

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
DEPARTMENT CHEMIE
LEHRSTUHL FÜR ORGANISCHE CHEMIE I

Palladium-katalysierte CH-Aktivierung von Indolen mit 1,n-Dibromiden und chiralen Norbornen-Derivaten

Michael Max Franz Klaus Henkel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Hon.-Prof. Dr. Richard W. Fischer

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Thorsten Bach
2. apl. Prof. Dr. Wolfgang Eisenreich

Die Dissertation wurde am 23.09.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 02.11.2020 angenommen.

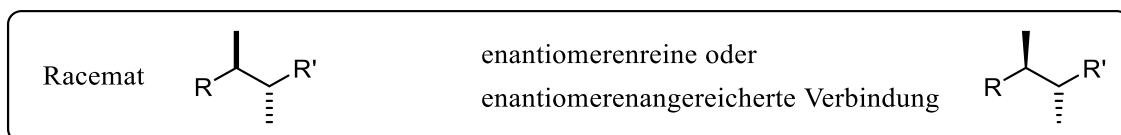
Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2017 bis Juli 2020 unter der Leitung von Prof. Dr. Thorsten Bach am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Technischen Universität München angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

M. Wegmann, M. Henkel, T. Bach, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5376-5385.

M. Henkel, T. Bach, *Synthesis* **2020**, *52*, 1231-1238.

In dieser Arbeit wird von der Konvention Gebrauch gemacht, die Relativkonfiguration von Racematen durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), die Absolut- und Relativkonfiguration enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen in Keilform (fett oder gestrichelt) darzustellen.



Für meine Familie

Als Erstes danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Thorsten Bach für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und für die Betreuung dieser Arbeit. Außerdem möchte ich mich für den Freiraum bei der Durchführung, die zahlreichen konstruktiven Gespräche und die Vertiefung meines Fachwissens durch Seminare und Übungen bedanken.

Bei Prof. Richard Fischer und Prof. Wolfgang Eisenreich möchte ich mich herzlichst für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes und des Koreferats bedanken.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Frau Voigt für ihre Hilfsbereitschaft bei der Bewältigung aller organisatorischen und behördlichen Hürden, sowie den amüsanten Unterhaltungen. Olaf Ackermann danke ich für die Versorgung mit Laborutensilien und Chemikalien, sowie für die fachlichen Gespräche.

Bei Dr. Stefan Breitenlechner und Dr. Andreas Bauer bedanke ich mich dafür, dass Sie stets für einen reibungslosen Ablauf im Labor gesorgt haben und dass Sie immer ein offenes Ohr bei jeder Art von Problemen oder Fragen hatten.

Für das sorgfältige Korrekturlesen und die hilfreichen Anmerkungen bedanke ich mich herzlich bei Johannes, Noah, Johanna, Chris, Daniel und Thilo.

Für die gute Atmosphäre innerhalb und außerhalb des Labors möchte ich allen jetzigen und früheren Mitgliedern des AK Bachs, welche meinen Weg gekreuzt haben, meinen Dank aussprechen. Besonderer Dank gilt hierbei dem *Raver-Lab*, in welchem stets gute Laune, geile Stimmung und ein unvergleichbares Arbeitsklima geherrscht haben.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Angelika und Paul, welche mich auf diesem langen Weg stets unterstützt und mir alles erst ermöglicht haben. Ebenso gilt mein Dank meinen Schwestern Carmen, Lisa und Anja, welche für alle Späße zu haben waren und für die nötige Ablenkung vom Laboralltag gesorgt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Freundin Julia dafür, dass Sie mich seit dem Bachelor auf diesem Weg an vorderster Front begleitet hat. Du hast so manche schlechte Stimmung aufgehellt und mir mein Studium im Gesamten um ein Vielfaches verschönert.

Inhalt

| | |
|--|----|
| I. Theoretischer Teil | 1 |
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Palladium in der Chemie | 4 |
| 2.1 Grundlegende Eigenschaften von Palladium..... | 4 |
| 2.2 Chemie-Nobelpreis 2010..... | 6 |
| 2.3 Grundlegende Reaktionen von Palladiumverbindungen | 7 |
| 3. CH-Aktivierung..... | 14 |
| 4. Dirigierende Gruppen..... | 18 |
| 4.1 Dirigierende Gruppen im Allgemeinen | 18 |
| 4.2 Norbornen als temporäre dirigierende Gruppe..... | 20 |
| 5. Kenntnisstand | 22 |
| 5.1 C2-Funktionalisierung von Indolen unter Pd/NBE-Katalyse..... | 22 |
| 5.2 Enantioselektive CH-Funktionalisierung | 25 |
| 6. Zielsetzung | 27 |
| 7. Ergebnisse und Diskussion..... | 29 |
| 7.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen der katalytischen Reaktion | 29 |
| 7.2 Untersuchung weiterer Indol-Derivate in der katalytischen Reaktion | 32 |
| 7.3 Untersuchung alternativer Alkylierungsmittel | 34 |
| 7.4 Untersuchung von 1,4-Dibrombutan in der katalytischen Reaktion | 35 |
| 7.5 Vergleich der Fünfring- und Sechsring-Cyclisierung | 40 |
| 7.6 Untersuchung von 1,5-Dibrompentan in der katalytischen Reaktion..... | 42 |
| 7.7 Synthese von <i>meso</i> -Dibromverbindungen..... | 44 |
| 7.8 Synthese chiraler Norbornenligandvorläufer..... | 48 |
| 7.9 Synthese und Test chiraler Norbornenliganden..... | 52 |
| 7.10 Synthese weiterer Liganden auf Basis chiraler Naturstoffe | 67 |
| 7.11 Zusammenfassung | 70 |

| | |
|--|-----|
| II. Experimenteller Teil..... | 78 |
| 1. Allgemeine Methoden..... | 78 |
| 1.1 Vorbemerkung | 78 |
| 1.2 Lösungsmittel und Reagenzien | 78 |
| 1.3 Analytische Methoden und verwendete Geräte | 79 |
| 2. Allgemeine Arbeitsvorschriften..... | 82 |
| 2.1 AAV 1: Katalytische Alkylierung von Indolen | 82 |
| 2.2 AAV 2: Katalytische Alkylierung von Ethyl-(<i>Boc</i>)-(L)-tryptophanat..... | 82 |
| 2.3 AAV 3: Veresterung mittels EDCI-Kupplung..... | 82 |
| 3. Katalytische Reaktionen | 83 |
| 3.1 C2-Alkylierung | 83 |
| 3.2 Fünfring-Anellierung | 90 |
| 3.3 Sechsring-Anellierung | 97 |
| 3.4 Siebenring-Anellierung..... | 110 |
| 3.5 Sonstige Alkylierungsprodukte..... | 112 |
| 4. Synthese chiraler Norbornenligandvorläufer | 116 |
| 5. Norbornenligand-Synthesen..... | 124 |
| 6. Weitere Ligand-Synthesen..... | 139 |
| 7. Dibromid-Synthesen | 144 |
| 8. Weitere Substrate und Vorstufen | 153 |
| III. Abkürzungsverzeichnis..... | 164 |
| IV. Literaturverzeichnis | 168 |

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung

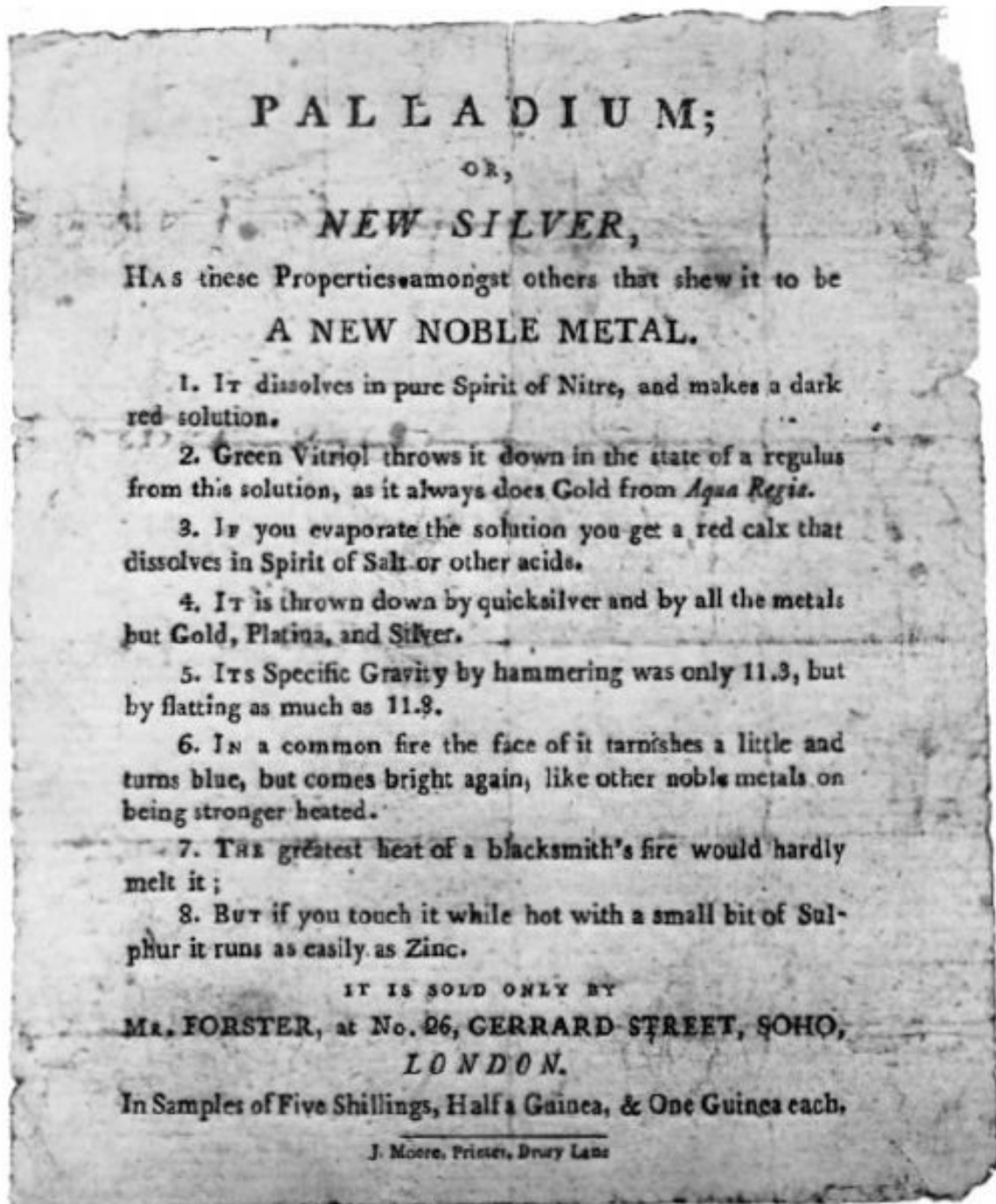


Abb. 1: Flugblatt über den Verkauf und die Eigenschaften des „Neuen Silbers“ Palladium.^[1]

Das hier dargestellte Flugblatt (Abb. 1) wurde im April 1803 anonym an verschiedene Wissenschaftler in London verteilt. Es ist das erste Mal, dass das Element Palladium in der „Öffentlichkeit“ genannt wird. Urheber dieses Flugblattes ist *William Hyde Wollaston*, welcher neben Palladium auch noch das Element Rhodium (1804)^[2] entdeckt hat. Erste Aufzeichnungen über das neue Element sind in *Wollaston's* Notizbuch im Juli 1802 getätigt worden, wobei sich der Name auf den kürzlich neu entdeckten Asteroiden „Pallas“ (benannt nach der griechischen Göttin Pallas Athene; entdeckt durch H. W. Olbers 1802) bezieht. In seiner ersten Aufzeichnung bezeichnete *Wollaston* das neu entdeckte Metall schlicht mit einem „C“ im Notizbuch, was vermuten lässt, dass das neue Element ursprünglich nach dem ebenfalls kürzlich entdeckten Asteroiden „Ceres“ (G. Piazzi 1801) als „Ceresium“ benannt werden sollte.^[1,3,6]

Der Ursprung der Entdeckung des Palladiums und weiterer Elemente liegt im Jahre 1800, als *Wollaston* beschließt, der Medizin den Rücken zu kehren, um gemeinsam mit *Smithson Tennant* eine Partnerschaft einzugehen. Zu dieser Zeit bestand großes Interesse am Werkstoff Platin aufgrund seines hohen Schmelzpunktes und seiner Korrosionsbeständigkeit. Infolgedessen versuchten sich Wissenschaftler u.a. in England, Deutschland und Frankreich an der Herstellung von formbaren Barren zur weiteren Verarbeitung, so auch *Wollaston* und *Tennant*. Da die bisherigen Methoden zur Anfertigung solcher Barren zum einen gefährlich (Arsen-Eutektikum),^[7] oder lediglich empirischer Natur waren, zum anderen regelmäßig fehlschlagen, wurde weiterhin an einem verlässlichen, ungefährlicheren Verfahren geforscht.^[8] *Wollaston* und *Tennant* beschlossen Stillschweigen über ihr Vorhaben und ihre Partnerschaft zu bewahren, um sich einen Vorteil zu verschaffen. Ihr Ansatz bestand darin, eine verlässliche Methode zur Aufreinigung des rohen Platinerzes zu entwickeln, da schwankende Reinheiten der Barren mutmaßlich zu Schwierigkeiten bei der Verarbeitung geführt haben.^[8-10]

Der erste bekannte Schritt in der Behandlung des rohen Platinerzes besteht darin, es in Königswasser zu lösen, wobei erste Verunreinigungen als schwarzer Feststoff zurückbleiben. *Wollaston* beschäftigte sich intensiv mit der Frage, welche Verunreinigungen ebenfalls in Lösung gehen und schließlich gelang ihm die Isolierung eines vermeintlich neuen Materials aus besagter Lösung. Es folgten weitere Experimente zur Untersuchung der Eigenschaften und nach vollständiger Charakterisierung konnte *Wollaston* mit Gewissheit sagen, dass es sich um ein bis dato unbekanntes Metall handelte. Durch die Abtrennung des Palladiums konnte zudem die Reinheit des Platins erhöht werden, was *Tennant* und *Wollaston* ein Stück näher an ihr Ziel brachte.^[2,5,8,11]

Durch diese Kenntnis manövrierte sich *Wollaston* jedoch in eine Zwickmühle, aus welcher es kein leichtes Entkommen gab. Als Wissenschaftler, der ein neues Element entdeckt hatte, war

es natürlich selbstverständlich, dies durch Publikation in der Fachpresse öffentlich zu machen und seinen Anspruch als Entdecker geltend zu machen, bevor dies einem anderen Forscher gelingt. Aus der Sicht eines Geschäftsmannes könnte ihm dieser Schritt jedoch seinen eben erlangten Vorteil zunichtemachen, da eine Veröffentlichung eine vollständige Beschreibung der Isolation beinhalten müsste und somit für jeden Konkurrenten nachvollziehbar wäre.^[1,3-5,9] Die Lösung dieses Problems war das oben aufgeführte Flugblatt. Durch den anonymen Verkauf und die Bereitstellung charakteristischer Informationen wurde das neue Metall publik gemacht und *Wollaston* wahrte seine Vorschrift zur Isolierung und seine Identität. Wissenschaftler dieser Zeit zeigten sich skeptisch gegenüber diesem, aus dem Nichts kommenden, neuen Element, allen voran der irische Chemiker *Richard Chenevix*. In mehreren Publikationen bestätigte *Chenevix* zum einen die im Flugblatt aufgeführten Eigenschaften des „neuen Materials“, zum anderen jedoch gab er an, dass es lediglich eine Legierung aus Platin und Quecksilber sei, welche er ebenfalls selbst synthetisieren konnte.^[4,9,12,13]

Nach einigem Hin und Her und um die Aufruhr um das neue mysteriöse Element endgültig zu beenden, veröffentlichte *Wollaston* 1805 den Artikel „*XXII. On the Discovery of Palladium; with Observations on other Substances found with Platina*“^[11] und offenbarte sich somit als Verfasser des Flugblatts und Entdecker des Palladiums. In den kommenden Jahren nach der Veröffentlichung verbesserte *Wollaston* die Aufreinigung von Platinerz, wobei der Schlüssel zum Erfolg im Verdünnen des Königswassers lag und widmete sich zudem dem Gebiet der Metallurgie, um den Prozess zur Vollendung zu bringen, was ihm auch gelang.^[8-10] Aufgrund einer schweren Erkrankung, welche in absehbarer Zeit zum Tod *Wollastons* führte, entschied er sich 1828, das wohlgehütete Geheimnis um das Verfahren während der „*Bakerian Lecture*“ zu lüften.^[14]

Es ist noch zu sagen, dass *Wollaston* im Zuge seiner Untersuchungen kurz nach Palladium ein weiteres neues Metall, dessen Salze eine rosafarbene Lösung ergeben, aus Platinerz isolierte und dieses aufgrund der Farbe „Rhodium“ (griech.: rhodon, dt.: rosa)^[6] taufte. Während sich *Wollaston* der Königswasser-Lösung und deren Bestandteilen widmete, untersuchte *Tennant* den festen schwarzen Rückstand und konnte die beiden Platinmetalle Osmium und Iridium isolieren.^[15]

So besonders die Geschichte der Entdeckung um das Element Palladium ist, so besonders ist das Metall aufgrund seiner vielfältigen Verwendungsmöglichkeiten selbst. Im Alltag begegnet einem das Metall vor allem in der Form von Schmuck^[6,16], oder es ist im Katalysatorsystem^[17,18] des eigenen Autos verbaut. Seit dem Beginn des 21. Jahrhunderts ist Palladium in den Fokus von Investoren, als alternative Geldanlage zum Gold, geraten und nach stetigem Auf

und Ab ist seit 2012 ein kontinuierlicher Aufwärtstrend zu beobachten.^[19,20] Eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft des Palladiums ist seine Fähigkeit, das bis zu 900-fache seines Volumens an Wasserstoff zu absorbieren und diesen unter Erwärmen wieder freizusetzen (Wasserstoffspeicher). Die Diffusion von Wasserstoff durch erhitztes Palladium wird auch zu dessen Aufreinigung eingesetzt.^[6] Eine besondere Ehre wurde Palladium zuteil, als 2019 eine 230-fache Vergrößerung des Metalls als Sonderbriefmarke der Serie „Mikrowelten“ gedruckt wurde (Abb. 2).^[21]



Abb. 2: 230-fache Vergrößerung von Palladium als Teil der Briefmarkenserie „Mikrowelten“.^[21]

2. Palladium in der Chemie

2.1 Grundlegende Eigenschaften von Palladium

Palladium (Abb. 3) gehört, neben Ruthenium (Ru), Rhodium (Rh), Osmium (Os), Iridium (Ir) und Platin (Pt) zu den Platinmetallen, wobei es von allen die geringste Dichte (12.02 g/cm^3)^[22] und den niedrigsten Schmelzpunkt (1555 °C)^[6] besitzt.



Abb. 3: Elementares Palladium.^[23]

Im Allgemeinen verwendet der Chemiker Palladium als Katalysator in chemischen Reaktionen, sei es als Reinstoff auf Aktivkohle, oder in Form metallorganischer Komplexe. Viele Reaktionen des Palladiums beruhen auf Spezies mit den bevorzugten Oxidationsstufen 0 und +2, wobei in den letzten Jahren vermehrt auch Palladium(IV)-Verbindungen eine Rolle spielten.^[24,25] Hier lässt sich ein entscheidender Vorteil des Palladiums gegenüber anderen

Elementen ableiten. Aufgrund seiner Natur, selten Einelektronenübertragungen, oder radikalische Prozesse einzugehen, neigen Pd-katalysierte Reaktionen dazu, weniger Nebenprodukte zu bilden, verglichen z.B. mit Nickel (Ni) als Katalysator, welches bevorzugt Ni(I)-Spezies bildet.^[26] Aber auch Pd-Komplexe mit den ungeraden Oxidationsstufen +1 und +3 treten auf und finden Anwendung.^[27,28]

Als Element der 10. Gruppe zählt Palladium zu den „späten Übergangsmetallen“ und bevorzugt die Bildung von d^{10} - und d^8 -Komplexen. Unter Berücksichtigung einer hohen d-Elektronenzahl kombiniert mit niedrigen Oxidationsstufen und einem mittelgroßen Atomradius (137.6 pm)^[22] kann Palladium in Anlehnung an das HSAB-Konzept als „weich“ eingestuft werden. Die Tendenz zur *in situ* Bildung von koordinativ-ungesättigten Komplexen ermöglicht dem Palladium erst seine Vielseitigkeit als Reaktionskatalysator zu entfalten (siehe Abschnitt „Oxidative Addition“). An vakanten Koordinationsstellen stehen dem Reaktionspartner mindestens jeweils eins der leeren und eins der besetzten nichtbindenden Molekülorbitale (MO) simultan zur Verfügung. Ein leeres Orbital in der Valenzschale fungiert als LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) und verleiht der Pd-Verbindung Lewis-aciden oder elektrophilen Charakter verleihen. Umgekehrt sorgen ein besetztes nichtbindendes MO für Lewis-basische oder nucleophile Eigenschaften, indem es als HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) in der Reaktion dient. Durch die parallele Verfügbarkeit der HOMO- und LUMO-Grenzorbitale ist es nachvollziehbar, dass Palladium leicht an konzertierten Prozessen teilnehmen kann, wobei auch synergetische Effekte auftreten, welche zur Herabsetzung der Aktivierungsenergie beitragen können und resultierend daraus eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bewirken. Hieraus wird ersichtlich warum Palladium als Katalysator gut geeignet ist.^[26,29,30]

„The activation energy of the catalytic reaction is significantly smaller than that of the uncatalyzed reaction; hence, the rate of the catalytic reaction is much larger“.^[30]

Durch einen Blick auf die Elektronegativität von Palladium lassen sich weitere Eigenschaften ableiten. Auf der *Pauling*-Skala beträgt diese 2.2^[26] und durch einen Vergleich mit Kohlenstoff (C) (2.5 *Pauling*)^[31] lässt sich schlussfolgern, dass eine Pd-C-Bindung einen relativ unpolaren Charakter besitzt. Hieraus ergibt sich eine geringe Reaktivität gegenüber polaren funktionellen Gruppen (FG) und eine hohe Chemo Selektivität, welche komplementär zu *Grignard*- und lithiumorganischen Verbindungen ist. Unter Berücksichtigung des Palladiums als „weiches“ Element lässt sich somit die hohe Affinität zu weichen σ -Donoren (Amine, Nitrile, Phosphane,...) und unpolaren π -Donoren (Alkene, Alkine, Aromaten) erklären.^[26]

Zum Schluss sei gesagt, dass die hier aufgeführten Aussagen und Eigenschaften in gewisser Weise relativ zu betrachten sind, da bei entsprechender Reaktionsführung auch andere, langsamere Reaktionspfade möglich sind.^[32,33]

2.2 Chemie-Nobelpreis 2010

Welches Potential in einem Metall wie Palladium steckt, bewiesen v.a. die Chemiker *Richard F. Heck*, *Ei-ichi Negishi* und *Akira Suzuki* mit ihren Arbeiten zu „Pd-katalysierten Kreuzkupplungen in der organischen Synthese“ für die sie 2010 den Nobelpreis erhielten (Abb. 4).^[34]

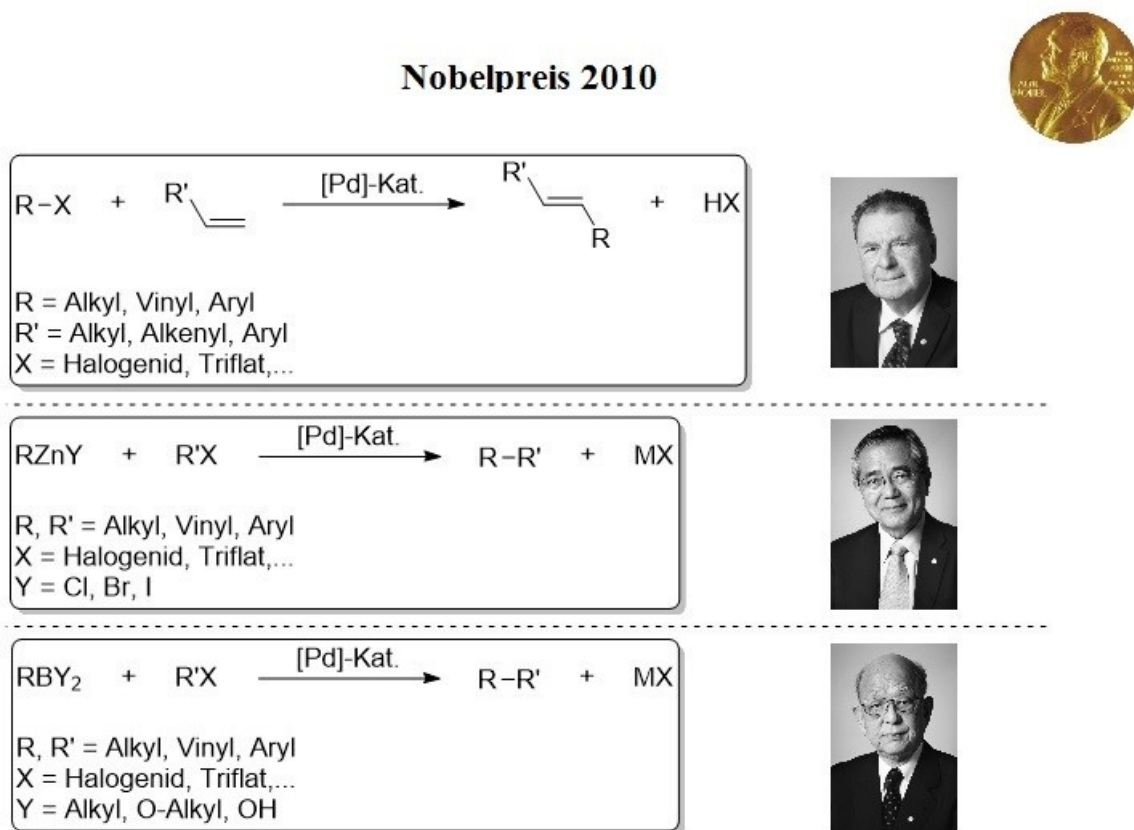


Abb. 4: Nobelpreisgewinner 2010 und die allgemeinen Reaktionsgleichungen der entsprechenden Pd-katalysierten Kreuzkupplungen (oben: *R. F. Heck*, Mitte: *E. Negishi*, unten: *A. Suzuki*).^[35]

Im Jahr 1968 veröffentlichte *Heck* als Erster mehrere Publikationen, in welchen er die Arylierung und Alkylierung von Olefinen und deren Mechanismus beschrieb.^[36-42] Bereits ein Jahr später gelang ihm zudem die Aufklärung der Stereoselektivität der Reaktion.^[43] Die letzte Modifikation in der Entwicklung der heute bekannten *Heck*-Reaktion stellt die Verwendung von organischen Halogenverbindungen kombiniert mit Palladium(0)-Katalysatoren dar.^[44]

Auf der Suche nach weniger reaktiven metallorganischen Reagenzien, verglichen mit *Grignard*- und lithiumorganischen Verbindungen, für Pd-katalysierte Kreuzkupplungen mit organischen Halogenverbindungen begann *Negishi* 1976 damit, Aluminiumorganyle einzuset-

zen.^[45,46] Beflügelt von den Erfolgen richtete *Negishi* seinen Fokus auf metallorganische Verbindungen mit noch geringerer Reaktivität und widmete dem Zink seine Aufmerksamkeit. Dies stellte sich als ein Schuss ins Schwarze heraus, denn die Verwendung von Zinkorganylen ergab nicht nur höhere Ausbeuten, verglichen mit anderen metallorganischen Reagenzien, sie sind zudem sehr mild, höchst selektiv und tolerieren zudem ein großes Spektrum funktioneller Gruppen.^[47,48] Erwähnenswert sei zudem, dass *Negishi* bereits 1978 ein Beispiel erwähnt, in welchem eine Borverbindung als Reaktionspartner mit einer organischen Halogenverbindung unter Palladiumkatalyse kuppelt.^[49]

Als letzter im Bunde veröffentliche *Suzuki* 1979 seine Ergebnisse zu Pd-katalysierten Kreuzkupplungen unter der Verwendung von Alkenylboranen als Kupplungspartner in der Anwesenheit einer Base. Die jeweiligen Borverbindungen konnten mittels Hydroborierung^[50] des entsprechenden Alkins erzeugt werden. Im Zuge seiner Untersuchungen zeigte sich, dass Arylboronsäuren ebenfalls einsetzbar und zudem effizienter seien.^[51,52]

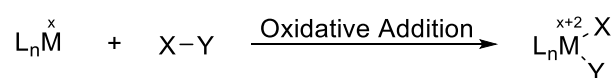
2.3 Grundlegende Reaktionen von Palladiumverbindungen

Im Folgenden sollen verschiedene Reaktionsschritte näher erläutert werden, welche nötig sind um Pd-katalysierte Prozesse nachvollziehen zu können.^[53,54]

- Oxidative Addition (OA)
- Carbopalladierung/Insertion
- Transmetallierung
- Reduktive Eliminierung (RE)
- β -Hydrid-Eliminierung

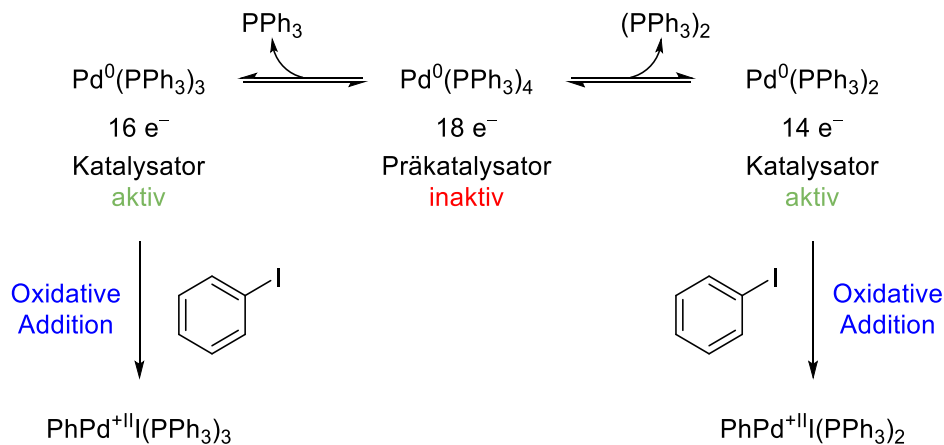
Oxidative Addition (OA)

Aus der Bezeichnung „Oxidative Addition“ lassen sich bereits alle Informationen herauslesen, welche zur Beschreibung dieses Vorgangs nötig sind. Der Begriff „oxidativ“ steht hierbei für eine Erhöhung (für Verringerung siehe „Reduktive Eliminierung“) der Oxidationszahl – analog zu klassischen Redoxreaktionen. Auch die „Addition“, in welcher zwei Moleküle zu einem vereinigt werden, ist dem Chemiker nicht fremd (z.B. elektrophile Addition). Verallgemeinert kann die OA wie in folgendem Schema 1 dargestellt werden.^[55]



Schema 1: Allgemeine Reaktionsgleichung der oxidativen Addition; L: Ligand, n = 1,2,3,...; M: Metallzentrum, x: Oxidationszahl.

Es ist ersichtlich, dass sich die Anzahl der koordinativen Bindungen des Metallkomplexes L_nM^x während der OA um zwei erhöht, wofür freie Koordinationsstellen nötig sind. Um beurteilen zu können, ob ein Komplex koordinativ gesättigt ist, muss die Anzahl der d-Elektronen bestimmt werden. Hierbei zählen die Elektronen des Metalls selbst plus die Elektronen, welche mittels dativer Bindung von den Liganden beigesteuert werden. Mit 18 Valenzelektronen besitzt ein Komplex eine Edelgaskonfiguration und gilt als koordinativ gesättigt. Folglich müssen durch Dissoziation eines oder mehrerer Liganden vakante Stellen für die OA geschaffen werden. Ein Katalysator, welcher erst *in situ* unter den Reaktionsbedingungen in seine aktive Form übergeht, wird als „Präkatalysator“ bezeichnet und ein klassisches Beispiel ist das Tetraakis(triphenylphosphin)palladium(0) ($Pd(PPh_3)_4$) (Schema 2). Ausgehend von einem katalytisch inaktiven 18-Elektronenkomplex erfolgt die Dissoziation von einem oder zwei Triphenylphosphinliganden, bevor eine oxidative Addition mit z.B. Iodbenzol stattfinden kann.^[56,57]

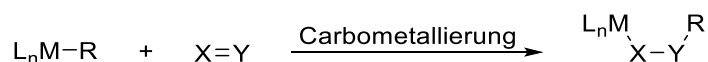


Schema 2: Oxidative Addition am Beispiel des $Pd^0(PPh_3)_4$ mit Iodbenzol; Übergang vom Präkatalysator zur aktiven Form mittels Liganddissoziation.^[56,57]

Begünstigend für eine OA ist eine hohe Elektronendichte am Metallzentrum des Komplexes, wobei v.a. starke σ -Donoren wie z.B. PR_3 -Liganden eine wichtige Rollen spielen.^[58,59] Bezüglich des Mechanismus der OA gibt es verschiedene Varianten (Konzertierte Addition, Nucleophile Substitution 2. Ordnung (S_N2), radikalisch, ionisch), welche hier erwähnt, jedoch nicht weiter ausgeführt werden sollen.^[59]

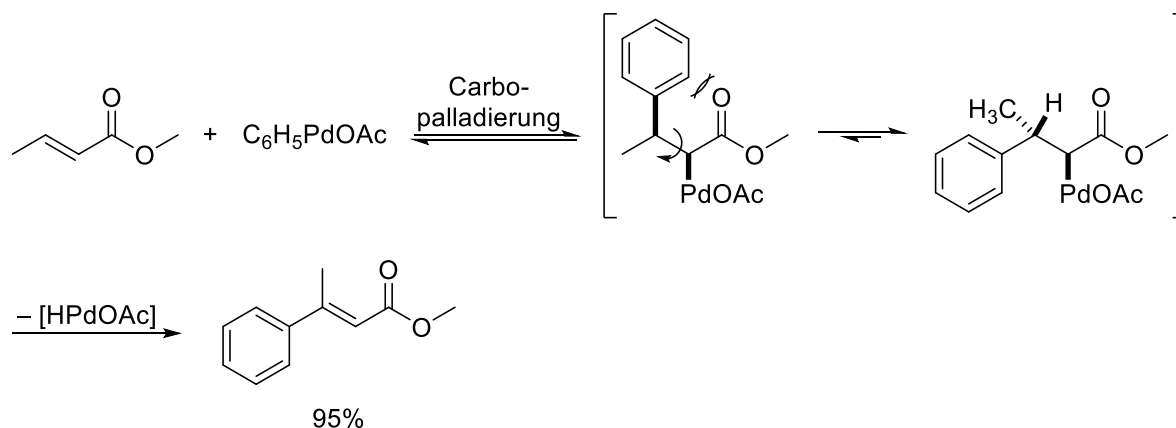
Carbopalladierung/Insertion

Die zweite grundlegende Reaktion des Palladiums ist die „Carbopalladierung“ (allg.: Carbometallierung), welche im Sprachgebrauch anorganischer Chemiker auch als „Insertion“ bezeichnet wird. Bei Betrachtung der allgemeinen Reaktionsgleichung (Schema 3) wird ersichtlich, warum beide Begriffe ihre Daseinsberechtigung haben.



Schema 3: Allgemeine Reaktionsgleichung der Carbometallierung; L: Ligand, $n = 1,2,3,\dots$; M: Metallzentrum, R: organischer Rest.^[59]

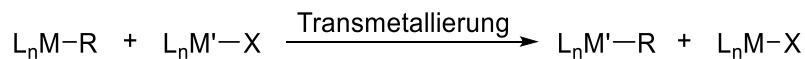
Aus der Sicht des Organikers auf das Alken $X=Y$ wird an seine Doppelbindung sowohl ein Kohlenstoffrest R, als auch ein Metallkomplex L_nM addiert, demzufolge „carbometalliert“. Der Anorganiker ist mehr dem Metall zugewandt und von seiner Warte aus kann dieser Vorgang als Insertion des Alkens in die Metall-Kohlenstoff-Bindung angesehen werden.^[59,60] Eine der bekanntesten Reaktionen, welche eine Carbopalladierung im Mechanismus beinhaltet, ist die bereits erwähnte *Heck*-Reaktion. Bei der Reaktion von Methylcrotonat mit Phenylpalladiumacetat erfolgt die Carbopalladierung im Sinne einer *syn*-Addition (Schema 4). Im Anschluss erfolgt eine Drehung um die „neugebildete“ Einfachbindung und das Wasserstoffatom wird für die β -H-Eliminierung in räumliche Nähe zum Palladium gebracht (für mehr Details siehe entsprechenden Abschnitt) gebracht. Nach der Eliminierung von Hydridopalladiumacetat (HPdOAc) entsteht das Produkt 3-Methylzimtsäuremethylester.^[43,61,62]



Schema 4: *Heck*-Reaktion von Methylcrotonat mit Phenylpalladiumacetat zum 3-Methylzimtsäuremethylester.^[43]

Transmetallierung

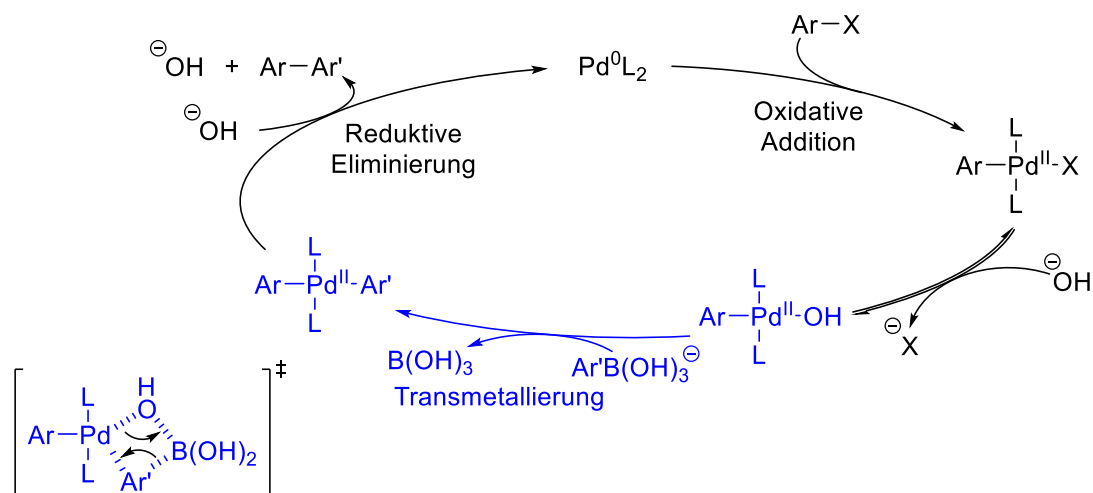
Bei der Transmetallierung handelt es sich allgemein um die Übertragung eines organischen Liganden (Alkyl, Aryl,...) von einem Metallzentrum auf ein zweites, wobei es zum Bruch und zur Neubildung einer σ -Metall-Kohlenstoff-Bindung kommt. Von den verschiedenen existierenden Formen der Transmetallierung, ist der „Metallaustausch“ der gebräuchlichste (Schema 5), in welchem die beiden Metallzentren M und M' ihre Liganden tauschen. Die Triebkraft des Austausches liegt u.a. in der Elektronegativitätsdifferenz der beiden Metalle, wobei der Ligand X auf das elektropositivere Metallzentrum übergeht.^[54,63]



Schema 5: Allgemeine Reaktionsgleichung der Transmetallierung mittels Metallaustausch; L: Ligand, n = 1,2,3,...; M = z.B.: Li, Mg, Cu, Zn, B, Al, Si, Sn; M' = z.B.: Ru, Rh, Pd, Pt; R: organischer Rest, X: Halogenid, pseudo-Halogenid, R, sonstiger anionischer Rest.^[54,63]

Wenden wir uns erneut dem Nobelpreis 2010 zu und betrachten den Mechanismus der *Suzuki*-Kupplung genauer (Schema 6). In diesem stellt die Transmetallierung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar, weshalb sie ausführlich untersucht wurde.^[64,65]

Im ersten Schritt des Katalysezyklus entsteht nach oxidativer Addition der Komplex $ArPd^{II}L_2X$, welcher gemäß allgemeiner Reaktionsgleichung in Schema 5 in der Lage sein sollte, eine Transmetallierung durchzuführen. Im Falle der *Suzuki*-Kupplung handelt es sich jedoch um einen Sonderfall und die Transmetallierung findet ausschließlich mit dem Komplex $ArPd^{II}L_2OH$ statt, wobei die Ursache in der Oxophilie des Bors liegt. Durch eine Vorkoordination der Boronsäure über den Hydroxidoliganden, aus welchem ein viergliedriger Übergangszustand (Schema 6, links unten) entsteht, wird die Transmetallierung begünstigt.^[66-69]



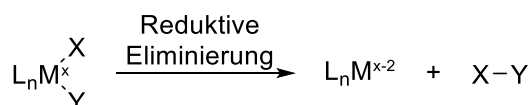
Schema 6: Reaktionsmechanismus der *Suzuki*-Kreuzkupplung.^[66-69]

Vor dem Hintergrund, dass das Hydroxidion in der Reaktion nicht die Rolle einer klassischen Base übernimmt, sondern als verbrückender Ligand aufgrund der Oxophilie fungiert, konnte

die Affinität des Bors zu Fluor ausgenutzt werden und die Reaktion ebenfalls erfolgreich mit Fluoridionen anstatt Hydroxiden stattfinden zu lassen.^[70]

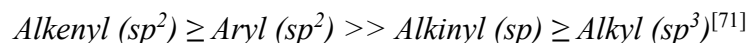
Reduktive Eliminierung (RE)

Bei der reduktiven Eliminierung (Schema 7) handelt es sich um die Rückreaktion der oxidativen Addition und sie ist meist der letzte Schritt in einem Katalysezyklus zur Freisetzung des Produktes. Allgemein gilt, dass Faktoren welche die OA begünstigen, einen negativen Einfluss auf die RE haben.^[54]

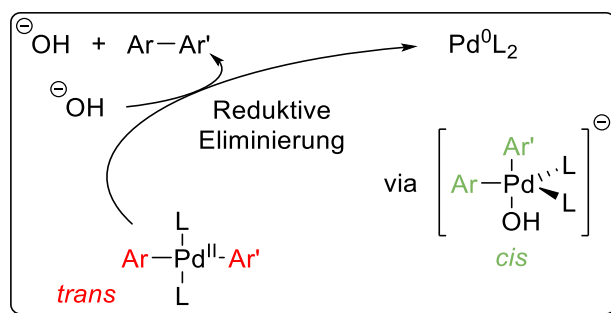


Schema 7: Allgemeine Reaktionsgleichung der reduktiven Eliminierung; L: Ligand, n = 1,2,3,...; M: Metallzentrum, x: Oxidationszahl.^[54]

Eine wichtige Voraussetzung für eine RE ist, dass die zu eliminierenden Liganden in einer *cis*-Stellung zueinander am Komplex gebunden sind, andernfalls ist erst eine Isomerisierung vonnöten. Bezüglich der elektronischen Struktur eines Komplexes erfolgt die RE, entgegengesetzt zur OA, schneller für elektronenärmere Komplexe. Bezüglich der Hybridisierung eines am Metall gebundenen, Kohlenstoffatoms lässt sich folgende Reaktivitätsreihenfolge aufstellen:



Da neben der Oxidationsstufe auch die Koordinationszahl sinkt, wirken sich sterisch anspruchsvolle Liganden, wie z.B. Phosphanliganden mit einem hohen *Tolman*-Kegelwinkel (einzähnig) oder einem hohem Bisswinkel (zweizähnig) positiv aus.^[72] Bezüglich des Mechanismus gibt es verschiedene Varianten (dissoziativ, nicht-dissoziativ, assoziativ) welche u.a. von der Komplexgeometrie abhängig sind.^[59,71,73,74]



Schema 8: Ausschnitt der reduktiven Eliminierung im Mechanismus der *Suzuki*-Kreuzkupplung (siehe Schema 6).

An dieser Stelle sei erwähnenswert, dass neben der Transmetallierung auch die reduktive Eliminierung im Mechanismus der *Suzuki*-Kreuzkupplung (Schema 8) besonders ist, da hier ein Hydroxidion die Eliminierung erst induziert. Nach der Transmetallierung bindet ein Hydroxid-

ion an das Palladium, wobei ein negativ geladener, trigonal-bipyramidaler Komplex^[75] gebildet wird, in welchem die beiden zu eliminierenden Reste Ar und Ar' in die benötigte *cis*-Stellung wechseln. Es kommt schließlich zur Freisetzung des Produktes, und der Katalysezyclus schließt sich mit der Regenerierung des Katalysators.^[66]

β -Hydrid-Eliminierung

Zum Schluss widmen wir uns der β -Hydrid-Eliminierung (Schema 9), welche ähnlich wie die reduktive Eliminierung oftmals der finale Schritt zur Freisetzung des Produktes ist. Der Komplex muss folgende Bedingungen erfüllen, damit die Eliminierung vonstattengehen kann. Zum einen muss das β -Kohlenstoffatom mindestens ein Wasserstoffatom tragen, welches im Zuge der Reaktion als Hydrid auf das Metallzentrum übergeht. Zum anderen verläuft der Vorgang im Sinne einer *syn*-Eliminierung und zudem konzertiert, weshalb hier eine *syn*-coplanare Anordnung der vier beteiligten Atome (Metall-Kohlenstoff-Kohlenstoff-Wasserstoff) essentiell ist (Abb. 5). Der Begriff „coplanar“ bedeutet, dass alle Elemente in einer Ebene liegen und mit dem Zusatz „*syn*“ müssen das Metall und das Wasserstoffatom auf der gleichen Seite liegen.

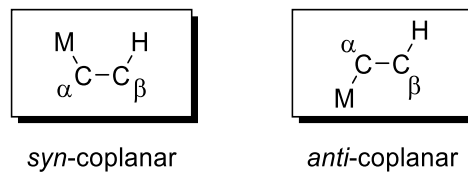
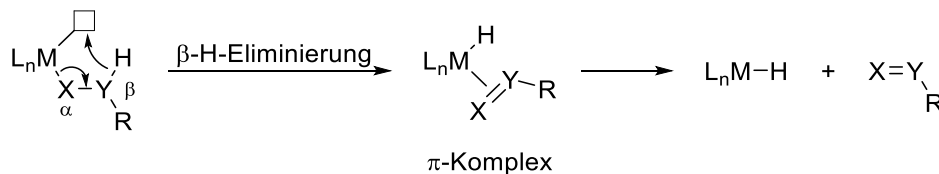


Abb. 5: *Syn*- und *anti*-coplanare Anordnung der M-C-C-H Einheit.

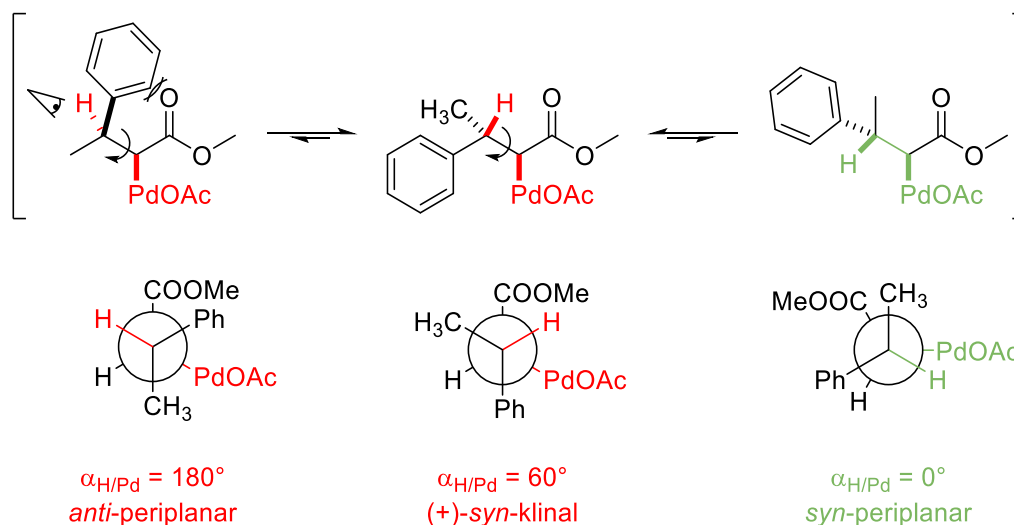
Im Anschluss an die Hydridübertragung bleibt das Alken zunächst über sein π -Elektronensystem (π -Komplex) am Metall gebunden, bevor die Freisetzung des Produktes erfolgt. Hierbei ist zu beachten, dass der Vorgang der β -H-Eliminierung reversibel ist und dass der finale Schritt weiterer Reagenzien, z.B. einer Base bedarf. Aus diesem Grund ist eine freie $2e^-$ Koordinationsstelle am Metall notwendig, damit eine Eliminierung stattfinden kann.^[59,62]



Schema 9: Allgemeine Reaktionsgleichung der β -Hydrid-Eliminierung; L: Ligand, $n = 1,2,3,\dots$; M: Metallzentrum, x : Oxidationszahl, R: organischer Rest, \square = vakante Koordinationsstelle.^[62]

Der einfachste Weg, eine β -H-Eliminierung zu unterdrücken, ist die Verwendung von Verbindungen ohne Wasserstoffatom in β -Position. Alternativ kann auch die Einstellung einer coplanaren Konfiguration der entsprechenden Atome erschwert werden, was zum Verlangsamen oder zum Unterdrücken der Eliminierung führen kann. Hierfür bietet es sich z.B. an, sterisch

anspruchsvolle Liganden am Komplex zu binden, welche die räumliche Annäherung des Wasserstoffatoms zum Metall behindern. Weiterhin ist die Eliminierung benachteiligt, falls das Produkt instabil sein sollte (z.B. Norbornylligand; *Bredt'sche Regel*^[76,77]).^[59,62]



Schema 10: Intermediate und zugehörige *Newman*-Projektionen im Ablauf der β -H-Eliminierung im Anschluss an die Carbometallierung des Methylcrotonats mit Phenylpalladiumacetat; α : Diederwinkel.^[31,43]

Am Beispiel der *Heck*-Reaktion aus Schema 4 soll noch einmal genauer auf die räumliche Anordnung der vier beteiligten Atome während der β -H-Eliminierung eingegangen werden (Schema 10). Hierfür betrachten wir verschiedene Intermediate, angefangen mit dem Produkt der *syn*-Addition des Phenylpalladiumacetats (Schema 10, linke Struktur). Für die Eliminierung steht am β -Kohlenstoffatom lediglich ein Wasserstoffatom zur Verfügung, welches, wie bereits erwähnt, durch Drehung der α,β -Einfachbindung in räumliche Nähe zum Palladiumzentrum gebracht wird (Schema 10, mittlere Struktur). Um in die erforderliche *syn*-coplanare Anordnung (Schema 10, grün-markierte Atome rechte Struktur) zu gelangen, muss von einer gestaffelten zu einer ekliptischen Konformation, mit einem Diederwinkel von 0° zwischen Wasserstoffatom und Palladium, weitergedreht werden (Übergang mittlere Struktur \rightarrow linke Struktur; Schema 10), bevor die β -H-Eliminierung stattfinden kann.^[31,43,59,62]

3. CH-Aktivierung

„The term C-H bond activation refers to the formation of a complex, wherein the C-H bond interacts directly with the metal reagent or catalyst. These complexes often afford a C-M intermediate in the absence of free radical or ionic intermediates.“^[78]

Im Allgemeinen bezeichnet der Begriff „CH-Aktivierung“ die Spaltung einer inerten Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung mithilfe einer Übergangsmetallverbindung, wobei eine intermediär aktivierte Spezies für darauffolgende Reaktionsschritte gebildet wird. Entscheidend ist hierbei die Abgrenzung von klassischen radikalischen oder ionischen Mechanismen. Im Anschluss an die Aktivierung folgt eine Funktionalisierung, wobei oftmals Kohlenstoff-Kohlenstoff- (C-C) oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen (C-X) gebildet werden.^[78,79]

In Tabelle 1 sind ausgewählte Beispiele von CH-Bindungen, mit ihren entsprechenden Bindungsdissoziationsenergien (BDE) und den zugehörigen pK_s -Werten aufgelistet. Im Allgemeinen beruht die geringe intrinsische Reaktivität von CH-Bindungen auf der schwachen Polarität der Bindung, resultierend z.B. aus dem Mangel an elektronegativeren Atomen oder Gruppen. Aus diesem Grund ist das Proton des sp -hybridisierten Kohlenstoffatoms, im Vergleich zu aliphatischen Protonen reaktiv, da der hohe s -Charakter der Hybridorbitale, aufgrund der größeren Nähe zum Kern des C-Atoms einen Dipol erzeugt.

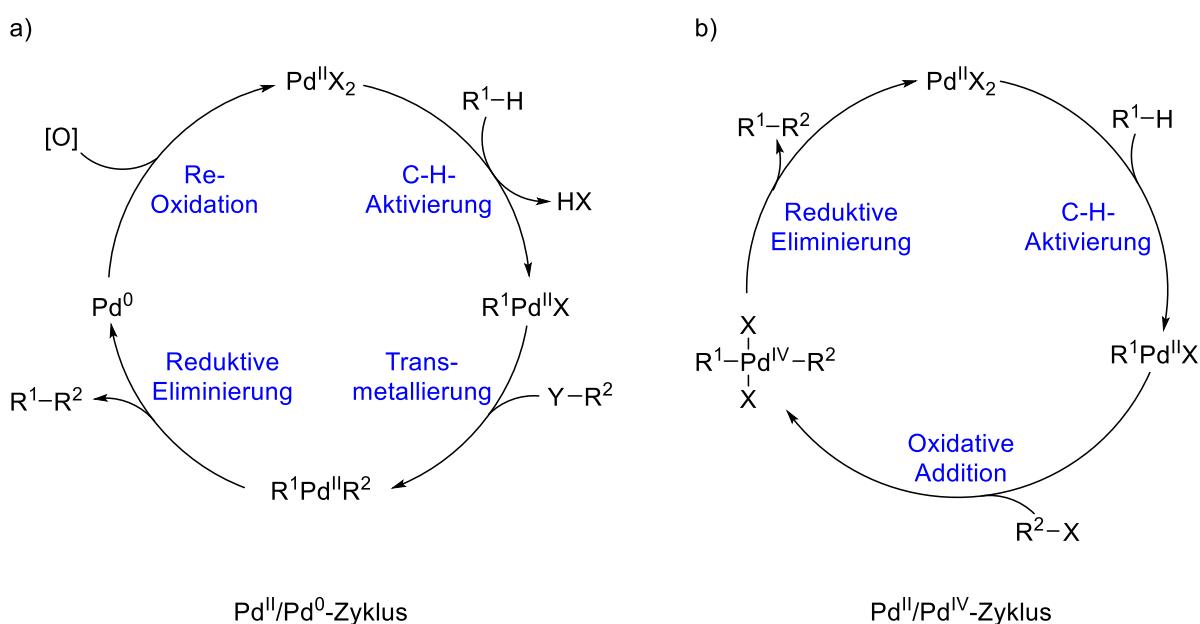
Tabelle 1: Bindungsdissoziationsenergien (BDE) und pK_s -Werte ausgewählter CH-Bindungen.^[80]

| | C(sp) | C(sp ²) _{arom} | C(sp ²) _{vinyl} | C(sp ³) _{1°} | C(sp ³) _{2°} | C(sp ³) _{3°} | C(sp ³) _{allyl} |
|---------------|-------|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| | | | | | | | |
| BDE kJ/mol | 552.2 | 473.0 | 460.2 | 410.8 | 397.9 | 389.9 | 361.1 |
| pK_s | ~ 25 | 43 | 44 | ~ 50 | ~ 50 | ~ 50 | 43 |

Die Bindungsenergie nimmt sowohl von der sp - zur sp^3 -Hybridisierung, als auch von primär (1°) zu tertiären (3°) sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatomen ab und ist umgekehrt proportional zur Stabilität der entsprechenden Radikale in Folge einer homolytischen Spaltung. Die hohen

pK_s -Werte der Verbindungen zeigen überdies, dass eine Deprotonierung thermodynamisch anspruchsvoll oder nur unter sehr harschen Bedingungen möglich ist.^[80]

Im Folgenden wird genauer auf die Verwendung einer Palladiumverbindung in der CH-Aktivierung eingegangen. Generell können hierbei verschiedene Reaktionspfade (Schema 11) durchlaufen werden. Ausgehend von einer Palladium(II)spezies erfolgt in beiden Fällen als erstes die CH-Aktivierung. Im Verlauf des Pd^{II}/Pd^0 -Cyclus (Schema 11 a) erfolgt eine Transmetallierung, wie sie typischerweise in einer Kreuzkupplungsreaktion vorkommt. Im Anschluss erfolgt die reduktive Eliminierung unter Freisetzung des Produktes. Um den Katalysecyclus zu schließen und einen insgesamt redoxneutralen Prozess zu erhalten, muss die Pd^0 -Spezies auf die Oxidationsstufe +II mit Hilfe eines Oxidationsmittels reoxidiert werden.

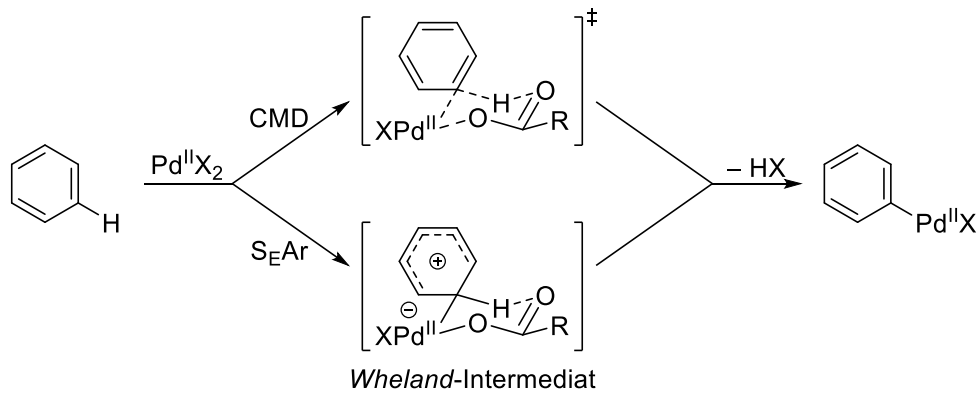


Schema 11: Pd^{II}/Pd^0 -Cyclus a) und Pd^{II}/Pd^{IV} -Cyclus b) einer Pd-katalysierten CH-Funktionalisierung; X = anionischer Ligand, Y = transmetallierendes Metall, $[O]$ = Oxidationsmittel.^[81]

Im Falle des Pd^{II}/Pd^{IV} -Cyclus (Schema 11 b) erfolgt nach der CH-Aktivierung eine oxidative Addition einer organischen (Pseudo-)Halogenidverbindung (R^2-X), wobei sich die Oxidationszustand auf +IV erhöht. Analog zum linken Cyclus erfolgt die Freisetzung des Produktes mittels reduktiver Eliminierung unter Rückbildung des aktiven Pd^{II} -Katalysators.^[82,83]

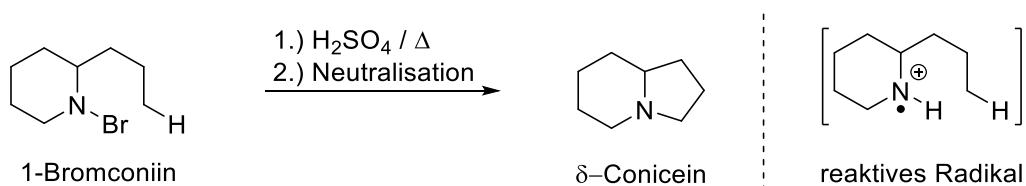
Bezüglich des eigentlichen Mechanismus der CH-Aktivierung existieren diverse Varianten, wovon die drei weitest verbreiteten Modelle im Folgenden kurz erläutert werden sollen. Die Aktivierung kann einerseits im Sinne einer oxidativen Addition stattfinden, welche bereits genauer im Abschnitt 2.3 behandelt wurde. Weiterhin kann die CH-Aktivierung nach einem konzertierten Metallierungs-Deprotonierungs-Mechanismus (engl. CMD: *concerted metallation-deprotonation*; Schema 12, oberer Pfad) über einen sechsgliedrigen Übergangszustand ablaufen.^[84] Der dritte Mechanismus folgt der elektrophilen aromatischen Substitution (S_{EAr} ,

Schema 12, unterer Pfad), weshalb dieser auf aromatische Substrate beschränkt ist.^[85] Es wird ein *Wheland-Intermediat*^[86] durchlaufen, aus welchem nach HX-Eliminierung die Pd-insertierte Verbindung entsteht.



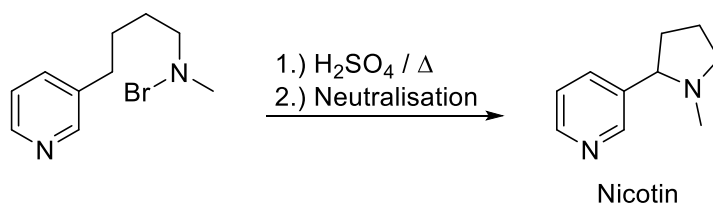
Schema 12: Schematische Darstellung des CMD- und S_{EAr} -Mechanismus der Pd-katalysierten CH-Aktivierung. In der organischen Chemie sind inerte CH-Bindungen omnipräsent und durch die Möglichkeit, sie selektiv zu funktionalisieren, zeigt sich, wie nützlich die CH-Aktivierung als Werkzeug für den synthetischen Chemiker ist. Durch eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, erweist sich die Methode zudem geeignet für die Totalsynthese komplexer Naturstoffe.^[87]

Das erste Beispiel für die Funktionalisierung einer isolierten Alkyl-CH-Bindung wurde 1883 von *August Wilhelm von Hofmann* veröffentlicht, als er 1-Bromconiin zu δ -Conicein (Schema 13) umsetzte, dessen Struktur erst 1909 aufgeklärt wurde. Entscheidend für die Aktivierung der Bindung war die Anwesenheit eines hochreaktiven Stickstoffradikals, welches unter stark sauren Bedingungen erzeugt wurde.^[88-90]



Schema 13: Umsetzung von 1-Bromconiin zu δ -Conicein.^[88,89]

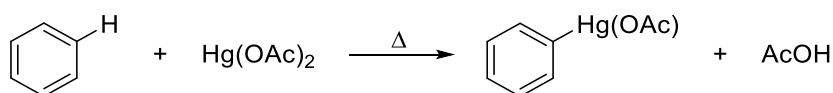
Eine Weiterentwicklung dieser Methode ist heute noch als *Hofmann-Löffler-Reaktion* (Schema 14) bekannt, wobei es sich um die Herstellung eines cyclischenamins aus einem *N*-halogenierten Amin handelt.



Schema 14: *Hofmann-Löffler-Reaktion* am Beispiel der Nicotinsynthese von *Löffler* 1909.^[91,92]

Basierend auf *Hofmanns* Ergebnissen untersuchte *Löffler* ob aliphatische Amine ebenfalls zu *N*-alkylierten Pyrrolidinen umgesetzt werden können, was ihm in der Nicotinsynthese gelang.^[91,92]

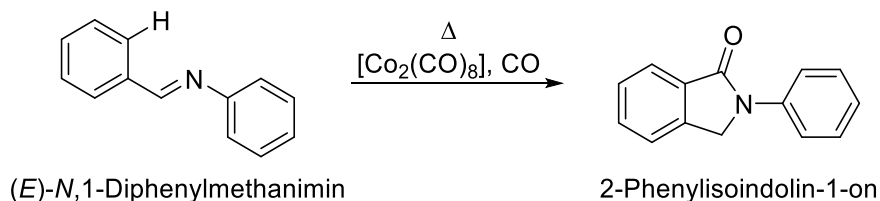
Die erste CH-Aktivierung im modernen Sinne unter Verwendung einer Übergangsmetallverbindung stammt von *Otto Dimroth* zu Beginn des 20. Jahrhunderts (Schema 15).



Schema 15: Aktivierung einer aromatischen CH-Bindung mit Quecksilber(II)acetat.^[93-95]

Durch Kochen unter Rückfluss von Benzol in Anwesenheit von Quecksilber(II)acetat kommt es zur CH-Aktivierung und Bildung des Phenylquecksilberacetats mit Essigsäure als Nebenprodukt.^[93-95]

Der letzte bedeutende Schritt in der Entwicklung von CH-Funktionalisierungsreaktionen, wie sie heute zum Einsatz kommen, ist die Verwendung von dirigierenden Gruppen (DG), welche u.a. essentiell zur Gewährleistung einer hohen Regioselektivität sind.^[96] In diesem Zusammenhang gilt die Synthese des 2-Phenylisindolin-1-on (*Murahashi* 1955) aus (*E*)-*N*,1-Diphenylmethanimin unter Kohlenstoffdioxiddruck (100-200 atm) in Anwesenheit von Dicobaltoctacarbonyl $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ als Katalysator, als die erste dirigierte CH-Funktionalisierung (Schema 16).^[97]

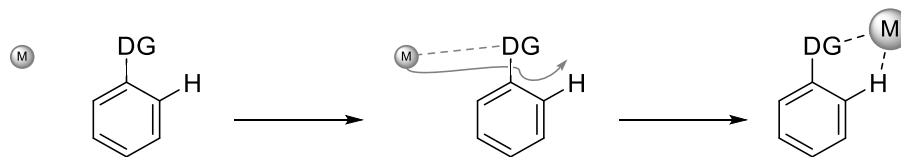


Schema 16: Erste dirigierte CH-Funktionalisierung von *Murahashi* (1955).^[97]

4. Dirigierende Gruppen

4.1 Dirigierende Gruppen im Allgemeinen

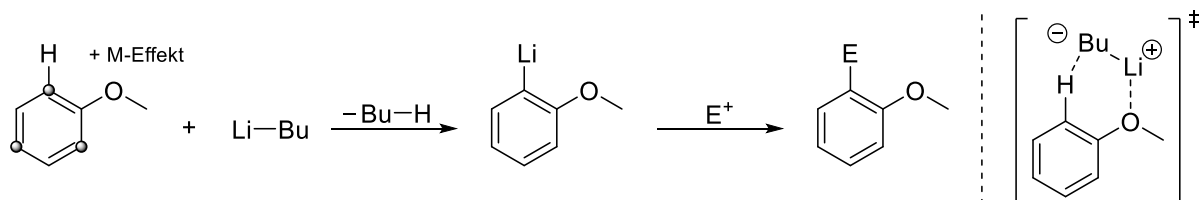
Die Möglichkeit reaktionsträge CH-Bindungen in C-C-, oder C-X-Bindungen zu überführen zeigt, wie essentiell die CH-Aktivierung als Methode in der synthetischen Chemie ist. Wie bereits zuvor erwähnt, spielen dirigierende Gruppen eine fundamentale Rolle im Bereich der CH-Aktivierung, wobei ihre Aufgabe darin besteht, die aktive Metallspezies in räumliche Nähe zum zu aktivierenden Wasserstoffatom zu „dirigieren“ (Schema 17).



Schema 17: Allgemeine Darstellung der Funktionsweise einer dirigierenden Gruppe; M: Metallzentrum.

Am Beispiel aromatischer CH-Bindungen soll die Funktion einer DG näher erläutert werden. Grundsätzlich besitzen Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen an Aromaten untereinander vergleichbare Reaktivitäten, falls diese nicht durch entsprechende Substituenten beeinflusst werden.^[98]

Bei der Betrachtung des Anisols (Schema 18) ist ersichtlich, dass aufgrund des Methylethersubstituenten die *ortho*- und *para*-Positionen des Aromaten aktiviert sind und bevorzugt eine elektrophile aromatische Substitution eingehen.



