

Palladium-katalysierte regiodivergente Carboaminierungen und -veretherungen

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Etilia Dolja

aus
Odessa

Bonn 2019

Angefertigt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. Andreas Gansäuer

2. Prof. Dr. Sigurd Höger

Datum der Promotion: 14. 02.2020

Erscheinungsjahr: 2020

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2016 bis November 2019 am *Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie* der *Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn* unter der Leitung von Herrn *Prof. Dr. Andreas Gansäuer* angefertigt.

Herrn *Prof. Dr. Gansäuer* danke ich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die interessante und anspruchsvolle Aufgabenstellung.

Herrn *Prof. Dr. Höger* danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

E. Dolja, N. Funken, D. Slak, G. Schnakenburg, A. Gansäuer:

A Divergent Duo: Palladium Catalyzed Carboamination in Enantioselective Desymmetrization and Regiodivergent Catalysis. *ChemCatChem*. **2019**, *11*, 1-5; DOI:10.1002/cctc.201901784

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Wirkstoffe und ihre Enantiomere	1
1.2	Contergan-Skandal – Das Thalidomid-Paradoxon	3
1.3	Target-Oriented vs. Diversity-Oriented Synthesis	5
1.4	Industrielle Anwendungen der enantioselektiven Katalyse	8
1.5	Kinetische und Dynamische Kinetische Racematspaltung	12
1.6	Topizität und Desymmetrisierung	15
1.6.1	Desymmetrisierung von <i>meso</i> -Epoxiden	16
1.6.2	Desymmetrisierung von <i>meso</i> -Aza-Alkenen	17
1.7	Regiodivergenz	18
1.7.1	Topizitätsbezeichnung funktioneller Gruppen für regiodivergente Reaktionen	19
1.7.2	Regiodivergente Epoxidöffnung	19
1.7.3	Analyse einer regiodivergenten Reaktion	21
1.7.4	Regiodivergente Epoxidöffnungen 2.0 und 3.0	22
1.7.5	Regiodivergente Ringöffnung von oxabicyklischen Alkenen	25
2	Spezieller Teil - Carboaminierung	28
2.1	Palladiumkatalyse	28
2.1.1	C-C-Bindungsknüpfung	28
2.1.2	C-N-Bindungsknüpfung	30
2.2	Privilegierte Liganden	32
2.2.1	Josiphos-Liganden	34
2.3	Addition an Norbornen und Norbornadien	35
2.4	Intra- vs. Intermolekulare Carboaminierung	39
2.4.1	Intramolekulare Carboaminierung	39
2.4.2	Intermolekulare Carboaminierung	41
2.5	Ergebnisse der Reaktionsoptimierung für Indolinderivate	48
2.6	Ergebnisse der Substratsynthese – Indoline	53
2.7	Ergebnisse Carboaminierung mit NBE	55
2.8	Regiodivergente Carboaminierung an Methanocarbazol	56
2.8.1	Ergebnisse der regiodivergenten Carboaminierung	58
2.9	Carboaminierung zur Lactambildung	65
3	Spezieller Teil – Carboveretherung	67
3.1	Ergebnisse der Carboveretherung zu Benzofuranen	71
3.2	Versuche zur Lactonisierung	79
4	Zusammenfassung	80

5	Ausblick	83
6	Experimenteller Teil	85
6.1	Allgemeine Arbeitsweisen	85
6.2	Verwendete Lösungsmittel	85
6.3	Chromatographie	86
6.4	Kernresonanzspektroskopie (NMR Spektroskopie)	86
6.5	Massenspektrometrie	86
6.6	Infrarotspektroskopie	87
6.7	Schmelzpunkte	87
6.8	Röntgenstrukturanalyse	87
6.9	Drehwerte	87
6.10	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)	87
6.11	Synthese enantioselektiver Indoline mit NBD	89
6.12	Synthese der racemischen Indoline <i>rac</i> -3	94
6.13	Synthese enantioselektiver Indoline mit NBE	98
6.14	Synthese der racemischen Indoline <i>rac</i> -4	101
6.15	Regiodivergente Carboaminierung an unsubstituierten Methanocarbazolen zum <i>pC</i> ₂ -Produkt	102
6.16	Regiodivergente Carboaminierung an substituierten Methanocarbazolen zum <i>pC</i> ₂ -Produkt	106
6.17	Regiodivergente Carboaminierung an unsubstituierten Methanocarbazolen zum <i>pmeso</i> -Produkt	108
6.18	Regiodivergente Carboaminierung an substituierten Methanocarbazolen zum <i>pmeso</i> -Produkt	113
6.19	Regiodivergente Carboaminierung an <i>N</i> -Alkyl-Methanocarbazol zum <i>pmeso</i> -Produkt	117
6.20	Synthese der racemischen Bisindoline <i>rac</i> -5 und <i>rac</i> -6 ausgehend von <i>rac</i> -3a	118
6.21	Synthese der racemischen Bisindoline <i>rac</i> -5 und <i>rac</i> -6 ausgehend von substituierten <i>rac</i> -3	119
6.22	Parallele Racematspaltung mittels regiodivergener Carboaminierung	120
6.23	Sonstige Synthesen	121
6.23.1	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-(2-iodphenyl)carbammat A14	121
6.23.2	Synthese von 2-Iod- <i>N</i> -methylanilin A8	122
6.23.3	Synthese von 2-Iod- <i>N</i> ,4-dimethylanilin A9	123
6.23.4	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-(2-iodphenyl)glycinat A10	124
6.24	Screeningansätze	125
6.25	Kristallstrukturdaten	126
6.25.1	Röntgenstruktur von 3a	126
6.25.2	Röntgenstruktur von 4a	127
6.25.3	Röntgenstruktur von 6b	128
6.25.4	Röntgenstruktur von 5f	129

6.25.5 Röntgenstruktur von 6a	130
Literaturverzeichnis	i
Abkürzungsverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xii
Schemaverzeichnis	xiii
Tabellenverzeichnis	xv
Übersicht Aniline & Phenole	xvi
Übersicht Methanocarbazole	xvii
Übersicht (pseudo)- <i>meso</i> -Bisindoline	xviii
Übersicht (pseudo)- <i>C</i> ₂ -Bisindoline	xix
Danksagung	xx

1 Einleitung

1.1 Wirkstoffe und ihre Enantiomere

Eine in weiten Teilen der Gesellschaft unbekannt Tatsache ist, dass wir und unsere Natur chiral sind. Die stereoselektive Geruchswahrnehmung führt z.B. dazu, dass die zwei Enantiomere Carvons einmal nach Minze und einmal nach Kümmel riechen.^[1] Der stereoselektive Geschmackssinn lässt die beiden Enantiomere Asparagins bitter und süß schmecken.^[2] In der makroskopischen Welt hingegen ist das Phänomen der Chiralität wohl bekannt. Die Bezeichnung leitet sich aus dem griechischen von $\chi\epsilon\rho$ (cheir), was ‚Hand‘ bedeutet, ab. Denn Hände sind nicht übereinander zur Deckung zu bringen. Letztendlich bedeutet das, dass der linke Handschuh sich auf der rechten Hand völlig verkehrt anfühlt.

1984 war *E. J. Ariëns*, ein niederländischer Pharmakologe, der Initiator und Vorreiter für stereoisomerenreine Wirkstoffe.^[3] Bekräftigt wurde das 1986 durch den damals hohen Beamten *C. Kumkumian*. Beim 133ten jährlichem Treffen der Amerikanischen Pharmazeutischen Vereinigung in San Francisco überbrachte er die Forderung der FDA (US Food and Drug Administration), dass Racemate getrennt und die einzelnen Enantiomere charakterisiert und auf ihre physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften untersucht werden müssen.¹ Durch den Rückhalt der FDA, war die pharmazeutische Industrie gezwungen, neue Techniken und Methoden enantiomerenreine Wirkstoffe zu entwickeln und produzieren. *Nature Reviews Drug Discovery* publiziert seit 2003 jährlich eine Statistik über die von der FDA für den amerikanischen Markt und die weltweit zugelassenen, neuen Medikamente. 2012 haben die Autoren von *Nature Reviews Drug Discovery* die Neuzulassungen in einen stereoinformativen Kontext gesetzt und die Anzahl an Bewilligungen von racemischen, achiralen und enantiomeren-reinen Präparaten verglichen.^[4] Im Vergleich zu Racematen dominieren enantioselektive Pharmazeutika mittlerweile den Markt. Im pharmazeutischen Sprachgebrauch wird das Enantiomer, das hinsichtlich der gewünschten pharmakologischen Wirkung aktiver ist, als Eutomer, das weniger aktive als Distomer bezeichnet.

Im Falle Ibuprofens (Abbildung 1), das seit seiner Markteinführung 1969 zu den häufigst konsumierten Schmerzmitteln gehört, konnten klinische Studien bestätigen, dass die halbe Dosierung des reinen Eutomers, Dexibuprofen, vergleichbare Wirksamkeit, wie die doppelte Dosierung des racemischen Präparats aufweist. Dem Distomer, Levibuprofen, konnten keine Nebenwirkungen zugesprochen und höchstens als unwirksame Stoffwechselbelastung betrachtet werden.^{[5],[6]}

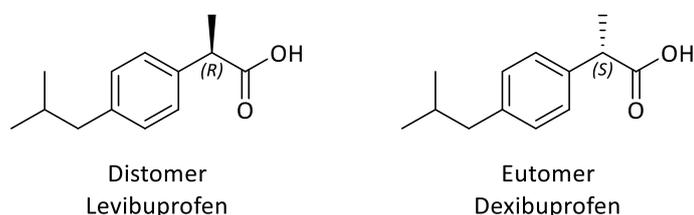


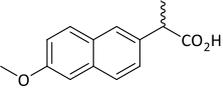
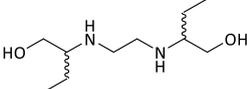
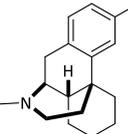
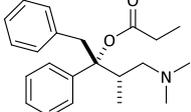
Abbildung 1. Distomer und Eutomer des Ibuprofens.

Sowie das Auge beide Enantiomere als zwei unterschiedliche Strukturen wahrnimmt, empfängt und verstoffwechselt der Körper diese mit teilweise unterschiedlichen pharmakokinetischen und –

¹ Dieses Ereignis wurde 2011 in einem Patentstreitfall schriftlich festgehalten.^[227]

dynamischen Eigenschaften. Die Interaktion eines Wirkstoffs mit seiner Zielstruktur, auch als „Target“^[7] bezeichnet, hängt von der dreidimensionalen Struktur beider Komponenten ab. Aufgrund der definierten chiralen, physiologischen Umgebung ist die Präferenz eines Enantiomers eines racemischen Präparats naheliegend.^[8] Häufig unterscheiden sich die Stereoisomere lediglich in der Stärke ihrer Wirksamkeit. In Tabelle 1 sind aber einige Wirkstoffe zusammengetragen, deren Stereoisomere eine, teilweise drastisch differenzierte, Wirkung zeigen.

Tabelle 1. Wirkstoffe und die Wirkung ihrer beider Enantiomere.

Natur- und Wirkstoffe	(R)-Enantiomer	(S)-Enantiomer
Naproxen ^[9] 	(R) wirkungslos	(S) Antirheumatikum
Ethambutol ^[10] 	(R,R) Erblindung	(S,S) Antituberkulotikum
Methorphan ^[11] 	(R,R,R) Opioid	(S,S,S) Antitussivum
Propoxyphen ^{[11],[12]} 	(R,S) Hustenblocker	(S,R) Opioid

Die Erforschung neuer Analysemethoden, chiraler Trennungen und asymmetrischer Synthesen führt zu einer stetig wachsenden Zahl an Neupatentierungen und Vermarktung enantiomerenreiner Medikamente, der sogenannten „besseren Hälfte des bewährten Arzneistoffs“.^{[13],[14]} In Tabelle 2 sind einige Beispiele chiraler Wirkstoffe genannt, deren Eutomere eigens vermarktet werden, was als *chiral-switch concept* bezeichnet wird.^{[15],[16]}

Tabelle 2. Beispiele racemischer Arzneistoffe, deren Eutomere als eigene Präparate vermarktet werden.^{[15],[17]}

Racemischer Arzneistoff	Eutomer des Arzneistoffs
Bupivacain	Levobupivacain
Cetirizin	Levocetirizin
Citalopram	Escitalopram
Ibuprofen	Dexibuprofen
Ketoprofen	Dexketoprofen
Omeprazol	Esomeprazol

Dennoch ist eine konstante Quote an Neuzulassungen racemischer Wirkstoffe zu beobachten. Dies ist in der Regel auf einen der folgenden Faktoren zurückzuführen:

- Umgehung kostenaufwendiger Synthesen bzw. Trennungen und Validierungen der Wirkstoffe
- alle Stereoisomere weisen vergleichbare Wirksamkeit auf
- *in vivo* Racemisierung des Wirkstoffs
- Wirkstoff wird als Prodrugⁱⁱ verwendet, welches *in vivo* zum gewünschten Stereoisomer metabolisiert wird^[18]

Aufgrund der genannten Gründe ist es unwahrscheinlich, dass Pharmaka in naher Zukunft ausschließlich als reine Stereoisomere produziert und vermarktet werden, wenn auch diese in der Regel die Qualität der Therapie deutlich erhöhen.^[4,19]

1.2 Contergan-Skandal – Das Thalidomid-Paradoxon

Im Jahre 1956 brachte Firma *Grünenthal* in Stolberg bei Aachen das Medikament Contergan, zunächst als Grippemittel „Grippex“, mit dem Wirkstoff Thalidomid (Abbildung 2), auf den Markt. Bereits im darauffolgenden Jahr wurde Contergan unter seinem Namen als gefahrloses Sedativum beworben und in Deutschland, und zahlreichen weiteren Ländern (mit Ausnahme der USAⁱⁱⁱ), rezeptfrei vertrieben. Dabei entwickelte sich Contergan schnell zum meistverkauften Schlaf- und Beruhigungsmittel der Bundesrepublik.^[20] Unterstützt von einer werbekräftigen Kampagne der Fa. *Grünenthal*, erfreute sich das Medikament großer Beliebtheit, da selbst hohe Dosierungen keine letalen Wirkungen bei Tierversuchen zeigten und damit suizidale Absichten ausgeschlossen wurden. Darüber hinaus wirkt Thalidomid als ein effektives Antibrechmittel und wurde daher besonders von Frauen, die von Morgenübelkeit während der Schwangerschaft geplagt waren, geschätzt. Trotz des immer wiederkehrenden neurotoxischen Verdachts Thalidomids, wurde das Präparat erst Ende 1961, mit einhergehenden Studien der teratogenen Wirkung auf den Fötus bei Tierversuchen, von der Fa. *Grünenthal* aus dem Handel genommen.^[21] Von dem ökonomischen Schaden der Fa. *Grünenthal* abgesehen, waren über 5000 missgebildete Kinder und unzählige Totgeburten allein in Deutschland die Folge des Medikaments.^[22] Als Folge des größten Arzneimittelskandals wurde das Arzneimittelgesetz 1978 eingeführt. Die, bis dahin den Unternehmen selbst zu verantwortende, Arzneimittelprüfung wurde daraufhin in die Hände einer Bundesbehörde gelegt, die die materielle Prüfung hinsichtlich Qualität und Unbedenklichkeit eines Medikaments kontrolliert.

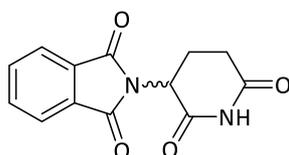
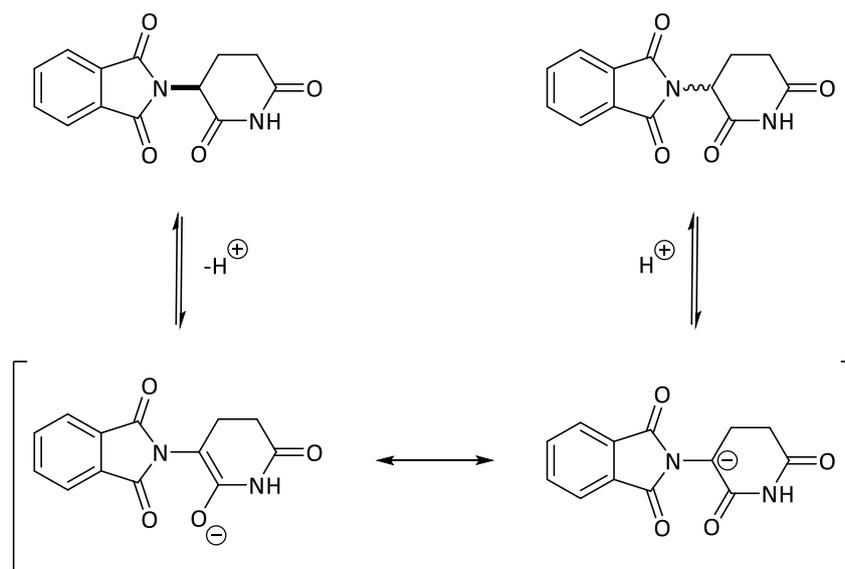


Abbildung 2. Thalidomid.

ⁱⁱ Pharmakologischer Stoff, der erst durch Metabolisierung des Organismus zum aktiven Wirkstoff überführt wird.

ⁱⁱⁱ Trotz der Zulassung Contergans in bereits 20 europäischen Ländern, beharrte Frances Kelsey, Pharmakologin der US-amerikanischen FDA, auf weitere Tests des Medikaments und verweigerte mehrmals die Markteinführung in die USA.^[228]

Bei Thalidomid handelt es sich um eine chirale Verbindung mit einem Stereozentrum. Als *Blaschke et al.* 1979 seine Forschungsergebnisse^[23] veröffentlichte und darin die teratogene Wirkung lediglich dem (S)-Enantiomer zuschrieb, war der Mythos der „guten und der bösen Schwestern“ Thalidomids geboren, welcher sich bis heute hält. Selbst die Nobelpreisansprache für *W. Knowles*, *B. Sharpless* und *R. Noyori*, die 2001 für ihre außerordentlichen Verdienste in der chiralen Katalyse mit dem Chemie-Nobelpreis geehrt wurden, beinhaltet fälschlicherweise das tragische Beispiel Thalidomids. Trotz der verlockenden Hypothese des „bösen Enantiomers“, ist die Ursache, trotz zahlreicher Untersuchungen und der angenommenen *in vivo* Racemisierung des Wirkstoffs (Schema 1), der teratogenen Wirkung des Thalidomids bis heute nicht vollständig geklärt.^[24–26]



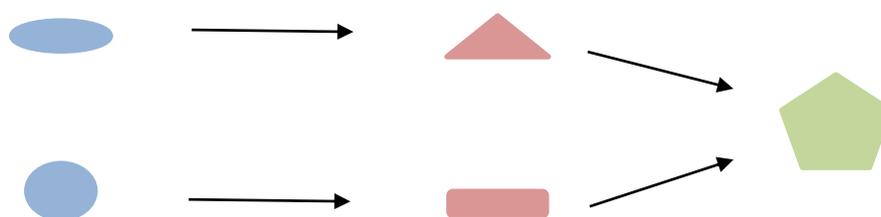
Schema 1. Keto-Enol-Tautomerie des Thalidomids.

Trotz der tragischen Geschichte Thalidomids, erlebte der Wirkstoff ein Comeback. Seit 1998 ist Thalidomid von der FDA zugelassen, da der Wirkstoff eine hohe entzündungshemmende Wirkung bei *Erythema nodosum leprosum* (ENL), einer Form der Lepra-Erkrankungen, zeigt.^[27,28] Mittlerweile ist Thalidomid als Wirkstoff und effektives Medikament in einer ganzen Reihe schwerwiegender Krankheiten, wie z.B. Morbus Crohn, HIV oder Multiples Myelom anerkannt und wird für die dafür vorgesehenen Therapien, bei Patienten, die am STEPS-Programm (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety^[29]) teilnehmen, verwendet.^[30] Allerdings kursiert unter HIV-Infizierten der Glaube, dass das Medikament ein Wundermittel sei. In Regionen mit häufig auftretenden Lepra-Erkrankungen, wie z. B. Brasilien, wo Thalidomid zugelassen ist, floriert daher der Handel mit dem Medikament auf dem Schwarzmarkt. Die unkontrollierte Weitergabe führt, trotz Sicherheitsvorkehrungen, zu einer neuen Generation der Contergan-Kinder.^[31]

Zunächst erscheint es fragwürdig, den Contergan-Skandal als Übergang zur enantioselektiven Katalyse darzustellen. Doch obgleich der Contergan-Skandal fälschlicherweise in den Kontext der enantiomerenreinen Darstellung von Medikamenten in der Nobelpreisrede für *Knowles*, *Noyori* und *Sharpless* gesetzt wurde, galt diese Legende lange als Leitbild für das Bestreben der enantioselektiven Synthese.^[32] Bis heute entspringen dieser Quelle eine Vielzahl neuer Wege zu wirkungsvollen und skandalfreien Medikamenten. Eine wissenschaftliche Arbeit sollte daher nicht nur den aktuellen Stand der Wissenschaft wiedergeben, sondern auch den, wie in diesem Fall, dramatischen Weg dahin.

1.3 Target-Oriented vs. Diversity-Oriented Synthesis

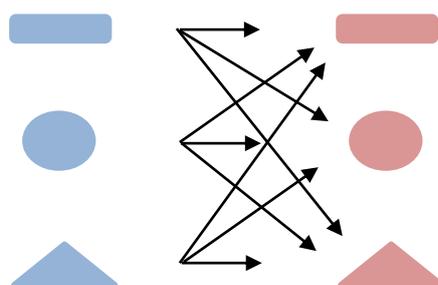
Nach dem Pharmakologen *Sir James Black*^{iv}, ist der effektivste Weg einen neuen Wirkstoff zu entdecken, von einem bereits bekannten Wirkstoff auszugehen.^[33,34] Dies gilt, da der Weg der Erforschung von potenziellen neuen Medikamenten nicht nur äußerst kostspielig (1.0 – 1.6 Milliarden US Dollar) und anspruchsvoll ist, sondern auch sehr zeitaufwendig (durchschnittlich 13,5 Jahre).^[35] Der Großteil der derzeit zugelassenen Medikamente basiert auf niedermolekularen Verbindungen, den sogenannten *small molecules*.^[36] Die Quelle biologisch aktiver Stoffe sind in der Regel Extrakte von Naturstoffen. Ist ein Wirkstoff mit biologischer Aktivität identifiziert^[7], gibt es drei grundlegende Strategien für den Zugang der Moleküle. Die erste Möglichkeit ist die retrosynthetische Analyse und anschließende konvergente Synthese des Wirkstoffs. Die zielgerichtete Synthese eines Wirkstoffs wird als *target-oriented synthesis* (TOS) bezeichnet und ist schematisch in Schema 2 abgebildet.^[37] Das Ziel von TOS ist es, einen definierten Punkt im *chemical space* zu treffen. Der *chemical space* definiert die Gesamtheit aller chemischen Moleküle, die hergestellt werden können.



Schema 2. Schematische Darstellung von *target-oriented synthesis* (TOS).

Die zweite Strategie Leitstrukturen biologisch wirksamer Moleküle zu identifizieren, ist die kombinatorische Chemie bzw. Wirkstoffsynthese. Einzelne Molekülfragmente eines Wirkstoffs werden verändert und nach dem Baukasten-Prinzip durch die gleiche Reaktion miteinander verknüpft. Dabei ist das Ziel durch die Permutation und Kombination (Schema 3) verschiedener Bausteine eine Vielzahl an Strukturen zu kreieren und somit Datenbanken mit potenziellen Wirkstoffen anzulegen. Diese Datenbanken werden gescreent und mögliche Struktur-Wirkungsbeziehungen erstellt. Im Zuge der Automatisierung wurde die Suche nach der „Nadel im Heuhaufen“ den Firmen, die durch die Patentierung neuer Substanzen Gewinn erzielen, deutlich erleichtert. Dennoch deckt die Methode der kombinatorischen Chemie, wegen ihrer mangelnden Diversität, nur einen beschränkten Raum des *chemical space* ab. Die Kombinationen der verschiedenen Bausteine führt zu Analoga einer Wirkstoffstruktur und erfüllte nicht die hohen Treffer-Erwartungen bezüglich neuer Wirkstoffe.^{[38],[39]}

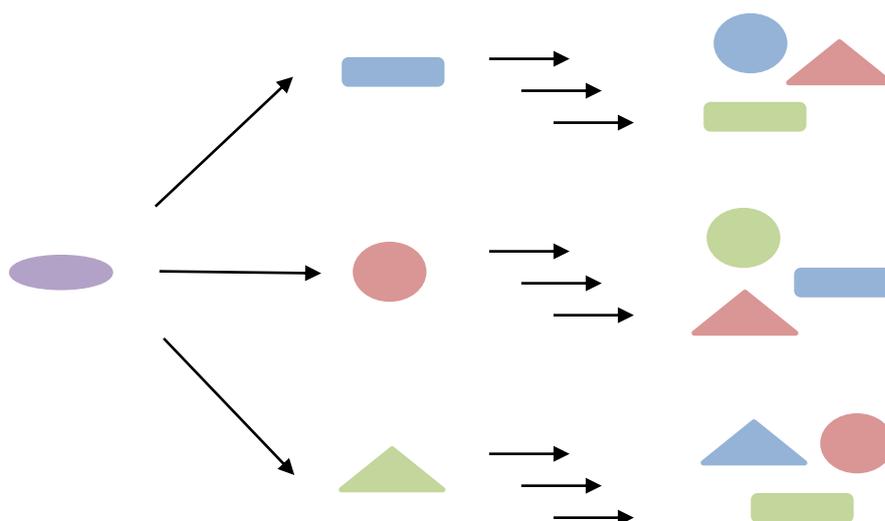
^{iv} *Sir James W. Black* erhielt zusammen mit *George H. Hitchings* und *Gertrude B. Elion* 1988 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.^[33]



Schema 3. Schematische Darstellung der kombinatorischen Chemie.

Die Strategien von TOS und der kombinatorischen Chemie bedienen sich der retrosynthetischen Analyse und beschränken sich damit automatisch auf bereits bekannte biologisch wirksame „chemischen Räume“. Hopkins und Groom postulierten 3000 Targets des *druggable genome* beim Menschen. Mit bisher 324 (bis zum Jahr 2006)^[40,41] identifizierten biologischen Targets, die wirkstoffartige Moleküle binden können ist somit erst ein Bruchteil der *Drugtargets* identifiziert.^[42–45] Die beiden beschriebenen Strategien führen zwar zum Ziel, weisen aber massive Limitierungen bezüglich der Abdeckung des *chemical spaces* auf. Den beiden Strategien fehlt, in Anbetracht des schier unendlichen Raums an Möglichkeiten, die Allgemeingültigkeit.^[46]

Die bisher als Wirkstoff verwendeten Naturstoffe weisen, wie die meisten natürlichen organischen Moleküle, komplexe räumliche Architekturen auf. Um an diese Diversität heranzureichen und auch in die unerforschten Bereiche des *chemical space* zu gelangen, gibt es die Möglichkeit der *diversity-oriented synthesis* (DOS). Dabei ist das Ziel Datenbanken mit Molekülen anzulegen, die strukturell und stereochemisch komplex und divers sind. Die Anzahl an möglichen, wirkstoffähnlichen Substanzen ist immens hoch. DOS bietet mit einer vorwärts gerichteten divergenten Synthese einen Zugang zu solch einer Diversität (Schema 4 und Abbildung 3).



Schema 4. Schematische Darstellung von *diversity-oriented synthesis* (DOS).

Die grundsätzlichen Unterschiede zwischen *target-oriented* und *diversity-oriented synthesis* liegen im retrosynthetischen Ansatz bei TOS. Die konvergente parallele Synthese führt zu einer kleineren Anzahl an Einträgen in der Datenbank, die als Bibliothek für potenzielle Wirkstoffe dient. Die synthetischen Methoden bei TOS sind auf die Zielstruktur beschränkt, auch wenn dies komplexe Syntheseschritte und Reaktionsoptimierungen beinhaltet. DOS führt mit seiner divergenten Synthese zu einer Vielfalt an Diversität und deckt damit einen deutlich größeren „chemischen Raum“ ab. Die dadurch entstehenden Datenbanken sind deutlich umfangreicher. Dabei bedient sich das Konzept leistungsstarker Reaktionen, die zu hohen Ausbeuten, Selektivitäten und Toleranzen bezüglich funktioneller Gruppen führen.^[38]

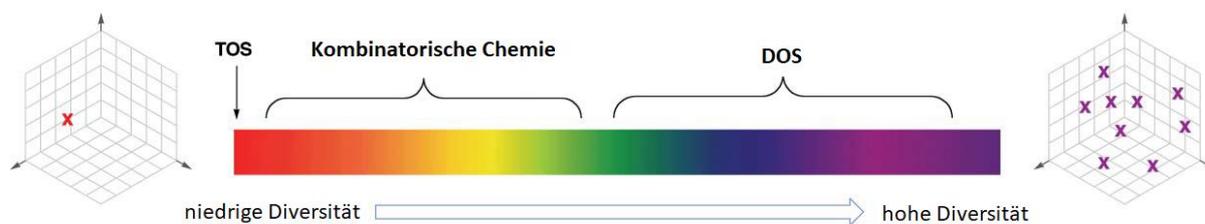
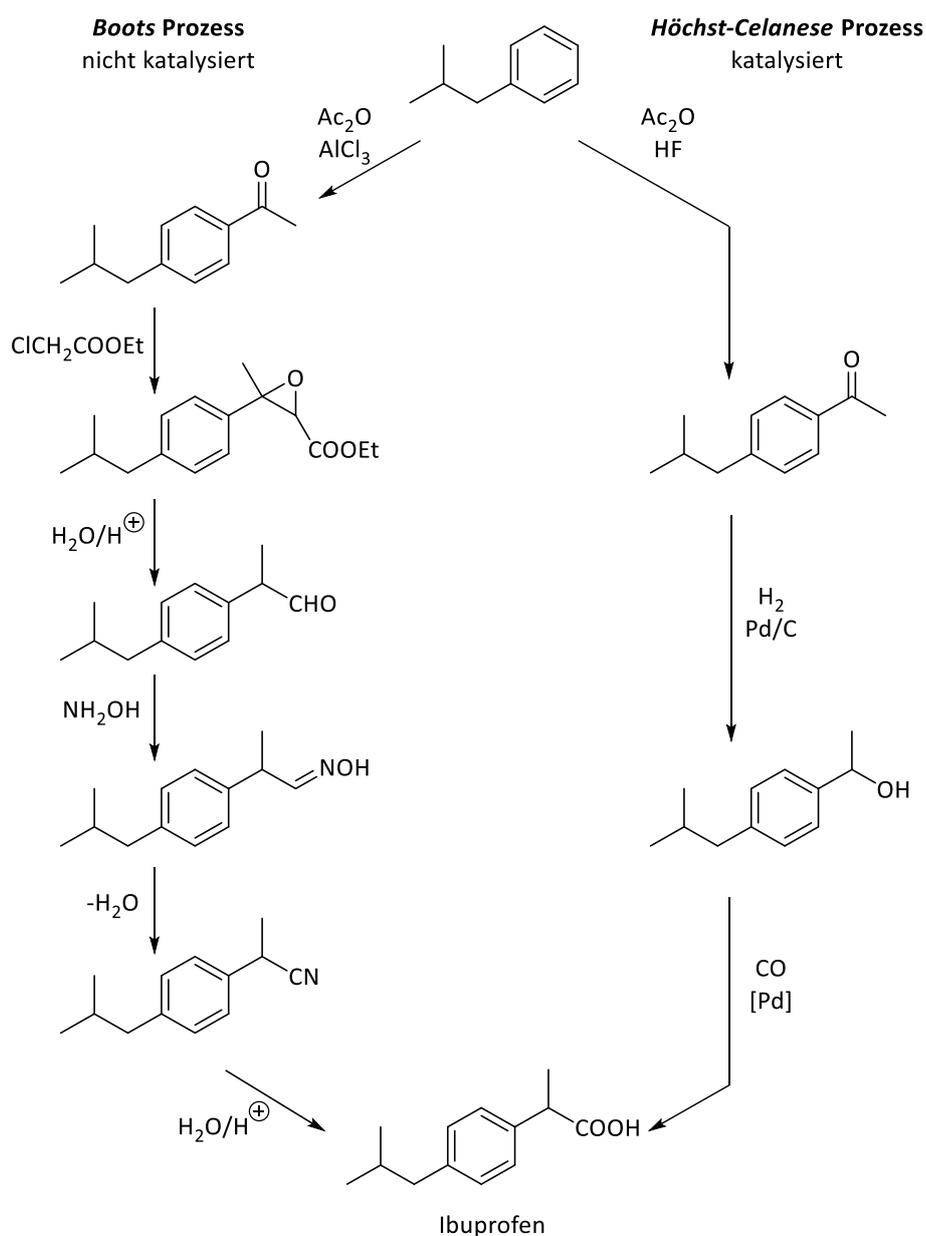


Abbildung 3. Molekulares Spektrum der Diversität bei TOS, kombinatorischer Chemie und DOS.^[46]

Abbildung 3 stellt den Beitrag der drei Strategien in Bezug auf ihre Diversität bildlich als Spektrum dar. Während TOS, mit einem definierten Punkt im *chemical space*, nur ein sehr geringes Diversitätsspektrum aufweist, steigert sich das Spektrum mit dem Prinzip der kombinatorischen Chemie. Das höchste Diversitätsspektrum bietet die Synthese nach dem *diversity-oriented synthesis*-Prinzip.

