-Phase in die S-Phase des Zellzyklus.<sup>29</sup> Aufgrund ihrer zentralen Stellung im Zellzyklus stehen die Cdc25 Phosphatasen im Verdacht, an der Entstehung von Krebs beteiligt zu sein. Das onkogene Potential dieser Phosphatasen konnte durch Transfektion von Zellen mit Plasmiden, die die Gene von Cdc25A, B oder C enthielten, gezeigt werden. Die Kombination von Cdc25A oder B mit einer onkogenen H-Ras G12V-Mutante führte direkt zur Entartung der transfizierten Zellen, die in Nacktmäusen mit einem hohen Prozentsatz Tumore bildeten.<sup>30</sup> Diese Ergebnisse führen zu dem Schluß, daß die Überexpression von Cdc25A in Zellen die Entstehung von Krebs unterstützt. In der Tat wurde in

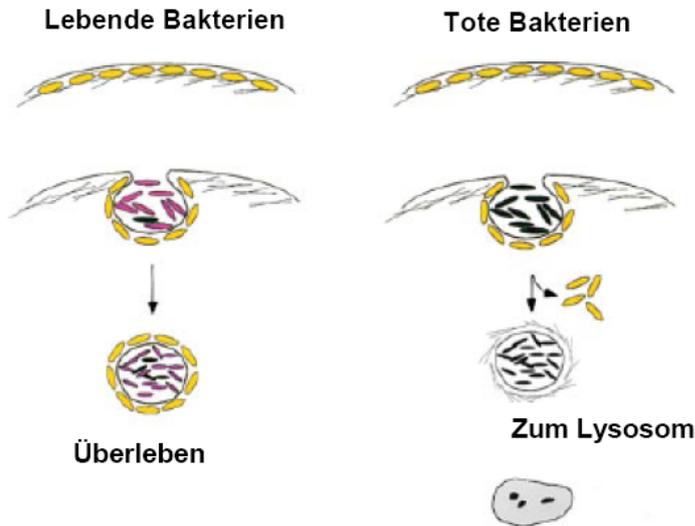
verschiedenen Krebsarten eine verstärkte Expression von Cdc25A und Cdc25B gefunden wie zum Beispiel in 50 % von Kopf- und Nackenkarzinomen.<sup>30</sup> Ähnliche Ergebnisse zeigten auch andere Krebsarten.<sup>31</sup> Inhibitoren der Cdc25A besitzen oft ein lipophiles Grundgerüst und eine saure Gruppe in der Seitenkette, die vermutlich als Phosphat-Mimetikum dient. Viele von ihnen sind Steroid- oder Vitamin-D<sub>3</sub>-Derivate wie Verbindung **6**, sowie **7** und **8** (Abbildung 6).



**Abbildung 6.** Inhibitoren der Cdc25A.

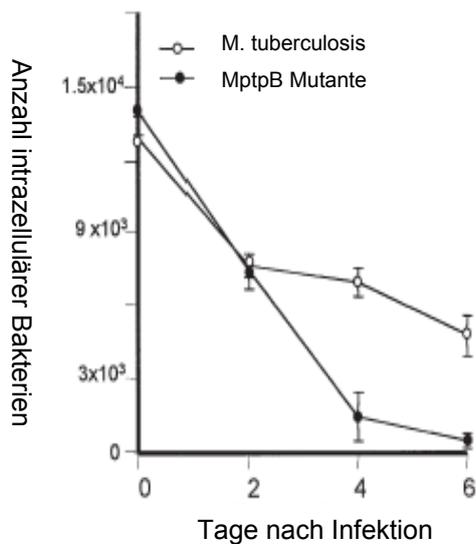
### 2.1.3 MptpA und MptpB

Die Pathogenität von Mikroorganismen steht oft in Korrelation zu ihrer Fähigkeit, in ihrem Wirt zu überleben und sich zu vermehren. Weil viele Keime sich zusammen mit ihren Wirten entwickelt haben, nutzen sie dafür verschiedene Zellen und Zellbestandteile. Viele pathogene, intrazelluläre Bakterien wie der Pesterreger *Yersina pestis*, der Typhuserreger *Salmonella typhorium* oder *Mycobacterium tuberculosis* manipulieren Signalwege im Immunsystem ihres Wirtes, um Infektionen zu vereinfachen<sup>32</sup> und in Zellen des Wirtsorganismus zu überleben. *Yersina pestis* und *Salmonella typhorium* benutzen hochaktive Phosphatasen für ihren Infektionsmechanismus.<sup>21</sup> *Mycobacterium tuberculosis* überlebt in Macrophagen. Das Bakterium wird über Phagozytose in die Macrophagen aufgenommen und vom TACO -(tryptophane aspartate containing coat)- Protein umschlossen. Sind die Bakterien abgetötet, dissoziiert das Protein wieder ab und kehrt zurück an die Zellmembran der Macrophagen.<sup>33</sup> Die Bakterien werden daraufhin von den Lysosomen zersetzt. Bei lebenden Bakterien bleibt TACO an dem Phagosom angeheftet und sorgt dafür, daß die Bakterien intrazellulär überleben können (siehe Abbildung 7).



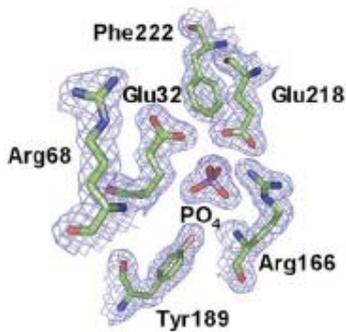
**Abbildung 7.** Endozytose von lebenden und toten *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>33</sup>

Die zentrale Rolle von TACO konnte verdeutlicht werden, weil Macrophagen in der Leber, die kein TACO exprimieren - sogenannte Kupffer-Zellen - nicht infiziert werden können. Als Grund für die Anheftung von TACO an dem Phagosom wurde zum einen ein höherer pH-Wert im Phagosom von infizierten Macrophagen als auch bisher unbekannte Prozesse, die durch das Bakterium ausgelöst wurden, diskutiert.<sup>32</sup> Die Protein-Tyrosin-Phosphatasen MtpA und MtpB werden von den Tuberkelbakterien exprimiert. Koul *et al.* beschrieben, dass MtpB nur von langsam wachsenden Stämmen wie *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Fv, *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Ra und *M. bovis* BCG, aber nicht von schnell wachsenden Stämmen wie *M. smegmatis* gebildet wird.<sup>34</sup> MtpB dephosphoryliert Phosphotyrosin-Reste des *Myelin Basic Proteins* (MBP) und hat einen optimalen pH-Wert von 5.6.<sup>34</sup> Singh *et al.* konnten zeigen, dass Tuberkelbakterien-Mutanten, deren MtpB keine Tyrosinphosphatase-Aktivität mehr besaßen, in aktivierten Makrophagen deutlich kürzer als die Wildform überlebten (siehe Abbildung 8).<sup>35</sup>

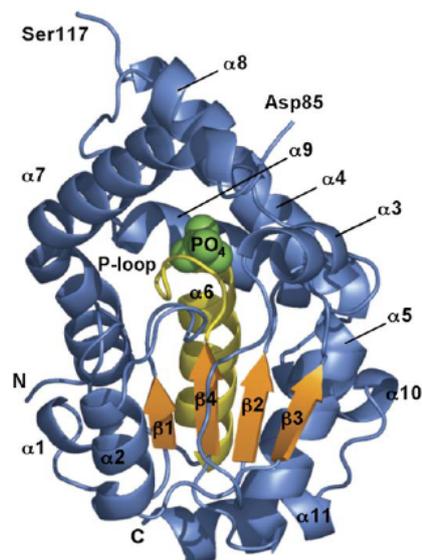


**Abbildung 8.** Vergleich Anzahl Tuberkel-Bakterien in aktivierten Makrophagen bei intakter und mutierter MptpB.<sup>35</sup>

Die Kristallstruktur von MptpB wurde mit einer Auflösung von 1.7 Å im Komplex mit dem gebundenen Phosphat aufgeklärt. Das Protein nimmt eine vereinfachte PTP-Faltung an, welche die Eigenschaften der konventionellen PTPs und die der dual-spezifischen PTPs miteinander kombiniert. MptpB zeigt zwei Auffälligkeiten: eine ungeordnete, saure Schleife und eine flexible, aus zwei Helices bestehende Struktur, welche das aktive Zentrum bedeckt. Biochemische Untersuchungen deuten darauf hin, dass dieses Pseudosubstrat die Phosphatase vor oxidativer Inaktivierung schützt (siehe Abbildung 9 und Abbildung 10). Abbildung 9 zeigt die Ansicht des gebundenen Phosphates und angrenzender Aminosäuren im aktiven Zentrum. Das Phosphat ist dem Cys160-Nucleophil (nicht gezeigt) benachbart und an das konservierte Arg166 in der P-Schleife gebunden. Phe222 aus dem Pseudosubstrat wurde in den Spalt des aktiven Zentrums eingeführt. Die Inhibition von MptpB könnte ein interessanter Ansatz für die Entwicklung neuer Antituberkulose-Medikamente sein.<sup>36</sup> Aufgrund der langen Therapiedauer (6-18 Monate) der bisherigen Behandlung mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Etambutanol und Streptomycin und der hohen Rate an Resistenzen besteht eine große Nachfrage nach neuen Antituberkulose-Medikamenten.<sup>36</sup>

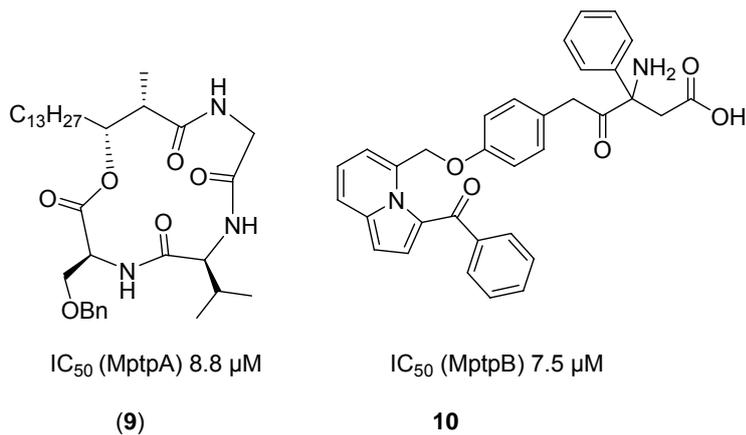


**Abbildung 9.** Im aktiven Zentrum gebundenes Phosphat.<sup>35</sup>



**Abbildung 10.** Bänder-Darstellung von MptpB.<sup>35</sup>

Abbildung 10 zeigt das zentrale parallele  $\beta$ -Faltblatt (orange) und das verdeckte, aktive Zentrum. Die sogenannte P-Schleife liefert das katalytische Cystein-Nucleophil und neutralisiert auch das Phosphat (grün). Das Pseudosubstrat bedeckt das aktive Zentrum und blockiert auch gleichzeitig den Zugang des Substrates. Für MptpA und MptpB sind bisher nur sehr wenige Inhibitoren bekannt. Bisher wurden die Stevasteline (9) als einzige Inhibitor-Klasse für MptpA und die Säure 10 für MptpB im niedrigen, mikromolaren Bereich identifiziert (Abbildung 11).<sup>37</sup>



**Abbildung 11.** Inhibitoren der MptpA und MptpB.

### 2.1.4 Weitere Phosphatasen

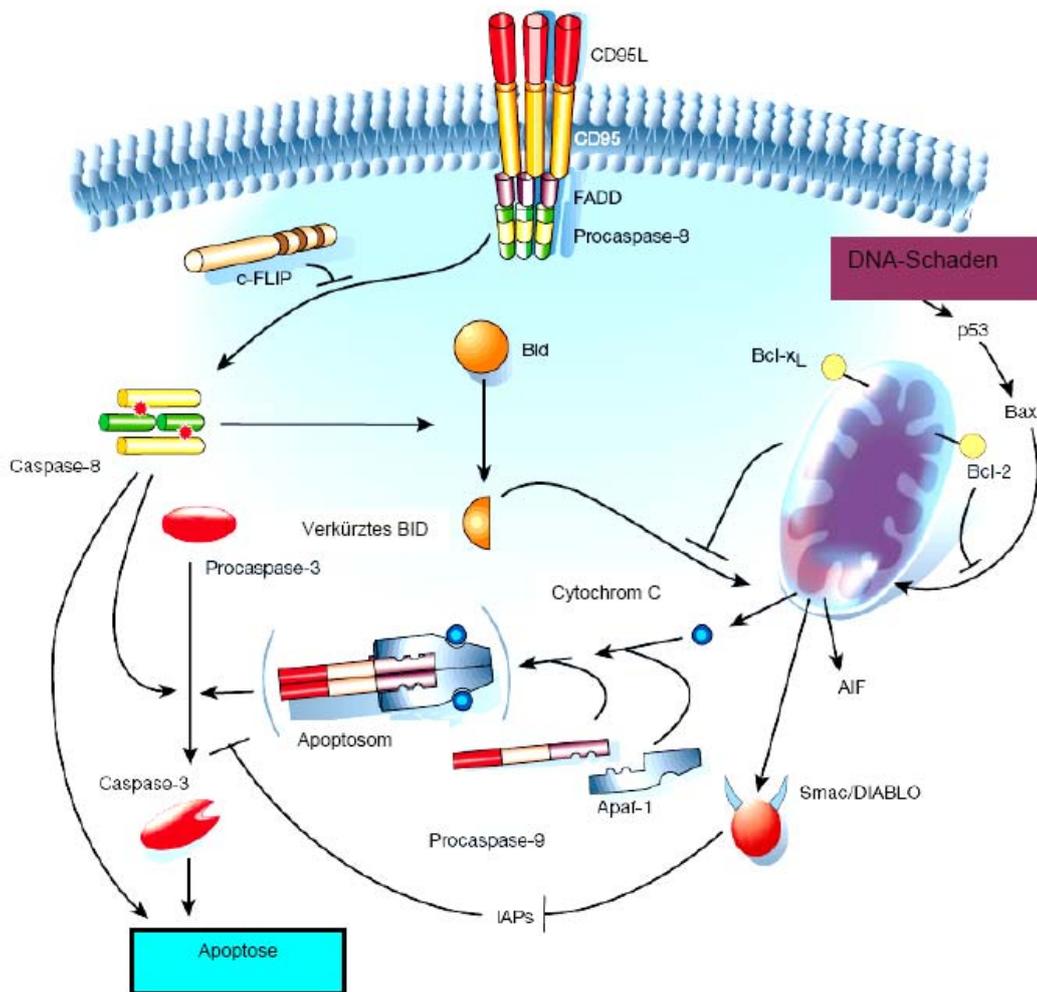
Shp-2 ist eine Tyrosin Phosphatase und wird als *Target* für die Entwicklung neuer Anti-Krebs-Medikamente und Antiinfektiva angesehen.<sup>38</sup> Eine komplett andere physiologische Funktion wird von VE-Ptp übernommen. Diese Proteintyrosin-Phosphatase dephosphoryliert die Tie-2-Rezeptor-Tyrosin Kinase und erhöht die Anhaftung von endotheliale VE-cadherin.<sup>39</sup> Die Aktivierung von VE-Ptp sollte demnach ein interessanter Ansatz für die Entwicklung von Angiogenese-Hemmern sein. Seine Hemmung sollte hingegen zu vermehrter Bildung von Blutgefäßen führen. Die dual-spezifische Phosphatase VHR beeinflusst Signalwege über Dephosphorylierung von ERK1/2 und Jun Kinasen.<sup>2</sup> Die Serin-/Threonin-Phosphatasen PP1 und PP2 bilden eine große Familie von Metalloprotein-Phosphatasen, die Phosphat-Reste von Serin- oder Threonin-Seitenketten abspalten. Sie üben verschiedene Funktionen im Organismus aus. So ist PP1 in die Regulation des Glykogen-Stoffwechsels in Abhängigkeit von Insulin und Adrenalin eingebunden. Die PP's bestehen strukturell aus verschiedenen Untereinheiten: eine katalytische Untereinheit mit einem Metallion im Kern und einer oder mehreren, regulatorischen Untereinheiten. Die Hydrolyse des Phosphates erfolgt durch ein Metallion-aktiviertes Wassermolekül und erfolgt ohne Bildung des Phosphoenzym-Intermediates.

---

## 2.2 Apoptose als Anwendungsgebiet von vorwärts gerichteter chemischer Genetik

Programmierter Zelltod spielt eine wichtige Rolle in der Regulierung der Zellzahl und in der Eliminierung geschädigter oder gestresster Zellen im Organismus. Der Ausdruck Apoptose wurde 1972 von Currie *et al.* geprägt, die diesen programmierten Zelltod in verschiedenen Zelltypen und -geweben beobachteten und dabei eine Vielzahl an morphologischen Gemeinsamkeiten feststellten. Demgegenüber steht die Zellnekrose, bei der die Zelle platzt und ausfließt, was eine Entzündungsreaktion hervorruft. In der Tat stellt die Signalkaskade, die schließlich zur Apoptose führt, eine wichtige Barriere für die Entstehung und das Wachstum von Krebs dar. Da herkömmliche Chemo- und Bestrahlungstherapien auf der Aktivierung der Apoptose zur Zerstörung der Krebszellen beruhen, sind Tumorzellen, die in der Lage sind, die Apoptose zu umgehen, schwierig zu eliminieren. Dementsprechend resultiert ein zu geringes Auftreten an Apoptose in Krankheiten wie Krebs.<sup>40</sup>

Die Apoptose kann über den Todesrezeptor- und den Mitochondrien-Signalweg ausgelöst werden (siehe Abbildung 12).<sup>41</sup> Starker Stress oder Schädigung der DNA können die Apoptose zellintern auslösen, während T-Zellen bei Virusbefall extern Apoptose induzieren. Erhält eine Zelle keine Überlebenssignale, so führt dies ebenfalls zur Apoptose. Nach Bindung des Liganden CD45L an den Todesrezeptor CD45, und Bildung des Todeskomplexes adaptiert FADD Procaspase-8-Moleküle, die sich durch die räumliche Nähe gegenseitig aktivieren. Daraufhin kommt es zur Einleitung der Caspase-Kaskade, die zur Aktivierung/Inaktivierung weiterer Enzyme wie z.B. Nucleasen führt, die die DNA abbauen. Der Mitochondrien-Signalweg wird durch die Mitglieder der Bcl-2-Proteinfamilie reguliert, die in 3 Gruppen von Proteinen aufgeteilt wird: Die erste Gruppe umfasst die Proteine Bcl-2 und Bcl-x<sub>L</sub> und besitzt anti-apoptotische Aktivität, während die zweite Gruppe, die die Proteine Bax und Bak umfasst, pro-apoptotische Aktivität besitzt. Die dritte Gruppe, die unter anderem die Proteine Bid und Bik umfasst, besitzt ebenfalls anti-apoptotische Aktivität. Die Mitglieder der Bcl-Proteinfamilie blockieren sich gegenseitig durch Bildung von Heterodimeren. Sind jedoch mehr Proteine aus der zweiten als aus der ersten oder dritten Gruppe vorhanden, kommt es zur Ausbildung von Kanälen in den Mitochondrien, durch die Cytochrom C entweichen kann.



**Abbildung 12.** Schematische Darstellung des CD95- und Mitochondrien-Signalweges bei der Apoptose.<sup>38</sup>

Cytochrom C bildet daraufhin mit dem Protein Apaf-1 und der Procaspase-9 das sogenannte Apoptosom, welches daraufhin die Caspase-3 aktiviert, was die Apoptose auslöst.

Wegen ihrer enormen Bedeutung im Organismus ist die Apoptose streng reguliert. So kann z.B. die Aktivierung der Caspase-8 durch das Protein cFlip und die Aktivierung der Caspase-3 durch Proteine aus der IAP-Gruppe noch gestoppt werden (Abbildung 12). Obwohl inzwischen viele Schlüsselproteine der Apoptose identifiziert werden konnten, bleiben viele molekulare Mechanismen der Aktivierung/Inaktivierung ihrer Proteine im Dunkeln. Aufgrund ihrer immensen Bedeutung im Organismus steht die Erforschung der Apoptose im Fokus der medizinischen Chemie und chemischen Biologie. Dabei gibt es Therapie-Ansätze,

---

die die Apoptose stimulieren sollen. Viele Tumoren können sich der Apoptose nach Chemotherapie entziehen, indem sie vermehrt Proteine (z. B. Bcl-2) exprimieren, die die Apoptose unterbinden. Ein Beispiel ist die Suche nach Inhibitoren der Protein-Protein-Interaktionen von Bcl-2, was die oft beobachtete Resistenz gegen Chemotherapeutika von Brustkrebszelllinien, die den Wachstumsfaktor Her2 überexprimieren, und damit besonders schnell wachsen und metastasieren, aufheben konnte. Andere Ansätze sind die Inhibition der HDM-2-Bindung an den Tumor-Suppressor-Faktor p53, sowie die Inhibition der XIAP (ein Protein der IAP-Familie)/Caspase-3-Wechselwirkung.<sup>42, 43</sup> Andererseits kann es wichtig sein, die Apoptose im Herz- oder Hirn-Gewebe nach Herzinfarkt oder Schlaganfall zu stoppen.<sup>44, 45, 46</sup>

### 2.3 Auf der Suche nach neuen Medikamenten

Die komplette Aufklärung des menschlichen Genoms im humanen Genomprojekt ist richtungsweisend für weitere Forschungen und für das komplette Verständnis zellulärer Prozesse auf molekularer Ebene. Vor allem Aufbau, Funktion und die Menge der unter bestimmten Voraussetzungen exprimierten Proteine (*Proteomics*) sowie deren Zusammenwirken und Interaktionen mit supramolekularen Strukturen wie Membranen und Cytoskelette sind von fundamentalem Interesse. Hierbei kann die Strukturaufklärung aller im menschlichen Genom exprimierten Proteine durch Röntgenstrukturanalyse und NMR-Techniken (*structural genomics*)<sup>47</sup> einen wichtigen Beitrag leisten und sollte so die Basis für die Möglichkeit schaffen, Proteinfunktionen mit Hilfe kleiner Moleküle zu beeinflussen (*chemical genomics*).<sup>48</sup> Die kombinatorische Chemie, die sich in den 90-iger Jahren rasant entwickelt hat, sollte in Kombination mit *High Throughput Screening* aus Millionen Verbindungen neue Kandidaten für die Entwicklung von Medikamenten liefern. Diese Hoffnung erfüllte sich jedoch nicht, da die synthetisierten Verbindungsbibliotheken nicht biologisch relevant waren. Schnell stellte sich heraus, daß die Diversität der Bibliothek sowie auch die “*drug-likeness*” wichtige Kriterien für die Planung einer Bibliothek waren. Dementsprechend wurden die Konzepte der “diversitätsorientierten Synthese“(DOS)<sup>49</sup> sowie der “*Rule of Five*”<sup>50</sup> entwickelt. Die Regeln von Lipinski beschreiben fünf Eigenschaften, die aus dem Vergleich von 2000 Substanzen, die

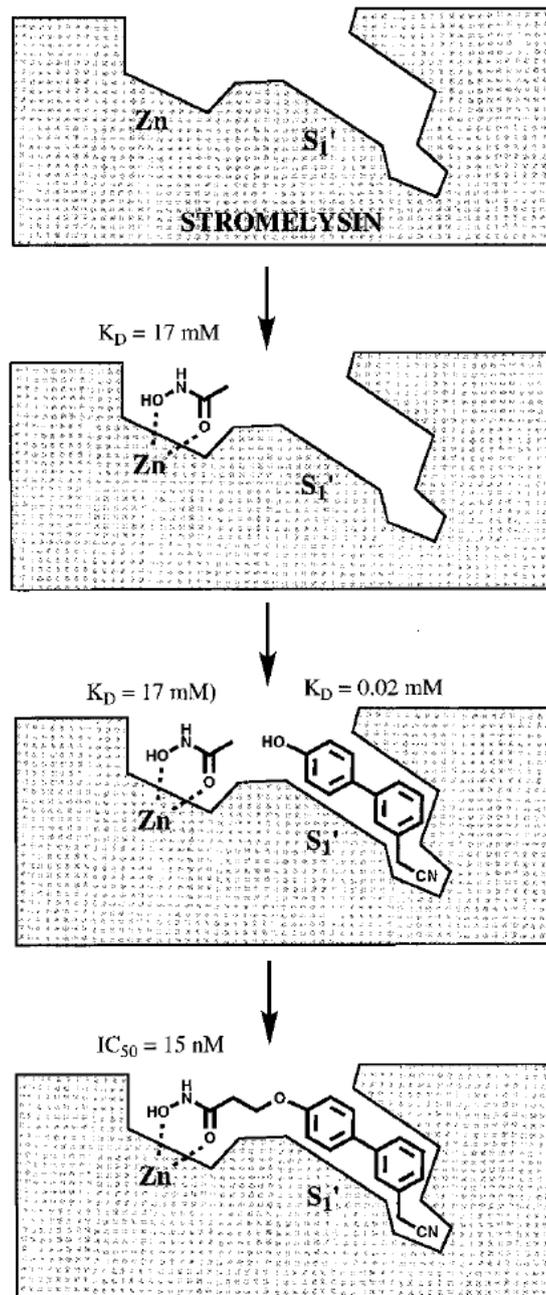
---

eine erfolgsversprechende, klinische Wirksamkeit gezeigt hatten, hervorgingen. Für einen oral verfügbaren Wirkstoff gelten dabei folgende Kriterien:

- Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungsdonoren  $\leq 5$
- Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungsakzeptoren  $\leq 10$
- berechneter Verteilungskoeffizient in Wasser/*n*-Octanol (clogp)  $\leq 5$
- Molekulargewicht  $\leq 500$  g/mol

Für Substanzen, die in einem biologischen System aktiv transportiert werden, gelten diese Regeln nicht.

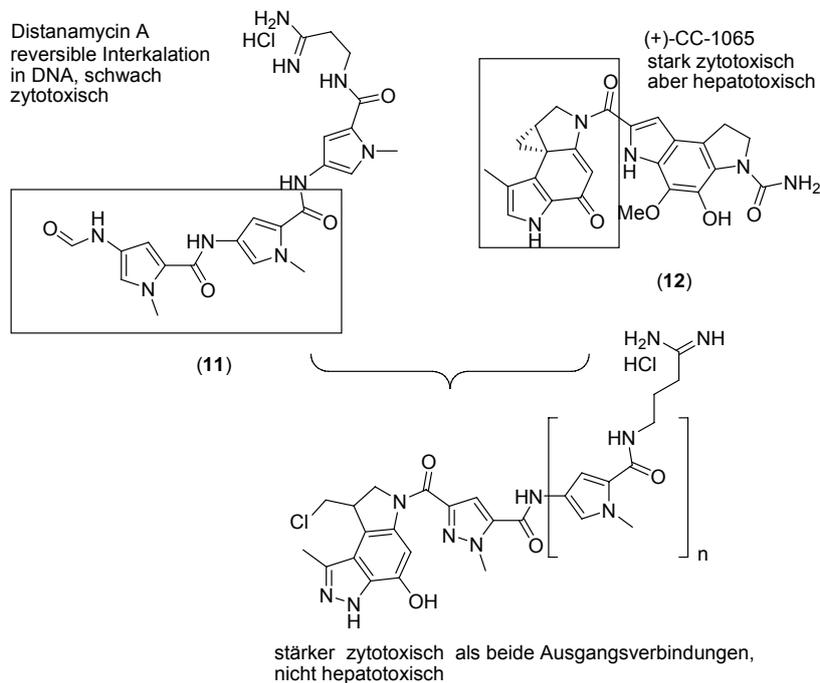
Ein weiterer Ansatz zum Auffinden neuer Leitstrukturen wurde mit dem Konzept des "Fragment-basierten Screenings" vorgestellt. Hierbei geht man davon aus, daß ein potentielles Wirkstoffmolekül aus niedermolekularen Substrukturen (Fragmenten) besteht, die an jeweils unterschiedlichen Stellen im Protein binden. Die Detektion der Bindung erfolgt unter anderem durch NMR-Untersuchungen, Assays oder durch Kokristallisieren des Liganden mit dem *Target*. Findet man die (meist schwach affinen) Fragmente, so müssen sie durch entsprechende *Linker* verbunden werden und man kommt so zu neuen Wirkstoffen. Beispielsweise konnte durch Verbindung zweier Fragmente, die schwach an die Metallomatrixprotease Stromelysin banden, ein nanomolarer Inhibitor erzeugt werden (Abbildung 13).<sup>51</sup>



**Abbildung 13.** Entdeckung eines Stromelysin-Inhibitors durch *Fragment-based Screening*.<sup>51</sup>

Andererseits könnte auch die Verbindung zweier Naturstoffeinheiten zu Hybriden<sup>52</sup> dazu genutzt werden, um die biochemischen Eigenschaften von beiden Einzelmolekülen in einem Molekül zu vereinigen oder es können unerwünschte Eigenschaften des einen Naturstoffs durch Anknüpfen eines anderen unterdrückt werden. So war es möglich, die DNA-bindenden Eigenschaften von Distanamycin A (11) und die Cytotoxizität von (+)-CC-1065 (12) erfolgreich in der Verbindung 13 zu

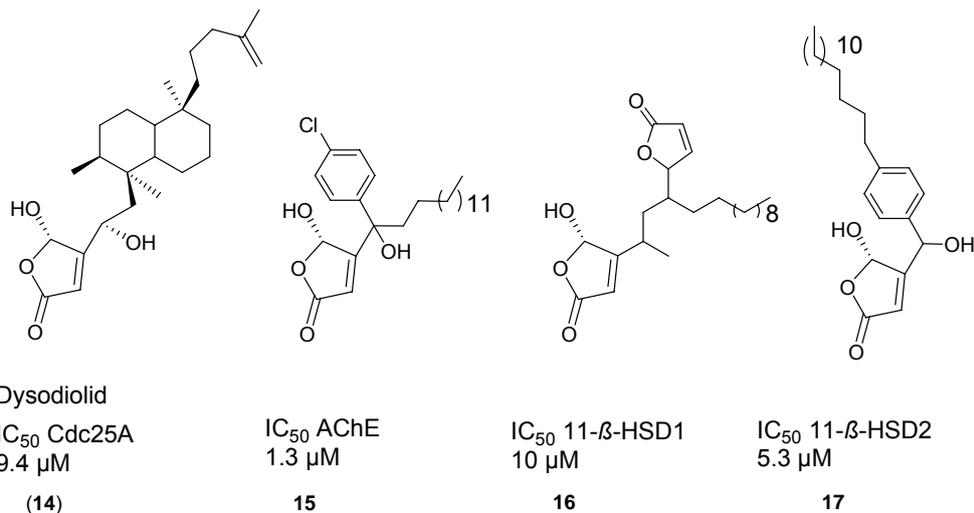
kombinieren, die nicht mehr lebertoxisch und darüber hinaus auch noch wirksamer als die Ausgangsverbindungen war (Abbildung 14).



13

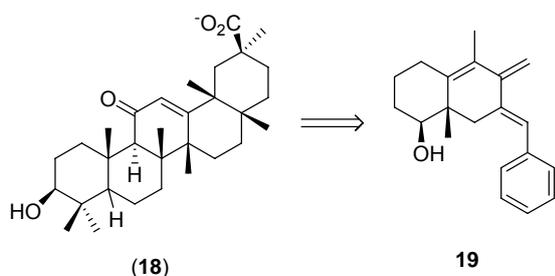
**Abbildung 14.** Verknüpfung zweier Naturstoffe (11) und (12) zum Hybrid 13.

Ein Ansatz, der Proteine nach Ähnlichkeiten Clustern zuordnet, ist das 2003 von Waldmann *et al.* entwickelte Protein Structure Similarity Clustering (PSSC).<sup>53</sup> Hierbei wird davon ausgegangen, daß Liganden für ein Protein eines Clusters als Startpunkte für die Entwicklung von Inhibitoren für andere Proteine eines Clusters dienen können. Dieser Ansatz wurde dazu genutzt, um ausgehend von einer Butenolid-Bibliothek basierend auf Dysodiolid (14) Inhibitoren (15-17) für Cdc25A, Acetylcholinesterase sowie 11- $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ-1 und -2 (11- $\beta$ HSD1 und 2) zu identifizieren (Abbildung 15).



**Abbildung 15.** Entwicklung von Inhibitoren für die Enzyme Cdc25A, AChE sowie 11β-HSD1 und -2 mit Hilfe von PSSC.

Darüberhinaus wurde 2004 von Waldmann *et al.* das Konzept der “*Structural Classification of Natural Products*” (SCONP)<sup>54</sup> entwickelt, das Naturstoffe nach ihrem Aufbau in einer baumartigen Struktur anordnet, und durch Schwinghangeln zu verwandten Naturstoffen mit geringerer Komplexität führt. Anhand dieses Konzeptes konnte Glycyrrhetinsäure (**18**) als Inhibitor der 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase so vereinfacht werden, daß die Verbindung **19** entstand, die bei strukturell geringerer Komplexität weiterhin ein exzellenter Inhibitor war (Abbildung 16).



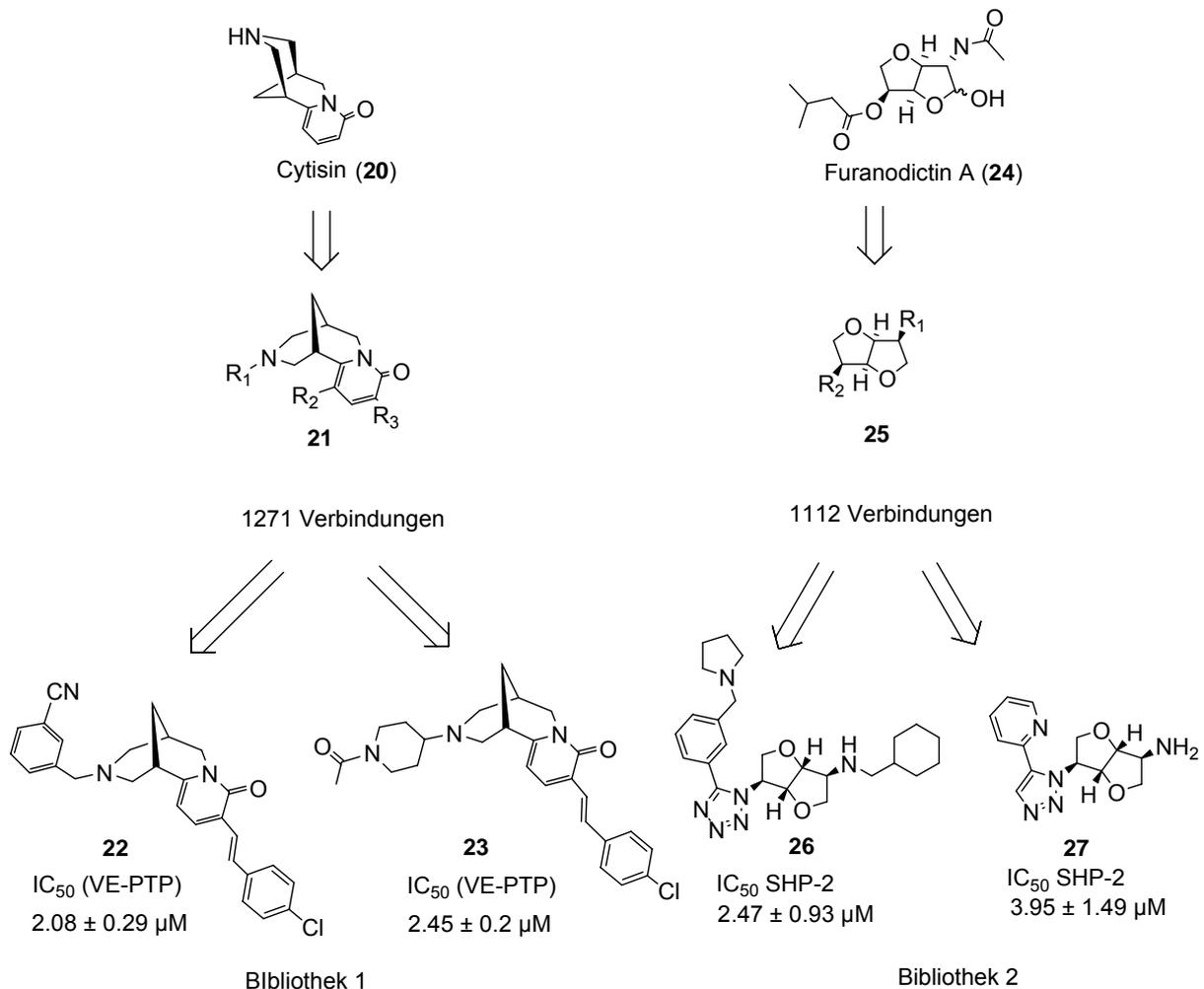
**Abbildung 16.** Vereinfachung des 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Inhibitors Glycyrrhetinsäure (**18**) zu einem Dekalin-Derivat **19**.

---

### 2.3.1 BIOS - Biologie-orientierte Synthese

Naturstoffe waren lange Zeit die einzige Quelle von Wirkstoffen und Wirkstoffkandidaten und sind es teilweise auch heute noch. Die zur Zeit wichtigsten Kategorien an Wirkstoffen aus Pflanzen sind die Terpenoide (z.B. Taxol und Steroide), die Glykoside (z.B. Digitalis) und die Alkaloide (z. B. Camptothecin und die Opiate). 61 % von 877 zwischen 1981 und 2002 gefundenen niedermolekularen NCE (*New Chemical Entities*) leiten sich von Naturstoffen ab. 78 % der Antibiotika und 74 % der Antikrebsmittel sind entweder Naturstoffe oder Naturstoff-inspirierte Verbindungen.<sup>55</sup> Naturstoffe stellen sehr oft "privilegierte" Strukturen dar. Die Definition der "privilegierten Strukturen"<sup>56</sup> bezeichnet eine Verbindungsklasse, die an verschiedene Protein-Rezeptor-Oberflächen bindet. Die von Evans beschriebenen Benzodiazepine binden nicht nur an die Benzodiazepin-Rezeptoren im ZNS sondern auch an Cholecystokinin-Rezeptoren, obwohl deren natürliche Substrate wenig Ähnlichkeiten miteinander haben. Im Vergleich zu vollsynthetischen Verbindungsbibliotheken war die Wahrscheinlichkeit, in Naturstoffbibliotheken biologisch aktive Verbindungen zu finden, oftmals um ein Vielfaches höher. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, daß Naturstoffe enzymatisch für einen bestimmten Zweck im Organismus synthetisiert wurden und so die richtige Anordnung der funktionellen Gruppen vereint mit dem optimalen Maß an Flexibilität kodieren.<sup>56</sup> Ein weiterer Grund könnte darin liegen, daß der Strukturraum für Proteinfaltungen begrenzt ist.<sup>56</sup> Aktuelle Annahmen liegen bei 1700 Faltungen und 4000 strukturellen Superfamilien. Konsequenterweise bestehen menschliche *Targets* aus den gleichen Bauteilen oder weisen ähnliche, strukturelle Domänen auf wie die *Targets*, mit denen sich die Naturstoffe entwickelt haben.<sup>56</sup> Bei dem von Waldmann *et al.* 2006 entwickelten Prinzip der "Biologie-orientierten Synthese" (BIOS)<sup>57</sup> dienen Naturstoffe als Startpunkte für die Suche nach neuen Wirkstoffen. Um die Naturstoffe an das jeweilige Enzym anzupassen, werden chemische Reste nach dem Abbild der Natur in Bereichen biologischer Relevanz eingeführt. Ziel ist es, eine fokussierte Diversität um einen biologisch validierten Startpunkt im chemischen Strukturraum zu erreichen. Im Fall der Naturstoff-abgeleiteten Synthese wird der Naturstoff als Ausgangspunkt genommen. Meist ist er auch das Edukt in der Bibliothekssynthese und chemische Reste werden in der Synthesesequenz nacheinander eingeführt. In Anlehnung an dieses Prinzip wurden zwei von den Naturstoffen Furanodictin (**20**) und Cytisin (**24**) abgeleitete Naturstoffbibliotheken und 354 isolierte Naturstoffe auf

Inhibition der Phosphatasen VE-Ptp, MptpB, MptpA, Cdc25A, VHR, Ptp1b und Shp-2 getestet. Die Auswahl der Naturstoffe und der Verbindungssammlungen beruhen auf dem Grundsatz, ein strukturell diverses Screening-Set zu verwenden. Die Naturstoffbibliothek 1 (Abbildung 17) besteht aus 1271 Verbindungen auf Grundlage des Alkaloids Cytisin (**20**) und enthielt Inhibitoren **22** und **23** für VE-Ptp im niedrigen, mikromolaren Bereich.



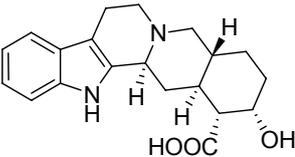
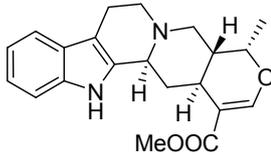
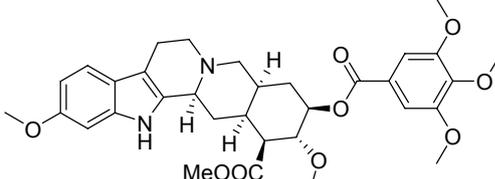
**Abbildung 17.** Entdeckung neuer Phosphatase-Inhibitoren durch das BIOS-Prinzip.

Für VE-Ptp waren es die ersten Inhibitoren überhaupt. Die Naturstoffbibliothek 2 (s. Abbildung 17), die strukturell von den Furanodictinen (**24**) abstammt, enthielt neue Inhibitoren für Shp-2. Die besten Inhibitoren **26** und **27** lagen im niedrigen, mikromolaren Bereich und waren mindestens 20 Mal selektiver für Shp-2 als für die anderen getesteten Phosphatasen.

### 2.3.2 Indol-Alkaloide als Phosphatase-Inhibitoren

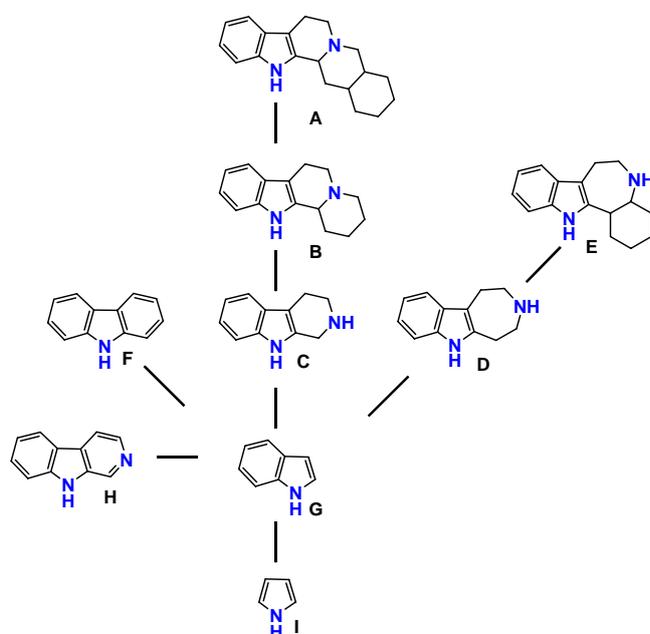
Im Screening der 354 isolierten Naturstoffe erwiesen sich 3 von 7 isolierten Yohimbin-Alkaloiden (Tabelle 1) als schwache Inhibitoren von Cdc25A.

**Tabelle 1.** IC<sub>50</sub>-Werte natürlich vorkommender Indol-Alkaloide für Cdc25A.

Verbindung	IC <sub>50</sub> Cdc25A [μM] <sup>[a]</sup>
 <b>(28)</b> Yohimbin	22.3 ± 4.5
 <b>(29)</b> Ajmalicin	31.6 ± 9.5
 <b>(30)</b> Reserpin	63.7 ± 10.1

<sup>[a]</sup>Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden aus mindestens 3 Messungen bestimmt

Legt man die Resultate der untersuchten, ersten beiden Bibliotheken zugrunde, so könnte man auch hier durch entsprechende Strukturvariationen Verbindungen mit gesteigerter Aktivität erhalten. Aufgrund der strukturellen Komplexität dieser Alkaloide wurde das SCONP-Prinzip, welches die Naturstoffe in einer baumartigen Struktur anordnet und klassifiziert als zweites Kriterium miteinbezogen und zur Strukturvereinfachung genutzt. Dazu wurde die Grundstruktur der Yohimbin-Alkaloide (**28-30**) dem Indol-Zweig des SCONP-Baumes zugeordnet. Analyse der pentazyklischen Kernstruktur **A** der identifizierten Inhibitoren führte zu einer klaren Zuordnung des Naturstoffgerüsts zum *N*-heterozyklischen Zweig des Baumes (Schema 3). Verzweigung in Richtung reduzierter Komplexität führte zu einer Untergruppe von 4-Ringsystemen **B**.

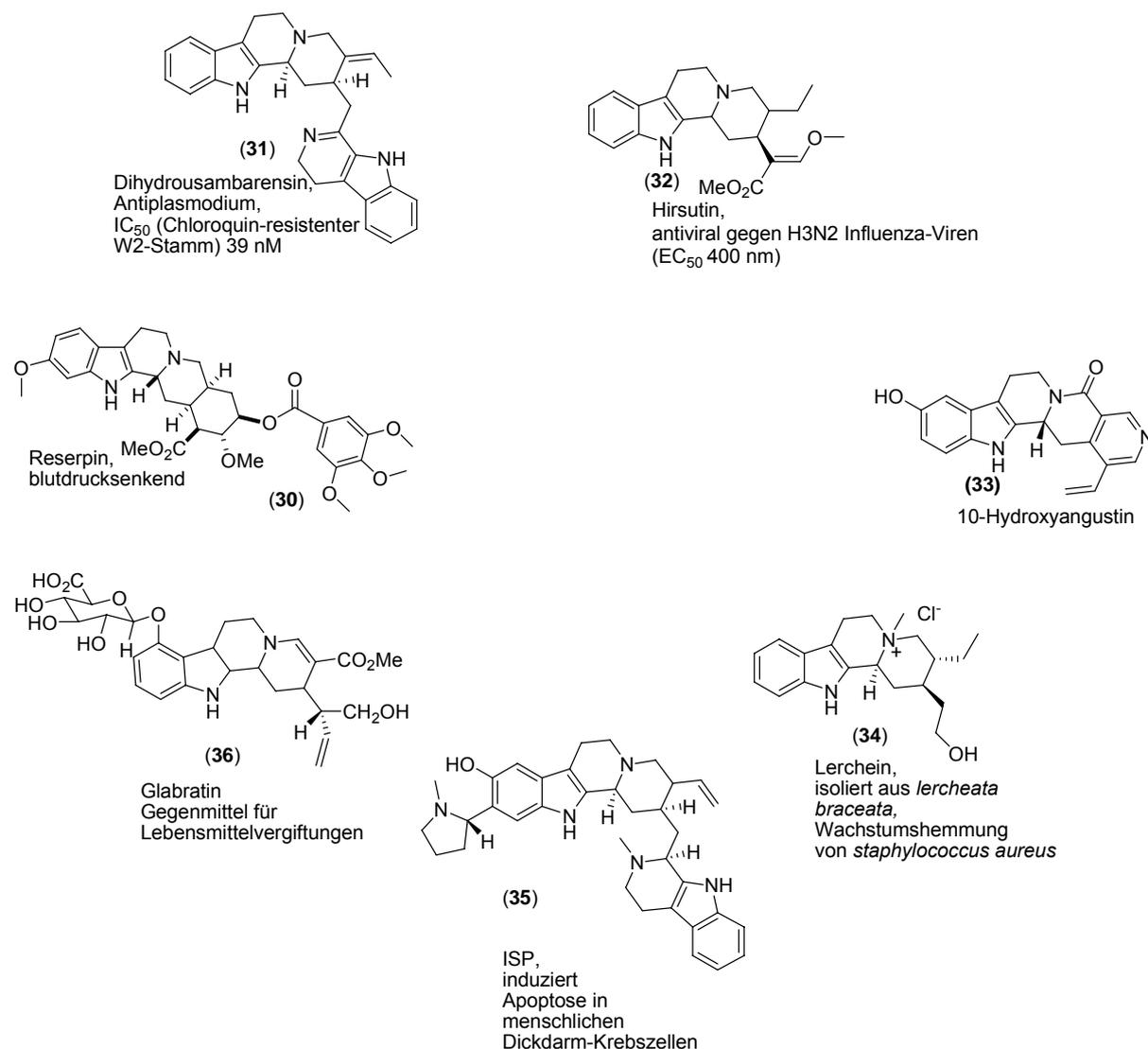


**Schema 3.** Strukturelle Vereinfachung für Indol-Alkaloide nach SCONP.

Daraufhin wurde die Synthese der tetrazyklischen Indolo[2,3-*a*]chinolizidine geplant. Da hier im Gegensatz zu den in Abschnitt 1.3.1 beschriebenen Naturstoffbibliotheken das *Scaffold* nur noch eng verwandt mit der Kernstruktur des Naturstoffs ist, spricht man nicht mehr von Naturstoff-abgeleiteten, sondern von Naturstoff-inspirierten Verbindungen. Typischerweise wird das *Scaffold* in diesem Fall während der Synthese aufgebaut. Außerdem müssen Substituenten nicht notwendigerweise dort eingebaut werden, wo sie im Naturstoff gefunden werden. Ebenso kann auch die Stereochemie variiert werden.

In Analogie zu der oben beschriebenen Vereinfachung der Glycyrrhetinsäure zu Dekalin-Derivaten mit gleich bleibender Aktivität sollte es möglich sein, Indolo[2,3-a]chinolizidine zu synthetisieren, die wie die pentazyklischen Indol-Alkaloide (**28-30**) Cdc25A mäßig bis schwach inhibieren.

### 2.3.3 Indolo[2,3-a]chinolizidine als Strukturmotiv



**Abbildung 18.** Verschiedene Indol-Alkaloide mit Indolo[2,3-a]chinolizidin-Gerüst.

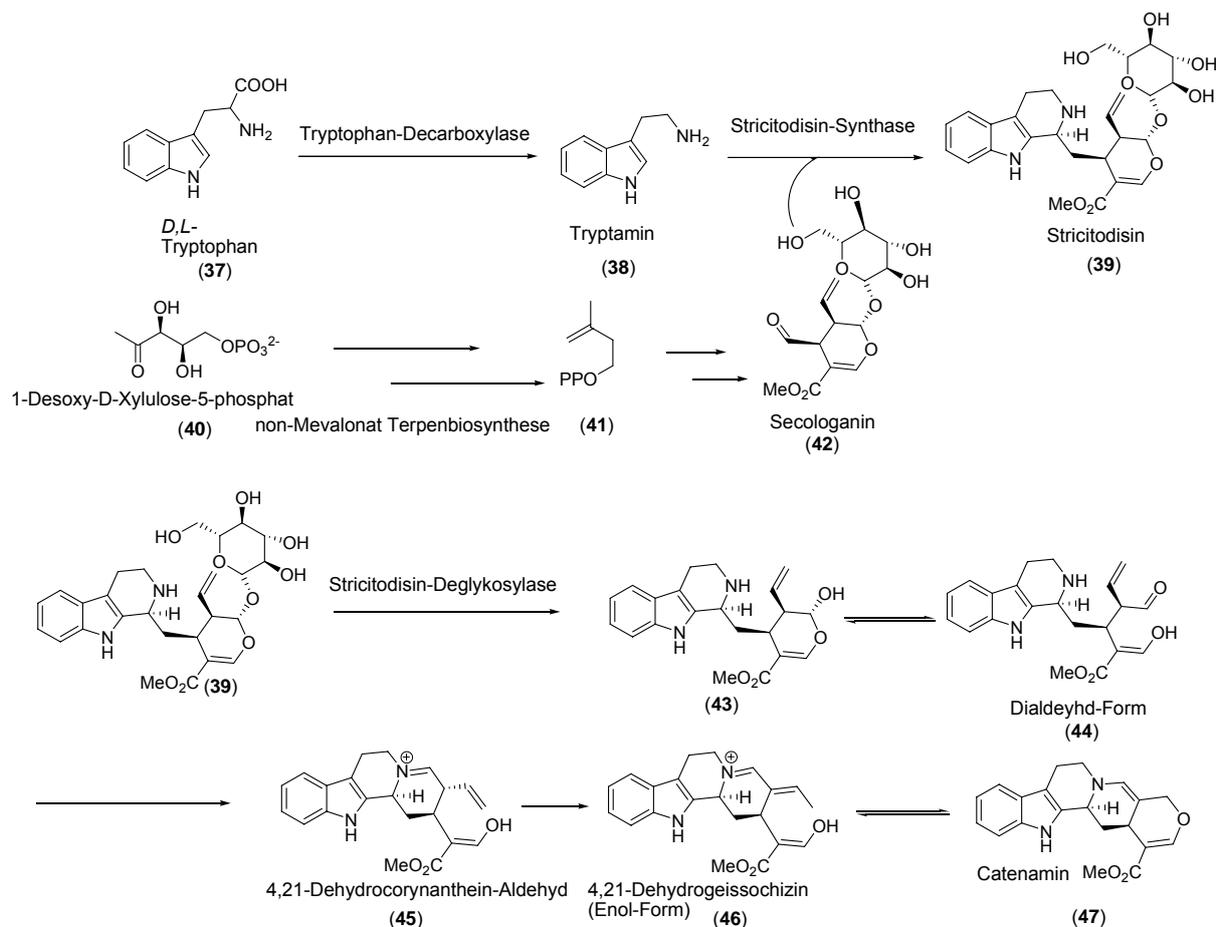
Naturstoffe mit Indolo[2,3-a]chinolizidin-Gerüst wurden aus verschiedenen Pflanzen, vor allem aber aus *Rauwolfia serpentina* isoliert und zeigen ein bemerkenswertes Spektrum physiologischer Eigenschaften (Abbildung 18). Reserpin (**30**) wirkt blutdrucksenkend und beruhigend.<sup>58</sup> Dihyrousambarensin (**31**) ist ein Antiplasmodium und besitzt einen außergewöhnlich niedrigen IC<sub>50</sub> von 39 nM *in vivo* für den Chloroquin-resistenten W2-Malaria-Stamm.<sup>59</sup>

---

Hirsutin (**32**)<sup>60</sup> wirkt antiviral gegen den H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Influenza-Stamm. 10-Hydroxyangustin (**33**) wurde aus den Blättern von *Naucleus Orientalis* isoliert und wirkt *in vitro* antiproliferativ gegen humane T14 Blasenkrebszellen und gegen EGF (*epidermal growth factor*)-abhängige, epidermale Keranocyten der Maus.<sup>61</sup> Lerchein (**34**) wurde aus den Blättern von *lercheata braceata* extrahiert und zeigte eine Wachstumshemmung von *staphylococcus aureus*.<sup>62</sup> Das aus *strychnos usambarensis* isolierte Indolmonoterpen-Alkaloid Isostrychnopentamin (ISP) (**35**) induziert Apoptose in menschlichen Dickdarm-Krebszellen.<sup>63</sup> Glabratin (**36**) wurde aus den Wurzeln von *uncaria glabrata* isoliert und wird in der Volksmedizin für die Behandlung von Lebensmittelvergiftungen eingesetzt.<sup>36</sup>

#### 2.3.4 Biosynthese verschiedener Indol-Alkaloide

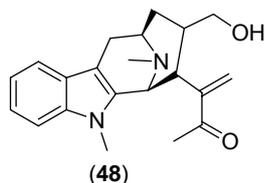
Die Biosynthese fast aller Indol-Alkaloide wie z. B. der Alkaloide vom Yohimbin-Typ verläuft über den Catenamin-Biosyntheseweg.<sup>36</sup> Dazu wird Tryptophan (**37**) über die Tryptophan-Decarboxylase decarboxyliert zum Tryptamin (**38**) und reagiert mit Secologanin (**42**), welches ausgehend von 1-Desoxy-*D*-Xylolose-5-phosphat (**40**) über Isopentenylidiphosphat (**41**) synthetisiert wird, zum Stricitodisin (**39**). Stricitodisin (**39**) wird schließlich durch die Stricitodisin-Deglykosylase zur reaktiven Hemiacetal-Form (**43**) deglykosyliert. Die Aldehyd-Funktion zyklisiert mit dem sekundären Amin weiter zum 4,21-Dehydrocoryanthein-Aldehyd (**45**), der mit der 4,21-Dehydrogeissochizin-Form (**46**) im Gleichgewicht steht (Schema 4). Ausgehend vom 4,21-Dehydrogeissochizin (**46**) entsteht über verschiedene Tautomerisierungen und Reduktionen Yohimbin (**28**).



**Schema 4.** Biosynthese von Catenamin 47.

### 2.3.5 Cycloocta[*b*]indole als Strukturmotiv

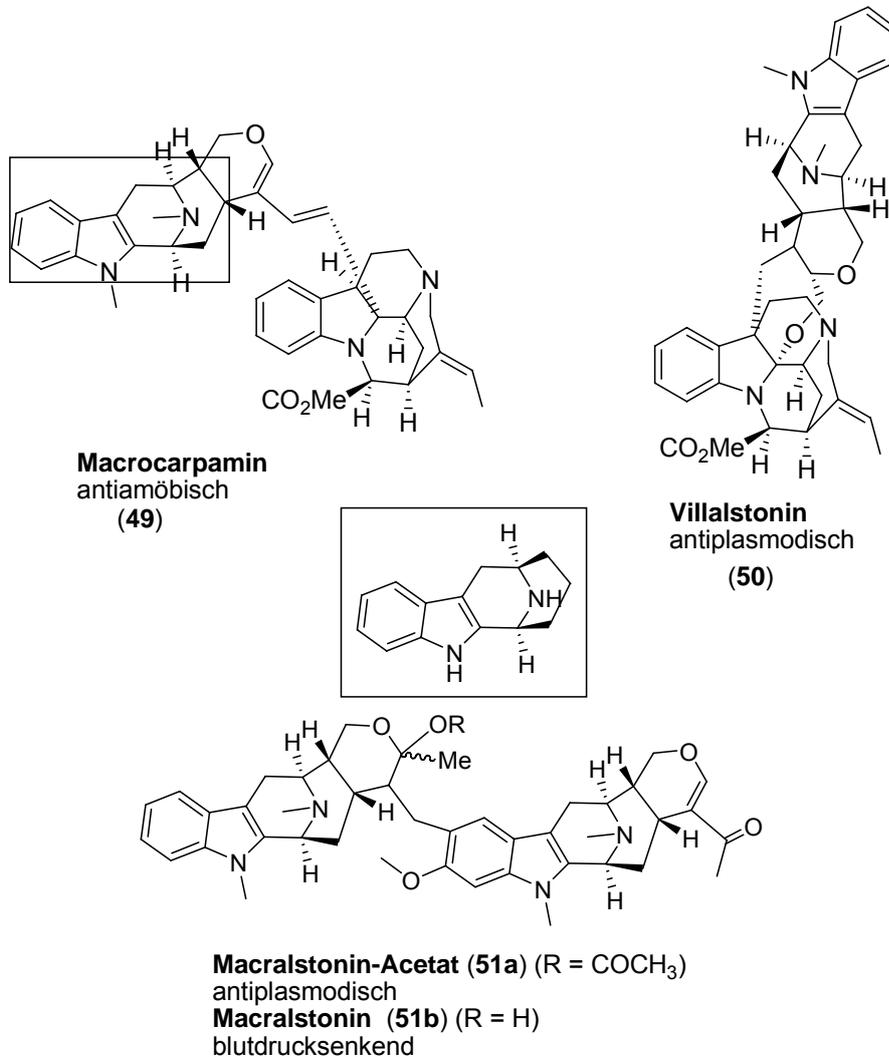
Die Macrolin-Alkaloide (Abbildung 19 und 20) bilden eine wichtige Unterklasse von Alkaloiden, die auf dem Cycloocta[*b*]indol-Grundgerüst basieren. Macrolin (48) (Abbildung 19) selbst ist als Naturstoff nicht isoliert worden, Studien von Lequesne *et al.* ergaben aber, dass er als biomimetischer *Precursor* für viele *Alstonia*-Alkaloide wie Macrocarpamin (49) (Abbildung 20) dient.<sup>61</sup>



**Abbildung 19.** Macrolin (48).

In den letzten Jahrzehnten sind über 100 Macrolin-Alkaloide aus verschiedenen *Alstonia*-Pflanzenarten isoliert worden. Eine detailliertere Analyse dieser Naturstoffe

zeigt unzählige biologische Aktivitäten. Beispielsweise zeigt das Bisindol Macrocarpamin (**49**) antiamöbische und antiplasmodische Eigenschaften (Abbildung 20).<sup>64</sup> Die Bisindole Villalstonin (**50**) und Macralstoninacetat (**51a**) zeigen antiprotozoale Wirkung.<sup>65</sup> Eine geringe strukturelle Abwandlung im Macralstonin-Gerüst führt zu blutdrucksenkenden Eigenschaften für Macralstonin (**51b**).<sup>66</sup>

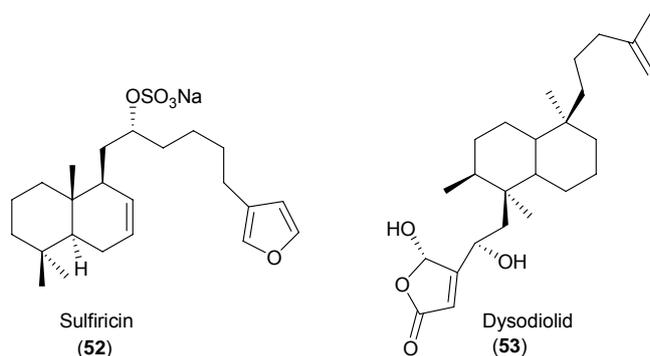


**Abbildung 20.** pharmakologisch wirksame Macrolin-Derivate.

Macrocarpamin (**49**) ist mit einem ED<sub>50</sub> von 8.12 µM eine der bisher stärksten antiamöbisch wirkende Substanz überhaupt. Interessanterweise zeigten ethanopharmakologische Studien nach Wright *et al.*, daß für einige der Alkaloide die antiplasmodische Wirkung in den Monomeren erhalten blieb.<sup>61</sup>

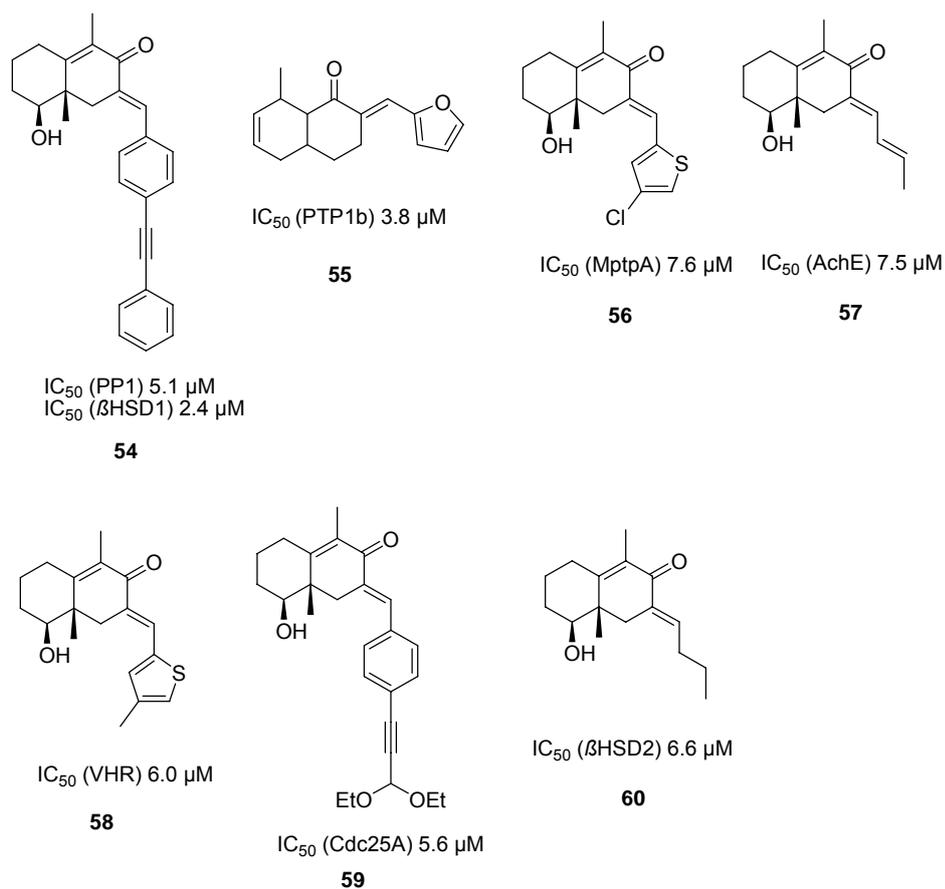
### 2.3.6 Dekaline als Strukturmotiv

Naturstoffe basierend auf dem Dekalin-Grundgerüst bilden eine privilegierte Strukturklasse. Viele von ihnen wie beispielsweise Sulfiricin (**52**) sind in der Lage, Phosphatasen zu inhibieren (Abbildung 21). Dysodiolid (**53**) inhibiert Cdc25A im niedrigen, mikromolaren Bereich. Für die Phosphatase-Inhibition des Dysodiolides (**53**) ist die lipophile Seitenkette entscheidend, die Stereochemie am Dekalin-Gerüst sowie der Abstand zwischen der Hydroxybutenolid-Einheit und dem Dekalin-Gerüst spielen nur eine untergeordnete Rolle.<sup>67</sup>



**Abbildung 21.** Phosphatase-Inhibitoren mit Dekalin-Gerüst.

In der Dissertation von Michael Scheck<sup>67</sup> konnte gezeigt werden, dass das Dekalin-Grundgerüst einen herausragenden Startpunkt für die Entwicklung neuer Phosphatase-Inhibitoren für die Phosphatasen Cdc25A, VHR, MptpA und PP1 darstellt. Von 483 (Abbildung 22, Verbindungen **54-60**) synthetisierten Substanzen hemmten elf Cdc25A mit einem IC<sub>50</sub> < 10 µM und zwei hemmten Ptp1b mit einem IC<sub>50</sub> < 10 µM. Darüber hinaus zeigten einige Verbindungen auch potente Inhibition der Phosphatasen PP1 und VHR, Acetylcholinesterase AchE sowie der β-HSD1 und 2.

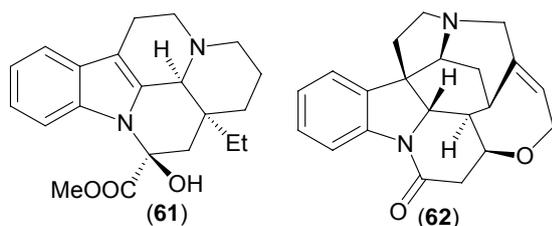


**Abbildung 22.** Phosphatase-Inhibitoren mit Dekalin-Gerüst.

### 3. Ziel der Arbeit

#### 3.1 Kombinatorische Synthese und biologische Evaluierung einer Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Bibliothek im Rahmen von vorwärts und rückwärts gerichteter chemischer Genetik

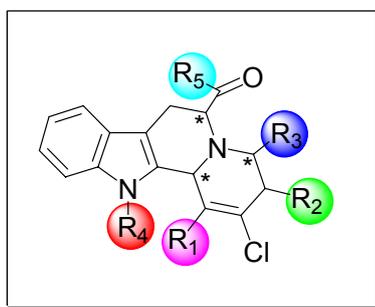
Im vorangehenden Kapitel wurde die enorme Bedeutung der Phosphatasen gezeigt. Basierend auf dem SCONP- und BIOS-Prinzip sollte eine Bibliothek von einigen hundert Indolo[2,3-*a*]chinolizidinen unter Nutzung der Festphasensynthese generiert werden. Für die Synthese der Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Bibliothek sollte eine schnelle und hochdiverse Syntheseroute auf fester Phase entwickelt werden, welche einen flexiblen Zugang zu fünffach substituierten Indolochinolizidinen gestattet. In Naturstoffen wie z.B. Lerchein (**34**) (Abbildung 18) findet man eine Substitution an Position 1 oder 2, aber auch die 3-Position ist oft substituiert, wie im Vincamin (**61**) (Abbildung 23). Dementsprechend sollen die Reste  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff und Alkyl sein. Der Indolstickstoff ist meistens nicht weiter funktionalisiert, es wurden aber Acylierungen, wie im Strychnin (**62**), und Alkylierungen, wie im Vincamin (**61**) gefunden (Abbildung 23).



**Abbildung 23.** Vincamin (**61**) und Strychnin (**62**).

Basierend auf Vincamin (**61**) und Strychnin (**62**) soll auch die 12-Position durch Alkylierung oder Acylierung weiter funktionalisiert werden. Neben dieser Variation der Substituenten an einem unveränderten Grundgerüst, sollte in Anlehnung an die unterschiedliche Verknüpfung der Ringe in den Naturstoffen (Vergleiche Reserpin (**30**)/Dihydrousambarensin (**31**), Abbildung 18) die Konfigurationen an Position 4, 6 und 12 variiert werden (Abbildung 24), um auch eine stereochemisch diverse Bibliothek erzeugen zu können.<sup>68</sup> Darüber hinaus sollte die Anwendbarkeit des BIOS- und SCONP-Prinzips durch Screening der Bibliothek auf Inhibition von verschiedenen Phosphatasen, vor allem aber auf Inhibition von Cdc25A getestet werden. Damit soll bewiesen werden, dass die kombinierte Anwendung von BIOS und SCONP zu strukturell vereinfachten Inhibitoren führen kann.

Außerdem soll untersucht werden, ob die Stereochemie an den Positionen 4, 6 und 12b einen Einfluß auf die biochemische/biologische Aktivität der Verbindungen hat. Da strukturell ähnliche Verbindungen wie die Verbindung (**35**) (Abbildung 18) bereits in der Literatur für ihre Eigenschaft, Apoptose zu induzieren, bekannt sind, sollte eine weitere Evaluierung der Verbindungen im Rahmen des BIOS-Prinzips in einem Ansatz von vorwärts gerichteter chemischer Genetik durch Screening auf Induktion von Apoptose durchgeführt werden.

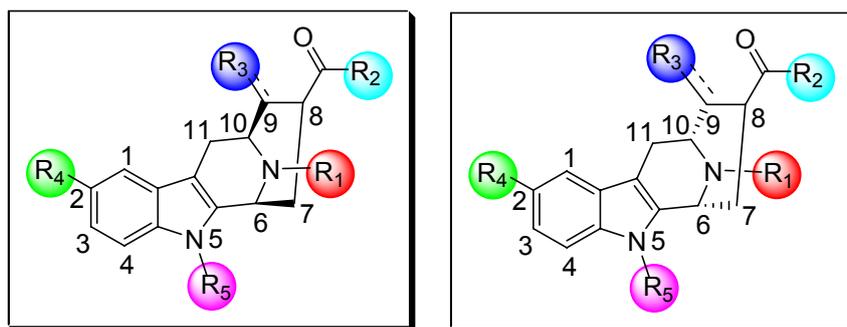


- R<sub>1</sub>    ● R<sub>2</sub> H, Alkyl  
● R<sub>3</sub>    Alkyl, Aryl, Heteroaryl  
● R<sub>4</sub>    H, Acyl, Sulfonyl, Benzyl  
● R<sub>5</sub>    OH, OAlkyl, NAlkyl, NHAryl

**Abbildung 24.** Fünffach funktionalisierte Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Derivate.

### 3.2 Kombinatorische Synthese einer Cycloocta[*b*]indol-Bibliothek und deren biologische Evaluierung als Phosphatase-Inhibitoren

Auch das Cycloocta[*b*]indol-Grundgerüst bietet sich als interessanter Startpunkt für die Validierung des BIOS-Prinzips an. Das Ziel bei der Synthese der Macrolin-Derivate ist ein fünffach substituiertes Grundgerüst (Abbildung 25). Für R<sub>1</sub> wurden substituierte aromatische oder heteroaromatische Reste ausgewählt. Vor allem Naturstoffe, die gegen Malaria wirken,<sup>69</sup> weisen als R<sub>1</sub> oft eine zweite Alkaloid- oder eine Indol-Einheit auf. R<sub>3</sub> sollte über eine reduktive Aminierung oder Reduktion der Ketogruppe variiert werden. R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und die Konfiguration der  $\beta$ -Ketoester sollten durch Verwendung verschiedener Tryptophane (*D*- oder *L*-Tryptophan, *L*-Hydroxytryptophan, *N*-Methyl-*D*-tryptophan) variiert werden.



- R<sub>1</sub> H, Allyl, Benzyl
- R<sub>2</sub> OAlk
- R<sub>3</sub> =O, OH, NHR
- R<sub>4</sub> H, OH, OBn, F, Br
- R<sub>5</sub> H, Me

**Abbildung 25.** geplante Substitution der Macrolin-Derivate.

Auch für die Cyclocta[*b*]indol-Bibliothek bietet sich die Evaluierung als Phosphatase-Inhibitoren an.

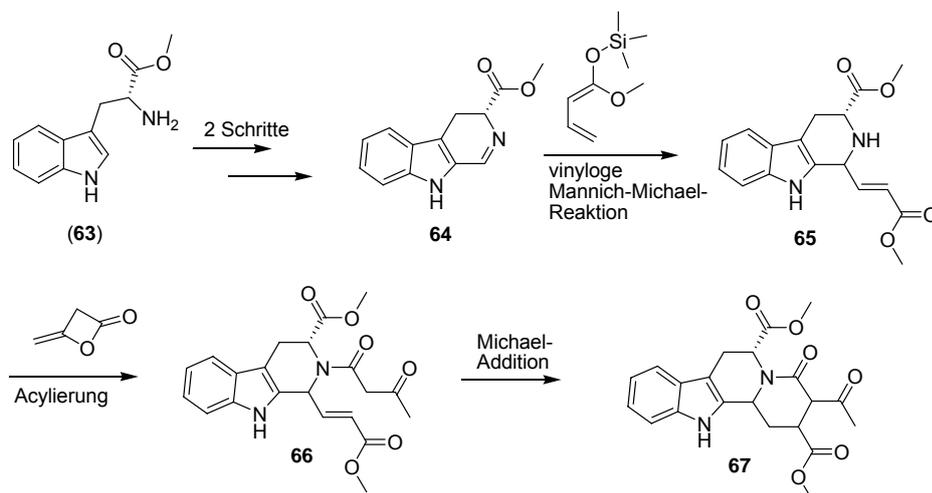
### 3.3 Kombinatorische Synthese von Dekalin-Derivaten

In Abschnitt 2.3.6 wurde die Bedeutung des Dekalin-Grundgerüsts für die Entwicklung neuer Phosphatase- sowie 11- $\beta$ -HSD-1/-2-Inhibitoren gezeigt. Basierend auf den Arbeiten zur Festphasensynthese von Dekalin-Derivaten von Michael Scheck<sup>67</sup> sollte eine Bibliothek von ungefähr 200 Derivaten synthetisiert werden, um weitere Einblicke in die Struktur-Aktivitäts-Beziehung in der Phosphatase-Inhibition zu gewinnen.

## 4. Spezieller Teil

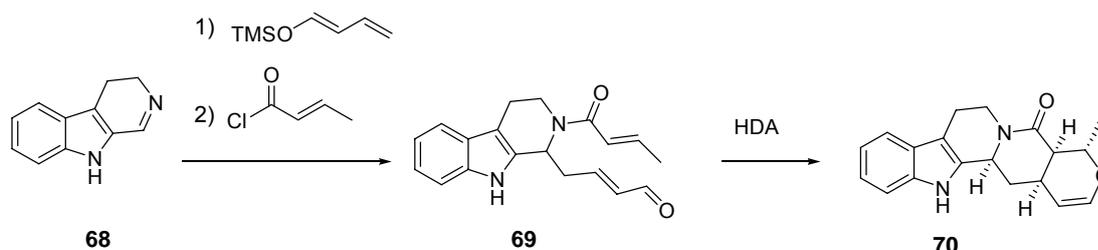
### 4.1 Strategien zum Aufbau des Indolo[2,3-a]chinolizidin-Gerüsts

Yohimbin-Alkaloide waren und sind aufgrund ihrer strukturellen Komplexität und ihrer vielfältigen, physiologischen Eigenschaften ein interessantes Synthesziel. Die erste Totalsynthese des Reserpins (**30**) gelang Woodward 1985.<sup>70</sup> Die verschiedenen Syntheserouten unterscheiden sich im Wesentlichen in der Reihenfolge des Aufbaus der Ringe C und D (Abbildung 18). Die Ringe A und B werden dabei oft über Tryptophan- bzw. Tryptamin-Derivate eingeführt. Viele Syntheserouten - wie die von Martin<sup>71</sup> - verwenden eine vinyloge Mannich-Michael-Reaktion als zentralen Syntheseschritt (Schema 5). Das entstehende Tetrahydrocarbolin **65** wird anschließend *N*-acyliert. Der Ringschluß zum Indolochinolizidin **67** erfolgt dann in einer intramolekularen Michael-Addition.



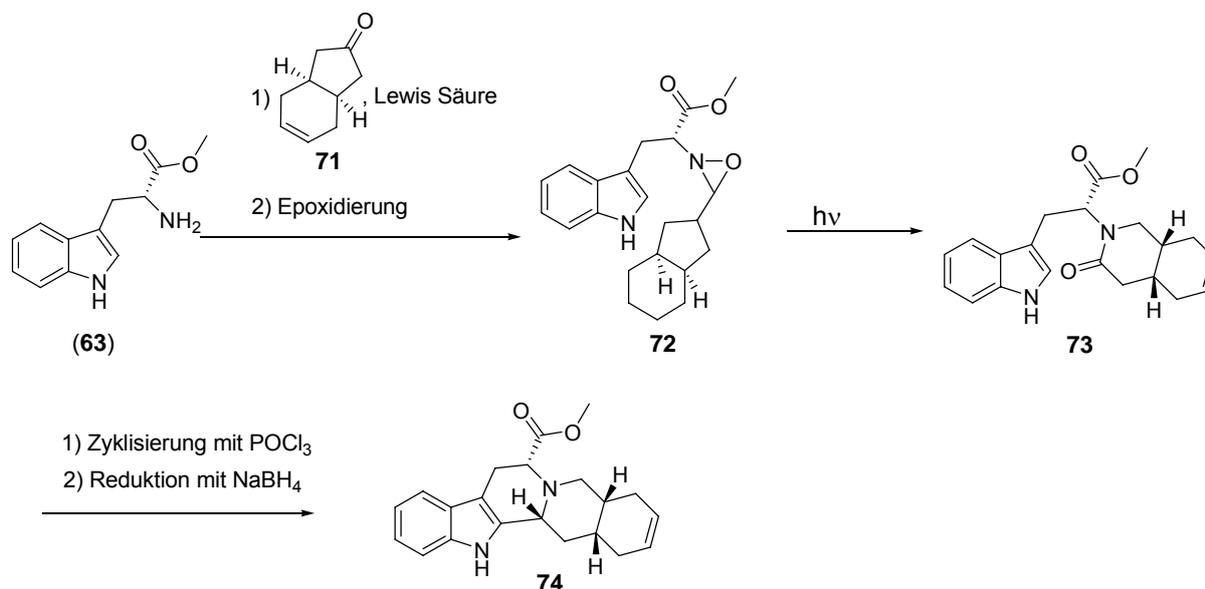
**Schema 5.** Yohimbin-Synthese nach Martin *et al.*

Eine sehr interessante Alternative zur Synthese von Yohimbin-Derivaten **70** bietet die intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion (Schema 6), in der gleich 2 Ringe auf einmal aufgebaut werden.<sup>71</sup>



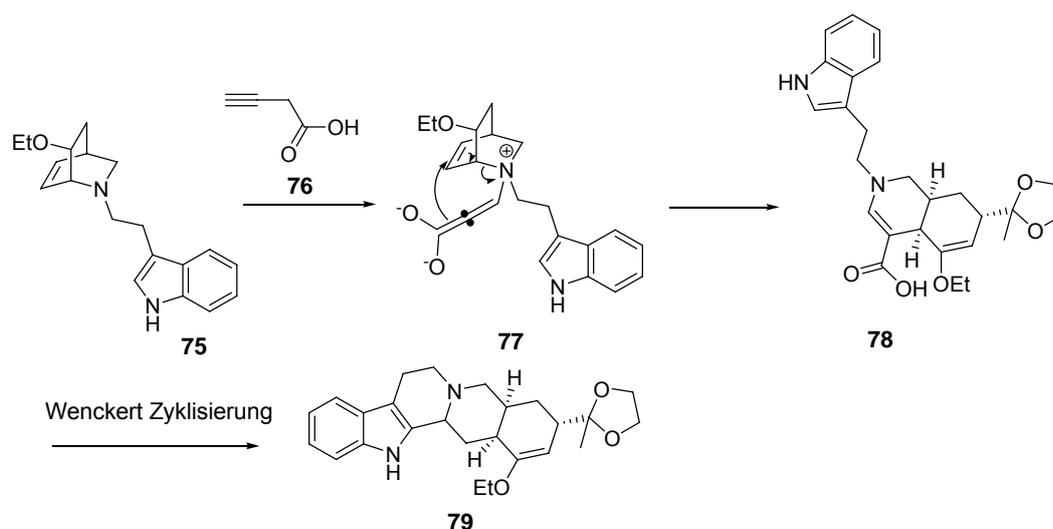
**Schema 6.** Synthese von Indol-Alkaloiden über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion

Ein anderes Synthesekonzept wurde von Tanol *et al.* entwickelt.<sup>73</sup> *D*-Tryptophanmethylester (**63**) wurde mit dem bicyklischen Keton **71** in ein Imin überführt. Epoxidierung des Imins lieferte das Oxaziridin **72**, das sich lichtinduziert in das Amid **73** umgelagerte. Bischler-Napieralski-Zyklisierung von **73** mit anschließender Reduktion führte weiter zu **74** (Schema 7).



**Schema 7.** Yohimbine-Synthese über ein Aziridin und anschließender Bischler-Napieralski-Zyklisierung.

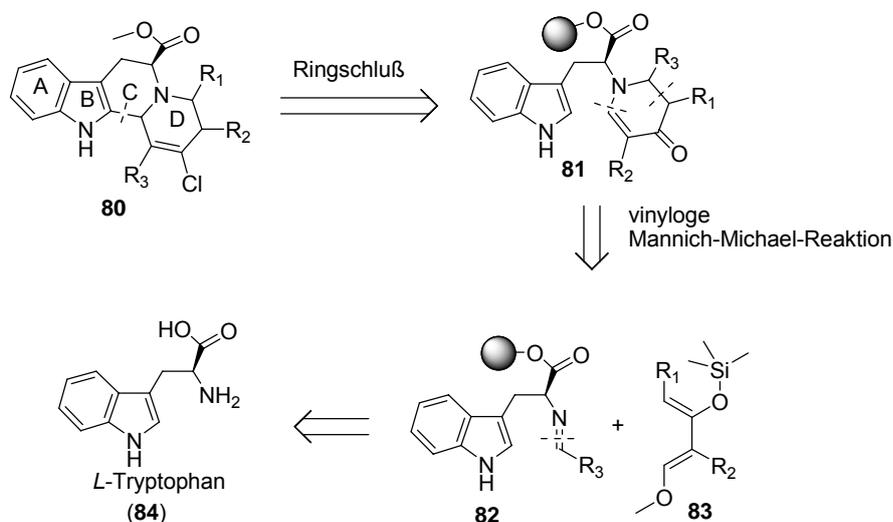
Die Synthese der Yohimbine kann auch nach Mariano über eine zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung mit anschließender Wenckert-Zyklisierung stattfinden (Schema 8).<sup>73</sup>



**Schema 8.** Synthese von Yohimbine-Derivaten über eine zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung mit anschließender Wenckert-Zyklisierung.

## 4.2 Kombinatorische Synthese einer Indolo[2,3-a]chinolizidin-Bibliothek

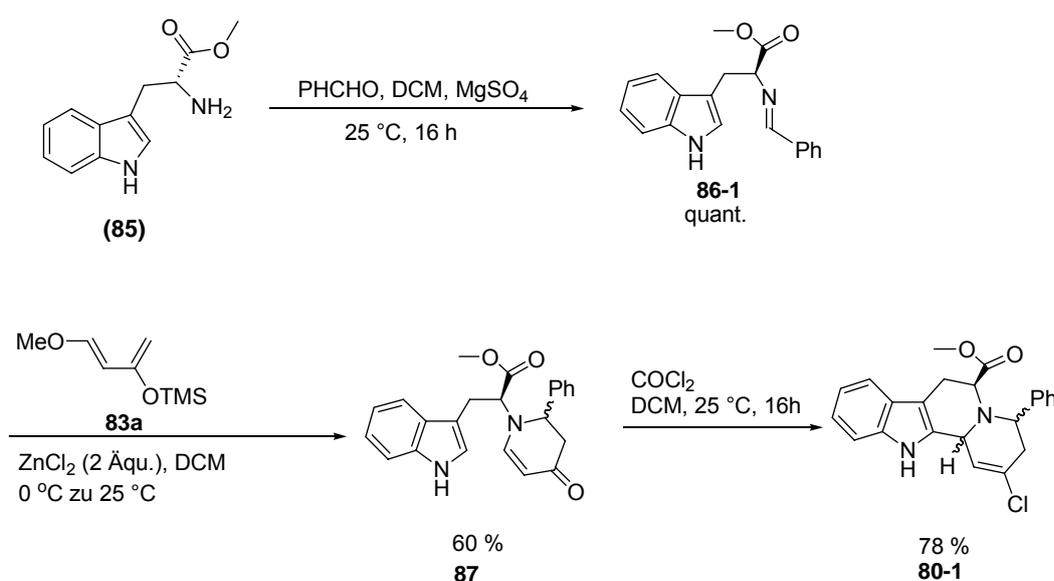
### 4.2.1 Retrosynthese und Synthese in Lösung



**Schema 9.** Retrosynthese der Indolo[2,3-a]chinolizidine **80**.

Retrosynthetisch zeigte sich als zentraler Schritt die Knüpfung der Bindung zwischen C-12 und C-13 zum C-Ring. Das Pyridon **81** wird über drei Schritte ausgehend von L-Tryptophan (**84**) über eine vinyloge Mannich-Michael-Reaktion aus dem Imin **82** und dem Danishefsky-Dien **83** aufgebaut (Schema 9).

Eine Syntheseroute, die vinyloge Mannich-Michael-Reaktion und Phosgen-induzierte Zyklisierung miteinander verbindet, wurde 1993 von Waldmann *et al.*<sup>74</sup> veröffentlicht.

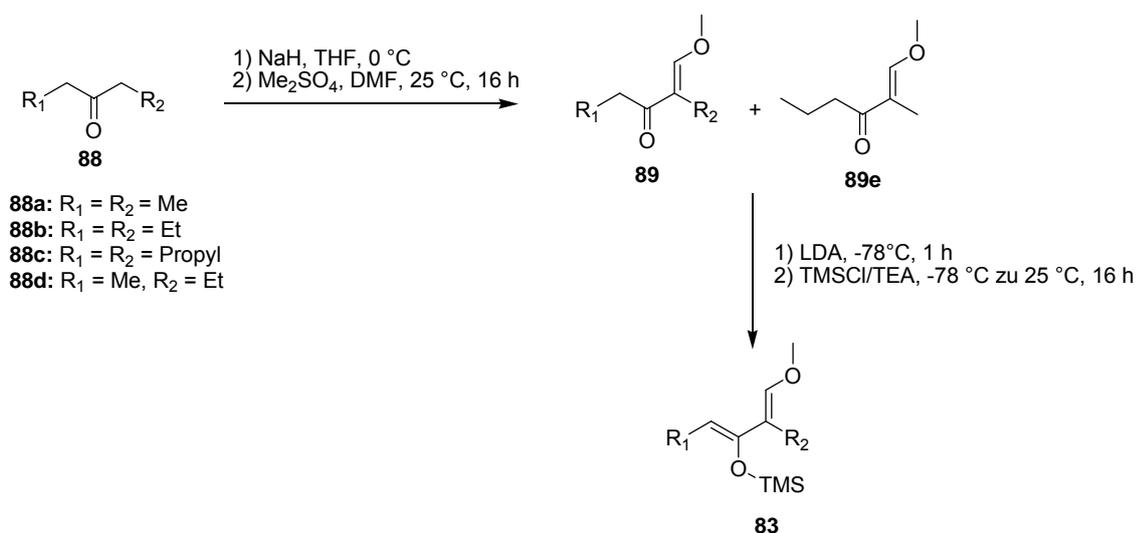


**Schema 10.** Synthese der Indolo[2,3-a]chinolizidine **80** in Lösung.

Dabei erfolgte die Synthese der Indolochinolizidine **80** über vier Stufen ausgehend von Tryptophanmethylester (**85**), welcher nach der Brenner-Methode synthetisiert wurde (Schema 10).<sup>76</sup> Die Iminbildung erfolgte über Nacht in DCM mit MgSO<sub>4</sub>. Anschließend erfolgte die vinyloge Mannich-Michael Reaktion,<sup>76</sup> die das Pyridon **87** in 60 % Ausbeute lieferte. Der Ringschluß erfolgte schließlich mit Phosgen in DCM und führte in 78 % Ausbeute zum tetrazyklischen Vinylchlorid **80-1**.

#### 4.2.2 Synthese der substituierten Danishefsky-Diene

Die Synthese der für die vinyloge Mannich-Michael-Reaktion benötigten elektronenreichen Diene erfolgte über zwei Stufen (Schema 11).<sup>77</sup> Das Keton **88** wurde mit Hilfe von NaH/Ameisensäuremethylester formyliert und dann mit Dimethylsulfat methyliert. Die Reaktion verlief extrem exotherm und lieferte die Vorläuferverbindungen **89** in 60-84 % Ausbeute. Für das unsymmetrisch substituierte Keton **88d** lieferte die Reaktion eine Mischung aus **89d** und **89e** im Verhältnis 3:1, wobei das unerwünschte Regioisomer **89e** destillativ mittels Spaltrohrdestille abgetrennt werden konnte. Das Nebenprodukt der Reaktion war allerdings stark verunreinigt, so dass auf eine weitere Reaktion damit verzichtet wurde. Die Reaktion verlief umso besser, je größer die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> waren. Für R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Ethyl wurden 70 % Ausbeute und für R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Propyl sogar 84 % Ausbeute erreicht (Tabelle 2, Einträge 2 und 3).



**Schema 11.** Synthese der disubstituierten Danishefsky-Diene **83**.

**Tabelle 2.** Ausbeute bei der Synthese von **89**.

Eintrag	Dien-Vorläufer <b>89</b>	Ausbeute
1	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =Methyl, <b>89a</b>	60 %
2	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =Ethyl, <b>89b</b>	70 %
3	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =Propyl, <b>89c</b>	84 %
4	R <sub>1</sub> =Methyl, R <sub>2</sub> =Ethyl, <b>89d</b>	49 %

Die Enone **89** wurden anschließend nach Deprotonierung mit LDA in THF bei -78 °C mit TMSCl/Triethylamin silyliert (Schema 11). Auch hier zeigte sich, dass die Ausbeute umso besser war, je größer die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> waren. Für R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Ethyl und Propyl konnte ein fast quantitativer Umsatz erhalten werden (Tabelle 3, Einträge 3 und 4).

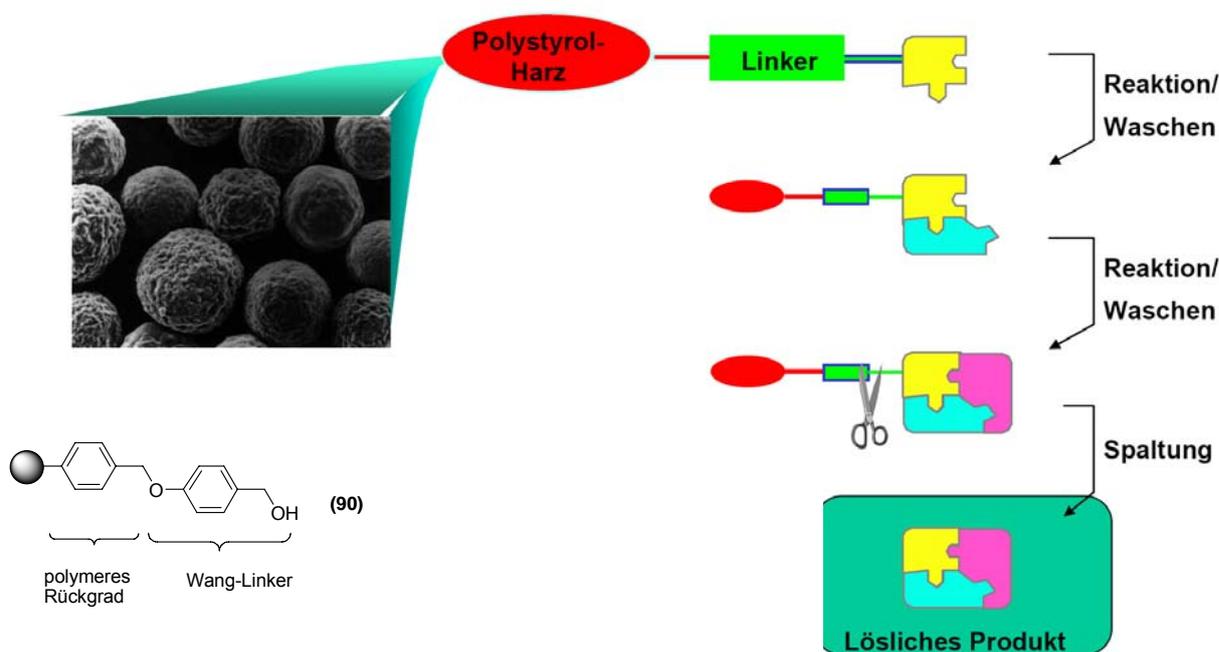
**Tabelle 3.** Ausbeute bei der Synthese der Diene **83**.

Eintrag	Dien <b>83</b>	Ausbeute
1	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =H, <b>83a</b>	75 %
2	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =Methyl, <b>83b</b>	72 %
3	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =Ethyl, <b>83c</b>	99 %
4	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =Propyl, <b>83d</b>	94 %
5	R <sub>1</sub> =Methyl, R <sub>2</sub> =Ethyl, <b>83e</b>	59 %

#### 4.2.3 Synthese der Indolo[2,3-a]chinolizidine auf polymerem Träger

Kombinatorische Synthesen sind sowohl in Lösung als auch an fester Phase durchführbar. Um in der medizinischen Chemie bei der Synthese von Inhibitoren eine gesicherte Aussage über die prozentuale Trefferrate machen zu können, müssen einige hundert Verbindungen synthetisiert werden. Dies ist in Lösung aufgrund aufwändiger Aufarbeitungs- und Reinigungsprozesse schwierig zu realisieren. Das Potential der kombinatorischen Chemie kann jedoch durch die Festphasensynthese voll ausgeschöpft werden. Bei der Synthese an fester Phase ist die zu synthetisierende Verbindung über einen *Linker* mit einem unlöslichen, polymeren

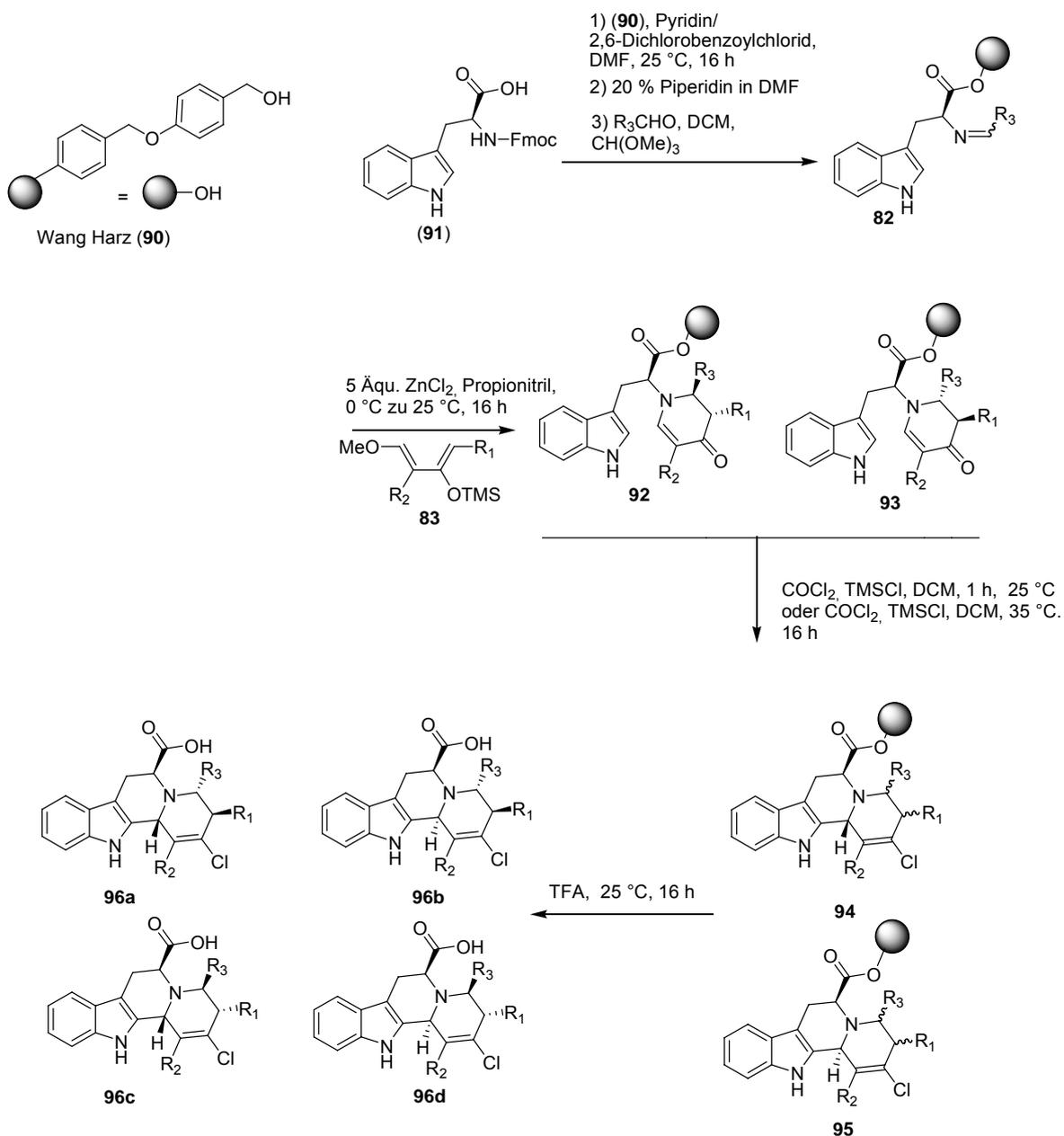
Träger verbunden und kann nach jedem Syntheseschritt einfach abfiltriert werden (Abbildung 26).<sup>79</sup> Das erleichtert die Aufarbeitung erheblich und Reagenzüberschüsse können problemlos entfernt werden. Die Festphasensynthese erlaubt so den schnellen und effizienten Zugang zu einer großen Anzahl an Verbindungen in kurzer Zeit und wird auch mittlerweile für die Synthese von Naturstoffen und Naturstoffderivaten genutzt.<sup>80</sup> Der *Linker* bestimmt jedoch wesentlich die Bedingungen, unter denen das Produkt von der festen Phase abgespalten werden kann und muß deshalb unter den eingesetzten Reaktionsbedingungen stabil sein. Darüber hinaus müssen die Abspaltbedingungen mit den Funktionalitäten des Endproduktes kompatibel sein. Als polymerer Träger wurde Wang-Harz ausgewählt (Abbildung 26), da die Aminosäure einfach durch Veresterung nach der Methode des asymmetrischen Anhydrids mit Fmoc-L-Tryptophan (**91**) und 2,6-Dichlorbenzoylchlorid an den *Linker* angeknüpft<sup>80</sup> und mit TFA wieder abgespalten werden kann.



**Abbildung 26.** kombinatorische Synthese an Wang-Harz (**90**).<sup>79</sup>

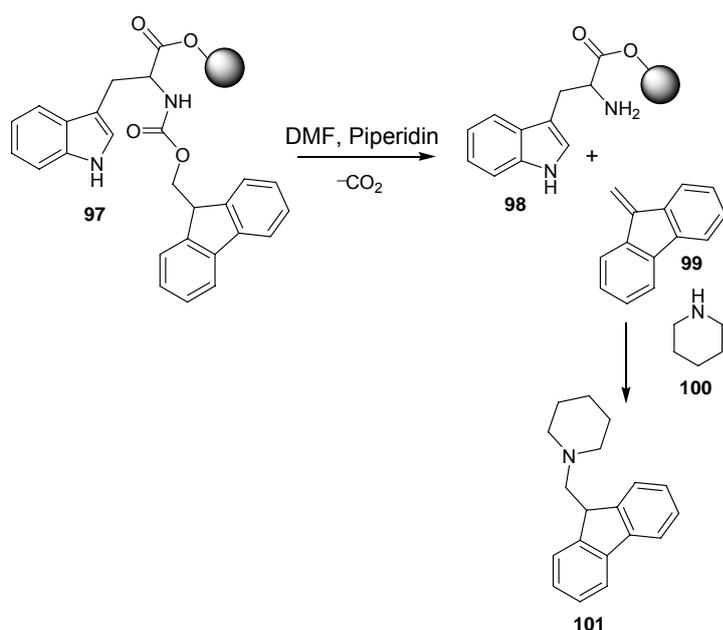
Außerdem wird der Einsatz milder Lewis-Säuren wie  $ZnCl_2$  genauso toleriert wie stark basische Reaktionsbedingungen. Darüber hinaus erlaubt der Wang-*Linker* eine effiziente Beladung mit einem maximalen Beladungsgrad von 1.4 mmol/g. Die

Synthese der Indolo[2,3-*a*]chinolizidine auf polymerem Träger ist in Schema 12 dargestellt. Die Anknüpfung des Tryptophans an den polymeren Träger soll über die Carboxygruppe durch Veresterung erfolgen.