○ : aktivierte Position

Schema 18: *Ortho*-dirigierte Lithiierung des Anisols mit anschließender Substitution durch ein Elektrophil (E^+); zweite *ortho*-Substitution nicht dargestellt.^[81,99,100]

Durch Umsetzung des Anisols mit *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) vor der Zugabe des Elektrophils, wird die Regioselektivität der S_{EAr} auf die *ortho*-Position gelenkt. Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine „dirigierte *ortho*-Metallierung“ (DoM), welche zu den ersten Methoden der dirigierten CH-Funktionalisierungen zählt. Die dirigierende Wirkung beruht in diesem Fall auf einer Vorkoordination des *n*-BuLi über das positiv polarisierte Lithiumatom und ein freies Elektronenpaar des Ethersauerstoffs, welches als Lewis-Base fungiert, wodurch die Base in räumliche Nähe zu einem *ortho*-Wasserstoffatom gelangt (siehe Übergangszustand in Schema 18). Diese Entdeckung stammt aus den Jahren 1939/40 und ist einerseits *Gilman* und andererseits *Wittig* zuzuschreiben.^[99,100]

Der offensichtliche Nachteil der DoM-Reaktionen ist die Verwendung starker Basen, was die Kompatibilität mit anderen funktionellen Gruppen stark einschränkte. Eine wichtige Entwicklung fand in den 1960er Jahren statt, als sowohl *Kleinman*^[101] und *Cope*^[102] unabhängig voneinander erkannten, dass durch die Verwendungen von Übergangsmetallverbindungen auf die Verwendung von starken Basen verzichtet werden kann. Seit dieser Zeit nahm die Bedeutung der Übergangsmetall-basierten CH-Funktionalisierung stetig zu. Es wurden zahllose Methoden zur C-C- und C-X-Bindungsbildung entwickelt, wobei die verschiedensten Metalle (Palladium, Cobalt, Kupfer, Rhodium, Iridium, Ruthenium, Eisen, ...) zum Einsatz kamen.^[103-112]

Die dirigierenden Gruppen können folgendermaßen eingeteilt werden:

Bei der ersten Art von DG handelt es sich um funktionelle Gruppen, welche nach der CH-Aktivierung unverändert im Molekül verbleiben, da sie auch nicht entfernt werden können.^[107]

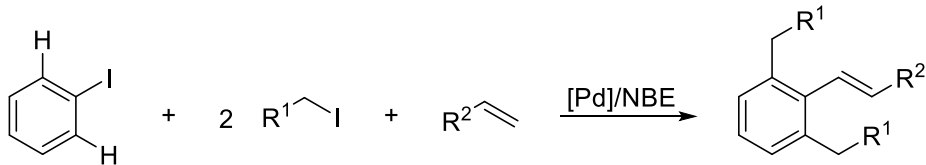
Die zweite Art unterscheidet sich von der Ersten dadurch, dass die dirigierende Gruppe nach der CH-Aktivierung entweder in eine weitere funktionelle Gruppe überführt, oder aus dem Molekül entfernt werden kann.^[113]

Im dritten Falle „verschwindet“ die dirigierende Gruppe während der CH-Aktivierung aus dem Molekül und deren ursprüngliche Position ist in der Zielverbindung nicht immer ersichtlich. Aus diesem Grund handelt es sich hierbei um eine sogenannte „spurlose“ DG.^[114,115]

Alle bisher vorgestellten Arten von dirigierenden Gruppen haben gemeinsam, dass sich die entsprechende DG bereits vor der eigentlichen Reaktion am Molekül befand oder angebracht wurde. Beim letzten und vierten Typ handelt es sich um eine sogenannte „transiente“ DG, welche *in situ* ihre Position im Molekül einnimmt und nach der Reaktion dieses wieder verlässt.^[116] Ein prominentes Beispiel einer solchen Gruppe ist das Norbornen, auf welches im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden soll.

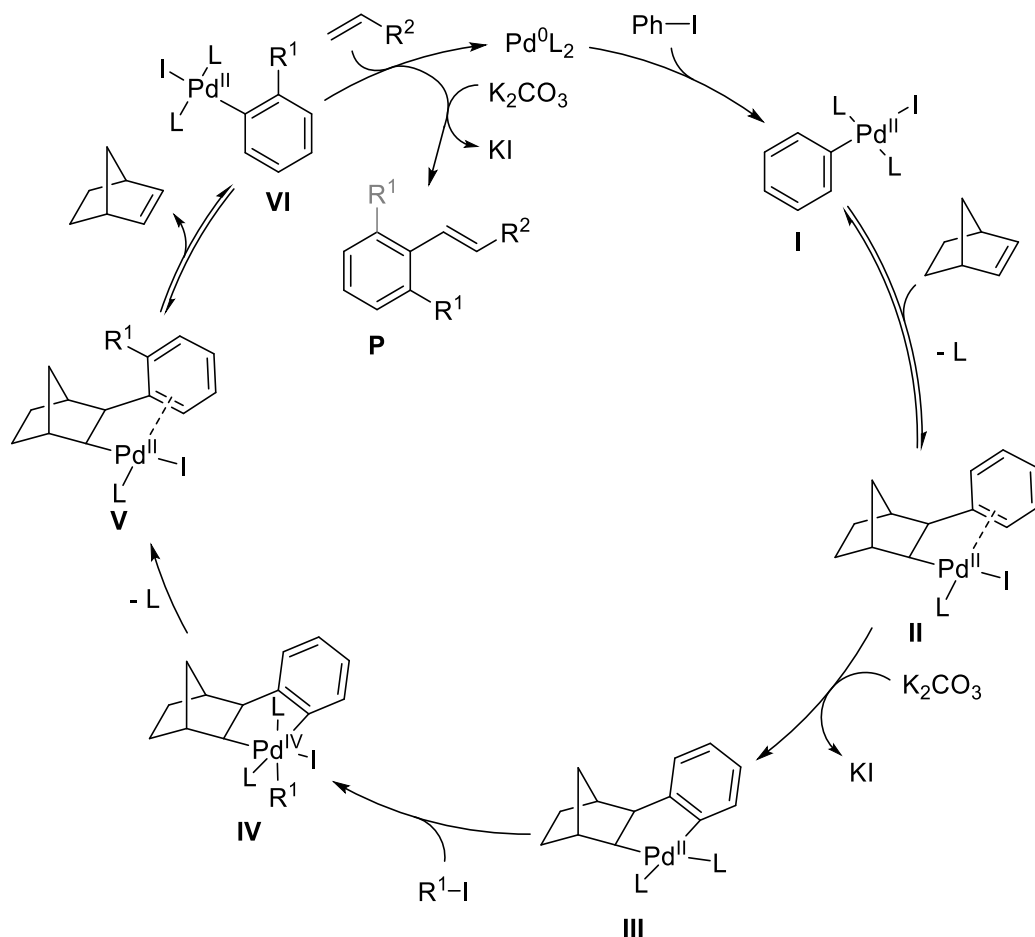
4.2 Norbornen als temporäre dirigierende Gruppe

Im Jahre 1997 veröffentlichte die Gruppe von *Marta Catellani* eine Pd-katalysierte Methode zur Trisubstitution eines Aryliodids in Anwesenheit von Norbornen (NBE). Im Verlauf der Reaktion werden beide *ortho*-Positionen durch Alkyl iodide und die *ipso*-Position mittels *Heck*-Reaktion alkenyliert (Schema 19).^[117]



Schema 19: Trisubstitution eines Aryliodids mittels *Catellani*-Reaktion.^[117]

Um die Funktionsweise des Norbornens als temporäre dirigierende Gruppe zu erklären, soll der Katalysezyklus (Schema 20) näher betrachtet werden.

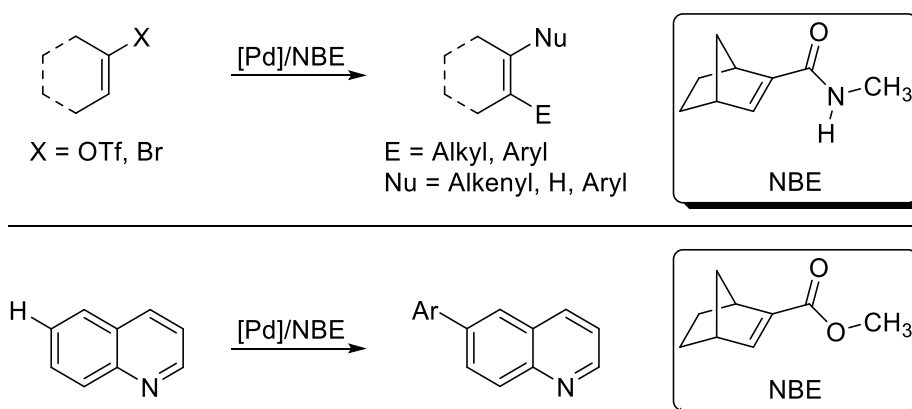


Schema 20: Vorgeschlagener Mechanismus der *Catellani*-Reaktion; R: organischer Rest, L: Ligand.^[81,117-119]

Im ersten Schritt erfolgt eine oxidative Addition zum palladierten Intermediat **I**, in dessen Pd-C-Bindung das Norbornen reversibel unter Bildung von **II** insertieren kann (Carbopalladierung). In diesem Komplex stehen sowohl das Palladium, als auch der Aromat *syn* auf der

exo-Seite des Norbornens. Vorteilhaft bei der Verwendung des Norbornens ist, dass eine β -Hydrideliminierung als Nebenreaktion nicht auftreten kann (siehe Abschnitt 2.3). Die Doppelbindung im Molekül führt zudem zu einer erhöhten Spannung und auch zu einer höheren Reaktivität (Spannungsabbau beim Übergang von $sp^2 \rightarrow sp^3$). Die für die CH-Aktivierung nötige räumliche Nähe des Palladiumzentrums zum *ortho*-Wasserstoffatom wird durch eine η^2 -Koordination mit dem Phenylring generiert und in Anwesenheit einer Base erfolgt die CH-Aktivierung zum Palladacyclus **III**. Durch eine zweite oxidative Addition eines Alkyldids entsteht Komplex **IV**, in welchem Palladium in der Oxidationsstufe +IV vorliegt. Unter Ausbildung einer neuen C-C-Bindung erfolgt die reduktive Eliminierung zu Komplex **V**, von welchem das zweite *ortho*-H-Atom, sofern vorhanden, analog zum ersten umgesetzt werden kann (graue R^1 -Gruppe; nur im Produkt **P** dargestellt). Durch zwei Substituenten in den *ortho*-Positionen steigt die sterische Abstoßung und es kommt zur Eliminierung des Norbornanliganden. Aus dem gebildeten Komplex **VI** entsteht nach einer *Heck*-Reaktion das trifunktionalierte Produkt **P** und der Katalysezyclus wird geschlossen.^[117-119]

Bis heute erfreut sich die *Catellani*-Reaktion mit Norbornen als transiente DG großer Beliebtheit, weshalb seit ihrer Veröffentlichung zahlreiche Modifikationen entwickelt wurden. Fortschritte wurden vor allem im Bereich der einsetzbaren Kupplungspartner^[120-130] und der Terminierungsreaktion^[131-137] erzielt. Einen bedeutenden Beitrag in der Entwicklung katalytischer CH-Funktionalisierungen unter Verwendung des Pd/NBE-Systems stammen aus der Gruppe von *Jin-Quan Yu*, welche 2015 eine Methode zur *meta*-CH-Aktivierung publizierte^[138], auf welche zahlreiche Arbeiten in den folgenden Jahren aufbauten.^[139-149] Vor kurzem erst konnten zwei weitere bemerkenswerte Transformationen mit Hilfe des Pd/NBE-Systems realisiert werden. Ende 2019 konnte die Gruppe von *Guangbin Dong* „*all-carbon*“ tetrasubstituierte Alkene durch eine modifizierte *Catellani*-Reaktion synthetisieren (Schema 21, oben).^[150]



Schema 21: Verallgemeinertes Reaktionsschema der „Alkenyl-*Catellani*-Reaktion“ (oben);^[150] Verallgemeinertes Reaktionsschema einer regioselektiven Funktionalisierung einer distalen CH-Bindung (unten).^[151]

Die Funktionalisierung von CH-Bindungen, welche nicht in unmittelbarer Nachbarschaft zu einer funktionellen Gruppe liegen, wurde 2020 von *Yu* und Mitarbeitern bewerkstelligt, indem z.B. die 6-Position des Quinolins aryliert wurde (Schema 21, unten).^[151]

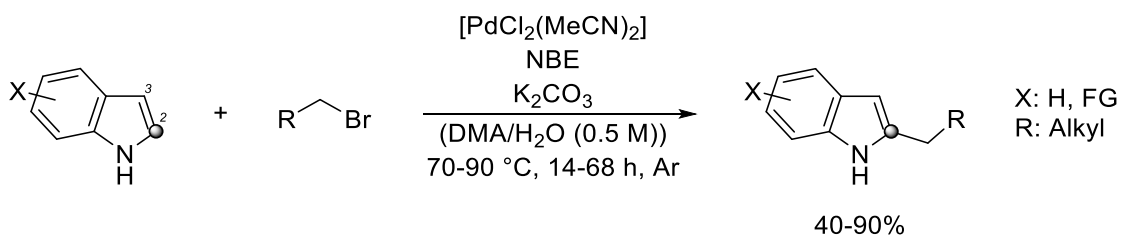
Die Anwendung einer *Catellani*-artigen CH-Aktivierung an Indolen^[152-154] und Pyrrolen^[155] konnte erstmals 2011 in unserer Gruppe realisiert werden und wird im folgenden Abschnitt behandelt.

5. Kenntnisstand

5.1 C2-Funktionalisierung von Indolen unter Pd/NBE-Katalyse

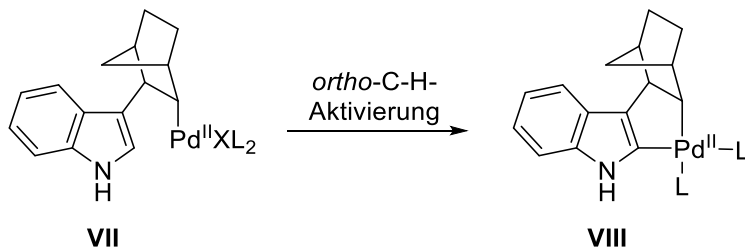
Im Allgemeinen sind C3-Funktionalisierungen von Indolen hinreichend bekannt (*Michael*-Addition, *Friedel-Crafts*-Alkylierung,...),^[156,157] wobei Methoden, welche selektiv die C2-Position von Indolen adressieren erst in den letzten Jahren einen Aufschwung erlebten.^[158-162]

Unter Verwendung des Pd/NBE-Katalysatorsystems konnte unsere Gruppe 2011 erfolgreich eine Methode zur direkten C2-Alkylierung von Indolen entwickeln (Schema 22).^[152]



Schema 22: Allgemeines Reaktionsschema der C2-Alkylierung von Indolen unter Verwendung des Pd/NBE-Systems.^[152]

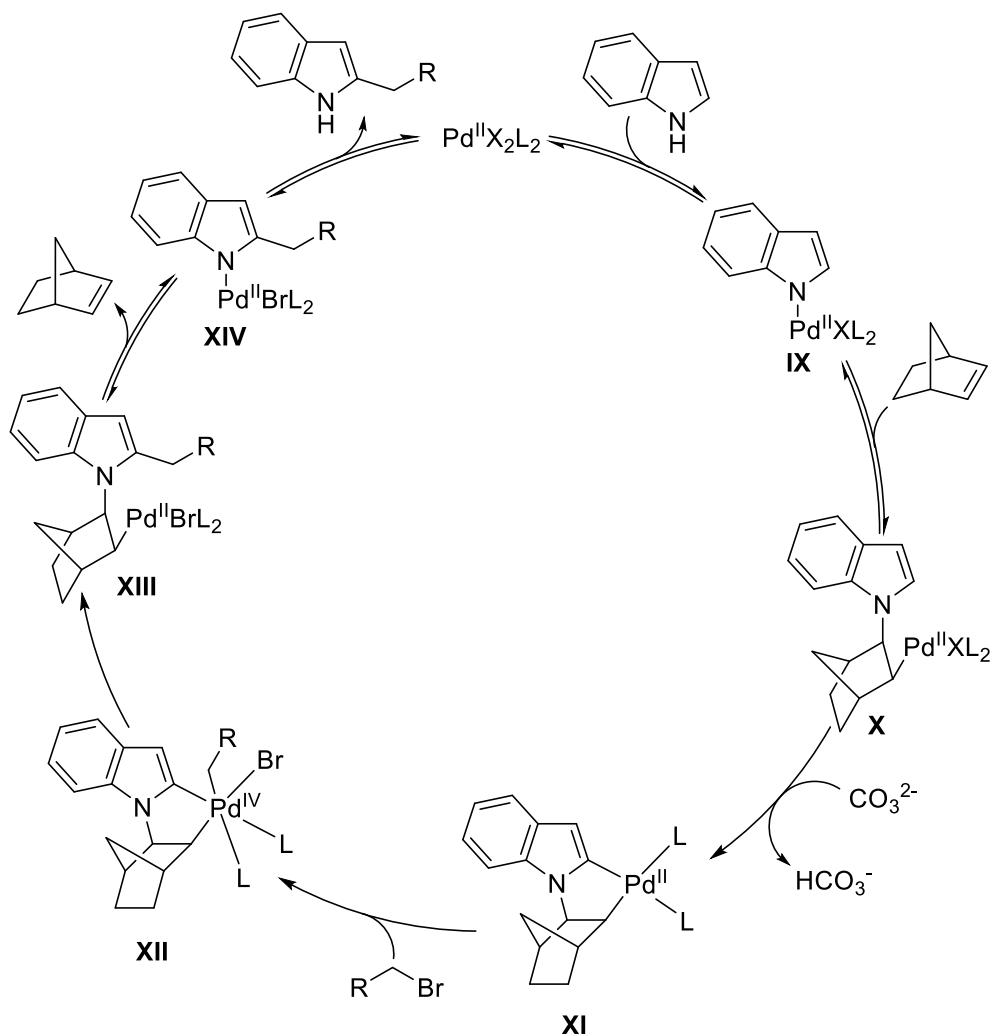
Bezüglich des Mechanismus wurde zunächst angenommen, dass eine CH-Aktivierung an der bevorzugten C3-Position am Indol stattfindet, gefolgt von einer Insertion des Norbornens zum Intermediat **VII** (Schema 23).



Schema 23: Postulierter Mechanismus der CH-Aktivierung des Indols in C2-Position.^[81,152]

Durch die Aminopalladierung des Norbornens wird das Pd^{II}-Zentrum in räumliche Nähe zum *ortho*-Wasserstoffatom gebracht, wodurch unter zweiter CH-Aktivierung der Palladacyclus **VIII** gebildet wird.^[152]

Weitere Experimente zur Aufklärung des Mechanismus ergaben, dass der in Schema 23 angenommene Verlauf der Reaktion, beginnend in der C3-Position, nicht korrekt ist und das stattdessen folgender Katalysezyklus durchlaufen wird (Schema 24).



Schema 24: Mechanismus der C2-Alkylierung von Indolen unter Verwendung eines Pd/NBE-Katalysatorsystems.^[81,153]

Zu Beginn kommt es zu einer ersten Aktivierung eines Wasserstoffatoms, jedoch in diesem Fall vom Stickstoff ausgehend zu Intermediat **IX**. Die im zweiten Schritt angenommene Insertion des Norbornens findet statt und bringt das Palladium in Komplex **X** in räumliche Nähe zum *ortho*-Wasserstoffatom. Unter Ausbildung des Palladacyclus **XI** erfolgt die CH-Aktivierung mit Hilfe der Base. Durch die oxidative Addition eines Alkylbromids entsteht die Pd^{IV}-Spezies **XII**, aus welcher nach reductiver Eliminierung der C2-alkylierte Komplex **XIII**

entsteht. Durch Eliminierung des Norbornens zum Intermediat **XIV**, gefolgt von dessen Hydrolyse, schließt sich der Katalysecyclus und das Indol mit der neugeknüpften C-C-Bindung wird freigesetzt. Mittels kinetischer Experimente konnte zum einen die oxidative Addition zu **XII** als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt identifiziert werden, zum anderen zeigte sich, dass das Indol selbst einen inhibitorischen Effekt auf die Reaktion hat. Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten wäre eine Wechselwirkung zwischen Indol und der aktiven Palladiumspezies außerhalb des katalytischen Cyclus („*off-cycle binding interaction*“). Diese Annahme wurde durch weitere Experimente der *Schnürch*-Gruppe^[163] unterstützt.^[153]

In einigen Totalsynthesen indolbasierter Naturstoffe (Abb. 6) konnte das Pd/NBE-System zudem erfolgreich angewendet werden:

- (\pm)-*Aspidospermidin* (Bach 2012)^[153]
- (\pm)-*Goniomitin* (Bach 2012)^[153]
- (+)-*Kopsihainanin A* (Mukai 2014)^[164]
- (-)-*Aspidophyllin A* (Yang 2016)^[165]
- (+)-*Strictamin* (Quin 2017)^[166]

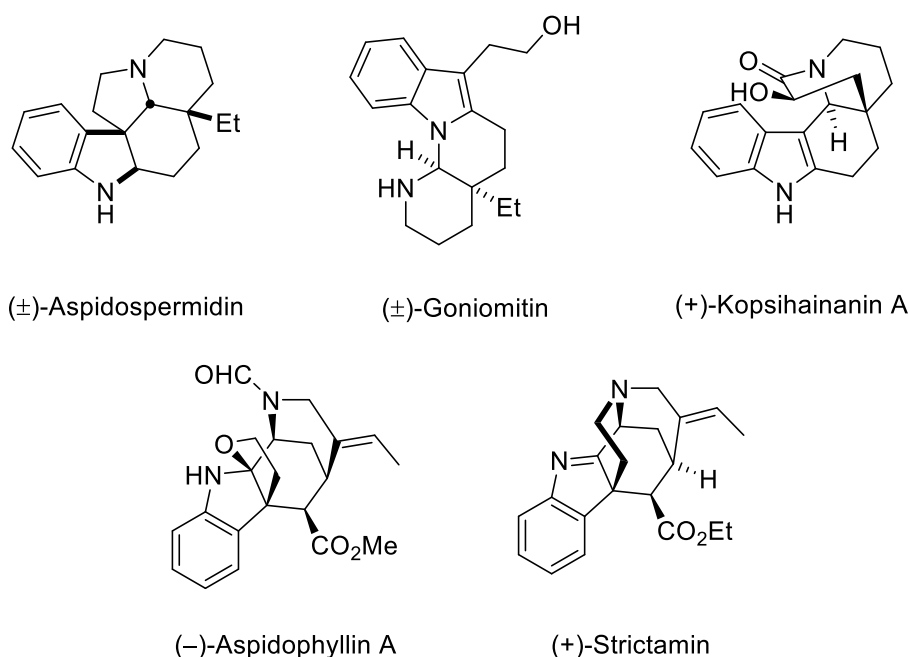
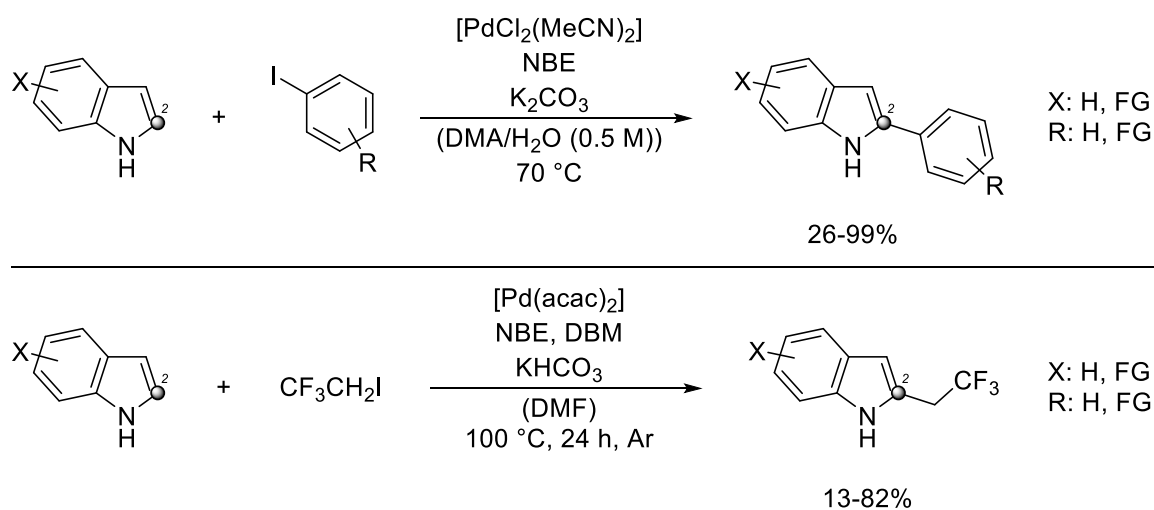


Abb. 6: Strukturen verschiedener Naturstoffe, deren Totalsynthese eine C2-Funktionalisierung des Indolkerns unter Verwendung des Pd/NBE-Katalysatorsystems beinhalten.

In 2013 konnte unsere Gruppe die Methode, in abgewandelter Form, erfolgreich in der Alkylierung von Tryptophan^[154] und von elektronenarmen Pyrrol-Derivaten^[155] anwenden.

Die Erweiterung unserer Methode zur Arylierung von Indolen in C2-Position (Schema 25, oben) erfolgte 2017 von *Gao et al.*,^[167] gefolgt von einer Vorschrift zur C2-Trifluorethylisierung (Schema 25, unten) von *Zhang et al.*^[168] in 2018.

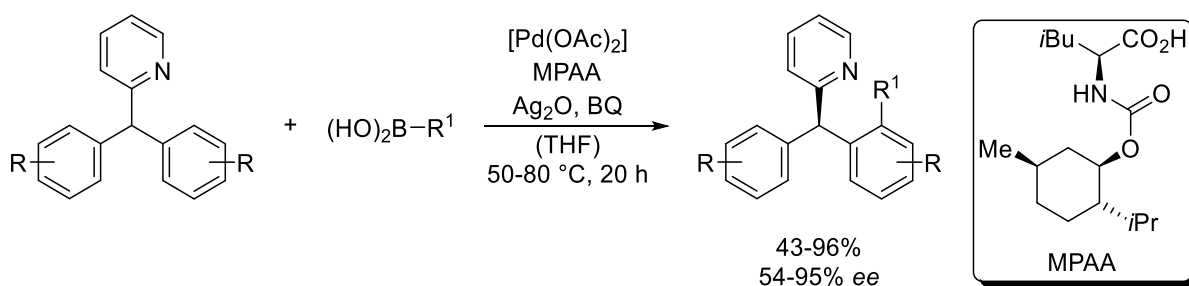


Schema 25: Pd^{II}-katalysierte C2-Arylierung (oben)^[167] und C2-Trifluorethylisierung (unten)^[168] von Indolen; DMA = *N,N*-Dimethylacetamid, acac = Acetylaceton, DBM = Dibenzoylmethan.

Weiterhin konnte das Pd/NBE-Katalysatorsystem vor kurzem in der Funktionalisierung von weiteren Heterocyclen wie Chromonen,^[169] Thiophenen,^[170] oder Pyrazolen eingesetzt werden.^[171]

5.2 Enantioselektive CH-Funktionalisierung

Eine weitere Herausforderung im Feld der „CH-Funktionalisierung“ ist die enantioselektive Synthese neuer C-C-, oder C-X-Bindungen. Die erste wegweisende Publikation im Bereich der Pd-katalysierten enantioselektiven CH-Aktivierung stammt aus dem Jahr 2008 von *Jin-Quan Yu* (Schema 26). In der Arbeit wird die enantioselektive Alkylierung von Pyridin-Derivaten mit Alkylboronsäuren beschrieben, wobei Palladium(II)acetat mit einem chiralen MPAA-Liganden („*Monoprotected Amino Acid*“) zum Einsatz kommt.^[172]



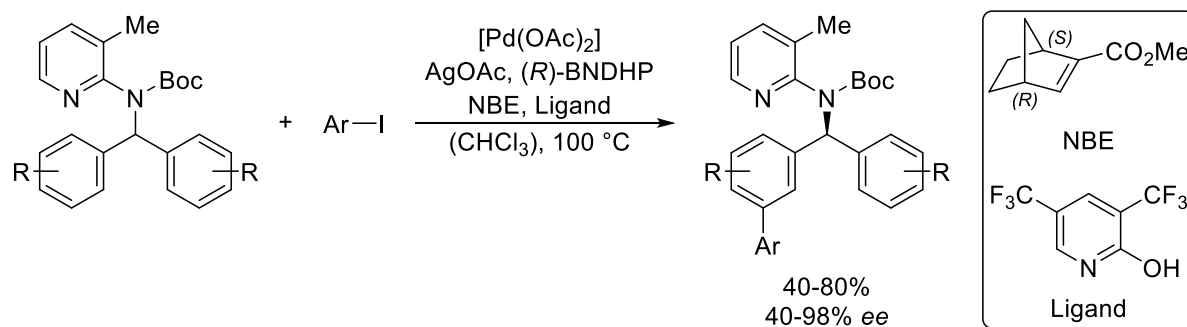
Schema 26: Erste Pd-katalysierte asymmetrische CH-Funktionalisierung von *Yu*; MPAA: „*Monoprotected Amino Acid*“, BQ = Benzochinon.^[172]

Die Bestätigung der vorhergesagten Absolutkonfiguration der Produkte erfolgte 2012 in einer Folgepublikation, welche sich genauer mit dem Mechanismus einer Pd/MPAA-katalysierten Reaktion auseinandersetzte.^[173] Die Entwicklung neuer Methoden zu enantioselektiven CH-Aktivierungen ist bis zu diesem Tag im Fokus der Forschung.

Bis heute konnten diverse Methoden entwickelt werden, wovon eine Auswahl hier aufgeführt wird:

- Radikalische enantioselektive CH-Funktionalisierungen^[174]
- Übergangsmetallkatalysierte enantioselektive CH-Funktionalisierungen^[175,176]
- Enantioselektive *Heck*- und *Suzuki*-Reaktionen^[177]
- Erzeugung von Heteroatom-Stereozentren^[178]
- Chirale Phosphorsäuren in der enantioselektiven CH-Funktionalisierung^[179]
- MPAAAs in der enantioselektiven CH-Funktionalisierung^[180]

Das erste Beispiel einer enantioselektiven CH-Aktivierung unter Verwendung eines chiralen Norbornen-Derivats stammt aus dem Jahr 2018, erneut von der Gruppe um *Yu* (Schema 27). Es handelt sich genauer um eine *meta*-Arylierung von Diarylmethylaminen (mit einem Pyridin-Derivat als DG), wobei die asymmetrische Induktion vorrangig vom Norbornen-Derivat und nicht vom (*R*)-BNDHP-Additiv (1,1'-Binaphtyl-2,2'-diylhydrogenphosphat) ausgeht.

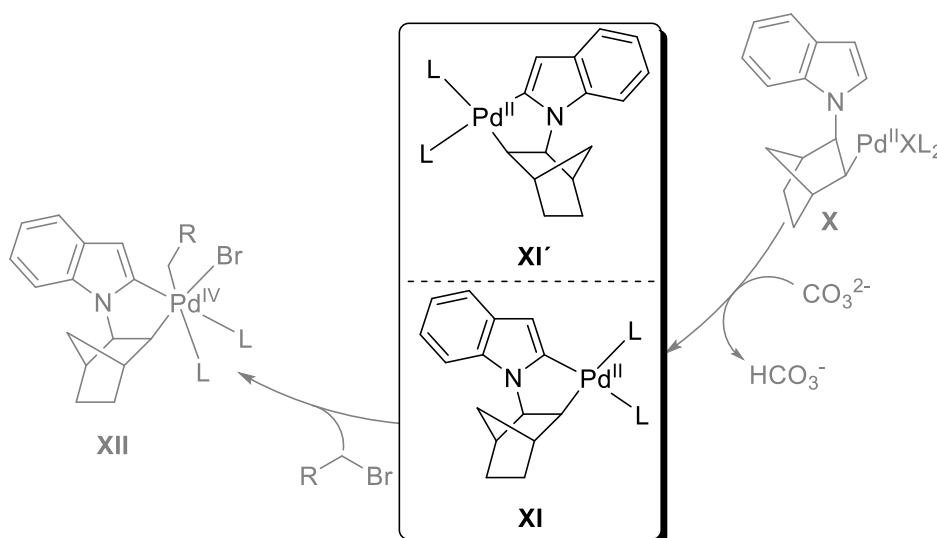


Schema 27: Enantioselektive *meta*-CH-Aktivierung unter Verwendung eines chiralen NBE-Derivats; BNDHP = 1,1'-Binaphtyl-2,2'-diylhydrogenphosphat.^[143]

Es konnten ebenso Nosyl-geschützte Homobenzylamine enantioselektiv aryliert und alkyliert werden.^[143]

6. Zielsetzung

Auf Grundlage der in Abschnitt 5.1 dargestellten Pd^{II}-katalysierten C2-Alkylierung von Indolen sollte eine enantioselektive Variante einer CH-Aktivierung entwickelt werden. Im Mechanismus der C2-Alkylierung kann die Aminopalladierung von Komplex **X** zu zwei spiegelbildlichen Palladacyclen **XI** und **XI'** erfolgen (Schema 28).



Schema 28: Ausschnitt des Mechanismus der C2-Alkylierung von Indolen aus Schema 24 mit den beiden möglichen Enantiomeren resultierend aus der Aminopalladierung.

Zur Realisierung einer solchen katalytischen asymmetrischen Induktion sollten chirale Norbornen-Derivate, mit dirigierenden (Abbildung 7, **XV**), oder sterisch anspruchsvollen Gruppen (Abbildung 7, **XVI**) zum Einsatz kommen.

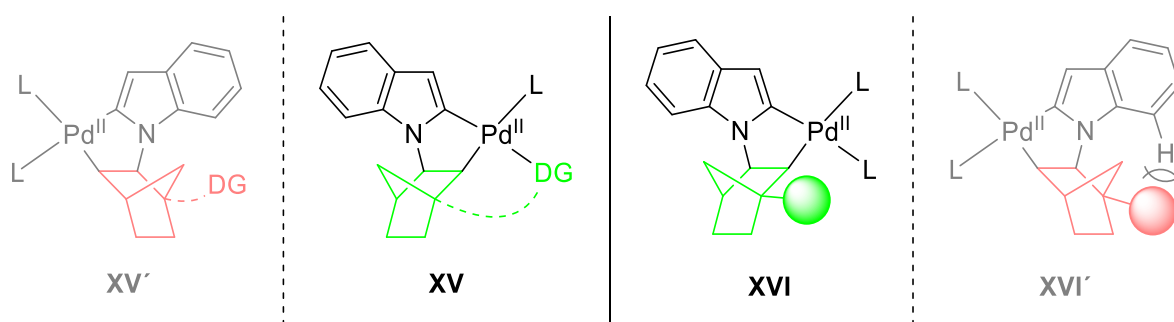


Abb. 7: Beispiel zweier diastereomerer Palladacyclen mit dirigierender (links, **XV**) oder sterisch anspruchsvoller Gruppe (rechts, **XVI**) an einem chiralen NBE-Derivat in der hypothetisch bevorzugten Anordnung (grün).

Die entsprechenden chiralen Norbornene sollten im Idealfall bevorzugt nur einen der beiden möglichen diastereomeren Palladacyclen bilden, von welchem hypothetisch die oxidative Addition und reduktive Eliminierung selektiv zu einem Enantiomer des Alkylierungsprodukts führt. Als potentielle Norbornenligandvorläufer wurden die chiralen Norbornensäuren **1** und **2**

(Abb. 8) als zentrale Ausgangsverbindungen gewählt, da die Säuregruppe einfach in weitere funktionelle Gruppen umgewandelt werden kann.

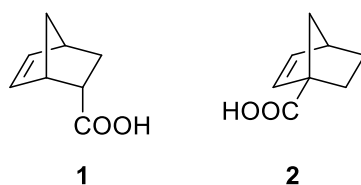


Abb. 8: (1*S*,2*S*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure (**1**) und (1*R*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carbonsäure (**2**) als zentrale Ligandvorläufer.

Als Alkylierungsmittel sollten *meso*-Dibromverbindungen (Abb. 9) zur Anwendung kommen, um die 50%-Limitierung einer klassischen kinetischen Racematspaltung zu umgehen.

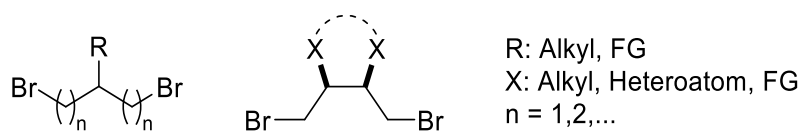


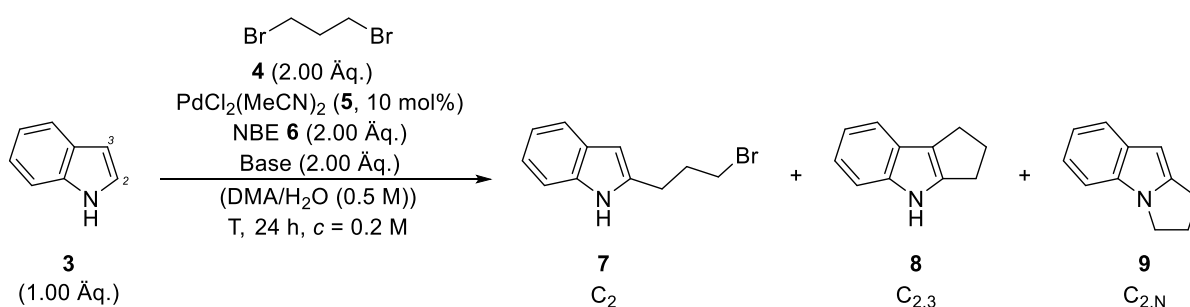
Abb. 9: Allgemeine Strukturen der *meso*-Dibromverbindungen.

7. Ergebnisse und Diskussion

7.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen der katalytischen Reaktion

Im ersten Abschnitt geht es um die Optimierung der Reaktionsbedingungen für die katalytische Reaktion von Indolen mit einer Dibromverbindung. Begonnen wurde mit Indol (**3**) und 1,3-Dibrompropan (**4**) unter den bereits bekannten Bedingungen^[152] und verlängerter Reaktionszeit. Zunächst wurden verschiedene Temperaturen, Basen und Additive, gemäß dem allgemeinen Schema (Tabelle 2) untersucht, wobei die drei Produkte **7**, **8** und **9** zur Auswertung herangezogen wurden.

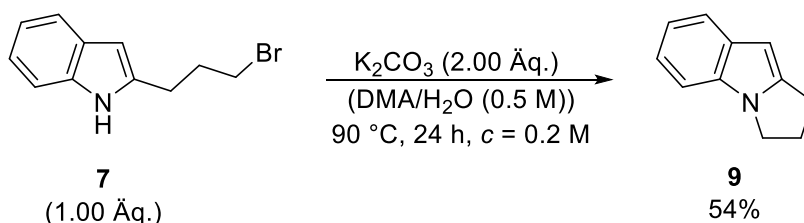
Tabelle 2: Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen und deren Einfluss auf die Ausbeute der Produkte **7**, **8** und **9**; TBAB = Tetrabutylammoniumbromid, „/“ = 0%, oder zu gering und unrein.



| Eintrag | T [°C] | Base | Additiv | C ₂ [%] | C _{2,3} [%] | C _{2,N} [%] | Edukt [%] |
|---------|--------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| 1 | 70 | K ₂ CO ₃ | / | 31 | 1 | 7 | 17 |
| 2 | 80 | K ₂ CO ₃ | / | 21 | 5 | 8 | 19 |
| 3 | 90 | K ₂ CO ₃ | / | 11 | 6 | 13 | 6 |
| 4 | 90 | KOAc | / | - | - | - | - |
| 5 | 90 | Cs ₂ CO ₃ | / | 1 | 3 | 16 | 5 |
| 6 | 90 | Cs ₂ CO ₃ | TBAB (20 mol%) | / | 2 | 20 | / |
| 7 | 90 | Cs ₂ CO ₃ | TBAB (2.00 Äq.) | / | 3 | 15 | 27 |
| 8 | 90 | Cs ₂ CO ₃ | KBr (1.00 Äq.) | / | 4 | 21 | / |
| 9 | 90 | Cs ₂ CO ₃ | TBAB (20 mol%) KBr (1.00 Äq.) | / | 10 | 32 | 9 |
| 10 | 90 | K ₂ CO ₃ | TBAB (20 mol%) KBr (1.00 Äq.) | / | / | 36 | 21 |

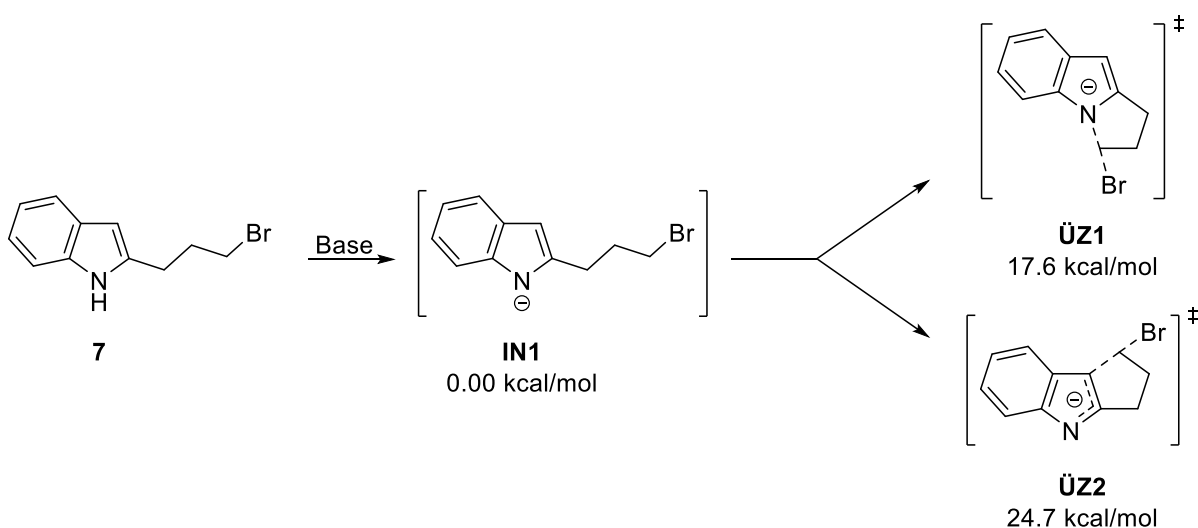
In den ersten drei Experimenten (Eintrag 1-3) wurde die Reaktionstemperatur von 70 °C in 10 °C-Schritten auf 90 °C erhöht, wobei eine Verschiebung vom C₂-monosubstituierten Produkt **7** hin zu den cyclischen Produkten **8** und **9** zu erkennen war und der C_{2,N}-Ringschluss bevorzugt war (unter der Annahme, dass ausgehend vom C₂-Alkylierungsprodukt **7** die Cyclisierung erfolgt). In einem Beispiel aus dem Jahre 1989 konnte am Beispiel des Chlor-Analogons zu **7** unter basischen Bedingungen gezeigt werden, dass der Ringschluss mit dem

Stickstoffatom favorisiert ist, ebenfalls ausgehend vom C2-monosubstituierten Indol.^[181] Ein Kontrollexperiment, in dem das monosubstituierte Indol **7**, unter Abwesenheit des Pd/NBE-Katalysatorsystems, mit unseren Bedingungen zur Reaktion gebracht wurde, lieferte ausschließlich den C_{2,N}-Cyclus **9** in 54% Ausbeute (Schema 29). Durch Vergleich der Ausbeuten mit der katalytischen Reaktion, lässt sich annehmen, dass das Palladium nicht für die Cyclisierung notwendig ist, sondern eher einen nachteiligen Effekt hat.



Schema 29: Ringschluss des C2-Alkylierungsprodukts **7** unter basischen Bedingungen zum C_{2,N}-Produkt **9**.

Vor kurzem konnte mittels Dichtefunktionaltheorie-Berechnungen (DFT) nachvollzogen werden, dass in der Tat, ausgehend vom 2-(3'-Bromopropyl)-1*H*-indol (**7**), der C_{2,N}- gegenüber dem C_{2,3}-Ringschluss bevorzugt ist (Schema 30).^[182]



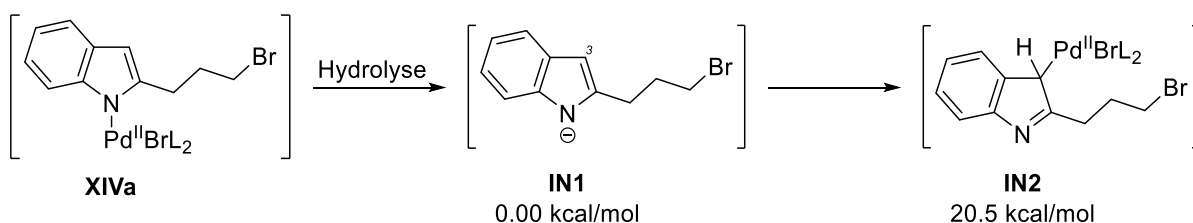
Schema 30: Erster Teil des Reaktionsverlaufs der baseninduzierten Cyclisierung von **7** über Intermediat **IN1** mit den beiden möglichen Übergangszuständen **ÜZ1** und **ÜZ2** und den zugehörigen relativen freien Energien.^[182]

Zunächst soll die baseninduzierte Cyclisierung des C2-alkylierten Indols **7** betrachtet werden. Im ersten Schritt deprotoniert die Base das Indol am Stickstoffatom, unter Bildung des anionischen Intermediats **IN1**, welchem die Nullpunktsenergie zugeschrieben wird. Ausgehend von dieser Zwischenstufe können die Übergangszustände **ÜZ1** und **ÜZ2** durchlaufen werden, bevor das entsprechende tricyclische Produkt (nicht dargestellt) gebildet wird.

Die Energiebarrieren für die jeweiligen Übergangszustände besitzen eine Differenz von 7.1 kcal/mol, wobei bevorzugt **ÜZ1** aufgrund der geringeren Barriere durchlaufen wird. Mit Hilfe dieser DFT-Berechnungen wird die Selektivität für einen C_{2,N}-Ringschluss

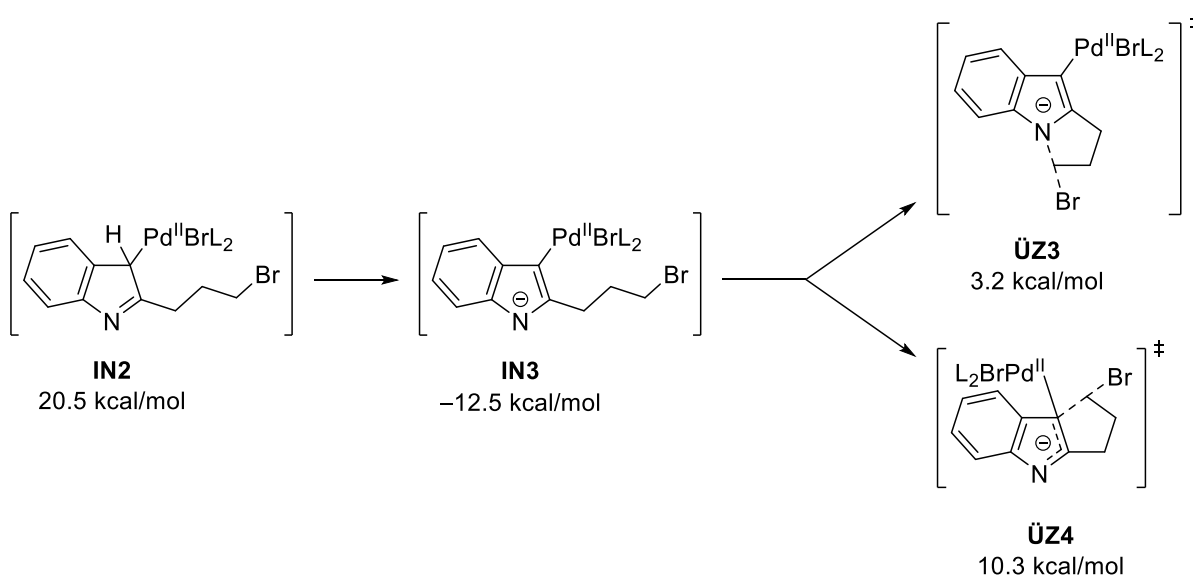
nachvollziehbar. Die beiden Tricyclen **8** und **9** besitzen jeweils ähnliche freie Energien ($C_{2,N}$: -19.5 kcal/mol; $C_{2,3}$: -19.1 kcal/mol).

In Anwesenheit eines Pd-Katalysators kann die Bildung des anionischen Intermediats **IN1** mittels Hydrolyse des *N*-palladierten Komplexes **XIVa** (siehe Schema 24) erfolgen. Im darauffolgenden Schritt erfolgt formal eine elektrophile aromatische Substitution eines „C3-Nucleophils“ am Pd^{II}-Katalysator unter Bildung von Intermediat **IN2** (Schema 31).



Schema 31: Bildung der Intermediate **IN1** und **IN2** ausgehend von Komplex **XIVa** mit den zugehörigen relativen freien Energien.^[182]

Aus **IN2** wird mittels Deprotonierung das rearomatisierte Intermediat **IN3** gebildet, von welchem aus die Übergangszustände **ÜZ3** und **ÜZ4** durchlaufen werden können (Schema 32). Auch hier ist der Übergangszustand, welcher zum $C_{2,N}$ -Produkt führt, selektivitätsbestimmend.^[182]



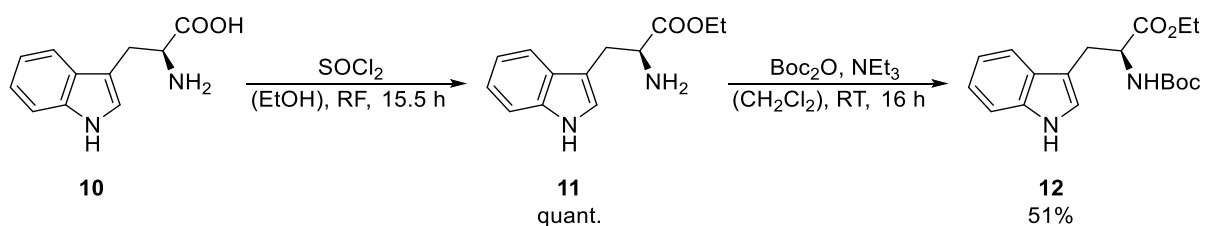
Schema 32: Ablauf der Bildung der beiden Übergangszustände **ÜZ3** und **ÜZ4** ausgehend von **IN3**, mit den zugehörigen relativen freien Energien.^[182]

Die Verwendung von Kaliumacetat (KOAc) als alternative Base führte zu keiner Reaktion (Eintrag 4). Caesiumcarbonat (Cs_2CO_3 Eintrag 5) als Ersatz für Kaliumcarbonat (K_2CO_3) konnte die Cyclisierung minimal in Richtung des $C_{2,N}$ -Produkts **9** verschieben. Die Verwendung von Tetrabutylammoniumbromid (TBAB) als Phasentransferkatalysator für anorganische Basen und Beschleuniger in Pd-katalysierten Reaktionen ist seit längerem bekannt,^[183-185]

weshalb TBAB (Einträge 5 und 6) als Additiv getestet wurde. Bei der Verwendung substöchiometrischer Mengen an TBAB konnte eine Erhöhung der Ausbeute von **9** erzielt werden. Aus früheren Experimenten^[81] war bereits bekannt, dass Kaliumbromid (KBr) ebenfalls einen positiven Effekt auf die Reaktion hatte, weshalb dieses ebenfalls zugegeben wurde (Eintrag 7). Da beide Additive eine Verbesserung in der Ausbeute des C_{2,N}-Cyclus bewirkten, wurden beide in Kombination getestet (Eintrag 8) und die Ausbeute der beiden Tricyclen konnte weiter gesteigert werden. Im letzten Experiment (Eintrag 9) wurden die Additive mit K₂CO₃ getestet, wobei 36% C_{2,N}-disubstituiertes Indol **9** als bestes Ergebnis erhalten wurden. Der C_{2,N}-Cyclus **9** ist das bevorzugte Produkt, da dessen Isolierung mittels Säulenchromatographie, gegenüber C2-Produkt **7** und C_{2,3}-Cyclus **8** erheblich einfacher ist.

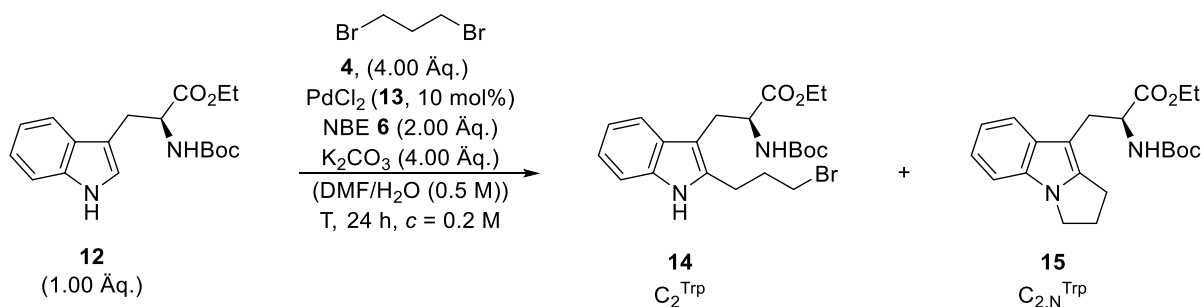
7.2 Untersuchung weiterer Indol-Derivate in der katalytischen Reaktion

Durch die Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte relativ gesehen die Ausbeute des C_{2,N}-Cyclus **9** um das Fünffache gesteigert werden. Da der Absolutwert jedoch gering ist, wurden weitere Indol-Derivate zur Untersuchung herangezogen. Da die Pd^{II}-katalysierte C2-Alkylierung von Indolen ebenfalls für *Boc*-geschützte Tryptophanethylester **12** möglich ist, wurden diese als nächstes in der katalytischen Reaktion getestet.^[154] Die Synthese des Tryptophan-Derivats **12** erfolgte ausgehend vom natürlich vorkommenden (*L*)-Tryptophan (**10**) (Trp) mit einer Veresterung^[186] zu **11**, gefolgt von der Aminschtzung zu **12** (Schema 33).^[187]



Schema 33: Synthese des Trp-Derivats **12** ausgehend von (*L*)-Tryptophan (**10**).

Bei der Alkylierung von Trp-Derivat **12** im Vergleich zu Indolen konnten bessere Ergebnisse mit Palladium(II)dichlorid (**13**) und *N,N*-Dimethylformamid (DMF) erzielt werden, weshalb die Reaktionsbedingungen dementsprechend angepasst wurden. Auch die eingesetzten Äquivalente des Dibromids **4** und der Base wurden von 2.00 auf 4.00 Äquivalente angepasst (Tabelle 3).

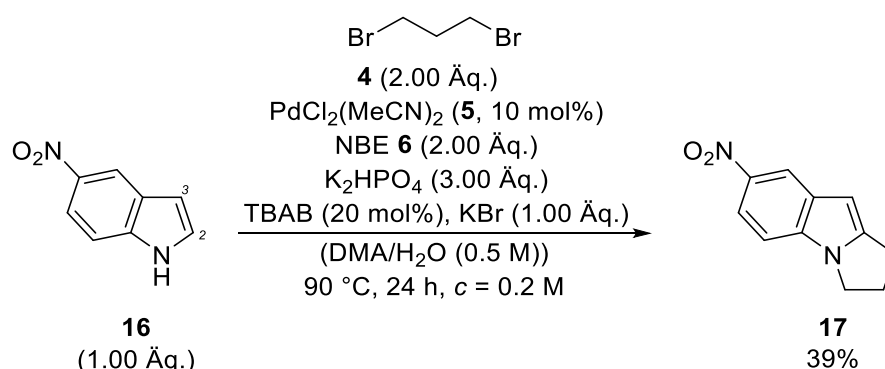
Tabelle 3: Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen und deren Einfluss auf die Ausbeute der Produkte **14** und **15**; TBAB = Tetrabutylammoniumbromid, „ μ “ = 0%, oder zu gering und unrein.

| Eintrag | T [°C] | Additiv | C ₂ ^{Trp} [%] | C _{2,N} ^{Trp} [%] | Edukt [%] |
|---------|--------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| 1 | 60 | / | / | 22 | 41 |
| 2 | 70 | / | 9 | 26 | 20 |
| 3 | 80 | / | / | 27 | 14 |
| 4 | 90 | / | / | 20 | 10 |
| 5 | 70 | TBAB (20 mol%) KBr (1.00 Äq.) | 19 | 26 | 26 |
| 6 | 80 | TBAB (20 mol%) KBr (1.00 Äq.) | 10 | 15 | 9 |

Zunächst wurden auch hier verschiedene Reaktionstemperaturen getestet (Einträge 1-4), wobei die Ausbeute des cyclisierten Produkts **15** im Falle von 70 °C und 80 °C am besten waren, aber bei 70 °C noch 9% der monoalkylierten Verbindung **14** isoliert werden konnten. Durch die Zugabe der Additive (Einträge 5 und 6) konnte lediglich die Ausbeute des C₂^{Trp}-Produkts **14** bei einer Reaktionstemperatur von 70 °C erhöht werden.

Da auch bei der Verwendung von Trp-Derivat **12** keine bessere Ausbeute erzielt werden konnte, wurde als nächstes 5-Nitroindol (**16**) in der katalytischen Reaktion getestet, da es im Fall der C2-Alkylierung mit Butylbromid eine Ausbeute von 90% [vgl.: 67 % für unsubstituiertes Indol (**3**)] ergab. Der elektronenziehende Effekt der Nitrogruppe hat einen positiven Effekt, jedoch bedurfte es einer Anpassung der Base. Bei der Verwendung von Kaliumcarbonat kam es hauptsächlich zur N-Alkylierung, weshalb Dikaliumhydrogenphosphat (K₂HPO₄) als schwächere Base notwendig für eine erfolgreiche C2-Substitution war.^[152]

Bei der Umsetzung des 5-Nitroindols (**16**) unter den optimierten Bedingungen mit K_2HPO_4 als Base konnte keine signifikant bessere Ausbeute des cyclischen Produkts **17** erzielt werden (Schema 34).



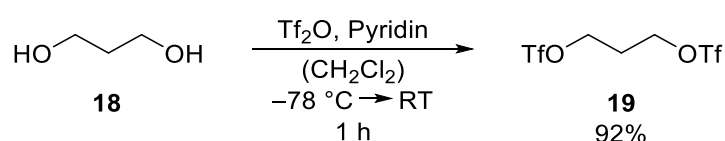
Schema 34: Katalytische Reaktion mit 5-Nitroindol (**16**) unter den optimierten Bedingungen mit K_2HPO_4 .

Bei der Verwendung von K_2CO_3 konnten lediglich 16% der tricyclischen Verbindung **17** und 20% Edukt **16** isoliert werden.

7.3 Untersuchung alternativer Alkylierungsmittel

Da sich für keines der untersuchten Indol-Derivate zufriedenstellende Ausbeuten realisieren ließen, wurden als nächstes alternative Alkylierungsmittel untersucht. Bezüglich der Reaktivität der Alkylhalogenide gegenüber Palladium sind lediglich Trifluormethansulfonyloxy- (TfO-) und Iod-Substituenten dem Brom überlegen.^[26]

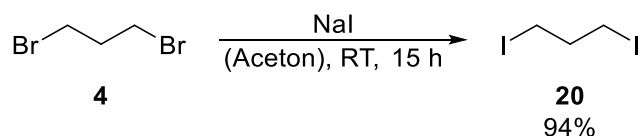
Die Synthese des TfO-substituierten Alkylierungsmittels **19** erfolgte aus dem Diol **18** mit TfO-Anhydrid und Pyridin (Schema 35) nach einer modifizierten Vorschrift von *Corr et al.*^[188]



Schema 35: Synthese des TfO-substituierten Propan-Derivats **19** aus dem Diol **18**.

Beim Einsatz des Triflats **19** als Alkyldonor in der katalytischen Reaktion fand unter Verwendung der optimierten Bedingungen, sowohl mit als auch ohne Additive keinerlei Reaktion statt. Beim Ansetzen des Experiments war bei der Zugabe von **19** eine sofortige Wärmeentwicklung am Kolben zu spüren, weshalb anzunehmen war, dass es zur unmittelbaren Zersetzung kommt und das Ausbleiben eines Umsatzes erklärt.

Für die Synthese des Iod-Analogons wurde das Dibromid **4** mit Natriumiodid (NaI) in einer *Finkelstein*-Reaktion^[189] zum 1,3-Diiodpropan (**20**) nach einer modifizierten Vorschrift von *Gobbo et al.* umgesetzt (Schema 36).^[190]

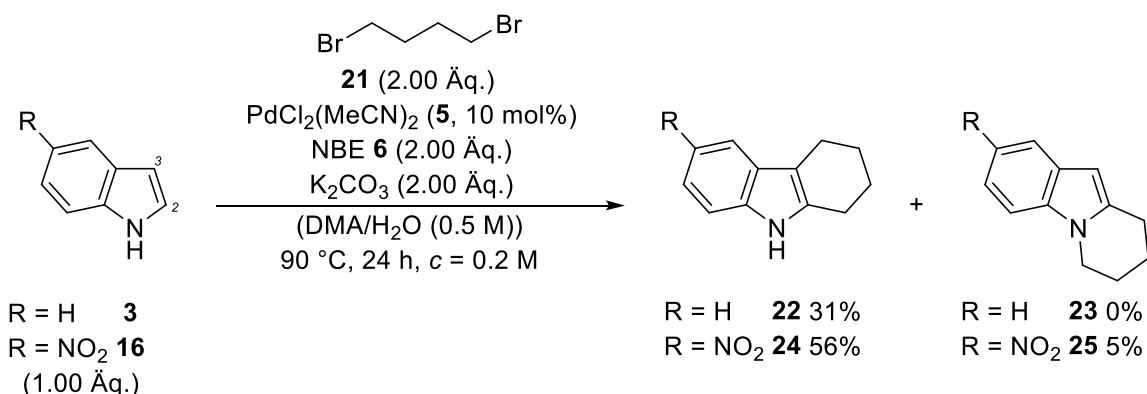


Schema 36: Finkelstein-Reaktion zur Synthese des Diiodids **20** aus dem Brom-Analog **4**.

Auch bei der Anwendung des 1,3-Diiodpropans (**20**) kam es zu keinerlei Produktbildung in der katalytischen Reaktion.

7.4 Untersuchung von 1,4-Dibrombutan in der katalytischen Reaktion

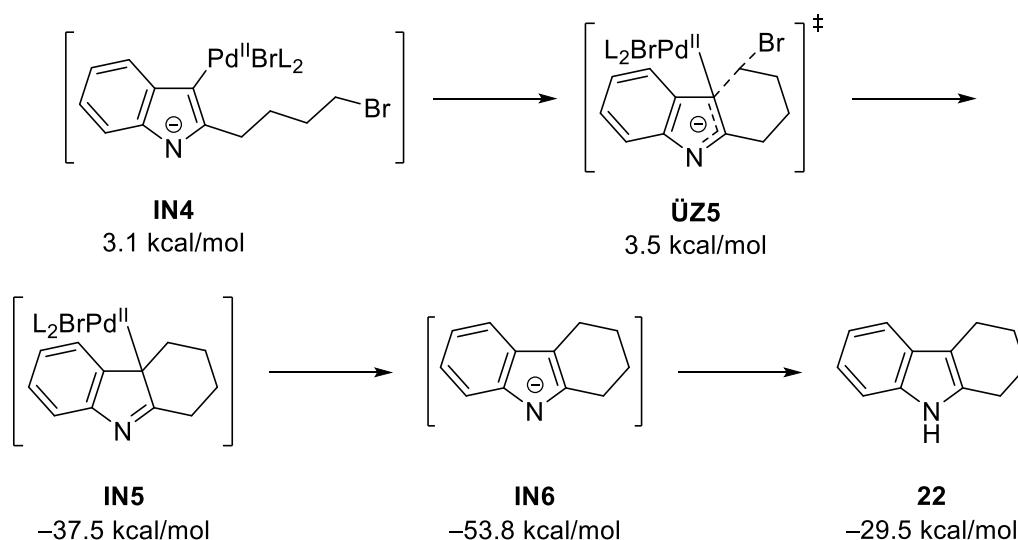
Da sowohl die Variation der Indolsubstrate, als auch der Alkylierungsmittel keine merkliche Verbesserung ergaben, wurden im Anschluss der Gebrauch von 1,4-Dibrombutan (**21**) als Alkylierungsmittel untersucht werden. Im ersten Experiment wurden Indol (**3**) und 5-Nitroindol (**16**) parallel unter den optimierten Bedingungen ohne Additive und mit K_2CO_3 als Base umgesetzt (Schema 37).



Schema 37: Katalytische Reaktion von Indol (**3**) und 5-Nitroindol (**16**) mit 1,4-Dibrombutan (**21**).

Überraschenderweise konnten in beiden Fällen die $\text{C}_{2,3}$ -Cyclen **22** und **24** in größerer Menge isoliert werden, wohingegen das $\text{C}_{2,N}$ -Produkt **25** lediglich mit 5-Nitroindol (**16**) in 5% Ausbeute erhalten wurde. Auch in diesem Fall konnte die Selektivität für die Bildung eines Tetrahydrocarbazols mittels DFT-Berechnungen nachvollzogen werden. Bei der Umsetzung des 5-Nitroindols (**16**) konnte zum ersten Mal ein voller Umsatz erreicht werden.

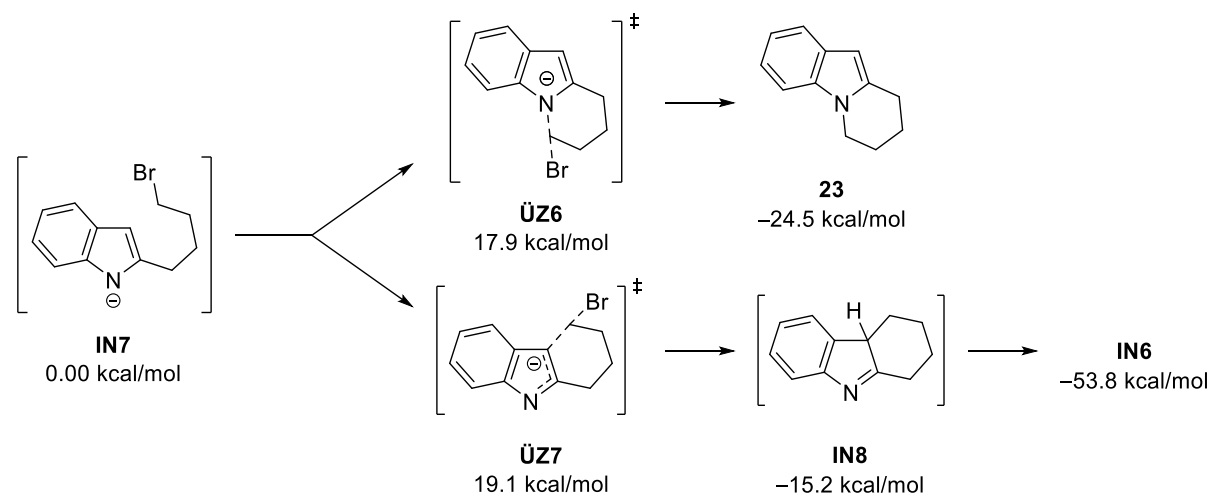
Im Fall der Sechsringbildung ist, gemäß den DFT-Berechnungen, der Reaktionsverlauf dominant, in welchem die Pd-Spezies involviert ist. Die Nullpunktsenergie wird auch in diesem Fall dem anionischen Intermediat **IN7** (siehe Schema 39) zugeschrieben. Wie im Falle der Fünfring-Cyclisierung erfolgt eine elektrophile aromatische Substitution mit dem Palladiumkatalysator an der C3-Position, gefolgt von einer Deprotonierung zu **IN4** (Schema 38). Ausgehend von **IN4** kommt es zur Vorkoordination der Reaktionszentren (**ÜZ5**), woraus der Ringschluss zum energetisch tiefliegenden Intermediat **IN5** erfolgt.



Schema 38: Ablauf der Cyclisierung unter Involvement des Pd-Katalysators mit den entsprechenden Intermediaten **IN4-6** und Übergangszustand **ÜZ5** und die zugehörigen freien relativen Energien (Bildung von **IN4** analog zu **IN3**, ausgehend von **IN7**).^[182]

Den relativen energetischen Tiefpunkt stellt das anionische Tetrahydrocarbazol-Intermediat **IN6** dar, welches mittels Protonierung zum cyclisierten Produkt **22** umgewandelt wird.

Im Falle der Palladium-freien Cyclisierung (Schema 39) liegt der Übergangszustand der C_{2,N}-Cyclisierung **ÜZ6** gegenüber dem der C_{2,3}-Cyclisierung (**ÜZ7**) energetisch um 1.2 kcal/mol tiefer, was eine leichte Bevorzugung dieses Pfades bewirken sollte. Da jedoch beim Übergang von **ÜZ7** zu **IN6** über **IN8** die relative freie Energie bis auf -53.8 kcal/mol abfällt, bevor es zur Bildung des C_{2,3}-Cyclus **22** mit -29.5 kcal/mol (5 kcal/mol tiefer als C_{2,N}-Cyclus **23**) kommt, ist anzunehmen, dass dieser Pfad bevorzugt wird.^[182]



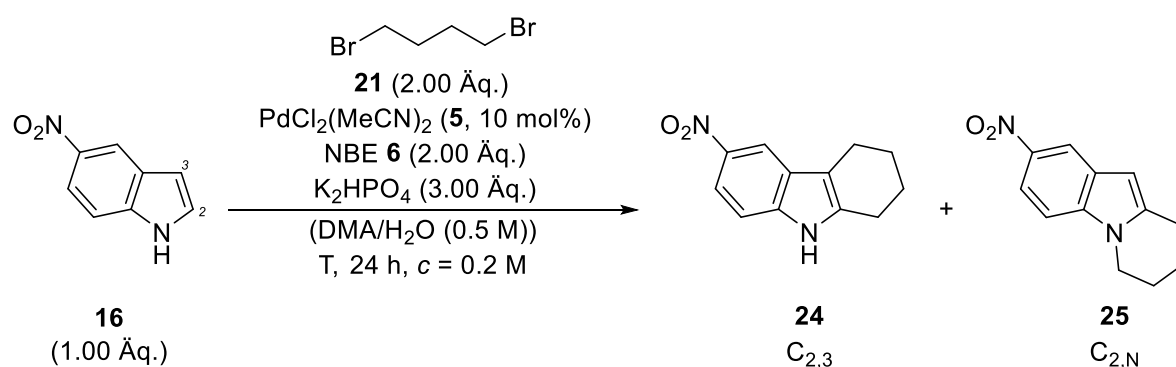
Schema 39: Ablauf der Cyclisierung ohne Pd-Katalysator ausgehend von **IN7** mit den Übergangszuständen **ÜZ6** und **ÜZ7** zu den entsprechenden Cyclen **23** und **22** (nicht dargestellt), mit den zugehörigen freien relativen Energien.^[182]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Cyclisierung zu Tetrahydrocarbazol-Derivaten, sowohl mit als auch ohne Beteiligung des Pd-Katalysators, bevorzugt stattfindet. Dass es

jedoch zu einem geringen Teil zur Bildung eines C_{2,N}-Cyclus kommt, dürfte am energetisch leicht tieferliegenden **ÜZ6** liegen, was sich mit den Ergebnissen in Schema 37 bei der Verwendung des Nitroindols (**16**) deckt.