1.4 Industrielle Anwendungen der enantioselektiven Katalyse

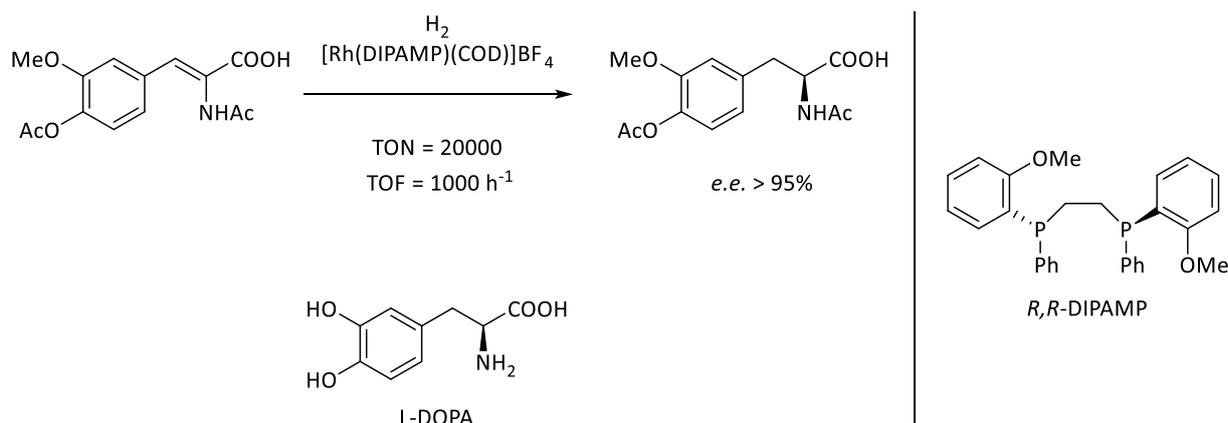
Um die allgemeinen Vorteile katalytischer Synthese hervorzuheben, lohnt sich der Blick auf das bereits erwähnte Ibuprofen. Die in Schema 5 dargestellte Gegenüberstellung der ursprünglich von *Boots* entwickelten Synthese, die keine Katalyseschritte beinhaltet, und der weiterentwickelten Synthese, nach dem *Höchst-Celanese* Prozess mit Katalysatorverwendung, legt die Vorteile eines katalytischen Prozesses offen. Mit Hilfe der katalytischen Synthese werden anstelle von sechs Syntheseschritten nur noch drei benötigt. Zusätzlich wird die Salzbildung, aufgrund der Vermeidung klassischer Säure-Base-Reaktionen, unterbunden.^[47]



Schema 5. Vergleich der ursprünglichen Ibuprofensynthese nach *Boots* und der katalytischen Synthese nach dem *Höchst-Celanese* Prozess.^[47]

Um die Herstellung biologisch aktiver Wirkstoffe industriell rentabel und damit zugänglich zu gestalten, sind die soeben genannten Vorteile, wie die Reduktion der Müllproduktion und Verkürzung der Syntheseroute, essenziell. Darüber hinaus sind weitere Vorteile der Katalyse eine hohe Toleranz gegenüber verschiedenen Substraten, Atomökonomie und die einfache Handhabung.^[48,49] Zudem ist auch eine enantioselektive Katalyse mittels chiraler Katalysatoren möglich. Diese bietet weitere Vorteile, wie beispielsweise eine hohe Selektivität und stereochemische Kontrolle. Die Vorteile der asymmetrischen Katalyse sind nicht nur in der Wirkstoffproduktion^[50,51] gegeben, sondern stellen ein nützliches Werkzeug in der Agrochemie^[52,53], bei der Synthese von Werkstoffen^[54,55] oder in der Riechstoffindustrie^[56,57] dar. Daher ist die Entwicklung effizienter Katalysator-Liganden-Systeme bis heute ein interessantes Forschungsgebiet der industriellen asymmetrischen Katalyse und basiert auf den Arbeiten von *Knowles*^[58], *Noyori*^[59] und *Sharpless*^[60], die den Grundstein der enantioselektiven Katalyse legten.^[61,62]

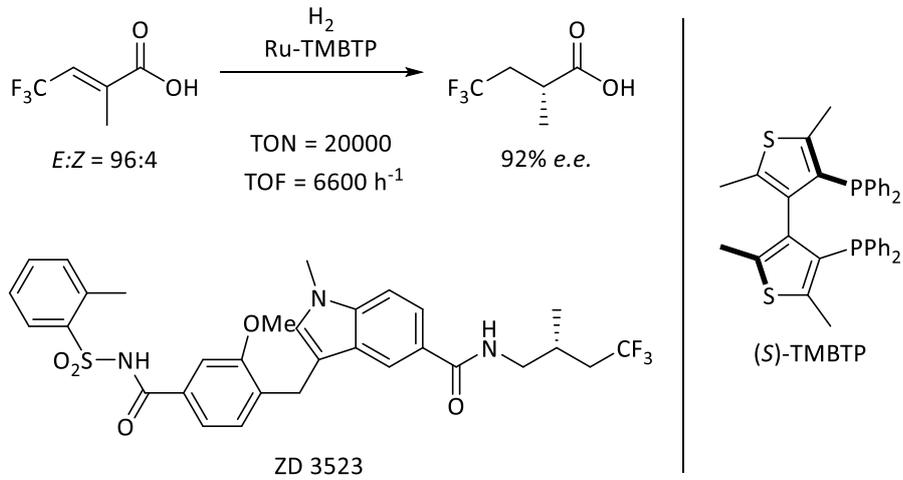
Das prominenteste Beispiel der enantioselektiven Synthese in der pharmazeutischen Produktion, weil es auch das Erste seiner Art war, ist die in Schema 6 abgebildete Synthese von L-DOPA (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin).^[63,64] L-DOPA stellt bis heute ein unverzichtbares Medikament in der Parkinson-Therapie dar. Der Prozess wurde von *Knowles* unter Verwendung eines Rhodiumkatalysators und des chiralen Phosphanliganden DIPAMP entwickelt.^[65] Die asymmetrische Darstellung von L-DOPA und der damit verbundene Schlüsselschritt, die enantioselektive Hydrierung des Enamids, war die erste katalytische asymmetrische Synthese in der industriellen Herstellung und bot den Zugang zur Herstellung einer weiten Reihe enantiomerenreiner α -Aminosäuren.^[62]



Schema 6. Vereinfachte Darstellung der L-DOPA Synthese.^{[62–64],[66]}

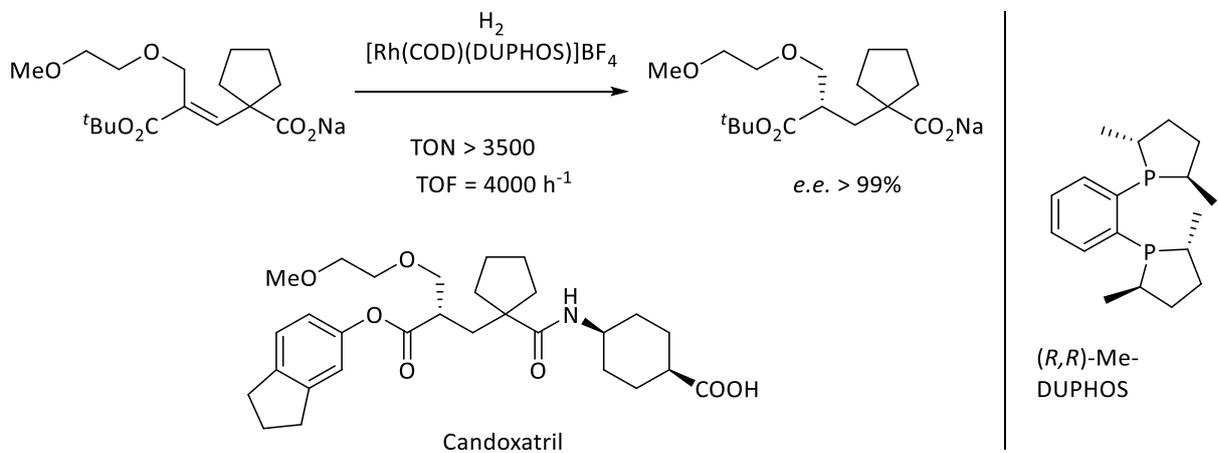
Die Herausforderungen an ein Katalysatorsystem sind im Industriemaßstab andere als im Labormaßstab. Während die Laborsynthese sich mit einer guten Ausbeute und einem hohen Enantiomerenüberschuss zufriedengibt, sind die zusätzlichen *turnover number* - (TON) und *turnover frequency* (TOF) – Werte für eine rentable Produktion unerlässlich. Die Produktivität eines Katalysators wird durch den TON – Wert definiert und versteht sich als Verhältnis der Produktstoffmenge zur Katalysatorstoffmenge. Damit eine asymmetrische Katalyse als kosteneffizient gilt, sollte der TON für hochwertige Produkte über 1000 und für kostengünstigere Produkte über 50000 liegen. Der TOF spiegelt die Effizienz eines Katalysators wider und ist der Quotient aus dem TON und der Reaktionszeit. Eine kosteneffiziente Produktion im kleineren Maßstab ist mit einem TOF-Wert über 500 h^{-1} erreicht. In der Großserienproduktion muss der TOF hingegen über 10000 h^{-1} liegen.^[50,51,67]

Zwei weitere Beispiele, die die soeben genannten Anforderungen erfüllen, sind die in Schema 7 und 8 gezeigten Wirkstoffe ZD 3523 von *AstraZeneca* und Candoxatril von *Pfizer*.^[50,67,68]



Schema 7. Aufbau des Stereozentrums im Wirkstoff ZD 3523 von *AstraZeneca*.^[50,67,68]

Der Aufbau des Stereozentrums im Wirkstoff ZD 3523 erfolgt durch enantioselective Reduktion einer α,β -ungesättigten Säure mit Hilfe eines Rutheniums/TMBTP-Systems. Im Wirkstoff Candoxatril erfolgt dies über eine asymmetrische Hydrierung eines Acrylatderivats mit Hilfe eines Rhodiums/DUPHOS-Systems. Beide Katalysen finden mit hohen TON – und TOF-Werten statt.^[50,67–69]



Schema 8. Aufbau des Stereozentrums im Wirkstoff Candoxatril von *Pfizer*.^[69]

Neben den beschriebenen asymmetrischen Synthesen von Pharmazeutika, spielt die enantioselective Synthese auch bei der Produktion von Herbiziden, wie z.B. Metolachlor eine Rolle. Dabei ist Metolachlor ein sehr wirksames Grasherbizid, das gegen verschiedene Unkräuter bei Mais eingesetzt wird und mit einer Produktion von 10000 t pro Jahr das Beispiel mit dem größten Produktionsvolumen einer asymmetrischen Katalyse.^[66]

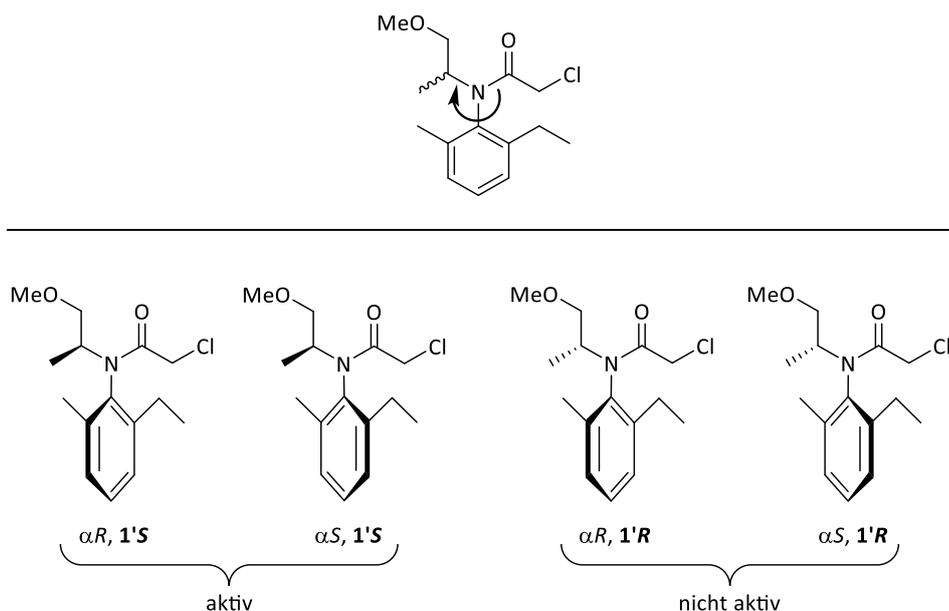
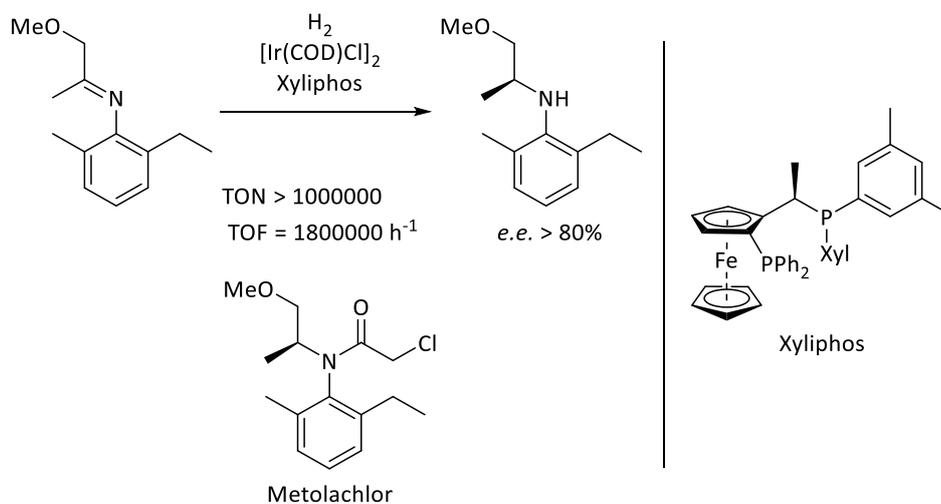


Abbildung 4. Racemisches Metolachlor und seine vier Stereoisomere.^[70]

Metolachlor besitzt über das gekennzeichnete Stereozentrum hinaus eine, entlang der Stickstoff-Aryl-Bindung verlaufende, chirale Achse. Aufgrund der erhöhten Rotationsbarriere um diese Achse, liegt Atropisomerie vor und es kommt zur Ausbildung von vier Stereoisomeren (Abbildung 4).^[70–72] Bereits 1982 wurde die gewünschte herbizide Wirkung den zwei Stereoisomeren zugeordnet, die eine (S)-Konfiguration am Stereozentrum aufweisen. Die Konfiguration der axialen Chiralität zeigt keinerlei Auswirkung bei der Unkrautvernichtung.^[73] Allerdings dauerte die Umsetzung der stereoselektiven Herstellung Metolachlors im industriellen Maßstab bis 1996. Inspiriert von den Arbeiten der enantioselektiven Enamid-Hydrierung durch Knowles, wurde dieses Projekt schließlich mit Hilfe der enantioselektiven Hydrierung eines Imins, unter Verwendung eines Iridiums/Xyliphos-Systems, realisiert.^[70,72] Die Reaktionsbedingungen zur Metolachlorsynthese sind in Schema 9 abgebildet. Der Klasse der verwendeten Ferrocenylliganden ist das Kapitel 2.3.1 *Josiphos-Liganden* gewidmet.



Schema 9. Aufbau des Stereozentrums im Herbizid Metolachlor von Ciba-Geigy.^[70,72]

Chronologisch gesehen bildet L-DOPA mit der Hydrierung des Enamids, das bedeutet mit der asymmetrischen Synthese an einem prochiralen Zentrum, die Geburtsstunde der industriellen asymmetrischen Katalyse. Daher wurde auf der Suche nach geeigneten Substrat-Katalysator-Systemen sich zunächst stark auf ungesättigte planare Substrate fokussiert. In Abbildung 5 wird die Prostereogenität am Beispiel des Metolachlors verdeutlicht.

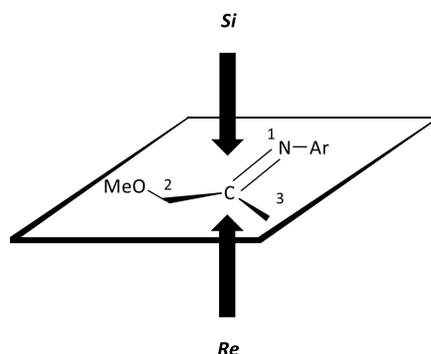


Abbildung 5. *Re*- und *Si*-Seite des prochiralen Zentrums des Metolachlors nach der CIP-Konvention.

Das sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffatom bildet mit seinen drei unterschiedlichen Substituenten das prochirale Zentrum. Eine Addition eines weiteren unterschiedlichen Substituenten führt zur Bildung eines chiralen Moleküls. Die zwei Seiten des Moleküls werden als enantiotop (Kapitel 1.6 *Topizität & Desymmetrisierung*) bezeichnet und nach den Regeln der CIP-Konvention zwischen *Re*- bzw. *Si*-Seite unterschieden.^[74]

1.5 Kinetische und Dynamische Kinetische Racematspaltung

Die Gewinnung eines chiralen Produkts kann mit Hilfe der asymmetrischen Synthese aus racemischen Substraten erfolgen. Wenn aufgrund der Stereoselektivität der verwendeten Liganden eines der beiden Enantiomere eines Racemats bevorzugt umgesetzt wird, führt dies zu einer Racematspaltung. Dabei wird zwischen *kinetischer* und *dynamisch kinetischer Racematspaltung* unterschieden.^[75,76]

Bei der in Abbildung 6 gezeigten kinetischen Racematspaltung (KR) reagieren die Enantiomere S_R und S_S eines Racemats mit einem chiralen Katalysator mit unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten. Die stereoselektive Reaktion führt zu einem Produktgemisch aus enantiomeren-angereichertem Produkt P_R und nicht reagiertem Substrat P_S . Dabei beträgt die theoretische maximale Ausbeute 50%.^[77]

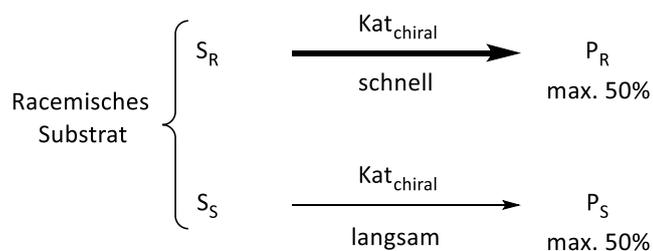
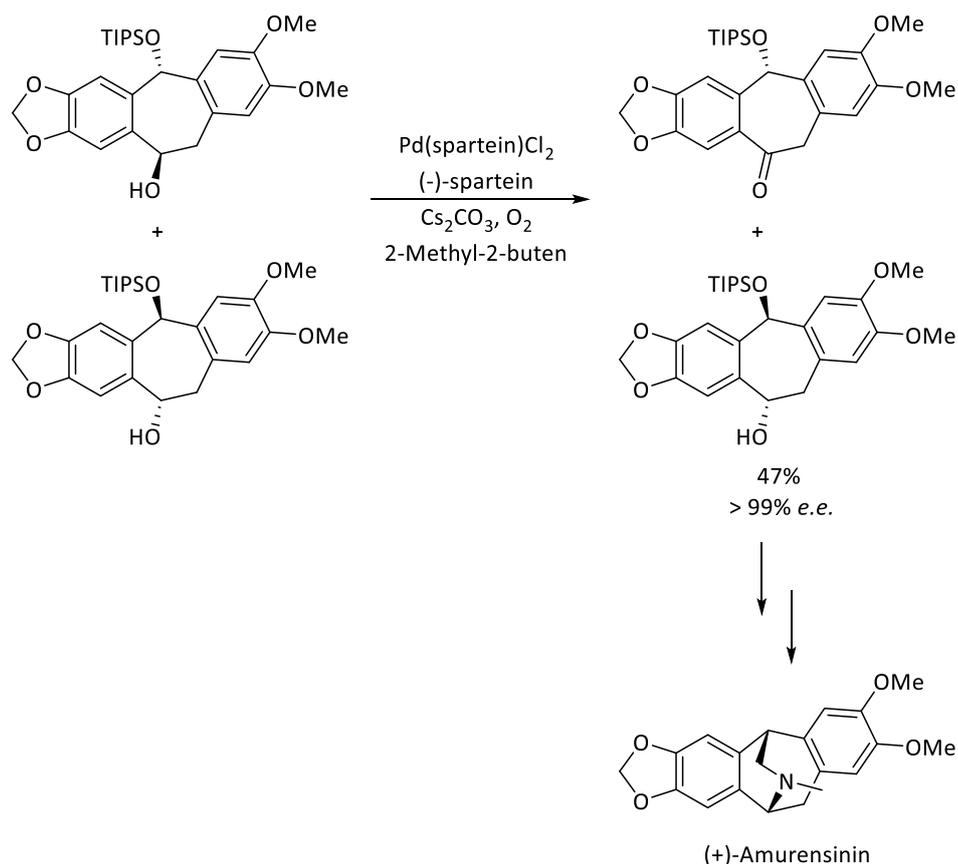


Abbildung 6. Theoretisches Prinzip einer kinetischen Racematspaltung.^[77]

Ein Anwendungsbeispiel kinetischer Racematspaltung lieferte die Gruppe um *Stoltz* bei der Synthese von (+)-Amurensinin, das zu den Isopavin-Alkaloiden gehört. Isopavine zeigen großes Potenzial bei der biologischen Wirksamkeit gegen neurologische Störungen wie Alzheimer oder Parkinson. Die KR erfolgt bei dem in Schema 10 gezeigten Beispiel durch Oxidation eines sekundären Alkohols. Dabei oxidiert der chirale Katalysator das Enantiomer mit der *R*-konfigurierten Hydroxygruppe des racemischen Substrats schneller. Es werden das Keton als Oxidationsprodukt und der gewünschte, nicht-reagierte, *S*-konfigurierte Alkohol erhalten. Der enantiomerenreine sekundäre Alkohol wird mit fast quantitativer Ausbeute erhalten und in der weiteren Synthese Amurensinins umgesetzt.^[78–80]



Schema 10. Synthese von (+)-Amurensinin als Beispiel einer kinetischen Racematspaltung.^[78,79]

Der offensichtliche Nachteil des Konzepts ist die Beschränkung auf maximal 50% Ausbeute. Dieser Nachteil kann bei der dynamischen kinetischen Racematspaltung (DKR), welche in Abbildung 7 gezeigt wird, umgangen werden. Dabei geht eine kinetische Racematspaltung voraus, so dass das bevorzugte Enantiomer gemäß der gewünschten asymmetrischen Reaktion reagiert. Eine *in situ* Racemisierung des chiral labilen Substrats führt zur Nachbildung des bevorzugten Enantiomers. Die Racemisierung muss mit einer höheren Reaktionsgeschwindigkeit verlaufen, als das nicht bevorzugte Enantiomer mit dem chiralen Reagenz umgesetzt wird. Die theoretische maximale Ausbeute beträgt bei der DKR 100%.^[77]

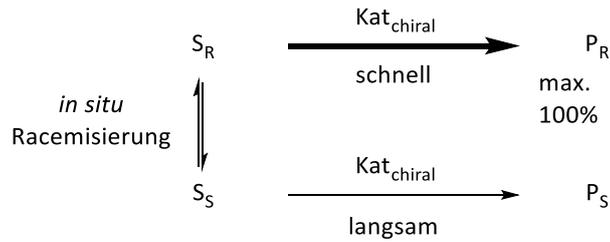
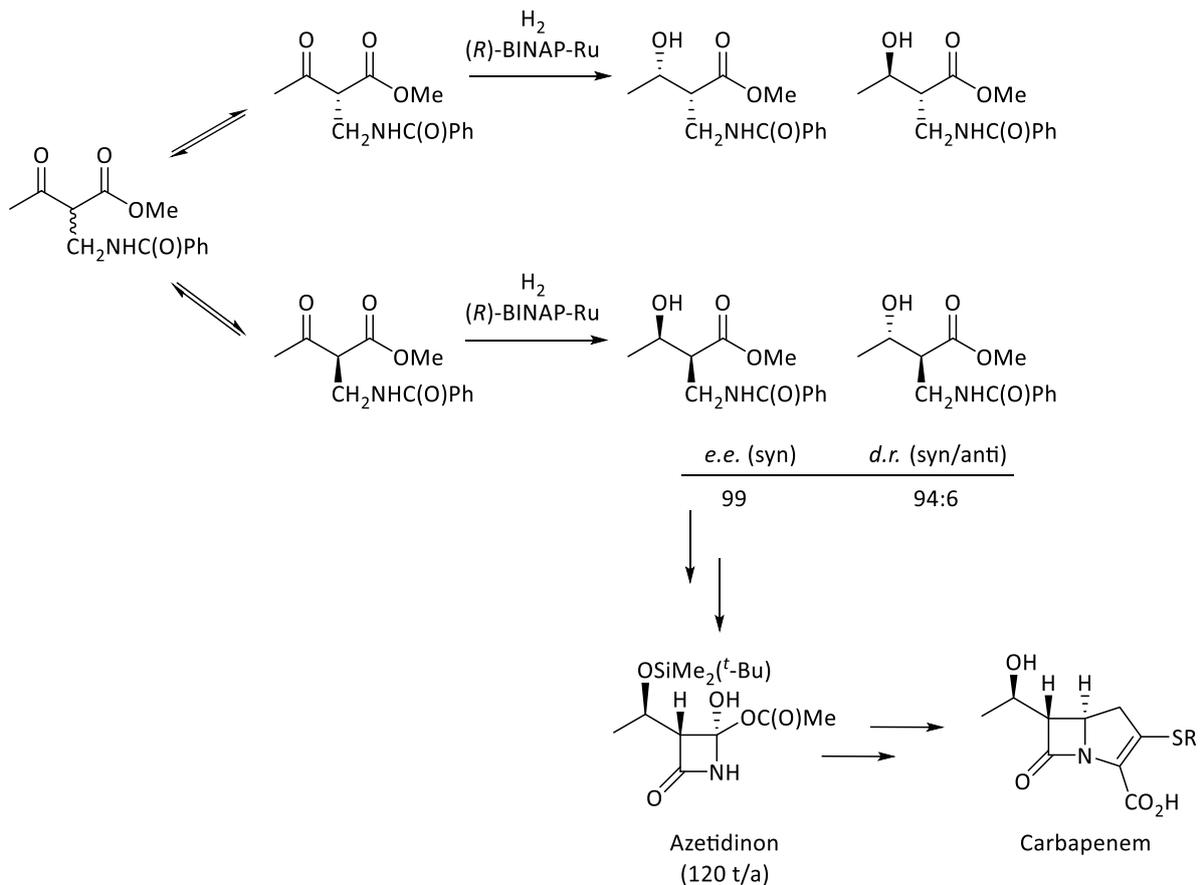


Abbildung 7. Theoretisches Prinzip einer dynamischen kinetischen Racematspaltung.^[77]

Eine Anwendung der DKR ist die in Schema 11 gezeigte asymmetrische Reduktion von α -substituierten β -Ketoester von *Noyori*. Mittels einer Basen-induzierten Enolisierung wird das prochirale Enol unter Verwendung eines Ruthenium-BINAP-Katalysators zum Alkohol reduziert. Über die Wahl der Reaktionsbedingungen und des Substrats kann selektiv eins von vier möglichen Stereoisomeren mit ausgezeichneter Diastereo- und Enantioselektivität gewonnen werden.^[81] Diese DKR wurde von *Takasago International Co.* kommerzialisiert und bildet den Zugang zu den stereoisomeren-angereicherten Azetidinonen. Diese chiralen Bausteine werden bei der industriellen Synthese von Carbapenemen, sogenannten β -Lactam-Antibiotika, verwendet.^[81–85]



Schema 11. DKR in der asymmetrischen Reduktion von α -substituierten β -Ketoester nach *Noyori* für die Synthese von Carbapenemen.^[81–85]

1.6 Topizität und Desymmetrisierung

Einen besonderen Reaktionstyp der asymmetrischen Katalyse an racemischen Substraten bilden Desymmetrisierungsreaktionen. Desymmetrisierungsreaktionen heben die Symmetrie von *meso*-Verbindungen^[86] auf und sind somit mit der kinetischen Racematspaltung aus Kapitel 1.4 vergleichbar. Allerdings unterscheidet das chirale Reagenz bei einer Desymmetrisierung nicht zwischen zwei Enantiomeren eines Racemats, sondern zwischen enantiotopen Positionen innerhalb eines Substrats. Die Begrifflichkeiten unterschiedlicher Topizität werden am Beispiel des Norbornens und des Norbornadiens, beides *meso*-Verbindungen, in Abbildung 8 erklärt.^[74,87]

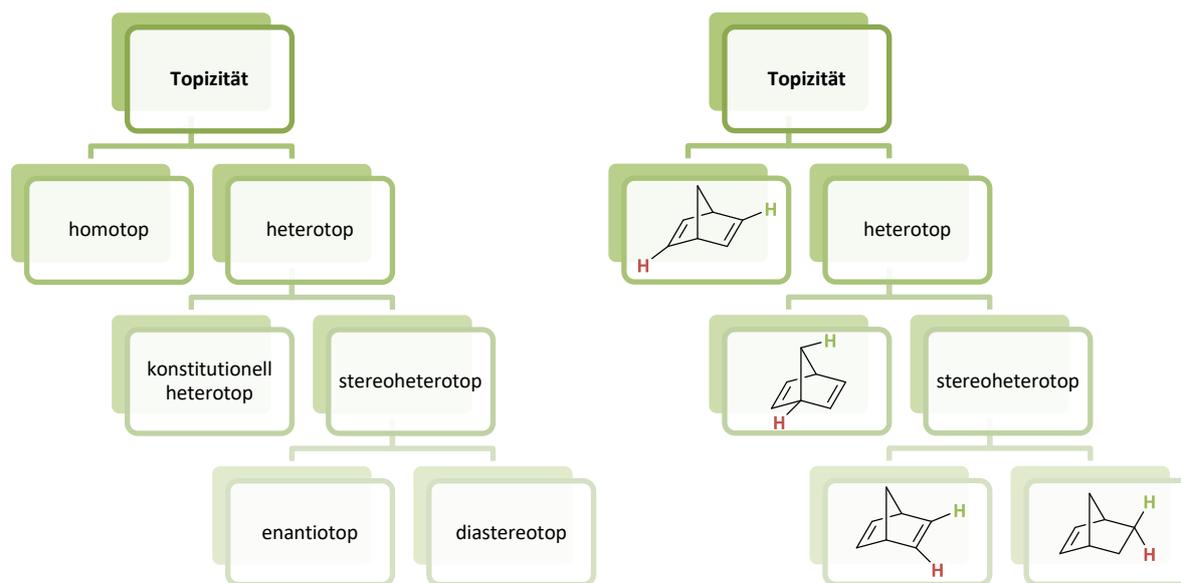


Abbildung 8. Begrifflichkeiten und Beziehungsverhältnisse der Topizität am Beispiel des Norbornens und Norbornadiens.

Die gemäß ihrer Topizität zu unterscheidenden Gruppen sind in Abbildung 8, jeweils die in grün und rot hervorgehoben, Wasserstoffatome. Bei homotopen Gruppen handelt es sich um identische Atome, welche durch eine 180° Drehung um eine Rotationsachse, im Falle des Norbornens um das Brückenkopfatom, ineinander überführt werden können.

Heterotope Gruppen werden in konstitutionell und stereoheterotop unterteilt. Die Substitution einer der beiden konstitutionell heterotopen Atome führt zu Konstitutionsisomeren (= Regioisomeren).

Bei den stereoheterotopen Gruppen wird zwischen enantio- und diastereotop unterschieden. Wird eine der beiden enantiotopen Wasserstoffatome substituiert, führt dies zum Symmetriebruch der *meso*-Verbindung und zur Ausbildung von Enantiomeren. Da die Kohlenstoffatome am Brückenkopf bereits Stereozentren bilden, führt der Austausch einer der beiden diastereotopen Wasserstoffatome zur Ausbildung von Diastereomeren. In diesem Fall wird zwischen *endo*- und *exo*-Diastereomeren unterschieden.

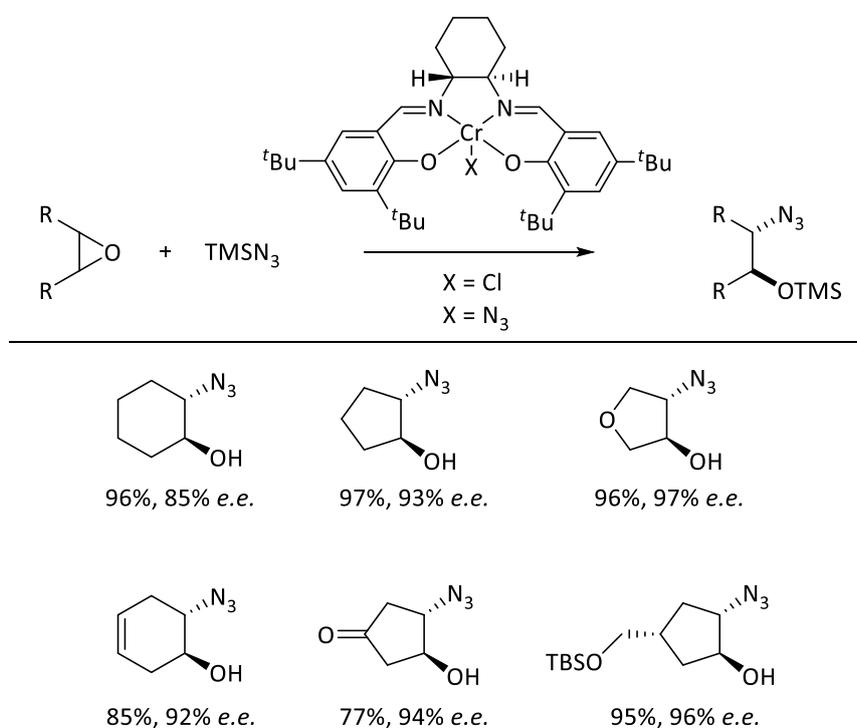
Konstitutionell heterotope und diastereotope Gruppen verhalten sich kernspinresonanzspektroskopisch anisochron, das heißt chemisch nicht äquivalent und sind somit in der NMR-Spektroskopie im Prinzip unterscheidbar. Homo- und enantiotope Gruppen hingegen verhalten sich isochron, somit chemisch

äquivalent und sind aufgrund dessen in der NMR-Spektroskopie nicht unterscheidbar. Ausnahmen bilden hier enantiotopische Gruppen, die einer chiralen Umgebung ausgesetzt sind.^[87]

Mittels Desymmetrisierungsreaktionen können mehrere Stereozentren gleichzeitig aufgebaut werden. Die theoretische Ausbeute beträgt dabei 100% und ist somit der KR mit einer theoretischen Ausbeute von 50% vorzuziehen. Diese Reaktionsart liefert somit einen wertvollen Beitrag zur asymmetrischen Synthese und findet in der Literatur vielfach Anwendung. Desymmetrisierungsreaktionen können enzymkatalysiert^[88,89] sowie organo-^[90] und Übergangsmetallkatalytisch^[91–94] durchgeführt werden. Im Folgenden soll dabei auf einige interessante Beispiele enantioselektiver, Übergangsmetallkatalysierter Desymmetrisierungen eingegangen werden.