**Schema 12.** Synthese der Indolo[2,3-*a*]chinolizidine **96** auf polymerem Träger.

Dafür wurde Fmoc-Tryptophan (**91**) unter Zugabe von 2,6-Dichlorbenzoylchlorid und Pyridin an das Wang-Harz angeknüpft (Schema 12). Die Beladung betrug 0.87 mmol/g und wurde durch Piperidin-induzierte Fmoc-Abspaltung mit anschließender UV-spektroskopischer Bestimmung des Piperidin/Dibenzofulven-Adduktes **101** bestimmt (Schema 13).<sup>81</sup>



**Schema 13.** Bestimmung der Beladung durch UV-Spektroskopie.

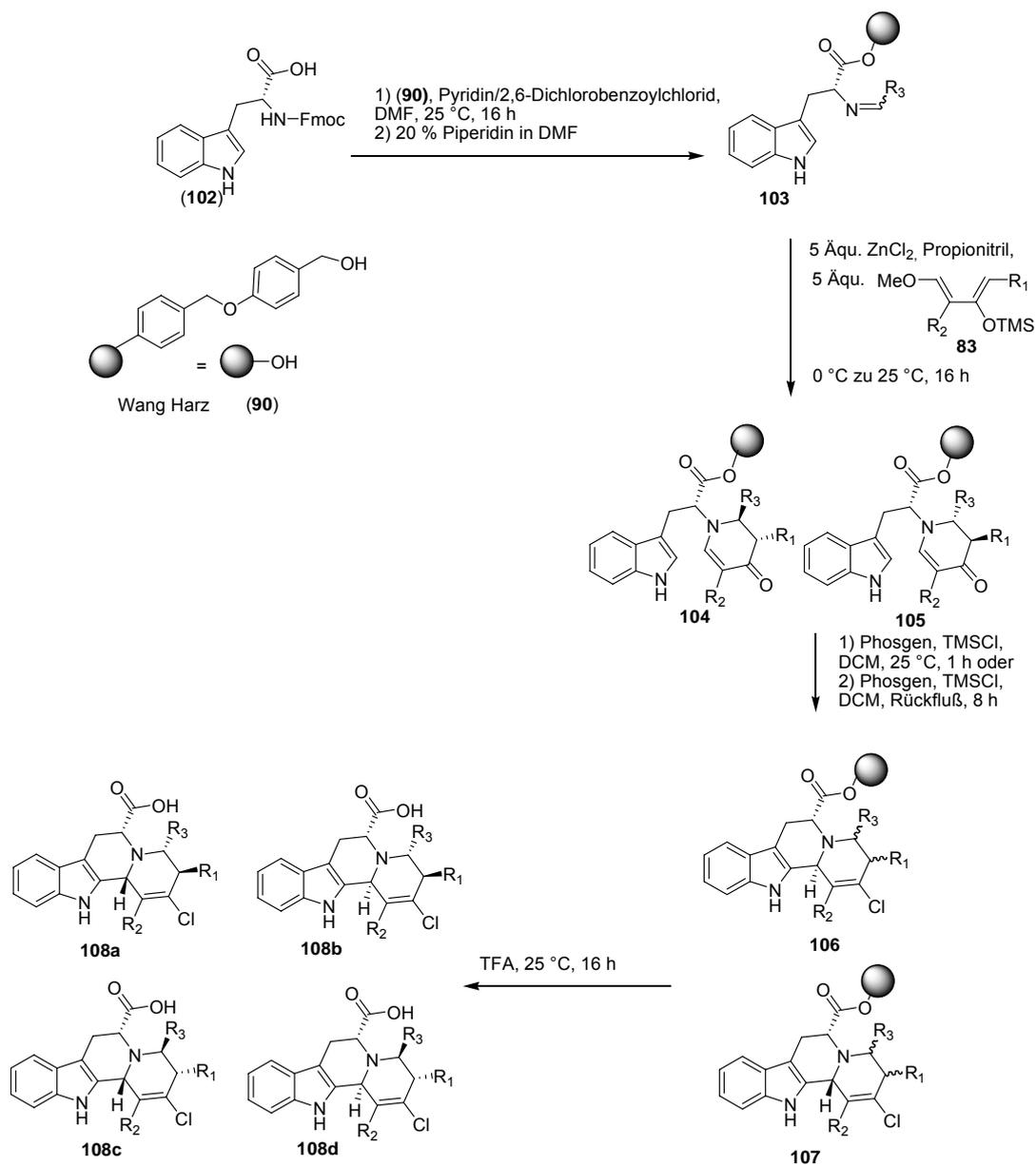
Ausgehend von polymer gebundenem Fmoc-*L*-Tryptophan lief die Synthese der tetrazyklischen Säuren **96** über sieben Stufen ab (Schema 12). Nach Entschützung der Aminofunktion mit 20 % Piperidin in DMF wurde die Aminogruppe mit verschiedenen Aldehyden in ein Imin **82** überführt.<sup>83</sup> Die nachfolgende vinyloge Mannich-Michael-Reaktion<sup>84</sup> führte zu Enaminonen **92** und **93**, die durch Verwendung verschiedener Danishefsky-Diene die Einführung aliphatischer Reste  $R_1$  und  $R_2$  erlaubten. Dabei entstand wie in ähnlichen Fällen **93** als Hauptprodukt.<sup>85</sup> Anschließend wurden die polymer gebundenen Pyridone durch Phosgen zu tetrazyklischen Indolochinolizidinen **94** und **95** zyklisiert. Im Gegensatz zur Zyklisierung in Lösung war die Reaktion für unsubstituierte Pyridone ( $R_1=R_2=H$ ) nach einer Stunde beendet. Für den Fall, daß  $R_1=R_2=Me$ , Et, Propyl oder  $R_1=Me$ ,  $R_2=Et$  war, musste die Lösung für acht Stunden auf 35 °C erwärmt werden. Die Selektivitäten für die vinyloge Mannich-Michael-Reaktion sowie für den Angriff des Chloriminiumions auf den Indolkern verliefen in Richtung und Größe analog zu der Synthese in Lösung.<sup>77</sup> Dabei entstand das Diastereomer **96a** als Hauptdiastereomer, gefolgt von **96b** und **96c** sowie abschließend von **96d** (Schema 12). Die Abspaltung der Endprodukte **94** und **95** vom Wang-Harz lief mit TFA/Wasser 95/5 (v/v) über Nacht.<sup>86</sup> Die erhaltenen Diastereoisomerengemische wurden anschließend durch präparative HPLC aufgetrennt. Die Diastereoisomerenverhältnisse (siehe Tabelle 7) wurden nach präparativer HPLC gravimetrisch durch Auswiegen der getrennten

---

Diastereoisomere bestimmt (Diastereomerenverhältnisse sind in Tabelle 7 angegeben).

#### 4.2.4 Verwendung von Fmoc-*D*-Tryptophan (**102**) in der Syntheseroute

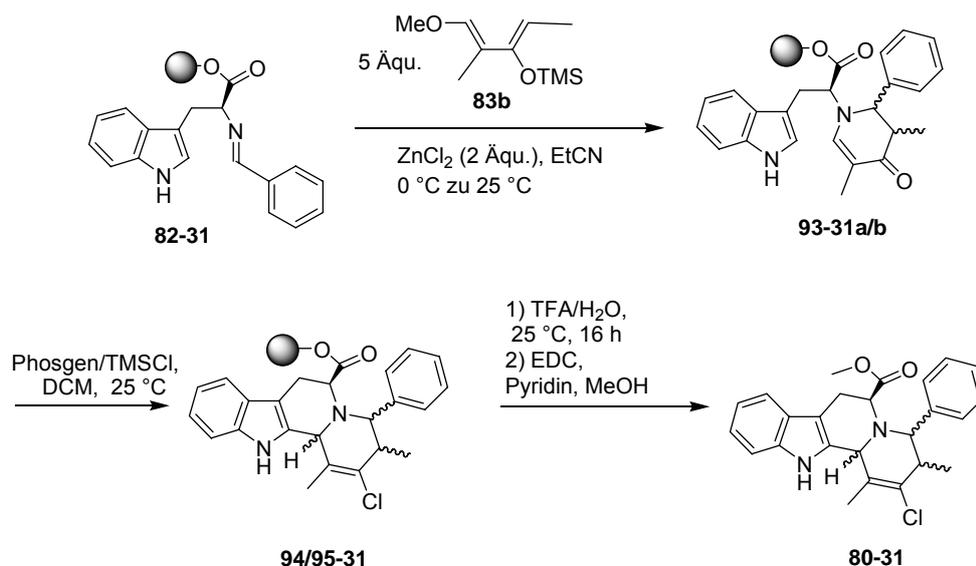
Da viele Enzyme die verschiedenen Enantiomere einer Verbindung unterscheiden können, wurde die oben beschriebene Syntheseroute auch mit dem unnatürlichen Fmoc-*D*-Tryptophan (**102**) durchgeführt. Dazu wurde polymer gebundenes *D*-Tryptophan ebenfalls einer Imin-Bildung mit nachfolgender vinyloger Mannich-Michael-Reaktion und Phosgen-induzierter Zyklisierung unterworfen. Dabei war das Diastereomer **104** das Hauptdiastereomer in der vinylogenen Mannich-Michael-Reaktion. Bei der Phosgen-induzierten Zyklisierung wurde **108d** als Hauptdiastereomer gefolgt von **108c**, **108b** und **108a** identifiziert. Dabei waren die tetrazyklischen Säuren **108** enantiomer zu den Verbindungen, die in Abschnitt 4.2.3 beschrieben wurden (Schema 14).



**Schema 14.** Verwendung von Fmoc-*D*-Tryptophan (102) in der Syntheseroute.

#### 4.2.5 Optimierung der Synthese der Indolo[2,3-*a*]chinolizidine an fester Phase

Der Test von verschiedenen Lösungsmitteln (Tabelle 4 und Schema 15) in der vinylogenen Mannich-Michael-Reaktion identifizierte DCM und Propionitril (Tabelle 4, Eintrag 1 und 2) als gleichwertige Lösungsmittel bezüglich der Selektivität als auch der Gesamtausbeute. THF (Tabelle 4, Eintrag 4) koordinierte die Lewis-Säure ZnCl<sub>2</sub> zu stark und führte dementsprechend nur zu 8 % Gesamtausbeute. Allerdings lief die Reaktion in Propionitril wesentlich schneller ab, weshalb auch tautomerisierungsanfällige, aliphatische Imine eingesetzt werden konnten.



**Schema 15.** Testreaktion zur Optimierung der Synthesesequenz.

**Tabelle 4.** Ausbeute und Selektivität nach 6 Stufen bei Synthese auf fester Phase in verschiedenen Lösungsmitteln.

Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute <b>80-31</b> nach 7 Stufen	<i>d.r.</i> vinyloge Mannich- Michael-Reaktion	<i>d.r.</i> Zyklisierung
1	DCM	72 %	86:14	77:23
2	Propionitril	74 %	86:14	76:24
3	Nitroethan	30 %	82:18	68:32
4	THF	8 %	89:11	74:26
5	Toluol	46 %	86:14	77:23

Im Vergleich verschiedener Lewis-Säuren lieferten  $\text{ZnCl}_2$  (Tabelle 5, Eintrag 1) und  $(R)\text{-B(OBINOL)}_3$  (Tabelle 5, Eintrag 3) die beste Ausbeute (72 %). Während die Selektivität sowohl der Mannich-Michael-Reaktion als auch der Phosgen induzierten Zyklisierung annähernd gleich blieb, zeigten die anderen, eingesetzten Lewis-Säuren deutlich reduzierte Ausbeuten (Tabelle 5, Einträge 2, 3 und 5). Im Gegensatz zur vinylogen Mannich-Michael-Reaktion in Lösung (Schema 10) konnte hier die Selektivität nicht durch Einsatz von Naphthylboranen nach Yamamoto<sup>87</sup> erhöht werden. Außerdem blieb der Katalysator auf dem Harz haften und führte im nachfolgenden Ringschluß zur Zersetzung. Deshalb blieb die Anwendung der Yamamoto-Methode<sup>87</sup> auf den Fall, daß  $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Methyl}$  und  $\text{R}_3=\text{Phenyl}$  war (Tabelle 5, Eintrag 4), beschränkt. Die beste Kombination von  $\text{ZnCl}_2$  als Lewis-Säure sowie Propionitril als Lösungsmittel wurde deshalb in der Bibliothekssynthese verwendet.

**Tabelle 5.** Ausbeute und Selektivität nach sieben Stufen bei Verwendung verschiedener Lewis-Säuren in der vinylogenen Mannich-Michael-Reaktion.

Eintrag	Lewis Säure	Ausbeute <b>80-31</b> über 7 Stufen	<i>d.r.</i> vinyloge Mannich- Michael- Reaktion	<i>d.r.</i> Zyklisierung
1	ZnCl <sub>2</sub>	72 %	86:14	77:23
2	Yb(OTf) <sub>3</sub>	12 %	86:14	82:18
3	Zn(OTf) <sub>2</sub>	30 %	87:13	79:21
4	( <i>R</i> )-B(OBINOL)OPh	72 %	89:11	88:12
5	Et <sub>2</sub> AlCl	29 %	77:23	75:25

#### 4.2.6 Ausbeute und Selektivität bei der Synthese tetrazyklischer Säuren

Die Ausbeute der tetrazyklischen Säuren und Ester variierte zwischen 20 % und 89 % (Tabelle 6) nach der in Schema 12 und 14 beschriebenen Syntheseroute und Aufreinigung durch präparative HPLC.

**Tabelle 6.** Ausbeute der tetrazyklischen Säuren **96** und **108**.

Eintrag	Säure <b>96/108</b>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
1	<b>96-1</b> <sup>[b]</sup>	Me, Me	Phenyl	52
2	<b>96-2</b>	H, H	3,4-Difluor- -phenyl	48
3	<b>96-3</b>	H, H	4-Methylphenyl	67
4	<b>96-4</b>	H, H	4-Methoxyphenyl	61
5	<b>96-5</b>	H, H	4-Hexyloxyphenyl	50
6	<b>96-6</b>	H, H	4-Bromphenyl	46
7	<b>96-7</b>	H, H	4-Chlorphenyl	68
8	<b>96-8</b>	H, H	3,4-Dichlorphenyl	59
9	<b>96-9</b>	H, H	4-Ethylphenyl	49

Eintrag	Säure <b>96/108</b>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
10	<b>96-10</b>	H, H	Phenyl	64
11	<b>96-11</b>	H, H	4-Trifluor-methoxyphenyl	41
12	<b>96-12</b>	H, H	4-Cyanophenyl	76
13	<b>96-13</b>	H, H	3,4-Dimethylphenyl	69
14	<b>96-14</b>	H, H	3-Methylphenyl	69
15	<b>96-15</b>	H, H	3-Phenoxyphenyl	48
16	<b>96-16</b>	H, H	3-Fluorophenyl	69
17	<b>96-17</b>	H, H	4-Phenylphenyl	53
18	<b>96-18</b>	H, H	4-Fluorophenyl	58
19	<b>96-19</b> <sup>[b]</sup>	Me, Me	3-Chlorphenyl	50
20	<b>96-20</b>	H,H	4-Isopropylphenyl	71
21	<b>96-21</b>	H,H	4-Pyridyl	52
22	<b>96-22</b>	H, H	4-Allyloxyphenyl	55
23	<b>96-23</b>	H, H	4-Butyloxyphenyl	35
24	<b>108-1</b> <sup>[b]</sup>	Me, Me	3-Chlorphenyl	47
25	<b>108-2</b> <sup>[b]</sup>	Me, Me	4-Chlorphenyl	56
26	<b>108-3</b>	H, H	4-Chlorphenyl	54
27	<b>108-4</b>	H, H	4-Fluorphenyl	52
28	<b>108-5</b>	H, H	3-Fluorphenyl	62
29	<b>108-2</b>	Me, Me	4-Chlorphenyl	56
30	<b>108-3</b>	H, H	4-Chlorphenyl	54

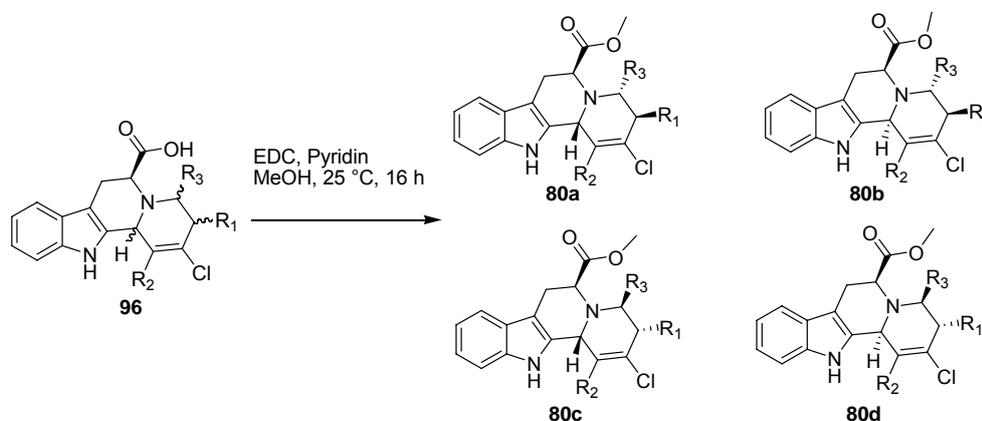
Eintrag	Säure <b>96/108</b>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
31	<b>108-4</b>	H, H	4-Fluorphenyl	52
32	<b>108-5</b>	H, H	3-Fluorphenyl	62

<sup>[a]</sup>nach fünf Stufen und präparativer HPLC

<sup>[b]</sup>8h bei Reflux erhitzt für die Phosgen-induzierte Zyklisierung

#### 4.2.7 Herstellung der tetrazyklischen Methylester

Die Veresterung der tetrazyklischen Säuren stellt eine weitere Derivatisierungsmöglichkeit dar (Schema 16).



**Schema 16.** Veresterung der Carbonsäuren **96** in Lösung.

Darüber hinaus liegen Säuren bei physiologischen pH-Wert oft deprotoniert vor und sind daher in vielen Fällen aufgrund der Ladung nicht membrangängig, was durch die Veresterung umgangen werden könnte. Die Veresterung wurde in Gegenwart von EDC mit Methanol als Nucleophil durchgeführt und lief in allen Fällen nahezu quantitativ ab (Schema 16). Problematisch war die Reaktion für R<sub>3</sub>=3,4-Dimethoxyphenyl (Tabelle 7, Verbindung **80-33**), also für extrem elektronenreiche, unreaktive Imine sowie extrem elektronenarme Imine mit R<sub>3</sub>=*p*-Nitrophenyl (Tabelle 7, Verbindung **80-26**) sowie für aliphatische Reste an R<sub>3</sub> (Tabelle 7, Verbindungen **80-6**, **80-10** und **80-14**). Vinyloge Mannich-Michael Reaktionen mit aliphatischen Iminen führen durch Tautomerisierung in die Enamin-Form zu unerwünschten Nebenreaktionen. Aromatische Imine mit *o*-Substitution waren aufgrund sterischer Gründe ebenfalls schwierig umzusetzen (Tabelle 5, Verbindung **80-28**). Generell zeigte sich, daß die Verwendung der substituierten Diene (**83b-d**) für kleine Reste an R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gut toleriert wurde. Für R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Me, Et oder R<sub>1</sub>=Me, R<sub>2</sub>=Et wurden

exzellente Ausbeuten erhalten (Verbindungen **96-1** (Tabelle 6) und **80-3** und **80-5** (Tabelle 7)). Für  $R_1=R_2$ =Propyl (Tabelle 7, Verbindung **80-7** war die Ausbeute signifikant schlechter, wahrscheinlich durch sterische Hinderung während der vinylogenen Mannich-Michael-Reaktion oder während der Phosgen-induzierten Zyklisierung.

**Tabelle 7.** Ausbeute und Selektivitäten bei der Synthese der tetrazyklischen Ester **80**.

Verbindung	$R_1, R_2$	$R_3$	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	<i>d.r.</i> <sup>[d]</sup>	<i>d.r.</i> <sup>[e]</sup>
<b>80-1</b>	H, H	Phenyl	61	65:35	65:35
<b>80-2</b>	H, H	3,4-Difluorphenyl	46	75:25	76:24
<b>80-3</b> <sup>[b]</sup>	Me, Et	4-Chlorophenyl	56	66:34	72:28
<b>80-4</b>	H, H	4-Isopropylphenyl	71	72:28	66:34
<b>80-5</b> <sup>[b]</sup>	Et, Et	4-Fluorophenyl	54	77:23	74:26
<b>80-6</b>	H, H	<i>i</i> -Propyl	28	66:34	70:30
<b>80-7</b> <sup>[b]</sup>	Pr, Pr	4-Chlorophenyl	25	72:28	68:32
<b>80-8</b>	H, H	3-Furyl	57	86:14	71:29
<b>80-9</b>	H, H	3-Methylphenyl	66	80:20	68:32
<b>80-10</b>	H, H	Ethyl	36	69:31	67:33
<b>80-11</b>	H, H	4-Hexyloxyphenyl	73	77:23	69:31
<b>80-12</b>	H, H	4-Methylphenyl	65	72:28	68:32
<b>80-13</b>	H, H	4-Methoxyphenyl	67	79:21	64:36
<b>80-14</b>	H, H	Me	19	66:34	65:35
<b>80-15</b>	H, H	4-Chlorophenyl	66	75:25	65:35
<b>80-16</b> <sup>[b]</sup>	Pr, Pr	Phenyl	31	68:32	71:29
<b>80-17</b>	H, H	3-Bromphenyl	39	64:36	81:19

Verbindung	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	d.r. <sup>[d]</sup>	d.r. <sup>[e]</sup>
<b>80-18</b>	H, H	4-Methylthiophenyl	29	71:29	64:36
<b>80-19</b>	H, H	4-Allyloxyphenyl	43	81:19	73:27
<b>80-20</b>	H, H	2-Naphthyl	13	74:26	66:34
<b>80-21</b> <sup>[b]</sup>	Et, Et	Phenyl	55	75:35	79:21
<b>80-22</b>	H, H	3,4-Dimethylphenyl	60	79:21	65:35
<b>80-23</b>	H, H	3-Methoxyphenyl	71	88:12	64:36
<b>80-24</b>	H, H	4-Trifluormethylphenyl	38	68:32	74:26
<b>80-25</b>	H, H	4-Phenylphenyl	43	71:29	68:32
<b>80-26</b>	H, H	4-Nitrophenyl	15	76:24	70:30
<b>80-27</b>	H, H	4-Butyloxyphenyl	47	63:37	73:27
<b>80-28</b>	H, H	2-Fluorphenyl	18	69:31	76:24
<b>80-29</b>	H, H	4-Bromphenyl	65	73:27	75:25
<b>80-30</b> <sup>[c]</sup>	H, H	3,4-Dichlorphenyl	69	21:79	36:64
<b>80-31</b> <sup>[b]</sup>	Me, Me	Phenyl	56	86:14	76:24
<b>80-32</b>	H, H	3,4-Dichlorphenyl	69	71:29	55:45
<b>80-33</b>	H, H	3,4-Dimethoxyphenyl	20	80:20	67:33

<sup>[a]</sup> nach sechs Stufen und präparativer HPLC

<sup>[b]</sup> 8h bei Reflux erhitzt für die Phosgen-induzierte Zyklisierung

<sup>[c]</sup> (*R*)-Konfiguration an Position 6

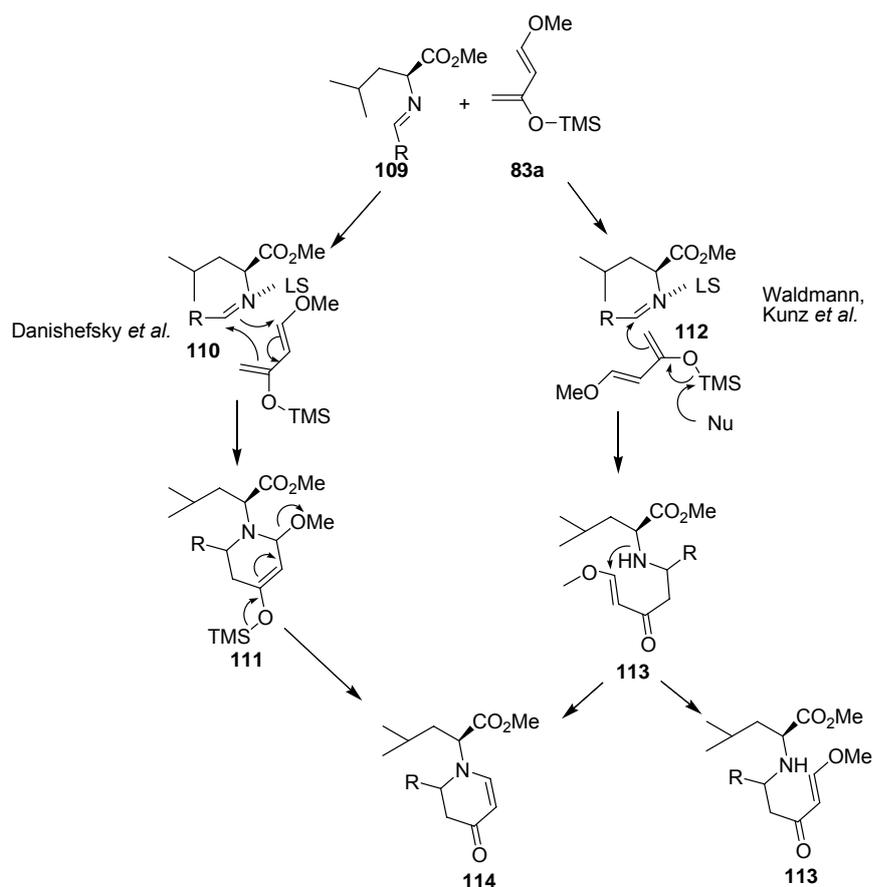
<sup>[d]</sup> Diastereomerenverhältnis nach vinyloger Mannich-Michael-Reaktion

<sup>[e]</sup> Diastereomerenverhältnis nach Phosgen-induzierter Zyklisierung

#### 4.2.8 Erklärung der Stereoselektivität bei vinyloger Mannich-Michael-Reaktion und Phosgen-induzierter Zyklisierung

Für die Reaktion der Silyloxydiene **83** mit Lewis-Säure aktivierten Tryptophaniminen werden in der Literatur zwei verschiedene Mechanismen diskutiert (Schema 17). Danishefsky schlug eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion (HDA) vor.<sup>88</sup> Der entstehende Silylenolether **111** wird bei der Hydrolyse gespalten und Eliminierung von Methanol generiert das vinyloge Amid **114**.

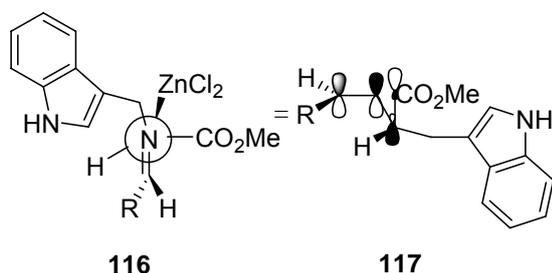
Von Waldmann und Kunz<sup>88</sup> wurde hingegen der Reaktionsablauf über eine vinyloge Mannich-Michael-Reaktion favorisiert (Schema 17). Das Danishefsky-Dien **83a** addiert mit der Silylenolether-Funktion in einer Mannich-Reaktion an das aktivierte Imin **112**. Das resultierende Amin **113** reagiert weiter in einer Michael-Addition mit anschließender Eliminierung von Methanol zum vinylogenen Amid **114**. In dem vorgestellten Beispiel des Leucin-Imins wurde das offenkettige Amin **113** als Nebenprodukt isoliert. Es ist deshalb anzunehmen, dass die Bildung des vinylogenen Amides nach der von Waldmann und Kunz beschriebenen Domino-Reaktion abläuft



**Schema 17.** Vinyloge Mannich-Michael-Reaktion im Vergleich zu HDA.

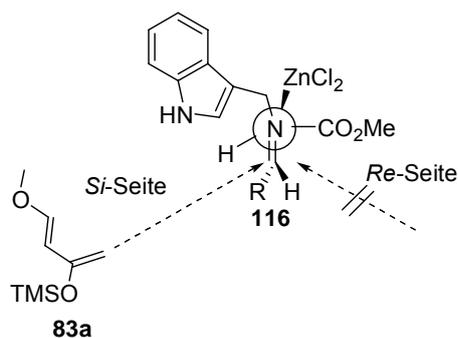
Die Richtung der Induktion bei der vinylogenen Mannich-Michael-Reaktion wird verständlich, wenn man von der Annahme ausgeht, daß sowohl der

Carbonylsauerstoff als auch der Iminstickstoff durch jeweils ein Molekül Zinkchlorid komplexiert werden (Abbildung 27).



**Abbildung 27.** Felkin-Ahn-Modell der  $\text{ZnCl}_2$ -Aktivierung.

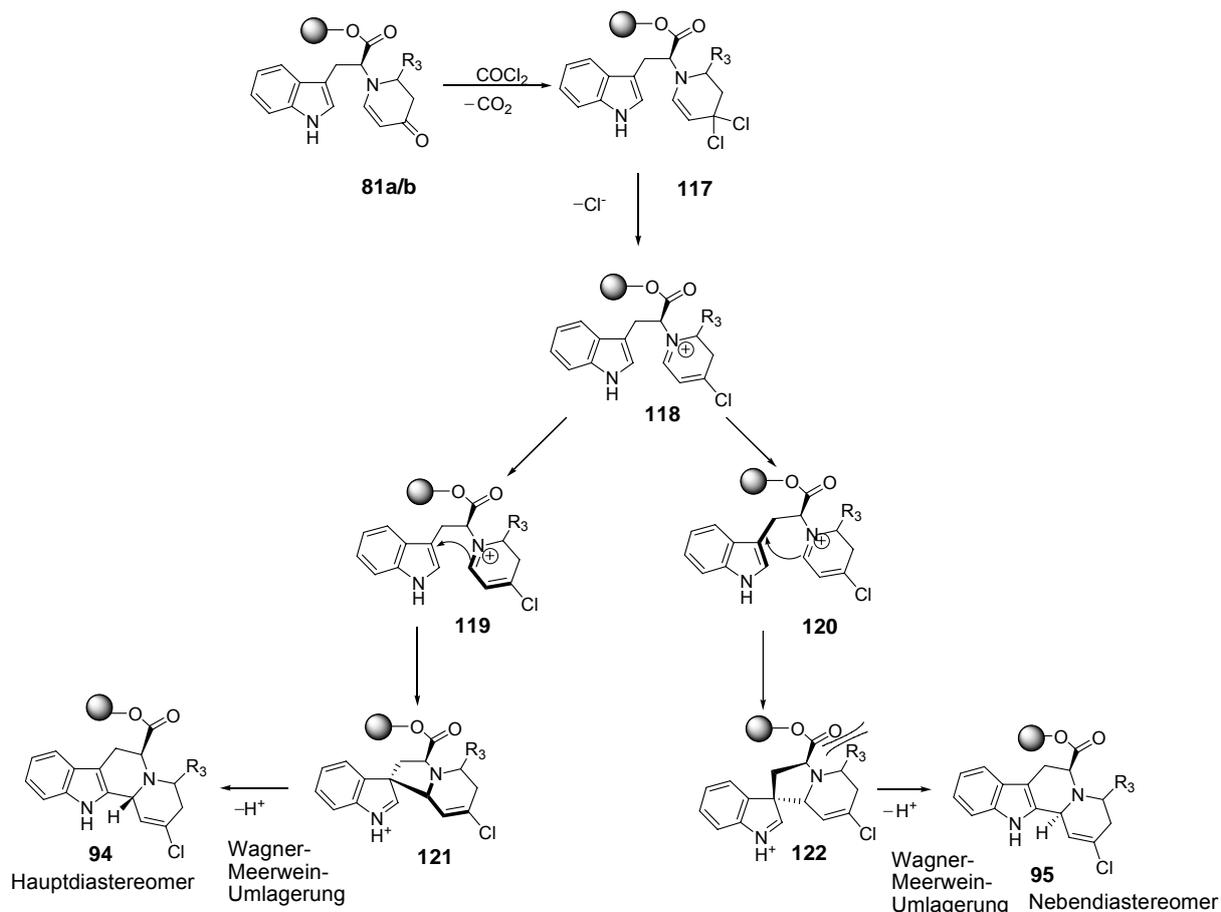
Der entstehende Komplex **116** kann eine Felkin-Anh-Konformation einnehmen, in der die *Si*-Seite leichter zugänglich wird (Abbildung 28).



**Abbildung 28.** Felkin-Ahn-Modell des Übergangszustandes.

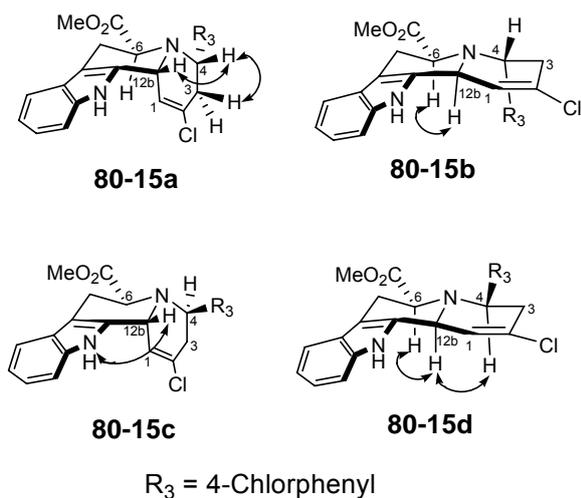
Für die nachfolgende Phosgen-induzierte Zyklisierung ergibt sich in Analogie zur Pictet-Spengler-Reaktion nach Studien von Bailey *et al.*<sup>89</sup> der folgende Mechanismus (Schema 18): Im ersten Schritt bildet sich nach Addition von Phosgen an die C-O-Doppelbindung und Eliminierung von  $\text{CO}_2$  das tautomere Chloriminiumion **118** bzw. **119** und **120** aus. Dieses stabilisierte Elektrophil greift nun an der 3-Position des Indolrings an, der die nucleophilste Stelle des 5-Rings darstellt. Der Angriff des Iminiumions kann sowohl von der Unterseite auf die 3-Position (von der *Re*-Seite, **120**) als auch von der Oberseite (*Si*-Seite, **119**) her erfolgen und bestimmt somit die Stereochemie am Kohlenstoff C-12b. Der entstehende Spirozyklus **121** und **122** lagert sich über eine anschließende Wagner-Meerwein-Umlagerung unter

Abspaltung eines Protons zu den Diastereomeren **94** und **95** um.



**Schema 18.** Reaktionsmechanismus der Phosgen-induzierten Zyklisierung.

#### 4.2.9 Zuordnung der relativen Konfiguration der Indolbasen



**Abbildung 29.** NOE-Wechselwirkungen in den Diastereomeren **80-15a-d**.

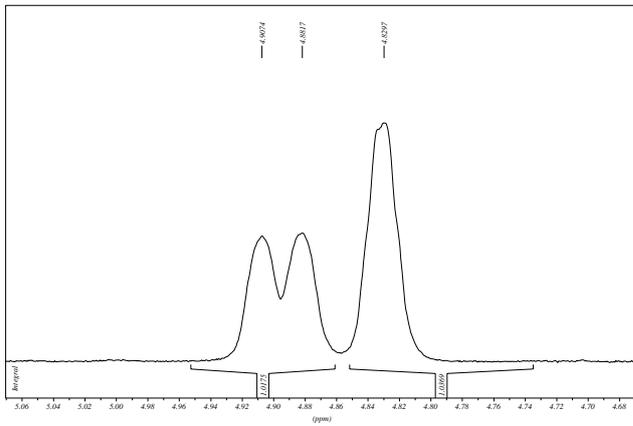
Für das ausgewählte Alkaloid **80-15** wurde die absolute Konfiguration durch NOE-NMR-Spektroskopie bestimmt (Abbildung 29). In diesem Fall ist das bekannte

---

Stereozentrum des Tryptophans und die beiden neu gebildeten Stereozentren in ein starres Ringsystem eingebaut

Das NOE-Differenzspektrum des (4*S*,12*bR*)-Derivates **80-15a** zeigte die räumliche Nähe von 12*bH*- und 4-H, aber keine Wechselwirkung mit dem 6-H, vereinbar mit einer *cis*-Dekalin-Anordnung. Im NOE-Differenzspektrum der (12*bS*,4*S*)-Verbindung **80-15b** zeigte sich eine Signalverstärkung zwischen dem 6-H und 12*bH*, vereinbar mit einer *trans*-Dekalin-Anordnung. Im (12*bR*,4*R*)-Derivat **80-15c** zeigte sich nur eine Wechselwirkung zwischen dem 12-H und dem 12*bH*. Für die (12*bS*, 4*R*)-Verbindung **80-15d** konnte eine räumliche Nähe zwischen dem 12*bH*, 6-H und 4-H gezeigt werden.

Für eine axiale Ausrichtung des 12*bS*-Protons kommt es infolge einer Hyperkonjugation mit dem freien Elektronenpaar des tertiären Stickstoffes zur Übertragung von Elektronendichte in das antibindende  $\sigma^*$ -Orbital der C-H-Bindung (C-12*b*-12*bH*) und damit zur Aufweitung der C-H-Bindung (Abbildung 30, für Verbindung **80-9** gezeigt). Demzufolge ist das 12*b*-Proton stärker abgeschirmt und erscheint hochfeldverschoben bei 4.82 ppm. Im Vergleich mit dem äquatorialen Proton ergibt sich eine Differenz von 0.37 ppm (Abbildung 30). Man bezeichnet diesen Effekt als Perlin-Effekt, der anomere Effekt bei den Zuckern ist der bekannteste Spezialfall.



12b-H bei 4.82 ppm

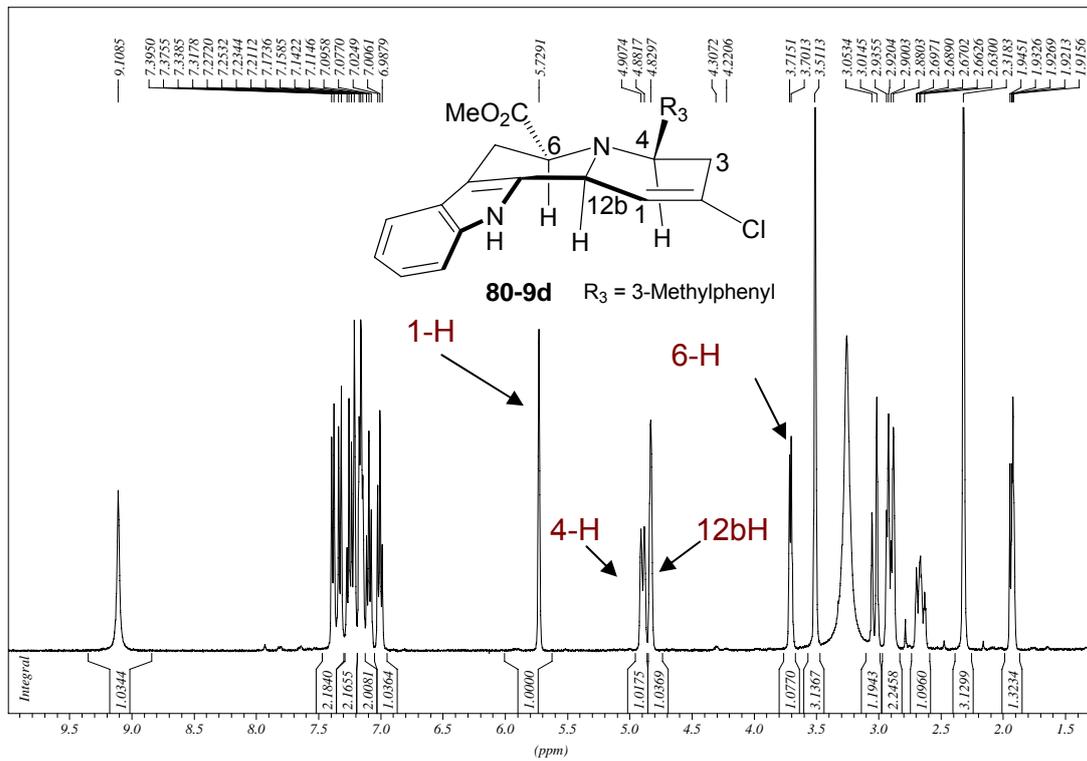
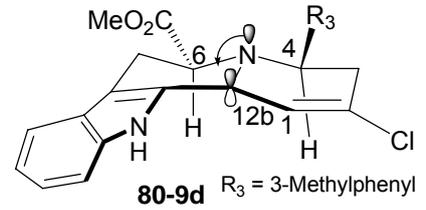
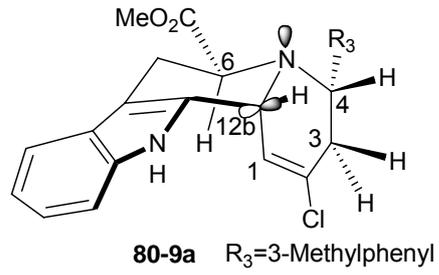
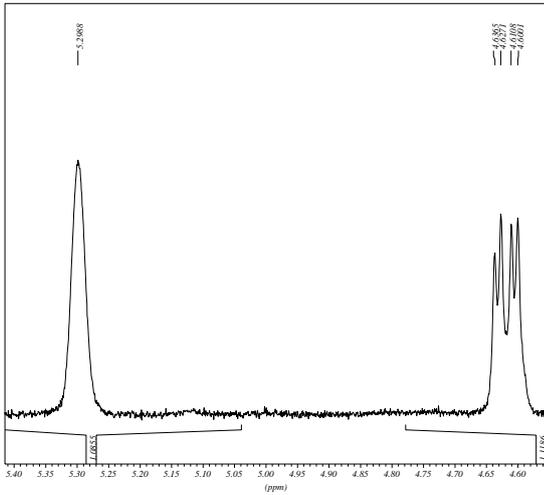


Abbildung 30. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Verbindung **80-9d**.



12b-H bei 5.29 ppm

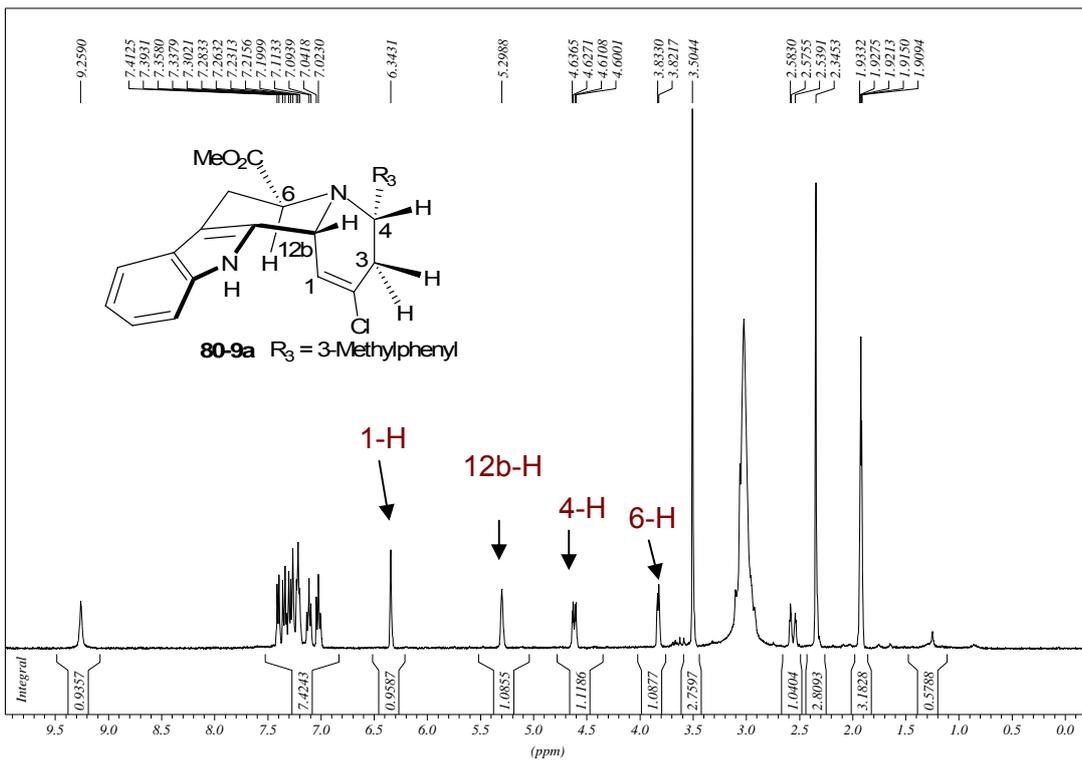
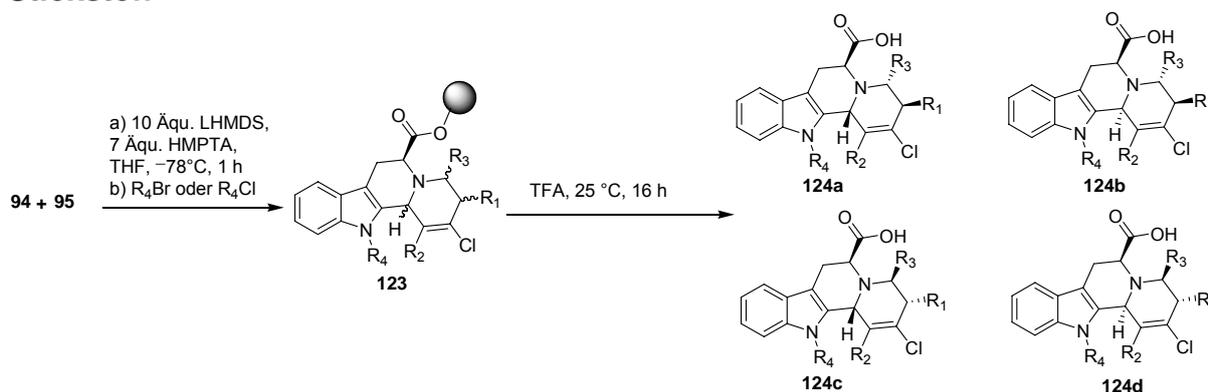


Abbildung 31. <sup>1</sup>H-NMR der Verbindung **80-9a**.

#### 4.2.10 Weitere Funktionalisierung durch Alkylierung/Acylierung am Indol-Stickstoff



**Schema 19.** Alkylierung/Acylierung der polymer gebundenen Verbindungen **95/96**.

In Abschnitt 3.1 wurde das *N*-acylierte Indol-Alkaloid Strychin (**62**) sowie das *N*-alkylierte Alkaloid Vincamin (**61**) vorgestellt. Auf Basis des acylierten bzw. alkylierten Naturstoffs stellt die 12-Position somit eine in der Natur validierte Position zur weiteren Modifizierung dar. Die Acylierung des Indol-Stickstoffes mit Säurechloriden wurde zunächst mit DMAP als Veresterungskatalysator versucht,<sup>90</sup> war aber erfolglos auf der festen Phase sowie in Lösung. Erst die Verwendung von LHMDs/HMPPTA in THF bei -78 °C zur Deprotonierung nach einer Vorschrift von Martin *et al.*<sup>91</sup> lieferte die gewünschten, funktionalisierten Indolalkaloide **124** (Schema 19). Eine Racemisierung der Verbindungen am alpha-CH wurde weder im NMR noch in der analytischen HPLC gefunden. Sie wurde auch von Martin *et al.* nicht beobachtet. Nach dieser Methode konnten *N*-acylierte, *N*-sulfonylierte und *N*-benzylierte Derivate gewonnen werden. Die Ausbeuten lagen dabei im Bereich der tetrazyklischen Säuren **96** und **108**, so dass die Acylierung wahrscheinlich quantitativ ablief. Eine Ausnahme war die Verwendung von Benzylbromiden (Tabelle 8, Verbindungen **124-8**, **124-16** und **124-18**) und stark elektronenarmen Säurechloriden wie Indolglyoxylchlorid (Tabelle 8, Verbindungen **124-22** und **124-17**). Die Ausbeuten bei der Acylierung zeigten jedoch eine Abhängigkeit von der Größe des Acylrestes. Für kleine Reste wie Acetyl (siehe Tabelle 9, Verbindung **125-4**) waren die Ausbeuten geringer.

**Tabelle 8.** Ausbeute und Selektivitäten bei den *N*-acylierten Säuren **124**.

Verbindung	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
<b>124-1</b>	H, H	4-Fluorphenyl	3-Methylthio-2-pyridin-carbonyl	56
<b>124-2</b>	H, H	4-Fluorphenyl	2-Chlorbenzoyl	59
<b>124-3</b>	H, H	4-Bromphenyl	2,3-Difluorbenzoyl	46
<b>124-4</b>	H, H	4-Bromphenyl	3-Methylthio-2-pyridin-carbonyl	70
<b>124-5</b>	H, H	4-Chlorphenyl	2-Fluorbenzoyl	51
<b>124-6</b>	H, H	3-Trifluormethoxyphenyl	2,3-Difluorphenylsulfonyl	39
<b>124-7</b>	H, H	3-Furyl	2,3-Difluorbenzoyl	29
<b>124-8</b>	H, H	4-Fluorphenyl	3-Chlorbenzyl	76
<b>124-9</b>	H, H	4-Fluorphenyl	Cyclohexanoyl	62
<b>124-10</b>	H, H	4-Fluorphenyl	2-Furoyl	56
<b>124-11</b>	H, H	4-Fluorphenyl	Cyclopropanoyl	62
<b>124-12</b>	H, H	4-Fluorphenyl	3,4-Dimethoxybenzoyl	65
<b>124-13</b>	Me, Me	Phenyl	Cyclopropanoyl	31
<b>124-14</b>	H, H	4-Trifluormethoxyphenyl	2-Nitrobenzoyl	24
<b>124-15</b>	H, H	3,4-Difluorphenyl	3-Methylthio-2-pyridin-carbonyl	43
<b>124-16</b>	H, H	4-Fluorphenyl	4-Nitrobenzoyl	49
<b>124-17</b>	H, H	4-Fluorphenyl	Indolglyoxyl	36
<b>124-18</b>	H, H	4-Fluorphenyl	2-Nitrobenzyl	37
<b>124-19</b>	H, H	3-Chlorphenyl	2-Fluorbenzoyl	63
<b>124-20</b>	H, H	4-Chlorphenyl	3-Chlor-2-Fluorbenzoyl	58
<b>124-21</b>	H, H	4-Chlorphenyl	2-Nitrobenzoyl	65

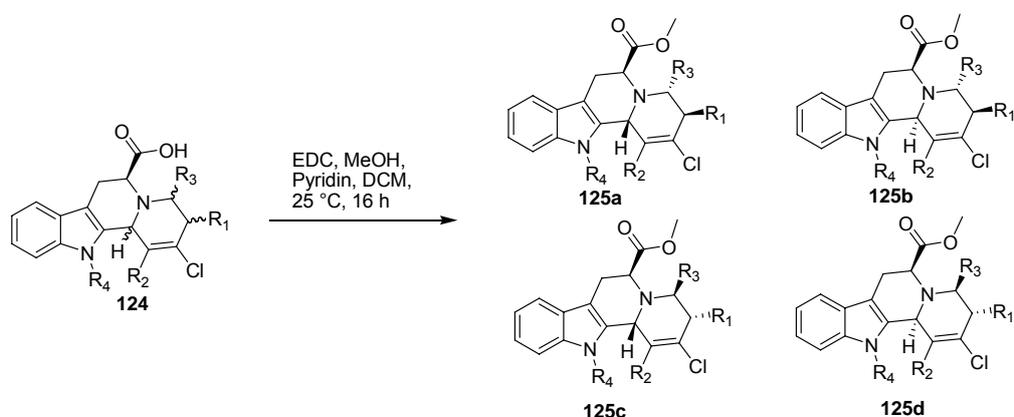
Verbindung	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
<b>124-22</b>	H, H	4-Fluorphenyl	3,5-Dinitrobenzoyl	31
<b>124-23</b>	H, H	4-Bromphenyl	Morpholinocarbonyl	22
<b>124-24</b>	H, H	3-Bromphenyl	2-Nitrophenylsulfonyl	42
<b>124-25</b>	H, H	4-Fluorphenyl	2-Nitrobenzoyl	70
<b>124-26</b>	H, H	4-Fluorphenyl	4-Fluorbenzyl	49
<b>124-27</b>	H, H	Phenyl	2,3-Difluorbenzoyl	63
<b>124-28<sup>[b]</sup></b>	H, H	4-Fluorphenyl	2-Nitrobenzoyl	68
<b>124-29<sup>[b]</sup></b>	H, H	4-Fluorphenyl	1-Chlor-5-Methoxypyridin-carbonyl	22
<b>124-30</b>	H, H	4-Fluorphenyl	1-Chlor-5-Methoxypyridin-carbonyl	19
<b>124-31</b>	H, H	4-Chlorphenyl	3-Chlor-2-Fluorbenzoyl	22
<b>124-32<sup>[b]</sup></b>	H, H	3-Furyl	3-Chlor-3-Fluorbenzoyl	19
<b>124-33<sup>[b]</sup></b>	H, H	4-Bromphenyl	2,3-Difluorbenzoyl	68
<b>124-34<sup>[b]</sup></b>	H, H	4-Chlorphenyl	2-Fluorbenzoyl	62

<sup>[a]</sup>nach sechs Stufen und präparativer HPLC

<sup>[b]</sup>(*R*)-Konfiguration an Position 6

#### 4.2.11 Funktionalisierung der Säuregruppe in Lösung

Aus den in Abschnitt 4.2.6 genannten Gründen wurden auch die *N*-funktionalisierten Säuren in Methylester überführt (Schema 20).



**Schema 20.** Veresterung der *N*-acylierten Derivate **124** in Lösung.

Bemerkenswerterweise wurde die basenlabile Acylgruppe unter den Reaktionsbedingungen nicht vom Indol-Stickstoff abgespalten und so konnte die Veresterung auch auf *N*-acylierte Derivate ausgedehnt werden (Tabelle 9).

**Tabelle 9.** Ausbeuten der *N*-acylierten Ester **125**.

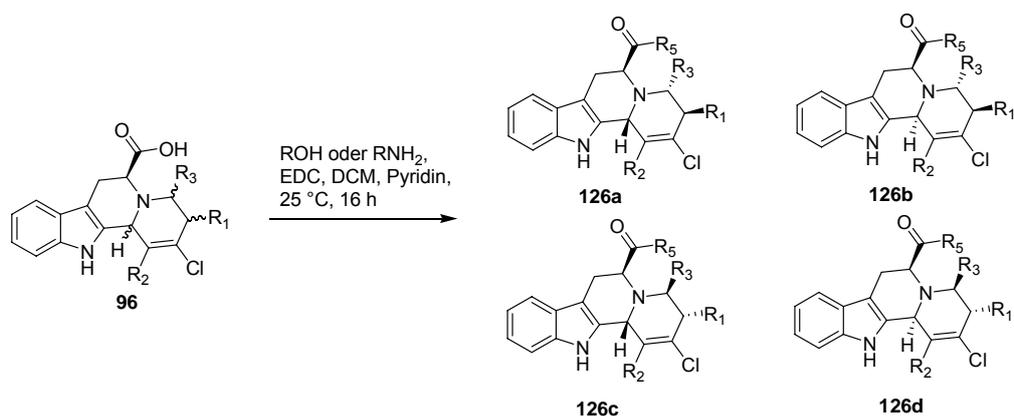
Verbindung	R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
<b>125-1</b>	H, H	Phenyl	4-Nitrobenzoyl	46
<b>125-2</b>	H, H	Phenyl	4-Chlorobenzoyl	52
<b>125-3</b>	H, H	Phenyl	3,5-Difluorbenzoyl	43
<b>125-4</b>	H,H	Phenyl	Acetyl	19
<b>125-5</b>	H, H	Phenyl	Cyclopropanoyl	62
<b>125-6</b>	H, H	Phenyl	3-Methylthio-2-pyridin-carbonyl	53
<b>125-7</b>	H, H	Phenyl	<i>o</i> -Toluoyl	51
<b>125-8</b>	H, H	Phenyl	3,5-Dimethoxybenzoyl	28
<b>125-9</b>	H, H	Phenyl	<i>trans</i> -2-Methyl-1-propenoyl	38

Verbindung	R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>
125-10	H, H	Phenyl	<i>n</i> -Hexanoyl	42
125-11	H, H	Phenyl	4-Methylbenzyl	32
125-12	H, H	Phenyl	<i>m</i> -Toluoyl	54
125-13	H, H	Phenyl	2-Ethylbutanoyl	54
125-14	H, H	4-Methoxyphenyl	4-Fluorbenzyl	28
125-15	H, H	Phenyl	2-Furoyl	60
125-16	H, H	Phenyl	Cyclohexanoyl	62
125-17	H, H	Phenyl	3,4-Dimethoxybenzoyl	65
125-18	H, H	Phenyl	<i>p</i> -Toluoyl	57
125-19	H, H	Phenyl	4-Jodbenzyl	24
125-20	H, H	Phenyl	4-Brombenzoyl	56
125-21	H, H	Phenyl	4-Fluorbenzyl	34
125-22	H, H	Phenyl	3-Thiophencarbonyl	31
125-23	H, H	Phenyl	4-Fluorbenzoyl	61
125-24	H, H	4-Methoxyphenyl	4-Brombenzoyl	43
125-25	H, H	Phenyl	2,3,4-Trimethoxybenzoyl	30
125-26	H, H	4-Methoxyphenyl	3,4-Dimethoxybenzoyl	29
125-27	H, H	4-Methoxyphenyl	4-Fluorbenzoyl	37
125-28	H, H	4-Methoxyphenyl	4-Phenylbenzoyl	43

<sup>[a]</sup>nach sieben Stufen und präparativer HPLC

#### 4.2.12 Herstellung weiterer Derivate

Die Funktionalisierung der Säuren **96** konnte auch auf längerkettige und komplexere Alkohole sowie verschiedene Amine ausgedehnt werden. Durch Veresterung bzw. Amidierung mit EDC/Pyridin mit verschiedenen Alkoholen und Aminen als Nucleophil sollte die Diversität der Bibliothek weiter erhöht werden (Schema 21). Die Ausbeuten variierten dabei stark in Abhängigkeit vom Nucleophil und dem Rest  $R_3$ . Für zyklische und verzweigte Alkohole und Amine waren die Ausbeuten deutlich geringer und lagen über sieben Stufen meistens unter 20 % (siehe Verbindungen **126-4** bis **126-8**, Tabelle 10). Hier zeigte sich eine ausgeprägte Abhängigkeit vom Rest  $R_3$ . War dieser ein *p*- oder *o,m*-substituierter Phenylrest lagen die Ausbeuten für unverzweigte Alkohole ebenfalls unter 20 % (Verbindungen **126-20** und **126-22**, Tabelle 10). *m*-substituierte Phenylreste zeigten dagegen eine deutlich bessere Ausbeute über sieben Stufen (Tabelle 10, Verbindung **126-21**).



**Schema 21.** Herstellung tetrazyklischer Ester und Amide **126**.

**Tabelle 10.** Ausbeuten der tetrazyklischen Ester und Amide **126**.

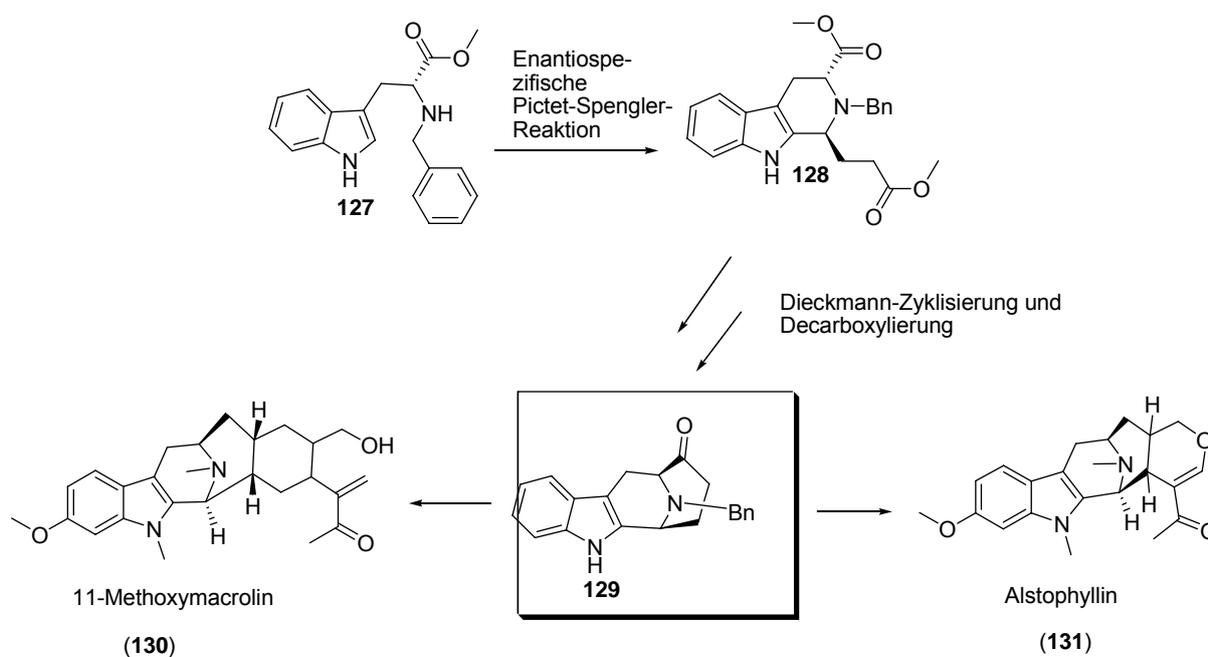
Verbindung	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	$R_1, R_2$	$R_3$	$R_5$
<b>126-1</b>	60	Me, Me	Phenyl	Ethoxy
<b>126-2</b>	56	Me, Me	Phenyl	Allyloxy
<b>126-3</b>	46	Me, Me	Phenyl	Propargylamino
<b>126-4</b>	18	Me, Me	Phenyl	Cyclopropylamino
<b>126-5</b>	15	Me, Me	Phenyl	Cyclopentylamino

Verbindung	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>
<b>126-6</b>	12	Me, Me	Phenyl	Cyclohexylamino
<b>126-7</b>	12	Me, Me	Phenyl	Cyclobutylamino
<b>126-8</b>	13	Me, Me	Phenyl	3,4-Difluoranilino
<b>126-9</b>	36	Me, Me	Phenyl	4-Methylbenzylamino
<b>126-10</b>	15	Me, Me	Phenyl	Neopentylamino
<b>126-11</b>	38	Me, Me	Phenyl	1-Methoxypropan-2-amino
<b>126-12</b>	18	Me, Me	Phenyl	<i>N',N'</i> -Diethylpentan-1,4-Diamino
<b>126-13</b>	30	Me, Me	Phenyl	2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)ethanamino
<b>126-14</b>	45	Me, Me	Phenyl	Pentyloxy
<b>126-15</b>	32	Me, Me	Pheny	2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)ethyloxy
<b>126-16</b>	38	H, H	Pheny	Allyloxy
<b>126-17</b>	41	H, H	Pheny	4-Pentenyloxy
<b>126-18</b>	36	H, H	3-Thiophenyl	2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-yl)ethanamino
<b>126-19</b>	34	H, H	Phenyl	<i>N</i> -Cbz- <i>D</i> -Ile
<b>126-20</b>	19	H, H	4-Methoxyphenyl	Pentylamino
<b>126-21</b>	38	H, H	3-Chlorphenyl	Pentylamino
<b>126-22</b>	19	H, H	3,4-Dichlorphenyl	Pentylamino

<sup>[a]</sup>nach sieben Stufen und präparativer HPLC

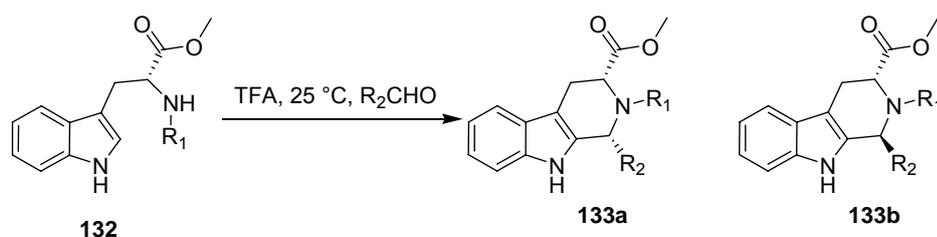
### 4.3 Synthese von Cycloocta[*b*]indolen über eine enantiospezifische Pictet-Spengler-Reaktion

Die Pictet-Spengler-Reaktion spielte lange nur eine wichtige Rolle in der Synthese von Indol- und Isochinolin-Alkaloiden.<sup>92</sup> Bei ihrer Entdeckung 1911 von Amé Pictet und Theodor Spengler wurde sie zunächst ausschließlich zur Synthese einfacher Tetrahydroisochinoline eingesetzt.<sup>93</sup> Durch Verwendung von *N*<sub>6</sub>-Benzyl-Tryptophanmethylester nach einer Methode von Ungemach *et al.*<sup>94</sup> lieferte die Reaktion fast ausschließlich das *trans*-1,3-disubstituierte Diastereomer und hat somit den Zugang zu einer Vielzahl von Indol-Alkaloiden wie (+)-11-Methoxy-Macrolin (**130**) und (-)-Alstophyllin (**131**) geschaffen.<sup>95,96</sup> Kernstück in der Synthese dieser Alkaloide ist das tetrazyklische Keton **129**, in deren Mittelpunkt die enantiospezifische Pictet-Spengler-Reaktion steht (Schema 22).



**Schema 22.** Synthese verschiedener Alkaloide vom Macrolin-Typ ausgehend von dem tetrazyklischen Keton **129**.

Durch Einführung eines sterisch anspruchsvollen Substituenten wie Benzyl am *N*<sub>6</sub>-Stickstoff wird die Bevorzugung des *cis*-Diastereomers aufgehoben und es wird unter Trifluoressigsäure-Katalyse fast ausschließlich das *trans*-Diastereomer **133b** gebildet (Schema 23).<sup>97,69</sup>

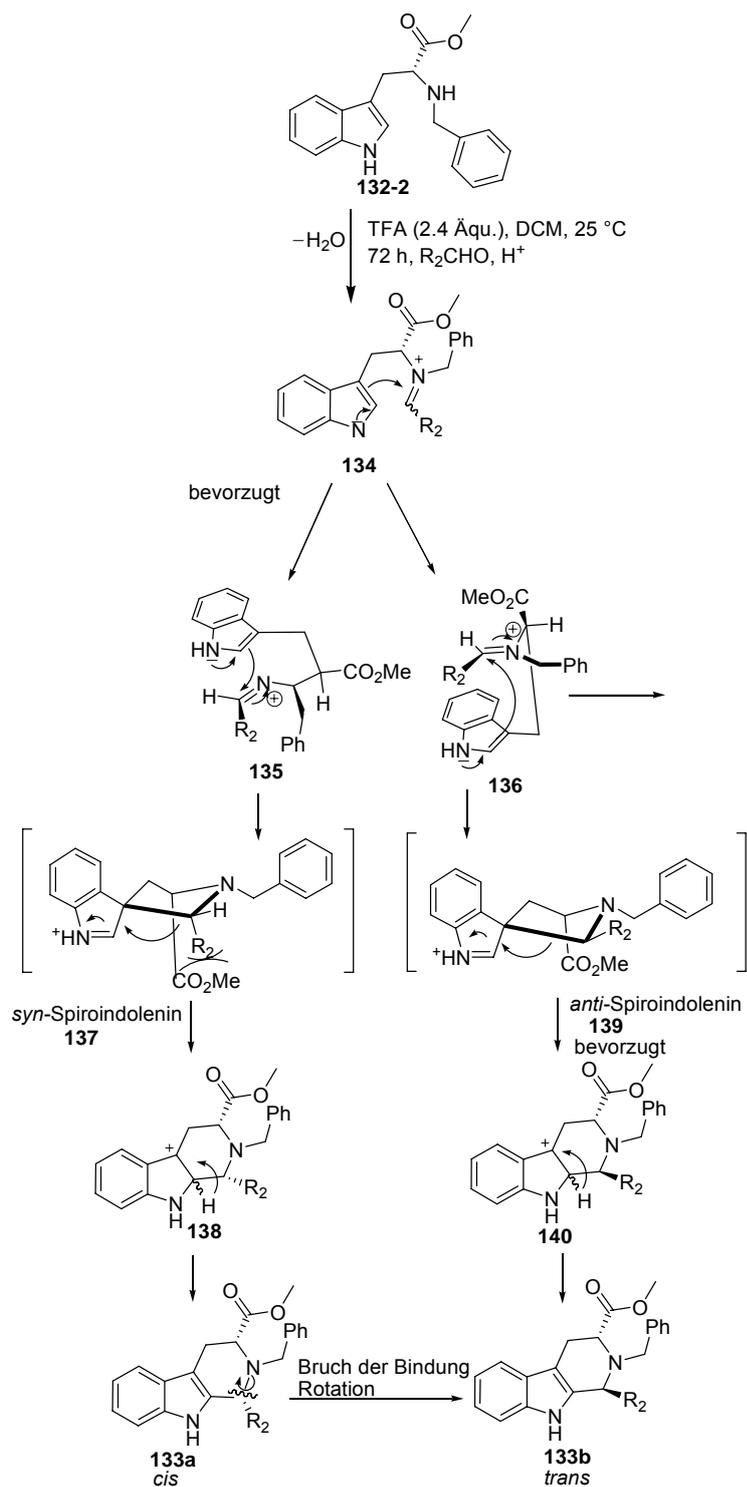


**Schema 23.** Optimierung der asymmetrischen Pictet-Spengler-Reaktion.

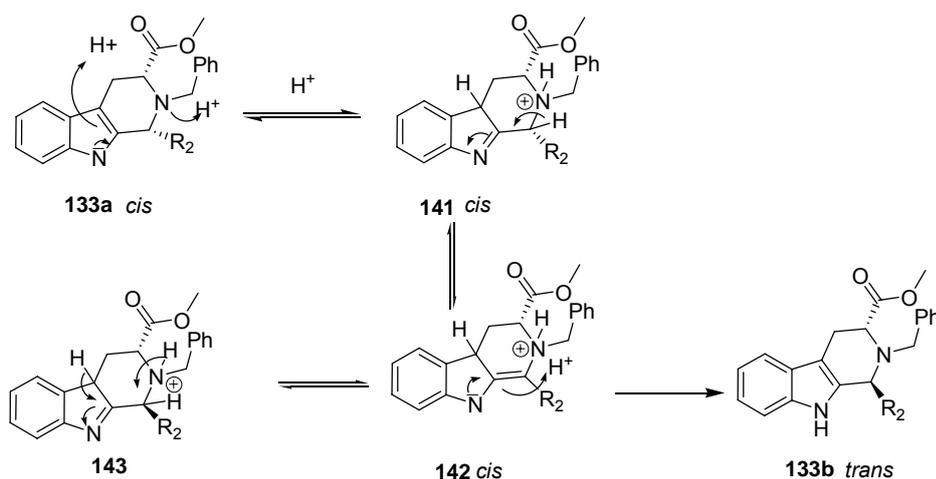
**Tabelle 11.** *cis:trans*-Selektivitäten bei der Pictet-Spengler-Reaktion.

Eintrag	Verbindung	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	<i>cis</i> <b>133a</b> : <i>trans</i> <b>133b</b>
1	<b>133-1</b>	H	CH <sub>3</sub>	75:25
2	<b>133-2</b>	Bn	CH <sub>3</sub>	12:88
3	<b>133-3</b>	Bn	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	0:100
4	<b>133-4</b>	CH(Ph) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	0:100
5	<b>133-5</b>	CH(Ph) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0:100
6	<b>133-6</b>	CH(Ph) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	0:100

Für verschiedene Aldehyde wurde der Reaktionsmechanismus näher untersucht (Schema 23 und 24). Die beschriebene, extrem hohe Selektivität für *cis/trans* von 0:100 wird zum einen durch die 1,3-transannulare, repulsive Wechselwirkung zwischen dem Substituenten R<sub>2</sub> am Aldehyd und der Carboxymethylgruppe des Tryptophans erklärt, so dass die thermodynamisch günstigere *anti*-Spiroindolenin-Zwischenstufe **139** (*anti* bezüglich der Carboxymethylgruppe und des Restes R<sub>2</sub>) bevorzugt eingenommen wird (Tabelle 11, Schema 24).<sup>99</sup> Molekulare Mechanik-Kalkulationen konnten in Kombination mit der Konformationssuche (MacroModel 2.5-MM2 force field) zeigen, daß die *anti*-konfigurierte Zwischenstufe **139** eine um 2.1 kcal/mol niedrigere Energie besaß als die *syn*-konfigurierte **137**.<sup>99</sup>



**Schema 24.** Reaktionsmechanismus der enantiospezifischen Pictet-Spengler-Reaktion.



**Schema 25.** Säurekatalysierte *cis-trans*-Isomerisierung der Carboline **133**.

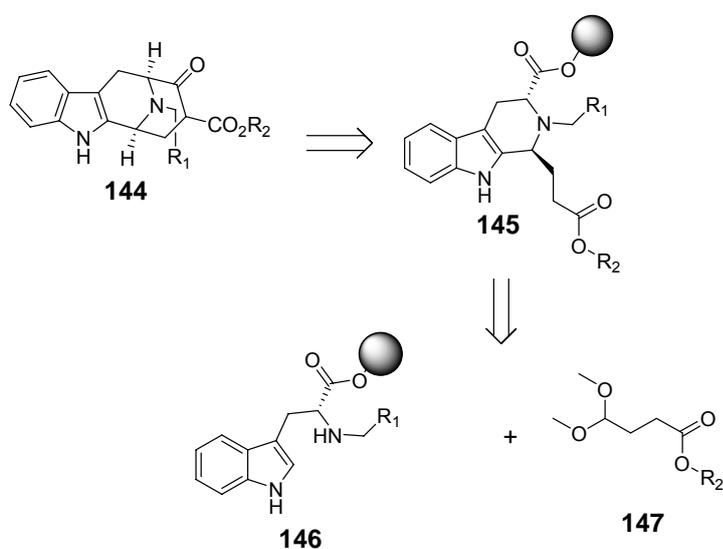
Allerdings wird bei Verwendung von Essigsäure nur eine Selektivität von 80 % für das *trans*-Carbolin **133b** erreicht. Durch Zugabe von Trifluoressigsäure wird jedoch der tertiäre Stickstoff protoniert, was zum Bruch der CN-Bindung und zur Ausbildung eines durch den Indol-Kern stabilisierten Kations **143** führt.<sup>99</sup> Ein anderer Mechanismus wurde von Zhang vorgeschlagen (Schema 25): Nach Protonierung des Indolkerns verläuft die *cis-trans*-Isomerisierung über die Zwischenstufe **141** zum Alken **142**, welches sich in **143** umlagert und schließlich  $H^+$  zu **133b** eliminiert. Cook konnte zeigen, dass durch Einführung eines elektrophilen Sulphonyl-Substituenten am Indol-Stickstoff die Selektivität auf 50 % zurückgeht.<sup>99</sup> Bei Verwendung schwächerer Säuren als TFA unterblieb die *cis-trans*-Isomerisierung.<sup>99</sup> Die Pictet-Spengler-Reaktion konnte bereits erfolgreich auf die feste Phase übertragen werden.<sup>100,101</sup> Allerdings konnte die asymmetrische Variante, die Dimethoxybutyrate (siehe Abschnitt 4.4.1) als maskierte Aldehyde einsetzt, bisher noch nicht auf polymerem Träger etabliert werden. Darüber hinaus ist die Entwicklung stereoselektiver Reaktionen auf polymerem Träger noch generell schwierig zu realisieren und war nur in wenigen Fällen erfolgreich.<sup>102</sup>

## 4.4 Kombinatorische Synthese der Cycloocta[*b*]indole auf polymerem Träger

### 4.4.1 Retrosynthese

Basierend auf der Entdeckung, dass Indol-Alkaloid-Derivate potente Phosphatase-Inhibitoren sind (siehe Abschnitt 2.3.2),<sup>57</sup> entstand die Hypothese, dass Cycloocta[*b*]indol-Derivate ebenfalls Phosphatasen inhibieren könnten. Außerdem validierte die biologische Aktivität Cycloocta[*b*]indol-basierter Naturstoffe (siehe

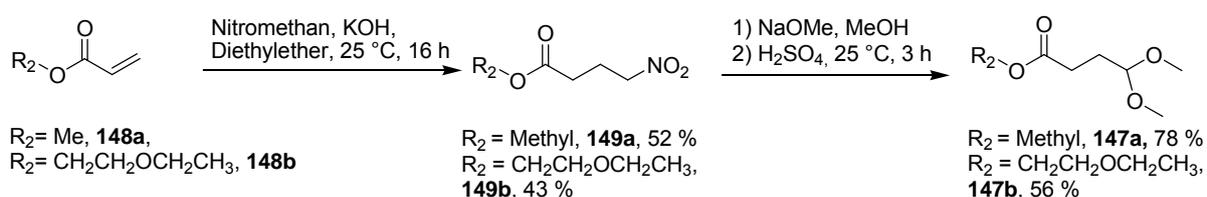
Abschnitt 2.3.5) die Wahl des Cycloocta[*b*]indol-Gerüsts als Grundgerüst für die Entwicklung einer weiteren, Naturstoff-inspirierten Verbindungsbibliothek. Retrosynthetisch können die Cycloocta[*b*]indole **144** durch eine enantioselective Dieckmann-Zyklisierung des C-3 epimerisierten Diesters **145** hergestellt werden.<sup>104</sup> Diese Intermediate können durch eine asymmetrische Pictet-Spengler-Reaktion polymer-gebundener Tryptophan-Analoga **146** und entsprechender als Acetal maskierter Aldehyde **147** (Schema 26) aufgebaut werden.<sup>102</sup> Insgesamt sieht die Syntheseroute so zwei asymmetrische Transformationen vor.<sup>101</sup>



**Schema 26.** Retrosynthese der Cycloocta[*b*]indole **144**.

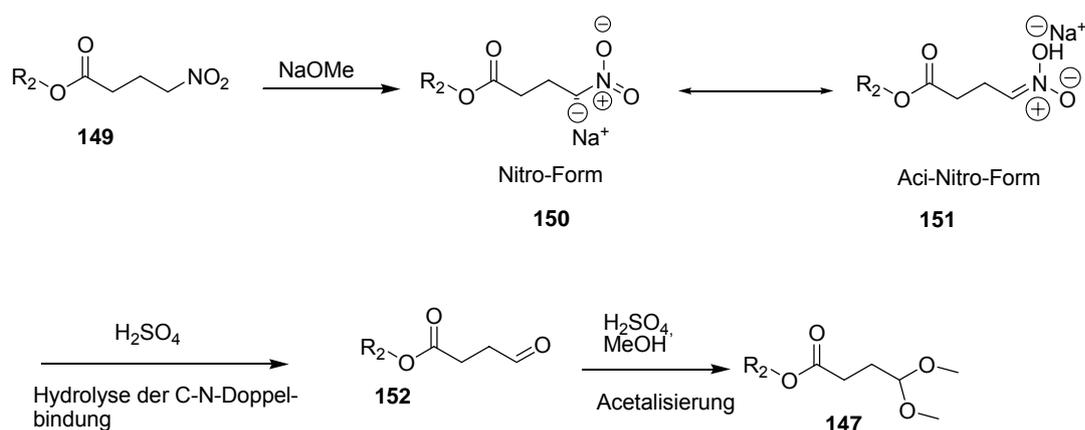
#### 4.4.2 Synthese der Acetale **147** über eine Nef-Reaktion

Die Synthese der für die Pictet-Spengler-Reaktion benötigten Dimethoxyacetale **147** erfolgte nach Vorschrift von Cook über 2 Stufen ausgehend von Acrylsäureestern **148** (Schema 27).<sup>105</sup> Die substituierten Acrylsäureester **148** wurden mit Nitromethan einer Michael-Addition unterworfen. Die 4-Nitrobutansäureester **149** konnten nach Destillation mit mäßiger Ausbeute isoliert werden. Die Nitrobutansäureester wurden danach in einer Nef-Reaktion in die Dimethoxybutansäureester **147** überführt.



**Schema 27.** Synthese der Dimethoxyacetale **147** über eine Nef-Reaktion.

In der Nef-Reaktion (Schema 28) wird der 4-Nitrobutansäureester **149** zunächst von Natriummethanolat deprotoniert. Das resultierende Carbanion **150** tautomerisiert in die Aci-Nitro-Form **151**, die an der CN-Doppelbindung zum Aldehyd **152** hydrolysiert wird. Der Aldehyd wird unter den sauren Bedingungen zum Dimethoxyacetal **147** umgesetzt.

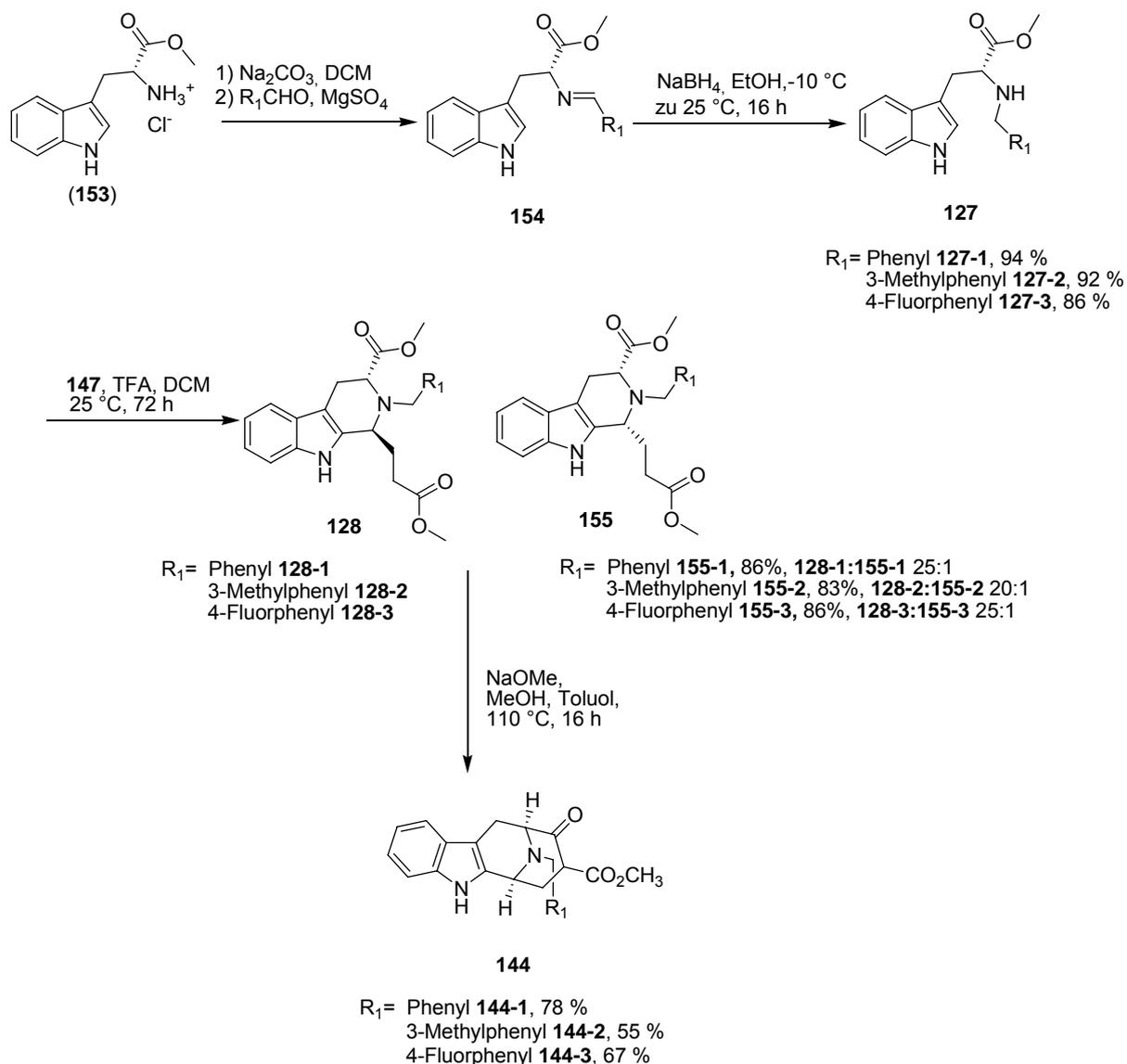


**Schema 28.** Mechanismus der Nef-Reaktion.

#### 4.4.3 Etablierung der Bibliothekssynthese in Lösung

Bevor die Sequenz zur Synthese der Cycloocta[*b*]indole **144** auf fester Phase durchgeführt wurde, sollte ihre generelle Anwendbarkeit im Rahmen einer Bibliothekssynthese zunächst in Lösung demonstriert werden. Die Synthese der  $\beta$ -Ketoester **144** in Lösung erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von Cook *et al.*<sup>104</sup> Die Synthese der Verbindungen **144** in Lösung (Schema 29) konnte erfolgreich etabliert werden. *D*-Tryptophan-Methylester Hydrochlorid **153** wurde zunächst in ein Imin **154** überführt, welches anschließend in Methanol mit Natriumborhydrid weiter zum sekundären Amin **127** reduziert wurde. Die Ausbeuten dafür lagen zwischen 92 % und 97 %. **127** wurde dann einer asymmetrischen Pictet-Spengler Reaktion unterworfen, in der es zum 1,3-Chiralitätstransfer von der Aminosäure auf die  $\beta$ -Carbolinposition kam. Nach drei Tagen Reaktionszeit konnte der *trans*-Diester **128** in exzellenten Ausbeuten von 83-86 % isoliert werden. Das Diasteromerenverhältnis für **128** und **155** variierte zwischen 20:1 und 29:1 (bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR und LC-MS). Die anschließende Dieckmann-Zyklisierung gelang mit guten Ausbeuten zwischen 55 und 78 % und führte zur Invertierung der Konfiguration am Stereozentrum der Carboxymethylgruppe der Aminosäure. Hier kam es wiederum zum 1,3-Chiralitätstransfer zwischen der Carbolinfunktion und der  $\alpha$ -

Carboxymethylgruppe. Ein Vergleich der  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren sowie des Drehwertes ( $[\alpha]_D^{22} = 177.3$ ), ( $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) für Verbindung **144-1** war nahezu identisch mit den Literaturdaten ( $[\alpha]_D^{22} = 177.4$ ), ( $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).<sup>105</sup> Weitere Hinweise auf ein *cis*-disubstituiertes  $\beta$ -Carbolin-Grundgerüst lieferte die Tieffeldverschiebung von C-1 und C-3 im  $^{13}\text{C}$ -NMR, welches zu Signalen für C-1 bei 59.0 und für C-3 bei 56.0 ppm bei Verbindung **128-1** führte.<sup>104</sup>



**Schema 29.** Synthese der Cycloocta[b]indole **144-1** bis **144-3** in Lösung.

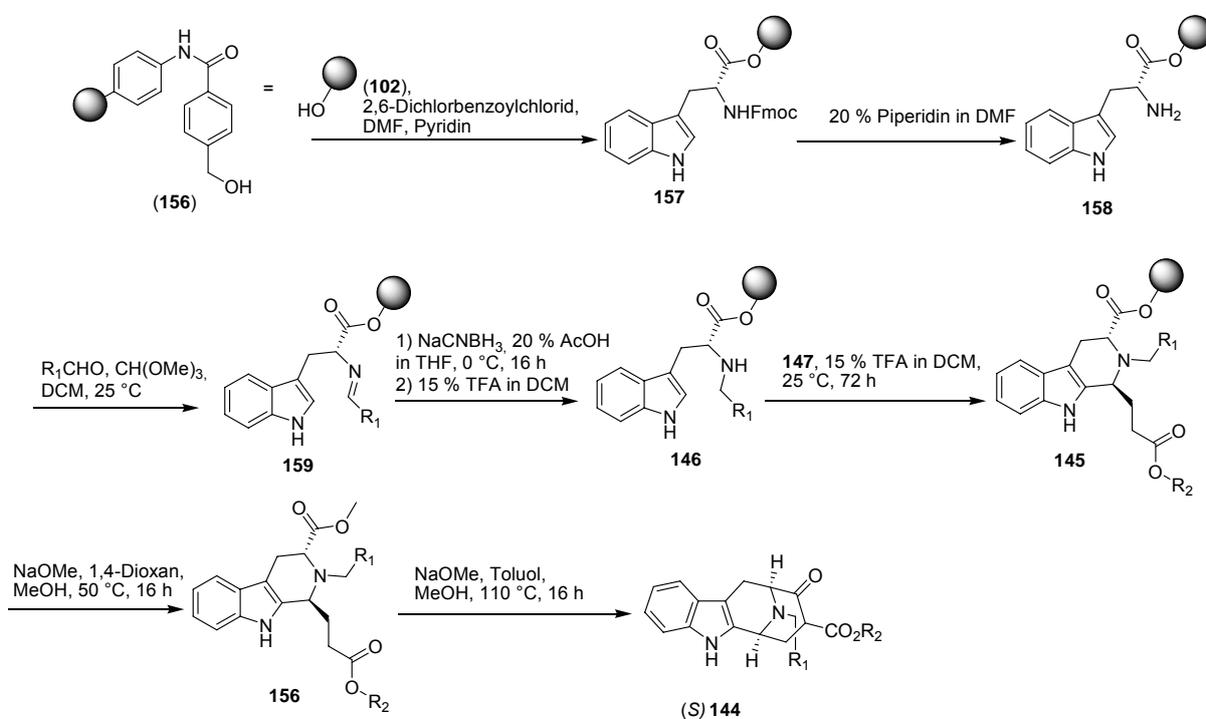
Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Sequenz aus reduktiver Aminierung, asymmetrischer Pictet-Spengler-Reaktion sowie Dieckmann-Zyklisierung mit einer Auswahl verschiedener Benzaldehyde durchführbar ist unter Erhalt der hohen Diastereoselektivitäten der asymmetrischen Pictet-Spengler-

Reaktion. Basierend auf diesen Ergebnissen sollte das Cycloocta[*b*]indol-Grundgerüst auf polymerem Träger aufgebaut werden.

#### 4.4.4 Synthese der $\beta$ -Ketoester an fester Phase

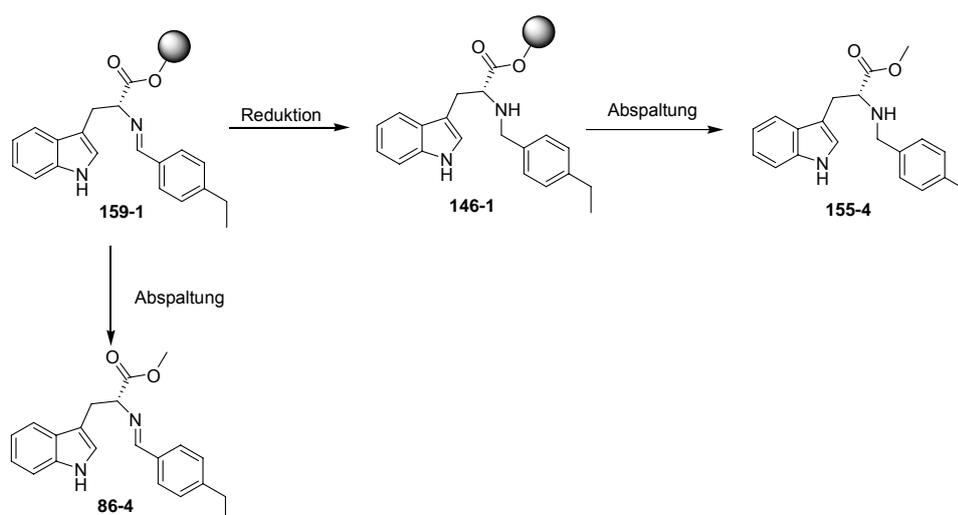
Die Synthese der  $\beta$ -Ketoester erfordert ein Harz mit einem basenlabilen *Linker*, da unter den stark sauren Bedingungen der Pictet-Spengler-Reaktion die Aminosäure von säurelabilen *Linkern* wie von dem in Abschnitt 4.2.3 benutzten Wang-*Linker* abgespalten werden würde. Für die Synthesesequenz wurde das HMBA-Harz ausgewählt, da es den Vorteil einer relativ hohen Beladung bietet (bis 1.2 mmol/g) und es außerdem möglich ist, die Abspaltung vom Harz mit NaOMe und die Dieckmann-Zyklisierung in einem Eintopfverfahren durchzuführen.

Die Beladung des HMBA-Harzes (**158**) erfolgte nach der Methode des asymmetrischen Anhydrids aus Fmoc-*D*-Tryptophan (**102**) und 2,6-Dichlorbenzoylchlorid mit Pyridin als Base und führte nach einmaliger Reaktion zu einer Beladung von 0.87 mmol/g, was sowohl durch Abspaltung von der festen Phase und Bestimmung der Ausbeute und Reinheit der Aminosäure als auch durch Piperidin-vermittelte Fmoc-Entschützung (vergleiche Abschnitt 4.2.3) nachgewiesen wurde.



**Schema 30.** Synthese der Cycloocta[*b*]indole **144** ausgehend auf polymerem Träger.

Nach baseninduzierter Fmoc-Entschützung wurde die freie Aminogruppe mit Trimethylorthoformiat und verschiedenen Aldehyden in ein Imin **159** überführt, welches mit NaCNBH<sub>3</sub> in 20 % Essigsäure/THF weiter zum Amin **146** reduziert wurde (Schema 30, Tabelle 12, Eintrag 4). Ein geringerer Säuregehalt oder andere Borhydride wie NaBH(OAc)<sub>3</sub> führten zu verringerten Ausbeuten oder teilweiser Zersetzung des Amins **155d** (siehe Tabelle 12, Einträge 1-3 und 5 sowie Schema 31).



**Schema 31.** Testreaktion zur Optimierung der Synthesesequenz.

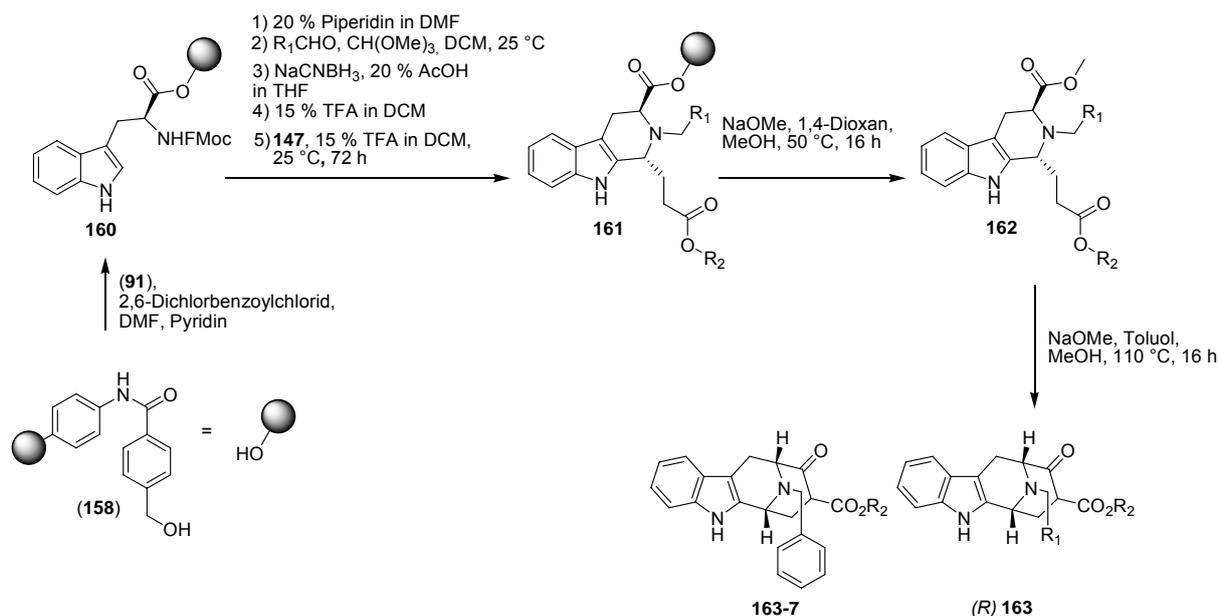
**Tabelle 12.** Ergebnisse der Optimierung der reduktiven Aminierung auf fester Phase.

Eintrag	Bedingungen der Reduktion des Imins <b>159-1</b>	Ergebnis
1	10 Äqu. Na(OAc) <sub>3</sub> , 20 % AcOH in THF	15 % Amin <b>155-4</b> , 40 % Imin <b>86-4</b>
2	10 Äqu. NaCNBH <sub>3</sub> , 5 % AcOH in THF	45 % Amin <b>155-4</b>
3	10 Äqu. NaCNBH <sub>3</sub> , 15 % AcOH in THF	40 % <b>155-4</b> , 10 % Imin <b>86-4</b>
4	10 Äqu. NaCNBH <sub>3</sub> , 20 % AcOH in THF	63 % Amin <b>155-4</b>
5	10 Äqu. NaCNBH <sub>3</sub>	40 % Imin <b>86-4</b>

Eine doppelte, reduktive Aminierung wurde in diesem 2-Schritt-Prozess nicht festgestellt. Das eingesetzte NaCNBH<sub>3</sub> blieb jedoch auf dem Harz haften und führte in der nachgelagerten, asymmetrischen Pictet-Spengler-Reaktion zur Zersetzung des Diesters oder Reduktion des Acetals. Deshalb musste das überschüssige Borhydrid durch mehrmaliges Waschen mit 15 %-iger TFA in Dichlormethan entfernt werden.

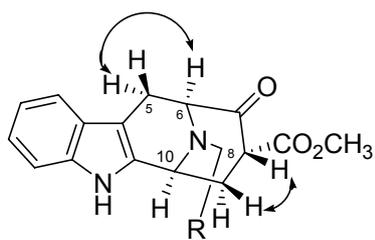
Die nachfolgende asymmetrische Pictet-Spengler-Reaktion verlief über 3 Tage und lieferte nach Abspaltung analog der Synthese in Lösung den *trans*-Diester **156** in einem Diastereomerenverhältnis von über 99:1. Der *trans*-Diester **145** wurde schließlich durch Erhitzen der Reaktionsmischung in NaOMe/MeOH/1,4-Dioxan über Nacht vom Harz abgespalten und anschließend der Dieckmann-Zyklisierung unterworfen. Die erhaltenen Rohprodukte **144** wurden über eine präparative RP-HPLC weiter aufgereinigt. Die Alkaloid-Derivate **144** konnten so in 45-63 % Gesamtausbeute über 6 Stufen erhalten werden.

Um einen tieferen Einblick in die Stereoselektivität der asymmetrischen Pictet-Spengler-Reaktion auf polymerem Träger zu erhalten, wurde *L*-Tryptophan in die Synthesesequenz integriert, um das unnatürliche Enantiomer **163** mit (*R*)-Konfiguration an den Positionen 6 und 10 des Cycloocta[*b*]indol-Gerüsts für das biochemische Screening zu erhalten (Schema 32). Dafür wurde wie im Fall des *D*-Tryptophans (**91**) die Aminosäure auf HMBA-Harz (**158**) gekuppelt und einer reduktiven Aminierung unterworfen, die wie in Schema 31 zu sekundären Aminen führte. Danach erfolgte die asymmetrische Pictet-Spengler-Reaktion zu den *trans*-Diestern **162**, die schließlich in die (*R*)-Ketoester **163** überführt wurden. Das zu Verbindung **144-1** enantiomere Cycloocta[*b*]indol **163-7** (Schema 32) zeigte entsprechend gleiche Signale im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR, aber einen entgegengesetzten Drehwert von  $[\alpha]_D^{22} = -177.5^\circ$  ( $c = 0.1, \text{CHCl}_3$ ).<sup>105</sup>



**Schema 32.** Synthese der Cycloocta[*b*]indole **163** mit unnatürlicher (*R*)-Konfiguration ausgehend von *L*-Tryptophan auf polymerem Träger.

#### 4.4.5 Zuordnung der relativen Konfiguration



**144-69** R=3-Pyridyl

**Abbildung 32.** NOE-Wechselwirkungen in **144-69**.

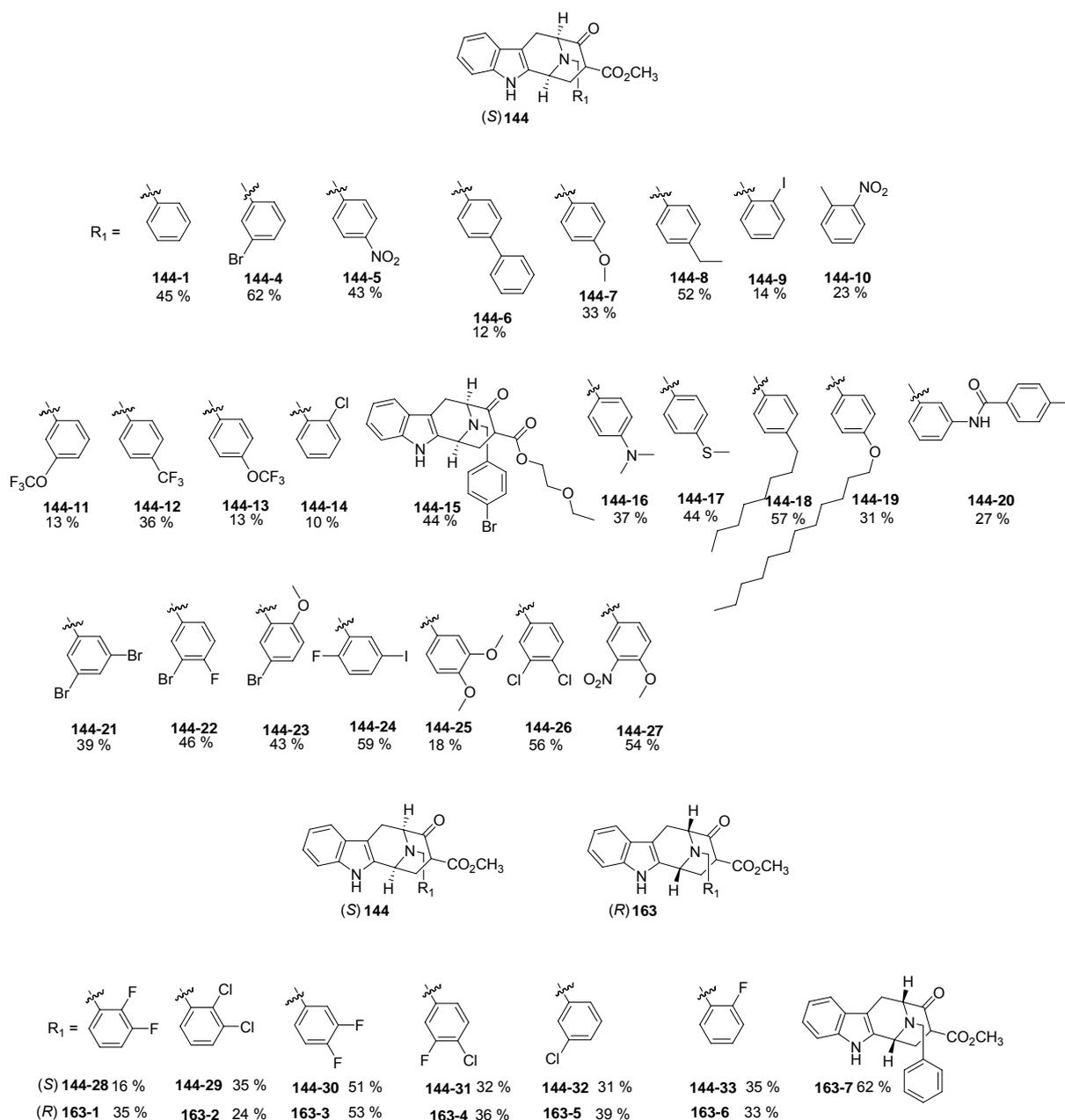
Weitere Analysen von **144-69** wurden mit 2D- und NOE-NMR-Spektroskopie durchgeführt. Die NOE-Analyse von **144-69** zeigte eine räumliche Nähe zwischen 5-H und 6-H (Abbildung 32). Außerdem kam es zu einer Signalverstärkung zwischen 9 $\alpha$ -H und 8-H, was auf eine (S)-Konfiguration an C-8 schließen ließ.

#### 4.4.6 Ergebnis der Synthese der Bibliothek

Für die Bibliothek wurde als Aminosäurekomponente *D*-, und *L*-Tryptophan sowie *N* $\alpha$ -Methyl-*D*-Tryptophan eingesetzt. Auch 5-Hydroxy-*L*-Tryptophan, sowie die racemischen Aminosäuren 5-Fluor-, 5-Brom-, 5-Methyl- und 5-Methoxy-*D,L*-Tryptophan konnten in die Synthesesequenz integriert werden (s. Abschnitt 4.4.6.4). Darüber hinaus wurde eine große Variationsbreite an verschiedenen substituierten Benzaldehyden, Hydroxyaldehyden sowie heteroaromatischen Aldehyden in der Bibliothekssynthese verwendet.

##### 4.4.6.1 Verwendung von mono- und disubstituierten Benzaldehyden

Bei Verwendung mono- und disubstituierter Benzaldehyde waren die Ausbeuten an **144** und **163** nach der sechsstufigen Synthesesequenz hoch mit 50-75 % nach RP-HPLC-Aufreinigung. Die meisten Verbindungen hatten schon vor der RP-HPLC eine Reinheit >80 % und konnten auch problemlos weiter auf >90 % Reinheit aufgereinigt werden. In stark polaren Lösungsmitteln wie Methanol konnte die Enol-Form meist vollständig unterdrückt werden. Auch das ethoxyethoxy-substituierte Acetal **147b** (siehe Schema 27) konnte erfolgreich in die Synthesesequenz eingebunden werden (Abbildung 33).

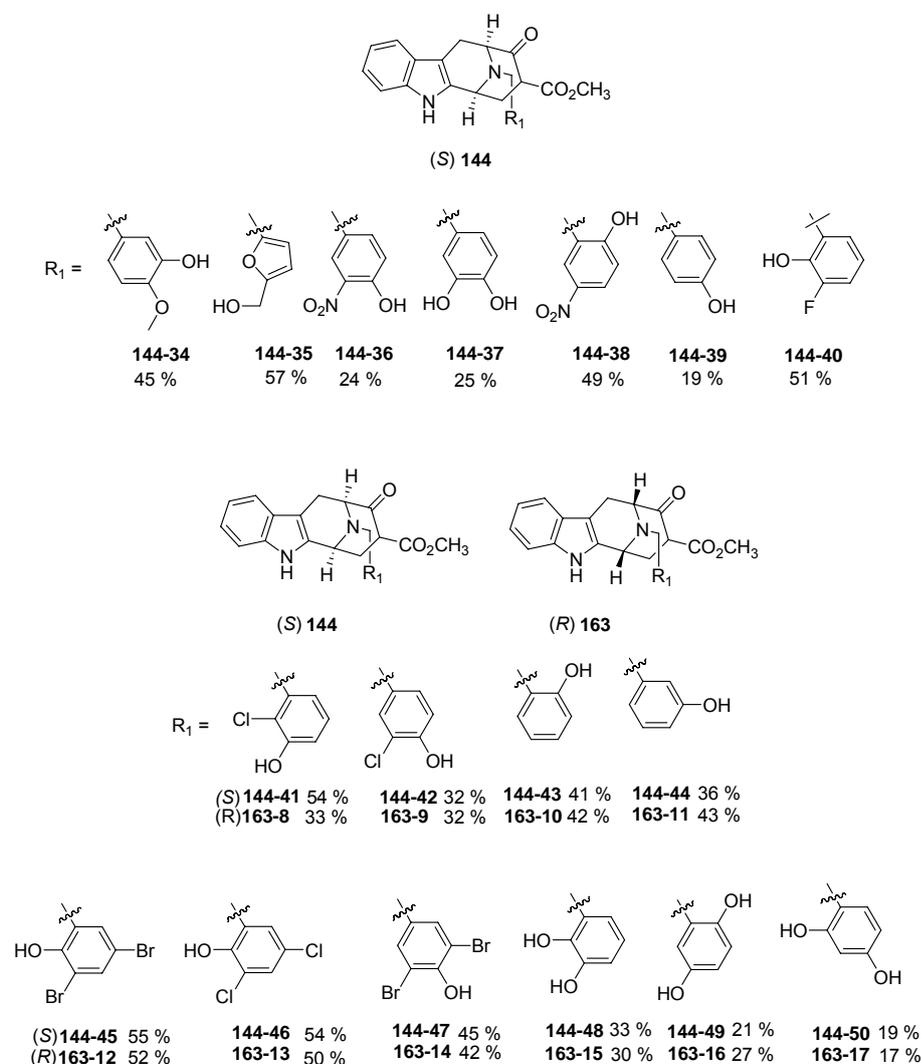


**Abbildung 33.** Synthetisierte Cycloocta[b]indole **144** und **163** unter Verwendung von mono- und disubstituierten Benzaldehyden.