Aufgrund des vollständigen Umsatzes und der vergleichsweise hohen Ausbeute des 6-Nitrotetrahydrocarbazols (**24**) wurde die katalytische Reaktion mit der schwächeren Base K₂HPO₄ bei verschiedenen Temperaturen und mit Additiven untersucht (Tabelle 4).

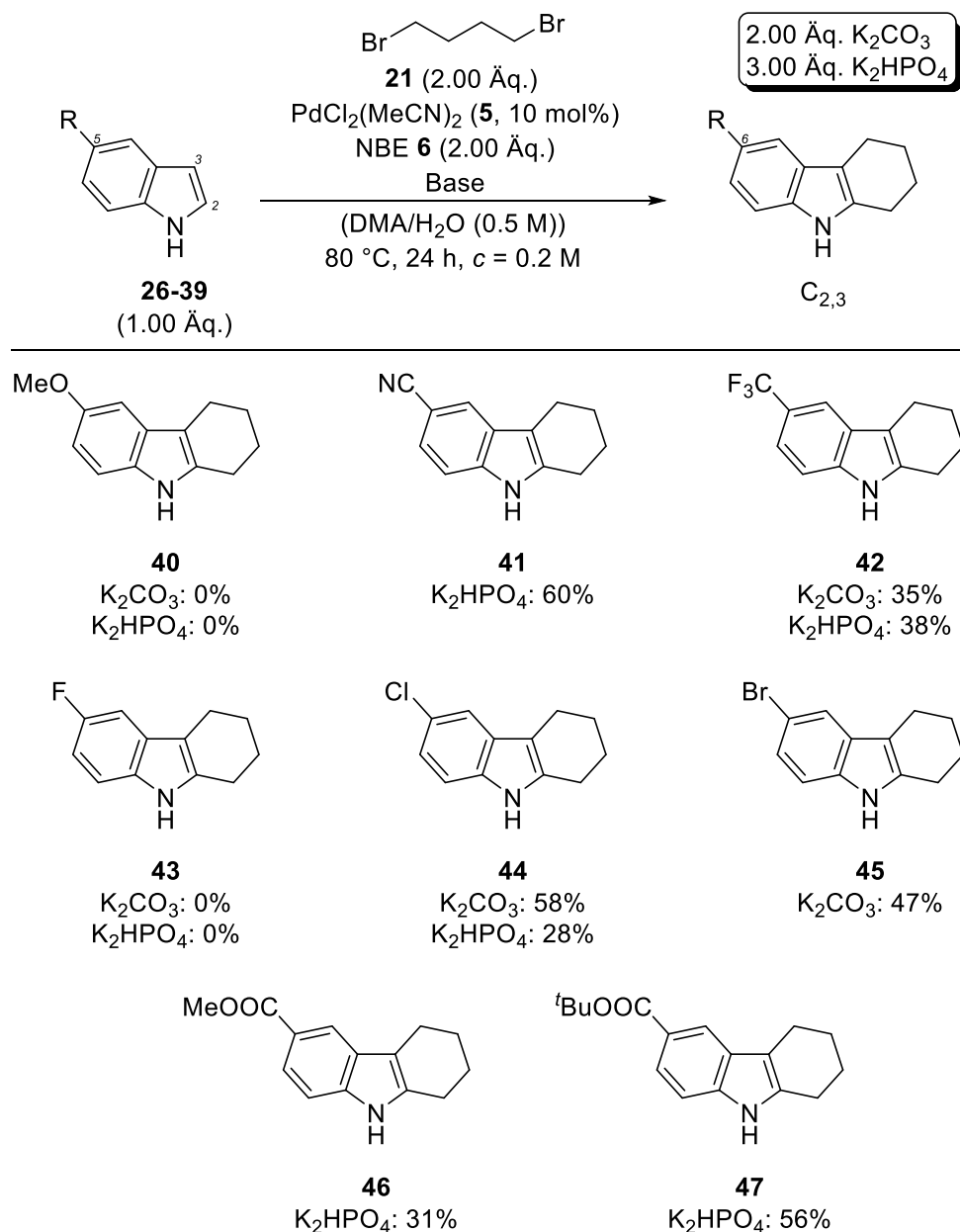
Tabelle 4: Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen und deren Einfluss auf die Ausbeute der Produkte **24** und **25**; TBAB = Tetrabutylammoniumbromid, „/“ = 0%, oder zu gering und unrein.



| Eintrag | T [°C] | Additiv | C _{2,3} [%] | C _{2,N} [%] |
|---------|--------|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| 1 | 90 | / | 59 | 2 |
| 2 | 90 | TBAB (20 mol%) KBr (1.00 Äq.) | 69 | 5 |
| 3 | 80 | / | 68 | 2 |
| 4 | 70 | / | 63 | 3 |
| 5 | 80 | TBAB (20 mol%) KBr (1.00 Äq.) | 70 | 1 |

Mit der schwächeren Phosphatbase konnte die Ausbeute des Tetrahydrocarbazols **24** lediglich um 3% (Eintrag 1) gesteigert werden, wohingegen durch die Zugabe der Additive eine Erhöhung um 13% möglich war. Bei den Experimenten mit niedrigerer Temperatur (Einträge 3-5) konnte bei 80 °C das gleiche Resultat mit und ohne Additive erzielt werden. Im Folgenden werden für die katalytische Reaktion mit 1,4-Dibrombutan (**21**) die Reaktionsbedingungen aus Tabelle 4 (Eintrag 3) als Standard für Testreaktionen definiert, da die Additive keinen merklichen Effekt beitrugen.

In Anbetracht dessen, dass die Cyclisierung zum Sechsring bessere Resultate ergab, wurden weitere, in 5-Position substituierte Indole getestet (Schema 40).



Schema 40: Allgemeine Reaktionsgleichung der katalytischen Reaktion mit 1,4-Dibrombutan (**21**) mit entsprechenden Strukturen und Ausbeuten der synthetisierten Tetrahydrocarbazole **40-47**; Fortsetzung in Abb. 10.

Es zeigte sich, dass die Nitrogruppe mit ihrem $-M$ -Effekt eine positive Wirkung auf die katalytische Reaktion hat, weshalb weitere Indole mit elektronenziehenden, aber auch elektronenschiebenden Substituenten untersucht wurden. Im Falle des 5-Methoxyindols (**26**) konnte das entsprechende cyclisierte Produkt **40** mit keiner der beiden Basen synthetisiert werden. Eine Cyanogruppe mit $-M$ -Effekt wiederum ergab eine gute Ausbeute von 60% des Tetrahydrocarbazols **41**, wohingegen das CF_3 -substituierte Indol **27** mit $-I$ -Effekt im besten Fall 38% der tricyclischen Verbindung **43** ergab. Ausgehend von den halogenierten Indolen **29** und **30**

konnten nur die Chlor- und Brom-substituierten C_{2,3}-Cyclen **44** und **45** in zufriedenstellenden Ausbeuten dargestellt werden und das 6-Fluortetrahydrocarbazol **43** konnte nicht synthetisiert werden. Für die beiden Ester-substituierten Indole **32** und **33** wurde lediglich die schwächere Phosphatbase getestet, um einer möglichen Hydrolyse^[191-193] vorzubeugen. Aufgrund der geringeren Hydrolysierbarkeit des *tert*-Butylestertetrahydrocarbazols **47** verglichen zum Methyl-ester-substituierten Produkt **46** und den entsprechenden Edukten, ließe sich hier ein möglicher Grund für den großen Unterschied in den Ausbeuten finden.

Nach der Untersuchung der in 5-Position-substituierten Indole wurde der Effekt der drei besten Substituenten (NO₂, CN, Cl) in der 4- und 6-Position getestet. Die in Abbildung 10 dargestellten Verbindungen **48-53** wurden gemäß der allgemeinen Reaktionsgleichung aus Schema 40 synthetisiert.

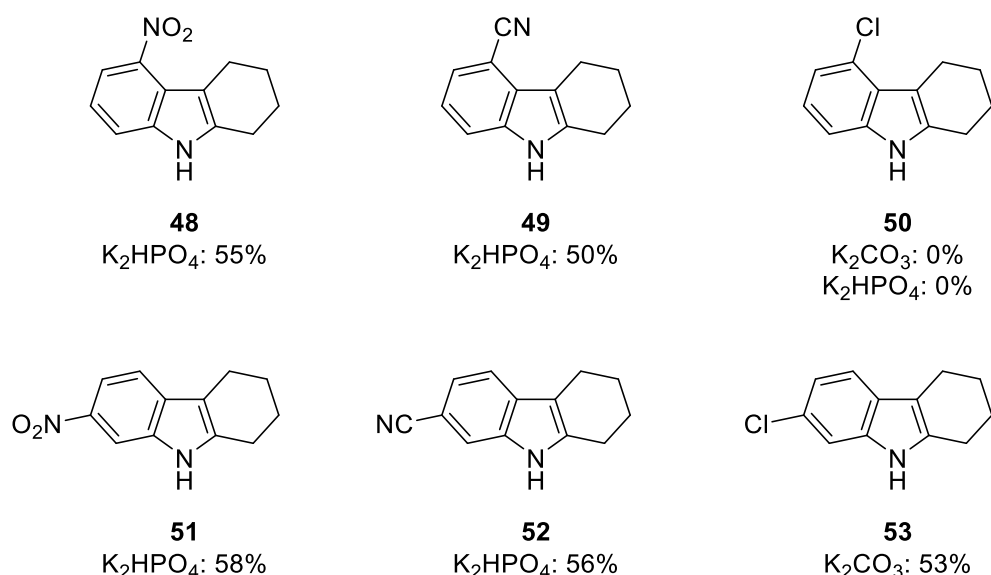


Abb. 10: Strukturen und Ausbeuten der Tetrahydrocarbazole **48-53**, welche nach der allgemeinen Reaktionsgleichung gemäß Schema 40 synthetisiert wurden.

Bei der Betrachtung der erzielten Ausbeuten lässt sich erkennen, dass ein Substituent in 5-Position des Indols am förderlichsten ist, gefolgt von der 6-Position. Im Falle des Chlorsubstituenten in 4-Position konnte kein Produkt erhalten werden.

Es wurden zudem zwei Blindversuche mit 5-Nitroindol (**16**) unter den bekannten Bedingungen durchgeführt, wobei zum einen das Norbornen, zum anderen Norbornen und Pd-Katalysator weggelassen wurden. Im ersten Fall konnten Spuren des *N*-alkylierten Produkts gefunden werden, wohingegen im zweiten Versuch lediglich das Edukt reisoliert wurde.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die katalytische Reaktion verschiedener Indole mit 1,4-Dibrombutan (**21**) selektiv zum C_{2,3}-cyclisierten Produkt führt, wobei elektronenziehende

Substituenten in 5-Position die besten Resultate ergaben und im Falle des 5-Nitroindols (**16**) war ein vollständiger Umsatz zu verzeichnen.

7.5 Vergleich der Fünfring- und Sechsring-Cyclisierung

Im Folgenden soll die Fünf- und Sechsring-Cyclisierung der Indole verglichen werden (Tabelle 5).

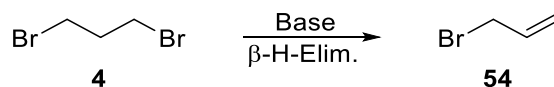
Tabelle 5: Vergleich der Cyclisierungen zum Fünf- oder Sechsring; ^a bestes Resultat unter den definierten Standardbedingungen → bester Absolutwert: 70% unter Zugabe der Additive.

| | Fünfring | Sechsring |
|--------------------|------------------|------------------|
| Alkylierungsmittel | 1,3-Dibrompropan | 1,4-Dibrombutan |
| Max. Ausbeute | 39% | 68% ^a |
| Bev. Cyclisierung | C _{2,N} | C _{2,3} |
| Opt. T [°C] | 90 | 80 |
| Additiv | Substratabhängig | Substratabhängig |
| Base | Substratabhängig | Substratabhängig |

Die maximale erreichte Ausbeute in beiden Fällen wurde mit 5-Nitroindol (**16**) als Edukt realisiert, wobei diese im Falle des Sechsrings um 29% höher liegt. Der Ringschluss eines in C2-Position alkylierten Indols erfolgt im Falle des Fünfrings bevorzugt am Stickstoffatom, wohingegen der Sechsring zum Tetrahydrocarbazol reagiert. Die Erklärung der Selektivität mittels DFT-Berechnungen wurde in den Abschnitten 7.1 und 7.4 näher erläutert. Die höchste Energiebarriere auf dem jeweiligen Pfad zum cyclisierten Produkt, ausgehend von den anionischen Intermediaten **IN1** und **IN7** liegt im Falle der Fünfring-Cyclisierung um 4.8 kcal/mol höher als beim Sechsring, was ein Grund für die unterschiedlichen optimalen Reaktionstemperaturen sein könnte.^[182] Ob Additive einen förderlichen Effekt für die Reaktion besitzen, ist genauso substratabhängig wie die eingesetzte Base. Während bei den Additiven kein Trend erkennbar ist, wird die schwächere Phosphatbase K₂HPO₄ bevorzugt bei elektronenarmen Indolen eingesetzt.

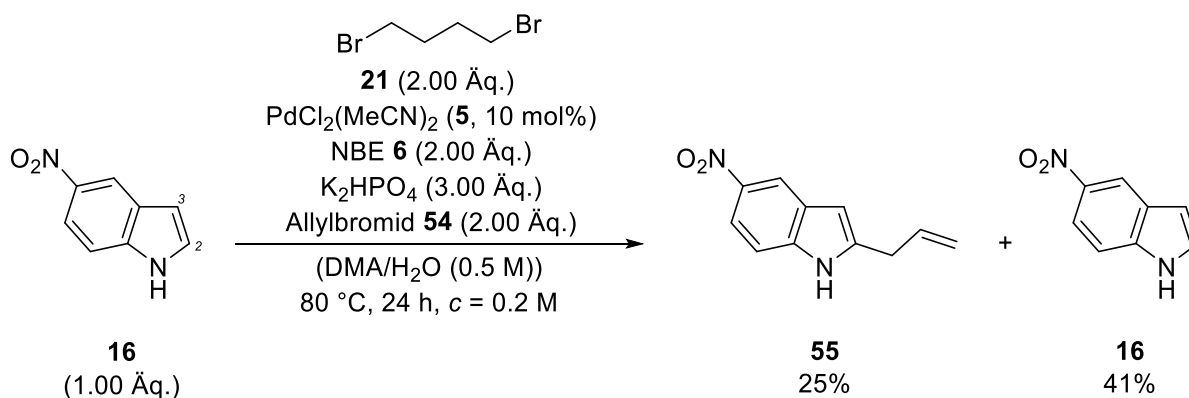
In der ersten Publikation unserer Gruppe 2011^[152] zur C2-Alkylierung von Indolen wurde bereits gezeigt, dass Alkylierungsmittel mit einer endständigen Doppelbindung zu keinerlei Produkt führten. Unter Berücksichtigung der eingesetzten Reagenzien (Pd-Katalysator → β -Hydrid-Eliminierung) und Reaktionsbedingungen (Base + hohe Temperatur) wird ersichtlich, dass vor allem im Falle des 1,3-Dibrompropan (**4**) die Anwesenheit von *in situ* gebildeten

Allylbromid (**54**) einen entscheidenden Einfluss auf die katalytische Reaktion haben könnte (Schema 41).



Schema 41: Nebenreaktion des 1,3-Dibrompropan (**4**) zu Allylbromid **54** mittels basischer oder β -Hydrid-Eliminierung.

Um zu untersuchen, welchen Einfluss die Anwesenheit von Allylbromid (**54**) hat, wurden zwei Äquivalente zur Reaktion von 5-Nitroindol (**16**) mit 1,4-Dibrombutan (**21**) zugegeben und unter Standardbedingungen getestet (Schema 42).

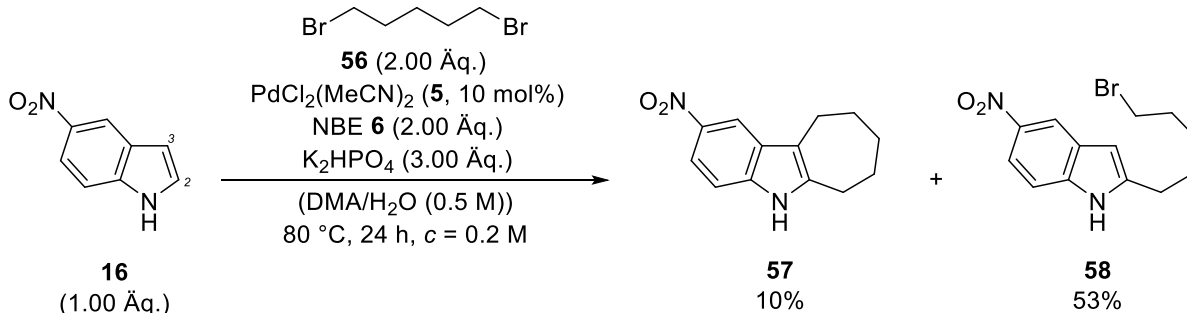


Schema 42: Untersuchung des Einflusses von Allylbromid (**54**) auf die katalytische Reaktion.

In der Reaktion konnte kein C_{2,3}-Produkt **24** erhalten werden. Jedoch wurden neben 41% des Edukts **16** noch 25% des in C₂-Position allylierten Indols **55** erhalten. Dass Allylbromid (**54**) in der Lage ist, die bisher beste katalytische Reaktion komplett zum Erliegen zu bringen, zeigt dessen hohe Potenz als Inhibitor. Der Grund hierfür liegt in der Tatsache, dass allylische Iodide, Triflate, Bromide usw. eine sehr hohe Reaktivität gegenüber Palladiumzentren (Bildung von η^3 -Komplexen) besitzen und somit die Reaktion unterdrückten.^[26] Da die Eliminierung zum Allylbromid (**54**) einfacher vonstattengeht, als im Falle des 1,4-Dibrombutans (**21**) zum Homoallylbromid wird erklärt, warum die Fünfring-Cyclisierung im Allgemeinen schlechter verläuft, als die zum Sechsring.

7.6 Untersuchung von 1,5-Dibrompentan in der katalytischen Reaktion

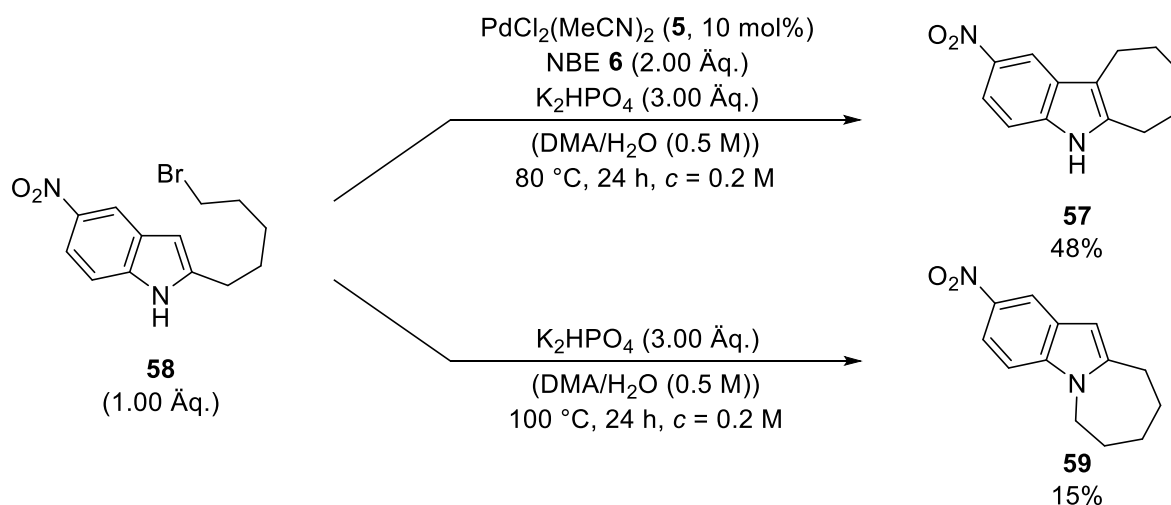
Um zu überprüfen, ob mit 1,5-Dibrompentan (**56**) ebenfalls eine Cyclisierung zum Siebenring möglich ist, wurde das Dibromid mit 5-Nitroindol (**16**) unter den Standardbedingungen getestet (Schema 43).



Schema 43: Untersuchung von 1,5-Dibrompentan (**56**) unter Standardbedingungen mit 5-Nitroindol (**16**).

Im Falle des Siebenrings war im Anschluss an die C2-Alkylierung ausschließlich der Ringschluss an C3 zu **57** zu beobachten, jedoch ist im Allgemeinen das C2-monosubstituierte Produkt **58** dominant.

Bei der Umsetzung des C2-Produkts **58** unter Standardbedingungen (Schema 44 oberer Pfad) konnte selektiv die C_{2,3}-Cyclisierung zu **57** in 48% erzielt werden.



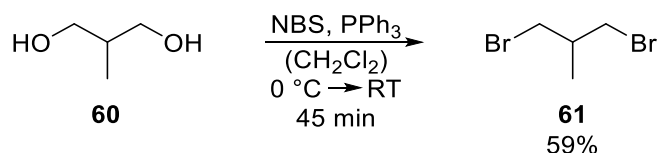
Schema 44: Regioselektiver Ringschluss zu **57** oder **59** ausgehend von **58** abhängig von den gewählten Reaktionsbedingungen.

Unter rein basischen Bedingungen (Schema 44 unterer Pfad) und einer Reaktionstemperatur von 100 °C erfolgte der Ringschluss selektiv zu 2-Nitro-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol (**59**), jedoch in nur 15% Ausbeute.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der DFT-Berechnungen^[182] lässt sich annehmen, dass der Ringschluss zum Siebenring analog zur Sechsring-Cyclisierung verläuft. In beiden Fällen verläuft die C_{2,3}-Alkylierung bevorzugt unter Mitwirkung des Pd-Katalysators ab. Im Falle des „basischen Pfads“ ist für beide der Ringschluss mit dem Stickstoff bevorzugt, jedoch im geringeren Ausmaß verglichen zum „Palladium-Pfad“.

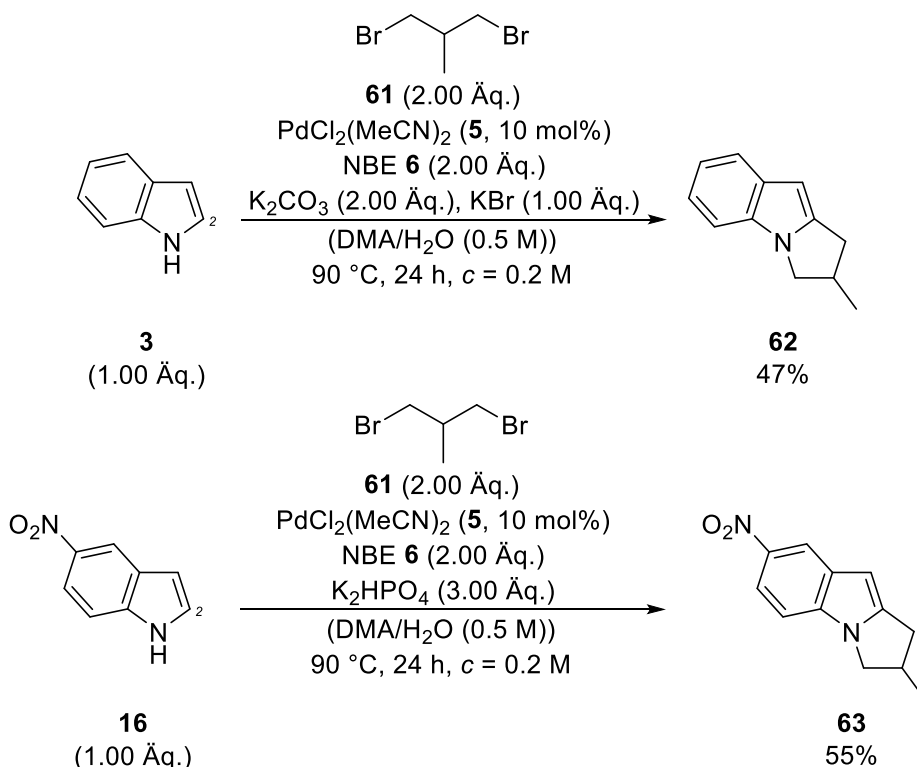
7.7 Synthese von *meso*-Dibromverbindungen

Als Alkylierungsmittel in der asymmetrischen Variante der Pd^{II}-katalysierten Alkylierung von Indolen sollten *meso*-Dibromide zum Einsatz kommen. In früheren Studien^[81] wurde zunächst aus Diol **60** mittels einer Appel-Reaktion^[194] 1,3-Dibrom-2-methylpropan (**61**) synthetisiert (Schema 45).^[195]



Schema 45: Appel-Reaktion^[194] zur Synthese des *meso*-Dibromids **61**; NBS = *N*-Bromsuccinimid.^[195]

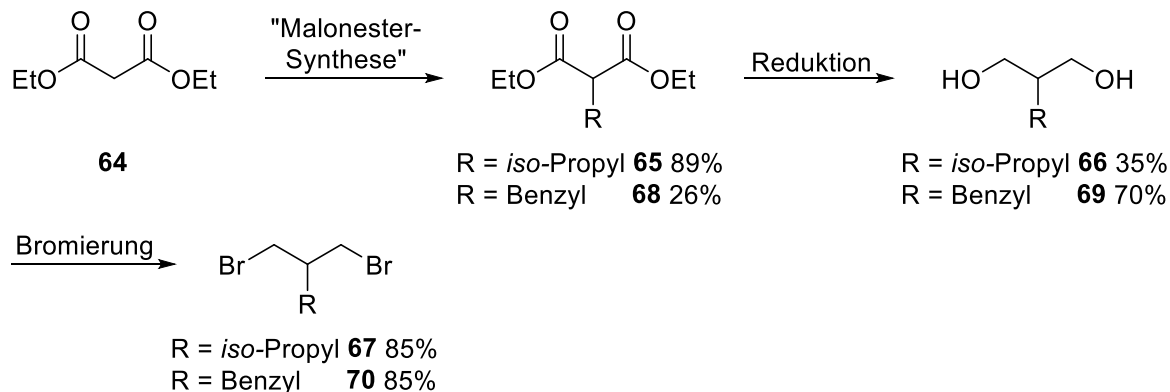
Beim Test der Dibromverbindung **61** in der katalytischen Reaktion mit Indol (**3**) und 5-Nitroindol (**16**) konnten die C_{2,N}-Cyclen **62** und **63** in 47% und 55% Ausbeute synthetisiert werden (Schema 46).^[81] Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Ausbeute an cyclisierten Produkten könnte an der Methylgruppe in 2-Position liegen, welche den Ringschluss unterstützt (*Thorpe-Ingold*-Effekt^[196]).



Schema 46: Ergebnisse früherer Studien^[81] der katalytischen Reaktion von Indol (**3**), 5-Nitroindol (**16**) und Dibromid **61**.

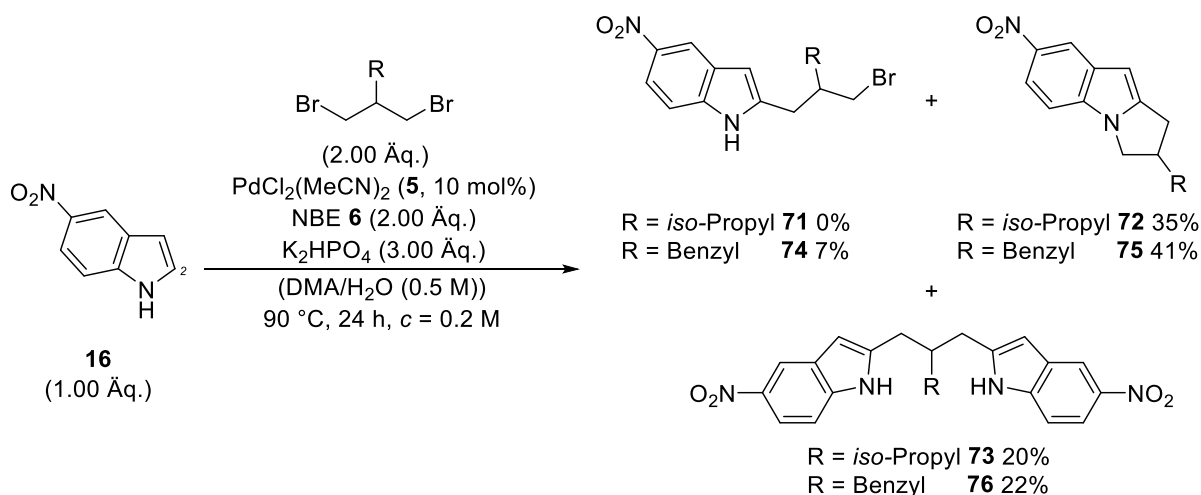
Ausgehend von Malonsäurediethylester (**64**) konnten in drei Schritten Dibromide mit einem *iso*-Propyl- **67** und Benzylsubstituent **70** synthetisiert werden (Schema 47). Im ersten Schritt kommt es zur Deprotonierung der C2-Position mit einer Base, gefolgt von der Alkylierung durch das entsprechende *iso*-Propyl-^[197] oder Benzylbromid^[198] zu **65** und **68**. Die

Reduktion^[198,199] zu den Diolen **66** und **69** erfolgte mithilfe von Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄), welche im Anschluss zu den entsprechenden Zielverbindungen **67** und **70** bromiert wurden.^[200,201]



Schema 47: Verallgemeinertes Syntheschema der Dibromide **67** und **70** ausgehend von Malonsäurediethylester (**64**); für detaillierte Informationen siehe Experimenteller Teil.

Beim Test der beiden *meso*-Dibromide **67** und **70** in der katalytischen Reaktion mit 5-Nitroindol (**16**) unter den Standardbedingungen bei 90 °C konnten neben den bekannten C2- und C_{2,N}-Produkten **72**, **74** und **75** die Dimere **73** und **76** isoliert werden (Schema 48). Anstatt des monoalkylierten Produkts mit zweitem Bromid, konnte das C2-Produkt **77** (siehe Experimenteller Teil) nach HBr-Eliminierung (siehe Experimenteller Teil) in geringer Menge isoliert werden.

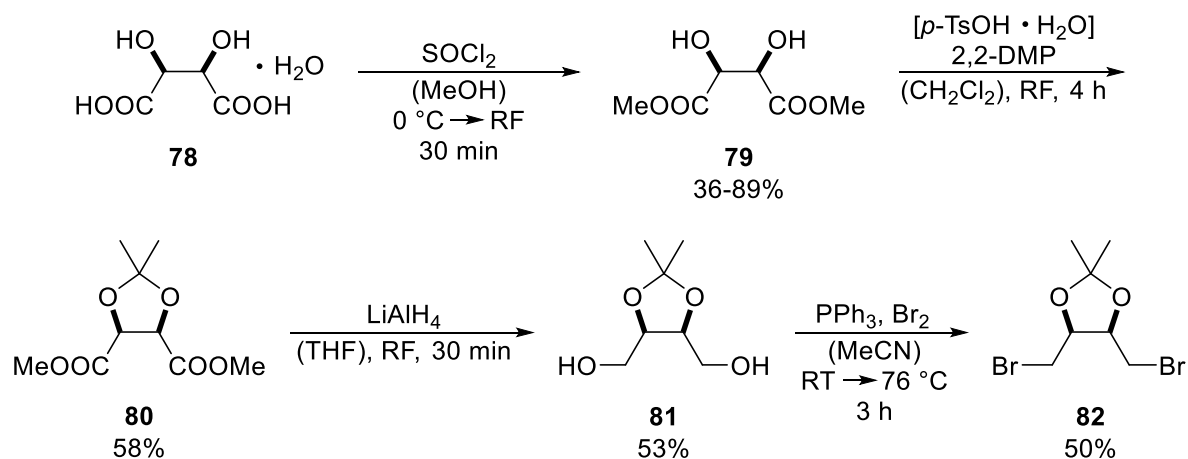


Schema 48: Katalytische Reaktion von 5-Nitroindol (**16**) mit den *meso*-Dibromiden **67** und **70**.

Die Dimere **73** und **76** besitzen im Standardlaufmittel der Säulenchromatographie für Verbindungen dieser Art einen sehr niedrigen Retentionsfaktor (R_f -Wert) und sind sehr schwer von undefinierbaren Neben- und Zersetzungsprodukten (R_f -Werte ≈ 0) abzutrennen. In anderen katalytischen Reaktionen konnten keine solche dimeren Verbindungen isoliert werden, jedoch ist nicht auszuschließen, dass sie in den besagten, nicht identifizierbaren Fraktionen enthalten

waren. In diesem Falle könnte das eine Erklärung für fehlende Anteile in den Massenbilanzen anderer katalytischer Reaktionen sein.

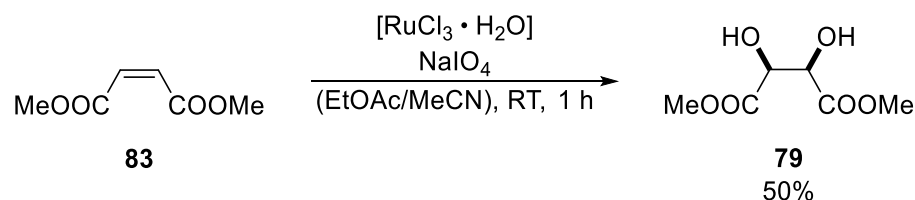
Als *meso*-Dibromverbindung für die Sechsring-Cyclisierung wurde das geschützte Dibromid **82** ausgehend von *meso*-Weinsäure-Monohydrat (**78**) in vier Schritten synthetisiert (Schema 49).



Schema 49: Synthese der *meso*-Dibromverbindung **82** ausgehend von *meso*-Weinsäure-Monohydrat (**78**); DMP = 2,2-Dimethoxypropan.

Die Umsetzung der Weinsäure **78** in einem Schritt zum acetalgeschützten Methylester **80** war nicht erfolgreich, weshalb zunächst die Veresterung zu **79** mit Methanol und Thionylchlorid erfolgte.^[202] Trotz gleicher Reaktionsführung kam es bei mehreren Versuchen zu starken Schwankungen in der Ausbeute. Die Umsetzung zum Acetonid **80** erfolgte säurekatalysiert mit 2,2-Dimethoxypropan (DMP),^[202] gefolgt von der Reduktion mit LiAlH₄ zum Diol **81**.^[203] Im letzten Schritt erfolgt die Herstellung der Dibromverbindung **82** mittels einer *Appel*-artigen Bromierung.^[204]

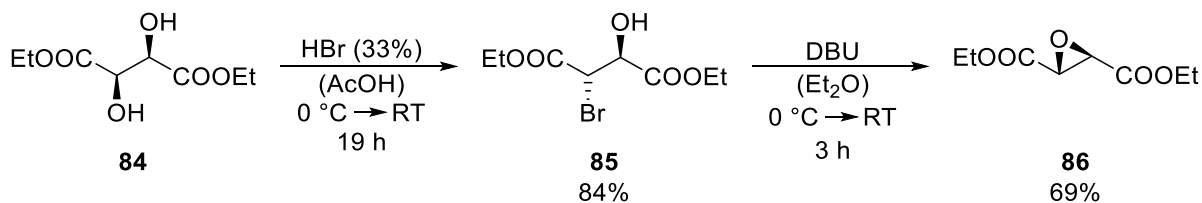
Aufgrund der starken Schwankungen im ersten Schritt der Veresterung zu **79** wurden alternative Routen getestet. Zunächst wurde Fumarsäuredimethylester (**83**) unter Ruthenium-Katalyse zum Methylester **79** dihydroxyliert (Schema 50).^[205]



Schema 50: Dihydroxylierung von Dimethylfumarat (**83**).^[205]

Mit einer Ausbeute von 50% war die Dihydroxylierung nicht zufriedenstellend, weshalb eine weitere Syntheseroute getestet wurde. Ausgehend von (+)-Diethyltartrat (**84**) wurde zunächst mit Bromwasserstoff (33% in Essigsäure) eine Hydroxylgruppe unter Inversion des

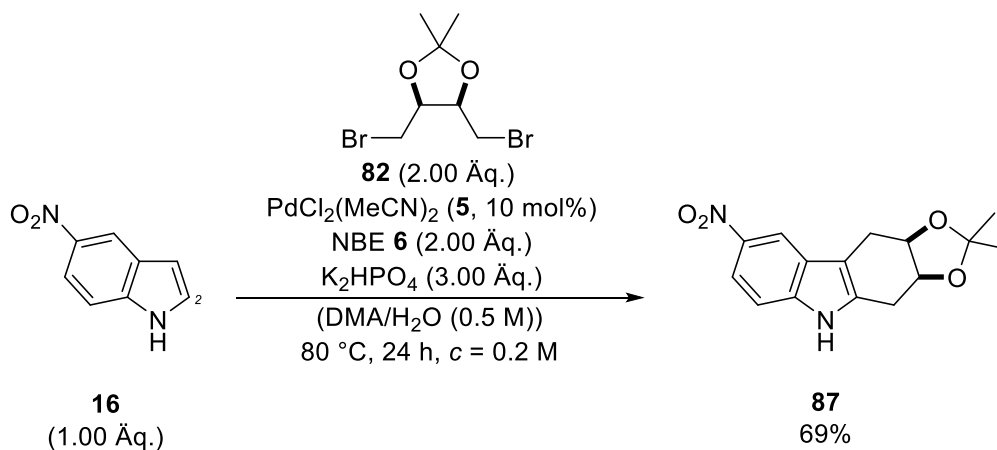
Stereozentrums zu **85** substituiert (Schema 51). Im nächsten Schritt erfolgte der Ringschluss zum Epoxid **86** unter Verwendung von 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als nicht-nucleophile Base.^[206]



Schema 51: Synthese des Epoxids **86** in zwei Schritten, ausgehend von (+)-Diethyltartrat (**84**); DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.^[206]

Die Öffnung des Epoxids **86** unter basischen Bedingungen mit Natriumethanolat war nicht erfolgreich, weshalb dieser Weg nicht weiterverfolgt wurde.

Im Test mit 5-Nitroindol (**16**) konnte wie erwartet die Sechsring-Cyclisierung zum C_{2,3}-Produkt **87** mit 69% Ausbeute realisiert werden (Schema 52).

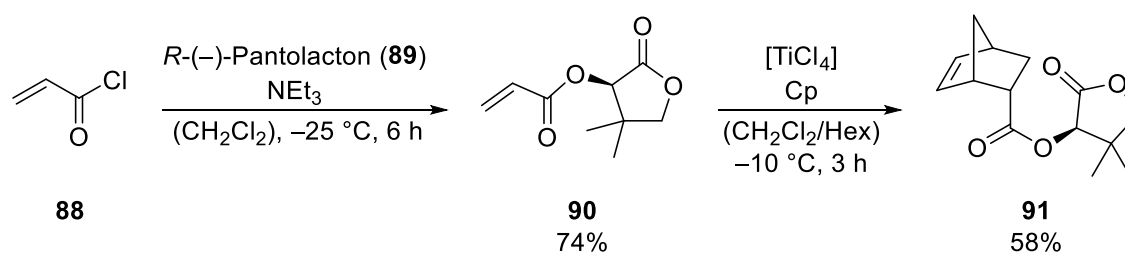


Schema 52: Katalytische Reaktion von 5-Nitroindol (**16**) mit *meso*-Dibromid **82**.

7.8 Synthese chiraler Norbornenligandvorläufer

Die asymmetrische Synthese der (1*S*,2*S*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure (**1**) erfolgte über drei Stufen über eine diastereoselektive *Diels-Alder*-Reaktion.^[207] Im Anschluss wurde der zweite Norbornenligandvorläufer **2** in vier weiteren Schritten über eine Umlagerung hergestellt.

Im ersten Schritt der Synthese (Schema 53) wurde aus Acryloylchlorid (**88**) mit (*R*)-(-)-Pantolacton (**89**) der entsprechende Ester **90** hergestellt, wobei das Pantolacton (**89**) als chirales Auxiliar fungiert. Als nächstes wurde mittels Titan-katalysierter diastereoselektiver *Diels-Alder*-Reaktion mit Cyclopentadien (Cp) der Norbornen-Ester **91** hergestellt.^[208]



Schema 53: Diastereoselektive *Diels-Alder*-Reaktion zu **91** und Synthese des Pantolactonacrylats **90** aus Acryloylchlorid (**88**); Cp = Cyclopentadien.^[208]

Entscheidend für die asymmetrische Induktion in der *Diels-Alder*-Reaktion ist das Zusammenspiel der Carbonylgruppen des Pantolactonacrylats **90** mit Titan(IV)tetrachlorid (TiCl₄). Die Elektronenpaare der Carbonylsauerstoffatom koordinieren an das Lewis-acide Titanzentrum unter Ausbildung eines oktaedrischen Komplexes, welcher aufgrund des chiralen Auxiliars selektiv eine Seite der Doppelbindung des Acrylats abschirmt (Abb. 11).

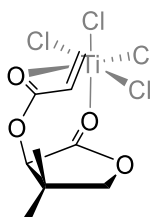
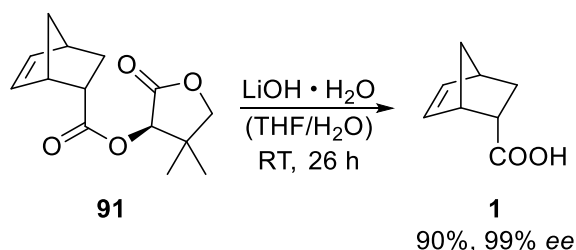


Abb. 11: Oktaedrischer Komplex aus TiCl₄-Katalysator und Pantolactonacrylat **90**.

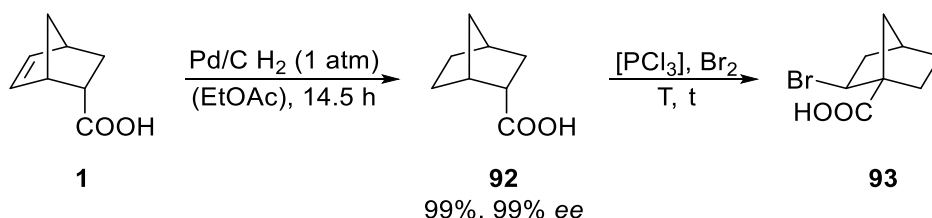
Die Annäherung des Diens kann in diesem Fall nur von einem Halbraum auf die Doppelbindung erfolgen, woraus selektiv das Diastereomer **91** entsteht. Die Gewährleistung einer hohen Diastereoselektivität ist vor allem dadurch gegeben, dass Dien und Dienophil ohne Wechselwirkung mit dem Titankatalysator zu unreaktiv für eine Reaktion sind. Erst durch die Koordination der En-Komponente mit der Lewis-Säure und der damit verbundenen Absenkung des LUMOs, ist der Acrylester **90** ausreichend aktiviert, um zu reagieren. Die unkatalysierte racemische *Diels-Alder*-Reaktion wird somit unterdrückt.

Die Abspaltung des Auxiliars erfolgte mit Lithiumhydroxid-Monohydrat^[208] zur enantiomerenreinen (1*S*,2*S*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure (**1**) (Schema 54).



Schema 54: Darstellung der enantiomerenreinen Norbornensäure **1** durch Abspaltung des Auxiliars.

Ausgehend von **1** erfolgte die Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle in einer Wasserstoffatmosphäre zur Norbornensäure **92** (Schema 55).^[209] Die *Wagner-Meerwein*-Umlagerung^[210,211] zu **93** wurde durch eine *Hell-Volhard-Zelinsky*-Reaktion^[212-214] initiiert und stellte den Schlüsselschritt auf dem Weg zur zweiten zentralen Norbornensäure **2** dar.

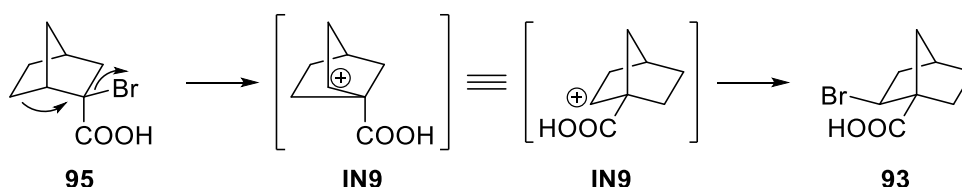


Schema 55: Hydrierung von Norbornensäure **1** zu Norbornensäure **92** gefolgt von einer *Wagner-Meerwein*-Umlagerung zu **93**.

Gemäß der Vorschrift von *Dejmek et al.*^[215] wurde die Reaktionsmischung für drei Tage auf 90 °C erhitzt, wobei es jedoch zu einem Abfall des Enantiomerenüberschusses (*ee*) auf 85% kam. Der *ee* der Verbindung **93** kann nur über den entsprechenden Methylester **94** (siehe Schema 57) mittels Gaschromatographie bestimmt werden.

Dass es sich hierbei nicht um einen Einzelfall handelte, zeigten weitere Synthesen unter gleichen Bedingungen, wobei Enantiomerenüberschüsse im Bereich von 7-89% erzielt wurden.

Der Mechanismus der Umlagerung sollte, ausgehend von der α -bromierten Verbindung **95**, über das Intermediat **IN9** zum umgelagerten Produkt **93** verlaufen (Schema 56).^[31]



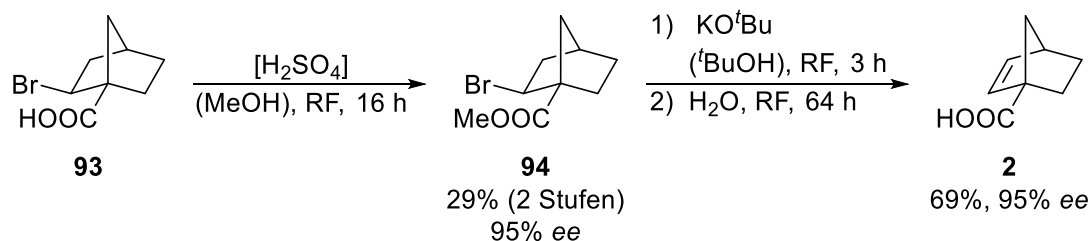
Schema 56: Mechanismus der *Wagner-Meerwein*-Umlagerung zu **93**.

Die Ursache für die Verringerung der optischen Reinheit während der Umlagerung ist unklar. Eine Synthese bei 70 °C für drei Tage ergab einen Enantiomerenüberschuss von 75% *ee*, was im Bereich früherer Synthesen liegt und kein zufriedenstellendes Ergebnis darstellt. Ein

Versuch der *ee*-Steigerung, mittels Umkristallisation aus Toluol, ergab für den ausgefallenen Feststoff einen *ee* von 63%. Interessanterweise konnte aus der Mutterlauge der Umkristallisation die bromierte Säure **93** mit einem erhöhten *ee* von 86% isoliert werden. Bei der Verwendung von *n*-Hexan als Lösungsmittel konnte der *ee* auf 95% gesteigert werden. Ein Nachteil dieser Methode ist die geringe Menge bromierter Säure in der Mutterlauge, was die Synthese größerer Mengen sehr arbeitsintensiv gestaltet. In einem Versuch bei Raumtemperatur waren bereits nach 18 Stunden Reaktionszeit Signale der umgelagerten Verbindung **93** im NMR sichtbar. Aus diesem Grund wurde die Reaktionstemperatur auf 50 °C gesenkt und das Umlagerungsprodukt **93** konnte schließlich mit einem *ee* von 95% erhalten werden.

Ein Versuch der Racematspaltung der Säure **93** mittels „diastereomerer Salzbildung“^[216] unter Verwendung der *Cinchona*-Base Chinidin ergab lediglich 4% *ee*.

In einer *Fischer*-Veresterung^[217] mit katalytischer Menge konzentrierter Schwefelsäure in Methanol, erfolgt die Synthese des Methylesters **94** in einer kombinierten Ausbeute von 29% über zwei Stufen (Schema 57).^[215] Als letzten Schritt zur Synthese des zweiten zentralen Norbornenligandvorläufers **2** erfolgte zunächst die Eliminierung zur Doppelbindung unter Verwendung der sterisch anspruchsvollen Base Kalium-*tert*-butanolat, gefolgt von der Hydrolyse des Methylesters zur freien Säure.^[218]



Schema 57: Veresterung zu Methylester **94** mit anschließender Eliminierung und Hydrolyse zu **2**.

Da die enantiomerenreine Synthese von (1*R*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carbonsäure (**2**) einen längeren Zeitraum beanspruchte, wurden zwischenzeitlich Experimente mit (1*S*,2*S*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure (**1**) durchgeführt. Bei der Verwendung von Norbornen **1** mit der Säuregruppe an der C2-Position muss die größere Distanz zum Palladiumzentrum, verglichen mit dem 1-substituierten Norbornen **2**, berücksichtigt werden (Abb. 12). In diesem Fall müssen längere Linker zwischen C2 und der dirigierenden Gruppe verwendet werden.

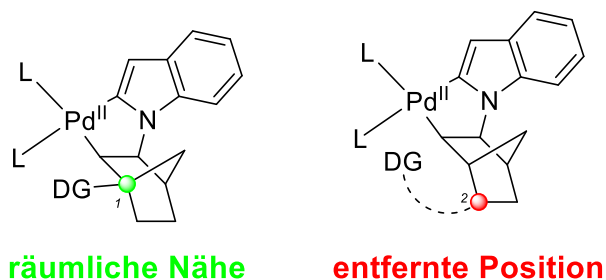


Abb. 12: Distanz der DG abhängig vom verwendeten Norbornenligandvorläufer. Links: DG in räumlicher Nähe zum Palladiumzentrum. Rechts: DG benötigt Linker (gestrichelt) um in räumliche Nähe zu gelangen.

Ein weiterer Aspekt, welcher lediglich die Norbornensäure **1** betrifft, ist die freie Drehbarkeit der Bindung, ausgehend von C2 (Abb. 13, links). Um hypothetisch eine koordinative Bindung mit dem Palladiumzentrum einzugehen, muss sich die DG in dessen Richtung drehen, wobei es zu abstoßenden 1,3-diaxialen Wechselwirkungen mit dem *endo*-Wasserstoffatom in C6-Position kommen kann.^[31] Zu deren Vermeidung kann sich die DG in Richtung des freien Raums und weg vom Palladiumzentrum drehen.

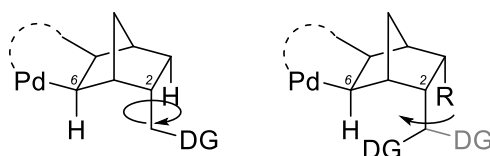
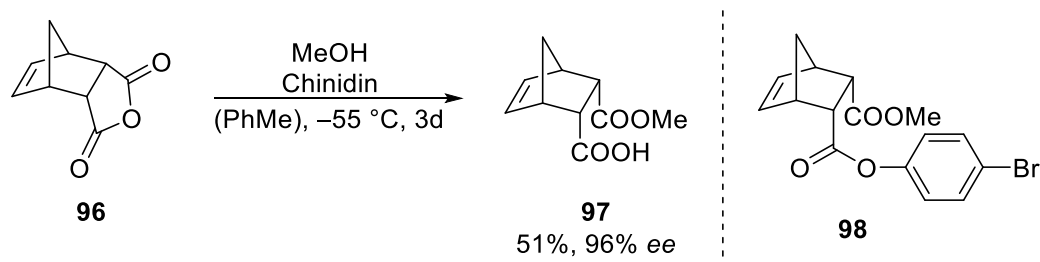


Abb. 13: Ausrichtung der DG durch Substitution des 3-*endo*-Wasserstoffatoms beeinflussen.

Um die DG etwas in Richtung der C2-C1-C6-Seite zu bewegen, könnte ein in 3-*endo*-Position angebrachter Rest unter Umständen eine Drehung bewirken (Abb. 13, rechts).

Ein potentielles chirales Norbornen-Derivat welches sich gemäß *Bolm et al.*^[219] in einem Schritt aus Anhydrid **96** herstellen lässt, ist (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(Methoxycarbonyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure (**97**) (Schema 58).

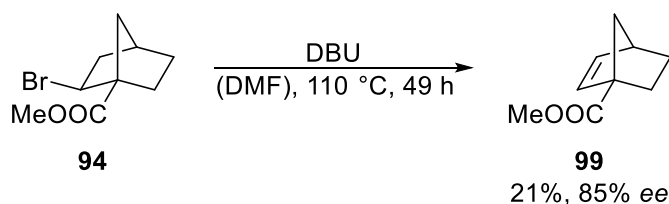


Schema 58: Asymmetrische Methanolyse von Anhydrid **96** unter Verwendung des *Cinchona*-Alkaloids Chinidin. Der ee-Wert der Verbindung **97** wurde über den entsprechenden 4-Bromphenolester **98** mittels HPLC bestimmt werden.^[220]

7.9 Synthese und Test chiraler Norbornenliganden

Ausgehend von den Norbornenligandvorläufern **1**, **2** und **97** wurden verschiedene Norbornenliganden synthetisiert und getestet. Insbesondere interessierte die Fragestellung, welche funktionellen Gruppen generell geeignet sind, wobei für Pd-katalysierte Reaktionen bereits unzählige dirigierende Gruppen bekannt sind.^[96,221,222] Die einzelnen chiralen NBE-Derivate wurden zum Teil mit unterschiedlichen Reagenzien getestet, was abhängig von deren Verfügbarkeit war.

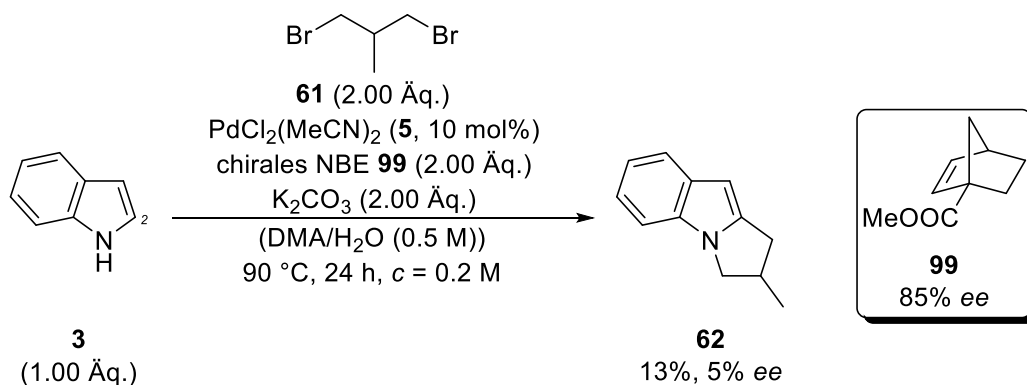
Auf dem Weg zur Synthese der Norbornensäure **2** wurde ein Aliquot des Methylesters **94** in den entsprechenden Norbornenmethylester **99** unter Verwendung von DBU als Base umgewandelt. (Schema 59).^[215]



Schema 59: Synthese von Norbornen **99** mittels Eliminierung aus Methylester **94**.

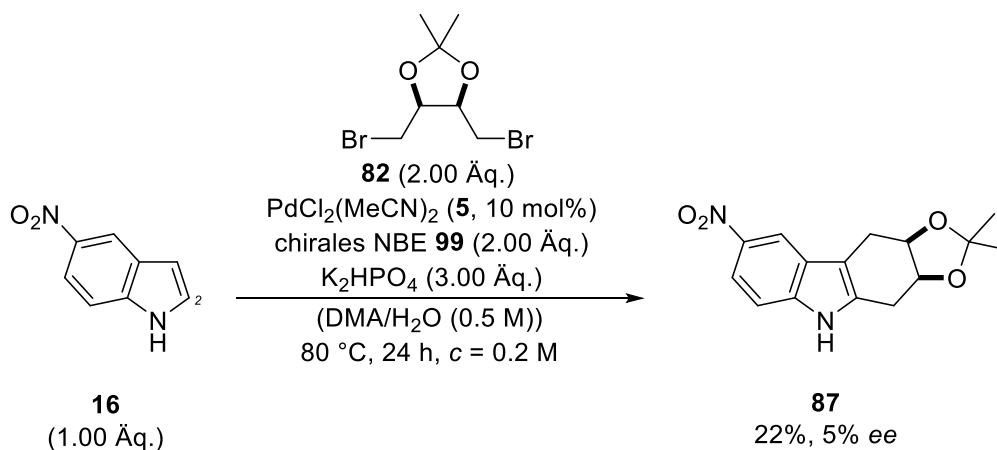
Es handelte sich hierbei um das erste Norbornen-Derivat, mit Substitution in 1-Position, welches trotz des verringerten Enantiomerenüberschusses getestet wurde, um einen ersten Eindruck über dessen Aktivität zu erhalten.

In einem ersten Experiment mit einem chiralen Norbornen-Derivat wurde zunächst Indol (**3**) mit 1,3-Dibrom-2-methylpropan (**61**) umgesetzt, wobei der C_{2,N}-Cyclus **62** mit einer geringen Ausbeute von 13% in nahezu racemischer Form erhalten wurde (Schema 60).



Schema 60: Test des chiralen NBE-Derivats **99** in der Katalyse mit Indol (**3**) und Dibromid **61**.

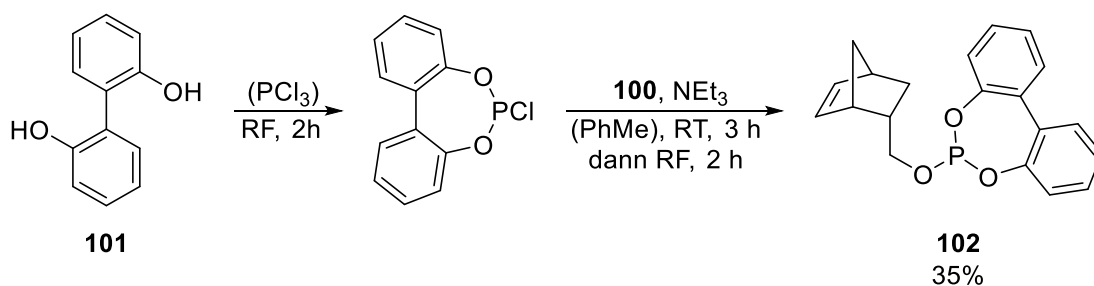
In einem zweiten Experiment wurde 5-Nitroindol (**16**) mit *meso*-Dibromid **61** und Norbornenmethylester **99** (85% *ee*) umgesetzt (Schema 61).



Schema 61: Test des chiralen NBE-Derivats **99** in der Katalyse mit 5-Nitroindol (**16**) und Dibromid **61**.

Eine zufriedenstellende Ausbeute, sowie ein höherer *ee* konnte auch in diesem Fall nicht erhalten werden. In beiden Experimenten konnten nur Spuren des chiralen Norbornens **99** isoliert werden.

Aufgrund der Probleme bei der Synthese der (1*R*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carbonsäure (**2**) in enantiomerenreiner Form, wurde zunächst der Fokus auf NBE-Derivate auf Basis der Norbornensäure **1** gelegt.



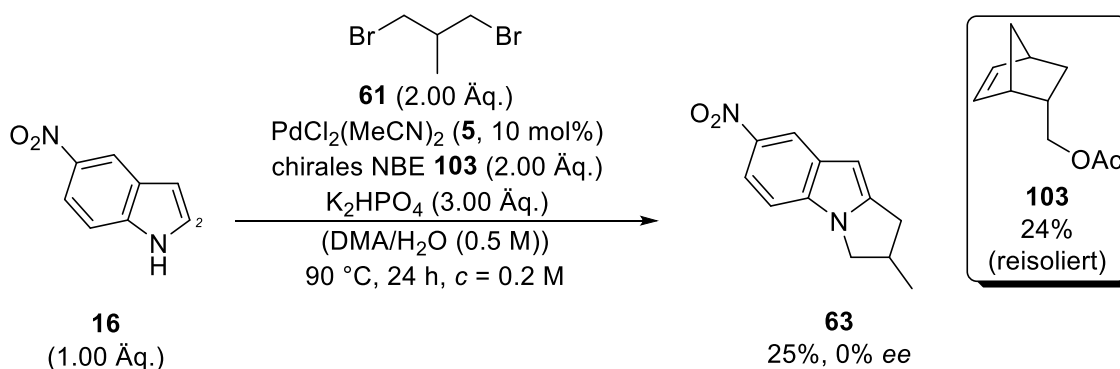
Schema 64: Synthese des NBE-Derivats **102** ausgehend von 2,2'-Biphenol (**101**) und PCl_3 .

Als nächstes wurde der Alkohol **100** unter Verwendung von Essigsäureanhydrid analog einer Vorschrift von Jørgensen^[224] in die acetylierte Verbindung **103** überführt (Schema 65).



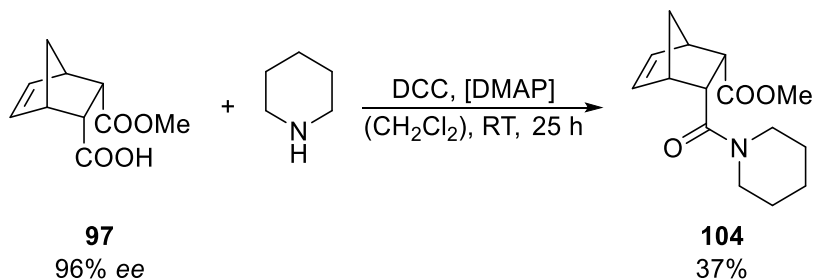
Schema 65: Acetylierung von Alkohol **103** mit Essigsäureanhydrid.

In der katalytischen Reaktion konnte der $\text{C}_{2,N}$ -Cyclus **63** in 25% Ausbeute als Racemat erhalten und das chirale Norbornen **103** in 24% reisoliert werden (Schema 66). Da unter den Reaktionsbedingungen die Hydrolyse des Esters nicht ausgeschlossen werden konnte, könnte so die geringe Menge an reisoliertem Material erklärt werden. Die korrespondierende Säure würde durch die anwesende Base deprotoniert und in der Aufarbeitung in der wässrigen Phase abgetrennt werden.



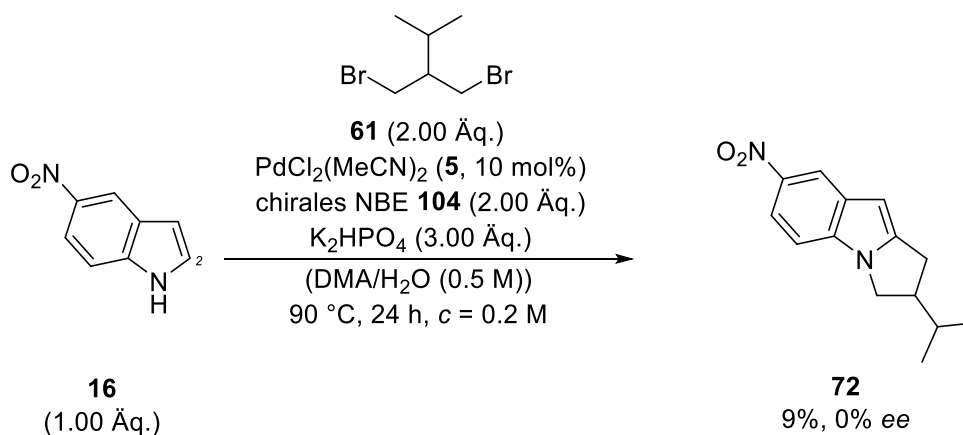
Schema 66: Test des chiralen NBE-Derivats **103** in der Katalyse mit 5-Nitroindol (**16**) und Dibromid **61**.

Unter Verwendung von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) und Piperidin wurde aus Norbornensäure **97** das entsprechende Amid **104** gemäß einer *Steglich*-Veresterung^[225] synthetisiert (Schema 67).^[226]



Schema 67: Synthese von Amid **104** aus Norbornensäure **97** mittels *Steglich*-Veresterung.

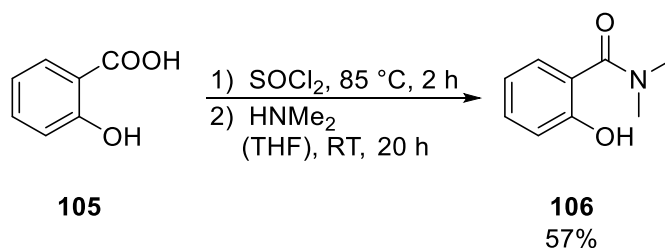
In der katalytischen Reaktion konnte der C_{2,N}-Cyclus **72** in 9% Ausbeute als Racemat erhalten werden und das chirale Norbornen **104** in 68% reisoliert werden (Schema 68).



Schema 68: Test des chiralen NBE-Derivats **104** in der Katalyse mit 5-Nitroindol (**16**) und Dibromid **61**.

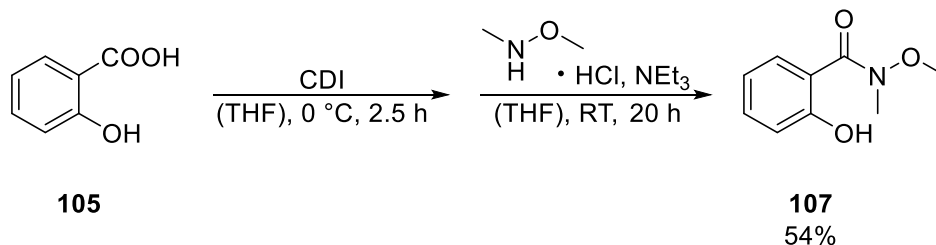
Da sich aus den bisherigen Experimenten keine funktionelle Gruppe oder ein Ligand als attraktiv herausgestellt hatte, wurde als nächstes der Fokus auf die Synthese von Liganden gelegt, welche das Strukturmotiv des Lösungsmittels beinhalten (siehe Einschub in Abschnitt 7.9).

Zunächst wurde, ausgehend von Salicylsäure (**105**), das entsprechende *N,N*-Dimethylbenzamid **106** über das Säurechlorid, gemäß einer Vorschrift von *García et al.*^[227] synthetisiert (Schema 69).



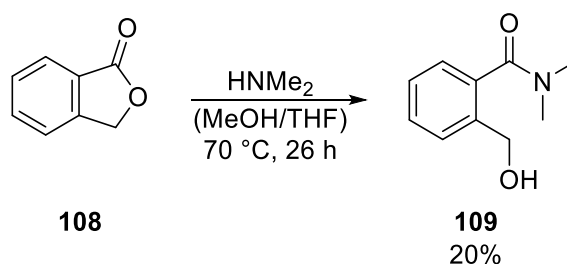
Schema 69: Synthese des *N,N*-Dimethylbenzamids **106** aus Salicylsäure (**105**).

Abgeleitet vom 2-Hydroxy-*N,N*-dimethylbenzamid (**106**) wurde zudem das *Weinreb*-Amid^[228] **107** ebenfalls ausgehend von Salicylsäure (**105**) hergestellt (Schema 70).^[229] Die Aktivierung der Säure erfolgte in diesem Fall durch Verwendung von Carbonyldiimidazol (CDI) und dem daraus *in situ* gebildeten gemischten Anhydrid.



Schema 70: Synthese des *Weinreb*-Amids **107** ausgehend von Salicylsäure (**105**) unter Aktivierung mit Carbonyldiimidazol (CDI).

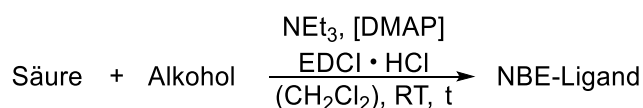
Da nicht bekannt war, welches die optimale Länge zwischen Säuregruppe von Norbornen **1** und der DG ist, wurde aus Phthalid (**108**) und Dimethylamin das entsprechende Amid **109** hergestellt,^[230] welches verglichen mit **106** eine CH₂-Gruppe im Linker besitzt (Schema 71).



Schema 71: Synthese des Amids **109** aus Phthalid (**108**).

Die synthetisierten Alkohole **106**, **107** und **109** wurden gemäß einer modifizierten Vorschrift von *Pfeffer und Russell*^[231] in die entsprechenden Norbornenester **112**, **113** und **114** überführt (Tabelle 6 Einträge 1-3).

Tabelle 6: Allgemeine Reaktionsgleichung der Esterkupplung; EDCI = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid



| Eintrag | t [h] | Säure | Alkohol | Ausbeute NBE-Ligand [%] |
|---------|-------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 1 | 20 | 1 | 106 | 73 |
| 2 | 20 | 1 | 107 | 90 |
| 3 | 26 | 1 | 109 | 53 |
| 4 | 20 | 1 | 2-Hydroxypyridin (110) | 67 |
| 5 | 17 | Picolinsäure (111) | 100 | 57 |

Zudem wurden aus Norbornensäure **1** und 2-Hydroxypyridin (**110**) (Eintrag 4), sowie Picolin-säure (**111**) und Norbornenalkohol **100** (Eintrag 4), die Liganden **115** und **116** auf gleiche Art und Weise synthetisiert. Die Strukturen der einzelnen Verbindungen sind in Abbildung 14 dargestellt.