1.6.1 Desymmetrisierung von *meso*-Epoxiden

Epoxide stellen Ausgangsverbindungen für eine Vielzahl funktioneller Gruppen dar und gehören somit zu einer der wichtigsten Verbindungsklassen in der organischen Synthese.^[95] Aufgrund ihrer hohen Ringspannung von 27 kcal mol⁻¹ sind Oxirane prädestiniert für verschiedene Arten von Ringöffnungen.^[96] Zu den bestuntersuchteten Ringöffnungsreaktionen gehört dabei die Desymmetrisierung von *meso*-Epoxiden. In den meisten Fällen wird das Epoxid mittels eines Lewis-sauren Katalysators aktiviert und durch ein Nucleophil, das ein O-, S-, N- oder C-Nucleophil sein kann, nach dem S_N2-Mechanismus geöffnet.^[91,93,94] Die Gruppe um Jacobsen hat mit Hilfe von enantiomerenreinen Metall-Salen-Komplexen eine effektive Methode zur Öffnung von *meso*-Epoxiden entwickelt. In Schema 12 ist das Beispiel mit einem Chrom-Salen-Komplex gezeigt. Dabei werden hervorragende Ausbeuten von 77-97% und Enantioselektivitäten von bis zu 97% erzielt.^[93,97]

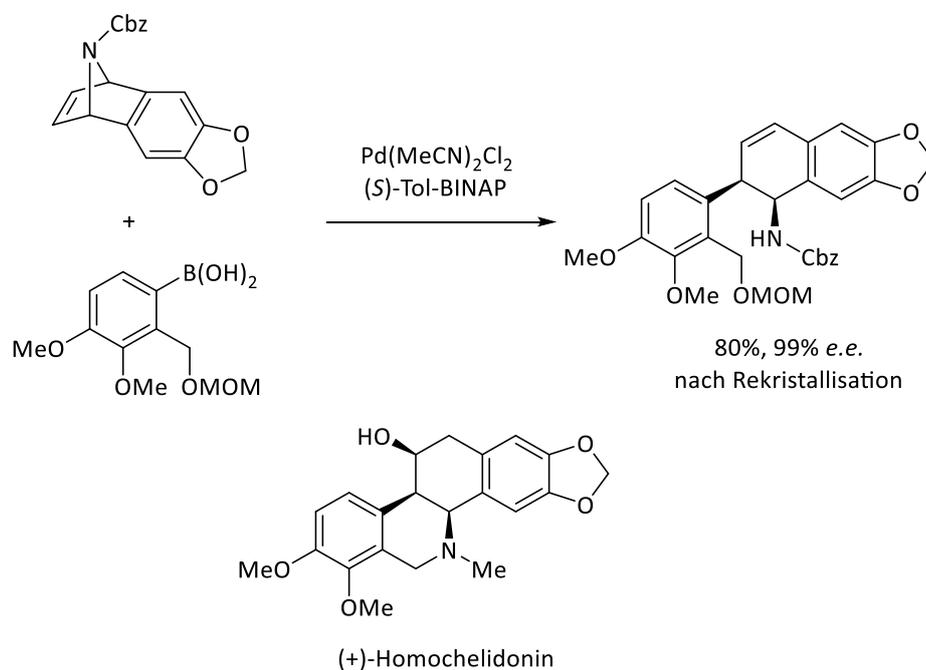


Schema 12. Übergangsmetall-katalysierte *meso*-Epoxidöffnung nach Jacobsen.^[93,97]

Diese Reaktionen konnten erfolgreich für die Herstellung synthetisch anspruchsvoller Produkte, wie Balanol, oder für einen Prostaglandin-Vorläufer angewendet werden.^[98,99]

1.6.2 Desymmetrisierung von *meso*-Aza-Alkenen

Die Desymmetrisierung eines *meso*-Aza-Alkens wurde von der Gruppe um Lautens erfolgreich als Schlüsselschritt in der konvergenten Synthese von (+)-Homochelidonin, die in Schema 13 gezeigt ist, eingesetzt.^[100]



Schema 13. Übergangsmetall-katalysierte Desymmetrisierung eines *meso*-Aza-Alkens in der Synthese von (+)-Homochelidonin.^[100]

(+)-Homochelidonin ist ein Alkaloid aus der Wurzeln der *Chelidonium majus* und ist mit seinem *cis*-verbrücktem Cyclohexanderivat repräsentativ für Alkaloide aus der Papaveraceae-Familie.^[101,102] Der Aufbau der Stereozentren verläuft über die Palladium-katalysierte asymmetrische Ringöffnung eines *meso*-Aza-Alkens mit einer Arylboronsäure, unter Verwendung des chiralen (Tol)-BINAP-Liganden.^[100,103] Die enantioselektive Synthese konnte mit 15% über 11 Synthesestufen realisiert werden, wobei zwei der drei Stereozentren über eine Desymmetrisierung aufgebaut werden.

1.7 Regiodivergenz

Eine weitere Möglichkeit eine chirale Synthese durchzuführen, besteht darin, dass das enantiomerenreine Reagenz in der Lage ist unterschiedliche Positionen innerhalb eines Substrats selektiv zu unterscheiden. Ist diese Art der Regioselektivität gegeben, so wird von einer Regiodivergenz der Synthese gesprochen. Regiodivergente Reaktionen verlaufen in zwei unterschiedliche Richtungen und benötigen daher funktionelle Gruppen mit zwei vergleichbar reaktiven Positionen. Solche funktionellen Gruppen können z.B. Epoxide, Aziridine, Alkene, Alkine und Dirole sein.^[104,105] Das Substrat kann entweder racemisch oder enantiomerenrein sein. Das Prinzip der Regiodivergenz wurde bereits von *Gansäuer et al.* im Jahr 2017 beschrieben und ist in den Abbildungen 9 und 10 schematisch dargestellt.^[106]

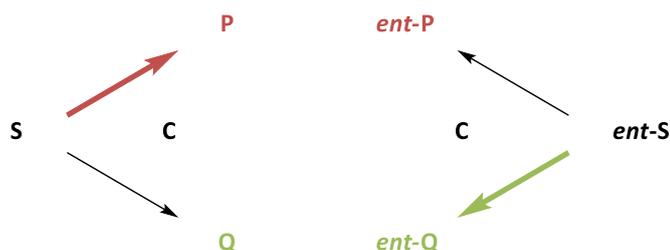


Abbildung 9. Prinzip regiodivergenter Katalyse mit einem racemischen Substrat.^[106]

In Abbildung 9 ist eine parallele Racematspaltung als enantioselective Katalyse an einem racemischen Substrat **S** und **ent-S** beschrieben.^[107] Dabei reagiert der enantiomerenreine Katalysator **C** mit einem Enantiomer des Substrats (**S**) mit unterschiedlicher Regioselektivität als mit dem anderen Enantiomer (**ent-S**). Während am Substrat **S** bevorzugt das Produkt **P** und als Nebenprodukt **Q** gebildet wird, reagiert **ent-S** bevorzugt zum Produkt **ent-Q** und als Nebenprodukt zu **ent-P**. Die Reaktion führt somit zur Bildung zweier, konstitutionell unterschiedlicher, Produkte **P** und **Q** und deren Enantiomere **ent-P** und **ent-Q**. Bei vergleichbaren Reaktionsgeschwindigkeiten entsprechen die maximalen Ausbeuten dem anteiligem Verhältnis der jeweiligen Enantiomere in der racemischen Substratmischung.^[108,109]

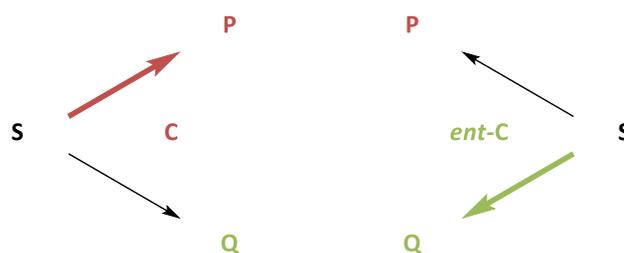


Abbildung 10. Prinzip regiodivergenter Katalyse mit einem enantiomerenreinen Substrat.^[106]

In Abbildung 10 wird ein enantiomerenreines Substrat **S** in zwei Reaktionen jeweils mit einem chiralen Katalysator **C** oder dessen Enantiomer **ent-C** umgesetzt. Dabei reagiert das Substrat **S** mit **C** bevorzugt zum Produkt **P** und mit **ent-C** bevorzugt zum Produkt **Q**. Die Produkte **P** und **Q** sind auch hier regioisomer zueinander.^[110]

Das Konzept der Regiodivergenz wird leider häufig missverstanden. Reaktionen, die von einem Substrat ausgehen und mit Hilfe zweier unterschiedlicher Katalysatorsysteme zu unterschiedlichen Regioselektivitäten führen, werden häufig als regiodivergent bezeichnet.^{[111],[112]} Dabei ist die Idee der Regiodivergenz, eine Reaktion zu entwickeln, die über **einen** Katalysator (Liganden) und dessen Enantiomer, rein katalysator kontrolliert stereo- **und** regioselektiv ist. Die Reaktion eines Enantiomer des Katalysators reagiert zu einem Regioisomer, das andere Enantiomer des Katalysators zu einem anderen Regioisomer. Die konstitutionell unterschiedlichen Produkte sind, im Gegensatz zu Enantiomeren, oft leicht voneinander zu trennen.

1.7.1 Topizitätsbezeichnung funktioneller Gruppen für regiodivergente Reaktionen

Neben den enantiotopen Positionen, welche nach einer erfolgten Reaktion zur Darstellung von Enantiomeren führen, existiert auch noch die Möglichkeit mittels einer Reaktion an einer stereoheterotopen Gruppe zusätzlich unterschiedliche Regioisomere zu erhalten. Der Überblick der Topizitätsbeziehungen in Kapitel 1.6 beinhaltet jedoch kein „regiotop“ oder „regioenantiotop“. Die Nomenklatur der Topizitäten ist also somit unvollständig. Falls der Beziehungsbaum, der in Abbildung 11 gezeigt ist, um den neuen Begriff *konstitutionell enantiotop* erweitert werden soll, würde sich die Bezeichnung unter stereoheterotop, neben enantio- und diastereotop einreihen.^[74,87]

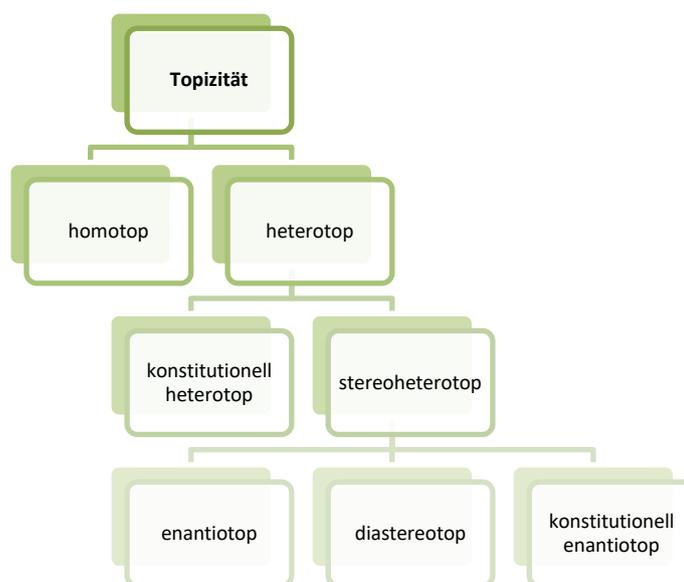


Abbildung 11. Nomenklatur der Topizität um den Begriff *konstitutionell enantiotop* erweitert.

1.7.2 Regiodivergente Epoxidöffnung

Ein Beispiel einer regiodivergente Reaktion ist die Epoxidöffnung, kurz REO (engl. *regiodivergent epoxide opening*), von Gansäuer et al.^[113–115] Bei der REO handelt es sich um die reduktive Epoxidöffnung in Ein-Elektronen-Schritten mittels eines enantiomerenreinen Titanocen-katalysators.^[116] Die Ausbildung des Lewis-Säure-Base-Addukts aus Epoxid und Katalysator führt dabei zu einer einseitigen sterischen

Wechselwirkung zwischen Substrat und Ligandensphäre, sodass es zu einer Schwächung der konstitutionellen enantioprenen Bindung kommt. (Abbildung 12)

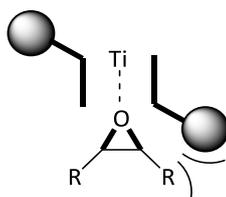
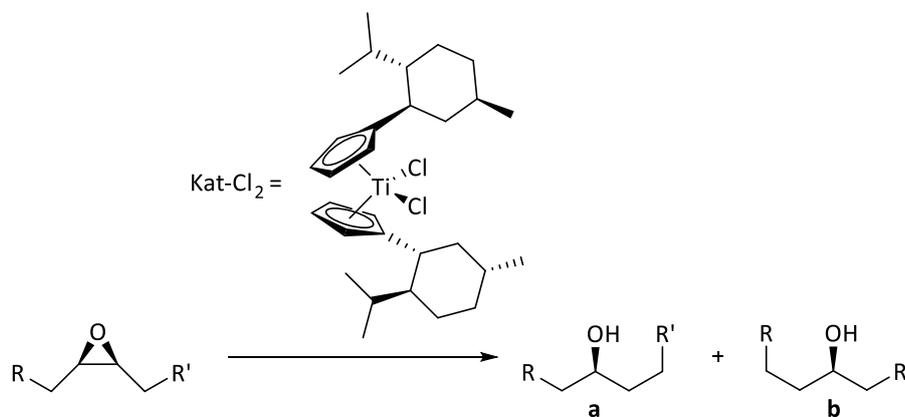


Abbildung 12. Katalysator-kontrollierte Diskriminierung der konstitutionell enantioprenen Bindungen.

Eine REO-Variante wird mit dem *Kagan-Komplex*^[117] durchgeführt. In Tabelle 3 sind Reaktionsvariationen mit unterschiedlichen Resten R am Epoxid gezeigt. Dabei ist ersichtlich, dass der enantiomerenreine Katalysator mit hoher Regioselektivität agiert. Der Austausch des sauerstoffhaltigen Rests gegen einen Alkylrest führt zu einer gegenläufigen hohen Regioselektivität. Hier erfolgt ein sogenannter zweifache asymmetrische Prozess. Das Substrat wird über eine enantioselective Reaktion enantiomerenangereichert erzeugt. Eine weitere enantioselective Reaktion mit diesem Substrat führt zu einer weiteren Anreicherung des gewünschten Enantiomers über den bevorzugten Reaktionsweg. Ein Rechenbeispiel folgt in Kapitel 1.7.3. Ein Nachteil der gezeigten Beispiele ist die schwierige Trennung der beiden Regioisomere.

Tabelle 3. REO einiger Beispiele mit Ausbeuten und Selektivitäten.^[114]



	Substrat	<i>e.r.</i> Substrat	Ausbeute	a:b	<i>e.r.</i> Produkt
1	R = <i>n</i> Bu, R' = CH ₂ CO ₂ ^t Bu (5 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)	94:6	77%	86:14	99:1
2	R = <i>n</i> Hexyl, R' = CH ₂ CO ₂ ^t Bu (5 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)	94:6	73%	82:18	99:1
3	R = <i>n</i> Bu, R' = Me (4 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	94:6	82%	84:16	0.5:99.5
4	R = <i>n</i> Pentyl, R' = Me (4 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)	87:13	89%	83:17	0.5:99.5

Ein Vorteil der Titan-Katalyse ist die reduktive Epoxidöffnung in Ein-Elektronen-Schritten (SET, engl. *single electron transfer*). Im Vergleich mit der Desymmetrisierung von *meso*-Epoxiden nach *Jacobsen* aus Kapitel 1.6.1 unterliegt die REO mittels Titan-Katalyse nicht den Nachteilen eines S_N2-Mechanismus. Diese ergeben sich einerseits daraus, dass bei einer S_N2-Reaktion keine sterisch anspruchsvollen Nucleophile

verwendet werden können. Andererseits ist der Verlauf der S_N2 -Reaktion Abhängig von der Stabilisierung der Substituenten am beteiligten Kohlenstoffatom.

In Abbildung 13 sind die möglichen Produkte einer REO über einen S_N2 -Mechanismus gezeigt.^[114] Das jeweilige Substrat-Enantiomer wird an einer der beiden konstitutionell enantiotopen Positionen vom Nukleophil geöffnet. Bei strenger Katalysatorkontrolle sollte die Selektivität dieses Schrittes bei 100% liegen. Ist die Reaktion weniger selektiv, so kommt es bei Verwendung eines Substrat-Enantiomers zur Ausbildung zweier Produkte. Besteht das Substrat nicht ausschließlich aus einem Enantiomer, so findet parallel die gleiche Reaktion am anderen Substrat-Enantiomer statt. Zusammengenommen sind vier Produkte aus dieser Reaktion möglich.

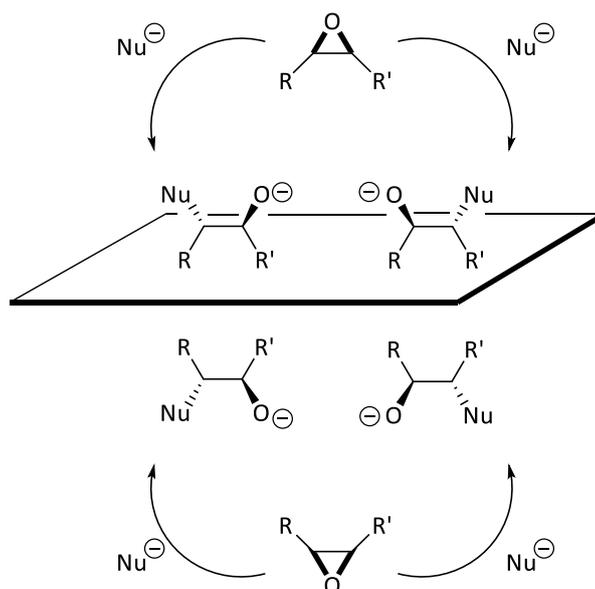


Abbildung 13. Konzept der katalytischen REO über einen S_N2 -Mechanismus.

Im Grunde genommen ist die, in Kapitel 1.6.1 beschriebene, Desymmetrisierung eine Unterkategorie einer REO. Da sich aufgrund der gleichen Reste am Epoxid die Anzahl an möglichen Substraten auf eins reduziert.

1.7.3 Analyse einer regiodivergenten Reaktion

Die Anreicherung eines Enantiomers über den zweifachen asymmetrischen Prozess wurde bereits in Kapitel 1.7.2 erwähnt. In Abbildung 14 ist ein Rechenbeispiel einer solchen Anreicherung gezeigt und wie, trotz nicht vollständiger Enantioselektivität, am Ende nahezu optisch reine Produkte erhalten werden können. Die Bedeutungen für S, P und Q sind gleichbleibend zu den Erklärungen in Kapitel 1.7 *Regiodivergenz*.

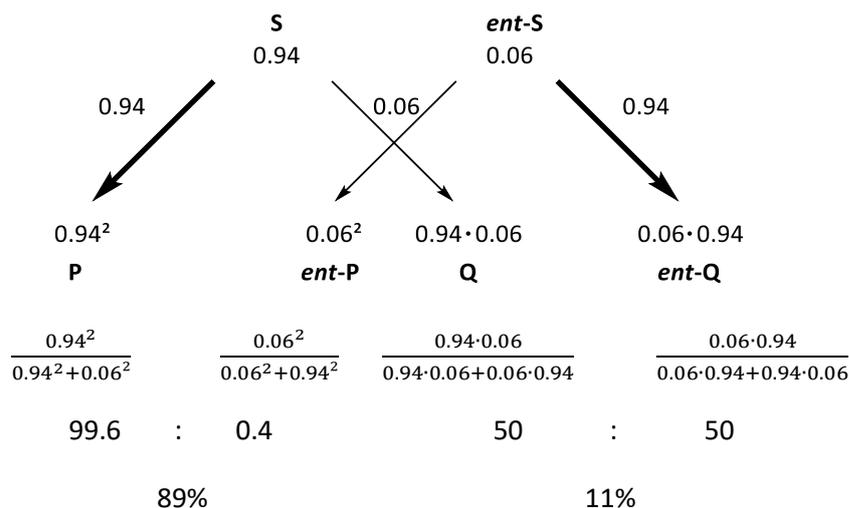


Abbildung 14. Analyse einer katalysator kontrollierten, regiodivergenten Reaktion.

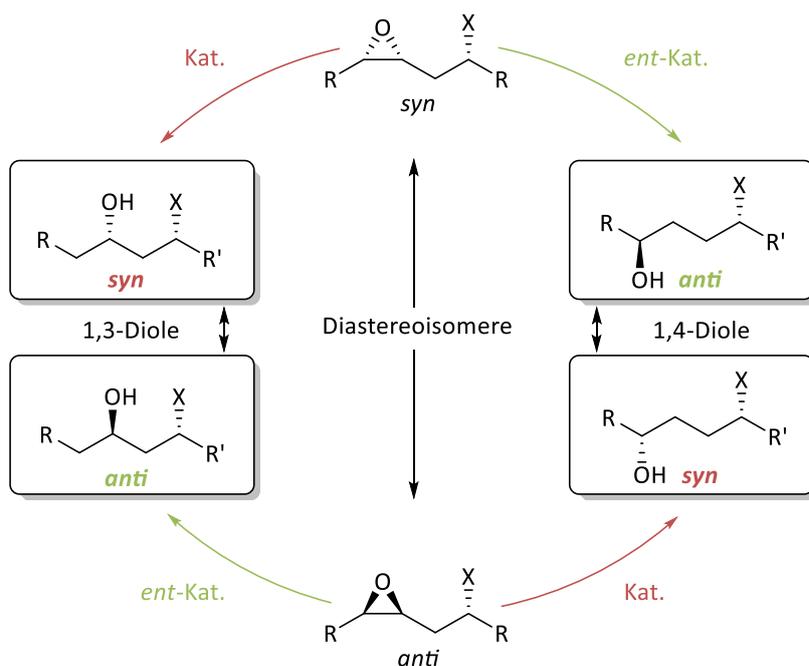
Ein enantiomeren-angereichertes Substrat **S** mit einem Enantiomerenverhältnis (*e.r.*) von 94:6 wird in einer regiodivergenten Reaktion mit einem enantiomerenreinen Katalysator umgesetzt. Angenommen die Reaktion verläuft rein katalysator kontrolliert und die Selektivität ist unabhängig vom Substrat, dann ist von einer Enantioselektivität 94:6 der Produkte auszugehen. Damit reagiert **S** mit der quadratischen 94%-igen Selektivität zum Produkt **P**. *ent-S* reagiert mit der quadratischen 6%-igen Selektivität zum Produkt *ent-P*. Die Ermittlung des neuen Enantiomerenverhältnisses von **P** zu *ent-P* ergibt einen *e.r.* von 99.6:0.4, was einem Enantiomerenüberschuss (*e.e.*) von >99% entspricht. Die Synthese des Nebenprodukts **Q** verläuft mit gegenläufigen Enantioselektivitäten und resultiert daher in einem 50:50 Enantiomerenverhältnis. Das Ausbeutenverhältnis der beiden Regioisomere entspricht maximal 89% zu 11%.

Werden die Selektivitäten der REO aus Tabelle 3 mit dem theoretischen Rechenbeispiel aus Abbildung 14 verglichen, wird für die Beispiele 3 und 4 mit einem *e.r.* 99.5:0.5 annähernd die maximale Selektivität erhalten.

1.7.4 Regiodivergente Epoxidöffnungen 2.0 und 3.0

Nach den Pionierarbeiten von *Fan* als Teil der Arbeitsgruppe von *Gansäuer*, wurde das Konzept der REO auf funktionalisierte Epoxide erweitert. Hydroxyfunktionalisierte Epoxide bilden Vorläufer für Polyole. Halogenierte Epoxide sind für die Synthese halogenhaltiger Alkohole relevant. Beide Motive sind häufig vorkommende Bausteine in der Natur- und Wirkstoffsynthese.^[118,119] Das Ziel von *Funken* war die regio- und stereoselektive Synthese von 1,3- und 1,4-difunktionalisierten Strukturmotiven.^[115] Als Funktionalisierungen wurden Hydroxy- und Alkoxygruppen, Halogene und ein Triazolderivat verwendet.

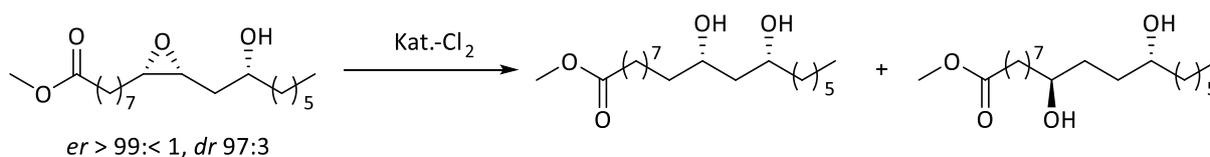
Der Zugewinn an struktureller Diversität bedeutet gleichzeitig eine zusätzliche Herausforderung für die REO. Wie in Schema 14 gezeigt, führt die regiodivergente Reaktion der Diastereomerenmischung der funktionalisierten Epoxide zu vier möglichen Regio- sowie Stereoisomeren. Im Falle, dass das Substrat nicht enantiomerenrein vorliegt, entstehen zusätzlich die jeweiligen Enantiomere der Verbindungen und es sind insgesamt acht Produkte möglich.



Schema 14. Synthese aller möglichen Regio- und Stereoisomere von 1,3- und 1,4-funktionalisierten Produkten, ausgehend von enantiomerenreinen Substraten, mittels REO.^[115]

Für ein besseres Verständnis der REO zu 1,3- und 1,4-Diolen sind in Tabelle 4 und 5 exemplarisch Beispiele mit *syn*- und *anti*- β -Hydroxyepoxiden aufgeführt. In Tabelle 4 reagiert das *syn*- β -Hydroxyepoxid mit Kat.-Cl₂ (Tabelle 3) regioselektiv zum *syn*-1,3-Diol, während es mit *ent*-Kat.-Cl₂ zum *anti*-1,4-Diol reagiert. In beiden Fällen werden hervorragende Ausbeuten von $\geq 88\%$ erhalten.^[115]

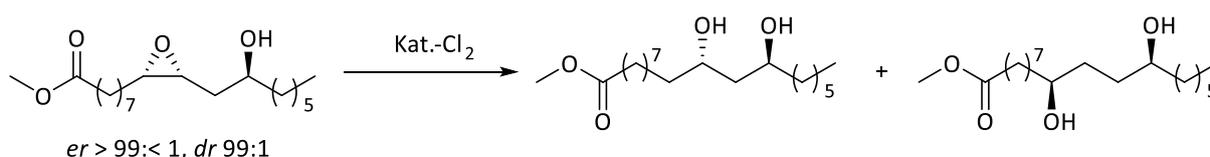
Tabelle 4. REO eines *syn*- β -Hydroxyepoxids zum 1,3-Diol und 1,4-Diol.^[115]



	Katalysator	Ausbeute	1,3:1,4
1	Kat.-Cl ₂	91%	99:1
2	<i>ent</i> -Kat.-Cl ₂	88%	1:99

Beim *anti*- β -Hydroxyepoxid aus Tabelle 5 ist die absolute Konfiguration des Epoxids unverändert zum *syn*- β -Hydroxyepoxid aus Tabelle 4. Bei einer rein katalysatorkontrollierten Reaktion sollte somit die Regioselektivität der Epoxidöffnung, mit der aus Tabelle 4 übereinstimmen. Entsprechend den zu erwartenden Ergebnissen, wird aus dem *anti*- β -Hydroxyepoxid mit Kat.-Cl₂ selektiv das 1,3-Diol in *anti*-Stellung gebildet. Mit dem *ent*-Kat.-Cl₂ wird das andere Regioisomer, das 1,4-Diol in *syn*-Stellung, erhalten.

Tabelle 5. REO eines *anti*- β -Hydroxyepoxids zum 1,3-Diol und 1,4-Diol.^[115]



	Katalysator	Ausbeute	1,3:1,4
1	Kat.-Cl ₂	86%	99:1
2	<i>ent</i> -Kat.-Cl ₂	85%	1:99

Aus diesen Ergebnissen folgt, dass die Regioselectivität der Epoxidöffnung ausschließlich über die absolute Konfiguration des *Kagan*-Komplexes (Kat.-Cl₂ und *ent*-Kat.-Cl₂) gesteuert wird. Die Konfiguration der Hydroxygruppe hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die REO. Über die gezielte Wahl des Substrats (*er* und *dr*) können jeweils beide Diastereomere des 1,3- und 1,4-Diols in stereoisomerenreiner Form erhalten werden. Ergänzend ist zu erwähnen, dass diese Reaktionen auch mit Mischungen von Diastereomeren (50:50, *syn*:*anti*) durchgeführt werden können. Dabei sollte sich die Reaktion ähnlich eines Racemats in einer REO verhalten. Analog zur Racematspaltung werden in einer diastereodivergenten Reaktion die Diastereomere voneinander getrennt.

Die Arbeiten von *Mühlhaus* erweiterten das Eduktspektrum der REOs schließlich um Amin-funktionalisierte Epoxide. Durch den Einsatz dieser Art von Epoxiden wurde der stereoselektive Aufbau von Indolin- sowie THQ-Strukturen (engl. *tetrahydroquinoline*, kurz THQ) ermöglicht.^[113] Die Anwendung des *Kagan*-Komplexes in den REOs der pseudo-*meso*-Epoxide von *Fan* und in der Synthese von 1,3- und 1,4-Diolen von *Funken* führte zum Erfolg. Daher lag es nahe, dass das erfolgreich ausgearbeitete Konzept weitergeführt und mit einer atomökonomischen C-C Bindungsknüpfung kombiniert wurde (Abbildung 15).^[113]

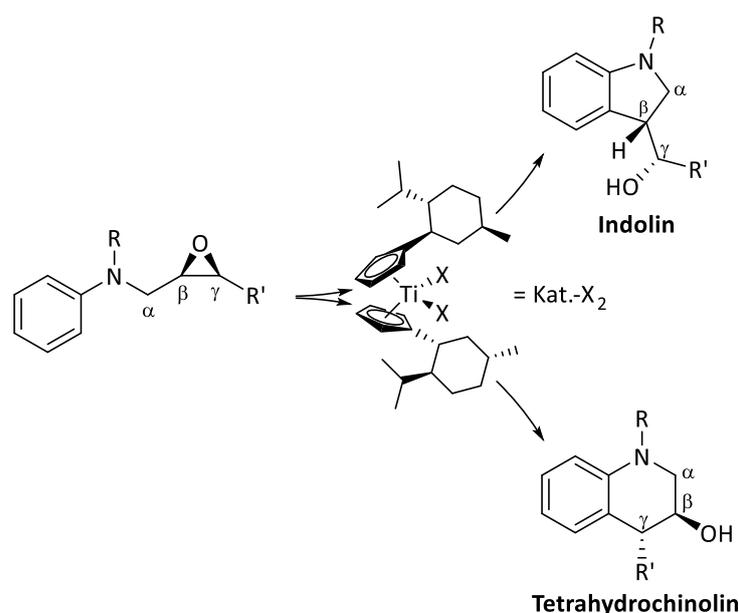
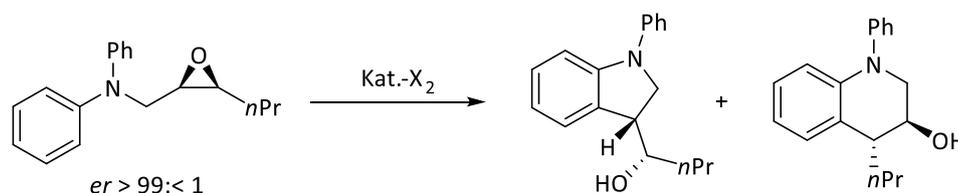


Abbildung 15. REO mit anschließender radikalischer aromatischer Substitution (REO-ArS_R) zum Indolin bzw. Tetrahydrochinolin (THQ).

Der enantiomerenreine Epoxidvorläufer wird in einer REO umgesetzt und anschließend erfolgt eine radikalische aromatische Substitution (REO-Ar_SR) an den aromatischen Rest (Abbildung 15). Die bereits in Abbildung 12 beschriebene Diskriminierung einer der beiden Epoxidbindungen, führt zu einer regioselektiven Homolyse. Wird das Radikal β-ständig zum Stickstoff erzeugt, führt die anschließende Arylierung zum Indolin-Produkt. Wird das Radikal γ-ständig zum Stickstoff erzeugt, resultiert die Arylierung im Aufbau eines THQ-Gerüsts.

Tabelle 6. REO und anschließende Arylierung eines Epoxidvorläufers zum Indolin bzw. THQ.^[113]



	Katalysator	iso. Ausbeute [%]	<i>r.r.</i> (Indolin:THQ) ^a	<i>d.r.</i> ^a
1	<i>ent</i> -Kat.-Cl ₂	72 (Indolin)	90:10	> 99:< 1
2	Kat.-Cl ₂	-	7:93	67:33
3	Kat.-(OTs) ₂	73 (THQ)	6:94	90:10

^aProdukt- und Diastereomerenverhältnis über ¹³C-NMR Spektroskopie bestimmt.