Der Drehwert des  $\beta$ -Ketoesters **144-1** war sowohl nach der Synthesesequenz (Schema 29) als auch nach der Synthese an fester Phase identisch mit dem von Cook publizierten Drehwert von  $[\alpha]_D^{22} = -177.2$  ( $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (Lösungssynthese  $[\alpha]_D^{22} = -177.4$ ,  $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; Synthese an fester Phase  $[\alpha]_D^{22} = -177.3$ ,  $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (siehe Abbildung 33, Verbindungen **144-28** und **144-29**).

#### 4.4.6.2 Verwendung von Hydroxybenzaldehyden

Beim Screening auf Phosphataseinhibitoren konnte Verbindung **144-44** (siehe Abb. 34) als exzellenter Inhibitor der *Mycobacterium tuberculosis* Phosphatase MptpB mit einem  $IC_{50}$  von 4.7  $\mu$ M identifiziert werden, deshalb wurden verschiedene substituierte Hydroxybenzaldehyde nach den in Schema 30 und 32 beschriebenen Syntheserouten umgesetzt. Die Ausbeuten lagen bei Verwendung von Hydroxybenzaldehyd und halogen- oder nitrosubstituierten Hydroxybenzaldehyden zwischen 30 und 55 % (siehe Abbildung 34, Verbindungen **144-40** und **144-44**). Für dihydroxysubstituierte Benzaldehyde waren die Ausbeuten niedriger zwischen 20 und 24 % (siehe Abbildung 34, Verbindungen **144-48**, **144-49** und **144-50** beispielsweise). 2,3,4-Trihydroxybenzaldehyd zersetzte sich unter den Reaktionsbedingungen.

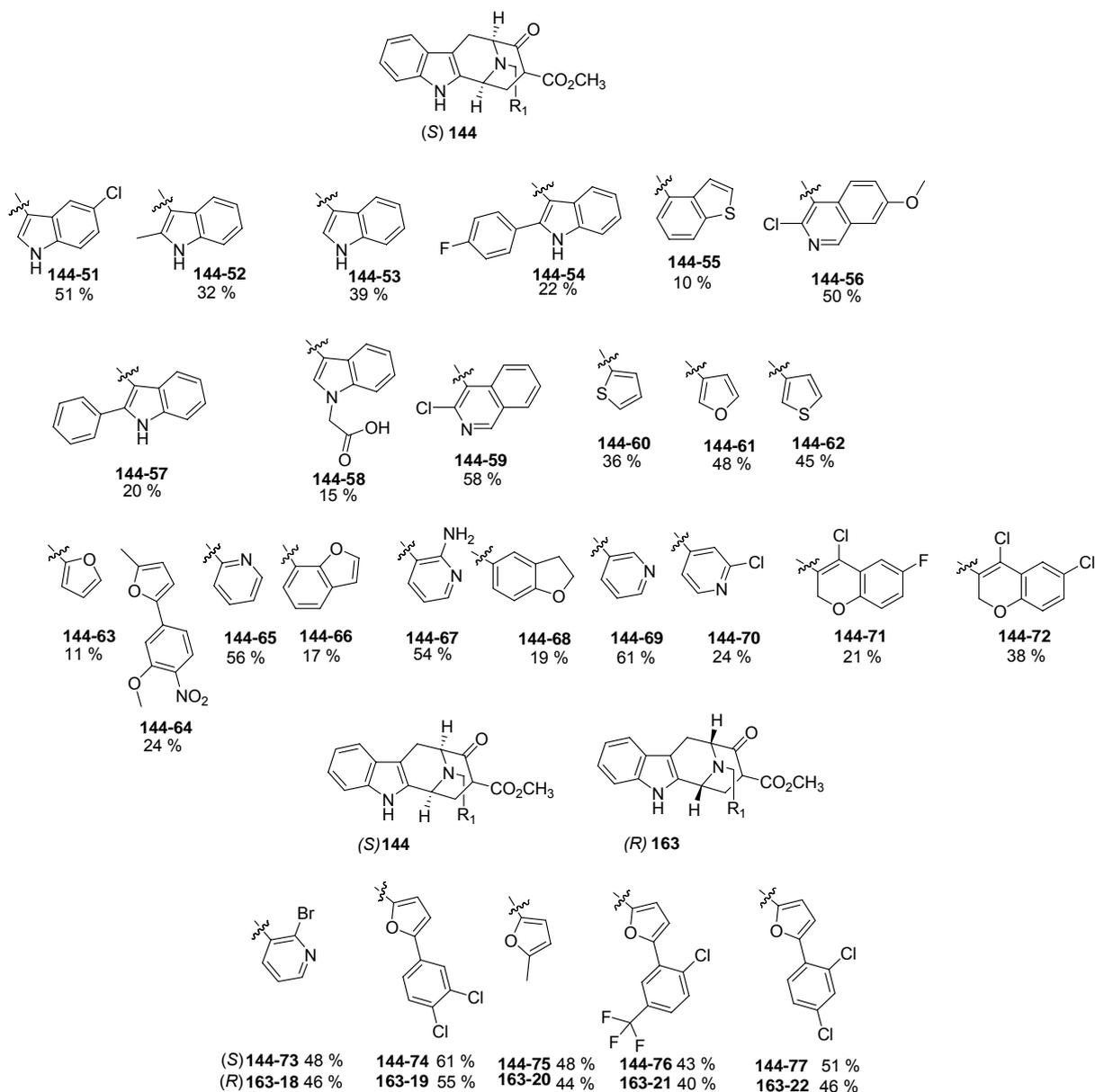


**Abbildung 34.** Synthetisierte  $\beta$ -Ketoester **144** und **163** unter Verwendung von Hydroxybenzaldehyden.

---

#### 4.4.6.3 Verwendung von heteroaromatischen Aldehyden

Im Screening der ersten Verbindungen der Bibliothek konnte der  $\beta$ -Ketoester **144-51** (Abbildung 35) mit  $R_1=5$ -Chlorindol als potenter Inhibitor der Phosphatase Ptp1b mit einem  $IC_{50}$  von 8.9  $\mu$ M identifiziert werden. Um einen tieferen Einblick in die Struktur-Aktivitäts-Beziehung zu erhalten, wurden daraufhin Cycloocta[*b*]Indole mit verschiedenen Indol-Resten in der Seitenkette<sup>109</sup> in die Bibliothekssynthese aufgenommen. Außerdem wurden noch weitere, heteroaromatische Cycloocta[*b*]indole über die in Abbildung 35 sowie in Schema 29 und 31 beschriebene Synthesesequenz synthetisiert. Die Ausbeuten der in Abbildung 35 gezeigten  $\beta$ -Ketoester variierten stark in Abhängigkeit vom verwendeten Aldehyd. Bei Verwendung *o*-unsubstituierter Aldehyde lagen die Ausbeuten in den meisten Fällen zwischen 40 % und 60 % für die Gesamtsynthesesequenz (siehe Abbildung 35, beispielsweise Verbindung **144-51**, **144-61** und **144-62**). Bei Verwendung *o*-substituierter Aldehyde fielen die Ausbeuten für manche Verbindungen unter 20 % (siehe Abbildung 35, Verbindung **144-63**). Es gab jedoch auch zahlreiche Ausnahmen (siehe Abbildung 35, Verbindungen **144-56**, **144-67**, **144-72** und **144-73** beispielsweise).



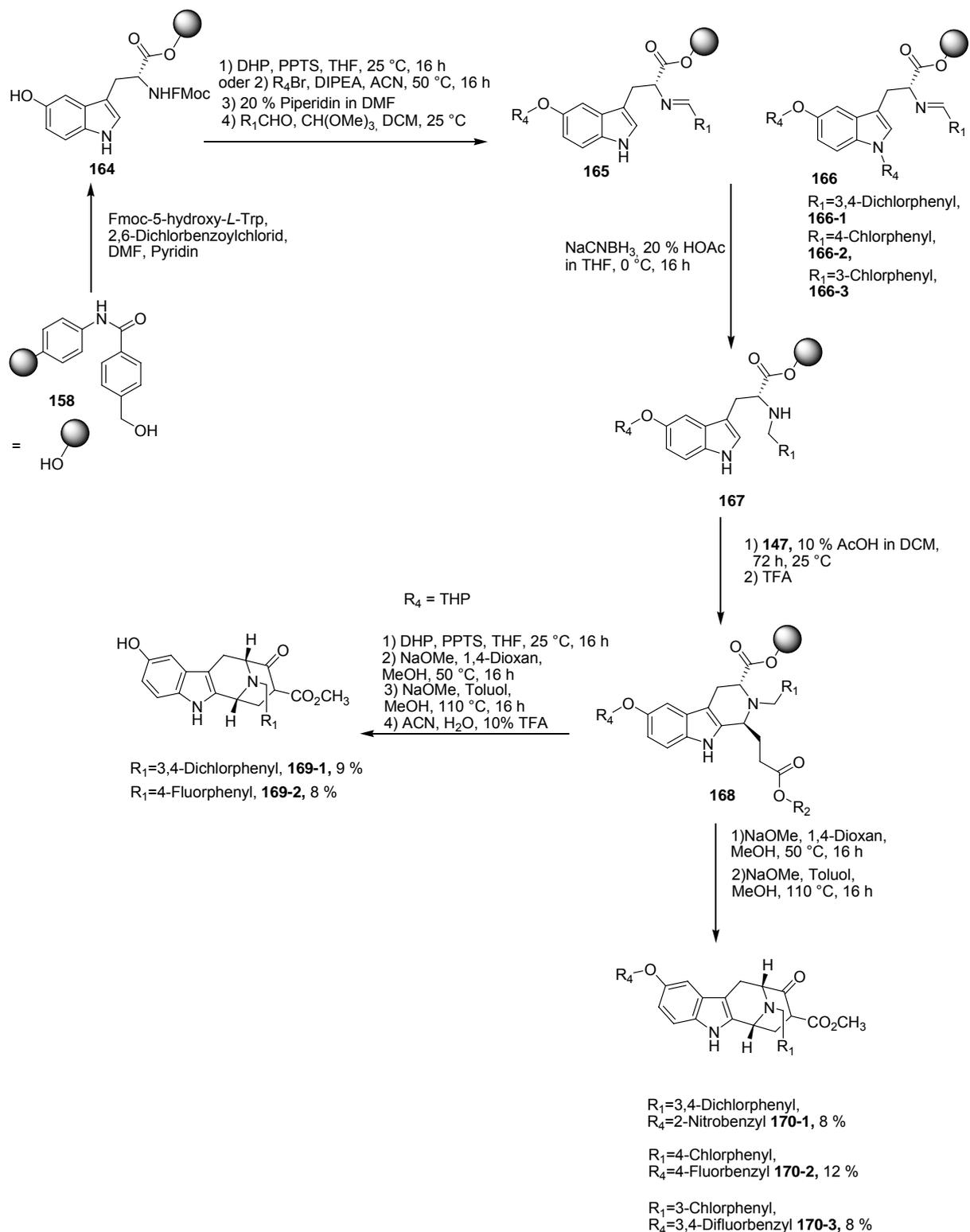
**Abbildung 35.** Synthetisierte  $\beta$ -Ketoester **144** und **163** unter Verwendung von heteroaromatischen Aldehyden.

#### 4.4.6.4 Integration von 5-Hydroxytryptophan und anderen substituierten Tryptophanen in die Syntheseroute

Viele natürlich vorkommende Macrolin-Alkaloide wie Macralstonin (**51**) (vergleiche Abbildung 20) weisen eine Modifikation des Indol-Ringes an den Positionen 1, 2 oder 3 durch einen Methoxy-Rest auf. Außerdem könnte gerade die freie Hydroxy-Gruppe an Position 2 zu Serotonin-Antagonisten führen. Bisher gibt es jedoch noch keine Veröffentlichungen, die 5-Hydroxytryptophan oder seine an der 5-Position benzylierten Derivate in die von Cook *et al.* publizierte Syntheseroute<sup>105</sup> für Macrolin-Alkaloide integrieren konnten.

---

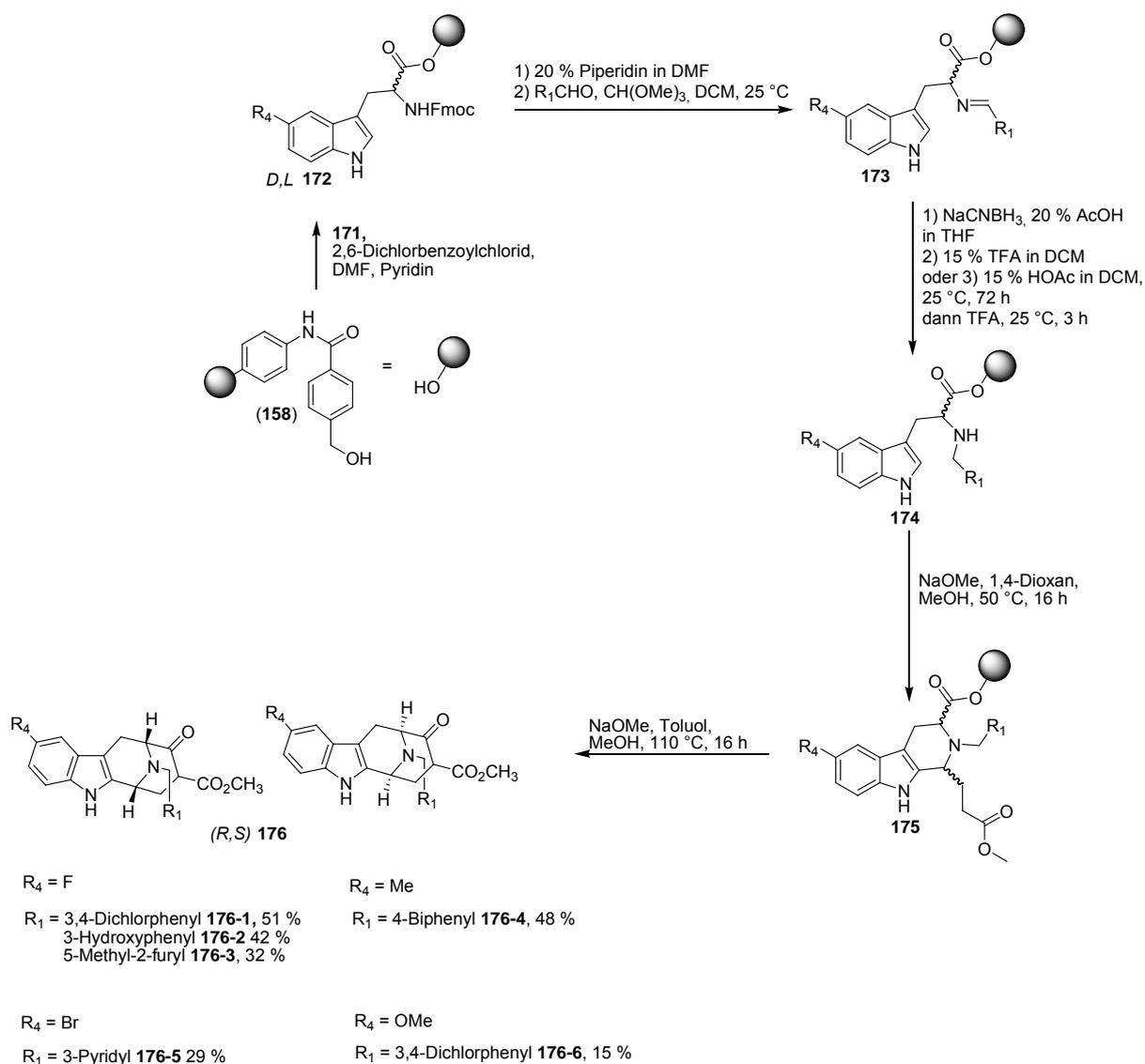
Dies liegt wahrscheinlich daran, daß 5-Hydroxy-*L*-tryptophan säure- und basenlabil ist. Ähnliche Ergebnisse von Cook zeigten eine Zersetzung von 5-Methoxytryptophan bei Zugabe von 15 % TFA.<sup>105</sup> Dennoch sollte versucht werden, die Zersetzung durch Wahl entsprechender Reaktionsbedingungen zu umgehen, um eine weitere Möglichkeit der Derivatisierung des Cycloocta[*b*]indol-Grundgerüsts zu eröffnen. Allerdings gestaltete sich die Integration von 5-Hydroxytryptophan in die Syntheseroute schon in Lösung schwierig. Durch die Hydroxy-Gruppe wird 5-Hydroxytryptophan äußerst oxidationsempfindlich und zersetzt sich schon beim Erhitzen mit milden Basen wie Pyridin. Durch Anbringen an das HMBA-Harz und Schützen der Hydroxygruppe mit der THP-Schutzgruppe nach der Kupplung sowie nach der Pictet-Spengler-Reaktion konnte dieses Problem umgangen werden (Schema 32).<sup>67</sup> Die 5-Hydroxygruppe des Hydroxytryptophans zeigte sich auch gut geeignet für die Einführung weiterer Substituenten durch Benzylierung mit Benzylbromid (Schema 33, **165-1** bis **165-2**). Allerdings mussten mindestens 2 Äquivalente Benzylbromid umgesetzt werden, was zur Bildung von 10 % dibenzyliertem Produkt **166** führte.<sup>91</sup> Das dibenzylierte Derivat **166** konnte jedoch ohne Probleme durch präparative HPLC abgetrennt werden. Da die Hydroxy- und Benzyloxy-substituierten Tryptophane sehr elektronenreich sind, wurde statt TFA Essigsäure für die Pictet-Spengler-Reaktion verwendet. Nach Untersuchungen von Cook *et al.* vermeiden diese Reaktionsbedingungen eine Zersetzung des 5-Methoxytryptophan-Gerüsts.<sup>99</sup> Jedoch wurden gegen Ende der Reaktion einige Tropfen TFA zugegeben, um die Epimerisierung vom *cis*-Isomer zum *trans*-isomer zu erleichtern. Die Synthesesequenz lieferte die 2-Hydroxy- und die 2-Benzyloxy-Derivate **169-1** und **169-2** wie **170-1** bis **170-3** dennoch nur in 8-12 % Ausbeute über sechs bis sieben Stufen (Schema 32). Die Rohprodukte waren teilweise stark verunreinigt, konnten aber durch präparative HPLC aufgereinigt werden. Leider zeigten die Derivate **169-1** und **169-2** keine Inhibition der getesteten Phosphatasen (siehe Abschnitt 5), weshalb diese Synthesestrategie nicht weiter verfolgt wurde.



**Schema 33.** Integration von 5-Hydroxytryptophan in die Syntheseroute.

Um die Rolle der 2-Substitution weiter zu beleuchten, wurden auch Fmoc-5-Fluor- (**171a**), Fmoc-5-Methyl- (**171b**), Fmoc-5-Brom- (**171c**) und Fmoc-5-Methoxy-*D,L*-Tryptophan (**171d**) in die Synthese integriert. Die Fmoc-geschützten Aminosäuren (**171**) wurden dazu der in Schema 32 und 33 beschriebenen Syntheseroute

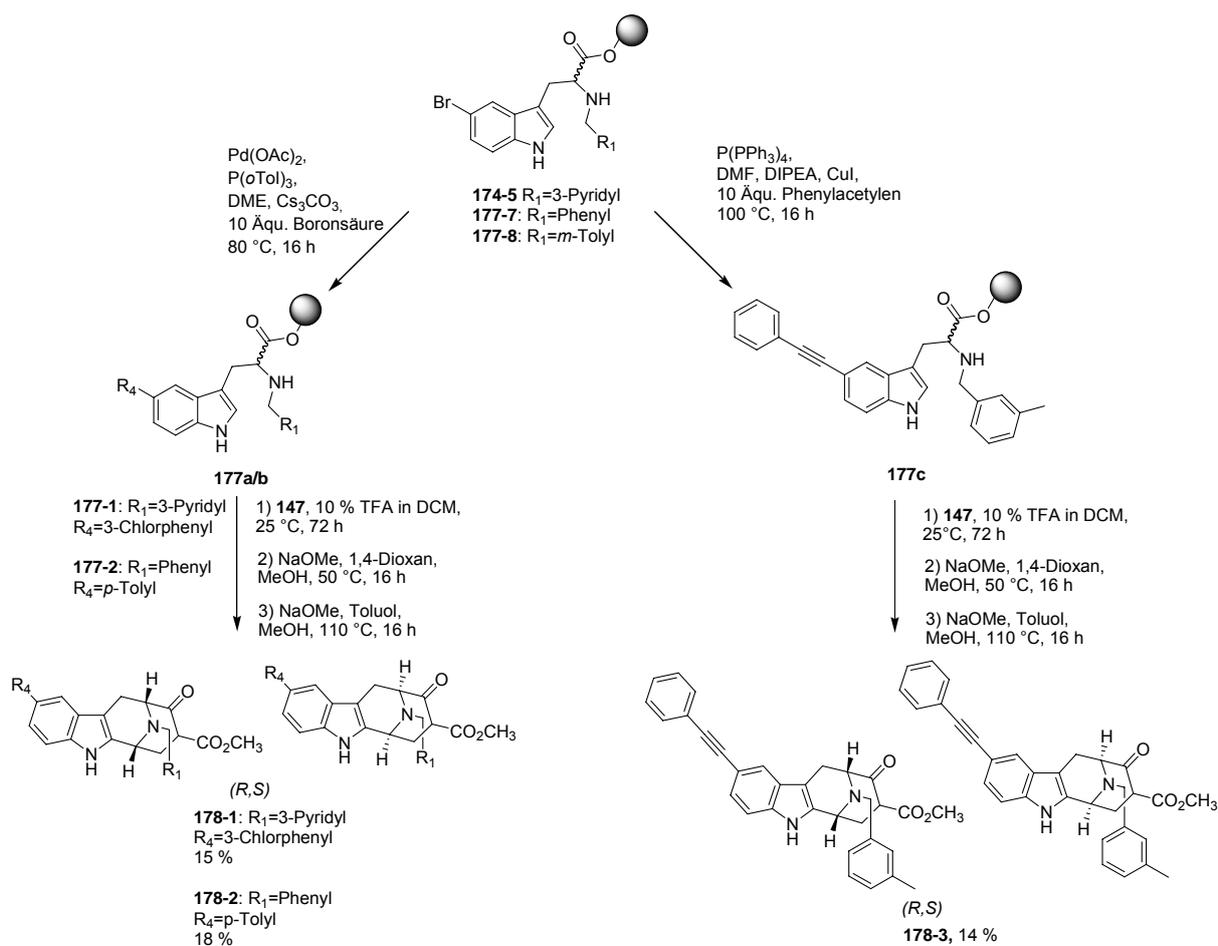
unterworfen (Schema 34). Im Gegensatz zu den Verbindungen **169** und **170** gelang die Synthese dieser Macrolin-Derivate problemlos und lieferte die 2-substituierten Verbindungen **176-1** bis **176-5** in 29 bis 51 % Ausbeute über sieben Stufen. Die Aminosäuren wurden als Racemate eingesetzt. Bei Verwendung von Fmoc-5-Methoxy-*D,L*-Tryptophan (**171d**) wurde auch wie in Schema 32 Essigsäure für die Pictet-Spengler-Reaktion eingesetzt und die *cis-trans*-Isomerisierung mit einigen Tropfen TFA durchgeführt. Die 2-Methoxy-substituierte Verbindung **176-6** konnte in 15 % Ausbeute isoliert werden.



**Schema 34.** Synthetisierte Aminosäurederivate **176** basierend auf 5-substituierten Tryptophanen (**171**).

#### 4.4.6.5 Derivatisierung der Cycloocta[*b*]indole durch Pd-Katalyse

Nachdem die Synthese von 2-substituierten Cycloocta[*b*]indolen **176** auf fester Phase etabliert werden konnte, sollte getestet werden, ob eine Ausweitung der Bibliothek durch Palladium-vermittelte Reaktionen an der festen Phase möglich ist. Bisher sind nur sehr wenige Palladium-vermittelte Reaktionen am Cycloocta[*b*]indol-Gerüst durchgeführt worden und Pd-vermittelte Kreuzkupplungen an der 2-Position wurden noch nicht realisiert.<sup>99</sup> Die polymer gebundenen sekundären Amine **174-5** und **174-7** wurde einer Suzuki-Reaktion mit Pd(OAc)<sub>2</sub>/Tris(*o*-Tolyl)phosphin unterworfen (Schema 35).<sup>109</sup> Dazu wurde die Reaktionsmischung mit 10 Äquivalenten Boronsäure in Dimethoxyethan über Nacht erhitzt. Nach Pictet-Spengler-Reaktion und Dieckmann-Zyklisierung konnten die substituierten Verbindungen **178-1** und **178-2** in 15 %-bzw. 18 %-iger Ausbeute isoliert werden. Auch die Sonogashira-Reaktion ließ sich an **174-8** realisieren und lieferte nach 4 Stufen das Phenylacetylen-substituierte Derivat **178-3** in 14 % Ausbeute.<sup>67</sup>



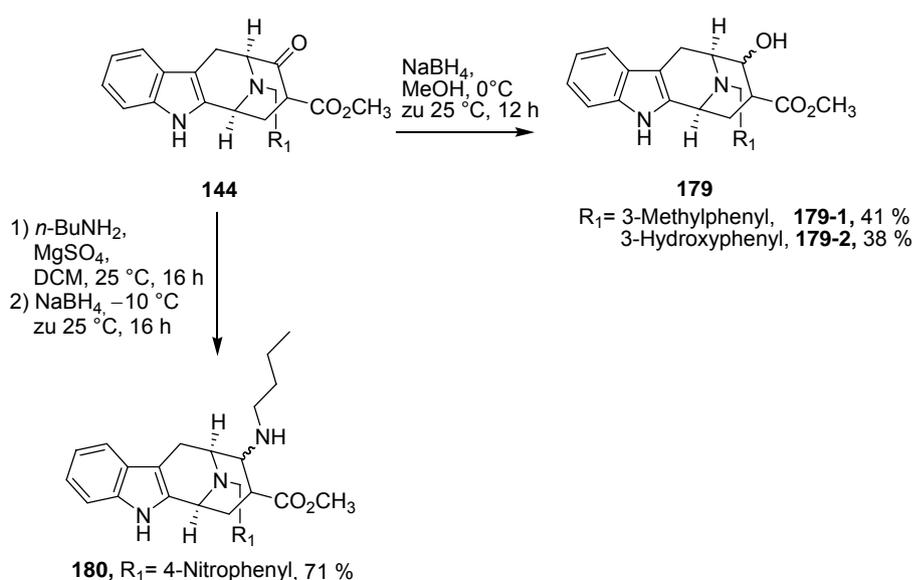
Schema 35. Suzuki- und Sonogashira-Reaktion an fester Phase.

Zusammenfassend konnten 5-substituierte *D,L*-Tryptophane erfolgreich mit verschiedenen Aldehyden kombiniert werden, was zu racemischen 2-substituierten  $\beta$ -Ketoestern **176** und **178** in 15-51 % Ausbeute führte. Auch das elektronenreiche 2-Methoxy-Cycloocta[*b*]indol **176-6** war zugänglich in 15 % Ausbeute.

Trotz der breiten Anwendbarkeit der Synthesesequenz auf fester Phase zeigte sich, dass die Synthese in Lösung auf die Verwendung einfacher Aldehyde wie in den Verbindungen **144-1** bis **144-3** beschränkt blieb. Weitere Arbeiten in Lösung<sup>99,109</sup> von Wolfram Wilk ergaben z.B. für die Verbindung **144-56** komplexe Produktmischungen nach der Dieckmann-Zyklisierung.

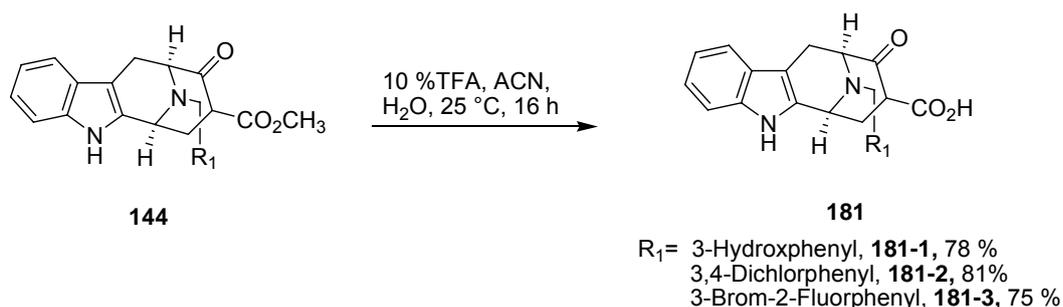
#### 4.4.6.6 Derivatisierung der Cycloocta[*b*]indole über Reduktion und reduktive Aminierung der $\beta$ -Ketogruppe

Weitere Derivatisierungen der Alkaloide konnten durch Reduktion oder reduktive Aminierung der Ketogruppe<sup>108</sup> erreicht werden (Schema 36). Dafür wurden die  $\beta$ -Ketoester **144** mit 5 Äqu. NaBH<sub>4</sub> bei 0 °C für 8 h gerührt, was zu den korrespondierenden  $\beta$ -Hydroxyestern **179** nach saurer Aufarbeitung in mäßiger bis guter Ausbeute führte.<sup>111</sup> Reduktive Aminierung von **144-5** benötigte eine lange Reaktionszeit aufgrund der geringen Reaktivität der  $\beta$ -Keto-Gruppe.<sup>110</sup> Die Bildung des Imins wurde über Nacht durchgeführt, gefolgt von einer Reduktion bei -5 °C, was zum  $\beta$ -Aminoester **180** in 71 % Ausbeute führte.



**Schema 36.** Derivatisierung der  $\beta$ -Ketoester **144** über Reduktion bzw. reduktive Aminierung.

#### 4.4.6.7 Synthese der $\beta$ -Ketosäuren **181**



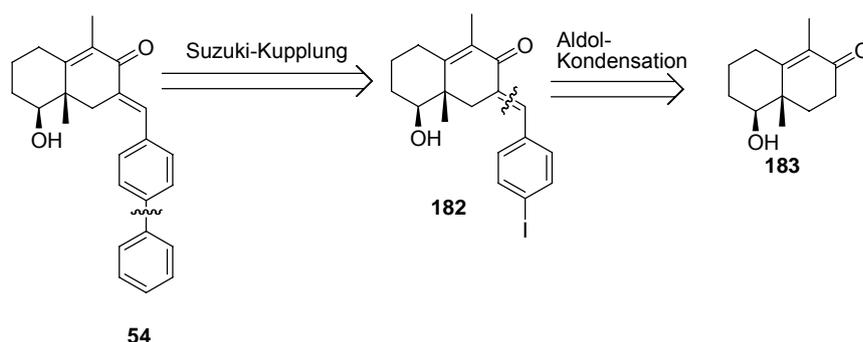
#### Schema 37. Synthese der $\beta$ -Ketosäuren **181**.

Um die Löslichkeit der Verbindungen **144** zu erhöhen, wurde eine kleine Anzahl  $\beta$ -Ketoester in die entsprechenden Säuren **181** überführt (Schema 37). Dazu genügte es, die Ester über Nacht in Wasser/Acetonitril mit 15 % TFA stehen zu lassen. Die Reaktionsmischung konnte danach direkt durch präparative HPLC aufgereinigt werden. Die Verseifungen verliefen quantitativ. Die Ausbeuten zwischen 75 und 81 % beziehen sich auf die Verseifung einschließlich präparativer HPLC. Edukt wurde in keinem Fall gefunden. Allerdings waren die Säuren **181** nur eingeschränkt bei Raumtemperatur haltbar und zersetzten sich beim Erhitzen auf 60 °C spontan.

## 4.5 Kombinatorische Synthese der Dekaline

Wie in Abschnitt 2.3.6 und in der Dissertation von Michael Scheck gezeigt werden konnte, stellt das Dekalin-Grundgerüst einen herausragenden Startpunkt für die Entwicklung neuer Phosphatase-Inhibitoren dar.<sup>67</sup> Nach der in der Dissertation von Michael Scheck beschriebenen Syntheseroute sollten ungefähr 200 neue Dekaline synthetisiert werden.

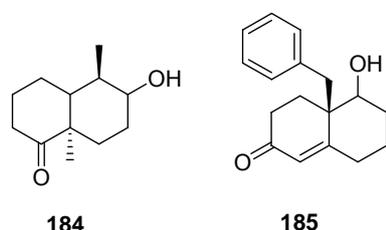
Am Beispiel des Inhibitors **54** der dual-spezifischen Phosphatase Cdc25A soll die Retrosynthese der geplanten Dekalin-Derivate gezeigt werden (Schema 38):



**Schema 38.** Retrosynthese des Dekalins **54**.

Das substituierte Dekalin-Derivat **54** könnte retrosynthetisch aus einer Sonogashira-Reaktion aus den entsprechenden Aryljodiden **182** erhalten werden. Die ungesättigten Ketone **182** wiederum sind durch eine Aldol-Kondensation an fester Phase aus den Dekalin-Grundgerüsten herstellbar.

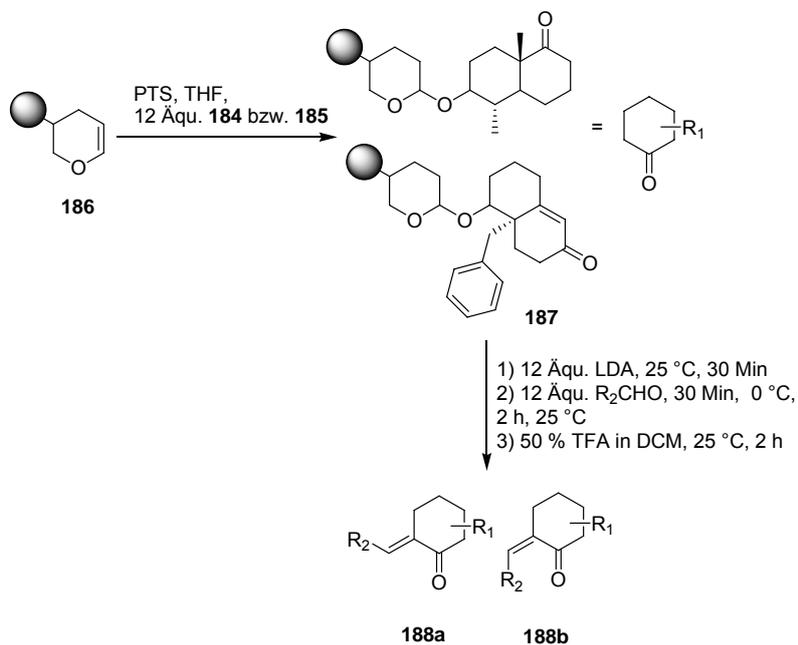
Dabei wurden in einem ersten Schritt die in Abbildung 36 beschriebenen Dekaline **184** und **185** (hergestellt von Marc Kühn und Joaquin Gomis)<sup>67</sup> über die Alkohol-Funktion an das Dihydropyran-Harz angeknüpft (Schema 39).<sup>111</sup>



**Abbildung 36.** Verwendete Dekalin-Grundgerüste **184** und **185**.

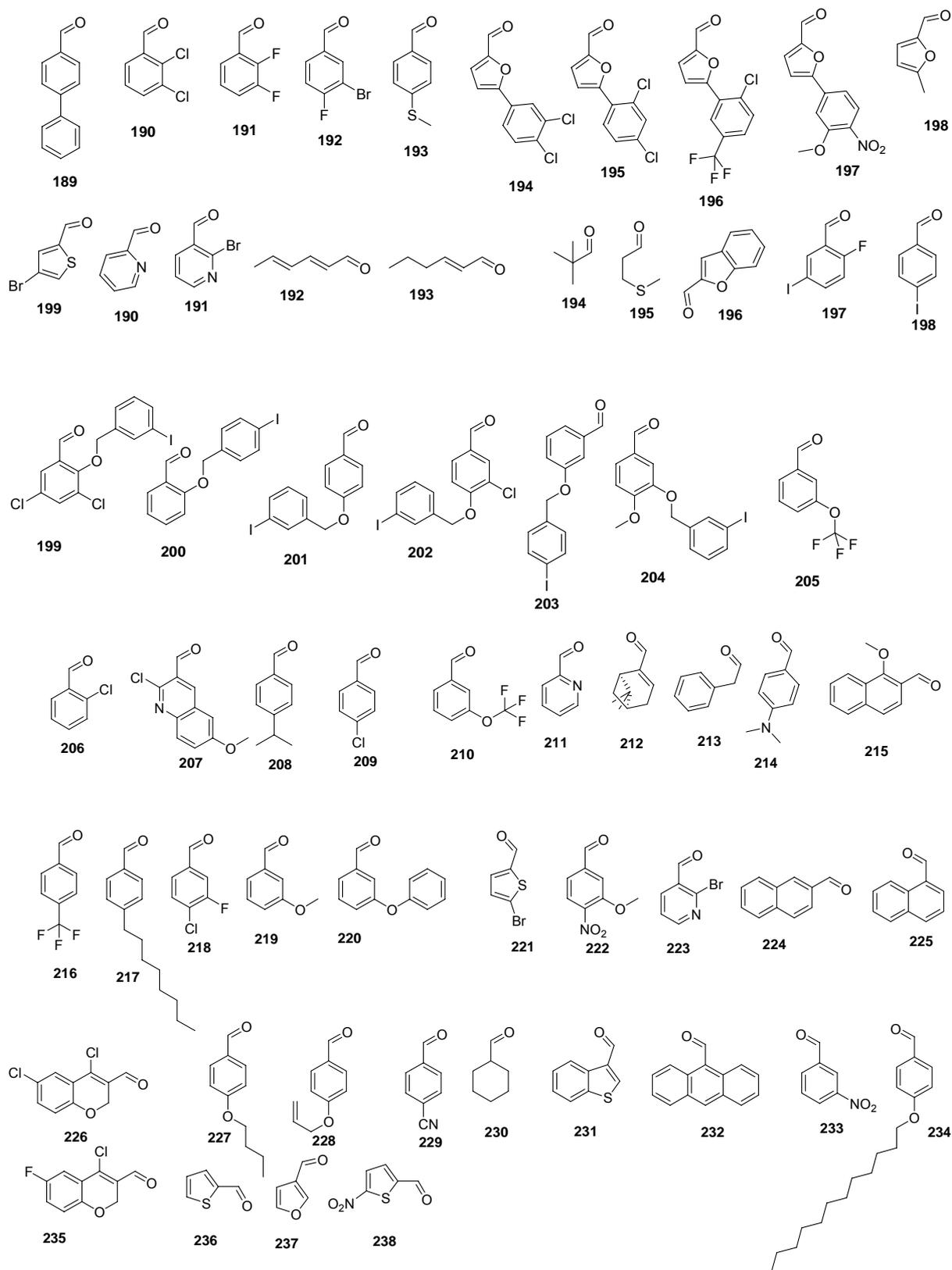
Der Beladungsgrad wurde durch Abspaltung der Grundgerüste **184** und **185** von der festen Phase nachgewiesen, wobei Menge und Reinheit des abgespaltenen

Produktes die Beladung ergaben. Der Beladungsgrad betrug in Analogie zur Dissertation von Michael Scheck 1.1 mmol/g.<sup>67</sup>



**Schema 39.** Aldol-Kondensation am Dekalin-Gerüst **187** an fester Phase.

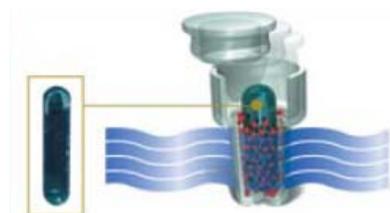
Die erste Hälfte der Bibliothek sollte durch Aldolkondensation der 2 festphasengebundenen Dekalin-Grundgerüste **187** (Schema 39) synthetisiert werden. Dazu wurden die Ketone mit 12 Äqu. LDA bei Raumtemperatur deprotoniert und bei 0 °C mit 50 Aldehyden (Abbildung 37) umgesetzt.



**Abbildung 37.** In der Aldolkondensation verwendete Aldehyde **189-238**.

Die Durchführung der Reaktionen erfolgte nach der Teebeutel-Methode, bei der sich das Harz in lösungsmitteldurchlässigen Mikroreaktoren (Kans) mit netzartiger Hülle

befindet. Die Kennzeichnung und Zuordnung der einzelnen Verbindungen erfolgt über gekapselte Mikrochips, die sich zusammen mit dem Harz in den Kans in der Reaktionslösung befinden (Abbildung 38).<sup>114</sup> Die Tags enthalten einen individuellen Code, der über ein externes Lesegerät ausgelesen werden kann.

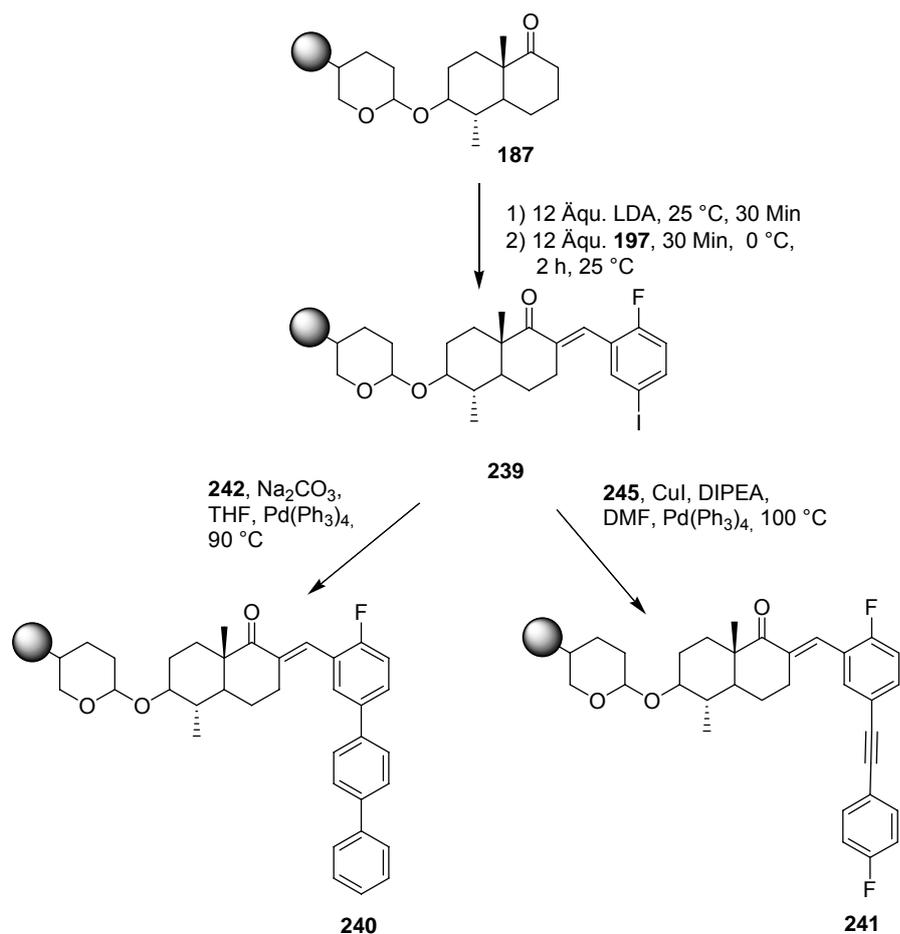


**Abbildung 38.** IroriKan mit Radiofrequenz-tag.<sup>114</sup>

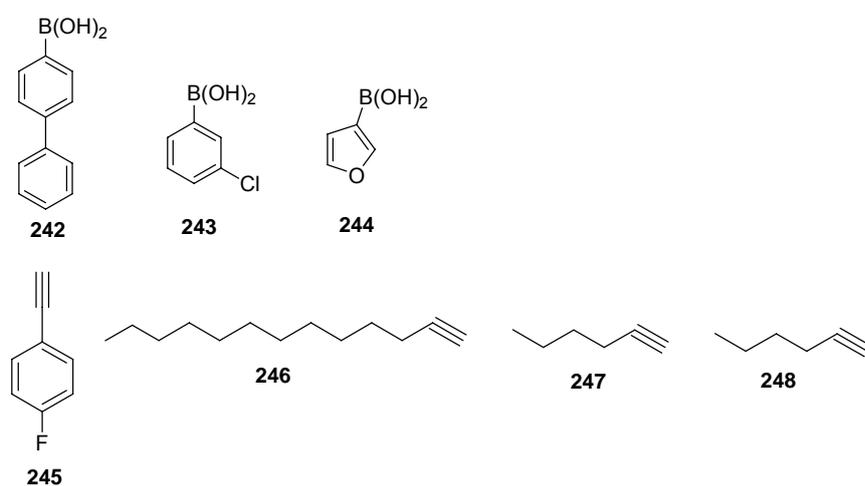
Das *trans*- zu *cis*-Verhältnis von **188** variierte stark in Abhängigkeit vom eingesetzten Aldehyd. Bei Verwendung von **206** lag das *trans*:*cis*(**188a**:**188b**)-Verhältnis bei 1:1, für **207** bei 12:1, für die meisten Verbindungen lag es zwischen 8:1 und 10:1. Generell konnte eine große Bandbreite von aliphatischen, einfach und mehrfach ungesättigten, sowie auch aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden eingesetzt werden. Die Ausbeuten an Kondensationsprodukt variierten stark in Abhängigkeit vom eingesetzten Aldehyd zwischen 90 und 8 % über 2 Stufen und präparative HPLC. In fast allen Fällen wurde noch zwischen 10 und 50 % Edukt **187** gefunden, was jedoch über eine präparative HPLC problemlos abgetrennt werden konnte. Nach dieser ersten Synthesestufe konnten ca. 108  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone hergestellt werden. Die Reinheit der Verbindungen lag dabei in allen Fällen zwischen 95 und 99 %.

#### 4.6 Derivatisierung der Dekaline über Pd-vermittelte Kreuzkupplungen

Die Aldolkondensationsprodukte der Aldehyde **197-204** wurden als Ausgangspunkt für weitere Derivatisierungen über Pd-vermittelte Kreuzkupplungen wie Suzuki- und Sonogashira-Kupplungen (Schema 40) mit den in Abbildung 39 gezeigten Boronsäuren und Alkinen **242-248** nach den in der Dissertation von Michael Scheck<sup>67</sup> beschriebenen Methoden eingesetzt und lieferte die Dekaline **188-118** bis **188-213** in 2-15 % Gesamtausbeute.<sup>67</sup>



**Schema 40.** Weitere Derivatisierung der Dekaline über Suzuki- und Sonogashira-Kupplungen, gezeigt an Verbindung **239**.



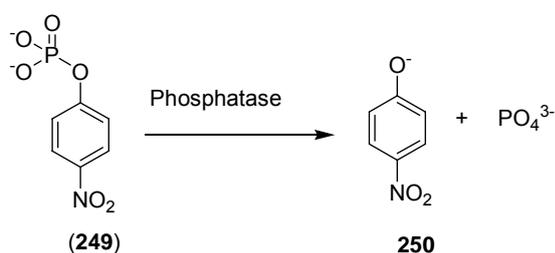
**Abbildung 39.** Verwendete Boronsäuren und Alkine zur weiteren Derivatisierung der Dekaline.

## 5. Biologische Evaluierung der Verbindungsbibliotheken

### 5.1 Screening der Bibliotheken auf Phosphatase Inhibition

#### 5.1.1 Inhibition von Cdc25A durch Indolo[2,3-a]chinolizidine

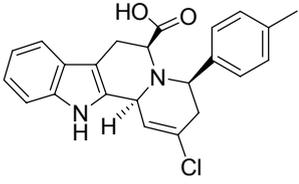
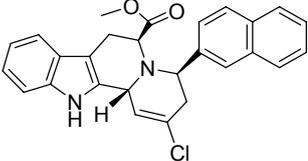
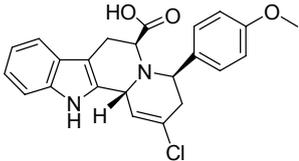
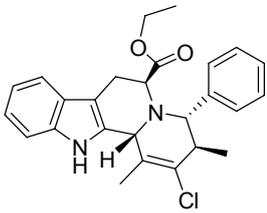
Um zu überprüfen, ob die kombinierte Anwendung von BIOS und SCONP für Cdc25A zu neuen Inhibitoren mit geringerer struktureller Komplexität führt, wurde die Bibliothek der Indolo[2,3-a]chinolizidine von PD Heino Prinz und Heike Rimpel auf 8 repräsentative Phosphatasen aus der Gruppe der Tyrosin-Phosphatasen (MptpA und B, SHP-2 und VE-Ptp), dual-spezifischen Phosphatasen (Cdc25A und VHR) sowie Serin-Threonin-Phosphatasen (PP1 und 2) gescreent (Tabellen 13-15).



**Schema 41.** Bestimmung der Phosphatase-Aktivität in Gegenwart von *p*-NPP.

Die Inhibition der Phosphatasen wurde über den Umsatz von *p*-Nitrophenylphosphat (249) (*p*NPP) in Gegenwart der entsprechenden Phosphatase und des Inhibitors bestimmt (Schema 41). Dabei dient *p*NPP als Substrat und seine Dephosphorylierung wird über die Änderung der Extinktion bei 405 nm bestimmt. Dabei sollte beachtet werden, dass *p*NPP im Gegensatz zu den in Abschnitt 2.1 beschriebenen Phosphopeptiden nicht das natürliche Substrat der Phosphatasen ist. Für die Phosphatasen MptpA, VHR, Ptp1b, PP1 und PP2, Shp-2 sowie VE-Ptp wurde keine oder nur schwache Inhibition beobachtet (siehe Tabelle 19 und 20). Für die dual-spezifische Phosphatase Cdc25A lieferte die Indolo[2,3-a]chinolizidin-Bibliothek 4 Verbindungen mit einem IC<sub>50</sub> unter 40 μM (Tabelle 13). Eine klare Struktur-Aktivitäts-Analyse konnte jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Hits nicht durchgeführt werden. Dabei zeigten 3 Verbindungen einen IC<sub>50</sub> zwischen 20 und 30 μM und lagen dabei trotz geringerer, struktureller Komplexität im Bereich der in Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Naturstoffe. Darüber hinaus wurde außer Cdc25A keine andere Phosphatase gehemmt. Dadurch konnte bewiesen werden, dass die kombinierte Anwendung von BIOS und SCONP ausgehend von Naturstoffen zu neuen synthetisch leichter zugänglichen Inhibitoren führen kann.

**Tabelle 13.** Inhibitoren der Cdc25A mit Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Gerüst.

Eintrag	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		Cdc25A	Ptp1b	SHP-2	MptpA	VHR	Cdc25A
1	 <b>96-3d</b>	20.3± 7.9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
2	 <b>80-20c</b>	29.1± 1.7	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
3	 <b>96-4c</b>	32.8± 14.6	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
4	 <b>126-6a</b>	39.2± 11.9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

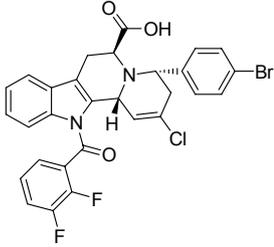
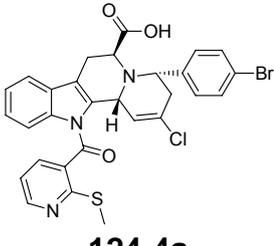
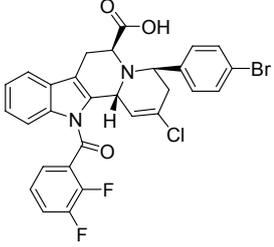
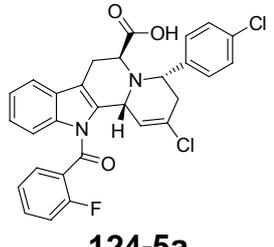
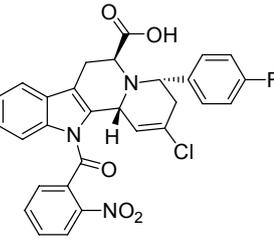
<sup>[a]</sup>Alle IC<sub>50</sub>-Werte wurden über mindestens drei unabhängige Bestimmungen berechnet

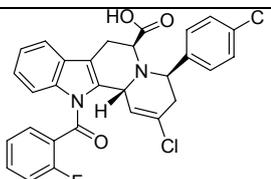
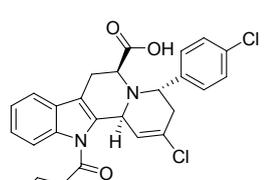
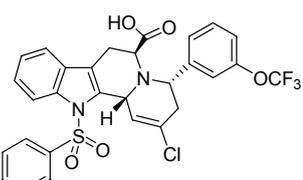
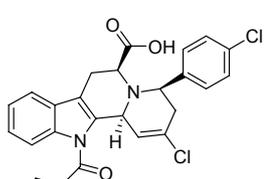
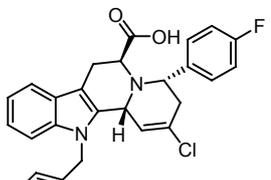
n.a. keine Inhibition bei 100 μM Konzentration des Inhibitors

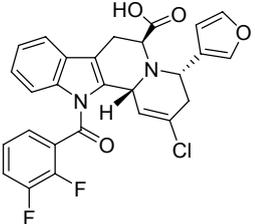
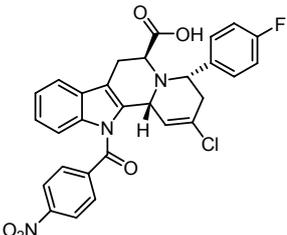
### 5.1.2 Inhibition von MptpB durch Indolo[2,3-*a*]chinolizidine

Für die Tyrosinphosphatase MptpB wurden unter den 350 synthetisierten Indolo[2,3-*a*]chinolizidinen 15 starke Inhibitoren mit einem IC<sub>50</sub><10 μM gefunden. Die Hit-Rate war mit 2.4 % sehr hoch (Tabelle 14).

**Tabelle 14.** Selektierte MptpB-Inhibitoren mit Indolo[2,3-a]chinolizidin-Gerüst.

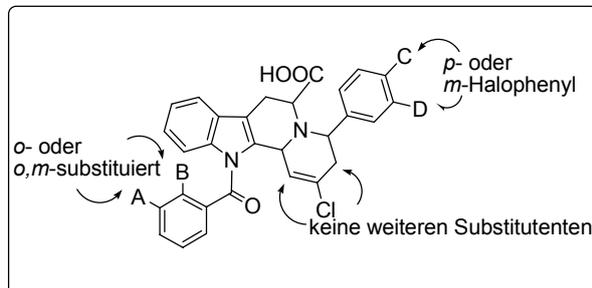
Eintrag	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		MptpB	Ptp1b	SHP-2	MptpA	VHR	Cdc25A
1	 <b>124-3a</b>	1.13 ± 0.63	80.2 ±7.28	81.2 ±4.66	61.5 ±6.17	78.2 ±8.98	n.a.
2	 <b>124-4a</b>	2.38 ± 1.17	n.a.	90.1 ± 15.7	n.a.	n.a.	51.0± 9.79
3	 <b>124-3c</b>	3.42 ±1.51	95.5 ±2.53	n.a.	93.0 ±8.49	n.a.	n.a.
4	 <b>124-5a</b>	3.45 ±1.66	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
5	 <b>124-28a</b>	4.38 ±3.62	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Eintrag	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		MtpB	Ptp1b	SHP-2	MtpA	VHR	Cdc25A
6	 <b>124-5c</b>	8.20 ±1.79	95.1 ±6.09	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
7	 <b>124-5b</b>	14.2 ±6.30	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
8	 <b>124-6a</b>	15.4 ±3.97	82.8 ±8.49	93.6 ±10.4	n.a.	n.a.	n.a.
9	 <b>124-5d</b>	33.7± 3.72	93.1 ±3.62	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
10	 <b>124-18a</b>	37.5 ±6.16	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Eintrag	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		MptpB	Ptp1b	SHP-2	MptpA	VHR	Cdc25A
11	 <b>124-7a</b>	65.5 ±6.16	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
12	 <b>124-16a</b>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

<sup>[a]</sup>Alle IC<sub>50</sub>-Werte wurden über mindestens drei unabhängige Bestimmungen berechnet

n.a. keine Inhibition bei 100 μM Konzentration des Inhibitors



**Abbildung 40.** SAR für MptpB für die Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Bibliothek.

Analyse der Hits zeigte, dass alle Inhibitoren eine Vinylchlorid-Funktion im D-Ring (siehe Abschnitt 4.2.3) enthielten, strukturell ähnliche Indolo[2,3-*a*]chinolizidine mit einer Keto- oder Amino-Funktion im D-Ring (hergestellt von Ivan Reis Corrêa) waren inaktiv.<sup>79</sup> Darüber hinaus führte eine freie Carbonsäure und eine *o*- oder *o*/*m*-Disubstitution mit *N*-Acyl-Substituenten am Indol-Stickstoff zu Inhibitoren mit höchster Aktivität (siehe Tabelle 14, Einträge 1-9, sowie Abbildung 40). Die aktivsten Verbindungen stammen von *p*-Halobenzaldehyd-substituierten Iminen und größere Substituenten oder Heterozyklen führten zu einer Reduktion oder sogar zu einem kompletten Verlust der Aktivität (Tabelle 14, Einträge 8 und 11). Im Vergleich zwischen R<sub>4</sub>=*o*-Nitrobenzyl und R<sub>4</sub>=*o*-Nitrobenzoyl war der IC<sub>50</sub>-Wert für die

---

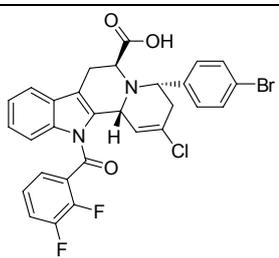
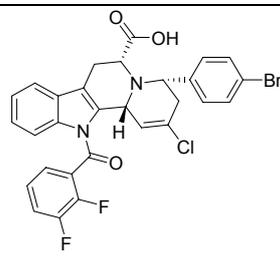
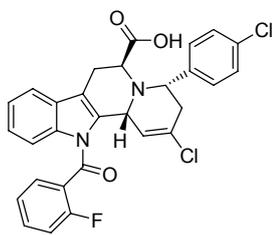
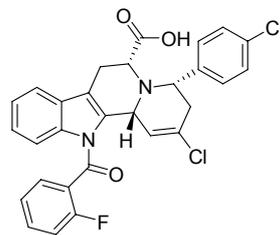
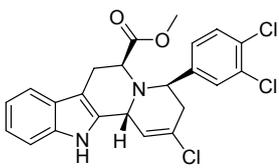
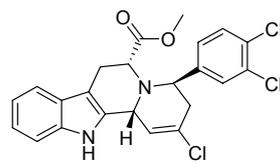
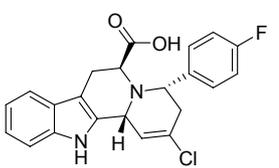
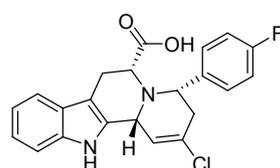
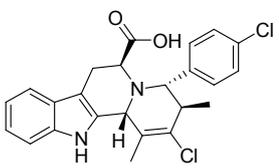
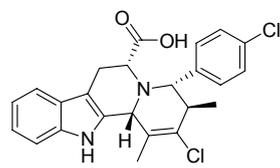
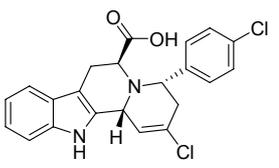
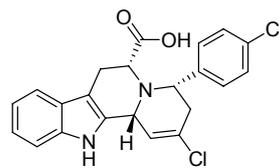
benzylierte Verbindung **124-18a** ungefähr neunmal so hoch (Tabelle 14, Einträge 5 und 10). Für  $R_4 = p$ -Nitrobenzoyl (Tabelle 14, Eintrag 12) ging die Aktivität komplett verloren. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass auch die Carbonylgruppe des Acyl-Substituenten in die Bindung eingebunden ist, dass aber die Orientierung der Substituenten am Acyl-Rest (*o/m* im Vergleich zu *p*) noch eine größere Rolle spielt. Im Vergleich zwischen den verschiedenen Diastereoisomeren zeigte sich, daß das Hauptdiastereomer mit (12b*R*,4*S*)-Konfiguration der beste Inhibitor war (Tabelle 14, Einträge 1, 2, 4, 5 und 8). Wurde die Konfiguration an der 4-Position invertiert zur (12b*R*,4*R*)-Konfiguration, so war der  $IC_{50}$ -Wert ungefähr doppelt so hoch (vergleiche Einträge 1 und 3, sowie 4 und 6, Tabelle 14). Wurde dagegen die Konfiguration an der 12b-Position umgekehrt zur (12b*S*,4*S*)-Konfiguration, so zeigte sich ein ca. dreifach erhöhter  $IC_{50}$ -Wert (vergleiche Tabelle 14, Einträge 4 und 7). Für die (12b*S*,4*R*)-Konfiguration schließlich zeigt sich ein ca. 8-fach erhöhter  $IC_{50}$ -Wert (vergleiche Einträge 4 und 9, Tabelle 14).

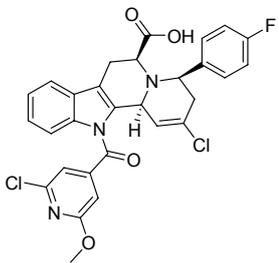
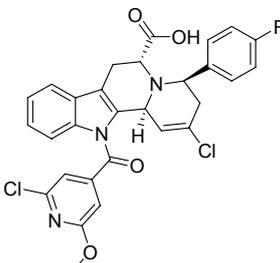
Betrachtet man die Selektivität der gefundenen Inhibitoren, so zeigte sich, dass die Indolochinolizidine trotz der großen, strukturellen Ähnlichkeit in der katalytischen Domäne der Phosphatasen oftmals äußerst selektive Inhibitoren für eine Phosphatase oder einige, wenige Phosphatasen waren. So inhibierten die Verbindungen **124-28a** und **124-5b** (Tabelle 14, Einträge 5 und 7) selektiv nur MptpB. Alle anderen Inhibitoren zeigten eine Selektivität von mindestens 5:1 für MptpB. MptpA, VHR, SHP-2 sowie die Serin-Threonin-Phosphatasen PP1 und 2 wurden nicht gehemmt.

### **5.1.3 Vergleich zwischen der Phosphatase-Inhibition zwischen Indolo[2,3-*a*]chinolizidinen mit (*R*)- oder (*S*)-Konfiguration an Positon 6**

Wie in Abschnitt 4.2.4 beschrieben, ist die Konfiguration von Inhibitoren oftmals entscheidend für ihre Stärke und Selektivität, da Enzyme in der Lage sind, die Konfigurationen zu unterscheiden, was unter anderem auch bei der kinetischen Racematspaltung genutzt wird.

**Tabelle 15.** Vergleich der IC<sub>50</sub>-Werte für verschiedene Konfigurationen an Position 6 der Indolo[2,3-a]chinolizidine für MptpB und SHP-2.

Eintrag	Struktur	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup> (Phosphatase)	Struktur	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup> (Phosphatase)
1		1.13 ± 0.63 (MptpB)		1.23 ± 0.70 (MptpB)
	<b>124-3a</b>		<b>124-33a</b>	
2		3.45 ±1.66 (MptpB)		1.21 ±0.06 (MptpB)
	<b>124-8a</b>		<b>124-34a</b>	
3		n.a. (MptpB)		2.33 ±0.98 (MptpB)
	<b>80-32a</b>		<b>80-30a</b>	
4		n.a. (MptpB)		9.82 ±3.34 (MptpB)
	<b>96-18a</b>		<b>108-4a</b>	
5		n.a. (MptpB)		43.3 ±5.0 (MptpB)
	<b>96-19a</b>		<b>108-1a</b>	
6		n.a. (MptpB)		53.7 ±12.8 (MptpB)
	<b>96-7a</b>		<b>108-3a</b>	

Eintrag	Struktur	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup> (Phosphatase)	Struktur	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup> (Phosphatase)
7		n.a. (SHP-2)		4.01 ±1.24 (SHP-2)
	<b>124-30d</b>		<b>124-29d</b>	

<sup>[a]</sup> Alle IC<sub>50</sub>-Werte wurden über mindestens drei unabhängige Bestimmungen berechnet

n.a. keine Inhibition bei 100 μM-Konzentration des Inhibitors

Um zu überprüfen, ob neben der Konfiguration an den Positionen 4 und 12b auch die Konfiguration an Position 6 eine Rolle spielt, wurden für die stärksten Inhibitoren aus Tabelle 14 auch die an Position 6 epimere Verbindung synthetisiert und auf verschiedene Phosphatasen gescreent. Dabei wurden oftmals signifikante Unterschiede in der Inhibition beobachtet. Im Vergleich zwischen den tetrazyklischen, acylierten Säuren zeigte sich für die Inhibition von MptpB kaum ein Unterschied. Die IC<sub>50</sub>-Werte der an Position 6 *R*-konfigurierten Verbindungen lagen ungefähr im Bereich der (*S*)-konfigurierten Verbindungen oder waren geringfügig besser (siehe Tabelle 15, Einträge 1 und 2). Interessanterweise zeigte Verbindung **124-29d** (Tabelle 15, Eintrag 7) eine starke Inhibition der Phosphatase SHP-2 mit einem IC<sub>50</sub> von 4.01 μM, während bei der epimeren Verbindung **124-30d** keine Inhibition detektiert werden konnte. Generell zeigte die Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Bibliothek nur einige schwache Inhibitoren von SHP-2, Verbindung **124-29d** war eine Ausnahme. Bei den tetrazyklischen Säuren und Estern war hingegen der Unterschied zwischen (*R*)- und (*S*)-Konfiguration an Position 6 erheblich größer (siehe Tabelle 15, Einträge 3-6). Wie in Abschnitt 5.1.2 beschrieben, war für die Inhibition von MptpB eine *N*-Acylierung am Indol-Stickstoff essentiell für die Inhibition, nichtacylierte Säuren waren nur sehr schwache Inhibitoren (vergleiche Tabelle 15, Einträge 4-6). Für einige, tetrazyklischen Säuren mit (*R*)-Konfiguration an Position 6 zeigte sich für manche Verbindungen eine mäßige bis starke Inhibition (Tabelle 15, Einträge 4-6). Die entsprechenden, tetrazyklischen Säuren mit (*S*)-Konfiguration waren inaktiv. Für

---

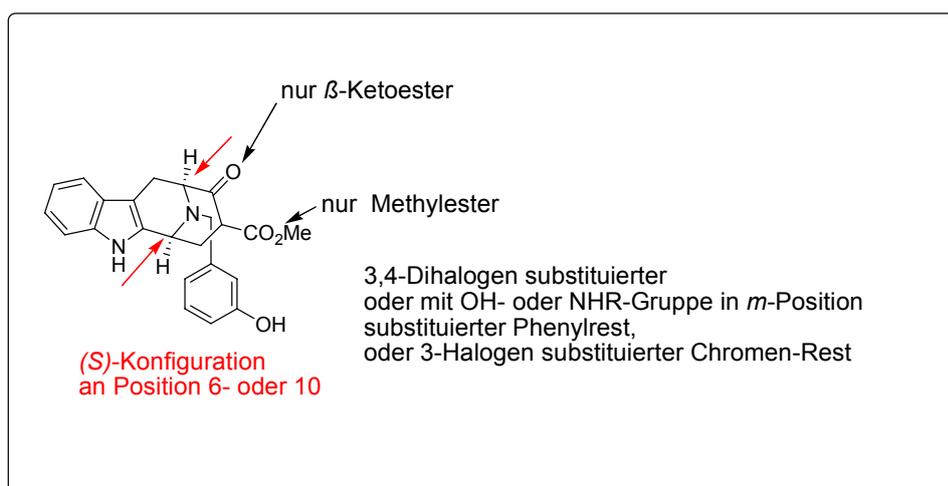
den tetrazyklischen Ester **80-32** war der Unterschied noch größer, Verbindung **80-30** inhibierte MtpB in unteren, mikromolaren Bereich, während die epimere Verbindung **80-32** inaktiv war (Tabelle 15, Eintrag 3).

#### 5.1.4 Screening der Cycloocta[*b*]indol-Bibliothek auf Phosphatase-Inhibition

Wie die Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Bibliothek wurde auch die Cycloocta[*b*]indol-Bibliothek von PD Heino Prinz und Heike Rimpel auf Inhibition von 8 repräsentativen Phosphatasen aus der Gruppe der Tyrosin-Phosphatasen (MtpA und B, SHP-2, TC-PTPN2 und VE-Ptp), dual-spezifischen Phosphatasen (Cdc25A und VHR) sowie Serin-Threonin-Phosphatasen (PP1 und 2) getestet (Tabelle 16).

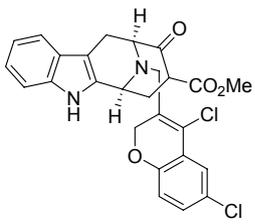
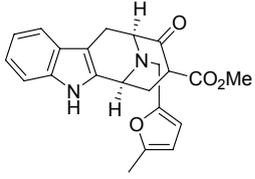
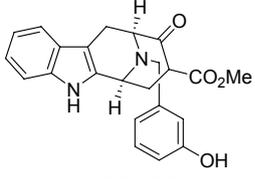
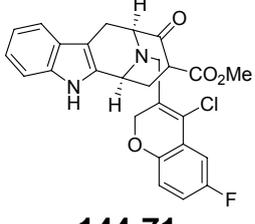
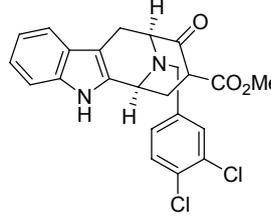
Die Ergebnisse des Screens sind in Abbildung 41 und Tabelle 16 dargestellt. Verbindungen mit einem  $IC_{50} < 10 \mu M$  werden als Hits betrachtet. Der Screen enthielt potente Inhibitoren für MtpB. Die Phosphatasen MtpA, PP1, PP2, VHR sowie SHP-2 wurden nicht inhibiert. Alle Hits zeigen vielversprechende Selektivität der Inhibition von MtpB gegenüber den Phosphatasen Cdc25A, MtpA und SHP-2 genauso wie TC-PTPN2. Die potentesten Inhibitoren zeigen  $IC_{50}$ -Werte im unteren, mikromolaren Bereich und waren mindestens 15-fach selektiv für MtpB (siehe Tabelle 16 und Abbildung 42). Interessanterweise inhibierte die Verbindung **144-71** selektiv MtpB ohne andere Phosphatasen zu inhibieren (Tabelle 16, Eintrag 4). Bemerkenswerterweise enthielt die Verbindungsbibliothek auch einen Inhibitor von Ptp1b mit einem  $IC_{50}$  von  $8.90 \mu M$  (Tabelle 16, Eintrag 8). Leider wurde auch die stark homologe TC-PTP in gleichem Ausmaß gehemmt.<sup>26</sup> Aus dem MtpB-Inhibitionsprofil konnte eine klare Struktur-Aktivitäts Beziehung abgeleitet werden: In allen Fällen zeigten die Verbindungen mit natürlicher (*S*)-Konfiguration an den Positionen 6 und 10 die beste Inhibition, während das unnatürliche (*R*)-Enantiomer komplett inaktiv war (vergleiche Einträge 3 und 14, Tabelle 16). Darüber hinaus erwies sich die  $\beta$ -Ketoestergruppe als essentiell für die Inhibition von MtpB, da Reduktion der  $\beta$ -Keto-Gruppe die Aktivität vollständig verschwinden ließ (Tabelle 16, vergleiche Einträge 3 und 17). Im Überblick enthielten die meisten Inhibitoren eine *m,p*-Disubstitution mit elektronenziehenden Substituenten auf einem Benzyl-Rest an *N* $\beta$  (Tabelle 16, Einträge 5 und 6) wie beispielsweise die 3,4-Dichlorbenzyl-substituierte Verbindung **144-26** mit einem  $IC_{50}$  von  $8.1 \mu M$  (siehe Tabelle 16, Eintrag 5). Ersatz des Chlorides in der *m*-Position führte zu einem signifikanten

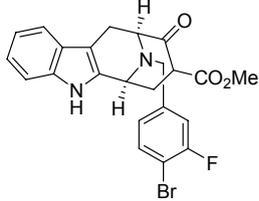
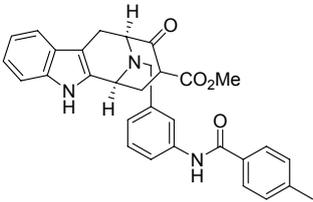
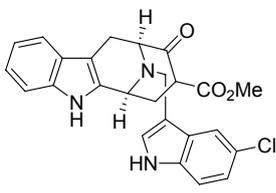
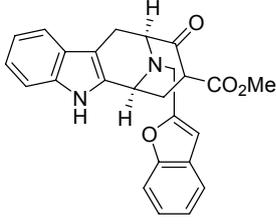
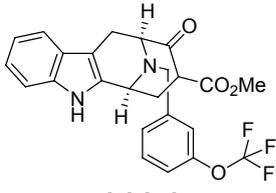
Abfall der Inhibition (Tabelle 16, vergleiche Einträge 5 und 12). Im Kontrast dazu führte der Ersatz der *m,p*-Dichlorbenzyl-Gruppe durch eine *m*-Brom-*p*-Fluorbenzyl-Gruppe zu einem IC<sub>50</sub> von 10.7 µM (Tabelle 16, vergleiche Einträge 5 und 6). Die Aktivität wurde zu einem gewissen Grad durch die Verwendung der 3-Trifluormethoxybenzyl-Gruppe an Nß (siehe Eintrag 11, Tabelle 16) erhalten. Interessanterweise hatte der beste Inhibitor einen substituierten Chromen-Rest am Cycloocta[*b*]indol-Rest, der zu einem IC<sub>50</sub>-Wert von 4.7 und 7.1 µM (Tabelle 16, Einträge 1 und 4) führte. Die Aktivität wurde zu einem gewissen Grad erhalten, wenn substituierte 2-Furane an Nß verwendet wurden (Tabelle 16, Siehe Einträge 2 und 9). Für substituierte 3-Furane wurde keine Aktivität mehr festgestellt (Tabelle 16, Siehe Eintrag 16) genauso wie für die Plazierung eines Wasserstoffbrücken-Donors in die Nähe des Furan-Rings (Tabelle 16, Siehe Eintrag 15). Potente Inhibition wurde auch beobachtet, wenn ein Wasserstoffbrücken-Akzeptor in die *m*-Position (Tabelle 16, Einträge 3, 7 und 8) gebracht wurde. Die beste Inhibition wurde für eine OH-Gruppe in dieser Position (Eintrag 3, Tabelle 16) beobachtet. Wurde die Hydroxy-Gruppe in die *o*-Position gebracht oder in ein Amid umgewandelt, war die Aktivität schlechter (Tabelle 16, Einträge 3 und 11 sowie 3 und 7). Für die Hydroxy-Gruppe in *p*-Position ging die Aktivität verloren (Tabelle 16, Eintrag 15).

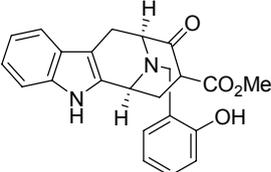
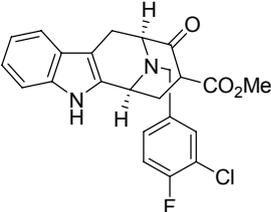
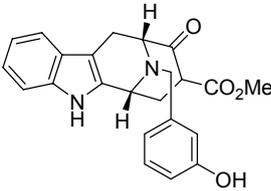
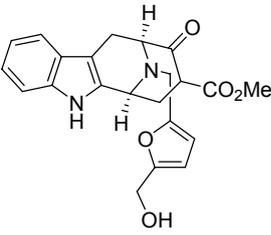
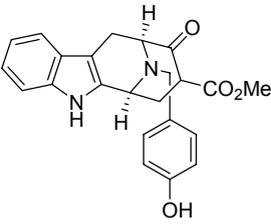


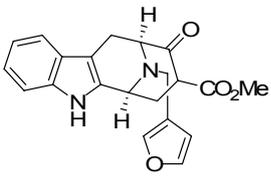
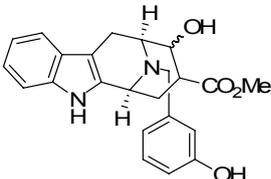
**Abbildung 41.** SAR-Analyse der Cycloocta[*b*]indol-Bibliothek für MptpB.

**Tabelle 16.** Ausgewählte Cycloocta[b]indole mit Inhibition von MptpB.

Eintrag	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		MptpB	Ptp1b	TC-PTP N2	VE-PTP	Cdc25A
1	 <p><b>144-72</b></p>	4.71 ± 1.14	84.2 ±21.0	n.a.	73.2± 6.02	n.a.
2	 <p><b>144-75</b></p>	5.95 ±1.43	34.2 ±3.13	n.a.	68.3 ±4.57	n.a.
3	 <p><b>144-41</b></p>	6.10 ± 1.17	33.6 ±16.3	n.a.	31.8 ±2.39	85.4 ±3.10
4	 <p><b>144-71</b></p>	7.04 ±0.99	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
5	 <p><b>144-26</b></p>	8.26 ±4.57	n.a.	n.a.	n.a.	97.2 ±7.05

Eintrag	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		MptpB	Ptp1b	TC-PTP N2	VE-PTP	Cdc25A
6	 <b>144-22</b>	10.7 ±7.17	63.2 ±28.3	n.a.	32.0 ±4.24	n.a.
7	 <b>144-20</b>	11.1 ±0.71	76.3 ±0.58	n.a.	73.9 ±5.10	n.a.
8	 <b>144-51</b>	11.6 ±7.43	8.90 ±0.80	10.2 ±2.3	30.2 ±4.61	n.a.
9	 <b>144-66</b>	16.1 ±3.83	n.a.	n.a.	n.a.	82.8 ±1.50
10	 <b>144-1</b>	19.4 ±2.40	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Eintrag	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		MptpB	Ptp1b	TC-PTP N2	VE-PTP	Cdc25A
11	 <b>144-13</b>	9.64 ±0.93	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
12	 <b>144-31</b>	58.5 ±4.5	91.9 ±5.1	n.a.	70.8 ±2.5	n.a.
13	 <b>163-10</b>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
14	 <b>144-35</b>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
15	 <b>144-39</b>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Eintrag	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		MptpB	Ptp1b	TC-PTP N2	VE-PTP	Cdc25A
16	 <b>144-61</b>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
17	 <b>179-1</b>	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

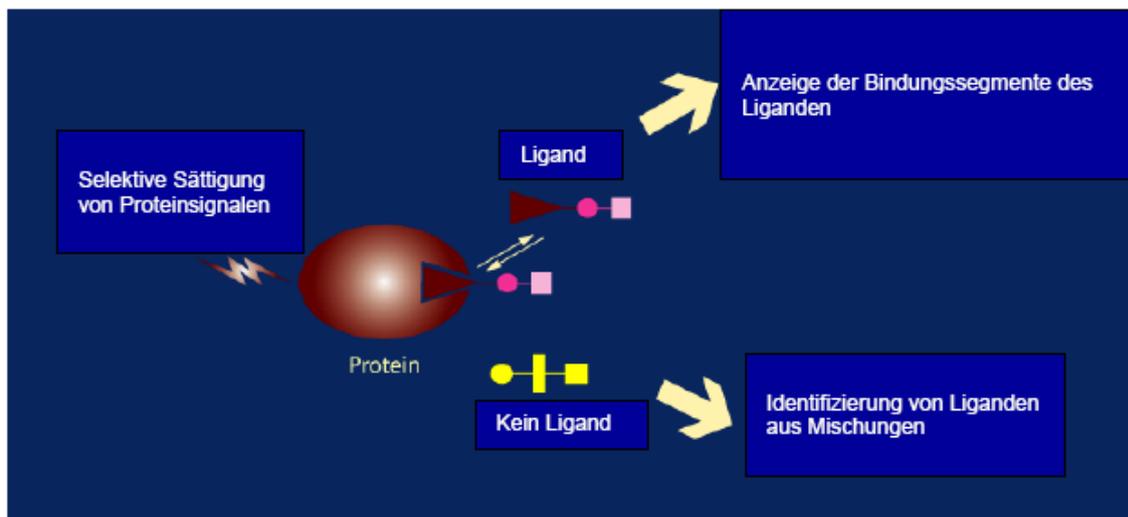
<sup>[a]</sup>Alle IC<sub>50</sub>-Werte wurden über mindestens drei unabhängige Bestimmungen berechnet

n.a. keine Inhibition bei 100 μM Konzentration des Inhibitors

## 5.1.5 Nachweis der Bindung durch NMR-Methoden

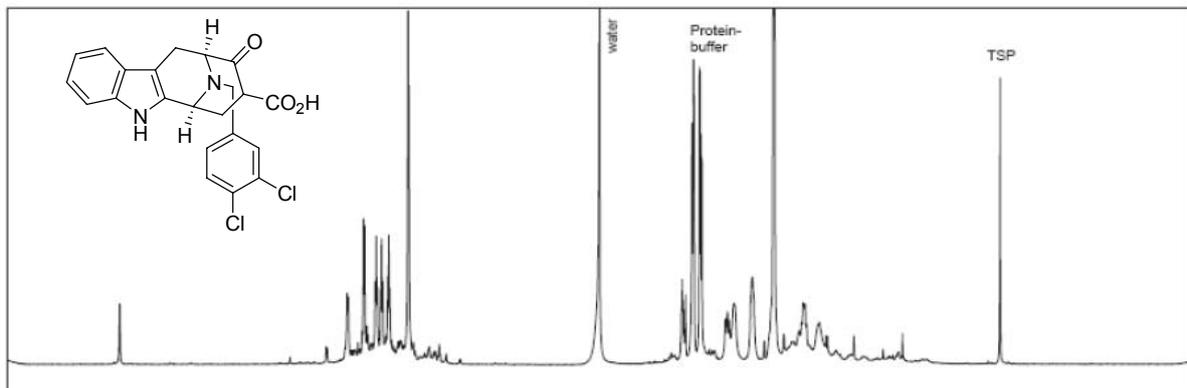
### 5.1.5.1 STD-NMR

In Kooperation mit der Gruppe um H. Schwalbe in Frankfurt sollte die Bindung einiger Inhibitoren an MptpB weiter durch NMR-spektroskopische Methoden untersucht werden.<sup>113</sup> Im STD-NMR (Sättigungs-Transfer-Differenz)-NMR werden durch bestimmte Puls-Sequenzen die Protein-Signale gesättigt. Ist ein Inhibitor gebunden, so überträgt sich die Sättigung auf den gebundenen Inhibitor und durch Diffusion des gesättigten Inhibitors in die Lösung (Abbildung 42).

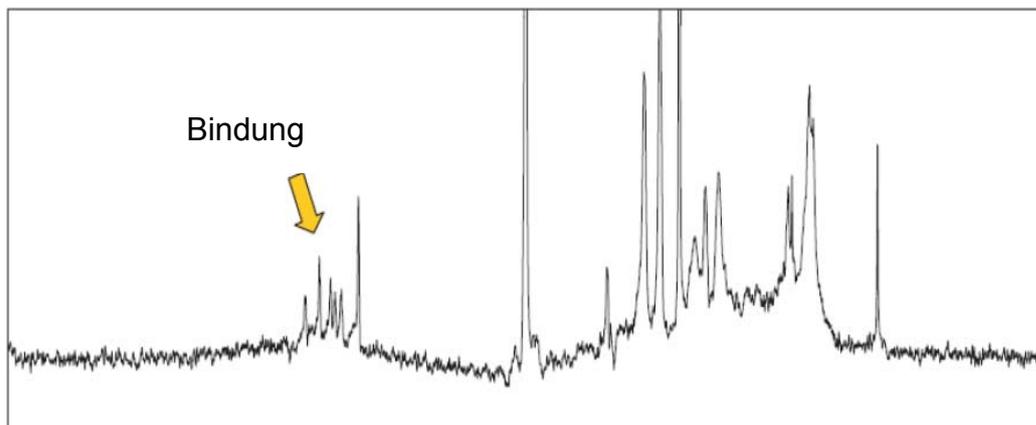


**Abbildung 42.** Prinzip des STD-NMRs.<sup>116</sup>

Ein Vorteil dieser Methode ist, dass man anhand eines Vergleiches der Signale zwischen gebundenem und ungebundenem Liganden feststellen kann, welche Teile des Moleküls für die Bindung benötigt werden. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass man nur die Bindung vom Liganden an das Protein detektieren kann und keine Aussage darüber treffen kann, wo die Bindung stattfindet. Da sowohl in der Indolo[2,3-*a*]chinolizidin- als auch in der Cycloocta[*b*]indol-Bibliothek Inhibitoren für MptpB gefunden wurden, wurden repräsentative Verbindungen aus jeder Gruppe ausgewählt. Dabei wurden zunächst der Inhibitor **124-3a** aus der Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Bibliothek und die Inhibitoren **181-1**, **181-2** und **163-20** aus der Cycloocta[*b*]indol-Bibliothek im STD-NMR untersucht, wobei **163-20** kein Inhibitor von MptpB war und als Kontrolle dienen sollte. Leider erwies sich die Verbindung **124-3a** als unlöslich unter den Pufferbedingungen und es konnten nur die Verbindungen **181-1**, **181-2** und **163-20** untersucht werden.

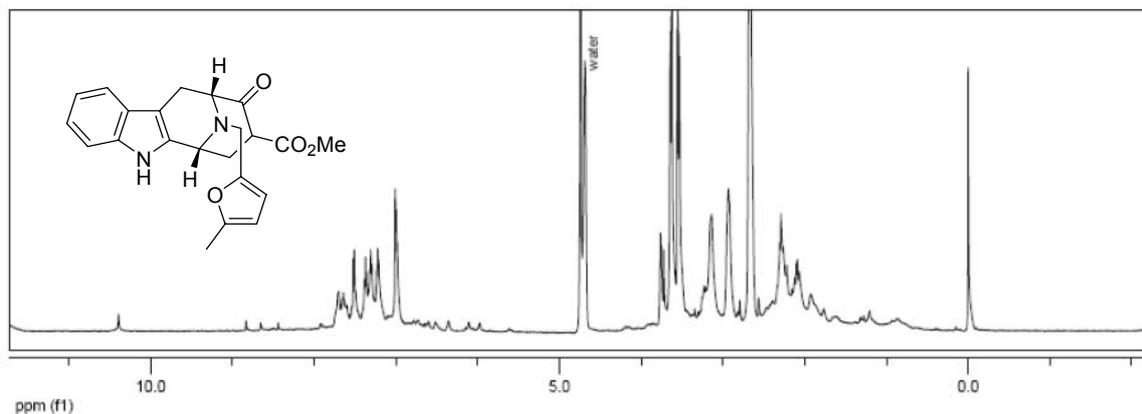


**Abbildung 43.**  $^1\text{H}$ -Spektrum von **181-2** in Gegenwart von MtpB.

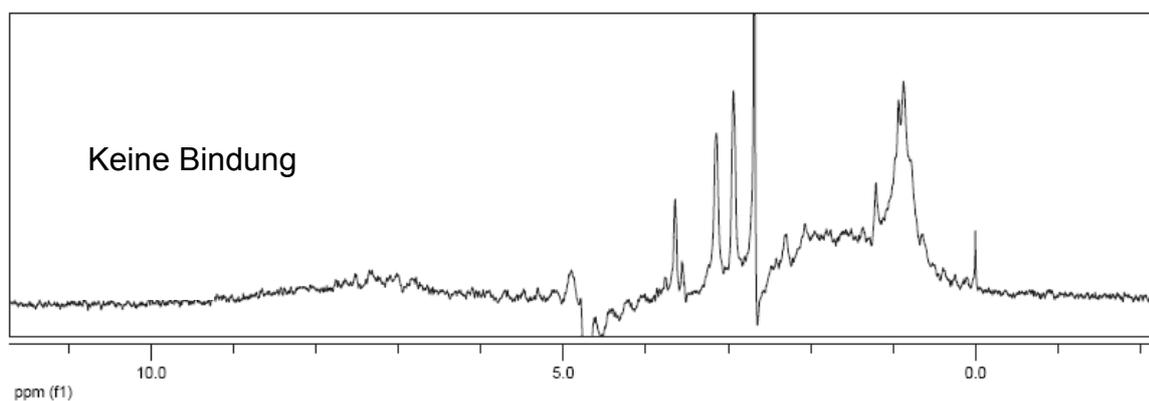


**Abbildung 44.** STD-Spektrum von **181-2** in Gegenwart von MtpB.

In STD-Spektrum von **181-2** (Abbildung 44) erkennt man ein starkes STD-Signal, wodurch eine Bindung des Liganden an MtpB gezeigt werden konnte. Ebenso konnte eine Bindung von **181-1** an MtpB durch STD-NMR nachgewiesen werden.



**Abbildung 45.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Verbindung **163-20** in Gegenwart von MtpB.



**Abbildung 46.** STD-Spektrum von **163-20** in Gegenwart von MtpB.

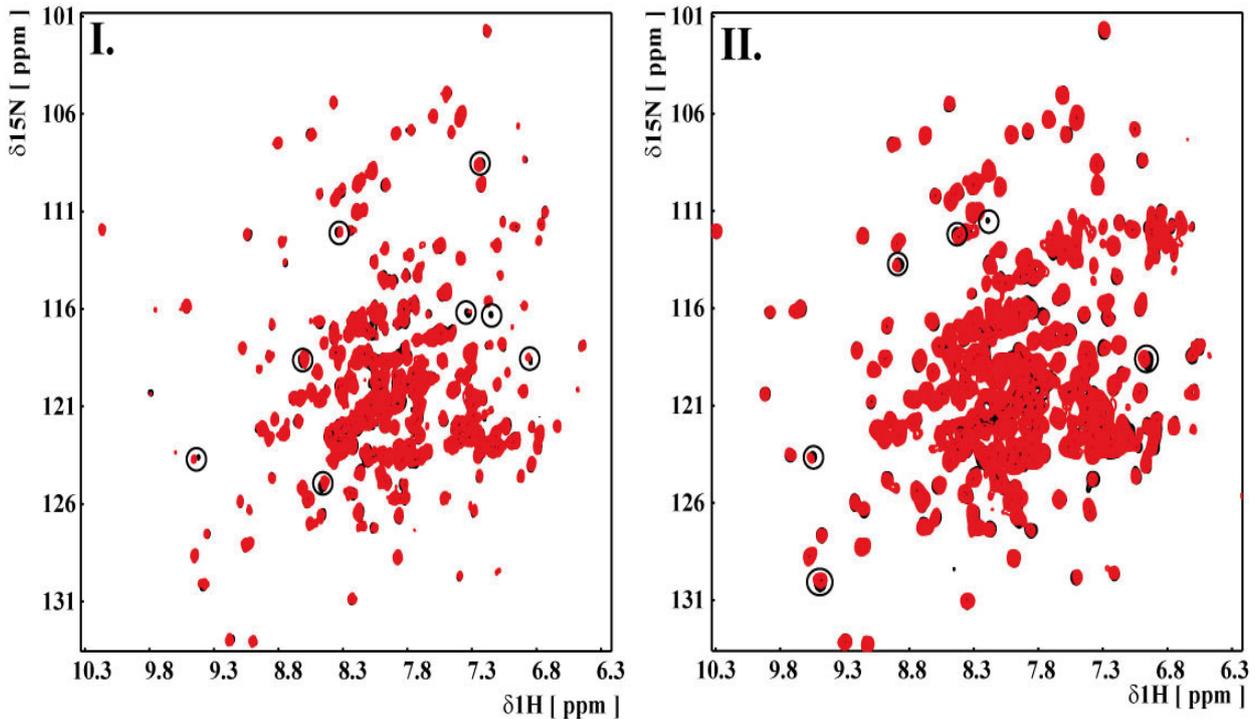
Im Gegensatz dazu steht die Verbindung **163-20**, die nicht bindet, da man keine Signale im STD-Spektrum erkennt (Abbildung 46).

### 5.1.5.2 Trosy-NMR

NMR ist bisher die einzige Methode für die Strukturbiologie, um die dreidimensionale Struktur von kleinen Proteinen in Lösung zu untersuchen. Darüber hinaus bietet sich die Möglichkeit, intermolekulare Interaktionen sowie die Bewegung und Dynamik von Proteinen zu beobachten, die oft mit deren Funktion assoziiert ist. Problematisch war dabei bisher die Limitierung auf kleine Proteine mit 30-40 kDa, da nur hier eine ausreichende Empfindlichkeit gewährleistet ist und nicht zu viele Signale überlappen. Eine gute Möglichkeit, die Anzahl der Signale zu reduzieren, ist die Markierung von Proteinen mit NMR-aktiven Kernen wie  $^1\text{H}$  und  $^{15}\text{N}$ . Im  $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -TROSY (Transversale

---

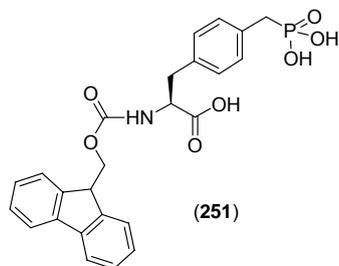
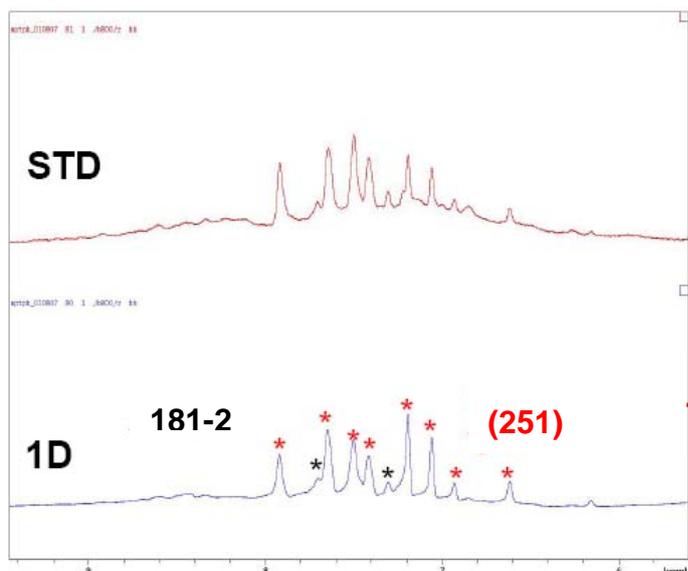
Relaxations-Optimierte Spektroskopie)-NMR werden nur die  $^1\text{H}$  und  $^{15}\text{N}$ -Signale eines Proteins dargestellt und das NMR-Signal des Amid-Protons ist über Magnetisierungstransfer direkt mit dem nächstgebundenen Stickstoff-Atom verbunden.<sup>116</sup> Die Korrelation des Amid-Protons und Stickstoff-Kerns produziert ein Signal für jede Amid-Gruppe im Protein. Die chemische Verschiebung und die Dispersion des Signals reflektieren die Aminosäuresequenz sowie die Sekundärstruktur des Proteins und erzeugen damit einen individuellen Fingerabdruck. Wird ein Ligand an das Protein gebunden, so verschiebt sich dessen Umgebung und es kommt zu einer Verschiebung der Kreuzsignale. Darüber hinaus ergibt sich die Möglichkeit, jedem Signal eine bestimmte Aminosäure im Protein zuzuordnen. Erkennt man eine Verschiebung von bestimmten Signalen bei Zusatz eines Liganden, so kann man eine genaue Aussage darüber treffen, wo im Protein die Bindung stattfindet. Kennt man die Signale der Aminosäuren im aktiven Zentrum, kann man auch den Inhibitionstyp eines Inhibitors (z. B. kompetitiv) bestimmen. In der Gruppe von H. Schwalbe konnte das  $^{15}\text{N}$ -gelabelte MptpB exprimiert und in Gegenwart von **181-1** und **181-2** NMR-spektroskopisch untersucht werden.<sup>115</sup> In den  $^1\text{H},^{15}\text{N}$  Trosy-NMR-Spektren erkennt man deutlich die Signale der verschiedenen Aminosäuren, die allerdings noch nicht den einzelnen Aminosäuren im MptpB zugeordnet werden konnten (Abbildung 47, Spektren I und II). Vergleicht man die Spektren des freien (schwarz) und Inhibitor-bindenden Proteins (rot), so erkennt man einige Verschiebungen der Signale für **181-2** (Abbildung 47, Spektrum II). Für **181-1** wurden keine Verschiebungen gefunden. Um zu untersuchen, ob **181-2** an das katalytische Zentrum von MptpB bindet, wurde ein  $^1\text{H},^{15}\text{N}$  Trosy-NMR-Experiment mit dem nichthydrolysierbaren Phosphotyrosin-Derivat Fmoc-Phosphonomethylalanin (**251**) durchgeführt. (**251**) bindet als Phosphatmimetikum an das katalytische Zentrum. Vergleicht man die beiden Spektren I und II, so fällt auf, daß **181-2** und (**251**) ein unterschiedliches Bindungsmuster haben und somit nicht das gleiche Bindungsepitop haben können.



**Abbildung 47.** Vergleich der Trosy-NMR-Spektren von MptpB in Gegenwart von **(251)** und von **181-2** (I Trosy-Spektrum von **(251)** an MptpB, II Trosy-Spektrum von **181-2** an MptpB, schwarz: Signale von MptpB, rot: Signale von MptpB und Ligand).

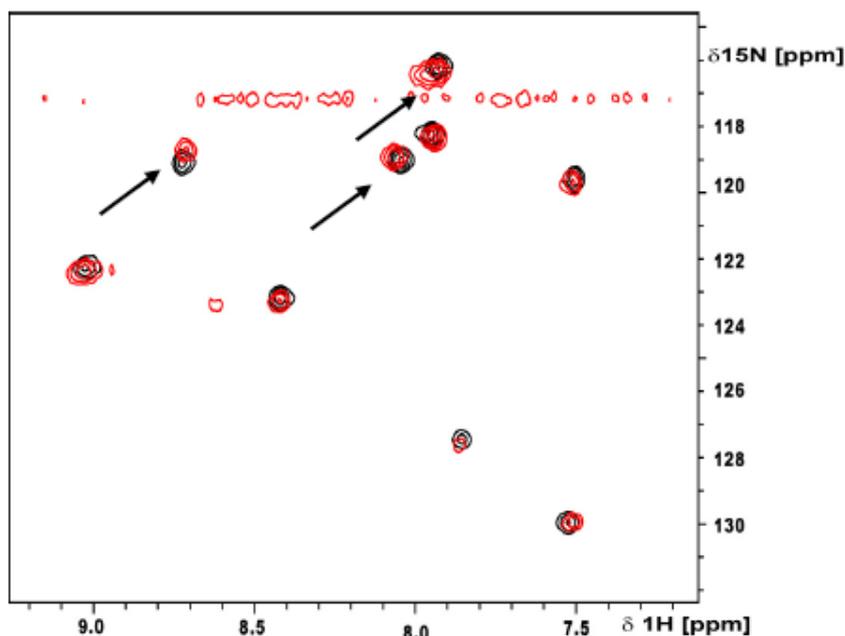
### 5.1.5.3 Konkurrenzexperimente mit **(251)**

Diese Vermutung sollte durch ein Konkurrenzexperiment in Gegenwart von **(251)** bestätigt werden. Für das Konkurrenzexperiment wird MptpB mit **(251)** präinkubiert. Anschließend wird untersucht, ob **181-2** in der Lage ist, **(251)** aus dem katalytischen Zentrum zu verdrängen. In Abbildung 48 erkennt man, daß im STD-Spektrum sowohl die Signale von **181-2** als auch von **(251)** vorhanden sind. Damit konnte gezeigt werden, daß **(251)** als auch **181-2** gleichzeitig an MptpB binden und daß beide Verbindungen nicht das gleiche Bindungssepitop besitzen.



**Abbildung 48.** STD- und  $^1\text{H}$ - Spektrum von **181-2** und **(251)** in Gegenwart von MptpB (rot: Signale von **(251)**; schwarz: Signale von **181-2**).

Um herauszufinden, ob die Bindung von **181-2** zu größeren strukturellen Änderungen in MptpB führt, wurde  $^{15}\text{N}$ -Phe gelabeltes MptpB exprimiert<sup>116</sup> und untersucht, ob es bei Zusatz von **181-2** zum Verschwinden oder zu einer starken Verschiebung der einzelnen Signale kommt (*chemical shift perturbation* (CSP)). In Abbildung 49 (rot: Signale von MptpB, schwarz: Signale von MptpB mit **181-2**) sind 9 Phenylalanin-Signale erkennbar. Davon werden 3 nach Zusatz von **181-2** verschoben. Aufgrund der geringen Verschiebungen können größere, strukturelle Umordnungen in MptpB bei Zusatz von **181-2** ausgeschlossen werden, wie sie typischerweise für MptpB-Inhibitoren gefunden werden, die an das katalytische Zentrum binden.<sup>115</sup>

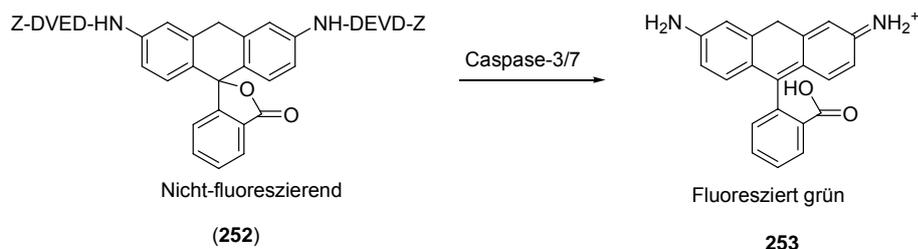


**Abbildung 49.** Trosy-NMR von  $^{15}\text{N}$ -Phe gelabeltem MptpB in Gegenwart von **181-2** (schwarz: Signale von MptpB, rot: Signale von MptpB mit **181-2**).

## 5.2 Induktion von Apoptose in Krebszelllinien durch Indolo[2,3-*a*]chinolizidine

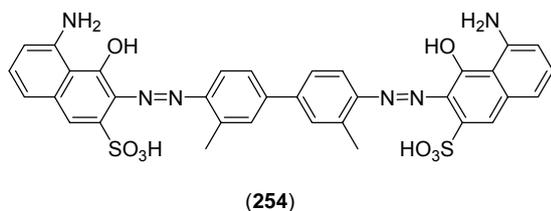
Wie in Abschnitt 2.3.3 beschrieben, wurde bisher das Alkaloid Isostrychnopentamin (**35**) als einziges Mitglied aus der Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Familie als Induktor der Apoptose beschrieben. Dabei zeigte sich ein  $\text{IC}_{50}$  von 7 und 15  $\mu\text{M}$  für die HCT16 und HCT15-Dickdarmkrebszelllinie. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ISP die Apoptose intrinsisch über Aktivierung des p21-Proteins auslöst. Im Gegensatz dazu lösen strukturell ähnliche Verbindungen wie Vincristin oder Camptothecin Apoptose über die Hemmung der Topoisomerase I und II aus, was für ISP nicht zutraf.<sup>60</sup>

Die Detektion der Apoptose kann an verschiedenen Punkten im Signalweg stattfinden. Eine Möglichkeit ist der Nachweis der Aktivität der Caspase-3 und -7 anhand des Apo-One<sup>®</sup> homogenen Caspase-3/7 Assays.<sup>117</sup> Die Aktivität der Caspase-3/7 gilt als wichtigstes Merkmal der Apoptose und wird fluoreszenzspektroskopisch nachgewiesen. Als Substrat der Caspase dient Rhodamin 110-*bis*-(*N*-CBZ-*L*-aspartyl-*L*-Glutamyl-*L*-Valyl-*L*-aspartaminamid) (*Z*-DEVD-R110) (**252**), welches bei der Entfernung der DEVD-Peptide nach dem Aspartat-Rest fluoreszenzspektroskopisch nachgewiesen werden kann (Anregung bei 499 nm, Emission bei 521 nm) (Schema 41).