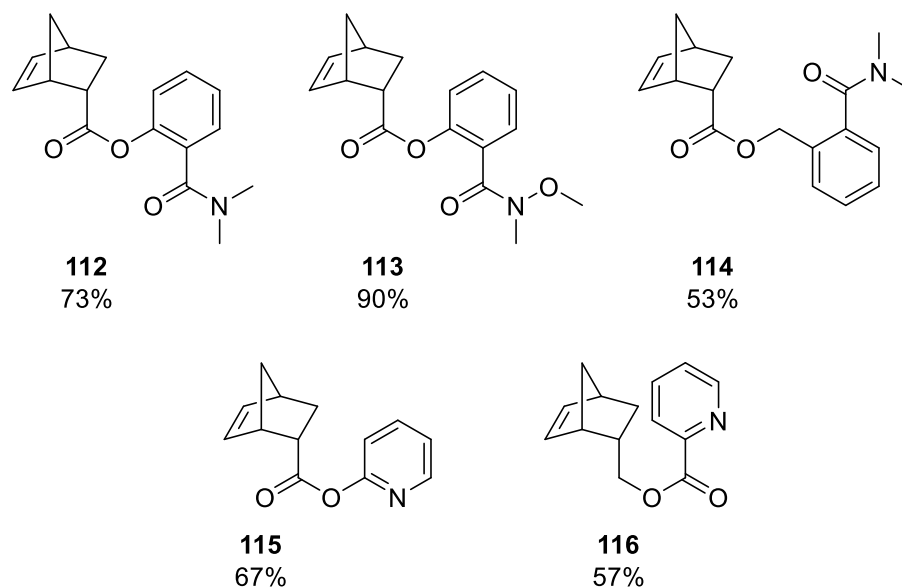
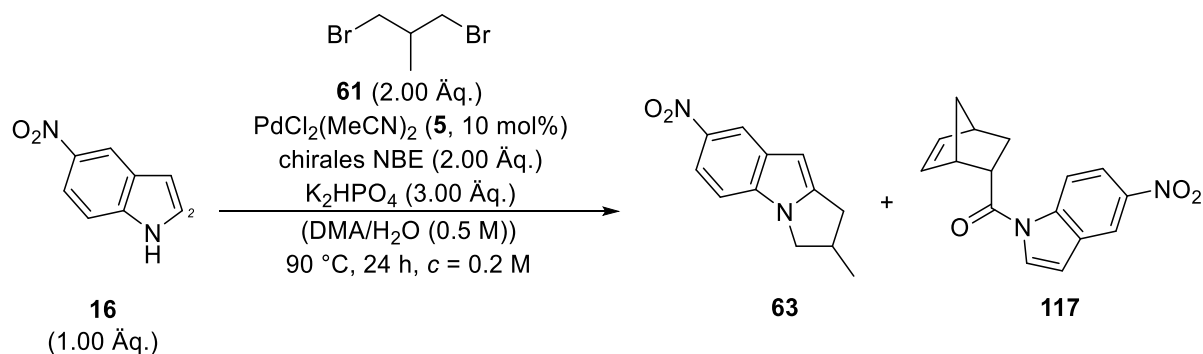


Abb. 14: Strukturen der synthetisierten NBE-Derivate **112-116**.

Die neuen chiralen Norbornen-Derivate wurden mit 5-Nitroindol (**16**) und Dibromid **61** unter den bekannten Bedingungen getestet (Tabelle 7).

Tabelle 7: Test der NBE-Derivate **112-116** in der katalytischen Reaktion.



| Eintrag | Chirales NBE | C _{2,N} 63 | NBE reisoliert [%] | NBE-Amid 117 [%] |
|---------|--------------|----------------------------|--------------------|-------------------------|
| 1 | 112 | 41% (0% <i>ee</i>) | / | 3 |
| 2 | 113 | 36% (0% <i>ee</i>) | 72 | 18 |
| 3 | 114 | 13% (0% <i>ee</i>) | 49 | / |
| 4 | 115 | / | / | / |
| 5 | 116 | / | / | / |

In den ersten drei Experimenten (Einträge 1-3) konnte der C_{2,N}-Cyclus **63** in Ausbeuten von 13-41% synthetisiert werden, allerdings lediglich in racemischer Form. Die partielle Reisolierung des eingesetzten Norbornen-Derivats war nur in zwei Fällen (Einträge 2 und 3) erfolgreich, jedoch konnte zum ersten Mal Amid **117** in geringen Mengen (Einträge 1 und 2) isoliert werden. Eine Erklärung wie die Bildung dieses Amids vonstattengeht, kann nicht gegeben werden, jedoch soll im folgenden Abschnitt eine Überlegung zu diesem Sachverhalt gegeben werden. Da sich die Bildung von Amid **117** auf die beiden Fälle (Einträge 1 und 2) beschränkt, in welchen der Ligand auf Basis der Salicylsäure (**105**) aufgebaut wurde, könnte diese Struktureinheit möglicherweise eine Rolle spielen. Eine mögliche Koordination als zweizähniger Ligand ist über das Carbonylsauerstoffatom des Amids und das Sauerstoffatom des Esters grundsätzlich möglich,^[232] wobei sich ein sechsgliedriger Palladacyclus **PC** (Abb. 15) bilden könnte. Durch diese Koordination wäre es denkbar, dass der Ester aktiviert wird und der Palladacyclus **PC** als Acyldonor fungiert. Analog der Reaktion von Acylchlorid mit einem Palladiumkatalysator könnte durch Acylübertragung ein Komplex (siehe **KX**) gebildet werden, aus welchem die *N*-acylierte Verbindung **117** entsteht.^[233]

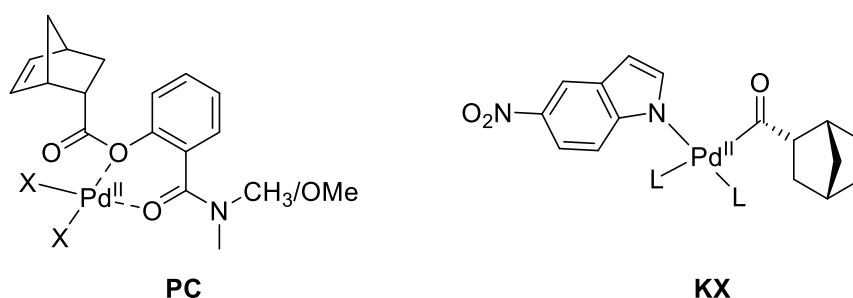


Abb. 15: Strukturen postulierter Intermediate in der *N*-Acylierung von 5-Nitroindol (**16**).

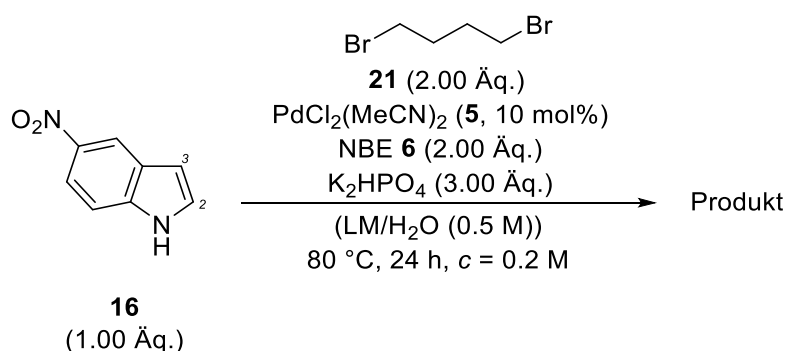
Die unterschiedlichen Mengen in der Reisolierung der beiden NBE-Derivate **112** und **113** könnte unter Umständen mit der unterschiedlichen Stabilität des Amids **112** gegenüber dem *Weinreb*-Amid **113** zusammenhängen.

Einfluss des Lösungsmittels auf die katalytische Reaktion

An dieser Stelle soll auf die Rolle des Lösungsmittels in der katalytischen Reaktion und auf zugehörige Experimente näher eingegangen werden. Beim eingesetzten *N,N*-Dimethylacetamid handelt es sich um ein koordinierendes Lösungsmittel, welches die Rolle als Ligand am Palladium einnehmen kann. In Anbetracht dessen, dass planmäßig die dirigierende Gruppe eines chiralen NBE-Derivats an das Palladiumzentrum koordinieren soll, steht die Verwendung eines koordinierenden Lösungsmittels im Widerspruch dazu. Als erstes wurde überprüft, welchen Effekt die Verwendung eines nicht-koordinierenden Lösungsmittels wie 1,2-Dichlorethan (DCE) auf die katalytische Reaktion hat.^[234]

Kurz nach Reaktionsbeginn kam es zur Bildung eines schwarzen Niederschlags und nach 24 Stunden Reaktionszeit und anschließender Aufarbeitung konnte mittels NMR nur das Edukt nachgewiesen werden (Tabelle 8 Eintrag 1). Bei dem schwarzen Niederschlag handelt es sich um ausgefallenes Palladium(0), welches katalytisch inaktiv ist, und somit kann kein Umsatz stattfinden. Das Ausfallen des Pd-Katalysators ist vermutlich auf die fehlende stabilisierende Koordination des Lösungsmittels zurückzuführen.^[235,236]

Tabelle 8: Test von DCE als Lösungsmittel (LM) in der katalytischen Reaktion.



| Eintrag | LM | Additiv | Kommentar | Produkt |
|---------|-----|----------------------------------|--|--------------------------------|
| 1 | DCE | / | Pd _(schwarz) ↓ | / |
| 2 | DCE | DMA (2.00 Äq.) | / | 20% C ₂ 118 |
| 3 | DCE | DMA (2.00 Äq.) TBAB (20 mol%) | / | 21% C _{2,3} 24 |
| 4 | DCE | DMA (2.00 Äq.) KBr (1.00 Äq.) | / | 22% C ₂ 118 |
| 5 | DCE | DMA (2.00 Äq.) | Cs ₂ CO ₃ (2.00 Äq.) als Base | 27% C _N 119 |
| 6 | DCE | DMA (2.00 Äq.) | KOAc (4.00 Äq.) als Base | / |

Zur Verifizierung dieser Hypothese wurden im nächsten Experiment zwei Äquivalente DMA zugegeben (Eintrag 2), woraufhin kein schwarzer Niederschlag ausgefiel. Interessanterweise wurde in diesem Fall das C2-monosubstituierte Indol **118** in 20% Ausbeute erhalten. Das C2-Produkt zeigt, dass die Katalyse stattfand und bestätigte die vorherige Überlegung. Unter Zugabe von 20 mol% TBAB (Eintrag 3) erfolgte die Cyclisierung zum C_{2,3}-Produkt **24** in 21% und im Falle der Zugabe von einem Äquivalent Kaliumbromid (Eintrag 4) konnte erneut das C2-Produkt **118** in 22% Ausbeute erhalten werden. Beim Test weiterer Basen (Einträge 5 und 6) konnte lediglich bei der Verwendung von Cs₂CO₃ das *N*-alkylierte Produkt **119** erhalten werden.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden weitere Lösungsmittel auf die gleiche Weise getestet und die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Fortsetzung der Lösungsmittel-Untersuchung (siehe Tabelle 8).

| Eintrag | LM | Additiv | Kommentar | Produkt |
|---------|------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| 1 | MeCN | / | / | 17% C _{2,3} 24 |
| 2 | DMF | / | / | 11% Formiat-C ₂ 120 |
| 3 | 1,4-Dioxan | / | Pd _(schwarz) ↓ | / |
| 4 | Diglyme | / | Pd _(schwarz) ↓ | / |
| 5 | 1,4-Dioxan | DMA (2.00 Äq.) | / | / |
| 6 | Diglyme | DMA (2.00 Äq.) | / | 12% C _{2,3} 24 |
| 7 | 1,4-Dioxan | DMA (2.00 Äq.) TBAB (20 mol%) | / | / |
| 8 | Diglyme | DMA (2.00 Äq.) TBAB (20 mol%) | / | / |

Bei der Untersuchung von vier weiteren Lösungsmitteln (Einträge 1-4), konnten in zwei Fällen (Einträge 1 und 2) bereits Produkte isoliert werden, welche zunächst die C2-Alkylierung unter Pd/NBE-Katalyse durchlaufen haben. Neben der Bildung des bekannten C_{2,3}-Cyclus **24**, konnte unter Verwendung von DMF (Eintrag 2) Formiat **120** erhalten werden (Abb. 16).

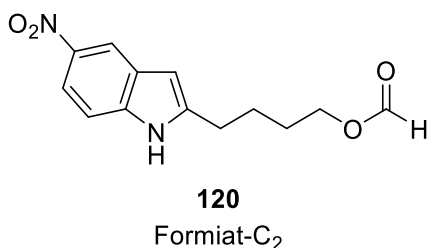
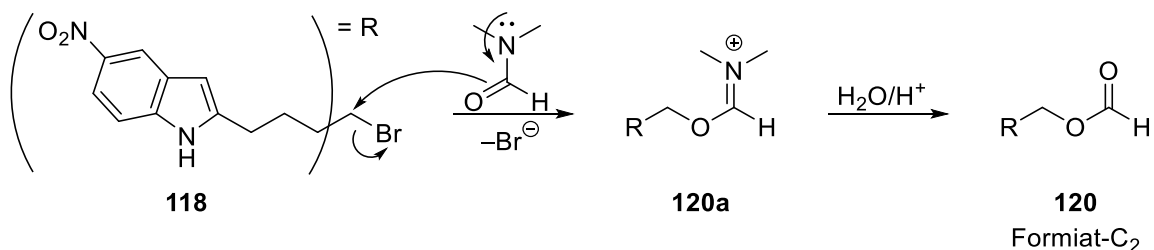


Abb. 16: Struktur des Formiats **120**.

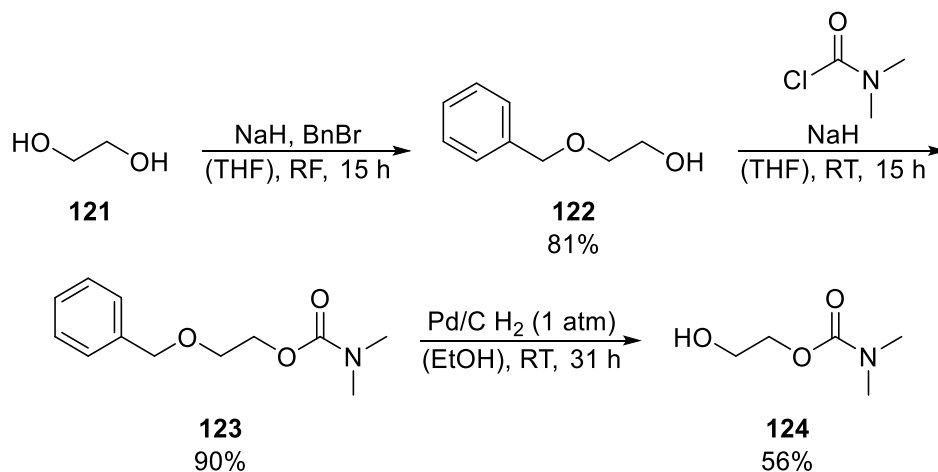
Die Bildung des Formiats **120** ist auf einen nucleophilen Angriff des Carbonylsauerstoffatoms von DMF^[237] auf das zweite Bromid der C₂-Verbindung **118** zurückzuführen. Im Anschluss an die Substitution kommt es zur Hydrolyse des gebildeten Iminiumions **120a** zu **120** (Schema 72). Bekannt ist diese nucleophile Reaktivität des *N,N*-Dimethylformamids vor allem aus der *Vilsmeier-Haack*-Reaktion, im ersten Schritt der Bildung des *Vilsmeier*-Reagenzes.^[238,239]



Schema 72: Mechanismus zur Bildung von Formiat **120**.

Im Falle von 1,4-Dioxan (Eintrag 3) und Diglyme [Bis(2-methoxyethyl)ether; Eintrag 4] als Lösungsmittel kam es, wie bei 1,2-Dichlorethan, zur Ausfällung des Pd-Katalysators. Durch die Zugabe von zwei Äquivalenten DMA (Einträge 5 und 6) konnte zumindest im Fall von Diglyme der gewünschte C_{2,3}-Cyclus **24** in geringer Ausbeute erhalten werden. Bei der Zugabe von 20 mol% von TBAB (Einträge 7 und 8) konnte kein Produkt synthetisiert werden.

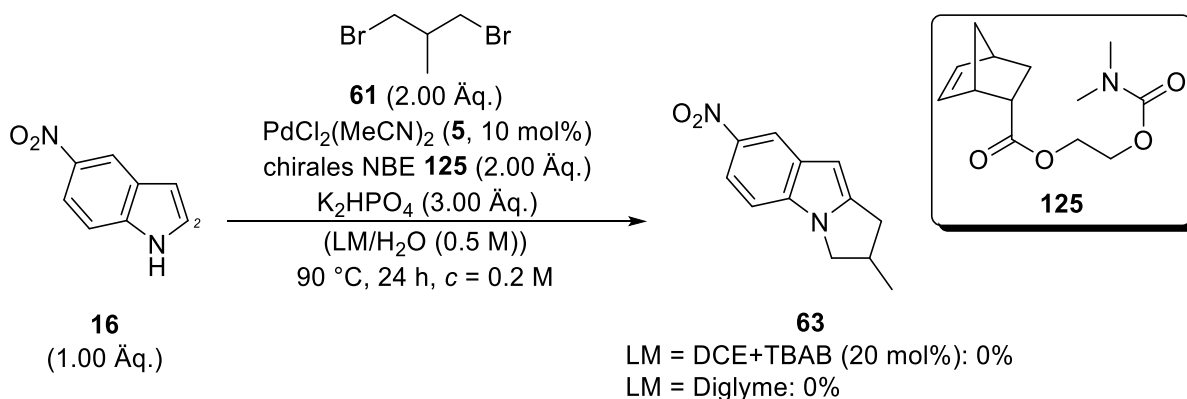
Ausgehend von Ethylenglycol (**121**) wurde zunächst eine der Alkoholgruppen mit Hilfe einer *Williamson*-Ethersynthese^[240] benzylgeschützt (**122**, Schema 73).^[241] Im nächsten Schritt wurde die freie Hydroxygruppe mittels Dimethylcarbamoylchlorid in das Carbamat **123** überführt.



Schema 73: Synthese des Carbamats **124** ausgehend von Ethylenglycol (**121**) in drei Schritten; BnBr = Benzylbromid.

Die Entschützung zum Alkohol **124** erfolgt klassisch über eine Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle.^[242]

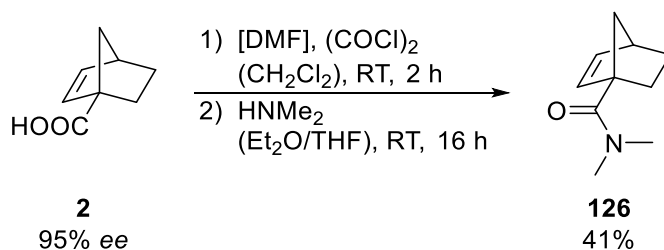
Die Synthese des chiralen NBE-Derivats **125** erfolgte ebenfalls über eine Kupplung mit EDCI in 86% Ausbeute und einer Reaktionszeit von 17 Stunden (siehe Tabelle 6). Beim Test von Norbornen **125** in der Katalyse wurde in zwei Experimenten die beiden Lösungsmittel [DCE+TBAB (20 mol%) und Diglyme] verwendet. Es erfolgte keine Zugabe von DMA, da im Idealfall die Carbamat-Gruppe an das Palladiumzentrum koordiniert (Schema 74).



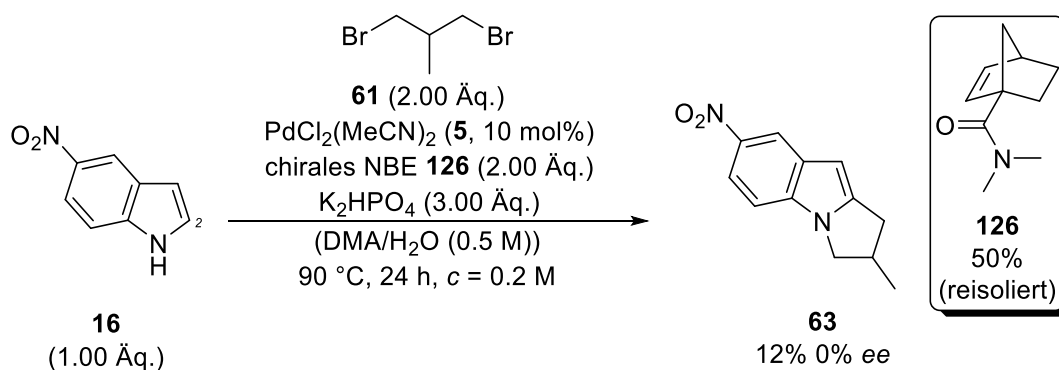
Schema 74: Test des chiralen NBE-Derivats **125** in der Katalyse mit 5-Nitroindol (**16**) und Dibromid **61** unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel (LM).

In keinem der beiden Versuche mit den neuen Lösungsmittel-Additiv-Kombinationen konnte Produkt nachgewiesen werden.

Nach der erfolgreichen Synthese der (1*R*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carbonsäure (**2**) in einer optischen Reinheit von 95% wurde das entsprechende Dimethylamid **126** aus dem *in situ* gebildeten Säurechlorid^[218] hergestellt (Schema 75).

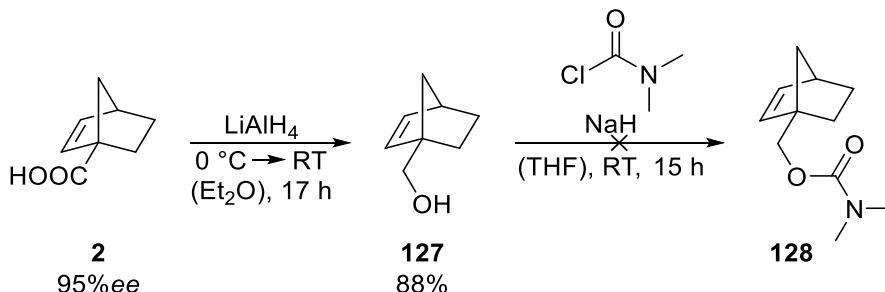


Schema 75: Synthese des Norbornendimethylamids **126** aus (1*R*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carbonsäure (**2**). Beim Test des Norbornen-Derivats **126** in der katalytischen Reaktion konnte erneut nur eine racemische Mischung des C_{2,N}-Cyclus **63** in geringer Ausbeute erhalten werden und vom Norbornenamid **126** konnte lediglich die Hälfte reisoliert werden (Schema 76).



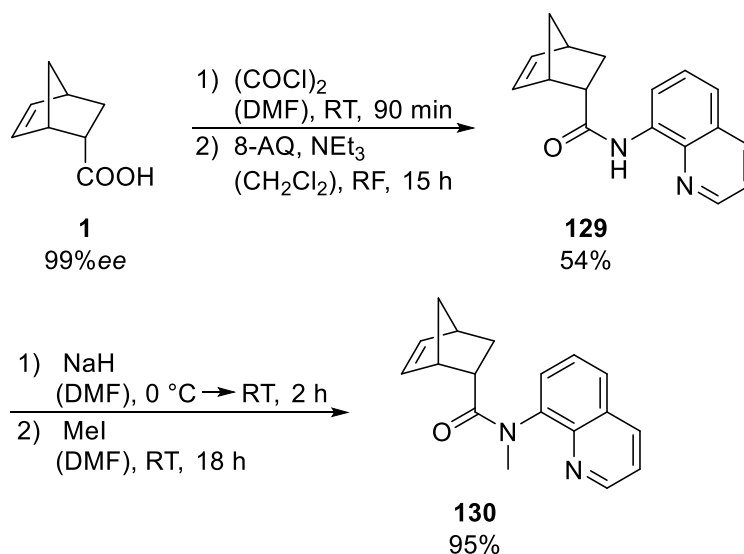
Schema 76: Test des chiralen NBE-Derivats **126** in der Katalyse mit 5-Nitroindol (**16**) und Dibromid **61**.

Um der dirigierenden Gruppe mehr Spielraum zu geben, wurde zunächst der entsprechende Alkohol **127** mittels LiAlH₄-Reduktion synthetisiert (Schema 77).^[218] Der Versuch, das entsprechende Dimethylcarbamat **128** herzustellen, scheiterte jedoch.



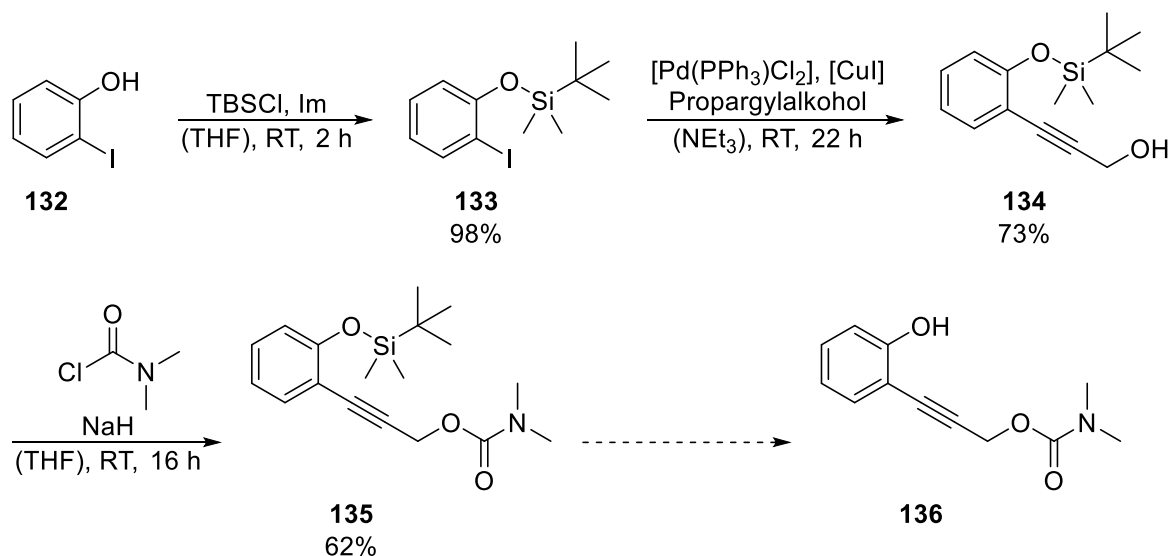
Schema 77: Gescheiterte Synthese des Carbamats **128** nach erfolgter Reduktion von **2** zu **127**.

Ausgehend von (1*S*,2*S*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure (**1**) wurde zunächst mit 8-Aminoquinolin (8-AQ) über das *in situ* gebildete Säurechlorid das NBE-Derivat **129** hergestellt (Schema 78).^[243] Um mögliche Komplikationen mit der NH-Bindung auszuschließen, wurde zudem das entsprechende tertiäre Amid **130** durch Methylierung mit Methyljodid synthetisiert.^[244] Die Variante, in welcher zunächst 8-AQ zum *N*-Methyl-8-aminoquinolin (**131**, siehe Experimenteller Teil)^[245] umgesetzt wird und anschließend das Amid gebildet wird, scheiterte im letzten Schritt.



Schema 78: Synthese der Amide **129** und **130** ausgehend von Norbornensäure **1**.

Angelehnt an unsere Arbeit zur CH-Oxygenierung durch einen chiralen Mangan-Porphyrin-Komplex,^[246] sollte ein NBE-Derivat mit einem Alkinlinker synthetisiert werden. Beginnend mit 2-Iodphenol (**132**) wurde zunächst der Alkohol mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) und Imidazol (Im) zum geschützten Aromaten (**133**) umgesetzt (Schema 79).^[247]



Schema 79: Unvollständige Synthese des Alkohols **136** mit DG an einem Alkinlinker.

Die Anbringung der Alkineinheit erfolgte durch eine *Sonogashira*-Kupplung^[248] mit Propargylalkohol zu **134** in 73% Ausbeute nach einer Vorschrift von *Yoshida et al.*^[249] Die Darstellung des Carbamats **135** erfolgte erneut unter der Verwendung des entsprechenden Carbamoylchlorids. Jedoch konnte die weitere Synthese zum ungeschützten Alkohol **136** und Norbornen-Derivat aus zeitlichen Gründen nicht fertig gestellt werden. Ebenso konnten die in Schema 78 synthetisierten Norbornenamide **129** und **130** nicht mehr in der katalytischen Reaktion getestet werden.

7.10 Synthese weiterer Liganden auf Basis chiraler Naturstoffe

In diesem Abschnitt werden Synthesen weiterer potentieller Liganden für die asymmetrische katalytische Reaktion beschrieben, welche als Edukte auf kommerziell erhältliche Verbindungen aus dem chiralen Pool zurückgriffen. Eine interessante Gruppe stellen hierbei die bicyclischen Terpenoide auf Basis eines Bornan-Gerüsts dar (Abb. 17).

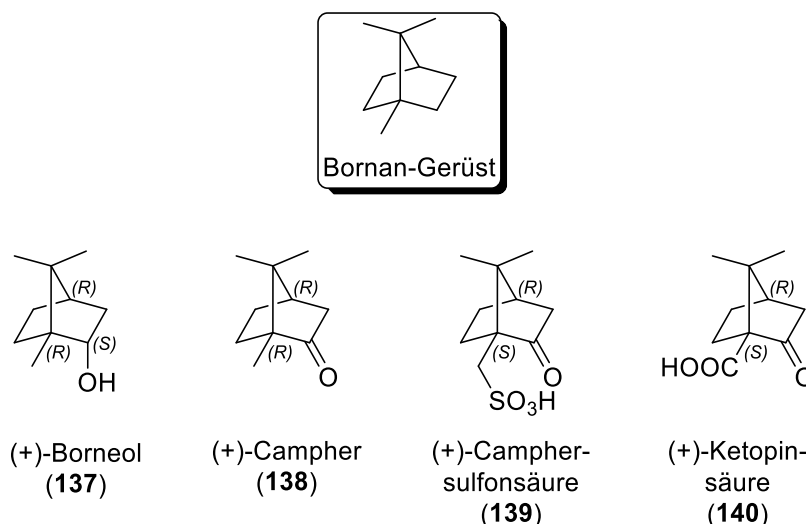
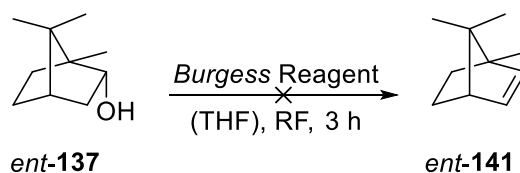


Abb. 17: Auswahl jeweils eines Enantiomers verschiedener bicyclischer Terpenoide auf Basis des Bornans.

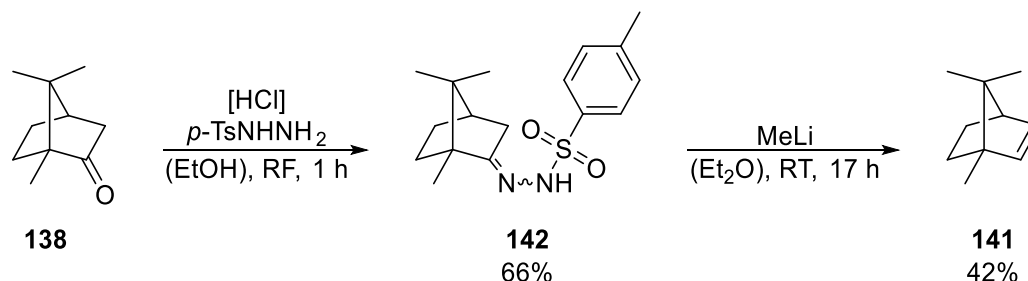
Die bekanntesten Verbindungen hierbei sind zum einen das Borneol (**137**) und zum anderen der Campher (**138**), welche beide u.a. in verschiedenen Arten des Campherbaums zu finden sind. Ausgehend von Campher (**138**) lassen sich zudem Camphersulfonsäure (**139**) und Ketopinsäure (**140**) herstellen.^[250,251]

Um testen zu können, ob ein Bornan-Derivat in der Lage ist, die Rolle des Norbornens in der katalytischen Reaktion zu übernehmen, muss zunächst eine Doppelbindung in das Molekül eingebracht werden. Ein Versuch das Bornylen (*ent*-**141**) über eine *syn*-selektive Eliminierung von Wasser unter Verwendung des *Burgess*-Reagenzes^[252] aus (*ent*)-Borneol (*ent*-**137**) zu synthetisieren, war nicht erfolgreich (Schema 80).



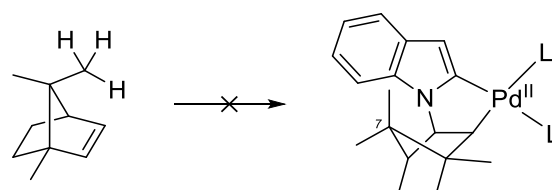
Schema 80: Gescheiterter Versuch der Eliminierung zur Doppelbindung.

In einem zweiten Versuch wurde ausgehend von (+)-Campher (**138**) zunächst das Tosylhydrazon **142** nach einer Vorschrift von *Barton et al.*^[253] hergestellt (Schema 81). Durch eine *Shapiro*-Reaktion^[254] wurde im nächsten Schritt die Doppelbindung eingeführt und Bornylen (**141**) in 42% erhalten.^[255]



Schema 81: Synthese von Bornylen (**141**) ausgehend von (+)-Campher (**138**), über Tosylhydrazon **142**.

Beim Einsatz von Bornylen (**141**) in der Standardtestreaktion (siehe Tabelle 4 Eintrag 3), wurde keinerlei Edukt umgesetzt. Der wahrscheinlichste Grund für das Ausbleiben einer Reaktion dürfte im Aminopalladierungsschritt liegen, der stets von der *exo*-Seite erfolgt, die aber von der C7-Methylgruppe blockiert wird (Schema 82).



Schema 82: Abschirmung der *exo*-Seite der Doppelbindung und Verhinderung der Aminopalladierung.

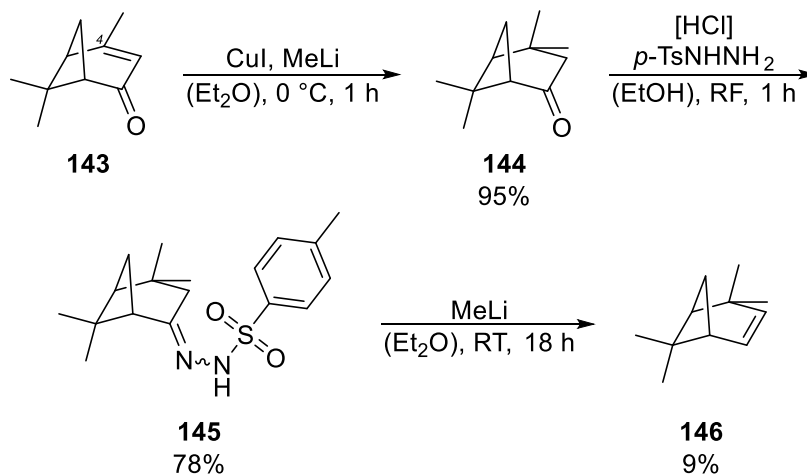
Aufgrund dieses Ergebnisses wurden keine weiteren Reaktionen und Synthesen mit und zu Bornan-Derivaten durchgeführt.

Eine weitere interessante, kommerziell erhältliche Verbindung auf Basis eines Monoterpens ist Verbenon (**143**), wobei es sich um das Oxoderivat von α -Pinen handelt.^[250] Um daraus einen potentiellen Liganden für die katalytische Reaktion herzustellen, müssen mehrere Bedingungen erfüllt werden:

- Doppelbindung für Aminopalladierungsschritt
- Spannung im Molekül nötig für Reaktivität \rightarrow Bicyclus
- Keine H-Atome in β -Position zur Unterdrückung der β -H-Eliminierung

Im ersten Schritt wurde eine Methylgruppe in 4-Position des (+)-Verbenons (**143**) über eine *Michael*-Addition^[256] angebracht. Um selektiv eine 1,4-Addition zu erzielen, wurde ein Cuprat verwendet, welches *in situ* gebildet wurde (Schema 83).^[257] Durch die Verwendung anderer Cuprate ist es leicht möglich den addierten Rest in 4-Position zu variieren. Für die Einführung der Doppelbindung wurde wie im Falle des Camphers (**138**) vorgegangen. Zunächst erfolgte

die Bildung des Tosylhydrazons **145**, bevor dieses zum (1*R*,5*S*)-4,4,6,6-Tetramethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en (**146**) umgewandelt wird.



Schema 83: Synthese von (1*R*,5*S*)-4,4,6,6-Tetramethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en (**146**) ausgehend von (+)-Verbenon (**143**) in drei Schritten.

Die niedrige Ausbeute im letzten Schritt ist auf die Flüchtigkeit der Verbindung zurückzuführen. Im Test unter Standardbedingungen (siehe Tabelle 4 Eintrag 3) kam es erneut zu keinerlei Umsatz des Edukts.

7.11 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte auf Grundlage der bereits durchgeführten C2-Alkylierung von Indolen^[152] eine katalytische asymmetrische Variante dieser Methode entwickelt werden, in welcher die chirale Induktion über chirale Norbornen-Derivate mit dirigierenden (Abb. 18, **XV**) oder sterisch anspruchsvollen Gruppen (Abb. 18, **XVI**) erfolgt.

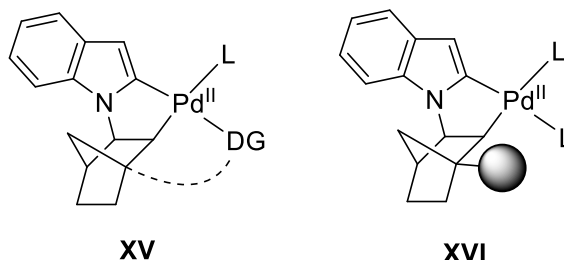


Abb. 18: Schematische Darstellung zweier Palladacyclen unter Verwendung chiraler NBE-Derivate mit dirigierenden (**XV**) oder sterisch anspruchsvollen Gruppen (**XVI**).

Als zentrale Ligandvorläufer kamen die beiden Norbornensäuren **1** und **2** zum Einsatz, bei gleichzeitiger Verwendung der abgebildeten *meso*-Dibromide **61**, **67**, **70** und **82** als Alkylierungsmittel zur Umgehung der 50%-Limitierung einer klassischen kinetischen Racematspaltung (Abb. 19).

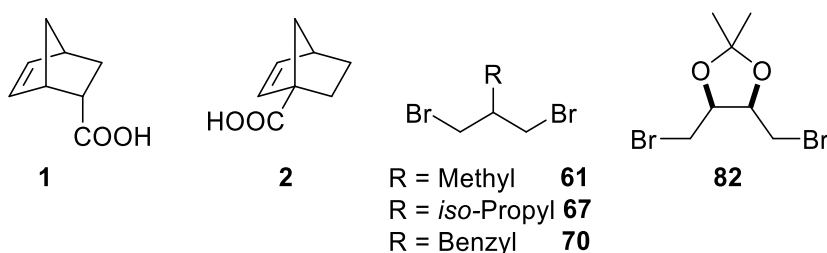
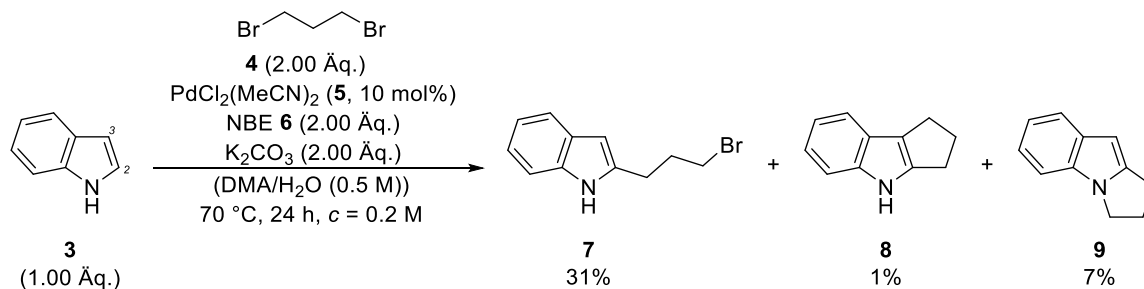


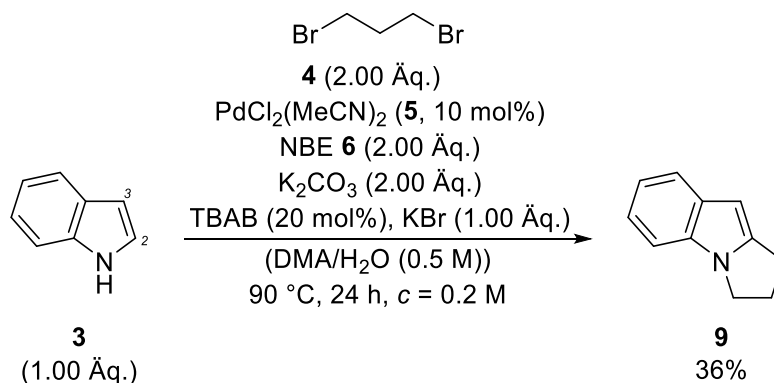
Abb. 19: Strukturen der Ligandvorläufer **1** und **2**, sowie der *meso*-Dibromide **61**, **67**, **70** und **82**.

Zu Beginn wurden zunächst die Reaktionsbedingungen für die Verwendung von Dibromiden in der katalytischen Reaktion untersucht. Hierfür wurde zunächst Indol (**3**) mit 1,3-Dibrompropan (**4**) unter den publizierten Bedingungen^[152] getestet. In diesem ersten Versuch (Schema 84) konnte das C2-monosubstituierte Produkt **7** in 31% erhalten werden, neben geringen Mengen der cyclisierten Verbindungen **8** und **9**.



Schema 84: Katalytische Reaktion mit Indol (**3**) und 1,3-Dibrompropan (**4**) unter bekannten Bedingungen.

Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 90 °C resultierte in einer Verschiebung von Monoalkylierung hin zur Cyclisierung, wobei der C_{2,N}-Cyclus **9** bevorzugt gebildet wurde. Durch die Verwendung von Additiven konnte die Ausbeute des C_{2,N}-Cyclus **9** auf ein Maximum von 36% erhöht werden (Schema 85).



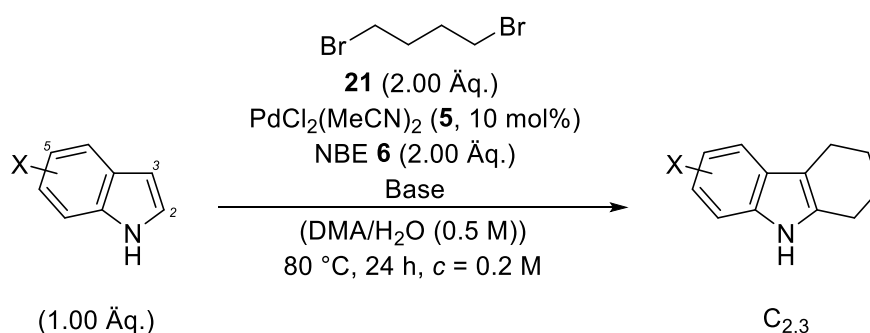
Schema 85: Optimierte Bedingungen in der katalytischen Reaktion von Indol (**3**) und 1,3-Dibrompropan (**4**).

In der ersten Arbeit zur C2-Alkylierung von Indolen,^[152] konnte die Ausbeute durch Verwendung von 5-Nitroindol (**16**) um 23% gesteigert werden (K₂HPO₄ als Base, um eine N-Alkylierung zu vermeiden). Aus diesem Grund wurde dieses Indol ebenfalls unter den optimierten Bedingungen (siehe Schema 85) mit 1,3-Dibrompropan (**4**) getestet, wobei jedoch nur eine Ausbeute von 39% des N,2-disubstituierten Produkts **63** erhalten wurde. Bei der Verwendung des *Boc*-geschützten Tryptophanethylesters **12** konnte unter angepassten Reaktionsbedingungen (siehe Tabelle 3) im besten Fall 27% des cyclisierten Tryptophans **15** synthetisiert werden. Beim Austausch von 1,3-Dibrompropan (**4**) mit dem homologen 1,4-Dibrombutan (**21**) konnte im ersten Versuch für Indol (**3**) eine Ausbeute von 31% an C_{2,3}-Cyclus **22** und für 5-Nitroindol (**16**) 56% an C_{2,3}-Cyclus **24** unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen (Sche-

ma 85) erzielt werden. Im Falle des 5-Nitroindols (**16**) konnte zudem zum ersten Mal ein voller Umsatz erreicht werden, weshalb weitere Untersuchungen in Kombination mit 1,4-Dibrombutan (**21**) durchgeführt wurden. Die Aufklärung der Selektivitäten im Ringschluss für den 5- und Sechsring wurden in den Abschnitten 7.1 und 7.4 näher erläutert und beruhen auf DFT-Berechnungen von *Yadong et al.*^[182]

Nach kurzweiligen Optimierungsversuchen konnte eine allgemeine Versuchsvorschrift formuliert werden, auf deren Basis, die in Tabelle 10 aufgeführten Tetrahydrocarbazole synthetisiert werden konnten.

Tabelle 10: Reaktionsbedingungen zur Synthese der Tetrahydrocarbazole.

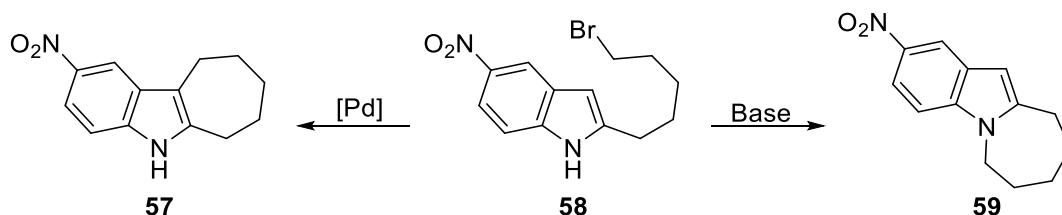


| Eintrag | X | Base | C _{2,3} -Produkt | Ausbeute [%] |
|---------|-------------------|--|---------------------------|--------------|
| 1 | H | K ₂ CO ₃ (2.00 Äq.) | 22 | 31 |
| 2 | 5-NO ₂ | K ₂ HPO ₄ (3.00 Äq.) | 24 | 68 |
| 3 | 5-CN | K ₂ HPO ₄ (3.00 Äq.) | 41 | 60 |
| 4 | 5-CF ₃ | K ₂ HPO ₄ (3.00 Äq.) | 42 | 38 |
| 5 | 5-Cl | K ₂ CO ₃ (2.00 Äq.) | 44 | 58 |
| 6 | 5-Br | K ₂ CO ₃ (2.00 Äq.) | 45 | 47 |
| 7 | 5-COOMe | K ₂ HPO ₄ (3.00 Äq.) | 46 | 31 |
| 8 | 5-COO'Bu | K ₂ HPO ₄ (3.00 Äq.) | 47 | 56 |
| 9 | 4-NO ₂ | K ₂ HPO ₄ (3.00 Äq.) | 48 | 55 |
| 10 | 4-CN | K ₂ HPO ₄ (3.00 Äq.) | 49 | 50 |
| 11 | 6-NO ₂ | K ₂ HPO ₄ (3.00 Äq.) | 51 | 58 |
| 12 | 6-CN | K ₂ HPO ₄ (3.00 Äq.) | 52 | 56 |
| 13 | 6-Cl | K ₂ CO ₃ (2.00 Äq.) | 53 | 53 |

Es zeigte sich, dass elektronenziehende Gruppen einen positiven Effekt auf die katalytische Reaktion besitzen, wohingegen elektronenreiche Indole wie 5-Methoxyindol (**26**) keinerlei Umsatz ergaben.

Eine mögliche Erklärung für die bessere Reaktion bei der Verwendung von 1,4-Dibrombutan (**21**) gegenüber 1,3-Dibrompropan (**4**) liegt mutmaßlich in der *in situ* Bildung von Allylbromid (**54**) beim Einsatz des letzteren Alkylierungsmittels. Allylbromid bildet mit dem Pd-Katalysator einen η^3 -Komplex und blockiert das Palladium für die Reaktion mit dem eigentlichen Alkylierungsmittel. In einem Versuch zur Synthese des 6-Nitrotetrahydrocarbazols **24** (siehe Tabelle 10 Eintrag 2) konnte die Cyclisierung durch Zugabe von zwei Äquivalenten Allylbromid (**54**) komplett unterdrückt werden. Jedoch wurden 25% des C2-allylierten Indols **55** erhalten.

Zur Synthese eines Siebenrings wurde 1,5-Dibrompentan (**56**) als Alkylierungsmittel unter den Bedingungen der Tetrahydrocarbazol-Synthese (siehe Tabelle 10) mit 5-Nitroindol (**16**) umgesetzt, wobei in diesem Fall primär die Monoalkylierung zu **58** in 53% stattfand und lediglich 10% C_{2,3}-Produkt **57** gebildet wurden. Je nach Reaktionsführung (siehe Abschnitt 7.6) kann ausgehend von C2-monoalkyliertem Indol **58** der Ringschluss sowohl zum Stickstoff, als auch zu C3 erfolgen (Schema 86).



Schema 86: Regioselektive Cyclisierung ausgehend von **58** in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen.

Vor dem Test chiraler NBE-Derivate in der katalytischen Reaktion, wurden zunächst die entsprechenden *meso*-Dibromide, **61**, **67**, **70** und **82** mit Norbornen (**6**) getestet (Abb. 20).

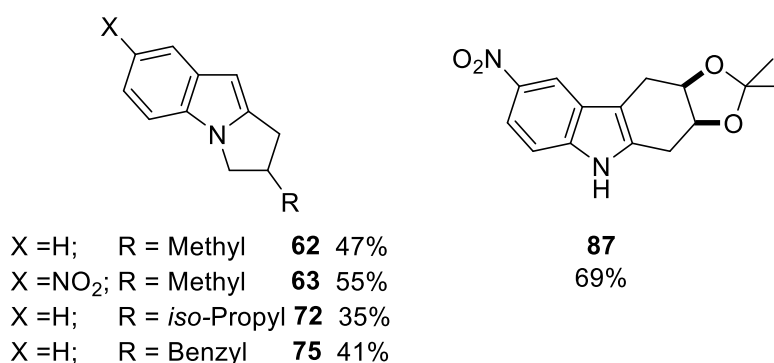
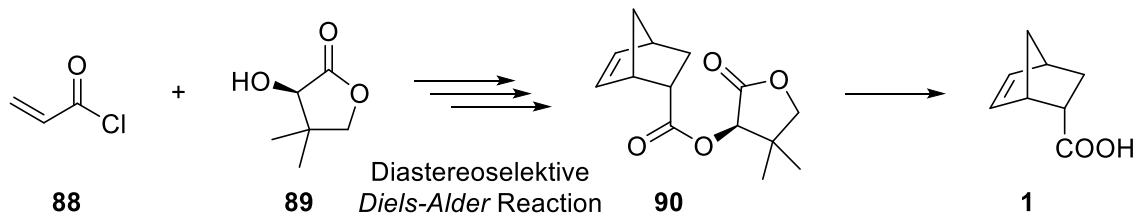


Abb. 20: Strukturen der Cyclisierungsprodukte bei Verwendung von *meso*-Dibromverbindungen.

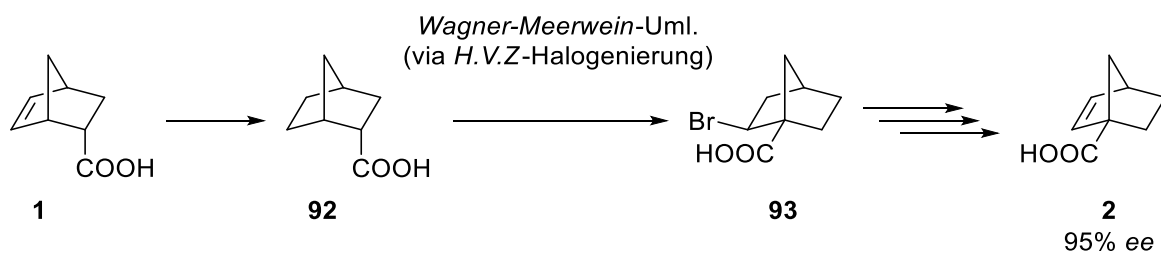
Im Allgemeinen verlief der Ringschluss zum Fünfring besser mit einem in 2-Position substituierten Dibromid als bei Verwendung von 1,3-Dibrompropan (**4**). Im Falle der Sechsring-Cyclisierung gab es keine Verbesserung, verglichen zum 6-Nitrotetrahydrocarbazol **87** (68% Ausbeute).

Die Synthese des ersten zentralen Ligandvorläufer der (1*S*,2*S*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure (**1**) erfolgte ausgehend von Acryloylchlorid (**88**) in drei Schritten über eine diastereoselektive *Diels-Alder*-Reaktion, unter Mithilfe von (*R*)-Pantolacton (**89**) in der Rolle des chiralen Auxiliars (Schema 87).



Schema 87: Synthese von Norbornensäure **1** mittels diastereoselektiver *Diels-Alder*-Reaktion.

Gemäß einer linearen Syntheseroute diente Norbornensäure **1** als Edukt für die Synthese des zweiten zentralen Norbornens, der (1*R*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carbonsäure (**2**). In diesem Abschnitt stellt die *Wagner-Meerwein*-Umlagerung den Schlüsselschritt dar, wobei diese zunächst durch eine *Hell-Volhard-Zelinsky*-Reaktion induziert wird (Schema 88).



Schema 88: Synthese von Norbornensäure **2** mit einer *Wagner-Meerwein*-Umlagerung als Schlüsselschritt.

Ein Problem, welches während der Umlagerung auftrat, war der nicht nachvollziehbare Abfall des Enantiomerenüberschusses in einen Bereich von 7-89%. Eine erste Maßnahme zur Verbesserung war eine Umkristallisation aus *n*-Hexan, wobei die enantiomerenreinere Fraktion in der Mutterlauge verblieb. Diese Methode eignet sich jedoch nur, sofern die *ee*-Abnahme in geringem Maße auftritt. Entscheidend zum Erhalt der optischen Reinheit während der Umlagerung war die Absenkung der Reaktionstemperatur von ursprünglich 90 °C auf 50 °C, wodurch ein *ee* von 95% erzielt werden konnte.

Ausgehend von (1*S*,2*S*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure (**1**) und (1*R*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carbonsäure (**2**) wurden verschiedene Norbornen-Derivate synthetisiert, um im Anschluss in der katalytischen Reaktion mit einem *meso*-Dibromide getestet zu werden.

Beginnend mit Norbornensäure **1** ließ sich mittels LiAlH₄-Reduktion der entsprechende Alkohol **100** herstellen, aus welchem in einem Schritt verschiedene Ester, welche weitere funktionelle Gruppen tragen können, synthetisiert wurden (Abb. 21). Unter den einzelnen Norbornenen ist angegeben, ob eine Produktbildung (PB) stattgefunden hat und im positiven Fall der entsprechende Enantiomerenüberschuss des jeweiligen alkylierten Indols. Für die beiden Norbornene **100** und **103** wurde zwar ein Produkt erhalten, jedoch nur in racemischer Form.

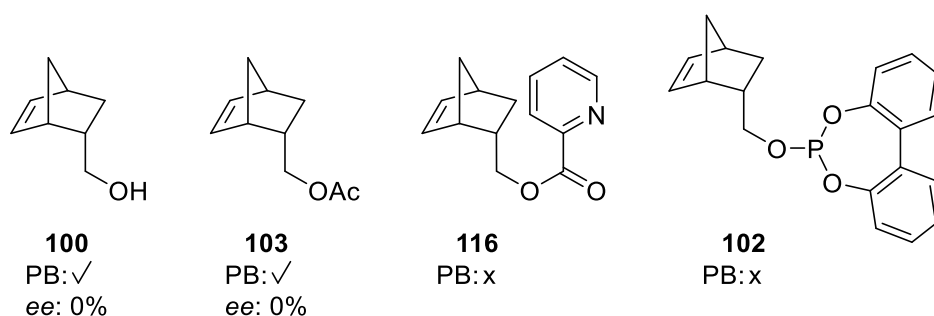


Abb. 21: Strukturen von der NBE-Ester **102**, **103** und **116** basierend auf NBE-Alkohol **100**; PB: Produktbildung.

Bei der Verwendung von (1*S*,2*S*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure (**1**) als Edukt ließen sich weitere NBE-Derivate einfach in einem Schritt mit Hilfe von Kupplungsreagenzien, wie EDCI, oder über das entsprechende Säurechlorid herstellen (Abb. 22).

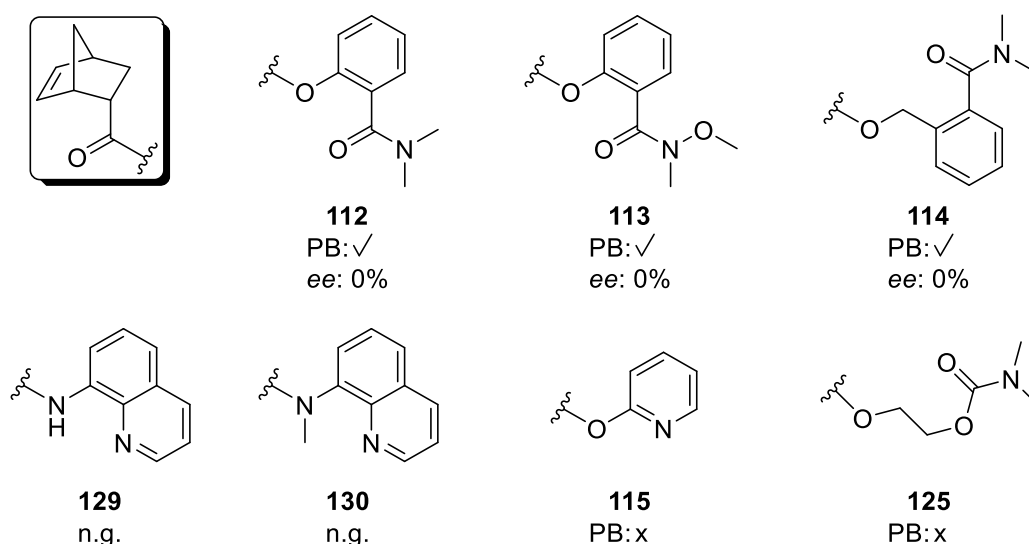


Abb. 22: Strukturen der NBE-Derivate basierend auf Norbornensäure **1**; n.g.: nicht getestet.

Von den getesteten NBE-Derivaten konnte nur für die oberen drei Verbindungen ein Alkylierungsprodukt als Racemat isoliert werden.

Im ersten Durchgang der Synthese von (1*R*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carbonsäure (**2**) konnte ein Enantiomerenüberschuss von 85% erreicht werden, und der entsprechende Methyl-ester **99** wurde unter Verwendung der Dibromide **61** und **82** getestet, um eine erste Information zu erhalten. In beiden Fällen wurden die entsprechenden Produkte **62** und **87** in geringen Ausbeuten und nahezu racemischer Form erhalten (Abb. 23).

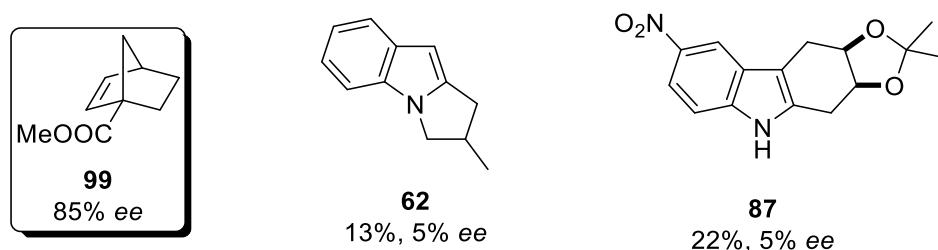
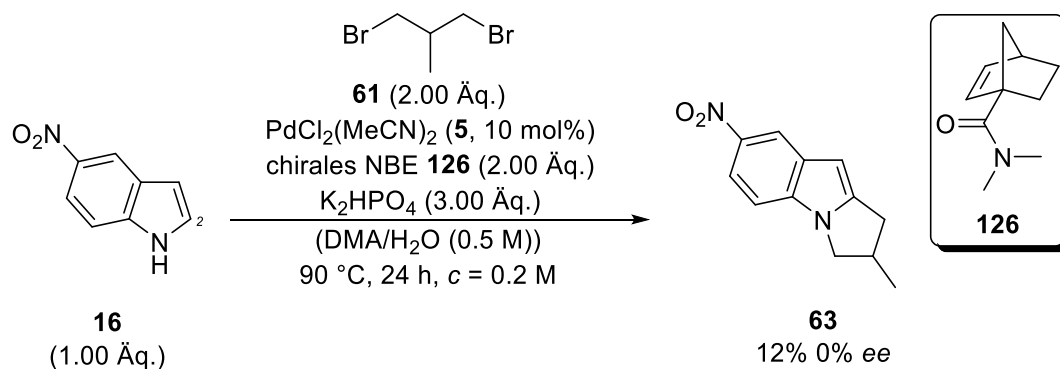


Abb. 23: Produkte der katalytischen Reaktion mit Methyl-ester **99** als Ligand.

Aufgrund der Probleme bei der Synthese der (1*R*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carbonsäure (**2**) in enantiomerenreiner Form konnte lediglich das Norbornen **126** in der katalytischen Reaktion getestet werden, wobei erneut die Ausbeute an C_{2,N}-Produkt **63** sehr gering und racemisch war (Schema 89).



Schema 89: Test des chiralen NBE-Derivats **126** in der Katalyse mit 5-Nitroindol (**16**) und Dibromid **61**.

Neben Norbornen-basierenden Liganden wurden die Verbindungen **141** und **146** synthetisiert und getestet, welchen ein Bornan- oder Pinan-Gerüst zugrunde liegt (Abb. 24). Der Vorteil hierbei liegt darin, dass die entsprechenden Edukte (+)-Campher (**138**) und (+)-Verbenon (**143**) bereits enantiomerenrein in der Natur vorkommen und kommerziell erhältlich sind.

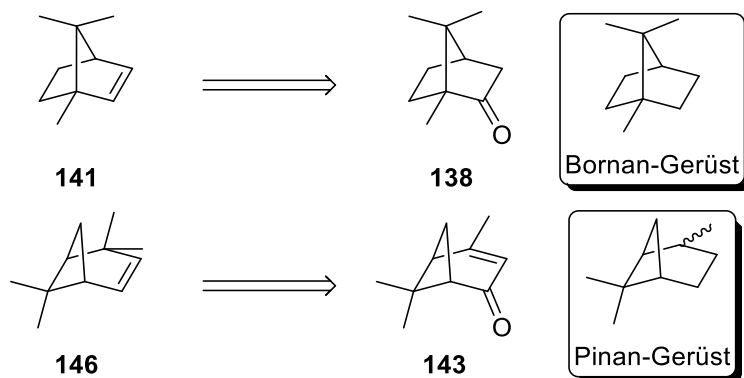


Abb. 24: Strukturen der alternativen Liganden **141** und **146** mit den chiralen Edukten **138** und **143**.

Beim Test in der katalytischen Reaktion von 5-Nitroindol (**16**) und 1,4-Dibrombutan (**21**) wurde jedoch keinerlei Edukt umgesetzt, weshalb keine weiteren Untersuchungen zu diesen Verbindungsklassen unternommen wurden.

II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Methoden

1.1 Vorbemerkung

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden in zuvor im Vakuum ausgeheizten Glasgeräten unter Argon-Schutzgasatmosphäre durchgeführt.

1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Für luft- oder feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden Tetrahydrofuran (THF), Diethylether (Et₂O) und Dichlormethan (CH₂Cl₂) durch eine Lösungsmittelreinigungsanlage SPS 800 der Firma *MBraun* gereinigt. Als Inertgas wurde Argon verwendet. Zur Entfernung des Wassers wurden folgende Kolonnen verwendet:

Dichlormethan: *Merck Emsure*[®], p.a., 99.8%, < 0.03% H₂O, Säule 2 × MB-KOL-A.

Diethylether: *Merck Emsure*[®], p.a., 99.7%, < 0.03% H₂O, Säule 1 × MB-KOL-A, 1 × MB-KOL-M Typ 2.

Tetrahydrofuran: *Merck Emsure*[®], p.a., 99.8%, < 0.03% H₂O, Säule 2 × MB-KOL-M Typ 2.

Weitere trockene Lösungsmittel wurden von folgenden Firmen bezogen und in den angegebenen Qualitätsstufen ohne weitere Trocknung eingesetzt:

Dimethylacetamid: *Acros-Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% Wasser.

Dimethylformamid: *Acros-Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% Wasser.

Ethanol: *Acros-Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% Wasser.

Methanol: *Acros-Organics*, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% Wasser.

tert-Butanol: *Sigma-Aldrich*, anhydrous, 99.5%.

1,2-Dichlorethan: *Sigma-Aldrich*, anhydrous, 99.8%.

Lösungsmittel für feuchtigkeitsunempfindliche Reaktionen, Extraktionen, Säulen- und Dünnschichtchromatographie (DC) wurden nach einmaliger Destillation verwendet: Aceton, Dichlormethan, Diethylether, Ethylacetat (EA), *n*-Hexan (Hex), *n*-Pentan (P), Toluol (Tol).

Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, soweit nicht anders angegeben, ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Als Kältebäder wurden *Dewar*-Gefäße mit Eiswasser (0 °C), eine Aceton-Eis-Mischung (-10 °C), oder ein Eintauchkühler *HAAKE* EK90 (-25, -55 °C) eingesetzt. Als Heizbäder wurden Paraffinölbäder verwendet, deren Temperatur durch ein Kontaktthermometer überwacht wurde.

Prozentangaben beziehen sich sofern nicht anders angegeben auf Massenprozent. Die Laufmittel-Mischungsverhältnisse sind hingegen in Volumenanteilen angegeben. Bei Lösungen handelt es sich, wenn nicht anders angegeben, um gesättigte wässrige Lösungen. Das Einstellen von pH-Werten wurde mit Universalindikatorpapier (pH = 1-14) der Firma *Merck* durchgeführt. Es wurde in allen Fällen deionisiertes Wasser verwendet.

1.3 Analytische Methoden und verwendete Geräte

Flash- und Dünnschichtchromatographie

Für die qualitative Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigglasplatten der Firma *Merck* mit Fluoreszenzindikator (Glas, 0.25 mm Kieselgel, F₂₅₄) verwendet. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzdetektion im UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm oder durch Eintauchen der DC-Platten in Kaliumpermanganat-Lösung (1.0 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat, und 10 mL einer 1 M Natronlauge in 150 mL Wasser) und anschließende Wärmebehandlung (ca. 450 °C). Für säulenchromatographische Trennungen wurde sowohl Kieselgel der Firma *Merck* (230-400 mesh ASTM, Kieselgel 60, Korngröße 40-63 μm), als auch neutrales Aluminiumoxid der Firma *Merck* (70-230 mesh ASTM, Aluminiumoxid 90, aktiv neutral, Korngröße 63-200 μm) verwendet. Durchgeführt wurden diese als Flashchromatographie unter mittlerem Druck.

FT-IR-Spektroskopie

FT-IR-Spektren wurden auf einem Gerät des Typs 1600 FTIR der Firma *Perkin Elmer* direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren ATR aufgenommen. Die Intensitäten der Signale sind wie folgt abgekürzt: w (schwach), m (mittel), s (stark), vs (sehr stark).

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Alle HPLC-Messungen wurden an Geräten der Firma *Thermo-Fisher* (Ultimate 3000) gemessen. Als technische Komponenten wurden verwendet: Eine LPG3400 SD Pumpe, ein WPS-3000 SL ANALITICAL Probenentnehmer, ein TCC-3000 SD Säulenofen und ein DAD-3000 UV/Vis Detektor. Als chirale stationäre Phase wurden folgende Säulen verwendet: *Daicel* Chiralpak AS-H (250 \times 4.6 mm, 5 μm), *Daicel* Chiralcel OJ-H (250 \times 4.6 mm, 5 μm) sowie *Daicel* Chiralcel OJ-RH (150 \times 4.6 mm, 5 μm). Als Laufmittel wurden folgende Lösungsmittel verwendet:

n-Heptan: VWR, Prolabo, HiPerSolv CHROMANORM.

iso-Propanol: VWR, Prolabo, HiPerSolv CHROMANORM.

Acetonitril: VWR, Prolabo, HiPerSolv CHROMANORM.

Zudem wurde Reinstwasser Typ I verwendet, welches in einer Reinstwasseranlage des Typs Direct-Q 3UV (*Merck Millipore*) mit einem C18 Polisher LC-MS Filter gereinigt wurde. Lösungsmittelverhältnisse und Flussgeschwindigkeiten sind für die jeweiligen Verbindungen angegeben.