Der *N*-Phenyl-Epoxidvorläufer wird in Tabelle 6 in Eintrag 1 mit *ent*-Kat.-Cl₂ umgesetzt. Das Indolin wird mit einem Regioselektivitätsverhältnis (*r.r.*) von 90:10 gebildet. Die isolierte Indolinausbeute beträgt 72% mit einem *d.r.* von > 99:< 1. Im zweiten Eintrag wird das Substrat mit dem anderen Enantiomer des Katalysators Kat.-Cl₂ umgesetzt. Falls die Reaktion rein katalysator kontrolliert verläuft, ist das gleiche Ergebnis bezüglich der Regio- und Diastereoselektivität, nur mit THQ als Hauptprodukt, wie in Eintrag 1 zu erwarten. Obwohl die Reaktion mit einer ausgezeichneten Regioselektivität von 93:7 verläuft, sinkt der *d.r.* auf 76:24. Wird dagegen das Substrat mit Kat.-(OTs)₂ umgesetzt, wird nicht nur THQ regioselektiv mit 94:6 gebildet, sondern auch mit einem deutlich besseren *d.r.* von 90:10. Bei allen Regio- und Diastereoisomeren handelt es sich um enantiomerenreine Verbindungen.

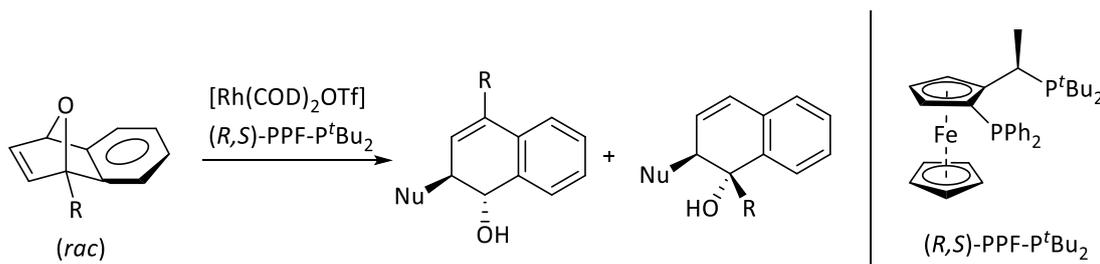
Die Stereoselektivität wird in der Regel auf die chirale Umgebung des Liganden bezogen. Dieses Beispiel zeigt allerdings deutlich, dass der Anioneneffekt der Liganden am Katalysator [-Cl₂ bzw. -(OTs)₂] und damit die elektronischen Eigenschaften des Katalysators maßgeblich für die Diastereoselektivität sind.^[113]

1.7.5 Regiodivergente Ringöffnung von oxabicyklischen Alkenen

Bei den bisher aufgeführten Beispielen liegt der Fokus auf regiodivergenten Synthesen von enantiomerenreinen bzw. -angereicherten Substraten. Allerdings sind die Vorteile einer regiodivergenten Reaktion an Racematen nicht zu unterschätzen. Ausgehend von einem Racemat, das eventuell präparativ leichter zugänglich ist, können mit einem Syntheseschritt zwei konstitutionell unterschiedliche enantiomeren-angereicherte Verbindungen gewonnen werden. In Kapitel 2.8.1 werden einige regiodivergente Reaktionsbeispiele des Promotionsprojekts an Racematen diskutiert. Im Folgenden (Tabelle 7) wird ein Beispiel regiodivergenter Katalyse an Racematen aus der Gruppe von *Lautens* betrachtet. Während es sich in Kapitel 1.6.2 um die desymmetrisierende Ringöffnung von *meso*-Alkenen

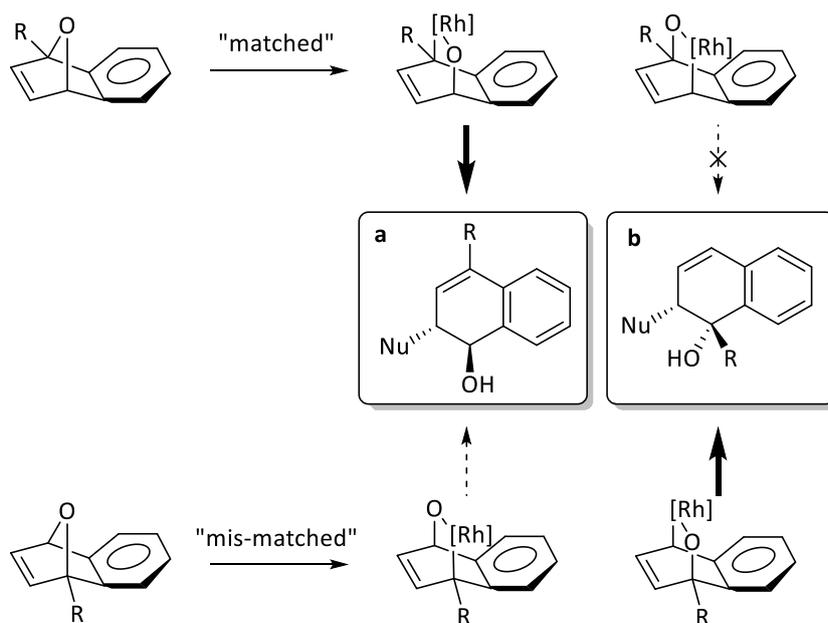
handelt, zeigt das folgende Beispiel eine regiodivergente Ringöffnung. Bei den Produkten handelt es sich um substituierte Hydroxy-dihydronaphthalene. Dafür wurde die asymmetrische Ringöffnung (engl. *asymmetric ring opening*, kurz ARO) an einem oxabicyklischen Alken mit Hilfe eines Rhodium-Präkatalysators und einem chiralen Liganden untersucht.^[120,121] Vorangehende Untersuchungen an enantiomeren-angereicherten Substraten zeigten eine Abhängigkeit der Regioselektivität von der absoluten Konfiguration des Liganden. Um die Reaktion mechanistisch zu durchdringen, wurden racemische Oxabicyklen mit unterschiedlichen Resten am Brückenkopf mit verschiedenen Nukleophilen untersucht.

Tabelle 7. Regiodivergente Rh-katalysierte Ringöffnung an racemischen oxabicyklischen Alkenen.¹¹⁷



	R	Nukleophil	Ausbeute a [%]	<i>e.e.</i> [%]	Ausbeute b [%]	<i>e.e.</i> [%]
1	CH ₃	Et ₂ NH	48	79	35	>99
2	CH ₃	PhNHCH ₃	43	80	35	>99
3	CH ₂ Ph	Et ₂ NH	37	91	32	>99

Schema 15 gibt mechanistische Hinweise auf die erhaltenen Ausbeuten und Selektivitäten. Die Ergebnisse sprechen für eine *matched* / *mis-matched* Reaktionsführung während der oxidativen Insertion des Rh-Katalysators in die C-O-Bindung. Reagiert **R** mit dem in Tabelle 7 angegebenen Katalysator, so liegt ein *matched*-Fall vor, da sowohl das Substrat als auch der Katalysator die Spaltung derselben C-O-Bindung bevorzugen. Dies schließt im *matched*-Pfad die Synthese von Produkt **b** aus und es wird ausschließlich Produkt **a** mit einer höheren Ausbeute gebildet. Reagiert das **S**-Enantiomer, so werden von Substrat und Katalysator verschiedene Bindungen bevorzugt und es liegt ein *mis-matched*-Fall vor. Während der Substrat-kontrollierte, weniger bevorzugte Reaktionspfad zum Produkt **a** (in diesem Fall zu **ent-a**) führt, führt der bevorzugte Katalysator-kontrollierte Reaktionspfad zum Produkt **b**. Da aus einem racemischen Gemisch die Produkte **a** und **ent-a** gebildet werden, liegt hier eine Enantiomerenmischungen (siehe *e.e.* 79-91%) vor. Die Bildung von Produkt **b** geht ausschließlich aus einem Enantiomer hervor und wird daher auch als einzelnes Enantiomer erhalten.

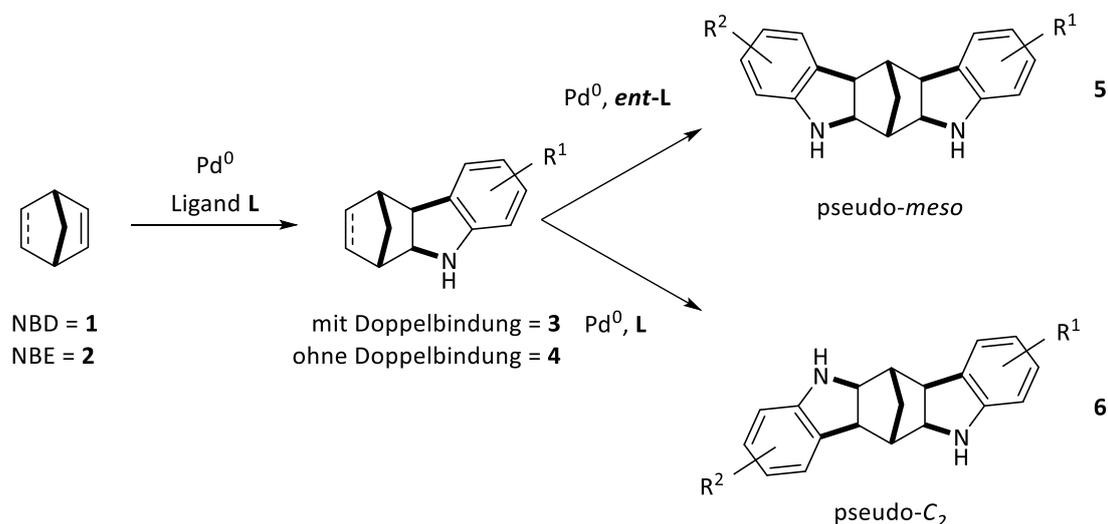


Schema 15. Mechanistische Überlegungen zu den erhaltenen Selektivitäten.^[120]

Bei diesem Beispiel handelt es sich um ein gutes Beispiel einer parallelen Racematspaltung auf der Basis einer ARO. Aus einem Syntheseschritt werden zwei konstitutionell unterschiedliche Hydroxydihydronaphthalene hergestellt, die chromatographisch einfach zu trennen sind und enantiomerenangereichert bzw. enantiomerenrein sind. Allerdings wurden Ausbeutenverluste nicht näher diskutiert, sodass eine Aussage über den regiodivergenten Verlauf der Reaktion nicht möglich ist.

2 Spezieller Teil - Carboaminierung

In der vorliegenden Arbeit wurde sich mit der Entwicklung einer Palladium-katalysierten Carboaminierung beschäftigt (Schema 16).^[122] Als Vorbild diente dabei die racemische Pd-katalysierte Carboaminierung an Norbornadien (**1**) und Norbornen (**2**) von *Catellani*.^[123] Im Laufe dieser Arbeit gelang es dabei die Reaktion von *Catellani* zu einer enantioselektiven, Pd-katalysierten, intermolekularen Carboaminierung an **1** und **2** weiter zu entwickeln.



Schema 16. Enantioselektive Pd-katalysierte intermolekulare Carboaminierung an Norbornen (NBE) bzw. Norbornadien (NBD).

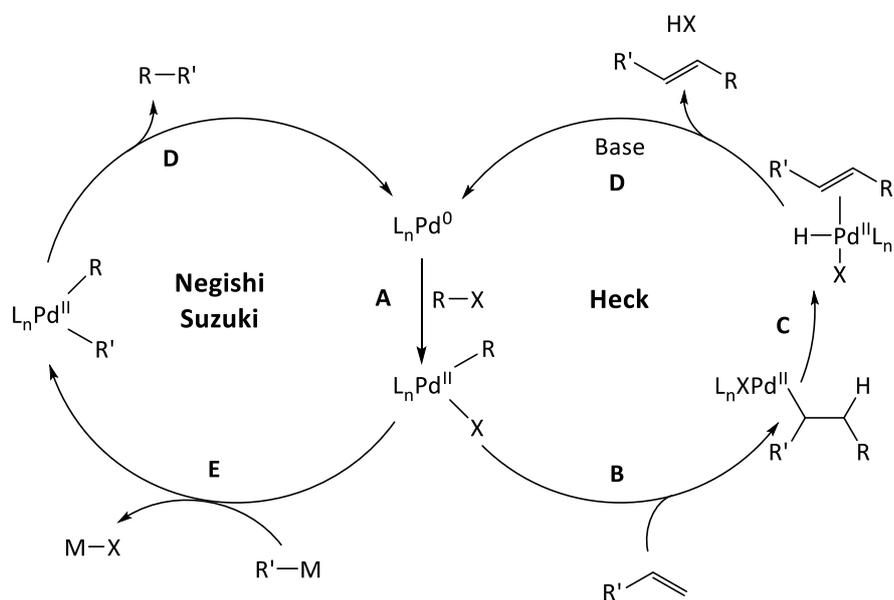
Ein Ausschnitt der aktuellen Literatur zu ähnlichen Strategien wird in Kapitel 2.4.2 *Intermolekulare Carboaminierung* gegeben. Für diese Art der Reaktionsführung spielt die Palladiumkatalyse eine maßgebliche Rolle, weswegen im Weiteren auf diese im Detail (Kapitel 2.1 *Palladiumkatalyse*) eingegangen wird. Des Weiteren wird die regiodivergente Reaktionsführung der Carboaminierung am Beispiel der zuvor synthetisierten Indolinderivate **3** und **4** untersucht. Die daraus resultierenden Produkte sind optisch reine Bis-Indoline, deren Strukturmotiv, bis auf die Ausnahme von *Wang*^[124], nicht veröffentlicht wurde. Durch den modularen Aufbau und die Generierung unterschiedlicher Produkte mit weiteren Funktionalisierungsmöglichkeiten (engl. *branching points*) aus einzelnen Syntheseschritten sind es sogenannte Verzweigungsreaktionen, die sich in der diversitäts-orientierten Synthese (DOS) eignen.

2.1 Palladiumkatalyse

2.1.1 C-C-Bindungsknüpfung

Die Bedeutung atomökonomischer Reaktionen und nachhaltiger Chemie könnte derzeit kaum größer sein. Dennoch ist die Verwendung von Edelmetallen aus der homogenen Katalyse in der Wirkstoff- oder Spezialchemieherstellung nicht wegzudenken.^[125] In den ersten zehn Jahren dieses Jahrhunderts wurden die Fortschritte auf dem Feld der homogenen Katalyse dreifach mit dem Nobelpreis belohnt. Der Chemienobelpreis 2001 wurde dabei an die, in bereits Kapitel 1.2 erwähnten, Herren *Knowles*, *Noyori* und *Sharpless* für deren Arbeit an chiralen katalytischen Hydrierungsreaktionen (Rh & Ru) und für chirale

katalytische Oxidationsreaktionen vergeben.^[61,62,126] Im Jahr 2005 bekamen *Chauvin*^[127], *Grubbs*^[128] und *Schrock*^[129] den Nobelpreis für ihren Beitrag zur Entwicklung der Alkenmetathesereaktionen (Ru & Ta). 2010 wurden schließlich *Heck*^[130], *Negishi*^[131] und *Suzuki*^[132] für ihre Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen^[133] geehrt, die jetzt im Folgenden näher betrachtet werden.



Schema 17. Allgemeine Reaktionsmechanismen einer Negishi, Suzuki und Heck Kreuzkupplung.^[133]

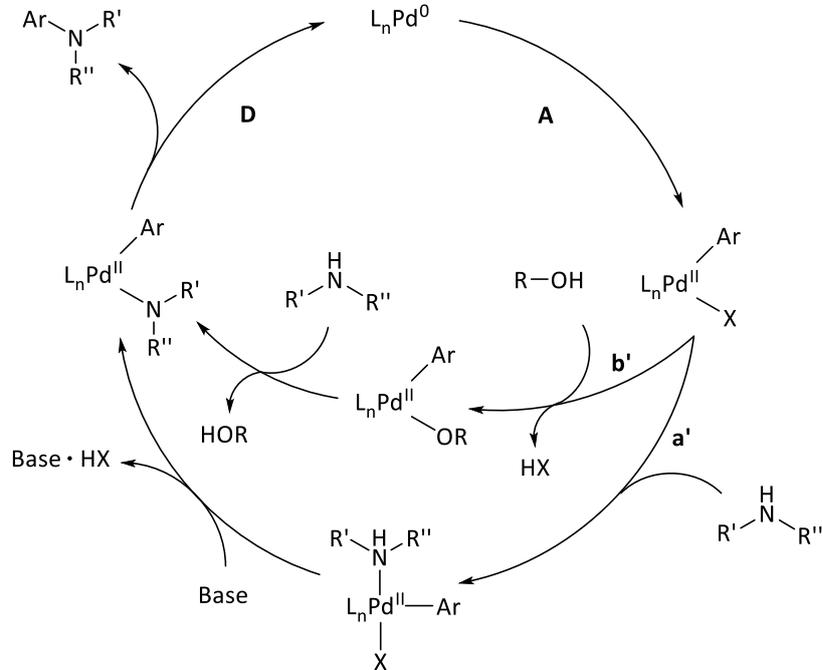
Schema 17 gibt ein allgemeines Verständnis für die Mechanismen der Nobelpreischemie wieder. Im Detail unterscheiden sich die Reaktionsmechanismen selbstverständlich, wobei die *Negishi*- und *Suzuki*-Kupplung nach dem gleichen Prinzip verlaufen. Beiden Mechanismen liegt zunächst die oxidative Insertion **A** durch die katalytisch aktive Pd⁰-Spezies zu Grunde. Bei der *Heck*-Reaktion folgt eine *syn*-Insertion **B**, die auch 1,2-Insertion oder Carbopalladierung genannt wird. Eine Rotation der C_α-C_β-Achse geht der *syn*-β-Hydrideliminierung **C** voraus, die für die Eliminierung des Produkts notwendig ist. Die reduktive Eliminierung **D** führt zur Freisetzung des Produkts und zum basengebundenen Halogenwasserstoff. Eine *Heck*-Reaktion führt mit akzeptorsubstituierten Olefinen zu *trans*-substituierten Doppelbindungen.

Im Mechanismus von *Negishi* und *Suzuki* folgt auf die oxidative Insertion (**A**) eine Transmetallierung **E**, über die ein organischer Rest ans Palladium übertragen wird. Die anschließende reduktive Eliminierung **D** führt zur Produktfreisetzung. In einer *Negishi*-Kupplung wird der zu übertragende organische Rest über Zinkorganyle transportiert. Die *Suzuki*-Kupplung verwendet hierfür Organoborane.

Die Verwendung dieser und weiterer Kreuzkupplungsreaktionen ist in der Wirkstoffsynthese weit verbreitet, da unterschiedliche Hybridisierungen am zu verknüpfenden Kohlestoff vorliegen können und die Reaktionen unterschiedliche Toleranzen gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen.^[125,134,135] Das Feld der Pd-katalysierten Kreuzkupplungen ist jedoch so umfangreich, das hier auf keine weiteren Beispiele und Anwendungen eingegangen wird. Einen aktuellen Überblick über weitere Kreuzkupplungen und deren Anwendungen, wie z.B. *Hiyama*-, *Kumada*- und die *Stille*-Kupplung sind in der gegebenen Quelle zu finden.^[136]

2.1.2 C-N-Bindungsknüpfung

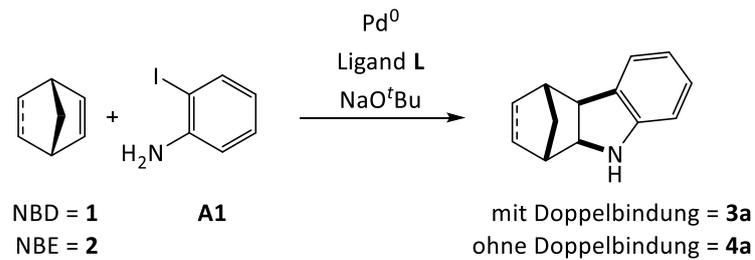
Neben der Synthese von C-C-Bindungen besitzt auch die Knüpfung von C-N-Bindungen eine immense Relevanz in der organischen Synthese.^[137] Dabei gibt es eine Vielzahl an Reaktionen für C-N-Bindungsknüpfungen.^[138] Im Folgenden soll dabei auf den Pd-katalysierten Mechanismus nach *Buchwald* und *Hartwig* (Schema 18) eingegangen werden.^[139,140]



Schema 18. Mechanismen einer *Buchwald-Hartwig-Aminierung*.^{[77],[139,140]}

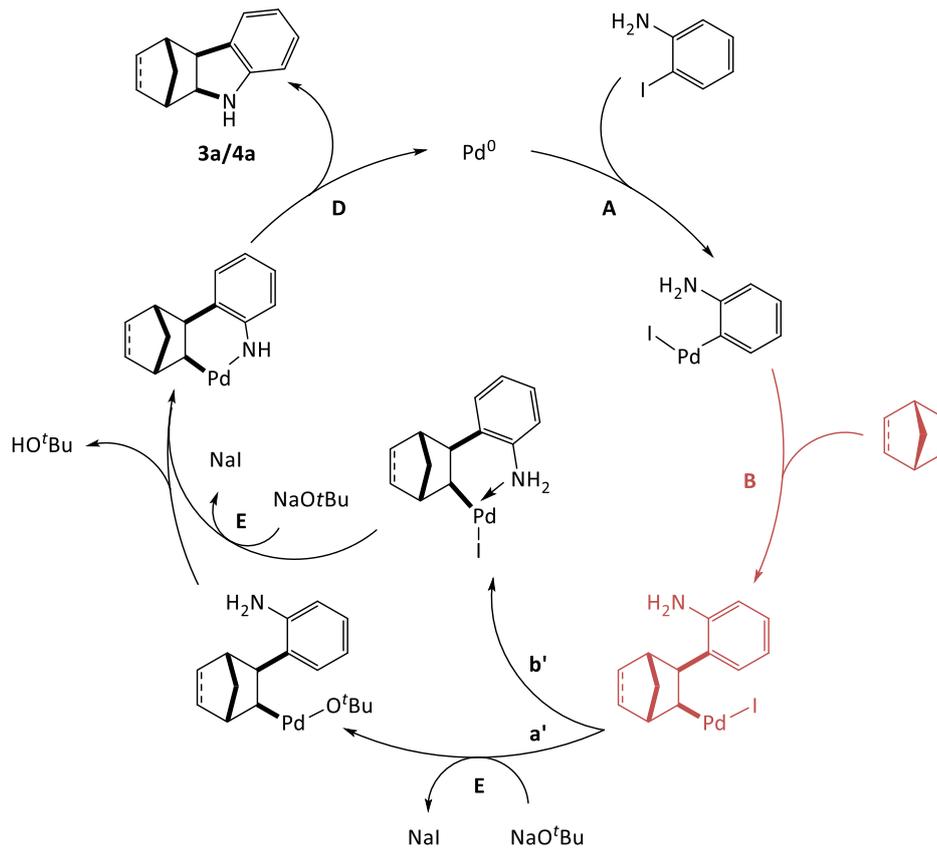
Mechanistisch betrachtet unterscheidet sich der Reaktionsverlauf kaum von den C-C-Kreuzkupplungen. Die katalytisch aktive Pd⁰-Spezies insertiert oxidativ in ein Arylhalogenid (**A**), anschließend koordiniert das Amin ans Palladium (Reaktionsweg **a'**). Die Protonierung des Halogens durch das Amin führt zur Freisetzung des basengebundenen Halogenwasserstoffs. Ein Alkoxid-vermittelter Weg **b'** führt über eine Palladium-Alkoxy-Zwischenstufe. Die Protonierung des Alkoxy-Rests durch das Amin führt zum Palladium-Amin, das über eine reduktive Eliminierung **D** zum Produkt und in der Regeneration der katalytisch aktiven Spezies resultiert. Die häufigste Nebenreaktion ist die β -Hydrideliminierung des Palladium-Amins und die damit einhergehende Bildung eines Imins.

Der *Buchwald-Hartwig-Mechanismus* wird nun mit der Kernreaktion dieser Arbeit, der Palladium-katalysierten Carboaminierung aus Schema 16, verglichen. Wie in Schema 19 vereinfacht dargestellt, werden bei der in der Arbeit entwickelten Carboaminierung ein Palladium-Präkatalysator, ein Ligand und Natrium*tert*butanolat als Base verwendet.



Schema 19. Vereinfachte Darstellung der Pd-katalysierten Carboaminierung.

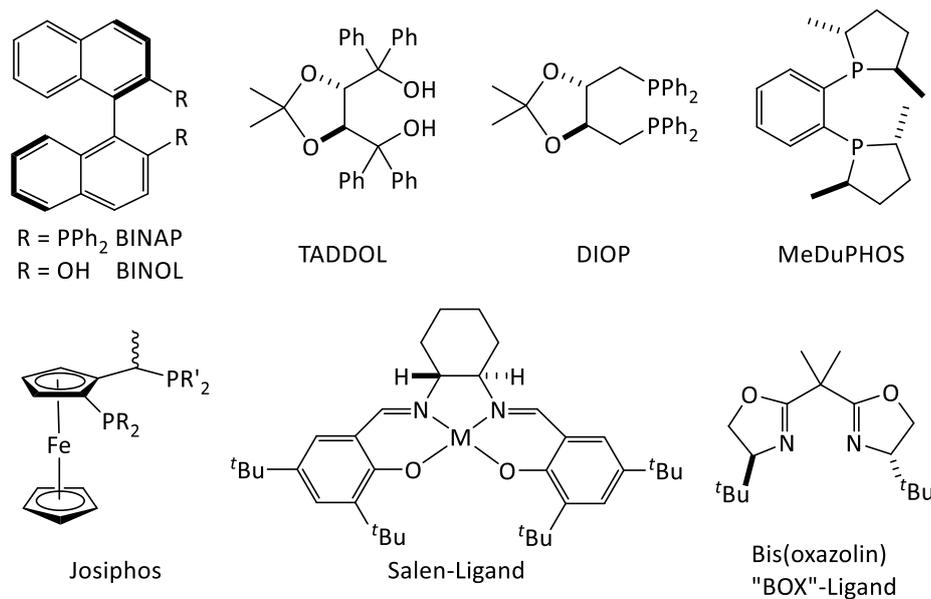
Wie im vorgeschlagenen Mechanismus in Schema 20 abgebildet, ist die Reaktion eine Kombination aus einer *Buchwald-Hartwig*-Aminierung und einer *Heck*-Reaktion. Aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit erfolgte die Darstellung des Palladiumkatalysators ohne den Liganden. Die Katalyse beginnt mit der oxidativen Insertion **A** des Palladiums in die Iod-Arylbindung. Danach folgt eine Carbopalladierung **B**, in rot dargestellt, die Teil einer *Heck*-Reaktion ist. Allerdings bleibt die anschließende Rotation um die C_α - C_β -Bindung aufgrund der starren Struktur Norbornens (*Bredtsche* Regel^[123]) aus und die damit verbundene *syn*- β -Hydrideliminierung kann nicht stattfinden. Auch in dieser Reaktion sind die zwei möglichen Reaktionswege dargestellt. Reaktionsweg **b'** führt über eine Koordination des Stickstoffs ans Palladium und über eine darauffolgende Transmetallierung **E** zum sechs-gliedrigen Heterozyklus. Über den alternativen Weg **a'** kommt es zuerst zu einer Transmetallierung **E** und anschließend zu einer Säure-Base-Reaktion zu einem Pd-Heterozyklus. Die reduktive Eliminierung **D** führt zur Freisetzung des Produkts **3a/4a** und zur Regeneration des Katalysators. Im Basenscreening für Pd-katalysierte Aminierungen von *Hartwig* wurden durch die Verwendung von Natrium*tert*butanolat die besten Ausbeuten erzielt. Daher wurde auch im Folgenden Natrium*tert*butanolat als eine der ersten Basen verwendet.^[141]



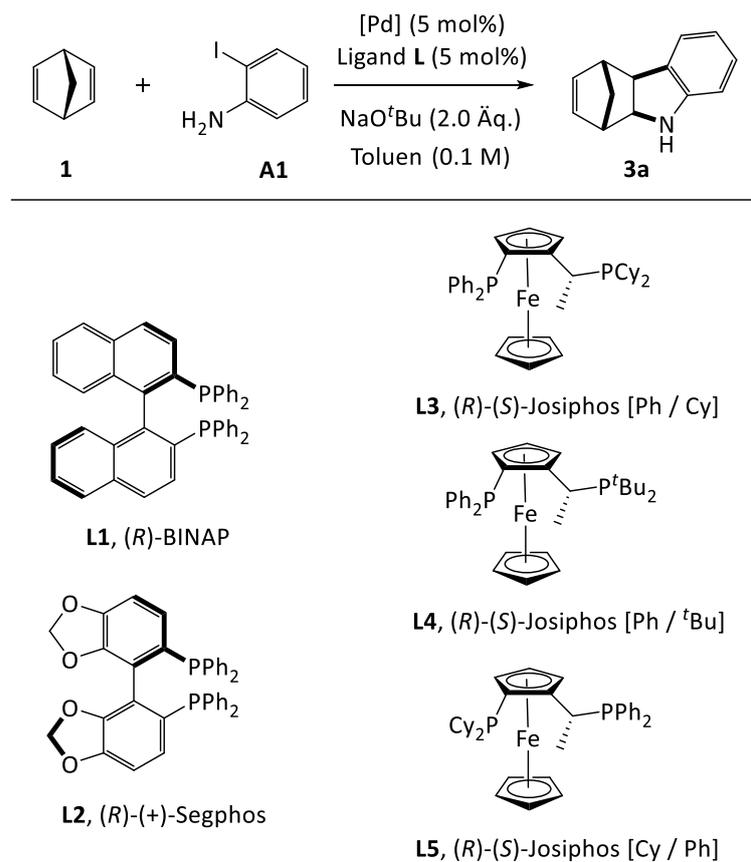
Schema 20. Vorgeschlagener Mechanismus der Pd-katalysierten Carboaminierung an Norbornen bzw Norbornadien.

2.2 Privilegierte Liganden

Die, bereits in der Einleitung diskutierten, fundamentalen Leistungen in der asymmetrischen Katalyse sind maßgebend für die Erforschung und Weiterentwicklung weiterer effizienter Katalysatorsysteme. Durch die industrielle Automatisierung und das Hochdurchsatz-Screening (engl. *high throughput screening*, kurz HTS) ist es möglich, eine Vielzahl an Katalysatorsystemen auf ihre Selektivität zu untersuchen. Bei einer Vielzahl der Untersuchungen kristallisierten sich immer wieder die gleichen Struktur motive der Liganden als vielversprechenden Kandidaten für den Einfluss auf die Selektivität heraus und führen somit zu einem *Hit*. In der Wirkstoffsynthese werden Leitstrukturen, deren Struktur motiv ein breites Spektrum an biologischen Targets aufweisen, als „privilegierte Strukturen“ bezeichnet.^[142] Daran angelehnt werden Liganden, die unabhängig von der Reaktion zu einer stereoselektiven Synthese führen, als „privilegierte Liganden“ bezeichnet.^[143] Durch die Einführung des DIOP-Liganden durch *Kagan*^[144] und die Idee, mit der Verwendung eines C₂-symmetrischen Liganden die konformativen Freiheitsgrade im Metall-Ligand-Komplex und der damit verbunden diastereomeren Übergangszustände zu reduzieren, begann die Überlegenheit solcher Liganden.^[145,146] In Abbildung 16 sind einige Beispiele privilegierter Liganden abgebildet.^{53,[143]}


 Abbildung 16. Beispiele privilegierter Liganden.^{[53],[143]}

Für die Carboaminierung von Iodanilin an Norbornadien wurde von *Funken* ebenfalls ein Screening bezüglich eines geeigneten Katalysator-Liganden-Systems durchgeführt. Die Ergebnisse des Screenings sind in Tabelle 8 aufgeführt und wurden bisher nicht veröffentlicht. Es wurden zwei Präkatalysatoren Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) Pd₂(dba)₃ und Palladium(II)acetat Pd(OAc)₂ und fünf Liganden **L1-5** getestet. Dabei zeigten die axial chiralen Liganden **L1**^[147] und **L2**^[148] mit Pd(OAc)₂ Umsatz, jedoch keine Stereoselektivität. Die planar chiralen Josiphos-Liganden^[149,150] **L3** und **L5** zeigten beide Umsätze, unterschieden sich jedoch stark in ihrer Stereoselektivität bezüglich ihres Substitutionsmusters. **L5** war sowohl in der Ausbeute als auch in der Selektivität vielversprechend und wurde daher weiterhin in der enantioselektiven Carboaminierung verwendet. **L4** zeigte mit beiden Präkatalysatoren keinen Umsatz.

Tabelle 8. Ligandenscreening für die enantioselektive Carboaminierung von *Funken*.


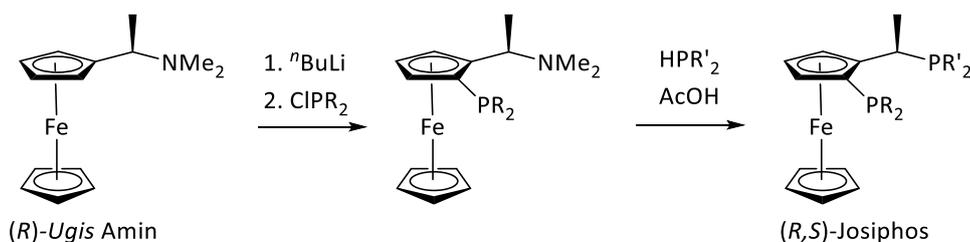
	[Pd]	L	t (h)	T (°C)	Umsatz (%)	Ausbeute (%)	<i>e.r.</i>
1	Pd ₂ (dba) ₃	L1	18	100	-	-c	
2	Pd ₂ (dba) ₃	L2	18	100	-	-c	
3	Pd ₂ (dba) ₃	L3	18	100	-	-c	
4	Pd ₂ (dba) ₃	L4	18	100	-	-c	
5	Pd ₂ (dba) ₃	L5	18	100	-	-c	
6	Pd(OAc) ₂	L1	72	100	100	>95	50:50
7	Pd(OAc) ₂	L2	72	100	100	92	55:45
8	Pd(OAc) ₂	L3	72	100	100	94	80:20
9	Pd(OAc) ₂	L4	72	100	-	-	
10	Pd(OAc) ₂	L5	72	100	>90	85	94:6

Reaktionsbedingungen: 0.5 mmol Norbornadien, 1.5 mmol Iodanilin; Eintrag 6-10 mit 40 mol% H₂O; Umsatz wurde über Dünnschichtchromatographie bestimmt.