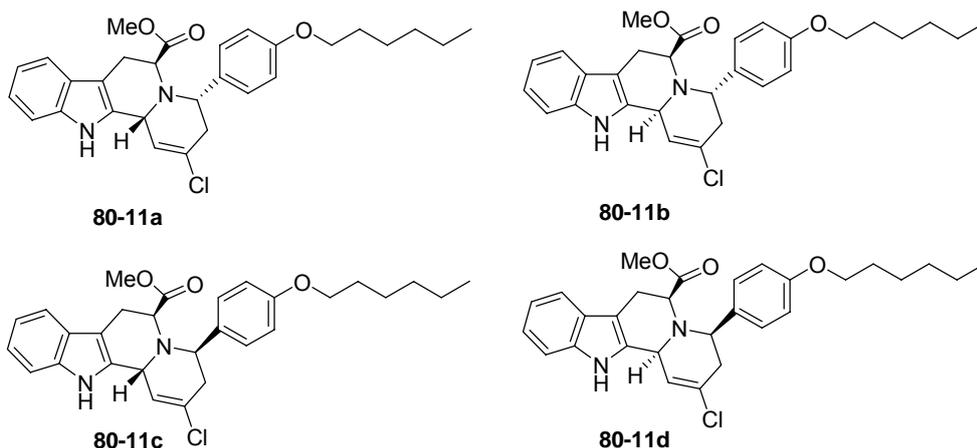
**Schema 41.** Nachweis der Apoptose durch den Apo-One<sup>®</sup> homogenen Caspase-3/7 Assays.

Um Nekrose auszuschliessen, wurden die Zellen zusätzlich zum Caspase-Assay mit Trypanblau (Abbildung 50) angefärbt. Trypanblau (**254**) dringt nur durch die Zellmembran toter Zellen in deren Cytosol ein und färbt sie leuchtend blau.<sup>118</sup> Gleichzeitig wurde auch die Proliferation der Zellen durch maschinelles Zählen beobachtet.<sup>118</sup>



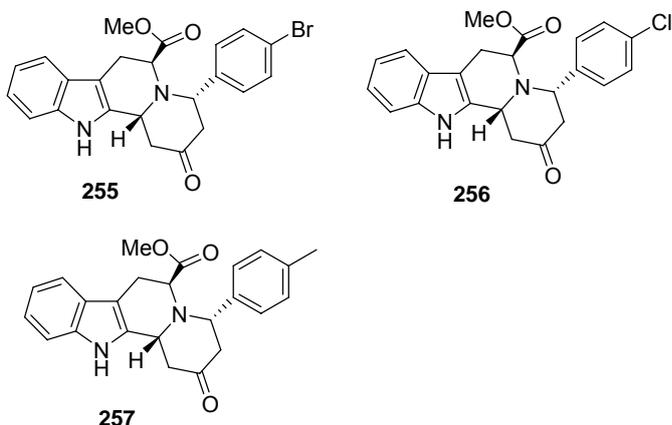
**Abbildung 50.** Trypanblau (**254**).

Mit Hilfe des Apo-One<sup>®</sup>-Assays wurden ca. 14000 Substanzen von Frank Wehner und Gabi Beetz in einer Konzentration von 3 und 7  $\mu\text{M}$  auf Induktion von Apoptose in HepG2-Zellen, einer Leberkrebszelllinie getestet. Dabei konnten alle 4 Diastereomere der Verbindung **80-11** als potente Apoptose-Induktoren identifiziert werden (Abbildung 51, Tabelle 17).<sup>119</sup> Die Verbindungen **80-11a**, **80-11b** und **80-11d** (Tabelle 17, Einträge 1, 2 und 3) zeigten im Apo-One<sup>®</sup>-Assay eine stärkere Induktion der Apoptose als die Referenzsubstanz Aristoforin (**258**).



**Abbildung 51.** Als Apoptose-Induktoren identifizierte Diastereomere der Verbindung **80-11**.

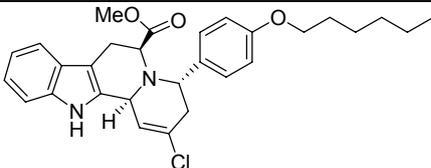
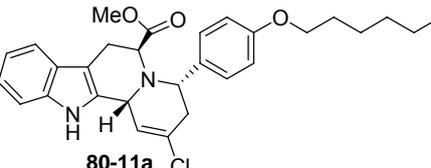
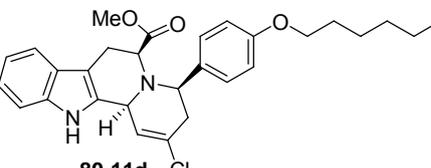
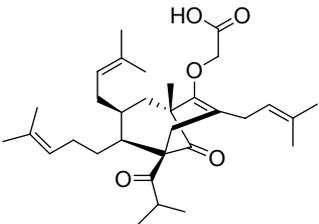
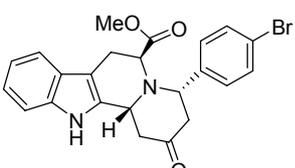
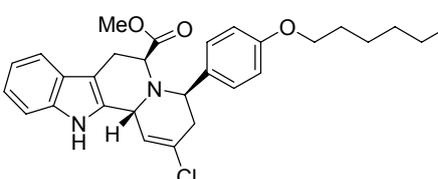
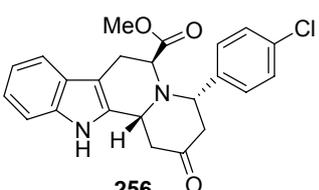
Gleichzeitig wurden auch andere Indolo[2,3-*a*]chinolizidine mit einer Keto-Gruppe im D-Ring (synthetisiert von Ivan Reis Corrêa) als Induktoren der Apoptose identifiziert (Abbildung 52, Verbindungen **255-257**).<sup>79</sup> Die Verbindungen zeigten jedoch im Apo-One<sup>®</sup>-Assay eine schwächere Induktion der Apoptose<sup>79</sup> (Tabelle 17, Einträge 5, 7 und 8).

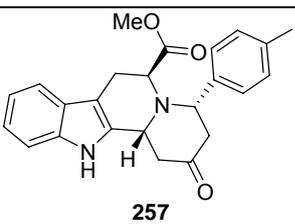


**Abbildung 52.** Weitere als Apoptose-Induktoren identifizierte Indolo[2,3-*a*]chinolizidine **255-257**.

Keine der 7 getesteten Substanzen zeigte im Trypanblau-Assay Anzeichen von Nekrose.

**Tabelle 17.** Ergebnisse des Induktion von Apoptose in HepG2-Zellen (Apo-One®-Assay)

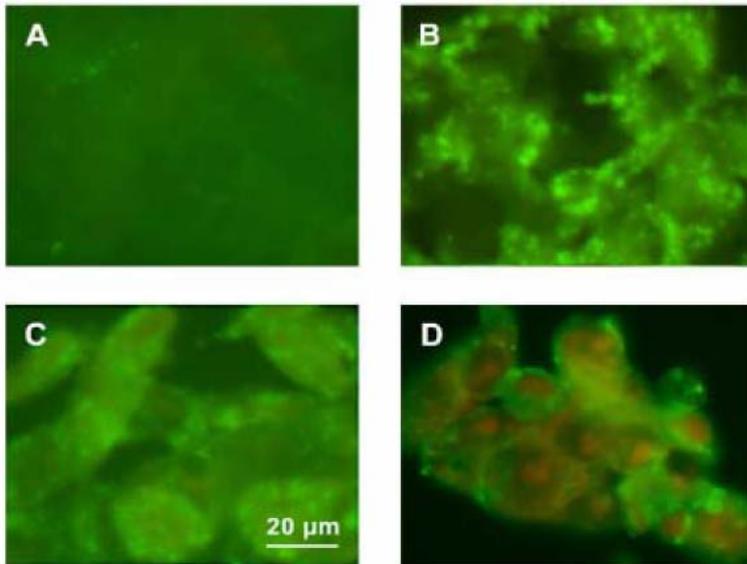
Eintrag	Verbindung	Fluoreszenz <sup>[a],[b]</sup>	
		3 $\mu\text{mol/l}$	10 $\mu\text{mol/l}$
1	 <b>80-11b</b>	607.7 $\pm$ 50.1	853.9 $\pm$ 82.9
2	 <b>80-11a</b>	374.9 $\pm$ 48.2	847.0 $\pm$ 106.0
3	 <b>80-11d</b>	345.6 $\pm$ 77.8	977.4 $\pm$ 181.1
4	 <b>(258)</b>	202.0 $\pm$ 19.0	789.7 $\pm$ 32.3
5	 <b>255</b>	198.0 $\pm$ 20.6	326.0 $\pm$ 30.2
6	 <b>80-11c</b>	161.8 $\pm$ 18.7	996.0 $\pm$ 132.2
7	 <b>256</b>	100.3 $\pm$ 2.2	125.8 $\pm$ 8.3

Eintrag	Verbindung	Fluoreszenz <sup>[a],[b]</sup>	
		3 µmol/l	10 µmol/l
8	 257	107.7 ± 3.0	378.3 ± 55.7

<sup>[a]</sup>Auf die Fluoreszenz der Probe bei Zugabe von DMSO bezogen

<sup>[b]</sup>Alle Fluoreszenzwerte wurden über mindestens 5 unabhängige Bestimmungen berechnet

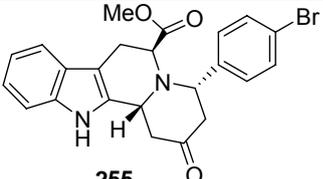
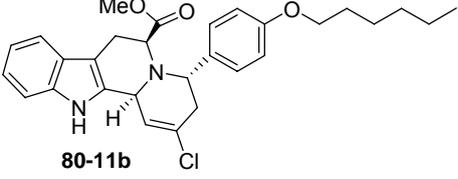
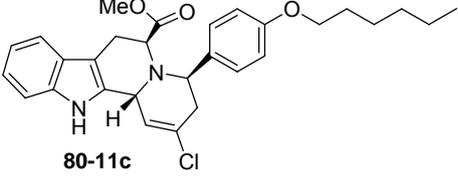
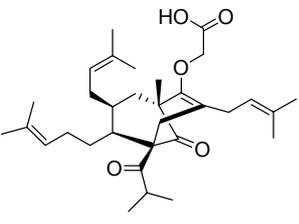
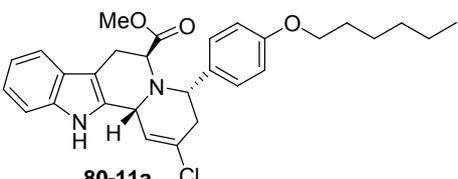
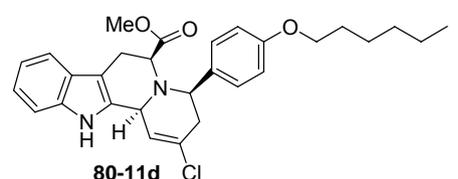
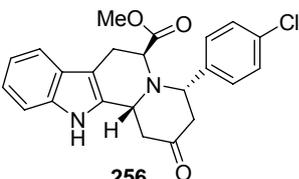
Eine weitere Möglichkeit für den Nachweis der Apoptose bietet sich durch Anfärbung des Phosphatidylserins der Zellen mit Annexin V. Phosphatidylserin (PS) findet sich normalerweise nur auf der Innenseite der Zellmembran einer lebenden Zelle, während der Apoptose wird PS auf die Außenseite der Membran transloziert. Annexin V bindet an PS, durch Markierung von Zellen mit fluoreszenz-markiertem Annexin (FITC-Annexin V)<sup>120</sup> kann man apoptotische Zellen durchflusszytometrisch nachweisen. Werden Zellen nekrotisch und ihre Membran durchlässig, kann FITC-Annexin V in die Zellen eindringen und sich an die Innenseite der Membran binden. Daher können bei alleiniger Färbung mit FITC-Annexin V apoptotische nicht von nekrotischen Zellen unterschieden werden. Man kombiniert daher die FITC-Annexin V-Markierung mit einer Propidiumjodidfärbung. Das Propidiumjodid (PI) dringt nur in Zellen mit durchlässiger Membran, also in nekrotische Zellen ein und färbt die DNA gelb-rot. Im Annexin-Assay zeigte sich, dass alle 7 von Oliver Müller und Annette Langerak untersuchten Substanzen Apoptose auslösten, da sie alle die grüne Annexin-Färbung zeigten (Abbildung 53).

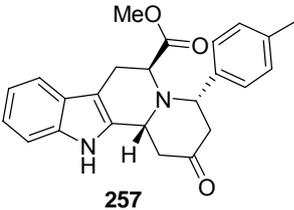


**Abbildung 53.** Anfärbung von HepG<sub>2</sub>-Zellen mit FITC-Annexin, A DMSO, B **80-11a**, C **255**, D **125-15**.

Wie schon im Apo-One<sup>®</sup>-Assay gesehen, zeigten die 4 Diastereomere der Verbindung **80-11** eine stärkere Färbung als die Ketone **255-257**. Die Ergebnisse der Untersuchung der 7 Indolo[2,3-*a*]chinolizidine auf Hemmung der Proliferation der HepG<sub>2</sub>-Zellen zeigten jedoch ein anderes Ergebnis. Hier zeigte das Keton **255** (Tabelle 18, Eintrag 1) die stärkste Wachstumshemmung, gefolgt von **80-11b** (Tabelle 18, Eintrag 2). Da Apoptose-Induktoren in vielen Fällen nicht spezifisch für eine Krebszelllinie sind, wurden die 7 Substanzen in Kooperation mit Joe Lewis (EMBL Heidelberg) in verschiedenen Krebszelllinien auf Wachstumshemmung von HeLa-Zellen (Zervix-Karzinom-Zellen) und MCF7-Zellen (Brustkrebszelllinie) mit Hilfe von Zellzählung in der Neubauer Zell Kammer untersucht (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18.** Inhibition der Proliferation in MCF7, HeLa- und HepG2-Zellen.IC<sub>50</sub> [μmol/l]<sup>[a]</sup>

Eintrag	Verbindung	IC <sub>50</sub> HeLa	IC <sub>50</sub> MCF7	IC <sub>50</sub> HepG2
1	 <b>255</b>	0.8±0.1	2.7±0.6	7.5±0.4
2	 <b>80-11b</b>	2.0±0.5	3.5±1.6	24.7±5.3
3	 <b>80-11c</b>	2.1±0.6	3.2±2.0	30.0±8.1
4	 <b>(258)</b>	2.1±0.8	1.4±0.1	9.0±1.5
	<b>Aristoforin</b>			
5	 <b>80-11a</b>	2.4±0.2	2.6±0.9	8.3±0.2
6	 <b>80-11d</b>	5.0±0.4	5.4±0.1	22.8±3.5
7	 <b>256</b>	6.1±0.2	10.5±3.4	23.0±1.9

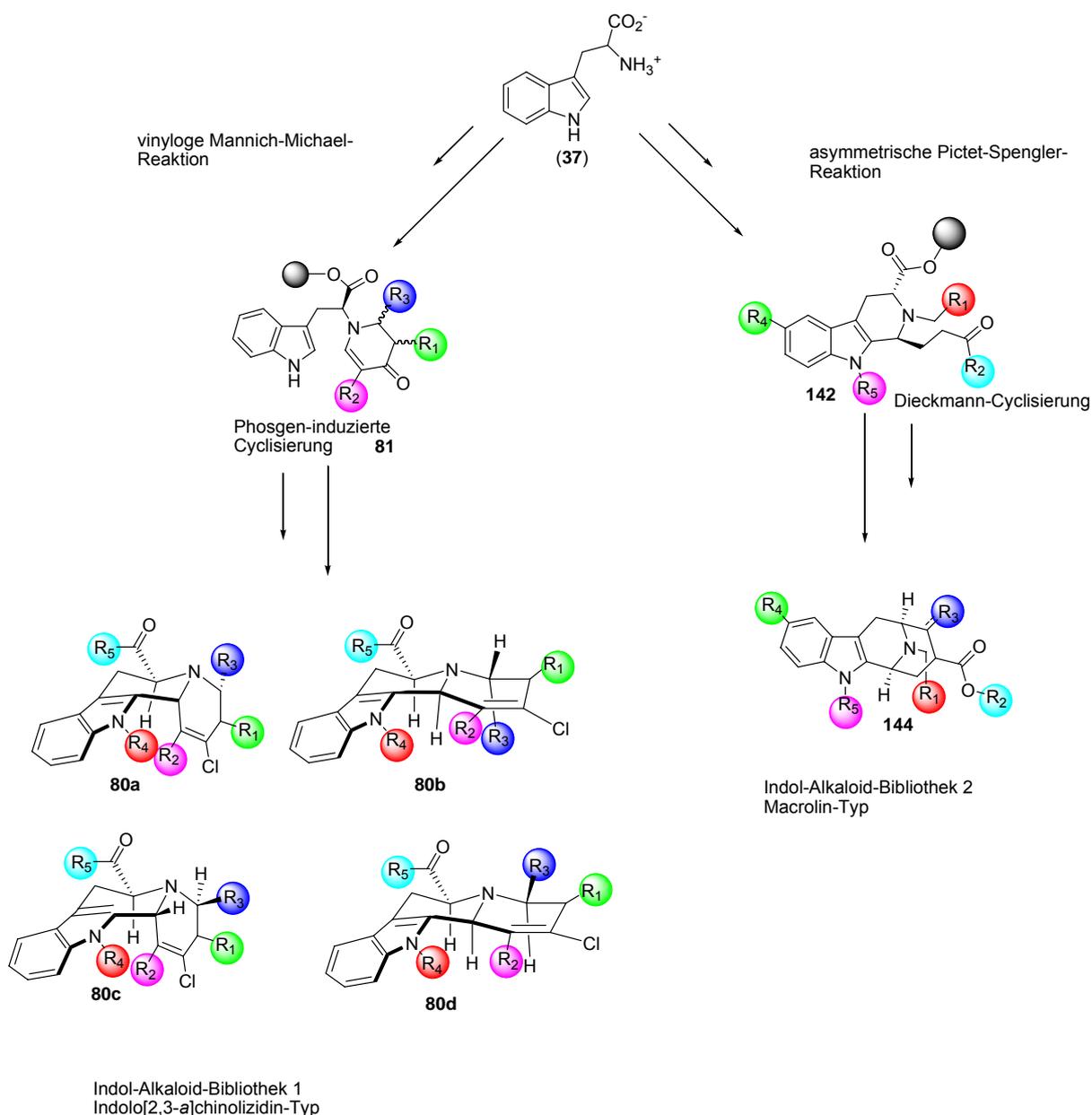
IC <sub>50</sub> [μmol/l] <sup>[a]</sup>				
Eintrag	Verbindung	IC <sub>50</sub> HeLa	IC <sub>50</sub> MCF7	IC <sub>50</sub> HepG2
8	 257	5.1 ± 0.2	3.2 ± 1.5	6.6 ± 1.2

<sup>[a]</sup> Alle IC<sub>50</sub>-Werte wurden über mindestens 5 unabhängige Bestimmungen berechnet

Dabei zeigte sich, dass alle der 7 untersuchten Verbindungen eine Wachstumshemmung von HeLa- und MCF7-Zellen im unteren, mikromolaren Bereich auslösten. Für die HeLa-Zelllinie waren **255** und **80-11b** stärker wachstumshemmend als die Vergleichssubstanz Aristoforin (**258**). Die beste Wachstumshemmung für die MCF7-Zelllinie zeigte mit einem IC<sub>50</sub> von 2.6 μM Verbindung **80-11a**, vergleichbar mit Verbindung **255**, die einen IC<sub>50</sub> von 2.7 μM aufwies. Für die HepG2-Zelllinie zeigte jedoch Verbindung **255** die stärkste Proliferationshemmung (Tabelle 18, Eintrag 1). Von den 4 Diastereomeren der Verbindung **80-11** zeigte das Hauptdiastereomer **80-11a** eine starke Proliferationshemmung mit einem IC<sub>50</sub> von 8.3 μM (Tabelle 18, Eintrag 5), während alle anderen Diastereomere deutlich schwächer waren (Tabelle 18, Einträge 2, 3 und 6). Es bleibt zu untersuchen, welches molekulare *Target* die gezeigten Verbindungen **80-11** und **255-257** haben und ob es für die Ketone **255-257** und die Vinylchloride **80-11** das gleiche ist.

## 6. Diskussion der Ergebnisse

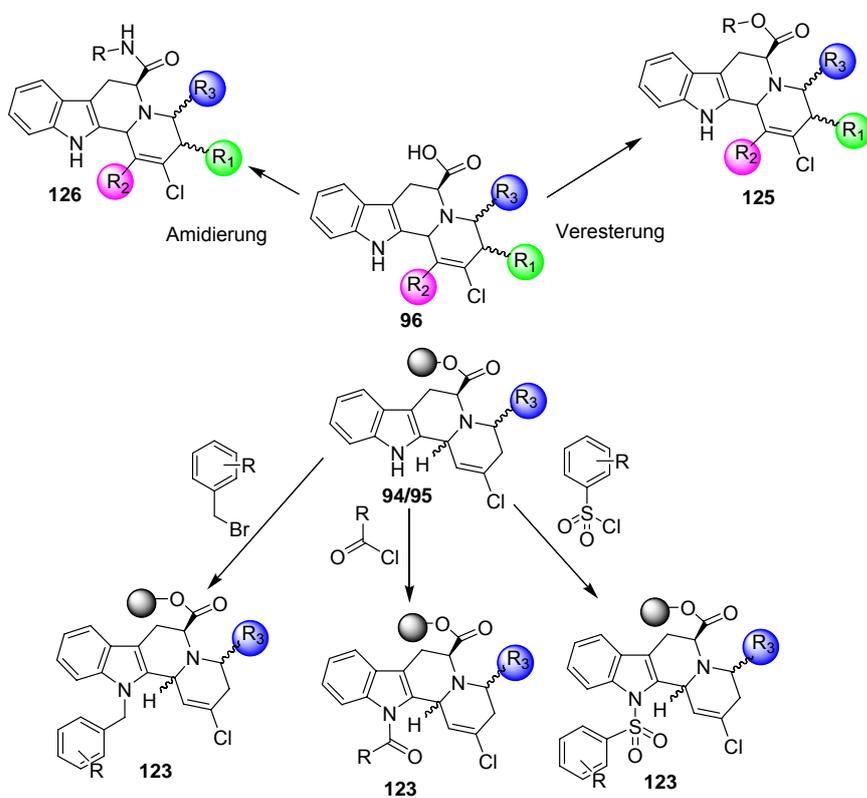
Ausgehend von Tryptophan (**37**) konnten im Hinblick auf die große physiologische Bedeutung 2 Syntheserouten für Bibliotheken von Indol-Alkaloid-Derivaten auf polymerem Träger etabliert werden (Schema 42).



**Schema 42.** Entwicklung zweier Syntheserouten für den Zugang zu Alkaloid-Derivaten auf fester Phase.

Dabei konnte in Bibliothek 1 zum ersten Mal die Sequenz aus vinyloger Mannich-Michael-Reaktion in Kombination mit Phosgen-induzierter Zyklisierung zur Synthese komplexer, tetrazyklischer Indol-Alkaloid-Derivate vom Yohimbin-Typ auf fester Phase etabliert werden. Außerdem kann das Grundgerüst durch Verwendung

verschiedener Aldehyde und Danishefsky-Diene effizient modifiziert werden. Die auf fester Phase synthetisierten Indolo[2,3-*a*]chinolizidine konnten durch Acylierung/Sulfonylierung und Benzylierung auf fester Phase sowie in Lösung durch Veresterung/Amidierung weiter derivatisiert werden (Schema 43).



**Schema 43.** Zusammenfassung der Derivatisierung der Indolochinolizidine.

Mit dieser Synthesesequenz konnten 384 Indol-Alkaloid-Derivate synthetisiert werden. Dabei lagen die Ausbeuten nach der Synthesesequenz auf polymerem Träger nach 7 Schritten deutlich höher als in Lösung. Außerdem eröffnete die Syntheseroute den Zugang zu 4 Diastereomeren in einem Schritt, die somit zum ersten Mal einer biologischen Evaluierung zugänglich waren und dazu genutzt werden konnten, um die Abhängigkeit der biologischen Eigenschaften von der Konfiguration an den Stereozentren 4, 6 und 12b zu untersuchen.

Die Entwicklung der zweiten Indol-Alkaloid-Bibliothek basierend auf dem Cycloocta[*b*]indol-Grundgerüst bietet durch die kombinatorische Synthese an polymerem Träger einen schnellen und flexiblen Zugang zu 5-fach substituierten Cycloocta[*b*]indolen. Dabei konnte die extrem hohe Stereoselektivität der asymmetrischen Pictet-Spengler-Reaktion nach Übertragung auf die feste Phase

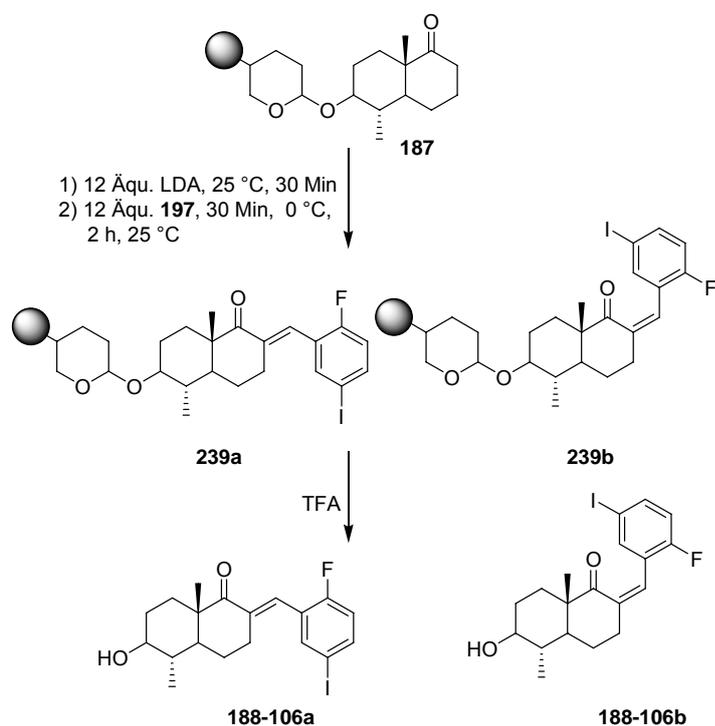
---

erhalten werden. In Kombination mit der Dieckmann-Zyklisierung konnten die  $\beta$ -Ketoester in 13-75 %-iger Ausbeute erhalten werden. Das Grundgerüst konnte durch Verwendung verschiedener 5-substituierter Tryptophane, sowie verschiedener Aldehyde und Dimethoxyacetale effizient modifiziert werden. Die  $\beta$ -Ketoester konnten durch reduktive Aminierung und Reduktion zum  $\beta$ -Hydroxyester weiter derivatisiert werden. Außerdem konnte auch die Synthese des unnatürlichen Cycloocta[*b*]indol-Grundgerüsts mit (*R*)-Konfiguration auf polymerem Träger effizient etabliert werden. Die in der Zielsetzung geforderte stereochemische Diversität der Bibliotheken konnte nur für die Cycloocta[*b*]indol-Bibliothek erreicht werden, da nur in diesem Falle beide Enantiomere unabhängig voneinander herstellbar waren. Im Fall der Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Bibliothek konnten zwar in den meisten Fällen alle 4 Diastereomere durch präparative HPLC voneinander getrennt werden, aber eine Diastereospezifität konnte weder in der vinylogenen Mannich-Michael-Reaktion noch in der Phosgen-induzierten Zyklisierung auf fester Phase erreicht werden. Allerdings konnte die Aussage des BIOS-Prinzip, dass Naturstoffe als Startpunkt für die Entwicklung neuer Substanzbibliotheken dienen können, effizient anhand der Indolo[2,3-*a*]chinolizidin- und Cycloocta[*b*]indol-Bibliothek gezeigt werden. Durch die Kombination mit SCONP konnte das pentazyklische Grundgerüst der in Abschnitt 2.3.2 gezeigten Indol-Alkaloide so vereinfacht werden, dass auch das strukturell vereinfachte Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-*Scaffold* Inhibitoren der dual-spezifischen Phosphatase Cdc25A lieferte, deren Stärke im Bereich der gescreenten Naturstoffe lag. Darüber hinaus lieferte die Anwendung von BIOS (Abschnitt 2.3.1) in der Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Bibliothek 10 Inhibitoren der Phosphatase MptpB mit einem  $IC_{50}$ -Wert  $<10 \mu\text{M}$  (Hit Rate 2.4 %). Indolo[2,3-*a*]chinolizidine wurden noch nicht als Phosphatase-Inhibitoren identifiziert. Außerdem lieferte die Bibliothek auch in einem Ansatz von vorwärts gerichteter, chemischer Genetik Induktoren der Apoptose in verschiedenen menschlichen Krebszelllinien, wobei die Aktivität dabei im Bereich des Naturstoffs Isostrychnopentamin (**35**) lag. Trotz der großen Anzahl an bisher veröffentlichten Arbeiten über Apoptose wurden Indolo[2,3-*a*]chinolizidine bisher nur in einem Fall als Apoptose-Induktoren identifiziert.<sup>63</sup>

Die Evaluierung der Cycloocta[*b*]indol-Bibliothek als Phosphatase-Inhibitoren enthielt im Einklang mit dem BIOS-Prinzip 4 Verbindungen, die die Phosphatase MptpB mit einem  $IC_{50} < 10 \mu\text{M}$  hemmten (Hit Rate 3.8 %). Außerdem wurde in dieser Bibliothek

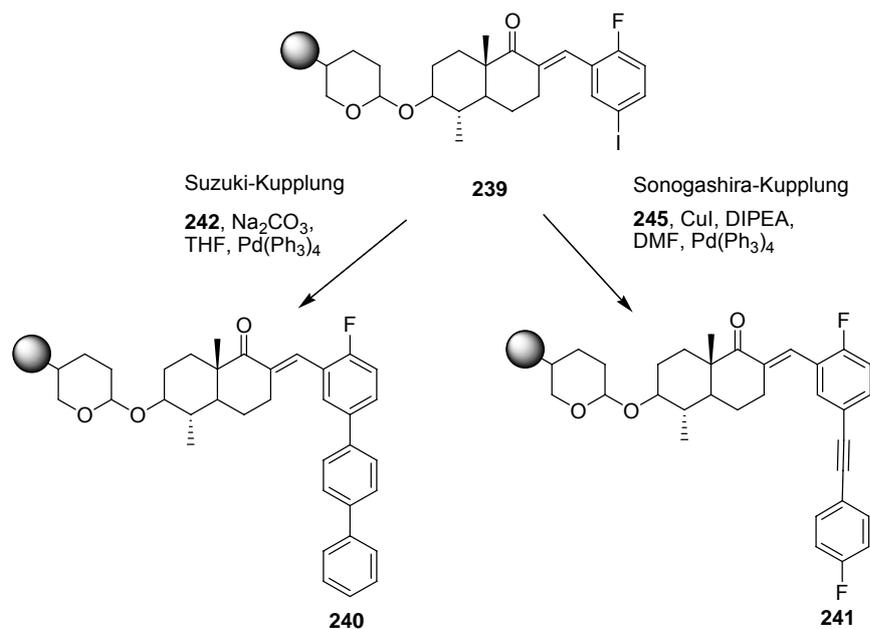
auch ein Inhibitor der Tyrosinphosphatase Ptp1B mit einem  $IC_{50}$  von  $8.9 \pm 0.8 \mu\text{M}$  identifiziert. Diese Hemmer für MptpB und Ptp1b sind eine der ersten Inhibitoren ohne Carbonsäure-Gruppen. Wie die Indolo[2,3-*a*]chinolizidine wurden auch die Cycloocta[*b*]indole bisher noch nicht als Phosphatase-Inhibitoren identifiziert. Für MptpB sind bisher kaum Inhibitoren bekannt; die Indolo[2,3-*a*]chinolizidin- und Cycloocta[*b*]indol-Bibliothek lieferten eine der ersten Inhibitor-Klassen für dieses Enzym.

Die Dekalin-Bibliothek, die nach den Vorschriften aus der Dissertation von Michael Scheck<sup>67</sup> synthetisiert wurde, lieferte 108 Dekalin-Analoga, die durch Aldol-Kondensation der Dekaline (**187**) mit verschiedenen Aldehyden hergestellt wurden (Schema 44, gezeigt exemplarisch an Verbindung **239**). Alle Verbindungen konnten durch präparative HPLC aufgereinigt werden und lieferten Reinheiten zwischen 95 und 99 % bei einer Ausbeute zwischen 8 und 90 % über 2 Stufen. Das *trans:cis*-Verhältnis lag in den meisten Fällen zwischen 8:1 und 10:1, wobei das *cis*-Isomer **188b** (siehe Schema 39) durch präparative HPLC vollständig abgetrennt werden konnte.



**Schema 44.** Synthese der Dekalin-Bibliothek.

Eine weitere Möglichkeit der Derivatisierung wurde über Suzuki- und Sonogashira-Kupplungen auf der festen Phase realisiert (Schema 45).



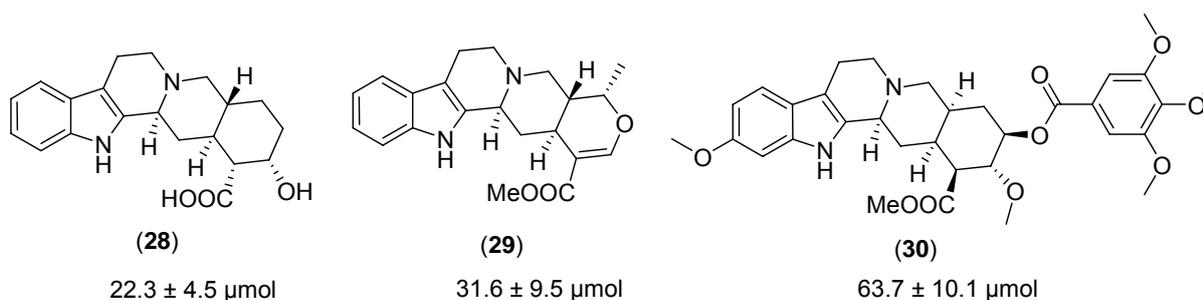
**Schema 45.** Erweiterung der Dekalin-Bibliothek durch Pd-Katalyse.

Die Aldol-Kondensation, sowie die Suzuki- und Sonogashira-Kupplung bilden die Basis, um weitere Diversität nicht nur über die Grundgerüste sondern auch über verschiedene Reaktionen einzuführen.

## 7. Zusammenfassung

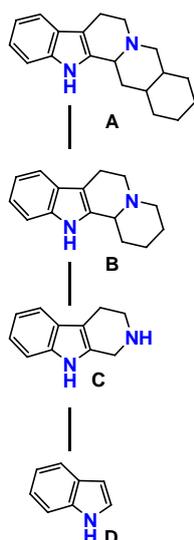
Phosphatasen sind Schlüsselregulatoren zahlreicher Lebensprozesse und deshalb ein wichtiges Ziel zahlreicher Programme zur Wirkstoffsuche, etwa in der Diabetes- und der Antikrebs-Forschung. Doch noch steckt die Kenntnis über diese Enzyme in den Anfängen, neue Inhibitoren für ihre Aktivität werden daher dringend gesucht.

Naturstoffe sind in lebenden Organismen erprobte Ausgangspunkte für die Suche nach neuen Therapeutika. Sie entstehen durch Biosynthese und stellen somit durch die Evolution ausgewählte, chemische Strukturen dar, deren strukturelle Eigenschaften an ihre jeweilige Funktion angepasst wurden, die meist durch Interaktion mit verschiedenen Proteinen vermittelt wird. Bei dem Prinzip der "Biologie-orientierten Synthese" (BIOS) dienen Naturstoffe als Startpunkt für die Suche nach neuen Wirkstoffen. Um die Naturstoffe an das jeweilige Enzym anzupassen, wurden in einer "Naturstoff-inspirierten Synthese" relevante Kernstrukturen der Naturstoffe genutzt, um neue Phosphataseinhibitor-Klassen mit Hilfe des BIOS-Konzepts zu identifizieren. Dazu wurden zunächst 354 isolierte Naturstoffe im biochemischen Screen auf die 7 Phosphatasen VE-Ptp, Cdc25A, Ptp1b, VHR, Shp-2, MptpA und MptpB getestet: dabei erwiesen sich drei von sieben isolierten Yohimbin-Alkaloiden (siehe Abbildung 54) als schwache Inhibitoren der dual-spezifischen Phosphatase Cdc25A.



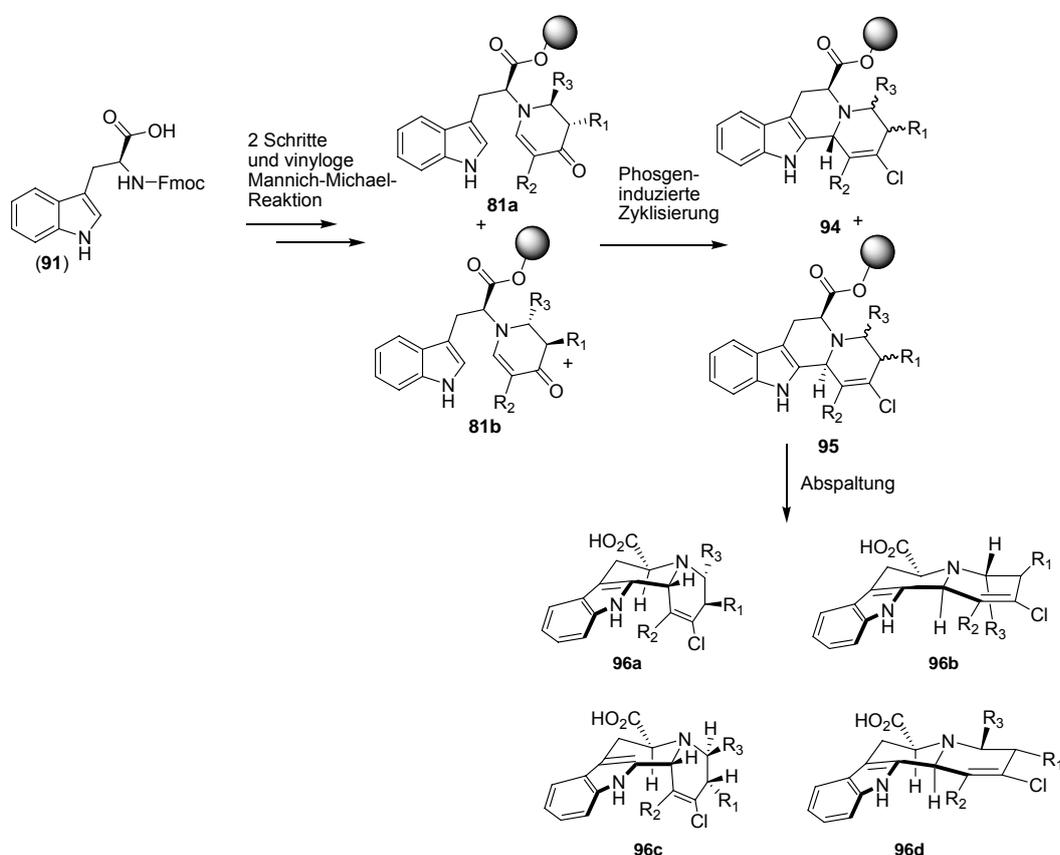
**Abbildung 54.** Inhibitoren der dual-spezifischen Phosphatase Cdc25A.

Prinzipiell könnte man durch entsprechende Strukturvariationen der pentazyklischen Grundstruktur Verbindungen mit gesteigerter Aktivität erhalten. Aufgrund der strukturellen Komplexität dieser Alkaloide wurde das SCONP-Prinzip, welches die Naturstoffe in einer baumartigen Struktur anordnet und klassifiziert, als zweites Kriterium mit in die Untersuchung einbezogen und zur Strukturvereinfachung genutzt. Dazu wurde die Grundstruktur der Yohimbin-Alkaloide (28-30) dem Indol-Zweig des SCONP-Baumes zugeordnet (Schema 46).



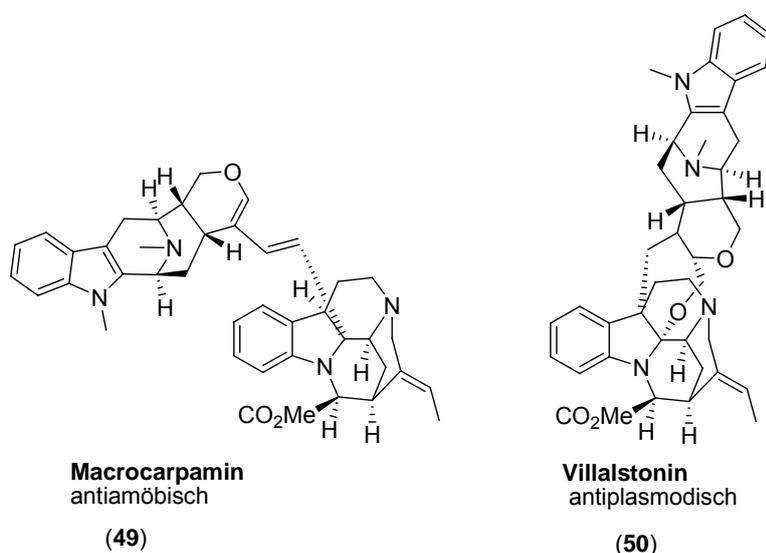
**Schema 46.** SCONP Schwingengel für Indol-Alkaloide.

Anschließend führte ein in der Baumstruktur wurzelwärts, also in Richtung einfacherer Grundgerüste gerichtetes "Schwingangeln" im SCONP-Baum zum tetrazyklischen Indolochinolizidin-Grundgerüst B. In einer effektiven Synthesesequenz aus vinyloger Mannich-Michael-Reaktion und Phosgen-induzierter Zyklisierung wurden daraufhin 384 Indolochinolizidine auf polymerem Träger aufgebaut (Schema 47).



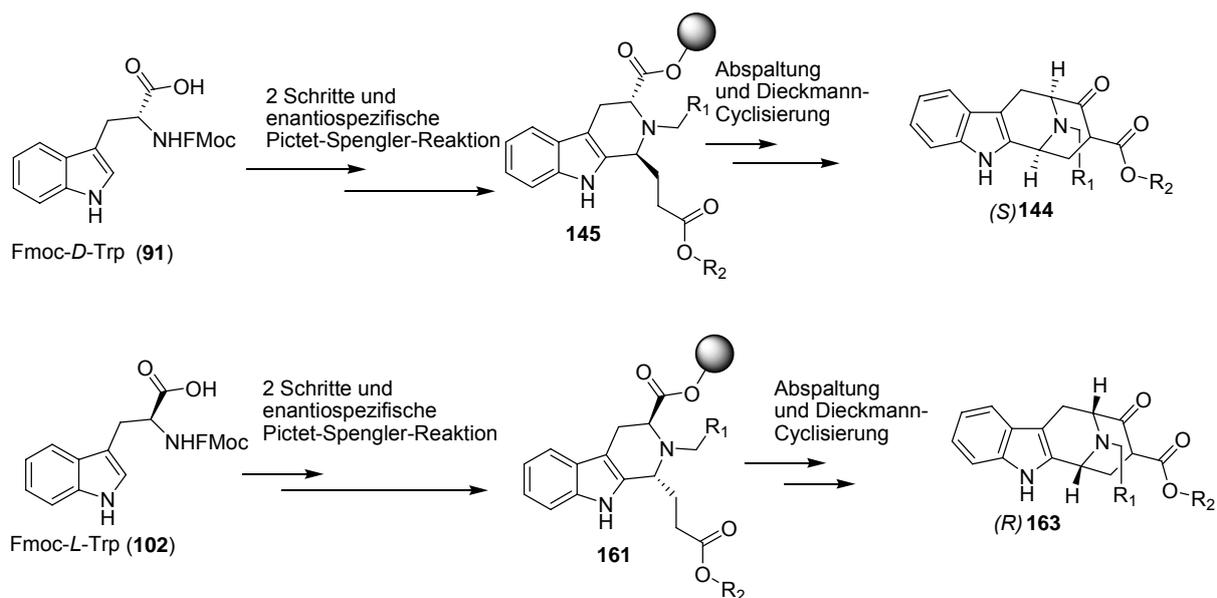
**Schema 47.** Synthese der Indolo[2,3-*a*]chinolizidine auf polymerem Träger.

Ein Screening dieser Verbindungen ergab 4 schwache Cdc25A-Inhibitoren, womit gezeigt werden konnte, dass trotz struktureller Vereinfachungen von den pentazyklischen Alkaloiden zum Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Gründerüst durch das SCONP-Prinzip die Aktivität für das gleiche Enzym erhalten bleibt. Darüber hinaus zeigte sich aber, dass die Verbindungskollektion auch 10 Inhibitoren im niedrigen, mikromolaren Bereich für MptpB enthält. Für MptpB wurde in dieser Arbeit eine der ersten Inhibitor-Klassen gefunden, die darüber hinaus noch außerordentlich selektiv ist. Von diesen 10 Verbindungen hemmten 3 ausschließlich MptpB. Interessanterweise enthielt die Indolo[2,3-*a*]chinolizidin-Bibliothek auch potente Apoptose-Induktoren. Dabei zeigte sich wie in der Zielsetzung gefordert und vermutet, eine starke Abhängigkeit der Phosphataseinhibition und Induktion der Apoptose von der Konfiguration an den Positionen 4, 6 und 12b. Eine weitere Anwendung von BIOS konnte in der Synthese von Inhibitoren von MptpB im niedrigen, mikromolaren Bereich mit Cycloocta[*b*]indol-Gerüst realisiert werden. Naturstoffe mit Cycloocta[*b*]indol-Struktur besitzen potente antiplasmodische und antiamöbische Eigenschaften (Abbildung 55).



**Abbildung 55.** Antiamöbische und antiplasmodische Alkaloide mit Cycloocta[*b*]indol-Grundgerüst.

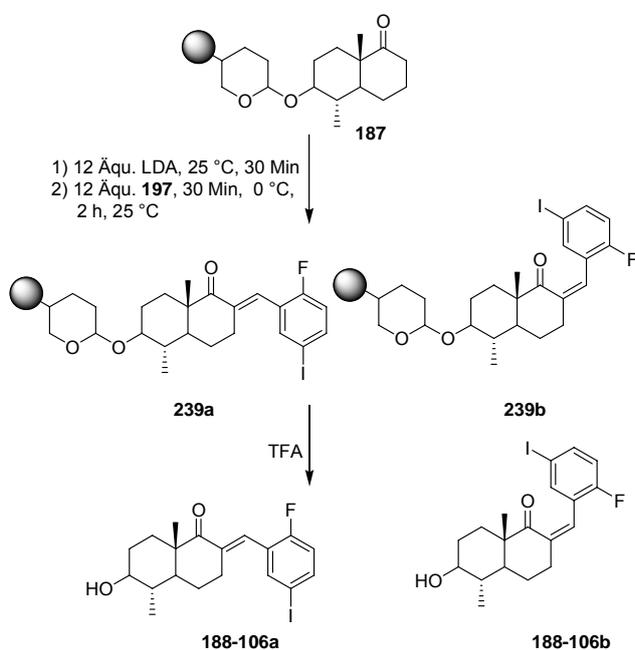
In einer Synthesesequenz aus asymmetrischer Pictet-Spengler-Reaktion und Dieckmann-Zyklisierung konnten 119 Cycloocta[*b*]indole hergestellt werden. Dabei konnte die extrem hohe Diastereoselektivität aus diesen beiden Reaktionsschritten von der Lösungssynthese auf die feste Phase übertragen werden (Schema 48).



**Schema 48.** Synthese beider Cycloocta[*b*]indol-Enantiomere auf fester Phase.

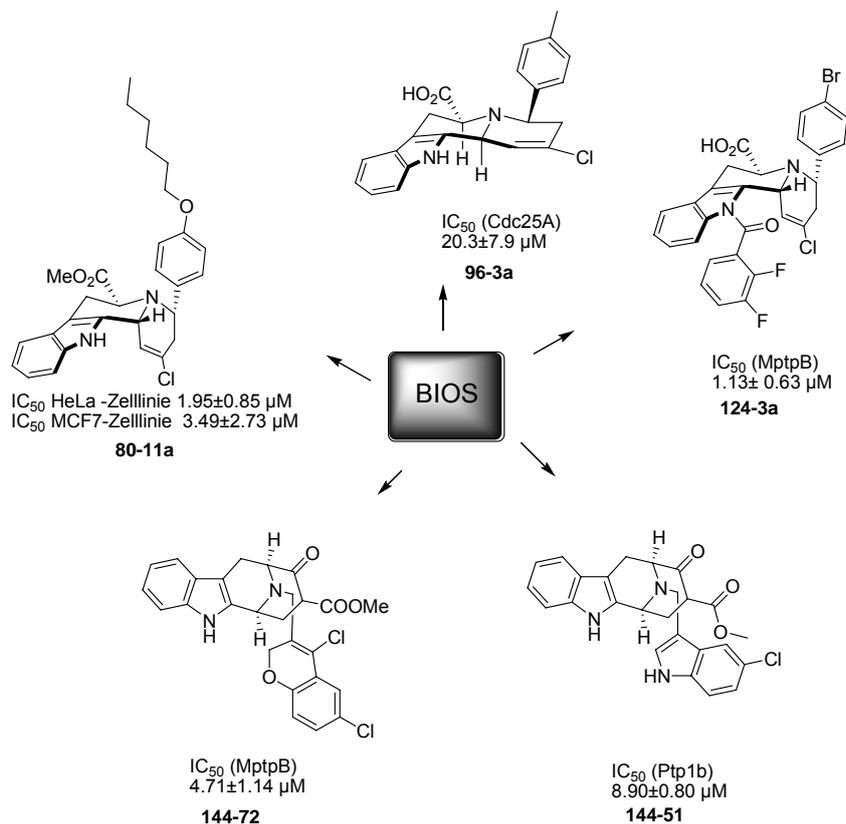
Eine biochemische Evaluierung der Cycloocta[*b*]indol-Bibliothek lieferte 4 Hits für MptpB und 2 Hits für Ptp1b mit einem IC<sub>50</sub>-Wert unter 10 µM.

Darüber hinaus konnte in dieser Arbeit die Aldolkondensation am Dekalingerüst zur Herstellung von 213 Dekalin-Analoga genutzt werden (Schema 44).



**Schema 44.** Synthese von Dekalin-Analoga auf fester Phase.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mittels Festphasensynthese ein schneller und effektiver Zugang zu komplexen Naturstoff-inspirierten Verbindungsbibliotheken mit Indolo[2,3-*a*]chinolizidin- und Cycloocta[*b*]indol-Gerüst in hohen Ausbeuten eröffnet.



**Abbildung 56.** Entwicklung von Phosphatase-Inhibitoren und Apoptose-Induktoren mit Hilfe des BIOS-Prinzips.

Weiterhin wurde eindrucksvoll gezeigt, wie erfolgreich das Konzept der Biologieorientierten Synthese für die gezielte Suche nach neuen Verbindungsklassen und für die Entwicklung neuartiger Therapeutika eingesetzt werden kann (Abbildung 56). Die identifizierten Inhibitoren von MptpB und Induktoren der Apoptose könnten interessante Startpunkte für die Entwicklung neuer Tuberkulose- und Antikrebsmedikamente sein.

---

## 8. Experimenteller Teil

### 8.1 Allgemeines, Messgeräte, Hilfsmittel

**NMR-Spektren** wurden mit einer Varian Mercury-VX 400 und einem Bruker AVANCE DRX 500 aufgenommen. Die Auswertung erfolgte nach erster Ordnung. Die in ppm angegebenen, chemischen Verschiebungen beziehen sich auf das jeweilige Restsignal des nicht deuterierten Lösungsmittels.

<sup>1</sup>H-Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, brs = breites Singulett, m = Multipllett.

**Optische Drehungen** wurden auf einem Schmidt&Hänsch Polartronic HHP Polarimeter ermittelt und sind auf die Wellenlänge der Natrium-D-Linie ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ) bezogen. Die Konzentration *c* in g/100 ml und das verwendete Lösungsmittel sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

**Hochaufgelöste Massenspektren** wurden mit einem Jeol SX102A Spektrometer gemessen. Als Ionisierungsmethode wurde Fast Atom Bombardment (FAB) mit *m*-Nitrobenzylalkohol als Matrix verwendet.

**Gekoppelte Liquid Chromatography-Massenspektrometrie (LC-MS)** wurde an einem Agilent Series 1100-System der Firma Hewlett Packard mit einer CC250/4 Nucleosil 120-5 C4 oder einer C18 Gravity-Säule der Firma Machery-Nagel durchgeführt. Das ESI-Massenspektrometer war ein LCQ Advantage MAX der Firma Finnigan.

Sofern nicht anders angegeben, wurde folgender Gradient auf der C18-Säule verwendet.

C18\_split4pos: Laufmittel A: 0.1 % HCOOH in H<sub>2</sub>O; Laufmittel B: 0.1 % HCOOH in Acetonitril; Flußrate 1 ml/min, 1 min 10 % B, dann linearer Anstieg auf 100 % B in 9 min, 2 min 100 % B.

**Gekoppelte Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS)** wurde mit einem Gaschromatographen 6890 der Fa. Hewlett Packard mit einer Kapillarsäule

---

HP-5MS, 25 m x 0.2 mm; 0.33 µm der Fa. Agilent, Helium als Trägergas mit einem Massendetektor 5973 von der Fa. Hewlett Packard durchgeführt.

Es wurden 2 Temperaturprogramme verwendet:

DB\_50\_S: 50 °C (2 min halten), dann 40 °C/min auf 300 °C (5.75 min halten)

DB\_100\_S: 100 °C (1 min halten), dann 40 °C/min auf 300 °C (5.0 min halten)

**Spaltrohrdestillationen** wurden mit den Spaltrohrdestillen MS 202 und HMS 500 der Fa. Fischer durchgeführt.

Als **Festphasenreaktoren** wurden MK-M002 Polypropylen-Micro- und MacroKan Reaktoren mit RFT-001 Radiofrequenz-Tags der Fa. Nexusbioscience verwendet. Das Auslesen erfolgte mit dem Lesegerät AccuTag 100 Scanning Station™ des gleichen Herstellers, das Sortieren wurde manuell ausgeführt.

**FT-IR-Spektren** wurden an einem Vector-22-Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen.

**UV-spektroskopische Messungen** wurden an einem Cary 100 der Firma Varian gemessen.

Für die **Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden mit Kieselgel 60 F254 beschichtete Aluminiumplatten der Fa. Merck verwendet. Laufmittel und R<sub>f</sub>-Werte sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

Zur Detektion wurde UV-Licht (λ = 254 nm) und folgendes Anfärbereagens verwendet: 0.5 %-ige Lösung von Kaliumpermanganat in Wasser.

Für die **präparative Säulenchromatographie** wurde folgende stationäre Phase verwendet: Kieselgel der Firma Acros mit der Korngröße 35-70 µm.

Für die MS-gekoppelte, **präparative HPLC** wurde folgendes System verwendet: Agilent 1100/LC/MSD VL (ESI): Vorsäule: VP50/21 Nucleodur C18, 5µ, Machery-Nagel, RP-Material. Hauptsäule: VP130/21 Nucleodur C18, 5µ, Machery-Nagel RP-Material, Machery-Nagel. Wasser für HPLC-Trennungen wurde über ein Millipore-Q-System mit Q-Gard-2-Kartuschen der Fa. Millipore gereinigt. Als Lösungsmittel für die

---

Ionisierung wurde Wasser/Acetonitril 1/1 +0.1 % Ameisensäure verwendet. Zum Einengen der Substanzen nach der präparativen HPLC wurde eine alpha 2-4 Lyophilisiereinheit der Fa. Christ verwendet. Die genauen Bedingungen zur Aufreinigung sind bei den jeweiligen Substanzklassen angegeben.

## 8.2 Synthese der Danishefsky-Diene

### AAV1: Formylierung der Ketone **88**

0.5 mol Keton **88** wird unter Argon in 300 ml absolutem THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und 30 g NaH (0.75 mol, 1.5 Äqu., 60 %-ige Suspension in Mineralöl) zugegeben. Anschließend wird die Suspension auf 10 °C erwärmt und langsam Ameisensäuremethylester (1.5 mol, 3 Äqu.) zugetropft. Die Temperatur der Reaktionsmischung sollte zwischen 10 °C und 20 °C gehalten werden. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 0 °C heruntergekühlt und 1 h bei dieser Temperatur gehalten. Dann wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und 300 ml DMF zu dem Enolat gegeben. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und unter Ar 1 mol (2 Äqu.) Dimethylsulfat zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht auf 25°C erwärmt. Anschließend werden 150 ml 1M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, 250 ml Methanol und 300 ml Cyclohexan zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und noch 10 Mal mit 300 ml Cyclohexan nachextrahiert. Die vereinigten Cyclohexan-Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand durch Destillation unter vermindertem Druck über eine Vigreux-Kolonnen gereinigt. Für das unsymmetrische Ketone **89d** war eine zusätzliche Destillation über eine Spaltrohrdestille nötig, um das unerwünschte Regioisomere **89f** abzutrennen. Die Analysedaten der Ketone **89a** und **89b** stimmten mit den Literaturdaten überein.<sup>78</sup>

**89c**: Ausbeute: 14.1 g, 90.3 mmol (71 %), farblose Flüssigkeit, Kp 94 °C (11 mbar); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 7.17 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.23 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 0.93-0.90 (m, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 199.9, 159.7, 136.2, 61.3, 44.2, 43.5, 37.5, 36.3, 14.8 ppm; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 156.1150, gef. 156.1136.

**89d**: Ausbeute: 21.4 g, 116.3 mmol (84 %), farblose Flüssigkeit, Kp 142 °C (1 mbar); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 7.17 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 4H), 0.87-0.78 (m, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 199.9, 159.7, 122.2, 61.3, 37.2, 30.5, 27.5, 25.1, 24.3, 21.9, 14.0 ppm; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 184.1463, gef. 184.1442.

**89e**: Ausbeute: 12.8 g, 90.1 mmol (49 %), farblose Flüssigkeit, Kp 72 °C (12 mbar); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 7.31 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 199.4, 160.0, 116.8, 58.6, 30.6, 11.9, 11.6, 8.9 ppm; HRMS (FAB) *m/z* ber. C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 142.0994, gef. 142.0994.

## AAV2: Silylierung der Ketone **89** zu Danishefsky-Dienen **83**

0.135 mol Keton **89** in 100 ml THF wird zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung von 0.150 mol (1.3 Äqu.) LDA in 300 ml THF gegeben, wobei die Temperatur -70 °C nicht übersteigen darf. Nach erfolgter Zugabe wird die Reaktionslösung noch 1 h auf -78 °C gehalten und anschließend eine Lösung aus 35 ml TMSCI/TEA 3/1 zugegeben, wobei die Temperatur -60 °C nicht übersteigen sollte. Anschließend wird die Lösung über Nacht auf 25 °C erwärmt. Dann wird gesättigte NaCl-Lösung und 200 ml Diethylether zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige wird noch dreimal mit Diethylether nachextrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch eine Destillation über eine Vigreux-Kolonne unter vermindertem Druck gereinigt. Die Analysedaten der Diene **83a** und **83b** (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR) stimmten mit den Literaturdaten überein.<sup>78</sup>

**83c:** Ausbeute: 20.2 g, 88.5 mmol (98 %), farblose Flüssigkeit, Kp 121 °C (13 mbar); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 6.26 (s, 1H), 4.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.00-0.94 (m, 6H) 0.14 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 145.6, 121.0, 114.5, 61.3, 22.3, 20.8, 15.9, 14.8, 4.4, 1.9 ppm; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si (M)<sup>+</sup> 228.1546, gef. 228.1569.

**83d:** Ausbeute: 19.4 g, 84.9 mmol (94 %), farblose Flüssigkeit, Kp 131 °C (1 mbar); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 6.30 (s, 1H), 4.69 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.42-1.30 (m, 4H), 0.93-0.89 (m, 6H), 0.19 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 147.1, 119.4, 109.0, 102.4, 61.2, 29.6, 28.3, 23.2, 21.1, 15.6, 15.4, 2.2 ppm; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si 256.1889 (M)<sup>+</sup>, gef. 256.1873.

**83e:** Ausbeute: 12.1 g, 53.1 mmol (76 %), farblose Flüssigkeit, Kp 78 °C (12 mbar); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 6.21 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.72 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.10 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.08 (s, 9H); HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si 214.1389 (M)<sup>+</sup>, gef. 214.1362.

---

### 8.3 Synthese der Indolo[2,3-*a*]-chinolizidine

#### **AAV3: Beladung des HMBA- oder Wang-Harzes mit Fmoc-*D*-, *L*-Tryptophan oder 5-substituierten Fmoc-Tryptophanen**

5 g Wang (**90**)- oder HMBA-Harz (**142**) (Beladung 1.2 mmol/g, 100-200 Mesh, Novabiochem oder RAPP-Polymere) werden 10 Minuten in 40 ml DMF vorgequollen und anschließend werden 4 Äqu. Tryptophan, 4 ml Pyridin und 5 ml 2,6-Dichlorobenzoylchlorid zugegeben. Die Suspension wird über Nacht bei 25 °C geschüttelt. Anschließend das Harz je dreimal mit DMF, MeOH und DCM gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

#### **AAV4: Imin-Bildung auf Wang- oder HMBA-Harz**

200 mg Harz wird zweimal mit 10 ml Piperidin/DMF-Lösung 20:80 (v/v) 10 Minuten geschüttelt und anschließend je dreimal mit DMF/DCM und einmal mit DCM/Trimethylorthoformiat 50:50 (v/v) gewaschen. Danach wird das Harz mit einer Lösung aus 5 Äqu. Aldehyd und 8 ml DCM/Trimethylorthoformiat 50:50 (v/v) 3h geschüttelt. Dann wird das Harz **103** abfiltriert und je dreimal mit Propionitril gewaschen.

#### **AAV5: Vinyloge Mannich-Michael-Reaktion auf Wang-Harz**

250 mg Harz **103** werden in 2 ml Propionitril 10 Minuten gequollen. Anschließend werden 1.8 ml 1M ZnCl<sub>2</sub>-Lösung zugegeben und die Suspension 10 Minuten bei 25 °C langsam gerührt. Anschließend wird die Suspension auf 0 °C gekühlt und 200 µl Danishefsky-Dien (5.0 Äqu.) **83** zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf 25 °C erwärmt. Dann wird das Harz **104/105** abfiltriert, zweimal mit je 20 ml DCM, 2 % HOAc in MeOH und DCM gewaschen und über Nacht am HV getrocknet.

#### **AAV6: Phosgen-induzierte Zyklisierung auf Wang-Harz 104/105**

250 mg Harz **104/105** werden mit einer Lösung aus 4 ml DCM, 1.4 ml 20 %iger Phosgen-Lösung in Toluol und 0.7 ml TMSCl versetzt und 2h geschüttelt. Werden die substituierten Diene **83b-e** in der vinylogen Mannich-Michael-Reaktion verwendet, wird die Mischung über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Harz **106/107** wird abfiltriert und je dreimal mit 20 ml DCM, MeOH und DCM gewaschen und 1h am HV getrocknet.

---

### **AAV7: Funktionalisierung des Indol-Stickstoffs durch Säurechloride und Benzylbromide**

250 mg Harz **106/107** werden zweimal mit absolutem THF gewaschen und anschließend in einer auf -78 °C gekühlten Lösung aus 10 ml absolutem THF, 0.7 ml HMPTA (7 Äqu.) und 4 ml LHMDs (1M in THF, 10 Äqu.) suspendiert. Die Suspension wird 1h bei -78 °C gerührt und anschließend werden 10 Äqu. Säurechlorid oder Benzylbromid zugegeben. Die Mischung wird über Nacht auf 25 °C erwärmt. Das Harz **108** wird abfiltriert und je dreimal mit 20 ml DCM, MeOH und DMF gewaschen.

### **AAV8: Abspaltung vom Wang-Harz**

200 mg Harz **108** oder **106/107** werden in 10 ml TFA/H<sub>2</sub>O (9/1) suspendiert und die Suspension wird über Nacht bei 25 °C geschüttelt. Das Harz wird abfiltriert, noch je zweimal mit 10 ml TFA und 10 ml Wasser gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrates am Rotationsverdampfers unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch präparative HPLC gereinigt und in die einzelnen Diastereomere aufgetrennt. (Gradient: 0 bis 25 Minuten, 10 zu 90 % Acetonitril, 25.1 zu 35 Minuten, 90 % Acetonitril, 35.1 bis 40 Minuten, 10 % Acetonitril, Detektionswellenlänge 254 nm).

### **AAV9: Methylierung der Säuren 96, 108 und 124**

Zu der Säure **96**, **108** oder **124** wird eine Lösung aus EDC·HCl (78.4 mg, 0.42 mmol, 5 Äqu.) in Pyridin/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1:1, 3 ml) gegeben, die danach für 12 h gerührt wird. Danach wird Wasser zugegeben und die Lösung mit DCM dreimal extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird danach über RP-HPLC unter den in AAV8 angegebenen Bedingungen getrennt.

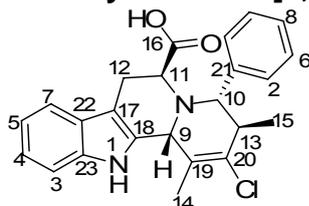
### **AAV10: Veresterung und Amidierung der Säuren 96**

Zu der Säure **96** wird eine Lösung aus EDC·HCl (78.4 mg, 0.42 mmol, 5 Äqu.) und 5 Äqu. Amin oder Alkohol in Pyridin und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, 3 ml) gegeben, die danach für 12 h gerührt wird. Danach wird Wasser zugegeben und die Lösung mit DCM dreimal extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird danach über RP-HPLC unter den in AAV8 angegebenen Bedingungen aufgereinigt.

Nach AAV3-6 und AAV8 wurden folgende Indolo[2,3-a]chinolizidine hergestellt:

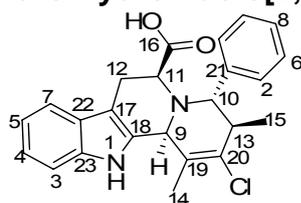
Die Reinheiten beziehen sich auf die Reinheit im LC-MS-Spektrum. Bei Verbindungen, bei denen keine Reinheit angegeben ist, wurde im  $^1\text{H-NMR}$  keine Verunreinigung mehr gefunden. Diese Verbindungen haben laut NMR folglich eine Reinheit >99%.

**96-1a:(3S,4S,6S,12bS)-1,3-dimethyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexa-hydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



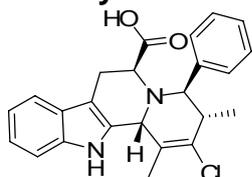
Ausbeute: 21.2 mg, 27 %; braunes Öl;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -172^\circ$  (c 0.71, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 8.81$  (s, 1H, 1-H), 7.42-7.38 (m, 3H, 7-H + 3-H + 8-H), 7.19 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 4-H), 7.07 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 5-H), 6.99 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 6-H), 6.69 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 2-H), 5.21 (s, 1H, 19-H), 4.61 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, 9-H), 4.21 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, 10-H), 4.05 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 11-H), 3.31-3.01 (m, 2H, 12-H), 2.20-2.18 (m, 1H, 13-H), 1.93 (s, 3H, 14-H), 1.75 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, 15-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 172.3$  (C-16), 155.8 (C-21), 148.4 (C-20), 137.3 (C-17), 136.7 (C-19), 130.4 (C-18), 130.0 (C-22), 128.9 (C-23), 128.6 (C-2), 127.2 (C-6), 121.5 (C-8), 118.7 (C-7), 115.6 (C-5), 111.0 (C-4), 106.4 (C-3), 104.7 (C-17), 63.9 (C-11), 50.9 (C-9), 40.1 (C-13), 31.3 (C-10), 12.5 (C-12), 11.8 (C-14), 9.3 (C-15) ppm;  $\nu_{\text{max}}$  1618  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}$ ) $^+$  406.1448, gef. 406.1461, Reinheit >99 %.

**96-1b:(3S,4S,6S,12bS)-1,3-dimethyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexa-hydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



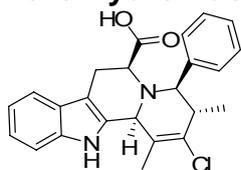
Ausbeute: 12.1 mg (27 %), braunes Öl;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -101^\circ$  (c 0.71, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 8.99$  (s, 1H, 1-H), 7.43-7.34 (m, 4H, 3-H + 4-H + 7-H + 8-H), 7.03 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 5-H), 6.96 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 6-H), 6.69 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 2-H), 5.01 (s, 1H, 19-H), 4.85 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H, 9-H), 4.44 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, 10-H), 4.24 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 11-H), 3.24-3.05 (m, 2H, 12-H), 2.20-2.18 (m, 1H, 13-H), 1.93 (s, 3H, 14-H), 1.75 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, 15-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 177.1$  (C-16), 148.3 (C-21), 137.3 (C-20), 136.6 (C-17), 136.1 (C-19), 130.4 (C-18), 130.1 (C-22), 129.0 (C-23), 128.7 (C-2), 127.2 (C-6), 121.1 (C-8), 119.2 (C-5), 118.8 (C-4), 115.7 (C-3), 105.9 (C-17), 70.5 (C-11), 67.1 (C-9), 46.3 (C-13), 24.5 (C-10), 12.4 (C-12), 10.1 (C-14), 9.3 (C-15) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$ , ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}$ ) $^+$  406.1448, gef. 406.1466; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.56 min,  $m/z$  369 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Reinheit >99 %.

**96-1c: (3R,4R,6S,12bR)-1,3-dimethyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexa-hydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



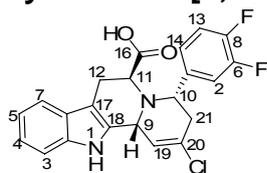
Ausbeute: 8.4 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t = 7.31$  min,  $m/z = 407$  g/mol  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**96-1d: (3R,4R,6S,12bS)-1,3-dimethyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexa-hydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



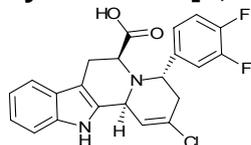
Ausbeute: 4.3 mg (9 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t = 7.54$  min,  $m/z = 407$  g/mol  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**96-2a: (4S,6S,12bR)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexa-hydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



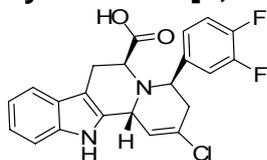
Ausbeute: 19.4 mg, 23 %; braunes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = -172^\circ$  (c 0.71, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 10.7$  (s, 1H, 1-H), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 13-H), 7.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 14-H), 7.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 5-H), 7.00-6.92 (m, 2H, 4-H + 7-H), 6.63-6.59 (m, 2H, 2-H + 3-H), 4.93 (s, 1H, 19-H), 4.67-4.63 (m, 1H, 9-H), 3.98-3.96 (m, 1H, 10-H), 3.05-2.99 (m, 1H, 11-H), 2.45-2.29 (m, 4H, 12-H + 21-H) ppm;  $\nu_{\text{max}} 1591$   $\text{cm}^{-1}$ , Reinheit >99 %.

**96-2b: (4S,6S,12bS)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexa-hydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



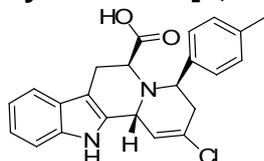
Ausbeute: 21.5 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t 7.17$  min,  $m/z 416$   $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**96-2c: (4R,6S,12bR)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexa-hydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



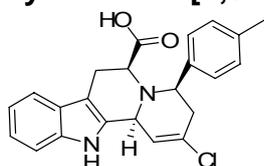
Ausbeute: 18.4 mg (14 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.27 min,  $m/z$  416 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-3c:(4R,6S,12bR)-4-(4-methylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



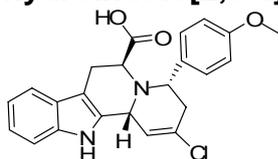
Ausbeute: 22.4 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.89 min,  $m/z$  393 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =98 %.

**96-3d:(4R,6S,12bS)-4-(4-methylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



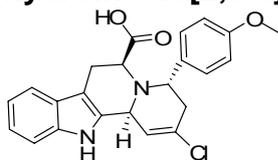
Ausbeute: 7.9 mg (6 %), braunes Öl; braunes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = -19.1^\circ$  (c 1, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 8.18$  (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 3H), 7.07 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.15-5.10 (m, 2H), 3.93 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.22-3.21 (m, 1H), 3.15 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.81 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 392.1362, gef. 392.1366.

**96-4a:(4S,6S,12bR)-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



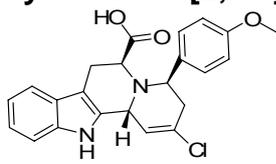
Ausbeute: 24.5 mg (24 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.34 min,  $m/z$  409 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =96 %.

**96-4b:(4S,6S,12bS)-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



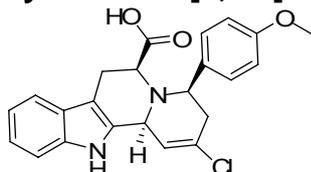
Ausbeute: 16.7 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.54 min,  $m/z$  409 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 93 %.

**96-4c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



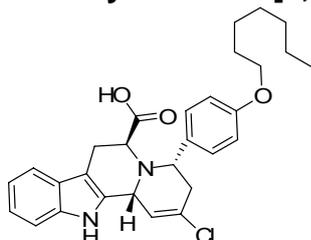
Ausbeute: 11.6 mg, 11 %; HPLC-MS:  $R_t$  7.21 Min,  $m/z$  409 (M+H)<sup>+</sup>.

**96-4d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



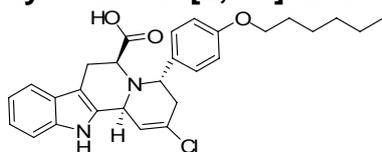
Ausbeute: 14.2 mg (14 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.69 min,  $m/z$  409 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-5a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-2-chlor-4-(4-heptyloxyphenyl)-3,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin-6-carboxylat**



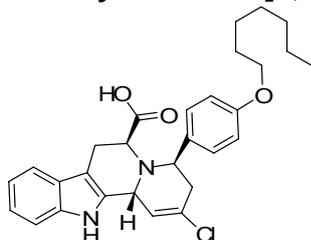
Ausbeute: 27.5 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.40 min,  $m/z$  494 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-5b:(4*S*,6*S*,12*bS*)-4-(4-heptyloxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



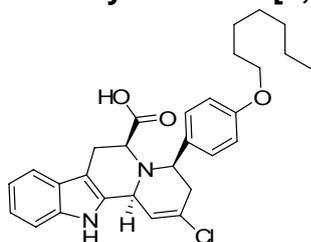
Ausbeute: 20.5 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.78 min,  $m/z$  493 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-5c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-2-chlor-4-(4-heptyloxyphenyl)-3,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin-6-carboxylate**



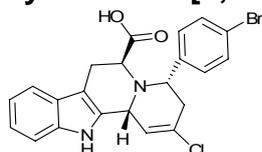
Ausbeute: 10.8 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.48 min,  $m/z$  493 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-5d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-2-chlor-4-(4-heptyloxyphenyl)-3,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin-6-carboxylat**



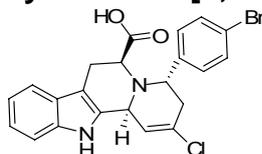
Ausbeute: 6.9 mg (10 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.60 min,  $m/z$  493 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-6a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-4-(4-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



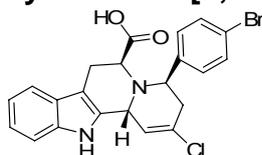
Ausbeute: 28.8 mg (33 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.34 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-6b:(4*S*,6*S*,12*bS*)-4-(4-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



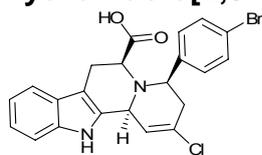
Ausbeute: 13.9 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.63 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-6c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-4-(4-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



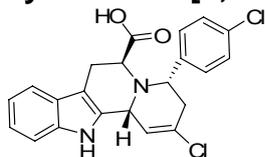
Ausbeute: 15.2 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.70 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-6d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-4-(4-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



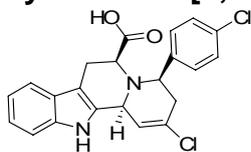
Ausbeute: 7.8 mg (9 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.19 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-7a:(4S,6S,12bR)-4-(4-chlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



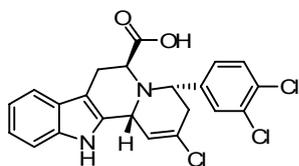
Ausbeute: 33.9 mg (34 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.99 min,  $m/z$  396 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =87 %.

**96-7d:(4R,6S,12bS)-4-(4-chlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



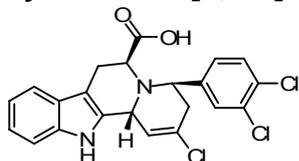
Ausbeute: 6.1 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.01 min,  $m/z$  396 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-8a:(4S,6S,12bR)-4-(3,4-dichlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



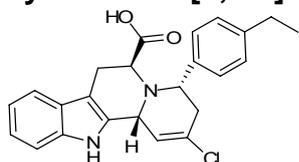
Ausbeute: 38.1 mg (31 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.51 min,  $m/z$  447 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-8c: (4R,6S,12bR)-4-(3,4-dichlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



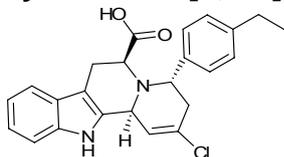
Ausbeute: 17.1 mg (14 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.34 min,  $m/z$  447 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-9a:(4S,6S,12bR)-4-(4-ethylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



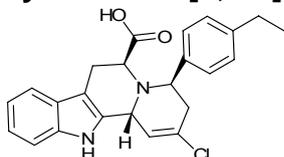
Ausbeute: 39.3 mg (40 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.08 min,  $m/z$  407 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =94 %.

**96-9b:(4S,6S,12bS)-4-(4-ethylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



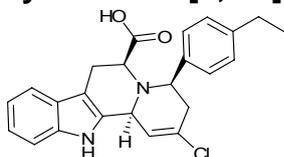
Ausbeute: 15.6 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.40 min,  $m/z$  407 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-9c:(4R,6S,12bR)-4-(4-ethylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



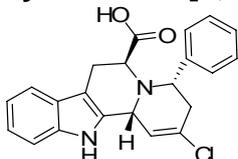
Ausbeute: 16.3 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.19 min,  $m/z$  407 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-9d:(4R,6S,12bS)-4-(4-ethylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



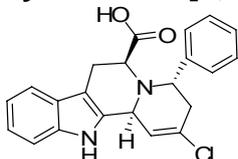
Ausbeute: 8.8 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.56 min,  $m/z$  407 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-10a:(4R,6S,12bR)-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



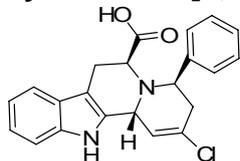
Ausbeute: 37.1 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.02 min,  $m/z$  379 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-10b:(4S,6S,12bS)-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



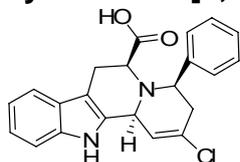
Ausbeute: 14.1 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.71 min,  $m/z$  379 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =96 %.

**96-10c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



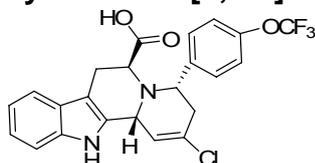
Ausbeute: 13.4 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.62 min,  $m/z$  379 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-10d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



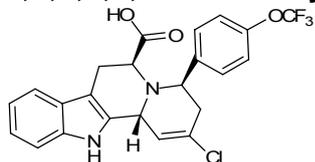
Ausbeute: 6.3 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.79 min,  $m/z$  379 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-11a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-4-(4-trifluormethoxy)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



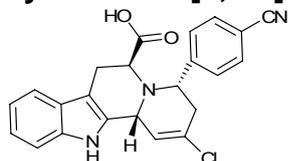
Ausbeute: 40.1 mg (39 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.41 min,  $m/z$  463 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-11c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-4-(4-trifluormethoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



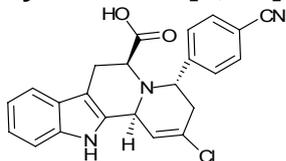
Ausbeute: 17.1 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.08 min,  $m/z$  463 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-12a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-4-(4-cyanophenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



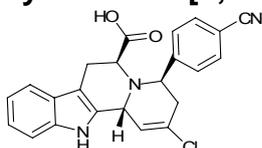
Ausbeute: 38.6 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.24 min,  $m/z$  404 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =93 %.

**96-12b:(4S,6S,12bS)-4-(4-cyanophenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



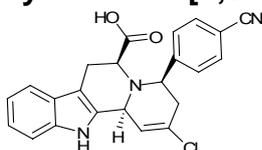
Ausbeute: 17.3 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.44 min,  $m/z$  404 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =90 %.

**96-12c:(4R,6S,12bR)-4-(4-cyanophenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



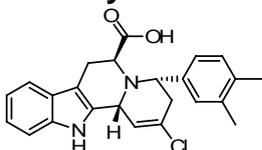
Ausbeute: 15.3 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.25 min,  $m/z$  404 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-12d:(4R,6S,12bS)-4-(4-cyanophenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



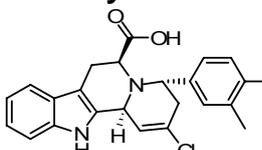
Ausbeute: 9.1 mg (9 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.33 min,  $m/z$  404 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-13a:(4S,6S,12bR)-4-(3,4-dimethylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



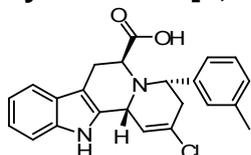
Ausbeute: 29.1 mg (34 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.33 min,  $m/z$  407 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-13b:(4S,6S,12bS)-4-(3,4-dimethylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



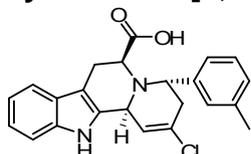
Ausbeute: 16.2 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.49 min,  $m/z$  407 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-14a:(4S,6S,12bR)-4-(3-methylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



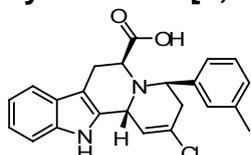
Ausbeute: 35.9 mg (31 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.52 min,  $m/z$  393 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-14b:(4S,6S,12bS)-4-(3-methylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



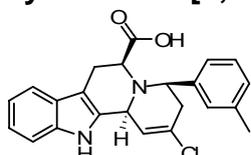
Ausbeute: 17.9 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.71 min,  $m/z$  393 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-14c:(4R,6S,12bR)-4-(3-methylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



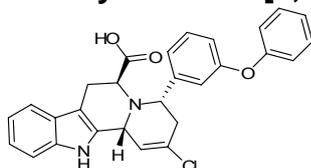
Ausbeute: 15.5 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.82 min,  $m/z$  393 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-14d:(4R,6S,12bS)-4-(3-methylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



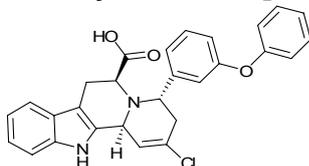
Ausbeute: 7.6 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.39 min,  $m/z$  393 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-15a:(4S,6S,12bR)-4-(3-phenoxy-phenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



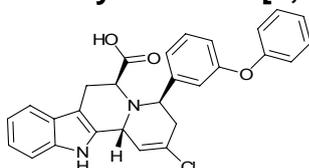
Ausbeute: 39.8 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.01 min,  $m/z$  471 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =92 %.

**96-15b:(4S,6S,12bS)-4-(3-phenoxy-phenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



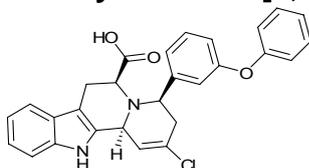
Ausbeute: 18.8 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.88 min,  $m/z$  471 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =91 %.

**96-15c:(4R,6S,12bR)-4-(3-phenoxy-phenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



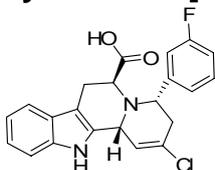
Ausbeute: 16.6 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.74 min,  $m/z$  471 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-15d:(4R,6S,12bS)-4-(3-phenoxy-phenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



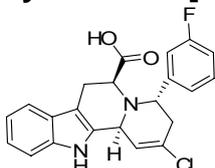
Ausbeute: 8.9 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.93 min,  $m/z$  471 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-16a:(4S,6S,12bR)-4-(3-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



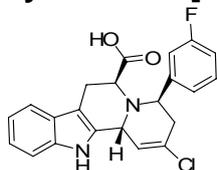
Ausbeute: 15.2 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.61 min,  $m/z$  397 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-16b:(4S,6S,12bS)-4-(3-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



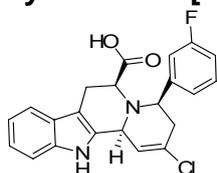
Ausbeute: 14.9 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.79 min,  $m/z$  397 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-16c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-4-(3-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



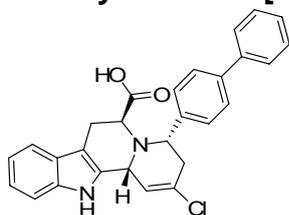
Ausbeute: 15.5 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.89 min,  $m/z$  397 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-16d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-4-(3-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



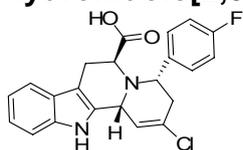
Ausbeute: 6.9 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.99 min,  $m/z$  397 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-17a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-2-chlor-4-(4-phenylphenyl)-3,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin-6-carboxylat**



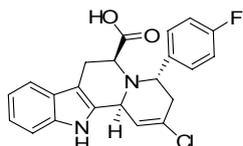
Ausbeute: 31.2 mg (28 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.81 min,  $m/z$  456 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit > 99 %.

**96-18a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



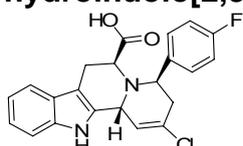
Ausbeute: 36.8 mg (43 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.51 min,  $m/z$  397 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit =86 %.

**96-18b:(4*S*,6*S*,12*bS*)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



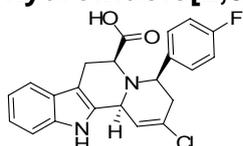
Ausbeute: 12.0 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.57 min,  $m/z$  397 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =91 %.

**96-18c:(4R,6S,12bR)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



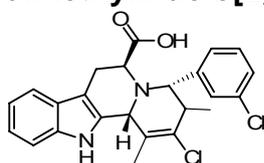
Ausbeute: 15.2 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.71 min,  $m/z$  397 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-18d:(4R,6S,12bS)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



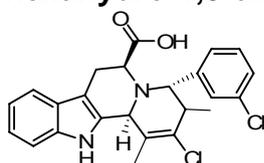
Ausbeute: 6.0 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.88 min,  $m/z$  397 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-19a:(4S,6S,12bR)-2-chlor-4-(3-chlorphenyl)-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]quinolizine-6-carboxylat**



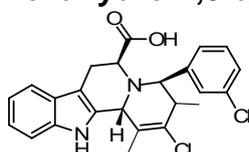
Ausbeute: 23.1 mg (28 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.80 min,  $m/z$  442 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-19b:(4S,6S,12bS)-2-chlor-4-(3-chlorphenyl)-6-carboxy-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizin**



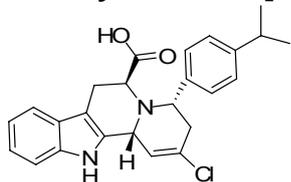
Ausbeute: 8.2 mg (10 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.20 min,  $m/z$  442 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-19c:(4R,6S,12bR)-2-chlor-4-(3-chlorphenyl)-6-carboxy-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizin**



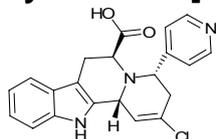
Ausbeute: 6.3 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.00 min,  $m/z$  442 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-20a:(4S,6S,12bR)-4-(4-isopropylphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



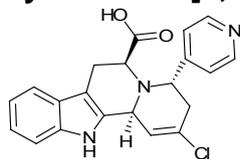
Ausbeute: 34.8 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.25 min,  $m/z$  422 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =94 %.

**96-21a:(4S,6S,12bR)-4-(4-pyridyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



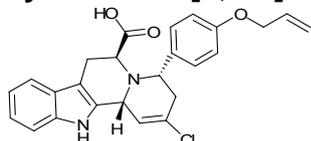
Ausbeute: 38.7 mg (37 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.80 min,  $m/z$  380 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =90 %.

**96-21b:(4S,6S,12bS)-4-(4-pyridyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



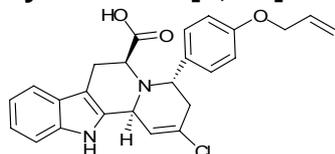
Ausbeute: 16.9 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.91 min,  $m/z$  380 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =91 %.

**96-22a:(4S,6S,12bR)-4-(4-allyloxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



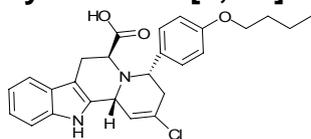
Ausbeute: 39.3 mg (39 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $m/z$  435 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**96-22b:(4S,6S,12bS)-4-(4-allyloxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



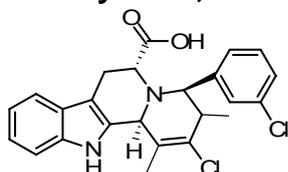
Ausbeute: 16.3 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.01 min,  $m/z$  435  $(M+H)^+$ , Reinheit =92 %.

**96-23a:(4R,6S,12bS)-4-(4-butyloxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



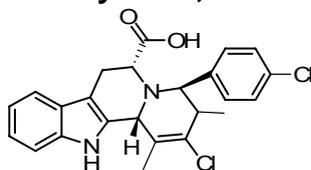
Ausbeute: 37.7 mg (35 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.60 min,  $m/z$  451  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**108-1d:(4S,6R,12bS)-2-chlor-4-(3-chlorphenyl)-6-carboxy-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizin**



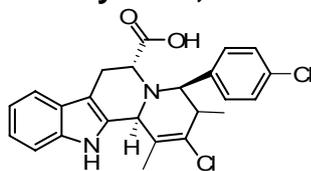
Ausbeute: 33.1 mg (31 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.33 min,  $m/z$  442  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**108-2c:(4R,6R,12bR)-2-chlor-4-(4-chlorphenyl)-6-carboxy-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizin**



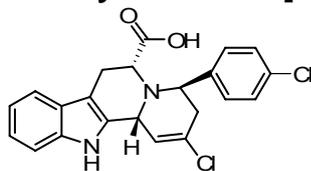
Ausbeute: 18.1 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.24 min,  $m/z$  442  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**108-2d:(4S,6R,12bS)-2-chlor-4-(4-chlorphenyl)-6-carboxy-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a] chinolizin**



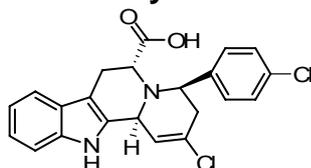
Ausbeute: 36.1 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.33 min,  $m/z$  442  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**108-3c:(4S,6R,12bR)-2-chlor-4-(4-chlorphenyl)-6-carboxy-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-lindolo[2,3-a] chinolizin**



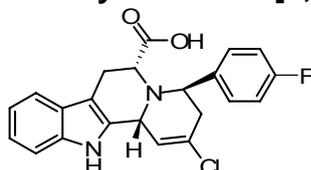
Ausbeute: 16.1 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.44 min,  $m/z$  413  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**108-3d:(4S,6R,12bS)-2-chlor-4-(4-chlorphenyl)-6-carboxy-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-lindolo[2,3-a] chinolizin-6-carboxylat**



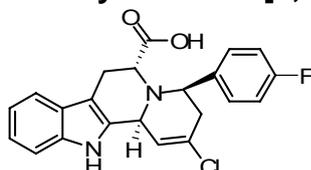
Ausbeute: 32.1 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.38 min,  $m/z$  413  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**108-4c:(4S,6R,12bR)-2-chlor-4-(4-fluorphenyl)-3,4,6,7,12,12b-6-carboxy-hexahydro-indolo[2,3-a] chinolizin**



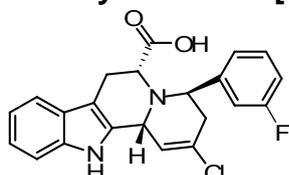
Ausbeute: 16.8 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.87 min,  $m/z$  397  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**108-4d:(4S,6R,12bR)-2-chlor-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-3,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a] chinolizin**



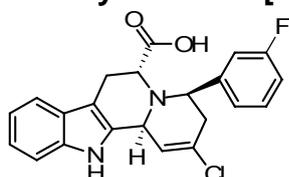
Ausbeute: 16.8 mg (34 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.99 min,  $m/z$  397  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**108-5c:(4S,6R,12bR)-2-chlor-4-(3-fluorphenyl)-6-carboxy-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-a] chinolizin**



Ausbeute: 20.1 mg (25 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.39 min,  $m/z$  397  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

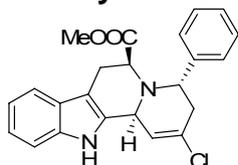
**108-5d:(4S,6R,12bR)-2-chlor-4-(3-fluorphenyl)-6-carboxy-3,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a] chinolizin**



Ausbeute: 34.2 mg (37 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.01 min,  $m/z$  397 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

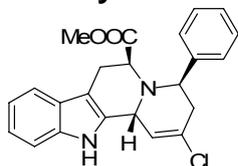
Nach AAV3-6 und AAV8 und 9 wurden folgende Indolo[2,3-*a*]chinolizidine hergestellt: Die Reinheiten beziehen sich auf die Reinheit im LC-MS-Spektrum.

**80-1b:(4*S*,6*S*,12*bS*)-4-phenyl-6-carboxymethyl-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



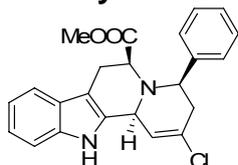
Ausbeute: 12.1 mg (15 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -34.1^\circ$  (*c* 1, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 8.0$  (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.39-3.23 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 6H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.45-1.41 (m, 1H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 392.1292 (M)<sup>+</sup>, gef. 392.1294;  $R_t$  7.89 min,  $m/z$  393 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-1c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-4-phenyl-6-carboxymethyl-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



Ausbeute: 8.7 mg (10 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +172.1^\circ$  (*c* 1, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta = 9.30$  (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 7.52-7.47 (m, 4H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 4.0, 12.1 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 11.5, 17.1 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 2.3, 6.9, 16.7 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 4.0, 18.1 Hz, 1H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 392.1292, gef. 392.1292;  $R_t$  7.83 min,  $m/z$  393 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

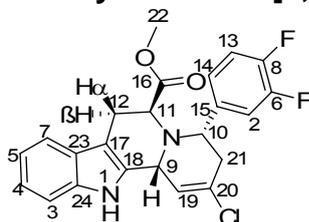
**80-1d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-4-phenyl-6-carboxymethyl-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



Ausbeute: 4.7 mg (5 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -71.4^\circ$  (*c* 1, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta = 8.85$  (brs, 1H), 7.48 (brs, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 4H), 7.13-7.11 (m, 2H), 7.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.82 (dd, *J* = 5.0, 14.2 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.21 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.12 (brs, 1H), 2.77 (brs, 1H), 2.59 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H)

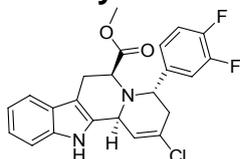
ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{21}ClN_2O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 392.1292, gef. 392.1299;  $R_t$  7.61 min,  $m/z$  393 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-2a: (4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3,4-difluorphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



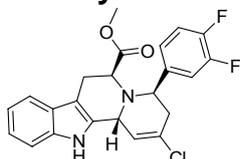
Ausbeute: 29.2 mg (26 %), braunes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = 119^\circ$  ( $c$  1.0, MeOH);  $^1H$ -NMR (400 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta$  = 8.61 (s, 1H, 1-H), 7.81 (s, 1H, 2-H), 7.49 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, 13-H), 7.42 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, 14-H), 7.20-7.18 (m, 2H, 3-H + 7-H), 7.13-7.11 (m, 2H, 4-H + 5-H), 6.31 (s, 1H, 19-H), 4.87 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H, 9-H), 4.61-4.59 (m, 1H, 10-H), 4.36-4.32 (m, 1H, 11-H), 3.51 (s, 3H, 22-H), 3.05-3.00 (m, 1H, 12 $\alpha$ -H), 2.14-2.12 (m, 3H, 12 $\beta$ -H + 21-H);  $^{13}C$ -NMR (Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta$  = 172.2 (C-16), 138.2 (C-6), 137.1 (C-8), 133.0 (C-24), 129.0 (C-18), 126.8 (C-15), 126.7 (C-23), 122.0 (C-20), 119.6 (C-13), 118.3 (C-5), 117.6 (C-4), 117.5 (C-14), 117.4 (C-2), 117.4 (C-7), 117.3 (C-3), 111.4 (C-19), 105.4 (C-17), 63.9 (C-10), 56.1 (C-22), 52.3 (C-9), 51.7 (C-11), 39.2 (C-12), 24.6 (C-21);  $\nu_{max}$  1736  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{19}ClF_2N_2O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 428.11031, gef. 428.1137, Reinheit >99 %.

**80-2b: (4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3,4-difluorphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



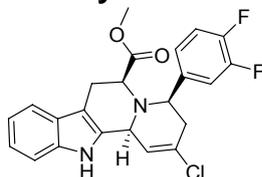
Ausbeute: 19.8 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.22 min,  $m/z$  429 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-2c: (4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3,4-difluorphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



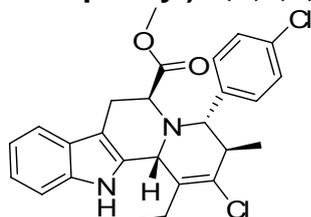
Ausbeute: 12.3 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.41 min,  $m/z$  429 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-2d: (4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3,4-difluorphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



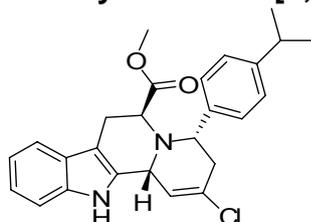
Ausbeute: 4.3 mg (3 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.29 min,  $m/z$  473 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-3a:(3S,4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-1-ethyl-3-methyl-4-(4-chlorophenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



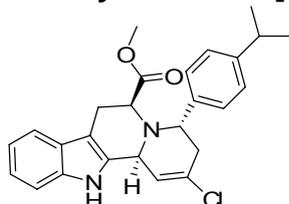
Ausbeute: 21.5 mg, 18 %; braunes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = 119^\circ$  (c 1.0, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 8.18$  (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 5H), 7.42 (dt,  $J = 1.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.14 (dt,  $J = 1.0, 7.4$  Hz, 1H), 7.02 (dt,  $J = 1.0, 7.4$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.12 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.62-1.59 (m, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 0.77 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H);  $\nu_{\max}$  1736  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  469.4028 (M)<sup>+</sup>, gef. 469.4042, Reinheit >99 %.

**80-4a:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(isopropylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 38.2 mg, 34 %; braunes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = 78^\circ$  (c 0.4, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Aceton-*d*6):  $\delta = 9.19$  (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.14 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.04 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.99 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.77 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.08 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.76-2.71 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 172.8, 139.1, 137.8, 137.2, 134.4, 134.2, 129.8, 129.7, 127.9, 121.4, 119.0, 118.0, 111.2, 111.1, 105.3, 62.3, 55.8, 51.7, 50.9, 40.0, 24.9, 24.6, 20.6$  ppm;  $\nu_{\max}$  1735  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$  434.1761 (M)<sup>+</sup>, gef. 434.1737, Reinheit >99 %.

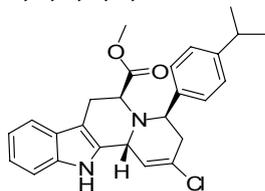
**80-4b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(isopropylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 18.9 mg (19 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 9.20$  (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.19 (dt,  $J = 1.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.09 (dt,  $J = 1.0, 8.0$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J = 4.5, 10.3$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23-3.12 (m, 3H), 3.04 (dt,  $J = 3.5, 17.0$  Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 1.35 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H) ppm;

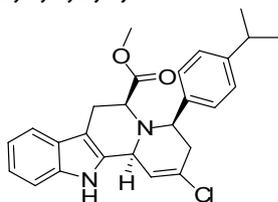
HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{21}H_{19}ClN_2O_2$  ( $M$ )<sup>+</sup> 382.1084; gef. 382.1091; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.39 min,  $m/z$  383 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-4c: (4*R*,6*S*,12*bR*)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-isopropylphenyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydro-indolo[2,3-*a*]chinolizidin**



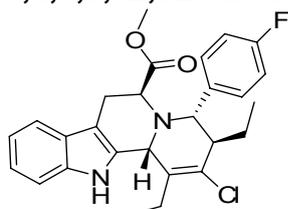
Ausbeute: 13.2 mg (13 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -18.5^\circ$  ( $c$  1.0, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (Acetonitril-*d*3):  $\delta = 10.2$  (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.47 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 4.2, 14.8$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.05 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.95-2.88 (m, 3H), 2.41-2.35 (m, 1H), 1.15 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H) ppm; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.82 min,  $m/z$  435 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-4d: (4*R*,6*S*,12*bS*)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-isopropylphenyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydro-indolo[2,3-*a*]chinolizidin**



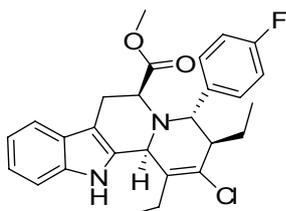
Ausbeute: 7.00 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.33 min,  $m/z$  435 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-5a: (3*S*,4*S*,6*S*,12*bS*)-6-carboxymethyl-2-chlor-1,3-diethyl-4-(4-fluorphenyl)-3,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



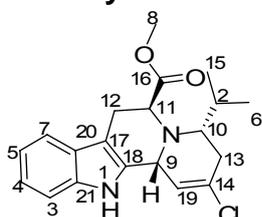
Ausbeute: 37.4 mg, 30 %; gelbes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = 30^\circ$  ( $c$  1.0, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.47$  (dd,  $J = 1.0, 7.8$  Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 5H), 7.05 (dt,  $J = 1.0, 7.3$  Hz, 1H), 7.02 (dt,  $J = 1.0, 7.3$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.72-3.69 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.04 (dd,  $J = 2.0, 15.2$  Hz, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.44-2.42 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.02-0.97 (m, 6H) ppm;  $\nu_{max}$  1737  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{27}H_{28}ClFN_2O_2$  466.1837 ( $M$ )<sup>+</sup>, gef. 466.1842, Reinheit >99 %.

**80-5b: (3*S*,4*S*,6*S*,12*bS*)-carboxymethyl-2-chlor-1,3-diethyl-4-(4-fluorphenyl)-3,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



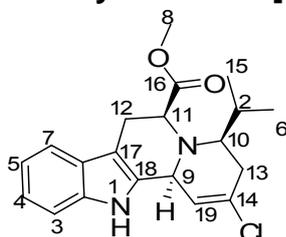
Ausbeute: 12.0 mg (11 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta$  = 7.90 (s, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 4H), 7.37 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.10 (brs, 1H), 5.40 (brs, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 3H), 2.00 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.00-0.96 (m, 6H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClFN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 466.1823, gef. 466.1829; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.88 min,  $m/z$  467 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Reinheit >99 %.

**80-6a:(4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-isopropyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



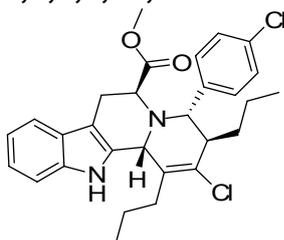
Ausbeute: 11.9 mg, 15 %; braunes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = -112^\circ$  ( $c$  0.3, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta$  = 7.51 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.44 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, 3-H), 7.18 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 4-H), 7.06 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 6.43 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H, 19-H), 5.80 (s, 1H, 9-H), 5.20 (dd,  $J$  = 2.5, 5.5 Hz, 1H, 11-H), 3.83 (s, 3H, 8-H), 3.66-3.57 (m, 2H, 13-H), 3.42 (dd,  $J$  = 4.0, 15.4 Hz, 1H, 10-H), 2.84-2.79 (m, 1H, 12 $\beta$ -H), 2.67 (dd,  $J$  = 4.8, 18.5 Hz, 1H, 12 $\alpha$ -H), 2.52-2.45 (m, 1H, 2-H), 1.10 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H, 15-H), 1.06 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H, 6-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta$  = 169.4 (C-16), 137.3 (C-21), 130.5 (C-18), 130.0 (C-20), 126.1 (C-14), 122.8 (C-5), 121.0 (C-4), 120.0 (C-7), 118.0 (C-3), 111.7 (C-19), 105.0 (C-17), 66.5 (C-11), 56.0 (C-10), 55.7 (C-8), 52.7 (9-C), 37.8 (C-13), 27.8 (C-12), 23.8 (C-2), 19.3 (C-6 +C-15) ppm;  $\nu_{\text{max}}$  1734  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$  358.1448 ( $\text{M}^+$ ), gef. 358.1453, Reinheit >99 %.