NMR-Spektroskopie

Die Messung von Kernresonanzspektren (NMR) wurde an den Geräten AVHD300 (500 MHz), AVHD400 (400 MHz), AVHD500 (500 MHz) sowie AV-500cr (500 MHz) der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur durchgeführt. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben und auf die Restprotonensignale von CHCl_3 [$\delta(^1\text{H}) = 7.26$ ppm] oder auf das deuteriumgekoppelte Triplet von CDCl_3 [$\delta(^{13}\text{C}) = 77.16$ ppm] kalibriert. Für die Signalstrukturen wurden folgende Abkürzungen verwendet: br. (breites Signal), s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), p (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multiplet) und *virt.* (virtuell). Bei zufälliger Äquivalenz der Kopplungskonstanten nichtäquivalenter Protonen wurde das Kopplungsmuster nach den Regeln der Spektren 1. Ordnung zugeordnet und die chemische Verschiebung als virtuelles Signal angegeben. Die Kopplungskonstanten J wurden als Mittelwerte der experimentell gefundenen Werte angegeben. Die Signalzuordnung erfolgte mittels HSQC-, HMBC- und COSY-2D-NMR-Experimenten. Die bei der Zuordnung der NMR-Signale verwendete Nummerierung folgt der Nummerierung des Kohlenstoffgerüsts gemäß der IUPAC-Nomenklatur. Die Angabe des Verhältnisses von Produktgemischen bezieht sich jeweils auf die Integrale eindeutig identifizierbarer Signale im ^1H -NMR-Spektrum des Gemisches. Mitunter konnten Signale nicht eindeutig zugeordnet werden. Entsprechende Zuordnungen sind mit einem Stern (*) markiert und sind untereinander austauschbar.

Massenspektrometrie

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden unter Verwendung von Elektronenstoß-Ionisierung (EI, 70 eV) oder Elektronenspray-Ionisierung (ESI) aufgenommen. Hochaufgelöste Massen (HRMS) wurden an einem MAT 8200-Gerät der Firma *Finnigan* (EI) oder einem *Thermo Finnigan* LTQ FT Ultra (ESI) aufgenommen.

Gaschromatographie

Zur analytischen Gaschromatographie wurde ein Gerät des Typs 7890B der Firma *Agilent Technologies* mit Flammenionisationsdetektor und Wasserstoff als Trägergas bei einem Druck

von 160 kPa verwendet. Bei Messungen an chiraler stationärer Phase wurde entweder eine Säule des Typs Cyclosil-B (*Agilent*) (Länge: 30 m, Innendurchmesser: 0.25 mm, Film: 0.25 μm), oder eine Säule des Typs Lipodex E (*Macherey-Nagel*) (Länge: 25 m, Innendurchmesser: 0.25 mm, Film: 0.25 μm) verwendet. Die Temperaturprogramme wurden bei den entsprechenden Verbindungen angegeben.

Schmelzpunkt

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert und wurden mit einer Apparatur nach *Kofler* („Thermopan“, Fa. *Reichert*), oder an einem *Büchi* M565 Schmelzpunktmessgerät gemessen.

Drehwert

Spezifische optische Rotationen wurden an einem Polarimeter +Stanley ADP400+ der Firma *Bellingham* in einer 0.05 dm Küvette bei $\lambda = 589 \text{ nm}$ (Na-D-Linie) bei Raumtemperatur gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in $10^{-1} \text{ grad cm}^2 \text{ g}^{-1}$, wobei die Konzentration c definitions-gemäß in g/100 mL angegeben ist. Der spezifische Drehwert $[\alpha]_D^{20}$ wurde mit Hilfe der *Drude*-Gleichung aus dem gemessenen optischen Drehwert α bestimmt:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c}$$

Die optische Reinheit der Probe wurde als Enantiomerenüberschuss in % *ee* angegeben, wenn dieser Wert aus chiralen HPLC-Messungen oder chiralen GC-Messungen entnommen wurde.

Reaktionen unter Wasserstoffatmosphäre

Bei Reaktionen unter Wasserstoffatmosphäre unter Normaldruck wurde die bestehende Argonatmosphäre durch dreimaliges Anlegen von Vakuum und anschließenden Zustrom des Wasserstoffgases durch einen Ballon ausgetauscht. Während der gesamten Reaktionszeit wurde der gasbefüllte Ballon mit dem Reaktionsgefäß mittels Kanüle und Septum verbunden.

2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

2.1 AAV 1: Katalytische Alkylierung von Indolen

In einen Rundkolben werden Indol (1.00 Äq.), Norbornen (2.00 Äq.), Base (siehe Substrat) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) (0.10 Äq.) und Bromid (2.00 Äq.) vorgelegt. Eine 0.5 M Lösung aus Wasser in *N,N*-Dimethylacetamid (5 mL/mmol Indol) wird zugegeben und der Kolben mit aufgesetztem Argonballon in ein vorgeheiztes Ölbad (zur Temperatur, siehe das entsprechende Substrat) platziert und für 24 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Diethylether (10 mL/mmol) verdünnt und mit Wasser (20 mL/mmol) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 15 mL/mmol) extrahiert, und die vereinten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (50 mL/mmol) vorgetrocknet. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

2.2 AAV 2: Katalytische Alkylierung von Ethyl-(*Boc*)-(L)-tryptophanat

In einen Rundkolben werden Ethyl-(*tert*-butoxycarbonyl)-(L)-tryptophanat (**12**) (1.00 Äq.), Norbornen (**6**) (2.00 Äq.), K₂CO₃ (4.00 Äq.), Palladium(II)dichlorid (**13**) (0.10 Äq.) und Bromid (**4**, 4.00 Äq.) vorgelegt. Eine 0.5 M Lösung aus Wasser in *N,N*-Dimethylformamid (5 mL/mmol Tryptophanderivat) wird zugegeben und der Kolben mit aufgesetztem Argonballon wird in ein vorgeheiztes Ölbad (zur Temperatur, siehe das entsprechende Substrat) platziert und für 24 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Diethylether (10 mL/mmol) verdünnt und mit Wasser (20 mL/mmol) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 15 mL/mmol) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (50 mL/mmol) vorgetrocknet. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

2.3 AAV 3: Veresterung mittels EDCI-Kupplung

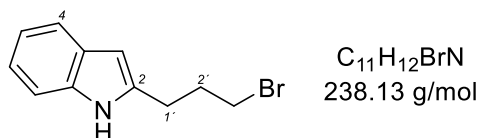
In einen Rundkolben werden die entsprechende Säure (1.00 Äq.), Triethylamin (1.20 Äq.), der entsprechende Alkohol (2.00 Äq.), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (1.20 Äq.) und 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (0.20 Äq.) in Dichlormethan (Volumen siehe Substrat) vorgelegt. Es wird bei Raumtemperatur mit aufgesetztem Argonballon bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit dem vierfachen Volumen Dichlormethan verdünnt und mit dem gleichen Volumen 1%-iger Salzsäure gewaschen. Im Anschluss wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet,

das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

3. Katalytische Reaktionen

3.1 C2-Alkylierung

2-(3'-Brompropyl)-1H-indol (7)



Das Indolderivat **7** wird gemäß AAV 1 aus 117 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Indol (**3**), 191 mg (2.03 mmol, 2.03 Äq.) Norbornen (**6**), 277 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) Kaliumcarbonat, 26.0 mg (100 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 210 μ L (408 mg, 2.02 mmol, 2.02 Äq.) 1,3-Dibrompropan (**4**) bei 70 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 17.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 40:1 \rightarrow 9:1) werden 74.9 mg (315 μ mol, 31%) des C2-monosubstituierten Indols **7** als weißer Feststoff erhalten.

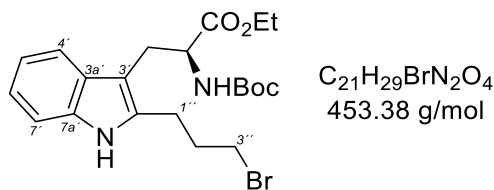
DC: $R_f = 0.12$ (P/Et₂O = 9:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 2.26 (*virt. p*, $^3J \approx ^3J = 6.8$ Hz, 2 H, C-2'-H₂), 2.95 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2 H, C-1'-H₂), 3.47 (t, $^3J = 6.8$ Hz, 2 H, C-3'-H₂), 6.29 (s, 1 H, C-3-H), 7.09 (*virt. td*, $^3J \approx ^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-5-H), 7.15 (*virt. td*, $^3J \approx ^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C-6-H), 7.32 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-7-H), 7.55 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C-4-H), 7.92 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 26.5 (t, C-1'-H₂), 32.1 (t, C-2'-H₂), 33.3 (t, C-3'-H₂), 100.2 (d, C-3-H), 110.6 (d, C-7-H), 119.9 (d, C-5-H), 120.0 (d, C-4-H), 121.4 (d, C-6-H), 128.8 (s, C-2)*, 136.0 (s, C-3a)*, 137.7 (s, C-7a)*.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[258]

Ethyl-(S)-3-(2'-(3'-bromopropyl)-1'H-indol-3'-yl)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoat (14**)**



Das Tryptophanderivat **14** wird gemäß AAV 2 aus 166 mg (500 µmol, 1.00 Äq.) Ethyl-(*tert*-butoxycarbonyl)-(*L*)-tryptophanat (**12**), 95.0 mg (1.01 mmol, 2.02 Äq.) Norbornen (**6**), 276 mg (2.00 mmol, 3.99 Äq.) Kaliumcarbonat, 9.00 mg (50.9 µmol, 0.10 Äq.) Palladium(II)dichlorid (**13**), 210 µL (408 mg, 2.02 mmol, 4.04 Äq.) 1,3-Dibrompropan (**4**), 59.4 mg (499 µmol, 1.00 Äq.) Kaliumbromid und 32.2 mg (99.9 µmol, 0.20 Äq.) Tetrabutylammoniumbromid bei 70 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 2 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 18.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 3:1 → 1:1) werden 42.1 mg (92.9 µmol, 19%) des C2-monosubstituierten Tryptophans **14** als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.13$ (P/Et₂O = 3:1) [UV].

Schmelzpunkt: 41 °C.

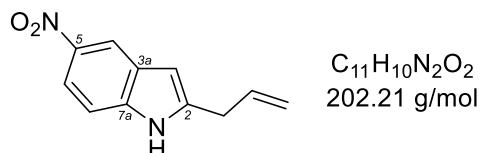
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3352$ cm⁻¹ (w, NH), 2976 (m, C_{al}H), 2928 (m, C_{al}H), 2870 (w, C_{al}H), 1690 (s, C=O), 1366 (m), 1159 (vs, C-O), 858 (m), 740 (s, C_{ar}H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.14 (t, ³J = 7.1 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.40 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 2.19 (*virt. p*, ³J ≈ ³J = 6.8 Hz, 2 H, C-2''-H₂), 2.91 (t, ³J = 6.8 Hz, 2 H, C-1''-H), 3.23 (d, ³J = 6.0 Hz, 2 H, CH₂CH), 3.41 (t, ³J = 6.8 Hz, 2 H, C-3''-H), 3.98-4.18 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.56 (dt, ³J = 8.5 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1 H, CH₂CH), 5.07 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, NH^{Boc}), 7.07 (*virt. td*, ³J ≈ ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, C-5'-H), 7.13 (*virt. td*, ³J ≈ ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, C-6'-H), 7.27 (dd, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, C-7'-H), 7.48 (dd, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, C-4'-H), 8.00 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 14.1 (q, CH₂CH₃), 24.4 (t, C-1''-H₂), 27.6 (t, CH₂CH), 28.5 [q, C(CH₃)₃], 32.6 (t, C-2''-H₂), 33.2 (t, C-3''-H₂), 54.5 (d, CH₂CH), 61.5 (t, CH₂CH₃), 80.0 [s, C(CH₃)₃], 107.0 (s, C-3'), 110.6 (d, C-7'-H), 118.5 (d, C-4'-H), 119.7 (d, C-5'-H), 121.8 (d, C-6'-H), 128.8 (s, C-2'), 135.1 (s, C-3'a)*, 135.5 (s, C-7'a)*, 155.2 (s, C=O^{Boc}), 172.5 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 454 (1) [M(⁸¹Br)]⁺, 452 (1) [M(⁷⁹Br)]⁺, 388 (10), 332 (13), 250 (28), 170 (100) [C₁₂H₁₂N]⁺.

| | | | |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------|-----------------|
| HRMS (EI, 70 eV): | $C_{21}H_{29}N_2O_4^{79}Br$ | $[M]^+$ ber.: 452.1305 | gef.: 452.1299 |
| | $C_{20}^{13}CH_{29}N_2O_4^{79}Br$ | $[M]^+$ ber.: 453.1339 | gef.: 453.1329 |
| | $C_{21}H_{29}N_2O_4^{81}Br$ | $[M]^+$ ber.: 454.1285 | gef.: 454.1285. |

2-Allyl-5-nitro-1H-indol (55)

Das Indolderivat **55** wird gemäß AAV 1 aus 163 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 190 mg (2.02 mmol, 2.01 Äq.) Norbornen (**6**), 527 mg (3.02 mmol, 3.01 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 25.9 mg (100 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**), 240 μ L (439 mg, 2.03 mmol, 2.03 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) und 173 μ L (243 mg, 2.01 mmol, 2.00 Äq.) Allylbromid (**54**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 15.5$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 4:1) werden 50.8 mg (251 μ mol, 25%) des C2-monosubstituierten Indols **55** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.74$ (Et₂O) [UV].

Schmelzpunkt: Zersetzung bei 128 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3333$ cm⁻¹ (s, NH), 2910 (w, C_{al}H), 1313 (vs, C-NO₂), 1068 (m), 750 (w).

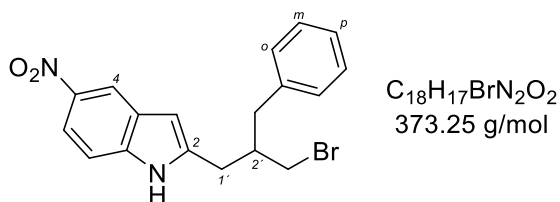
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 3.58 (dd, ³J = 6.7 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 2 H, CH₂CH=CH₂), 5.23-5.30 (m, 2 H, CH₂CH=CH₂), 6.01 (ddt, ³J = 16.8 Hz, ³J = 10.0 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1 H, CH₂CH=CH₂), 6.45 (d, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, C-3-H), 7.32 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H, C-7-H), 8.05 (dd, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, C-6-H), 8.28 (br. s, 1 H, NH), 8.49 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, C-4-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 32.9 (t, CH₂CH=CH₂), 102.6 (d, C-3-H), 110.4 (d, C-7-H), 117.2 (d, C-4-H), 117.3 (d, C-6-H), 118.5 (t, CH₂CH=CH₂), 128.3 (s, C-2)*, 133.9 (d, CH₂CH=CH₂), 139.3 (s, C-3a)*, 140.5 (s, C-7a)*, 142.0 (s, C-5).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 202 (100) $[M]^+$, 175 (20) $[C_9H_7N_2O_2]^+$, 156 (33) $[M-NO_2]^+$, 129 (21) $[C_9H_7N]^+$.

| | | | |
|--------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|
| HRMS (EI, 70 eV): | $C_{11}H_{10}N_2O_2$ | $[M]^+$ ber.: 202.0737 | gef.: 202.0736 |
| | $C_{10}^{13}CH_{10}N_2O_2$ | $[M]^+$ ber.: 203.0770 | gef.: 203.0765. |

2-(2'-Benzyl-3'-brompropyl)-5-nitro-1H-indol (74)



Das Indolderivat **74** wird gemäß AAV 1 aus 162 mg (998 μ mol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 189 mg (2.01 mmol, 2.01 Äq.) Norbornen (**6**), 523 mg (3.00 mmol, 3.01 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.1 mg (101 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 585 mg (2.01 mmol, 2.01 Äq.) (3-Brom-2-(brommethyl)propyl)benzol (**70**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (\varnothing = 2.5 cm, h = 14.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 7:1) werden 84.5 mg (226 μ mol, 23%) des C2-monosubstituierten Indols **74** als gelber Feststoff erhalten.

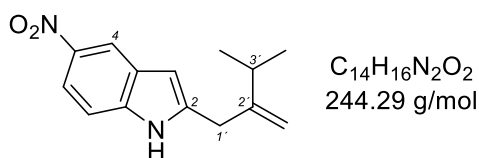
DC: R_f = 0.29 (P/Et₂O = 1:1) [UV].

Schmelzpunkt: 113 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3324 cm⁻¹ (m, NH), 3102 (w, C_{ar}H), 3027 (w, C_{ar}H), 2945 (w, C_{al}H), 2870 (w, C_{al}H), 1619 (m), 1508 (s, C-NO₂), 1468 (s), 1315 (vs, C-NO₂), 1068 (s), 892 (m), 743 (m, C_{ar}H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 2.34 (*virt. tt*, $^3J \approx ^3J = 7.1$ Hz, $^3J \approx ^3J = 4.2$ Hz, 1 H, C-2'-H), 2.80 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C-2'-CH₂), 2.96 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C-1'-H₂), 3.34 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1 H, C-3'-HH), 3.38 (dd, $^2J = 10.4$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1 H, C-3'-HH), 6.50 (s, 1 H, C-3-H), 7.20-7.28 (m, 3 H, 2 \times C_{meta}-H, C_{para}-H), 7.30-7.37 (m, 3 H, 2 \times C_{ortho}-H, C-7-H), 8.06 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, C-6-H), 8.49 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, C-4-H), 8.59 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 31.3 (t, C-1'-H₂), 38.3 (t, C-3'-H₂), 38.9 (t, C-2'-CH₂), 42.3 (d, C-2'-H), 103.5 (d, C-3-H), 110.6 (d, C-7-H), 117.1 (d, C-4-H), 117.3 (d, C-6-H), 126.8 (d, C_{para}-H), 128.2 (s, C-3a), 128.8 (d, C_{meta}-H), 129.2 (d, C_{ortho}-H), 138.9 (s, C_{ipso}), 139.1 (s, C-7a), 140.3 (s, C-2), 141.9 (s, C-5).

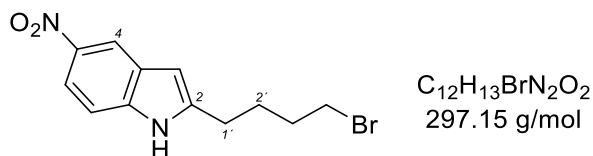
2-(3'-Methyl-2'-methylenbutyl)-5-nitro-1H-indol (77)

Das Indolderivat **77** wird gemäß AAV 1 aus 162 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 191 mg (2.03 mmol, 2.02 Äq.) Norbornen (**6**), 524 mg (3.01 mmol, 3.00 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 25.9 mg (100 µmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 487 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) 1-Brom-2-(brommethyl)-3-methylbutan (**67**) bei 90 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\phi = 2.5$ cm, $h = 15.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 7:1 → 3:1) werden 12.0 mg (49.1 µmol, 5%) des C2-monosubstituierten Indols **77** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.54$ (P/Et₂O = 1:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.05 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 6 H, C-3'-(CH₃)₂], 2.25 (sept, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, C-3'-H), 3.57 (s, 2 H, C-1'-H₂), 4.87 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1 H, C=CHH), 5.00 (d, $^2J = 1.5$ Hz, 1 H, C=CHH), 6.47 (s, 1 H, C-3-H), 7.32 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, C-7-H), 8.05 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, C-6-H), 8.27 (br. s, 1 H, NH), 8.49 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, C-4-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 21.8 [q, C-3'-(CH₃)₂], 33.3 (d, C-3'-H), 34.6 (t, C-1'-H₂), 103.2 (d, C-3-H), 110.1 (d, C-7-H), 110.4 (d, C=CH₂), 110.8 (d, C=CH₂), 117.1 (d, C-4-H), 117.2 (d, C-6-H), 128.3 (s, C-3a)*, 139.2 (s, C-7a)*, 140.8 (s, C-2), 141.9 (s, C-5), 152.5 (s, C-2').

2-(4'-Brombutyl)-5-nitro-1H-indol (118)

Das Indolderivat **118** wird gemäß AAV 1 aus 32.3 mg (199 µmol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 38.0 mg (404 µmol, 2.03 Äq.) Norbornen (**6**), 105 mg (603 µmol, 3.03 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 5.20 mg (20.0 µmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**), 48.0 µL (87.8 mg, 407 µmol, 2.04 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**), 37.0 µL (34.8 mg, 399 µmol, 2.01 Äq.) *N,N*-Dimethylacetamid und 24.9 mg (209 µmol, 1.05 Äq.) Kaliumbromid in einer 0.5 M Lösung aus Wasser in 1,2-Dichlorethan (5 mL/mmol Indol) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\phi = 2.0$ cm, $h =$

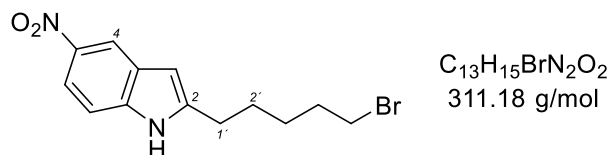
14.5 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 3:1) werden 13.0 mg (43.8 μmol, 22%) des C₂-monosubstituierten Indols **120** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.58$ (Et₂O) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.89-2.01 (m, 4 H, C-2'-H₂, C-3'-H₂), 2.85 (t, ³J = 7.0 Hz, 2 H, C-1'-H₂), 3.46 (t, ³J = 6.1 Hz, 2 H, C-4'-H₂), 6.43 (s, 1 H, C-3-H), 7.33 (d, ³J = 8.9 Hz, 1 H, C-7-H), 8.05 (dd, ³J = 8.9 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, C-6-H), 8.36 (br. s, 1 H, NH), 8.48 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, C-4-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 27.1 (t, C-2'-H₂)*¹, 27.3 (t, C-1'-H₂), 31.8 (t, C-3'-H₂)*¹, 32.7 (t, C-4'-H₂), 101.9 (d, C-3-H), 110.2 (d, C-7-H), 116.8 (d, C-4-H), 117.0 (d, C-6-H), 128.2 (s, C-2)*², 139.0 (s, C-3a)*², 142.0 (s, C-5), 142.3 (s, C-7).

2-(5'-Brompentyl)-5-nitro-1H-indol (**58**)



Das Indolderivat **58** wird gemäß AAV 1 aus 164 mg (1.01 mmol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 189 mg (2.01 mmol, 1.99 Äq.) Norbornen (**6**), 524 mg (3.01 mmol, 2.97 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.4 mg (100 μmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 280 μL (467 mg, 2.03 mmol, 2.01 Äq.) 1,5-Dibrompentan (**56**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 19.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 4:1 → 2:1) werden 168 mg (539 μmol, 53%) des C₂-monosubstituierten Indols **58** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.65$ (Et₂O) [UV].

Schmelzpunkt: 67 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3324$ cm⁻¹ (s, NH), 2934 (m, C_{al}H), 2856 (w, C_{al}H), 1503 (s, C-NO₂), 1472 (s), 1312 (vs, C-NO₂), 1277 (s, C-NO₂), 1070 (s), 750 (s, C_{ar}H), 682 (m, C-Br).

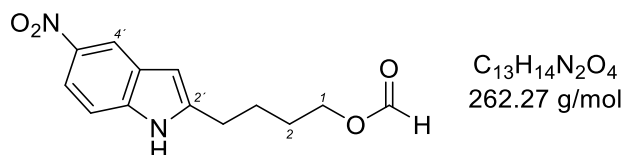
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.53-1.59 (m, 2 H, C-3'-H₂), 1.74-1.86 (m, 2 H, C-2'-H₂)*, 1.88-1.97 (m, 2 H, C-4'-H₂)*, 2.82 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H, C-1'-H₂), 3.42 (t, ³J = 6.7 Hz, 2 H, C-5'-H₂), 6.41 (s, 1 H, C-3-H), 7.32 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H, C-7-H), 8.04 (dd, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, C-6-H), 8.37 (br. s, 1 H, NH), 8.48 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 1 H, C-4-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 27.9 (t, C-3'-H₂), 28.1 (t, C-2'-H₂)*¹, 28.2 (t, C-1'-H₂), 32.5 (t, C-4'-H₂)*¹, 33.7 (t, C-5'-H₂), 102.0 (d, C-3-H), 110.3 (d, C-7-H), 117.0 (d, C-4-H), 117.1 (d, C-6-H), 128.3 (s, C-2)*², 139.2 (s, C-3a)*², 142.0 (s, C-5), 143.0 (s, C-7a)*².

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 312 (14) $[M(^{81}\text{Br})]^+$, 310 (14) $[M(^{79}\text{Br})]^+$, 266 (15), 231 (62) $[M-\text{Br}]^+$, 175 (100) $[M-\text{C}_4\text{H}_8\text{Br}]^+$, 129 (53) $[\text{C}_9\text{H}_7\text{N}]^+$, 97 (38) $[\text{C}_4\text{H}_3\text{NO}_2]^+$, 83 (48).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^{79}\text{Br}$ $[M]^+$ ber.: 310.0311 gef.: 310.0304
 $\text{C}_{12}^{13}\text{CH}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^{79}\text{Br}$ $[M]^+$ ber.: 311.0345 gef.: 311.0341.

4-(5'-Nitro-1'-H-indol-2'-yl)butylformiat (**120**)



Das Indolderivat **120** wird gemäß AAV 1 aus 32.8 mg (202 μmol , 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 38.4 mg (408 μmol , 2.02 Äq.) Norbornen (**6**), 105 mg (603 μmol , 2.99 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 5.80 mg (22.3 μmol , 0.11 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 50.0 μL (91.5 mg, 424 μmol , 2.10 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) in einer 0.5 M Lösung aus Wasser in *N,N*-Dimethylformamid (5 mL/mmol Indol) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.0$ cm, $h = 12.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 3:1) werden 5.60 mg (21.4 μmol , 11%) des C2,-monosubstituierten Indols **120** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.10$ (P/Et₂O = 1:1) [UV].

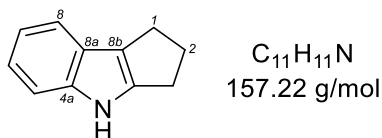
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.74-1.89 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.85 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C-4-H₂), 4.24 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2 H, C-1-H₂), 6.42 (s, 1 H, C-3'-H), 7.33 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, C-7'-H), 8.05 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, C-6'-H), 8.08 (s, 1 H, HCOO), 8.40 (br. s, 1 H, NH), 8.48 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, C-4'-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 25.4 (t, C-2-H₂)*¹, 27.8 (t, C-4-H₂), 28.1 (t, C-3-H₂)*¹, 63.5 (t, C-1-H₂), 102.2 (d, C-3'-H), 110.3 (d, C-7'-H), 117.1 (d, C-4'-H), 117.2 (d, C-6'-H), 128.3 (s, C-2')*², 139.2 (s, C-3'a)*², 142.1 (s, C-5'), 142.5 (s, C-7'a), 161.3 (d, COO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (53) $[M]^+$, 216 (9) $[M-\text{NO}_2]^+$, 175 (100) $[\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2]^+$, 143 (14) $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}]^+$, 129 (64) $[\text{C}_9\text{H}_7\text{N}]^+$.

3.2 Fünfring-Anellierung

1,2,3,4-Tetrahydrocyclopenta[b]indol (**8**)



Das Indolderivat **8** wird gemäß AAV 1 aus 117 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Indol (**3**), 188 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) Norbornen (**6**), 652 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) Caesiumcarbonat, 26.0 mg (100 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**), 210 μ L (408 mg, 2.02 mmol, 2.02 Äq.) 1,3-Dibrompropan (**4**), 120 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Kaliumbromid und 64.1 mg (200 μ mol, 0.20 Äq.) Tetrabutylammoniumbromid bei 90 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\phi = 2.5$ cm, $h = 18.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 40:1 \rightarrow 10:1) werden 15.5 mg (98.6 μ mol, 10%) des C2,3-disubstituierten Indols **8** als weißer Feststoff erhalten.

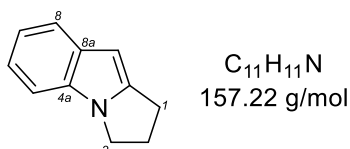
DC: $R_f = 0.21$ (P/Et₂O = 9:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 2.51-2.60 (m, 2 H, C-2-H₂), 2.81-2.91 (m, 4 H, C-1-H₂, C-3-H₂), 7.07-7.14 (m, 2 H, C-6-H, C-7-H), 7.28-7.32 (m, 1 H, C-5-H), 7.43-7.48 (m, 1 H, C-8-H), 7.79 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 24.6 (t, C-1-H₂)*¹, 26.0 (t, C-3-H₂)*¹, 28.8 (t, C-2-H₂), 111.4 (d, C-5-H), 118.6 (d, C-8-H), 119.6 (d, C-6-H)*², 120.0 (s, C-8b), 120.6 (d, C-7-H)*², 124.9 (s, C-3a)*³, 141.1 (s, C-4a)*³, 143.8 (s, C-8a)*³.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[259]

2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol (**9**)



Das Indolderivat **9** wird gemäß AAV 1 aus 117 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Indol (**3**), 188 mg (1.99 mmol, 1.99 Äq.) Norbornen (**6**), 277 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) Kaliumcarbonat, 26.0 mg (100 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**), 210 μ L (408 mg, 2.02 mmol, 2.02 Äq.) 1,3-Dibrompropan (**4**), 119 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Kaliumbromid und 64.1 mg (200 μ mol, 0.20 Äq.) Tetrabutylammoniumbromid bei 90 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\phi = 2.5$ cm, $h =$

20.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 19:1) werden 57.2 mg (364 μmol, 36%) des *N*,2-disubstituierten Indols **9** als weißer Feststoff erhalten.

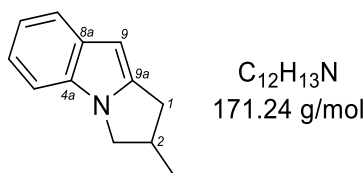
DC: $R_f = 0.50$ (P/Et₂O = 9:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 2.61 (*virt. p.*, $^3J \approx ^3J = 7.2$ Hz, 2 H, C-2-H₂), 3.02 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, C-1-H₂), 4.07 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, C-3-H₂), 6.16 (s, 1 H, C-9-H), 7.05 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-7-H)*, 7.11 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-6-H)*, 7.23 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-5-H), 7.54 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-8-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 24.4 (t, C-1-H₂), 28.0 (t, C-2-H₂), 43.7 (t, C-3-H₂), 92.4 (d, C-9-H), 109.5 (d, C-5-H), 119.2 (d, C-6-H)*¹, 120.2 (d, C-7-H)*¹, 120.4 (d, C-8-H)*¹, 132.8 (s, C-4a)*², 133.4 (s, C-8a)*², 144.7 (s, C-9a)*².

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[260]

2-Methyl-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-α]indol (**62**)



Das Indolderivat **62** wird gemäß AAV 1 aus 117 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Indol (**3**), 188 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) Norbornen (**6**), 276 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) Kaliumcarbonat, 25.9 mg (100 μmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**), 119 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Kaliumbromid, und 432 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) 1,3-Dibrom-3-methylpropan (**61**) bei 90 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 5.0 cm, Kieselgel, P → P/Et₂O = 20:1) werden 81.0 mg (473 μmol, 47%) des *N*,2-disubstituierten Indols **62** als gelbes Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.34$ (P/Et₂O = 20:1) [UV].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.34 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, CH₃), 2.69 (ddd, $^2J = 15.6$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, C-1-HH), 3.12 (*virt. ddpd*, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J \approx ^3J = 6.9$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, C-2-H), 3.24 (ddd, $^2J = 15.6$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1 H, C-1-HH), 3.65 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, C-3-HH), 4.26 (dd, $^2J = 9.8$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, C-3-HH), 6.22 (dd, $^4J = 2.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-9-H), 7.13 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-7-H), 7.19 (ddd, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz,

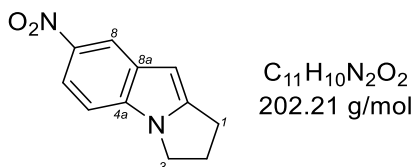
$^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-6-H), 7.28 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-5-H), 7.62 (*virt. dt*, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J \approx ^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ (ppm) = 19.7 (q, CH_3), 33.0 (t, C-1- H_2), 37.3 (d, C-2-H), 50.9 (t, C-3- H_2), 92.6 (d, C-9-H), 109.4 (d, C-5-H), 119.1 (d, C-7-H), 120.2 (d, C-6-H), 120.3 (d, C-8-H), 132.8 (s, C-8a)*, 132.9 (s, C-4a)*, 144.3 (s, C-9a).

Chirale HPLC: $\tau_{\text{R}1} = 29.2$ min, $\tau_{\text{R}2} = 32.6$ min, [*n*-Heptan/*iso*-Propanol = 90:10, 50 min, 5 °C, 1 mL/min], Daicel Chiralcel OJ-H 250 × 4.6 mm, 5 μm .

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[261]

7-Nitro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol (**17**)



Das Indolderivat **17** wird gemäß AAV 1 aus 163 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 189 mg (2.00 mmol, 2.02 Äq.) Norbornen (**6**), 523 mg (3.00 mmol, 3.03 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.2 mg (100 μmol , 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**), 210 μL (408 mg, 2.02 mmol, 2.03 Äq.) 1,3-Dibrompropan (**4**), 120 mg (1.01 mmol, 1.01 Äq.) Kaliumbromid und 64.4 mg (200 μmol , 0.20 Äq.) Tetrabutylammoniumbromid bei 90 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 3.0$ cm, $h = 13.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 15:1 → 7:1) werden 78.0 mg (386 μmol , 39%) des *N*,2-disubstituierten Indols **17** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.22$ (P/Et₂O = 3:1) [UV].

Schmelzpunkt: 150 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3080$ cm^{-1} (w, C_{ar}H), 2953 (w, C_{al}H), 1510 (s, C-NO₂), 1312 (s, C-NO₂), 1297 (s, C-NO₂), 895 (m), 748 (vs, C_{ar}H).

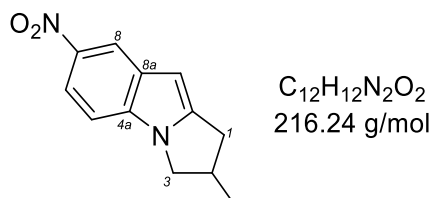
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 2.67 (*virt. p*, $^3J \approx ^3J = 7.2$ Hz, 2 H, C-2- H_2), 3.06 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, C-1- H_2), 4.12 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, C-3- H_2), 6.33 (s, 1 H, C-9-H), 7.20 (d, $^3J = 9.0$ Hz, 1 H, C-5-H), 8.01 (dd, $^3J = 9.0$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, C-6-H), 8.47 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, C-8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 24.5 (t, C-1- H_2), 28.0 (t, C-2- H_2), 44.1 (t, C-3- H_2), 95.5 (d, C-9-H), 109.1 (d, C-5-H), 116.3 (d, C-6-H), 117.6 (d, C-8-H), 132.5 (s, C-4a)*, 135.6 (s, C-8a)*, 141.4 (s, C-7), 148.2 (s, C-9a)*.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 202 (100) $[M]^+$, 156 (61) $[M-NO_2]^+$, 154 (19) $[C_{11}H_8N]^+$, 128 (17).

HRMS (EI, 70 eV): $C_{11}H_{10}N_2O_2$ $[M]^+$ ber.: 202.0737 gef.: 202.0732
 $C_{10}^{13}CH_{10}N_2O_2$ $[M]^+$ ber.: 203.0770 gef.: 203.0766.

2-Methyl-7-nitro-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol (**63**)



Das Indolderivat **63** wird gemäß AAV 1 aus 163 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 188 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) Norbornen (**6**), 524 mg (3.00 mmol, 3.00 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 25.9 mg (100 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 432 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) 1,3-Dibrom-3-methylpropan (**61**) bei 90 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 7.5$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 9:1) werden 119 mg (549 μ mol, 55%) des *N*,2-disubstituierten Indols **63** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (P/Et₂O = 9:1) [UV].

Schmelzpunkt: 106-107 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3101$ cm⁻¹ (w, C_{ar}H), 2960 (w, C_{al}H), 2875 (w, C_{al}H), 1611 (w, C_{ar}H), 1467 (m, C_{al}H), 1322 (vs, C-NO₂), 1309 (vs, C-NO₂), 747 (vs, C_{ar}H).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.31 (d, ³*J* = 6.7 Hz, 3 H, CH₃), 2.67 (ddd, ²*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, C-1-*HH*), 3.13 (*virt.* dddp, ³*J* = 7.9 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, ³*J* = 6.8 Hz, ³*J* \approx ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, C-2-H), 3.22 (ddd, ²*J* = 15.8 Hz, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1 H, C-1-*HH*), 3.67 (dd, ²*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 6.7 Hz, 1 H, C-3-*HH*), 4.27 (dd, ²*J* = 10.2 Hz, ³*J* = 7.4 Hz, 1 H, C-3-*HH*), 6.32 (dd, ⁴*J* = 1.3 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1 H, C-9-H), 7.19 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 1 H, C-5-H), 8.02 (dd, ³*J* = 8.9 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1 H, C-6-H), 8.48 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1 H, C-8-H).

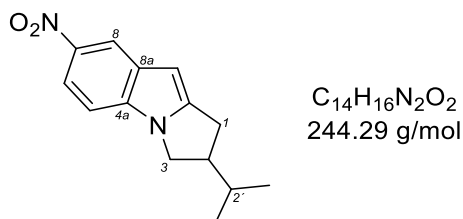
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 19.6 (q, CH₃), 33.1 (t, C-1-H₂), 37.5 (d, C-2-H), 51.3 (t, C-3-H₂), 95.8 (d, C-9-H), 109.1 (d, C-5-H), 116.3 (d, C-6-H), 117.6 (d, C-8-H), 132.2 (s, C-4a), 135.8 (s, C-8a), 141.4 (s, C-7), 147.8 (s, C-9a).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216 (100) $[M]^+$, 186 (15), 170 (55) $[M-NO_2]^+$, 154 (22).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₂H₁₂N₂O₂ [M]⁺ ber.: 216.0893 gef.: 216.0891
 C₁₁¹³CH₁₂N₂O₂ [M]⁺ ber.: 217.0924 gef.: 217.0924.

Chirale HPLC: τ_{R1} = 9.7 min, τ_{R2} = 15.0 min, [*n*-Heptan/*iso*-Propanol = 70:30, 30 min, 20 °C, 1 mL/min], *Daicel* Chiralpak AS-H, 250 × 4.6 mm, 5 μm.

2-Isopropyl-7-nitro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol (72)



Das Indolderivat **72** wird gemäß AAV 1 aus 162 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 191 mg (2.03 mmol, 2.02 Äq.) Norbornen (**6**), 524 mg (3.01 mmol, 3.00 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 25.9 mg (100 μmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 487 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) 1-Brom-2-(brommethyl)-3-methylbutan (**67**) bei 90 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 15.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 7:1 → 5:1) werden 84.9 mg (348 μmol, 35%) des *N*,2-disubstituierten Indols **72** als gelber Feststoff erhalten.

DC: *R*_f = 0.63 (P/Et₂O = 1:1) [UV].

Schmelzpunkt: 123 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3140 cm⁻¹ (w, C_{ar}H), 3100 (w, C_{ar}H), 2954 (m, C_{al}H), 2925 (m, C_{al}H), 2874 (m, C_{al}H), 2853 (m, C_{al}H), 1612 (m), 1512 (s, C-NO₂), 1461 (s), 1323 (vs, C-NO₂), 1309 (vs, C-NO₂), 1301 (vs, C-NO₂), 784 (s, C_{ar}H), 748 (vs, C_{ar}H), 728 (s, C_{ar}H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.03 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3 H, C-2'-CH₃), 1.05 (d, ³*J* = 6.6 Hz, 3 H, C-2'-CH₃), 1.85 (dsept, ³*J* = 8.3 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, 1 H, C-2'-H), 2.71-2.81 (m, 2 H, C-1-HH, C-2-H), 3.13-3.21 (m, 1 H, C-1-HH), 3.74 (dd, ²*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 8.5 Hz, 1 H, C-3-HH), 4.27 (dd, ²*J* = 10.3 Hz, ³*J* = 7.8 Hz, 1 H, C-3-HH), 6.30 (s, 1 H, C-9-H), 7.19 (d, ³*J* = 8.9 Hz, 1 H, C-5-H), 8.02 (dd, ³*J* = 8.9 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1 H, C-6-H), 8.48 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1 H, C-8-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.9 (q, C-2'-CH₃), 21.0 (q, C-2'-CH₃), 29.7 (t, C-1-H₂), 32.8 (d, C-2'-H), 48.4 (t, C-3-H₂), 50.4 (d, C-2-H), 95.5 (d, C-9-H), 109.0 (d, C-5-H), 116.3 (d, C-6-H), 117.6 (d, C-8-H), 132.0 (s, C-4a), 135.7 (s, C-8a), 141.4 (s, C-7), 148.0 (s, C-9a).

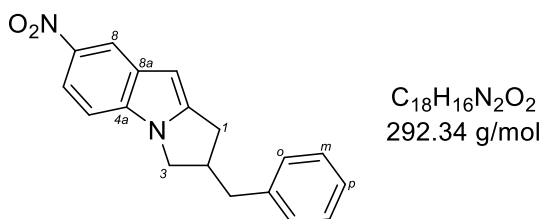
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 244 (24) $[M]^+$, 198 (5) $[M-NO_2]^+$, 193 (24), 83 (100) $[C_6H_{11}]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $C_{14}H_{16}N_2O_2$ $[M]^+$ ber.: 244.1206 gef.: 244.1203

$C_{13}^{13}CH_{16}N_2O_2$ $[M]^+$ ber.: 245.1240 gef.: 245.1239.

Chirale HPLC: τ_{R1} = 8.1 min, τ_{R2} = 9.1 min, [*n*-Heptan/*iso*-Propanol = 70:30, 50 min, 20 °C, 1 mL/min], Daicel Chiralpak AS-H, 250 × 4.6 mm, 5 μm.

2-Benzyl-7-nitro-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol (**75**)



Das Indolderivat **75** wird gemäß AAV 1 aus 165 mg (1.02 mmol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 190 mg (2.02 mmol, 1.99 Äq.) Norbornen (**6**), 523 mg (3.01 mmol, 2.96 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.3 mg (102 μmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 587 mg (2.01 mmol, 1.98 Äq.) (3-Brom-2-(brommethyl)propyl)benzol (**70**) bei 90 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ϕ = 2.5 cm, h = 14.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 7:1) werden 123 mg (422 μmol, 41%) des *N*,2-disubstituierten Indols **75** als gelber Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.51 (P/Et₂O = 1:1) [UV].

Schmelzpunkt: 125 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3087 cm⁻¹ (w, C_{ar}H), 3030 (w, C_{ar}H), 2939 (w, C_{al}H), 2877 (w, C_{al}H), 1508 (s, C-NO₂), 1468 (s), 1321 (s, C-NO₂), 1308 (s, C-NO₂), 1063 (m), 895 (m), 775 (s, C_{ar}H), 747 (vs, C_{ar}H), 727 (vs, C_{ar}H), 696 (s, C_{ar}H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 2.83 (ddd, ² J = 16.3 Hz, ³ J = 7.2 Hz, ⁴ J = 1.3 Hz, 1 H, C-1-*HH*), 2.90 (dd, ² J = 13.8 Hz, ³ J = 8.4 Hz, 1 H, C-2-*CHH*), 2.97 (dd, ² J = 13.8 Hz, ³ J = 7.3 Hz, 1 H, C-2-*CHH*), 3.18 (ddd, ² J = 16.3 Hz, ³ J = 7.8 Hz, ⁴ J = 1.1 Hz, 1 H, C-1-*HH*), 3.35 (*virt.* sept, ³ J ≈ ³ J = 7.5 Hz, 1 H, C-2-*H*), 3.82 (dd, ² J = 10.4 Hz, ³ J = 6.8 Hz, 1 H, C-3-*HH*), 4.17 (dd, ² J = 10.4 Hz, ³ J = 7.5 Hz, 1 H, C-3-*HH*), 6.32 (s, 1 H, C-9-*H*), 7.16 (d, ³ J = 8.9 Hz, 1 H, C-5-*H*), 7.22-7.29 (m, 3 H, 2 × C_{ortho}-*H*, C_{para}-*H*), 7.35 (*virt.* t, ³ J ≈ ³ J = 7.5 Hz, 2 H, 2 × C_{meta}-*H*), 8.02 (dd, ³ J = 8.9 Hz, ⁴ J = 2.2 Hz, 1 H, C-6-*H*), 8.49 (d, ⁴ J = 2.2 Hz, 1 H, C-8-*H*).

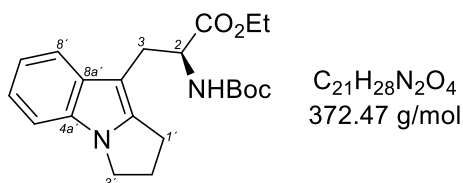
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 31.1 (t, C-1- H_2), 40.4 (t, C-2- CH_2), 44.3 (d, C-2-H), 49.3 (t, C-3- H_2), 96.0 (d, C-9-H), 109.0 (d, C-5-H), 116.4 (d, C-6-H), 117.6 (d, C-8-H), 126.8 (d, $\text{C}_{para}\text{-H}$), 128.9 (d, $\text{C}_{ortho}\text{-H}$, $\text{C}_{meta}\text{-H}$), 132.1 (s, C-4a), 135.8 (s, C-8a), 139.4 (s, C_{ipso}), 141.4 (s, C-7), 147.2 (s, C-9a).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 292 (100) $[\text{M}]^+$, 246 (11) $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$, 200 (27) $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2]^+$, 154 (27) $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}]^+$, 91 (17) $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ ber.: 292.1206 gef.: 292.1205
 $\text{C}_{17}^{13}\text{CH}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ ber.: 293.1240 gef.: 293.1235.

Chirale HPLC: $\tau_{\text{R}1}$ = 13.3 min, $\tau_{\text{R}2}$ = 15.8 min, [*n*-Heptan/*iso*-Propanol = 70:30, 30 min, 20 °C, 1 mL/min], *Daicel* Chiralpak AS-H, 250 × 4.6 mm, 5 μm .

Ethyl-(*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(2',3'-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2'- α]indol-9'-yl)propanoat (15**)**



Das Tryptophanderivat **15** wird gemäß AAV 2 aus 166 mg (500 μmol , 1.00 \AA q.) Ethyl-(*tert*-butoxycarbonyl)-(*L*)-tryptophanat (**12**), 95.0 mg (1.01 mmol, 2.02 \AA q.) Norbornen (**6**), 276 mg (2.00 mmol, 3.99 \AA q.) Kaliumcarbonat, 9.00 mg (50.9 μmol , 0.10 \AA q.) Palladium(II)dichlorid (**13**), 210 μL (408 mg, 2.02 mmol, 4.04 \AA q.) 1,3-Dibrompropan (**4**), 59.4 mg (499 μmol , 1.00 \AA q.) Kaliumbromid und 32.2 mg (99.9 μmol , 0.20 \AA q.) Tetrabutylammoniumbromid bei 70 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 2 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (\varnothing = 2.5 cm, h = 18.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 3:1) werden 47.9 mg (129 μmol , 26%) des *N*,2-disubstituierten Tryptophans **15** als weißer Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.49 (P/Et₂O = 3:1) [UV].

Schmelzpunkt: 46 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3443 cm^{-1} (w, NH), 3374 (w, NH), 3050 (w, C_{ar}H), 2977 (m, C_{al}H), 2932 (w, C_{al}H), 2879 (w, C_{al}H), 1710 (s, C=O), 1366 (m), 1160 (vs, C-O), 860 (m), 737 (s, C_{ar}H).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 1.20 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.43 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.58 (*virt. p.*, $^3J \approx ^3J$ = 7.2 Hz, 2 H, C-2'- H_2), 2.90 (dt, 2J = 15.1 Hz, 3J = 7.2 Hz, 1 H, C-1'- HH), 2.96 (dt, 2J = 15.1 Hz, 3J = 7.2 Hz, 1 H, C-1'- HH), 3.24 (d, 3J = 5.5 Hz, 2 H, CH_2CH), 4.01-4.18 (m, 4 H, C-3'- H_2 , CH_2CH_3), 4.58 (dt, 3J = 9.0 Hz, 3J = 5.5 Hz, 1 H,

CH₂CH), 5.07 (d, ³J = 9.0 Hz, 1 H, NH^{Boc}), 7.04 (*virt. td*, ³J ≈ ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1 H, C-7'-H), 7.10 (*virt. td*, ³J ≈ ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, C-6'-H), 7.19 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1 H, C-5'-H), 7.45 (dd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, C-8'-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 14.2 (q, CH₂CH₃), 23.6 (t, C-1'-H₂), 27.9 (t, C-2'-H₂), 27.9 (t, CH₂CH), 28.5 [q, C(CH₃)₃], 43.9 (t, C-3'-H₂), 54.5 (d, CH₂CH), 61.5 (t, CH₂CH₃), 80.3 [s, C(CH₃)₃], 109.4 (d, C-5'-H)*, 109.5 (s, C-9')*, 118.6 (d, C-8'-H), 119.0 (d, C-7'-H), 120.5 (d, C-6'-H), 155.5 (s, C=O^{Boc}), 172.6 (s, C=O).

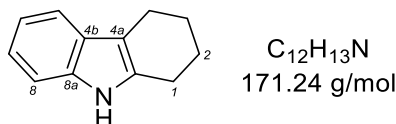
Die Kohlenstoffatome C4'a, C8'a und C9'a konnten nicht detektiert werden.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 372 (1) [M]⁺, 170 (100) [C₁₂H₁₂N]⁺, 130 (23) [C₉H₈N]⁺, 89 (28).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₁H₂₈N₂O₄ [M]⁺ ber.: 372.2044 gef.: 372.2042
 C₂₀¹³CH₂₈N₂O₄ [M]⁺ ber.: 373.2077 gef.: 373.2075.

3.3 Sechsring-Anellierung

1,2,3,4-Tetrahydro-9H-carbazol (22)



Das Indolderivat **22** wird gemäß AAV 1 aus 117 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Indol (**3**), 190 mg (2.02 mmol, 2.02 Äq.) Norbornen (**6**), 276 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) Kaliumcarbonat, 26.3 mg (100 µmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 µL (439 mg, 2.03 mmol, 2.03 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 17.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 30:1) werden 52.7 mg (314 µmol, 31%) des C2,3-disubstituierten Indols **22** als weißer Feststoff erhalten.

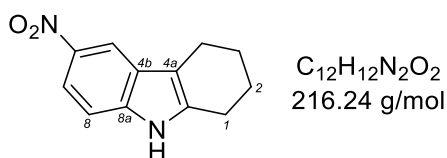
DC: R_f = 0.22 (P/Et₂O = 9:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.86-1.99 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.70-2.76 (m, 4 H, C-1-H₂, C-4-H₂), 7.08 (*virt. td*, ³J ≈ ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, C-6-H), 7.12 (*virt. td*, ³J ≈ ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, C-7-H), 7.28 (dd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, C-8-H), 7.47 (dd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, C-5-H), 7.67 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 21.0 (t, C-1-H₂)*¹, 23.3 (t, C-4-H₂)*¹, 23.3 (t, C-2-H₂)*¹, 23.4 (t, C-3-H₂)*¹, 110.2 (s, C-4a), 110.5 (d, C-8-H), 117.8 (d, C-5-H), 119.2 (d, C-6-H), 121.1 (d, C-7-H), 127.9 (s, C-4b)*², 134.2 (s, C-9a)*², 135.7 (s, C-8a)*².

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[262]

6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazol (24)



Das Indolderivat **24** wird gemäß AAV 1 aus 164 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 190 mg (2.01 mmol, 2.01 Äq.) Norbornen (**6**), 523 mg (3.00 mmol, 3.00 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.4 mg (100 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 μ L (439 mg, 2.03 mmol, 2.03 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 16.5$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 4:1) werden 148 mg (686 μ mol, 68%) des C2,3-disubstituierten Indols **24** als gelber Feststoff erhalten.

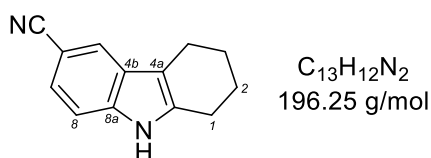
DC: $R_f = 0.11$ (P/Et₂O = 3:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.87-1.98 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.71-2.78 (m, 4 H, C-1-H₂, C-4-H₂), 7.28 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 1 H, C-8-H), 8.03 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, C-7-H), 8.08 (br. s, 1 H, NH), 8.42 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1 H, C-5-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.8 (t, C-1-H₂)*¹, 23.0 (t, C-2-H₂)*², 23.1 (t, C-3-H₂)*², 23.3 (t, C-4-H₂)*¹, 110.2 (d, C-8-H), 112.9 (s, C-4a), 115.1 (d, C-5-H), 117.0 (d, C-7-H), 127.5 (s, C-4b)*³, 137.8 (s, C-9a)*³, 138.9 (s, C-8a)*³, 141.4 (s, C-6).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[262]

1,2,3,4-Tetrahydro-9H-carbazol-6-carbonitril (41)



Das Indolderivat **41** wird gemäß AAV 1 aus 142 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Indol-5-carbonitril (**27**), 189 mg (2.01 mmol, 2.01 Äq.) Norbornen (**6**), 523 mg (3.00 mmol, 3.00 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.6 mg (100 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 μ L (439 mg, 2.03 mmol, 2.03 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 18.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 4:1) werden 117 mg (595 μ mol, 60%) des C2,3-disubstituierten Indols **41** als weißer Feststoff erhalten.

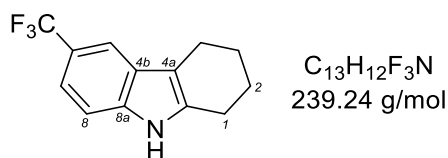
DC: $R_f = 0.27$ (P/Et₂O = 1:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.85-1.96 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.69 (t, ³J = 6.0 Hz, 2 H, C-4-H₂), 2.75 (t, ³J = 6.0 Hz, 2 H, C-1-H₂), 7.30 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, C-8-H), 7.35 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, C-7-H), 7.78 (d, ⁴J = 1.5 Hz, 1 H, C-5-H), 8.02 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.7 (t, C-1-H₂), 23.0 (t, C-2-H₂)*¹, 23.1 (t, C-3-H₂)*¹, 23.3 (t, C-4-H₂)*¹, 102.0 (s, C-4a), 111.1 (d, C-8-H), 111.2 (s, C-6), 121.3 (s, CN), 123.3 (d, C-7-H), 124.3 (d, C-5-H), 127.9 (s, C-9a)*², 136.7 (s, C-4b)*², 137.5 (s, C-8a)*².

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[263]

6-(Trifluormethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazol (**42**)



Das Indolderivat **42** wird gemäß AAV 1 aus 111 mg (600 μmol, 1.00 Äq.) 5-(Trifluormethyl)-1H-indol (**28**), 114 mg (1.21 mmol, 2.01 Äq.) Norbornen (**6**), 314 mg (1.80 mmol, 3.00 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 16.0 mg (62.6 μmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 145 μL (265 mg, 1.23 mmol, 2.05 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 15.5 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 7:1) werden 54.9 mg (229 μmol, 38%) des C2,3-disubstituierten Indols **42** als weißer Feststoff erhalten.

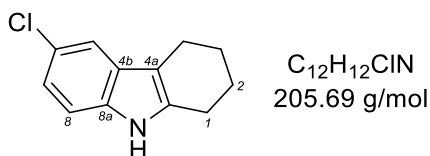
DC: R_f = 0.28 (P/Et₂O = 3:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.86-1.97 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.70-2.77 (m, 4 H, C-1-H₂, C-4-H₂), 7.31 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, C-8-H), 7.36 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, C-7-H), 7.75 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, C-5-H), 7.84 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.8 (t, C-4-H₂)*¹, 23.2 (t, C-1-H₂)*¹, 23.2 (t, C-2-H₂)*¹, 23.3 (t, C-3-H₂)*¹, 110.5 (d, C-8-H), 111.3 (s, C-4a), 115.5 (q, ³J_{CF} = 4.3 Hz, C-5-H), 117.9 (q, ³J_{CF} = 3.6 Hz, C-7-H), 121.6 (q, ²J_{CF} = 31 Hz, C-6), 125.8 (q, ¹J_{CF} = 271 Hz, CF₃), 127.4 (s, 9a)*², 136.1 (s, 4b)*², 137.2 (s, C-8a)*².

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[264]

6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazol (44)



Das Indolderivat **44** wird gemäß AAV 1 aus 151 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 5-Chlorindol (**30**), 190 mg (2.01 mmol, 2.01 Äq.) Norbornen (**6**), 276 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) Kaliumcarbonat, 26.9 mg (100 µmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 µL (439 mg, 2.03 mmol, 2.04 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 15.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 7:1) werden 119 mg (580 µmol, 58%) des C2,3-disubstituierten Indols **44** als weißer Feststoff erhalten.

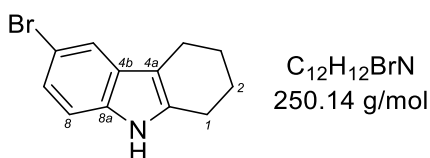
DC: $R_f = 0.37$ (P/Et₂O = 3:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.82-1.95 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.66 (t, ³J = 6.0 Hz, 2 H, C-4-H₂), 2.72 (t, ³J = 6.0 Hz, 2 H, C-1-H₂), 7.05 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, C-7-H), 7.17 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, C-8-H), 7.41 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, C-5-H), 7.69 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.8 (t, C-4-H₂), 23.1 (t, C-1-H₂)*¹, 23.1 (t, C-2-H₂)*¹, 23.3 (t, C-3-H₂)*¹, 110.1 (s, C-4a), 111.2 (d, C-8-H), 117.4 (d, C-5-H), 121.0 (d, C-7-H), 124.7 (s, C-6)*², 129.0 (s, C-9a)*², 133.9 (s, C-4b)*², 135.7 (s, C-8a)*².

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[262]

6-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazol (45)



Das Indolderivat **45** wird gemäß AAV 1 aus 197 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 5-Bromindol (**31**), 190 mg (2.02 mmol, 2.01 Äq.) Norbornen (**6**), 276 mg (2.00 mmol, 1.99 Äq.) Kaliumcarbonat, 26.9 mg (100 µmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 µL (439 mg, 2.03 mmol, 2.03 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 18.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 7:1) werden 118 mg (472 µmol, 47%) des C2,3-disubstituierten Indols **45** als weißer Feststoff erhalten.

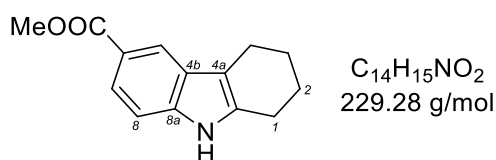
DC: $R_f = 0.32$ (P/Et₂O = 3:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.83-1.94 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.65 (t, ³ $J = 5.9$ Hz, 2 H, C-4-H₂), 2.72 (t, ³ $J = 6.0$ Hz, 2 H, C-1-H₂), 7.13 (d, ³ $J = 8.5$ Hz, 1 H, C-8-H), 7.18 (dd, ³ $J = 8.5$ Hz, ⁴ $J = 1.8$ Hz, 1 H, C-7-H), 7.57 (d, ⁴ $J = 1.8$ Hz, 1 H, C-5-H), 7.69 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.9 (t, C-4-H₂), 23.2 (t, C-2-H₂)*¹, 23.3 (t, C-3-H₂)*¹, 23.3 (t, C-1-H₂)*¹, 110.1 (s, C-4a), 111.8 (d, C-8-H), 112.4 (s, C-6), 120.5 (d, C-5-H), 123.7 (d, C-7-H), 129.8 (s, C-9a)*², 134.4 (s, C-4b)*², 135.7 (s, C-8a)*².

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[264]

Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazol-6-carboxylat (**46**)



Das Indolderivat **46** wird gemäß AAV 1 aus 175 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Methyl-1*H*-indol-5-carboxylat (**32**), 191 mg (2.03 mmol, 2.02 Äq.) Norbornen (**6**), 524 mg (3.01 mmol, 3.01 Äq.) Dikaliumhydrogencarbonat, 26.9 mg (104 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 μ L (439 mg, 2.03 mmol, 2.03 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 15.5$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 4:1 \rightarrow 3:1) werden 71.4 mg (311 μ mol, 31%) des C2,3-disubstituierten Indols **46** als weißer Feststoff erhalten.

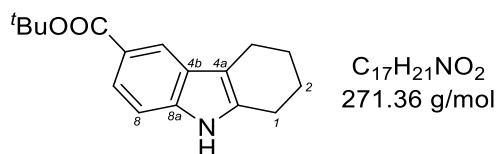
DC: $R_f = 0.14$ (P/Et₂O = 4:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.85-1.96 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.72-2.76 (m, 4 H, C-1-H₂, C-4-H₂), 3.93 (s, 3 H, COOCH₃), 7.27 (d, ³ $J = 8.5$ Hz, 1 H, C-8-H), 7.83 (dd, ³ $J = 8.5$ Hz, ⁴ $J = 1.6$ Hz, 1 H, C-7-H), 7.87 (br. s, 1 H, NH), 8.22 (d, ⁴ $J = 1.6$ Hz, 1 H, C-5-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.9 (t, C-4-H₂)*¹, 23.2 (t, C-2-H₂)*¹, 23.2 (t, C-3-H₂)*¹, 23.3 (t, C-1-H₂)*¹, 51.9 (q, COOCH₃), 110.0 (d, C-8-H), 111.7 (s, C-4a), 120.8 (d, C-5-H), 121.1 (s, C-6)*², 122.7 (d, C-7-H), 127.6 (s, C-9a)*², 135.7 (s, C-4b)*², 138.5 (s, C-8a)*², 168.7 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[265]

***tert*-Butyl-1,2,3,4-tetrahydro-9*H*-carbazol-6-carboxylat (**47**)**



Das Indolderivat **47** wird gemäß AAV 1 aus 219 mg (1.01 mmol, 1.00 Äq.) *tert*-Butyl-1*H*-indol-5-carboxylat (**33**), 191 mg (2.03 mmol, 2.01 Äq.) Norbornen (**6**), 524 mg (3.01 mmol, 3.00 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.6 mg (100 µmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 µL (439 mg, 2.03 mmol, 2.02 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 16.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 4:1) werden 153 mg (565 µmol, 56%) des C2,3-disubstituierten Indols **47** als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.14$ (P/Et₂O = 4:1) [UV].

Schmelzpunkt: 154 °C.

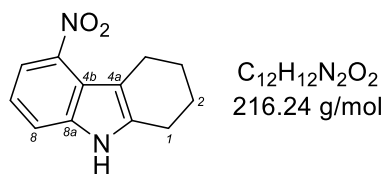
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3370$ cm⁻¹ (s, NH), 2963 (w, C_{al}H), 2927 (m, C_{al}H), 2841 (w, C_{al}H), 1682 (vs, C=O), 1477 (m), 1312 (m), 1243 (m), 1171 (vs, C-O), 1085 (vs, C-O), 765 (s, C_{ar}H), 738 (s, C_{ar}H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.62 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.84-1.95 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.71-2.75 (m, 4 H, C-1-H₂, C-4-H₂), 7.24 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, C-8-H), 7.78 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, C-7-H), 7.82 (br. s, 1 H, NH), 8.16 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, C-5-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.9 (t, C-4-H₂)*¹, 23.2 (t, C-2-H₂)*¹, 23.2 (t, C-3-H₂)*¹, 23.3 (t, C-1-H₂)*¹, 28.5 [q, C(CH₃)₃], 80.3 [s, C(CH₃)₃], 109.8 (d, C-8-H), 111.7 (s, C-4a), 120.5 (d, C-5-H), 122.7 (d, C-7-H), 123.1 (s, C-6)*², 127.6 (s, C-9a)*², 135.4 (s, C-4b)*², 138.2 (s, C-8a)*², 167.4 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 271 (38) [M]⁺, 215 (100) [M-C₄H₈]⁺, 187 (97).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₇H₂₁NO₂ [M]⁺ ber.: 271.1567 gef.: 271.1564
C₁₆¹³CH₂₁NO₂ [M]⁺ ber.: 272.1600 gef.: 272.1599.

5-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazol (48)

Das Indolderivat **48** wird gemäß AAV 1 aus 163 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 4-Nitroindol (**34**), 191 mg (2.02 mmol, 2.02 Äq.) Norbornen (**6**), 524 mg (3.01 mmol, 3.00 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.5 mg (100 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 μ L (439 mg, 2.03 mmol, 2.03 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 17.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 3:1) werden 119 mg (550 μ mol, 55%) des C2,3-disubstituierten Indols **48** als oranger Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.30$ (P/Et₂O = 1:1) [UV].

Schmelzpunkt: 156 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3341$ cm⁻¹ (s, NH), 2931 (m, C_{al}H), 2861 (w, C_{al}H), 1505 (s, C-NO₂), 1310 (s, C-NO₂), 1271 (s, C-NO₂), 982 (m), 729 (vs, C_{ar}H).

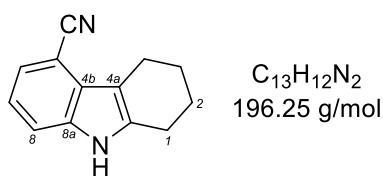
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.81-1.94 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.80 (t, ³ $J = 6.2$ Hz, 2 H, C-4-H₂), 2.91 (t, ³ $J = 6.2$ Hz, 2 H, C-1-H₂), 7.11 (*virt.* t, ³ $J \approx ^3J = 8.0$ Hz, 1 H, C-7-H), 7.51 (dd, ³ $J = 8.0$ Hz, ⁴ $J = 1.0$ Hz, 1 H, C-8-H), 7.82 (dd, ³ $J = 8.0$ Hz, ⁴ $J = 1.0$ Hz, 1 H, C-6-H), 8.14 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 22.3 (t, C-2-H₂)*¹, 23.7 (t, C-3-H₂)*¹, 23.8 (t, C-1-H₂), 24.1 (t, C-4-H₂), 109.8 (s, C-4a), 116.2 (d, C-8-H), 117.3 (d, C-6-H), 119.7 (d, C-7-H), 120.8 (s, C-4b)*², 138.1 (s, C-9a)*², 139.4 (s, C-8a)*², 142.0 (s, C-5).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216 (41) [M]⁺, 199 (98), 169 (100) [M-HNO₂]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): $C_{12}H_{12}N_2O_2$ [M]⁺ ber.: 216.0893 gef.: 216.0890
 $C_{11}^{13}CH_{12}N_2O_2$ [M]⁺ ber.: 217.0927 gef.: 217.0925.

1,2,3,4-Tetrahydro-9H-carbazol-5-carbonitril (49)



Das Indolderivat **49** wird gemäß AAV 1 aus 143 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Indol-4-carbonitril (**35**), 189 mg (2.01 mmol, 2.00 Äq.) Norbornen (**6**), 523 mg (3.00 mmol, 2.99 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.8 mg (100 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 μ L (439 mg, 2.03 mmol, 2.03 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 17.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 3:1) werden 97.5 mg (497 μ mol, 50%) des C2,3-disubstituierten Indols **49** als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.27$ (P/Et₂O = 1:1) [UV].

Schmelzpunkt: 137 °C.

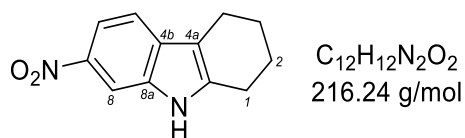
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3285$ cm⁻¹ (s, NH), 3061 (w, C_{ar}H), 2915 (w, C_{al}H), 2850 (w, C_{al}H), 2220 (m, CN), 1328 (m), 1141 (m), 778 (s, C_{ar}H), 733 (vs, C_{ar}H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.86-1.95 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.77 (t, ³ $J = 5.7$ Hz, 2 H, C-4-H₂), 3.03 (t, ³ $J = 5.7$ Hz, 2 H, C-1-H₂), 7.10 (*virt.* t, ³ $J \approx ^3J = 7.8$ Hz, 1 H, C-7-H), 7.38 (d, ³ $J = 7.8$ Hz, 1 H, C-8-H), 7.46 (d, ³ $J = 7.8$ Hz, 1 H, C-6-H), 7.97 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 21.1 (t, C-1-H₂), 22.7 (t, C-2-H₂)*¹, 23.1 (t, C-3-H₂)*¹, 23.5 (t, C-4-H₂), 100.9 (s, C-4a), 110.4 (s, C-5), 115.0 (d, C-6-H), 119.9 (s, CN), 120.6 (d, C-7-H), 125.4 (d, C-8-H), 128.1 (s, C-9a)*², 135.7 (s, C-4b)*², 137.8 (s, C-8a)*².

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 196 (43) [M]⁺, 168 (100) [M-C₂H₄]⁺.

| | | | |
|--------------------------|-------------------------|---------------------------------|-----------------|
| HRMS (EI, 70 eV): | $C_{13}H_{12}N_2$ | [M] ⁺ ber.: 196.0995 | gef.: 196.0991 |
| | $C_{12}^{13}CH_{12}N_2$ | [M] ⁺ ber.: 197.1029 | gef.: 197.1027. |

7-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazol (51)

Das Indolderivat **51** wird gemäß AAV 1 aus 162 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 6-Nitroindol (**37**), 188 mg (2.00 mmol, 1.99 Äq.) Norbornen (**6**), 526 mg (3.02 mmol, 3.02 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.5 mg (100 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 μ L (439 mg, 2.03 mmol, 2.03 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 17.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 3:1) werden 119 mg (550 μ mol, 55%) des C2,3-disubstituierten Indols **51** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.39$ (P/Et₂O = 1:1) [UV].