2.2.1 Josiphos-Liganden

Die Ferrocenylliganden der Josiphos-Familie sind hier von großer Bedeutung, sodass ich ihnen ein Unterkapitel widme. Die Erfolgsgeschichte der Josiphos-Liganden begann vor allem mit der in Schema 9 vorgestellten asymmetrischen Hydrierung zur Metolachlor-Synthese. Mittels eines chiralen Diphosphan-Liganden, der ein Ferrocen als Rückgrat trägt, wurde die Synthese realisiert. Dies war zu der Zeit

außergewöhnlich, da es sich um keinen C_2 -symmetrischen Liganden handelt und trotzdem eine sehr hohe Enantioselektivität zeigt.^[150] Basierend auf diesem Treffer wurden weitere Josiphos-Derivate untersucht. Die beiden *ortho*-ständigen Positionen weisen unterschiedliche Synthone auf: ein elektrophiles Synthon am Cyclopentadienyl-Kohlenstoffatom und ein nukleophiles Synthon am stereogenen Kohlenstoffatom der Methylgruppe.^[151–153] Dies ermöglicht eine modulare Synthese (Schema 21) der Liganden, was die Platzierung elektronisch und sterisch verschiedener Gruppen erheblich erleichtert. Somit gab es laut der Quelle von *Blaser & Togni*^[150] bis 2011 150 strukturell unterschiedliche Josiphos-Liganden, die vielerlei Anwendung in der Industrie finden.^{[50],[154]}



Schema 21. Modulare Synthese von Josiphos ausgehend von *Ugis Amin*.^[149]

Der erste Josiphos-Ligand seiner Art war **L3** mit $R = \text{PPh}_2$ und $R' = \text{PCy}_2$ und wurde nach dem Chemiker benannt, der ihn herstellte: *Josi Puleo*. Aus traditionellen Gründen wird bei der Benennung der Liganden zuerst die Konfiguration des Stereozentrums und dann die der planaren Chiralität angegeben. Prinzipiell sind alle Stereoisomere der Liganden möglich, aber die Anwendung zeigt, dass nur die Reaktionen mit den *R/S* – und *S/R* – Isomere enantioselectiv sind.^[150]

2.3 Addition an Norbornen und Norbornadien

Norbornen und Norbornadien sind gespannte Olefine, die aufgrund ihrer Ringspannung von etwa 20 kcal mol^{-1} für Norbornen und etwa 30 kcal mol^{-1} für Norbornadien beliebte Substrate für Alkenadditionen darstellen.^[155,156]

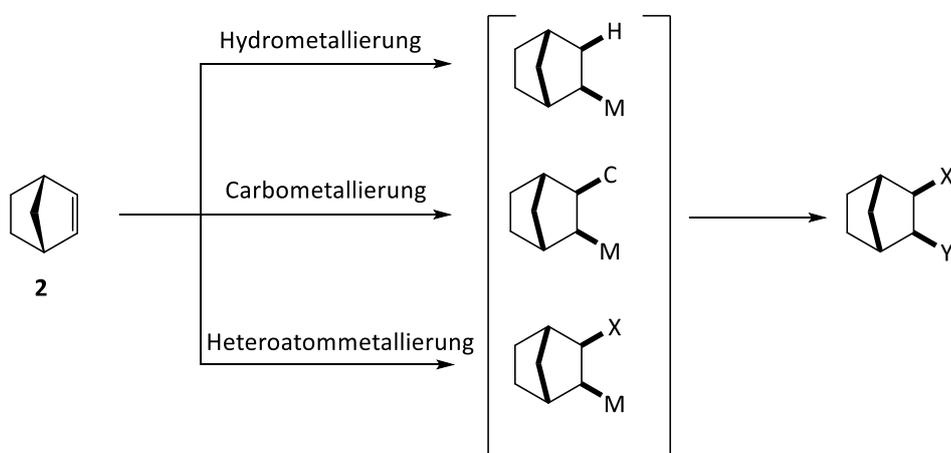
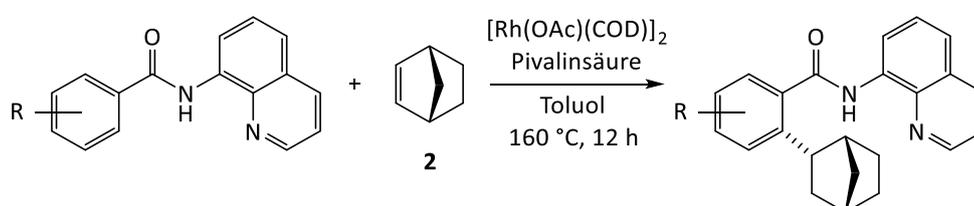


Abbildung 17. Exo-Selektivität verschiedener Additionsreaktionen.^[157]

Unabhängig davon ob eine Additionsreaktion über eine Hydrometallierung, eine Carbometallierung oder eine Heteroatom-Metallierung abläuft, sind die resultierenden Produkte in der Regel *exo*-diastereoselektiv (Abbildung 17).^[157] Eine mögliche Erklärung liefern Rechnungen von *Nishihara*, die die *exo*-Selektivität einer Addition einer Cyanogruppe und eines Esterrests an Norbornen und Norbornadien untersuchten. Die kleinere Methylenebrücke führt zu geringeren sterischen Wechselwirkungen als die Ethenbrücke. Des Weiteren werden zwar geringe, aber nicht vernachlässigbare Wasserstoffbrückenbindungen angenommen, die zu einer 4-7 kcal mol⁻¹ höheren Präferenz des *exo*-Diastereomers führt.^[158]

Daher ist die in Tabelle 9 folgende *endo*-selektive Hydroarylierung von **2** mit Benzamiden von *Chatani* ein recht außergewöhnliches Beispiel. Mechanistische Untersuchungen mit deuterierten Substraten erklären diesen Reaktionsverlauf über den entfallenden Hydrometallierungs- bzw. Carbometallierungsschritt. Stattdessen wird die Bildung eines Carbens am Norbornen beschrieben. Der selektivitätsbestimmende Schritt ist eine Hydridmigration auf der *exo*-Seite.^[157]

Tabelle 9. *Endo*-selektive Hydroarylierung von *Chatani*.^[157]



	R	Ausbeute [%]	<i>endo:exo</i>
1	<i>o</i> -CH ₃	59	15.0:1
2	<i>m</i> -CF ₃	88	11.8:1
3	<i>o</i> -CH ₃ - <i>m</i> -OCH ₃	80	24.7:1

Auch wenn die Literatur zunächst immer von einer *exo*-Selektivität am Norbornen ausgeht, waren die 2D-Daten von **3a** nicht eindeutig. In Abbildung 18 ist ein H,H-NOESY (engl. *Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*) von **3a** gezeigt. Dieses homonukleare NOESY-Experiment gibt räumliche Beziehungen zwischen Wasserstoffkernen wieder. Die grün unterlegten Signale auf der γ -Achse sind die Signale des Methylen-Brückenkopfs. Die rot unterlegten Signale auf der x -Achse sind die beiden Protonen am Fünfring.

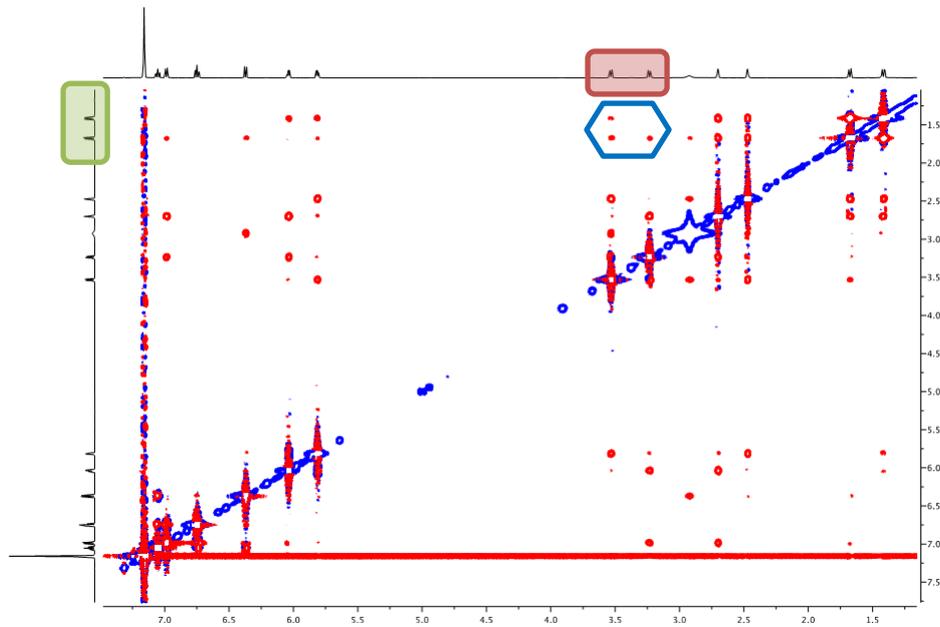


Abbildung 18. H,H-NOESY Spektrum von 3a. Grün: Methylenbrückenkopf; Rot: Protonen am Fünfring.

Wie in Abbildung 19 zu sehen, würde eine *endo*-Stellung am Norbornan-Gerüst theoretisch zu Signalen im H,H-NOESY-Spektrum führen. In einer *exo*-Stellung hingegen sollten die Protonen räumlich zu weit entfernt sein, um ein Signal zu geben.



Abbildung 19. *Endo*- vs. *exo*-Stellung von 3a.

Um bezüglich der Diastereoselektivität sicher zu sein, wurden einige Verbindungen kristallisiert und vom Einkristallröntgenbeugungs-Service vermessen. In Abbildung 20 sind zwei Kristallstrukturen abgebildet. Kristallstruktur a) ist Verbindung 4a aus Iodanilin mit Norbornen und (*R*)-Josiphos **L5**. Kristallstruktur b) ist Verbindung 3a aus Iodanilin, Norbornadien und (*S*)-Josiphos **ent-L5** und ist in Zusammenarbeit mit *D. Slak* entstanden. Bei beiden Strukturen ist zu erkennen, dass auf der ellipsoid-dargestellten Struktur des Kohlenstoffs die oberen benachbarten Oktanten besetzt sind. Daher sind beide Strukturen *exo*-ständig, was wiederum den vorgeschlagenen Mechanismus über eine Carbopalladierung aus Schema 20 bekräftigt.

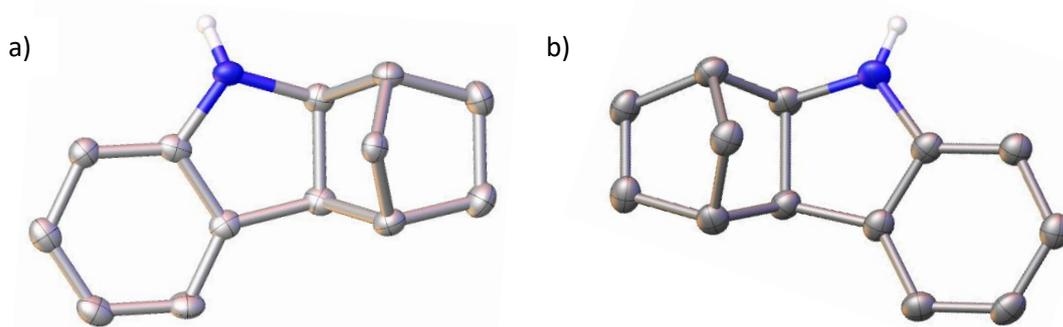
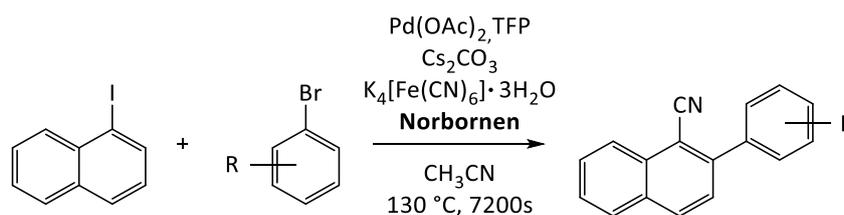


Abbildung 20. Links Kristallstruktur von 4a. Rechts Kristallstruktur von 3a von *Slak*.

Die Bandbreite der Reaktionen beschränkt sich nicht nur auf Additionsreaktionen an NBD (**1**) und NBE (**2**). Das Beispiel aus Tabelle 10 zeigt eine Norbornen-vermittelte C-H-Funktionalisierung in *ortho*-Position von Iodnaphthalenen mit verschiedenen Arylbromiden von *Lautens*.^[159]

Tabelle 10. Norbornen-vermittelte C-H-Funktionalisierung in *ortho*-Position von *Lautens*.^[159]



	R	Ausbeute [%]
1	<i>m</i> -CF ₃	61
2	<i>p</i> -CF ₃	94
3	<i>p</i> -SO ₂ Me	70
4	<i>p</i> -NO ₂	91

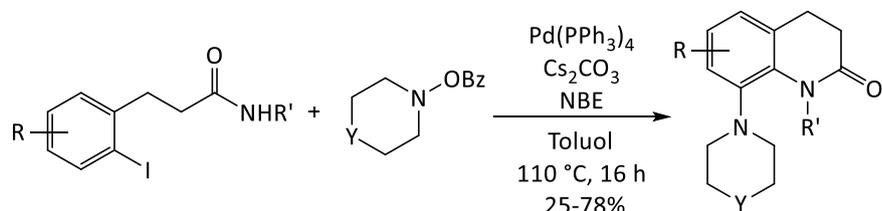
Der dazu beschriebene Mechanismus verläuft ähnlich zum Mechanismus aus Schema 20. Erst die erneute oxidative Insertion von Pd^{II} in eine weitere Kohlenstoff-Halogen-Bindung und die Ausbildung einer Pd^{IV}-Spezies führt zur Abweichung. Sobald beide *ortho*-Positionen funktionalisiert sind, wird **2** über eine De-Carbopalladierung zur Verminderung der sterischen Wechselwirkungen freigesetzt. Die Transmetallierung mit einem Metallcyanid und die reduktive Eliminierung führen zur Regeneration der Pd⁰-Spezies und Freisetzung des Kupplungsprodukts.

Diese Art von Kaskadenreaktionen an Arylhalogeniden durch C-H-Aktivierung, in denen **2** als *ortho*-Vermittler agiert, werden als *Catellani*-Reaktion bezeichnet und gehen auf die von *Marta Catellani* 1997 entwickelte Synthese 1,2,3-trisubstituierter Arene zurück.^[160,161]

2.4 Intra- vs. Intermolekulare Carboaminierung

Das folgende Kapitel zeigt einen Ausschnitt aus verschiedenen Reaktionen, die eine Carboaminierung enthalten. Die Carboaminierungen wurden in inter- und intramolekulare Carboaminierungen unterteilt.

Um zunächst an die Norbornen-vermittelte *Catellani*-Reaktion aus Tabelle 10 anzuknüpfen, ist ein weiteres vergleichbares Beispiel aus der *Lautens* Gruppe in Schema 22 gegeben.^[162]

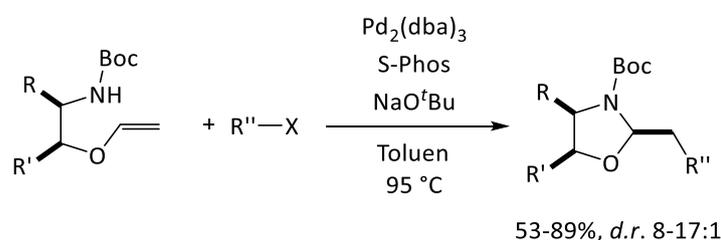


Schema 22. Pd-katalysierte, NBE-vermittelte Carboaminierung und Amidierung nach *Lautens*.^[162]

Bei der Reaktion geht es um eine zweifache C-N-Knüpfung: eine intermolekulare Carboaminierung in *ortho*-Position und eine intramolekulare *ipso*-Amidierung. Bei den beiden konkurrierenden Reaktionen ist die intramolekulare Reaktion entropisch begünstigt. Die Reihenfolge der C-N-Knüpfungen soll mit der intermolekularen Carboaminierung beginnen, anschließend die intramolekulare Amidierung stattfinden. Durch die Wahl eines größeren Liganden oder eines koordinierenden Lösungsmittels wird jedoch nur noch das Zyclisierungsprodukt (Amid) gebildet. Beim Vergleich der Produkte fällt auch auf, dass die Bildung sekundärer Amine schwierig ist und die meisten Beispiele für R' eine Methylgruppe aufweisen. Für eine spätere Funktionalisierung der Produkte ist dies jedoch wünschenswert. In der Carboaminierung, die den Kern dieser Arbeit darstellt, ist sowohl die Synthese der Produkte mit sekundären Aminen als auch N-alkylierter Produkte möglich.

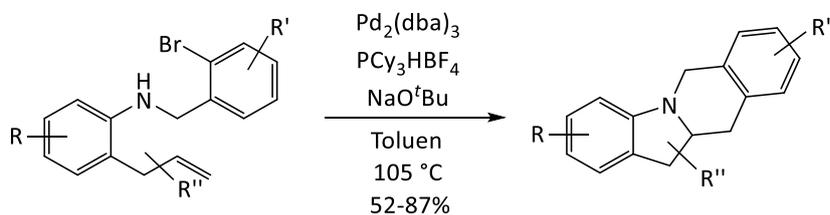
2.4.1 Intramolekulare Carboaminierung

Die Gruppe um *Wolfe* beschäftigt sich intensiv mit der intramolekularen C-N-Bindungsknüpfung und kann einige interessante Struktur motive aufweisen. Allerdings sind die Synthesen auf das racemische Produkte beschränkt.



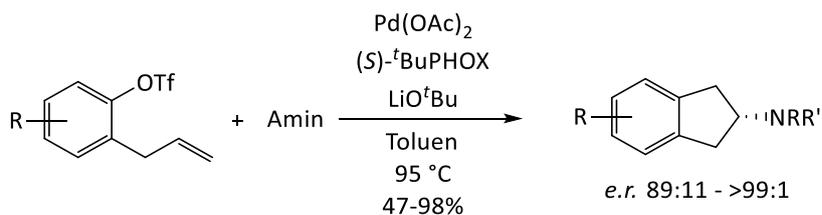
Schema 23. Stereoselektive Synthese *cis*-substituierter Oxazolidinone.^[163]

Schema 23 beschäftigt sich mit der Synthese *cis*-substituierter Oxazolidinone, die über den entsprechenden Vinylether gewonnen werden. Die Angaben zur Stereoselektivität beschränken sich in der Veröffentlichung allerdings nur auf das Verhältnis der Diastereomere, das sich im Bereich von *d.r.* 8-17:1 bewegt.^[163]



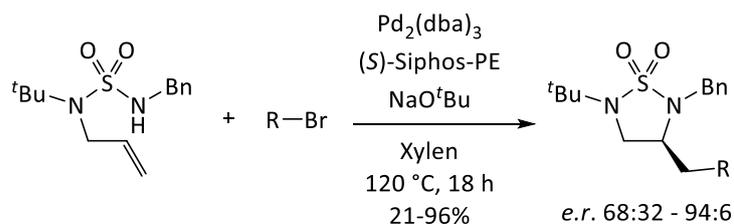
Schema 24. Synthese von Tetrahydroindolisoquinolinen.^[164]

Die Synthese von Tetrahydroindolisoquinolinen in Schema 24 verläuft ebenfalls zu racemischen Produkten. Lediglich bei zwei Produkten ist ein Diastereomerenverhältnis angegeben. Daraus lässt sich erkennen, dass eine Methylgruppe in Allylposition maßgeblich die Stereoselektivität beeinflusst (*d.r.* 18:1), während eine Methylgruppe in α -Position zum Stickstoff kaum Einfluss auf die Stereoselektivität hat (*d.r.* 2:1).^[164]



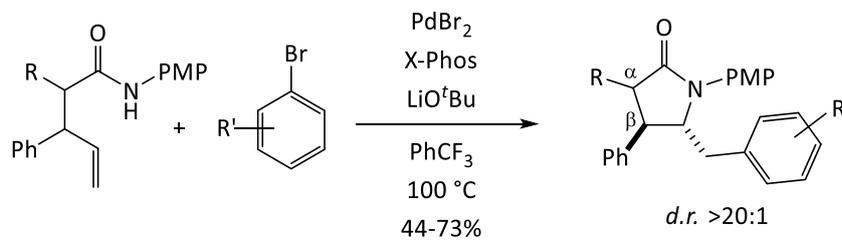
Schema 25. Enantioselective Synthese von 2-Aminoindanen.^[165]

Bei der Synthese in Schema 25 handelt es sich um enantioselective 2-Aminoindane. Das Ligandenscreening eines geeigneten enantioselectiven Liganden führt zur Wahl eines PHOX-Liganden (Phosphinooxazolin). Ausgehend von Aryltriflaten verläuft die Reaktion über eine *anti*-Aminopalladierung mit hoher Enantioselectivität.^[165] Beim Amin in Schema 25 handelt es sich um primäre und sekundäre Alkylamine, das Konzept konnte aber auch auf Alkenyltriflate mit Indolylsubstituenten^[166] und Malonat-Nucleophilen^[167] ausgeweitet werden.



Schema 26. Synthese enantiomeren-angereicherter zyklischer Sulfamide.^[168]

Die Pd-katalysierte intramolekulare Carboaminierung kann auch zur Synthese enantiomerenangereicherter zyklischer Sulfamide (Schema 26) verwendet werden. Beim Kupplungspartner handelt es sich um Arylbromide mit unterschiedlichen Substituenten. Besonders auffällig ist die teils drastische Verbesserung der Ausbeute (Beispiel mit unsubstituiertem Ar-Br: von 51% auf 96%) bei Zugabe von zwei Äquivalenten Wasser.^[168] Diese Synthesestrategie konnte auch erfolgreich an *N*-Homoallylsulfamiden angewendet werden und sechs-gliedrige enantiomerenangereicherte zyklische Sulfamide hergestellt werden.^[169]



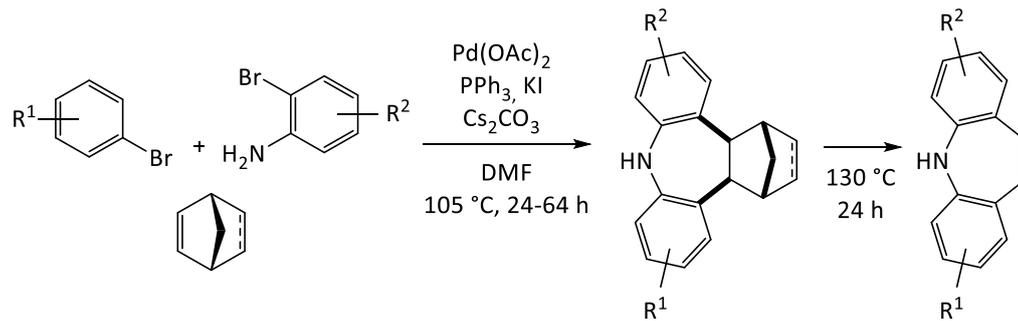
Schema 27. Synthese von α - und β -substituierten Lactamen.^[170]

Schema 27 beschreibt die Synthese von α - und β -substituierten Lactamen über eine intramolekulare Zyklisierung aus den entsprechenden geschützten Amidinen mit Arylhalogeniden. Auch hier erfolgt die Synthese racemisch. Ein zufriedenstellender *d.r.* von >20:1 kann nur über einen Phenyl-Substituenten in β -Position erreicht werden. Ist in β -Position eine Methyl-Gruppe, sinkt der *d.r.* auf 6:1 bis 8:1. Ist die Methyl-Gruppe in α -Position und in β -Position lediglich ein Wasserstoff, wird nur noch ein 1:1 Diastereomerenverhältnis gewonnen. Experimente mit Deuteriumlabeln deuten auf einen *anti*-Aminopalladierungs-Mechanismus wie in Schema 25 hin.

2.4.2 Intermolekulare Carboaminierung

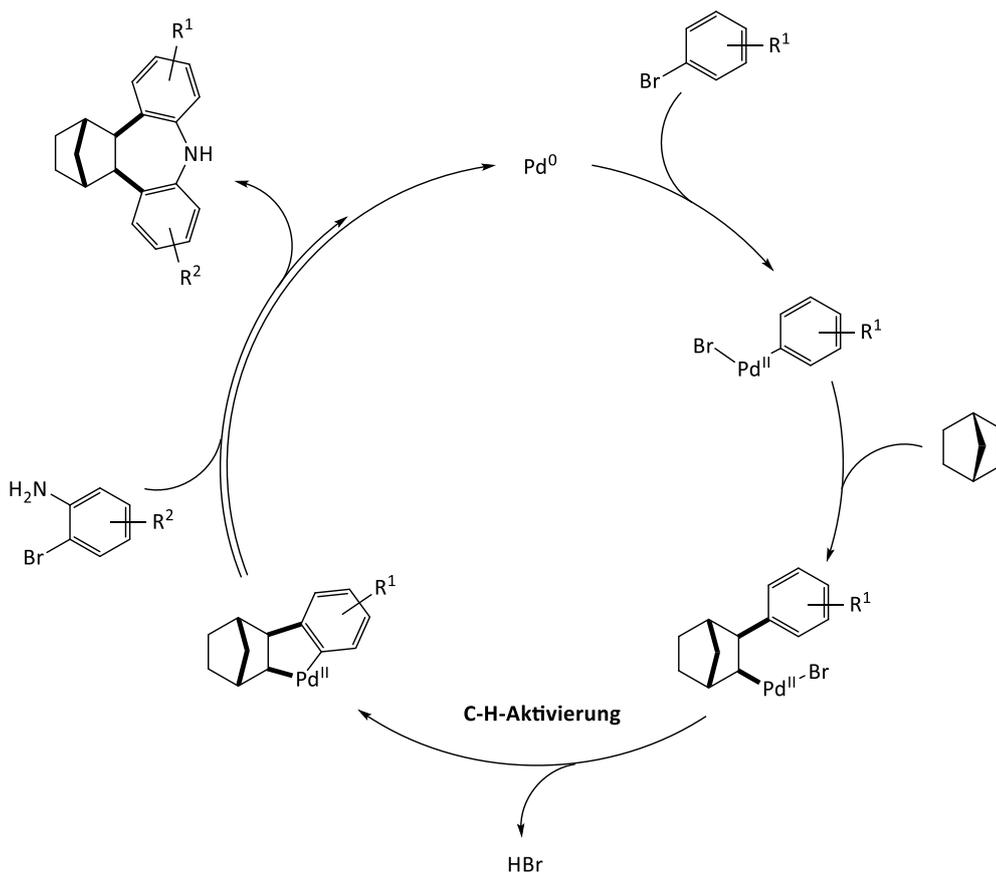
2.4.2.1 Reaktionen mit C-H-Aktivierung

Die intermolekulare Carboaminierung von *della Ca'* (Schema 28) ist eine interessante Synthesemöglichkeit von Dibenzazepinen, wie z.B. dem Wirkstoff Clomipramine.^[171] Mechanistische Untersuchungen bezüglich des vorgeschlagenen Reaktionsverlaufs der Reaktion decken sich mit einigen Beobachtungen, die bei der Synthese von **3** gemacht wurden.



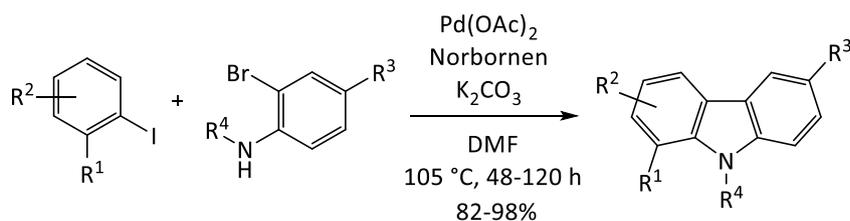
Schema 28. Intermolekular Carboaminierung zur Synthese von Dibenzazepinen nach *della Ca'*.^[171]

Der grundlegende Unterschied bei der in Schema 29 gezeigten Synthese ist eine C-H-Aktivierung nach der Carbopalladierung anstelle der *Buchwald-Hartwig*-Aminierung. Erst die erneute oxidative Insertion des Palladiums in ein Bromanilin führt zur Ausbildung der C-N-Bindung und zum gewünschten Azepanmotiv. Eine hitzeinduzierte *Retro-Diels-Alder* Reaktion führt zum gewünschten Dibenzazepin. Die Beobachtung, dass die Ausbeute der Synthese sich bei der Verwendung von Bromanilin drastisch ändern kann, kann mit den eigenen Ergebnissen bestätigt werden (Kapitel 2.6, Tabelle 19). Der Einfluss von der Verwendung von akzeptorsubstituierten Aromaten wurde ebenfalls untersucht und stimmt mit den eigenen Beobachtungen überein (Kapitel 2.6, Tabelle 18). Bemerkenswerterweise ist die gezeigte Synthese eine *one-Pot*-Reaktion und führt, trotz der gleichzeitigen Zugabe von Arylbromid und Bromanilin, mit zufriedenstellender Selektivität zum Dibenzazepin-Produkt. Entscheidend bei der Realisierung der Reaktion war die Zugabe von Kaliumiodid, wie schon bei der Pd-katalysierten Synthese von Isocoumarinen^[172], wobei der Nutzen von Kaliumiodid in der Synthese der Dibenzazepine noch untersucht wird. Eine mögliche Erklärung wäre ein, bei Raumtemperatur UV-induzierter, Austausch von Bromid gegen Iodid.^[173]



Schema 29. Vorgeschlagener Katalysemechanismus von *della Ca'* zur Synthese von Dibenzazepinen.^[171]

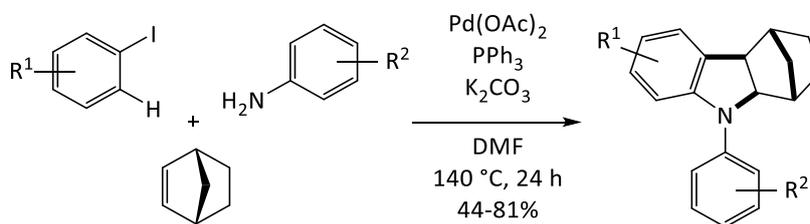
Die intermolekulare Carboaminierung von *Catellani* zur Synthese von Carbazolen verläuft ebenfalls über eine C-H-Aktivierung. Bei dem in Schema 30 gezeigten Beispiel wird Norbornen (**2**), wie schon in Tabelle 10 und Schema 22, als *ortho*-dirigierende Komponente eingesetzt und verbleibt nicht im Produkt.^[174]



Schema 30. NBE-vermittelte Carbazolsynthese von *Catellani*.^[174]

Wie schon bei dem vorherigen Beispiel von *della Ca'* handelt es sich hier um eine *one-Pot*-Reaktion. Allerdings ist die Reaktionszeit im Vergleich zum Beispiel aus Schema 28 (bis max. 64 h) mit bis zu 120 h deutlich höher. Ein weiterer Nachteil ist die Notwendigkeit einer Schutzgruppe am Amin. Allerdings ist die Toleranz gegenüber Substituenten in *ortho*-Position (= R¹) positiv hervorzuheben. Selbst mit einem *iso*-Propylrest in *ortho*-Position verläuft die Reaktion mit 82% Ausbeute.

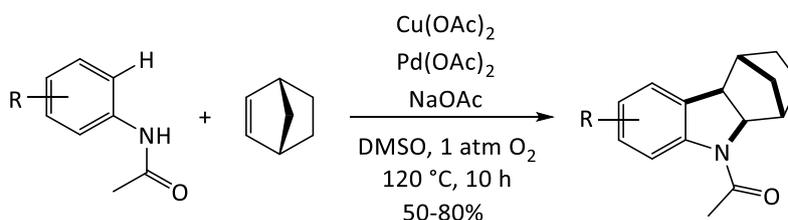
In den folgenden zwei Beispielen werden unterschiedliche Zugänge zu Methanocarbazolen, zu denen auch **3** gehört, diskutiert. Das erste Beispiel von *Jafarpour* in Schema 31 wird als eine *Heck*-Reaktion / C-H-Aktivierung / Aminierung Kaskadenreaktion bezeichnet. Die vorgestellte Synthese wird wieder als eine *one-Pot*-Reaktion durchgeführt.^[175]



Schema 31. Synthese von substituierten Methanocarbazolen von *Jafarpour*.^[175]

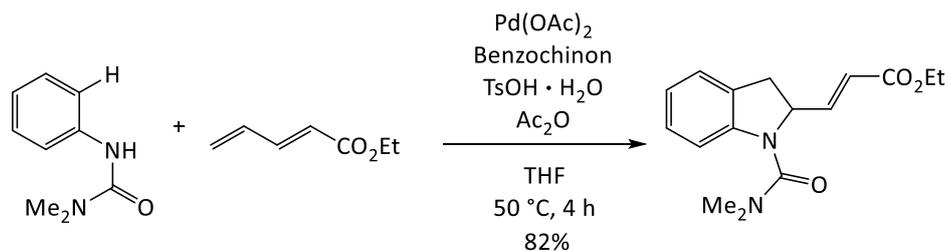
Bereits in Schema 20 wurde diskutiert, dass eine *Heck*-Reaktion über eine β -*syn*-Hydrideliminierung zum Produkt führt. Da das Norbornangerüst allerdings für die benötigte Rotation zu unflexibel ist, kann bei dieser Reaktionssequenz nicht die Rede von einer *Heck*-Reaktion sein. Die Synthese wird mit einem achiralen Liganden durchgeführt und ist somit keine enantioselektive Reaktion. Die Verwendung von Arylbromiden anstatt von Aryliodiden erzielt teilweise deutlich geringere Ausbeuten von 35-62%, was mit den eigenen Ergebnissen der Pd-katalysierten Carboaminierung in Kapitel 2.6, Tabelle 19 übereinstimmt.