**80-6d:(4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-isopropyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



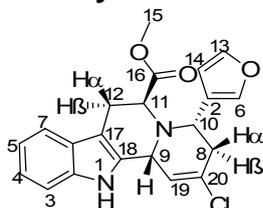
Ausbeute: 3.4 mg 4 %; gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +24.6^\circ$  ( $c$  1.0, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (Methanol- $d_4$ ):  $\delta$  = 7.42 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.31 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, 3-H), 7.08 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 4-H), 7.00 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 5.89 (s, 1H, 19-H), 4.97 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H, 9-H), 4.57 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, 11-H), 4.06 (s, 1H, 10-H), 3.59 (s, 3H, 8-H), 3.45 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 1H, 12 $\beta$ -H), 3.16 (dd,  $J$  = 4.3, 15.7 Hz, 1H, 12 $\alpha$ -H), 2.98 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H, 13-H), 2.57-2.54 (m, 2H, 13-H), 2.36-2.32 (m, 1H, 2-H), 1.05 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H, 15-H), 0.89 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 3H, 6-H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$  358.1448 ( $\text{M}^+$ ), gef. 358.1445; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.64 min,  $m/z$  359 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Reinheit >99 %.

**80-7a:(3S,4S,6S,12bR)-methyl-2-chlor-1,3-dipropyl-4-(4-chlorphenyl)-3,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin-6-carboxylat**



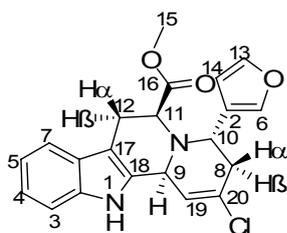
Ausbeute: 16.2 mg, 12 %; braunes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = 76^\circ$  (c 1.0, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.40$  (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.39 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.09 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 6H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.45-1.42 (m, 1H), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.84 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 171.6, 144.1, 143.8, 142.9, 133.7, 131.4, 130.8, 129.1, 128.9, 127.8, 131.2, 136.0, 119.8, 112.3, 109.1, 59.2, 55.2, 51.8, 50.3, 44.5, 36.4, 31.8, 36.0, 21.1, 14.6, 14.1$  ppm;  $\nu_{\text{max}}$  1731  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  510.1842 ( $\text{M}^+$ ), gef. 510.1836, Reinheit >99 %.

**80-8a:(4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-furyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



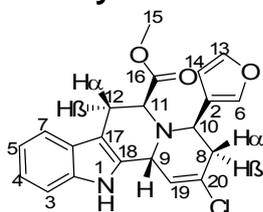
Ausbeute: 34.7 mg, 34 %; braunes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = 152^\circ$  (c 1.2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 9.42$  (s, 1H, 1-H), 7.76 (s, 1H, 6-H), 7.62 (s, 1H, 13-H), 7.54 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 7-H), 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 4-H), 7.19 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 3-H), 7.10 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 5-H), 6.77 (s, 1H, 14-H), 6.47 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, 19-H), 5.73 (s, 1H, 9-H), 4.53 (dd,  $J = 4.5, 14.7$  Hz, 1H, 10-H), 4.31 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, 11-H), 3.86 (s, 3H, 15-H), 3.19 (d,  $J = 4.5, 15.7$  Hz, 1H, 12 $\alpha$ -H), 3.17-3.12 (m, 2H, 8 $\beta$ -H + 12 $\beta$ -H), 2.65 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, 8 $\alpha$ -H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 170.2$  (C-16), 145.4 (C-21), 143.8 (C-18), 137.1 (C-20), 131.4 (C-14), 128.8 (C-5), 126.4 (C-4), 122.7 (C-7), 121.3 (C-3), 111.7 (C-19), 109.7 (C-17), 56.7 (C-11), 56.6 (C-10), 55.5 (C-8), 52.6 (C-9), 39.7 (C-13), 27.8 (C-12), 23.8 (C-2), 19.3 (C-6 + C-15) ppm;  $\nu_{\text{max}}$  1739  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$  382.1084 ( $\text{M}^+$ ), gef. 382.1070, Reinheit >99 %.

**80-8b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-furyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



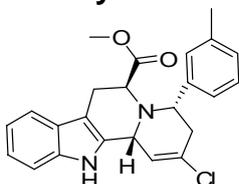
Ausbeute: 9.12 mg, 9 %;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta$  = 9.20 (s, 1H, 1-H), 7.64 (s, 1H, 6-H), 7.56 (s, 1H, 13-H), 7.46 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 7.38 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 3-H), 7.19 (dt, 1H,  $J$  = 1.0, 8.0 Hz, 7-H), 7.09 (dt, 1H,  $J$  = 1.0, 8.0 Hz, 5-H), 6.54 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H, 14-H), 4.55 (dd,  $J$  = 4.5, 10.3 Hz, 1H, 9-H), 4.31 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H, 10-H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.64 (s, 3H, 15-H), 3.23-3.12 (m, 2H, 12-H), 3.04 (dt,  $J$  = 3.5, 17.0 Hz, 1H, 8 $\beta$ -H), 2.86-2.79 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}$ ) $^+$  382.1084; gef. 382.1091, Reinheit >99 %.

**80-8c: (4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-furyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



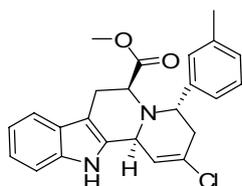
Ausbeute: 7.0 mg (7 %);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta$  = 9.40 (s, 1H, 1-H), 7.66 (s, 1H, 6-H), 7.61 (s, 1H, 13-H), 7.54 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, 7-H), 7.40 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 3-H), 7.19 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 7.09 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 4-H), 6.69 (s, 1H, 13-H), 6.37 (s, 1H, 19-H), 5.63 (s, 1H, 9-H), 5.04 (dd,  $J$  = 4.5, 11.3 Hz, 1H, 10-H), 4.21 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H, 11-H), 3.62 (s, 3H, 15-H), 3.28 (t,  $J$  = 2.3 Hz, 2H, 12-H), 3.25-3.18 (m, 1H, 8 $\beta$ -H), 2.65 (dt,  $J$  = 4.2, 15.3 Hz, 1H, 8 $\alpha$ -H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}$ ) $^+$  382.1084; gef. 382.1079; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.51 min,  $m/z$  383 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Reinheit >99 %.

**80-9a: (4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-methylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



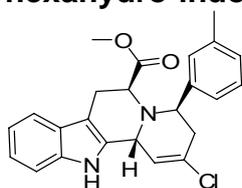
Ausbeute: 38.0 mg (36 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 105.6$  ( $c$  0.6, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta$  = 9.18 (s, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.05 (dt,  $J$  = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.00 (dt,  $J$  = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.91 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.70 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.05 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm;  $\nu_{\text{max}}$  1738  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}$ ) $^+$  406.14481 ( $\text{M}$ ) $^+$ ; gef. 406.1442, Reinheit >99 %.

**80-9b: (4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-methylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



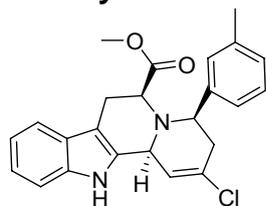
Ausbeute: 14.9 mg (17 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +172.3^\circ$  (c 0.6, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 9.26$  (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.61 (dd,  $J = 3.7, 12.7$ , Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 3H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.35 (s, 3H) ppm; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.76 min,  $m/z$  407 (M+H) $^+$ , Reinheit >99 %.

**80-9c: (4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-methylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



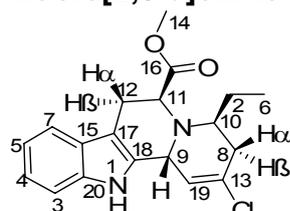
Ausbeute: 7.9 mg (9 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 9.11$  (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 7.15 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J = 1.2, 7.5$  Hz, 1H), 7.01 (t,  $J = 7.5, 1.2$  Hz, 1H), 5.92-5.84 (m, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.31 (dd,  $J = 6.8, 15.7$  Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.02 (dd,  $J = 6.8, 15.6$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 4.4, 11.9$  Hz, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.94 min,  $m/z$  407 (M+H) $^+$ , Reinheit >99 %.

**80-9d: (4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-methylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 3.2 mg (4 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI)  $R_t$  7.48 min,  $m/z$  407 (M+H) $^+$ , Reinheit >99 %.

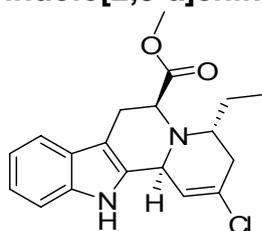
**80-10a: (4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-ethyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 14.9 mg, (17 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 77.5$  (c 1.3, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 7.45$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-7), 7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, 3-H), 7.14 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 4-H), 7.04 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 5-H), 5.96 (s, 1H, 19-H), 5.33 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H, 9-H), 4.77 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, 10-H), 4.50 (brs, 1H, 11-H), 3.64 (s,

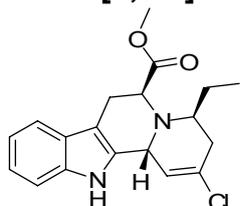
3H, 14-H), 3.45 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H, 12 $\alpha$ -H), 3.33 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, 12 $\beta$ -H), 3.14 (d, 16.5 Hz, 1H, 8 $\alpha$ -H), 2.71-2.65 (m, 1H, 8 $\beta$ -H), 1.98-1.95 (m, 1H, 2-H), 1.83-1.78 (m, 1H, 2-H), 0.98 (t,  $J = 9.8$  Hz, 3H, 6-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 175.0$  (C-16), 141.2 (C-20), 137.8 (C-18), 121.4 (C-15), 120.3 (C-13), 118.7 (C-19), 117.3 (C-5), 116.7, (C-4), 115.8 (C-7), 110.4 (C-3), 104.7 (C-17), 60.0 (C-11), 54.4 (C-14), 54.2 (C-9), 51.3 (C-10), 43.4 (C-13), 36.8 (C-12), 36.5 (C-2), 7.9 (C-6) ppm;  $\nu_{\text{max}}$  1739  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$  344.1292 ( $\text{M}$ ) $^+$ , gef. 344.1297, Reinheit >99 %.

**80-10b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-ethyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



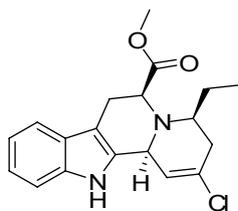
Ausbeute: 7.9 mg (9 %), braunes Öl;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +144.5^\circ$  (c 0.8, MeOH);  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta = 9.25$  (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.04 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.19 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.31 (brs, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.46 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 2.0, 5.7$  Hz, 1H), 3.10 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.02 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 173.1, 135.0, 129.2, 127.2, 124.6, 124.0, 120.3, 117.7, 116.6, 109.5, 103.3, 58.8, 53.4, 51.7, 50.1, 36.4, 22.5, 22.4, 6.0$  ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$  344.1292 ( $\text{M}$ ) $^+$ , gef. 344.1285;  $R_t$  7.67 min,  $m/z$  345 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Reinheit >99 %.

**80-10c:(4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-ethyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



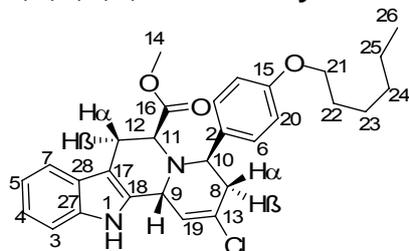
Ausbeute: 7.9 mg (9 %), braunes Öl;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 77.5^\circ$  (c1.3, MeOH);  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 9.33$  (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.04 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.26 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.50 (brs, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.45 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.14 (d, 16.5 Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 0.98 (t,  $J = 9.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 175.0, 133.2, 130.8, 121.4, 120.3, 118.7, 117.3, 116.7, 115.8, 110.4, 104.7, 60.0, 54.4, 54.2, 51.3, 36.4, 22.8, 22.5, 7.9$  ppm; HRMS(FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$  344.1292 ( $\text{M}$ ) $^+$ , gef. 344.1272;  $R_t$  7.71 min,  $m/z$  467 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Reinheit >99 %.

**80-10d:(4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-ethyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



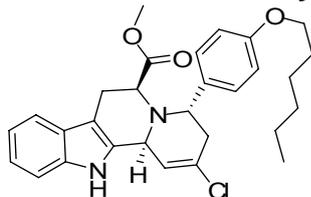
Ausbeute: 3.5 mg (5 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 82.5$  ( $c = 1$ , MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 9.16$  (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26 (dt,  $J = 1.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.09 (dt,  $J = 1.0, 8.0$  Hz, 1H), 5.94 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.72 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.22 (ddd,  $J = 2.0, 6.2, 15.7$  Hz, 1H), 3.07 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 171.6, 135.2, 127.2, 123.9, 120.4, 118.1, 117.8, 117.6, 115.7, 109.5, 103.3, 58.8, 53.4, 51.5, 49.9, 36.1, 24.6, 22.4, 6.0$  ppm; HRMS(FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$  344.1292 ( $\text{M}^+$ ), gef. 344.1292; HPLC-MS (ESI)  $R_t$  7.53 min,  $m/z$  345 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Reinheit >99 %.

**80-11a:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-hexyloxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 48.8 mg (38 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 71.0$  ( $c 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 9.43$  (s, 1H, 1-H), 7.45-7.38 (m, 4H, 20-H + 3-H + 7-H), 7.17 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 4-H), 7.07 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 5-H), 6.99 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, 6-H), 6.41 (s, 1H, 19-H), 5.71 (s, 1H, 9-H), 4.95 (dd,  $J = 4.2, 11.8$  Hz, 1H, 10-H), 4.02-3.99 (m, 3H, 11-H + 21-H), 3.58 (s, 3H, 14-H), 3.21-3.20 (m, 2H, 12-H), 2.74 (dd,  $J = 2.0, 15.0$  Hz, 1H, 8 $\alpha$ -H), 1.94-1.92 (m, 1H, 8 $\beta$ -H), 1.78-1.75 (m, 2H, 22-H), 1.47-1.44 (m, 2H, 23-H), 1.43-1.33 (m, 4H, 25-H + 24-H), 0.97 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, 26-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 182.1$  (C-16), 172.0 (C-15), 148.7 (C-27), 143.3 (C-28), 142.3 (C-18), 138.1 (C-13), 134.2 (C-6), 133.0 (C-5), 131.5 (C-4), 130.1 (C-19), 129.4 (C-7), 129.2 (C-3), 127.1 (C-2), 123.4 (C-6), 117.6 (C-17), 80.0 (C-21), 76.2 (C-11), 68.0 (C-9), 67.2 (C-14), 64.0 (C-10), 52.5 (C-8), 43.2 (C-12), 40.8 (C-22), 44.3 (C-23), 42.3 (C-24), 42.3 (C-25), 30.3 (C-26) ppm;  $\nu_{\text{max}}$  1734  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3$  492.2180 ( $\text{M}^+$ ), gef. 492.2170, Reinheit >99 %.

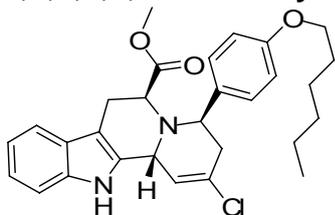
**80-11b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-hexyloxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 13.8 mg (16 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 38^\circ$  ( $c 0.7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 9.19$  (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.15 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.05 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.80 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.97 (s, 1H),

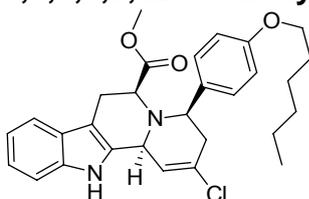
3.99 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.86 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.18 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.99-2.96 (m, 2H, ), 2.78-2.76 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 4H), 0.97 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 184.6, 172.2, 149.5, 145.4, 142.3, 140.7, 139.9, 139.1, 134.4, 132.0, 130.6, 130.0, 127.6, 123.8, 117.7, 80.7, 76.8, 68.3, 65.1, 64.1, 51.6, 44.0, 41.7, 38.1, 36.9, 35.1, 26.1$  ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3$  492.2180 ( $\text{M}$ ) $^+$ , gef. 492.2201; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.68 min,  $m/z$  493 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Reinheit >99 %.

**80-11c:(4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-hexyloxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



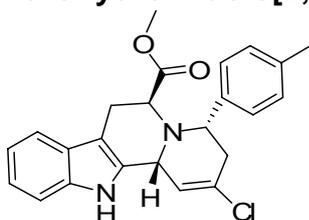
Ausbeute: 7.9 mg (9 %), braunes Öl; H-NMR (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 9.22$  (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.15 (dt,  $J = 1.0, 7.8$  Hz, 1H), 7.05 (t, 1H,  $J = 7.8, 1.0$  Hz), 6.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.78 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.02-3.96 (m, 3H), 3.86 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.18 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.96 (d,  $J = 16.0$  Hz, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 3H), 1.51-1.42 (m, 3H), 1.36-1.34 (m, 2H), 0.93-0.90 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, Acetonitril- $d_3$ )  $\delta$  186.9, 172.2, 148.9, 148.5, 142.3, 141.8, 140.1, 139.7, 134.4, 131.8, 130.1, 130.0, 127.3, 123.3, 117.3, 80.3, 76.2, 67.8, 64.1, 63.5, 51.3, 43.6, 41.1, 37.8, 36.6, 34.6, 25.2 ppm; HPLC-MS (ESI)  $R_t$  8.33 min,  $m/z$  493 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Reinheit >99 %.

**80-11d:(4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-hexyloxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 3.2 mg (5 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI)  $R_t$  8.58 min,  $m/z$  493 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , Reinheit >99 %.

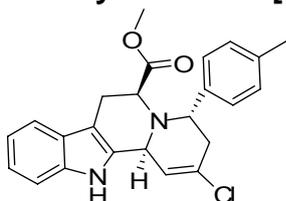
**80-12a:(4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-methylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 33.7 mg, (31 %), braunes Öl; braunes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = -19.1$  (c 1, MeOH);  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 7.89$  (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 4H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.09-7.07 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.91 (d,  $J = 3.1$

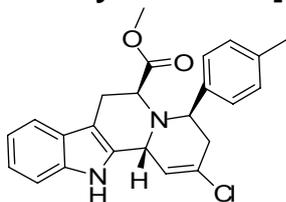
Hz, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.79 (d,  $J = 15.3$ , 1H), 2.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 195.8, 138.0, 136.6, 132.0, 129.7, 128.1, 127.4, 127.0, 121.9, 118.2, 106.4, 64.1, 55.5, 51.5, 44.3, 27.3, 25.3, 21.3$  ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$  (M) $^+$  406.1448; gef. 406.1419, Reinheit >99 %.

**80-12b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-methylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



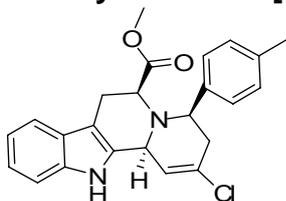
Ausbeute: 26.5 mg (21 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 8.18$  (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.15-7.12 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 5.76-5.73 (m, 1H), 5.14-5.13 (m, 2H), 3.94 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.11 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H) ppm; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.95 min,  $m/z$  407 (M+H) $^+$ , Reinheit >99 %.

**80-12c:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-methylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



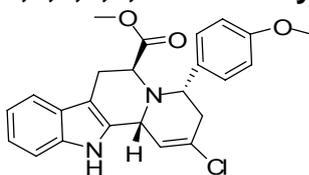
Ausbeute: 18.2 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.31 min,  $m/z$  407 (M+H) $^+$ , Reinheit >99 %.

**80-12d: (4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-methylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 6.9 mg (4 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.00 min,  $m/z$  407 (M+H) $^+$ , Reinheit >99 %.

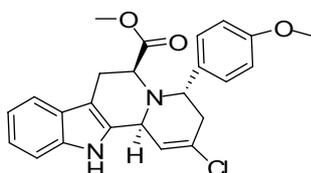
**80-13a:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-methoxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 36.8 mg, (33 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 76^\circ$  (c 1.0, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$ : (500 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta = 7.89$  (s, 1H), 7.19 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H),

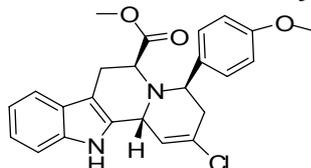
7.17-7.15 (m, 2H), 7.09-7.07 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 4.91 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.36-3.18 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.79 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H);  $\nu_{\max}$  1741  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3$  422.1397 ( $\text{M}^+$ ), gef. 422.1414, Reinheit >99 %.

**80-13b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-methoxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



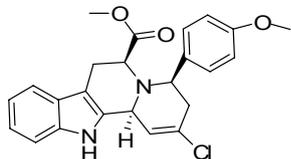
Ausbeute: 27.8 mg (19 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta = 8.85$  (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.19 (dd,  $J = 6.3, 9.8$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.99 (dd,  $J = 5.3, 13.2$  Hz, 1H), 2.55 (d,  $J = 3.3, 17.8$  Hz, 1H) ppm; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.31 min,  $m/z$  423 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Reinheit >99 %.

**80-13c:(4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-methoxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



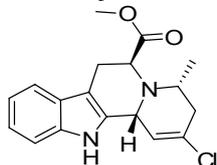
Ausbeute: 13.7 mg (9 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta = 8.10$  (s, 1H), 7.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 5.27 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.36 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.19 (m, 3H), 2.91-2.87 (m, 1H) ppm; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.41 min,  $m/z$  423 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Reinheit >99 %.

**80-13d:(4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-methoxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



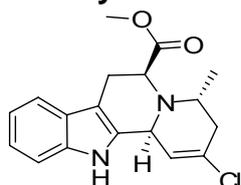
Ausbeute: 4.2 mg (4 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI)  $R_t = 7.35$  min,  $m/z$  423 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Reinheit >99 %.

**80-14a:(4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-methyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



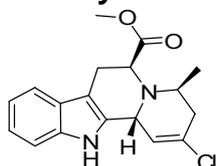
Ausbeute: 5.8 mg (8 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -108.7^\circ$  (c 1.0, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.52$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.05 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.97 (q,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J = 2.8, 15.5$  Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 1.5, 5.8$  Hz, 1H), 2.78-2.74 (m, 2H), 1.44 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H) ppm;  $\nu_{\text{max}}$  1741  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$  330.1135 ( $\text{M}^+$ ), gef. 330.1149, Reinheit >99 %.

**80-14b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-isopropyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



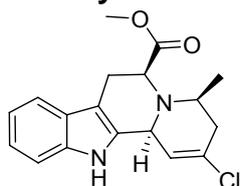
Ausbeute: 7.9 mg (9 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -154.7^\circ$  (c 1.0, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (Methanol-*d*4):  $\delta = 7.45$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.19 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 5.7, 16.2$  Hz, 1H), 3.11 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.41-2.39 (m, 1H), 1.07 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$  358.8618 ( $\text{M}^+$ ), gef. 358.1448; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.44 min,  $m/z$  359 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Reinheit >99 %.

**80-14c:(4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-methyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



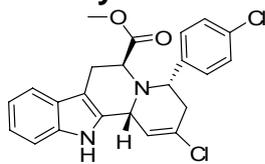
Ausbeute: 5.3 mg (7 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 104.0^\circ$  (c 1.0, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.48$  (dd,  $J = 4.3, 8.2$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.0, 4.3$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 5.5, 8.2$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 5.5, 8.2$  Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 5.5, 16.5$  Hz, 1H), 4.63 (brs, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.56 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.40-3.21 (m, 1H), 2.84-2.68 (m, 2H), 1.41 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$  330.1135 ( $\text{M}^+$ ), gef. 330.1141, HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.64 min,  $m/z$  331 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Reinheit >99 %.

**80-14d:(4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-methyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



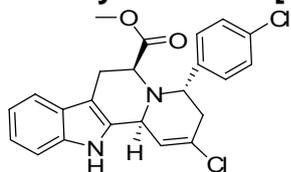
Ausbeute: 3.1 mg (5 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.02 min,  $m/z$  331 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Reinheit >99 %.

**80-15a:(4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-chlorphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



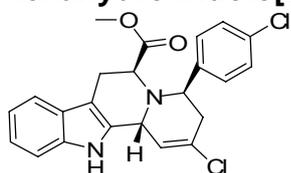
Ausbeute: 36.8 mg, (30 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 33^\circ$  (c 1.0, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Aceton-*d*6):  $\delta = 8.46$  (s, 1H), 7.46 (dt,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.10 (dt,  $J = 1.2, 7.8$  Hz, 1H), 7.02 (dt,  $J = 1.2, 7.8$  Hz, 1H), 5.73 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.89-4.86 (m, 1H), 3.76 (dd,  $J = 1.6, 6.4$  Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.14 (dt,  $J = 1.6, 15.2$  Hz, 1H), 3.07 (dt,  $J = 3.2, 16.4$  Hz, 1H), 2.95 (ddd,  $J = 2.4, 6.2, 15.2$  Hz, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, Aceton-*d*6):  $\delta = 172.8, 139.1, 137.8, 137.2, 134.4, 129.8, 128.4, 128.1, 127.9, 127.1, 121.4, 119.0, 118.0, 111.2, 105.3, 64.3, 55.8, 51.7, 50.9, 30.0, 20.6$  ppm;  $\nu_{\text{max}}$  1738  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  426.0902 (M)<sup>+</sup>, gef. 426.0936, Reinheit >99 %.

**80-15b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-chlorphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



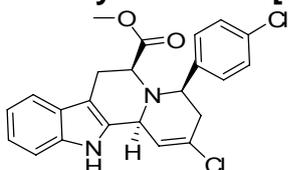
Ausbeute: 16.0 mg, (17 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -96^\circ$  (c 1.0, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.81$  (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 3H), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.08 (dt,  $J = 1.6, 8.2$  Hz, 1H), 6.99 (dt,  $J = 1.6, 8.2$  Hz, 1H), 6.52 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.21 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J = 4.0, 10.4$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.15 (dt,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 2.4, 11.5$  Hz, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.61 (dt,  $J = 1.8, 12.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 172.0, 144.9, 138.2, 134.1, 130.3, 130.0, 129.9, 129.6, 128.4, 128.1, 127.2, 126.7, 119.8, 112.3, 104.9, 63.0, 55.9, 54.0, 51.0, 43.5, 31.8, 20.7$  ppm;  $\nu_{\text{max}}$  1739  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  426.0902 (M)<sup>+</sup>, gef. 426.0911

**80-15c:(4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-chlorphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



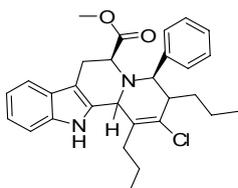
Ausbeute: 9.9 mg (11 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -42^\circ$  (c 1.0, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 9.24$  (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.13 (dt,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.07 (dt,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J = 2.4, 4.8$  Hz, 1H), 5.11 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 4.0, 9.2$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 2.0, 5.6$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.15 (dt,  $J = 5.9, 15.2$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 2.4, 11.5$  Hz, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.61 (dt,  $J = 1.8, 12.1$  Hz, 1H);  $\nu_{\text{max}}$  1737  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  426.0902 (M)<sup>+</sup>, gef. 426.0894.

**80-15d:(4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-chlorphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



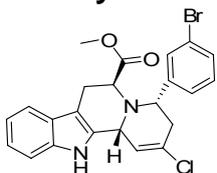
Ausbeute: 5.4 mg (6 %), braunes Öl; gelbes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = -130^\circ$  (c 1.0, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Aceton-*d*6):  $\delta = 9.15$  (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.02 (t,  $J = 7.2$ , 1H), 5.72 (t,  $J = \text{Hz}$ , 1H), 4.85 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 1.3, 6.3$  Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.04 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, Aceton-*d*6):  $\delta = 174.4, 140.2, 139.3, 138.1, 135.6, 130.9, 129.5, 129.4, 129.1, 128.1, 122.8, 120.5, 112.4, 106.6, 65.4, 56.9, 52.7, 52.3, 41.1, 26.0, 21.6$  ppm;  $\nu_{\text{max}}$  1740  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  426.0902 (M) $^+$ ; gef. 426.0936.

**80-16a:(12bS)-methyl-2-chlor-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-4-phenyl-1,3-dipropylindolo[2,3-a]quinolizine-6-carboxylat**



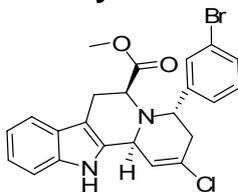
Ausbeute: 11.7 mg (12 %), braunes Öl; Diastereomerenmischung; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.00 min,  $m/z$  476 (M+H) $^+$ , Reinheit >99 %.

**80-17a:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-bromphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



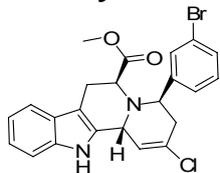
Ausbeute: 24.9 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.33 min,  $m/z$  473 (M+H) $^+$ , Reinheit >99 %.

**80-17b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-bromphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



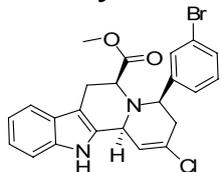
Ausbeute: 16.1 mg (27 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.93 min,  $m/z$  473 (M+H) $^+$ , Reinheit >99 %.

**80-17c:(4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-bromphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



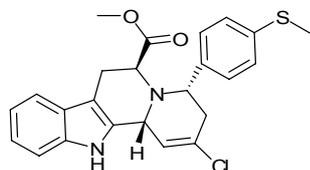
Ausbeute: 13.7 mg (20 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.78 min,  $m/z$  473 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-17d:(4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-bromphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



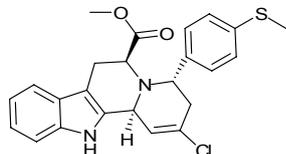
Ausbeute: 4.5 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.82 min,  $m/z$  473 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-18a:(4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-methylthiophenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



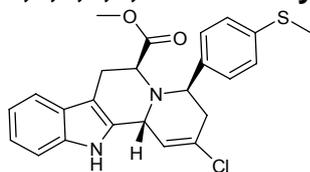
Ausbeute: 18.2 mg (24 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.21 min,  $m/z$  439 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-18b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-methylthiophenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



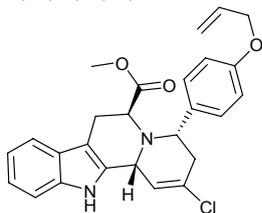
Ausbeute: 10.9 mg (11 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.01 min,  $m/z$  439 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-18c:(4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-methylthiophenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



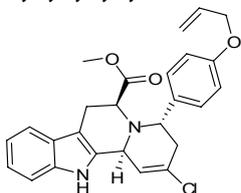
Ausbeute: 7.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.11 min,  $m/z$  439 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-19a:(4S,6S,12bR)-methyl-4-(4-allyloxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



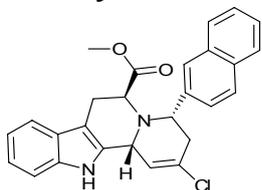
Ausbeute: 39.3 mg (42 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $m/z$   $R_t$  7.90 min, 449 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =90 %.

**80-19b:(4S,6S,12bR)-methyl-4-(4-allyloxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



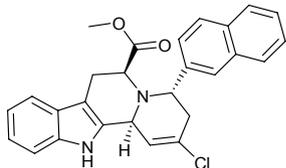
Ausbeute: 18.3 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $m/z$   $R_t$  7.72 min, 449 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =90 %.

**80-20a:(4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(2-naphthyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



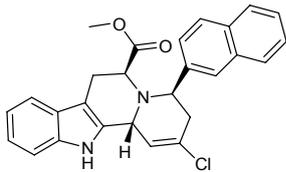
Ausbeute: 14.2 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.83 min,  $m/z$  443 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 93 %.

**80-20b:(4S,6S,12bS)-carboxymethyl-4-(2-naphthyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



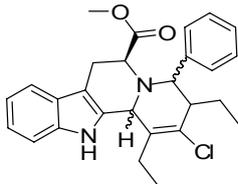
Ausbeute: 22.1 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.71 min,  $m/z$  443 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =92 %.

**80-20c:(4S,6S,12bS)-carboxymethyl-4-(2-naphthyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



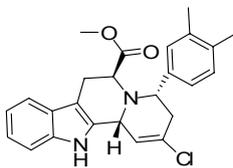
Ausbeute: 15.3 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.51 min,  $m/z$  443 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =85 %.

**80-21:(6S)-methyl-2-chlor-1,3-diethyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-4-phenylindolo[2,3-a]quinolizine-6-carboxylat**



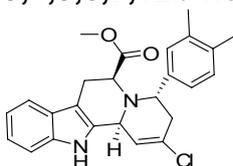
Ausbeute: 18.0 mg (16 %), braunes Öl; Diastereomerenmischung; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.75 min,  $m/z$  449 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-22a:(4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3,4-dimethylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



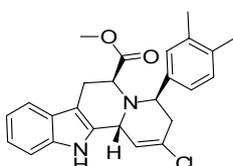
Ausbeute: 32.4 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.89 min,  $m/z$  421 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-22b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3,4-dimethylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



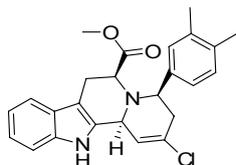
Ausbeute: 14.5 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.77 min,  $m/z$  421 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-22c:(4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3,4-dimethylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



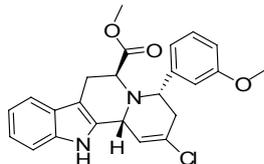
Ausbeute: 13.8 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.69 min,  $m/z$  421 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-22d:(4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3,4-dimethylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



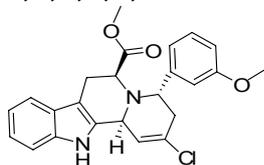
Ausbeute: 6.9 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.56 min,  $m/z$  421 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-23a:(4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



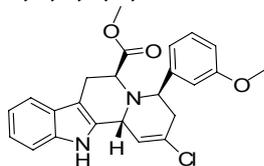
Ausbeute: 16.8 mg (15 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -23.8^\circ$  (c 1.0, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.93$  (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.41-5.36 (m, 1H), 4.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.68 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.31 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.65 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H) ppm; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.31 min,  $m/z$  423 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-23b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



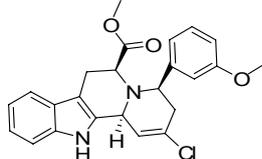
Ausbeute: 17.8 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.80 min,  $m/z$  423 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-23c:(4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



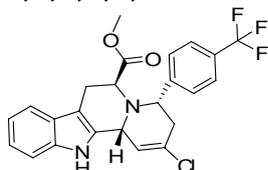
Ausbeute: 14.2 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.09 min,  $m/z$  423 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-23d:(4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-methoxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



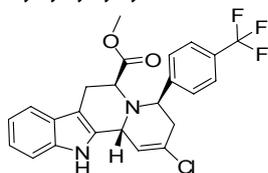
Ausbeute: 6.1 mg (5 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.32 min,  $m/z$  423 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-24a:(4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-trifluormethylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



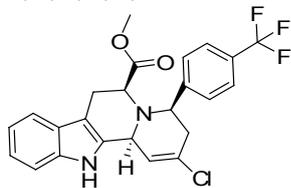
Ausbeute: 21.6 mg (30 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.81 min,  $m/z$  473 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-24c:(4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-trifluormethylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



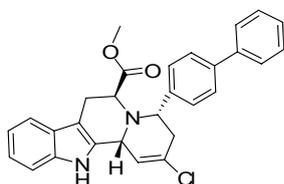
Ausbeute: 11.5 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.61 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-24d:(4R,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-trifluormethylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



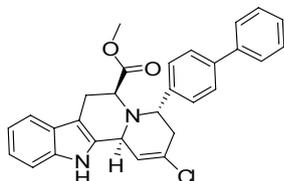
Ausbeute: 8.2 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.61 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-25a: (4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-phenylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



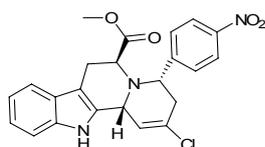
Ausbeute: 39.8 mg (40 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.93 min,  $m/z$  469 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 92 %.

**80-25b: (4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-phenylphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



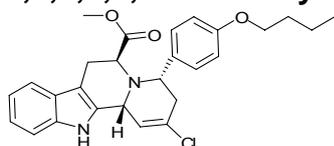
Ausbeute: 14.2 mg (14 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.99 min,  $m/z$  469 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 91 %

**80-26a: (4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-nitrophenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



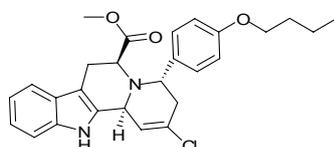
Ausbeute: 9.2 mg (11 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.78 min,  $m/z$  438 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-27a: (4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-butyloxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



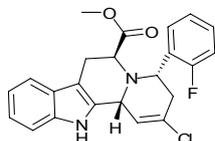
Ausbeute: 25.1 mg (32 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.89 min,  $m/z$  465 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-27b: (4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-butyloxyphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



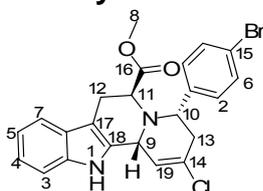
Ausbeute: 14.1 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.72 min,  $m/z$  465 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-28a:(4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(2-fluorphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



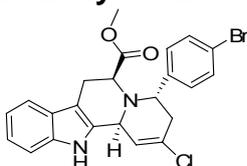
Ausbeute: 11.0 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.97 min,  $m/z$  411 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 97 %.

**80-29a:(4S,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-bromphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



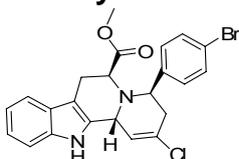
Ausbeute: 43.4 mg, 36 %; braunes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = 81^\circ$  ( $c$  1.0, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta = 7.88$  (s, 1H, 1-H), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, 6-H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 2-H), 7.26-7.19 (m, 2H, 7-H + 3-H), 7.10-7.07 (m, 1H, 4-H), 7.02-6.97 (m, 1H, 5-H), 5.64-5.60 (m, 1H, 19-H), 4.94-4.90 (m, 1H, 9-H), 4.89-4.85 (m, 1H, 10-H), 3.68 (dd,  $J = 4.0, 6.3$  Hz, 1H, 11-H), 3.48 (s, 3H, 8-H), 3.04-3.02 (m, 2H, 12-H), 2.76-2.74 (m, 2H, 13-H);  $\nu_{\max}$  1737  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 470.0397, gef. 470.0438.

**80-29b:(4S,6S,12bS)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-bromphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



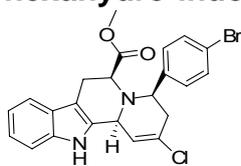
Ausbeute: 12.2 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.93 min,  $m/z$  473 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-29c:(4R,6S,12bR)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-bromphenyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



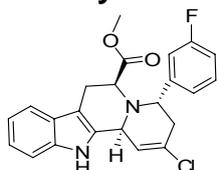
Ausbeute: 11.0 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.60 min,  $m/z$  473 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-29d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(4-bromphenyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydro-indolo[2,3-*a*]chinolizidin**



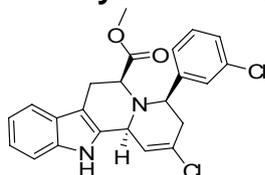
Ausbeute: 8.0 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.83 min,  $m/z$  473 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-30a:(4*S*,6*S*,12*bS*)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-fluorphenyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydro-indolo[2,3-*a*]chinolizidin**



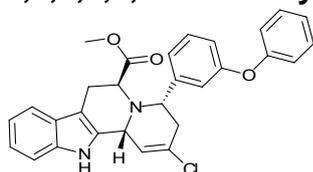
Ausbeute: 15.1 mg (19 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 31^\circ$  (c 1.0 MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 8.20$  (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 4H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.93 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.11 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.79 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H) ppm; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.69 min,  $m/z$  411 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**80-31d:(4*S*,6*S*,12*bR*)-6-carboxymethyl-2-chlor-4-(3-chlorphenyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydro-indolo[2,3-*a*]chinolizidin**



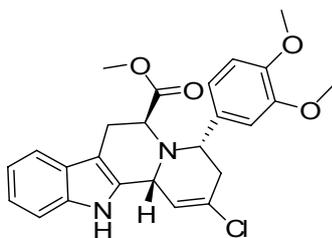
HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.22 min,  $m/z$  426 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 94 %.

**80-32a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-(3-phenyloxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



Ausbeute: 41.8 mg (42 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.92 min,  $m/z$  486 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

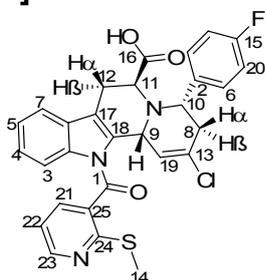
**80-33a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



Ausbeute: 5.8 mg (20 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.03 min,  $m/z$  453 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

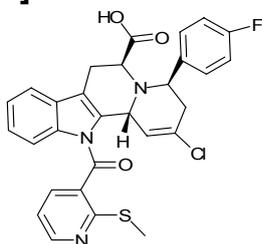
Nach AAV3-8 wurden folgende Indolo[2,3-*a*]chinolizidine hergestellt:  
Die Reinheiten beziehen sich auf die Reinheit im LC-MS-Spektrum.

**124-1a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-(methylthio)pyridin-3-carbonyl))-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



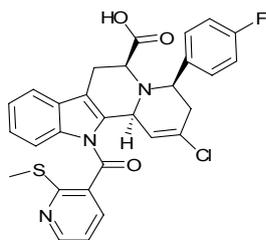
Ausbeute: 112.2 mg, (34 %), gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 42.2^\circ$  (c 1.0, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 8.74$  (dd,  $J = 1.3, 5.7$  Hz, 1H, 23-H), 7.96 (s, 1H, 21-H), 7.51-7.46 (m, 3H, 3-H + 7-H + 22-H), 7.31-7.28 (m, 1H, 4-H), 7.24-7.23 (m, 1H, 5-H), 7.22-7.17 (m, 2H, 20-H), 7.11-7.08 (m, 2H, 6-H), 6.66-6.64 (m, 1H, 19-H), 5.47 (s, 1H, 9-H), 4.68 (s, 1H, 10-H), 3.84 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, 11-H), 3.12-3.06 (m, 3H, 12-H + 8 $\alpha$ -H), 2.92-2.89 (m, 1H, 8 $\beta$ -H), 2.48 (s, 3H, 14-H); LC-MS (ESI),  $R_t$  8.99, 548.2 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>29</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 543.0820 (M)<sup>+</sup>, gef. 543.0826.

**124-1c:(4*S*,6*S*,12*bS*)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-(methylthio)pyridin-3-carbonyl))-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



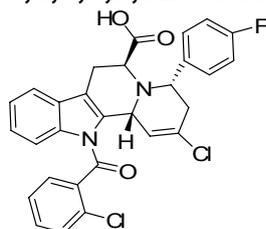
Ausbeute: 15.8 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.88 min,  $m/z$  548 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-1d:(4*R*,6*S*,12*bR*)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-(methylthio)pyridin-3-carbonyl))-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



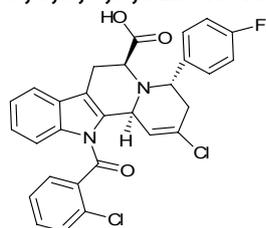
Ausbeute: 7.2 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.12 min,  $m/z$  548 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-2a:(4S,6S,12bR)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-chlorobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



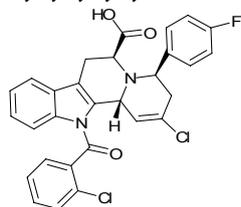
Ausbeute: 37.1 mg, (35 %), gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 42.2^\circ$  (c 1.0, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.68$ -7.53 (m, 7H), 7.42 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.21-7.03 (m, 3H), 6.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.23 (brs, 1H), 5.72 (brs, 1H), 4.83 (dd,  $J = 4.2, 10.3$  Hz, 1H), 3.99 (brs, 1H), 3.19-2.97 (m, 2H), 2.67 (d,  $J = 16.7$  Hz, 2H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 534.0913 (M)<sup>+</sup>, gef. 534.0919, Reinheit = 93 %.

**124-2b:(4S,6S,12bS)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-chlorobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



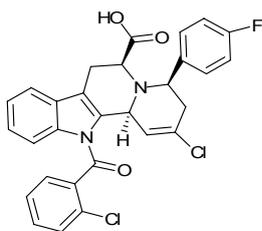
Ausbeute: 18.5 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.66 min,  $m/z$  535 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-2c:(4R,6S,12bR)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-chlorobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



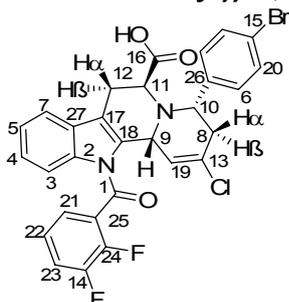
Ausbeute: 15.8 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.81 min,  $m/z$  535 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-2d:(4R,6S,12bS)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-chlorobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



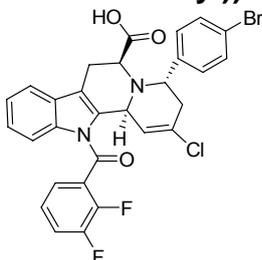
Ausbeute: 7.2 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.74 min,  $m/z$  535 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-3a:(4S,6S,12bR)-4-(4-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluorbenzoyl))-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



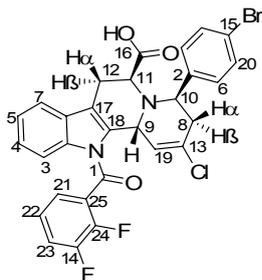
Ausbeute: 121.7 mg, (37 %), gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 42.2^\circ$  (c 1.0, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.61$  (dd,  $J = 10.1, 18.9$  Hz, 1H, 21-H), 7.51 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, 20-H), 7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, 6-H), 7.42 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, 3-H + 7-H), 7.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 5-H), 6.98 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 4-H), 6.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 23-H), 6.00 (s, 2H, 22-H + 19-H), 5.40 (s, 1H, 9-H), 4.51 (dd,  $J = 4.2, 10.7$  Hz, 1H, 10-H), 3.71 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, 11-H), 3.09 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, 12 $\alpha$ -H), 2.91-2.86 (m, 1H, 12 $\beta$ -H), 2.69-2.62 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H), 2.40 (dt,  $J = 3.5, 17.2$  Hz, 1H, 8 $\beta$ -H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 175.7$  (C-16), 166.2 (C-1), 143.2 (C-14), 139.5 (C-24), 137.4 (C-25), 135.0 (C-26), 134.2 (C-22), 133.8 (C-21), 132.4 (C-27), 129.3 (C-2), 128.6 (C-18), 127.7 (C-20), 127.6 (C-6), 126.7 (C-6), 124.7 (C-15), 124.6 (C-5), 124.5 (C-4), 121.9 (C-7), 121.8 (C-3), 116.2 (C-17), 65.9 (C-11), 58.1 (C-10), 57.6 (C-9), 45.7 (C-8), 28.4 (C-12) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>BrClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 596.0314 (M)<sup>+</sup>, gef. 596.0316.

**124-3b:(4S,6S,12bS)-4-(4-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluorbenzoyl))-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



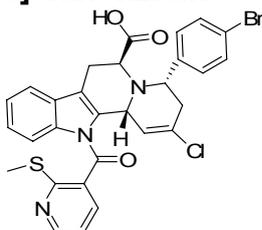
Ausbeute: 18.3 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.34 min,  $m/z$  400 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-3c:(4R,6S,12bR)-4-(4-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluorbenzoyl))-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



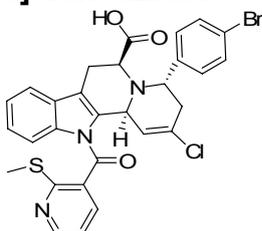
Ausbeute: 65.3 mg (20 %), gelbes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = -31.9^\circ$  (c 1.2, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 7.58\text{--}7.51$  (m, 3H, 20-H + 21-H), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, 6-H) 7.35-7.32 (m, 3H, 7-H + 3-H + 22-H), 7.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 5-H), 7.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 4-H), 6.79 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 23-H), 6.07 (s, 1H, 19-H), 4.84 (s, 1H, 9-H), 4.42 (s, 1H, 10-H), 3.95 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, 11-H), 2.96-2.92 (m, 2H, 8-H), 2.82 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H, 12 $\beta$ -H), 2.68 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H, 12 $\alpha$ -H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{BrClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$  596.0314 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), gef. 596.0318.

**124-4a:(4S,6S,12bR)-4-(4-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-(methylthio)pyridin-3-carbonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



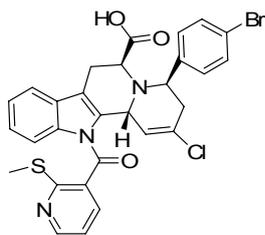
Ausbeute: 42.9 mg (30 %), braunes Öl; braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 46.2^\circ$  (c 1.3, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 8.74$  (dd,  $J = 1.3, 5.7$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H) 7.25-7.22 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.66 (brs, 1H), 5.47 (brs, 1H), 4.68 (brs, 1H), 3.84 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 3H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 1H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{BrClN}_3\text{O}_3\text{S}$  563.0837 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), gef. 563.0858.

**124-4b:(4S,6S,12bS)-4-(4-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-(methylthio)pyridin-3-carbonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



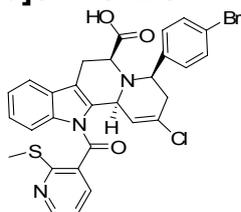
Ausbeute: 12.8 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.16 min,  $m/z$  608 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Reinheit >99 %.

**124-4c:(4R,6S,12bR)-4-(4-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-(methylthio)pyridin-3-carbonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



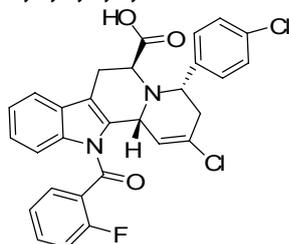
Ausbeute: 9.2 mg (11 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.36 min,  $m/z$  608 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-4d: (4R,6S,12bS)-4-(4-bromophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-(methylthio)pyridin-3-carbonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



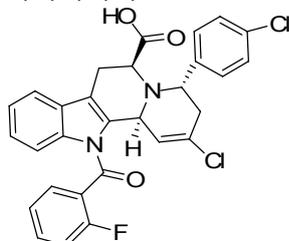
Ausbeute: 3.8 mg (4 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.02 min,  $m/z$  608 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-5a: (4S,6S,12bR)-4-(4-chlorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



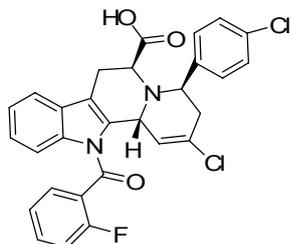
Ausbeute: 39.0 mg (42 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 31.2^\circ$  (c 1.0, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.68-7.53$  (m, 7H), 7.42 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.21-7.03 (m, 3H), 6.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.37 (brs, 1H), 5.72 (brs, 1H), 4.83 (dd,  $J = 4.2, 10.3$  Hz, 1H), 3.99 (brs, 1H), 3.19-2.97 (m, 2H), 2.67 (d,  $J = 16.7$  Hz, 2H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 534.0913 (M)<sup>+</sup>, gef. 534.0919.

**124-5b: (4S,6S,12bS)-4-(4-chlorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



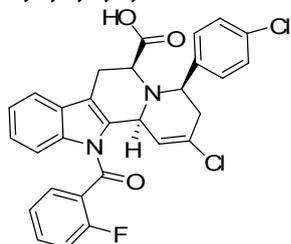
Ausbeute: 17.1 mg (18 %), braunes Öl; braunes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = 31.2^\circ$  (c 1.0, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.67-7.44$  (m, 7H), 7.30-7.11 (m, 4H) 7.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.11 (brs, 2H), 2.95 (brs, 2H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>29</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 534.0913 (M)<sup>+</sup>, gef. 534.0907.

**124-5c:(4R,6S,12bR)-(4-chlorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



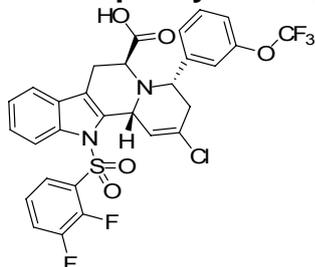
Ausbeute: 5.1 mg (10 %), braunes Öl; braunes Öl,  $[\alpha]_D^{25} = 31.2^\circ$  (c 1.0, MeOH); LC-MS  $R_t$  5.57,  $m/z$  535.35 g/mol,  $(M+H)^+$ .

**124-5d:(4R,6S,12bS)-(4-chlorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



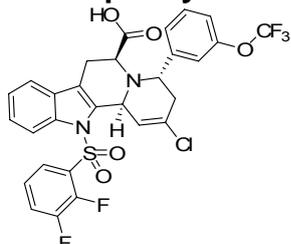
Ausbeute: 2.3 mg (4 %), braunes Öl; braunes Öl, LC-MS  $R_t$  5.85,  $m/z$  535.36 g/mol,  $(M+H)^+$ .

**124-6a:(4S,6S,12bR)-4-(3-trifluormethoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluor-phenylsulfonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



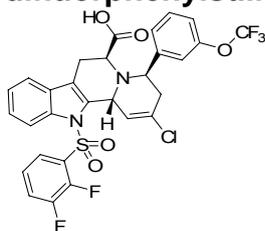
Ausbeute: 38.1 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.02 min,  $m/z$  639  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**124-6b:(4S,6S,12bS)-4-(3-trifluormethoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluorphenylsulfonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



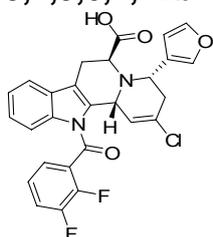
Ausbeute: 19.1 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.24 min,  $m/z$  639  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**124-6c:(4R,6S,12bR)-4-(3-trifluormethoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluorphenylsulfonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



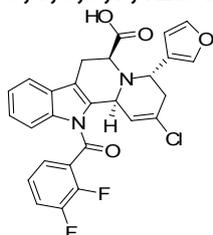
Ausbeute: 15.8 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.01 min,  $m/z$  639 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-7a:(4S,6S,12bR)-4-(3-furyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



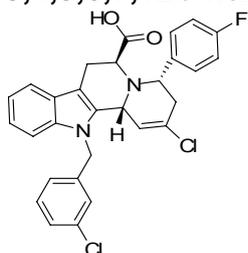
Ausbeute: 32.9 mg (33 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.89 min,  $m/z$  510 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-7b:(4S,6S,12bS)-4-(3-furyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



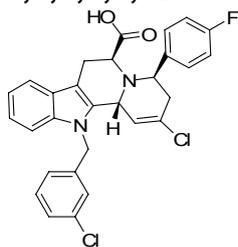
Ausbeute: 19.4 mg (21 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.73 min,  $m/z$  510 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-8a:(4S,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3-chlorbenzyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



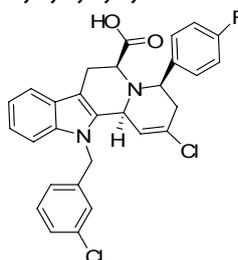
Ausbeute: 35.1 mg (32 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.69 min,  $m/z$  521 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-8c:(4R,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3-chlorbenzyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



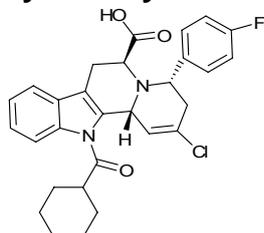
Ausbeute: 14.8 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.68 min,  $m/z$  521 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-8d:(4R,6S,12bS)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3-chlorbenzyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



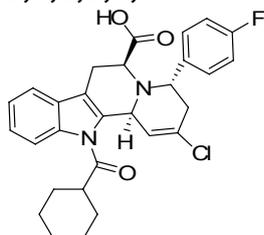
Ausbeute: 7.1 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.53 min,  $m/z$  521 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-9a:(4S,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-cyclohexylcarbonyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



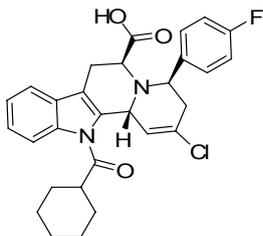
Ausbeute: 37.8 mg (39 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.21 min,  $m/z$  507 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-9b:(4S,6S,12bS)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-cyclohexanoyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



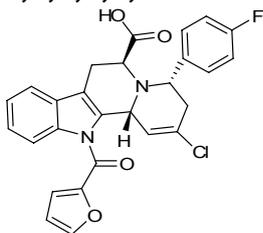
Ausbeute: 15.5 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.36 min,  $m/z$  507 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-9c:(4R,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-cyclohexanoyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



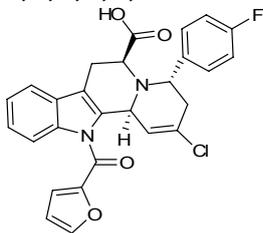
Ausbeute: 6.2 mg (5 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.66 min,  $m/z$  507 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-10a:(4S,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-furoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



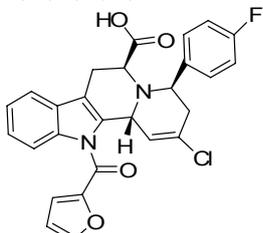
Ausbeute: 23.2 mg (21 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.29 min,  $m/z$  491 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-10b:(4R,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-furoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



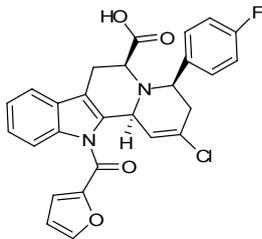
Ausbeute: 17.2 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.33 min,  $m/z$  491 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-10c:(4R,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-furoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



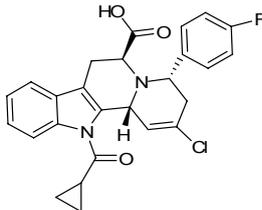
Ausbeute: 15.1 mg (14 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.79 min,  $m/z$  491 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-10d:(4R,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-furoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



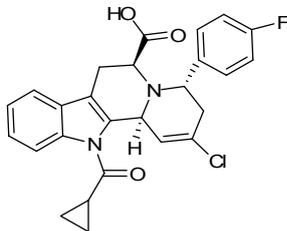
Ausbeute: 7.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.43 min,  $m/z$  491 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-11a:(4S,6S,12bR)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-cyclopropanoyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



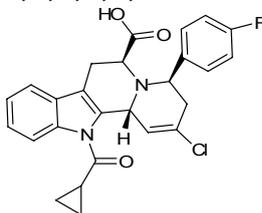
Ausbeute: 18.6 mg (29 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.45 min,  $m/z$  465 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-11b:(4S,6S,12bS)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-cyclopropanoyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



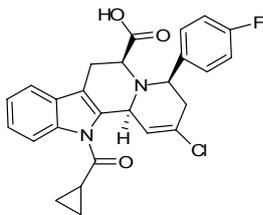
Ausbeute: 9.1 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.69 min,  $m/z$  465 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-11c:(4R,6S,12bR)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-cyclopropanoyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



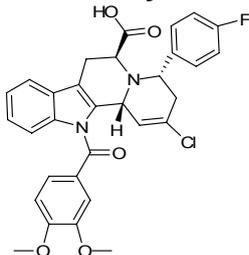
Ausbeute: 6.9 mg (9 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.88 min,  $m/z$  465 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-11d:(4R,6S,12bS)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-cyclopropanoyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



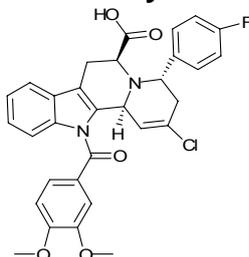
Ausbeute: 6.9 mg (9 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.88 min,  $m/z$  465 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-12a:(4S,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3,4-dimethoxybenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



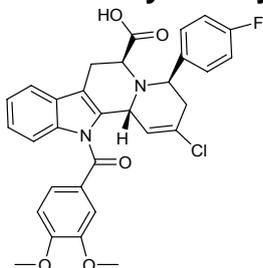
Ausbeute: 34.5 mg (35 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  6.70 min,  $m/z$  561 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-12b:(4S,6S,12bS)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3,4-dimethoxybenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



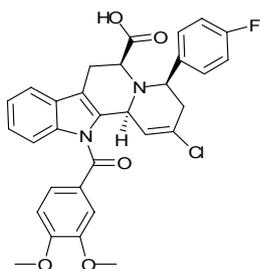
Ausbeute: 15.8 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.81 min,  $m/z$  561 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-12c:(4R,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3,4-dimethoxybenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



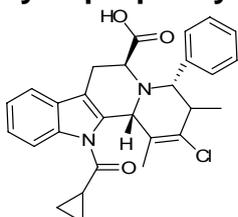
Ausbeute: 13.2 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.81 min,  $m/z$  561 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-12d:(4R,6S,12bS)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3,4-dimethoxybenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



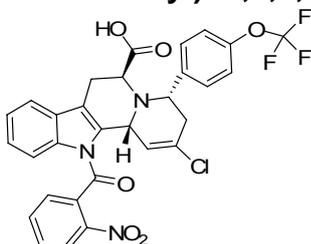
Ausbeute: 7.2 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.72 min,  $m/z$  561 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-13a:(4S,6S,12bR)-1,3-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-cyclopropanoyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



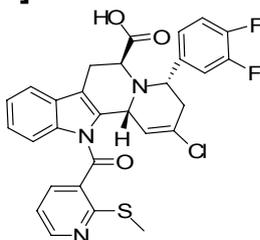
Ausbeute: 12.3 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.51 min,  $m/z$  475 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-14a:(4S,6S,12bR)-4-(4-trifluoromethoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-nitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



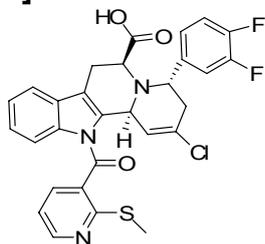
Ausbeute: 19.3 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.62 min,  $m/z$  612 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-15a:(4S,6S,12bR)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-(methylthio)pyridin-3-carbonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



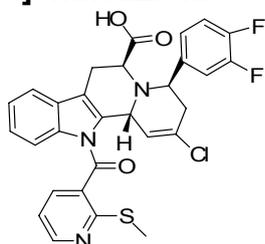
Ausbeute: 23.8 mg (24 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.64 min,  $m/z$  566 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-15b: (4S,6S,12bS)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-(methylthio)pyridin-3-carbonyl))-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



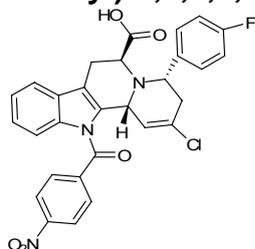
Ausbeute: 14.2 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.41 min,  $m/z$  566 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-15c: (4R,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-(methylthio)pyridin-3-carbonyl))-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



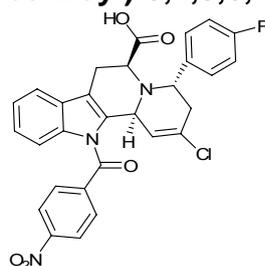
Ausbeute: 7.2 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.02 min,  $m/z$  566 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-16a: (4S,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-nitrobenzoyl))-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



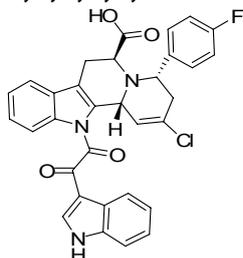
Ausbeute: 19.8 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.52 min,  $m/z$  546 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-16b: (4S,6S,12bS)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-nitrobenzoyl))-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



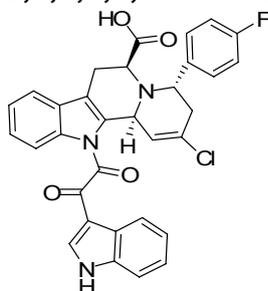
Ausbeute: 7.5 mg (9 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.41 min,  $m/z$  546 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-17a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(indolglyoxyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



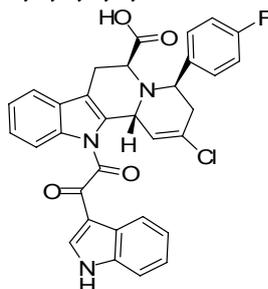
Ausbeute: 29.2 mg (27 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.71 min,  $m/z$  568 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-17b:(4*S*,6*S*,12*bS*)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(indolglyoxyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



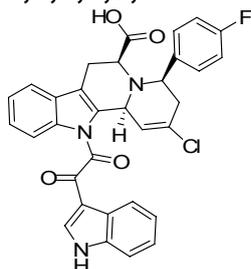
Ausbeute: 15.3 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.50 min,  $m/z$  568 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-17c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(indolglyoxyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



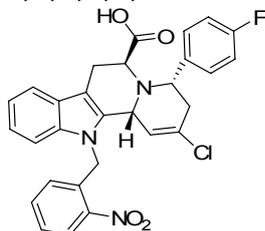
Ausbeute: 14.7 mg (14 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.33 min,  $m/z$  568 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 89 %.

**124-17d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(indolglyoxyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



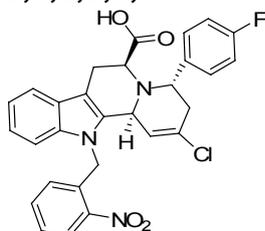
Ausbeute: 6.2 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.41 min,  $m/z$  568 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 91 %.

**124-18a:(4S,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-nitrobenzyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



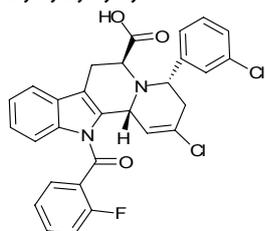
Ausbeute: 54.2 mg (37 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.22 min,  $m/z$  532 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-18b:(4S,6S,12bS)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-nitrobenzyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



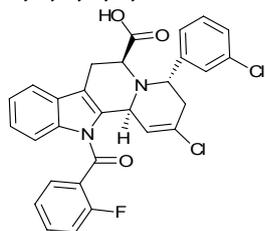
Ausbeute: 21.7 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.55 min,  $m/z$  532 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-19a:(4S,6S,12bR)-4-(3-chlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



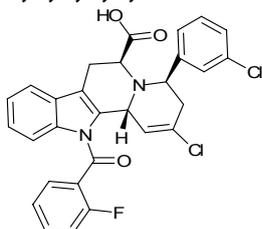
Ausbeute: 19.7 mg (32 %) HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.48 min,  $m/z$  535 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-19b:(4S,6S,12bS)-4-(3-chlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



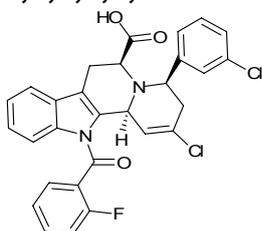
Ausbeute: 11.2 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.29 min,  $m/z$  535 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-19c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-4-(3-chlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



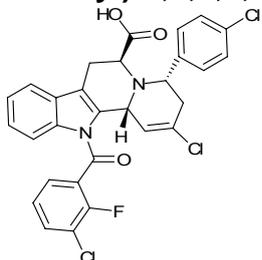
Ausbeute: 10.0 mg (11 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.39 min,  $m/z$  535 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-19d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-4-(3-chlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



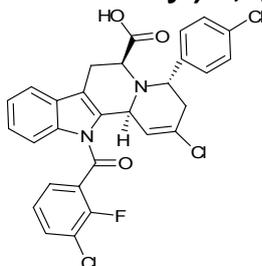
Ausbeute: 4.4 mg (75 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.18 min,  $m/z$  535 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-20a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-4-(4-chlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3-chlor-2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



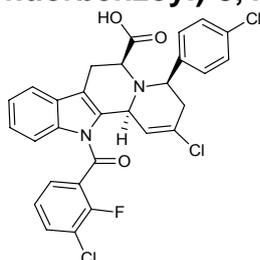
Ausbeute: 15.8 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.22 min,  $m/z$  569 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-20b:(4*S*,6*S*,12*bS*)-4-(4-chlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3-chlor-2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



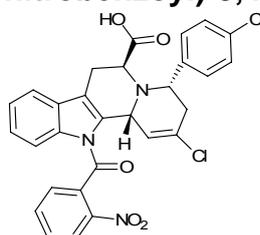
Ausbeute: 12.3 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.36 min,  $m/z$  569 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-20d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-4-(4-chlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3-chlor-2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



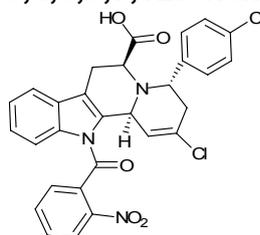
Ausbeute: 9.4 mg (11 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.36 min,  $m/z$  569 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-21a:(4*S*,*R*,6*S*,12*bR*)-4-(4-chlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-nitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



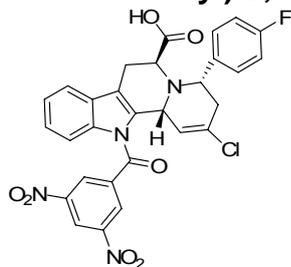
Ausbeute: 32.8 mg (37 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.65 min,  $m/z$  600 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-21b:(4*S*,6*S*,12*bS*)-4-(4-chlorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-nitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



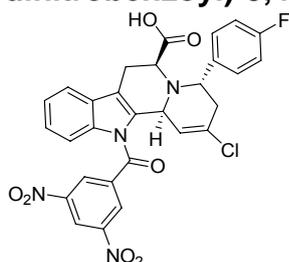
Ausbeute: 17.8 mg (20 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.46 min,  $m/z$  600 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-22a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3,5-dinitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



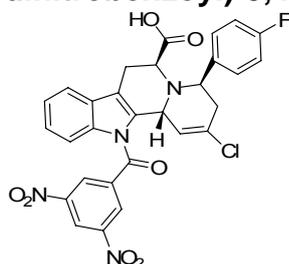
Ausbeute: 28.3 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.03 min,  $m/z$  591 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-22b:(4S,6S,12bS)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3,5-dinitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



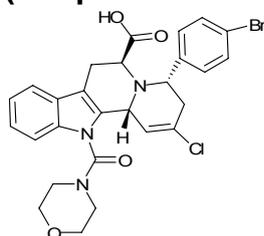
Ausbeute: 20.1 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.03 min,  $m/z$  591 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-22c:(4R,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3,5-dinitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



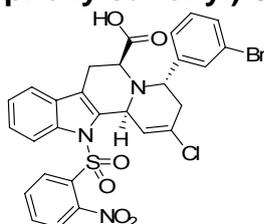
Ausbeute: 14.1 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.66 min,  $m/z$  591 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-23a:(4S,6S,12bR)-4-(4-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(morpholinocarbonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



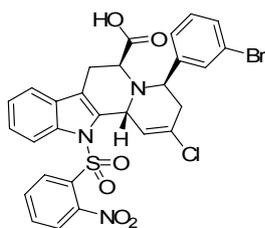
Ausbeute: 31.2 mg (29 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.87 min,  $m/z$  571 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 90 %.

**124-24b:(4S,6S,12bS)-4-(3-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-nitrophenylsulfonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



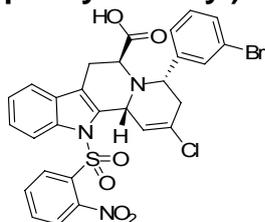
Ausbeute: 22.2 mg (20 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.51 min,  $m/z$  641 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-24c:(4R,6S,12bR)-4-(3-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-nitrophenylsulfonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



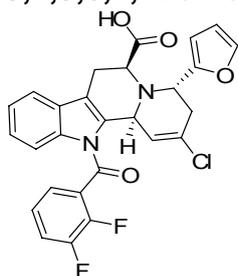
Ausbeute: 19.8 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.31 min,  $m/z$  641  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**124-24d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-4-(3-bromphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-nitrophenylsulfonyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



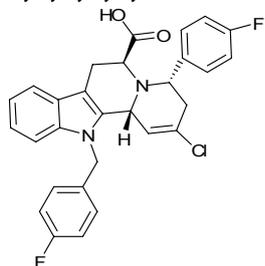
Ausbeute: 11.0 mg (9 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.22 min,  $m/z$  641  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**124-25a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-4-(2-furyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



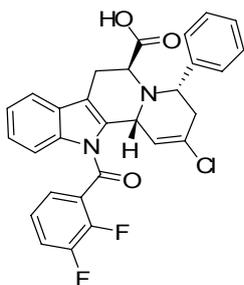
Ausbeute: 12.0 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.61 min,  $m/z$  509  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**124-26a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



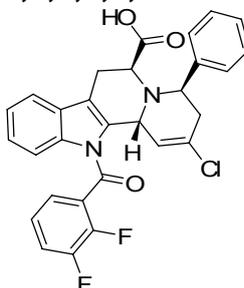
Ausbeute: 40.1 mg (39 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.80 min,  $m/z$  507  $(M+H)^+$ , Reinheit >99 %.

**124-27a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



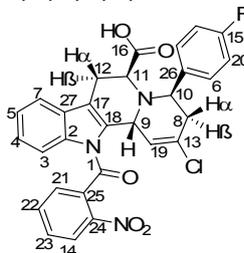
Ausbeute: 32.9 mg (33 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.34 min,  $m/z$  519 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-27c:(4R,6S,12bR)-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



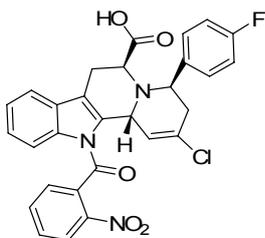
Ausbeute: 17.9 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.18 min,  $m/z$  519 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-28b:(4S,6S,12bS)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-nitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



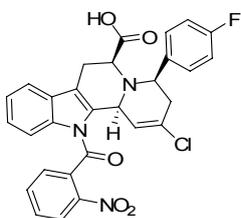
Ausbeute: 17.8 mg (16 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 57.6$  (c 1.0, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.90$  (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, 14-H), 7.80-7.77 (m, 3H, 21-H + 22-H + 23-H), 7.56-7.54 (m, 1H, 3-H), 7.45-7.43 (m, 2H, 6-H), 7.12-7.09 (m, 4H, 20-H + 7-H + 4-H), 6.93-6.91 (m, 1H, 5-H), 5.73 (s, 1H, 19-H), 5.20-5.18 (m, 1H, 9-H), 5.01 (s, 1H, 10-H), 3.67-3.65 (m, 1H, 11-H), 3.11-3.08 (m, 1H, 12 $\alpha$ -H), 2.99-2.97 (m, 2H, 8 $\alpha$ -H + 12 $\beta$ -H), 2.66-2.63 (m, 1H, 8 $\beta$ -H) ppm; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.99 min,  $m/z$  562 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-28c:(4R,6S,12bR)-4-(4-fluorphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-nitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



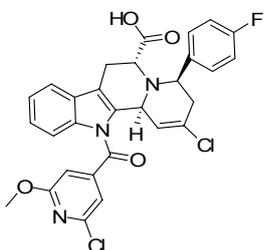
Ausbeute: 12.3 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.22 min,  $m/z$  639 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-28d:(4R,6S,12bS)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-nitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



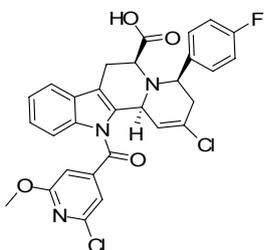
Ausbeute: 7.2 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.88 min,  $m/z$  639 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-29d:(4R,6R,12bS)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(1-chlor-5-methoxypyridincarbonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



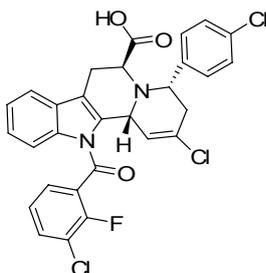
Ausbeute: 9.0 mg (22 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.31 min,  $m/z$  567 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >81 %.

**124-30d:(4R,6S,12bS)-4-(4-fluorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(1-chlor-5-methoxypyridincarbonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



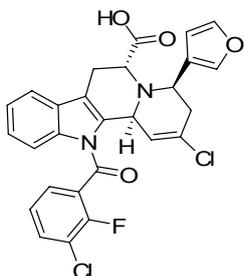
Ausbeute: 8.4 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.36 min,  $m/z$  567 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >85 %.

**124-31a:(4S,6S,12bR)-4-(4-chlorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3-chlor-2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



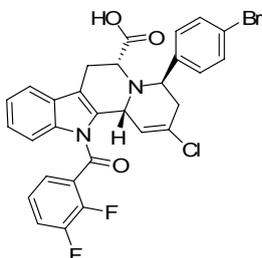
Ausbeute: 10.1 mg (22 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.38 min,  $m/z$  570 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >95 %.

**124-32d:(4*R*,6*R*,12*bS*)-4-(3-furyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3-chlor-2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



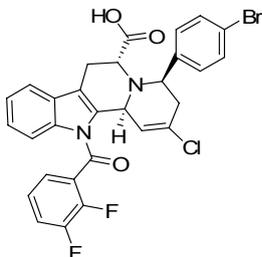
Ausbeute: 10.1 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.06 min,  $m/z$  525 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >87 %.

**124-33c:(4*R*,6*R*,12*bR*)-4-(4-bromophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



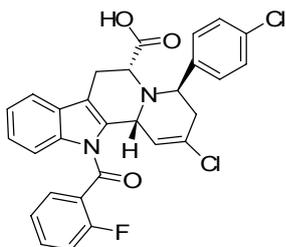
Ausbeute: 38.4 mg (25 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.04 min,  $m/z$  597 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-33d:(4*R*,6*R*,12*bS*)-4-(4-bromophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2,3-difluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



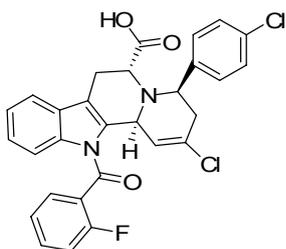
Ausbeute: 38.4 mg (43 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.56 min,  $m/z$  597 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**124-34c:(4*R*,6*R*,12*bR*)-4-(4-chlorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



Ausbeute: 36.4 mg (23 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.14 min,  $m/z$  535 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

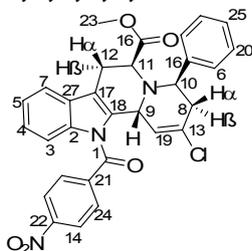
**124-34d:(4R,6R,12bR)-4-(4-chlorophenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(2-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 38.1 mg (40 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.56 min,  $m/z$  535 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

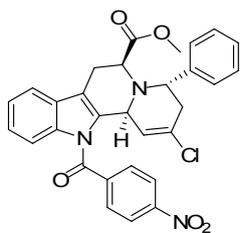
Nach AAV3-9 wurden folgende Indolo[2,3-a]chinolizidine hergestellt:  
Die Reinheiten beziehen sich auf die Reinheit im LC-MS-Spektrum.

**125-1a:(4S,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-nitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



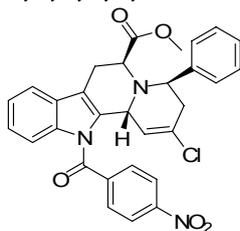
Ausbeute: 64.7 mg (37 %), gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -59^\circ$  ( $c$  0.1, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta$  = 8.42 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, 14-H), 8.00 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, 24-H), 7.50 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, 6-H), 7.43-7.42 (m, 2H, 3-H + 7-H), 7.28-7.16 (m, 3H, 20-H + 25-H + 5-H), 7.09 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 6.74 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, 19-H), 5.69 (t,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, 9-H), 4.91 (s, 1H, 10-H), 3.71 (dd,  $J$  = 2.5, 5.5 Hz, 1H, 11-H), 3.63 (s, 3H, 23-H), 3.12 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 2H, 12-H), 2.74-2.63 (m, 1H, 8 $\beta$ -H), 2.64-2.59 (m, 1H, 8 $\alpha$ -H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta$  = 173.8 (C-16), 169.1 (C-1), 152.0 (C-22), 142.0 (C-21), 141.5 (C-24), 137.9 (C-19), 137.1 (C-27), 137.4 (C-18), 137.2 (C-2), 136.7 (C-14), 136.7 (C-15), 136.6 (C-6), 136.2 (C-20), 130.8 (C-25), 130.7 (C-5), 130.1 (C-4), 127.8 (C-7), 120.3 (C-3), 118.3 (C-19), 115.3 (C-17), 65.2, 82.3, 56.0, 54.4, 52.7, 40.9, 33.5 ppm;  $\nu_{\max}$  1736 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 542.1404 (M)<sup>+</sup>; gef. 542.1434.

**125-1b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-nitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



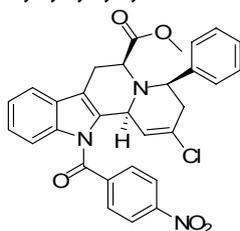
Ausbeute: 17.2 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.38 min,  $m/z$  542 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-1c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-nitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



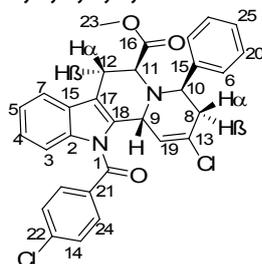
Ausbeute: 13.6 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.55 min,  $m/z$  542 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-1d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-nitrobenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



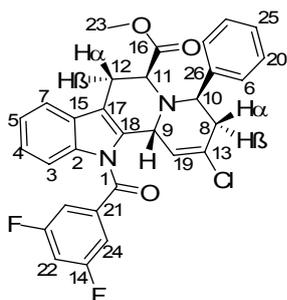
Ausbeute: 5.9 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.19 min,  $m/z$  542 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-2a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-chlorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



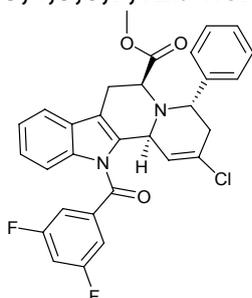
Ausbeute: 73.0 mg (22 %), gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -74^\circ$  (c 0.1, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.72$  (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 7-H), 7.45-7.39 (m, 4H, 14-H + 24-H), 7.42 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 5-H), 7.36-7.21 (m, 7H, 4-H + 6-H + 20-H + 25-H + 3-H), 6.03 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, 19-H), 5.74 (s, 1H, 9-H), 5.54 (s, 1H, 10-H), 4.13 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H, 11-H), 3.70 (s, 3H, 23-H), 3.42-3.38 (m, 1H, 12 $\alpha$ -H), 3.21-3.15 (m, 1H, 12 $\beta$ -H), 3.11-3.06 (m, 2H, 8-H) ppm;  $\nu_{max}$  1738  $cm^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 530.1164 ( $M$ )<sup>+</sup>; gef. 530.1178.

**125-3a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(3,5-difluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



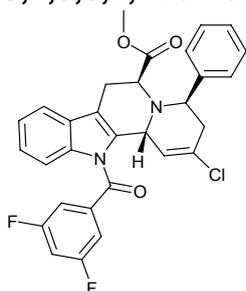
Ausbeute: 60.7 mg (19 %), gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$  (c 0.1, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 7.86$  (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, 7-H), 7.49-7.44 (m, 3H, 24-H + 5-H), 7.39 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, 3-H), 7.31-7.20 (m, 5H, 6-H + 20-H + 25-H), 7.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 4-H), 6.72 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 22-H), 6.01 (brs, 1H, 19-H), 5.76 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, 9-H), 5.62 (s, 1H, 10-H), 4.13 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, 11-H), 3.77 (s, 3H, 23-H), 3.13 (d,  $J = 17.6$  Hz, 2H, 12-H), 2.78-2.69 (m, 2H, 8-H) ppm;  $\nu_{\text{max}}$  1734  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$  532.1365 ( $\text{M}^+$ ); gef. 532.1377.

**125-3b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(3,5-difluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



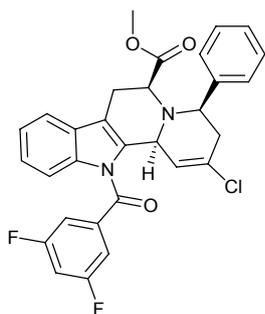
Ausbeute: 19.3 mg (20 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.17 min,  $m/z$  533 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Reinheit >99 %.

**125-3c:(4R,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(3,5-difluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



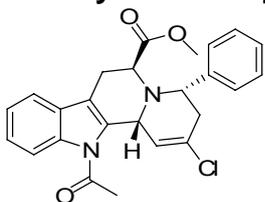
Ausbeute: 16.1 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.06 min,  $m/z$  533 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), Reinheit >99 %.

**125-3d:(4R,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(3,5-difluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



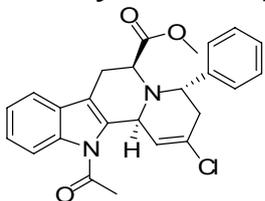
Ausbeute: 8.3 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.33 min,  $m/z$  533 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-4a:(4S,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-acetyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



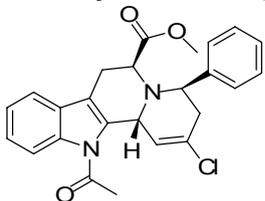
Ausbeute: 21.7 mg (8 %), gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -83^\circ$  (c 0.1, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Acetonitril-*d*3):  $\delta = 7.72$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 5H), 7.27-7.09 (m, 3H), 5.81-5.79 (m, 1H), 5.51 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J = 6.6, 8.0$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.32-3.15 (m, 4H), 2.23 (s, 3H) ppm;  $\nu_{\max}$  1731  $\text{cm}^{-1}$ .

**125-4b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-acetyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



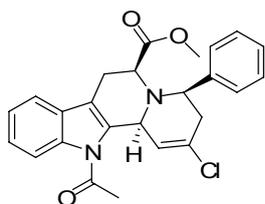
Ausbeute: 4.6 mg (11 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.69 min,  $m/z$  435 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-4c:(4R,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-acetyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



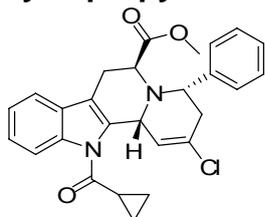
Ausbeute: 3.2 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.90 min,  $m/z$  435 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-4d:(4R,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-acetyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



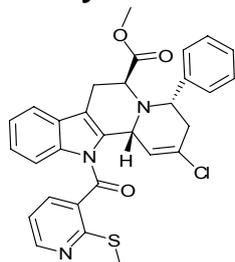
Ausbeute: 1.2 mg (3 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.99 min,  $m/z$  435 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-5a:(4S,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-cyclopropylcarbonyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



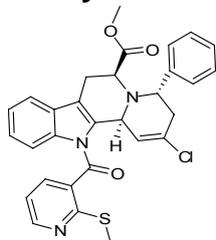
Ausbeute: 13.5 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.03 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-6a:(4S,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-methylthionicotinyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



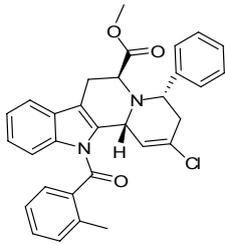
Ausbeute: 41.1 mg (43 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.23 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =92 %.

**125-6b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-methylthionicotinyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



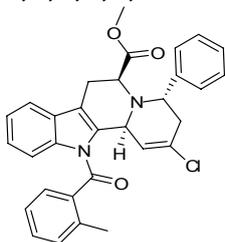
Ausbeute: 23.1 mg (24 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.44 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-7a:(4S,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-methylbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



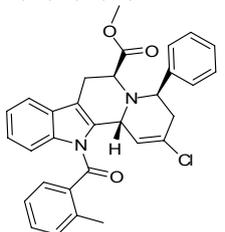
Ausbeute: 28.2 mg (25 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.00 min,  $m/z$  511 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-7b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-methylbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



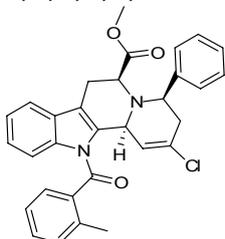
Ausbeute: 14.2 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.23 min,  $m/z$  511 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-7c:(4R,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-methylbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



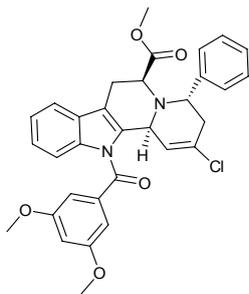
Ausbeute: 10.9 mg (10 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.55 min,  $m/z$  511 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-7d:(4R,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-methylbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



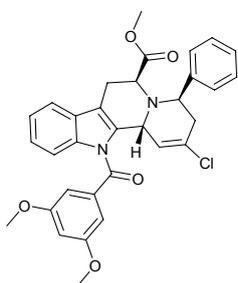
Ausbeute: 5.6 mg (5 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.79 min,  $m/z$  511(M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-8b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(3,5-dimethoxybenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



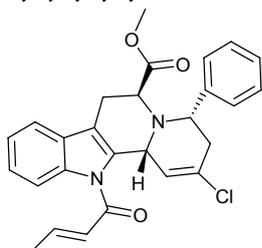
Ausbeute: 20.4 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.12 min,  $m/z$  558 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-8c:(4S,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(3,5-dimethoxybenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



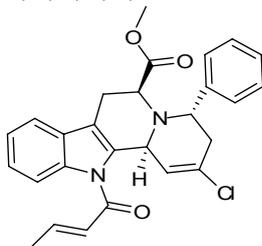
Ausbeute: 51.2 mg (50 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.41 min,  $m/z$  558 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-9a:(4S,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-trans-2-butenoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



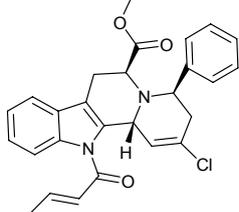
Ausbeute: 28.9 mg (27 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.23 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =80 %.

**125-9b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-trans-2-butenoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



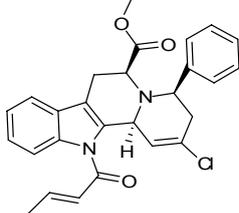
Ausbeute: 12.5 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.23 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =90 %.

**125-9c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-*trans*-2-butenoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



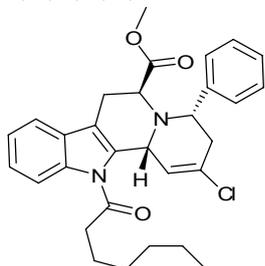
Ausbeute: 9.2 mg (9 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.41 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-9d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-*trans*-2-butenoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



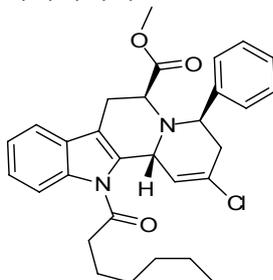
Ausbeute: 4.2 mg (4 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.41 min,  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-10a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-hexanoyl-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



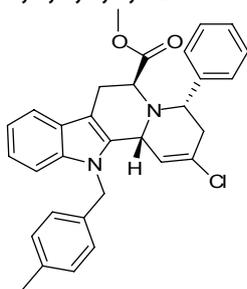
Ausbeute: 43.8 mg (45 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.29 min,  $m/z$  505 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-10c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-hexanoyl-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



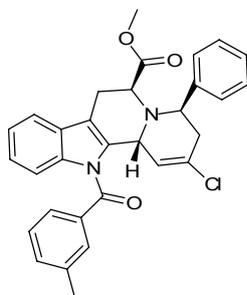
Ausbeute: 28.6 mg (29 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.43 min,  $m/z$  505 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-11a: (4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-methylbenzyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



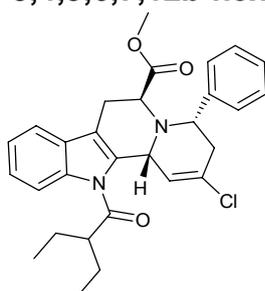
Ausbeute: 39.8 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.19 min,  $m/z$  497 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-12a: (4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(3-methylbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



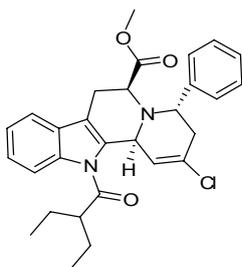
Ausbeute: 31.9 mg (33 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.20 min,  $m/z$  511(M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-13a: (4*R*,6*S*,12*bS*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-ethylbutanoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



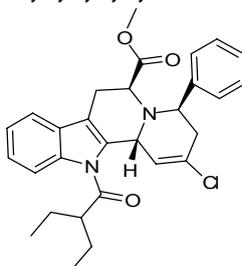
Ausbeute: 36.2 mg (39 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.88 min,  $m/z$  492 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-13b: (4*S*,6*S*,12*bS*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-ethylbutanoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



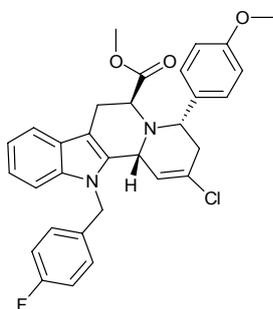
Ausbeute: 18.9 mg (20 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.44 min,  $m/z$  492 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-13c:(4R,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-ethylbutanoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



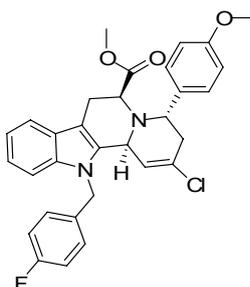
Ausbeute: 14.1 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.99 min,  $m/z$  492 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-14a:(4S,6S,12bR)-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



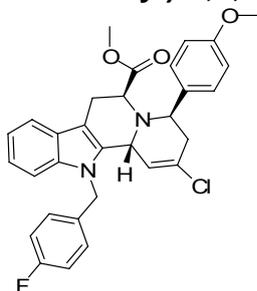
Ausbeute: 36.3 mg (35 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.20 min,  $m/z$  532 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =96 %.

**125-14b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



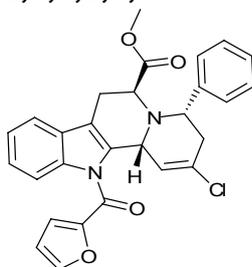
Ausbeute: 14.3 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.34 min,  $m/z$  532 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =97 %.

**125-14c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



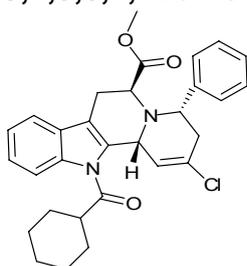
Ausbeute: 17.3 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.19 min,  $m/z$  532 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-15a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(2-furoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



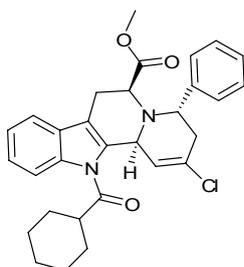
Ausbeute: 39.8 mg (46 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.73 min,  $m/z$  487 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-16a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-cyclohexanoyl-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



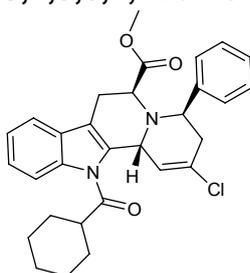
Ausbeute: 48.3 mg (41 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.20 min,  $m/z$  503 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =94 %.

**125-16b:(4*S*,6*S*,12*bS*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-cyclohexanoyl-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



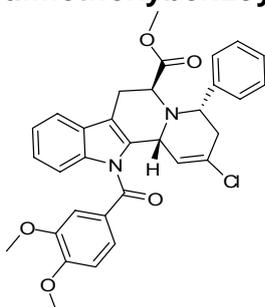
Ausbeute: 19.3 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.36 min,  $m/z$  503 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-16c:(4R,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-cyclohexanoyl-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



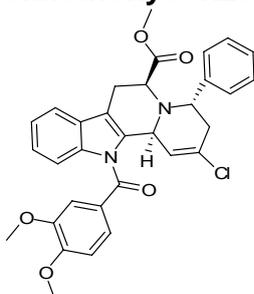
Ausbeute: 16.5 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.69 min,  $m/z$  503 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-17a:(4S,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(3,4-dimethoxybenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



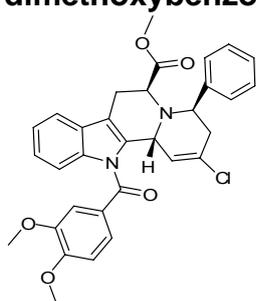
Ausbeute: 32.4 mg (24 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.03 min,  $m/z$  558 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit =95 %.

**125-17b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(3,4-dimethoxybenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



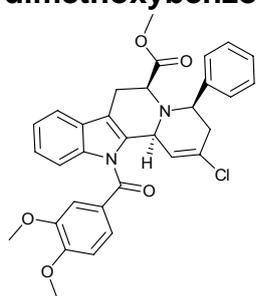
Ausbeute: 18.1 mg (14 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.39 min,  $m/z$  558 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-17c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(3,4-dimethoxybenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



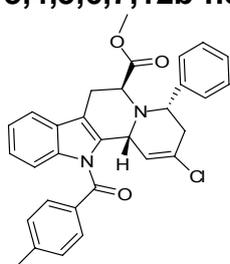
Ausbeute: 16.0 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.39 min,  $m/z$  558 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-17d:(4*R*,6*S*,12*bS*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(3,4-dimethoxybenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



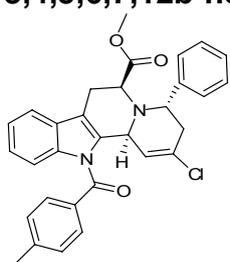
Ausbeute: 7.8 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.59 min,  $m/z$  558 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =95 %.

**125-18a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-methylbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



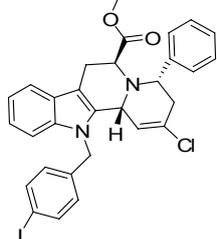
Ausbeute: 39.2 mg (27 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.10 min,  $m/z$  512 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =97 %.

**125-18c:(4*S*,6*S*,12*bS*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-methylbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



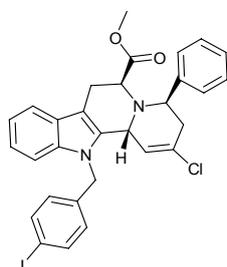
Ausbeute: 7.1 mg (5 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.34 min,  $m/z$  512 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-19a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-jodbenzyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



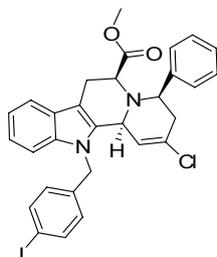
Ausbeute: 38.2 mg (35 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.81 min,  $m/z$  609 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-19c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-jodbenzyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



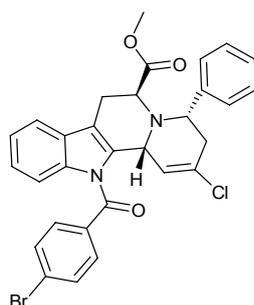
Ausbeute: 13.1 mg (14 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.83 min,  $m/z$  609 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-19d:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-jodbenzyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



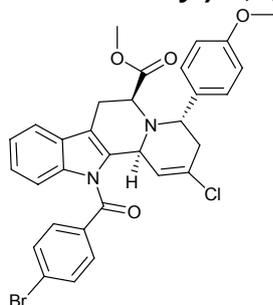
Ausbeute: 9.8 mg (9 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.71 min,  $m/z$  609 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =93 %.

**125-20a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-brombenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



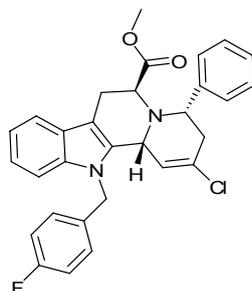
Ausbeute: 44.2 mg (40 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.45 min,  $m/z$  576 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-20b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-bromobenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



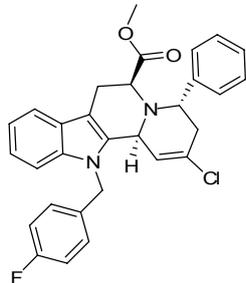
Ausbeute: 22.5 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.38 min,  $m/z$  605 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-21a:(4S,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



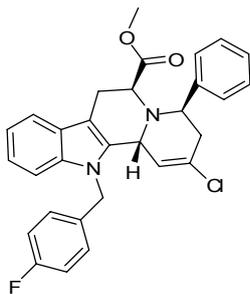
Ausbeute: 38.2 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.33 min,  $m/z$  501 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-21b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



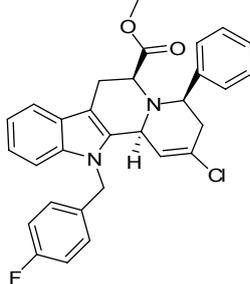
Ausbeute: 17.6 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.55 min,  $m/z$  501 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-21c:(4R,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



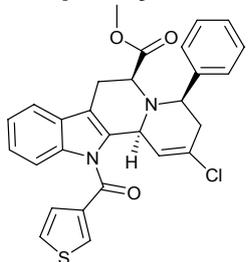
Ausbeute: 15.4 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.15 min,  $m/z$  501 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-21d:(4R,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



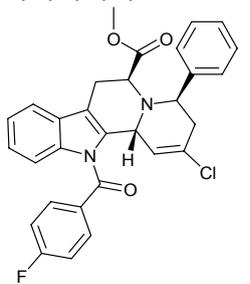
Ausbeute: 7.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.98 min,  $m/z$  501 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-22d:(4R,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(3-thiophenylcarbonyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



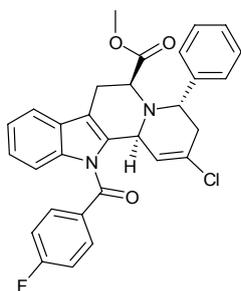
Ausbeute: 22.3 mg (25 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.82 min,  $m/z$  504 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =93 %.

**125-23a:(4R,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



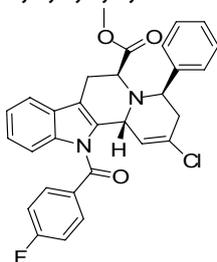
Ausbeute: 39.1 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.23 min,  $m/z$  516 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-23b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



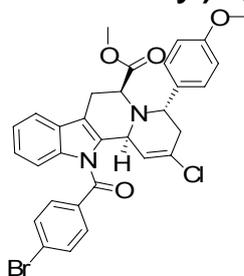
Ausbeute: 11.7 mg (11 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.34 min,  $m/z$  516 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-23c:(4R,6S,12bR)-methyl-4-phenyl-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



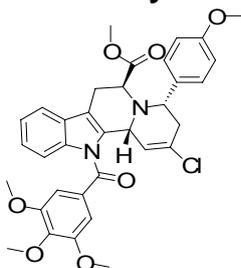
Ausbeute: 8.4 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.15 min,  $m/z$  516 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-24b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-brombenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



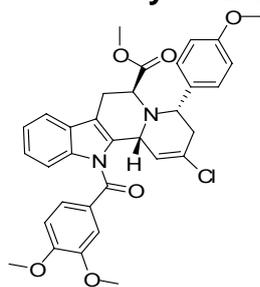
Ausbeute: 22.5 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.38 min,  $m/z$  605 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-25a:(4S,6S,12bR)-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



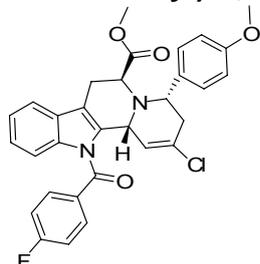
Ausbeute: 27.8 mg (28 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.00 min,  $m/z$  618 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-26a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(3,4-dimethoxybenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



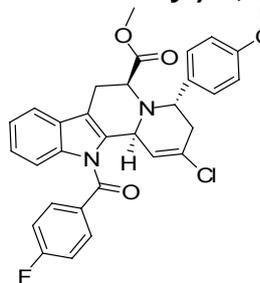
Ausbeute: 40.2 mg (37 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.61 min,  $m/z$  588 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-27a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



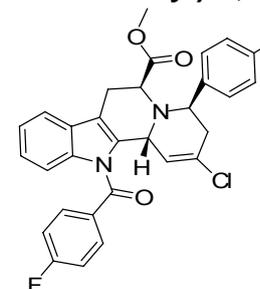
Ausbeute: 38.7 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.61 min,  $m/z$  556 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-27b:(4*S*,6*S*,12*bS*)-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



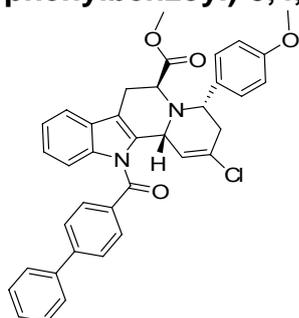
Ausbeute: 11.5 mg (11 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.03 min,  $m/z$  556 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-27c:(4*R*,6*S*,12*bR*)-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-fluorbenzoyl)-3,4,5,6,7,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]chinolizidin**



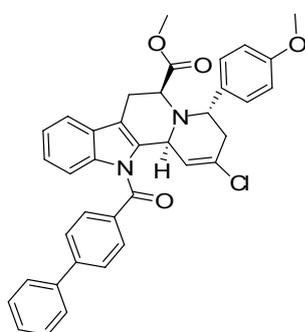
Ausbeute: 8.0 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.71 min,  $m/z$  556 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**125-28a:(4S,6S,12bR)-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-phenylbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 54.3 mg (48 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.76 min,  $m/z$  604 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

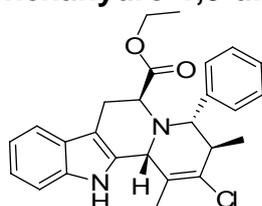
**125-28b:(4S,6S,12bS)-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-6-carboxy-2-chlor-12-(4-phenylbenzoyl)-3,4,5,6,7,12b-hexahydroindolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 32.1 mg (28 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.92 min,  $m/z$  604 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

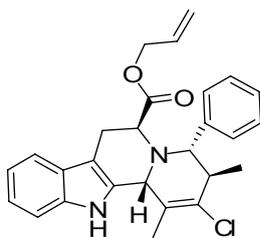
Die Synthese der Ester und Amide **126** erfolgte nach AAV10 mit verschiedenen Alkoholen und Aminen anstelle von Methanol.