Schmelzpunkt: 171 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3359$ cm⁻¹ (s, NH), 2929 (m, C_{al}H), 2844 (w, C_{al}H), 1556 (m), 1501 (s, C-NO₂), 1316 (s, C-NO₂), 1292 (s, C-NO₂), 1065 (s), 886 (m), 754 (s, C_{ar}H), 731 (s, C_{ar}H).

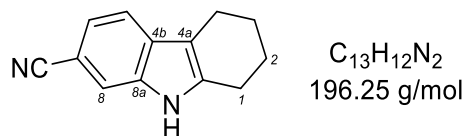
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.85-1.95 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.72 (t, ³ $J = 6.0$ Hz, 2 H, C-4-H₂), 2.80 (t, ³ $J = 6.2$ Hz, 2 H, C-1-H₂), 7.46 (d, ³ $J = 8.7$ Hz, 1 H, C-5-H), 7.99 (dd, ³ $J = 8.7$ Hz, ⁴ $J = 2.0$ Hz, 1 H, C-6-H), 8.15 (br. s, 1 H, NH), 8.24 (d, ⁴ $J = 2.0$ Hz, 1 H, C-8-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.8 (t, C-4-H₂), 22.8 (t, C-2-H₂)*¹, 23.0 (t, C-3-H₂)*¹, 23.7 (t, C-1-H₂), 107.3 (d, C-8-H), 111.9 (s, C-4a), 115.3 (d, C-6-H), 117.4 (d, C-5-H), 132.8 (s, C-9a)*², 134.1 (s, C-8a)*², 141.3 (s, C-4b)*², 142.4 (s, C-7).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 216 (81) [M]⁺, 188 (100) [M-C₂H₄]⁺, 142 (32) [M-C₂H₄NO₂]⁺, 115 (13).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₂H₁₂N₂O₂ [M]⁺ ber.: 216.0893 gef.: 216.0888
C₁₁¹³CH₁₂N₂O₂ [M]⁺ ber.: 217.0927 gef.: 217.0926.

1,2,3,4-Tetrahydro-9H-carbazol-7-carbonitril (52)



Das Indolderivat **52** wird gemäß AAV 1 aus 144 mg (1.01 mmol, 1.00 Äq.) Indol-6-carbonitril (**38**), 192 mg (2.04 mmol, 2.01 Äq.) Norbornen (**6**), 523 mg (3.00 mmol, 2.97 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.5 mg (102 µmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 µL (439 mg, 2.03 mmol, 2.01 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 15.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 3:1) werden 110 mg (563 µmol, 56%) des C2,3-disubstituierten Indols **52** als beiger Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.31$ (P/Et₂O = 1:1) [UV].

Schmelzpunkt: 109 °C.

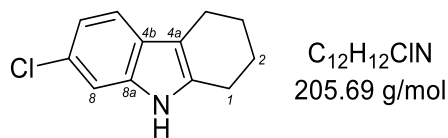
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3298$ cm⁻¹ (s, NH), 2929 (m, C_{al}H), 2848 (w, C_{al}H), 2216 (s, CN), 1569 (s), 1475 (s), 1313 (m), 869 (s, C_{ar}H), 804 (vs, C_{ar}H), 672 (m).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.85-1.96 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.70 (t, ³ $J = 6.1$ Hz, 2 H, C-4-H₂), 2.78 (t, ³ $J = 6.2$ Hz, 2 H, C-1-H₂), 7.30 (dd, ³ $J = 8.2$ Hz, ⁴ $J = 1.1$ Hz, 1 H, C-6-H), 7.48 (d, ³ $J = 8.2$ Hz, 1 H, C-5-H), 7.59 (d, ⁴ $J = 1.1$ Hz, 1 H, C-8-H), 8.15 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.7 (t, C-4-H₂), 22.9 (t, C-2-H₂)*¹, 23.1 (t, C-3-H₂)*¹, 23.4 (t, C-1-H₂), 102.7 (s, C-4a), 111.3 (s, C-7), 115.0 (d, C-8-H), 118.4 (d, C-5-H), 121.4 (s, CN), 122.4 (d, C-6-H), 131.1 (s, C-9a)*², 134.5 (s, C-4b)*², 139.0 (s, C-8a)*².

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 196 (44) [M]⁺, 168 (100) [M-C₂H₄]⁺, 140 (10) [M-C₄H₈]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₃H₁₂N₂ [M]⁺ ber.: 196.0995 gef.: 196.0991
C₁₂¹³CH₁₂N₂ [M]⁺ ber.: 197.1029 gef.: 197.1025.

7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-9H-carbazol (53)

Das Indolderivat **53** wird gemäß AAV 1 aus 152 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 6-Chlorindol (**39**), 192 mg (2.04 mmol, 2.04 Äq.) Norbornen (**6**), 277 mg (2.01 mmol, 2.00 Äq.) Kaliumcarbonat, 27.0 mg (100 µmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 µL (439 mg, 2.03 mmol, 2.04 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 19.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 7:1) werden 110 mg (534 µmol, 53%) des C2,3-disubstituierten Indols **53** als weißer Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (P/Et₂O = 3:1) [UV].

Schmelzpunkt: 180 °C.

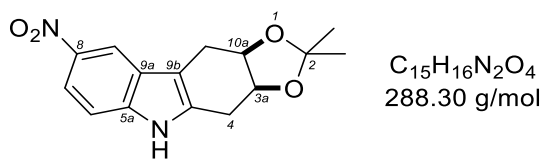
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3389$ cm⁻¹ (s, NH), 2940 (m, C_{al}H), 2853 (w, C_{al}H), 1620 (w), 1467 (m), 1444 (m), 1424 (m), 1060 (m), 800 (vs, C-Cl).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.83-1.94 (m, 4 H, C-2-H₂, C-3-H₂), 2.67 (t, ³J = 6.0 Hz, 2 H, C-4-H₂), 2.71 (t, ³J = 6.2 Hz, 2 H, C-1-H₂), 7.03 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, C-6-H), 7.25 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, C-8-H), 7.34 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, C-5-H), 7.66 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.9 (t, C-4-H₂), 23.2 (t, C-2-H₂)*¹, 23.3 (t, C-3-H₂)*¹, 23.4 (t, C-1-H₂)*¹, 110.4 (d, C-8-H), 111.2 (s, C-4a), 118.6 (d, C-5-H), 119.8 (d, C-6-H), 126.6 (s, C-9a)*², 126.8 (s, C-7)*², 135.0 (s, C-4b)*², 136.1 (s, C-8a)*².

HRMS (ESI): C₁₂H₁₃N³⁵Cl [M+H⁺] ber.: 206.0731 gef.: 206.0731.

2,2-Dimethyl-8-nitro-3a,5,10,10a-tetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-β]carbazol (87)



Das Indolderivat **87** wird gemäß AAV 1 aus 162 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 189 mg (2.01 mmol, 2.00 Äq.) Norbornen (**6**), 523 mg (3.01 mmol, 3.00 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.7 mg (103 µmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 583 mg (2.03 mmol, 2.02 Äq.) *meso*-4,5-Bis(brommethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (**82**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, h = 12.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 7:1) werden 199 mg (690 µmol, 69%) des C2,3-disubstituierten Indols **87** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.11$ (P/Et₂O = 3:1) [UV].

Schmelzpunkt: Zersetzung bei 150-160 °C.

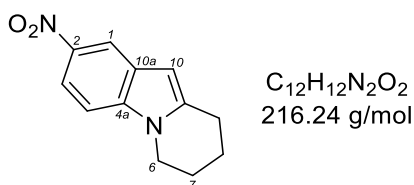
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3236$ cm⁻¹ (s, NH), 2984 (w, C_{al}H), 2910 (m, C_{al}H), 1518 (s, C-NO₂), 1483 (m), 1328 (vs, C-NO₂), 1036 (vs, C-O), 839 (s, C_{ar}H), 735 (vs, C_{ar}H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.33 (s, 3 H, CH₃), 1.40 (s, 3 H, CH₃), 2.99-3.12 (m, 4 H, C-4-H₂, C-10-H₂), 4.66-4.70 (m, 2 H, C-3a-H, C-10a-H), 7.32 (d, ³J = 8.9 Hz, 1 H, C-6-H), 8.05 (dd, ³J = 8.9 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, C-7-H), 8.25 (br. s, 1 H, NH), 8.45 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, C-9-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 24.6 (t, C-4-H₂)*¹, 25.3 (q, CH₃), 27.4 (t, C-10-H₂)*¹, 27.7 (q, CH₃), 73.4 (d, C-3a-H)*², 73.5 (d, C-10a-H)*², 108.4 (s, C-2), 109.5 (s, C-9b), 110.6 (d, C-6-H), 115.2 (d, C-9-H), 117.2 (d, C-7-H), 127.0 (s, C-9a)*³, 134.6 (s, C-4a)*³, 139.3 (s, C-5a)*³, 141.8 (s, C-8).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288 (100) [M]⁺, 273 (32) [M-CH₃]⁺, 230 (56), 213 (25), 201 (89) [C₁₁H₉N₂O₂]⁺, 188 (51) [C₁₀H₈N₂O₂]⁺, 167 (63), 155 (52) [C₁₁H₉N]⁺, 100 (5) [C₅H₈O₂]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₅H₁₆N₂O₄ [M]⁺ ber.: 288.1105 gef.: 288.1104.

2-Nitro-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indol (25)

Das Indolderivat **25** wird gemäß AAV 1 aus 161 mg (993 μ mol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 191 mg (2.03 mmol, 2.04 Äq.) Norbornen (**6**), 275 mg (1.99 mmol, 2.01 Äq.) Kaliumcarbonat, 25.9 mg (100 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 240 μ L (439 mg, 2.03 mmol, 2.05 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) bei 90 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, h = 16.5 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 15:1) werden 11.3 mg (52.3 μ mol, 5%) des *N*,2-disubstituierten Indols **25** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.24$ (P/Et₂O = 3:1) [UV].

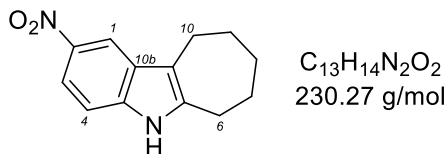
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.90-1.96 (m, 2 H, C-7-H₂)*, 2.10-2.16 (m, 2 H, C-8-H₂)*, 3.01 (t, ³ $J = 6.4$ Hz, 2 H, C-9-H₂), 4.11 (t, ³ $J = 6.2$ Hz, 2 H, C-6-H₂), 6.36 (s, 1 H, C-10-H), 7.26 (d, ³ $J = 9.0$ Hz, 1 H, C-4-H), 8.04 (dd, ³ $J = 9.0$ Hz, ⁴ $J = 2.2$ Hz, 1 H, C-3-H), 8.47 (d, ⁴ $J = 2.2$ Hz, 1 H, C-1-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.8 (t, C-7-H₂)*¹, 23.2 (t, C-8-H₂)*¹, 24.4 (t, C-9-H₂), 42.9 (t, C-6-H₂), 100.3 (d, C-10-H), 108.4 (d, C-4-H), 116.2 (d, C-3-H), 116.8 (d, C-1-H), 127.5 (s, C-4a)*², 139.2 (s, 9a)*², 140.8 (s, C-10a)*², 141.8 (s, C-2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[266]

3.4 Siebenring-Anellierung

2-Nitro-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol (**57**)



Das Indolderivat **57** wird gemäß AAV 1 aus 31.1 mg (99.9 μ mol, 1.00 Äq.) 2-(5'-Brompentyl)-5-nitro-1*H*-indol (**58**), 18.9 mg (201 μ mol, 2.01 Äq.) Norbornen (**6**), 51.9 mg (298 μ mol, 2.98 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat und 3.00 mg (11.3 μ mol, 0.11 Äq.) Bisacetonyltridichlorpalladium(II) (**5**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.0$ cm, $h = 9.5$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 3:1) werden 11.0 mg (47.8 μ mol, 48%) des C2,3-disubstituierten Indols **57** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.33$ (P/Et₂O = 1:1) [UV].

Schmelzpunkt: 163 °C.

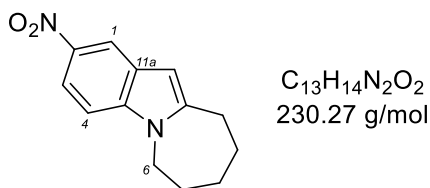
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3328$ cm⁻¹ (m, NH), 3101 (w, C_{ar}H), 2921 (m, C_{al}H), 2847 (w, C_{al}H), 1513 (m, C-NO₂), 1475 (s, C-NO₂), 1316 (vs, C-NO₂), 1276 (m), 743 (m, C_{ar}H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.75-1.84 (m, 4 H, C-7-H₂, C-8-H₂)*, 1.88-1.95 (m, 2 H, C-9-H₂)*, 2.82-2.89 (m, 4 H, C-6-H₂, C-10-H₂), 7.26 (d, ³ $J = 8.9$ Hz, 1 H, C-4-H), 8.01 (dd, ³ $J = 8.9$ Hz, ⁴ $J = 2.2$ Hz, 1 H, C-3-H), 8.10 (br. s, 1 H, NH), 8.44 (d, ⁴ $J = 2.2$ Hz, 1 H, C-1-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 24.7 (t, C-6-H₂)*¹, 27.3 (t, C-7-H₂)*², 28.5 (t, C-8-H₂)*², 29.7 (t, C-10-H₂)*¹, 31.6 (t, C-9-H₂)*², 110.1 (d, C-4-H), 115.2 (d, C-1-H), 116.4 (d, C-3-H), 116.6 (s, C-10a), 128.9 (s, C-5a)*³, 137.5 (s, C-10b)*³, 140.9 (s, C-4a)*³, 141.5 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 230 (100) [M]⁺, 201 (51) [M-C₂H₄]⁺, 188 (21) [M-C₃H₆]⁺, 176 (16), 155 (21).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₃H₁₄N₂O₂ [M]⁺ ber.: 230.1050 gef.: 230.1047
C₁₂¹³CH₁₄N₂O₂ [M]⁺ ber.: 231.1083 gef.: 231.1081.

2-Nitro-7,8,9,10-tetrahydro-6H-azepino[1,2-a]indol (59)

Es werden 30.9 mg (99.3 μ mol, 1.00 Äq.) 2-(5'-Brompentyl)-5-nitro-1*H*-indol (**58**) und 52.3 mg (300 μ mol, 3.02 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat in 5 mL Lösungsmittelgemisch (Wasser 0.5 M in DMA) gelöst und für 24 Stunden bei 100 °C gerührt. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.0$ cm, $h = 10.5$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 9:1) werden 3.50 mg (15.2 μ mol, 15%) des *N*,2-disubstituierten Indols **59** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.54$ (P/Et₂O = 1:1) [UV].

Schmelzpunkt: 115 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3089$ cm⁻¹ (w, C_{ar}H), 2932 (m, C_{al}H), 2854 (w, C_{al}H), 1510 (s, C-NO₂), 1332 (vs, C-NO₂), 1285 (m), 753 (m, C_{ar}H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.74-1.85 (m, 4 H, C-7-H₂, C-8-H₂), 1.86-1.93 (m, 2 H, C-9-H₂), 2.93 (t, ³ $J = 5.5$ Hz, 2 H, C-10-H₂), 4.20 (t, ³ $J = 4.5$ Hz, 2 H, C-6-H₂), 6.41 (s, 1 H, C-11-H), 7.25 (d, ³ $J = 9.2$ Hz, 1 H, C-4-H), 8.05 (dd, ³ $J = 9.2$ Hz, ⁴ $J = 2.3$ Hz, 1 H, C-3-H), 8.46 (d, ⁴ $J = 2.3$ Hz, 1 H, C-1-H).

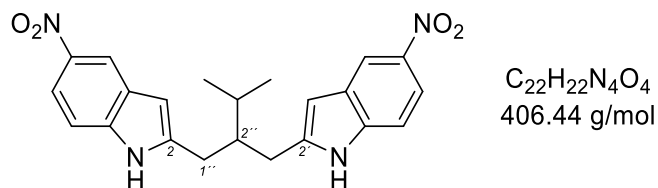
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 27.9 (t, C-7-H₂)*¹, 28.8 (t, C-10-H₂), 29.4 (t, C-8-H₂)*¹, 31.0 (t, C-9-H₂), 45.5 (t, C-6-H₂), 101.8 (d, C-11-H), 108.5 (d, C-4-H), 116.5 (d, C-3-H), 117.2 (d, C-1-H), 127.2 (s, C-4a)*², 139.9 (s, C-10a)*², 141.2 (s, C-2), 146.9 (s, C-11a)*².

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 230 (100) [M]⁺, 184 (35) [M-NO₂]⁺, 168 (9), 149 (11), 97 (17) [C₄H₃NO₂]⁺, 83 (20).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₃H₁₄N₂O₂ [M]⁺ ber.: 230.1050 gef.: 230.1048

C₁₂¹³CH₁₄N₂O₂ [M]⁺ ber.: 231.1083 gef.: 231.1083.

3.5 Sonstige Alkylierungsprodukte

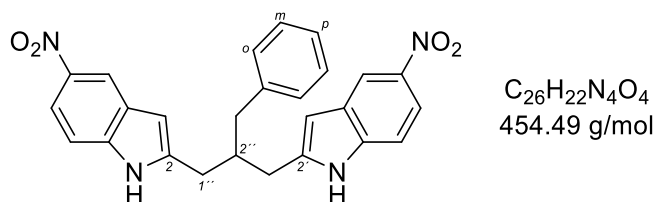
2,2'-(2''-Isopropylpropan-1'',3''-diyl)bis(5-nitro-1*H*-indol) (**73**)

Das Indolderivat **73** wird gemäß AAV 1 aus 162 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 191 mg (2.03 mmol, 2.02 Äq.) Norbornen (**6**), 524 mg (3.01 mmol, 3.00 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 25.9 mg (100 µmol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 487 mg (2.00 mmol, 2.00 Äq.) 1-Brom-2-(brommethyl)-3-methylbutan (**67**) bei 90 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\phi = 2.5$ cm, $h = 15.0$ cm, Kieselgel, Et₂O/P = 2:1 → 7:3) werden 41.7 mg (103 µmol, 20%) der dimeren Verbindung **73** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.49$ (Et₂O) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂CO, 298 K): δ (ppm) = 1.00 [d, $^3J = 6.9$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂], 1.86 [septd, $^3J = 6.9$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, CH(CH₃)₂], 2.38 (pd, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, C-2''-H), 2.81 (dd, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, C-1''-HH, C-3''-HH), 2.97 (dd, $^2J = 14.9$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, C-1''-HH, C-3''-HH), 6.54 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 2 H, C-3-H, C-3'-H), 7.41 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H, C-7-H, C-7'-H), 7.93 (dd, $^3J = 8.9$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 2 H, C-6-H, C-6'-H), 8.40 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 2 H, C-4-H, C-4'-H), 10.8 (br. s, 2 H, 2 × NH).

¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂CO, 298 K): δ (ppm) = 18.8 [q, CH(CH₃)₂], 29.7 [d, CH(CH₃)₂], 29.9 (t, C-1''-H₂, C-3''-H₂), 45.1 (d, C-2''-H), 103.2 (d, C-3-H, C-3'-H), 111.4 (d, C-7-H, C-7'-H), 116.8 (d, C-6-H, C-6'-H), 116.9 (d, C-4-H, C-4'-H), 129.1 (s, C-7a, C-7'a), 140.5 (s, C-3a, C-3'a), 142.2 (s, C-5, C-5'), 144.0 (s, C-2, C-2').

2,2'-(2''-Benzylpropan-1'',3''-diyl)bis(5-nitro-1*H*-indol) (76)

Das Indolderivat **76** wird gemäß AAV 1 aus 162 mg (998 μ mol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 189 mg (2.01 mmol, 2.01 Äq.) Norbornen (**6**), 523 mg (3.00 mmol, 3.01 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 26.1 mg (101 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 585 mg (2.01 mmol, 2.01 Äq.) (3-Brom-2-(brommethyl)propyl)benzol (**70**) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\phi = 2.5$ cm, $h = 14.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 7:1 \rightarrow 1:1) werden 61.9 mg (136 μ mol, 27%) der dimeren Verbindung **76** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.04$ (P/Et₂O = 1:1) [UV].

Schmelzpunkt: > 230 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3348$ cm⁻¹ (m, NH), 3086 (w, C_{ar}H), 3026 (w, C_{ar}H), 2924 (w, C_{al}H), 2853 (w, C_{al}H), 1514 (s, C-NO₂), 1470 (s), 1322 (vs, C-NO₂), 1070 (s), 895 (m), 753 (m, C_{ar}H).

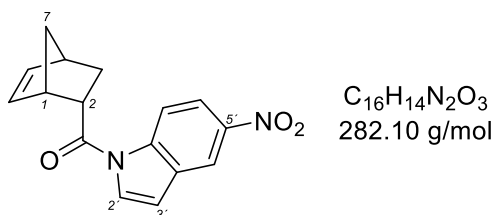
¹H-NMR (500 MHz, (CD₃)₂CO, 298 K): δ (ppm) = 2.77-2.79 (m, 3 H, C-2''-H, C-2''-CH₂), 2.90-2.93 (m, 4 H, C-1''-H₂, C-3''-H₂), 6.61 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 2 H, C-3-H, C-3'-H), 7.19 (tt, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, C_{para}-H), 7.23-7.32 (m, 4 H, 2 \times C_{ortho}-H, 2 \times C_{meta}-H), 7.43 (d, ³J = 9.0 Hz, 2 H, C-7-H, C-7'-H), 7.95 (dd, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 2 H, C-6-H, C-6'-H), 8.43 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 2 H, C-4-H, C-4'-H), 10.78 (br. s, 2 H, 2 \times NH).

¹³C-NMR (126 MHz, (CD₃)₂CO, 298 K): δ (ppm) = 33.0 (t, C-1''-H₂, C-3''-H₂), 40.8 (t, C-2''-CH₂), 41.2 (d, C-2''-H), 103.5 (d, C-3-H, C-3'-H), 111.6 (d, C-7-H, C-7'-H), 116.9 (d, C-6-H, C-6'-H), 117.0 (d, C-4-H, C-4'-H), 127.0 (d, C_{para}), 129.1 (s, C-7a, C-7'a), 129.2 (d, C_{meta}), 130.1 (d, C_{ortho}), 140.5 (s, C-3a, C-3'a), 141.0 (s, C_{ipso}), 142.3 (s, C-5, C-5'), 143.2 (s, C-2, C-2').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 454 (1) [M]⁺, 186 (100) [C₁₀H₆N₂O₂]⁺, 164 (54), 157 (33), 131 (25), 106 (19), 91 (14) [C₇H₇]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₂₆H₂₂N₄O₄ [M]⁺ ber.: 454.1636 gef.: 454.1639.

((1*S*,2*S*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)(5'-nitro-1'*H*-indol-1'-yl)methanon (117)



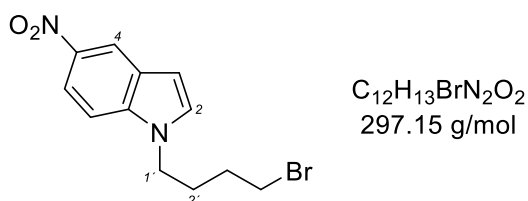
Das Indolderivat **117** wird gemäß AAV 1 aus 32.5 mg (200 µmol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 119 mg (396 µmol, 1.98 Äq.) Norbornen (**113**), 105 mg (602 µmol, 3.01 Äq.) Dikaliumhydrogenphosphat, 5.20 mg (20.2 µmol, 0.10 Äq.) Bisacetitrildichlorpalladium(II) (**5**) und 86.1 mg (399 µmol, 1.99 Äq.) 1,3-Dibrom-3-methylpropan (**61**) bei 90 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.0$ cm, $h = 10.5$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 3:1) werden 10.3 mg (36.5 µmol, 18%) des *N*-acetylierten Indols **117** als gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.17$ (P/Et₂O = 3:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.49 (d, $^2J = 8.4$ Hz, 1 H, C-7-*HH*), 1.59 (d, $^2J = 8.4$ Hz, 1 H, C-7-*HH*), 1.70 (ddd, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1 H, C-3-*HH*), 2.09 (ddd, $^2J = 11.6$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H, C-3-*HH*), 3.04-3.08 (m, 1 H, C-4-H), 3.34-3.38 (m, 1 H, C-1-H), 3.66 (*virt. dt.*, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J \approx ^3J = 4.2$ Hz, 1 H, C-2-H), 6.00 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1 H, C-6-H), 6.31 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, C-5-H), 6.80 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H, C-3'-H), 7.81 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H, C-2'-H), 8.22 (dd, $^3J = 9.2$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, C-6'-H), 8.49 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, C-4'-H), 8.56 (d, $^3J = 9.2$ Hz, 1 H, C-7'-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 30.1 (t, C-3-H₂), 43.0 (d, C-4-H), 44.9 (d, C-2-H), 47.2 (d, C-1-H), 50.2 (t, C-7-H₂), 109.3 (d, C-3'-H), 117.0 (d, C-4'-H)*¹, 117.1 (d, C-7'-H)*¹, 120.4 (d, C-6'-H), 127.6 (d, C-2'-H), 130.2 (s, C-3'a)*², 132.0 (d, C-6-H), 138.1 (d, C-5-H), 138.9 (s, C-7'a)*², 144.3 (s, C-5'), 173.1 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (1) [M]⁺, 216 (100) [C₁₁H₈N₂O₃]⁺, 170 (56) [C₁₁H₈NO]⁺.

1-(4'-Brombutyl)-5-nitro-1H-indol (119)

Das Indolderivat **119** wird gemäß AAV 1 aus 32.3 mg (199 μ mol, 1.00 Äq.) 5-Nitroindol (**16**), 38.0 mg (404 μ mol, 2.03 Äq.) Norbornen (**6**), 131 mg (401 μ mol, 2.01 Äq.) Caesiumcarbonat, 5.10 mg (20.0 μ mol, 0.10 Äq.) Bisacetonitrildichlorpalladium(II) (**5**), 48.0 μ L (87.8 mg, 407 μ mol, 2.01 Äq.) 1,4-Dibrombutan (**21**) und 37.0 μ L (34.8 mg, 399 μ mol, 2.01 Äq.) *N,N*-Dimethylacetamid in einer 0.5 M Lösung aus Wasser in 1,2-Dichlorethan (5 mL/mmol Indol) bei 80 °C synthetisiert. Es wird gemäß AAV 1 aufgearbeitet, und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (\varnothing = 2.0 cm, h = 10.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 3:1) werden 16.1 mg (54.2 μ mol, 27%) des *N*-alkylierten Indols **119** als gelber Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.67 (P/Et₂O = 1:1) [UV].

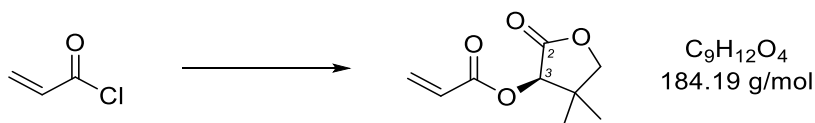
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.83-1.90 (m, 2 H, C-2'-H₂)*, 2.01-2.09 (m, 2 H, C-3'-H₂)*, 3.40 (t, ³ J = 6.4 Hz, 2 H, C-4'-H₂), 4.22 (t, ³ J = 7.0 Hz, 2 H, C-1'-H₂), 6.69 (d, ³ J = 3.2 Hz, 1 H, C-3-H), 7.25 (d, ³ J = 3.2 Hz, 1 H, C-2-H), 7.36 (d, ³ J = 9.0 Hz, 1 H, C-7-H), 8.12 (dd, ³ J = 9.0 Hz, ⁴ J = 2.2 Hz, 1 H, C-6-H), 8.59 (d, ⁴ J = 2.2 Hz, 1 H, C-4-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 28.7 (t, C-2'-H₂)*, 29.6 (t, C-3'-H₂)*, 32.1 (t, C-4'-H₂), 46.0 (t, C-1'-H₂), 104.2 (d, C-3-H), 109.1 (d, C-7-H), 117.4 (d, C-6-H), 118.2 (d, C-4-H), 130.7 (d, C-2-H), 141.6 (s, C-5).

Die Kohlenstoffatome C-3a und C-7a konnten nicht detektiert werden.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[267]

4. Synthese chiraler Norbornenligandvorläufer

(R)-4,4-Dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-ylacrylat (90)

Zu einer auf $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung aus 11.6 g (87.4 mmol, 1.00 Äq.) (R)-(-)-Pantolacton (**89**) und 18.2 mL (13.3 g, 131 mmol, 1.50 Äq.) Triethylamin in 71 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre werden 10.0 mL (11.1 g, 118 mmol, 1.35 Äq.) Acryloylchlorid (**88**) über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft und die Lösung wird für fünfeinhalb Stunden bei $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Im Anschluss wird die orange Suspension auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und die Reaktion mit 130 mL 0.5 M Salzsäure beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan ($3 \times 90\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden sukzessive mit 125 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 125 mL Wasser und 125 mL Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5\text{ cm}$, $h = 15.0\text{ cm}$, Kieselgel, P/EA = 4:1) werden 12.0 g (65.1 mmol, 74%) des Pantolactonacrylats **90** als farblose Flüssigkeit erhalten.

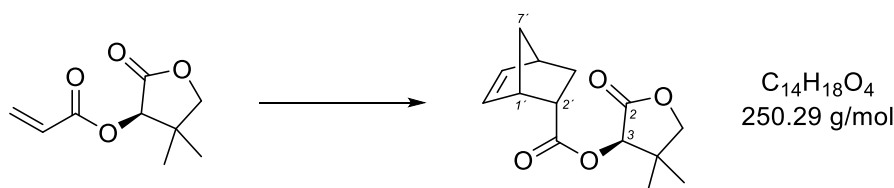
DC: $R_f = 0.62$ (P/EA = 3:2) [KMnO_4].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 1.13 (s, 3 H, CH_3), 1.23 (s, 3 H, CH_3), 4.04 (d, $^2J = 9.0\text{ Hz}$, 1 H, C-5-HH), 4.08 (d, $^2J = 9.0\text{ Hz}$, 1 H, C-5-HH), 5.44 (s, 1 H, C-3-H), 5.97 (dd, $^2J = 1.3\text{ Hz}$, $^3J = 10.4\text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH}^{(Z)}\text{H}=\text{CH}$), 6.22 (dd, $^3J = 17.3\text{ Hz}$, $^3J = 10.4\text{ Hz}$, 1 H, $\text{CHH}=\text{CH}$), 6.53 (dd, $^2J = 1.3\text{ Hz}$, $^3J = 17.3\text{ Hz}$, 1 H, $\text{CHH}^{(E)}=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 20.0 (q, CH_3), 23.2 (q, CH_3), 40.5 (s, C-4), 75.2 (d, C-3-H), 76.3 (t, C-5-H₂), 127.1 (d, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 133.0 (t, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 165.0 (s, $\text{C}=\text{O}^{\text{Acrylat}}$), 172.4 (s, $\text{C}=\text{O}$).

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +2.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[268]

(R)-4,4-Dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-ylbicyclo[2.2.1]hept-5'-en-2'-carboxylat (91)

Es werden 12.0 g (65.1 mmol, 1.00 Äq.) Pantolactonacrylat **90** in 21 mL Hexan und 99 mL Dichlormethan unter Argonatmosphäre gelöst und auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Im Anschluss werden 6.50 mL (1M in Dichlormethan, 1.23 g, 6.50 mmol, 0.10 Äq.) Titan-tetrachlorid über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft und für weitere 30 Minuten bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt bevor 6.75 mL (5.40 g, 81.7 mmol, 1.25 Äq.) frisch destilliertes Cyclopentadien zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird für drei Stunden weitergerührt und die Reaktion anschließend mit 8.25 g festem Natriumcarbonat-Decahydrat gestoppt, auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 30 Minuten gerührt. Der entstandene weiße Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Filtrat am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Umkristallisation des Rohproduktes aus 80 mL Hexan/Ethylacetat (5:3) werden 9.40 g (37.6 mmol, 58%) des Norbornens **91** als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

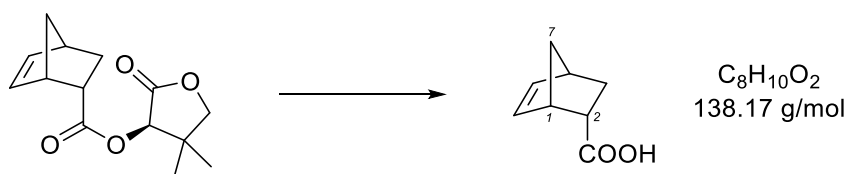
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 1.14 (s, 3 H, CH_3), 1.18 (s, 3 H, CH_3), 1.30-1.36 (m, 1 H, C-7'-HH), 1.45-1.52 (m, 2 H, C-3'-HH, C-7'-HH), 1.95 (ddd, $^2J = 12.9\text{ Hz}$, $^3J = 9.2\text{ Hz}$, $^3J = 3.8\text{ Hz}$, 1 H, C-3'-HH), 2.92-2.97 (m, 1 H, C-4'-H), 3.15 (virt. dt, $^3J = 9.2\text{ Hz}$, $^3J \approx 3J = 4.0\text{ Hz}$, 1 H, C-2'-H), 3.24-3.29 (m, 1 H, C-1'-H), 4.01 (d, $^2J = 9.1\text{ Hz}$, 1 H, C-5-HH), 4.05 (d, $^2J = 9.1\text{ Hz}$, 1 H, C-5-HH), 5.32 (s, 1 H, C-3-H), 5.91 (dd, $^3J = 5.7\text{ Hz}$, $^3J = 2.8\text{ Hz}$, 1 H, C-6'-H), 6.25 (dd, $^3J = 5.7\text{ Hz}$, $^3J = 3.1\text{ Hz}$, 1 H, C-5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 20.2 (q, CH_3), 23.2 (q, CH_3), 29.2 (t, C-3'-H₂), 40.4 (s, C-4), 42.7 (d, C-4'-H), 43.2 (d, C-2'-H), 46.2 (d, C-1'-H), 50.1 (t, C-7'-H₂), 74.9 (d, C-3-H), 76.3 (t, C-5-H₂), 131.7 (d, C-6'-H), 138.7 (d, C-5'-H), 172.6 (s, C=O), 173.7 (s, C=O^{Acrylat}).

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -98.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[269]

(1*S*,2*S*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure (1)



In 190 mL Lösungsmittelgemisch (THF/H₂O = 5:4) werden 9.40 g (37.6 mmol, 1.00 Äq.) Norbornenester **91** gelöst, 6.67 g Lithiumhydroxid-Monohydrat (159 mmol, 4.20 Äq.) zugegeben und für 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit konzentrierter Salzsäure (37%) auf pH = 1 gebracht und mit 100 mL *n*-Pentan/Dichlormethan-Mischung (98:2) extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 4.66 g (33.7 mmol, 90%) der freien Carbonsäure **1** als farbloses Öl erhalten. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

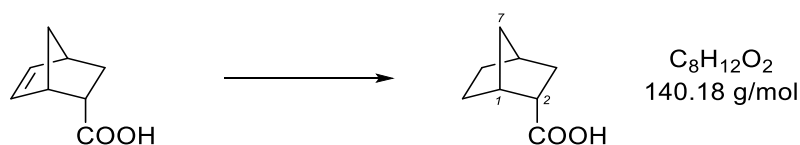
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.29 (d, ²*J* = 8.4 Hz, 1 H, C-7-*HH*), 1.40 (ddd, ²*J* = 11.9 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, ³*J* = 2.7 Hz, 1 H, C-3-*HH*), 1.45 (*virt. dt.*, ²*J* = 8.4 Hz, ³*J* ≈ ³*J* = 2.1 Hz, 1 H, C-7-*HH*), 1.92 (ddd, ²*J* = 11.9 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 3.7 Hz, 1 H, C-3-*HH*), 2.90-2.93 (m, 1 H, C-4-H), 2.99 (*virt. dt.*, ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* ≈ ³*J* = 4.0 Hz, 1 H, C-2-H), 3.22-3.25 (m, 1 H, C-1-H), 6.00 (dd, ³*J* = 5.7 Hz, ³*J* = 2.9 Hz, 1 H, C-6'-H), 6.21 (dd, ³*J* = 5.7 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, 1 H, C-5'-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 29.3 (t, C-3-H₂), 42.7 (d, C-4-H), 43.4 (d, C-2-H), 45.8 (d, C-1-H), 49.9 (t, C-7-H₂), 132.6 (d, C-6-H), 138.0 (d, C-5-H), 181.5 (s, C=O).

Chirale GC: τ_R = 33.8 min (**1**), τ_R = 34.2 min (*ent-1*), [60 °C (1 min), 129 °C (10 °C/min), 129 °C (22 min), 230 °C (10 °C/min), 230 °C (3 min)], CycloSil-B.

Spezifische Rotation: [α]_D²⁰ = -134.7 (*c* = 1.0, CHCl₃) [99% *ee*].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[270]

(1*R*,2*S*,4*S*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure (92)

Es werden 4.66 g (33.7 mmol, 1.00 Äq.) Säure **1** in 44 mL Ethylacetat vorgelegt und 277 mg Palladium auf Kohle (10 Gew.-%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 14.5 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Die Atmosphäre wird mit Argon getauscht, der Katalysator wird mittels Filtration über Celite entfernt und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 4.70 g (33.5 mmol, 99%) des hydrierten Produkts **92** als farblose Flüssigkeit erhalten. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

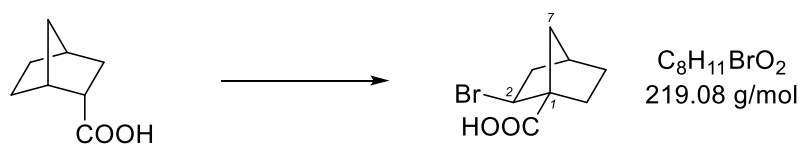
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.13 - 1.73 (m, 8 H, C-3-H₂, C-5-H₂, C-6-H₂, C-7-H₂), 2.25 - 2.30 (m, 1 H, C-4-H), 2.57-2.62 (m, 1 H, C-1-H), 2.81 (dddd, ³*J* = 11.0 Hz, ³*J* = 5.7 Hz, ³*J* = 4.5 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1 H, C-2-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 25.0 (t, C-6-H₂), 29.2 (t, C-5-H₂), 31.9 (t, C-3-H₂), 37.2 (d, C-4-H), 40.4 (t, C-7-H₂), 40.7 (d, C-1-H), 46.1 (d, C-2-H), 181.4 (s, C=O).

Chirale GC: τ_R = 48.1 min (**92**), τ_R = 48.7 min (*ent*-**92**), [60 °C (1 min), 250 °C (2 °C/min), 250 °C (5 min)], CycloSil-B.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -38.0$ (*c* = 1.0, CHCl₃) [99% *ee*].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[209]

(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Brombicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonsäure (93)

Zu 5.70 g (41.0 mmol, 1.00 Äq.) Hydrierungsprodukt **92** werden 4.20 mL (13.1 g, 81.7 mmol, 2.01 Äq.) Brom und 1.50 mL (2.36 g, 17.2 mmol, 0.42 Äq.) Phosphortrichlorid hinzugefügt und für 68 Stunden bei 50 °C gerührt. Der beim Abkühlen ausfallende Feststoff wird in 100 mL Ethylacetat gelöst, mit Wasser (2 × 75 mL), Natriumthiosulfat-Lösung (2 × 75 mL) und erneut mit Wasser (2 × 75 mL) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Zur weiteren Aufreinigung ist eine Umkristallisation aus n-Hexan oder Toluol möglich, jedoch wird dadurch der Enantiomerenüberschuss (Bestimmung nur über entsprechenden

Methylester **94** möglich) verändert. (Aufgrund anorganischer Verunreinigungen ist es nicht möglich eine sinnvolle Rohausbeute anzugeben)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.29 (virt. ddt, ²J = 11.2 Hz, ³J = 7.9 Hz, ³J ≈ ³J = 3.6 Hz, 1 H, C-5-HH), 1.61 – 1.74 (m, 3 H, C-5-HH, C-6-HH, C-7-HH), 2.07 (ddd, ²J = 12.6 Hz, ³J = 12.2 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1 H, C-6-HH), 2.14 (ddd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 3.9 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, C-7-HH), 2.21 (ddd, ²J = 14.4 Hz, ³J = 7.4 Hz, ³J = 2.1 Hz, 1 H, C-3-HH), 2.29 (ddd, ²J = 14.4 Hz, ³J = 5.1 Hz, ³J = 3.1 Hz, 1 H, C-3-HH), 2.35 (dd, ³J = 5.1 Hz, ³J = 3.9 Hz, 1 H, C-4-H), 4.19 (ddd, ³J = 7.4 Hz, ³J = 3.1 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, C-2-H).

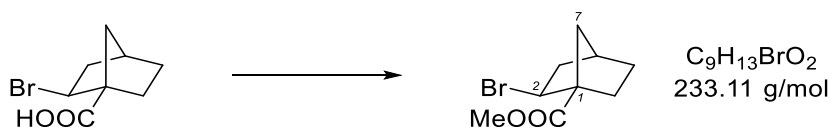
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 29.4 (t, C-5-H₂), 32.7 (t, C-6-H₂), 36.8 (d, C-4-H), 37.0 (t, C-7-H₂), 44.0 (t, C-3-H₂), 53.1 (d, C-2-H), 59.1 (s, C-1), 178.8 (s, C=O).

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +52.0$ (*c* = 1.0, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[271]

(Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der Verbindung erfolgte nach der Derivatisierung zum Methylester **94**).

Methyl-(1*S*,2*S*,4*R*)-2-brombicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylat (**94**)



Zu einer Lösung aus 7.00 g (32.0 mmol, 1.00 Äq.) bromierter Säure **93** in 60 mL trockenem Methanol werden 900 µL (1.65 g, 16.8 mmol, 0.53 Äq.) konzentrierte Schwefelsäure (96%) gegeben und für 16 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 2.40 g NaHCO₃ neutralisiert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Öl wird in 200 mL Ethylacetat gelöst, mit Wasser (2 × 100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels und dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (ø = 3.5 cm, h = 13 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 7:1). Es werden 2.74 g (11.8 mmol, 29% über zwei Stufen) Methylester **94** als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: *R_f* = 0.31 (P/Et₂O = 8:1) [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.27 (dddd, ²J = 12.1 Hz, ³J = 8.7 Hz, ³J = 4.1 Hz, ³J = 2.9 Hz, 1 H, C-5-HH), 1.56 – 1.72 (m, 3 H, C-5-HH, C-6-HH, C-7-HH), 1.96 (ddd, ²J = 12.7 Hz, ³J = 12.1 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1 H, C-6-HH), 2.12 (ddd, ²J = 10.5 Hz, ³J = 4.2 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1 H, C-7-HH), 2.19 (ddd, ²J = 14.5 Hz, ³J = 7.4 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1 H,

C-3-*HH*), 2.26 (*virt.* ddt, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, $^3J \approx ^4J = 3.1$ Hz, 1 H, C-3-*HH*), 2.33 (*virt.* t, $^3J \approx ^3J = 4.2$ Hz, 1 H, C-4-H), 3.73 (s, 3 H, CH₃), 4.17 (ddd, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, $^4J = 1.9$ Hz, 1 H, C-2-H).

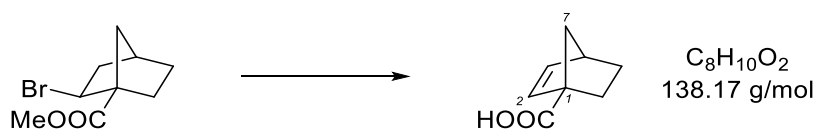
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 29.3 (t, C-5-H₂), 32.4 (t, C-6-H₂), 36.8 (d, C-4-H), 37.2 (t, C-7-H₂), 44.0 (t, C-3-H₂), 51.9 (q, COOCH₃), 53.9 (d, C-2-H), 59.3 (s, C-1), 173.6 (s, C=O).

Chirale GC: $\tau_R = 24.7$ min (*ent*-**94**), $\tau_R = 25.1$ min (**94**), [60 °C (1 min), 100 °C (5 °C/min), 200 °C (2 °C/min), 200 °C (3 min)], LIPODEX E.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +84.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃) [95% *ee*].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[272]

(1*R*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carbonsäure (**2**)



Es werden 2.74 g (11.8 mmol, 1.00 Äq.) Methylester **94** und 3.03 g (27.0 mmol, 2.30 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat in 30 ml trockenem *tert*-Butanol vorgelegt und für drei Stunden am Rückfluss gekocht und auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach der Zugabe von 2 ml Wasser wird für weitere 64 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 100 mL Diethylether und 100 mL Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit konzentrierter Salzsäure (37%) auf pH = 1 gebracht und der entstandene Feststoff abfiltriert. Nach der Trocknung im Vakuum werden 1.11 g (8.03 mmol, 69%) Säure **1** als beiger Feststoff erhalten. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.14 (dddd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, C-5-*HH*), 1.40 (ddd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, C-6-*HH*), 1.54 (dd, $^2J = 8.2$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, 1 H, C-7-*HH*), 1.65 (ddd, $^2J = 8.2$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1 H, C-7-*HH*), 1.89 (dddd, $^2J = 11.3$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, C-5-*HH*), 2.06 (ddd, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 9.4$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1 H, C-6-*HH*), 2.96 – 3.00 (m, 1 H, C-4-H), 6.11 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, C-3-H), 6.17 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1 H, C-2-H).

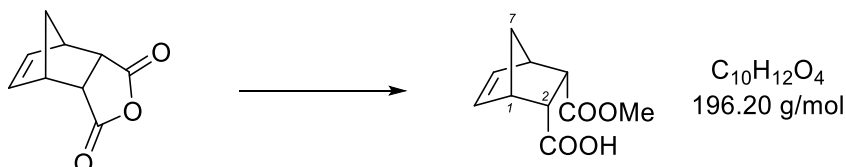
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 26.4 (t, C-5-H₂), 30.1 (t, C-6-H₂), 43.1 (d, C-4-H), 52.0 (t, C-7-H₂), 57.8 (s, C-1), 133.8 (d, C-2-H), 136.5 (d, C-3-H), 181.2 (s, C=O).

Chirale GC: $\tau_R = 32.3$ min (**2**), $\tau_R = 32.7$ min (*ent-2*), [60 °C (1 min), 130 °C (10 °C/min), 127 °C (30 min), 230 °C (10 °C/min), 230 °C (3 min)], CycloSil-B.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +50.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3) [95% *ee*].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[218]

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-(Methoxycarbonyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure (97**)**



In einem Dreihalskolben werden 1.65 g (10.1 mmol, 1.00 Äq.) Anhydrid **96** und 3.59 g (11.1 mmol, 1.10 Äq.) Chinidin in 100 mL Toluol vorgelegt und auf -55 °C gekühlt. Anschließend werden 1.2 mL (948 mg, 29.6 mmol, 2.95 Äq.) Methanol zugetropft und für 69 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt aus 13 mL Hexan/Diethylether (3:1) umkristallisiert. Es werden 1.28 g (5.09 mmol, 51%) der Zielverbindung **97** als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

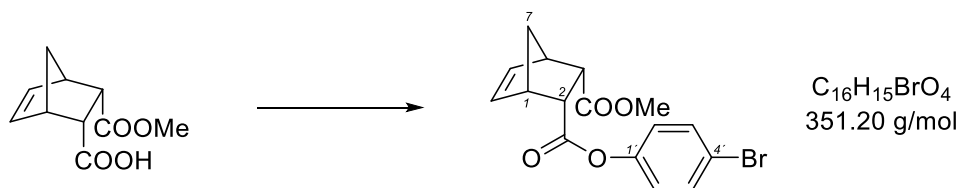
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 1.34 (d, $^2J = 8.6$ Hz, 1 H, C-7-*HH*), 1.49 (d, $^2J = 8.6$ Hz, 1 H, C-7-*HH*), 3.15-3.18 (m, 1 H, C-1-H), 3.18-3.21 (m, 1 H, C-4-H), 3.28 (dd, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.2$ Hz, 1 H, C-3-H), 3.33 (dd, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1 H, C-2-H), 3.59 (s, 3 H, COOCH_3), 6.22 (dd, $^3J = 5.6$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, C-5-H), 6.32 (dd, $^3J = 5.6$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, C-6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 46.2 (d, C-1-H), 46.7 (d, C-4-H), 48.1 (d, C-3-H), 48.4 (d, C-2-H), 48.9 (t, C-7- H_2), 51.7 (q, COOCH_3), 134.4 (d, C-5-H), 135.8 (d, C-6-H), 173.0 (s, $\text{C=O}^{\text{Ester}}$), 178.5 (s, $\text{C=O}^{\text{Säure}}$).

(Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der Verbindung erfolgte nach der Derivatisierung zum 4-Bromphenol-Ester **98**).

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +22.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[219]

2-(4'-Bromphenyl)-3-methyl-(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarboxylat (98**)**

Das Norbornen-Derivat **98** wird gemäß AAV 3 aus 50.0 mg (255 μ mol, 1.00 Äq.) Säure **97**, 45.0 μ L (32.9 mg, 325 μ mol, 1.27 Äq.) Triethylamin, 88.2 mg (510 μ mol, 2.00 Äq.) 4-Bromphenol, 58.4 mg (305 μ mol, 1.20 Äq.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid und 7.20 mg (58.9 μ mol, 0.23 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, gelöst in 1 mL Dichlormethan, synthetisiert. Nach 16 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird gemäß AAV 3 aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\phi = 1.0$ cm, $h = 22.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 15:1) werden 9.70 mg (27.6 μ mol, 11%) Ester **98** als farblose Flüssigkeit erhalten.

(Die Derivatisierung des Norbornens **97** zum Diester **98** diente lediglich dem Zweck der *ee*-Bestimmung mittels HPLC, weshalb die erhaltene Ausbeute nicht repräsentativ ist.)

DC: $R_f = 0.23$ (P/Et₂O = 5:1) [UV, KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.54 (d, $^2J = 8.8$ Hz, 1 H, C-7-HH), 1.49 (d, $^2J = 8.8$ Hz, 1 H, C-7-HH), 2.94 (dd, $^3J = 4.4$ Hz, $^3J = 1.8$ Hz, 1 H, C-2-H), 3.30-3.32 (m, 1 H, C-1-H), 3.32-3.35 (m, 1 H, C-4-H), 3.47 (*virt. t.*, $^3J \approx ^3J = 4.3$ Hz, 1 H, C-3-H), 3.68 (s, 3 H, COOCH₃), 6.13 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1 H, C-5-H), 6.35 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, C-6-H), 7.00 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, C-2'-H, C-6'-H), 7.49 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, C-3'-H, C-5'-H).

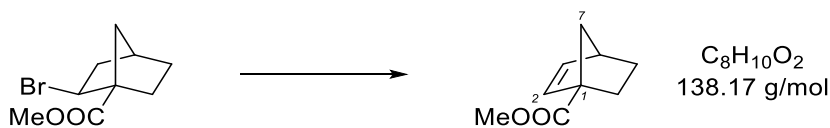
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 45.9 (d, C-4-H), 47.5 (d, C-2-H), 47.5 (t, C-7-H₂), 48.0 (d, C-1-H), 48.1 (d, C-3-H), 52.1 (q, COOCH₃), 119.1 (s, C-4'), 123.4 (d, C-2'-H, C-6'-H), 132.6 (d, C-3'-H, C-5'-H), 135.5 (d, C-5-H), 137.5 (d, C-6-H), 149.9 (s, C-1'), 172.9 (s, C=O), 173.6 (s, C=O^{Methylester}).

Chirale HPLC: $\tau_{R1} = 20.7$ min, $\tau_{R2} = 21.8$ min, [Wasser/Acetonitril = 80:20 \rightarrow 0:100, 30 min, 0:100, 5 min, 0:100 \rightarrow 50:50, 3 min, 50:50, 4 min, 5 °C, 1 mL/min], Daicel Chiracel OJ-RH, 150 \times 4.6 mm, 5 μ m.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -36.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃) [98% *ee*].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[220]

5. Norbornenligand-Synthesen

Methyl-(1*R*,4*R*)-bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-carboxylat (**99**)

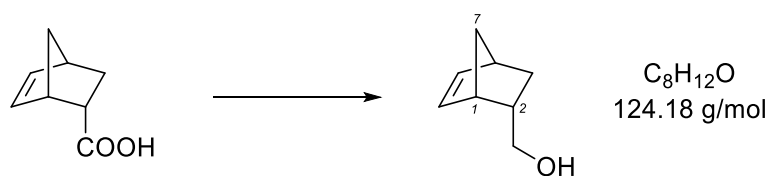
Es werden 7.27 g (31.2 mmol, 1.00 Äq.) Methyl ester **94** in 48 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid vorgelegt und 11.7 mL (11.9 g, 78.1 mmol, 2.50 Äq.) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en zugegeben. Es wird für 49 Stunden bei 110 °C gerührt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit 80 mL Wasser verdünnt und mit *n*-Hexan (4 × 80 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung mittels Vakuumdestillation (48 °C, 3.6 mbar) werden 998 mg (6.56 mmol, 21%) des Norbornens **99** als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.14 (dddd, ²*J* = 11.3 Hz, ³*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 3.9 Hz, ³*J* = 2.4 Hz, 1 H, C-5-*HH*), 1.40 (ddd, ²*J* = 11.2 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, ³*J* = 2.4 Hz, 1 H, C-6-*HH*), 1.54 (dd, ²*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 1.4 Hz, 1 H, C-7-*HH*), 1.65 (ddd, ²*J* = 8.2 Hz, ³*J* = 4.6 Hz, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1 H, C-7-*HH*), 1.89 (dddd, ²*J* = 11.3 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 4.0 Hz, ³*J* = 2.4 Hz, 1 H, C-5-*HH*), 2.06 (ddd, ²*J* = 11.2 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 3.9 Hz, 1 H, C-6-*HH*), 2.96 – 3.00 (m, 1 H, C-4-H), 6.11 (dd, ³*J* = 5.7 Hz, ³*J* = 3.0 Hz, 1 H, C-3-H), 6.17 (d, ³*J* = 5.7 Hz, 1 H, C-2-H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 26.4 (t, C-5-H₂), 30.1 (t, C-6-H₂), 43.1 (d, C-4-H), 52.0 (t, C-7-H₂), 57.8 (s, C-1), 133.8 (d, C-2-H), 136.5 (d, C-3-H), 181.2 (s, C=O).

Chirale GC: τ_R = 14.7 min (**99**), τ_R = 14.9 min (*ent*-**99**), [60 °C (1 min), 107 °C (2 °C/min), 190 °C (10 °C/min), 190 °C (5 min)], LIPODEX E.

Spezifische Rotation: [α]_D²⁰ = +70.0 (*c* = 1.0, CHCl₃) [85% *ee*].

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[273]

(1*S*,2*S*,4*S*)-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)methanol (100)

Es werden 553 mg (4.00 mmol, 1.00 Äq.) Säure **1** in einen ausgeheizten Rundkolben unter Argonatmosphäre in 40 mL trockenem Diethylether vorgelegt und unter Eiskühlung werden 313 mg (8.24 mmol, 2.06 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Es wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt bevor erneut auf 0 °C gekühlt wird und die Reaktion mit 5 mL Kaliumnatriumtartrat-Lösung beendet wird. Es wird bei Raumtemperatur bis zur Phasentrennung gerührt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 60 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit 80 mL Natriumchloridlösung vorgetrocknet, über Natriumsulfat getrocknet und das Trocknungsmittel wird abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 492 mg (4.00 mmol, 99%) Alkohol **100** als farblose Flüssigkeit erhalten. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

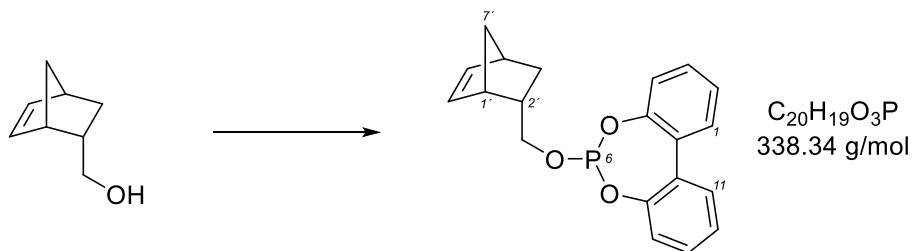
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 0.52 (ddd, ²J = 11.7 Hz, ³J = 4.5 Hz, ³J = 2.6 Hz, 1 H, C-3-HH), 1.26 (d, ²J = 8.2 Hz, 1 H, C-7-HH), 1.45 (dd, ²J = 8.2 Hz, ³J = 2.2 Hz, 1 H, C-7-HH), 1.81 (ddd, ²J = 11.7 Hz, ³J = 9.1 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H, C-3-HH), 2.29 (*virt. tdt*, ³J ≈ ³J = 9.1 Hz, ³J = 6.5 Hz, ³J ≈ ³J = 4.5 Hz, 1 H, C-2-H), 2.78-2.83 (m, 1 H, C-4-H), 2.90-2.94 (m, 1 H, C-1-H), 3.25 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 9.1 Hz, 1 H, CHHOH), 3.39 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1 H, CHHOH), 5.95 (dd, ³J = 5.8 Hz, ³J = 2.9 Hz, 1 H, C-6-H), 6.14 (dd, ³J = 5.8 Hz, ³J = 3.1 Hz, 1 H, C-5-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 28.9 (t, C-3-H₂), 41.8 (d, C-2-H), 42.3 (d, C-4-H), 43.7 (d, C-1-H), 49.7 (t, C-7-H₂), 66.6 (t, CH₂OH), 132.3 (d, C-6-H), 137.6 (d, C-5-H).

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +60.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[223]

6-(((1'S,2'S,4'S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5'-en-2'-yl)methoxy)dibenzo[d,f][1,3,2]dioxaphosphin (102)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden 5.00 mL (7.87 g, 57.2 mmol, 56.8 Äq.) Phosphortrichlorid vorgelegt und 373 mg (2.00 mmol, 1.99 Äq.) 2,2'-Biphenol (**101**) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für zwei Stunden am Rückfluss gekocht, und nach dem Abkühlen wird überschüssiges Phosphortrichlorid im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 7 mL Toluol gelöst, auf 0 °C gekühlt und 160 µL (117mg, 1.15 mmol, 1.15 Äq.) Triethylamin zugegeben. Zur Reaktionsmischung werden 125 mg (1.01 mmol, 1.00 Äq.) Norbornen **100** gelöst in 7 mL Toluol zugegeben und die Lösung wird für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird für zwei Stunden am Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen die Reaktion durch Zugabe von 20 mL Wasser beendet. Die wässrige Phase wird mit Toluol (3 × 40 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 11.5 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 9:1) werden 121 mg (357 µmol, 35%) des Phosphits **102** als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.64$ (P/Et₂O = 5:1) [KMnO₄].

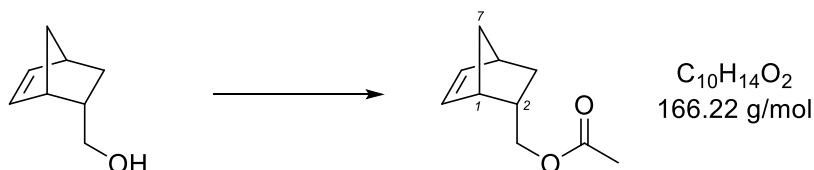
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3140 \text{ cm}^{-1}$ (w, C_{ar}H), 3100 (w, C_{ar}H), 2954 (m, C_{al}H), 2925 (m, C_{al}H), 2874 (m, C_{al}H), 2853 (m, C_{al}H), 1512 (s), 1477 (s), 1323 (vs, C-O), 1309 (vs, C-O), 1301 (vs, C-O).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 0.47 (ddd, $^2J = 11.7 \text{ Hz}$, $^3J = 4.3 \text{ Hz}$, $^3J = 2.6 \text{ Hz}$, 1 H, C-3'-HH), 1.26 (d, $^2J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H, C-7'-HH), 1.45 (dd, $^2J = 8.0 \text{ Hz}$, $^3J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, C-7'-HH), 1.80 (ddd, $^2J = 11.7 \text{ Hz}$, $^3J = 9.5 \text{ Hz}$, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, C-3'-HH), 2.41 (virt. tdt, $^3J \approx ^3J = 9.5 \text{ Hz}$, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, $^3J \approx ^3J = 4.3 \text{ Hz}$, 1 H, C-2'-H), 2.78-2.81 (m, 1 H, C-4'-H), 2.94-2.98 (m, 1 H, C-1'-H), 3.54 (virt. dt, $^2J = 7.9 \text{ Hz}$, $^3J \approx ^3J_{HP} = 9.5 \text{ Hz}$, 1 H, CHH-O-P), 3.74 (ddd, $^2J = 7.9 \text{ Hz}$, $^3J_{HP} = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H, CHH-O-P), 5.94 (dd, $^3J = 5.8 \text{ Hz}$, $^3J = 2.9 \text{ Hz}$, 1 H, C-6'-H), 6.12 (dd, $^3J = 5.8 \text{ Hz}$, $^3J = 3.1 \text{ Hz}$, 1 H, C-5'-H), 7.18 (dd, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J = 1.9 \text{ Hz}$, 2 H, C-4-H, C-8-H), 7.27 (virt. t, $^3J \approx ^3J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H, C-2-H, C-10-H), 7.36 (virt. td, $^3J \approx ^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J = 1.8 \text{ Hz}$, 2 H, C-3-H, C-9-H), 7.46 (dd, $^3J = 7.6 \text{ Hz}$, $^4J = 1.8 \text{ Hz}$, 2 H, C-1-H, C-11-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 28.8 (t, C-3'-H₂), 42.4 (d, C-4'-H), 43.8 (d, C-1'-H), 46.7 (d, C-2'-H), 49.5 (t, C-7'-H₂) 68.9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 6.2$ Hz, CH₂-O-P), 116.8 (d, C-4-H, C-8-H), 121.7 (d, C-2-H, C-10-H), 124.0 (s, C-11a, C-11b), 130.0 (d, C-1-H, C-11-H), 131.5 (d, C-3-H, C-9-H), 132.2 (d, C-6'-H), 138.0 (d, C-5'-H), 153.1 (s, C-4a, C-7a).

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +16.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

((1S,2S,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)methylacetat (103)



Zu einer Lösung aus 314 mg (2.53 mmol, 1.00 Äq.) Alkohol **100** in 13 mL Dichlormethan werden 31.0 mg (254 μmol , 0.10 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, 530 μL (387 mg, 3.82 mmol, 1.51 Äq.) Triethylamin und 370 μL (392 mg, 3.84 mmol, 1.52 Äq.) Essigsäureanhydrid zugegeben und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung mit 25 mL Dichlormethan verdünnt und sukzessive mit 1 M Salzsäure (2×50 mL), 50 mL Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2×50 mL) gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit 70 mL Dichlormethan gegenextrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.0$ cm, $h = 13$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 1:1) werden 328 mg (1.97 mmol, 78%) der acetylierten Verbindung **103** als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.80$ (Et₂O) [KMnO_4].

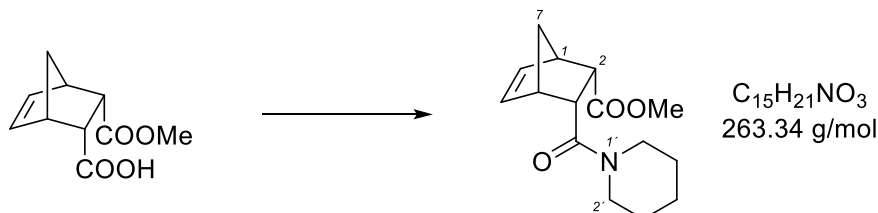
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 0.55 (ddd, $^2J = 11.7$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1 H, C-3-HH), 1.25 (d, $^2J = 8.2$ Hz, 1 H, C-7-HH), 1.45 (dd, $^2J = 8.2$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, 1 H, C-7-HH), 1.84 (ddd, $^2J = 11.7$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H, C-3-HH), 2.05 (s, 3 H, CH₃), 2.38 (*virt.* tddd, $^3J \approx ^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, C-2-H), 2.79-2.84 (m, 1 H, C-4-H), 2.86-2.90 (m, 1 H, C-1-H), 3.65 (dd, $^2J = 10.8$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, 1 H, C-2-CHH), 3.84 (dd, $^2J = 10.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1 H, C-2-CHH), 5.93 (dd, $^3J = 5.8$ Hz, $^3J = 2.9$ Hz, 1 H, C-6-H), 6.15 (dd, $^3J = 5.8$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, C-5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 21.2 (q, CH₃), 29.1 (t, C-3-H₂), 37.9 (d, C-2-H), 42.3 (d, C-4-H), 44.0 (d, C-1-H), 49.5 (t, C-7-H₂), 68.1 (t, C-2-CH₂), 132.3 (d, C-6-H), 137.8 (d, C-5-H), 171.3 (s, C=O).

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -40.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[274]

**Methyl-(1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-3-(piperidin-1'-carbonyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat
(104)**



Zu einer Lösung aus 807 mg (4.11 mmol, 1.00 Äq.) Norbornen **97** und 410 μL (349 mg, 4.10 mmol, 1.00 Äq.) Piperidin in 41 mL Dichlormethan werden bei 0 °C 943 mg (4.52 mmol, 1.10 Äq.) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und 126 mg (1.03 mmol, 0.25 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin zugegeben und für 25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit 50 mL Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird sukzessiv mit 90 mL 1 M Salzsäure und 90 mL 1 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und mit 90 mL Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 10.5$ cm, Kieselgel, $\text{P/Et}_2\text{O} = 3:1 \rightarrow \text{Et}_2\text{O}$) werden 397 mg (1.51 mmol, 37%) der Zielverbindung **104** als gelbliches Öl erhalten.

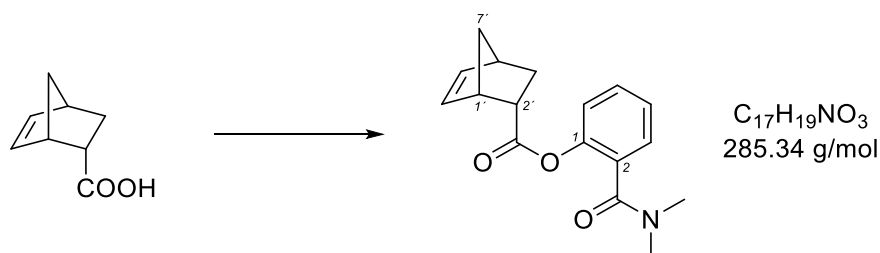
DC: $R_f = 0.28$ (Et_2O) [KMnO_4].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 1.32 (d, $^2J = 8.5$ Hz, 1 H, C-7-*HH*), 1.44 (d, $^2J = 8.5$ Hz, 1 H, C-7-*HH*), 1.48-1.74 (m, 6 H, C-3'- H_2 , C-4'- H_2 , C-5'- H_2), 3.06-3.09 (m, 1 H, C-1-H), 3.14-3.18 (m, 1 H, C-4-H), 3.18-3.26 (m, 2 H, C-2'-*HH*, C-6'-*HH*), 3.21 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H, C-3-H), 3.40 (dd, $^3J = 9.8$ Hz, $^3J = 3.3$ Hz, 1 H, C-2-H), 3.52-3.59 (m, 1 H, C-2'-*HH*), 3.59 (s, 3 H, COOCH_3), 3.71-3.78 (m, 1 H, C-6'-*HH*), 6.20 (dd, $^3J = 5.6$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, C-5-H), 6.34 (dd, $^3J = 5.6$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, C-6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 24.8 (t, C-3'- H_2)*¹, 25.6 (t, C-4'- H_2)*¹, 26.5 (t, C-5'- H_2)*¹, 42.9 (t, C-6'- H_2), 46.5 (t, C-2'- H_2), 46.8 (d, C-4-H), 47.0 (d, C-1-H), 47.1 (d, C-2-H), 48.6 (t, C-7- H_2), 49.0 (d, C-3-H), 51.6 (q, COOCH_3), 133.8 (d, C-5-H), 136.0 (d, C-6-H), 170.2 (s, C=O^{Amid}), 173.2 ($\text{C=O}^{\text{Ester}}$).

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +112.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[226]

2-(Dimethylcarbamoyl)phenyl-(1'S,2'S,4'S)-bicyclo[2.2.1]hept-5'-en-2'-carboxylat (112)

Das Norbornen-Derivat **112** wird gemäß AAV 3 aus 140 mg (1.01 mmol, 1.00 Äq.) Säure **1**, 170 μL (124 mg, 1.23 mmol, 1.21 Äq.) Triethylamin, 330 mg (2.00 mmol, 1.98 Äq.) 2-Hydroxy-*N,N*-dimethylbenzamid (**106**), 242 mg (1.26 mmol, 1.25 Äq.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid und 27.0 mg (221 μmol , 0.22 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, gelöst in 3 mL Dichlormethan, synthetisiert. Nach 20 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird gemäß AAV 3 aufgearbeitet. Der ölige Rückstand wird in 10 mL Diethylether gelöst und mit 44.4 mg (60 Gew.-% in Paraffinöl, 1.11 mmol, 1.10 Äq.) Natriumhydrid versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Filtrat wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 210 mg (735 μmol , 73%) der Zielverbindung **112** als farblose Flüssigkeit erhalten. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3062 \text{ cm}^{-1}$ (m, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$), 2972 (m, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$), 2942 (m, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$), 2876 (w, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$), 2737 (w, $\text{C}_{\text{al}}\text{H}$), 1756 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1618 (vs, $\text{C}=\text{O}$), 1398 (s), 1143 (s, $\text{C}-\text{O}$), 1105 (s, $\text{C}-\text{O}$), 756 (s, $\text{C}_{\text{ar}}\text{H}$).