Das in Schema 32 folgende Beispiel zum Methanocarbazol von *Jiang* verläuft über eine achirale, intermolekulare Carboaminierung und eine C-H-Aktivierung. Die Verwendung von Acetaniliden ist maßgebend für die C-H-Aktivierung und für den Erfolg der Reaktion. Da die Reaktion laut *Jiang* wie über den von *Shi*^[176] veröffentlichten Mechanismus verläuft und Pd^{II} als katalytisch aktive Spezies fungiert und als Pd⁰ endet, muss dieses mit Hilfe eines Oxidationsmittel regeneriert werden. Die oxidativen Bedingungen werden mit einer Kombination aus Kupferacetat und Sauerstoff erzeugt, wobei das Kupferacetat stöchiometrisch verwendet wird.^[177]



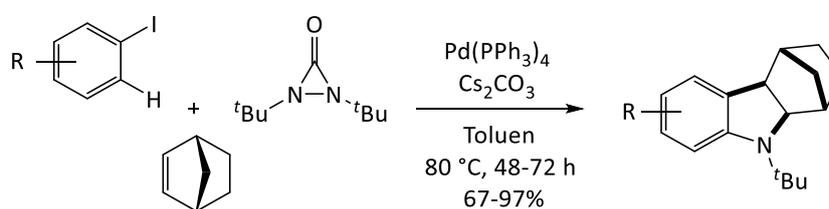
Schema 32. Intermolekulare Carboaminierung und C-H-Aktivierung zu Methanocarbazolen von *Jiang*.^[177]

Ein vergleichbarer Mechanismus wurde von *Booker-Milburn* für die Synthese von funktionalisierten Indolinen in Schema 33 beschrieben. Die C-H-Aktivierung findet über den Harnstoff-Rest am Aromaten statt. Die Verwendung von Benzochinon als Reoxidant bietet eine elegante Alternative zum Kupferacetat aus Schema 32.^[178]



Schema 33. Synthese funktionalisierte Indoline über eine Harnstoff-induzierte C-H-Aktivierung nach Booker-Milburn.^[178]

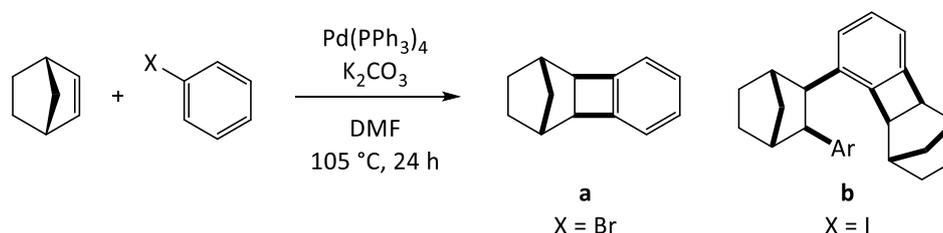
Eine Carboaminierung über eine C-H-Aktivierung, die kein zusätzliches Oxidationsmittel benötigt, ist in Schema 34 gezeigt.



Schema 34. Diaziridinon-vermittelte Synthese von Methanocarbazolen nach Zheng.^[179]

Hier handelt es sich wieder um Methanocarbazolderivate, die stets eine *tert*-Butylgruppe am Stickstoff tragen. Die Entschützung des Amins kann über einen weiteren Reaktionsschritt unter Verwendung von Trifluormethansulfonsäure bei 125 °C mit einer Ausbeute von 76% realisiert werden.^[179] Allerdings handelt es sich dabei um recht harte Reaktionsbedingungen. Es ist anzuzweifeln, dass alle aufgeführten Beispiele dies verkraften. Der Mechanismus verläuft über eine zweifache oxidative Insertion des Palladiums, zunächst in die Kohlenstoff-Iod-Bindung, danach in die N-N-Bindung des Diaziridinons. Damit ist die temporäre Pd^{IV}-Spezies anzunehmen. Wie schon bei den Beispielen davor handelt es sich um eine Reaktion ohne Stereokontrolle.

Bereits 1996 beschrieb *Catellani* die Abhängigkeit der Reaktion von den verwendeten Arylhalogeniden. In Schema 35 sind die beiden Produkte gezeigt, die je nach Wahl des Arylhalogenids entstehen. Die Reaktion von NBE mit Arylbromid resultiert in Produkt **a**, die Reaktion von NBE mit Aryliodid resultiert in Produkt **b**.^[180]



Schema 35. Pd-katalysierte Additionsreaktion mit C-H-Aktivierung von *Catellani* und die Abhängigkeit der Produkte von den verwendeten Arylhalogeniden.^[180]

Die in diesem Kapitel diskutierten Beispiele zeigen verschiedene Reaktionen, bei denen die C-H-Aktivierung maßgebend für den Verlauf der Reaktion ist. Die C-H-Aktivierung kann prinzipiell als Konkurrenzreaktion in der Synthese von **3** eine Rolle spielen, allerdings konnten keine entsprechenden Nebenprodukte, die in Abbildung 21 dargestellt sind, isoliert werden. Das Beispiel von *Jafarpour* in Schema 31 zeigt, dass sobald ein Amin in der Reaktion enthalten ist, dieses ans Palladium koordiniert und es zur C-N-Bindungsknüpfung kommt.

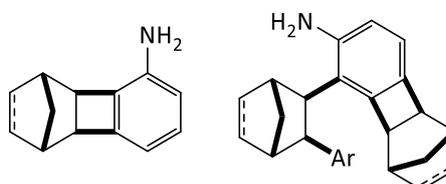
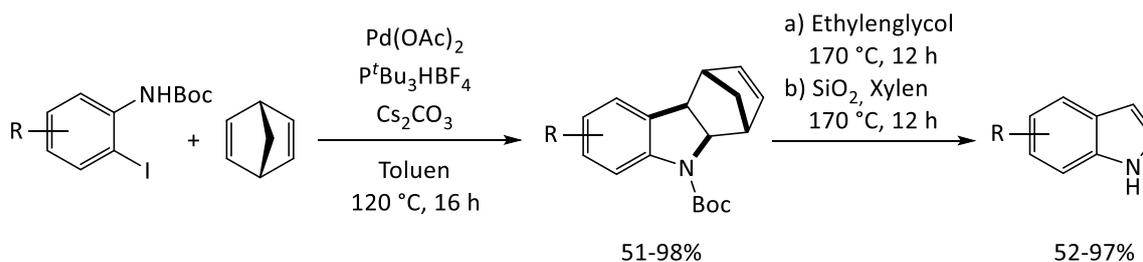


Abbildung 21. Möglichen Nebenprodukte einer C-H-Aktivierung bei der Verwendung von Iod/Bromanilin.

2.4.2.2 Reaktionen ohne C-H-Aktivierung

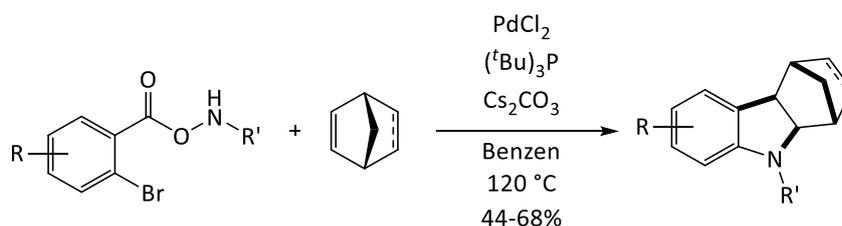
Die nächsten zwei Beispiele verlaufen nach dem Mechanismus, der bereits in Schema 20 diskutiert wurde, und zeigen achirale Synthesemöglichkeiten von **3** auf. Das erste Beispiel in Schema 36 ist von *Lautens*. Die Methanocarbazolderivate dienen zum Teil als Vorläufer für die entsprechenden Indolinderivate, die, wie schon in Schema 28 gezeigt, über eine hitzeinduzierte *Retro-Diels-Alder* gewonnen werden.^[181]



Schema 36. Methanocarbazol-Synthese und anschließende *Retro-Diels-Alder* zum Indolin nach *Lautens*.^[181]

Die Synthese erfordert auch bei diesem Beispiel die Präsenz einer Schutzgruppe am Amin, hier in Form einer *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc) Schutzgruppe. Da die Methanocarbazolderivate im Laufe der Arbeiten als säurelabil kennengelernt wurden, würde sich die Entschützung einer Boc-Schutzgruppe, die saure Bedingungen erfordert, als schwierig gestalten.

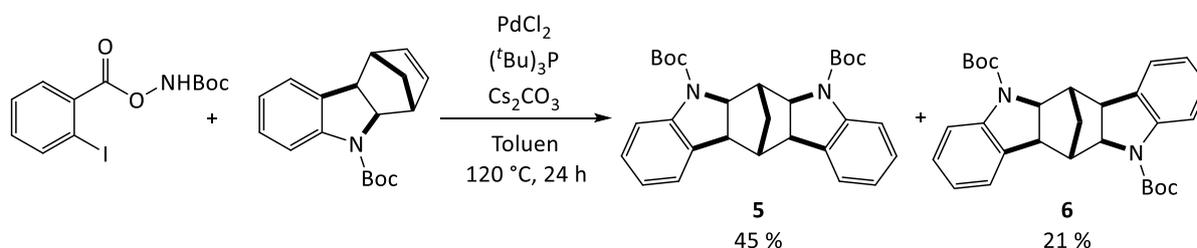
Das zweite Beispiel in Schema 37 ist aus der Gruppe von Wang.^[124] Vorherige mechanistische Untersuchungen legen den Verlauf der Reaktion bei der Verwendung von Arylcarbamaten, die als Substrat für die Pd-katalysierte intermolekulare Carboaminierung verwendet werden, fest. Eine vorhergehende Decarboxylierung der Arylcarbamate führt zu den entsprechenden Brom- bzw. Iodanilinen.^[182] Anschließend verläuft die Reaktion mechanistisch äquivalent zu Schema 20.



Schema 37. Synthese eines NBE/NBD-substituierte Indolins nach Wang.^[124]

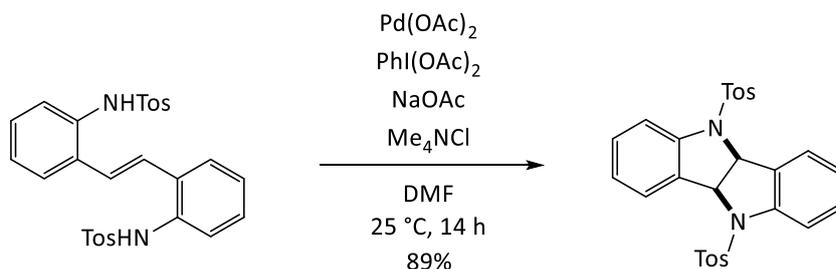
Auch in diesem Beispiel sind achirale Bedingungen gewählt. Des Weiteren können nur *N*-geschützte Substrate umgesetzt werden, die erst einer weiteren Entschützung bedürfen, um das sekundäre Amin zu erhalten. Wie die Ergebnisse in Kapitel 2.5 und 2.6 dieser Arbeit zeigen, ist dieses Strukturmotiv enantioselektiv über einen einzigen Syntheseschritt zugänglich, da keine Substratsynthese benötigt wird. Dabei können sowohl *N*-alkylierte als auch freie Amin-Funktionen erhalten werden.

Ebenfalls in der Veröffentlichung von Wang ist das Strukturmotiv der Bisindoline **5** und **6** (Schema 38), die über den gleichen Mechanismus mit einem Boc-geschütztem Indolin und einem Arylcarbamat erhalten wurden. Da die Reaktion an einem racemischen Substrat stattfindet und die Reaktion nicht regioselektiv ist, werden beide Regioisomere erhalten. Eine ausführliche Erklärung zu der Synthese von *C*₂-symmetrischen und *meso*-Bisindolinen ist in Kapitel 2.8 *Regiodivergente Carboaminierung an Methanocarbazol* gegeben.



Schema 38. Von Wang veröffentlichte Bisindolinstrukturen **5** und **6**.^[124]

Abschließend ist die Pd-katalysierte Diaminierung zu Bisindolinen von *Muñiz* in Schema 39 zu erwähnen.^[183]



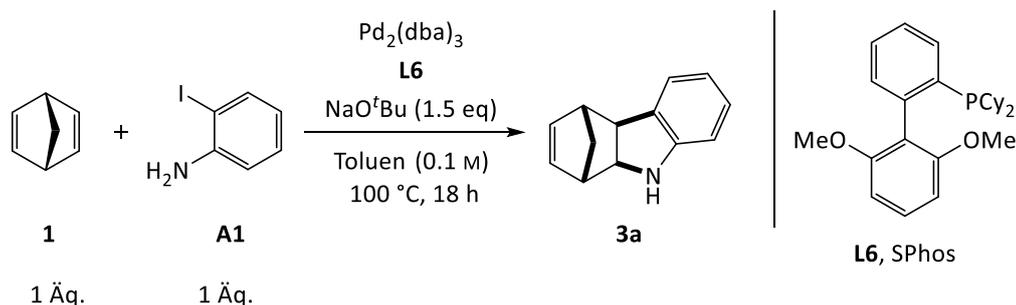
Schema 39. Pd-katalysierte Bisindolin-Synthese nach *Muñiz*.^[183]

In einer zweifachen Carboaminierung werden interne (*E*)-Alkene zu C_2 -symmetrischen Diaminen umgesetzt. Bei der Verwendung von zwei unterschiedlichen Schutzgruppen am Amin handelt es sich um pseudo- C_2 -symmetrische Verbindungen. Auch hier schränkt die Notwendigkeit einer Schutzgruppe am Amin die Reaktion ein. Die Synthese verläuft ohne ligandeninduzierte Stereokontrolle, führt aber aufgrund der zweifachen *anti*-Aminopalladierung selektiv zum *cis*-Diastereomer.

2.5 Ergebnisse der Reaktionsoptimierung für Indolinderivate

Der Vergleich der eingesetzten Äquivalenten an NBE und NBD bei intermolekularen Reaktionen in der Literatur führt zur Erkenntnis, dass jeweils zwei bis sechs Äquivalente des gespannten Alkens eingesetzt werden. Die Notwendigkeit des Überschusses kann mit den eigenen Ergebnissen bestätigt werden.

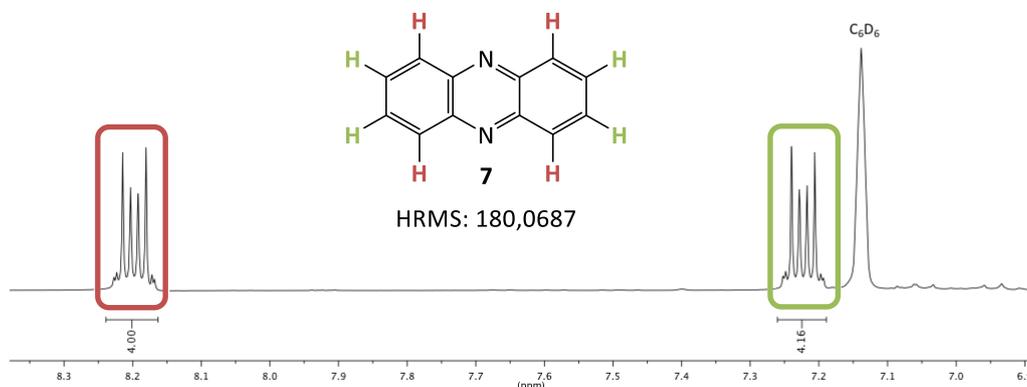
Die Reaktionsbedingungen für die in Tabelle 11 abgebildete Reaktion, wurden zunächst unter racemischer Reaktionsführung optimiert. Das Produkt wurde nur bei vollständigem Umsatz der Reaktion isoliert. Dieser wurde über Dünnschichtchromatographie anhand des 2-Iodanilins (**A1**) detektiert.

Tabelle 11. Optimierungsergebnisse der racemischen Reaktionsbedingungen bei Verwendung eines 1:1 Verhältnisses von NBD:Iodanilin.


	Pd ₂ (dba) ₃ [mol%]	L6 [mol%]	^a Ausbeute [%]
1	5	2.5	47
2	2	1	85 ^b
3	2	2	82 ^b

^aIsolierte Ausbeuten von Phenazin bereinigt; ^bVerunreinigtes Produkt.

Die Verwendung eines 1:1 Verhältnisses von **1** zu **A1** resultiert in mäßigen Ausbeuten um die 50%, da eine Konkurrenzreaktion stattfindet. Bei der Konkurrenzreaktion handelt es sich um die Ligation zweier 2-Iodanilinmoleküle zum Phenazin (**7**) dessen ¹H NMR Spektrum in Abbildung 22 gezeigt ist. Die Ergebnisse aus Tabelle 11 konnten mehrfach reproduziert werden und verdeutlichen die Notwendigkeit eines Überschusses an **1**. Das Nebenprodukt konnte isoliert werden und die Struktur über ¹H, ¹³C NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie aufgeklärt werden.

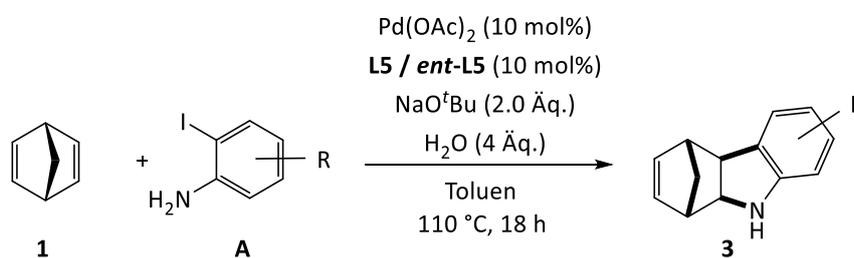

Abbildung 22. ¹H-Spektrum und absolute Masse des Nebenprodukts Phenazin 7.

Die Pd-katalysierte Ligation zweier 1,2-Bromanilin-Moleküle in einer doppelten *Buchwald-Hartwig*-Zyklisierung konnte bereits von *Winkler* beobachtet und beschrieben werden.^[184] Die Reaktionsbedingungen gleichen sich in den Faktoren Hitze, Basizität und in der Verwendung eines Phosphanliganden. Um diese Konkurrenzreaktion zu unterdrücken und die vollständige Umsetzung des 2-Iodanilins zu garantieren, wurden für Reaktionen der Indolinsynthese mit Norbornadien (**1**) und Norbornen (**2**) zum 2-Iodanilin **A1** in einem Verhältnis, falls nicht anders angegeben, von 3:1 verwendet.

Bereits bei der Zusammenarbeit mit der Masterandin *S. Milz* konnte auch eine Abhängigkeit zwischen der Rührgeschwindigkeit der Reaktion und der Ausbeute von **7** beobachtet werden. Je höher die Rührgeschwindigkeit (~600 rpm) eingestellt ist, umso stärker ist die Phenazinbildung. Bei einer niedrigeren Rührgeschwindigkeit von 140 rpm wurden bessere Ausbeuten erzielt. Diese Abhängigkeit konnte erst spät während der Zusammenarbeit beobachtet werden, daher bewegen sich die Ausbeuten in der Masterarbeit von *S. Milz* für die chiralen Substratsynthesen ebenfalls um die 50%.^[185]

Die Konzentration der Reaktion konnte ebenfalls als ein Faktor zur Bildung des Nebenprodukts beobachtet werden. Wiederholungen von Reaktionen bei gleichbleibender Rührgeschwindigkeit und unterschiedlicher Konzentration der Reaktion (Tabelle 12) führten ebenso zur Schwankung der Ausbeuten.

Tabelle 12. Ausbeutenunterschiede bei unterschiedlicher Konzentration der Reaktion.

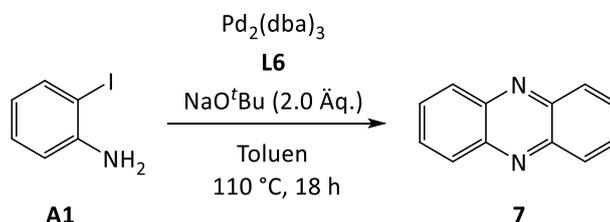


	R	Ausbeute 0.1 M [%]	Ausbeute 0.05 M [%]
1	H	77 ^b	80 ^{a,c}
2	4-F	72 ^b	81 ^{b,c}
3	5-Me	65 ^b	75 ^a

^aVerwendung von **L5**; ^bVerwendung von **ent-L5**; ^cReaktionsdurchführung *D. Slak*.

Um die Beobachtungen der Abhängigkeiten von Rührgeschwindigkeit und Konzentration zu verifizieren, wurde eine ‚Blindstudie‘ durchgeführt (Tabelle 13) und **A1** ohne **1** und unter Verwendung des racemischen Katalysators ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und **L6**) bei gleichbleibenden Reaktionsbedingungen gerührt.

Tabelle 13. Ergebnisse der Phenazinbildung bei unterschiedlicher Rührgeschwindigkeit und Konzentration.^a



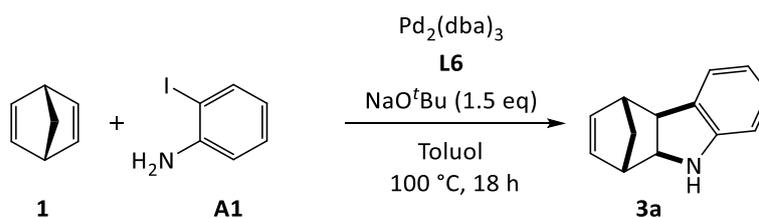
	m [mol L ⁻¹]	rpm	^b Ausbeute [%]
1	0.10	650	51
2	0.10	140	64
3	0.05	140	72
4	0.20	140	59

^aVon *D. Slak* durchgeführt; ^bNMR-Ausbeute mittels internen Standards.

Eintrag 1 wurde auch ohne Zugabe von $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und **L6** durchgeführt, führte allerdings zu keinerlei Bildung eines Produkts. Zusammenfassend lässt sich zu Tabelle 13 sagen, dass die Ergebnisse völlig gegenläufig zu den genannten Beobachtungen zur Rührgeschwindigkeit und Konzentration sind. Die Erhöhung der Rührgeschwindigkeit bei gleicher Konzentration führt zu einer geringeren Ausbeute von **7**. Bei gleichbleibender Rührgeschwindigkeit führt eine stärkere Verdünnung zu einer höheren Ausbeute von **7**. Da es sich aber um ein Modellsystem handelt und es unklar ist, wie sich die Moleküle gegenseitig beeinflussen und um die Carboaminierung konkurrieren, haben die Ergebnisse nicht unbedingt eine Aussagekraft.

Um die Katalysatorbeladung der Reaktion zu evaluieren, wurden zunächst die racemische und enantioselektive Carboaminierung gescreent. Die racemische Carboaminierung in Tabelle 14 zeigt in Eintrag 3, dass die Reaktion bereits bei 2 mol% Präkatalysator und 1 mol% Ligand erfolgreich verläuft. Da die racemische Carboaminierung allerdings nicht Fokus dieser Arbeit war, sondern lediglich zur Synthese der racemischen Standards diente, werden nicht alle Ergebnisse mit racemischer Reaktionsführung gezeigt. Das Screening der Substrate, wie sie auch in Tabelle 18 gezeigt sind, wurden zunächst immer unter racemischen Bedingungen auf ihre Eignung überprüft.

Tabelle 14. Katalysatorbeladung der racemischen Carboaminierung.



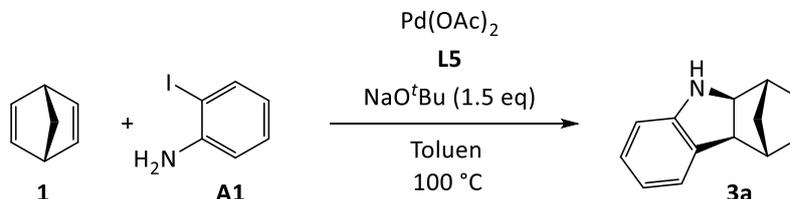
	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [mol%]	L6 [mol%]	t [h]	Ausbeute [%]
1 ^a	1	0.5	48	-
2	1	1	20	^b
3	2	1	14	85
4	2	2	18	85

^a0.2 M Konzentration durchgeführt; ^bKein vollständiger Umsatz, daher nicht isoliert.

Beim Screening der Katalysatorbeladung in Tabelle 15 kam es bei Eintrag 1-3 zu einem Umrechnungsfehler und folglich zu einem zu hohen Einsatz an Wasser und keinem Umsatz der Reaktion. Bei der Wiederholung von Synthesen im Verlauf der Arbeit, wurde die Zugabe von 0.4 - 4.0 Äq Wasser als eine positive Auswirkung auf die Ausbeute vermerkt. Zunächst wurden die Reaktionen aus Tabelle 15 jedoch ohne Wasser wiederholt. Die Wiederholung der Reaktionen aus Eintrag 1 konnte mit fast quantitativer Ausbeute isoliert werden (Eintrag 5), allerdings mit einem nicht zufriedenstellenden *e.r.* von 88:12. Die Wiederholung der Reaktionsbedingungen aus Eintrag 2 führten zum gewünschten Treffer (Eintrag 6), bei dem eine hohe Ausbeute und ein zufriedenstellender *e.r.* von 92:8 vermerkt werden konnte. Eintrag 4 beinhaltet die Carboaminierung, bei der das Verhältnis von Präkatalysator und Ligand 1:0.5 ist. Die Ausbeute ist fast quantitativ und deutet darauf hin, dass der Ligand für die Carboaminierung vielleicht nicht notwendig ist. Allerdings liegt der *e.r.*, wie erwartet, bei 72:28, da nur die Hälfte des Katalysators chiral ist. Generell muss noch ergänzt werden, dass die angegebenen Ausbeuten in Tabelle 15 sich auf

Produkte beziehen, die keine säulenchromatographische Reinigung nötig hatten. Da die Produkte auf Kieselgel nicht völlig stabil sind, ist bei weiteren Reinigungsschritten immer mit einem Verlust der Ausbeute zu rechnen.

Tabelle 15. Katalysatorbeladung der enantioselektiven Carboaminierung.



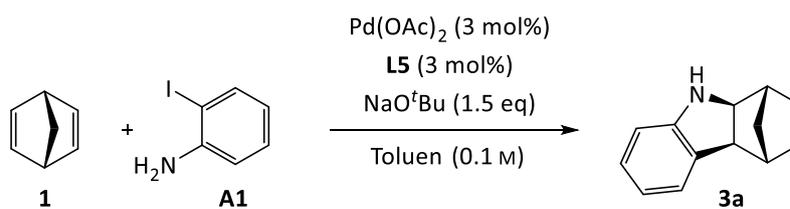
	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [mol%]	L5 [mol%]	$^a\text{H}_2\text{O}$ [Äq.]	t [h]	Ausbeute [%]	<i>e.r.</i>
1	2	2	400	18	-	-
2	3	3	400	18	-	-
3	4	4	400	18	-^b	-
4	2	1	-	18	$>95^c$	72:28
5	2	2	-	18	$>95^c$	88:12
6	3	3	-	18	95^c	92:8

^aAufgrund eines Umrechnungsfehlers kam es zu einem zu hohen Einsatz an H_2O ; ^bKein vollständiger Umsatz, daher nicht isoliert; ^cKeine säulenchromatographische Reinigung notwendig.

Die untersten Grenzen der Katalysatorbeladungen wurden in Tabelle 14 & 15 ausgereizt. Allerdings folgten Beobachtungen, dass der positive Verlauf der Reaktionen drastisch variieren kann. Es kann an der Sensitivität der Reaktion liegen, oder aber an Einwaagefehlern deren Fehlerabweichung bei diesen geringen Mengen groß sind. Die Einwaagen besitzen bei solch geringen Mengen eine hohe Abweichung. Um eine gleichbleibende Qualität der Reaktionen zu erzielen, wurde die Katalysator- und Ligandenbeladung, wenn nicht anders angegeben, auf 10 mol% gesetzt. Dies gilt für die racemische und enantioselektive Carboaminierung, sowohl zu den Indolinen als auch zu den Bisindolinen.

Die Temperaturabhängigkeit der Reaktion wurde nach dem positiven Ergebnis aus Tabelle 15, Eintrag 6, mit 3 mol% Beladung untersucht und ist in Tabelle 16 aufgeführt. Ziel war es, die Enantioselektivität in Abhängigkeit von der Temperatur zu untersuchen. Allerdings kam es gar nicht bis zur Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse, da die Reaktionen bei niedrigeren Temperaturen nach 24 h weiterhin nicht vollständig waren. Die Abtrennung des nicht reagierten 2-Iodanilins ist so aufwendig, dass dies nicht weiter untersucht wurde und die Reaktionen zu Gunsten der Vollständigkeit des Umsatzes bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ bzw. $110\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt wurden.

Tabelle 16. Temperaturabhängigkeit der enantioselektiven Carboaminierung.



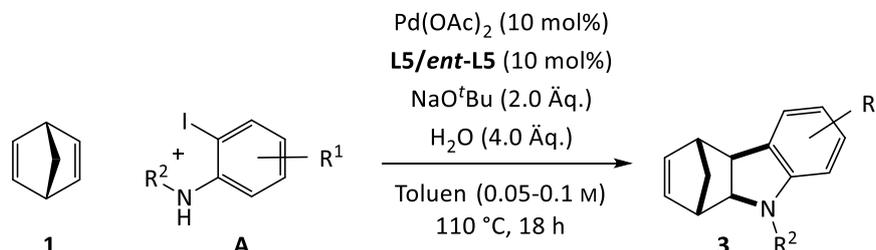
	T [°C]	t [h]	Umsatz ^a [%]	Ausbeute [%]	<i>e.r.</i>
1	100	18	100	95 ^b	92:8
2	90	24	50	-	
3	75	24	10	-	

^aBestimmung über Dünnschichtchromatographie; ^bKeine säulenchromatographische Reinigung nötig.

2.6 Ergebnisse der Substratsynthese – Indoline

In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der enantioselektiven Carboaminierung zu den Indolinen mit unterschiedlichen Substituenten aufgeführt. Die Reaktionen wurden in der Regel mehrfach wiederholt. In der Tabelle ist jeweils, die beste Ausbeute mit dem dazu gemessenen *e.r.* angegeben.

Tabelle 17. Ausbeuten und Selektivitäten der enantioselektiven Indolinsynthesen.



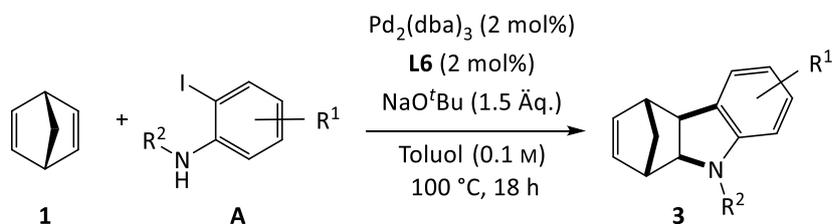
	A	R ¹ ; R ²	Ausbeute [%]	<i>e.r.</i>	3
1 ^b	A1	R ¹ = H; R ² = H	77	94:6	3a
2 ^{b,c,e}	A2	R ¹ = 4-F; R ² = H	81	95:5	3b
3 ^b	A3	R ¹ = 5-F; R ² = H	77	94:6	3c
4 ^{a,d}	A4	R ¹ = 5-Cl; R ² = H	80	89:11	3d
5 ^a	A5	R ¹ = 4-Me; R ² = H	75	94:6	3e
6 ^a	A6	R ¹ = 5-Me; R ² = H	80	95:5	3f
7 ^b	A7	R ¹ = 4,6-Me ₂ ; R ² = H	71	93:7	3g
8 ^a	A8	R ¹ = H; R ² = Me	85	95:5	3h
9 ^b	A9	R ¹ = 4-Me; R ² = Me	80	-	3i
10 ^{b,e}	A10	R ¹ = H; R ² = CH ₂ CO ₂ ^t Bu	53	-	3j

^aL5; ^bent-L5; ^cReaktionsdurchführung mit 5 Äq. NBD und 1 Äq. Iodanilin; ^dkein H₂O; ^eReaktionsdurchführung D. Slak.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Reaktion mit guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten durchführbar ist. Sowohl die Toleranz gegenüber Halogenen in *meta*- und *para*-Stellung zum Anilin (Eintrag 2-4) als auch Substituenten in *ortho*-Position (Eintrag 7) ist gegeben. *N*-Alkylgruppen scheinen kein sterisches Problem darzustellen (Eintrag 8 & 9). Allerdings konnte das Enantiomerenverhältnis von Eintrag 9 nicht bestimmt werden, da keine unterschiedliche Interaktion der beiden Enantiomere mit dem chiralen Säulenmaterial der HPLC gegeben war. Eintrag 10 stellt ein Beispiel mit einem Aminosäure-Analogon dar. Das entsprechende Produkt konnte mit einer mäßigen Ausbeute erhalten werden, das Enantiomerenverhältnis konnte aus Zeitgründen noch nicht ermittelt werden. Dennoch handelt es sich bei dieser Verbindung um ein interessantes Beispiel, da damit eine Synthese von *meso*-Bisindolinen mit Aminosäuresubstituenten prinzipiell möglich ist. Aufgrund ihrer starren Struktur und des definierten Winkels wäre der Einsatz als *Spacer* in Proteinstrukturen denkbar.

In Tabelle 18 & 19 sind die Beispiele aufgelistet, die unter racemischen Reaktionsbedingungen nicht zu den gewünschten Produkten führten. Als Arylhalogenid wurden kommerziell erhältliche und kostengünstige Varianten gescreent.

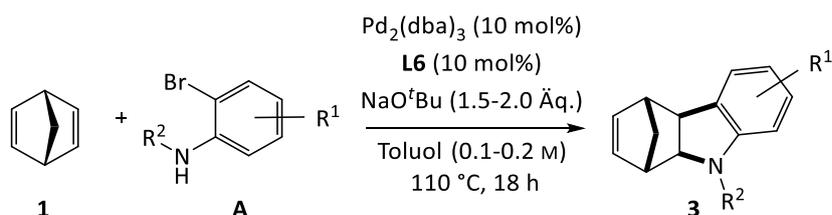
Tabelle 18. Iodaniline, die unter racemischen Bedingungen nicht zum Produkt führten.