**126-1a:(4S,5S,6S,12bR)-ethyl-2-chlor-6-carboxy-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



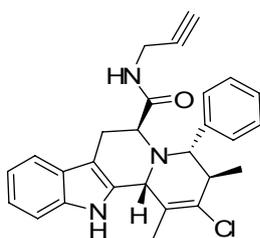
Ausbeute: 12.3 mg (60 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.05 min,  $m/z$  435 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit =84 %.

**126-2a:(3S,4S,6S,12bR)-allyl-2-chlor-6-carboxy-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



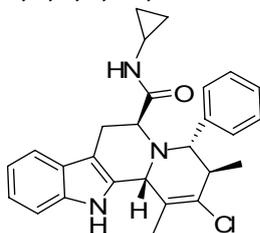
Ausbeute: 10.9 mg (56 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.13 min,  $m/z$  447  $(M+H)^+$ , Reinheit =88 %.

**126-3a:(3S,4S,6S,12bR)-propargyl-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



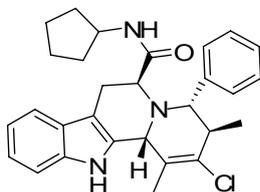
Ausbeute: 8.1 mg (46 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.71 min,  $m/z$  444  $(M+H)^+$ , Reinheit =81 %.

**126-4a:(3S,4S,6S,12bR)-cyclopropyl-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



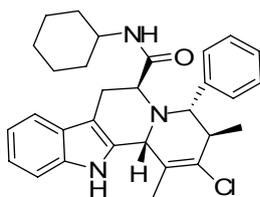
Ausbeute: 3.8 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.56 min,  $m/z$  446  $(M+H)^+$ , Reinheit =83 %.

**126-5a:(3S,4S,6S,12bR)-cyclopentyl-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



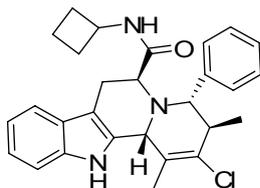
Ausbeute: 3.4 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.81 min,  $m/z$  474  $(M+H)^+$ , Reinheit =86 %.

**126-6a:(3S,4S,6S,12bR)-cyclohexyl-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



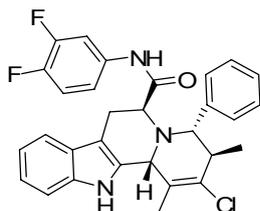
Ausbeute: 3.0 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.86 min,  $m/z$  488 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 82 %.

**126-7a:(3S,4S,6S,12bR)-cyclobutyl-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



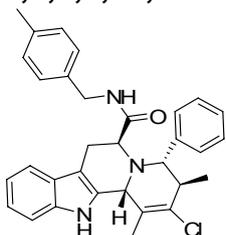
Ausbeute: 2.8 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.43 min,  $m/z$  460 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 85 %.

**126-8a:(3S,4S,6S,12bR)-(3,4-difluorphenyl)-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



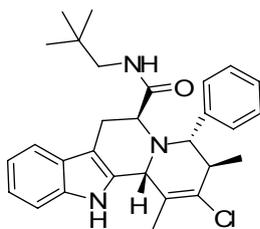
Ausbeute: 2.9 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.99 min,  $m/z$  518 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 83 %.

**126-9a:(3S,4S,6S,12bR)-(4-methylbenzyl)-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



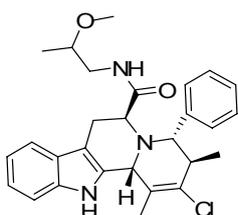
Ausbeute: 7.1 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.04 min,  $m/z$  510 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 88 %.

**126-10a:(3S,4S,6S,12bR)-neopentyl-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



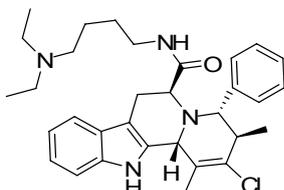
Ausbeute: 3.0 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.04 min,  $m/z$  476 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 83 %.

**126-11a:(3S,4S,6S,12bR)-(1-methoxypropan-2-yl)-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



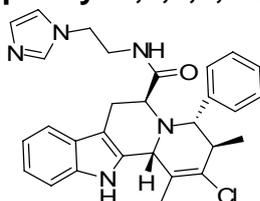
Ausbeute: 6.5 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.61 min,  $m/z$  478 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 88 %.

**126-12a:(3S,4S,6S,12bR)-(N',N'-diethylpentan-1,4-diamino-1-yl)-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



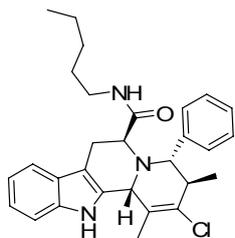
Ausbeute: 2.5 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.88 min,  $m/z$  533 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 89 %.

**126-13a:(3S,4S,6S,12bR)-(2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl)-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



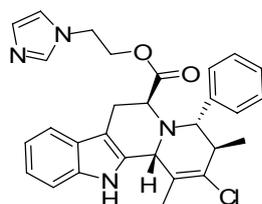
Ausbeute: 4.1 mg (30 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.04 min,  $m/z$  500 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit = 89 %.

**126-14a:(3S,4S,6S,12bR)-(2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl)-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



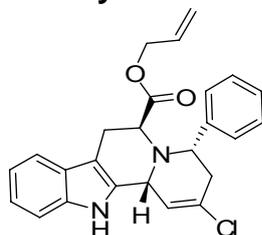
Ausbeute: 6.1 mg (45 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.15 min,  $m/z$  477 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =90 %.

**126-15a:(3S,4S,6S,12bR)-(2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl)-2-chlor-6-carboxy-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1,3-dimethylindolo[2,3-a]chinolizidin**



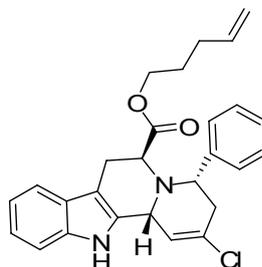
Ausbeute: 5.1 mg (32 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.33 min,  $m/z$  501 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =92 %.

**126-16a:(4S,6S,12bR)-allyl-2-chlor-6-carboxy-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



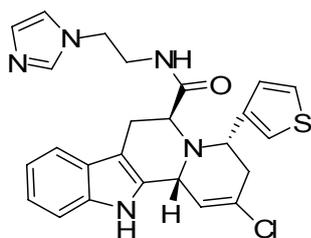
Ausbeute: 8.0 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.10 min,  $m/z$  419 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =93 %.

**126-17a:(4S,6S,12bR)-(4-pentenyl)-2-chlor-6-carboxy-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



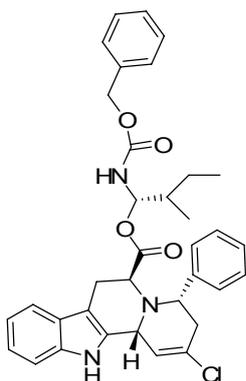
Ausbeute: 8.0 mg (41 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.68 min,  $m/z$  447 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =97 %.

**126-18a:(4S,6S,12bR)-(2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl)-2-chlor-6-carboxamido-4-(3-thiophenyl)-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



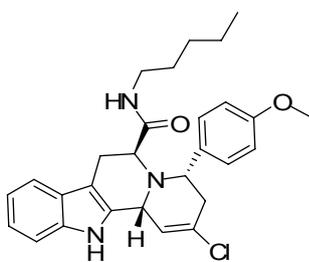
Ausbeute: 5.1 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.19 min,  $m/z$  479 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =86 %.

**126-19a:(4S,6S,12bR)-(N-carbobenzoxy-D-Isoleucinyl)-2-chlor-6-carboxamido-4-phenyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



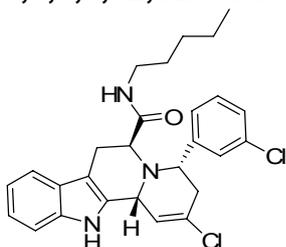
Ausbeute: 7.4 mg (34 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  8.01 min,  $m/z$  598 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =95 %.

**126-20a:(4S,6S,12bR)-(pentyl)-2-chlor-6-carboxamido-4-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



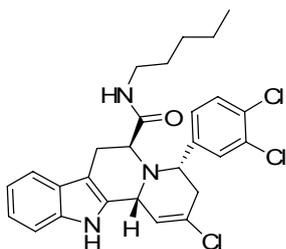
Ausbeute: 3.2 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.51 min,  $m/z$  479 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =82 %.

**126-21a:(4S,6S,12bR)-(pentyl)-2-chlor-6-carboxamido-4-(3-chlorophenyl)-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-indolo[2,3-a]chinolizidin**



Ausbeute: 6.3 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.71 min,  $m/z$  479 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit =82 %.

**126-22a:(4*S*,6*S*,12*bR*)-(pentyl)-2-chlor-6-carboxamido-4-(3,4-dichlorphenyl)-3,4,6,7,12,12*b*-hexahydro-indolo[2,3-*a*]chinolizidin**

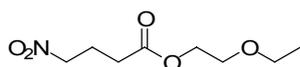


Ausbeute: 2.8 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS (ESI):  $R_t$  7.81 min,  $m/z$  517 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, Reinheit = 87 %.

#### 8.4 Synthese der Dimethoxyacetale

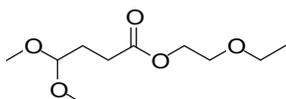
Die Synthese der Nitrobutanoate **149a** und **149b** genauso wie die der Dimethoxybutanoate **147a** und **147b** wurde nach Literatur [99] durchgeführt. Für **149a** und **147a** waren die spektroskopischen Daten analog zu Literatur [99].

#### 149b:2-Ethoxyethyl-4-nitrobutanoat



16.3 g (43 %), farbloses Öl; Kp (1 mbar) 92 °C; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta$  = 4.41 (dt,  $J$  = 2.4, 6.8 Hz, 2H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.40 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.82 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> 205.0950 ( $M$ )<sup>+</sup>, gef. 205.0956.

#### 147b:2-Ethoxyethyl-4,4-dimethoxybutanoat



3.2 g (56 %), farbloses Öl; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta$  = 4.49 (dt,  $J$  = 2.4, 6.8 Hz, 2H), 3.60-3.57 (m, 11H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.40 (t,  $J$  = 9.6 Hz, 2H), 1.82 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> 220.1311 ( $M$ )<sup>+</sup>, gef. 220.1319.

### 8.5 Synthese der Cycloocta[*b*]indole

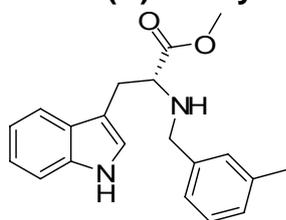
#### 8.5.1 Synthese der Cycloocta[*b*]indole in Lösung

##### AAV11: Reduktive Aminierung von *D*-Tryptophan-Methylester

Im ersten Schritt wird *D*-Tryptophanmethylester in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und zur Lösung wird MgSO<sub>4</sub> (24 Äqu.) zugegeben. Zwei Äquivalente des entsprechenden Aldehyds werden unter Ar-Atmosphäre in DCM zugetropft.

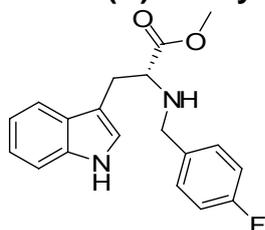
Nach 3 h wurde die Reaktionslösung filtriert und das Lösungsmittel wurde in Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in absolutem Methanol gelöst, die Lösung wurde mittels eines Eis-NaCl-Bades auf -10 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde in einer Portion NaBH<sub>4</sub> zugegeben, das Eisbad wurde entfernt und die Lösung erwärmte sich über Nacht auf Raumtemperatur. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig mit konz. Essigsäure versetzt und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

### 127-1: (*R*)-Methyl 2-(3-Methyl-benzylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoat



Ausbeute: 1.64 g (69 %) als gelbes, viskoses Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -77^\circ$  (c 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>f</sub> (EE/CH 1/1) = 0.58; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta = 8.16$  (brs, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.04 (m, 7H), 3.87-3.74 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.36 (dd, *J* = 6.0, 14.6 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 6.0, 14.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.27 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta = 174.8, 137.1, 136.7, 130.8, 129.9, 127.2, 124.9, 123.6, 121.0, 120.1, 112.7, 108.7, 61.9, 53.2, 39.1, 29.9$  ppm; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 322.1681 (M)<sup>+</sup>, gef. 322.1652.

### 127-3: (*R*)-Methyl 2-(4-fluor-benzylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoat



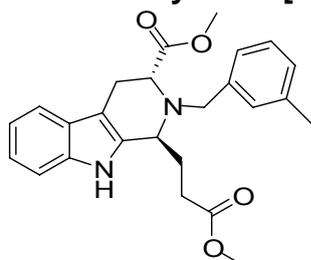
Ausbeute: 0.86 g (78 %) als hellgelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +78^\circ$  (c 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>f</sub> (EE/CH 2/1) = 0.53; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta = 8.07$  (brs, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.06 (m, 5H), 6.92 (dd, *J* = 8.7, 17.4 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.23 (dd, *J* = 6.0, 14.5 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 7.0, 14.5 Hz, 1H), 2.29 (brs, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta = 178.5, 148.9, 136.1, 133.4, 129.8, 128.3, 122.9, 122.1, 119.5, 118.7, 115.0, 111.1, 60.9, 51.2, 29.1$ ; <sup>19</sup>F-NMR (200 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta = -116$  ppm; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 326.1431 (M)<sup>+</sup>, gef. 326.1439.

## AAV12: Asymmetrische Pictet-Spengler-Reaktion in Lösung

Die *N*<sub>b</sub>-benzylierten *D*-Tryptophanmethylester **127** wurden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und der 4,4-Methoxybutansäuremethylester **147** (1.0 Äqu.) wurde zugegeben. Diesem Gemisch wurden langsam 2.4 Äquivalente TFA zugetropft, wobei sich die Reaktionslösung kurzfristig rot verfärbt.

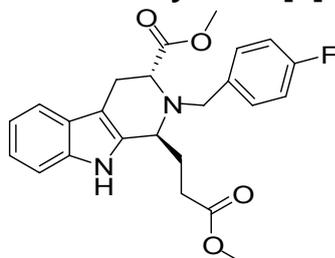
Der Reaktionsverlauf wurde nach 24 h mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert und noch weitere 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel und die TFA wurden am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und erst mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dann mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgezogen.

**128-2:(6*S*,10*S*)-Methyl-9-oxo-12-(3-methylbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5*H*-cyclooct[*b*]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 1.77 g (83 %), als gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -129^\circ$  (*c* 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); *R*<sub>f</sub>(EE/CH 1/1) = 0.63; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta = 8.12$  (brs, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21-7.05 (m, 6H), 4.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 5.0, 15.8 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 5.0, 15.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H) ppm; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 420.2049 (M)<sup>+</sup>, gef. 420.2148.

**128-3:(6*S*,10*S*)-Methyl-9-oxo-12-(4-fluorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5*H*-cyclooct[*b*]indol-8-carboxylat**



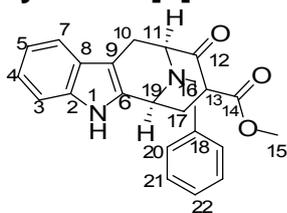
Ausbeute: 0.82 g (81 %) als grünes Öl; *R*<sub>f</sub>(EE/CH 1/1) = 0.57;  $[\alpha]_D^{25} = +77^\circ$  (*c* 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta = 8.14$  (brs, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 8.7, 17.4 Hz, 2H), 4.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.12 (dd, *J* = 5.0, 15.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 5.0, 15.8 Hz, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H); <sup>19</sup>F-NMR (200 MHz, Chloroform-

d1):  $\delta = -116$  ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{24}H_{25}FN_2O_4$  424.1798 (M)<sup>+</sup>, gef. 424.1907.

### AAV13: Dieckmann-Zyklisierung in Lösung

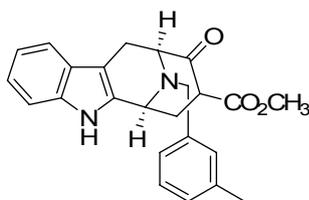
Die Darstellung der Verbindungen **144-1** bis **144-4** erfolgte nach der Vorschrift der Dieckmann-Zyklisierung. NaH in Mineralöl (60 %) wurde mit THF gewaschen und unter Argon-Atmosphäre in abs. Toluol suspendiert, die Diester **156a-d** wurden in abs. Toluol gelöst und der NaH-Suspension langsam zugetropft. Ein Gemisch aus 1/4 Methanol/Toluol (v/v) wurde der Reaktionslösung zugegeben, wobei die Entwicklung von großen Mengen Wasserstoff beobachtet wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden unter Rückfluss gehalten. Nach vollendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und mit gesättigter  $NaHCO_3$ -Lösung behandelt, bis keine Wasserstoffentwicklung mehr festzustellen war. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Toluol und dreimal mit  $CH_2Cl_2$  nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel aufgereinigt.

#### 144-1:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-benzyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat



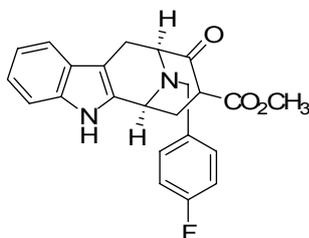
Ausbeute: 33.1 mg (56 %),  $[\alpha]_D^{25} = -177.3^\circ$  (c 0.7,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 8.36$  (s, 1H, 1-H), 7.45 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 3-H), 7.42 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, 20-H), 7.38-7.31 (m, 6H, 21-H + 22-H + 4-H + 5-H + 7-H), 4.82 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, 11-H), 4.46 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H, 16-H), 4.21 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H, 16-H), 4.20 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, 11-H), 3.69 (s, 3H, 15-H), 3.20 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, 10 $\beta$ -H), 3.13 (dd,  $J = 2.8, 7.2$  Hz, 1H, 10 $\alpha$ -H), 2.79 (dt,  $J = 2.4, 5.2$  Hz, 1H, 17-H), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.03 (ddd,  $J = 2.2, 8.6, 14.5$  Hz, 1H, 17-H);  $^{13}C$ -NMR (Acetonitril- $d_3$ , 125 MHz):  $\delta = 200.3$  (C-14), 171.7 (C-12), 143.8 (C-6), 142.8 (C-2), 140.0 (C-18), 138.9 (C-6), 136.3 (C-8), 130.1 (C-22), 130.0 (C-21), 129.6 (C-22), 126.1 (C-4), 125.3 (C-5), 119.9 (C-3), 117.0 (C-7), 111.6 (C-9), 59.0 (C-11), 56.0 (C-19), 54.3 (C-16), 53.1 (C-15), 33.9 (C-10), 28.2 (C-13), 24.2 (C-17) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{22}N_2O_3$  374.1630 (M)<sup>+</sup>, gef. 374.1643.

#### 144-2:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(3-methylbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat



Ausbeute: 0.890 g (55 %), grünes Öl;  $R_f$ (EE/CH 1/1) = 0.73;  $[\alpha]_D^{25} = -140^\circ$  (c 0.7,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta = 8.16$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.43-7.15 (m, 8H), 4.64 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.44 (dd,  $J = 6.0, 17.2$  Hz, 1H), 3.24 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 3.02 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 2.89 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 2.89 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 2.70 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.42 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, Chloroform- $d_1$ ):  $\delta = 223.9, 168.8, 139.7, 135.4, 135.3, 131.6, 131.3, 129.6, 129.3, 127.6, 126.0, 124.6, 118.6, 116.2, 110.3, 64.5, 57.0, 55.4, 54.9, 53.5, 25.2, 22.4, 21.4$  ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  388.1787 (M) $^+$ , gef. 188.1777.

### 144-3:(6*R*,10*R*)-Methyl-9-oxo-12-(4-fluorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5*H*-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat



Ausbeute: 0.504 g (67 %) als grünes Öl;  $R_f$ (EE) = 0,81;  $[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$  (c 0.62,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 8.14$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.44-7.26 (m, 6H), 7.09 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.59 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.34 (ddd,  $J = 2.8, 6.9, 17.1$  Hz, 1H), 3.24 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 2.99 (ddd,  $J = 2.7, 4.0, 17.6$  Hz, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.27 (dq,  $J = 4.3, 12.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 223.4, 167.1, 136.7, 135.2, 131.7, 131.6, 130.5, 128.2, 125.5, 124.4, 118.4, 116.3, 116.1, 110.8, 66.4, 56.9, 54.3, 53.7, 52.7, 26.1, 22.9$  ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$  392.1536 (M) $^+$ , gef. 392.1642.

## 8.5.2 Synthese der Cycloocta[*b*]indole auf fester Phase

### AAV14: Reduktive Aminierung auf HMBA-Harz

200 mg Fmoc-Trp-beladenes Harz (Beladung 0.8 mmol/g) werden zweimal mit 10 ml Piperidin/DMF-Lösung 20:80 (v/v) 10 Minuten geschüttelt und das Harz anschließend je dreimal mit DMF/DCM und einmal mit DCM/Trimethylorthoformiat 50:50 (v/v) gewaschen und anschließend mit einer Lösung aus 5 Äqu. Aldehyd und 8 ml DCM/Trimethylorthoformiat 50:50 (v/v) 3h geschüttelt. Dann wird das Harz **159** je dreimal mit DMF und THF gewaschen und schließlich in einer Lösung von 10 Äqu.  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in THF/HOAc 80:20 (v/v) über Nacht bei 0 °C geschüttelt. Danach wird

---

das Harz **146** dreimal mit THF und anschließend dreimal mit einer Lösung von 15 % TFA in DCM gewaschen.

#### **AAV15: Asymmetrische Pictet-Spengler-Reaktion auf HMBA-Harz**

200 mg Harz **146** werden in 5 ml 15 %ige TFA in DCM gelöst und mit 10 Äqu. Acetal **147** versetzt. Die Suspension wird 3d bei 25 °C geschüttelt. Das Harz **145** bzw. **162** wird je dreimal mit DCM, DMF und 10 %iger Pyridin-Lösung in DMF gewaschen.

#### **AAV16: Abspaltung vom HMBA-Harz und anschließende Dieckmann-Zyklisierung**

200 mg Harz **145** bzw. **162** werden mit 2 ml 1,4-Dioxan und 2 ml Methanol und 200 mg NaOMe versetzt und über Nacht bei 50 °C gerührt. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wird der Rückstand mit 300 mg NaOMe, 8 ml Toluol und 2 ml Methanol versetzt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck werden 10 ml Wasser zugegeben und die Lösung mit HOAc vorsichtig auf pH-Wert 5 angesäuert und dreimal mit EtOAc extrahiert. Nach Trocknung und Entfernen des EtOAc am Rotationsverdampfer wird der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt.

Chromatographiebedingungen: Detektionswellenlänge 254 nm, Säule C18, 0 bis 18 Minuten 10 bis 60 % Acetonitril, 18 bis 20 Minuten 60 bis 90 % Acetonitril, 20 bis 22 Minuten 90 % Acetonitril, 22 bis 22.1 Minuten 10 % Acetonitril, 22.1 bis 23 Minuten 10 % Acetonitril.

#### **AAV17: Benzylierung von 164:**

400 mg Harz **164** wird in einer Suspension aus 563 mg (1.74 mmol, 5 Äqu.) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 35.1 mg (0.174 mmol, 0.5 Äqu.) KI, 143.3 mg (2 Äqu., 0.68 mmol) 2,5-Benzylbromid in 2 ml DMF suspendiert und bei 80 °C über Nacht erhitzt und nach Abfiltrieren des Harzes dreimal jeweils mit DMF, MeOH, H<sub>2</sub>O/MeOH, Ethylacetat und DCM gewaschen.

#### **AAV18: Suzuki-Kupplung auf HMBA-Harz mit 174-5**

400 mg Harz **174-5** werden in einer Lösung aus 90.1 mg (0.348 mmol, 1 Äqu.) P(oTol)<sub>3</sub>, 38.9 mg (0.174 mmol, 0.5 Äqu.) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 0.3 ml einer 1M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung in H<sub>2</sub>O in 2 ml Dimethoxyethan suspendiert und auf 80 °C über Nacht erhitzt.

Das Harz **177-1** und **177-2** wird abfiltriert und dreimal mit jeweils dreimal mit DMF, MeOH, Ethylacetat und DCM gewaschen und dann den unter AAV15 und AAV16 beschriebenen Durchführungen für die Pictet-Spengler-Reaktion und Dieckmann-Zyklisierung unterworfen.

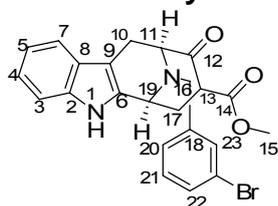
#### AAV19: Sonogashira -Kupplung auf HMBA-Harz mit **174e**

400 mg Harz **174-5** werden in einer Lösung aus 401.5 mg (0.348 mmol, 1Äqu.) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 32.3 mg (0.174 mmol, 0.5 Äqu.) CuI, und 354.9 mg (3.48 mmol, 10 Äqu.) Phenylacetylen in 20 % (vol/vol) Diisopropylethylamin in DMF suspendiert und auf 100 °C über Nacht erhitzt. Das Harz **177-3** wird abfiltriert und dreimal mit jeweils mit DMF, MeOH, Ethylacetat und DCM gewaschen und dann den unter AAV14 und AAV15 beschriebenen Durchführungen für die Pictet-Spengler-Reaktion und Dieckmann-Zyklisierung unterworfen.

Nach AAV3 und AAV14-16 wurden die nachfolgenden Verbindungen hergestellt. Die Reinheit bezieht sich auf die Reinheit im NMR. Für die Verbindungen **169-1** und **169-2** wurde vor AAV14 noch eine THP-Schützung nach [67] durchgeführt. Alle Verbindungen, die nur über LC-MS charakterisiert wurden, hatten eine Reinheit >99 %.

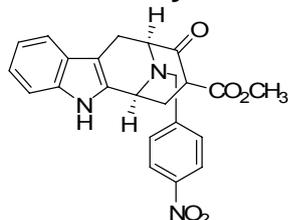
Die analytischen Daten von **144-1** in Lösung synthetisiert sind identisch mit denen von **144-1** (Schema 28), welches auf der festen Phase (Schema 29 und Abbildung 33) synthetisiert wurde.

#### **144-4:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3-brombenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



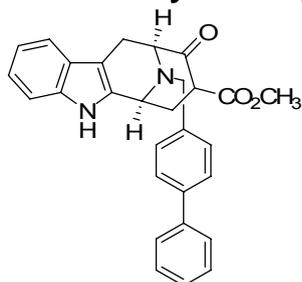
Ausbeute: 42.6 mg (59 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta = 7.67$  (s, 1H, 23-H), 7.53 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, 21-H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 7-H), 7.34-7.29 (m, 4H, 3-H + 5-H, 22-H + 20-H), 7.13 (dt, *J* = 1.0, 7.4 Hz, 1H, 4-H), 4.47 (dd, *J* = 5.6, 6.3 Hz, 1H, 11-H), 4.31 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, 16-H), 4.27-4.25 (m, 1H, 19-H), 3.84 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, 16-H), 3.33 (s, 3H, 15-H), 3.29-3.25 (m, 2H, 10-H), 2.50-2.32 (m, 1H, 13-H), 2.31-2.14 (m, 2H, 17-H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 448.0423 (M)<sup>+</sup>, gef. 448.0444.

**144-5:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(4-nitrobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



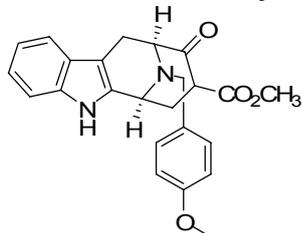
Ausbeute: 2.81 g (43 %) als oranges Öl;  $R_f$  (EE) = 0.62;  $[\alpha]_D^{25} = -89^\circ$  (c 0.8, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, Acetonitril- $d_3$ ):  $\delta = 9.46$  (brs, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.14 (dd,  $J = 4.7, 16.9$  Hz, 1H), 2.93 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 227.7, 165.2, 148.6, 132.4, 127.3, 125.3, 124.3, 123.4, 121.3, 119.9, 116.4, 113.2, 112.1, 106.9, 60.5, 60.3, 53.5, 51.4, 49.7, 29.2, 20.1$  ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$  419.1481 (M) $^+$ , gef. 419.1468.

**144-6:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(4-phenylbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



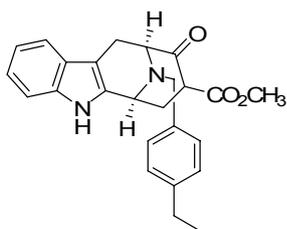
Ausbeute: 8.5 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.17 Min,  $m/z$  451 (M+H) $^+$ .

**144-7:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(4-methoxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



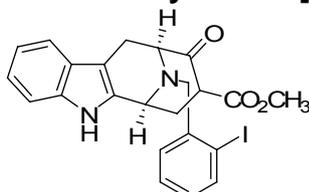
Ausbeute: 19.8 mg (33 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  6.43 Min,  $m/z$  405 (M+H) $^+$ .

**144-8:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(4-ethylbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



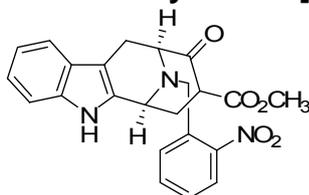
Ausbeute: 33.0 mg (52 %), braunes Öl;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -89^{\circ}$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 7.43\text{--}7.35$  (m, 4H), 7.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.88–3.85 (m, 1H), 3.52 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.24–2.16 (m, 1H), 2.83–2.78 (m, 1H), 2.71 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 1.81–1.76 (m, 1H), 1.53–1.48 (m, 1H), 1.21 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H) ppm; Reinheit = 93 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  388.1787 (M)<sup>+</sup>, gef. 388.1792.

**144-9:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2-jodbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



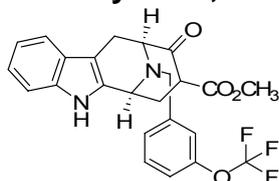
Ausbeute: 18.0 mg (23 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.01 Min,  $m/z$  501 (M+H)<sup>+</sup>.

**144-10:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2-nitrobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



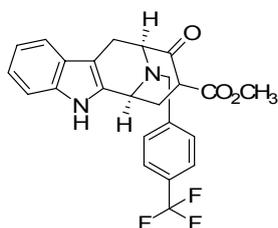
Ausbeute: 18.2 mg (26 %), braunes Öl;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -61^{\circ}$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.51$  (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.14–7.05 (m, 4H), 4.34–4.11 (m, 3H), 3.89 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 3.48–3.45 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30–3.26 (m, 1H), 2.51–2.20 (m, 3H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird durch das Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit > 99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$  419.1481 (M)<sup>+</sup>, gef. 419.1449.

**144-11:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3-trifluormethoxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



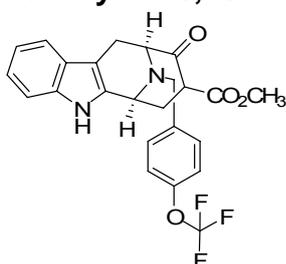
Ausbeute: 18.0 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.10 Min,  $m/z$  459 (M+H)<sup>+</sup>.

**144-12:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(4-trifluormethylbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



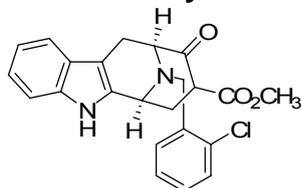
Ausbeute: 28.0 mg (37 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.06 Min,  $m/z$  443 (M+H)<sup>+</sup>.

**144-13:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(4-trifluormethoxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



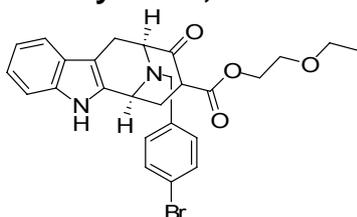
Ausbeute: 9.5 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS,  $R_t$  9.4,  $m/z$  459.2 (M+H)<sup>+</sup>.

**144-14:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2-chlorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 6.4 mg (10 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -106^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.81-7.74$  (m, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.27 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.93 (dd,  $J = 5.2, 5.3$  Hz, 1H), 4.69-4.65 (m, 2H), 4.44 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 4.7, 6.8$  Hz, 1H), 3.56-3.49 (m, 4H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.55-2.44 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird durch das Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 408.1241, gef. 408.1249.

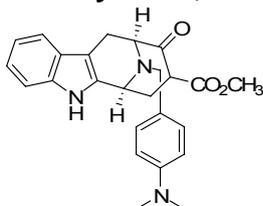
**144-15:(6S,10S)-Oxoethyloxoethyl-9-oxo-12-(4-brombenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 30.7 mg (44 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -101^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>-*d*6):  $\delta = 7.61$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.19 (t,  $J$

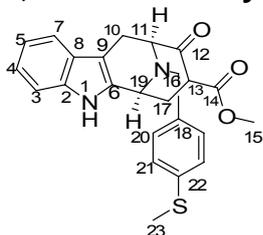
= 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J = 5.3, 8.1$  Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.06 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 3H), 2.31-2.18 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{26}H_{27}BrN_2O_4$  510.1154 (M)<sup>+</sup>, gef. 510.1159.

**144-16:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(4-(*N,N*-dimethylaminobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



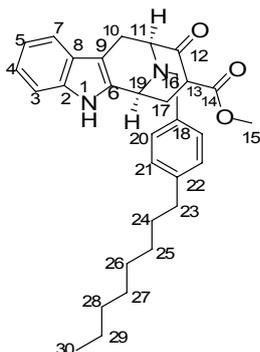
Ausbeute: 24.4 mg (37 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.50$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35-7.33 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 3H), 7.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.61 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25-3.19 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 6H), 2.53-2.40 (m, 3H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{25}H_{27}N_3O_3$  417.2052 (M)<sup>+</sup>, gef. 417.2059.

**144-17:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(4-methylthiobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



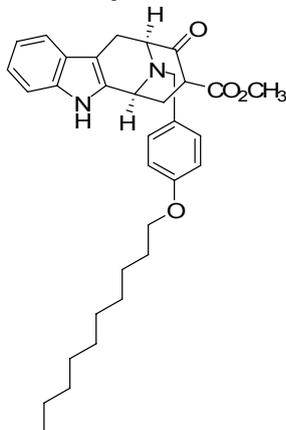
Ausbeute: 29.2 mg (44 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +154^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.56$  (dt,  $J = 1.0, 6.9$  Hz, 1H, 7-H), 7.39-7.36 (m, 3H, 20-H + 3-H), 7.30 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, 21-H), 7.19 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H, 5-H), 7.08 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H, 4-H), 4.79 (dd,  $J = 5.2, 8.0$  Hz, 1H, 11-H), 4.60-4.54 (m, 3H, 16-H + 19-H), 3.92 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H, 16-H), 3.49 (dd,  $J = 5.4, 16.4$  Hz, 1H, 10 $\beta$ -H), 3.35-2.25 (m, 4H, 10 $\alpha$ -H + 15-H), 2.57 (s, 3H, 23-H), 2.45-2.40 (m, 1H, 13-H), 2.38-2.31 (m, 2H, 17-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 198.4$  (C-12), 177.8 (C-14), 141.6 (C-22), 137.6 (C-2), 130.1 (C-6), 128.5 (C-18), 127.7 (C-8), 126.0 (C-20), 125.7 (C-21), 122.6 (C-5), 119.6 (C-4), 118.1 (C-7), 111.3 (C-3), 105.9 (C-9), 59.2 (C-11), 58.0 (C-19), 53.2 (C-16), 50.1 (C-10), 31.5 (C-13), 27.6 (C-23), 19.8 (C-17), 14.0 (C-23) (Das Signal für C-15 wurde vom Lösungsmittelsignal überlagert) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{24}H_{24}N_2O_3S$  420.1508 (M)<sup>+</sup>, gef. 420.1510.

**144-18:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(4-octylbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



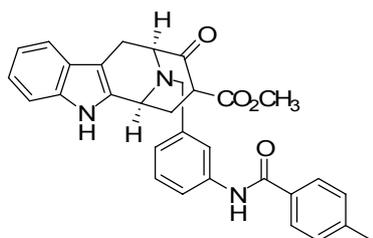
Ausbeute: 43.8 mg (57 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -89^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.56$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 7-H), 7.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, 20-H), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, 21-H), 7.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 3-H), 7.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 5-H), 7.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 4-H), 4.84 (dd,  $J = 4.7, 13.0$  Hz, 1H, 11-H), 4.68 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, 19-H), 4.60 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, 16-H), 3.94 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, 16-H), 3.51 (dd,  $J = 5.1, 8.2$  Hz, 1H, 10 $\beta$ -H), 3.47-3.26 (m, 4H, 10 $\alpha$ -H, 15-H), 2.65-2.55 (m, 2H, 23-H), 2.36-2.34 (m, 1H, 13-H), 2.21-2.14 (m, 1H, 24-H), 1.63-1.60 (m, 2H, 25-H), 1.31-1.27 (m, 9H, 24-H + 26-H + 27-H + 28-H + 29-H), 0.90 (t,  $J = 5.4$  Hz, 3H, 30-H) (Das Signal für 15-H wurde vom Lösungsmittelsignal überlagert);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 200.4$  (C-12), 173.2 (C-14), 141.1 (C-22), 137.6 (C-2), 130.8 (C-6), 129.1 (C-8), 128.2 (C-6), 128.1 (C-18), 125.9 (C-20), 122.7 (C-21), 119.4 (C-5), (C-4), 118.2 (C-7), 111.3 (C-3), 105.9 (C-9), 59.4 (C-11), 53.7 (C-19), 45.1 (C-16), 35.4 (C-15), 31.8 (C-13), 31.3 (C-23), 29.4 (C-24), 29.2 (C-25), 29.0 (C-26), 26.2 (C-27), 22.5 (C-28), 20.0 (C-29), 13.2 (C-17), 13.0 (C-30) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$  486.2883 (M) $^+$ , gef. 486.2880.

**144-19:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3-dodecyloxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



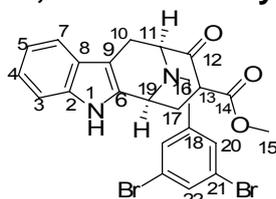
Ausbeute: 27.6 mg (31 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +40^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.56$ -7.52 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 3H), 7.19 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.20 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 15H), 0.99 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H) (das Signal der Protonen des Methylrestes wird durch das Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$  558.7507 (M) $^+$ , gef. 558.7528.

**144-20:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3(4-methyl-*N*-benzamidobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



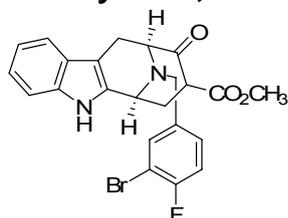
Ausbeute: 27.6 mg (27 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -71^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.63$  (d, H,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.34-7.24 (m, 4H), 7.20-7.06 (m, 3H), 4.33 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.15-4.12 (m, 3H), 3.47-3.39 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21-1.94 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird durch das Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$  507.2158 (M)<sup>+</sup>, gef. 507.2156.

**144-21:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3,5-dibrombenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



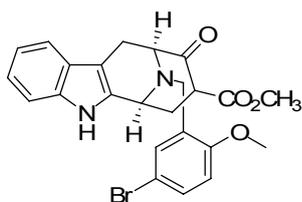
Ausbeute: 35.9 mg (39 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -165^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.82$  (s, 1H, 22-H), 7.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 3-H), 7.25 (dd,  $J = 1.2, 8.0$  Hz, 1H, 7-H), 7.21 (s, 2H, 20-H), 7.14 (dt,  $J = 1.0, 7.3$  Hz, 1H, 5-H), 7.03 (dt,  $J = 1.0, 7.3$  Hz, 1H, 4-H), 4.98 (brs, 1H, 11-H), 4.63 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H, 16-H), 4.31 (dd,  $J = 4.4, 5.5$  Hz, 1H, 16-H), 4.21-4.18 (m, 1H, 19-H), 3.52-3.44 (m, 2H, 10-H), 3.43 (s, 3H, 15-H), 2.56-2.50 (m, 1H, 13-H), 2.42-2.30 (m, 2H, 17-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 198.7$  (C-12), 168.5 (C-14), 132.3 (C-18), 130.5 (C-22), 121.7 (C-8), 121.6 (C-20), 119.3 (C-2), 119.0 (C-6), 118.2 (C-21), 117.9 (C-5), 116.1 (C-4), 115.8 (C-7), 114.4 (C-3), 111.3 (C-9), 70.2 (C-11), 57.7 (C-19), 51.9 (C-16), 51.7 (C-15), 40.2 (C-10), 36.1 (C-13), 25.3 (C-17) ppm; Reinheit = 92 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$  529.9841 (M)<sup>+</sup>, gef. 529.9841.

**144-22:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3-brom-4-fluorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



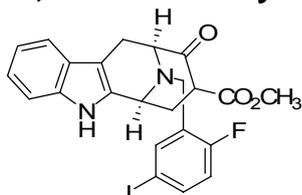
Ausbeute: Ausbeute: 34.1 mg, 0.072 mmol (46 %) als gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +22^\circ$  (c 0.5, MeOH); HPLC-MS:  $R_t$  6.45 min,  $m/z$  471.1 (M+H)<sup>+</sup>.

**144-23:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3-brom-3-methoxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



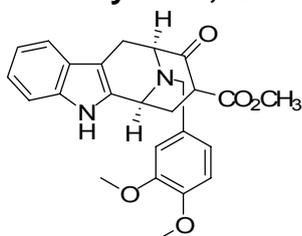
Ausbeute: 32.7 mg (43 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.51$  (td,  $J = 1.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (td,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.03 (dt,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.15 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 4.4, 9.6$  Hz, 0.5H), 3.59 (dd,  $J = 4.4, 10.6$  Hz, 0.5H), 3.37 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird durch das Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit = 91 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_4$  482.0841 (M)<sup>+</sup>, gef. 482.0849.

**144-24:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2-fluor-5-jodbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 13.7 mg (18 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -88^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.99$  (dd,  $J = 1.1, 7.6$  Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.95 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.57 (dd,  $J = 5.8, 7.2$  Hz, 1H), 4.39-3.37 (m, 1H), 4.30 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.33-3.25 (m, 5H), 2.38-3.24 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz):  $\delta = 202.3, 177.2, 160.4, 142.3, 140.0, 137.4, 130.5, 127.7, 122.1, 199.3, 117.9, 117.8, 117.6, 116.8, 115.2, 105.7, 58.7, 56.7, 43.8, 30.6, 28.0, 27.9$  ppm; Reinheit > 99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FIN}_2\text{O}_3$  518.0503 (M)<sup>+</sup>, gef. 518.0509.

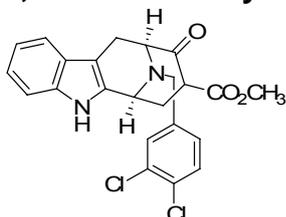
**144-25:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 23.6 mg (35 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -58^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.57$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 7.02-6.79 (m, 2H), 4.87 (dd,  $J = 5.8, 8.1$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 3.83-3.79 (m, 6H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.71-2.53 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird durch das Lösungsmittelsignal bei 3.33

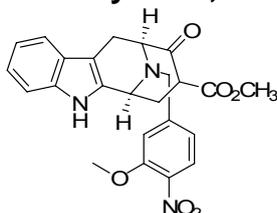
ppm überdeckt) ppm; Reinheit=93 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{25}H_{26}N_2O_5$  434.1842 ( $M$ )<sup>+</sup>, gef. 434.1855.

**144-26:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3,4-dichlorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



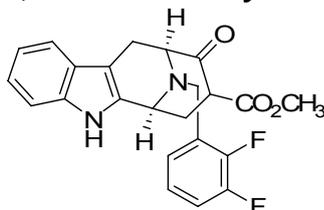
Ausbeute: 39.1 mg, 0.088 mmol (56 %) als gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +58^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $CH_3CN-d_3$ ):  $\delta = 7.79$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 4.72-4.69 (m, 0.5H, Keto-Form), 4.51 (d, 0.4H, Enol-Form), 4.42-4.40 (m, 0.4H, Enol-Form), 4.26-4.20 (m, 1.2H), 3.95 (d,  $J = 13.5$  Hz, 0.5H, Keto-Form), 3.68 (d,  $J = 13.5$  Hz, 0.5H, Keto-Form), 3.53 (dd,  $J = 5.2, 11.4$  Hz, 0.6H), 3.50-3.47 (m, 3.4H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.33-3.28 (m, 1H) ppm; Reinheit>99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_3$  442.0851 ( $M$ )<sup>+</sup>, gef. 442.0838.

**144-27:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3-methoxy-4-nitrobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 38.3 mg (54 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -91^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta = 8.12$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.16-7.02 (m, 2H), 4.59-4.51 (m, 2H), 4.26 (s, 4H), 4.01 (dd,  $J = 2.4, 9.1$  Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.21-3.03 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H) ppm; Reinheit>99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{24}H_{23}N_3O_6$  449.1587 ( $M$ )<sup>+</sup>, gef. 449.1599.

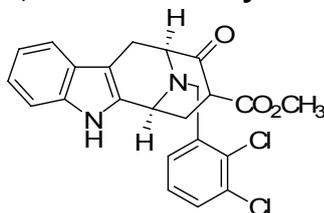
**144-28:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3,4-difluorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 24.4 mg (35 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +53^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta = 7.49$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.11 (dt,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.05-7.03 (m, 3H), 4.37 (dd,  $J = 5.6, 9.0$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 4.4, 8.0$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.28-

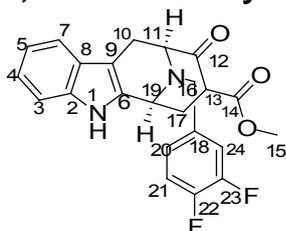
2.22 (m, 1H) ppm; Reinheit>99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{20}F_2N_2O_3$  410.1442 (M)<sup>+</sup>, gef. 410.1449.

**144-29:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2,3-dichlorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



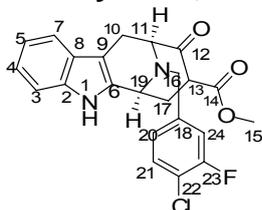
Ausbeute: 23.5 mg (25 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -43^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.68-7.65$  (m, 2H), 7.54-7.38 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.50 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.22-4.20 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird durch das Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit=91 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_3$  442.0851 (M)<sup>+</sup>, gef. 442.0869.

**144-30:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3,4-difluorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



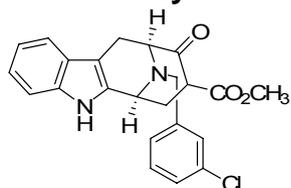
Ausbeute: 33.0 mg, (51 %) als gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +199^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.52-7.49$  (m, 3H, 20-H + 21-H + 24-H), 7.34 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, 3-H), 7.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, 7-H), 7.13 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H, 5-H), 7.07 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H, 4-H), 4.54 (dd,  $J = 5.4, 10.1$  Hz, 1H, 11-H), 4.35-4.29 (m, 2H, 16 $\beta$ -H + 11-H), 3.84 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H, 16 $\alpha$ -H), 3.45-3.41 (m, 1H, 10 $\beta$ -H), 3.39-3.22 (m, 4H, 10 $\alpha$ -H + 15-H) 2.56-2.49 (m, 1H, 13-H), 2.36-2.28 (m, 1H, 17-H), 2.06-1.98 (m, 1H, 17-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz):  $\delta = 199.9$  (C-12), 175.8 (C-14), 146.3 (C-23), 143.0 (C-22), 141.3 (C-18), 140.7 (C-2), 137.1 (C-6), 133.2 (C-8), 126.9 (C-20), 121.3 (C-5), 118.8 (C-4), 117.6 (C-7), 115.3 (C-24), 110.8 (C-21), 106.6 (C-9), 56.7 (C-11), 56.1 (C-19), 50.6 (C-16), 29.9 (C-15), 28.6 (C-10), 23.0 (C-13), 21.0 (C-17) ppm; Reinheit>99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{20}F_2N_2O_3$  410.1442 (M)<sup>+</sup>, gef. 410.1459.

**144-31:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(4-chlor-3-fluorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



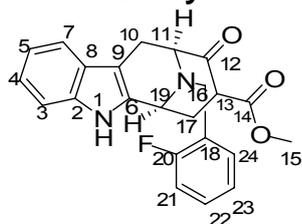
Ausbeute: 21.2 mg, 0.041 mmol (34 %) als gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta = 7.80$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 21-H), 7.40-7.37 (m, 2H, 20-H + 24-H), 7.55 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 7-H), 7.52-7.50 (m, 1H, 3-H), 7.42 (dt,  $J = 1.0$ , 7.0 Hz, 1H, 5-H), 7.36 (dt,  $J = 1.0$ , 7.0 Hz, 1H, 4-H), 4.75 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, 19-H), 4.63-4.58 (m, 2H, 11-H + 16-H), 4.43 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H, 16-H), 3.61 (s, 3H, 15-H), 3.36-3.33 (m, 2H, 10-H), 2.58-2.52 (m, 1H, 13-H), 2.46-2.33 (m, 2H, 17-H) ppm; Reinheit = 93 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_3$  426.1146 (M) $^+$ , gef. 426.1133.

**144-32:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3-chlorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



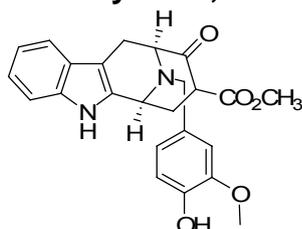
Ausbeute: 24.9 mg (35 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  6.56 min,  $m/z$  410.1 (M+H) $^+$ .

**144-33:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3-chlorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 35.9 mg (58 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +186^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta = 7.67$  (dt,  $J = 1.8$ , 7.6 Hz, 1H, 23-H), 7.53 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, 7-H), 7.47-7.44 (m, 1H, 24-H), 7.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, 3-H), 7.28 (dt,  $J = 1.0$ , 7.4 Hz, 1H, 5-H), 7.18-7.13 (m, 2H, 22-H + 21-H), 7.04 (dt,  $J = 1.0$ , 7.4 Hz, 1H, 4-H), 4.69 (dd,  $J = 5.3$ , 9.8 Hz, 1H, 11-H), 4.48-4.42 (m, 2H, 16-H + 19-H), 4.22 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, 16-H), 3.44-3.41 (m, 1H, 10 $\beta$ -H), 3.40-2.26 (m, 4H, 10 $\alpha$ -H + 15H), 2.56-2.50 (m, 1H, 13-H), 2.35-2.18 (m, 2H, 17-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz):  $\delta = 201.4$  (C-12), 177.5 (C-14), 142.8 (C-20), 140.0 (C-2), 138.4 (C-6), 137.9 (C-8), 137.5 (C-24), 132.9 (C-22), 126.2 (C-18), 124.8 (C-23), 122.2 (C-5), 119.4 (C-4), 117.9 (C-12), 111.2 (C-3), 105.8 (C-7), 103.2 (C-9), 64.5 (C-11), 57.8 (C-19), 41.2 (C-16), 38.6 (C-15), 29.5 (C-10), 26.1 (C-17), 23.0 (C-13) ppm; Reinheit > 99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3$  392.1536 (M) $^+$ , gef. 392.1548.

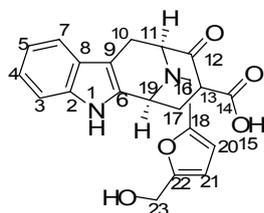
**144-34:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 29.9 mg (45 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +102^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta = 7.69$ -7.36 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 3H), 3.88 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.47-3.35 (m, 2H), 2.40-2.36 (m,

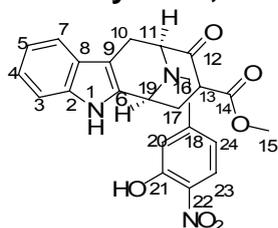
1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 1H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird durch das Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit =86 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{24}H_{24}N_2O_5$  420.1685 (M)<sup>+</sup>, gef. 420.1685.

**144-35:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(5-hydroxymethylfuran-2-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[*b*]indol-8-carboxylat**



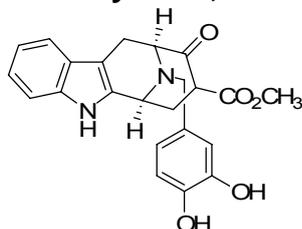
Ausbeute: 35.9 mg, (57 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -111^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.45$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 7-H), 7.30 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 3-H), 7.08 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 5-H), 7.00 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 4-H), 6.36 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, 21-H), 6.27 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, 20-H), 4.48 (s, 2H, 23-H), 4.47-4.45 (m, 1H, 11-H), 4.29-4.26 (m, 2H, 19-H + 16-H), 3.96 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, 16-H), 3.27 (s, 3H, 15-H), 3.26-3.14 (m, 2H, 10-H), 2.53-2.49 (m, 1H, 13-H), 2.30-2.20 (m, 2H, 17-H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{22}H_{22}N_2O_5$  394.4205 (M)<sup>+</sup>, gef. 394.4209.

**144-36:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(4-hydroxy-3-nitrobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[*b*]indol-8-carboxylat**



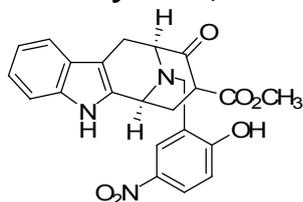
Ausbeute: 34.1 mg (49 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -66^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 8.08$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 24-H), 7.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 23-H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 7-H), 7.25 (s, 1H, 20-H), 7.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 3-H), 7.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 5-H), 7.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 4-H), 4.35 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, 11-H), 4.22 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H, 16-H), 4.16 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, 16-H), 3.82 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H, 19-H), 3.30 (s, 3H, 15-H), 3.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H, 10-H), 2.53-2.46 (m, 1H, 13-H), 2.35-2.29 (m, 1H, 17-H), 2.17-2.14 (m, 1H, 17-H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{21}N_3O_6$  435.1430 (M)<sup>+</sup>, gef. 435.1439.

**144-37:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3,4-dihydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



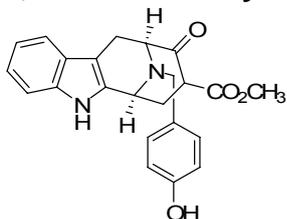
Ausbeute: 13.0 mg (24 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.2 min, 407.4 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**144-38:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



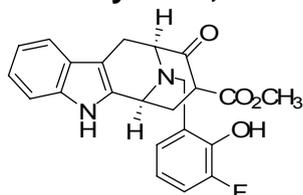
Ausbeute: 17.2 mg (25 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +9^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = 8.12 (dd, *J* = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dt, *J* = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird durch das Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit = 84 %; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> 435.1430 (M)<sup>+</sup>, gef. 435.1444.

**144-39:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(4-hydroxy-benzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



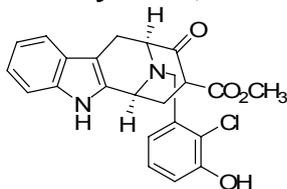
Ausbeute: 17.2 mg (19 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -2^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7.28-7.19 (m, 4H), 6.95-6.85 (m, 4H), 4.36-4.22 (m, 3H), 3.90-3.88 (m, 1H), 3.46-3.32 (m, 5H), 2.55-2.42 (m, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H) ppm; Reinheit = 85 %; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 390.1580 (M)<sup>+</sup>, gef. 390.1580.

**144-40:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2-hydroxy-5-fluorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



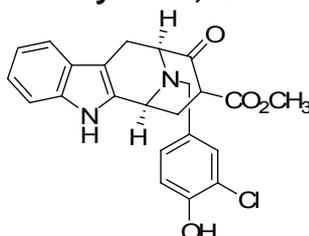
Ausbeute: 41.7 mg (51 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -41^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 5.0, 16.1 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.14 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 4.7, 16.9 Hz, 1H), 3.40-3.27 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (DEPT, 125 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = 208.0, 178.3, 154.1, 145.9, 138.7, 128.3, 127.4, 122.8, 127.4, 120.8, 120.7, 120.6, 118.1, 117.9, 110.5, 106.9, 60.1, 58.8, 49.3, 32.2, 29.2 ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 408.1485 (M)<sup>+</sup>, gef. 408.1489.

**144-41:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2-chlor-3-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



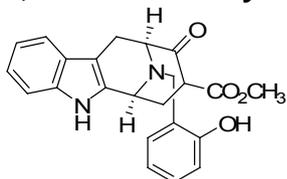
Ausbeute: 36.2 mg (54 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -71^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.51$  (td,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.33 (td,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.12 (dt,  $J = 1.2, 7.4$  Hz, 1H), 7.06 (dt,  $J = 1.2, 7.4$  Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1H), 4.41 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 3H), 3.36-3.29 (m, 4H), 3.24 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 178.9, 155.7, 148.9, 133.5, 131.6, 129.8, 124.2, 123.7, 122.28, 121.4, 120.8, 119.3, 118.2, 117.9, 112.4, 107.2, 60.1, 59.0, 52.3, 49.9, 32.6$  ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$  424.1190 ( $\text{M}^+$ ), gef. 424.1172.

**144-42:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3-chlor-4-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



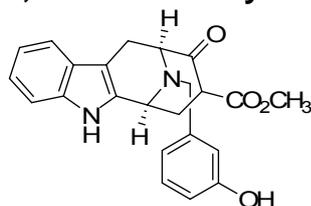
Ausbeute: 19.9 mg (32 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +13^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.55$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.25 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.20 (dt,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.56 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.90 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.47-3.34 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird durch das Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit =94 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$  424.1190 ( $\text{M}^+$ ), gef. 424.1199.

**144-43:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



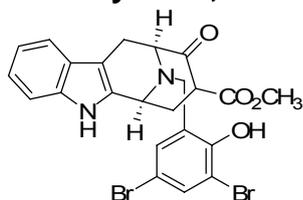
Ausbeute: 25.3 mg (41 %) als gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +188^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.58$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.18 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 4.61 (brs, 1H), 4.56 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.85-3.52 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 1H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird durch das Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  390.1580 ( $\text{M}^+$ ), gef. 390.1555.

**144-44:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



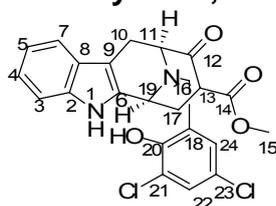
Ausbeute: 26.5 mg, 0.068 mmol (43 %) als gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +159^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.29$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 4H), 6.82 (brs, 1H), 6.77-6.75 (dd,  $J = 1.2, 7.3$  Hz, 1H), 4.86 (dd,  $J = 7.2, 11.1$  Hz, 1H), 4.59-4.56 (m, 2H), 4.09 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.89-3.41 (m, 5H), 2.83-2.54 (m, 1H), 2.41-3.32 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 2H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  390.1580 (M)<sup>+</sup>, gef. 390.1588.

**144-45:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3,5-dibrom-2-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



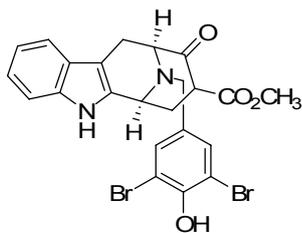
Ausbeute: 53.2 mg (44 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -121^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.56$  (dt,  $J = 0.8, 7.6$  Hz, 1H), 7.37 (td,  $J = 0.8, 7.6$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.18 (dt,  $J = 1.0, 7.4$  Hz, 1H), 7.11-7.09 (dt,  $J = 1.0, 7.4$  Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 4.99 (brs, 1H), 4.65 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J = 0.8, 5.8$  Hz, 1H), 3.99 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.54-3.33 (m, 2H), 2.59-2.45 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird von dem Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4$  548.2239 (M)<sup>+</sup>, gef. 548.2250.

**144-46:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3,5-dichlor-2-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



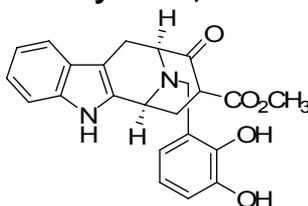
Ausbeute: 41.3 mg (54 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +98^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.17$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 3-H), 7.98 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, 7-H), 6.75 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 5-H), 6.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 4-H), 6.58 (s, 1H, 24-H), 6.50 (s, 1H, 22-H), 4.28-4.25 (m, 3H, 16-H + 11-H), 3.89-3.85 (m, 1H, 19-H), 3.33-2.89 (m, 5H, 10-H + 15-H), 2.61-2.58 (m, 2H, 17-H), 2.45-2.36 (m, 1H, 13-H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$  458.0800 (M)<sup>+</sup>, gef. 458.0808

**144-47:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(3,5-dibrom-4-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



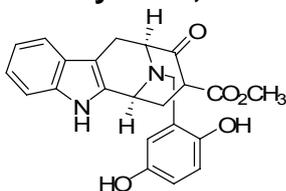
Ausbeute: 40.3 mg (45 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -54^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.57$  (s, 2H), 7.26 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.33-4.20 (m, 3H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird von dem Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrN}_2\text{O}_4$  545.9790 (M) $^+$ , gef. 545.9796

**144-48:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2,3-dihydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



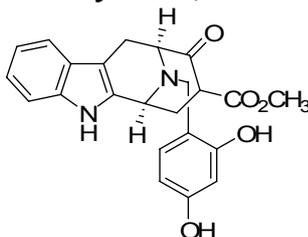
Ausbeute: 28.2 mg (33 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.0 min, 407.4 (M+H) $^+$ .

**144-49:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2,5-dihydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 13.6 mg (21 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.49$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.81 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 4.21-4.13 (m, 2H), 3.55-3.17 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird von dem Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit =83 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  406.1529 (M) $^+$ , gef. 406.1551.

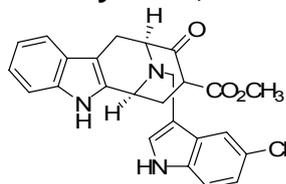
**144-50:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2,4-dihydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 12.3 mg (19 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 23^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.80$ -7.76 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.29 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 14.0$  Hz,

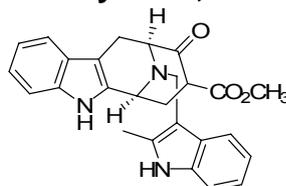
1H), 4.21 (brs, 1H), 4.03 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit =88 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{22}N_2O_5$  406.1529 (M)<sup>+</sup>, gef. 406.1539.

**144-51:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((5-chlor-1H-indol-3-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



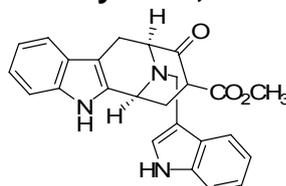
Ausbeute: 9.9 mg, 0.022 mmol (13 %) als braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +176^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.88$ -7.79 (m, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.18-7.01 (m, 4H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.92-3.90 (m, 3H), 3.44-3.22 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit =94 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{25}H_{22}ClN_3O_3$  447.9135 (M)<sup>+</sup>, gef. 447.9120.

**144-52:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((2-methyl-1H-indol-3-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



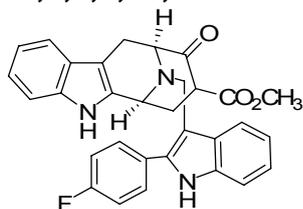
Ausbeute: 21.8 mg (32 %),  $[\alpha]_D^{25} = 8^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.92$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.31-7.08 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 4.42 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.24 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 5.6, 7.2$  Hz, 1H), 3.49-3.46 (m, 2H), 2.37-2.27 (m, 3H), 2.25 (s, 3H) ppm; Reinheit =89 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{26}H_{25}N_3O_3$  427.1896 (M)<sup>+</sup>, gef. 427.1899.

**144-53:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((1H-indol-3-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



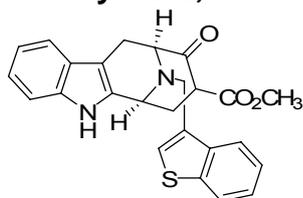
Ausbeute: 25.8 mg (39 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 67^\circ$  (c 1.0, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.55$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.08 (dt,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.05 (dt,  $J = 1.0, 7.1$  Hz, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 4.94 (dd,  $J = 5.4, 8.0$  Hz, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 4.49 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 5.8, 16.1$  Hz, 1H), 3.45-3.27 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 2H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{25}H_{23}N_3O_3$  413.1739 (M)<sup>+</sup>, gef. 413.1710.

**144-54:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2(4-fluorphenyl(1H-indol-3-yl))methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



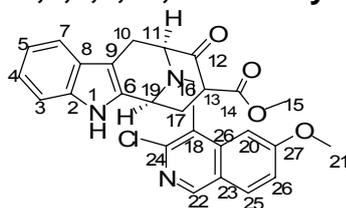
Ausbeute: 17.8 mg (22 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +134^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 8.05$  (td,  $J = 1.0, 8.0$  Hz, 2H), 7.66 (td,  $J = 1.0, 8.0$  Hz, 2H), 7.52-7.46 (td,  $J = 1.0, 8.2$  Hz, 2H), 7.34-7.30 (td,  $J = 1.0, 8.2$  Hz, 2H), 7.15 (dt,  $J = 1.0, 7.4$  Hz, 2H), 7.06 (dt,  $J = 1.0, 7.4$  Hz, 2H), 4.63 (dd,  $J = 4.2, 6.1$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.22 (dd,  $J = 4.0, 5.4$  Hz, 1H), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.22-2.08 (m, 2H) ppm (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$  507.5548 ( $\text{M}^+$ ), gef. 507.5565.

**144-55:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((benzo[b]thiophen-3-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 24.8 mg (36 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +165^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.57$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.39 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.20 (dt,  $J = 1.0, 7.3$  Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 4.59 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.58 (dd,  $J = 2.1, 5.6$  Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.97 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.27-2.06 (m, 2H) ppm; Reinheit > 99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  430.1351 ( $\text{M}^+$ ), gef. 430.1355.

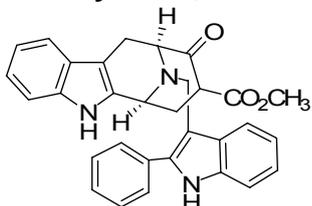
**144-56:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((2-chlor-6-methoxy-chinolin-3-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 51.2 mg (50 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -41^\circ$  (c 0.7, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 8.12$  (s, 1H, 22-H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, 25-H), 7.62 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 3-H), 7.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 7-H), 7.28 (dd,  $J = 2.0, 7.8$  Hz, 1H, 26-H), 7.25-7.22 (m, 2H, 4-H + 20-H), 7.10 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 5-H), 4.73 (m, 1H, 11-H), 4.36 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H, 16-H), 4.04 (s, 2H, 16-H, 19-H), 3.89 (s, 3H, 21-H), 3.51-3.38 (m, 2H, 10-H), 3.33 (s, 3H, 15-H), 2.63-2.59 (m, 1H, 13-H), 2.45-2.37 (m, 1H, 17-H), 2.34-2.26 (m, 1H, 17-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 160.2$  (C-14), 158.3 (C-28), 143.8 (C-24), 142.6 (C-22), 138.8 (C-2), 132.1 (C-6), 129.2 (C-25), 127.3 (C-6), 127.1 (C-27), 123.8 (C-18), 123.7 (C-8), 121.0 (C-23), 120.9 (C-26), 119.6 (C-5), 119.4 (C-4), 112.6 (C-6), 111.1 (C-7), 107.5 (C-3), 107.4 (C-20), 106.7 (C-9), 60.0 (C-11),

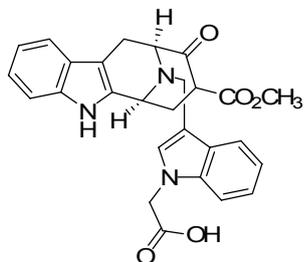
59.4 (C-19), 59.3 (C-15), 56.2 (C-21), 54.4 (C-16), 51.0 (C-10), 36.4 (C-13), 12.9 (C-17) ppm; Reinheit > 99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{27}H_{24}ClN_3O_4$  489.1455 (M)<sup>+</sup>, gef. 489.1474.

**144-57: (6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2-phenyl(1H-indol-3-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



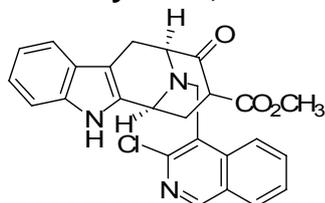
Ausbeute: 17.1 mg (20 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.5 min,  $m/z$  512.6 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit > 99 %.

**144-58: (6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((5-chlor-1H-indol-3-yl-essigsäure)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



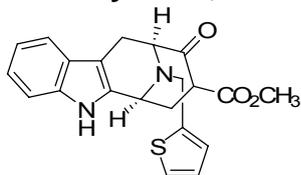
Ausbeute: 11.3 mg (15 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = 78^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 8.82$  (s, 1H), 7.87-7.71 (m, 2H), 7.72 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.21 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.58-4.56 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 4H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.53-3.31 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H) (das Signal der Protonen des Methylrestes wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit = 93 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{27}H_{25}N_3O_5$  471.1794 (M)<sup>+</sup>, gef. 471.1799.

**144-59: (6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((2-chlor-chinolin-3-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



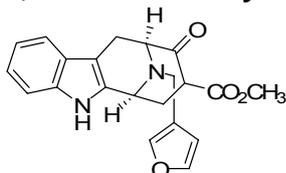
Ausbeute: 42.5 mg (58 %),  $[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 8.28$  (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.72 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.13 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylrestes wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit > 99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{26}H_{22}ClN_3O_3$  459.1350 (M)<sup>+</sup>, gef. 459.1360.

**144-60:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((thiophene-2-yl)methyl))-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



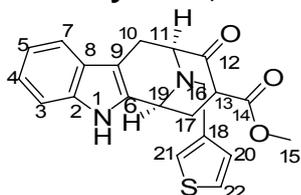
Ausbeute: 14.5 mg (24 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +78^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.87$  (dd,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 7.2, 8.0$  Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 2H), 4.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.18 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.32 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.32-2.14 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit =93 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  380.4601 (M)<sup>+</sup>, gef. 380.4609.

**144-61:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((furan-3-yl)methyl))-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



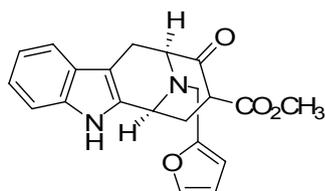
Ausbeute: 27.9 mg (48 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -134^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.66$  (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.23 (dt,  $J = 1.0, 7.0$  Hz, 1H), 7.10 (dt,  $J = 1.0, 7.0$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J = 4.8, 11.9$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.05 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 0.4H), 3.20-3.15 (m, 0.6H), 3.30-2.88 (m, 2H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  364.1423 (M)<sup>+</sup>, gef. 364.1423.

**144-62:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((thiophen-3-yl)methyl))-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



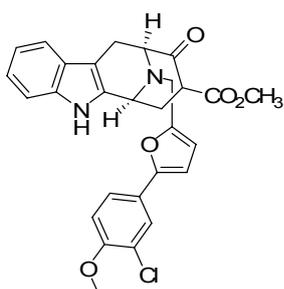
Ausbeute: 27.3 mg (45 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -86^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.57$ -7.54 (m, 2H, 20-H + 7-H), 7.53 (s, 1H, 22-H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 3-H), 7.29 (dd,  $J = 1.6, 5.0$  Hz, 1H, 5-H), 7.19 (dt,  $J = 1.2, 7.0$  Hz, 1H, 4-H), 7.09 (dt,  $J = 1.2, 7.0$  Hz, 1H, 21-H), 4.76-4.74 (m, 1H, 11-H), 4.62 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H, 16-H), 4.60-4.57 (m, 1H, 19-H), 4.14 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H, 16-H), 3.49 (dd,  $J = 5.6, 16.8$  Hz, 1H, 10 $\beta$ -H), 3.44-3.41 (m, 4H, 10 $\alpha$ -H + 15-H), 2.37-2.28 (m, 3H, 13-H + 17-H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  380.4601 (M)<sup>+</sup>, gef. 380.4618.

**144-63:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((furan-2-yl)methyl))-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



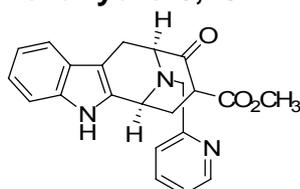
Ausbeute: 7.8 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.5 min,  $m/z$  386 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**144-64: (6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(5-(3-chlor-4-methoxyphenyl)furan-2-ylmethyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



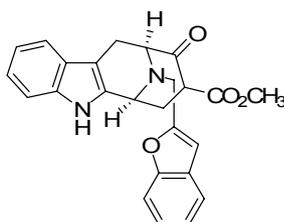
Ausbeute: 45.2 mg (56 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -45^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.83$  (dd,  $J = 1.0, 8.3$  Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.48 (dd,  $J = 2.0, 7.8$  Hz, 1H), 7.32-7.10 (m, 3H), 6.99-6.73 (m, 2H), 6.70-6.61 (m, 1H), 4.63 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.21-3.35 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61-3.41 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.32-2.10 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit =95 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{28}H_{25}ClN_2O_5$  504.1452 ( $M$ )<sup>+</sup>, gef. 504.1459.

**144-65: (6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(2-pyridin-1-ylmethyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 33.6 mg (56 %), braunes Öl; HPLC-MS,  $R_t$  9.1 min,  $m/z$  376.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

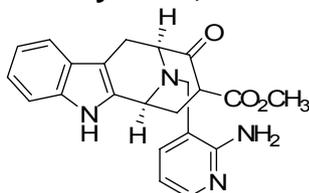
**144-66: (6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((benzofuran-2-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 11.3 mg, 0.027 mmol (17 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -58^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.63$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 1.3, 8.0$  Hz,

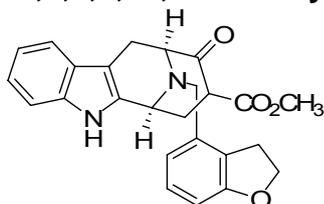
1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.16 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.04 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.70 (brs, 1H), 4.64-4.61 (m, 2H), 4.29 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.47-3.24 (m, 5H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 2H) ppm; Reinheit =94 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{22}H_{22}N_2O_4$  414.4532 (M)<sup>+</sup>, gef. 414.4549.

**144-67:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-((2-aminopyridin-5-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



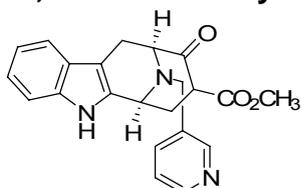
Ausbeute: 33.4 mg (54 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -106^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 8.56$  (brs, 1H), 8.31 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.00 (dt,  $J = 1.2, 6.8$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.20 (dd,  $J = 4.8, 12.0$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.80 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.51 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{22}H_{22}N_4O_3$  390.1692 (M)<sup>+</sup>, gef. 390.1695.

**144-68:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



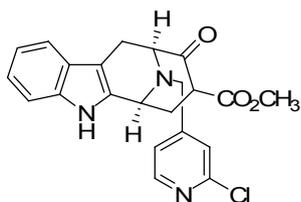
Ausbeute: 12.6 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS,  $R_t$  6.3,  $m/z$  417.2 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit >99 %.

**144-69:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((pyridin-3-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



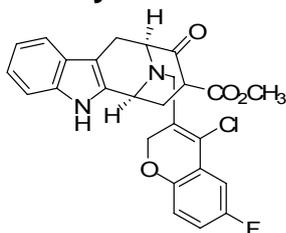
Ausbeute: 36.2 mg (61 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -194^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 8.90$  (s, 1H), 8.72 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 5.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.10 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H), 7.00 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.88 (dd,  $J = 4.3, 10.0$  Hz, 1H), 3.76 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 201.7, 177.3, 156.1, 154.8, 137.4, 126.4, 122.0, 120.1, 119.2, 117.8, 117.3, 117.0, 111.1, 106.1, 103.0, 57.9, 57.4, 52.8, 29.5, 28.0, 23.0, 17.4$  ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{22}H_{21}N_3O_3$  375.1583 (M)<sup>+</sup>, gef. 375.1588.

**144-70:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((2-chloropyridin-4-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



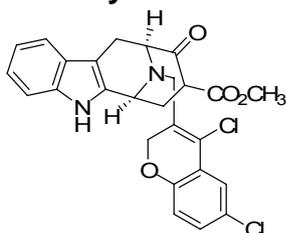
Ausbeute: 15.7 mg (24 %), braunes Öl;  $R_f$  7.2,  $m/z$  410.2 (M+H)<sup>+</sup>.

**144-71: (6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((6-chloro-4-fluoro-4a,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cyclooct[b]indol-8-carboxylat**



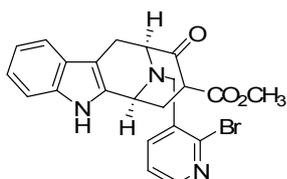
Ausbeute: 16.1 mg, 0.033 mmol (21 %) als gelber, amorpher Feststoff;  $[\alpha]_D^{25} = -78^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.85\text{--}7.61$  (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 3H), 6.71 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.58-4.56 (m, 3H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.51-2.29 (m, 3H), ppm (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_4$  480.9153 (M)<sup>+</sup>, gef. 480.9164.

**144-72: (6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((4,6-dichlor-4a,8a-dihydro-2H-chromen-3-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



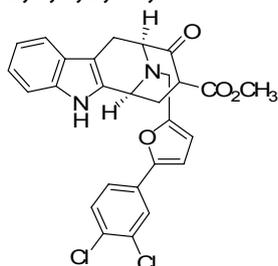
Ausbeute: 44.6 mg, 0.089 mmol (56 %) als gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +199^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.65$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.24-7.04 (m, 2H), 6.71 (t,  $J = 7.2$  Hz, 0.5H), 6.61 (t,  $J = 7.2$  Hz, 0.5H), 4.59-4.56 (m, 0.5H), 4.55-4.44 (m, 0.5H), 4.27-4.19 (m, 3H), 4.13 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.63-3.21 (m, 5H), 2.51-2.46 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$  497.3698 (M)<sup>+</sup>, gef. 497.3669.

**144-73: (6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((2-bromopyridin-3-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



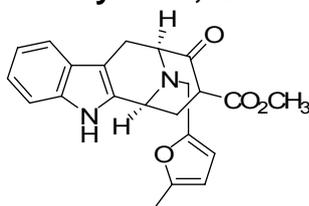
Ausbeute: 34.8 mg (48 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -89^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 8.20$  (dd,  $J = 1.0, 4.5$  Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J = 1.2, 6.0$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 4.65 (brs, 1H), 4.55 (brs, 1H), 4.43 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.44-3.31 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3$  453.0688 (M)<sup>+</sup>, gef. 453.0661.

**144-74:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(5-(3,4-dichlorphenyl)furan-2-yl-Methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 45.2 mg (61 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +59^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.87$  (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 2.0, 8.6$  Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.14 (dt,  $J = 1.0, 7.1$  Hz, 1H), 7.07 (dt,  $J = 1.0, 7.1$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.86-4.80 (m, 2H), 4.70 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 5.6, 12.1$  Hz, 1H), 3.35 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm. HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$  508.0957 (M)<sup>+</sup>, gef. 508.0959.

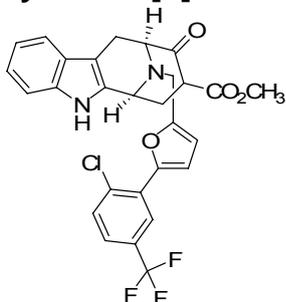
**144-75:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(5-methylfuran-2-yl)methyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 29.6 mg, 0.078 mmol (49 %) als gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -71^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.52$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.17 (dt,  $J = 1.0, 7.0$  Hz, 1H), 7.08 (dt,  $J = 1.0, 7.0$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.04 (dd,  $J = 1.0, 3.1$  Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 2H), 4.57 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 16.1, 5.6$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 197.4, 177.3, 154.5, 137.5, 126.0, 124.4, 122.4, 119.5, 118.0, 114.1,$

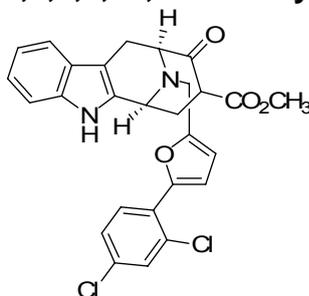
111.2, 106.9, 105.8, 59.7, 57.7, 42.3, 31.1, 27.6, 27.7, 20.0, 12.2 ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{22}H_{22}N_2O_4$  378.4211 (M)<sup>+</sup>, gef. 378.4211.

**144-76: (6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-((5-(2-chlor-5(trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



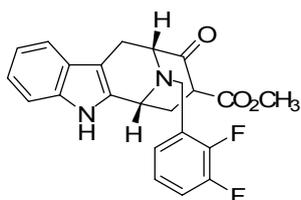
Ausbeute: 37.3 mg (43 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -87^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 8.17$  (s, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 1.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.15 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H), 7.07 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.68-4.62 (m, 2H), 4.59 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.48-3.33 (m, 2H), 2.58-2.39 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit = 92 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{28}H_{22}ClF_3N_2O_4$  542.1220 (M)<sup>+</sup>, gef. 542.1229.

**144-77: (6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(5-(2,4-dichlorphenyl)furan-2-yl-methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



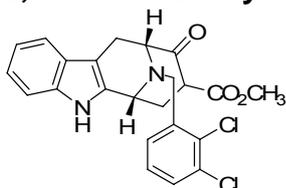
Ausbeute: 41.5 mg (51 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +12^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.96$  (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.50 (dt,  $J = 0.7, 8.8$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 2.1, 8.8$  Hz, 1H), 7.32 (dt,  $J = 0.7, 8.8$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.14 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H), 7.04 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H), 4.65 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.52 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.47-3.27 (m, 5H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 2H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{27}H_{22}Cl_2N_2O_4$  509.3806 (M)<sup>+</sup>, gef. 509.3791.

**163-1: (6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(2,3-difluorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



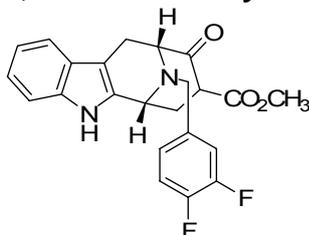
Ausbeute: 24.9 mg (35 %), braunes Öl; HPLC-MS,  $R_t$  7.3 min, 433.1 (M+H)<sup>+</sup>.

**163-2:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(2,3-dichlorobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



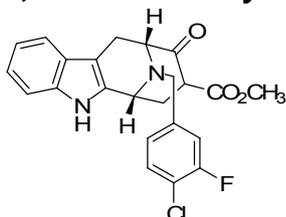
Ausbeute: 23.2 mg (24 %), braunes Öl; HPLC-MS,  $R_t$  6.3 min, 443.1 (M+H)<sup>+</sup>.

**163-3:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(3,4-difluorobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



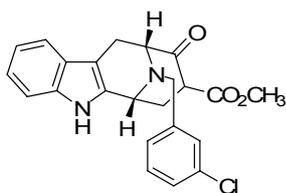
Ausbeute: Ausbeute: 21.5 mg (24 %) als gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +199^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.50$ -7.49 (m, 2H), 7.34 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J = 5.4, 10.1$  Hz, 1H), 4.28-4.23 (m, 2H), 3.79 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.32-2.30 (m, 1H), 2.18-1.14 (m, 1H) (das Signal der Protonen des Methylrestes wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 410.1442 (M)<sup>+</sup>, gef. 410.1451.

**163-4:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(3-chloro-4-fluorobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



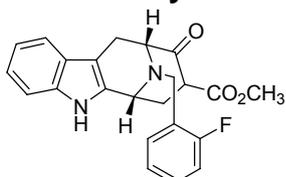
Ausbeute: 36.2 mg (53 %), braunes Öl; HPLC-MS,  $R_t$  7.3 min, 427.1 (M+H)<sup>+</sup>.

**163-5:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(3-chlorobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 28.1 mg (39 %), braunes Öl; HPLC-MS,  $R_t$  7.3 min, 409.1 (M+H)<sup>+</sup>.

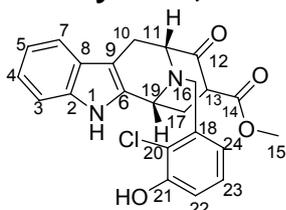
**163-6:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(2-fluorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 36.1 mg (33 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta$  = 7.67 (dt,  $J$  = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (dt,  $J$  = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.04 (dt,  $J$  = 1.0, 7.4 Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J$  = 5.3, 9.8 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 3H), 4.22 (d,  $J$  = 12.7 Hz, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 3.40-2.26 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta$  = 218.4, 177.5, 142.8, 140.0, 138.4, 137.9, 137.5, 132.9, 126.2, 124.8, 122.2, 119.4, 117.9, 111.2, 105.8, 81.8, 73.0, 57.8, 29.5, 26.1, 23.0 ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 392.1536 (M)<sup>+</sup>, gef. 392.1539.

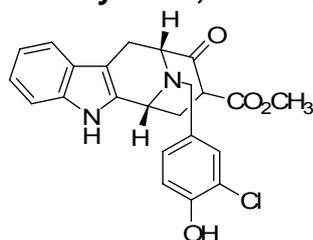
NMR- und LC-MS-Daten von **163-7** waren identisch mit denen von **144-1**. Jedoch wies die Verbindung im Vergleich zu **144-1** einen Drehwert von -177.5 (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>) auf.

**163-8:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(3-chlor-2-hydroxy-benzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



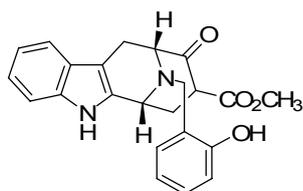
Ausbeute: 20.8 mg (33 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25}$  = -20° (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta$  = 7.55 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.46 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, 22-H), 7.37 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 3-H), 7.24 (dd,  $J$  = 2.0, 18.8 Hz, 1H, 23-H), 7.18 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, 5-H), 7.10 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, 4-H), 6.96 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, 24-H), 4.78 (dd,  $J$  = 5.0, 12.2 Hz, 1H, 11-H), 4.56 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H, 16-H), 3.89 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H, 16-H), 3.48 (dd,  $J$  = 5.2, 17.2 Hz, 1H, 19-H), 3.40-3.25 (m, 5H, 10-H + 15-H), 2.61-2.56 (m, 1H, 13-H), 2.38-2.29 (m, 1H, 17-H), 2.30-2.16 (m, 1H, 17-H); <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, MeOH-*d*4) :  $\delta$  = 178.9 (C-13), 155.7 (C-21), 148.9 (C-18), 133.5 (C-2), 131.6 (C-9), 129.8 (C-23), 124.2 (C-8), 123.7 (C-20), 122.3 (C-5), 121.4 (C-4), 120.8 (C-22), 119.3 (C-7), 118.2 (C-2), 117.9 (C-24), 107.2 (C-6), 60.1 (C-16), 59.0 (C-11), 52.3 (C-19), 49.9 (C-15), 32.6 (C-13), 12-9 (C-17) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 424.1190 (M)<sup>+</sup>, gef. 424.1199.

**163-9:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(3-chlor-4-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



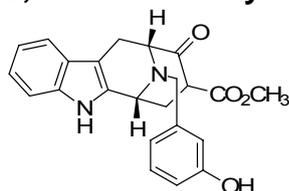
Ausbeute: 26.5 mg (32 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ ):  $\delta$  = 7.52 (td,  $J$  = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.38 (td,  $J$  = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J$  = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 7.19 (dt,  $J$  = 1.0, 7.3 Hz, 1H), 7.08 (dt,  $J$  = 1.0, 7.3 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.77 (dd,  $J$  = 4.8, 5.4 Hz, 1H), 4.58 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.90 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit =93 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$  424.1190 ( $\text{M}^+$ ), gef. 424.1199.

**163-10:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(2-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



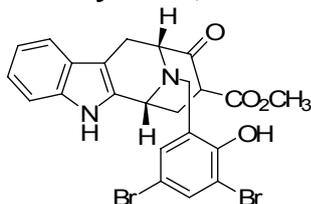
Ausbeute: 19.9 mg (41 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ ):  $\delta$  = 7.55 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.13 (dd,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.00-6.75 (m, 3H), 4.65 (dd,  $J$  = 4.8, 5.2 Hz, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 4.43 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 3.96 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 3.47-3.30 (m, 5H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H) ppm; Reinheit =92 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  390.1580 ( $\text{M}^+$ ), gef. 390.1588.

**163-11:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(3-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



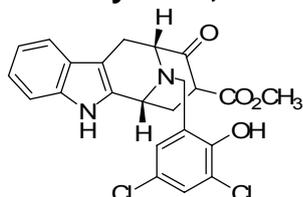
Ausbeute: 24.1 mg, 0.062 mmol (43 %) als braunes Öl;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  =  $-159^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ ):  $\delta$  = 7.19-7.14 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.77-6.75 (m, 1H), 4.58 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.27 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J$  = 1.9, 7.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.83-2.54 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  390.1580 ( $\text{M}^+$ ), gef. 390.1596.

**163-12:(6*R*,10*R*)-Methyl-9-oxo-12-(3,5-dibrom-2-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5*H*-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



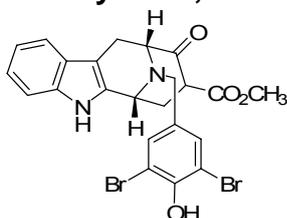
Ausbeute: 45.5 mg (52 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +120^\circ$  (c 0.5, MeOH):  $\delta = 7.63$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.25–7.48 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.11–7.09 (m, 2H), 7.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J = 3.2, 5.8$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 4.07 (brs, 1H), 3.68 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 3.31–3.29 (m, 3H), 3.28 (dd,  $J = 5.4, 15.1$  Hz, 1H), 3.11–3.07 (m, 1H), 2.39 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 2.30–2.22 (m, 1H) ppm; Reinheit= 91 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{20}BrN_2O_4$  545.9790 (M)<sup>+</sup>, gef. 545.9796.

**163-13:(6*R*,10*R*)-Methyl-9-oxo-12-(3,5-dichlor-2-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5*H*-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



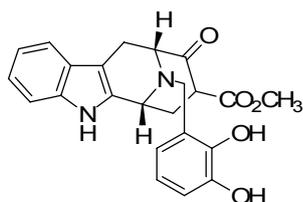
Ausbeute: 38.1 mg (50 %), braunes Öl;  $^1H$ -NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.47$  (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.33–7.30 (m, 1H), 7.26 (brs, 1H), 7.18 (dt,  $J = 1.0, 7.3$  Hz, 1H), 7.07 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.02–4.99 (brs, 1H), 4.12 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.00–3.97 (m, 1H), 3.73 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.48–3.45 (m, 2H), 2.36–2.15 (m, 3H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit = 90 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_4$  458.0800 (M)<sup>+</sup>, gef. 458.0808

**163-14:(6*R*,10*R*)-Methyl-9-oxo-12-(3,5-dibrom-2-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5*H*-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



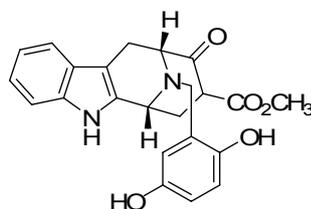
Ausbeute: 40.4 mg (42 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -81^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1H$ -NMR (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.17$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.71 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 4.04 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 6.2, 7.7$  Hz, 1H), 3.47–3.19 (m, 5H), 2.97–2.83 (m, 1H), 2.19–2.13 (m, 1H), 1.91–1.82 (m, 1H);  $^{13}C$ -NMR (125 MHz):  $\delta = 208.1, 177.1, 153.8, 151.4, 145.6, 137.3, 131.6, 131.4, 127.9, 126.5, 121.7, 119.0, 113.1, 112.9, 57.4, 57.3, 52.7, 47.1, 30.7, 28.1, 20.5$  ppm; Reinheit > 99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{20}Br_2N_2O_4$  545.9790 (M)<sup>+</sup>, gef. 545.9777.

**163-15:(6*R*,10*R*)-Methyl-9-oxo-12-(2,3-dihydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5*H*-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**



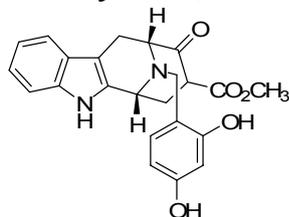
Ausbeute: 19.2 mg (30 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +33^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.85$  (dd,  $J = 1.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 1.6, 4.2, 8.2$  Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.62 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.44-3.25 (m, 5H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 2H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  406.1529 (M) $^+$ , gef. 406.1531.

**163-16:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(2,5-dihydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



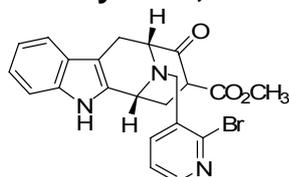
Ausbeute: 17.1 mg (27 %), braunes Öl; HPLC-MS,  $R_t$  9.2 min, 407.1 (M+H) $^+$ .

**163-17:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(2,4-dihydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



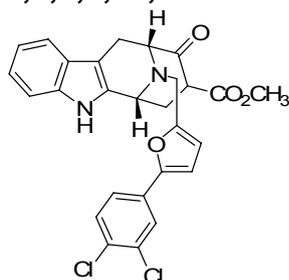
Ausbeute: 12.8 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS,  $R_t$  7.1 min, 407.14 (M+H) $^+$ .

**163-18:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(2-brom-3-pyridyl)-1-yl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



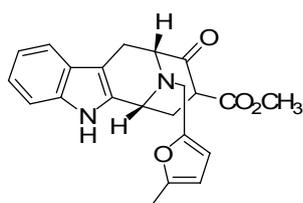
Ausbeute: 31.4 mg (46 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +40^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 8.28$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 2.0, 4.7$  Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.02 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 4.8, 5.3$  Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3$  453.0688 (M) $^+$ , gef. 453.0695.

**163-19:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(5-(3,4-dichlorophenyl)furan-2-yl-methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



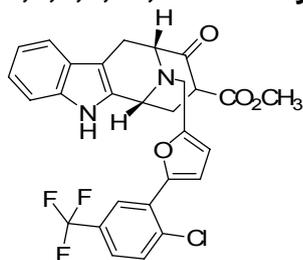
Ausbeute: 45.3 mg (55 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +78^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.97$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 1.4, 8.1$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.12 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H), 7.05 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.54-5.50 (m, 1H), 4.49-4.47 (m, 2H), 4.23 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 3.49-3.30 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 2H) ppm (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$  509.3806 (M) $^+$ , gef. 509.3811.

**163-20:(6S,10S)-Methyl-9-oxo-12-(5-methylfuran-2-yl)methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



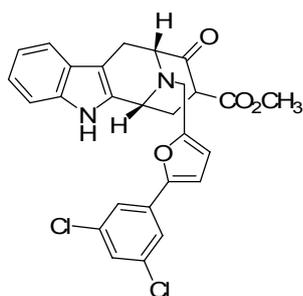
Ausbeute: 33.9 mg (44 %), braunes Öl; HPLC-MS,  $R_t$  7.4 min,  $m/z$  379.1 (M+H) $^+$ .

**163-21:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(5-(2-chlor-5-trifluorphenyl)furan-2-yl-methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



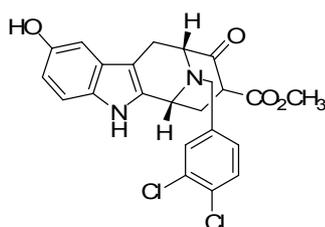
Ausbeute: 36.3 mg (40 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +87^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.49$  (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 1.5, 7.3$  Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.66-6.55 (m, 1H), 4.23 (dd,  $J = 2.4, 9.2$  Hz, 1H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.98 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4$  542.9335 (M) $^+$ , gef. 542.9352.

**163-22:(6R,10R)-Methyl-9-oxo-12-(5-(3,5-dichlorphenyl)furan-2-yl-methyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



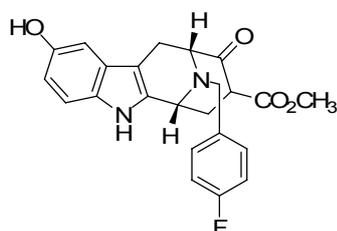
Ausbeute: 38.5 mg (46 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.96$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.14 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H), 7.04 (dt,  $J = 1.0, 7.2$  Hz, 1H), 4.65 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.52 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.47-3.27 (m, 5H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 2H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$  509.3806 (M) $^+$ , gef. 509.3816.

**169-1:(6R,10R)-Methyl-2-hydroxy-9-oxo-12-(3,4-dichlorobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 7.8 mg (9 %), HPLC-MS  $R_t$  7.2 min,  $m/z$  459.2 (M+H) $^+$ , Reinheit (LC-MS) = 80 %.

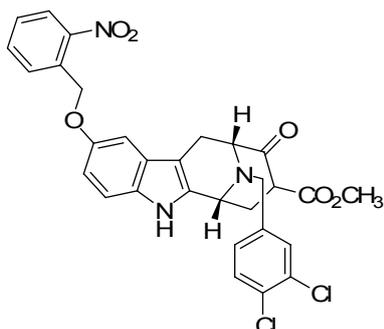
**169-2:(6R,10R)-Methyl-2-hydroxy-9-oxo-12-(4-fluorobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 7.1 mg (8 %), HPLC-MS  $R_t$  7.0 min,  $m/z$  409.2 (M+H) $^+$ , Reinheit (LC-MS) = 80 %.

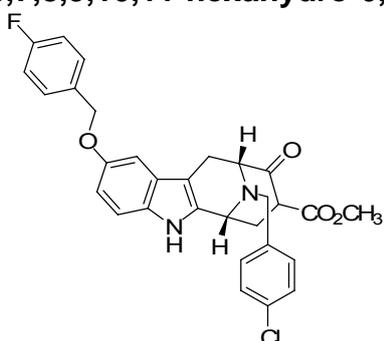
Nach AAV3, sowie AAV14-17 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

**170-1:(6R,10R)-Methyl-2-(2-nitrobenzyloxy)-9-oxo-12-(3,4-dichlorobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



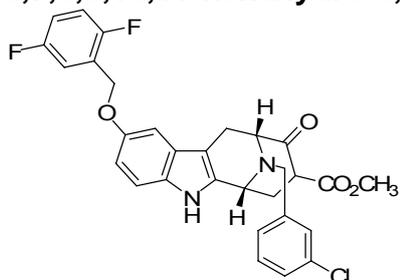
Ausbeute: 8.0 mg (8 %), HPLC-MS  $R_t$  10.2 min,  $m/z$  594.2 (M+H)<sup>+</sup>, Reinheit (LC-MS) = 81 %.

**170-2:(6R,10R)-Methyl-2-(4-fluorbenzyloxy)-9-oxo-12-(4-chlorobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



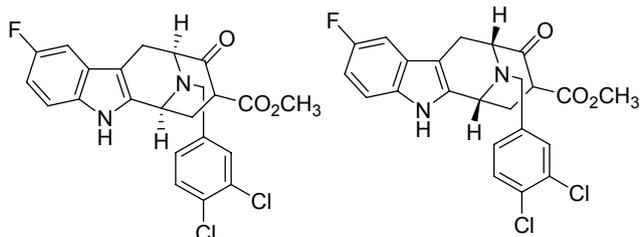
Ausbeute: 9.8 mg (12 %), HPLC-MS  $R_t$  10.6 min,  $m/z$  534.2 (M+H)<sup>+</sup> Reinheit (LC-MS) = 80 %.

**170-3:(6R,10R)-Methyl-2-(2,5-difluorobenzyloxy)-9-oxo-12-(3-chlorobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



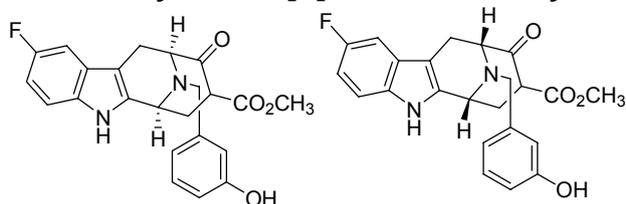
Ausbeute: 7.3 mg, 0.011 mmol (8 %) als braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -88^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Aceton-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7.68$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.19 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.31 (dd,  $J = 1.2, 8.0$  Hz, 2H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 550.1471 (M)<sup>+</sup>, gef. 550.1479.

**177-1:Methyl-2-fluor-9-oxo-12-(3,4-dichlorobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



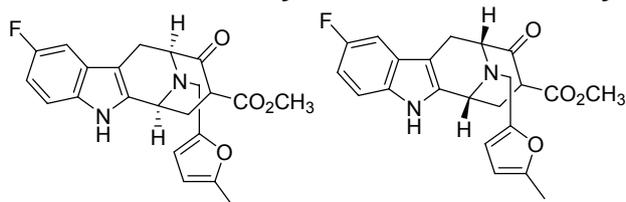
Ausbeute: 40.8 mg (51 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ ):  $\delta$  = 7.34 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.21 (dd,  $J$  = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.95 (dt,  $J$  = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.42 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.05-6.04 (m, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.54 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 4.13 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$  460.0757 ( $\text{M}$ ) $^+$ , gef. 460.0756.

**177-2: Methyl 2-fluor-9-oxo-12-(3-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



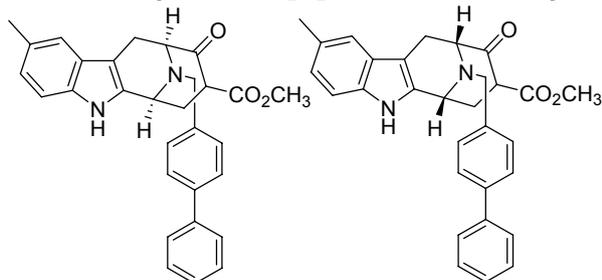
Ausbeute: 34.2 mg (42 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ ):  $\delta$  = 7.60 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.47-7.32 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.09 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J$  = 5.2, 7.9 Hz, 1H), 4.43-4.39 (m, 2H), 3.84 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.47-2.31 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 2H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4$  408.1485 ( $\text{M}$ ) $^+$ , gef. 408.1499.

**177-3: Methyl 2-fluor-9-oxo-12-(2-hydroxymethyl-2-furan-5-ylbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 39.3 mg 45 %, HPLC-MS  $R_t$  7.9 min, 397.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

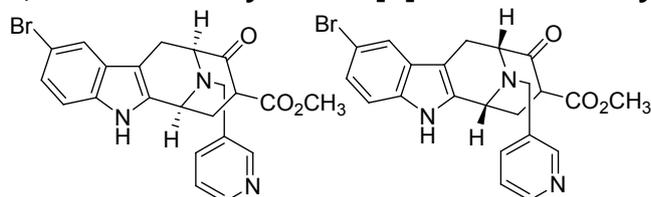
**177-4: Methyl 2-methyl-9-oxo-12-(4-phenylbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 38.8 mg (48 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ ):  $\delta$  = 7.74 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.39-

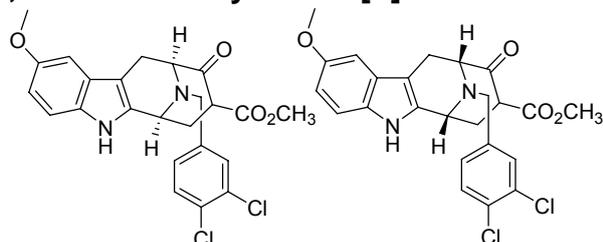
7.32 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.32-4.30 (m, 2H), 4.11 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.31-3.28 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 3H), 2.02 (s, 3H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{30}H_{28}N_2O_3$  464.2100 (M)<sup>+</sup>, gef. 464.2102.

**177-5: Methyl-2-brom-9-oxo-12-(pyridin)-2-yl-2-methyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 22.8 mg (29 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ = 8.67 (brs, 1H), 8.58 (brs, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.56 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.31-2.28 (m, 1H) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{22}H_{20}BrN_3O_3$  453.0688 (M)<sup>+</sup>, gef. 453.0699.

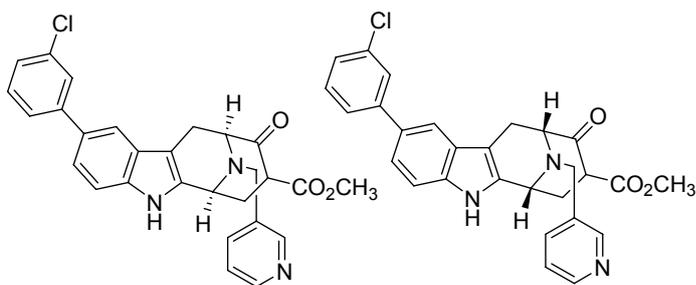
**177-6: Methyl-2-methoxy-9-oxo-12-(3,4-dichlorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 12.3 mg (15 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ = 7.67 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.40 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H) (das Signal der Protonen des Methylesters wird vom Lösungsmittelsignal bei 3.33 ppm überdeckt) ppm; Reinheit >99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_4$  472.0957 (M)<sup>+</sup>, gef. 472.0966.