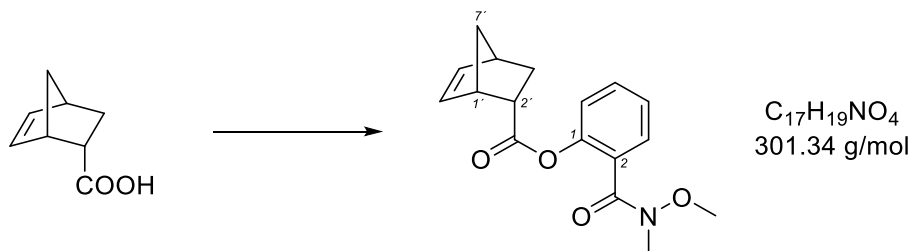
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 1.33 (d, $^2J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H, C-7'-HH), 1.45-1.51 (m, 2 H, C-3'-HH, C-7'-HH), 2.00 (ddd, $^2J = 13.0 \text{ Hz}$, $^3J = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J = 3.7 \text{ Hz}$, 1 H, C-3'-HH), 2.85 (s, 3 H, NCH_3), 2.93-2.97 (m, 1 H, C-4'-H), 3.09 (s, 3 H, NCH_3), 3.18 (virt. dt, $^3J = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J \approx ^3J = 3.9 \text{ Hz}$, 1 H, C-2'-H), 3.31-3.34 (m, 1 H, C-1'-H), 6.04 (dd, $^3J = 5.7 \text{ Hz}$, $^3J = 2.9 \text{ Hz}$, 1 H, C-6'-H), 6.23 (dd, $^3J = 5.7 \text{ Hz}$, $^3J = 3.1 \text{ Hz}$, 1 H, C-5'-H), 7.10 (dd, $^3J = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J = 1.1 \text{ Hz}$, 1 H, C-6-H), 7.23 (virt. td, $^3J \approx ^3J = 7.5 \text{ Hz}$, $^4J = 1.1 \text{ Hz}$, 1 H, C-4-H), 7.28 (dd, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, $^4J = 1.9 \text{ Hz}$, 1 H, C-3-H), 7.37 (ddd, $^3J = 8.3 \text{ Hz}$, $^3J = 7.5 \text{ Hz}$, $^4J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H, C-5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 29.6 (t, C-3'-H₂), 35.0 (q, NCH_3), 38.9 (q, NCH_3), 42.7 (d, C-4'-H), 43.7 (d, C-2'-H), 45.9 (d, C-1'-H), 49.8 (t, C-7'-H₂), 123.1 (d, C-6-H), 125.9 (d, C-4-H), 126.0 (s, C-2), 127.7 (d, C-3-H), 130.1 (d, C-5-H), 132.5 (d, C-6'-H), 138.1 (d, C-5'-H), 147.1 (s, C-1), 172.1 (s, $\text{C}=\text{O}^{\text{Amid}}$), 173.0 (s, $\text{C}=\text{O}^{\text{Säure}}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 285 (9) $[\text{M}]^+$, 241 (6) $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 175 (25) $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3]^+$, 165 (100) $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2]^+$, 121 (50) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$ ber.: 285.1359 gef.: 285.1362
 $\text{C}_{16}^{13}\text{CH}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M}]^+$ ber.: 286.1393 gef.: 286.1395.

2-(Methoxy(methyl)carbamoyl)phenyl-(1'S,4'S)-bicyclo[2.2.1]hept-5'-en-2'-carboxylat (113)



Das Norbornen-Derivat **113** wird gemäß AAV 3 aus 140 mg (1.01 mmol, 1.00 Äq.) Säure **1**, 170 μL (124 mg, 1.23 mmol, 1.21 Äq.) Triethylamin, 361 mg (1.99 mmol, 1.97 Äq.) 2-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methylbenzamid (**107**), 226 mg (1.18 mmol, 1.17 Äq.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid und 24.8 mg (203 μmol , 0.20 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, gelöst in 5 mL Dichlormethan, synthetisiert. Nach 20 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird gemäß AAV 3 aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 14.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 9:1 \rightarrow 1:1) werden 274 mg (910 μmol , 90%) Ester **113** als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.22$ (P/Et₂O = 3:1) [UV, KMnO₄].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3061$ cm⁻¹ (w, C_{ar}H), 2974 (m, C_{al}H), 2942 (w, C_{al}H), 2876 (w, C_{al}H), 1758 (s, C=O), 1652 (vs, C=O), 1336 (m), 1141 (s, C-O), 1105 (s, C-O), 982 (m), 714 (s, C_{ar}H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.33 (d, ² $J = 8.2$ Hz, 1 H, C-7'-HH), 1.47-1.53 (m, 2 H, C-3'-HH, C-7'-HH), 1.99 (ddd, ² $J = 12.7$ Hz, ³ $J = 9.4$ Hz, ³ $J = 3.7$ Hz, 1 H, C-3'-HH), 2.94-2.97 (m, 1 H, C-4'-H), 3.19 (*virt. dt*, ³ $J = 9.4$ Hz, ³ $J \approx$ ³ $J = 3.8$ Hz, 1 H, C-2'-H), 3.31 (br. s, 3 H, NCH₃), 3.33-3.37 (m, 1 H, C-1'-H), 3.50 (br. s, 3 H, OCH₃), 6.06 (dd, ³ $J = 5.8$ Hz, ³ $J = 2.8$ Hz, 1 H, C-6'-H), 6.23 (dd, ³ $J = 5.8$ Hz, ³ $J = 3.1$ Hz, 1 H, C-5'-H), 7.12 (d, ³ $J = 8.0$ Hz, 1 H, C-6-H), 7.23 (*virt. td*, ³ $J \approx$ ³ $J = 7.5$ Hz, ⁴ $J = 1.1$ Hz, 1 H, C-4-H), 7.39-7.43 (m, 2 H, C-3-H, C-5-H).

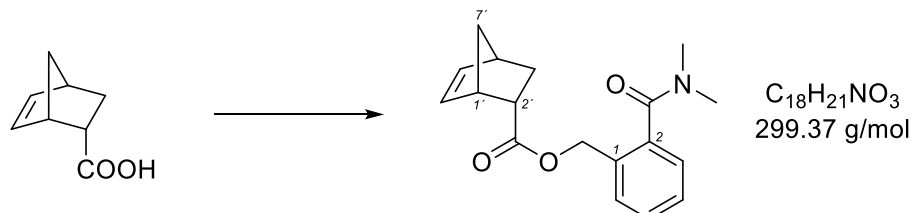
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 29.5 (t, C-3'-H₂), 42.8 (d, C-4'-H), 43.7 (d, C-2'-H), 46.1 (d, C-1'-H), 49.9 (t, C-7'-H₂), 61.3 (q, OCH₃), 123.0 (d, C-6-H), 125.4 (d, C-4-H), 128.2 (s, C-2), 128.3 (d, C-3-H)*, 130.7 (d, C-5-H)*, 132.4 (d, C-6'-H), 138.1 (d, C-5'-H), 147.6 (s, C-1), 172.9 (s, C=O^{Säure}).

Die Kohlenstoffatome NCH₃ und C=O^{Amid} konnten nicht detektiert werden.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 301 (1) [M]⁺, 241 (9) [M-C₂H₆NO]⁺, 175 (100) [C₁₀H₇O₃]⁺, 121 (50) [C₈H₉O]⁺.

| | | |
|---|--------------------------------|-----------------|
| HRMS (EI, 70 eV): C ₁₇ H ₁₉ NO ₄ | [M] ⁺ ber.:301.1309 | gef.: 301.1308 |
| C ₁₆ ¹³ CH ₁₉ NO ₄ | [M] ⁺ ber.:302.1342 | gef.: 302.1355. |

2-(Dimethylcarbamoyl)benzyl-(1'S,4'S)-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carboxylat (**114**)



Das Norbornen-Derivat **114** wird gemäß AAV 3 aus 141 mg (1.02 mmol, 1.00 Äq.) Säure **1**, 170 µL (124 mg, 1.23 mmol, 1.20 Äq.) Triethylamin, 361 mg (2.01 mmol, 1.97 Äq.) 2-(Hydroxymethyl)-*N,N*-dimethylbenzamid (**109**), 239 mg (1.25 mmol, 1.22 Äq.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid und 28.9 mg (237 µmol, 0.23 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, gelöst in 4 mL Dichlormethan, synthetisiert. Nach 26 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird gemäß AAV 3 aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.0$ cm, $h = 13.5$ cm, Kieselgel, Tol/EA = 2:1) werden 162 mg (542 µmol, 53%) Ester **114** als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.27$ (Tol/EA = 2:1) [UV, KMnO₄].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3062$ cm⁻¹ (w, C_{ar}H), 2972 (w, C_{al}H), 2943 (w, C_{al}H), 2875 (w, C_{al}H), 1731 (s, C=O), 1632 (vs, C=O), 1394 (m), 1169 (s, C-O), 751 (m, C_{ar}H), 711 (vs, C_{ar}H).

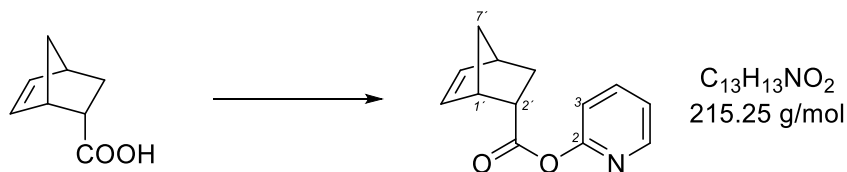
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.27 (d, ² $J = 8.0$ Hz, 1 H, C-7'-HH), 1.41-1.45 (m, 2 H, C-3'-HH, C-7'-HH), 1.90 (ddd, ² $J = 12.1$ Hz, ³ $J = 9.4$ Hz, ³ $J = 3.8$ Hz, 1 H, C-3'-HH), 2.87 (s, 3 H, NCH₃), 2.89-2.92 (m, 1 H, C-4'-H), 2.97 (virt. dt, ³ $J = 9.2$ Hz, ³ $J \approx$ ³ $J = 3.8$ Hz, 1 H, C-2'-H), 3.13 (s, 3 H, NCH₃), 3.20-3.22 (m, 1 H, C-1'-H), 5.09 (s, 2 H, OCH₂Ar), 5.88 (dd, ³ $J = 5.7$ Hz, ³ $J = 2.9$ Hz, 1 H, C-6'-H), 6.18 (dd, ³ $J = 5.7$ Hz, ³ $J = 3.1$ Hz, 1 H, C-5'-H), 7.23 (dd, ³ $J = 7.4$ Hz, ⁴ $J = 1.6$ Hz, 1 H, C-6-H), 7.34 (virt. td, ³ $J \approx$ ³ $J = 7.4$ Hz, ⁴ $J = 1.6$ Hz, 1 H, C-4-H), 7.37 (virt. td, ³ $J \approx$ ³ $J = 7.4$ Hz, ⁴ $J = 1.5$ Hz, 1 H, C-5-H), 7.41 (dd, ³ $J = 7.4$ Hz, ³ $J = 1.5$ Hz, 1 H, C-3-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 29.4 (t, C-3'-H₂), 34.9 (q, NCH₃), 39.1 (q, NCH₃), 42.7 (d, C-4'-H), 43.4 (d, C-2'-H), 45.9 (d, C-1'-H), 49.8 (t, C-7'-H₂), 63.7 (t, OCH₂Ar), 126.4 (d, C-6-H), 128.3 (d, C-5-H), 129.2 (d, C-3-H), 129.2 (d, C-4-H), 132.4 (d, C-6'-H), 133.3 (s, C-1)*, 136.3 (s, C-2)*, 138.0 (d, C-5'-H), 170.5 (s, C=O^{Amid}), 174.5 (s, C=O^{Säure}).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 299 (1) [M]⁺, 162 (100) [C₁₀H₁₂NO]⁺, 91 (35) [C₇H₇]⁺.

| | | | |
|--------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------|
| HRMS (EI, 70 eV): | $C_{18}H_{21}NO_3$ | $[M]^+$ ber.: 299.1516 | gef.: 299.1510 |
| | $C_{17}^{13}CH_{21}NO_3$ | $[M]^+$ ber.: 300.1550 | gef.: 300.1566. |

Pyridin-2-yl-(1'S,2'S,4'S)-bicyclo[2.2.1]hept-5'-en-2'-carboxylat (115)



Das Norbornen-Derivat **115** wird gemäß AAV 3 aus 139 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Säure **1**, 170 μ L (124 mg, 1.23 mmol, 1.22 Äq.) Triethylamin, 184 mg (1.94 mmol, 1.94 Äq.) 2-Hydroxypyridin (**110**), 230 mg (1.20 mmol, 1.20 Äq.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbo-diimid-Hydrochlorid und 26.2 mg (214 μ mol, 0.20 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, gelöst in 5 mL Dichlormethan, synthetisiert. Nach 16 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird gemäß AAV 3 aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\phi = 2.0$ cm, $h = 13.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 3:1) werden 144 mg (669 μ mol, 67%) Ester **115** als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.13$ (P/Et₂O = 3:1) [UV, KMnO₄].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3059$ cm⁻¹ (w, C_{ar}H), 2984 (w, C_{al}H), 2961 (w, C_{al}H), 2940 (w, C_{al}H), 2865 (w, C_{al}H), 1753 (s, C=O), 1590 (m), 1468 (m), 1436 (m), 1336 (m), 1148 (vs, C-O), 1129 (vs, C-O), 1109 (vs, C-O), 1092 (vs, C-O), 716 (s, C_{ar}H).

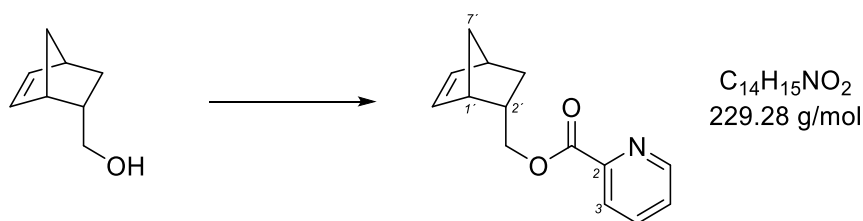
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.37 (d, ²*J* = 8.3 Hz, 1 H, C-7'-HH), 1.52 (dd, ²*J* = 8.3 Hz, ³*J* = 2.3 Hz, 1 H, C-7'-HH), 1.57 (ddd, ²*J* = 11.9 Hz, ³*J* = 3.9 Hz, ³*J* = 2.7 Hz, 1 H, C-3'-HH), 2.02 (ddd, ²*J* = 11.9 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 3.7 Hz, 1 H, C-3'-HH), 2.97-3.00 (m, 1 H, C-4'-H), 3.27 (*virt. dt.*, ³*J* = 9.3 Hz, ³*J* \approx ³*J* = 3.9 Hz, 1 H, C-2'-H), 3.41-3.44 (m, 1 H, C-1'-H), 6.13 (dd, ³*J* = 5.8 Hz, ³*J* = 2.9 Hz, 1 H, C-6'-H), 6.27 (dd, ³*J* = 5.8 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, 1 H, C-5'-H), 7.01 (dd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1 H, C-3-H), 7.19 (ddd, ³*J* = 7.6 Hz, ³*J* = 5.0 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 1 H, C-5-H), 7.76 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1 H, C-4-H), 8.39 (dd, ³*J* = 5.0 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1 H, C-6-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 29.5 (t, C-3'-H₂), 42.8 (d, C-4'-H), 43.9 (d, C-2'-H), 46.1 (d, C-1'-H), 49.9 (t, C-7'-H₂), 116.6 (d, C-3-H), 122.0 (d, C-5-H), 132.3 (d, C-6'-H), 138.4 (d, C-5'-H), 139.5 (d, C-4-H), 148.7 (d, C-6-H), 158.2 (s, C-2), 173.1 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 215 (35) $[M]^+$, 148 (100) $[C_8H_6NO_2]^+$, 120 (88).

HRMS (EI, 70 eV): $C_{13}H_{13}NO_2$ $[M]^+$ ber.: 215.0941 gef.: 215.0940.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -142.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

((1'S,2'S,4'S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5'-en-2'-yl)methylpicolinat (116)

Das Norbornen-Derivat **116** wird gemäß AAV 3 aus 124 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Picolin-säure (**111**), 170 μ L (124 mg, 1.23 mmol, 1.22 Äq.) Triethylamin, 170 mg (1.37 mmol, 1.36 Äq.) Norbornenalkohol **100**, 232 mg (1.21 mmol, 1.21 Äq.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid-Hydrochlorid und 24.5 mg (201 μ mol, 0.20 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylamino-pyridin, gelöst in 4 mL Dichlormethan, synthetisiert. Nach 20 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird gemäß AAV 3 aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.0$ cm, $h = 14.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 1:1) werden 130 mg (567 μ mol, 57%) Ester **116** als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.42$ (Et₂O) [UV, KMnO₄].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071$ cm⁻¹ (w, C_{ar}H), 2970 (w, C_{al}H), 2867 (w, C_{al}H), 1727 (vs, C=O), 1584 (m), 1570 (m), 1310 (s), 1278 (vs, C-O), 1242 (vs, C-O), 1140 (vs, C-O), 752 (vs, C_{ar}H), 718 (vs, C_{ar}H), 704 (vs, C_{ar}H).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 0.66 (ddd, ²*J* = 11.8 Hz, ³*J* = 4.6 Hz, ³*J* = 2.6 Hz, 1 H, C-3'-HH), 1.29 (d, ²*J* = 8.3 Hz, 1 H, C-7'-HH), 1.47 (dd, ²*J* = 8.3 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, 1 H, C-7'-HH), 1.92 (ddd, ²*J* = 11.8 Hz, ³*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 3.8 Hz, 1 H, C-3'-HH), 2.63 (*virt.* tddd, ³*J* \approx ³*J* = 9.4 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, ³*J* = 4.6 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, 1 H, C-2'-H), 2.83-2.87 (m, 1 H, C-4'-H), 2.96-3.00 (m, 1 H, C-1'-H), 4.05 (dd, ²*J* = 10.8 Hz, ³*J* = 9.4 Hz, 1 H, C-2'-CHH), 4.17 (dd, ²*J* = 10.8 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1 H, C-2'-CHH), 6.02 (dd, ³*J* = 5.8 Hz, ³*J* = 2.9 Hz, 1 H, C-6'-H), 6.20 (dd, ³*J* = 5.8 Hz, ³*J* = 3.1 Hz, 1 H, C-5'-H), 7.48 (ddd, ³*J* = 7.7 Hz, ³*J* = 4.8 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1 H, C-5-H), 7.86 (*virt.* td, ³*J* \approx ³*J* = 7.7 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1 H, C-4-H), 8.13 (dd, ³*J* = 7.7 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1 H, C-3-H), 8.79 (dd, ³*J* = 4.8 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1 H, C-6-H).

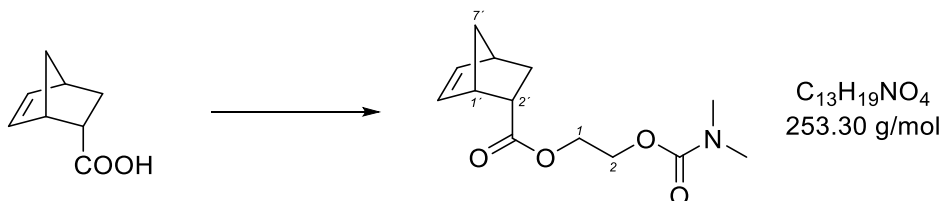
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 29.3 (t, C-3'-H₂), 38.0 (d, C-2'-H), 42.4 (d, C-4'-H), 44.1 (d, C-1'-H), 49.6 (t, C-7'-H₂), 69.5 (t, C-2'-CH₂), 125.3 (d, C-3-H), 127.0 (d, C-5-H), 132.4 (d, C-6'-H), 137.3 (d, C-4-H), 137.9 (d, C-5'-H), 148.3 (s, C-2), 150.0 (d, C-6-H), 165.2 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 229 (2) [M]⁺, 164 (100) [C₉H₁₀NO₂]⁺, 106 (23) [C₆H₄NO]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₄H₁₅NO₂ [M]⁺ ber.: 229.1097 gef.: 229.1085
 C₁₃¹³CH₁₅NO₂ [M]⁺ ber.: 230.1131 gef.: 230.1138.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -66.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

2-((Dimethylcarbamoyl)oxy)ethyl (1'S,4'S)-bicyclo[2.2.1]hept-5'-en-2'-carboxylat (125)



Das Norbornen-Derivat **125** wird gemäß AAV 3 aus 138 mg (1.00 mmol, 1.00 Äq.) Säure **1**, 170 µL (124 mg, 1.23 mmol, 1.23 Äq.) Triethylamin, 268 mg (2.02 mmol, 2.02 Äq.) 2-Hydroxyethyl-dimethylcarbamoyl (124), 231 mg (1.21 mmol, 1.21 Äq.) 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid und 25.9 mg (212 µmol, 0.21 Äq.) 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, gelöst in 4 mL Dichlormethan, synthetisiert. Nach 17 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird gemäß AAV 3 aufgearbeitet und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.0$ cm, $h = 10.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 1:1) werden 218 mg (859 µmol, 86%) Ester **125** als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.21$ (P/Et₂O = 1:1) [KMnO₄].

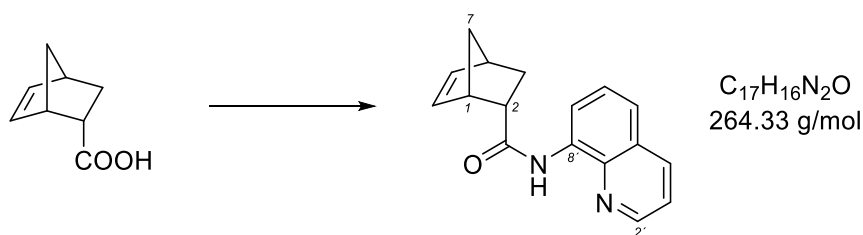
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3061$ cm⁻¹ (w, sp²C-H), 2946 (w, C_{al}H), 2876 (w, C_{al}H), 1734 (m, C=O), 1702 (vs, C=O), 1168 (vs, C-O), 768 (m, sp²-CH), 711 (s, sp²-CH).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.27 (d, ² $J = 8.3$ Hz, 1 H, C-7'-HH), 1.39-1.45 (m, 2 H, C-3'-HH, C-7'-HH), 1.90 (ddd, ² $J = 12.4$ Hz, ³ $J = 9.3$ Hz, ³ $J = 3.7$ Hz, 1 H, C-3'-HH), 2.87-2.94 [m, 7 H, C-4'-H, N(CH₃)₂], 2.97 (*virt. dt.*, ³ $J = 8.7$ Hz, ³ $J \approx$ ³ $J = 3.7$ Hz, 1 H, C-2'-H), 3.19-3.22 (m, 1 H, C-1'-H), 4.19-4.28 (m, 4 H, C-1-H₂, C-2-H₂), 5.91 (dd, ³ $J = 5.8$ Hz, ³ $J = 2.8$ Hz, 1 H, C-6'-H), 6.17 (dd, ³ $J = 5.8$ Hz, ³ $J = 3.0$ Hz, 1 H, C-5'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 29.3 (t, C-3'-H₂), 36.0 (q, NCH₃), 36.6 (q, NCH₃), 42.6 (d, C-4'-H), 43.4 (d, C-2'-H), 45.8 (d, C-1'-H), 49.7 (t, C-7'-H₂), 62.5 (t, C-1-H₂)*, 63.4 (t, C-2-H₂)*, 132.4 (d, C-6'-H), 138.0 (d, C-5'-H), 156.3 (s, C=O^{Carbamoyl}), 174.7 (s, C=O^{Säure}).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 253 (1) [M]⁺, 116 (100) [C₅H₁₀NO₂]⁺, 99 (45) [C₅H₇O₂]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₃H₁₉NO₄ [M]⁺ ber.: 253.1309 gef.: 253.1320.

(1*S*,2*S*,4*S*)-*N*-(Quinolin-8'-yl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-amid (129)

Zu einer Lösung aus 280 mg (2.02 mmol, 1.00 Äq.) Säure **1** und 10.0 μ L (129 μ mol, 0.06 Äq.) *N,N*-Dimethylformamid, in 5 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre, werden bei Raumtemperatur 700 μ L (1.04 g, 8.16 mmol, 4.04 Äq.) Oxalylchlorid zugetropft. Es wird für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss werden Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird in 5 mL trockenem Dichlormethan gelöst und zu einer Lösung aus 297 mg (2.06 mmol, 1.02 Äq.) 8-Aminoquinolin und 170 μ L (124 mg, 1.23 μ mol, 0.61 Äq.) Triethylamin in 3 mL trockenem Dichlormethan gegeben und für 15 Stunden am Rückfluss gekocht. Im Anschluss wird die Reaktionslösung mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und die Reaktion mit 20 mL Wasser beendet. Die organische Phase wird mit 20 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, es wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 11.0$ cm, Kieselgel, P/EA = 5:1) werden 286 mg (1.08 mmol, 54%) des Amids **129** als gelbliches Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.40$ (P/EA = 4:1) [UV, $KMnO_4$].

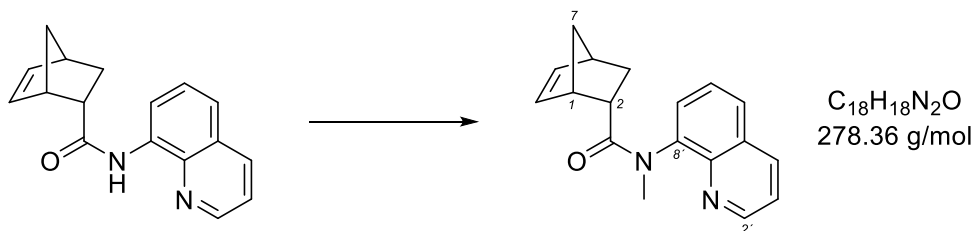
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 1.43 (d, $^2J = 8.3$ Hz, 1 H, C-7-HH), 1.55 (d, $^2J = 8.3$ Hz, 1 H, C-7-HH), 1.63 (ddd, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, $^3J = 2.6$ Hz, 1 H, C-3-HH), 2.09 (ddd, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H, C-3-HH), 3.00-3.04 (m, 1 H, C-4-H), 3.25 (*virt. dt.*, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J \approx ^3J = 4.2$ Hz, 1 H, C-2-H), 3.40-3.43 (m, 1 H, C-1-H), 6.09 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 2.8$ Hz, 1 H, C-6-H), 6.32 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, C-5-H), 7.45 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, C-3'-H), 7.48 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H, C-6'-H), 7.52 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, C-5'-H), 8.15 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1 H, C-4'-H), 8.72 (dd, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, C-7'-H), 8.82 (dd, $^3J = 4.3$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1 H, C-2'-H), 9.90 (br. s, 1 H, NH).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 29.9 (t, C-3-H₂), 43.0 (d, C-4-H), 46.6 (d, C-1-H), 46.7 (d, C-2-H), 50.3 (t, C-7-H₂), 116.4 (d, C-7'-H), 121.2 (d, C-6'-H), 121.7 (d, C-3'-H), 127.6 (d, C-5'-H), 128.1 (s, C-4a), 132.4 (d, C-6-H), 134.8 (s, C-8a), 136.5 (d, C-4'-H), 138.1 (d, C-5-H), 138.6 (s, C-8), 148.3 (d, C-2'-H), 173.2 (s, C=O).

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -132.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[243]

(1*S*,2*S*,4*S*)-*N*-Methyl-*N*-(quinolin-8'-yl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-amid (130**)**



Zu einer Suspension aus 45.6 mg (60 Gew.-% in Paraffinöl, 1.14 mmol, 1.05 Äq.) Natriumhydrid in 5 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid wird eine Lösung aus 286 mg (1.08 mmol, 1.00 Äq.) Amid **129** in 6 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid bei 0 °C zugegeben. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wird für zwei Stunden gerührt, bevor 90.0 µL (205 mg, 1.45 mmol, 1.34 Äq.) Methyljodid zugegeben werden. Die Reaktionsmischung wird für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss wird mit 40 mL Dichlormethan verdünnt und mit Wasser (2 × 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 288 mg (1.03 mmol, 95%) des tertiären Amids **130** als gelbliches Öl erhalten. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 0.74 (d, $^2J = 8.2$ Hz, 1 H, C-7-*HH* R1), 1.04 (d, $^2J = 8.2$ Hz, 1 H, C-7-*HH* R1), 0.78-0.89 (m, 2 H, C-7-*H*₂ R2), 1.12-1.50 (m, 4 H, C-3-*H*₂ R1, R2), 2.32-2.36 (m, 1 H, C-4-*H*, R1), 2.55-2.85 (m, 4 H, C-1-*H* R1, C-2-*H* R1, R2, C-4-*H* R2), 2.77-2.85 (m, 1 H, C-1-*H* R2), 3.34 (s, 6 H, NCH_3 R1, R2), 6.05-6.10 (m, 1 H, C-6-*H* R1), 6.10-6.19 (m, 3 H, C-5-*H* R1, R2, C-6-*H* R2), 7.42-7.51 (m, 2 H, C-3'-*H* R1, R2), 7.53-7.74 (m, 4 H, C-5'-*H* R1, R2, C-6'-*H* R1, R2), 7.83-7.88 (m, 2 H, C-7'-*H* R1, R2), 8.19-8.26 (m, 2 H, C-4'-*H* R1, R2), 8.93-9.03 (m, 2 H, C-2'-*H* R1, R2).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 30.5 (t, C-3-*H*₂ R2), 31.9 (t, C-3-*H*₂ R1), 37.9 (q, NCH_3 R1), 38.1 (q, NCH_3 R2), 42.7 (d, C-2-*H* R1, R2), 42.8 (d, C-1-*H* R2)*, 42.9 (d, C-4-*H* R2)*, 45.9 (d, C-4-*H* R1), 46.8 (d, C-1-*H* R1), 49.4 (t, C-7-*H*₂ R1), 49.8 (t, C-7-*H*₂ R2), 122.0 (d, C-3'-*H* R1, R2), 126.5 (d, C-6'-*H* R1), 126.6 (d, C-6'-*H* R2), 128.4 (d, C-7'-*H* R1, R2), 129.3 (s, C-4a R1, R2), 129.6 (d, C-5'-*H* R1)*², 129.7 (d, C-5'-*H* R2)*², 132.5 (d, C-6-*H* R1), 133.7 (d, C-5-*H* R1), 136.0 (d, C-6-*H* R2), 136.4 (d, C-4'-*H* R1, R2), 136.9 (d, C-5-*H* R2), 151.1 (d, C-2'-*H* R1, R2), 175.3 (s, C=O R1), 175.4 (s, C=O R2).

Die Kohlenstoffatome C-8 und C-8a konnten nicht detektiert werden.

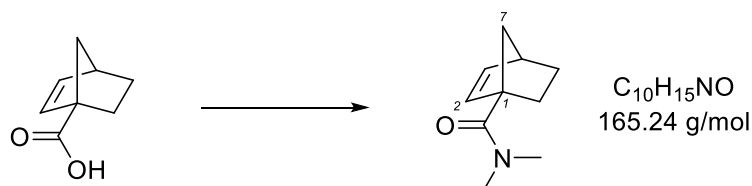
Rotamerenverhältnis: R1/R2 = 52/48.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 278 (10) $[M]^+$, 264 (11), 225 (9), 212 (10) $[C_{13}H_{12}N_2O]^+$, 185 (10) $[C_{11}H_9N_2O]^+$, 169 (12), 157 (41) $[C_{10}H_9N_2]^+$, 125 (29), 111 (52), 97 (72), 85 (100) $[C_4H_7NO]^+$.

HRMS (EI, 70 eV): $C_{18}H_{18}N_2O$ $[M]^+$ ber.: 278.1414 gef.: 278.1412
 $C_{17}^{13}CH_{18}N_2O$ $[M]^+$ ber.: 279.1447 gef.: 279.1449.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -54.0$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$).

(1R,4R)-N,N-Dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-amid (126)



Zu einer Lösung aus 199 mg (1.44 mmol, 1.00 Äq.) Säure **2** und 6.00 μ L (80.0 μ mol, 0.05 Äq.) *N,N*-Dimethylformamid, in 5 mL trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre, werden bei Raumtemperatur 630 μ L (932 mg, 7.35 mmol, 5.10 Äq.) Oxalylchlorid zugetropft. Es wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss werden Lösungsmittel und überschüssiges Oxalylchlorid im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird in 10 mL trockenem Diethylether gelöst und es werden 2.20 mL (2.00 M in THF, 198 mg, 4.40 mmol, 3.06 Äq.) Dimethylamin zugegeben. Es wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bevor die Reaktion durch Zugabe von 10 mL Wasser beendet wird. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und 20 mL Diethylether hinzugefügt. Die organische Phase wird mit 20 mL 1 M Salzsäure gewaschen und mit 20 mL Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet. Es wird über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.0$ cm, $h = 9.5$ cm, Kieselgel, $Et_2O/P = 2:1$) werden 97.8 mg (592 μ mol, 41%) des Amids **126** als gelbliches Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.32$ (Et_2O) $[KMnO_4]$.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3057$ cm^{-1} (w, sp^2 -CH), 2973 (w, $C_{al}H$), 2948 (w, $C_{al}H$), 2872 (w, $C_{al}H$), 1625 (vs, C=O), 1389 (s, C-N), 1041 (m), 710 (s, sp^2 -CH).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 1.08 (dddd, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, 1 H, C-5-HH), 1.36 (dddd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, C-6-HH), 1.52 (dd, $^2J = 8.5$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 1 H, C-7-HH), 1.77 (dd, $^2J = 8.5$ Hz, $^3J = 2.3$ Hz, 1 H, C-7-HH), 1.83 (virt. ddt, $^2J = 11.4$ Hz, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J \approx ^3J = 3.9$ Hz, 1 H,

C-5-*HH*), 2.15 (ddd, $^2J = 11.5$ Hz, $^3J = 9.5$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H, C-6-*HH*), 2.92-2.94 (m, 1 H, C-4-H), 3.05 [br. s, 6 H, N(CH₃)₂], 6.10 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, C-3-H), 6.14 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1 H, C-2-H).

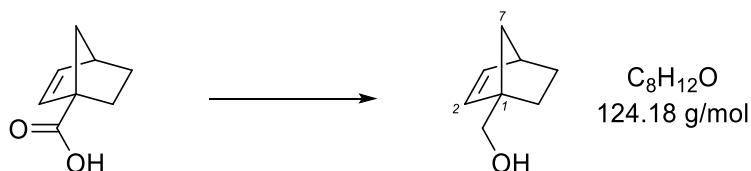
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 26.3 (t, C-5-H₂), 29.5 (t, C-6-H₂), 37.3 [q, N(CH₃)₂] 42.3 (d, C-4-H), 52.3 (t, C-7-H₂), 59.1 (s, C-1), 134.9 (d, C-2-H), 135.8 (d, C-3-H), 174.0 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 165 (36) [M]⁺, 121 (100) [C₈H₉O]⁺, 93 (24) [C₆H₅O]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₀H₁₅NO [M]⁺ ber.: 165.1148 gef.: 165.1144.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +38.0$ (*c* = 1.0, CHCl₃).

((1*R*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-1-yl)methanol (127)



Es werden 149 mg (1.08 mmol, 1.00 Äq.) Säure **2** in einen ausgeheizten Rundkolben unter Argonatmosphäre in 10 mL trockenem Diethylether vorgelegt und unter Eiskühlung 97.7 mg (2.57 mmol, 2.39 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Es wird für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor erneut auf 0 °C gekühlt wird und die Reaktion mit 12 mL 1 M Salzsäure beendet wird. Es wird bis zur Phasentrennung bei Raumtemperatur gerührt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden sukzessive mit 80 mL Wasser und 80 mL Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 117 mg (945 μmol, 88%) Alkohol **127** als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.00-1.16 (m, 3 H, C-5-*HH*, C-6-*HH*, C-7-*HH*), 1.36 (*virt.* dq, $^2J = 7.5$ Hz, $^3J \approx ^4J \approx ^4J = 2.3$ Hz, 1 H, C-7-*HH*), 1.56 (ddd, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H, C-6-*HH*), 1.80 (*virt.* ddt, $^2J = 11.2$ Hz, $^3J = 9.3$ Hz, $^3J \approx ^3J = 3.7$ Hz, 1 H, C-5-*HH*), 2.87-2.90 (m, 1 H, C-4-H), 3.89 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CHHOH), 3.97 (d, $^2J = 11.0$ Hz, 1 H, CHHOH), 5.94 (d, $^3J = 5.7$ Hz, 1 H, C-2-H), 6.10 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, C-3-H).

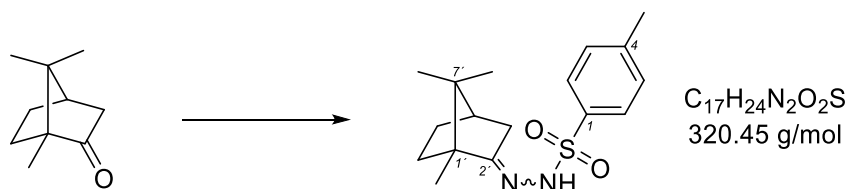
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 26.9 (t, C-5-H₂), 27.4 (t, C-6-H₂), 42.6 (d, C-4-H), 50.1 (t, C-7-H₂), 56.8 (s, C-1), 65.5 (t, CH₂OH), 135.7 (d, C-2-H), 137.0 (d, C-3-H).

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +28.0$ (*c* = 1.0, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[218]

6. Weitere Ligand-Synthesen

4-Methyl-*N'*-((1*R*,4*R*)-1',7',7'-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2'-yliden)benzolsulfonhydrazid (**142**)



Zu einer Lösung aus 10.5 g (68.7 mmol, 1.00 Äq.) (+)-Campher (**138**) und 12.8 g (68.7 mmol, 1.00 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid in 43 mL trockenem Ethanol werden unter Erwärmen auf 50 °C 1.4 mL (37%, 616 mg, 16.9 mmol, 0.25 Äq.) konzentrierte Salzsäure zugegeben. Im Anschluss wird für eine Stunde am Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Feststoff über Nacht im Gefrierschrank auskristallisiert. Das Rohprodukt wird abfiltriert und nach Umkristallisation aus 45 mL Ethanol/Wasser-Gemisch (2:1) werden 14.6 g (45.4 mmol, 66%) Tosylhydrazon **142** als weiße Kristalle erhalten.

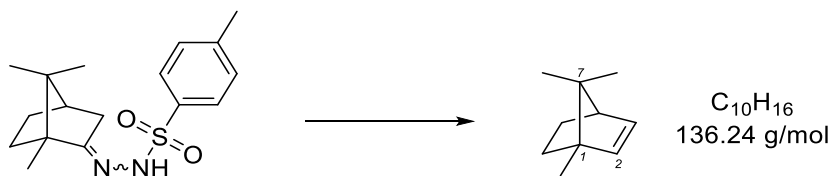
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 0.49 (s, 3 H, CH₃), 0.85 (s, 3 H, CH₃), 0.91 (s, 3 H, CH₃), 1.11 (ddd, ²J = 12.3 Hz, ³J = 9.4 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1 H, C-5'-HH), 1.26 (ddd, ²J = 13.1 Hz, ³J = 9.4 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1 H, C-6'-HH), 1.63 (virt. td, ²J ≈ ³J = 12.3 Hz, ³J = 4.1 Hz, 1 H, C-6'-HH), 1.72 (d, ²J = 17.0 Hz, 1 H, C-3'-HH), 1.74-1.82 (m, 1 H, C-5'-HH), 1.90 (virt. t, ³J ≈ ³J = 4.1 Hz, 1 H, C-4'-H), 2.20 (virt. dt, ²J = 17.0 Hz, ³J ≈ ³J = 4.1 Hz, 1 H, C-3'-HH), 2.41 (s, 3 H, ArCH₃), 7.21 (br. s, 1 H, NH), 7.28 (d, ³J = 8.2 Hz, 2 H, C-3-H, C-5-H), 7.82 (d, ³J = 8.2 Hz, 2 H, C-2-H, C-6-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 11.0 (q, CH₃), 18.6 (q, CH₃), 19.3 (q, CH₃), 21.7 (q, ArCH₃), 27.1 (t, C-5'-H₂), 32.2 (t, C-6'-H₂), 34.3 (t, C-3'-H₂), 43.9 (d, C-4'-H), 48.4 (s, C-7')*¹, 53.6 (s, C-1')*¹, 126.0 (s, C-4)*², 128.1 (d, C-2-H, C-6-H), 129.5 (d, C-3-H, C-5-H), 135.2 (s, C-1)*², 144.1 (s, C-2')*².

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -20.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[275]

(1*S*,4*R*)-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-en (141)



Es werden 9.00 g (28.1 mmol, 1.00 Äq.) Tosylhydrazon **142** unter Argonatmosphäre in 126 mL trockenem Diethylether gelöst und es werden 42.2 mL (1.6 M n Et₂O, 1.48 g, 67.5 mmol, 2.40 Äq.) Methyllithium über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bevor die Reaktion durch Zutropfen von Wasser beendet wird. Es werden zusätzliche 100 mL Wasser zugegeben, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (3 × 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 100 mL) gegenextrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 22$ cm, neutrales Aluminiumoxid, *n*-Pentan) werden 1.60 g (11.8 mmol, 42%) Bornylen (**141**) als weißer wachsartiger Feststoff erhalten.

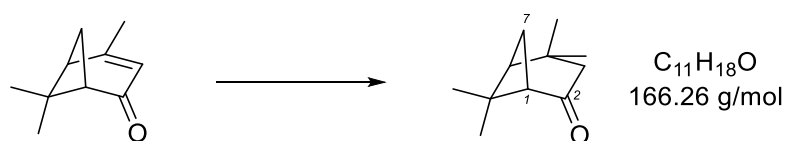
DC: $R_f = 0.80$ (*n*-Pentan) [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 0.76 (s, 3 H, CH₃), 0.82 (s, 3 H, CH₃), 0.91 (ddd, ² $J = 12.1$ Hz, ³ $J = 8.9$ Hz, ³ $J = 3.1$ Hz, 1 H, C-5-*HH*), 0.97 (ddd, ² $J = 11.4$ Hz, ³ $J = 8.9$ Hz, ³ $J = 3.1$ Hz, 1 H, C-6-*HH*), 1.02 (s, 3 H, CH₃), 1.55 (ddd, ² $J = 11.4$ Hz, ³ $J = 8.9$ Hz, ³ $J = 3.1$ Hz, 1 H, C-6-*HH*), 1.80 (*virt.* ddt, ² $J = 12.1$ Hz, ³ $J = 8.9$ Hz, ³ $J \approx ^3J = 3.4$ Hz, 1 H, C-5-*HH*), 2.27 (*virt.* t, ³ $J \approx ^3J = 3.4$ Hz, 1 H, C-4-H), 5.65 (d, ³ $J = 5.8$ Hz, 1 H, C-2-H), 5.90 (dd, ³ $J = 5.8$ Hz, ³ $J = 3.4$ Hz, 1 H, C-3-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 13.4 (q, CH₃), 19.7 (q, CH₃), 19.8 (q, CH₃), 24.7 (t, C-5-H₂), 31.6 (t, C-6-H₂), 52.3 (d, C-4-H), 52.7 (s, C-7)*, 56.5 (s, C-1)*, 134.0 (d, C-3-H), 139.5 (d, C-2-H).

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +4.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[276]

(1*S*,5*S*)-4,4,6,6-Tetramethylbicyclo[3.1.1]heptan-2-on (144)

Es werden 5.00 g (26.3 mmol, 1.05 Äq.) Kupfer(I)iodid in 55 mL trockenem Diethylether vorgelegt und bei 0 °C werden 32.8 mL (1.6 M in Et₂O, 1.15 g, 52.5 mmol, 2.09 Äq.) Methylolithium zugegeben. Es wird für 15 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor 3.85 mL (3.77g, 25.1 mmol, 1.00 Äq.) (*S*)-(-)-Verbenon (**143**) zugegeben werden. Die Reaktion wird nach einer Stunde bei 0 °C durch Zugabe von 20 mL Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und die gebildeten Kupfersalze mit Ammoniaklösung (25%) gelöst. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 70 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 18.5$ cm, Kieselgel, P/EA = 9:1) werden 3.96 g (23.8 mmol, 95%) der methylierten Verbindung **144** als farblose Flüssigkeit erhalten.

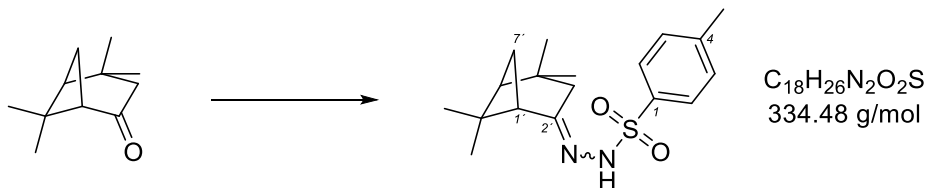
DC: $R_f = 0.43$ (P/EA = 9:1) [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.01 (s, 3 H, CH₃), 1.08 (s, 3 H, CH₃), 1.18 (s, 3 H, CH₃), 1.35 (s, 3 H, CH₃), 1.63 (d, ² $J = 10.7$ Hz, 1 H, C-7-HH), 1.87 (dd, ³ $J = 6.5$ Hz, ³ $J = 4.9$ Hz, 1 H, C-5-H), 2.33 (d, ² $J = 19.7$ Hz, 1 H, C-3-HH), 2.38 (d, ² $J = 19.7$ Hz, 1 H, C-3-HH), 2.50 (ddd, ² $J = 10.7$ Hz, ³ $J = 6.5$ Hz, ³ $J = 5.2$ Hz, 1 H, C-7-HH), 2.54 (t, ³ $J = 5.2$ Hz, 1 H, C-1-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 25.6 (t, C-7-H₂), 26.0 (q, CH₃), 27.5 (q, CH₃), 29.2 (q, CH₃), 32.1 (s, C-4)*, 32.3 (q, CH₃), 41.4 (s, C-6)*, 48.4 (t, C-3-H₂), 53.8 (d, C-5-H), 58.4 (d, C-1-H), 214.8 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[257]

4-Methyl-*N'*-((1'*S*,5'*S*)-4',4',6',6'-tetramethylbicyclo[3.1.1]heptan-2'-yliden)benzol-sulfonhydrazid (145)



Zu einer Lösung aus 3.96 g (23.8 mmol, 1.00 Äq.) Keton **144** und 4.93 g (26.5 mmol, 1.11 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid in 15 mL trockenem Ethanol werden unter Erwärmen 10.0 µL (37%, 4.40 mg, 121 µmol, 0.01 Äq.) konzentrierte Salzsäure zugegeben. Im Anschluss wird für eine Stunde am Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wird in 20 mL Ethylacetat gelöst und der dabei ausfallende weiße Feststoff wird abfiltriert. Das Lösungsmittel im Filtrat wird am Rotationsverdampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 10.5$ cm, Kieselgel, P/EA = 6:1) werden 6.23 g (18.6 mmol, 78%) des Tosylhydrazons **145** als gelblicher Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.10$ (P/EA = 9:1) [UV].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2958$ cm⁻¹ (w, C_{al}H), 2925 (w, C_{al}H), 2871 (w, C_{al}H), 1358 (m), 1166 (vs), 1122 (s), 1008 (s), 813 (s), 681 (vs).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 0.78 (s, 3 H, CH₃), 1.01 (s, 3 H, CH₃), 1.11 (s, 3 H, CH₃), 1.27 (s, 3 H, CH₃), 1.34 (d, ²*J* = 10.9 Hz, 1 H, C-7'-HH), 1.72 (dd, ³*J* = 6.3 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1 H, C-5'-H), 2.14 (d, ²*J* = 19.1 Hz, 1 H, C-3'-HH), 2.25 (d, ²*J* = 19.1 Hz, 1 H, C-3'-HH), 2.37-2.43 (m, 4 H, ArCH₃, C-7'-HH), 2.61 (t, ³*J* = 5.4 Hz, 1 H, C-1'-H), 7.29 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 2 H, C-3-H, C-5-H), 7.82 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 2 H, C-2-H, C-6-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 21.8 (q, ArCH₃), 25.7 (q, CH₃), 26.0 (t, C-7'-H₂), 27.1 (q, CH₃), 29.8 (q, CH₃), 32.6 (s, C-4')*¹, 32.9 (q, CH₃), 36.2 (t, C-3'-H₂), 41.6 (s, C-6')*¹, 51.4 (d, C-1'-H), 53.5 (d, C-5'-H), 128.1 (d, C-2-H, C-6-H), 129.7 (d, C-3-H, C-5-H), 135.5 (s, C-1)*², 144.1 (s, C-4)*².

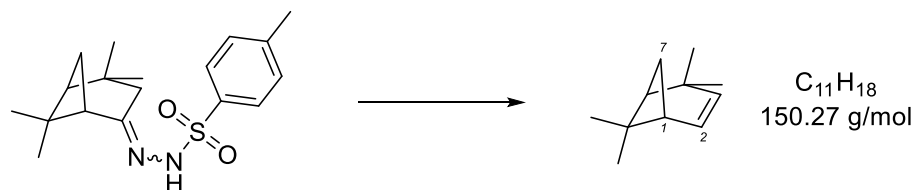
Das Kohlenstoffatom C-2' konnte nicht detektiert werden.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 334 (6) [M]⁺, 179 (100) [C₁₁H₁₉N₂]⁺, 97 (98).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₈H₂₆N₂O₂³²S [M]⁺ ber.: 334.1710 gef.: 334.1707

C₁₇¹³CH₂₆N₂O₂³²S [M]⁺ ber.: 335.1743 gef.: 335.1744.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -24.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

(1*R*,5*S*)-4,4,6,6-Tetramethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en (146)

Es werden 6.23 g (18.6 mmol, 1.00 Äq.) Tosylhydrazon **145** unter Argonatmosphäre in 85 mL trockenem Diethylether gelöst und es werden 28.0 mL (1.6 M in Et₂O, 984 mg, 44.8 mmol, 2.41 Äq.) Methyllithium über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft. Die Reaktionsmischung wird für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bevor die Reaktion durch Zutropfen von Wasser beendet wird. Es werden zusätzliche 40 mL Wasser zugegeben, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (4 × 50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 20 mL) gegenextrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 250 mg (1.66 mmol, 9%) der Zielverbindung **146** als farblose Flüssigkeit erhalten.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2997 \text{ cm}^{-1}$ (w, C_{al}H), 2980 (w, C_{al}H), 2946 (w, C_{al}H), 2897 (w, C_{al}H), 2867 (w, C_{al}H), 1474 (m), 1363 (m), 725 (vs, sp²-CH).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 0.98 (s, 3 H, CH₃), 1.03 (s, 3 H, CH₃), 1.06 (s, 3 H, CH₃), 1.32 (s, 3 H, CH₃), 1.41 (d, ²J = 8.9 Hz, 1 H, C-7-HH), 1.77 (virt. td, ³J ≈ ³J = 5.8 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H, C-5-H), 2.08 (virt. q, ³J ≈ ³J = 6.1 Hz, 1 H, C-1-H), 2.30 (virt. dt, ²J = 8.9 Hz, ³J ≈ ³J = 5.8 Hz, 1 H, C-7-HH), 5.35 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1 H, C-3-H), 6.03 (dd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 6.1 Hz, 1 H, C-2-H).

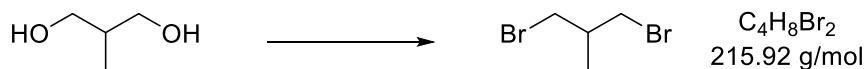
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 25.2 (q, CH₃), 26.2 (q, CH₃), 28.0 (q, CH₃), 30.4 (q, CH₃), 32.2 (t, C-7-H₂), 39.8 (s, C4)*, 42.3 (s, C-6)*, 42.8 (d, C-1-H), 54.0 (d, C-5-H), 133.6 (d, C-2-H), 133.8 (d, C-3-H).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 150 (7) [M]⁺, 125 (36) [C₉H₁₇]⁺, 111 (59) [C₈H₁₅]⁺, 97 (100) [C₇H₁₃]⁺, 85 (91) [C₆H₁₃]⁺.

HRMS (EI, 70 eV): C₁₁H₁₈ [M]⁺ ber.: 150.1403 gef.: 150.1392.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +18.0$ (c = 1.0, CHCl₃).

7. Dibromid-Synthesen

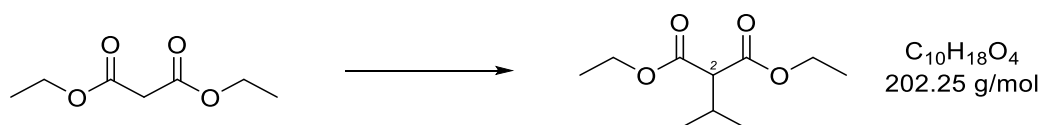
1,3-Dibrom-2-methylpropan (**61**)

Es werden 2.09 g (23.2 mmol, 1.00 Äq.) 2-Methylpropan-1,3-diol (**60**) und 12.9 g (49.1 mmol, 2.12 Äq.) Triphenylphosphin in 200 mL Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es werden 8.70 g (48.9 mmol, 2.11 Äq.) *N*-Bromsuccinimid hinzugegeben und es wird für 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt ($\varnothing = 3 \text{ cm}$, $h = 7.0 \text{ cm}$ Kieselgel, P). Es werden 2.97 g (13.8 mmol, 59%) des Dibromids **61** als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 1.15 (d, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, CH₃), 2.18 (*virt.* qtt, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, $^3J \approx ^3J = 6.0 \text{ Hz}$, $^3J \approx ^3J = 5.0 \text{ Hz}$, 1 H, CH), 3.45 (dd, $^2J = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$, 2 H, 2 × CH₂-Br), 3.52 (dd, $^2J = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J = 5.0 \text{ Hz}$, 2 H, 2 × CH₂-Br).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 300 K): δ (ppm) = 18.1 (q, CH₃), 37.2 (d, CH), 37.9 (t, 2 × CH₂-Br).

Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[195]

Diethyl-2-isopropylmalonat (**65**)

In einen Dreihalskolben unter Argonatmosphäre werden 1.51 g (65.6 mmol, 1.00 Äq.) Natrium in 35 mL trockenem Ethanol gelöst und 10.0 mL (10.5 g, 65.6 mmol, 1.00 Äq.) Malonsäurediethylester (**64**) zugegeben. Zur Suspension werden 6.50 mL (8.52 g, 69.2 mmol, 1.06 Äq.) 2-Bromopropan über einen Zeitraum von zehn Minuten zugetropft und im Anschluss wird für dreieinhalb Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 70 mL Wasser zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 70 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit 150 mL Wasser gewaschen und mit 100 mL Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet. Im Anschluss wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 11.8 g (58.4 mmol, 89%) der alkylierten Verbindung **65** als farblose Flüssigkeit erhalten.

[Das dialkylierte Nebenprodukt kann falls nötig, mittels säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 3.5$ cm, $h = 16.5$ cm, Kieselgel, $P/Et_2O = 20:1$) abgetrennt werden.]

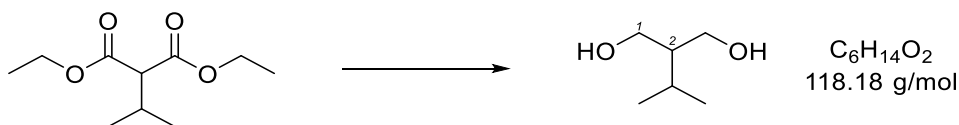
DC: $R_f = 0.40$ ($P/Et_2O = 9:1$) [$KMnO_4$].

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 0.99 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 6 H, $CH(CH_3)_2$], 1.26 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6 H, $2 \times CH_2CH_3$), 2.38 [dsept, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1 H, $CH(CH_3)_2$], 3.09 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H, C-2-H), 4.18 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 4 H, $2 \times CH_2CH_3$).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 14.3 (q, CH_2CH_3), 20.5 [q, $CH(CH_3)_2$], 28.9 [d, $CH(CH_3)_2$], 59.3 (d, C-2-H), 61.3 (t, CH_2CH_3), 169.0 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[277]

2-Isopropylpropan-1,3-diol (**66**)



Zu einer Suspension aus 4.42 g (116 mmol, 1.50 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 65 mL trockenem Tetrahydrofuran wird eine Lösung aus 15.7 g (77.6 mmol, 1.00 Äq.) alkylierter Malonsäurediethylester **65** in 35 mL trockenem Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. Es wird für 72 Stunden am Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen auf 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von 100 mL Rochelle-Salzlösung beendet. Im Anschluss wird für 44 Stunden bis zur Phasentrennung bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2×100 mL) und Dichlormethan (2×100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert, die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 3.5$ cm, $h = 10.5$ cm, Kieselgel, $P/Et_2O = 2:1$) werden 3.25 g (27.5 mmol, 35%) des Diols **66** als farblose Flüssigkeit erhalten.

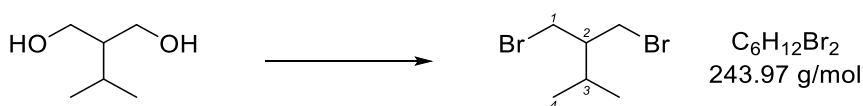
DC: $R_f = 0.24$ (Et_2O) [$KMnO_4$].

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 0.93 [d, $^3J = 6.8$ Hz, 6 H, $CH(CH_3)_2$], 1.55 (tdt, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H, C-2-H), 1.73 [virt. oct, $^3J \approx ^3J = 6.8$ Hz, 1 H, $CH(CH_3)_2$], 2.54 (br. s, 2 H, $2 \times OH$), 3.77 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 2 H, C-1-HH, C-3-HH), 3.86 (dd, $^2J = 10.7$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 2 H, C-1-HH, C-3-HH).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$, 298 K): δ (ppm) = 20.4 [q, $CH(CH_3)_2$], 26.5 [d, $CH(CH_3)_2$], 47.9 (d, C-2-H), 65.4 (t, C-1-H₂, C-3-H₂).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[278]

1-Brom-2-(brommethyl)-3-methylbutan (67)



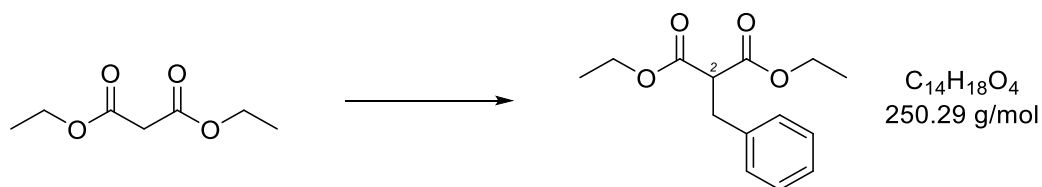
Es werden 3.25 g (27.5 mmol, 1.00 Äq.) 2-Isopropylpropan-1,3-diol (**66**) in einem Zweihalskolben vorgelegt und bei 70 °C werden 2.00 mL (5.64 g, 20.9 mmol, 0.76 Äq.) Phosphortribromid zutropft und für eine Stunde bei dieser Temperatur weitergerührt. Im Anschluss wird auf 100 °C erhöht und für weitere 15 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 200 mL Wasser beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden sukzessive mit 100 mL Wasser, 100 mL Kaliumcarbonat-Lösung (10%) und erneut mit 100 mL Wasser gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 5.69 g (23.3 mmol, 85%) des Dibromides **67** als farblose Flüssigkeit erhalten. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.00 [d, ³J = 6.8 Hz, 6 H, C-3-(CH₃)₂], 1.69 (dt, ³J = 8.0 Hz, ³J = 6.9 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H, C-2-H), 1.82 (*virt. oct.*, ³J ≈ ³J = 6.8 Hz, 1 H, C-3-H), 3.53 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 6.9 Hz, 2 H, C-1-HH, C-2-CHH), 3.74 (dd, ²J = 10.4 Hz, ³J = 3.8 Hz, 2 H, C-1-HH, C-2-CHH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 20.4 [q, C-3-(CH₃)₂], 29.2 (d, C-3-H), 35.2 (t, C-1-H₂, C-2-CH₂), 48.5 (d, C-2-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[279]

Diethyl-2-benzylmalonat (68)



Zu einer Lösung aus 5.20 g (32.5 mmol, 1.00 Äq.) Malonsäurediethylester (**64**) in 17 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid werden bei 0 °C 934 mg (60 Gew.-% in Paraffinöl, 38.9 mmol, 1.20 Äq.) Natriumhydrid vorsichtig zugegeben und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss werden 4.70 mL (6.77 g, 39.6 mmol, 1.22 Äq.) Benzylbromid zutropft und 14 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Es werden 150 mL Wasser zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 ×

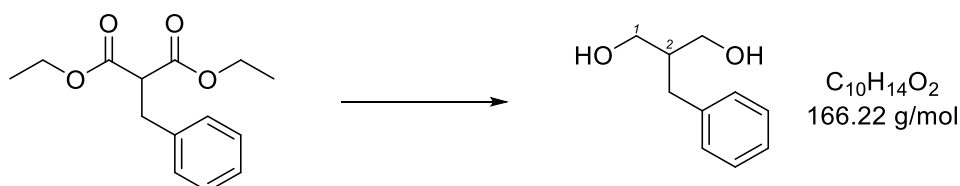
130 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 150 mL Wasser gewaschen und mit 150 mL Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung mittels Vakuumdestillation (120 °C, 7.0 mbar) werden 2.13 g (8.52 mmol, 26%) der alkylierten Verbindung **68** als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.20 (t, ³J = 7.1 Hz, 6 H, 2 × CH₂CH₃), 3.22 (d, ³J = 7.9 Hz, 2 H, C-2-CH₂), 3.64 (t, ³J = 7.9 Hz, 1 H, C-2-H), 4.09-4.23 (m, 4 H, 2 × CH₂CH₃), 7.19-7.30 (m, 5 H, 5 × C_{aromat}-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 14.2 (q, CH₂CH₃), 34.8 (t, C-2-CH₂), 54.0 (d, C-2-H), 61.6 (t, CH₂CH₃), 126.9 (d, C_{para}-H), 128.6 (d, C_{ortho}-H)*, 129.0 (d, C_{meta}-H)*, 138.1 (s, C_{ipso}), 169.0 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[280]

2-Benzylpropan-1,3-diol (**69**)



Zu einer Suspension aus 1.29 g (34.0 mmol, 4.00 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in 29 mL trockenem Diethylether wird bei 0 °C eine Lösung aus 2.13 g (8.52 mmol, 1.00 Äq.) alkyliertem Malonsäurediethylester **68** in sieben mL trockenem Diethylether gegeben und für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird auf 0 °C gekühlt und die Reaktion wird durch Zugabe von 1.3 mL Wasser beendet. Weiterhin werden sukzessive 2.6 mL 4 M Natronlauge und 3.9 mL Wasser zugegeben und für 15 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Feste Bestandteile werden abfiltriert, die Phasen werden getrennt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 13.0 cm, Kieselgel, Et₂O) werden 983 mg (5.92 mmol, 70%) des Diols **69** als farblose Flüssigkeit erhalten.

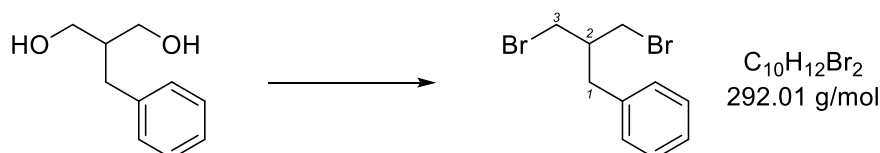
DC: R_f = 0.61 (Et₂O) [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 2.06 (t, ³J = 7.6 Hz, ³J = 6.9 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H, C-2-H), 2.16 (br. s, 2 H, 2 × OH), 2.63 (d, ³J = 7.6 Hz, 2 H, C-2-CH₂), 3.68 (dd, ²J = 10.7 Hz, ³J = 6.9 Hz, 2 H, C-1-HH, C-3-HH), 3.81 (dd, ²J = 10.7 Hz, ³J = 3.8 Hz, 2 H, C-1-HH, C-3-HH), 7.17-7.31 (m, 5 H, 5 × C_{aromat}-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 34.4 (t, C-2- CH_2), 43.9 (d, C-2-H), 65.8 (t, C-1- H_2 , C-3- H_2), 126.3 (d, $\text{C}_{para}\text{-H}$), 128.6 (d, $\text{C}_{ortho}\text{-H}$)*, 129.1 (d, $\text{C}_{meta}\text{-H}$)*, 140.0 (s, C_{ipso}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[198]

(3-Brom-2-(brommethyl)propyl)benzol (70)



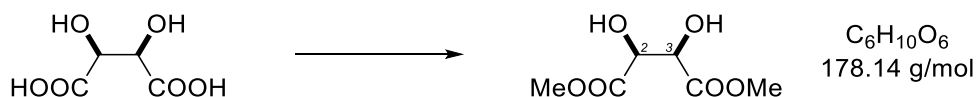
Zu einer Lösung aus 3.30 g (12.6 mmol, 2.13 Äq.) Triphenylphosphin in 25 mL trockenem Dichlormethan werden bei 0 °C 610 μL (1.90 g, 11.9 mmol, 2.01 Äq.) Brom zugetropft. Im Anschluss wird bei 0 °C eine Lösung aus 983 mg (5.92 mmol, 1.00 Äq.) Diol **69** in 10 mL trockenem Dichlormethan zugetropft und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss werden 100 mL kalte Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit 80 mL Pentan und Dichlormethan (2 \times 80 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 150 mL Wasser gewaschen und mit 100 mL Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.0$ cm, $h = 7.0$ cm, Kieselgel, *n*-Pentan) werden 1.47 g (5.02 mmol, 85%) des Dibromids **70** als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.74$ (P/Et₂O = 2:1) [KMnO_4].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 2.27 (ttt, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 1 H, C-2-H), 2.79 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 2 H, C-1- H_2), 3.44 (dd, $^2J = 10.3$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 2 H, C-3- HH , C-2- CHH), 3.59 (dd, $^2J = 10.3$ Hz, $^3J = 4.3$ Hz, 2 H, C-3- HH , C-2- CHH), 7.20-7.36 (m, 5 H, 5 \times $\text{C}_{aromat}\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 36.0 (t, C-3- H_2 , C-2- CH_2), 37.5 (t, C-1- H_2), 43.9 (d, C-2-H), 126.9 (d, $\text{C}_{para}\text{-H}$), 128.9 (d, $\text{C}_{ortho}\text{-H}$)*, 129.2 (d, $\text{C}_{meta}\text{-H}$)*, 138.3 (s, C_{ipso}).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[201]

meso-Dimethyl-2,3-dihydroxysuccinat (79)

In einen Zweihalskolben mit angeschlossenen Waschflaschen (2.0 M Natronlauge) werden 5.29 g (31.5 mmol, 1.00 Äq.) *meso*-Weinsäure-Hydrat (**78**) in 32 mL trockenem Methanol gelöst und die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von 20 Minuten werden 16.0 mL (26.2 g, 221 mmol, 7.00 Äq.) Thionylchlorid zugetropft, es wird für 15 Minuten bei 0 °C weitergerührt und im Anschluss wird für drei Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 21 mL Natriumcarbonat-Lösung zugegeben und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 × 90 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 5.00 g (28.1 mmol, 89%) des Methylesters **79** als weißer Feststoff erhalten. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 3.22 (d, ³J = 6.2 Hz, 2 H, 2 × OH), 3.81 (s, 6 H, 2 × COOCH₃), 4.57 (d, ³J = 6.2 Hz, 2 H, C-2-H, C-3-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 53.1 (q, COOCH₃), 73.1 (d, C-2-H, C-3-H), 171.5 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[281]

meso-Dimethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxylat (80)

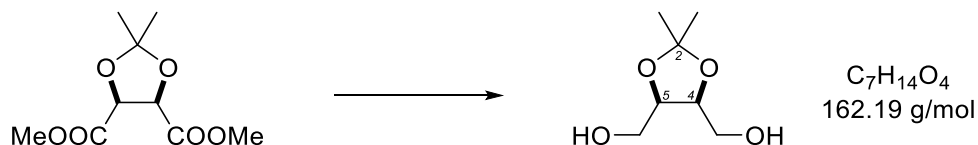
Zu einer Suspension aus 2.29 g (12.9 mmol, 1.00 Äq.) Methylester **79** in 31 mL trockenem Dichlormethan werden 1.22 g (6.44 mmol, 0.50 Äq.) *para*-Toluolsulfonsäure-Hydrat und 10.5 mL (8.92 g, 85.7 mmol, 6.65 Äq.) 2,2-Dimethoxypropan gegeben. Die Reaktionsmischung wird für vier Stunden am Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wird in 150 mL Ethylacetat gelöst und mit 150 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 1.63 g (7.47 mmol, 58%) des Acetonids **80** als rotbraunes Öl erhalten. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 1.41 (s, 3 H, C-2- CH_3), 1.65 (s, 3 H, C-2- CH_3), 3.75 (s, 6 H, $2 \times \text{COOCH}_3$), 4.84 (s, 2 H, C-4-H, C-5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 25.9 (q, C-2- CH_3), 26.7 (q, C-2- CH_3), 52.7 (q, COOCH_3), 76.4 (d, C-4-H, C-5-H), 113.2 (s, C-2), 168.8 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[281]

meso-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)dimethanol (81)



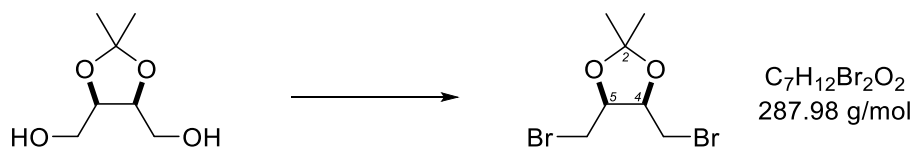
Es werden 1.33 g (35.0 mmol, 2.04 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid in einem ausgeheizten Dreihalskolben unter Argonatmosphäre in 37 mL trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt und unter Eiskühlung wird eine Lösung aus 3.76 g (17.2 mmol, 1.00 Äq.) Acetonid **80** in 31 mL trockenem Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft. Es wird für 30 Minuten am Rückfluss gekocht, bevor erneut auf 0 °C gekühlt wird. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10 mL Wasser beendet. Es werden zwei mL Natronlauge (15%) zugegeben und es wird für 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird die Suspension über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Filtrat am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.0$ cm, $h = 18.5$ cm, Kieselgel, EA/Cy = 2:1) werden 1.47 g (9.05 mmol, 53%) des Diols **81** als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.17$ (EA/Cy = 2:1) [KMnO_4].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 1.38 (s, 3 H, C-2- CH_3), 1.47 (s, 3 H, C-2- CH_3), 2.59 (br. s, 2 H, $2 \times \text{OH}$), 3.75 (dd, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 2 H, $2 \times \text{CHHOH}$), 3.82 (dd, $^2J = 11.8$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 2 H, $2 \times \text{CHHOH}$), 4.29 (virt. t, $^3J \approx ^3J = 5.2$ Hz, 2 H, C-4-H, C-5-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[203]

meso-4,5-Bis(bromomethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (82)



Zu einer Lösung aus 5.55 g (21.2 mmol, 2.34 Äq.) Triphenylphosphin in 22 mL trockenem Acetonitril wird bei 0 °C 1.00 mL (3.12 g, 19.5 mmol, 2.16 Äq.) Brom zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Reaktionslösung wird eine Lösung aus 1.47 g (9.05 mmol,

1.00 Äq.) Diol **81** in elf mL trockenem Acetonitril zugetropft und für drei Stunden bei 76 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand wird in 30 mL Diethylether gelöst und unlösliche Bestandteile werden abfiltriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.0$ cm, $h = 16.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 9:1) werden 1.31 g (4.56 mmol, 50%) des Dibromides **82** als gelbes Öl erhalten.