	A	$\text{R}^1; \text{R}^2$	3
1	A11	$\text{R}^1 = 4\text{-Cl}, 6\text{-CO}_2\text{Me}; \text{R}^2 = \text{H}$	3k
2	A12	$\text{R}^1 = 4\text{-CN}; \text{R}^2 = \text{H}$	3l
3	A13	$\text{R}^1 = 4\text{-CO}_2\text{Me}; \text{R}^2 = \text{H}$	3m
4	A14	$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Boc}$	3n

Die Einträge 1 & 3 in Tabelle 18 enthalten einen Methylester als Substituenten, der unter den stark basischen Reaktionsbedingungen gespalten werden kann. Eine Berechnung der pKs-Werte mit *Chemicalize*^v zeigen je nach Substituenten dramatische Schwankungen. Für **A1** ist der berechnete pKs = 3.25. Die Aniline **A5** und **A8**, die mit jeweils einer Methylgruppe donorsubstituiert sind, besitzen einen pKs-Wert für **A5** = 3.64, **A8** = 3.83. Die akzeptorsubstituierten Aniline **A12** und **A13** weisen mit einem pKs-Wert für **A12** = 0.56 und **A13** = 1.71 einen deutlich geringeren Wert auf. Die starke Absenkung des pKs-Wertes führt zum Verlust der Nucleophilie, die am Stickstoff für einen positiven Reaktionsverlauf benötigt wird.

^v*Chemicalize*, entwickelt von *ChemAxon*, wurde aufgrund von fehlenden pKs-Werten für 2-Iodaniline in der Literatur herangezogen. Abgerufen 10/2019

Tabelle 19. Bromaniline, die unter racemischen Bedingungen nicht zum Produkt führten.


	A	R ¹ ; R ²	3
1	A15	R ¹ = 4-OH; R ² = H	3o
2	A16	R ¹ = 4- <i>i</i> -Pr; R ² = H	3p
3	A17	R ¹ = 5-Me; R ² = H	3f
4	A18	R ¹ = 4,6-Me ₂ ; R ² = H	3g
5	A19	R ¹ = 4-OMe; R ² = H	3q

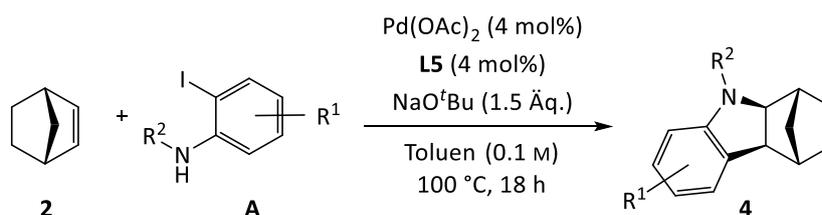
In Tabelle 19 sind Bromaniline **A15-19**, die unter den sonst sehr gut funktionierenden Reaktionsbedingungen nicht zum gewünschten Produkt führten. Wie bereits zu Schema 35 diskutiert, kann der Austausch des Halogens bei gleichbleibenden Reaktionsbedingungen einen anderen Verlauf nehmen. Bei den Einträgen 2 & 3 kann die Tendenz der Ligation zweier Bromaniline, die bereits in Tabelle 13 diskutiert wurde, hervorgehoben werden. Die vorangegangene Literatur in den Kapitel 2.4.1 und 2.4.2 zeigt, dass die C-N-Bindungsknüpfung auch mit Bromanilinen möglich ist. Die hier gewählten Reaktionsbedingungen führen allerdings zu keinem Ergebnis. Die Bindungslängendifferenz zwischen einer C-Br und einer C-I Bindung beträgt ~20 pm. Die C-Br Bindung ist ~17 kcal mol⁻¹ energiereicher als die C-I Bindung.^[186] Diese Unterschiede benötigen daher einer gesonderten Optimierung der Reaktionsbedingungen und der elektronischen Eigenschaften des Katalysators.

2.7 Ergebnisse Carboaminierung mit NBE

Norbornadien stellt mit seiner sehr hohen Ringspannung ein äußerst aktiviertes Alken dar. Das Ziel der Carboaminierung war allerdings diese, in einem zweiten Reaktionsschritt an den zuvor hergestellten Indolinsubstraten, anzuwenden. Norbornen bildet mit seiner etwas geringeren Ringspannung daher ein realistischeres Modellsystem für den zweiten Carboaminierungs-Schritt.

Die Ergebnisse der enantioselektiven Carboaminierung mit **2** sind in Tabelle 20 abgebildet. Die dazugehörigen racemischen Beispiele sind in Kapitel 6.14 dargelegt. Die fünf Beispiele reichten, um einen positiven Reaktionsverlauf der Carboaminierung auch mit **2** zu nachzuweisen. Einträge 3 & 5 weisen zwar mäßige Ausbeuten auf, allerdings sind die Enantioselektivitäten bei allen Beispielen mit einem *e.e.* ≥86% zufriedenstellend. Eintrag 1 zeigt das Beispiel, das zur Kristallstrukturanalyse von a) aus Abbildung 20 geführt hat.

Tabelle 20. Ergebnisse der enantioselektiven Carboaminierung an NBE.

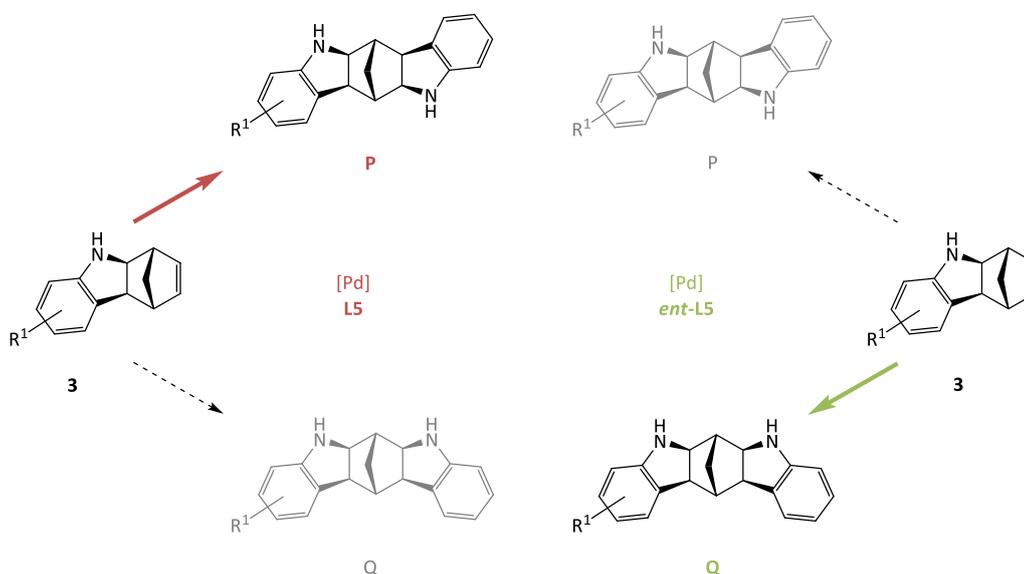


	A	R ¹ ; R ²	Ausbeute [%]	<i>e.r.</i>	4
1	A1	R ¹ = H; R ² = H	72	96:4	4a
2	A3	R ¹ = 5-F; R ² = H	71	95:5	4b
3	A5	R ¹ = 4-Me; R ² = H	59	93:7	4c
4 ^a	A8	R ¹ = H; R ² = Me	70	94:6	4d
5	A4	R ¹ = 5-Cl; R ² = H	52	94:6	4e

^a10 mol% Katalysatorbeladung, 2 Äq. NaO^tBu, 110 °C.

2.8 Regiodivergente Carboaminierung an Methanocarbazol

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der regiodivergenten Carboaminierung vorgestellt. Um an Kapitel 1.7 Regiodivergenz anzuknüpfen, ist Abbildung 10 am Beispiel von **3** dargestellt (Abbildung 23).


 Abbildung 23. Prinzip einer regiodivergenten Reaktion an einem enantiomeren-reinen Substrat **3**.

In Abbildung 23 ist die regiodivergente Reaktion eines enantiomeren-reinen Substrats **3** mit **A1** dargestellt. Die absolute Konfiguration des Indolins entspricht der tatsächlichen Konfiguration, die bei der Reaktion mit **L5** entsteht (Abbildung 20). Wird in der regiodivergenten Reaktion wieder **L5** verwendet, wird das Produkt **P** ein (pseudo)-C₂-symmetrisches Bisindolin gebildet. Wird **ent-L5** in der regiodivergenten Reaktion eingesetzt, wird das (pseudo)-*meso*-Produkt **Q** gebildet. Dieser

Reaktionsverlauf wäre gegeben, wenn es sich beim Substrat um ein einzelnes Enantiomer handeln würde. Allerdings handelt es sich beim Substrat um eine angereicherte Form von **3**, somit liegt auch das andere Enantiomer vor. Das bedeutet, dass für die Reaktion mit **L5** (rot dargestellt) der Fall in Abbildung 24 vorliegt.

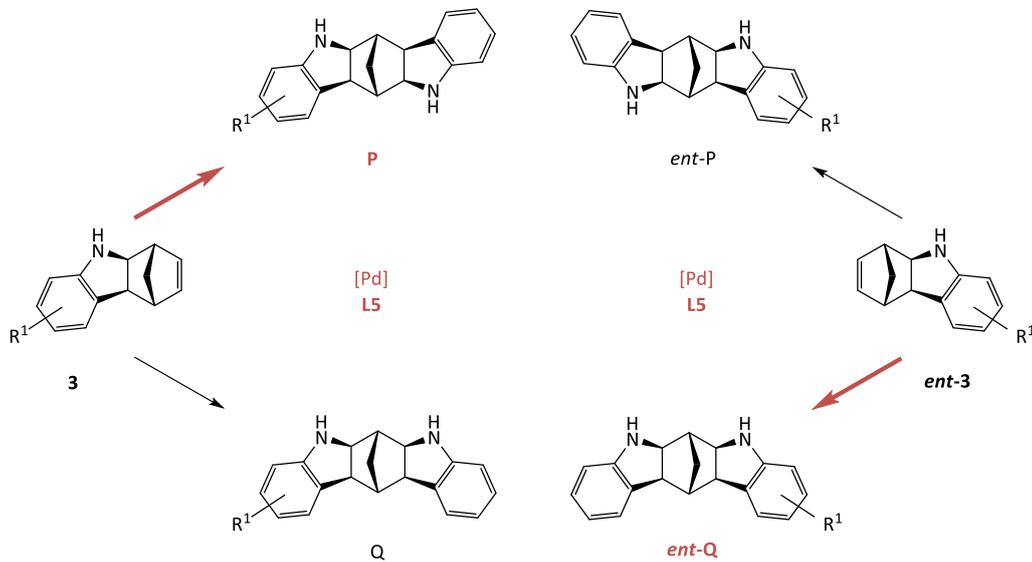


Abbildung 24. Regiodivergente Reaktion mit **L5** am Enantiomergemisch **3** und **ent-3**.

Substrat **3** reagiert mit **L5** zum Hauptprodukt **P** und als Nebenprodukt **Q**. Das andere Enantiomer **ent-3** reagiert mit **L5** in der gleichen Reaktion zum Hauptprodukt **ent-Q** und als Nebenprodukt entsteht **ent-P**. Das bedeutet, dass in einer Reaktion aus einem Enantiomer zwei regioisomere Produkte entstehen und aus dem anderen Enantiomer die Spiegelbilder der Produkte, jedes jeweils über den bevorzugten Weg. Für die Reaktion mit **ent-L5** (grün dargestellt) gilt die genau gegenläufige Reaktion (Abbildung 25).

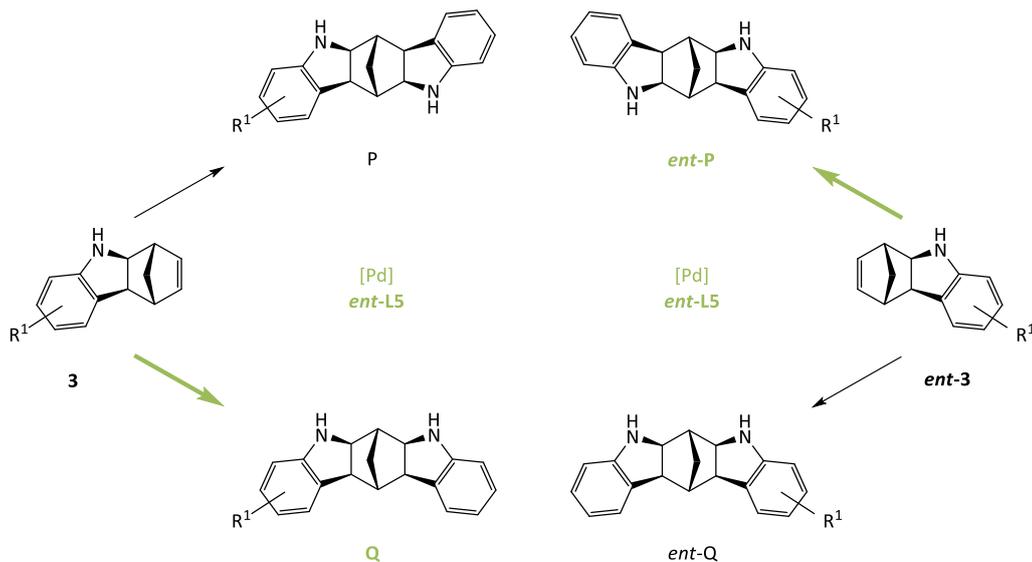


Abbildung 25. Regiodivergente Reaktion mit **ent-L5** am Enantiomergemisch **3** und **ent-3**.

Um das vorliegende Beispiel auch mit dem Rechenbeispiel einer regiodivergenten Reaktion aus Kapitel 1.7.3 Abbildung 14 zu verknüpfen, ist in Abbildung 26 die Analyse für die Reaktion mit **ent-L5** dargestellt.

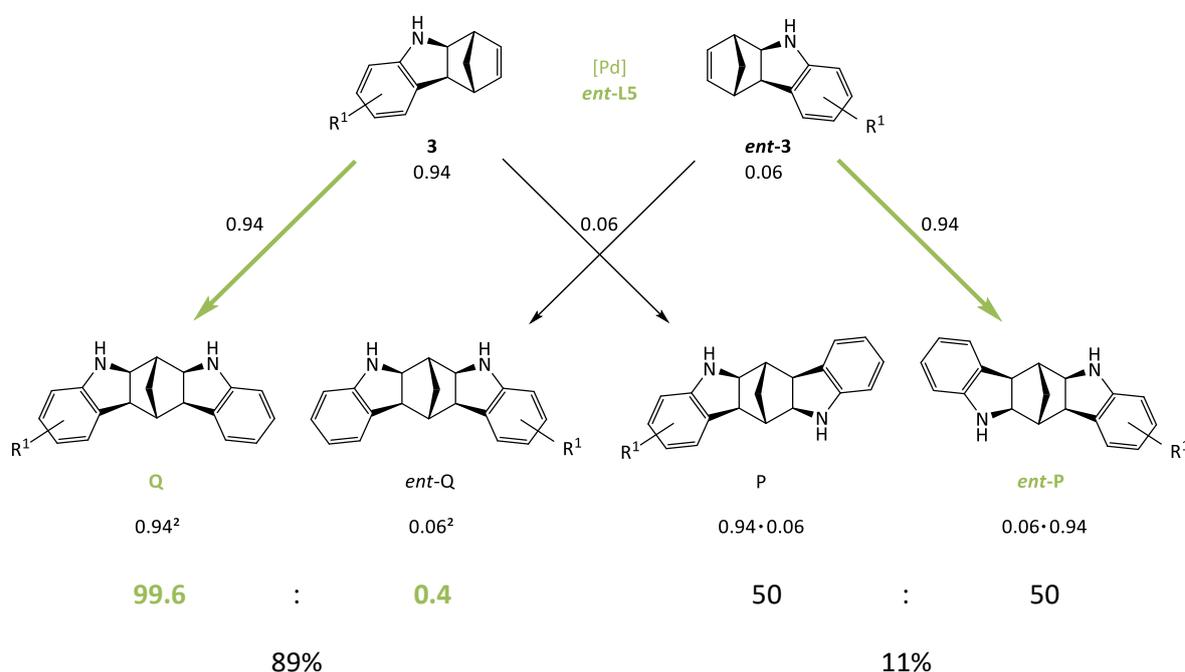


Abbildung 26. Rechenbeispiel einer regiodivergenten Reaktion am Enantiomergemisch von 94:6 mit **ent-L5**.

Das Substrat **3** aus Abbildung 26 stammt aus der Reaktion mit **L5**. Die Verwendung von **ent-L5** im regiodivergenten Schritt führt zum (pseudo)-*meso*-Produkt. Das Spiegelbild des (pseudo)-*meso*-Produkts wird über das Mindermengen-Enantiomer hergestellt. Dieser zweifache asymmetrische Prozess führt zur Anreicherung des hier gewünschten Produkts **Q** mit einer maximalen Ausbeute von 89%. Das Nebenprodukt wird durch diese Reaktion racemisch mit 11% erhalten.

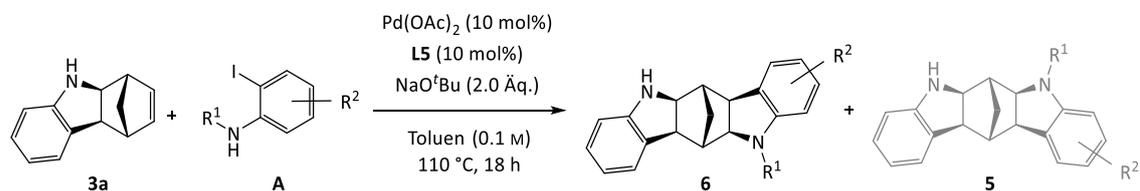
2.8.1 Ergebnisse der regiodivergenten Carboaminierung

In den folgenden Tabellen 21–25 sind die Ergebnisse der regiodivergenten Carboaminierungen zusammengefasst. Alle regiodivergenten Reaktionen werden mit der doppelten Menge des Alkens zum 2-Iodanilin durchgeführt. Der Grund für den Überschuss des Alkens wurde bereits in Kapitel 2.5 *Ergebnisse der Reaktionsoptimierung* diskutiert. Da die Erforschung des regiodivergenten Konzepts und die Generierung optisch reiner Bisindoline bei dieser Arbeit im Vordergrund stand, war die Synthese von *meso*-Verbindungen nicht erwünscht. Daher handelt es sich im Folgenden, bis auf Tabelle 23 Eintrag 1, nur noch um *pC*₂- und *pmeso*-Produkte.

Tabelle 21 beginnt mit unsubstituiertem Methanocarbazol und unterschiedlichen 2-Iodanilinen zu *pC*₂-Produkten. Die beabsichtigte Anreicherung, wie sie in Abbildung 26 beschrieben ist, ist bei Eintrag 1-5 gegeben. Selbst aus einem Enantiomerenverhältnis von 91:9 kann über die zweifache Anreicherung zu einem *e.e.* >99% führen (Eintrag 2). Allerdings sind die Ausbeuten der Reaktionen eher mäßig bis schlecht. Obwohl die *pC*₂-Produkte als Hauptprodukt gewonnen werden müssten, zeigt sich besonders bei den Einträgen 5–6 die Tendenz zum *pmeso*-Produkt des Systems, da die Ausbeuten nicht nur sinken, sondern

sich auch angleichen. Das freie Amin wird während der Katalyse ans Palladium koordinieren. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass nicht nur Katalysatorkontrolle, sondern auch Substratkontrolle vorliegt. Das Ergebnis aus Eintrag 7 entspricht keinem regiodivergenten Verlauf der Reaktion mehr.

Tabelle 21. Regiodivergente Carboaminierung an unsubstituiertem Methanocarbazol zum pC_2 -Produkt.



	A	<i>e.r.</i> 3a	Ausbeute 6 [%]	6	<i>e.r.</i>	Ausbeute 5 [%]	5
1 ^a	A1	95:5	58	6a	99.9:0.1	9	5a
2	A8	91:9	68	6b	99.9:0.1	8	5b
3	A9	93:7	66	6c	99.9:0.1	-	5c
4	A7	91:9	55	6d	99.2:0.8	7	5d
5 ^b	A5	8:92	24	6e	0.5:99.5	14	5e
6 ^b	A3	4:96	13	6f	4:96	14	5f
7 ^c	A4	91:9	28	6g	99:1	36	5g

^aReaktionsdurchführung *D. Slavik*; ^bSubstratsynthese und regiodivergente Reaktion mit *ent-L5*;

^cReaktionsdurchführung *S. Milz*.

Die relative Konfiguration der Verbindung **6b** konnte durch Kristallstrukturanalyse (Abbildung 27) bewiesen werden. Anhand dessen lässt sich die *exo*-Ständigkeit auf beiden Seiten des Norbornans erkennen.

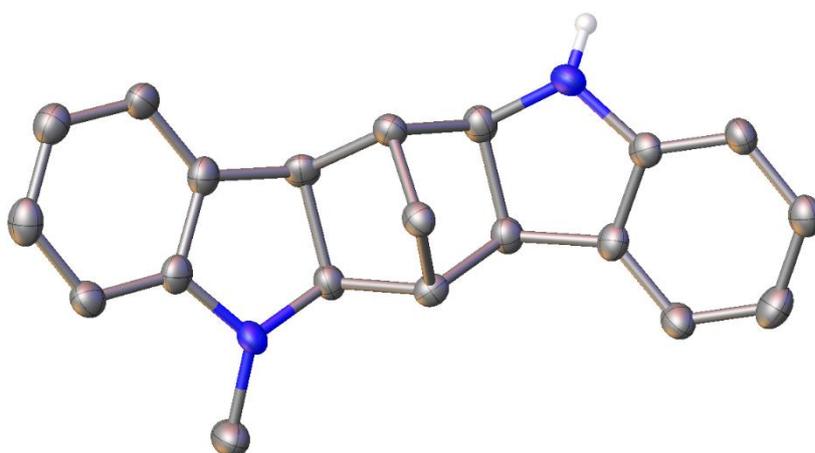
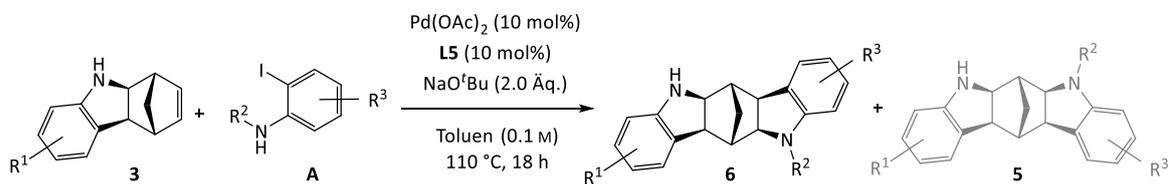


Abbildung 27. Kristallstrukturanalyse von 6b mit relativer Konfiguration.

Um die Beeinflussung der Regioselektivität durch das Anilin zu verhindern, wurden diese mit einer Alkylgruppe am Stickstoff versehen. Die Einträge 2 & 3 in Tabelle 21 und die komplette Tabelle 22 zeigen, dass damit die Synthesen der pC_2 -Produkte mit Ausbeuten $\geq 60\%$ möglich sind. Die Enantioselektivitäten,

die alle einen *e.e.* >99% aufweisen und in Tabelle 22 zusammengefasst sind, zeigen, dass es sich um eine fast ausschließlich katalysator kontrollierte Reaktion handelt. Die Ausbeute des Nebenprodukts ist, falls es sauber isoliert werden konnte, angegeben.

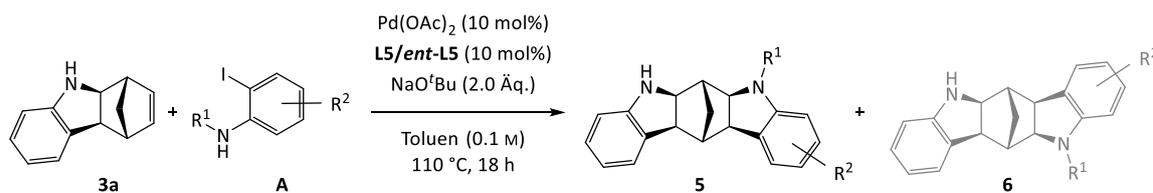
Tabelle 22. Regiodivergente Carboaminierung an substituiertem Methanocarbazol zum *pC*₂-Produkt.



	3	A	<i>e.r.</i> 3	Ausbeute 6 [%]	6	<i>e.r.</i>	Ausbeute 5 [%]	5
1	3e	A8	94:6	60	6h	99.7:0.3	12	5h
2	3e	A9	94:6	60	6i	99.6:0.4	-	5i
3	3f	A8	94:6	63	6j	99.9:0.1	9	5j
4 ^a	3f	A9	96:4	59	6k	99.9:0.1	-	5k

^aReaktionsdurchführung *D. Slak*.

Da die *pmeso*-Produkte hinsichtlich ihrer gebrochenen Symmetrie und der schweren Zugänglichkeit solcher Verbindungen interessanter sind, wurde mehr Wert auf die Ausschöpfung der Substratpalette hinsichtlich der *meso*-Verbindungen gelegt. Tabelle 23 zeigt die *pmeso*-Produktpalette ausgehend von unsubstituierten Methanocarbazolen.

Tabelle 23. Regiodivergente Carboaminierung an unsubstituiertem Methanocarbazol zum *pmeso*-Produkt.


	A	<i>e.r.</i> 3a	Ausbeute 5 [%]	5	<i>e.r.</i>	Ausbeute 6 [%]	6
1 ^{a,e}	A1	94:6	68	5a	- ^d	-	6a
2 ^b	A8	95:5	80	5b	99.8:0.2 ^d	8	6b
3	A9	7:93	73	5c	0.4:99.6 ^c	8	6c
4	A7	6:94	73	5d	0.4:99.6 ^c	7	6d
5	A5	8:92	55	5e	0.9:99.1 ^c	10	6e
6	A6	6:94	35	5l	0.3:99.7 ^c	7	6l
7	A2	7:93	54	5m	0.5:99.5 ^c	6	6m
8	A3	6:94	35	5f	98:2 ^c	9	6f
9 ^a	A4	91:9	44	5g	99:1 ^d	6	6g
10	^f	6:94	8	5l	- ^c	-	6l
11	^g	6:94	6	5n	- ^c	-	6n

^aReaktionsdurchführung S. Milz; ^bReaktionsführung D. Slak; ^cL5; ^dent-L5, ^e5 mol% Katalysatorbeladung & 0.2 M; ^f2-Brom-5-methylanilin; ^g2-Brom-4-isopropylanilin.

Bei Eintrag 1 handelt es sich um die einzige achirale *meso*-Verbindung. Eintrag 2–7 sind Bisindoline mit einem *e.e.* >98%. Die Überprüfung von Eintrag 2 mit der Analyse aus Abbildung 14 lässt erkennen, dass es sich um eine ideale regiodivergente Reaktionsführung handelt. Das hochgerechnete Produktverhältnis der beide Regioisomere **5b** und **6b** entspricht 90% zu 10%. Das Produktverhältnis bei einem Substrat mit *e.r.* 95:5 liegt bei max. 90.5% zu 9.5%. Die Ergebnisse stimmen daher überein. Bei Eintrag 6 kommt es mit 35% zu einem Einbruch der Ausbeute. Die Methylgruppe in *meta*-Stellung zum Amin kann nicht dafür zur Verantwortung gezogen werden, da eine Methylgruppe in *ortho*-Stellung zu einer Ausbeute von 73% führt (Eintrag 4). Die Reaktion zu Eintrag 8 wurde mehrfach wiederholt, das Ergebnis der Enantioselektivität blieb jedoch bestehen. Die regiodivergente Carboaminierung mit einem *meta*-Fluorsubstituenten am 2-Iodanilin erfolgt nicht stereoselektiv. Diese Beobachtung konnte bereits in Tabelle 21 Eintrag 6 gemacht werden. Dennoch konnte von der Verbindung **5f** eine Einkristallstruktur (Abbildung 28) aufgenommen werden. Bei den Einträgen 10 & 11 handelt es sich um ein 2-Bromanilin anstatt 2-Iodanilin. Die Produkte konnten nur in kaum nennenswerten Mengen isoliert werden. Die Carboaminierung mit Bromanilinen bedarf, wie bereits in Kapitel 2.6 diskutiert, gesonderter Reaktionsoptimierung.

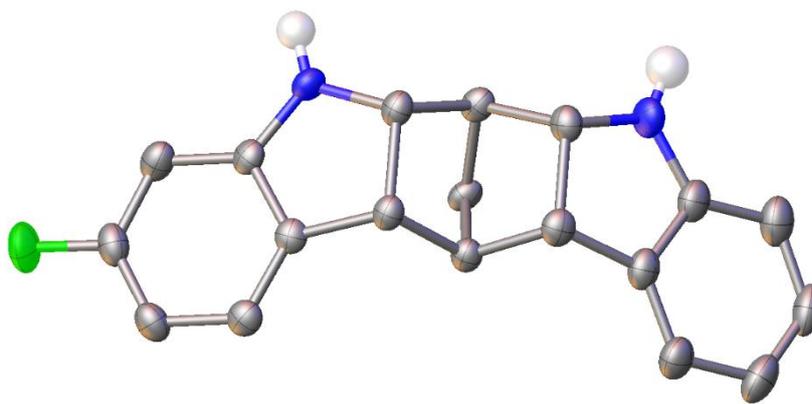
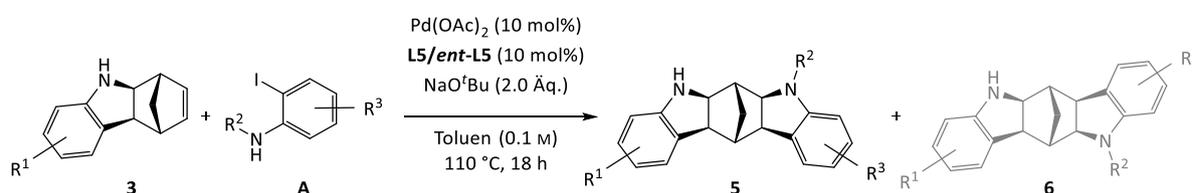


Abbildung 28. Kristallstrukturanalyse von Verbindung 5f. Ansicht von unten auf den Brückenkopf.

 Tabelle 24. Regiodivergente Carboaminierung an substituiertem Methanocarbazol zum *pmeso*-Produkt.


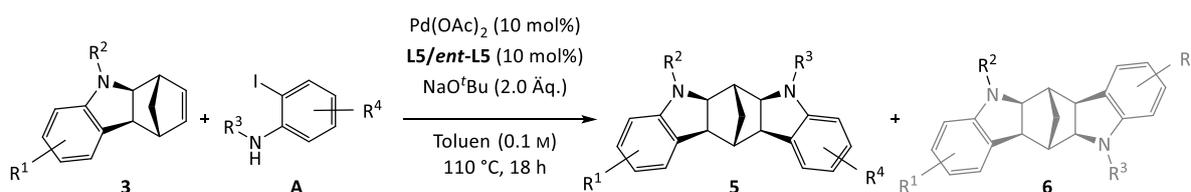
	3	A	<i>e.r.</i> 3	Ausbeute 5 [%]	5	<i>e.r.</i>	Ausbeute 6 [%]	6
1	3e	A1	9:91	51	5e	1.6:98.4 ^b	14	6e
2	3e	A8	94:6	69	5h	99.5:0.5 ^c	-	6h
3	3e	A9	94:6	65	5i	99.6:0.4 ^c	-	6i
4	3f	A8	93:7	64	5j	98.9:1.1 ^c	-	6j
5 ^a	3f	A9	96:4	70	5k	99.5:0.5 ^c	9	6k
6 ^a	3g	A8	7:93	75	5o	0.3:99.7 ^b	6	6o
7 ^a	3g	A9	7:93	69	5p	0.1:99.9 ^b	-	6p
8	3c	A1	6:94	16	5f	3:97 ^b	4	6f
9	3b	A1	10:90	38	5m	1.7:98.3 ^b	-	6m
10 ^a	3b	A8	5:95	55	5q	0.7:99.3 ^b	-	6q
11 ^a	3b	A9	5:95	64	5r	0.2:99.8 ^b	-	6r

^aReaktionsführung *D. Slak*; ^b**L5**; ^c**ent-L5**.

In Tabelle 24 wurde die regiodivergente Reaktion auf substituierte Methanocarbazole ausgeweitet. Wie in Eintrag 2–7 zu erkennen, wirkt sich ein +M-Substituent am 2-Iodanilin bei gleichbleibend guter Stereoselektivität positiv auf die Ausbeute der Reaktion aus. Lediglich die Einträge 8 & 9, zeigen keine zufriedenstellende Ausbeute. Eintrag 8, ein Substrat mit einem Fluorsubstituenten in *meta*-Stellung zum Amin, zeigt, wie zuvor keine enantioselektive Reaktionsführung. Fluorsubstituenten in *para*-Stellung hingegen (Eintrag 9–11) zeigen bezüglich der Stereoselektivität keine Probleme, wobei die Ausbeute deutlich steigt, wenn ein donorsubstituiertes 2-Iodanilin eingesetzt wird (Eintrag 10 & 11).

Eine selektive Monofunktionalisierung einer *meso*-Verbindung ist aufgrund der Enantiotopizität der einzelnen Positionen äußerst schwierig. Die vorliegende modulare Synthese bietet allerdings einen Zugang zu solch pseudo-*meso*-Verbindungen. Da Amine gute Liganden für Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen darstellen, ist die Anwendung als Chiralitäts-induzierende Liganden der vorgestellten Verbindungen denkbar.^[146,187] Berkessel erkannte bereits die Vorteile von *pmeso*-Verbindungen als Liganden und stellte, basierend auf *cis*-1,2-Diaminocyclohexan (DACH), Titan-Salalen-Katalysatoren für die asymmetrische Epoxidierung her.^[188–190]

Tabelle 25. Regiodivergente Carboaminierung an *N*-Alkyl-Methanocarbazol zum *pmeso*-Produkt.

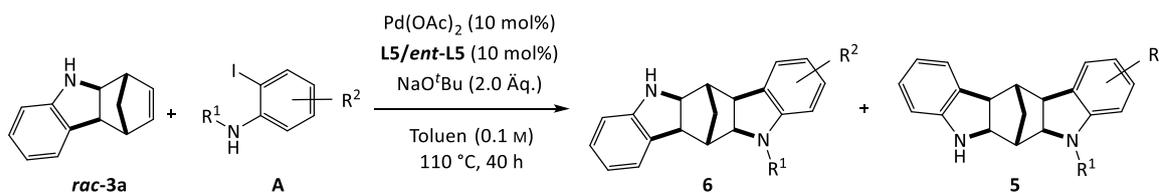


	3	A	<i>e.r.</i>	Ausbeute 5 [%]	5	<i>e.r.</i>	Ausbeute 6 [%]	6
1	3h	A1	95:5	40	5b	99.7:0.3	-	6b
2	3i	A8	-	35	5s	- ^a	-	6s

^aL5; ^bent-L5.