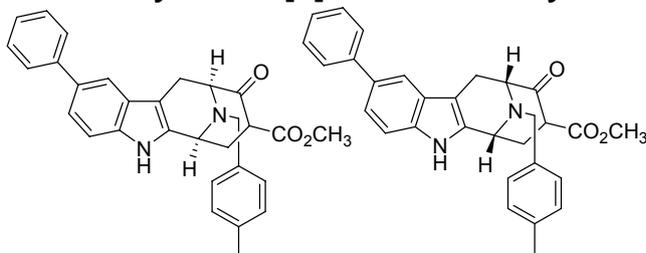
Nach AAV3, sowie AAV14-17, sowie -18 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

**178-1: Methyl-2-(3-chlor-phenyl)-9-oxo-12-(pyridin)-2-yl-2-methyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 23.6 mg (15 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ ):  $\delta$  = 7.80 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.33 (brs, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.05 (brs, 1H), 7.01 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.51 (brs, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.43-2.41 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 2H) ppm; Reinheit = 83 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$  485.1506 ( $\text{M}$ ) $^+$ , gef. 485.1536.

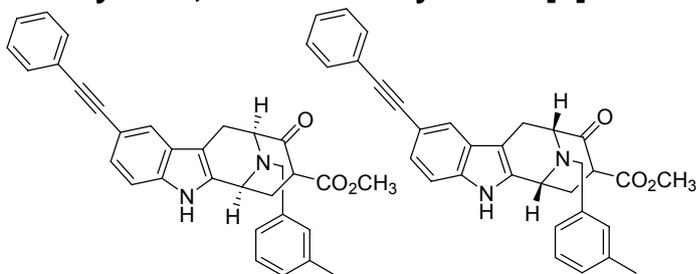
**178-2: Methyl-2-phenyl-9-oxo-12-(4-methylbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Yield: 15.9 mg, 0.021 mmol (18 %) als braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ ):  $\delta$  = 7.67 (dd,  $J$  = 1.2, 7.8 Hz, 4H), 7.65 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 4.55 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 4.21 (t,  $J$  = 13.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.11-2.09 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{Aceton-}d_6$ ):  $\delta$  = 169.3, 142.3, 140.2, 137.2, 131.6, 131.2, 130.2, 129.1, 128.0, 127.8, 127.4, 127.0, 121.2, 118.4, 109.9, 106.0, 105.9, 60.0, 52.8, 51.0, 50.3, 45.0, 30.7, 29.3, 26.6 ppm; Reinheit > 99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber.  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$  464.2100 ( $\text{M}$ ) $^+$ , gef. 464.2109.

Nach AAV3, sowie AAV14-17, sowie -19 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

**178-3: Methyl-2-phenylethynyl-9-oxo-12-(3-methylbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



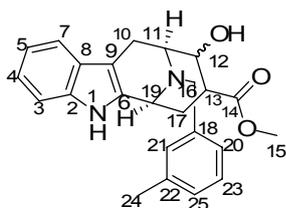
Yield: 9.1 mg, (14 %) als braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{Aceton-}d_6$ ):  $\delta$  = 7.56 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.42 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.40-7.39 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.56 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.93-2.73 (m, 2H), 2.42 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 1.91-

1.89 (m, 1H), 1.69 (s, 3H) ppm; Reinheit > 99 %; HRMS (FAB) ber. für  $m/z$   $C_{32}H_{28}N_2O_3$  488.2099 (M)<sup>+</sup>, gef. 499.2109.

#### AAV20: Reduktion der $\beta$ -Ketoester 144

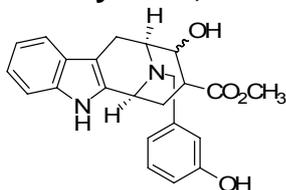
Die Verbindungen **144** wurden unter Argon-Atmosphäre in abs. Ethanol gelöst und die Lösung wurde im Eisbad auf 0-5 °C gekühlt. 5 Äquivalente  $NaBH_4$  wurden in kleinen Mengen der Lösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auftauen gelassen. Die Lösung wurde vorsichtig mit Eisessig versetzt. Das Ethanol wurde im Vakuum abgezogen und die wässrige Phase mit  $CHCl_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde anschließend über eine präparative HPLC gereinigt.

#### 179-1: (6R,10R)-Methyl-9-hydroxy-12-(3-methylbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat



Ausbeute: 33 mg (41 %) als gelbes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -77^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1H$ -NMR (500 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta = 7.56$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, 3-H), 7.39-7.30 (m, 5H, 25-H + 20-H + 23-H + 7-H + 21-H), 7.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 5-H), 7.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 4-H), 4.81-4.79 (m, 1H, 11-H) 4.74 (d,  $J = 12.9$  Hz, 2H, 16-H), 4.56 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, 19-H), 3.98 (s, 3H, 15-H), 3.61-3.55 (m, 2H, 10-H), 3.44-3.36 (m, 1H, 12-H), 2.42-2.38 (m, 1H, 13-H), 2.38 (s, 3H, 24-H), 2.15-2.08 (m, 1H, 17-H), 1.86-1.81 (m, 1H, 17-H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{24}H_{26}N_2O_3$  390.1943 (M)<sup>+</sup>, gef. 390.1945.

#### 179-2: (6R,10R)-Methyl-9-Hydroxy-12-(3-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat

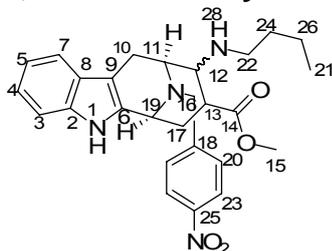


Ausbeute: 14.2 mg (56 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -35^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1H$ -NMR (500 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta = 7.56$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 12.9$  Hz, 2H), 4.56-4.54 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H) ppm; Reinheit > 99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{23}H_{24}N_2O_4$  392.1736 (M)<sup>+</sup>, gef. 392.1747.

#### AAV21: Reduktive Aminierung des $\beta$ -Ketoesters 144-5

Der  $\beta$ -Ketoester **144-5** (1.23 g, 2.92 mmol) wurde in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und die Lösung wurde mit  $\text{MgSO}_4$  versetzt. Es wurden 1.5 Äquivalente (4.38 mmol, 0.213 g, 0.290 ml) *n*-Butylamin zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Lösung wurde filtriert und das Lösungsmittel in Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in abs. MeOH gelöst und auf  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt.  $\text{NaBH}_4$  wurde zugegeben, so dass die Temperatur nicht über  $0\text{ }^\circ\text{C}$  steigt. Die Reduktion verlief über Nacht bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wurde vorsichtig konz. Essigsäure zugetropft (ca. 1 ml, bis keine Wasserstoffentwicklung festzustellen ist). Die Lösung wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung neutralisiert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen. Die zurückbleibende wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: CH/EE 4/1).

**180:(6*R*,10*R*)-Methyl-9-butylamino-12-(4-nitrobenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5*H*-cycloocta[*b*]indol-8-carboxylat**

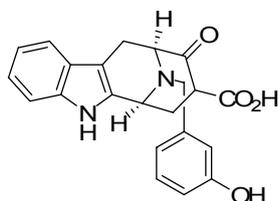


Ausbeute: 0.986 g, 2.07 mmol (71 %) als gelbes Öl;  $[\alpha]_D = -100^\circ$  (c 0.5, MeOH); (500 MHz,  $\text{CH}_3\text{CN}-d_3$ ):  $\delta = 9.38$  (brs, 1H, 1-H), 8.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, 23-H), 7.61 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, 20-H), 7.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, 3-H), 7.42 (d,  $J = 8.1$  Hz, 7-H, 1H), 7.19 (dt,  $J = 0.5, 7.2$  Hz, 1H, 5-H), 7.11 (dt,  $J = 0.5, 7.2$  Hz, 1H, 4-H), 4.55 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H, 16-H), 4.24 (dd,  $J = 4.2, 7.3$  Hz, 1H, 11-H), 3.87 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H, 16-H), 3.53 (s, 3H, 15-H), 3.00 (dd,  $J = 3.5, 16.6$  Hz, 1H, 12-H), 2.93 (dd,  $J = 10.1, 16.6$  Hz, 10 $\beta$ -H, 1H), 2.58 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, 22-H), 2.49-2.47 (m, 2H, 10 $\alpha$ -H, 19-H), 2.27 (ddd,  $J = 7.7, 11.1, 14.8$  Hz, 1H, 17-H), 2.09 (ddd,  $J = 6.0, 6.0, 11.1$  Hz, 1H, 17-H), 1.36-1.33 (m, 4H, 24-H + 26-H), 1.09 (brs, 1H, 28-H), 0.90 (t,  $J = 7.2$  Hz, 21-H, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CH}_3\text{CN}-d_3$ ):  $\delta = 147.4$  (C-25), 142.3 (C-18), 138.5 (C-6), 133.3 (C-2), 127.7 (C-8), 125.3 (C-20), 125.1 (C-5), 123.7 (C-4), 120.9 (C-23), 119.7 (C-7), 118.8 (C-3), 107.4 (C-9), 59.4 (C-16), 58.7 (C-12), 55.3 (C-19), 53.1 (C-11), 50.3 (C-19), 48.2 (C-15), 34.7 (C-22), 32.2 (C-10), 26.7 (C-24), 22.8 (C-26), 20.3 (C-27), 14.9 (C-21) ppm; Reinheit > 99 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$  476.2424 (M) $^+$ , gef. 476.2448.

**AAV22:Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Verseifung der  $\beta$ -Ketoester 144**

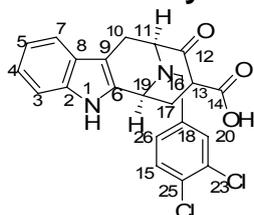
Der  $\beta$ -Ketoester **144** wurde in einer Lösung von 15 % TFA in Acetonitril/H<sub>2</sub>O 1:1 (v/v) gelöst und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung unter den in AAV15 genannten Bedingungen der präparativen RP-HPLC unterworfen.

**181-1:(6R,10R)-9-Oxo-12-(2-hydroxybenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



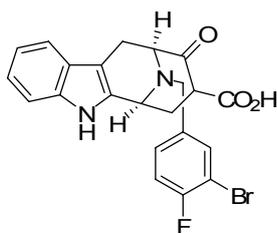
Ausbeute: 34 mg (81 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +86^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.54$  (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0, 1H), 7.15 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.06 (dt, *J* = 1.2, 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (ddd, *J* = 0.8, 1.6, 8.0 Hz, 1H), 4.42-4.28 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 2H) ppm; Reinheit = 95 %; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 376.1423 (M)<sup>+</sup>, gef. 376.1440.

**181-2:(6R,10R)-9-Oxo-12-(3,4-dichlorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



Ausbeute: 38.0 mg (78 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = +34^\circ$  (c 0.5, MeOH); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.61$  (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 26-H), 7.47 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, 20-H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 7.33 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H, 23-H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 7-H), 7.09 (dt, *J* = 1.2, 7.0 Hz, 1H, 5-H), 7.00 (dt, *J* = 1.2, 7.0 Hz, 1H, 4-H), 4.68 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H, 11-H), 4.43 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, 10 $\alpha$ -H), 4.38 (brs, 1H, 19-H), 3.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, 16-H), 3.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, 17-H), 3.31 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, 17-H), 2.47-2.43 (m, 1H, 13-H), 2.31-2.20 (m, 2H, 17-H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 201.1$  (C-12), 177.7 (C-14), 137.5 (C-25), 132.7 (C-15), 132.5 (C-2), 130.8 (C-6), 130.3 (C-8), 126.1 (C-26), 122.3 (C-23), 119.5 (C-20), 118.0 (C-7), 111.3 (C-3), 105.8 (C-9), 59.2 (C-16), 57.6 (C-19), 52.8 (C-13), 31.1 (C-11), 27.9 (C-10), 19.9 (C-17) ppm; Reinheit > 99 %; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 428.0694 (M)<sup>+</sup>, gef. 428.0686.

**181-3:(6R,10R)-9-Oxo-12-(3-brom-2-fluorbenzyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-6,10-imino-5H-cycloocta[b]indol-8-carboxylat**



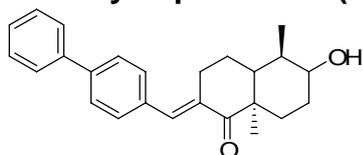
Ausbeute: 34.1 mg (75 %), braunes Öl;  $[\alpha]_D^{25} = -71^\circ$  (c 0.5, MeOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 7.81$  (dd,  $J = 2.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.16 (dt,  $J = 1.2, 7.0$  Hz, 1H), 7.07 (dt,  $J = 1.2, 7.0$  Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J = 5.2, 10.4$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 4.47 (brs, 1H), 3.92 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 3.44-3.42 (m, 2H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOH-*d*4):  $\delta = 208.4, 177.7, 141.8, 137.5, 136.3, 134.5, 131.7, 128.7, 126.1, 122.4, 119.5, 118.7, 118.0, 116.9, 109.2, 52.7, 43.1, 31.1, 29.1, 25.8, 25.3$  ppm; Reinheit = 92 %; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrFN}_2\text{O}_3$  456.0485 (M) $^+$ , gef. 456.0451.

### 8.6 Synthese der Dekaline auf fester Phase

In Anlehnung an die Vorschriften in der Dissertation von Michael Scheck<sup>67</sup> wurden 116 Dekalin-Derivate synthetisiert. Folgende Verbindungen wurden ausgehend von 80 mg beladenem THP-Harz **187** synthetisiert nach der Vorschrift für die Aldol-Kondensation auf fester Phase synthetisiert und aufgereinigt.<sup>67</sup>

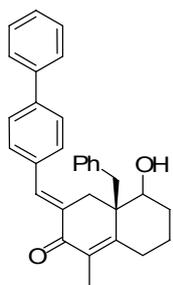
Die Reinheit der nachfolgenden Verbindungen wurde basierend auf den LC-MS-Spektren bestimmt.

#### **188a-1: (E,5R,8aR)-2-(2,3-dichlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



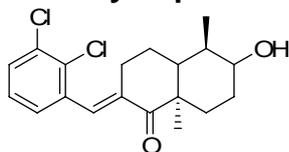
Ausbeute: 7.9 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.9 min,  $m/z$  361 (M+H) $^+$ ; Reinheit >99 %.

#### **188a-2: (3E,4aS)-3-(4-phenyl-benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



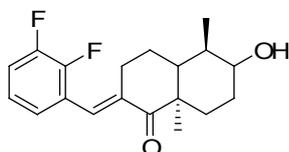
Ausbeute: 8.3 mg (14 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.9 min,  $m/z$  436 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-3: (E,5R,8aR)-2-(2,3-dichlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



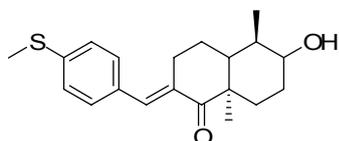
Ausbeute: 3.5 mg (10 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.1 min,  $m/z$  354 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-4: (E,5R,8aR)-2-(2,3-difluorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



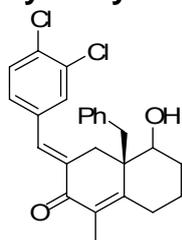
Ausbeute: 7.8 mg (22 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.0 min,  $m/z$  321 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-5: (E,5R,8aR)-2-(4-(methylthio)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



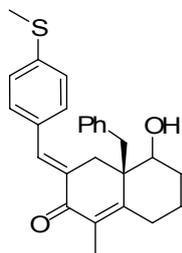
Ausbeute: 3.6 mg (10 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.4 min,  $m/z$  331 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-6: (3E,4aS)-3-(3,4-dichlor-benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



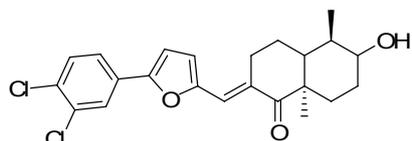
Ausbeute: 12.3 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.7 min,  $m/z$  428 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-7: (3*E*,4*aS*)-3-(4-(methylthio)benzyliden)-4*a*-benzyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3*H*)-on**



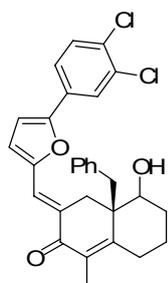
Ausbeute: 14.7 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.9 min,  $m/z$  405 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-8: (E,5*R*,8*aR*)-2-((5-(3,4-dichlorphenyl)furan-2-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2*H*)-on**



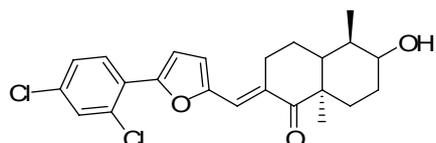
Ausbeute: 14.9 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.8 min,  $m/z$  419 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-9:(3*E*,4*aS*)-4*a*-benzyl-3-((5-(3,4-dichlorphenyl)furan-2-yl)methylen)-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3*H*)-on**



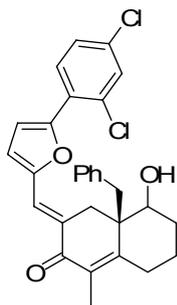
Ausbeute: 8.1 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.0 min,  $m/z$  494 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-10: (E,5*R*,8*aR*)-2-((5-(2,4-dichlorphenyl)furan-2-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2*H*)-on**



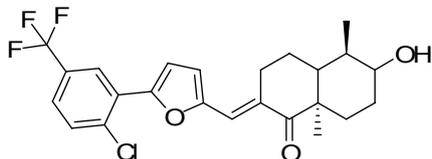
Ausbeute: 14.7 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.2 min,  $m/z$  419 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-11: (3*E*,4*aS*)-4*a*-benzyl-3-((5-(3,5-dichlorophenyl)furan-2-yl)methylen)-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3*H*)-on**



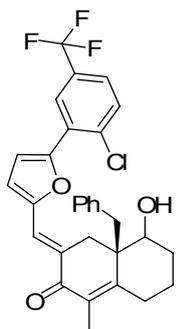
Ausbeute: 9.9 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.3 min,  $m/z$  494 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-12: (*E*,5*R*,8*aR*)-2-((5-(2-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1(2*H*)-on**



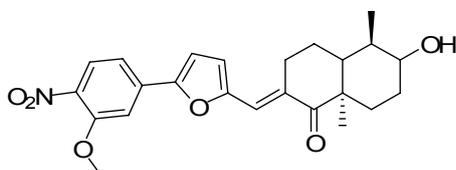
Ausbeute: 19.1 mg (31 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.9 min,  $m/z$  453 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-13: (3*E*,4*aS*)-4*a*-benzyl-3-((5-(2-chlor-5-(trifluormethyl)phenyl)furan-2-yl)methylen)-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3*H*)-on**



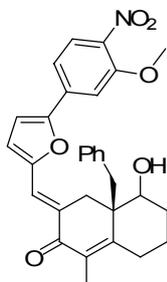
Ausbeute: 14.5 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.9 min,  $m/z$  527 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-14: (*E*,5*R*,8*aR*)-octahydro-6-hydroxy-2-((5-(3-methoxy-4-nitrophenyl)furan-2-yl)methylen)-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1(2*H*)-on**



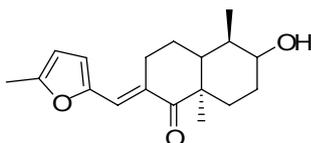
Ausbeute: 14.9 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.8 min,  $m/z$  426 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-15: (3Z,4aS)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-((5-(3-methoxy-4-nitrophenyl)furan-2-yl)methylen)-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



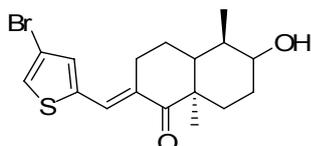
Ausbeute: 18.1 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.4 min,  $m/z$  500 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-16: (E,5R,8aR)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-((5-methylfuran-2-yl)methylen)naphthalen-1(2H)-on**



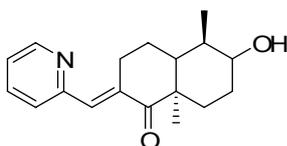
Ausbeute: 4.1 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.2 min,  $m/z$  289 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-17: (E,5R,8aR)-2-((4-bromthiophen-2-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



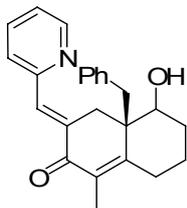
Ausbeute: 14.1 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.9 min,  $m/z$  369 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-18: (E,5R,8aR)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-((pyridin-2-yl)methylen)naphthalen-1(2H)-on**



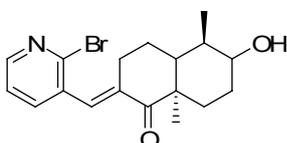
Ausbeute: 10.0 mg (11 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.7 min,  $m/z$  286 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-19: (3*E*,4*aS*)-4*a*-benzyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-((pyridin-2-yl)methylen)-1-methyl-naphthalen-2(3*H*)-on**



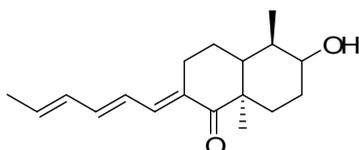
Ausbeute: 14.7 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.2 min,  $m/z$  360 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-20: (E,5*R*,8*aR*)-2-((2-brompyridin-3-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1(2*H*)-on**



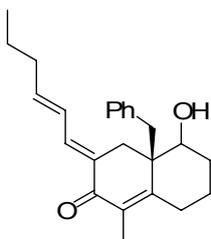
Ausbeute: 17.1 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.4 min,  $m/z$  364 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-21: (2*E*,5*R*,8*aR*)-2-((2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1(2*H*)-on**



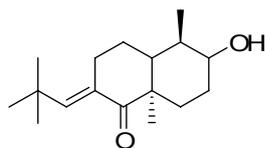
Ausbeute: 9.5 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.9 min,  $m/z$  275 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-22: (3*E*,4*aS*)-4*a*-benzyl-3-((*E*)-hex-2-enyliden)-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3*H*)-on**



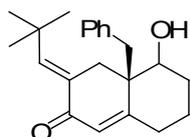
Ausbeute: 6.9 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.6 min,  $m/z$  351 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-23: (*E,5R,8aR*)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-(2,2-dimethylpropylidene)naphthalen-1(2H)-on**



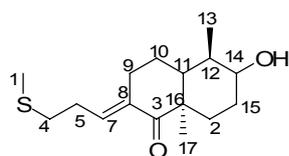
Ausbeute: 5.0 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.2 min,  $m/z$  265 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-24: (*3E,4aS*)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-(2,2-dimethylpropyliden)-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



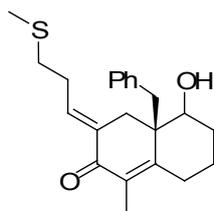
Ausbeute: 4.8 mg (5 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.1 min,  $m/z$  325 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-25: (*E,5R,8aR*)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-(3-(methylthio)propyliden)naphthalen-1(2H)-on**



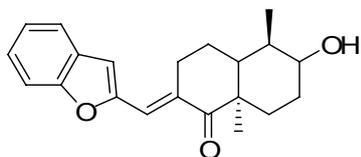
Ausbeute: 2.1 mg (8 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 6.54 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, 7-H), 3.08-2.99 (m, 1H, 14-H), 2.48 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H, 4-H), 2.33.2.31 (m, 1H, 5-H), 2.13 (s, 3H, 1-H), 2.09-2.00 (m, 2H, 9-H), 1.95-1.90 (m, 1H, 12-H), 1.89-1.80 (m, 6H, 10-H + 2-H + 15-H), 1.31-1.27 (m, 1H, 11-H), 1.25 (s, 3H, 17-H), 0.98-0.94 (m, 3H, 13-H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 139.7 (C-7), 138.2 (C-8), 69.5 (C-14), 61.2 (C-21), 54.6 (C-2), 45.1 (C-11), 44.0 (C-12), 37.2 (C-2), 35.9 (C-4), 33.9 (C-15), 31.1 (C-10), 29.0 (C-14), 26.3 (C-5), 22.3 (C-16), 18.1 (C-1) 17.3 (C-17), 12.5 (C-13); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>S 282.1654 (M)<sup>+</sup>; gef. 282.1671; HPLC-MS:  $R_t$  7.3 min,  $m/z$  283.1 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-26: (*3E,4aS*)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-(3-(methylthio)propyliden)-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



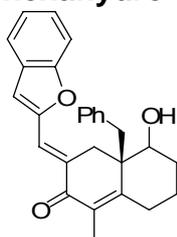
Ausbeute: 2.4 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.6 min,  $m/z$  357 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-27: (*E,5R,8aR*)-2-((benzofuran-2-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



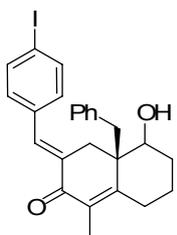
Ausbeute: 7.0 mg (27 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.2 min,  $m/z$  325 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-28: (3*E,4aS*)-3-((benzofuran-2-yl)methylen)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



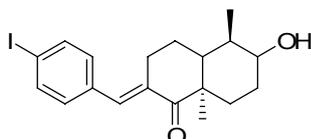
Ausbeute: 7.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.3 min,  $m/z$  399 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-29: (3*E,4aS*)-3-(4-jodbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



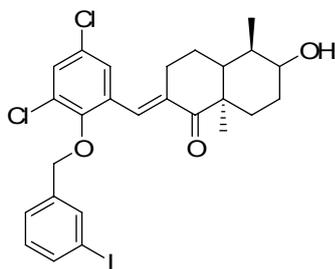
Ausbeute: 8.3 mg (30 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.5 min,  $m/z$  485 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-30: (*E,5R,8aR*)-2-(4-jodbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



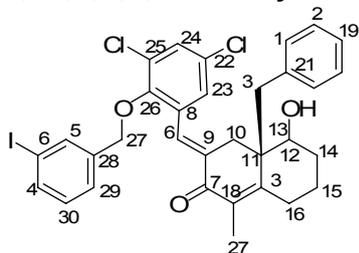
Ausbeute: 7.2 mg (28 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.8 min,  $m/z$  411 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-32: (*E,5R,8aR*)-2-(2-(3-jodbenzyloxy)-3,5-dichlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



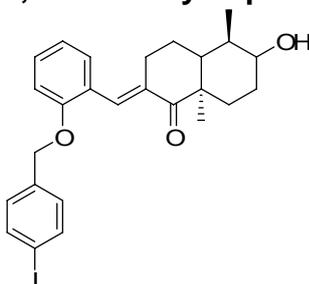
Ausbeute: 3.0 mg (10 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.9 min,  $m/z$  585 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-33: (3*E,4aS*)-3-(2-(3-jodbenzyloxy)-3,5-dichlorbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-6-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



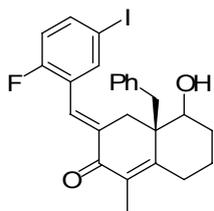
Ausbeute: 3.2 mg (9 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 7.57-7.55 (m, 2H, 30-H + 31-H), 7.22-7.13 (m, 6H, 1-H + 2-H + 19-H + 29-H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.99 (brs, 1H, 6-H), 6.96-6.94 (m, 1H, 30-H), 6.72 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, 3-H), 3.25-3.16 (m, 1H, 12-H), 2.34 (brs, 2H, 13-H), 2.18-2.05 (m, 4H, 10-H + 14-H), 1.76 (s, 3H, 27-H), 1.68-1.23 (m, 4H, 15-H + 16-H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>IO<sub>3</sub> 658.0538 ( $M$ )<sup>+</sup>; gef. 658.0556; HPLC-MS:  $R_t$  10.7 min,  $m/z$  659.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-34: (*E,5R,8aR*)-2-(2-(4-jodbenzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



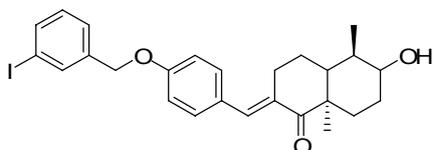
Ausbeute: 3.2 mg (9 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.5 min,  $m/z$  517 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-35: (3*E,4aS*)-3-(2-fluor-5-jodbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



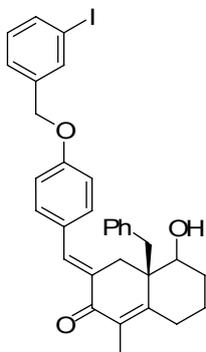
Ausbeute: 3.2 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.5 min,  $m/z$  503 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-36: (E,5R,8aR)-2-(4-(3-jodbenzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



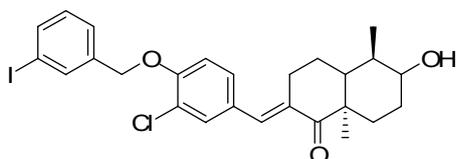
Ausbeute: 9.4 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.8 min,  $m/z$  517 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-37: (3E,4aS)-3-(4-(3-jodbenzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



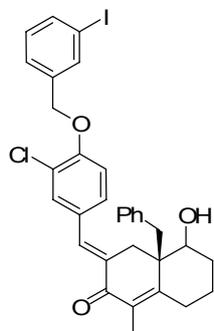
Ausbeute: 11.3 mg (39 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.5 min,  $m/z$  591 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-38: (E,5R,8aR)-2-(4-(3-jodbenzyloxy)-3-chlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



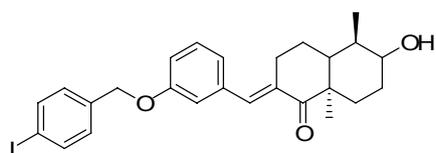
Ausbeute: 5.2 mg (20 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.1 min,  $m/z$  551 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-39: (3*E*,4*aS*)-3-(4-(3-iodbenzyloxy)-3-chlorbenzyliden)-4*a*-benzyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3*H*)-on**



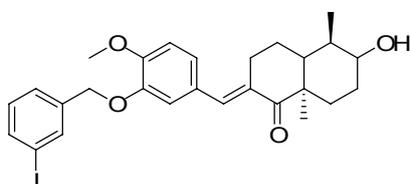
Ausbeute: 11.8 mg (42 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.2 min,  $m/z$  625 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-40: (*E*,5*R*,8*aR*)-2-(3-(4-iodbenzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1(2*H*)-on**



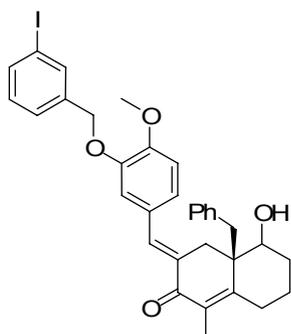
Ausbeute: 9.8 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.0 min,  $m/z$  517 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-41: (*E*,5*R*,8*aR*)-2-(3-(3-iodbenzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1(2*H*)-on**



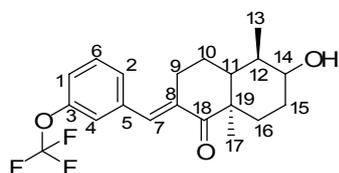
Ausbeute: 11.3 mg (42 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.9 min,  $m/z$  547.1 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-42: (3*E*,4*aS*)-3-(3-(3-iodbenzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-4*a*-benzyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3*H*)-on**



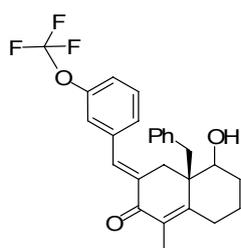
Ausbeute: 12.2 mg (44 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.9 min,  $m/z$  621 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-43: (E,5R,8aR)-2-(3-(trifluoromethoxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



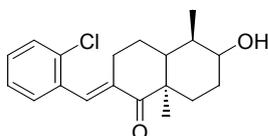
Ausbeute: 8.8 mg (34 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 7.26 (brs, 1H, 7-H), 7.10-7.08 (m, 1H, 6-H), 6.96 (brs, 1H, 4-H), 6.86 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H, 4-H), 6.76 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, 2-H), 3.04-3.00 (m, 1H, 14-H), 2.07-2.02 (m, 2H, 9-H), 1.94-1.91 (m, 1H, 12-H), 1.88-1.82 (m, 6H, 10-H + 16-H + 15-H), 1.33-1.26 (m, 1H, 11-H), 1.27 (s, 3H, 17-H), 0.98-0.94 (m, 3H, 13-H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 368.1599 (M)<sup>+</sup>; gef. 368.1623; HPLC-MS:  $R_t$  8.0 min,  $m/z$  369.1 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-44: (3E,4aS)-3-(3-(trifluoromethoxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



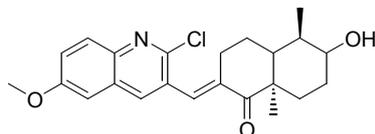
Ausbeute: 11.1 mg (39 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.6 min,  $m/z$  443 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-45: (E,5R,8aR)-2-(2-chlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



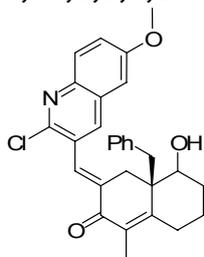
Ausbeute: 10.3 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.5 min,  $m/z$  319 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-46: (E,5R,8aR)-2-((2-chlor-6-methoxychinolin-3-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



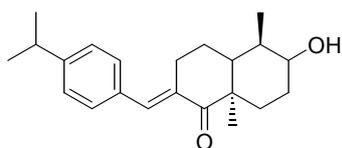
Ausbeute: 13.3 mg (44 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.2 min,  $m/z$  400 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-47: (3E,4aS)-4a-benzyl-3-((2-chlor-6-methoxychinolin-3-yl)methylen)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



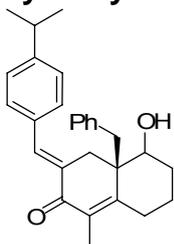
Ausbeute: 13.1 mg (46 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.3 min,  $m/z$  474 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-48: (E,5R,8aR)-2-(4-isopropylbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



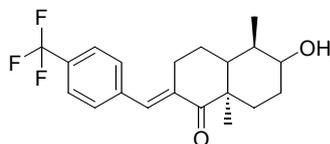
Ausbeute: 9.2 mg (35 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.3 min,  $m/z$  327 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-49: (3E,4aS)-3-(4-isopropylbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



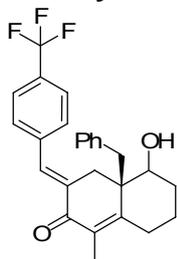
Ausbeute: 4.7 mg (17 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.8 min,  $m/z$  401 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-50: (*E,5R,8aR*)-2-(4-(trifluormethyl)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



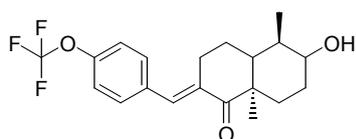
Ausbeute: 10.0 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.9 min,  $m/z$  353 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-51: (3*E,4aS*)-3-(4-(trifluormethyl)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



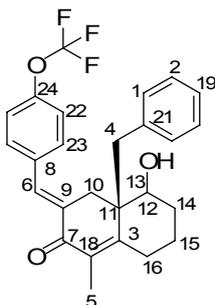
Ausbeute: 11.0 mg (39 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.9 min,  $m/z$  427 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-52: (*E,5R,8aR*)-2-(4-(trifluormethoxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



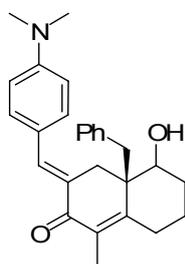
Ausbeute: 9.7 mg (37 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.9 min,  $m/z$  369 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-53: (3*E,4aS*)-3-(4-(trifluormethoxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-4-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



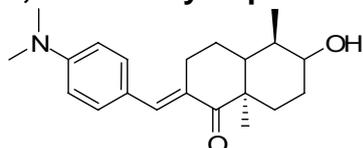
Ausbeute: 7.0 mg (18 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$ , gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 7.19 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, 23-H), 7.22-7.13 (m, 5H, 1-H + 2-H + 19-H), 6.99 (brs, 1H, 6-H), 4.72 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, 4-H), 3.23-3.18 (m, 1H, 12-H), 2.36 (brs, 2H, 13-H), 2.15-2.03 (m, 4H, 10-H + 14-H), 1.77 (s, 3H, 5-H), 1.68-1.23 (m, 4H, 15-H + 16-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 188.3 (C-7), 172.8 (C-3), 159.9 (C-24), 145.3 (C-9), 139.7 (C-6), 138.6 (C-21), 132.7 (C-8), 131.3 (C-18), 128.7 (C-2), 128.3 (C.1), 127.4 (C-23), 126.0 (C-19), 114.2 (C-22), 68.2 (C-14), 45.3 (C-13), 43.0 (C-12), 36.6 (C-15), 22.5 (C-16), 10.8 (C-27) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_3$  442.1756 (M) $^+$ ; gef. 442.1776; HPLC-MS:  $R_t$  7.9 min,  $m/z$  443.1 (M+H) $^+$ ; Reinheit >99 %.

**188a-54: (3*E*,4*aS*)-3-(4-(*N,N*-dimethylamino)benzyliden)-4*a*-benzyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



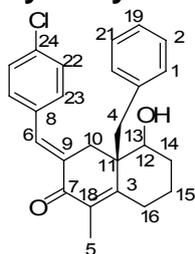
Ausbeute: 1.4 mg (5 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.6 min,  $m/z$  402 (M+H) $^+$ ; Reinheit >99 %.

**188a-55: (E,5*R*,8*aR*)-2-(4-(*N,N*-dimethylamino)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8*a*-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



Ausbeute: 1.6 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.4 min,  $m/z$  328 (M+H) $^+$ ; Reinheit >99 %.

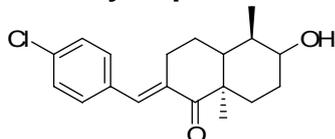
**188a-56: (3*E*,4*aS*)-3-(4-chlorbenzyliden)-4*a*-benzyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



Ausbeute: 6.7 mg (25 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$ , gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 7.24 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, 23-H), 7.22 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, 22-H), 7.18-7.06 (m, 5H, 1-H + 2-H + 19-H), 6.98 (brs, 1H, 6-H), 4.70 (s, 2H, 4-H), 3.21-3.16 (m, 1H, 12-H), 2.38 (brs, 2H, 13-H), 2.13-2.06 (m, 4H, 10-H + 14-H), 1.73 (s, 3H, 5-H), 1.67-1.23 (m, 4H, 15-H + 16-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 188.3 (C-7), 172.8 (C-3), 145.3 (C-9), 139.7 (C-6), 138.6 (C-21), 133.8 (C-24), 132.7 (C-8), 131.3 (C-18), 128.9 (C-22), 128.7 (C-2), 128.3 (C.1), 127.8 (C-23), 126.0 (C-19),

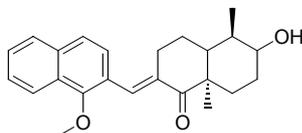
68.2 (C-14), 50.0 (C-4), 45.3 (C-13), 43.0 (C-12), 36.8 (C-15), 22.0 (C-16), 10.8 (C-5) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $C_{25}H_{25}ClO_2$  392.1543 (M)<sup>+</sup>; gef. 392.1555; HPLC-MS:  $R_t$  8.5 min,  $m/z$  393.1 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-57: (*E,5R,8aR*)-2-(4-chlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



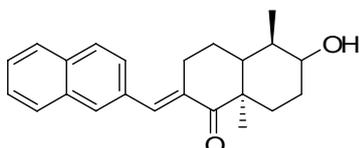
Ausbeute: 7.2 mg (29 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.2 min,  $m/z$  319 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-58: (*E,5R,8aR*)-octahydro-6-hydroxy-2-((1-methoxynaphthalen-2-yl)methylen)-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



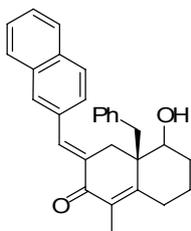
Ausbeute: 6.9 mg (26 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.8 min,  $m/z$  365 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-59: (*E,5R,8aR*)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-((naphthalen-3-yl)methylen)naphthalen-1(2H)-on**



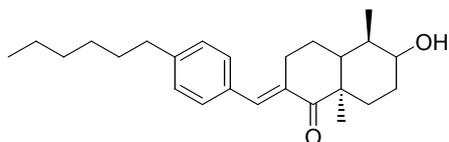
Ausbeute: 8.0 mg (31 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.9 min,  $m/z$  335 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-61: (*3E,4aS*)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-((naphthalen-2-yl)methylen)-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



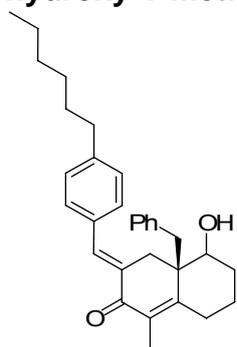
Ausbeute: 3.3 mg (11 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.9 min,  $m/z$  409 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-62: (*E,5R,8aR*)-2-(4-hexylbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



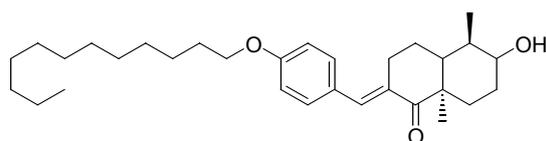
Ausbeute: 5.1 mg (18 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.8 min,  $m/z$  369 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-63: (3*E,4aS*)-3-(4-hexylbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



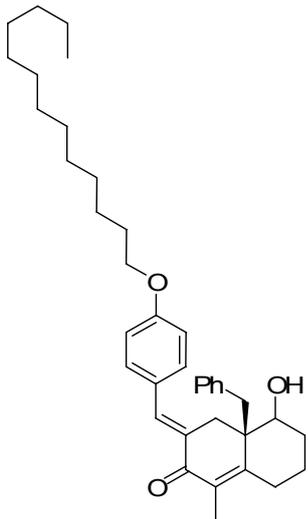
Ausbeute: 6.0 mg (16 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.2 min,  $m/z$  443 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-64: (*E,5R,8aR*)-2-(4-(dodecyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



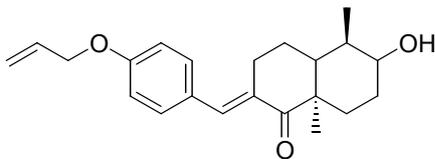
Ausbeute: 12.2 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.1 min,  $m/z$  469 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-65: (3*E,4aS*)-3-(4-(dodecyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



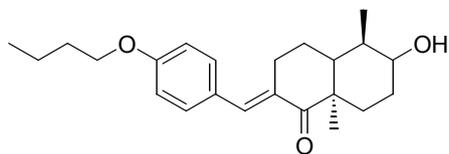
Ausbeute: 16.3 mg (39 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.3 min,  $m/z$  559 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-66: (*E,5R,8aR*)-2-(4-(allyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



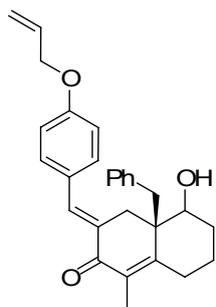
Ausbeute: 9.4 mg (33 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.8 min,  $m/z$  341 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-67: (*E,5R,8aR*)-2-(4-butyloxybenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



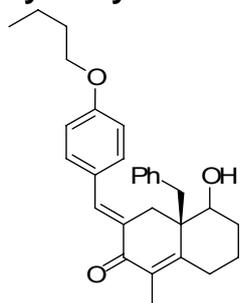
Ausbeute: 7.4 mg (26 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.3 min,  $m/z$  357 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-68: (*3E,4aS*)-3-(4-(allyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



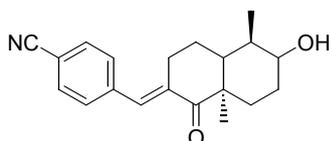
Ausbeute: 8.2 mg (29 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.4 min,  $m/z$  415 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-69: (3E,4aS)-3-(4-butylxybenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



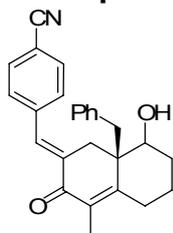
Ausbeute: 4.1 mg (14 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.1 min,  $m/z$  431 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-70: 4-((E)-((1R,4aR)-octahydro-2-hydroxy-1,4a-dimethyl-5-oxonaphthalen-6(1H)-yliden)methyl)benzonnitril**



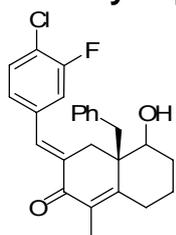
Ausbeute: 1.0 mg (4 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.5 min,  $m/z$  310 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-71: 4-((1E)-((4aS)-4a-benzyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-4-hydroxy-7-oxonaphthalen-6(7H)-yliden)methyl)benzonnitril**



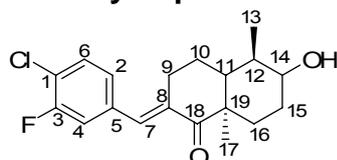
Ausbeute: 7.6 mg (25 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.3 min,  $m/z$  384 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-72: (*E,5R,8aR*)-2-(4-chlor-3-fluorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



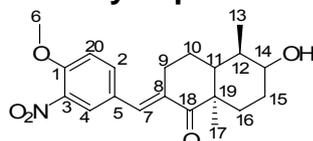
Ausbeute: 9.8 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.8 min,  $m/z$  411 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-73: (*E,5R,8aR*)-2-(4-chlor-3-fluorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



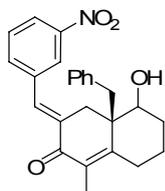
Ausbeute: 8.6 mg (36 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 7.24 (brs, 1H, 7-H), 7.20 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, 6-H), 7.02 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, 2-H), 6.96 (brs, 1H, 4-H), 3.04-3.00 (m, 1H, 14-H), 2.07-2.02 (m, 2H, 9-H), 1.94-1.91 (m, 1H, 12-H), 1.88-1.82 (m, 6H, 10-H + 16-H + 15-H), 1.33-1.26 (m, 1H, 11-H), 1.27 (s, 3H, 17-H), 0.98-0.94 (m, 3H, 13-H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClFO<sub>2</sub> 336.1292 (M)<sup>+</sup>; gef. 336.1294; HPLC-MS:  $R_t$  9.1 min,  $m/z$  337.1 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-74: (*E,5R,8aR*)-2-(4-methoxy-3-nitrobenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



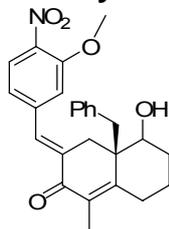
Ausbeute: 12.0 mg (46 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 8.12 (brs, 1H, 4-H), 7.58 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 2-H), 7.30 (brs, 1H, 7-H), 6.98 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 6-H), 3.73 (s, 3H, 6-H), 3.08-3.05 (m, 1H, 14-H), 2.08-2.04 (m, 2H, 9-H), 1.92-1.81 (m, 7H, 10-H + 16-H + 15-H + 12-H), 1.32-1.27 (m, 1H, 11-H), 1.22 (s, 3H, 17-H), 0.99-0.96 (m, 3H, 13-H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 201.4 (C-18), 156.5 (C-1), 143.8 (C-8), 135.7 (C-7), 133.9 (C-3), 133.7 (C-2), 128.9 (C-5), 122.6 (C-4), 115.7 (C-20), 69.5 (C-14), 61.2 (C-21), 54.6 (C-19), 45.1 (C-11), 44.0 (C-12), 37.8 (C-16), 33.5 (C-15), 30.1 (C-10), 28.2 (C-14), 18.4 (C-17), 12.5 (C-13); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub> 359.1733, gef. 359.1749; HPLC-MS:  $R_t$  8.9 min,  $m/z$  360.1 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-75: (*3E,4aS*)-3-(3-nitrobenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



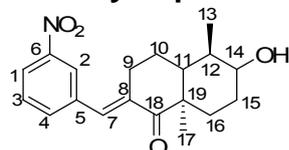
Ausbeute: 7.2 mg (25 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.6 min,  $m/z$  404 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-76: (3*E*,4*aS*)-3-(3-methoxy-4-nitrobenzyliden)-4*a*-benzyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



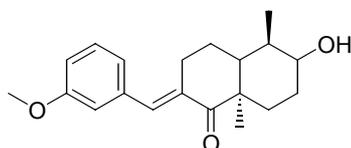
Ausbeute: 2.2 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.7 min,  $m/z$  434 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-77: (E,5*R*,8*aR*)-2-(3-nitrobenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



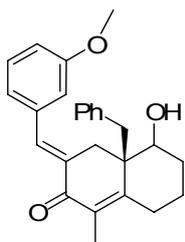
Ausbeute: 7.0 mg (27 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 8.23 (brs, 1H, 2-H), 8.02 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, 1-H), 7.67 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 4-H), 7.47-7.44 (m, 1H, 3-H), 7.09 (brs, 1H, 7-H), 3.04-3.00 (m, 1H, 14-H), 2.07-2.02 (m, 2H, 9-H), 1.94-1.91 (m, 1H, 12-H), 1.88-1.82 (m, 6H, 10-H + 16-H + 15-H), 1.31-1.23 (m, 1H, 11-H), 1.20 (s, 3H, 17-H), 0.99-0.96 (m, 3H, 13-H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 148.9 (C-6), 143.9 (C-8), 136.1 (C-5), 135.5 (7-C), 133.1 (C-4), 129.6 (C-3), 122.9 (C-2), 121.0 (C-1), 69.5 (C-14), 54.6 (C-19), 45.1 (C-11), 44.0 (C-12), 37.8 (C-16), 33.5 (C-15), 30.1 (C-10), 28.2 (C-14), 18.4 (C-17), 12.5 (C-13); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> 329.1627 (M)<sup>+</sup>; gef. 329.1655; HPLC-MS:  $R_t$  8.4 min,  $m/z$  330.1 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-78: (E,5*R*,8*aR*)-2-(3-methoxybenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



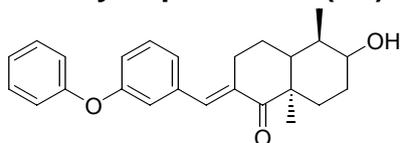
Ausbeute: 5.4 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.5 min,  $m/z$  315 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-79: (3*E*,4*aS*)-3-(3-methoxybenzyliden)-4*a*-benzyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



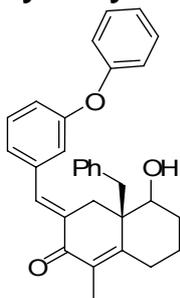
Ausbeute: 9.0 mg (35 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.7 min,  $m/z$  389 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-80: (*E,5R,8aR*)-2-(3-phenoxybenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



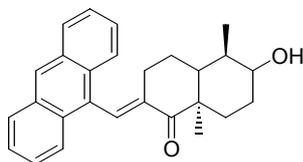
Ausbeute: 1.3 mg (4 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.3 min,  $m/z$  377 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-81: (*3Z,4aS*)-3-(3-phenoxybenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



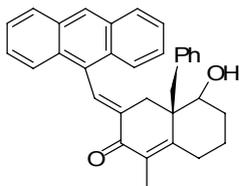
Ausbeute: 3.7 mg (14 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.6 min,  $m/z$  451 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-82: (*E,5R,8aR*)-2-((anthracen-9-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



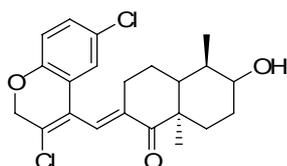
Ausbeute: 2.9 mg (10 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.4 min,  $m/z$  385 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-83: (*3E,4aS*)-3-((anthracen-9-yl)methylen)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



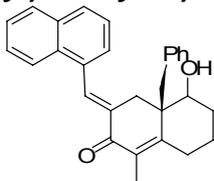
Ausbeute: 1.8 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.7 min,  $m/z$  459 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-84: (*E,5R,8aR*)-2-((3,6-dichlorchromen-4-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



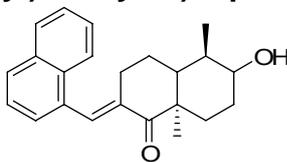
Ausbeute: 3.1 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.5 min,  $m/z$  427 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-85: (*3E,4aS*)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-((naphthalen-1-yl)methylen)-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



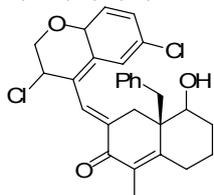
Ausbeute: 10.0 mg (36 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.4 min,  $m/z$  409 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-86: (*E,5R,8aR*)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-((naphthalen-1-yl)methylen)naphthalen-1(2H)-on**



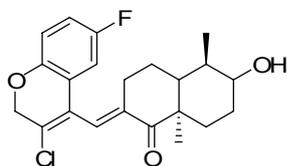
Ausbeute: 10.0 mg (39 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.3 min,  $m/z$  335 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-87: (*3E,4aS*)-4a-benzyl-3-((3,6-dichlor-2H-chromen-4-yl)methylen)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



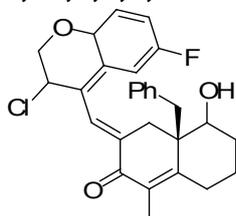
Ausbeute: 10.0 mg (29 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.0 min,  $m/z$  480 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-88: (*E,5R,8aR*)-2-((3-chlor-6-fluorchromen-4-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



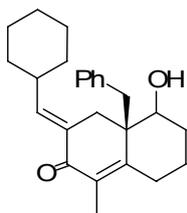
Ausbeute: 10.0 mg (45 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.4 min,  $m/z$  394 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-89: (3*Z,4aS*)-4a-benzyl-3-((3-chlor-6-fluor-2H-chromen-4-yl)methylen)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



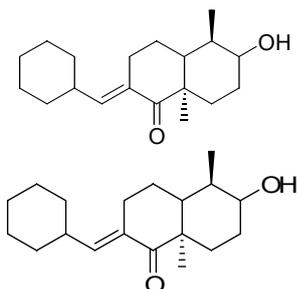
Ausbeute: 10.0 mg (37 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.8 min,  $m/z$  468 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-90: (3*Z,4aS*)-4a-benzyl-3-(cyclohexylmethylen)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



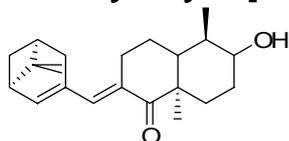
Ausbeute: 10.0 mg (38 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.2 min,  $m/z$  365 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-91: (*E,5R,8aR*)-2-(cyclohexylmethylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



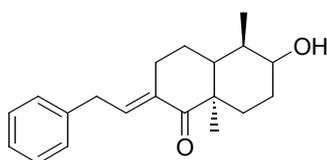
Ausbeute: 10.0 mg (40 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.9 min,  $m/z$  292.1 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-92: (2*E*,5*R*,8*aR*)-octahydro-6-hydroxy-5,8*a*-dimethyl-2-(((1*R*,5*S*)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-3-yl)methylen)naphthalen-1(2*H*)-on**



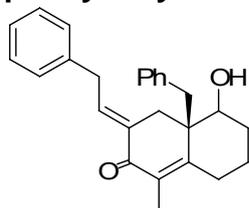
Ausbeute: 10.0 mg (35 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.6 min,  $m/z$  330 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-94: (E,5*R*,8*aR*)-octahydro-6-hydroxy-5,8*a*-dimethyl-2-(2-phenylethylidene)naphthalen-1(2*H*)-on**



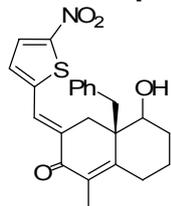
Ausbeute: 10.8 mg (29 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.6 min,  $m/z$  300 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-95: (3*E*,4*aS*)-4*a*-benzyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-(2-phenylethylidene)-1-methyl-naphthalen-2(3*H*)-on**



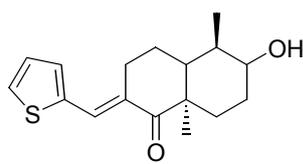
Ausbeute: 9.4 mg (24 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.4 min,  $m/z$  373 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-97: (3*E*,4*aS*)-4*a*-benzyl-4,4*a*,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-((5-nitrothiophen-2-yl)methylen)-1-methyl-naphthalen-2(3*H*)-on**



Ausbeute: 9.0 mg (32 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.8 min,  $m/z$  410 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-98: (E,5*R*,8*aR*)-octahydro-6-hydroxy-5,8*a*-dimethyl-2-((thiophen-2-**



**yl)methylen)naphthalen-1(2H)-on**

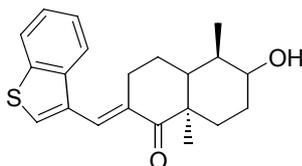
Ausbeute: 12.0 mg (28 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.0 min,  $m/z$  292 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-99: (3E,4aS)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-((thiophen-2-yl)methylen)-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



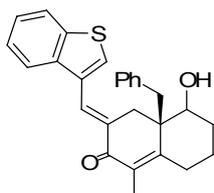
Ausbeute: 10.5 mg (39 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.3 min,  $m/z$  365 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-100: (E,5R,8aR)-2-((benzo[b]thiophen-3-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



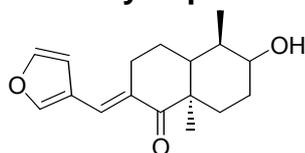
Ausbeute: 15.0 mg (50 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.7 min,  $m/z$  342 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-101: (3E,4aS)-3-((benzo[b]thiophen-3-yl)methylen)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



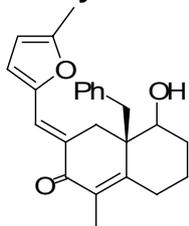
Ausbeute: 13.0 mg (46 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.1 min,  $m/z$  415 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-102: (E,5R,8aR)-2-((furan-3-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



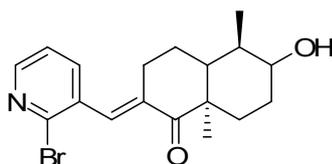
Ausbeute: 15.0 mg (51 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.3 min,  $m/z$  252 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-103: (3E,4aS)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-((5-methylfuran-2-yl)methylen)-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



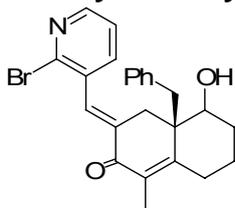
Ausbeute: 6.0 mg (21 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.2 min,  $m/z$  362 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-104: (E,5R,8aR)-2-((2-bromopyridin-3-yl)methylen)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



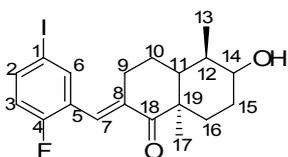
Ausbeute: 5.0 mg (19 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.0 min,  $m/z$  364 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

**188a-105: (3E,4aS)-4a-benzyl-3-((2-bromopyridin-3-yl)methylen)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



Ausbeute: 11.0 mg (40 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.3 min,  $m/z$  438 (M+H)<sup>+</sup>;  
Reinheit >99 %.

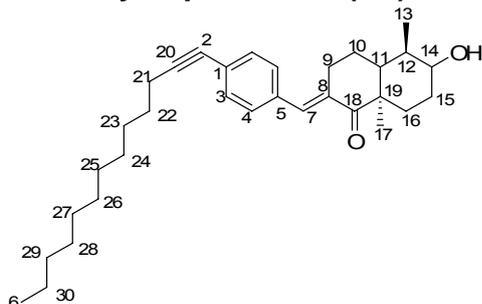
**188a-106:(E,5R,8aR)-2-(2-fluor-5-jodbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



Ausbeute: 7.0 mg (20 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 7.78 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H, 3-H), 7.68 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H, 2-H), 7.24 (s, 1H, 6-H), 6.74 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H, 7-H), 3.01 (dd,  $J$  = 1.3, 9.5 Hz, 1H, 14-H), 2.05-

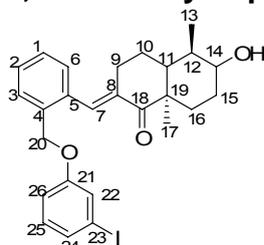
2.00 (m, 2H, 9-H), 1.99-1.97 (m, 1H, 12-H), 1.87-1.81 (m, 6H, 10-H + 16-H + 15-H), 1.30-1.28 (m, 1H, 11-H), 1.22 (s, 3H, 17-H), 0.99-0.96 (m, 3H, 13-H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 208.3 (C-18), 139.4 (C-4), 137.4 (C-2), 130.7 (C-3), 129.7 (C-7), 126.5 (C-8), 121.5 (C-1), 69.3 (C-14), 54.5 (C-19), 45.0 (C-11), 43.0 (C-12), 36.9 (C-16), 33.8 (C-15), 30.3 (C-10), 27.9 (C-14), 18.4 (C-17), 12.0 (C-13) ppm; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FIO<sub>2</sub> 428.0649 (M)<sup>+</sup>; gef. 428.0661.

**188a-107:(*E,5R,8aR*)-2-(4-(undec-1-ynyl)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



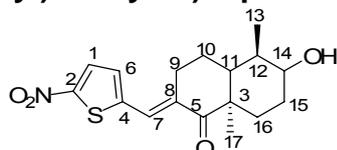
Ausbeute: 3.0 mg (10 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 7.23-7.18 (m, 2H, 3-H), 7.15-7.12 (m, 2H, 4-H), 6.95 (brs, 1H, 7-H), 3.05-3.00 (m, 1H, 14-H), 2.08-2.00 (m, 5H, 9-H + 11-H + 12-H + 15-H), 1.87-1.81 (m, 6H, 10-H + 16-H + 17-H), 1.46-1.41 (m, 8H, 21-H bis 25-H), 1.31-1.25 (m, 10H, 30-H bis 26-H), 1.22 (s, 3H, 17-H), 1.04-0.97 (m, 6H, 6-H + 13-H) ppm; HRMS(FAB) ber. für C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub> 434.3185 (M)<sup>+</sup>; gef. 434.3149.

**188a-108:(*E,5R,8aR*)-2-(2-(3-jodbenzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



Ausbeute: 18.9 mg (48 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 7.23-7.19 (m, 6H, 1-H + 2-H + 22-H + 24-H + 25-H + 26-H), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 3-H + 6-H, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 7-H), 4.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, 20-H), 2.18-2.00 (m, 9H, 9-H + 14-H + 11-H + 15-H + 16-H), 1.89 (s, 3H, 17-H), 1.87-1.81 (m, 4H, 13-H + 12-H), 1.30-1.28 (m, 1H, 10-H), 1.22-1.16 (m, 1H, 10-H); HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>IO<sub>3</sub> 516.1161 (M)<sup>+</sup>; gef. 516.1164.

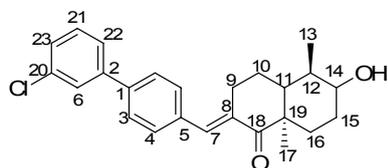
**188a-109:(*E,5R,8aR*)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethyl-2-((5-nitrothiophen-2-yl)methylen)naphthalen-1(2H)-on**



Ausbeute: 2.3 mg (8 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 8.11 (brs, 1H, 1-H), 7.63-7.61 (m, 1H, 6-H), 7.20 (brs, 1H, 7-H), 3.49-3.46 (m, 1H, 14-H), 2.06-2.00 (m, 4H, 9-H + 10-H), 1.69-1.64 (m, 8H, 11-H + 12-

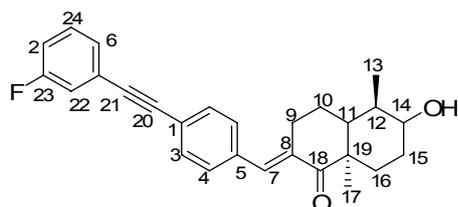
H + 15-H + 16-H), 1.30-1.28 (m, 1H, 3-H), 1.29 (s, 3H, 17-H), 0.99-0.96 (m, 3H, 13-H)ppm; HPLC-MS:  $R_t$  6.4 min,  $m/z$  336.1 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %, HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S 335.1191 (M)<sup>+</sup>; gef. 335.1208.

**188a-110:(E,5R,8aR)-2-(6-(3-chlorophenyl)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



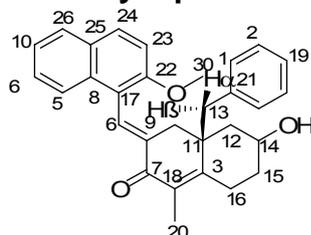
Ausbeute: 14.0 mg (38 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 7.68 (s, 1H, 6-H), 7.66-7.64 (m, 1H, 21-H), 7.62 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, 23-H), 7.59 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz, 22-H), 7.15-7.13 (m, 4H, 3-H + 4-H), 6.99 (brs, 1H, 7-H), 3.01-2.98 (m, 1H, 14-H), 2.00-1.96 (m, 2H, 9-H), 1.73-1.66 (m, 7H, 16-H + 15-H + 10-H + 12-H), 1.30-1.28 (m, 1H, 11-H), 1.22 (s, 3H, 17-H), 0.99-0.96 (m, 3H, 13-H)ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClO<sub>2</sub> 394.1700 (M)<sup>+</sup>; gef. 394.1715.

**188a-111:(E,5R,8aR)-2-(4-(2-(3-fluorophenyl)ethynyl)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



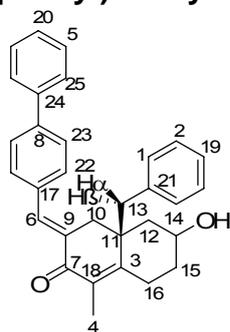
Ausbeute: 1.8 mg (5 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 7.41 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, 3-H), 7.26 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, 4-H), 7.23 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 7.20-7.18 (m, 1H, 24-H), 7.17 (s, 1H, 22-H), 6.90 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2-H), 3.40-3.13 (m, 1H, 14-H), 2.87-2.77 (m, 2H, 9-H), 2.41-2.38 (m, 2H, 15-H), 2.18-2.14 (m, 3H, 17-H), 1.94-1.90 (m, 3H, 13-H), 1.87-1.81 (m, 4H, 10-H + 16-H), 1.30-1.28 (m, 1H, 11-H), 1.22 (m, 1H, 12-H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>FO<sub>2</sub> 402.1995 (M)<sup>+</sup>; gef. 402.1991 (M)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-112:(3E,4aS)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-((2-methoxynaphthalen-1-yl)methylen)-1-methyl-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



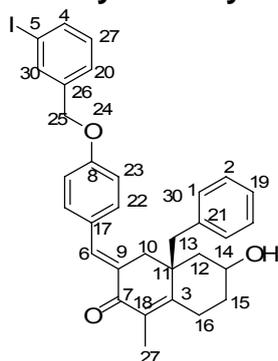
Ausbeute: 15.0 mg (23 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 7.59-7.46 (m, 6H, 23-H + 24-H + 26-H + 10-H + 6-H + 5-H), 7.43-7.29 (m, 5H, 1-H + 2-H + 14-H + 19-H), 7.19-7.14 (m, 1H, 6-H), 2.54 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H, 13 $\alpha$ -H), 2.26 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H, 13 $\beta$ -H), 3.89 (s, 3H, 20-H), 2.11-2.08 (m, 4H, 10-H + 12-H), 1.89 (s, 3H, 30-H), 1.67-1.23 (m, 4H, 16-H + 15-H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> 434.2246 (M)<sup>+</sup>; gef. 434.2223 .

**188a-113:(3E,4aS)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-3-((4-phenylphenyl)methyl)-1-methyl-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



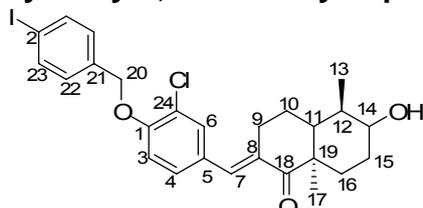
Ausbeute: 7.0 mg (25 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 7.59-7.46 (m, 6H, 25-H + 5-H + 20-H + 19-H), 7.43-7.29 (m, 6H, 1-H + 2-H + 23-H), 7.19-7.14 (m, 3H, 22-H + 6-H), 3.22-3.17 (m, 1H, 14-H), 2.54 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, 13<sub>α</sub>-H), 2.26 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, 13<sub>β</sub>-H), 2.11-2.08 (m, 2H, 10-H), 1.89 (s, 3H, 4-H), 1.67-1.23 (m, 4H, 15-H + 16-H) ppm; HRMS (FAB) *m/z* ber. C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> 434.2246 (M)<sup>+</sup>; gef. 434.2223.

**188a-114:(3E,4aR)-3-(4-(3-jodbenzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-6-hydroxy-1-methyl-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



Ausbeute: 7.0 mg (13 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1): δ = 8.13 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H, 4-H), 7.73 (s, 1H, 30-H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 22-H), 7.48 (dt, *J* = 1.0, 7.8 Hz, 2H, 20-H + 27-H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 23-H), 7.11-7.08 (m, 5H, 1-H + 2-H + 19-H), 7.01 (brs, 1H, 6-H), 5.01 (brs, 2H, 25-H), 3.21-3.16 (m, 1H, 14-H), 2.56 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, 13<sub>α</sub>-H), 2.26 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, 13<sub>β</sub>-H), 2.11-2.05 (m, 2H, 10-H), 1.71 (s, 3H, 27-H), 1.23-1.21 (m, 4H, 15-H + 16-H) ppm; HRMS (FAB) *m/z* ber. für C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>IO<sub>3</sub> 590.1317 (M)<sup>+</sup>; gef. 590.1339 (M)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

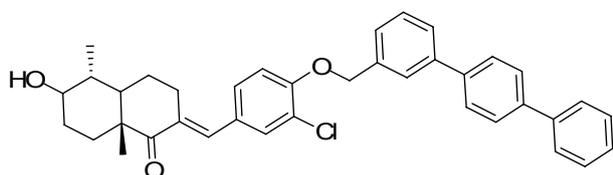
**188a-116:(E,5R,8aR)-2-(4-(4-jodbenzyloxy)-3-chlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



Ausbeute: 15.2 mg (49 %), braunes Öl;  $^1\text{H-NMR}$ , gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 7.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, 23-H), 7.26-7.23 (m, 1H, 3-H), 7.20-7.18 (m, 1H, 6-H), 7.13 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, 22-H), 7.07-7.02 (m, 1H, 4-H), 6.91-6.88 (m, 1H, 7-H), 5.02 (brs, 2H, 20-H), 3.42-3.19 (m, 1H, 14-H), 2.85-2.79 (m, 2H, 9-H), 2.41-2.32 (m, 2H, 10-H), 2.18-2.10 (m, 3H, 17-H), 1.94-1.92 (m, 3H, 13-H), 1.87-1.80 (m, 4H, 15-H + 16-H), 1.32-1.28 (m, 1H, 11-H), 1.22 (m, 1H, 12-H) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClIO}_3$  550.0772 ( $\text{M}^+$ ); gef. 550.0767.

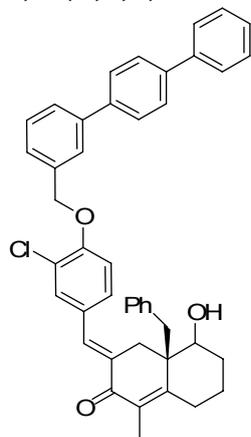
Die folgenden 96 Verbindungen wurden ausgehend von 60 mg Harz **254** und **255** synthetisiert. Die Ausbeuten beziehen sich auf 3 Stufen bestehend aus Aldol-Kondensation, Pd-katalysierte Kupplung auf der festen Phase (Suzuki oder Sonogashira-Kupplung), Abspaltung und präparative HPLC.

**188a-117:(*E*)-2-(4-(3-(4-phenylphenyl)benzyloxy)-3-chlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



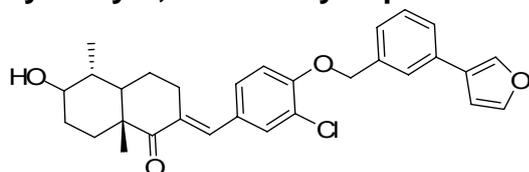
Ausbeute: 3.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.3 min,  $m/z$  577 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Reinheit >99 %.

**188a-118:(7*E*)-7-(4-(3-(4-phenylphenyl)benzyloxy)-3-chlorbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



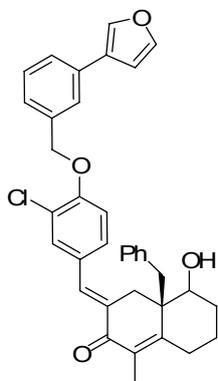
Ausbeute: 2.8 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.9 min,  $m/z$  637 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); Reinheit >99 %.

**188a-119:(*E*)-2-(4-(3-(furan-3-yl)benzyloxy)-3-chlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



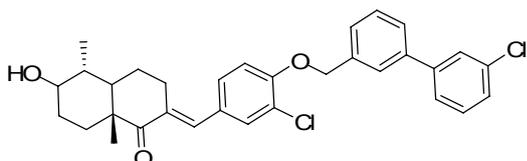
Ausbeute: 1.1 mg (3 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.3 min,  $m/z$  491 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-120:(3E)-3-(4-(3-(furan-3-yl)benzyloxy)-3-chlorbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



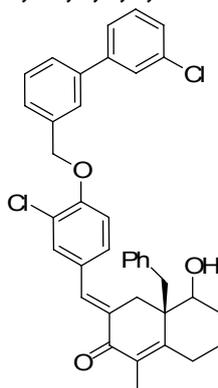
Ausbeute: 2.9 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.7 min,  $m/z$  551 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-121:(E)-2-(4-(3-(2-chlorphenyl)benzyloxy)-3-chlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



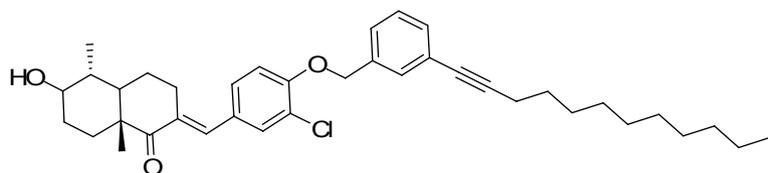
Ausbeute: 3.1 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.3 min,  $m/z$  535 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-122:(3E)-3-(4-(3-(2-chlorphenyl)benzyloxy)-3-chlorbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



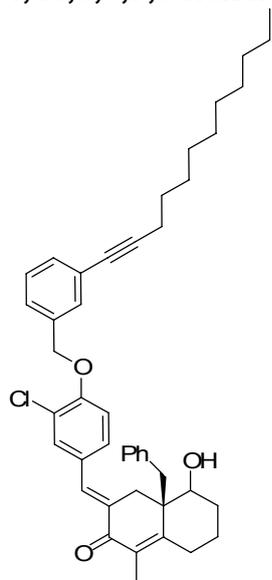
Ausbeute: 4.1 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.8 min,  $m/z$  595 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-123:(E)-2-(4-(3-(dodec-1-ynyl)benzyloxy)-3-chlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



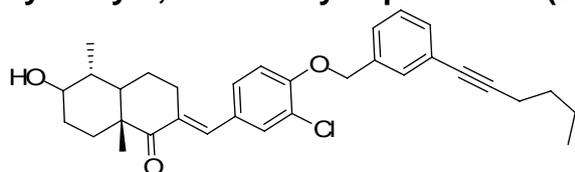
Ausbeute: 5.2 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.5 min,  $m/z$  589 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-124:(3E)-3-(4-(3-(dodec-1-ynyl)benzyloxy)-3-chlorobenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



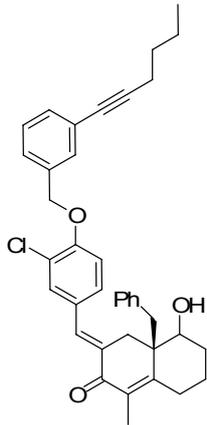
Ausbeute: 4.2 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.8 min,  $m/z$  649 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-125:(E)-2-(4-(3-(hex-1-ynyl)benzyloxy)-3-chlorobenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



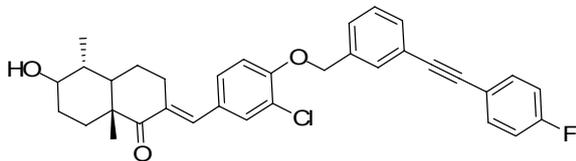
Ausbeute: 2.6 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.7 min,  $m/z$  505 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-126:(3E)-3-(4-(3-(dodec-1-ynyl)benzyloxy)-3-chlorobenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



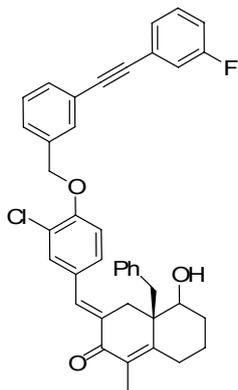
Ausbeute: 3.4 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.9 min,  $m/z$  565 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-127:(E)-2-(4-(3-(2-(4-fluorophenyl)ethynyl)benzyloxy)-3-chlorobenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



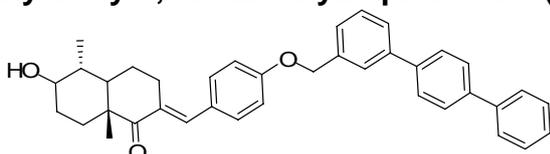
Ausbeute: 4.4 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.9 min,  $m/z$  543 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-128:(3E)-3-(4-(3-(2-(4-fluorophenyl)ethynyl)benzyloxy)-3-chlorobenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



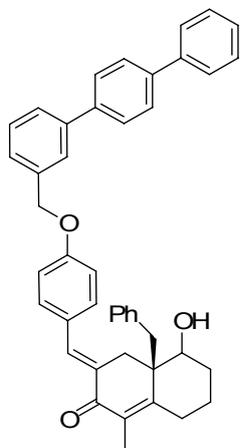
Ausbeute: 4.1 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.8 min,  $m/z$  603 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-129:(E)-2-(4-(3-(4-phenylphenyl)benzyloxy)-benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



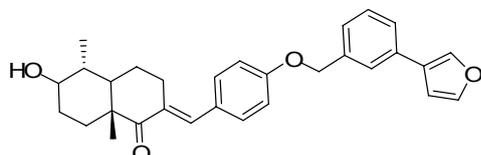
Ausbeute: 4.1 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.1 min,  $m/z$  543 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-130:(3E)-3-(4-(3-(4-phenylphenyl)benzyloxy)-benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



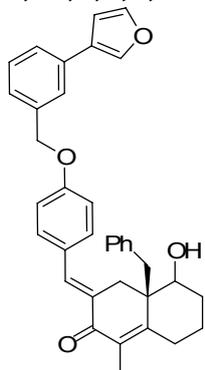
Ausbeute: 3.5 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.5 min,  $m/z$  603 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-131:(E)-2-(4-(3-(furan-3-yl)benzyloxy)-benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



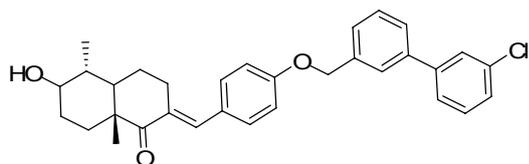
Ausbeute: 3.8 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.3 min,  $m/z$  457 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-132:( (3E)-3-(4-(3-(furan-3-yl)benzyloxy)-3-chlorbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



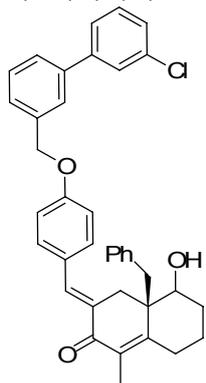
Ausbeute: 2.2 mg (4 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.8 min,  $m/z$  517 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-132:(E)-2-(4-(3-(3-chlorbenzyl)benzyloxy)-benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



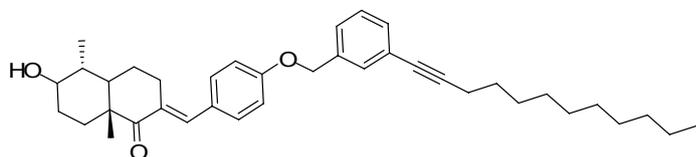
Ausbeute: 3.8 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.9 min,  $m/z$  501 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-133:(3E)-3-(4-(3-(2-chlorophenyl)benzyloxy)-benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



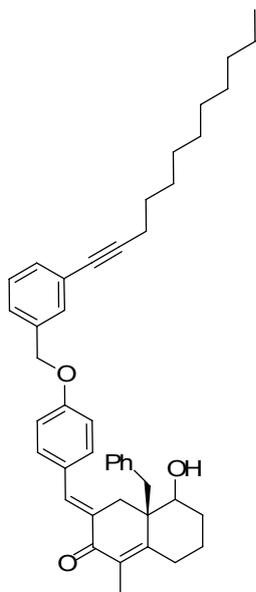
Ausbeute: 4.1 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.0 min,  $m/z$  561 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-134:(E)-2-(4-(3-(dodec-1-ynyl)benzyloxy)-benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



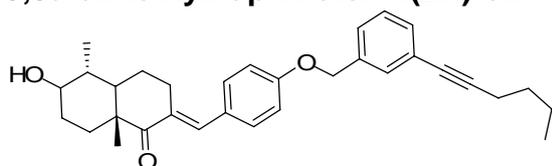
Ausbeute: 3.8 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.2 min,  $m/z$  555 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-135:(3E)-3-(4-(3-(dodec-1-ynyl)benzyloxy)-3-chlorobenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



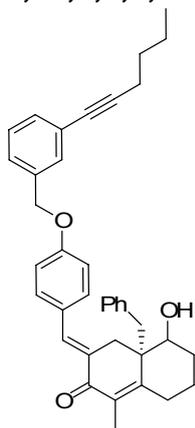
Ausbeute: 3.0 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.9 min,  $m/z$  615 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-136: (E)-2-(4-(3-(hex-1-ynyl)benzyloxy)-benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



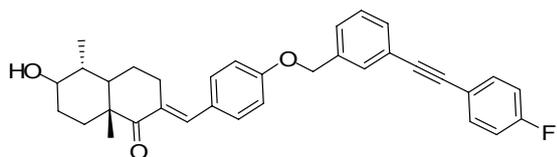
Ausbeute: 2.2 mg (3 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.1 min,  $m/z$  471 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-137: (3E)-3-(4-(3-(pent-1-ynyl)benzyloxy)-benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



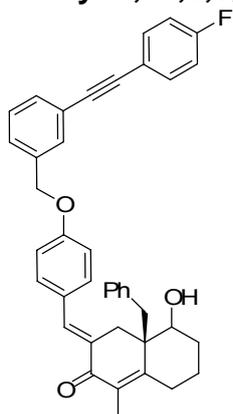
Ausbeute: 2.9 mg (5 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.7 min,  $m/z$  531 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-138: (E)-2-(4-(3-(2-(4-fluorophenyl)ethynyl)benzyloxy)-benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



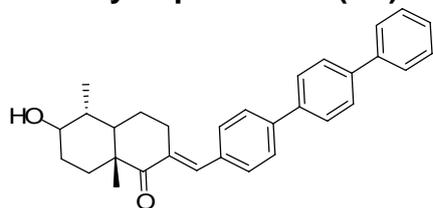
Ausbeute: 7.2 mg (11 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.2 min,  $m/z$  509 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-139:(3E)-7-(4-(3-(2-(4-fluorophenyl)ethynyl)benzyloxy)- benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



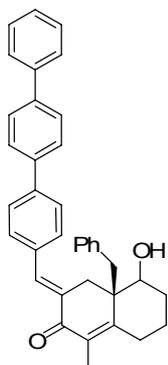
Ausbeute: 9.0 mg (14 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.4 min,  $m/z$  569 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-140:(E)-2-(4-(4-phenylphenyl)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



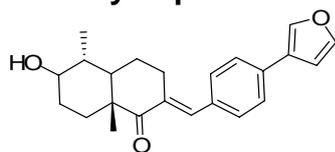
Ausbeute: 3.9 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.9 min,  $m/z$  437 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-141:(3E)-3-(4-(3-(4-phenylphenyl)benzyloxy)-benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



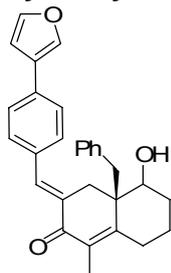
Ausbeute: 2.8 mg (5 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.7 min,  $m/z$  497 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-142: (E)-2-(4-(furan-3-yl)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



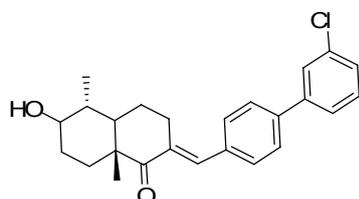
Ausbeute: 2.6 mg (5 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.8 min,  $m/z$  351 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-144: (3E)-3-(4-(furan-3-yl)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



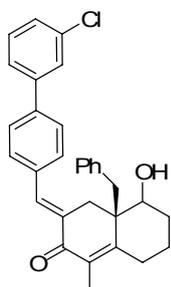
Ausbeute: 4.1 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.0 min,  $m/z$  411 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-145: (E)-2-(4-(3-chlorbenzyl)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



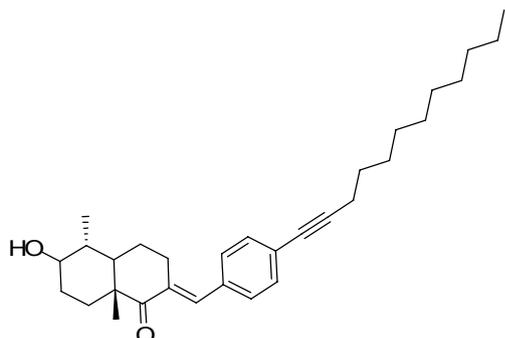
Ausbeute: 4.9 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.2 min,  $m/z$  395 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-146: (3E)-3-(4-(3-(2-chlorphenyl)benzyloxy)-benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



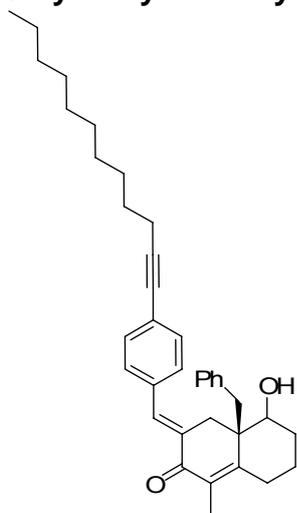
Ausbeute: 6.3 mg (10 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.2 min,  $m/z$  455 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-147: (E)-2-(4-(dodec-1-ynyl)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



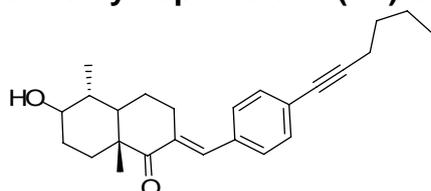
Ausbeute: 4.5 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.3 min,  $m/z$  449 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-148:(3E)-3-(4-(dodec-1-ynyl)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



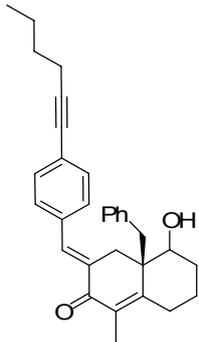
Ausbeute: 4.9 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.4 min,  $m/z$  509 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-149:(E)-2-(4-(hex-1-ynyl)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



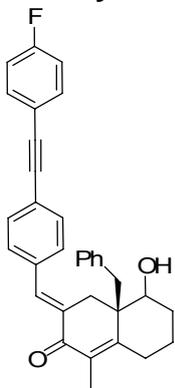
Ausbeute: 4.0 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.8 min,  $m/z$  365 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-150:(3E)-3-(4-(hex-1-ynyl)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



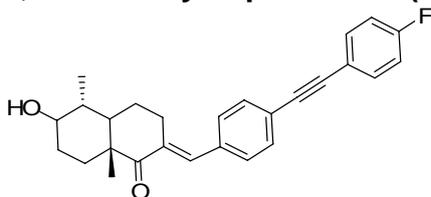
Ausbeute: 3.3 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.1 min,  $m/z$  425 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-151:(3E)-3-(4-(2-(4-fluorphenyl)ethynyl)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



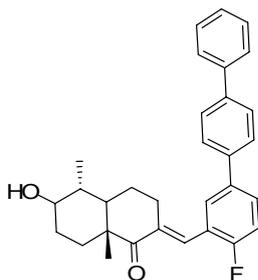
Ausbeute: 4.7 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.0 min,  $m/z$  463 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-152:(E)-2-(4-(2-(4-fluorphenyl)ethynyl)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



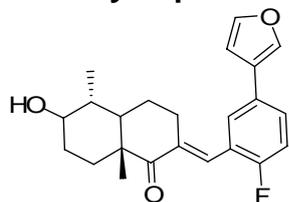
Ausbeute: 4.8 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.7 min,  $m/z$  403 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-153: (E)-2-(4-(2-(4-phenylphenyl))benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



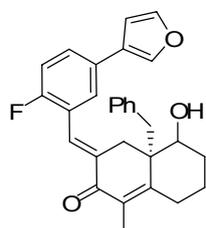
Ausbeute: 5.1 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.9 min,  $m/z$  455 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-154:(E)-2-(2-fluor-5-(furan-3-yl)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



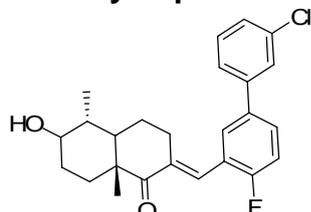
Ausbeute: 4.1 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  7.6 min,  $m/z$  369 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-155:(3E)-3-(2-fluor-5-(furan-3-yl)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



Ausbeute: 4.5 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.9 min,  $m/z$  429 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-156:(E)-2-(2-fluor-5-(4-chlorphenyl)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



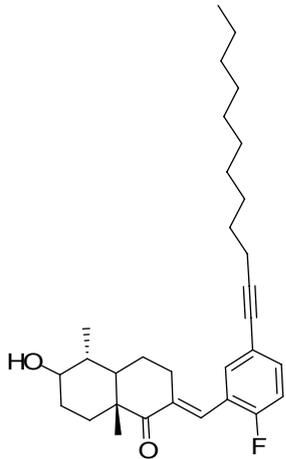
Ausbeute: 5.3 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.5 min,  $m/z$  413 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-157:(3E)-3-(4-(3-(2-chlorphenyl)benzyloxy)-2-fluorbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



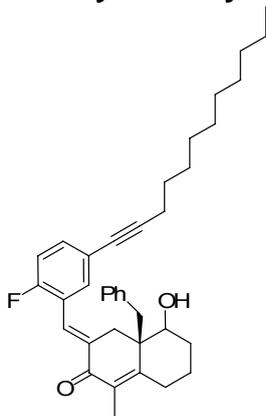
Ausbeute: 7.7 mg (10 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.5 min,  $m/z$  473 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-158:(E)-2-(5-(dodec-1-ynyl)-2-fluorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



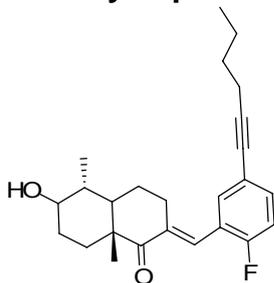
Ausbeute: 4.9 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.8 min,  $m/z$  467 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-159:(3E)-3-(3-(dodec-1-ynyl)-2-fluor-benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



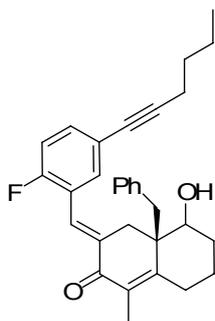
Ausbeute: 4.2 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.4 min,  $m/z$  527 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-160:(E)-2-(3-(hex-1-ynyl)-2-fluor-benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



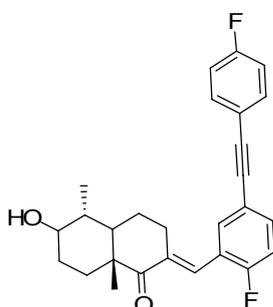
Ausbeute: 3.1 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.8 min,  $m/z$  383 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-161:(3E)-3-(3-(hex-1-ynyl)-2-fluor-benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



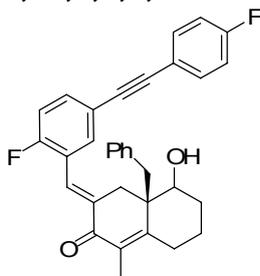
Ausbeute: 1.1 mg (2 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.9 min,  $m/z$  443 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-162: (E)-2-(3-(2-(4-fluorophenyl)ethynyl)-2-fluor-benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



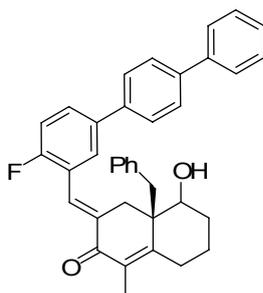
Ausbeute: 4.9 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.1 min,  $m/z$  421 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-163: (3E)-3-(3-(2-(4-fluorophenyl)ethynyl)-2-fluor-benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



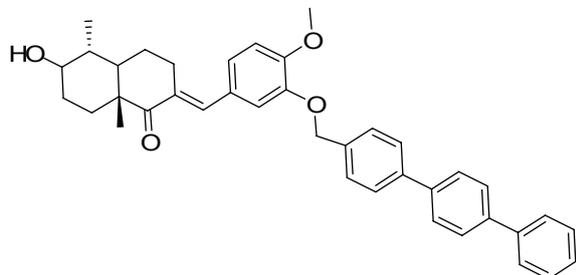
Ausbeute: 4.6 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.6 min,  $m/z$  481 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-164: (3E)-3-(4-(3-(4-phenylphenyl)benzyloxy)-2-chlorbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



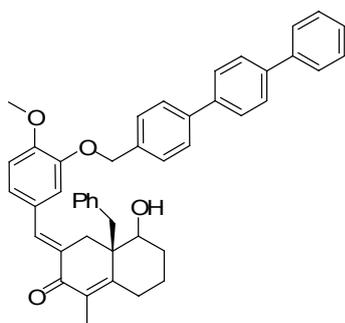
Ausbeute: 6.1 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.3 min,  $m/z$  515 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-165:(7E)-7-(3-(3-(4-phenylphenyl)benzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



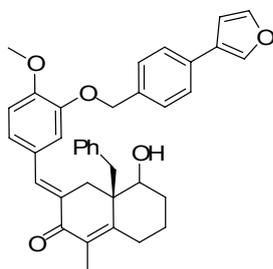
Ausbeute: 3.3 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.6 min,  $m/z$  573 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-166:(E)-2-(3-(3-(4-phenylphenyl)-4-methoxybenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



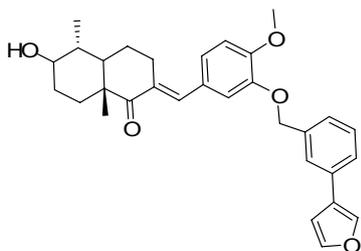
Ausbeute: 3.0 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.4 min,  $m/z$  624 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-167:(3E)-3-(3-(3-(furan-3-yl)benzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



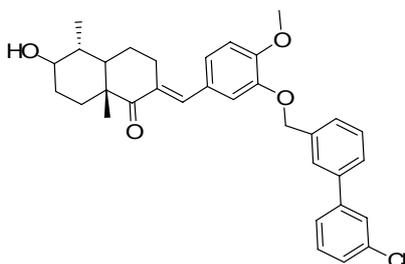
Ausbeute: 2.9 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  8.8 min,  $m/z$  547 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-168:(7E)-7-(3-(3-(3-furyl)benzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



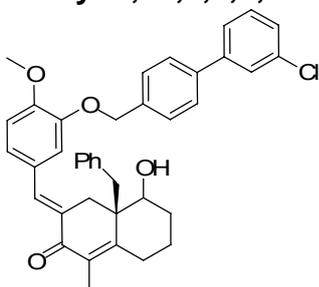
Ausbeute: 2.6 mg (6 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.2 min,  $m/z$  487 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-169:(7E)-7-(3-(3-(3-chlorophenyl)benzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



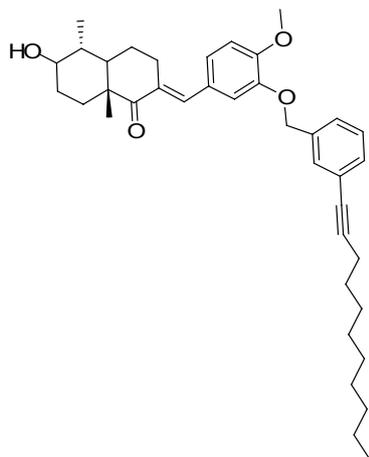
Ausbeute: 3.1 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.5 min,  $m/z$  531 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-170:(3E)-3-(3-(3-(3-chlorophenyl)benzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



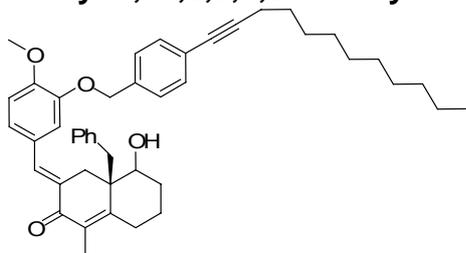
Ausbeute: 3.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.3 min,  $m/z$  591 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-171:(E)-2-(3-(3-(undec-1-ynyl)benzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



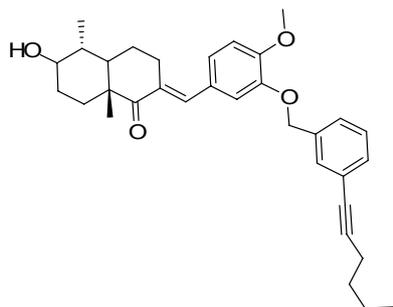
Ausbeute: 3.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.4 min,  $m/z$  571 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-172: (3E)-3-(3-(3-(undec-1-ynyl)benzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



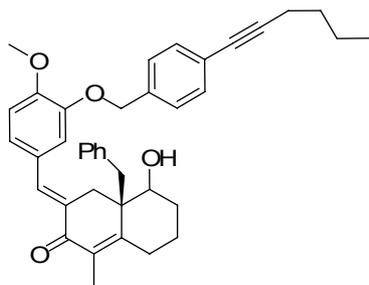
Ausbeute: 3.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.3 min,  $m/z$  631 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-173: (E)-2-(3-(3-(hex-1-ynyl)benzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



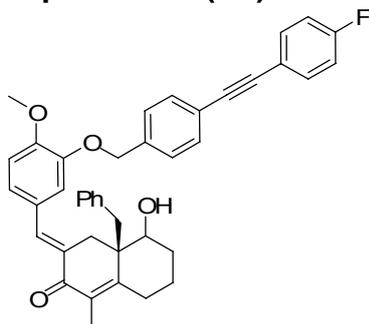
Ausbeute: 3.1 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.0 min,  $m/z$  501 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-174: (3E)-3-(3-(3-(hex-1-ynyl)benzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



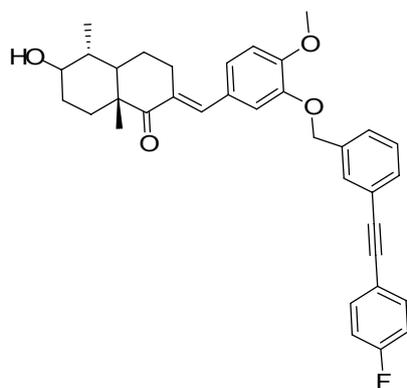
Ausbeute: 3.0 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.3 min,  $m/z$  561 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-175: (3E)-3-(3-(3-(2-(4-fluorophenyl)ethynyl)benzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methylnaphthalen-2(3H)-on**



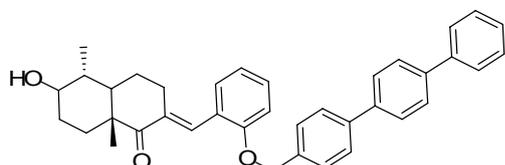
Ausbeute: 5.1 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.7 min,  $m/z$  599 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-176: (E)-2-(3-(3-(2-(4-fluorophenyl)ethynyl)benzyloxy)-4-methoxybenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



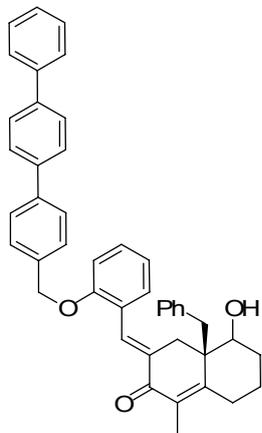
Ausbeute: 5.3 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.8 min,  $m/z$  539 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-177: (E)-2-(2-(4-(4-phenylphenyl)benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



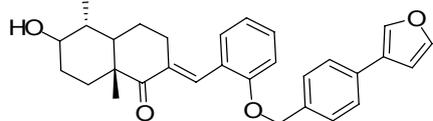
Ausbeute: 4.1 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.2 min,  $m/z$  543 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-178:(3E)-3-(2-(4-(4-phenylphenyl)benzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



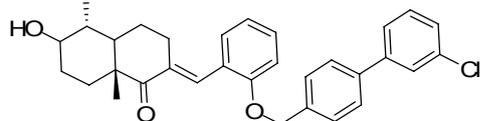
Ausbeute: 3.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.0 min,  $m/z$  603 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-179:(E)-2-(2-(4-(furan-3-yl)benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



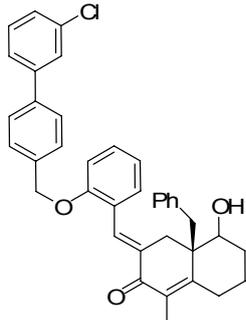
Ausbeute: 5.6 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.3 min,  $m/z$  457 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-180:(E)-2-(2-(4-(3-chlorphenyl)benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



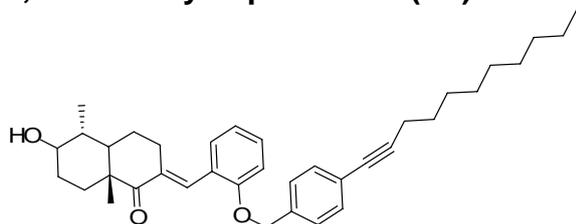
Ausbeute: 4.7 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.8 min,  $m/z$  501 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-181:(3E)-3-(2-(4-(3-chlorphenyl)benzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



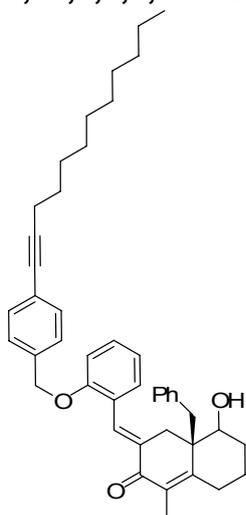
Ausbeute: 3.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.6 min,  $m/z$  561 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-182:(E)-2-(2-(4-(undec-1-ynyl)benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



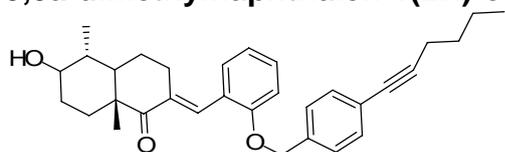
Ausbeute: 3.9 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.2 min,  $m/z$  541 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-183:(3E)-3-(2-(4-(undec-1-ynyl)benzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



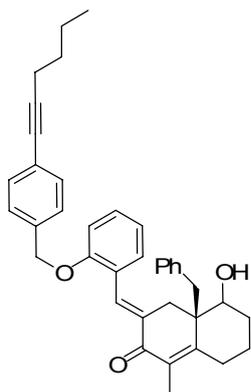
Ausbeute: 3.6 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.3 min,  $m/z$  601 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-184:(E)-2-(2-(4-(hex-1-ynyl)benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



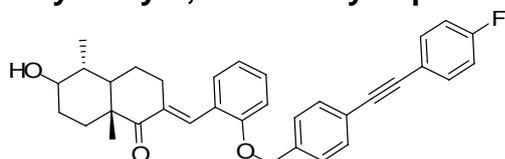
Ausbeute: 4.2 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.3 min,  $m/z$  471 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-185:(3E)-3-(2-(4-(hex-1-ynyl)benzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



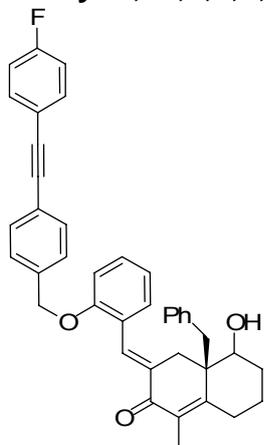
Ausbeute: 5.9 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.6 min,  $m/z$  531 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit =81 %.

**188a-186: (E)-2-(2-(4-(2-(4-fluorophenyl)ethynyl)benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



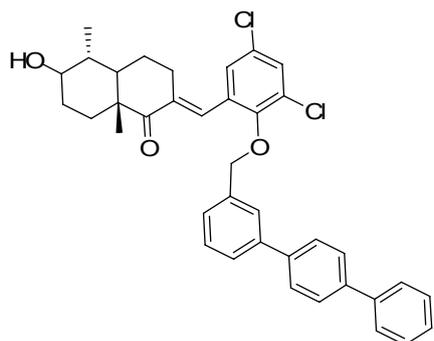
Ausbeute: 5.1 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.9 min,  $m/z$  509 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-187: (3E)-3-(2-(4-(2-(4-fluorophenyl)ethynyl)benzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



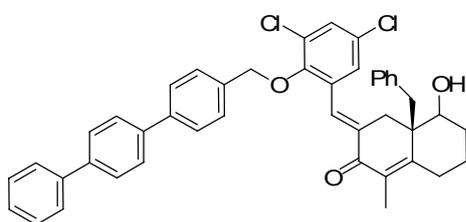
Ausbeute: 3.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.8 min,  $m/z$  569 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-188a: (E)-2-(2-(3-(4-phenylphenyl)benzyloxy)-3,5-dichlorobenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



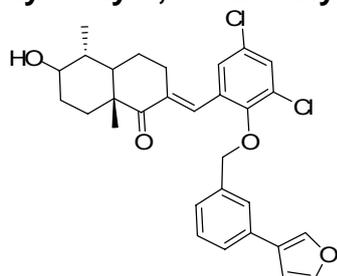
Ausbeute: 8.8 mg (15 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.9 min,  $m/z$  611 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-189: (3E)-3-(2-(3-(furan-3-yl)benzyloxy)-3,5-dichlorobenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



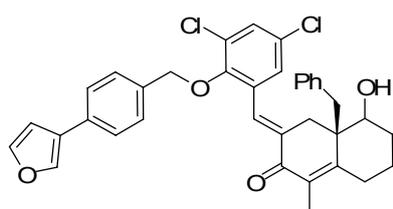
Ausbeute: 6.8 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.3 min,  $m/z$  671 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-190: (E)-2-(2-(3-(furan-3-yl)benzyloxy)-3,5-dichlorobenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



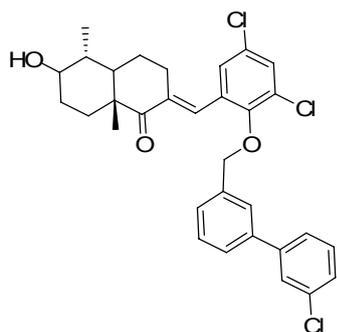
Ausbeute: 3.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.4 min,  $m/z$  525 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit =88 %.