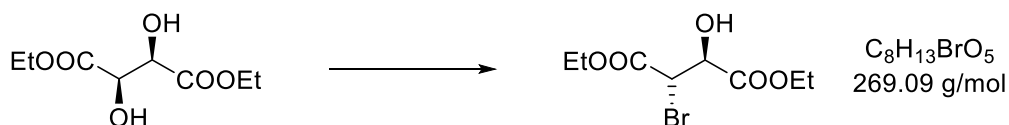
DC: $R_f = 0.73$ (P/Et₂O = 1:1) [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.39 (s, 3 H, C-2-CH₃), 1.51 (s, 3 H, C-2-CH₃), 3.42 (ddd, ² $J = 10.6$ Hz, ³ $J = 5.4$ Hz, ⁴ $J = 1.9$ Hz, 2 H, 2 × CHHBr), 3.52 (ddd, ² $J = 10.6$ Hz, ³ $J = 4.5$ Hz, ⁴ $J = 1.5$ Hz, 2 H, 2 × CHHBr), 4.45 (*virt. p.*, ³ $J \approx$ ³ $J = 5.0$ Hz, 2 H, C-4-H, C-5-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 25.6 (q, C-2-CH₃), 28.2 (q, C-2-CH₃), 29.3 (t, CH₂Br), 77.5 (d, C-4-H, C-5-H), 109.8 (s, C-2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[204]

Diethyl-(2*S*,3*S*)-2-brom-3-hydroxysuccinat (**85**)



In einem Rundkolben unter Argonatmosphäre werden 11.0 g (53.4 mmol, 1.00 Äq.) (+)-Diethyltartrat (**84**) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Über einen Tropftrichter werden 39.1 mL (33% in AcOH, 17.3 g, 213 mmol, 4.00 Äq.) Bromwasserstoff zugetropft und für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss werden 200 mL Wasser zugefügt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 80 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 100 mL Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet und es wird über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 60 mL Ethanol und 2 mL Acetylchlorid gelöst und für 16 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 20.0$ cm, Kieselgel, EA/P = 2:1) werden 12.1 g (45.0 mmol, 84%) der Zielverbindung **85** als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

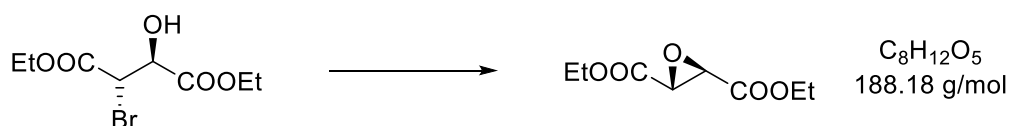
DC: $R_f = 0.53$ (EA/P = 2:1) [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.31 (t, ³ $J = 7.1$ Hz, 6 H, 2 × CH₂CH₃), 3.42 (br. s, 1 H, OH), 4.22-4.35 (m, 4 H, 2 × CH₂CH₃), 4.66 (d, ³ $J = 4.2$ Hz, 1 H, C-3-H), 4.70 (d, ³ $J = 4.2$ Hz, 1 H, C-2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 14.1 (q, CH_2CH_3), 14.2 (q, CH_2CH_3), 47.9 (d, C-2-H), 62.8 (t, CH_2CH_3), 63.0 (t, CH_2CH_3), 72.7 (d, C-3-H), 166.8 (s, C=O), 170.4 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[206]

Diethyl-(2*R*,3*R*)-oxiran-2,3-dicarboxylat (**86**)



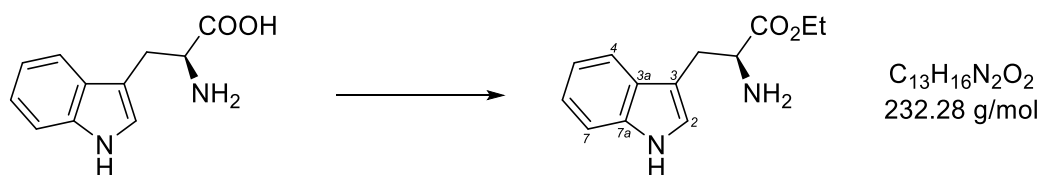
Zu einer Lösung aus 11.9 g (44.0 mmol, 1.00 Äq.) Diethyl-(2*S*,3*S*)-2-brom-3-hydroxysuccinat (**85**) in 35 mL trockenem Diethylether unter Argonatmosphäre werden bei 0 °C 10.0 mL (10.1 g, 66.0 mmol, 1.50 Äq.) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en zugetropft. Es wird für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss wird der pH-Wert, durch Zugabe von 26 mL Salzsäure (1 M), auf 4-5 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 × 100 mL) Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit 100 mL Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden 5.73 g (30.5 mmol, 69%) des Epoxids **86** als oranges Öl erhalten. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 1.32 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 6 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.66 (s, 2 H, C-2-H, C-3-H), 4.22-4.33 (m, 4 H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 14.2 (q, CH_2CH_3), 52.2 (d, C-2-H, C-3-H), 62.4 (t, CH_2CH_3), 166.9 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[206]

8. Weitere Substrate und Vorstufen

Ethyl-(L)-tryptophanat (**11**)

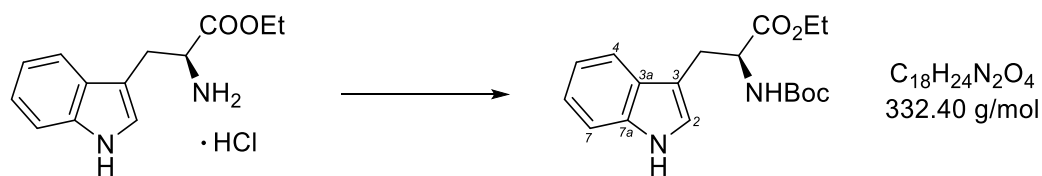
Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus 5.06 g (24.5 mmol, 1.00 Äq.) (L)-Tryptophan (**10**) in 150 mL trockenem Ethanol werden 15 mL (24.6 g, 207 mmol, 8.43 Äq.) Thionylchlorid zuge-
tropft. Es wird für 15.5 Stunden am Rückfluss gekocht und im Anschluss wird die Reaktions-
mischung auf 0 °C gekühlt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Das Lösungs-
mittel im Vakuum entfernt und der weiße Rückstand in 250 mL Wasser gelöst. Die Lösung
wird mit 250 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH = 9 eingestellt und mit Ethylacetat
(3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 200 mL Natriumchlor-
id-Lösung vorgetrocknet und es wird über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel
wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 5.70
(24.5 mmol, quant.) der veresterten Verbindung **11** als braunes Öl erhalten. Die Verbindung
wird erneut in 100 mL Ethylacetat gelöst und mit konzentrierter Salzsäure (37%) wird das HCl-
Salz ausgefällt und aufbewahrt. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 1.24 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 3.05 (ddd, ²J = 14.4 Hz, ³J = 5.0 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1 H, CHHCH), 3.28 (ddd, ²J = 14.4 Hz, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 1 H, CHHCH), 3.82 (dd, ³J = 7.7 Hz, ³J = 5.0 Hz, 1 H, CH₂CH), 4.16 (q, ³J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 4.81 (br. s, 2 H, NH₂), 7.08 (d, ³J = 2.4 Hz, 1 H, C-2-H), 7.12 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, C-5-H), 7.20 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, C-6-H), 7.36 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, C-7-H), 7.63 (d, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, C-4-H), 8.09 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 14.3 (q, CH₂CH₃), 30.9 (t, CH₂CH), 55.2 (d, CH₂CH), 61.1 (t, CH₂CH₃), 111.3 (d, C-7-H), 111.6 (s, C-3), 119.0 (d, C-4-H), 119.7 (d, C-5-H), 122.3 (d, C-6-H), 123.0 (d, C-2-H), 127.7 (s, C-3a)*, 136.4 (s, C-7a)*, 175.5 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[186]

Ethyl-(*tert*-butoxycarbonyl)-(L)-tryptophanat (12)



Zu einer Suspension aus 1.92 g (7.14 mmol, 1.00 Äq.) Tryptophan-Ethylester-Hydrochlorids in 20 mL trockenem Dichlormethan werden 4.00 mL (2.92 g, 28.9 mmol, 4.04 Äq.) Triethylamin zugetropft. Zur Reaktionsmischung werden 2.63 g (12.0 mmol, 1.69 Äq.) *Boc*-Anhydrid zugegeben und es wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der feste Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 10.0$ cm, Kieselgel, P/EA = 1:1) und es werden 1.20 g (3.60 mmol, 50%) der *Boc*-geschützten Verbindung **12** als beiger Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.77$ (EA) [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 1.20 (t, $^3J = 3.1$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.43 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.24-3.34 (m, 2 H, CH_2CH), 4.07-4.17 (m, 2 H, CH_2CH_3), 4.63 (*virt. dt*, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J \approx ^3J = 6.2$ Hz, 1 H, CH_2CH), 5.08 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, NH^{Boc}), 7.01 (s, 1 H, C-2-H), 7.12 (*virt. t*, $^3J \approx ^3J = 7.7$ Hz, 1 H, C-5-H), 7.19 (*virt. td*, $^3J \approx ^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 0.9$ Hz, 1 H, C-6-H), 7.35 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, C-7-H), 7.57 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, C-4-H), 8.10 (br. s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 14.2 (q, CH_2CH_3), 28.1 (t, CH_2CH), 28.5 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 54.4 (d, CH_2CH), 61.5 (t, CH_2CH_3), 79.9 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 110.5 (s, C-3), 111.2 (d, C-7-H), 119.0 (d, C-4-H), 119.7 (d, C-5-H), 122.3 (d, C-6-H), 122.8 (d, C-2-H), 127.9 (s, C-3a)*, 136.2 (s, C-7a)*, 155.4 (s, $\text{C}=\text{O}^{\text{Boc}}$), 172.4 (s, $\text{C}=\text{O}$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[187]

Propan-1,3-diylbis(trifluormethansulfonat) (19)



In einen ausgeheizten Schlenk Kolben werden 6.75 mL (11.3 g, 40.1 mmol, 1.97 Äq.) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 50 mL trockenes Dichlormethan vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. In einem zweiten Schlenk Kolben werden 1.50 mL (1.55 g, 20.4 mmol, 1.00 Äq.) 1,3-Propanediol (**18**) und 3.25 mL (3.19 g, 40.3 mmol, 1.97 Äq.) Pyridin in 20 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt und langsam zur Anhydridlösung zugetropft. Im Anschluss wird auf Raumtemperatur erwärmt und für eine Stunde gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 80 mL

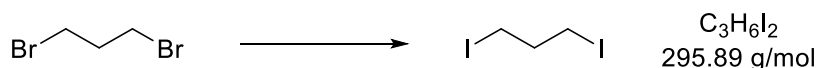
Wasser beendet, die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser (2×80 mL) Wasser gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, über Kieselgel ($\varnothing = 4.0$ cm, $h = 5.0$ cm, CH_2Cl_2) filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 6.26 g (18.4 mmol, 92%) der Zielverbindung **19** als rötliches Öl erhalten. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

DC: $R_f = 0.76$ (CH_2Cl_2) [KMnO_4].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 2.36 (p, $^3J = 5.8$ Hz, 2 H, C-2- H_2), 4.67 (t, $^3J = 5.8$ Hz, 4 H, C-1- H_2 , C-3- H_2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[188]

1,3-Diiodpropan (**20**)



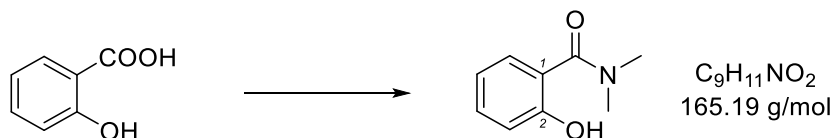
Es werden 4.51 g (30.1 mmol, 3.01 Äq.) Natriumiodid in 10 mL Aceton gelöst und im Anschluss werden 1.02 mL (2.02 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) 1,3-Dibrompropan (**4**) zugegeben. Es wird für 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, der entstehende weiße Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 2.78 g (9.40 mmol, 94%) der iodierten Verbindung **20** als rötliche Flüssigkeit erhalten. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 2.25 (p, $^3J = 6.5$ Hz, 2 H, C-2- H_2), 3.27 (t, $^3J = 6.5$ Hz, 4 H, C-1- H_2 , C-3- H_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 6.4 (t, C-1- H_2 , C-3- H_2), 36.0 (t, C-2- H_2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[190]

2-Hydroxy-*N,N*-dimethylbenzamid-2-hydroxybenzoat (**106**)



Unter Argonatmosphäre werden 2.00 g (14.5 mmol, 1.00 Äq.) Salicylsäure (**105**) und 5.00 mL (8.20 g, 69.0 mmol, 4.76 Äq.) Thionylchlorid für zwei Stunden bei 85 °C gerührt. Im Anschluss wird überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum entfernt und der Rückstand wird in fünf mL trockenem Diethylether gelöst. Zur Reaktionslösung werden 18.0 mL (2.0 M in THF, 1.62 g, 36.0 mmol, 2.49 Äq.) Dimethylamin zugetropft und für 20 Stunden bei

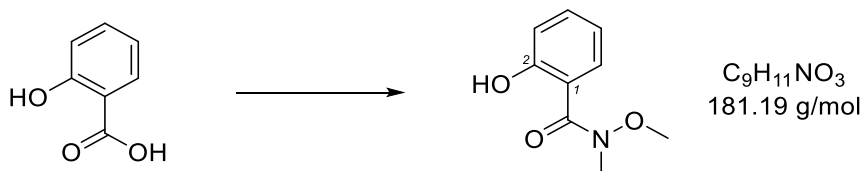
Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von 20 mL Wasser wird die Reaktion beendet und die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt. Zum Rückstand werden 20 mL Salzsäure (2%) zugegeben und der Feststoff abfiltriert. Nach Umkristallisation aus drei mL Acetonitril werden 1.36 g (8.23 mmol, 57%) des Amids **106** als weißer Feststoff erhalten.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 3.16 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 6.84 (*virt. td*, ³J ≈ ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, C-5-H), 6.99 (dd, ³J = 8.9 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, C-3-H), 7.29-7.34 (m, 2 H, C-4-H, C-6-H), 9.97 (br. s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 38.5 [q, N(CH₃)₂], 117.1 (s, C-1), 118.0 (d, C-3-H), 118.4 (d, C-5-H), 128.7 (d, C-4-H)*, 132.7 (d, C-6-H)*, 159.3 (s, C-2), 172.0 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[227]

2-Hydroxy-*N*-methoxy-*N*-methylbenzamid (**107**)



Zu einer Lösung aus 1.50 g (10.9 mmol, 1.00 Äq.) Salicylsäure (**105**) in 24 mL trockenem Tetrahydrofuran werden bei 0 °C 2.11 g (13.0 mmol, 1.20 Äq.) Carbonyldiimidazol zugegeben und für zweieinhalb Stunden gerührt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur werden 1.27 g (13.0 mmol, 1.20 Äq.) *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid und 2.00 mL (1.46 g, 14.1 mmol, 1.33 Äq.) Triethylamin zugegeben. Es wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor der Reaktionsmischung eine Lösung aus 70 mL Ammoniumdihydrogenphosphat (5%) und 23 mL 1 M Salzsäure hinzugefügt wird. Im Anschluss wird die wässrige Phase mit 80 mL Diethylether und Ethylacetat (2 × 80 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Trocknungsmittel wird abfiltriert. Zuletzt wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (ø = 2.5 cm, h = 17.0 cm, Kieselgel, P/Et₂O = 9:1 → 1:1) werden 1.07 g (5.90 mmol, 54%) des *Weinreb*-Amids **107** als orange Flüssigkeit erhalten.

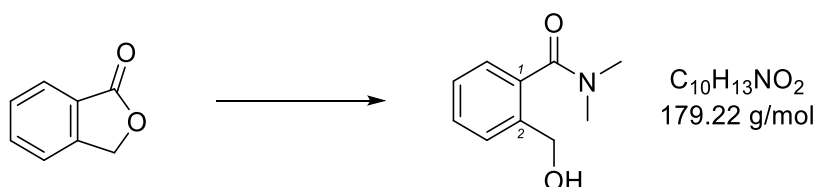
DC: R_f = 0.42 (P/EA = 7:3) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 3.41 (s, 3 H, NCH₃), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 6.84 (ddd, ³J = 8.3 Hz, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, C-5-H), 6.99 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, C-3-H), 7.37 (ddd, ³J = 8.4 Hz, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, C-4-H), 7.95 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1 H, C-6-H), 11.16 (s, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 34.2 (q, NCH_3), 61.4 (q, OCH_3), 114.4 (s, C-1), 118.1 (d, C-3-H), 118.7 (d, C-5-H), 129.7 (d, C-6-H), 134.0 (d, C-4-H), 161.1 (s, C-2), 170.0 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[282]

2-(Hydroxymethyl)-*N,N*-dimethylbenzamid (**109**)



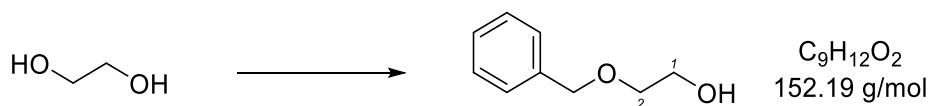
Zu einer Lösung aus 3.36 g (25.1 mmol, 1.00 Äq.) Phthalid (**108**) in 30 mL trockenem Methanol werden 38 mL (2.00 M in THF, 3.43 g, 76.0 mmol, 3.03 Äq.) Dimethylamin zugetropft und für 27 Stunden bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 13.5$ cm, Kieselgel, EA) werden 908 mg (5.07 mmol, 20%) des Amids **109** als oranger Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.18$ (EA) [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 2.95 (s, 3 H, NCH_3), 3.15 (s, 3 H, NCH_3), 4.53 (s, 2 H, CH_2OH), 7.25 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, C-6-H), 7.32 (virt. td, $^3J \approx ^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, C-4-H), 7.40 (virt. td, $^3J \approx ^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C-5-H), 7.44 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 1 H, C-3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 35.3 (q, NCH_3), 39.7 (q, NCH_3), 64.3 (t, OCH_2Ar), 126.9 (d, C-6-H), 127.6 (d, C-5-H), 129.9 (d, C-3-H), 130.2 (d, C-4-H), 135.6 (s, C-1)*, 139.3 (s, C-2)*, 172.0 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[283]

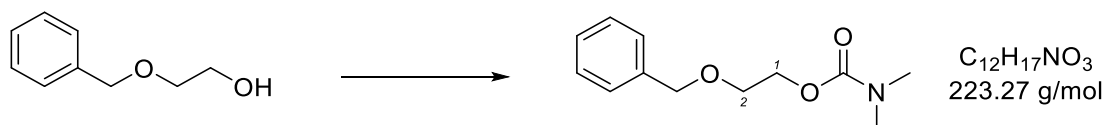
2-(Benzyloxy)ethan-1-ol (122)

Zu einer Suspension aus 743 mg (60 Gew.-% in Paraffinöl, 18.6 mmol, 1.13 Äq.) Natriumhydrid in 35 mL trockenem Tetrahydrofuran werden 5.50 mL (6.11 g, 98.4 mmol, 5.96 Äq.) Ethylenglykol (**121**) zugegeben und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss werden 2.00 mL (2.82 g, 16.5 mmol, 1.00 Äq.) Benzylbromid zugetropft und es wird für 15 Stunden am Rückfluss gekocht. Es wird auf 0 °C gekühlt und die Reaktion wird durch Zugabe von 10 mL Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 × 210 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 100 mL Ammoniumchlorid- und 100 mL Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 15.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 2:1) werden 2.04 g (13.4 mmol, 81%) der geschützten Verbindung **122** als gelbliches Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.46$ (Et₂O) [UV, KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 2.02 (br. s, 1 H, OH), 3.63 (t, $^3J = 4.7$ Hz, 2 H, C-2-H₂), 3.79 (t, $^3J = 4.7$ Hz, 2 H, C-1-H₂), 4.59 (s, 2 H, OCH₂Ar), 7.30-7.35 (m, 1 H, C_{para}-H), 7.36-7.41 (m, 4 H, 2 × C_{ortho}-H, 2 × C_{meta}-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[241]

2-(Benzyloxy)ethyl dimethylcarbammat (123)

Zu einer Lösung aus 2.04 g (13.4 mmol, 1.00 Äq.) 2-(Benzyloxy)ethan-1-ol (**122**) in 23 mL trockenem Tetrahydrofuran unter Argonatmosphäre werden 680 mg (60 Gew.-% in Paraffinöl, 17.0 mmol, 1.27 Äq.) Natriumhydrid zugegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionsmischung werden 1.35 mL (1.55 g, 14.4 mmol, 1.07 Äq.) Dimethylcarbamoylchlorid zugetropft und für 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 7 mL Wasser wird die Reaktion beendet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 60 mL Wasser zum Rückstand hinzugefügt und mit Ethylacetat (3 × 75 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 30 mL Natronlauge (4 M) gewaschen und über

Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 11.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 1:1) werden 2.69 g (12.1 mmol, 90%) des Carbamats **123** als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

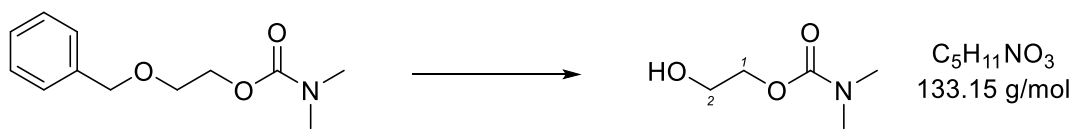
DC: $R_f = 0.29$ (P/Et₂O = 1:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 2.92 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 3.68 (t, ³ $J = 4.9$ Hz, 2 H, C-2-H₂), 4.26 (t, ³ $J = 4.9$ Hz, 2 H, C-1-H₂), 4.57 (s, 2 H, OCH₂Ar), 7.27-7.31 (m, 1 H, C_{para}-H), 7.32-7.37 (m, 4 H, 2 × C_{ortho}-H, 2 × C_{meta}-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 36.4 (q, NCH₃), 64.7 (t, C-1-H₂), 68.6 (t, C-2-H₂), 73.2 (t, OCH₂Ar), 127.8 (d, C_{ortho}-H)*, 128.4 (d, C_{para}-H), 128.5 (d, C_{meta}-H), 138.2 (s, C_{ipso}), 157.6 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[284]

2-Hydroxyethylidimethylcarbamate (124)



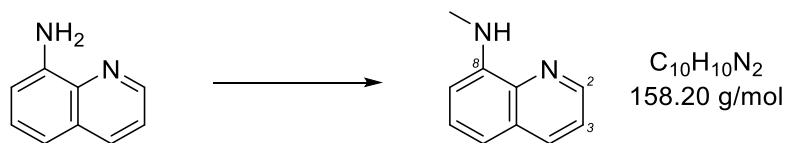
Es werden 2.71 g (12.1 mmol, 1.00 Äq.) geschütztes Carbamat **123** in 100 mL Ethanol vorgelegt und 240 mg Palladium auf Kohle (10 Gew.-%) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 31 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) gerührt. Die Atmosphäre wird mit Argon getauscht, der Katalysator wird mittels Filtration über Celite entfernt und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 15.0$ cm, Kieselgel, Et₂O) werden 901 mg (6.77 mmol, 56%) entschütztes Carbamat **124** als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.13$ (Et₂O) [KMnO₄].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 2.93 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 3.79-3.83 (m, 2 H, C-2-H₂), 4.22-4.25 (m, 2 H, C-1-H₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 36.2 (q, NCH₃), 36.7 (q, NCH₃), 62.5 (t, C-2-H₂), 67.7 (t, C-1-H₂), 157.5 (s, C=O).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[284]

N-Methylquinolin-8-amin (131)

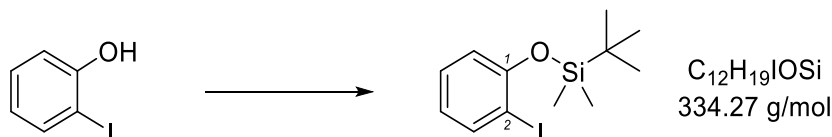
Zu einer Lösung aus 637 mg (4.42 mmol, 1.00 Äq.) 8-Aminoquinolin in 15 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid werden 617 mg (4.46 mmol, 1.01 Äq.) Kaliumcarbonat hinzugegeben. Im Anschluss werden 280 μ L (638 mg, 4.50 mmol, 1.02 Äq.) Methyljodid zugetropft und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionsmischung werden 130 mL Wasser und 100 mL Ethylacetat hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2×120 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden mit 100 mL Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet. Es wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trocknungsmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 16.0$ cm, Kieselgel, P/Et₂O = 4:1) werden 321 mg (2.03 mmol, 46%) des Amins **131** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.41$ (P/Et₂O = 3:1) [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 3.05 (s, 3 H, NCH₃), 6.16 (br. s, 1 H, NH), 6.66 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, C-7-H), 7.05 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, C-5-H), 7.36 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1 H, C-3-H), 7.41 (*virt. t.*, $^3J \approx ^3J = 7.9$ Hz, 1 H, C-6-H), 8.06 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1 H, C-4-H), 8.71 (dd, $^3J = 4.2$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1 H, C-2-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 298 K): δ (ppm) = 30.2 (q, NCH₃), 104.3 (d, C-7-H), 113.8 (d, C-5-H), 121.5 (d, C-3-H), 128.0 (d, C-6-H), 128.7 (s, C-4a), 136.2 (d, C-4-H), 138.3 (s, C-8a), 145.9 (s, C-8), 146.9 (d, C-2-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[245]

tert-Butyl-(2-iodphenoxy)dimethylsilan (133)

Unter Argonatmosphäre werden 10.1 g (45.8 mmol, 1.00 Äq.) 2-Iodphenol (**132**) und 6.33 g (93.0 mmol, 2.03 Äq.) Imidazol in 100 mL trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Zur Reaktionslösung werden 13.7 g (91.0 mmol, 1.99 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugegeben und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird mit 80 mL Dichlormethan verdünnt und es wird über Celite filtriert. Das Lösungsmittel im Filtrat wird am Rotationsver-

dampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 3.5$ cm, $h = 10.5$ cm, Kieselgel, *n*-Pentan) werden 15.0 g (44.8 mmol, 98%) des geschützten Phenols **133** als farblose Flüssigkeit erhalten.

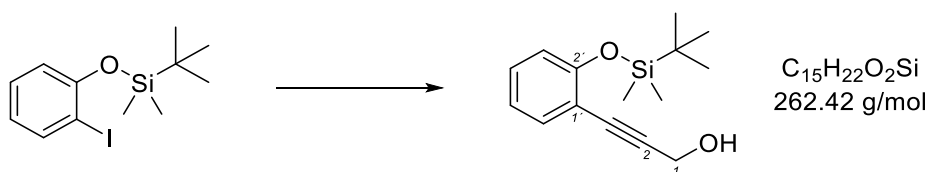
DC: $R_f = 0.47$ (*n*-Pentan) [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 0.28 [s, 6 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$], 1.07 [s, 9 H, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$], 6.68 (*virt. td*, $^3J \approx ^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, C-4-H), 6.83 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, C-6-H), 7.20 (*virt. td*, $^3J \approx ^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, C-5-H), 7.76 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, C-3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = -4.00 [q, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$], 18.4 [s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 [q, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$], 90.6 (s, C-2), 118.6 (d, C-6-H), 122.7 (d, C-4-H), 129.2 (d, C-5-H), 139.6 (d, C-3-H), 155.2 (s, C-1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[285]

3-(2'-((*Tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)prop-2-yn-1-ol (**134**)



Es werden 3.03 g (9.06 mmol, 1.00 Äq.) *tert*-Butyl-(2-iodphenoxy)dimethylsilan (**133**), 319 mg (454 μmol , 0.05 Äq.) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid und 87.2 mg (458 μmol , 0.05 Äq.) Kupfer(I)iodid in 40 mL trockenem Triethylamin gelöst. Unter Rühren bei Raumtemperatur werden 580 μL (564 mg, 10.1 mmol, 1.11 Äq.) Propargylalkohol zuge-
tropft und für 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss werden 10 mL Wasser zugegeben und es wird für 30 Minuten weitergerührt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3×50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen werden mit 80 mL Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet und es wird über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\varnothing = 2.5$ cm, $h = 14.5$ cm, Kieselgel, P/EA = 9:1) werden 1.74 g (6.64 mmol, 73%) der Zielverbindung **134** als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

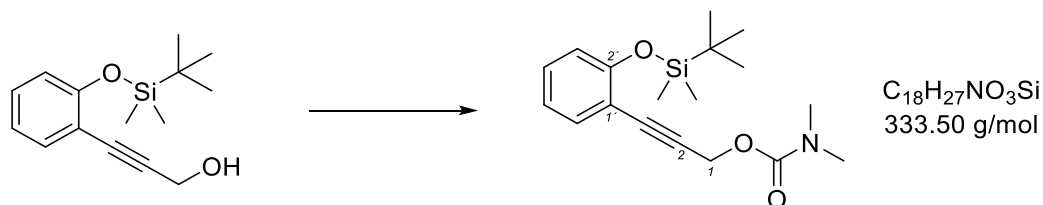
DC: $R_f = 0.54$ (P/EA = 6:1) [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 0.23 [s, 6 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$], 1.04 [s, 9 H, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$], 4.49 (s, 2 H, CH_2OH), 6.82 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-3'-H), 6.90 (*virt. td*, $^3J \approx ^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C-5'-H), 7.20 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, C-4'-H), 7.37 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, C-6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = -4.16 [q, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$], 18.4 [s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.8 [q, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$], 52.0 (t, CH_2OH), 83.3 (s, C-3), 90.8 (s, C-2), 115.2 (s, C-1'), 119.9 (d, C-3'-H), 121.3 (d, C-5'-H), 129.9 (d, C-4'-H), 133.6 (d, C-6'-H), 156.8 (s, C-2').

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[249]

3-(2'-((*Tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)prop-2-yn-1-yl dimethylcarbammat (**135**)



Zu einer Suspension aus 332 mg (60 Gew.-% in Paraffinöl, 8.30 mmol, 1.25 Äq.) Natriumhydrid in 10 mL trockenem Tetrahydrofuran wird eine Lösung aus 1.74 g (6.63 mmol, 1.00 Äq.) Alkohol **134** in 40 mL trockenem Tetrahydrofuran zugegeben und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss werden 670 μL (784 mg, 7.29 mmol, 1.10 Äq.) Dimethylcarbamoylchlorid zugegeben und für weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 4 mL Wasser wird die Reaktion beendet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 40 mL Wasser zum Rückstand hinzugefügt und mit Ethylacetat (3×40 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 40 mL Natronlauge (4 M) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trocknungsmittel wird abfiltriert, das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\phi = 2.5$ cm, $h = 13.0$ cm, Kieselgel, P/EtOAc = 19:1) werden 1.36 g (4.08 mmol, 62%) des Carbamats **135** als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.80$ (P/EA = 9:1) [UV].

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2931$ cm^{-1} (w, C_{alH}), 2887 (w, C_{alH}), 2858 (w, C_{alH}), 2239 (w, C_{Alkin}) 1730 (vs, C=O), 1487 (vs), 1284 (s), 1176 (vs, C-O), 907 (vs), 781 (vs, C_{arH}), 758 (vs, C_{arH}).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = 0.23 [s, 6 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$], 1.03 [s, 9 H, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$], 2.94 [s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 4.93 (s, 2 H, CH_2OH), 6.81 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, C-3'-H), 6.89 (*virt.* td, $^3J \approx ^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, C-5'-H), 7.19 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, C-4'-H), 7.39 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, C-6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ (ppm) = -4.21 [q, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$], 18.4 [s, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.8 [q, $\text{OSiC}(\text{CH}_3)_3$], 36.4 [q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 54.1 (t, CH_2OH), 83.6 (s, C-3), 87.5 (s, C-2), 115.1 (s, C-1'), 119.9 (d, C-3'-H), 121.3 (d, C-5'-H), 130.0 (d, C-4'-H), 133.8 (d, C-6'-H), 156.0 (s, C-2'), 156.9 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 333 (1) [M]⁺, 276 (20) [C₁₄H₁₈NO₃Si]⁺, 245 (5) [C₁₅H₂₁NO₃Si]⁺, 205 (100) [C₁₁H₁₃O₂Si]⁺, 187 (69), 161 (32), 146 (52)) [C₉H₆O₂]⁺, 129 (34), 115 (21).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₈H₂₇NO₃²⁸Si [M]⁺ ber.: 333.1755 gef.: 333.1753
C₁₇¹³CH₂₇NO₃²⁸Si [M]⁺ ber.: 334.1788 gef.: 334.1791.

III. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| ° | Grad |
| Abb. | Abbildung |
| Ac | Acetyl |
| acac | Acetylaceton |
| al | aliphatisch |
| AM | Ausgangsmaterial |
| Äq. | Äquivalente |
| ar | aromatisch |
| Ar | Aryl |
| atm | Physikalische Atmosphäre |
| ATR | engl.: <i>Attenuated Total Reflection</i> |
| a.u. | engl.: <i>arbitrary units</i> |
| BDE | Bindungsdissoziationsenergien |
| ber. | berechnet |
| BINOL | 1,1'-Bi-2-naphthol |
| Bn | Benzyl |
| BNDHP | 1,1'-Binaphtyl-2,2'-diylhydrogenphosphat |
| Boc | <i>tert</i> -Butoxycarbonyl |
| BQ | Benzochinon |
| br. | breites Signal |
| Bu | <i>n</i> -Butyl |
| C | Celsius |
| <i>c</i> | Konzentration |
| cal | Kalorie |
| CMD | engl.: <i>Concerted Metalation-Deprotonation</i> |
| COSY | engl.: <i>Correlated Spectroscopy</i> |
| Cp | Cyclopentadien |
| d | Dublett, Tag |
| DBM | Dibenzoylmethan |

| | |
|----------------|---|
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCE | 1,2-Dichlorethan |
| DCM | Dichlormethan |
| DG | Dirigierende Gruppe |
| DMA | <i>N,N</i> -Dimethylacetamid |
| DMAP | 4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMP | 2,2-Dimethoxypropan |
| DoM | engl.: <i>Directed ortho metalation</i> |
| dt. | deutsch |
| ø | Durchmesser |
| e ⁻ | Elektron |
| E ⁺ | Elektrophil |
| EA | Ethylacetat |
| EDCI·HCl | 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid |
| <i>ee</i> | engl.: <i>enantiomeric excess</i> |
| EI | Elektronenstoßionisation |
| engl.: | englisch |
| ESI | Elektronenspray-Ionisation |
| Et | Ethyl |
| <i>et al.</i> | lat. <i>et alii</i> |
| eV | Elektronenvolt |
| FG | Funktionelle Gruppe |
| FT-IR | Fourier Transform-Infrarotspektroskopie |
| GC | Gaschromatographie |
| gef. | gefunden |
| Gew.-% | Gewichtsprozent |
| griech. | griechisch |
| h | Stunde |

| | |
|-----------|---|
| Hex | <i>n</i> -Hexan |
| HMBC | engl.: <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> |
| HOMO | engl.: <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> |
| HPLC | engl.: <i>High-Performance Liquid Chromatography</i> |
| HR | engl.: <i>High Resolution</i> |
| HSQC | engl.: <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> |
| Hz | Hertz |
| IN | Intermediat |
| K | Kelvin |
| k | Kilo |
| Kat. | Katalysator |
| kJ | Kilojoule |
| konz. | konzentriert |
| λ | Wellenlänge |
| L | Liter |
| LM | Lösungsmittel |
| LUMO | engl.: <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> |
| <i>m</i> | <i>meta</i> |
| m | Meter, milli, Multiplett |
| M | Molar |
| Me | Methyl |
| M-Effekt | Mesomerer Effekt |
| μ | micro |
| min | Minuten |
| mol | Stoffmenge |
| MPAA | engl.: <i>Monoprotected Amino Acid</i> |
| MS | Massenspektrometrie |
| NBE | Norbornen, Bicyclo[2.2.1]hept-2-en |
| NBS | <i>N</i> -Bromsuccinimid |
| nm | Nanometer |

| | |
|-----------------|---|
| NMR | engl.: <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> |
| <i>o</i> | <i>ortho</i> |
| OA | oxidative Addition |
| <i>p</i> | <i>para</i> |
| P | <i>n</i> -Pentan |
| p | Quintett, Piko |
| Ph | Phenyl |
| pK _s | neg. dekad. Logarithmus der Säurekonstante K _s |
| ppm | engl.: <i>parts per million</i> |
| q | Quartett |
| RE | reduktive Eliminierung |
| R _f | relative Wanderungsgeschwindigkeit (DC) |
| RF | Rückfluss |
| RT | Raumtemperatur |
| s | Sekunde, Singulett |
| sept | Septett |
| sext | Sextett |
| T | Temperatur |
| <i>t</i> | <i>tert</i> |
| t | Triplet |
| TBAB | Tetrabutylammoniumbromid |
| TBS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl |
| TfO | Trifluormethansulfonyloxy |
| THF | Tetrahydrofuran |
| Tol | Toluol |
| Ts | Toluolsulfonyl, Tosyl |
| u.a. | unter anderem |
| UV | Ultraviolett |
| ÜZ | Übergangszustand |
| <i>virt.</i> | virtuell |
| Vis | sichtbar |

IV. Literaturverzeichnis

- [1] W. P. Griffith, *Platinum Metals Rev.* **2003**, 47, 175-183.
- [2] W. H. Wollaston, *Philos. Trans. Royal Soc.* **1804**, 94, 419-430.
- [3] L. W. Gilbert, *Ann. Phys.* **1806**, 24, 220-235.
- [4] D. McDonald, L. B. Hunt, *A History of Platinum and its Allied Metals*, Europa Publ.: London, **1982**, 153-159.
- [5] J. Matthey, H. Garden, I. E. Cottingham, *Platinum Metals Rev.* **1991**, 35, 141-151.
- [6] C. R. Hammond in *CRC Handbook of Chemistry and Physics: A Ready-reference Book of Chemical and Physical Data 84th Edition* (Ed. D. R. Lide), CRC Press: Boca Raton, **2003-2004**, 4.22.
- [7] D. McDonald, L. B. Hunt, *A History of Platinum and its Allied Metals*, Europa Publ.: London, **1982**, 75-81.
- [8] D. McDonald, *Platinum Metals Rev.* **1966**, 10, 101-106.
- [9] M. C. Usselman, *Ann. Sci.* **1978**, 35, 551-579.
- [10] M. C. Usselman, *Platinum Metals Rev.* **1989**, 33, 129-136.
- [11] W. H. Wollaston, *Philos. Trans. Royal Soc.* **1805**, 95, 316-330.
- [12] R. Chenevix, *Philos. Trans. Royal Soc.* **1803**, 93, 290-320.
- [13] R. Chenevix, *Philos. Trans. Royal Soc.* **1804**, 7, 159.
- [14] W. H. Wollaston, *Philos. Trans. Royal Soc.* **1829**, 119, 1-8.
- [15] S. Tennant, *Philos. Trans. Royal Soc.* **1804**, 94, 411-418.
- [16] A. Matlins, A. Bonanno, *Jewelry & Gems The Buying Guide 7th Edition*, GemStone Press: Woodstock **2009**.
- [17] A. Satsuma, K. Osaki, M. Yanagihara, J. Ohyama, K. Shimizu, *Catal. Today* **2015**, 258, 83-89.
- [18] J. Wang, H. Chen, Z. Hu, M. Yao, Y. Li, *Catal. Rev.* **2015**, 57, 79-144.
- [19] C. Leisinger in *Preis von Palladium im langfristigen Abwärtstrend*, Frankfurter Allgemeine Zeitung GmbH, online (aktualisiert am: 25.06.2003; aufgerufen am: 18.06.2020), **2003**.
- [20] M. Hock in *Palladiumpreis übersteigt 2000 Dollar*, Frankfurter Allgemeine Zeitung GmbH, online (aktualisiert am: 06.01.2020; aufgerufen am: 18.06.2020), **2020**.
- [21] https://www.bundesfinanzministerium.de/Content/DE/Bilderstrecken/Sondermarken/Programm_2019/Briefmarken_Programm_2019/1906_Mikrowelten_Palladium.html (aufgerufen am: 18.06.2020), **2019**.
- [22] N. Wiberg, A. F. Holleman, E. Wiberg, G. Fischer, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie 102. Aufl.*, De Gruyter: Berlin, **2008**.
- [23] <https://images-of-elements.com> (aufgerufen am: 19.06.2020), **2020**.
- [24] P. Sehnal, R. J. K. Taylor, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 824-889.
- [25] B. Zhang, X. Yan, S. Guo, *Chem. Eur. J.* **2020**.
- [26] E.-i. Negishi in *Fundamental Properties of Palladium and Patterns of the Reactions of Palladium and Its Complexes, Vol. 1*, (Ed. E.-i. Negishi), John Wiley & Sons, Inc.: New York, **2002**, 17-35.
- [27] A. J. Canty in *Palladium Complexes Containing Pd(I), Pd(III), or Pd(IV), Vol. 1* (Ed. E.-i. Negishi), John Wiley & Sons, Inc.: New York, **2002**, 189-211.
- [28] D. C. Powers, T. Ritter in *Palladium(III) in Synthesis and Catalysis*, (Ed. A. J. Canty), Springer: Berlin, **2011**, 129-156.

- [29] C. Elschenbroich in *Übergangsmetallorganyle, Vol. 4* (Ed. C. Elschenbroich), B. G. Teubner Verlag: Wiesbaden, **2003**, 255-540.
- [30] I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, John Wiley & Sons, Inc.: Newark, **2017**.
- [31] J. Clayden, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2001**.
- [32] J. Tsuji in *Palladium-Catalyzed Decarbonylation of Acyl Halides and Aldehydes, Vol. 2* (Ed. E.-i. Negishi), John Wiley & Sons, Inc.: NewYork, **2002**, 2643-2653.
- [33] A. Haskel, E. Keinan in *Palladium-Catalyzed 1,4-Reduction (Conjugate Reduction), Vol. 2* (Ed. E.-i. Negishi), John Wiley & Sons, Inc.: NewYork, **2002**, 2767-2782.
- [34] <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/press-10.pdf> (aufgerufen am: 22.06.2020), **2010**.
- [35] <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/advanced-chemistryprize2010.pdf> (aufgerufen: 22.06.2020), **2020**.
- [36] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526.
- [37] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5526-5531.
- [38] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531-5534.
- [39] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5535-5538.
- [40] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5538-5542.
- [41] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5542-5546.
- [42] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5546-5548.
- [43] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707-6714.
- [44] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- [45] S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729-6731.
- [46] E.-i. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 596b-597b.
- [47] A. O. King, N. Okukado, E.-i. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684.
- [48] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823.
- [49] E.-i. Negishi in *Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis: Is Nickel or Palladium Better than Copper?*, (Ed. J. H. Brewster), Springer: Boston, **1978**, 285-317.
- [50] H. C. Brown, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694-5695.
- [51] N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.
- [52] N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.
- [53] C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254-278.
- [54] L. S. Starkey, *Introduction to Strategies for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.: Newark, **2018**.
- [55] J. A. Labinger, *Organometallics* **2015**, *34*, 4784-4795.
- [56] E.-i. Negishi, D. Choueiry in *Pd(0) and Pd(II) Complexes Containing Phosphorus and Other Group 15 Atom Ligands, Vol. 1* (Ed. E.-i. Negishi), John Wiley & Sons, Inc.: NewYork, **2002**, 47-65.
- [57] C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375-8384.
- [58] B.-J. Li, Z.-J. Shi in *Homogeneous Transition-Metal-Catalyzed C-H Bond Functionalization*, (Ed. Z.-J. Shi), John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, **2015**, 441-573.
- [59] R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, John Wiley & Sons, Inc.: Newark, **2019**.
- [60] S. Bräse, A. de Meijere in *Background for Part IV, Vol. 1* (Ed. E.-i. Negishi), John Wiley & Sons, Inc.: NewYork, **2002**, 1121-1132.

- [61] M. Larhed, A. Hallberg in *Intermolecular Heck Reaction: Scope, Mechanism, and Other Fundamental Aspects of the Intermolecular Heck Reaction, Vol. 1* (Ed. E.-i. Negishi), John Wiley & Sons, Inc.: New York, **2002**, 1133-1178.
- [62] P. Espinet, A. C. Albéniz in *Chapter 6 - 1,2-Insertion and β -Elimination, Vol. 3* (Eds.: H. Kurosawa and A. Yamamoto), Elsevier: Amsterdam, **2003**, 293-371.
- [63] K. Osakada in *Chapter 5 - Transmetalation, Vol. 3* (Eds.: H. Kurosawa and A. Yamamoto), Elsevier: Amsterdam, **2003**, 233-291.
- [64] A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7362-7370.
- [65] C. Amatore, G. Le Duc, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082-10093.
- [66] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503.
- [67] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6616-6625.
- [68] B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116-2119.
- [69] K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461-470.
- [70] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1379-1382.
- [71] F. Ozawa in *Chapter 9 - Reductive Elimination, Vol. 3* (Eds.: H. Kurosawa and A. Yamamoto), Elsevier: Amsterdam **2003**, 479-512.
- [72] J. E. Marcone, K. G. Moloy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8527-8528.
- [73] K. Tatsumi, R. Hoffmann, A. Yamamoto, J. K. Stille, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1857-1867.
- [74] J. F. Hartwig, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936-1947.
- [75] C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314-321.
- [76] J. Brecht, J. Houben, P. Levy, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 1286-1292.
- [77] J. Brecht, *Liebigs Ann. Chem.* **1924**, *437*, 1-13.
- [78] B. Sezen, D. Sames in *What is C-H Bond Activation?, Vol. 1* (Ed. G. Dyker), Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, 2-10.
- [79] *C-H Activation*, (Eds.: J.-Q. Yu and Z. Shi), Springer: Berlin, **2010**.
- [80] F. Roudesly, J. Oble, G. Poli, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2017**, *426*, 275-296.
- [81] M. Henkel, *Masterarbeit* Technische Universität München **2017**.
- [82] X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094-5115.
- [83] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.
- [84] M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496-16497.
- [85] A. D. Ryabov, I. K. Sakodinskaya, A. K. Yatsimirsky, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629-2638.
- [86] G. W. Wheland, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 900-908.
- [87] D. Y.-K. Chen, S. W. Youn, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9452-9474.
- [88] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 558-560.
- [89] E. Lellmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 2141-2142.
- [90] K. Löffler, H. Kaim, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 94-107.
- [91] K. Löffler, C. Freytag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 3427-3431.
- [92] K. Löffler, S. Kober, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 3431-3438.
- [93] O. Dimroth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2154-2156.
- [94] O. Dimroth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 758-765.
- [95] O. Dimroth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 2032-2045.

- [96] C. Sambigiato, D. Schönbauer, R. Blicke, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B. U. W. Maes, M. Schnürch, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603-6743.
- [97] S. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6403-6404.
- [98] F. Zhang, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6906-6919.
- [99] H. Gilman, R. L. Bebb, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112.
- [100] G. Wittig, G. Fuhrmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B* **1940**, *73*, 1197-1218.
- [101] J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544-1545.
- [102] A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272-3273.
- [103] *Catalytic Transformations via C-H Activation*, (Ed. J.-Q. Yu) Georg Thieme Verlag: New York, **2015**.
- [104] J. F. Hartwig, *Nature* **2008**, *455*, 314-322.
- [105] A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879-2932.
- [106] A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439-2463.
- [107] P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879-5918.
- [108] B. G. Hashiguchi, S. M. Bischof, M. M. Konnick, R. A. Periana, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 885-898.
- [109] L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 84-104.
- [110] S. Xiaoli, L. Jilai, H. Xuri, S. Chiachung, *Curr. Inorg. Chem.* **2012**, *2*, 64-85.
- [111] Y. Xu, G. Dong, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1424-1432.
- [112] M. Kaur, J. F. Van Humbeck, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 606-617.
- [113] N. Chernyak, A. S. Dudnik, C. Huang, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8270-8272.
- [114] M. Font, J. M. Quibell, G. J. P. Perry, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5584-5597.
- [115] S.-Q. Chen, X.-R. Li, C.-J. Li, J. Fan, Z.-W. Liu, X.-Y. Shi, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1259-1264.
- [116] P. Gandeepan, L. Ackermann, *Chem* **2018**, *4*, 199-222.
- [117] M. Catellani, F. Frignani, A. Ragoni, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 119-122.
- [118] H.-G. Cheng, S. Chen, R. Chen, Q. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5832-5844.
- [119] A. Martins, B. Mariampillai, M. Lautens in *Synthesis in the Key of Catellani: Norbornene-Mediated ortho C-H Functionalization*, (Eds.: J.-Q. Yu and Z. Shi), Springer: Berlin, **2010**, 1-33.
- [120] Q. Gao, Z.-S. Liu, Y. Hua, S. Zhou, H.-G. Cheng, Q. Zhou, *Synthesis* **2020**, *52*, 834-846.
- [121] S. Xu, J. Jiang, L. Ding, Y. Fu, Z. Gu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 325-328.
- [122] G. Shi, C. Shao, X. Ma, Y. Gu, Y. Zhang, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3775-3779.
- [123] R. Li, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1697-1701.
- [124] X. Fan, Z. Gu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1187-1190.
- [125] S. Chen, Z.-S. Liu, T. Yang, Y. Hua, Z. Zhou, H.-G. Cheng, Q. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7161-7165.
- [126] J. Wang, L. Zhang, Z. Dong, G. Dong, *Chem* **2016**, *1*, 581-591.
- [127] Y. Huang, R. Zhu, K. Zhao, Z. Gu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12669-12672.
- [128] Z. Dong, J. Wang, Z. Ren, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12664-12668.
- [129] Z. Dong, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18350-18353.
- [130] D. A. Candito, M. Lautens, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3312-3315.

- [131] A. Whyte, M. E. Olson, M. Lautens, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 345-348.
- [132] N. Della Ca', E. Motti, G. Maestri, M. Malacria, *Heterocycles* **2017**, *95*, 753-760.
- [133] B. Luo, J.-M. Gao, M. Lautens, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4166-4169.
- [134] D. Xu, L. Dai, M. Catellani, E. Motti, N. Della Ca', Z. Zhou, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2260-2263.
- [135] F. Sun, Z. Gu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2222-2225.
- [136] H. Shi, D. J. Babinski, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3775-3778.
- [137] N. Della Ca', M. Fontana, D. Xu, M. Cremaschi, R. Lucentini, Z.-M. Zhou, M. Catellani, E. Motti, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6389-6401.
- [138] X.-C. Wang, W. Gong, L.-Z. Fang, R.-Y. Zhu, S. Li, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *Nature* **2015**, *519*, 334-338.
- [139] L.-Y. Liu, J. X. Qiao, K.-S. Yeung, W. R. Ewing, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13831-13835.
- [140] L.-Y. Liu, J. X. Qiao, K.-S. Yeung, W. R. Ewing, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14870-14877.
- [141] T. Yang, C. Kong, S. Yang, Z. Yang, S. Yang, M. Ehara, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 113-125.
- [142] X. Ma, X. Zhao, R. Zhu, D. Zhang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5995-6007.
- [143] H. Shi, A. N. Herron, Y. Shao, Q. Shao, J.-Q. Yu, *Nature* **2018**, *558*, 581-585.
- [144] P. Wang, M. E. Farmer, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5125-5129.
- [145] G. Cheng, P. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8183-8186.
- [146] P. Wang, G.-C. Li, P. Jain, M. E. Farmer, J. He, P.-X. Shen, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14092-14099.
- [147] P. Wang, M. E. Farmer, X. Huo, P. Jain, P.-X. Shen, M. Ishoey, J. E. Bradner, S. R. Wisniewski, M. D. Eastgate, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9269-9276.
- [148] H. Shi, P. Wang, S. Suzuki, M. E. Farmer, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14876-14879.
- [149] Z. Dong, J. Wang, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5887-5890.
- [150] J. Wang, Z. Dong, C. Yang, G. Dong, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 1106-1112.
- [151] H. Shi, Y. Lu, J. Weng, K. L. Bay, X. Chen, K. Tanaka, P. Verma, K. N. Houk, J.-Q. Yu, *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 399-404.
- [152] L. Jiao, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12990-12993.
- [153] L. Jiao, E. Herdtweck, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14563-14572.
- [154] H. K. Potukuchi, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12263-12267.
- [155] L. Jiao, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6080-6083.
- [156] M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608-9644.
- [157] S. István, S. Judit, F. Ferenc, *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 2038-2054.
- [158] J. A. Rossi-Ashton, A. K. Clarke, J. R. Donald, C. Zheng, R. J. K. Taylor, W. P. Unsworth, S.-L. You, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 7598-7604.
- [159] R. A. Jagtap, B. Punji, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 326-342.
- [160] B. Deka, M. L. Deb, P. K. Baruah, *Top. Curr. Chem.* **2020**, *378*, 22.
- [161] T. C. Boorman, I. Larrosa in *Chapter 1 - Recent Advances in the C-2 Regioselective Direct Arylation of Indoles, Vol. 22* (Eds.: G. Gribble and J. A. Joule), Elsevier: Amsterdam, **2011**, 1-20.
- [162] L. Joucla, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673-714.
- [163] R. Pollice, M. Schnürch, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5637-5642.

- [164] M. Mizutani, S. Yasuda, C. Mukai, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5782-5785.
- [165] S.-Z. Jiang, X.-Y. Zeng, X. Liang, T. Lei, K. Wei, Y.-R. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4044-4048.
- [166] T. Xiao, Z.-T. Chen, L.-F. Deng, D. Zhang, X.-Y. Liu, H. Song, Y. Qin, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 12665-12667.
- [167] Y. Gao, W. Zhu, L. Yin, B. Dong, J. Fu, Z. Ye, F. Xue, C. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2213-2216.
- [168] H. Zhang, H.-Y. Wang, Y. Luo, C. Chen, Y. Cao, P. Chen, Y.-L. Guo, Y. Lan, G. Liu, *ACS Catal.* **2018**, 8, 2173-2180.
- [169] S.-Y. Yang, W.-Y. Han, C. He, B.-D. Cui, N.-W. Wan, Y.-Z. Chen, *Org. Lett.* **2019**, 21, 8857-8860.
- [170] R. Li, Y. Zhou, X. Xu, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 18958-18963.
- [171] B. Padhi, G. Kang, E. Kim, J. Ha, H. T. Kim, J. Lim, J. M. Joo, *ACS Catal.* **2020**, 10, 1792-1798.
- [172] B.-F. Shi, N. Maugel, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4882-4886.
- [173] D. G. Musaev, A. Kaledin, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1690-1698.
- [174] Q. Lu, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 49-51.
- [175] C. G. Newton, S.-G. Wang, C. C. Oliveira, N. Cramer, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8908-8976.
- [176] J. Loup, U. Dhawa, F. Pesciaioli, J. Wencel-Delord, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 12803-12818.
- [177] S. Shi, K. S. Nawaz, M. K. Zaman, Z. Sun, *Catalysts* **2018**, 8, 90.
- [178] J. Diesel, N. Cramer, *ACS Catal.* **2019**, 9, 9164-9177.
- [179] V. T. Tran, S. K. Nimmagadda, M. Liu, K. M. Engle, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 618-637.
- [180] Q. Shao, K. Wu, Z. Zhuang, S. Qian, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 833-851.
- [181] H. G. Chen, C. Hoechstetter, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4795-4798.
- [182] Y. Gao, J. Li, S. Bai, D. Tu, C. Yang, Z. Ye, B. Hu, X. Qi, C. Jiang, *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 1149-1157.
- [183] T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287-1289.
- [184] T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667-2670.
- [185] T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113-10130.
- [186] H.-j. Song, Y.-x. Liu, Y.-x. Liu, Y.-q. Huang, Y.-q. Li, Q.-m. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 5228-5233.
- [187] M. Mondal, N. Radeva, H. Fanlo-Virgós, S. Otto, G. Klebe, A. K. H. Hirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 9422-9426.
- [188] M. J. Corr, K. F. Gibson, A. R. Kennedy, J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9174-9175.
- [189] H. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1528-1532.
- [190] P. Gobbo, P. Gunawardene, W. Luo, M. S. Workentin, *Synlett* **2015**, 26, 1169-1174.
- [191] H. Cheng, Y. Chang, L. Zhang, J. Luo, Z. Tu, X. Lu, Q. Zhang, J. Lu, X. Ren, K. Ding, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2692-2703.
- [192] S. N. Mistry, J. Shonberg, C. J. Draper-Joyce, C. Klein Herenbrink, M. Michino, L. Shi, A. Christopoulos, B. Capuano, P. J. Scammells, J. R. Lane, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 6819-6843.

- [193] S. Bommagani, J. Ponder, N. R. Penthala, V. Janganati, C. T. Jordan, M. J. Borrelli, P. A. Crooks, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 393-405.
- [194] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801-811.
- [195] A. Westerbeek, J. G. E. van Leeuwen, W. Szymański, B. L. Feringa, D. B. Janssen, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7645-7650.
- [196] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 1080-1106.
- [197] J. Poldy, R. Peakall, R. A. Barrow, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2446-2449.
- [198] J. Lee, J. Lee, J. Kim, S. Y. Kim, M. W. Chun, H. Cho, S. W. Hwang, U. Oh, Y. H. Park, V. E. Marquez, M. Beheshti, T. Szabo, P. M. Blumberg, *Biorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 19-32.
- [199] S. Mirilashvili, N. Chasid-Rubinstein, A. Albeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3461-3464.
- [200] H. Pines, W. D. Huntsman, V. N. Ipatieff, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2311-2315.
- [201] D. P. Curran, A. E. Gabarda, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3327-3336.
- [202] X. Gao, J. Han, L. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4596-4599.
- [203] A. Fürstner, M. Wuchrer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 76-89.
- [204] P. Kremminger, K. Undheim, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6925-6936.
- [205] T. K. M. Shing, E. K. W. Tam, V. W.-F. Tai, I. H. F. Chung, Q. Jiang, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50-57.
- [206] S. Saito, K. Komada, M. Fox, L. E. Overman, *Org. Synth.* **1996**, *73*, 184.
- [207] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.
- [208] T. Poll, A. Sobczak, H. Hartmann, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3095-3098.
- [209] M. Eda, T. Takemoto, S. Ono, T. Okada, K. Kosaka, M. Gohda, S. Matzno, N. Nakamura, C. Fukaya, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1983-1990.
- [210] G. Wagner, W. Brickner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 2302-2325.
- [211] H. Meerwein, K. van Emster, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B* **1922**, *55*, 2500-2528.
- [212] C. Hell, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 891-893.
- [213] J. Volhard, *Liebigs Ann. Chem.* **1887**, *242*, 141-163.
- [214] N. Zelinsky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2026-2026.
- [215] M. Dejmek, H. Hřebabecký, M. Šála, M. Dračinský, E. Procházková, P. Leyssen, J. Neyts, J. Balzarini, R. Nencka, *Biorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2974-2983.
- [216] *CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation*, (Ed. D. Kozma), CRC Press: Boca Raton, **2002**.
- [217] E. Fischer, A. Speier, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 3252-3258.
- [218] J. W. Wilt, C. T. Parsons, C. A. Schneider, D. G. Schultenover, W. J. Wagner, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 694-708.
- [219] C. Bolm, I. Schiffrers, C. L. Dinter, A. Gerlach, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6984-6991.
- [220] R. Manzano, J. M. Andrés, M.-D. Muruzábal, R. Pedrosa, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5417-5420.
- [221] Z. Chen, B. Wang, J. Zhang, W. Yu, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107-1295.
- [222] J. Li, M. Lutz, A. L. Spek, G. P. M. van Klink, G. van Koten, R. J. M. Klein Gebbink, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2618-2628.
- [223] R. Sen, D. Gahtory, J. Escorihuela, J. Firet, S. P. Pujari, H. Zuilhof, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13015-13022.

- [224] P. H. Poulsen, M. Overgaard, K. L. Jensen, K. A. Jørgensen, *Org. Synth.* **2014**, *91*, 175-184.
- [225] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522-524.
- [226] C. Tanyeli, S. Odabaş, M. Erdem, E. Çakır, E. Keskin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2349-2357.
- [227] F. García, M. McPartlin, J. V. Morey, D. Nobuto, Y. Kondo, H. Naka, M. Uchiyama, A. E. H. Wheatley, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 644-647.
- [228] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- [229] L. Banfi, A. Bagno, A. Basso, C. De Santis, R. Riva, F. Rastrelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5064-5075.
- [230] S. Coyle, O. Keller, G. T. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 1459-1463.
- [231] F. M. Pfeffer, R. A. Russell, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1845-1851.
- [232] C. Annese, D. Caputo, L. D'Accolti, C. Fusco, A. Nacci, A. Rossin, G. Tuci, G. Giambastiani, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, *2019*, 221-229.
- [233] R. J. Cox, A. S. Evitt, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 229-232.
- [234] R. Díaz-Torres, S. Alvarez, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 10742-10750.
- [235] A. H. M. de Vries, J. M. C. A. Mulders, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285-3288.
- [236] M. T. Reetz, J. G. de Vries, *Chem. Commun.* **2004**, 1559-1563.
- [237] J. Muzart, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8313-8323.
- [238] O. Fischer, A. Müller, A. Vilsmeier, *J. Prakt. Chem.* **1925**, *109*, 69-87.
- [239] A. Vilsmeier, A. Haack, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B* **1927**, *60*, 119-122.
- [240] A. W. Williamson, *Q. J. Chem. Soc. Lond.* **1852**, *4*, 229-239.
- [241] Q. Xiao, Y. Liu, Y. Qiu, G. Zhou, C. Mao, Z. Li, Z.-J. Yao, S. Jiang, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 525-533.
- [242] R. P. Robinson, L. A. Reiter, W. E. Barth, A. M. Campeta, K. Cooper, B. J. Cronin, R. Destito, K. M. Donahue, F. C. Falkner, E. F. Fiese, D. L. Johnson, A. V. Kuperman, T. E. Liston, D. Malloy, J. J. Martin, D. Y. Mitchell, F. W. Rusek, S. L. Shamblin, C. F. Wright, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 10-18.
- [243] R. Parella, S. A. Babu, *Synlett* **2014**, *25*, 1395-1402.
- [244] P. B. Arockiam, L. Guillemard, J. Wencel-Delord, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2571-2579.
- [245] Q. Yan, Y. C. Fang, Y. X. Jia, X. H. Duan, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 2372-2377.
- [246] F. Burg, M. Gicquel, S. Breitenlechner, A. Pöthig, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2953-2957.
- [247] C.-Y. Tang, Y. Tao, X.-Y. Wu, F. Sha, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 609-615.
- [248] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- [249] M. Yoshida, Y. Morishita, M. Fujita, M. Ihara, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4381-4393.
- [250] W. Walter in *6 Isoprenoide (Terpene und Steroide)*, Vol. 21 S. Hirzel Verlag: Stuttgart, **1988**, 663-701.
- [251] U. Huynh, S. L. McDonald, D. Lim, M. N. Uddin, S. E. Wengryniuk, S. Dey, D. M. Coltart, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12951-12964.
- [252] E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5224-5226.
- [253] D. H. R. Barton, F. S. Guziec, I. Shahak, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 1794-1799.
- [254] R. H. Shapiro, M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734-5735.

- [255] R. H. Shapiro, J. H. Duncan, *Org. Synth.* **1971**, *51*, 66.
- [256] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349-356.
- [257] K. J. Moriarty, R. D. Rogers, L. A. Paquette, *Organometallics* **1989**, *8*, 1512-1517.
- [258] A. Tsotinis, P. A. Afroudakis, K. Davidson, A. Prashar, D. Sugden, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6436-6440.
- [259] M. Peña-López, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1818-1824.
- [260] M. Mori, N. Kaneta, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3486-3493.
- [261] M. Ishikura, W. Ida, K. Yanada, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1015-1024.
- [262] D.-Q. Xu, J. Wu, S.-P. Luo, J.-X. Zhang, J.-Y. Wu, X.-H. Du, Z.-Y. Xu, *Green Chemistry* **2009**, *11*, 1239-1246.
- [263] B. A. Haag, Z.-G. Zhang, J.-S. Li, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9513-9516.
- [264] Y. Lin, J. Ye, W. Zhang, Y. Gao, H. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 432-435.
- [265] M. Inman, A. Carbone, C. J. Moody, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1217-1232.
- [266] G. V. Garner, D. B. Mobbs, H. Suschitzky, J. S. Millership, *J. Chem. Soc. C. Org.* **1971**, 3693-3701.
- [267] J. Egger, C. Weckerle, B. Cutting, O. Schwardt, S. Rabbani, K. Lemme, B. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9820-9828.
- [268] M. Loizzi, D. J. Miller, R. K. Allemann, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1206-1214.
- [269] C. Cativiela, F. Figueras, J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 223-228.
- [270] S. V. Arehart, C. Pugh, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3027-3037.
- [271] R. C. Neuman, R. H. Grow, G. A. Binegar, H. J. Gunderson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2682-2688.
- [272] N. H. Werstiuk, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 26-40.
- [273] X. Creary, C. C. Geiger, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4151-4162.
- [274] T. Yan, S. VenkatRamani, R. R. Schrock, P. Müller, *Organometallics* **2019**, *38*, 3144-3150.
- [275] A. Srivastava, S. M. Verma, *Indian J. Chem., Sect B* **1995**, *34*, 550-552.
- [276] W. Offermann, A. Mannschreck, *Organic Magnetic Resonance* **1984**, *22*, 355-363.
- [277] Y. Sunada, H. Ogushi, T. Yamamoto, S. Uto, M. Sawano, A. Tahara, H. Tanaka, Y. Shiota, K. Yoshizawa, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4119-4134.
- [278] S. Mirilashvili, N. Chasid-Rubinstein, A. Albeck, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 4671-4686.
- [279] NMDA receptor modulators and uses thereof: D. Anderson, R. Volkmann, F. Menniti, C. Fanger, Y. Xu WO 2018119374, **2018**.
- [280] B. Michelet, C. Bour, V. Gandon, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14488-14492.
- [281] B. Łukasik, M. Mikołajczyk, G. Bujacz, R. Żurawiński, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 807-816.
- [282] F. Silva, M. Reiter, R. Mills-Webb, M. Sawicki, D. Klär, N. Bensel, A. Wagner, V. Gouverneur, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8390-8394.
- [283] M. Anzini, A. Cappelli, S. Vomero, M. Seeber, M. C. Menziani, T. Langer, B. Hagen, C. Manzoni, J.-J. Bourguignon, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1134-1150.
- [284] P. Chen, P. T. W. Cheng, M. Alam, B. D. Beyer, G. S. Bisacchi, T. Dejneka, A. J. Evans, J. A. Greytok, M. A. Hermsmeier, W. G. Humphreys, G. A. Jacobs, O. Kocy, P.-F. Lin, K. A. Lis, M. A. Marella, D. E. Ryono, A. K. Sheaffer, S. H. Spergel, C.-q.

- Sun, J. A. Tino, G. Vite, R. J. Colonna, R. Zahler, J. C. Barrish, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1991-2007.
- [285] O. Bobileva, M. Ikaunieks, G. Duburs, I. Mandrika, R. Petrovska, J. Klovins, E. Loza, *Biorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 4314-4329.