**188a-191: (3E)-3-(2-(3-(furan-3-yl)benzyloxy)-3,5-dichlorobenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



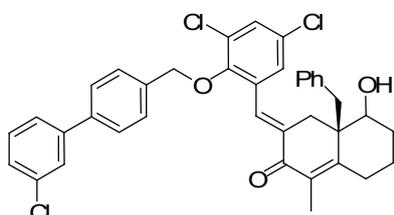
Ausbeute: 4.5 mg (9 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.6 min,  $m/z$  585 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-192: (E)-2-(2-(3-(3-chlorophenyl)benzyloxy)-3,5-dichlorobenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



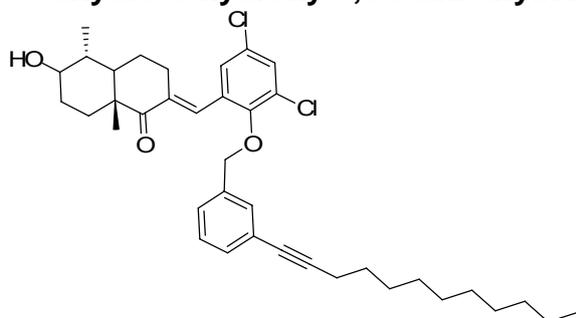
Ausbeute: 5.1 mg (10 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.7 min,  $m/z$  569 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-193: (3E)-3-(2-(3-(3-chlorophenyl)benzyloxy)-3,5-dichlorobenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



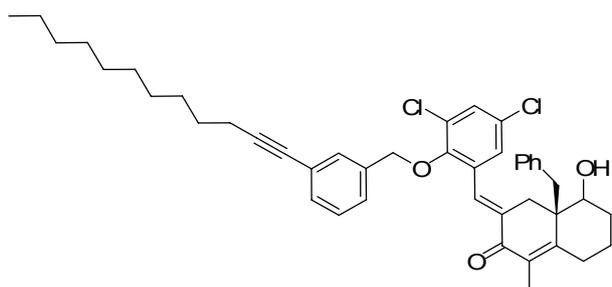
Ausbeute: 3.9 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.5 min,  $m/z$  629 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-194: (E)-2-(2-(3-(dodec-1-ynyl)benzyloxy)-3,5-dichlorobenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



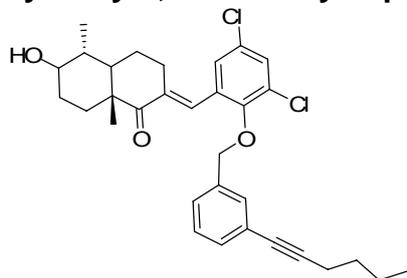
Ausbeute: 4.0 mg (10 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.9 min,  $m/z$  623 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit =94 %.

**188a-195: (3E)-3-(2-(3-(dodec-1-ynyl)benzyloxy)-3,5-dichlorobenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



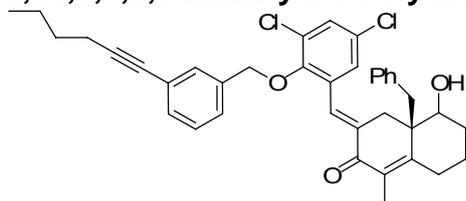
Ausbeute: 6.0 mg (12 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.0 min,  $m/z$  683 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-196: (E)-2-(2-(3-(hex-1-ynyl)benzyloxy)-3,5-dichlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



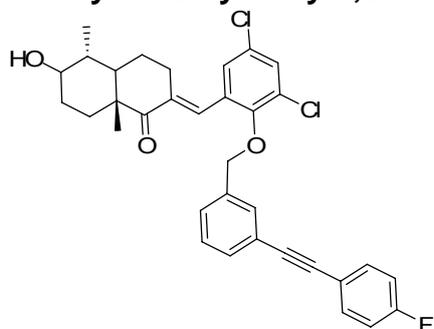
Ausbeute: 3.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.2 min,  $m/z$  539 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit =91 %.

**188a-197: (3E)-3-(2-(3-(hex-1-ynyl)benzyloxy)-3,5-dichlorbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



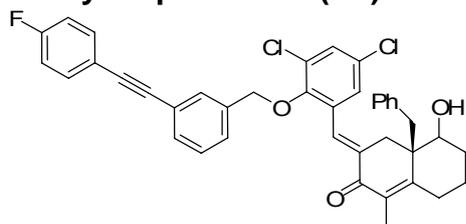
Ausbeute: 3.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.4 min,  $m/z$  599 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-198: (E)-2-(2-(3-(2-(4-fluorphenyl)ethynyl)benzyloxy)-3,5-dichlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



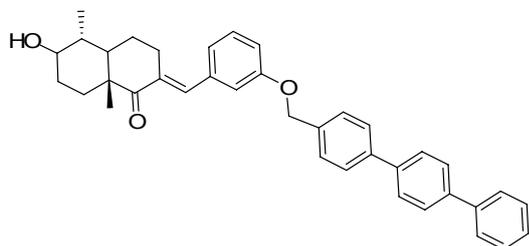
Ausbeute: 4.0 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.6 min,  $m/z$  577 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit = 89 %.

**188a-199: (3E)-3-(2-(3-(2-(4-fluorphenyl)ethynyl)benzyloxy)-3,5-dichlorbenzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-1-methyl-naphthalen-2(3H)-one**



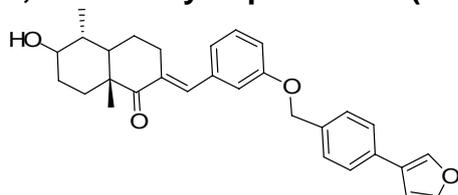
Ausbeute: 4.2 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.9 min,  $m/z$  637 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-200: (E)-2-(3-(4-(4-phenylphenyl)benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



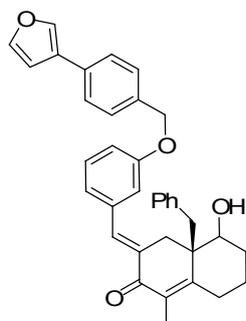
Ausbeute: 4.3 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.6 min,  $m/z$  542 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit = 90 %.

**188a-201: (E)-2-(3-(4-(furan-3-yl)benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



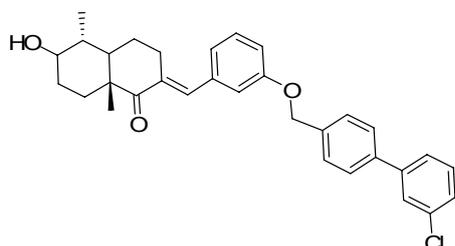
Ausbeute: 4.0 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.5 min,  $m/z$  457 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-202: (7E)-7-(3-(4-(furan-3-yl)benzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



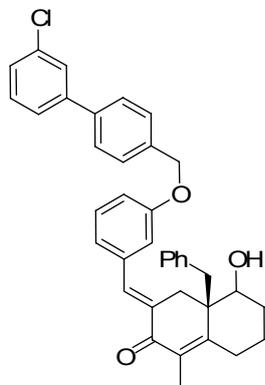
Ausbeute: 3.7 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.0 min,  $m/z$  517 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-203: (E)-2-(3-(4-(3-chlorphenyl)benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-one**



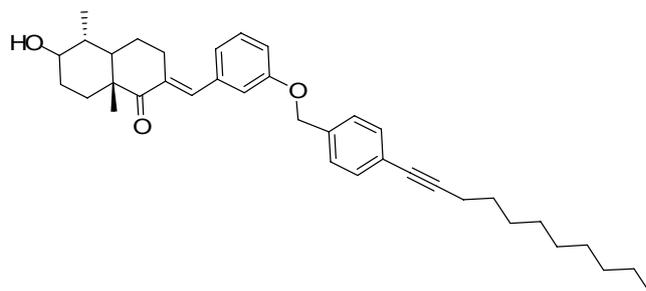
Ausbeute: 3.8 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.5 min,  $m/z$  501 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-204: (7E)-7-(3-(4-(3-chlorophenyl)benzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



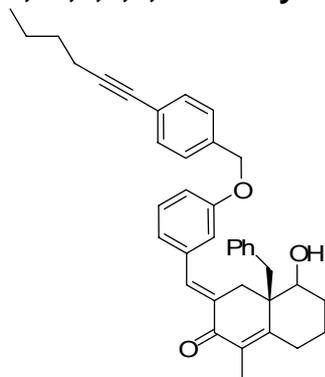
Ausbeute: 3.9 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.9 min,  $m/z$  561 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-205: (E)-2-(3-(4-(undec-1-ynyl)benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



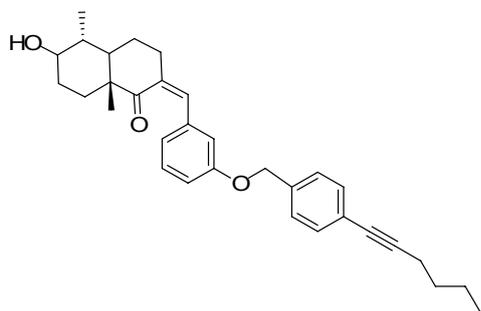
Ausbeute: 6.2 mg (13 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.7 min,  $m/z$  541 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-206: (7E)-7-(3-(4-(dodec-1-ynyl)benzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



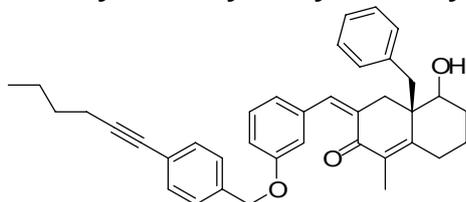
Ausbeute: 4.0 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.8 min,  $m/z$  614 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-207:(Z)-2-(3-(4-(hex-1-ynyl)benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



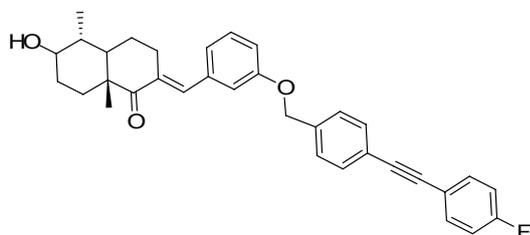
Ausbeute: 0.8 mg (1 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.3 min,  $m/z$  471 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-208:(7Z)-7-(3-(4-(hex-1-ynyl)benzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



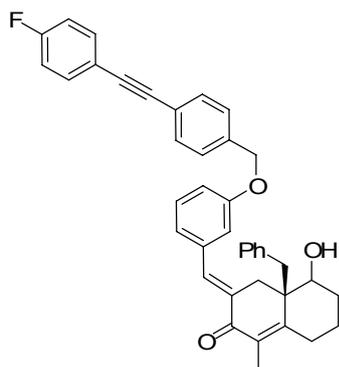
Ausbeute: 1.1 mg (2 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.6 min,  $m/z$  531 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-209:(E)-2-(3-(4-(2-(4-fluorphenyl)ethynyl)benzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



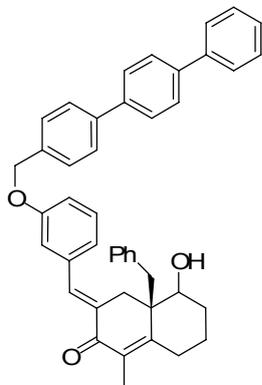
Ausbeute: 3.6 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  10.7 min,  $m/z$  509 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-210:(7E)-7-(3-(4-(2-(4-fluorphenyl)ethynyl)benzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



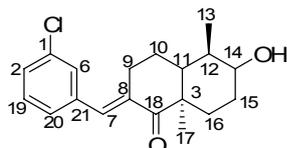
Ausbeute: 3.5 mg (7 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.8 min,  $m/z$  583 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-211:(7E)-7-(3-(4-(furan-3-yl)benzyloxy)benzyliden)-4a-benzyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-5-hydroxy-1-methyl-naphthalen-2(3H)-on**



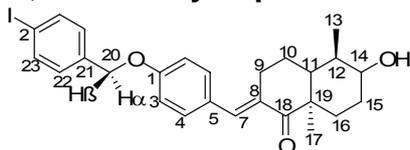
Ausbeute: 4.4 mg (8 %), braunes Öl; HPLC-MS:  $R_t$  9.6 min,  $m/z$  603 (M+H)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-212:(E,5R,8aR)-2-(3-chlorbenzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



Ausbeute: 8.9 mg (31 %), braunes Öl; H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 7.39-7.37 (m, 1H, 6-H), 7.26-7.24 (m, 2H, 20-H + 19-H), 7.07-7.02 (m, 1H, 2-H), 6.96 (s, 1H, 7-H), 3.01-2.98 (m, 1H, 14-H), 2.04-2.00 (m, 3H, 12-H + 9-H), 1.87-1.81 (m, 6H, 10-H + 15-H + 16-H), 1.30-1.28 (m, 1H, 11-H), 1.22 (s, 3H, 17-H), 0.99-0.96 (m, 3H, 13-H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 200.1 (C-18), 154.2 (C-8), 144.8 (C-21), 133.4 (C-7), 130.6 (C-1), 130.1 (C-19), 128.9 (C-2), 128.7 (C-20), 127.9 (C-6), 75.2 (C-14), 45.7 (C-9), 36.9 (C-3), 33.8 (C-11), 31.0 (C-12), 30.3 (C-16), 27.9 (C-15), 26.7 (C-10), 18.4 (C-9), 14.9 (C-17), 12.0 (C-13) ppm; HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>2</sub> 318.1387 (M)<sup>+</sup>; gef. 318.1403 (M)<sup>+</sup>; Reinheit >99 %.

**188a-213:(E,5R,8aR)-2-(4-(4-jodbenzyloxy)benzyliden)-octahydro-6-hydroxy-5,8a-dimethylnaphthalen-1(2H)-on**



Ausbeute: 7.0 mg (12 %), braunes Öl; <sup>1</sup>H-NMR, gHMBC, gHSQC (400 MHz, Chloroform-*d*1):  $\delta$  = 7.19-7.09 (m, 6H, 23-H + 22-H + 4-H), 6.87-6.84 (m, 3H, 3-H + 7-H), 5.23 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 20 $\alpha$ -H, 1H), 4.66 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, 20 $\beta$ -H), 3.40-3.13 (m, 1H, 14-H), 2.87-2.77 (m, 2H, 9-H), 2.41-2.38 (m, 2H, 15-H), 2.18-2.14 (m, 3H, 17-H), 1.94-1.90 (m, 3H, 13-H), 1.87-1.81 (m, 4H, 10-H + 16-H), 1.30-1.28 (m, 1H, 11-H), 1.22 (m, 1H, 12-H); HRMS (FAB)  $m/z$  ber. für C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>I O<sub>3</sub> 516.1161 (M)<sup>+</sup>; gef. 516.1164.

## 8.7 Protein Phosphatase Assays

Von allen Verbindungen wurden 10 mM Stammlösungen in DMSO hergestellt und für die Testreihen weiter verdünnt. Alle Enzym-Assays wurden mit einem automatisierten System bestehend aus einem Zymark SciClone ALH 500 mit einem Twister II und einem Bio-Tek Power Plattenleser 420 durchgeführt. Das Reaktionsvolumen war 10  $\mu$ l. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5  $\mu$ l *p*-Nitrophenyl phosphat zu 5  $\mu$ l einer Lösung des entsprechenden Enzyms gestartet, die zuvor 10-15 Minuten mit den Inhibitoren präinkubiert wurde. Die Reaktionsgeschwindigkeit wurde aus der Steigung der Absorptionsänderung 405 nm bestimmt und auf die Kontrollwerte ohne Inhibitor bezogen. IC<sub>50</sub>-Werte wurden aus 3 linearen Extrapolationen der Reaktionsgeschwindigkeit als Funktion des Logarithmus der Konzentration bestimmt.

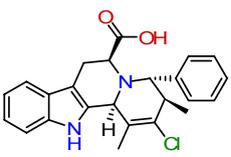
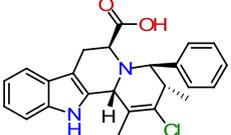
Alle gepufferten Lösungen enthielten 2 mM DTE (1,4-dithio-*D,L*-threitol) (zugegeben am Tag des Experimentes aus einer 100 mM Stammlösung) und 0.030 % (v/v) des Detergenzes NP-40 (Calbiochem 492015). Die Puffer bestehen aus 50 mM Tris, 50 mM NaCl, 0.1 mM EDTA im Fall von Cdc25A, oder 30 mM HEPES, 50 mM NaCl, 2.5 mM EDTA im Fall von Ptp1b, MptpA und MptpB, oder 30 mM MOPS, 5 mM EDTA im Fall von VHR. Die Konzentrationen des Enzyms waren 50 mM im Fall von Cdc25A und 1 mM für alle anderen Phosphatasen. Alle Reaktionen wurden als Quadruplette bestimmt (1:10 in Puffer aus 10 mM Stocklösung in DMSO).

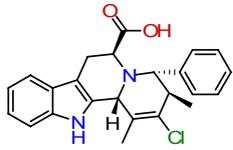
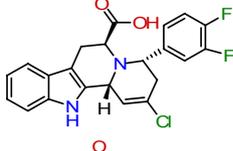
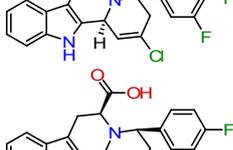
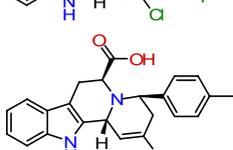
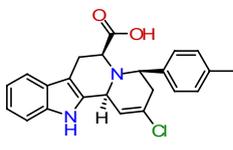
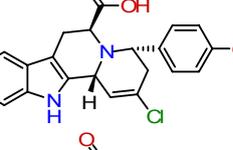
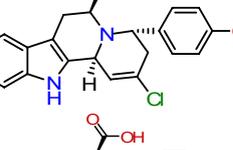
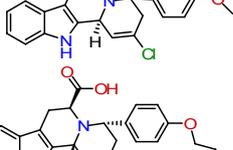
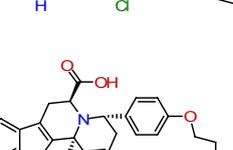
Die Derivate **126** zeigten alle bei 100  $\mu$ M keine Inhibition der gezeigten Phosphatasen.

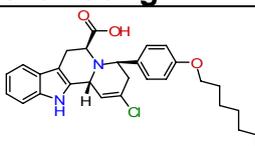
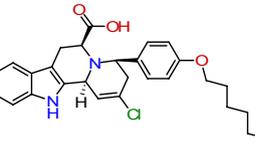
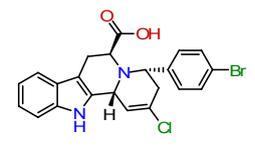
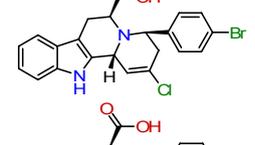
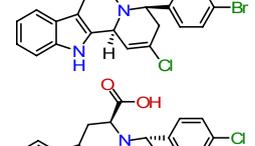
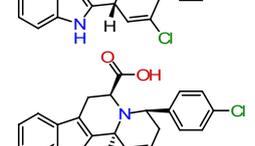
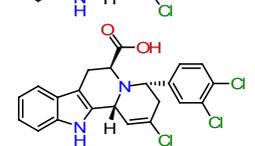
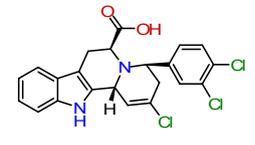
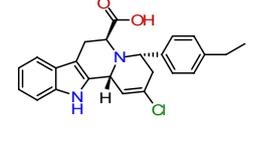
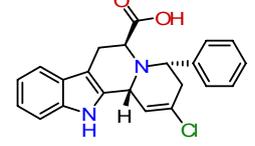
**Tabelle 19:** IC<sub>50</sub>-Werte der synthetisierten Indolochinolidine.

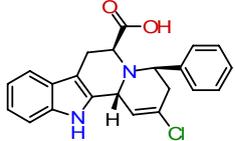
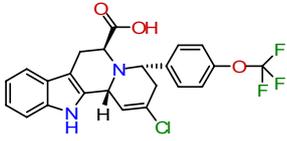
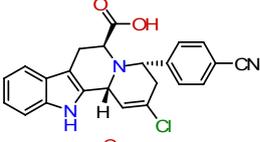
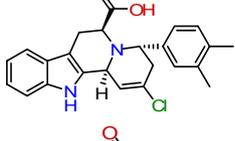
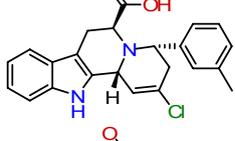
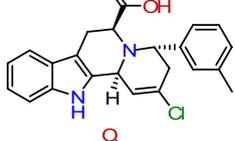
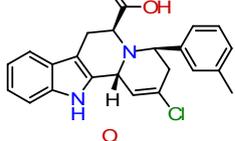
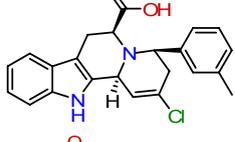
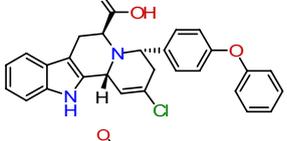
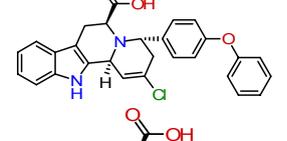
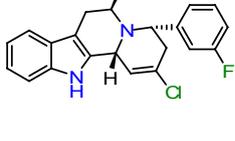
<sup>[a]</sup> IC<sub>50</sub>-Wert aus mindestens 3 Bestimmungen.

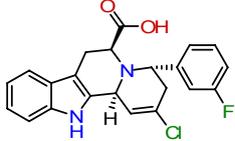
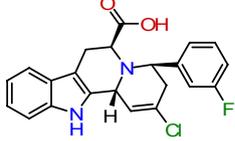
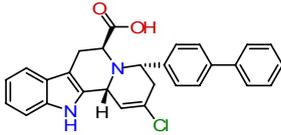
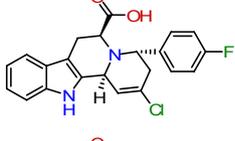
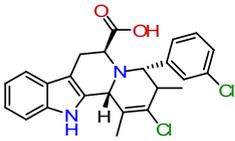
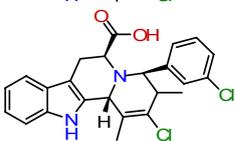
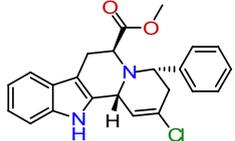
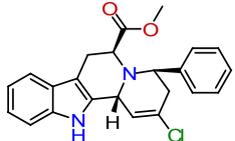
n.a. nicht aktiv bei 100  $\mu$ M Inhibitorkonzentration.

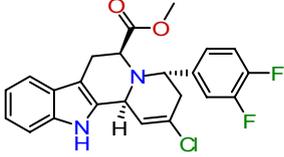
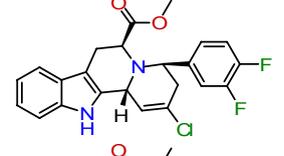
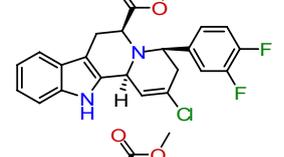
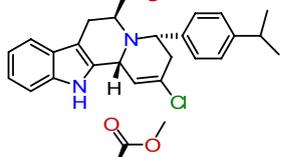
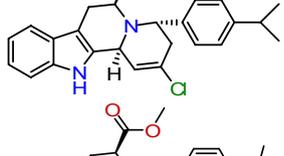
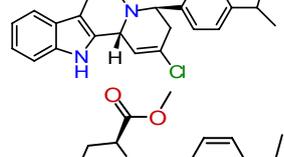
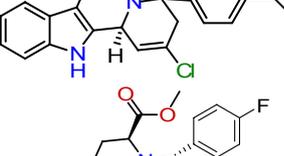
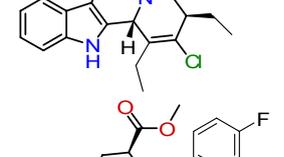
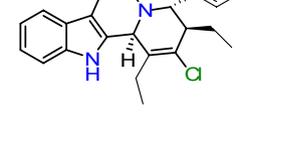
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
96-1b		n.a.	36.5± 28.7	n.a.	n.a.	n.a.
96-1c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

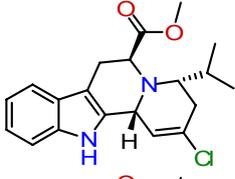
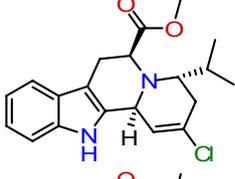
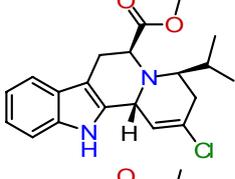
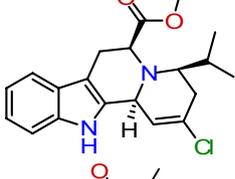
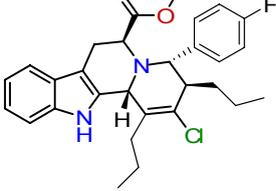
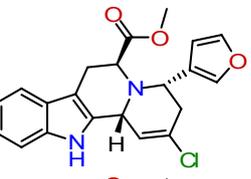
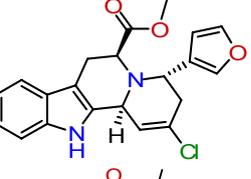
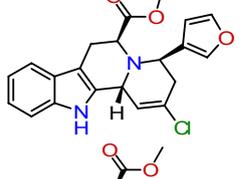
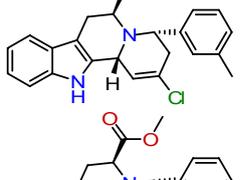
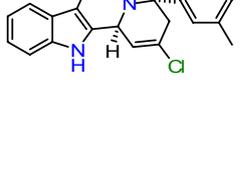
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MtpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
96-1d		n.a.	100.4± 1.4	n.a.	n.a.	n.a.
96-2a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-2b		n.a.	90.2± 2.8	n.a.	n.a.	n.a.
96-2b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-2c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-3c		81.8± 16.6	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-3d		20.3± 1.8	92.5± 7.9	n.a.	n.a.	n.a.
96-4a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-4b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-4d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-5a		70.6± 12.6	88.9± 9.4	n.a.	n.a.	n.a.
96-5b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

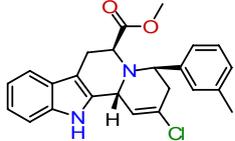
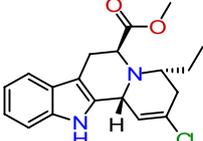
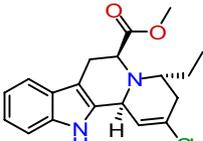
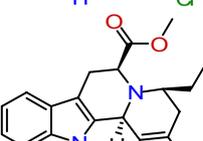
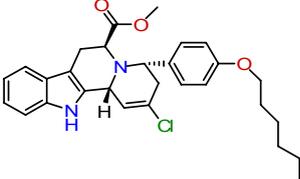
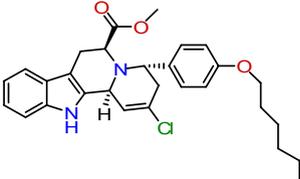
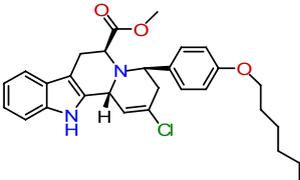
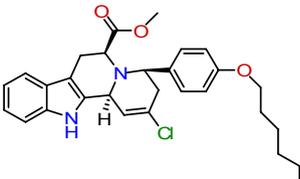
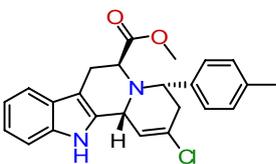
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
96-5c		81.7± 19.9	98.2± 4.0	n.a.	85.8± 21.50	n.a.
96-5d		72.6± 12.4	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-6a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-6b		n.a.	n.a.	n.a.	70.8± 7.30	n.a.
96-6c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-6d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-7a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-7d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-8a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-8c		88.9± 9.1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-9a		94.8± 8.7	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-10a		87.2± 17.5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

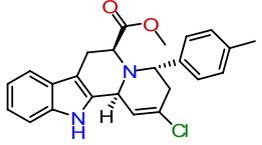
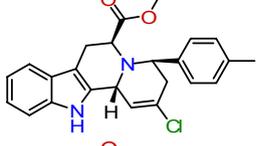
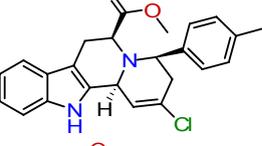
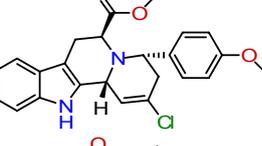
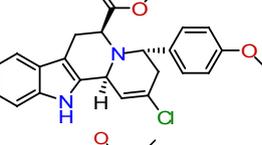
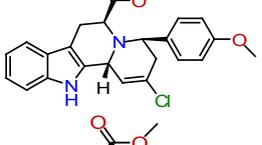
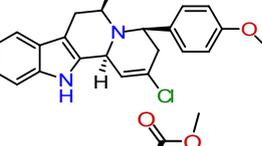
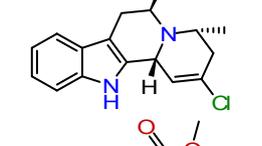
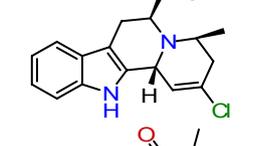
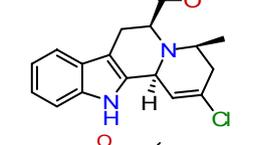
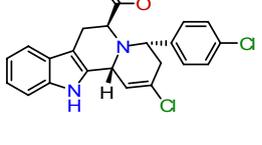
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MtpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
96-10c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-11a		n.a.	74.7± 7.3	n.a.	n.a.	n.a.
96-12a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-13a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-13b		96.9± 5.9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-14a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-14b		96.8± 5.9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-14c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-14d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-15a		n.a.	79.8± 5.7	n.a.	n.a.	n.a.
96-15b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-16a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

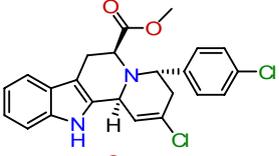
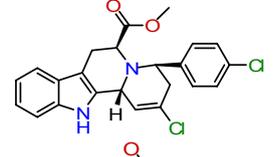
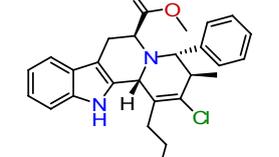
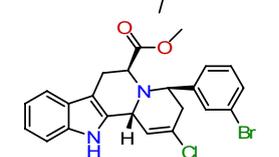
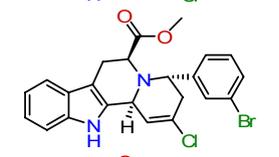
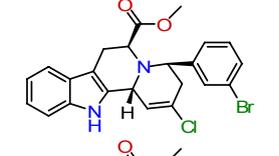
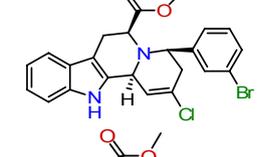
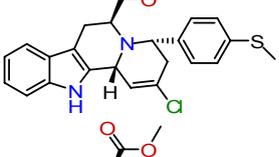
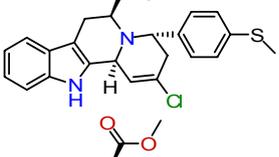
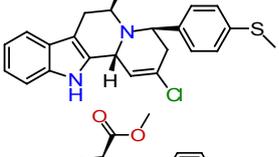
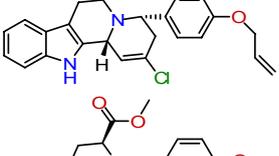
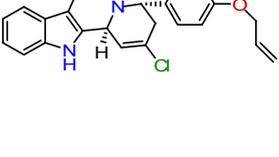
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MtpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
96-16b		77.8± 13.3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-16c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-17a		n.a.	85.8± 10.2	n.a.	n.a.	n.a.
96-18a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-18b		n.a.	59.9± 8.5	n.a.	n.a.	n.a.
96-18c		n.a.	98.9± 2.7	n.a.	n.a.	n.a.
96-19a		n.a.	97.3± 4.7	n.a.	n.a.	n.a.
96-19b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
96-19c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-1a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-1c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-1d		72.4± 17.8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

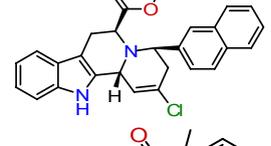
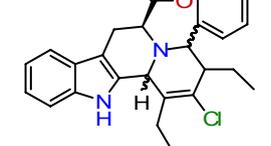
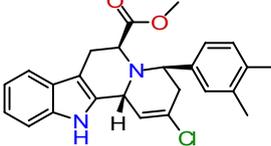
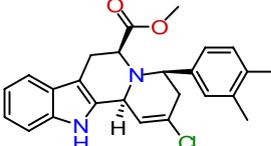
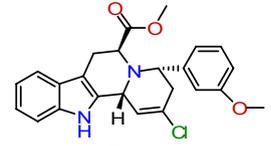
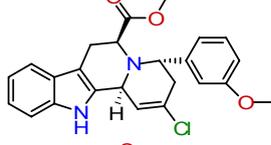
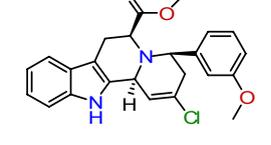
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
80-2a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-2b		81.3± 11.5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-2c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-2d		83.9± 21.4	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-3a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-4a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-4b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-4c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-4d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-5a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-5b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

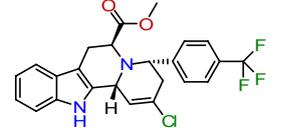
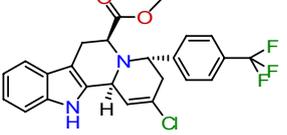
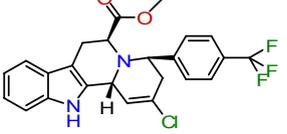
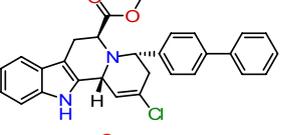
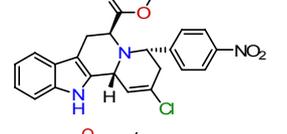
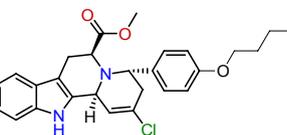
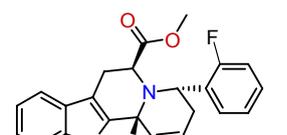
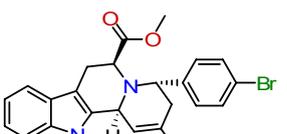
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
80-6a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-6b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-6c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-6d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-7a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-8a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-8b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-8c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-9a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-9b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

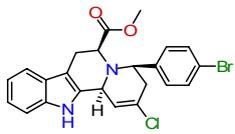
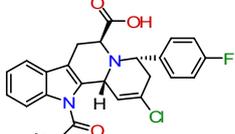
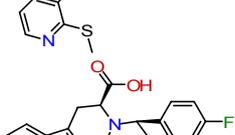
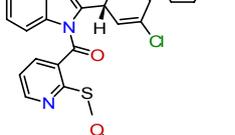
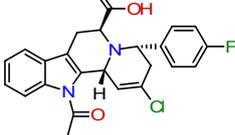
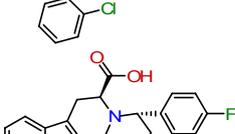
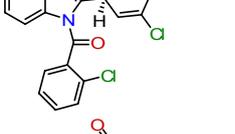
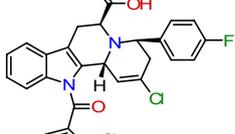
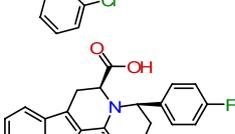
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
80-9c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-10a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-10b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-10c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-10d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-11a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-11b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-11c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-11d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-12a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

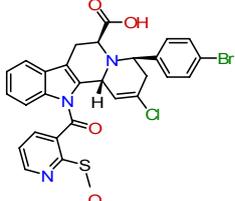
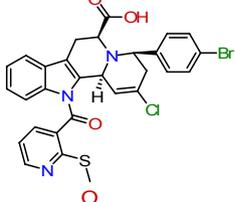
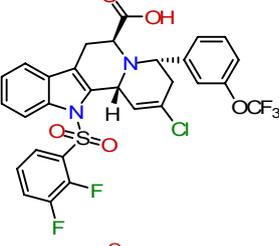
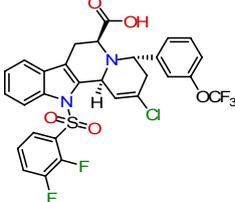
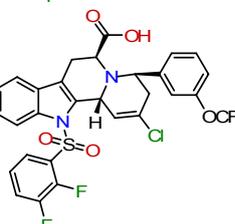
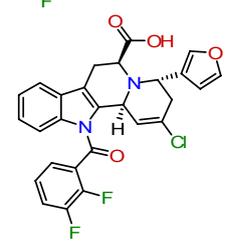
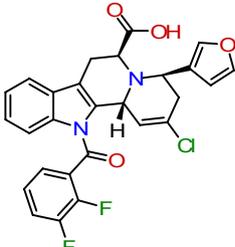
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
80-12b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-12c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-12d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-13a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-13b		n.a.	87.6± 5.4	n.a.	n.a.	n.a.
80-13c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-13d		99.3± 2.5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-14a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-14c		n.a.	n.a.	98.4± 5.8	n.a.	98.4± 5.8
80-14d		n.a.	100.0± 3.0	n.a.	n.a.	n.a.
80-15a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

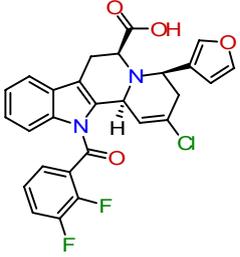
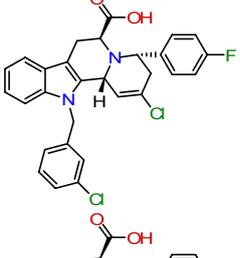
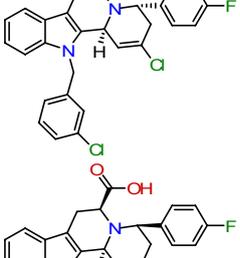
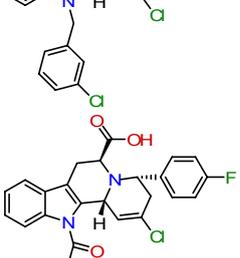
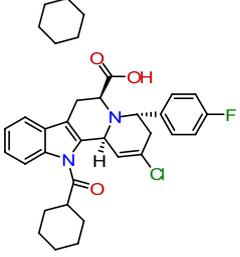
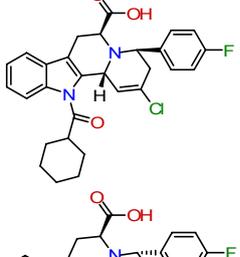
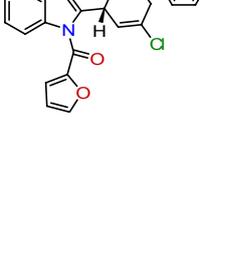
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
80-15b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-15c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-16a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-17a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-17b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-17c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-17d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-18a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-18b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-18c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-19a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-19b		n.a.	82.4± 7.7	n.a.	n.a.	n.a.

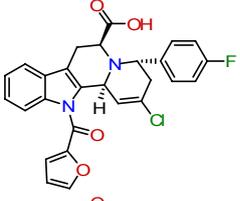
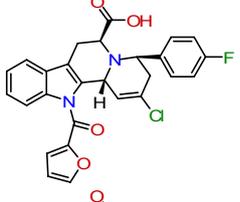
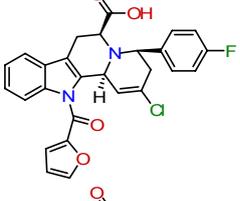
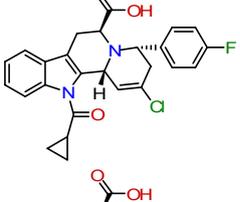
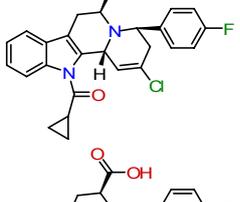
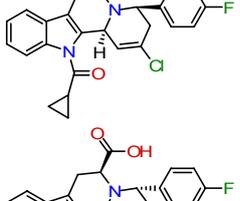
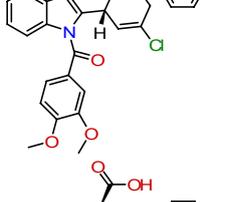
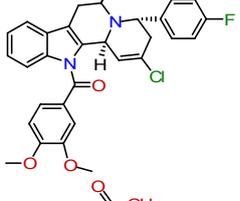
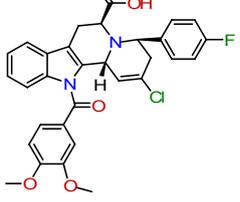
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MtpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
80-20a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-20b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-20c		29.1± 11.7	55.1± 13.4	n.a.	n.a.	n.a.
80-21		67.2± 13.0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-22a		50.0± 14.5	75.6± 2.9	n.a.	n.a.	n.a.
80-22b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-22c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-22d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-23a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-23b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-23d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

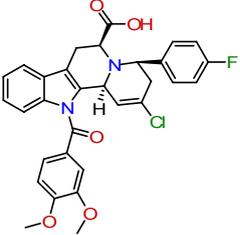
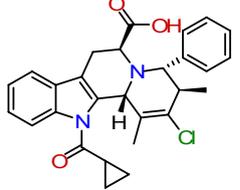
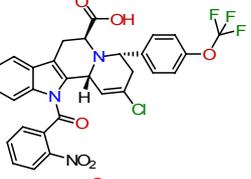
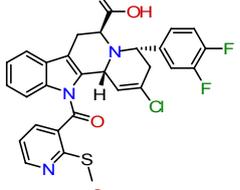
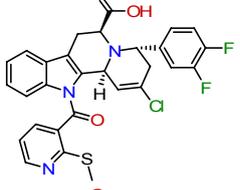
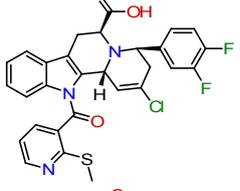
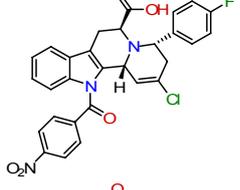
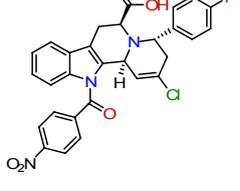
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
80-24a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-24b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-24c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-25a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-26a		59.8± 51.0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-27a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-27b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-28a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-29a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-29b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
80-29c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

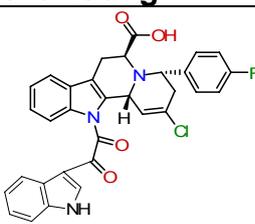
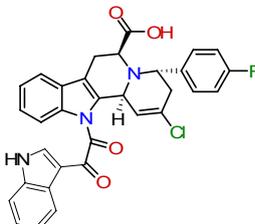
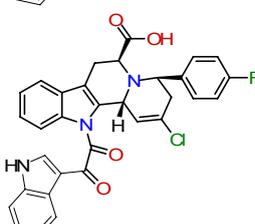
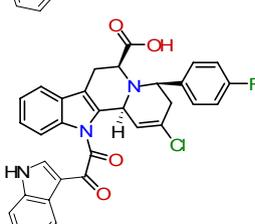
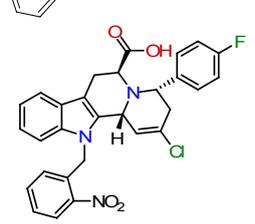
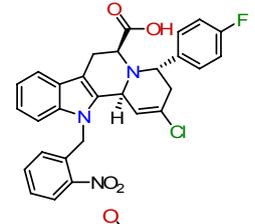
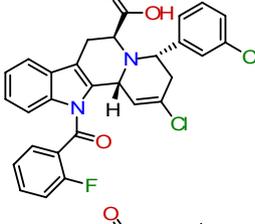
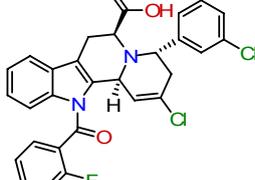
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MtpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
80-29d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-1a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-1c		n.a.	68.3± 9.0	n.a.	n.a.	n.a.
124-2a		53.5± 8.1	88.3± 2.3	n.a.	54.6± 18.3	n.a.
124-2b		59.2± 7.6	37.4± 7.9	n.a.	33.7± 6.9	n.a.
124-2c		n.a.	49.9± 8.8	n.a.	n.a.	n.a.
124-2d		n.a.	70.7± 12.0	n.a.	n.a.	n.a.
124-3b		n.a.	45.2± 11.8	n.a.	n.a.	n.a.
124-4b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

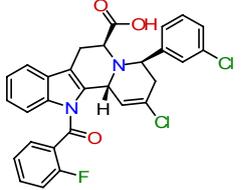
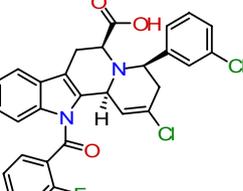
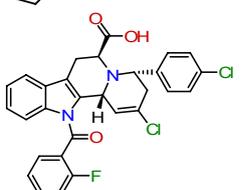
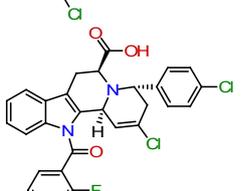
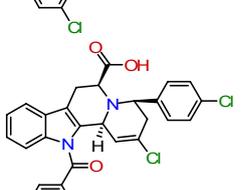
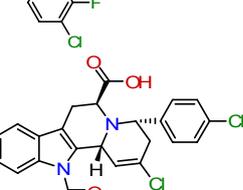
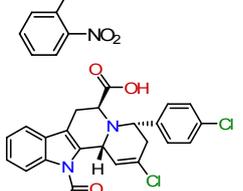
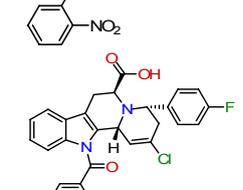
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MtpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
124-4c		n.a.	39.6± 8.6	n.a.	n.a.	n.a.
124-4d		n.a.	29.5± 4.8	n.a.	67.1± 6.2	n.a.
124-6a		88.3± 4.3	15.4± 4.0	n.a.	82.8± 8.5	95.9± 7.5
124-6b		n.a.	68.9± 7.2	n.a.	n.a.	n.a.
124-6c		n.a.	60.6± 7.6	n.a.	n.a.	n.a.
124-7b		n.a.	75.8± 7.0	n.a.	n.a.	n.a.
124-7c		n.a.	94.1± 3.3	n.a.	n.a.	n.a.

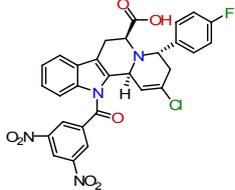
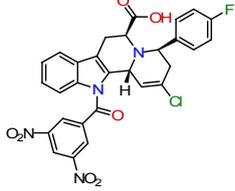
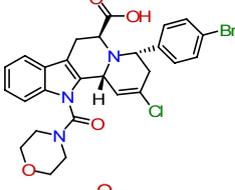
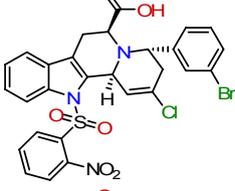
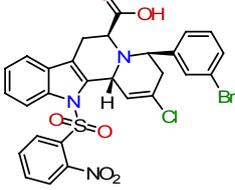
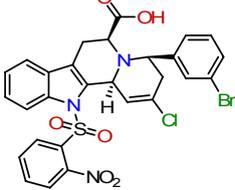
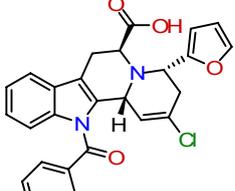
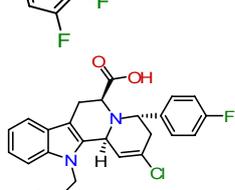
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MtpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
124-7d		n.a.	80.1± 5.1	n.a.	n.a.	n.a.
124-8a		n.a.	61.3± 5.1	n.a.	n.a.	n.a.
124-8b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-8d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-9a		n.a.	54.4± 5.3	n.a.	58.0± 15.4	n.a.
124-9b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-9c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-10a		86.7± 16.2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

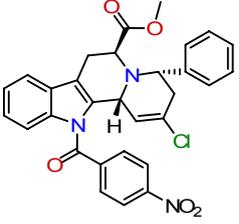
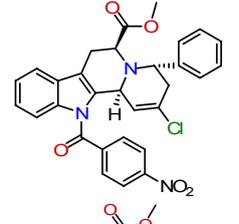
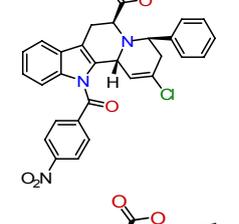
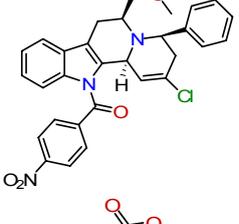
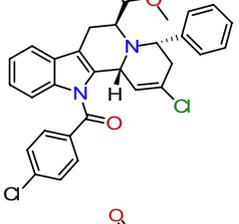
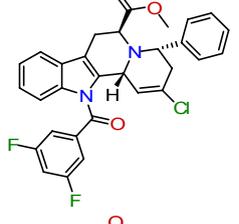
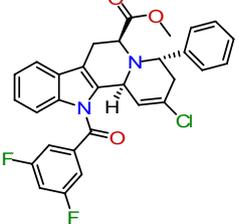
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
124-10b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-10c		89.8± 15.8	78.7± 6.6	n.a.	67.7± 4.4	81.1± 6.6
124-10d		55.1± 4.2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-11a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-11c		85.5± 21.9	83.8± 5.9	n.a.	n.a.	n.a.
124-11d		76.1± 5.1	85.0± 3.3	n.a.	74.0± 3.9	n.a.
124-12a		92.0± 7.8	11.4± 1.5	n.a.	n.a.	n.a.
124-12b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-12c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

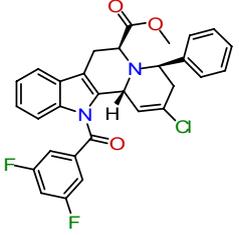
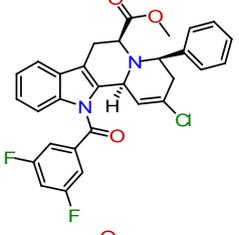
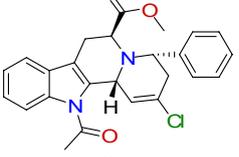
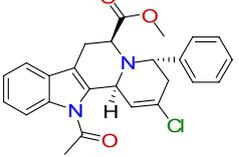
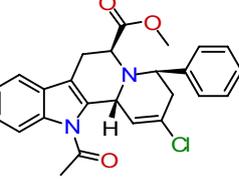
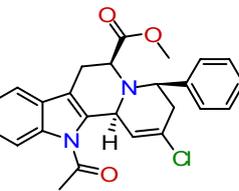
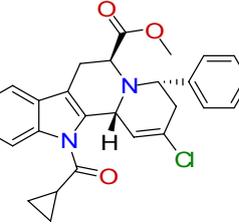
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
124-12d		n.a.	89.4± 5.0	n.a.	n.a.	n.a.
124-13a		n.a.	37.9± 2.3	n.a.	n.a.	n.a.
124-14a		n.a.	59.7± 4.9	n.a.	n.a.	n.a.
124-15a		n.a.	89.2± 11.9	n.a.	n.a.	n.a.
124-15b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-15c		n.a.	33.9± 6.3	n.a.	n.a.	n.a.
124-16a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-16b		n.a.	87.1± 5.8	n.a.	n.a.	n.a.

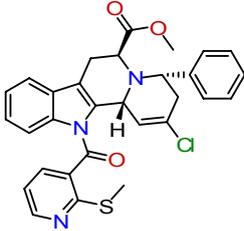
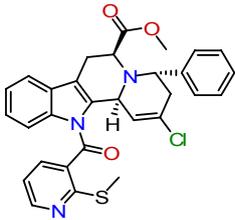
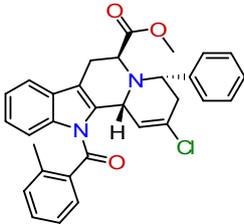
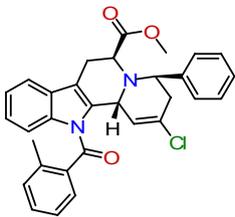
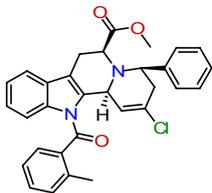
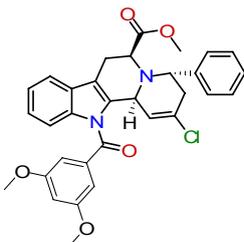
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
124-17a		n.a.	92.1± 2.4	n.a.	n.a.	n.a.
124-17b		n.a.	96.0± 6.8	n.a.	n.a.	n.a.
124-17c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-17d		96.4± 6.5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
124-18a		n.a.	39.7± 0.9	n.a.	n.a.	n.a.
124-18b		n.a.	n.a.	n.a.	66.4± 3.2	n.a.
124-19a		n.a.	57.5± 39.5	n.a.	n.a.	n.a.
124-19b		n.a.	19.6± 14.6	n.a.	n.a.	n.a.

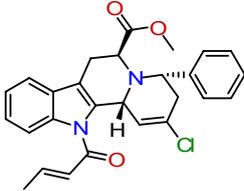
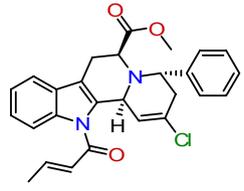
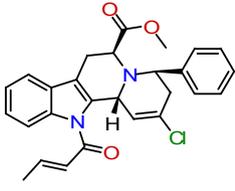
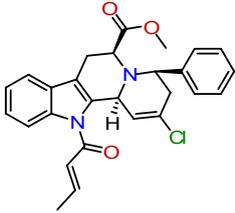
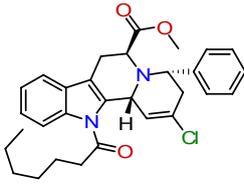
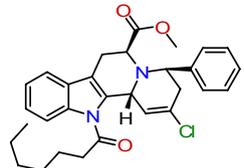
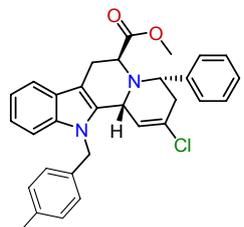
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
124-19c		n.a.	12.0± 2.9	n.a.	n.a.	n.a.
124-19d		n.a.	19.5± 1.7	n.a.	n.a.	n.a.
124-20a		n.a.	72.4± 4.2	n.a.	n.a.	n.a.
124-20b		n.a.	7.2± 1.8	n.a.	49.1± 8.2	n.a.
124-20d		n.a.	18.6± 1.5	n.a.	95.3± 5.3	n.a.
124-21a		n.a.	24.5± 6.2	n.a.	91.2± 13.8	n.a.
124-21b		69.3± 0.9	40.7± 17.6	n.a.	79.6± 6.4	n.a.
124-22a		n.a.	92.9± 4.2	n.a.	n.a.	n.a.

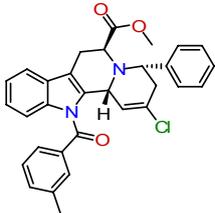
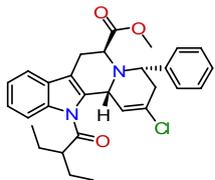
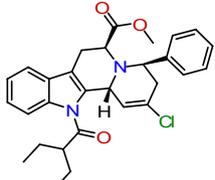
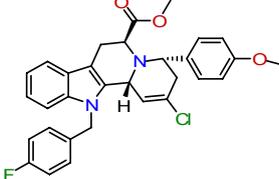
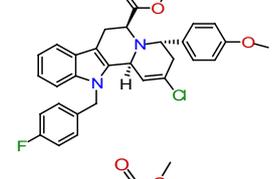
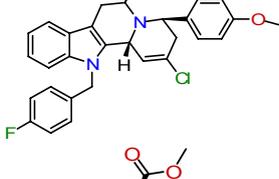
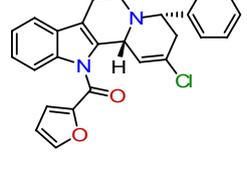
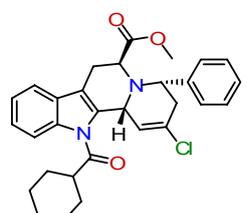
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
124-22b		n.a.	51.6± 6.5	n.a.	n.a.	n.a.
124-22c		n.a.	79.5± 8.0	n.a.	n.a.	n.a.
124-23a		n.a.	29.8± 12.7	n.a.	n.a.	n.a.
124-24b		n.a.	47.9± 8.9	100.7± 0.9	n.a.	n.a.
124-24c		n.a.	9.3± 2.7	n.a.	n.a.	n.a.
124-24d		n.a.	11.5± 1.2	n.a.	n.a.	n.a.
124-25a		n.a.	74.3± 9.8	n.a.	n.a.	n.a.
124-26b		98.9± 2.1	59.4± 5.8	n.a.	62.6± 10.2	n.a.

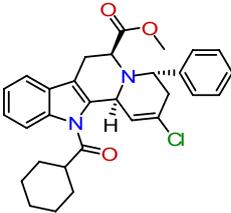
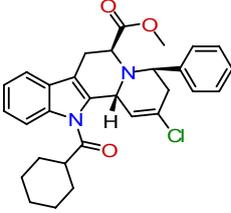
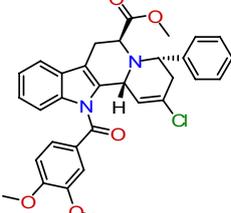
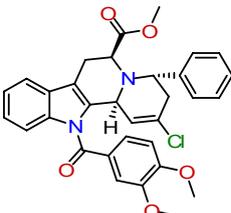
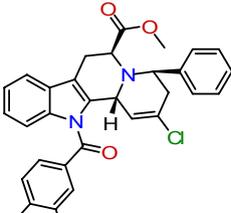
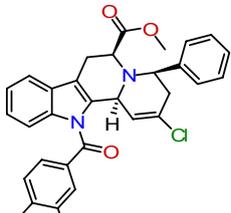
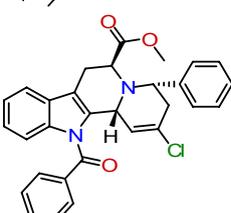
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
125-1a		76.0± 4.9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-1b		91.7± 13.2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-1c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-1d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-2a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-3a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-3b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

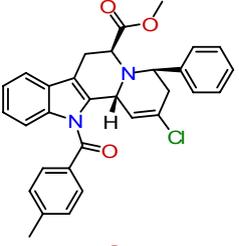
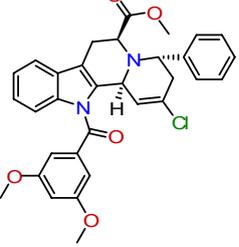
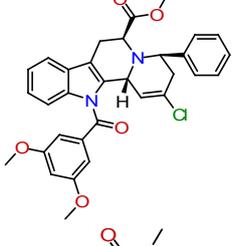
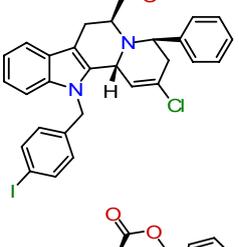
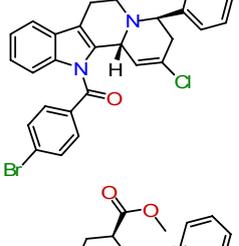
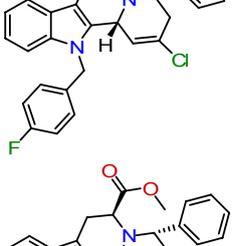
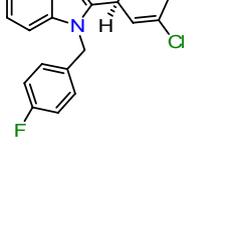
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
125-3c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-3d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-4a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-4b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-4c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-4d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-5a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

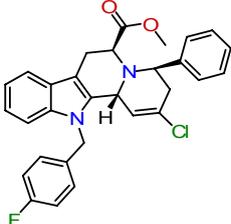
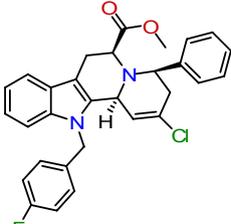
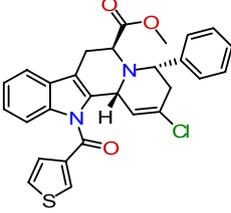
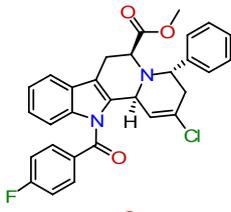
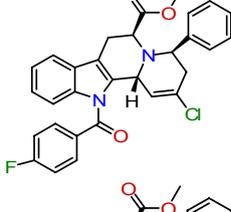
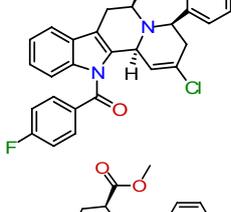
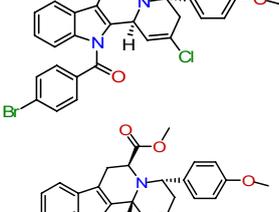
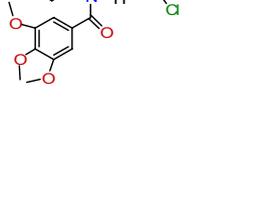
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
125-6a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-6b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-7a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-7c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-7d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-8b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

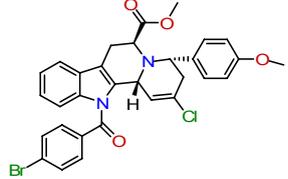
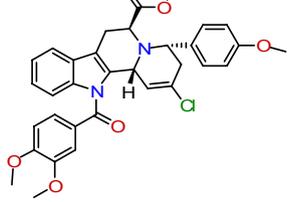
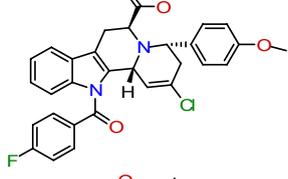
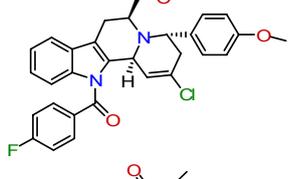
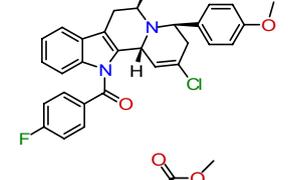
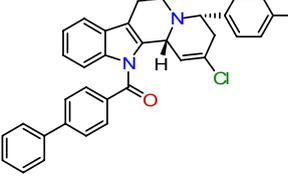
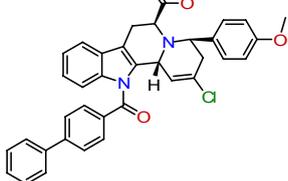
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
125-9a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-9b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-9c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-9d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-10a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-10c		n.a.	78.0± 21.8	n.a.	n.a.	n.a.
125-11a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
125-12a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-13a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-13c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-14a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-14b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-14c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-15a		67.7±9.2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-16a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
125-16b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-16c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-17a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-17b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-17c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-17d		95.4± 11.2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-18a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
125-18c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-19b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-19c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-20c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-21c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-22a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-22b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

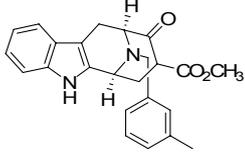
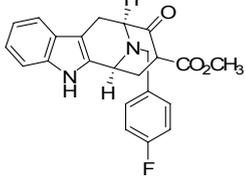
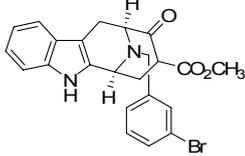
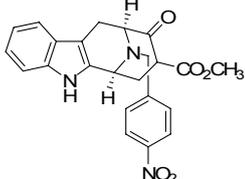
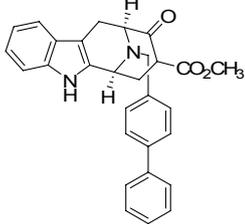
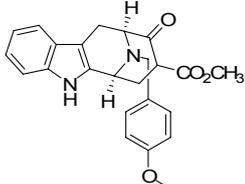
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
125-22c		n.a.	n.a.	94.5± 8.7	n.a.	n.a.
125-22d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-23a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-24b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-24c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-24d		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-25b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-26a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

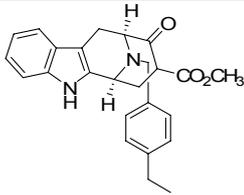
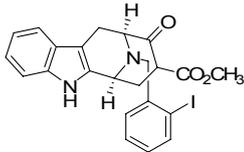
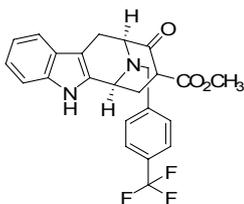
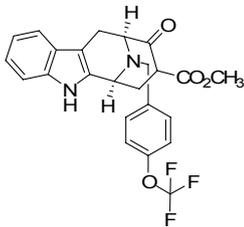
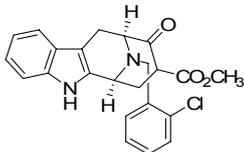
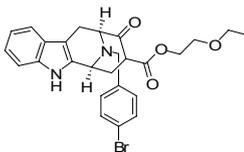
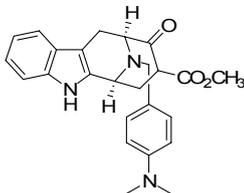
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>				
		Cdc25A	MptpB	MPTPA	Ptp1b	VHR
125-27a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-28a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-29a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-29b		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-29c		81.6± 9.8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-30a		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
125-30c		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

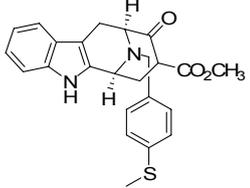
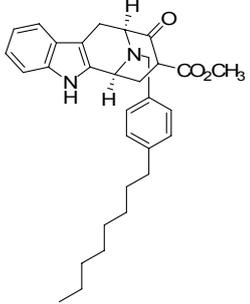
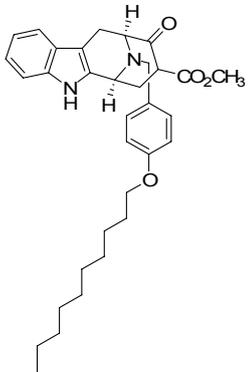
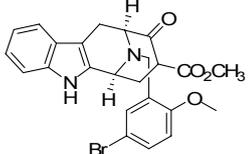
**Tabelle 20.** IC<sub>50</sub>-Werte für die synthetisierten Cycloocta[*b*]indole.

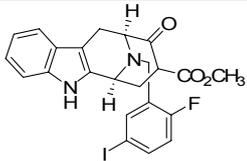
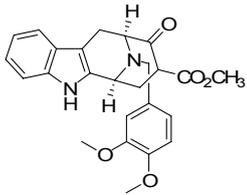
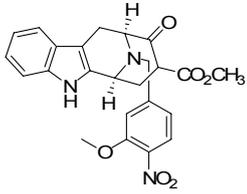
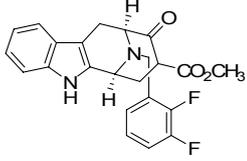
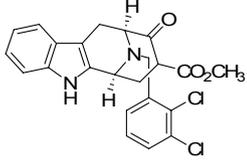
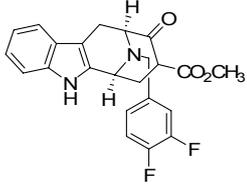
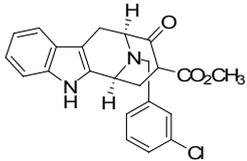
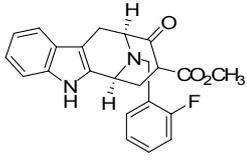
[a]Alle IC<sub>50</sub>-Werte wurden in mindestens 3 Messungen bestimmt.

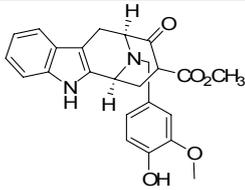
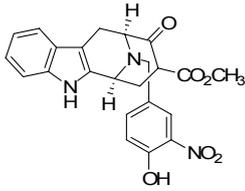
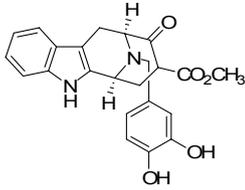
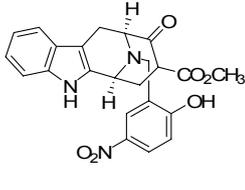
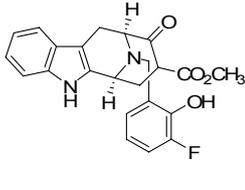
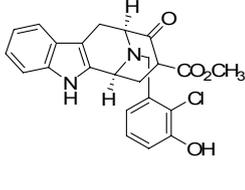
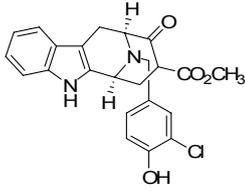
n.a. nicht aktiv bei 100 μM Inhibitorkonzentration.

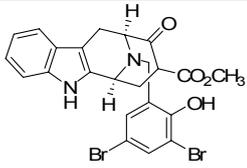
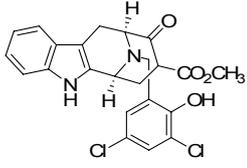
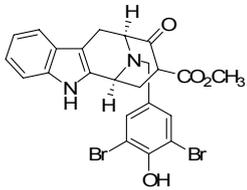
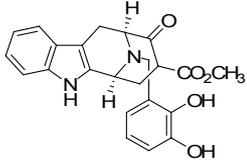
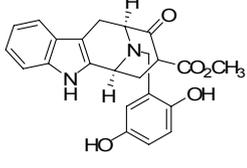
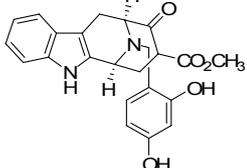
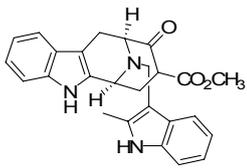
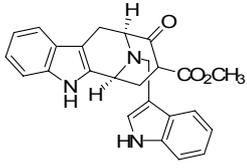
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		MptpB	Ptp1b	VE-Ptp	Cdc 25A	MptpA	TC-PTPN2
144-1		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-2		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-3		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-4		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-5		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-6		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-7		19.8 ±2.2	93.6 ±9.4	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

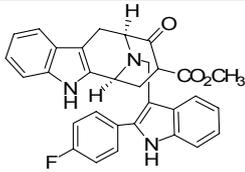
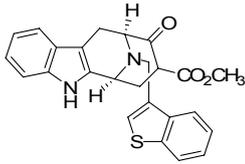
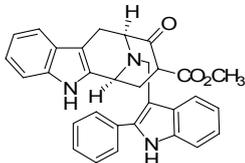
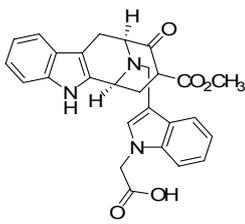
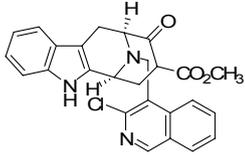
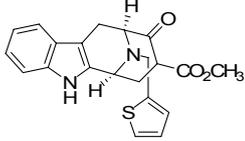
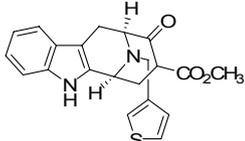
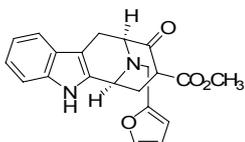
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		MptpB	Ptp1b	VE-Ptp	Cdc 25A	MptpA	TC-PTPN2
144-8		63.2 ±2.8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-9		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-10		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-12		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-13		n.a.	n.a.	63.0 ±0.5	n.a.	n.a.	n.a.
144-14		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-15		72.1 ±2.8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-16		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

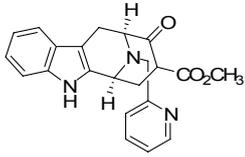
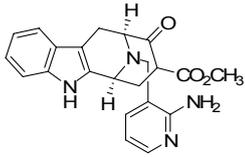
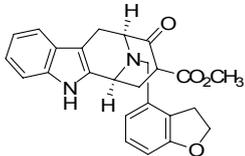
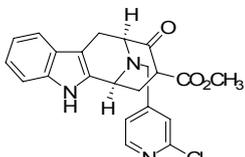
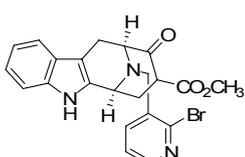
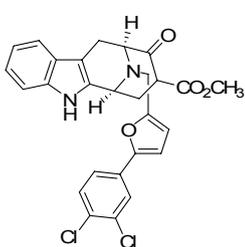
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					TC-PTPN2
		MptpB	Ptp1b	VE-Ptp	Cdc 25A	MptpA	
144-17		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-18		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-19		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-21		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-23		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

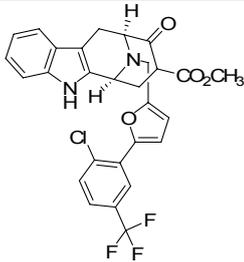
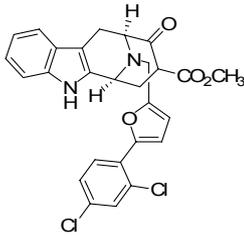
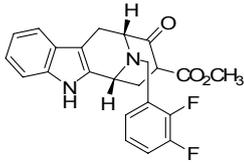
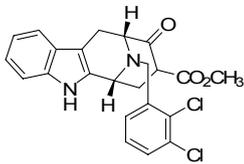
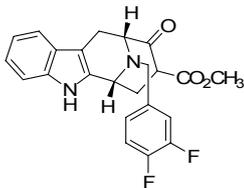
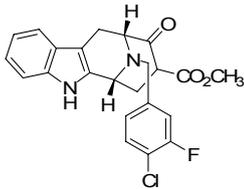
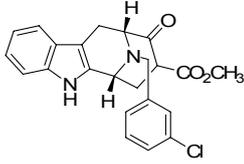
		IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
Nr.	Verbindung	MptpB	Ptp1b	VE-Ptp	Cdc 25A	MptpA	TC-PTPN2
144-24		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-25		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-27		51.0 ±4.8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-28		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-29		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-30		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-32		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-33		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

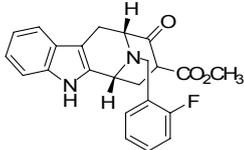
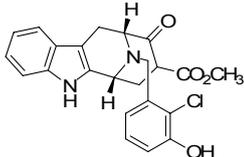
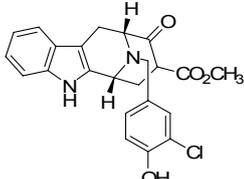
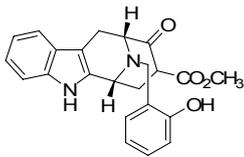
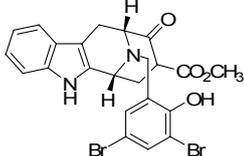
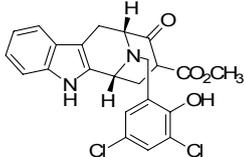
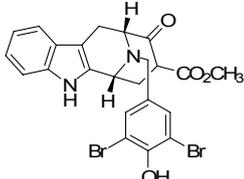
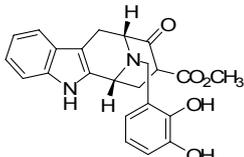
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		MptpB	Ptp1b	VE-Ptp	Cdc 25A	MptpA	TC-PTPN2
144-34		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-36		55.8 ±2.9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-37		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-38		69.2 ±34.0	n.a.	98.7 ±1.9	n.a.	n.a.	90.0 ±7.4
144-40		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-41		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-42		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

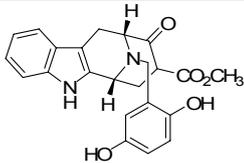
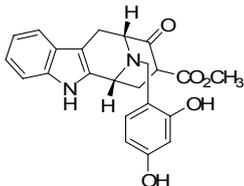
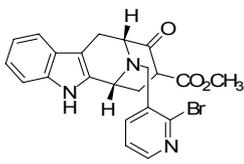
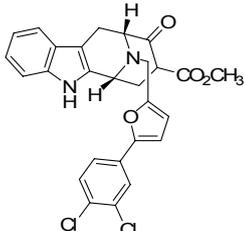
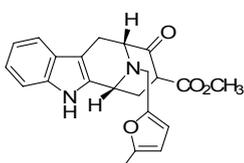
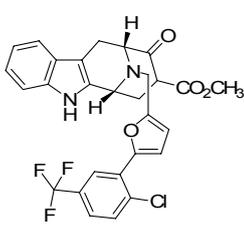
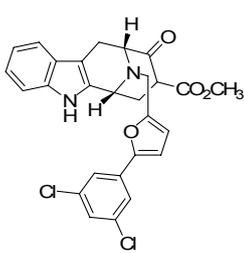
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		MptpB	Ptp1b	VE-Ptp	Cdc 25A	MptpA	TC-PTPN2
144-45		61.8 ±4.5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-46		n.a.	n.a.	45.2 ±1.2	n.a.	n.a.	n.a.
144-47		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-48		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-49		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-50		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-52		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-53		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

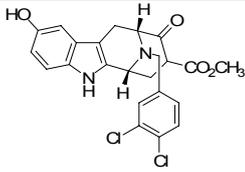
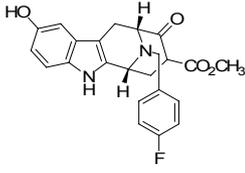
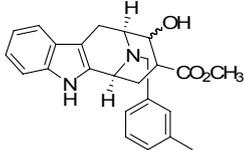
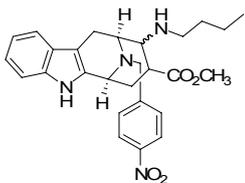
Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		MptpB	Ptp1b	VE-Ptp	Cdc 25A	MptpA	TC-PTPN2
144-54		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-55		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-57		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-58		89.0 ±2.3	n.a.	95.6 ±3.7	n.a.	n.a.	n.a.
144-59		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-60		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-62		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-63		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		MptpB	Ptp1b	VE-Ptp	Cdc 25A	MptpA	TC-PTPN2
144-65		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-67		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-68		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-69		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-70		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-73		n.a.	n.a.	24.5 ±1.8	n.a.	n.a.	n.a.
144-74		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		MptpB	Ptp1b	VE-Ptp	Cdc 25A	MptpA	TC-PTPN2
144-76		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-77		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-1		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-2		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-3		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-4		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-5		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					TC-PTPN2
		MptpB	Ptp1b	VE-Ptp	Cdc 25A	MptpA	
163-6		88.5 ±6.3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-8		45.2 ±1.3	n.a.	95.0 ± 11.9	n.a.	n.a.	n.a.
163-9		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-10		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-12		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-13		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-14		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-15		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		MptpB	Ptp1b	VE-Ptp	Cdc 25A	MptpA	TC-PTPN2
163-16		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-17		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-18		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
144-19		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-20		76.1 ±21.2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-21		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
163-22		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

Nr.	Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>					
		MptpB	Ptp1b	VE-Ptp	Cdc 25A	MptpA	TC-PTPN2
169-1		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
169-2		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
179-1		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
180		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

---

## 8.8 NMR-Spektroskopie von MptpB

Alle NMR-Experimente wurden an einem BRUKER Dreikanal-DRX600 und auf einem BRUKER Vierkanal-DRX800 Spektrometer bei der Standardtemperatur von 298 K durchgeführt und auf den internen Standard 3-Trimethyl-2,2,3,3-tetradeuteropropionsäure-Natriumsalz (TSP) bezogen. Typischerweise enthielten die NMR-Proben 0.5 ml MptpB (20-300 nM) in 50 mM Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 6.0, 150 mM NaCl, 10 mM DTT, 2 mM EDTA, 0.02 % NaN<sub>3</sub> (in 95% H<sub>2</sub>O/5% D<sub>2</sub>O). Für 1D STD NMR Messungen wurden die Spektren mit 1 mM Ligand (100 mM DMSO Stammlösung) and 40 µM Protein mit schwacher 2s RF Einstrahlung auf verschiedenen Peaks aufgenommen. Die Wasser-Unterdrückung wurde mit der Standard Bruker WATERGATE 3-9-19 Sequenz. NMR-Daten wurden mit dem Bruker XWIN- NMR Program durchgeführt.

## 8.9 Zellkultur

Menschliche HepG2-(Leberkarzinom), HeLa-(Zervixkarzinom) sowie MCF-7-(Mammakarzinom)-Zellen wurden in 96-Well-Platten bei einer Dichte von 10<sup>4</sup> / 100 µl/Well ausgesät und in RPMI-Medium (Firma Sigma-Aldrich) bei 37 °C in einer Atmosphäre aus 5 % CO<sub>2</sub> / 95 % Luft kultiviert. Die Verbindungen wurden nach 24h Zellkultur zugesetzt und die Zellassays nach 48h Inkubation durchgeführt. Für die Visualisierung der Apoptose/Nekrose wurden die HepG2-Zellen auf Glasträgern wachsen gelassen.

## 8.10 Automatische Zellzählung

Automatisches Zählen der Zellen wurde an einem Vi-Cell XR Cell-Viability Analyser der Firma Beckmann Coulter (Krefeld, Germany) durchgeführt, der die Anzahl der mit Trypsin abgelösten Zellen sowie die Anzahl der nekrotischen Zellen nach Anfärben mit Tryphanblau bestimmt.

## 8.11 Apoptose Assay

Apoptose der HepG2-Zellen wurde zuerst quantitativ mit dem "Apo-ONE Homogenen Caspase 3/7 Assay" (Promega, Mannheim) durch Messen der Anregung/Emission bei 500/520 nm bestimmt. Anschließend wurde die Apoptose durch den "Annexin-V-FLUOS Markierungs-Kit" (Roche, Mannheim) bestimmt, der die Bindung des fluoreszenzmarkierten Annexin V an Phosphatidylserin nachweist.

---

## 9. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> International Human Genome Sequencing Consortium, *Nature* **2004**, 437, 931-945.
- <sup>2</sup> [www.interpharma.ch/de/doc/Kampf\\_gegen\\_die\\_genetischen\\_Wurzeln\\_von\\_Krankheiten.doc](http://www.interpharma.ch/de/doc/Kampf_gegen_die_genetischen_Wurzeln_von_Krankheiten.doc).
- <sup>3</sup> J. Drews, *Nature Biotechnology* **1996**, 14, 1516-1518.
- <sup>4</sup> D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 472-482.
- <sup>5</sup> R. T. Petersen, B. A. Link, J. E. Dowling and S. L. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, 97, 12965-12969.
- <sup>6</sup> S. Cheng, Q. Zhang, X. Wu, P. G. Schulz and S. Ding, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 410-411.
- <sup>7</sup> a) [www.glivec.com](http://www.glivec.com); b) Vorlesung Zytostatika, Universität Bonn, WS 2005/2006.
- <sup>8</sup> T. Hunter, *Cell* **2000**, 100, 113-127.
- <sup>9</sup> L. Bialy and H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3814-3839.
- <sup>10</sup> A. I. Lazarovits, S. Poppema, Z. Zhang, M. Khandaker, C. E. LeFeuvre, S. K. Singhal, B. M. Garcia, N. Ogasa, A. M. Jevnikar, J. M. White, G. Singh, C. R. Stiller, R. Z. Zhong, *Nature* **1996**, 380, 715-717.
- <sup>11</sup> Z.-Y. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 385-392.
- <sup>12</sup> S. W. Vetter, Y.-F. Keng, D. S. Lawrence, Z.-Y. Zhang, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 2265-2268.
- <sup>13</sup> A. Alonso, J. Sasin, N. Bottini, I. Friedberg, A. Osterman, A. Godzik, T. Hunter, J. Dixon, T. Mustelin, *Cell* **2004**, 117, 699-711.
- <sup>14</sup> A. L. Hopkins, C. R. Groom, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2002**, 1, 727-730.
- <sup>15</sup> G. Raughei, G. Ramponi, P. Chiarugi, *Cell. Mol. Life. Sci* **2002**, 59, 941-944.
- <sup>16</sup> M. L. Sulis, R. Parsons, *Trends Cell Biol.* **2003**, 13, 478-483.
- <sup>17</sup> X.-L. Zhan, M. J. Wishart, K.-L. Guan, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2477-2496.
- <sup>18</sup> P. Zimmet, K. G. M. Alberti, J. Shaw, *Nature* **2001**, 414, 782-787.
- <sup>19</sup> J. M. Nuss, A. S. Wagmann, In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, A. M. Doherty, Ed; Academic Press: San Diego, CA, 2000; Vol 35, 211-215.
- <sup>20</sup> a) R. H. van Huijsduijnen, A. Bombrun, D. Swinnen, *DDT* **2002**, 7, 1013-1019; b) G. Liu, *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 1407-1421; c) M. A. Lyon, A. P. Ducruet, P. Wipf, J. S. Lazo, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, 1, 961-976; d) M. Elchebly, P. Payette, E. Michaliszyn, W. Cromlish, S. Collins, A. L. Loy, D. Normandin, A. Cheng, J. Himms-Hagen, C. C. Chang, C. Ramachandran, M. J. Gresser, M. L. Tremblay, *Science* **1999**, 283, 1544-1548; e) D. Klamon, O. Boss, O. D. Peroni, J. K. Kim, J. L. Martino,

---

J. M. Zabolotny, N. Moghal, M. Lubkin, Y. B. Kim, A. H. Sharpe, A. Stricker-Krongrad, G. I. Shulman, B. G. Neel, B. B. Kahn, *Mol. Cell. Biol.* **2000**, *20*, 5476-5479.

<sup>21</sup> M. F. White, C. R. Kahn, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 1-4.

<sup>22</sup> a) D. Barford, A. J. Flint, N. K. Tonks, *Science* **1994**, *263*, 1397-1404; b) D. B. Pannifer, A. J. Flint, N. K. Tonks, D. Barford, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 10454-10462.

<sup>23</sup> J. A. Stuckey, E. B. Fauman, H. L. Schubert, Z.-Y. Zhang, J. E. Dixon, M. A. Saper, *Nature* **1994**, *370*, 571-575.

<sup>24</sup> J. M. Denu, D. L. Lohse, J. Vijayalakshmi, M. A. Saper, J. E. Dixon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 2493-2498.

<sup>25</sup> J. Xie and C. T. Seto, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 458-473.

<sup>26</sup> G. Liu, X. Xin, H. Liang, C. Abad-Zapatero, P. J. Hajduk, D. A. Janowick, B. G. Szezepankeiwicz, Z. Pei, C. W. Hutchins, S. J. Ballaron, M. A. Stashko, T. H. Lubben, C. E. Berg, C. M. Rondinone, J. M. Trevillyan and M. R. Jirusek, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3437-3440.

<sup>27</sup> H. Zhao, G. Liu, X. Xin, M. D. Serby, Z. Pei, H. Liang, B. G. Szezepankeiwicz, P. J. Hajduk, C. Abad-Zapatero, C. W. Hutchins, S. J. Ballaron, D. L. Haasch, W. Kaszubska, T. H. Lubben, C. M. Rondinone, J. M. Trevillyan and M. R. Jirusek, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5543-5546.

<sup>28</sup> A. J. Obaya, J. M. Sedivy, *Cell. Mol. Life Sci.* **2002**, 126-141.

<sup>29</sup> I. Hoffmann, G. Draetta, E. Karsenti, *EMBO J.* **1994**, *13*, 4302-4310.

<sup>30</sup> D. Gasparotto, R. Maestro, S. Piccinin, T. Vukosavljevic, L. Barzan, S. Sulfaro, M. Boiocchi, *Cancer Res.* **1997**, *57*, 2366-2368.

<sup>31</sup> a) Y. Kudo, W. Yasui, T. Ue, S. Yamamoto, H. Yokozaki, H. Nikai, E. Tahara, *Jpn. J. Cancer Res.* **1997**, *88*, 947-952; b) I. Takemasa, H. Yamamoto, M. Sekimoto, M. Ohue, S. Noura, Y. Miyake, T. Matsumoto, T. Tomiko, N. Tomita, Y. Tamaki, I. Sakita, N. Kikkawa, N. Matsuura, H. Shiozaki, M. Monden, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 3043; c) D. Dixon, T. Moyana, M. J. King, *Exp. Cell Res.* **1998**, *240*, 236-243.

<sup>32</sup> C. Grunder, H.-L. Ng and T. Alber, *Structure* **2005**, *13*, 1625-34.

<sup>33</sup> G. Ferrari, H. Langen, M. Naito and J. Pieters, *Cell* **1999**, *97*, 435-447.

<sup>34</sup> Koul, A., Choidas, A., Treder, M., Tyagi, A.K., Drlica, K., Y.Singh and A. Ullrich, *J. Bacteriol.* **2000**, *182*, 5425-5432.

<sup>35</sup> R. Sigh, V. Rao, H. Shakila, R. Gupta, A. Khera, N. Dhar, A. Singh, A. Koul, Y. Sigh, M. Naseema, R. P. Narayanan, C. N. Paramasivan, V. D. Ramanathan and A. K. Tyagi, *Mol. Microbiol.* **2003**, *50*, 751-762.

<sup>36</sup> G. Nicolet, T. Rochat, J.-P. Zellweger, *Schweizer Med. Forum* **2003**, *22*, 506-511.

- 
- <sup>37</sup> T. Weide, L. Arve, H. Prinz, H. Waldmann and H. Kessler, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2006**, *16*, 59-63.
- <sup>38</sup> A. Östman, C. Hellberg and F. D. Böhmer, *Nature Rev. Drug Disc.* **2004**, *6*, 307-320.
- <sup>39</sup> R. Nawroth, G. Poell, A. Ranft, S. Kloep, U. Samulowitz, G. Fachinger, M. Golding, D. T. Shima, U. Deutsch and D. Vestweber, *EMBO J.* **2002**, *21*, 48854895.
- <sup>40</sup> M. S. Head, M. D. Ryan, D. Lee, Y. Feng, C. A. Janson, N. O. Concha, P. M. Keller and W. E. de Wolf Jr, *J. Comp.-Aided Mol. Design* **2002**, *105*, 1105-1112.
- <sup>41</sup> M. O. Hengartner, *Nature* **2000**, *407*, 770-776.
- <sup>42</sup> M. Arkin, *Curr. Opini. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 317-324.
- <sup>43</sup> S. S. Sharna, C. Straub and L. Zawel, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2006**, *12*, 21-25.
- <sup>44</sup> M. E. Nutall, M. A. Levy, M. F. James and J. D. Winkler, *Emerging Drugs* **1998**, *3*, 17-20.
- <sup>45</sup> N. A. Thornberry and Y. Lazebnik, *Science* **1998**, *281*, 1313-1316.
- <sup>46</sup> R. V. Talanian, K. D. Brady and V. L. Cryns, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3351-3371.
- <sup>47</sup> R. Breinbauer, I. R. Vetter and H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878-2890.
- <sup>48</sup> S. L. Schreiber, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1127-1152.
- <sup>49</sup> S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 48-60.
- <sup>50</sup> C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Del. Rev.* **2001**, *46*, 3-26.
- <sup>51</sup> P. J. Hajduk, G. Sheppard, D. G. Nettlesheim, *JACS* **1997**, *119*, 5818-5927.
- <sup>52</sup> Tietze, L. F., H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996-4028.
- <sup>53</sup> M. A. Koch, L.-O. Wittenberg, S. Basu, D. A. Jeyaraj, E. Gourzoulidou, K. Reinecke, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16721-12726.
- <sup>54</sup> M. A. Koch, A. Schuffenhauer, M. Scheck, S. Wetzel, M. Casaulta, A. Odermatt, P. Ertl, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 17272-17277.
- <sup>55</sup> [www.nesacs.org/MeetingMay2004.pdf](http://www.nesacs.org/MeetingMay2004.pdf).
- <sup>56</sup> a) J. Evans, K. E. Rittle, M. G. Book, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Weber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino,

---

T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, and J. Hrishfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246; b) K. Grabowski and G. Schneider, *Curr. Chem. Biol.* **2007**, *1*, 115-127.

<sup>57</sup> A. Nören-Müller, I. Reis Corrêa Jr., H. Prinz, C. Rosenbaum, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz and H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 10606-10611.

<sup>58</sup> R. Fielden, A. L. Green, *Journal Pharm. Pharmacol.* **1965**, *17*, 185-191.

<sup>59</sup> M. Frederich, M.-J. Jacquier, P. Thepenier, P. De Mol, M. Tits, G. Philippe, C. Delaude, L. Angenot, M. Zeches-Hanrot, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1381-1386.

<sup>60</sup> H. Takayama, Y. Iimura, M. Kitajima, N. Aimi, K. Konno, H. Inoue, M. Fujiwara, T. Mizuta, T. Yokota, S. Shigeta, K. Tokuhisa, Y. Hanasaki, K. Katsuura, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3145-3148.

<sup>61</sup> J. E. Saxton, *Nat. Comp. Rep.* **1993**, 358-363.

<sup>62</sup> D. Arbain, L. Dayar, H. Nordin, D. P. Putra, M. V. Sargent, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* **1992**, *22*, 3039-3045.

<sup>63</sup> M. Frédérich, M. Bentries-Alj, M. Tits, L. Angenot, R. Greimers, J. Gielen, V. Bours, and M.-P. Merville, *J. Pharm. and Exp. Ther.* **2003**, *304*, 1103-1108.

<sup>64</sup> F. Mayerl, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 337-340.

<sup>65</sup> N. Keawpradub, E. Eno-Amooquaye, P. J. Burke, P. J. Houghton, *Planta Med.* **1999**, *63*, 311-315.

<sup>66</sup> N. Keawpradub, G. C. Kirby, J. C. P. Steele, P. J. Houghton, *Planta Med.* **1999**, *65*, 690-696.

<sup>67</sup> Dissertation Michael Scheck, **2005**, Dortmund.

<sup>68</sup> L. F. Tietze, N. Rackelmann, G. Sekar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4254-4257.

<sup>69</sup> S. Zhao, X. Liao, T. Wang, J. Flippen-Anderson, and J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6279-6295.

<sup>70</sup> R. Woodward, *Tetrahedron Lett.* **1958**, *2*, 1-57.

<sup>71</sup> S. F. Martin, D. E. Guinn, *Synthesis*, **1991**, 245-262.

<sup>72</sup> J. Aubé, S. Ghosh and M. Tanol, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9009-9018.

<sup>73</sup> E. W. Baxter, D. Labaree, H. L. Ammon, and P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7682-7892.

<sup>74</sup> H. Waldmann and R. Lock, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 143-151.

- 
- <sup>75</sup> M. Brenner, W. Huber, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1109-1115.
- <sup>76</sup> H. Waldmann, M. Braun, M. Weymann, and M. Gewehr, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 397-416.
- <sup>77</sup> S. Danishefsky, E. Larson, D. Askin, N. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1246-1255.
- <sup>78</sup> Vortrag Prof. Dr. S. Bräse, Seeheim, 2005\_01.
- <sup>79</sup> Nicolaou, K. C., N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakol and E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268-272.
- <sup>80</sup> P. Sieber, *Tetrahedron. Lett.* **1987**, *28*, 6147-6150.
- <sup>81</sup> M. Gude, J. Ryf and P.D. White, *Lett. Pept. Sci.* **2003**, *9*, 203-206.
- <sup>82</sup> a) L. Yang, L. Guo, *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 5041-5044; b) H. Wang, A. Ganesan, A., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1647-1649.
- <sup>83</sup> a) Y. Wang, S. R. Wilson, *Tet. Lett.* **1997**, *217*, 63-70 b) C. J. Creighton, C. W. Zapf, J. H. Bu, and M. Goodman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1407-1409.
- <sup>84</sup> I. Reis Corrêa, A. Nören-Müller, H.-D. Ambrosi, S. Jakupovic, K. Saxena, H. Schwalbe, M. Kaiser and H. Waldmann, *Chem. As. J.* **2007**, *2*, 1109-1126.
- <sup>85</sup> Y. Wang and S. R. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4021-4024.
- <sup>86</sup> K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1749-1760.
- <sup>87</sup> J. F. Kerwin, S. Danishefsky, *Tetrahedron. Lett.* **1982**, *23*, 3739-3742.
- <sup>88</sup> a) H. Waldmann, M. Braun, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4444-51; b) H. Kunz, W. Pfrenge, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 741-748.
- <sup>89</sup> a) P.D. Bailey, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5181-5184; b) P. D. Bailey, S. Hollinshead, N. MacLay, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5177-5180; c) L. Deng, K. Czerwinski, J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 175-178.
- <sup>90</sup> S. Khanna, M. Madan, A. Vangoori, R. Banerjee, R. Thaimattam, S. K. Basha, M. Ramesh, S. R. Casturi, M. Pal, *Bioorg. & Med. Chem.* **2006**, *14*, 4820-4833.
- <sup>91</sup> A. Deiters, K. Chen, T. Eary, and S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4541-4550.
- <sup>92</sup> W. M. Whaley, T. R. Govindachari, *In organic Reactions*, Adams, R. Ed.: John Wiley and Sons: New York **1951**, Vol. VI, 151.
- <sup>93</sup> A. Pictet, R. Spengler. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2030-2036.
- <sup>94</sup> F. Ungemach, F., M. DiPierro, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 164-168.
- <sup>95</sup> X. Fu, J. M. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6910-6912.
- <sup>96</sup> X. Fu, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 661-672.

- 
- <sup>97</sup> F. Ungemach, D. Soerens, D. Weber, M. DiPierro, O. Campos, J. M. Cook, J. V. Silverton, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6976-6984.
- <sup>98</sup> J. P. Mayer, D. Bankaitis-Davis, J. Zhang, G. Beaton, K. Bjergarde, C. M. Anderson, B. A. Goodman and C. J. Herrera, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *32*, 5633-5636.
- <sup>99</sup> K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, Z., T. Li, P. Gainnakakou and E. Hamel, *Nature* **1997**; b) K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, G.-Q. Cao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 734-739; c) D. R. Dragoli, L. A. Thompson, J. O'Brien J. A. and Ellman, *J. Comb. Chem* **1999**, *1*, 534-539; d) O. Barun, S. Sommer, and H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *44*, 3195-3199; e) D. Brohm, N. Philippe, S. Metzger, A. Bhargava, O. Müller, F. Lieb and H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13172-13178; e) M. A Sanz, T. Voigt and H. Waldmann, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1511-1514; f) S. Sommer and H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2005**, 5684-5686; g) A. B. García, T. Leßmann, J. D. Umayre, V. Mamane, S. Sommer and H. Waldmann, *Chem. Commun.* **2006**, 3868-3870; h) B. Meseguer, D. Alonso-Diaz, N. Griebenow, T. Herget and H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2902-2906.
- <sup>100</sup> E. D. Cox, L. D. Hamaker, J. L. Peng Yu, K. M. Czerwinski, L. Deng, D. W. Berrett and J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 44-48.
- <sup>101</sup> E. D. Cox and J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797-1842.
- <sup>102</sup> S. Zhao, X. Liao and J. M. Cook, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 687-690.
- <sup>103</sup> P. Yu, J. Li, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3173-3191.
- <sup>104</sup> F. Ungemach, D. Soerens, R. Weber, M. DiPierro, O. Campos, P. Mokry, J. M. Cook and J. V. Silverton, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6976-6984.
- <sup>105</sup> X. Liu, T. Wang, Q. Xu, C. Ma and J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 6299-6303.
- <sup>106</sup> D. Siebert, *Chem. Unserer Zeit* **2004**, *38*, 320-329.
- <sup>107</sup> W. Wang, C. Xiong, J. Yang and V. J. Hruby, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7717-7719.
- <sup>108</sup> C. D. Gutierrez, V. Bavtsialsnd, E. McDonald, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3595-3597.
- <sup>109</sup> B. T. Cho, S. K. Kang, M. S. Kim, S. R. Ryu, D. K. An, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8164-8168.
- <sup>110</sup> D. Ma, W. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8609-8612.
- <sup>111</sup> L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9333-9336.
- <sup>112</sup> [www.nexus-bioscience.de](http://www.nexus-bioscience.de).
- <sup>113</sup> Dissertation Moritz Mayer, **2001** Hamburg.

---

<sup>114</sup> M. Sattler , S. W. Fesik, *Structure* **1996**, *4*, 1245-1249.

<sup>115</sup> A. Nören-Müller, W. Wilk, K. Saxena, H. Schwalbe, M. Kaiser and H. Waldmann, *Angew. Chem.*, im Druck.

<sup>116</sup> M. Vogtherr, K. Saxena, S. Hoelder, S. Grimme, M. Betz, U. Schieberr, B. Pescatore, M. Robin, L. Delarbre, T. Langer, K. U. Wendt, H. Schwalbe, *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 993.

<sup>117</sup> [www.promega.com](http://www.promega.com).

<sup>118</sup> J. Kuchenbecker, W. Behrens-Baumann, *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* **2004**, 221-224.

<sup>119</sup> F. Wehner, A. Nören-Müller, I. Reis Corrêa, O. Müller, A. Giannis and H. Waldmann, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 401-405.

<sup>120</sup> A. Lacoste, A. Cueff and S. A. Poulet *J. Cell Science* **2002**, *115*, 761-768.

## Danksagung

Herrn Professor Dr. H. Waldmann danke ich herzlich für die interessante Themenstellung, anregenden Diskussionen und die Freiheit bei der Durchführung dieser Arbeit, sowie für die Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen.

Herrn Professor Dr. N. Krause danke ich für die Übernahme der Zweitkorrektur.

Für die Betreuung und Hilfe bei den Veröffentlichungen vielen Dank an Dr. Markus Kaiser.

Vielen Dank an Dr. Ivan Reis Corrêa für die Zusammenarbeit, sowie den Austausch und die zahlreichen Gespräche u. a. über das gemeinsame Indolochinolizidin-Projekt. Meiner Forschungspraktikantin Ljuba Iovkova danke ich für die Mitarbeit am Macrolin-Projekt.

Christiane Heitbrink danke ich für die vielen, netten Kaffee-Runden und die Hilfe im Task-Force Projekt.

Meiner Auszubildenden Maha Bazzi danke ich für die Mitarbeit im Labor.

Vielen Dank an das Korrekturteam bestehend aus Katja Hübel, Stefan Wetzel, Heiko Dückert und Wolfram Wilk.

Vielen Dank an AnalytiCon Discovery, vor allem an Horst Ambrosi und Oliver Schwarz in Potsdam.

Vielen Dank auch an Frank Wehner, Gabi Beetz, sowie Oliver Müller und Annette Langerak für die tolle Zusammenarbeit am Apoptose-Projekt.

Vielen Dank an die Arbeitsgruppe von Harald Schwalbe in Frankfurt, vor allem an Krishna Saxena und Marco Beetz für die Zusammenarbeit an den NMR-Studien an MtpB.

PD Heino Prinz und Heike Rimpel danke ich für die Durchführung der biochemischen Assays.

Christiane Heitbrink und Sandra Hipler danke ich für die Aufnahme der HRMS-Spektren.

Petra Janning danke ich für die schnelle Hilfe bei präp. HPLC-Totalausfällen und Extraktion von viiielen IC<sub>50</sub>-Werten aus der Datenbank.

Vielen Dank auch an das „alte“ Unilabor mit Rolf, Christiane, Juaquin, Tan, Stefan, Ulli, Ivan, René und Sandra für die schönen, ersten 2 Jahre meiner Promotion.

Danke an A. 3.12 an Bruno, Bala und Surrendra für das letzte, schöne Jahr und das Heranführen an die zahlreichen, bestimmt sehr interessanten Facetten der „indian music“!

Danke an A 3.30 an Katja, Gemma, Sylvain, TLow, Heiko, Heike und Walburga für die schöne Zeit und die netten Schwätzchen.

Danke auch an Ingrid Vetter, Dr. Dirk Stenkamp, Karolin, sowie den gesamten Arbeitskreis Waldmann für die nette Zeit in Dortmund und an Graffinity Pharmaceuticals.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die liebevolle Unterstützung während meiner Promotion.

Meinem Mann Markus habe ich für so viel zu danken, daß es schwierig wird, hier alles aufzuzählen. Ohne seine liebevolle Unterstützung, Aufmunterung und Hilfsbereitschaft, sowie Hilfe bei Windowsproblemen und Macros wäre das Zusammenschreiben zum echten Problem geworden.