Tabelle 25 war der Versuch *N*-Alkyl-Methanocarbazole unter gleichbleibenden Reaktionsbedingungen zum *pmeso*-Produkt umzusetzen. Die Reaktion von **3h** mit **A1** in Eintrag 1 verlief, trotz mäßiger Ausbeute von 40%, perfekt gemäß der Regiodivergenz mit einem *e.e.* >99% zum gewünschten Produkt. Für die Reaktion von **3i** mit **A8** in Eintrag 2 hingegen konnte bereits das Enantiomerenverhältnis von **3i** nicht bestimmt werden. Mehrere Versuche *N*-Alkyl-Indoline zu *pC*₂-Produkten umzusetzen, sind misslungen. Generell sind *N*-alkylierte Indoline, die wahrscheinlich aufgrund von sterischen Wechselwirkungen zu schlechten Ausbeuten führen, keine guten Substrate für die Carboaminierung.

Wie bereits in Kapitel 1.7.4 erwähnt, wurde die vorgestellte regiodivergente Carboaminierung auch an racemischen Substraten getestet. Als *proof-of-principal* folgen in Tabelle 26 die Ergebnisse der parallelen Racematspaltung mittels Pd-katalysierter Carboaminierung.

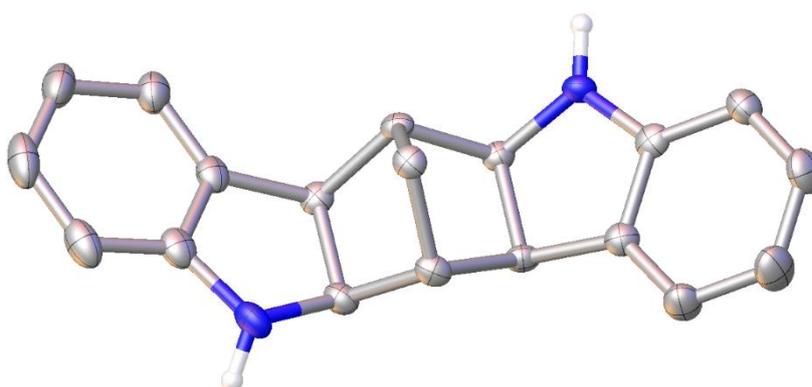
Tabelle 26. Ergebnisse der regiodivergenten Carboaminierung am racemischen Substrat.^a


	A	Ausbeute 6 [%]	<i>e.r.</i> 6	Ausbeute 5 [%]	<i>e.r.</i> 5
1 ^{b,d}	A1	27	95:5	46	-
2 ^d	A8	37	96:4	44	96:4
3 ^c	A5	32	91:9	40	91:9
4 ^d	A3	24	66:54	31	63:37
5 ^d	A4	13	73:27	18	68:32

^aReaktionsdurchführung *S. Milz*; ^b40 Äq. H₂O; ^c**L5**; ^d**ent-L5**.

Eintrag 1–3 verifiziert die Idee der Regiodivergenz. Basierend auf dem bereits vorgestellten Konzept führt die enantioselective Reaktion zur Bildung beider Regioisomere mit einem hohen Enantiomerenverhältnis. Die theoretische maximale Ausbeute der beiden Produkte beträgt je 50%. Bei den Einträgen 4 & 5, deren Substrat ein Halogen in *meta*-Position zum Amin trägt, verläuft die Reaktion allerdings nicht nur unter schlechten Ausbeuten, sondern auch mit unzureichender Stereoselektivität. Diese Beobachtungen decken sich mit dem Beispiel aus Tabelle 24 Eintrag 8. Allerdings ist Eintrag 5 aus Tabelle 26 nicht kongruent mit der Beobachtung aus Tabelle 23 Eintrag 9, bei der ein Chlor-Substituent in *meta*-Stellung zum Amin zwar keine perfekte Enantioselectivität, dennoch eine zufriedenstellende Selektivität von *e.r.* 99:1 aufweist.

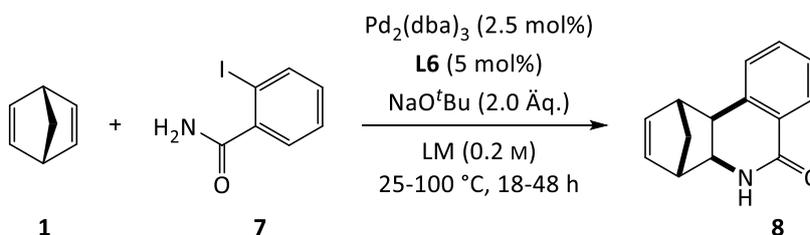
Die Struktur des Produktes **6a** aus der Reaktion von Eintrag 1 konnte mittels Kristallstrukturanalyse bewiesen werden. Das C₂-symmetrische Produkt ist in Abbildung 29 zu sehen.


Abbildung 29. Kristallstrukturanalyse von 6a zu Tabelle 26, Eintrag 1.

2.9 Carboaminierung zur Lactambildung

Für die Carboaminierung von **1** mit 2-Iodbenzamid (**7**) wurde ebenfalls versucht, um, basierend auf den bisherigen Bedingungen, ein geeignetes Katalysatorsystem zur Synthese von **8** zu entwickeln. Als Produkt ist ein Lactam mit einem Norbornengerüst zu erwarten. Auch in diesem Fall ist das Verhältnis von **1** zu **7** 3:1. Die Ergebnisse zu den Versuchen sind in Tabelle 27 zusammengefasst.

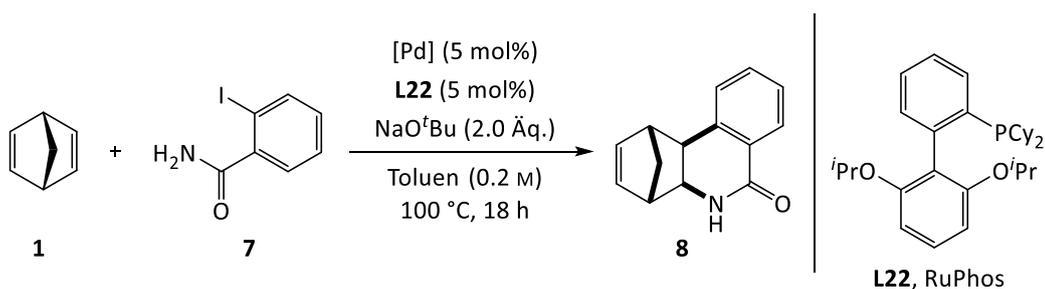
Tabelle 27. Lösungsmittelscreening der Carboaminierung zum Lactam.^a



Lösungsmittel	
1	Methanol
2	Toluen
3	1,4-Dioxan
4	<i>o</i> -Xylol
5	Dimethylsulfoxid

^aIn Zusammenarbeit mit *Milz*.

Die Reaktion von **1** mit **7** wurde unter racemischen Bedingungen ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und **L6**) sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 100 °C mit verschiedenen Lösungsmitteln getestet. Die Überprüfung des Reaktionsstatus per Dünnschichtchromatographie zeigte im Groben immer das gleiche Muster. Die Reaktion war, bezogen auf **7**, weder bei Raumtemperatur nach 48 h noch bei 100 °C über Nacht vollständig. Eine neue Verbindung, die unpolarer ist als **7**, wurde bei allen Reaktionen gebildet. Die Aufarbeitung der Reaktionen verlief über eine Filtration über eine mit Kieselgel gefüllte Fritte. Die Versuche, die neue Verbindung zu isolieren und analytisch zu untersuchen, sind allerdings gescheitert. Rückwirkend betrachtet, ist die Aufarbeitungsmethode nicht geeignet und die Filtration über einen Celiteplug ist zu bevorzugen. Des Weiteren wurde Diethylether als Lösemittel verwendet, das in Zukunft gegen Ethylacetat ausgetauscht werden sollte. Dass es sich bei der neuen Verbindung um das gewünschte Produkt handelt ist eher unwahrscheinlich, da das Produkt bei allen Lösungsmitteln gleichermaßen gebildet wurde. Eine Pd-katalysierte Carboaminierung konnte aber bisher nicht erfolgreich in Methanol durchgeführt werden. Die Temperaturabhängigkeit der Carboaminierung wurde bereits in Tabelle 16 verdeutlicht und schließt eine Carboaminierung bei Raumtemperatur aus. Die Reaktionswiederholung der Einträge 1 & 2 bei 100 °C mit 40 Äq. Wasser führte zu den gleichen negativen Ergebnissen.

Tabelle 28. Lactamisierung mit L22 und unterschiedlichem Präkatalysator.^a


	[Pd]	H ₂ O [Äq.]	Umsatz ^b [%]
1	Pd ₂ (dba) ₃	40	100
2	Pd(OAc) ₂	40	100
3	Pd(OAc) ₂	-	100

^aIn Zusammenarbeit mit Milz; ^bDC mit **7** als Referenz.

Die Carboaminierung zum Lactam wurde mit RuPhos als Ligand bei 100 °C wiederholt (Tabelle 28). Dabei wurden zwei unterschiedliche Präkatalysatoren getestet: Palladiumacetat mit und ohne Zugabe von Wasser. Die Referenzsubstanz **7** wird laut Dünnschichtchromatographie vollständig umgesetzt, allerdings unselektiv zu mehreren Produkten. Die Aufarbeitung der Reaktionen, auf die bereits eingegangen wurde, führte leider zu keinen brauchbaren Ergebnissen. Auch hier treffen die Überlegungen der ungeeigneten Aufarbeitung zu. Eine Zersetzung aufgrund einer *Retro-Diels-Alder*^{[120],201} Reaktion zum stabilen Isochinolinderivat^[191] ist denkbar.

3 Spezieller Teil – Carboveretherung

Das folgende Kapitel widmet sich der Carboveretherung und ist in enger Zusammenarbeit mit *Slak* entstanden. Ausgehend von den guten Ergebnissen der Carboaminierung war das Ziel ein funktionierendes Katalysatorsystem für die simultane C-C und C-O Bindungsknüpfung von **1** mit 2-Iodphenol (**9**) zu substituierten Benzofuranen (**10**) zu entwickeln, das in racemischer Form bereits von *Catellani* veröffentlicht wurde.^[192] Stickstoff- und sauerstoffhaltige Heterozyklen sind in Wirkstoffen omnipräsent und stellen daher immer ein attraktives Syntheseziel dar.^[193,194] Da es sich um eine zweistufige modulare Synthese (Abbildung 30) handelt, ist es möglich nicht nur ein sich wiederholendes Strukturmotiv (**10** und **13**) zu erzielen, sondern auch Mischformen (**11** und **12**) aus einem Indolin- und einem Ethermotiv. Diese leichte Generierung großer Diversität zeigt wiederum den Beitrag zu diversitätsorientierter Synthese.

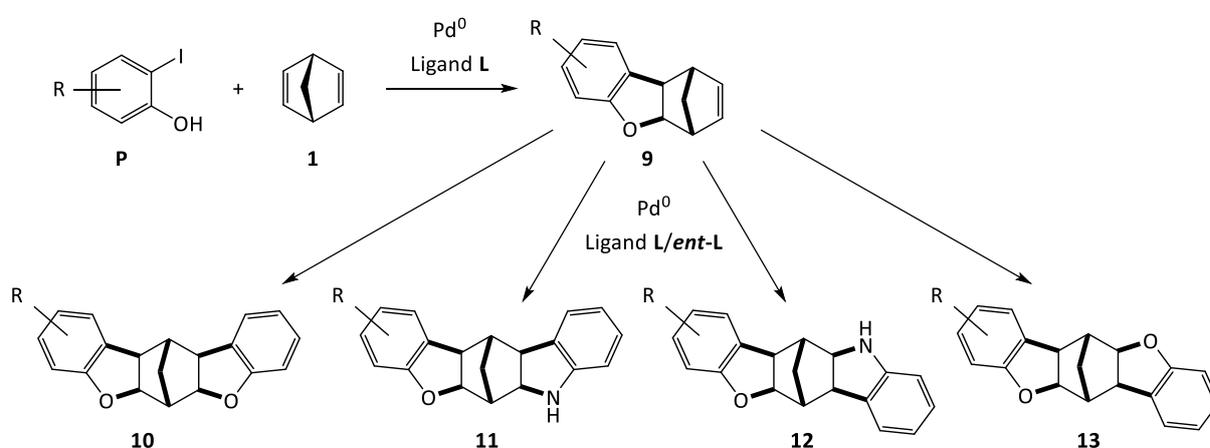
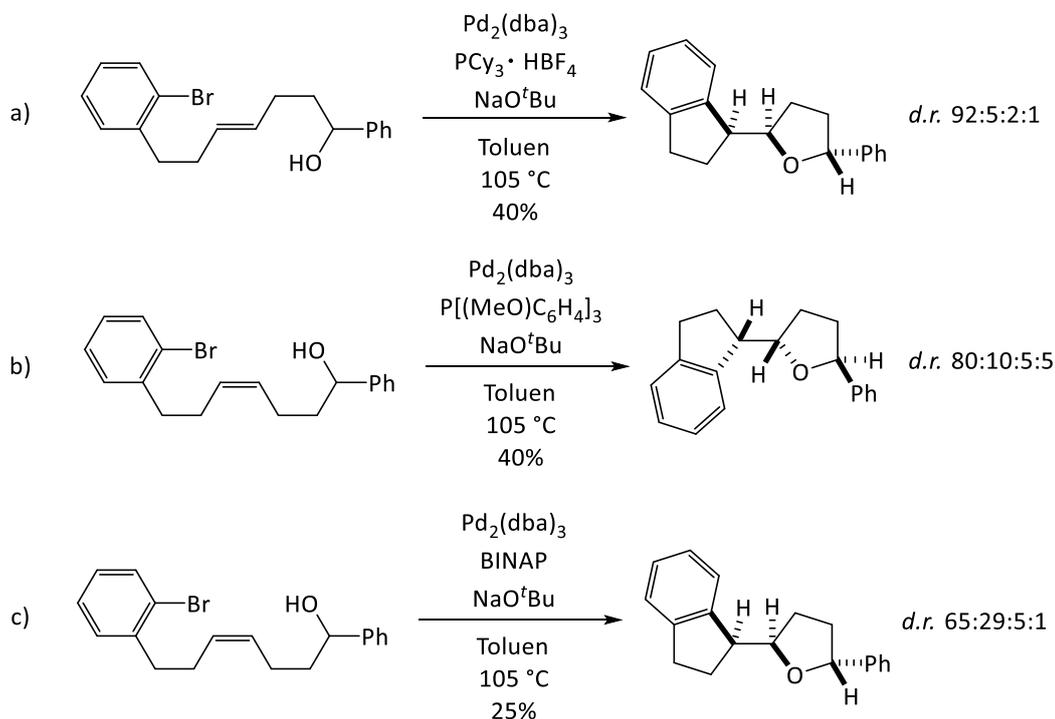


Abbildung 30. Modulare Synthese von *pmeso*- und *pC₂*-Verbindungen.

Einen großen Beitrag zur Erforschung einer zuverlässigen C-O Bindungsknüpfung konnte *Wolfe* mit einer Vielzahl an stereoselektiven Synthesen zu Tetrahydrofuranen leisten.^[195,196] Im Folgenden werden einige ausgewählte Beispiele Palladium-katalysierter Carboveretherungen an Alkenen diskutiert.

In Schema 40 ist die intramolekulare Carboveretherung eines sekundären Alkohols zu einem Tetrahydrofuran (THF)-Derivat nach *Wolfe* gezeigt. Das Substrat enthält sowohl ein Arylhalogenid als auch eine Doppelbindung und reagiert je nach Wahl des Liganden über zwei unterschiedliche Reaktionswege. Das (*E*)-Alken erzielte mit dem in Reaktion a) angegebenem Katalysatorsystem mit 40% Ausbeute das beste Ergebnis. Mechanistisch liegt der Reaktion eine transannulare *syn*-Alken-Insertion zu Grunde, die auf die oxidative Insertion des Palladiums und Koordination des Hydroxyalkens folgt. Parallel zur gewünschten Reaktion wird allerdings das Arylbromid reduziert und der Alkohol oxidiert. Diese Nebenreaktion führt zu der bescheidenen Ausbeute an Produkt. Die Reaktion der (*Z*)-Alkene aus b) und c) verlaufen je nach Wahl des Liganden über zwei unterschiedliche Mechanismen. Während b) unter den angegebenen Bedingungen erneut über eine *syn*-Insertion des Alkens mit 40% Ausbeute und der gleichen Nebenreaktion aus a) verläuft, führt die Wahl des Liganden mit einem kleineren Bisswinkel bei c) über eine *Wacker*-ähnliche *anti*-Oxypalladierung selektiv (94:6) zum *anti*-Additionsprodukt. Die *cis/trans*-Selektivität ist bei c) im Vergleich zu a) und b) deutlich schlechter. Reaktion c) erzielt mit 25% eine noch

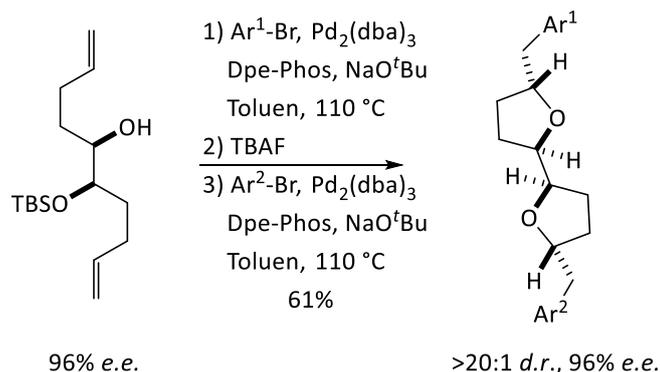
geringere Ausbeute als a) und b). Schuld daran hat die intramolekulare *Heck*-Reaktion, die unter den Bedingungen von c) stattfindet.^[197]



Schema 40. Intramolekulare Carboveretherung nach Wolfe.^[197]

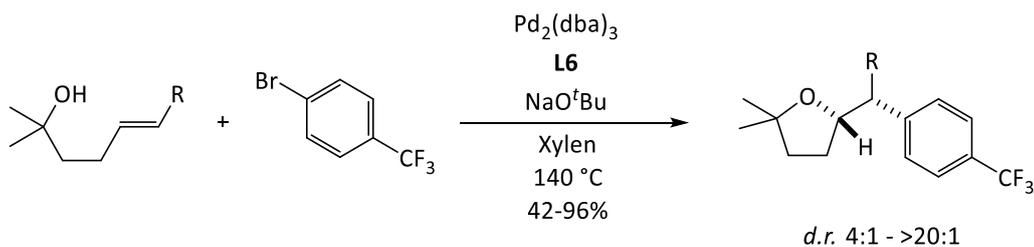
Mit der diskutierten Veröffentlichung gehen viele mechanistische Überlegungen einher und die Abhängigkeit von der Wahl des Liganden und des Reaktionsverlaufs wurde hervorgehoben. Auch wenn die Synthesen der *syn*- und *anti*-Produkte mit zufriedenstellenden Diastereoselektivitäten gesteuert werden kann, eignen sich die Reaktionen, die zu stark von Nebenreaktionen begleitet sind, nicht für die gezielte Synthese des Ethermotivs.

Eine weitere Methode von Wolfe, substituierte THF-Produkte darzustellen, ist die stufenweise, intermolekulare Carboveretherung von Diolen. In Abhängigkeit des Substrats ist die Synthese fusionierter oder verbrückter Bis-THF-Derivate möglich. In Schema 41 ist die enantioselektive Synthese eines verbrückten Bis-THF-Produkts gezeigt. Dafür wurde das Substrat mittels asymmetrischer Dihydroxylierung mit einem 96%-igen *e.e.* synthetisiert, monogeschützt und der Pd-katalysierten Veretherung ausgesetzt. Das Produkt konnte unter Retention der Enantioselektivität und einer guten Diastereoselektivität mit einer Ausbeute von 61% gewonnen werden. Ausgehend von Polyolen ermöglicht diese Stufensynthese den Zugang zu polyfunktionalisierten Bis-Tetrahydrofuranen. Die Carboveretherung findet ohne enantioselektive Kontrolle statt. Falls eine optische Information im Substrat bereits enthalten ist, geht diese während der Veretherung nicht verloren.^[198]



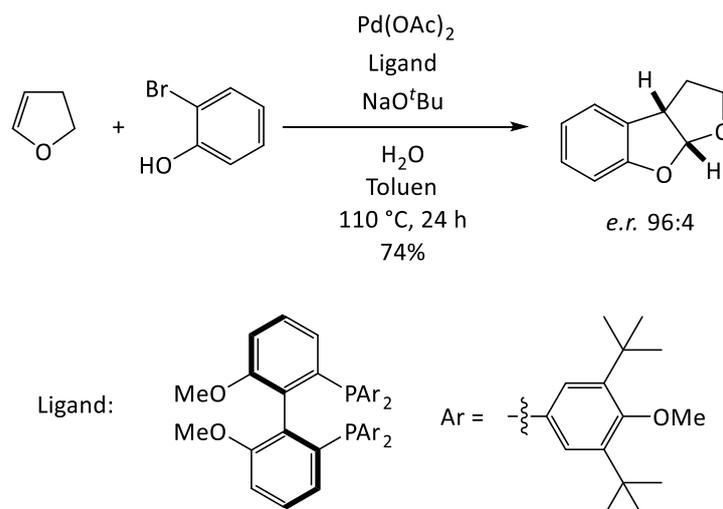
Schema 41. Synthese eines enantiomeren-angereicherten verbrückten Bis-Tetrahydrofurans nach Wolfe.^[198]

Das abschließende Beispiel in Schema 42 von Wolfe ist erneut eine intermolekulare Carboveretherung zu substituierten Tetrahydrofuranen. Die Pd-katalysierte Synthese findet unter Verwendung von **L6** statt, das heißt ohne Liganden-induzierte Stereokontrolle. Die Substrat-kontrollierte Diastereoselektivität unterliegt allerdings, je nach Ausgangsverbindung, starken Schwankungen, da das Substrat über eine β -Hyrideliminierung isomerisieren kann. Dies führt zur Bildung des anderen Diastereomers.^[199]



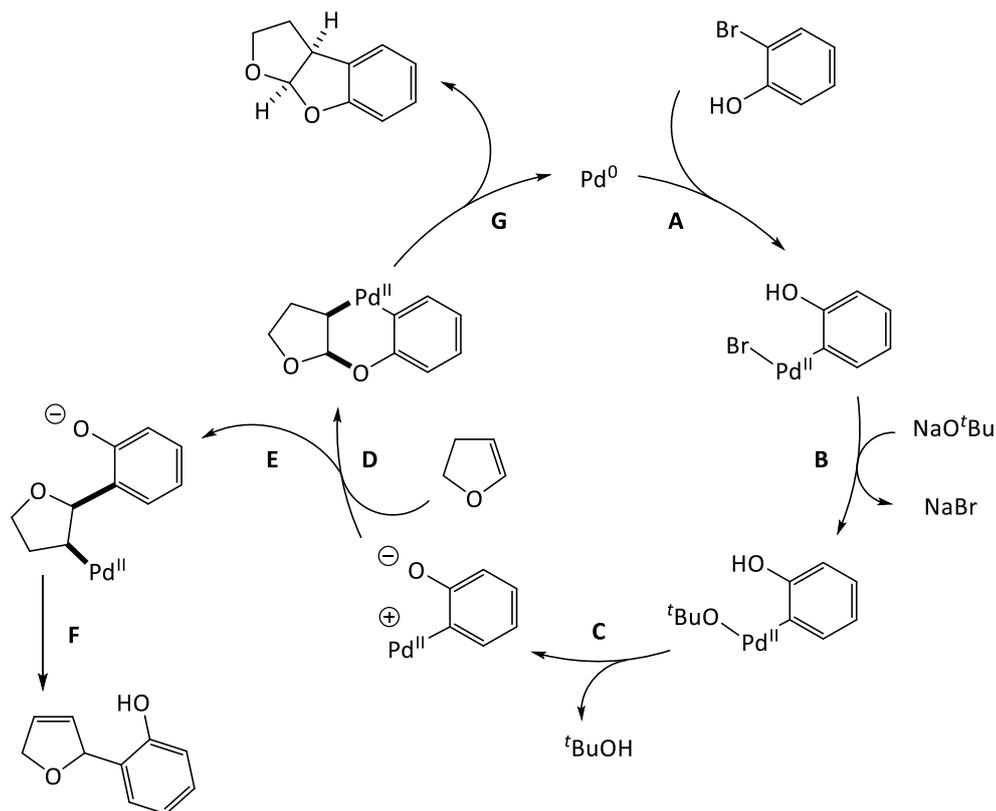
Schema 42. Diastereoselektive Carboveretherung zu substituierten Tetrahydrofuranen nach Wolfe.^[199]

Ein besonders interessantes Beispiel, das unter anderem als Grundlage des Carboveretherung-Projekts dient, ist das Beispiel in Schema 43 von Mazet. Dabei handelt es sich um eine enantioselektive, intermolekulare Pd-katalysierte Carboveretherung von 2,3-Dihydrofuranen mit 2-Bromphenolen. Bei dem Liganden handelt es sich um einen chiralen BIPHEP-Liganden, mit dem in dieser Reaktion bis zu 97% *e.e.* erreicht werden.^[200] Ein Substituent in *ortho*-Position zum Brom lässt die Enantioselektivität allerdings drastisch sinken. Wie auch schon bei Wolfe^[198] in Schema 40 werden fusionierte THF-Moleküle generiert. Allerdings besteht der grundlegende Unterschied, dass aufgrund der intramolekularen Reaktionsführung bei Wolfe nur das pseudo-C₂-symmetrische Produkt zugänglich ist. Bei der Reaktion von Mazet wird selektiv das pseudo-*meso* Produkt gebildet.



Schema 43. Enantioselektive intermolekulare Carboveretherung nach Mazet.^[200]

Der vorgeschlagene Katalysezyklus in Schema 44 ist auf ausführliche mechanistische Untersuchungen der Arbeitsgruppe Mazet zurückzuführen. Während der Untersuchungen wurde auch die Abhängigkeit der Bildung des *Heck*-artigen Nebenprodukts, das unter den Bedingungen aus Schema 43 nicht entsteht, dokumentiert. Aus Gründen der besseren Darstellung, wurde vom Liganden am Palladium abgesehen. Die alphabetische Benennung der einzelnen Reaktionsschritte ist anders als bei dem vorangegangenen Mechanismus der Carboaminierung. Der Mechanismus beginnt aber äquivalent mit der oxidativen Insertion des Palladiums in die C-Halogen-Bindung (**A**). Die Transmetallierung **B** führt zum Ligandenaustausch am Palladium, das anschließend den Alkoxidrest trägt. Die intramolekulare Deprotonierung **C**, die zur Bildung einer zwitterionischen Struktur führt, ist laut Mazet spekulativ, aber dennoch wahrscheinlicher als ein sterisch anspruchsvoller, viergliedriger Oxa-Pd-Zyklus. Ausgehend von der Koordination des 2,3-Dihydrofurans am Palladium sind zwei Reaktionsmechanismen möglich. Während die *syn*-Oxa-Palladierung **D** zur Zyklisierung und zum Produkt aus Schema 43 führt, beschreibt die migratorische Insertion **E** und anschließende β -Hydrideliminierung **F** die Bildung des *Heck*-Produkts. Die Bildung der beiden möglichen Produkte kann über die Wahl des Substituenten am 2-Bromphenol beeinflusst werden. Fördert der Substituent die mesomere Stabilisierung der negativen Ladung, wie z.B. ein Nitril oder eine Nitrogruppe, wird vermehrt die Bildung des *Heck*-Produkts registriert.^[201]


 Schema 44. Vorgeschlagener Katalysemechanismus der Carboveretherung von *Mazet*.^[201]

3.1 Ergebnisse der Carboveretherung zu Benzofuranen

Der Rückblick auf die Literaturzusammenfassung zeigt, dass die Pd-katalysierte Carboveretherung an Alkenen sowohl racemisch als auch enantioselektiv möglich ist. Nun ist das Ziel das Konzept auf die Reaktion von **1** mit **P** auszuweiten und ein funktionierendes Katalysatorsystem zu finden, das für dieses System in der Literatur noch nicht beschrieben ist. Auf der Seite der racemischen Liganden wurden zusätzlich zu **L6** (SPhos), die Liganden aus Abbildung 31 gescreent.

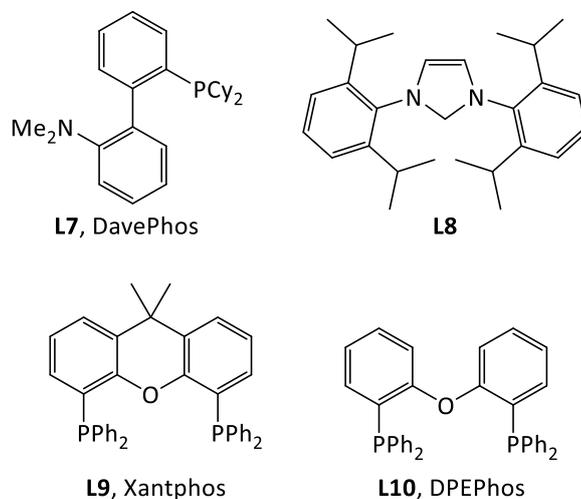
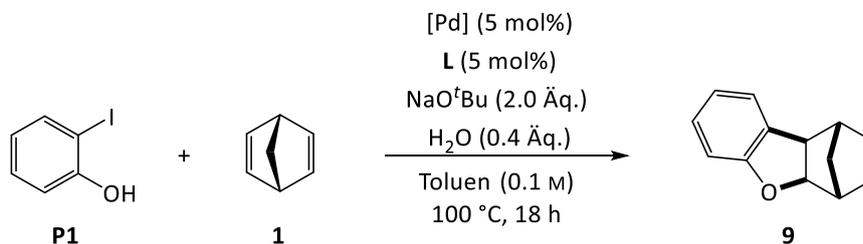


Abbildung 31. Racemische Liganden für die Carboveretherung.

Für das Screening wurden ähnliche Bedingungen wie bei der Carboaminierung gewählt. Das Verhältnis von **1** zu **P** liegt bei 3:1. Als Lösemittel dient Toluol und als Base Natriumtertbutanolat. Als Präkatalysatoren wurden Pd₂(dba)₃ und Pd(OAc)₂ gewählt und für die einzelnen Liganden permutiert.

Tabelle 29. Ligandenscreening für die Carboveretherung.^a



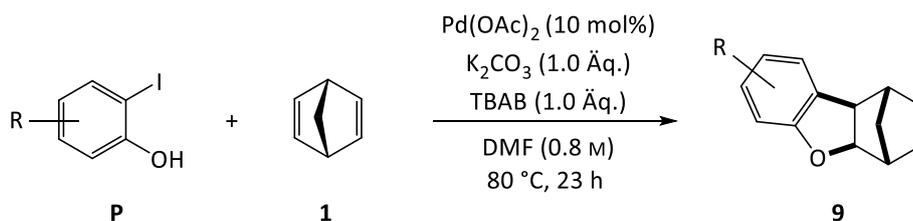
	L	[Pd]	Produktbildung
1	L6	Pd(OAc) ₂	nein
2		Pd ₂ (dba) ₃	nein
3	L7	Pd(OAc) ₂	nein
4		Pd ₂ (dba) ₃	nein
5 ^b	L8	Pd(OAc) ₂	ja
6 ^b		Pd ₂ (dba) ₃	ja
7	L9	Pd(OAc) ₂	ja
8		Pd ₂ (dba) ₃	nein
9	L10	Pd(OAc) ₂	nein
10		Pd ₂ (dba) ₃	nein

^aReaktionsdurchführung der Versuche mit **L6**, **L7**, **L9** und **L10** *Funken*, Versuche mit **L8** Reaktionsdurchführung *Slak*;

^b10 mol% Katalysatorbelastung, kein H₂O, 110 °C, 40 h.

Die Reaktionen mit **L6**, **L7**, **L9** und **L10** wurden von *Funken* unter den in Tabelle 29 angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Die Reaktion aus Eintrag 7 weist über Dünnschichtchromatographie eine Produktbildung auf, bezogen auf **P1** allerdings keinen vollständigen Umsatz. Daher wurde das Produkt nicht isoliert. Die Reaktion aus Eintrag 7 wurde unter gleichen Bedingungen, aber bei Raumtemperatur mit unterschiedlichen Lösemitteln, wiederholt, was allerdings zu keiner Produktbildung führte. Die Versuche mit **L8** wurden von *Slak* durchgeführt. Reaktionen aus Eintrag 5 & 6 zeigen ebenfalls unvollständigen Umsatz. Die Reaktionen wurden dennoch aufgearbeitet und 17% des Produkts bei Eintrag 5 isoliert. Eintrag 6 weist nur Spuren des gewünschten Benzofurans im Roh-NMR auf. Die experimentellen Durchführungen der Einträge 1-4 und 7-10 sind in Kapitel 6.24 zu finden. Die experimentellen Durchführungen der Einträge 5 & 6 sind in der Masterarbeit von *D. Slak* veröffentlicht.^[202]

Die enantioselektive Carboveretherung soll zwar im Vordergrund der Untersuchungen stehen, dennoch ist eine zuverlässige racemische Reaktion für die Generierung racemischer Standards unerlässlich. Die erfolgreichste racemische Methode war die Reproduktion der Reaktionsbedingungen von *Catellani*.^[192]

Tabelle 30. Racemische Carboveretherung nach *Catellani*.^a


	P	R	Ausbeute 9 [%]	9
1	P1	H	40	9a
2	P2	4-Cl	67	9b
3 ^b	P1	H	-	9a
4 ^c	P1	H	13	9a

^aReaktionsdurchführung *Slak*; ^b2 Äq. K_2CO_3 , Toluol (0.1 M), 110 °C, 2 d; ^c2 Äq. NaO^tBu , Toluol (0.1 M), 110 °C, 2 d.

Eintrag 1 ist die Wiederholung der Reaktion von **1** mit **P1** von *Catellani*. Die isolierte Ausbeute von 40% ist eine zuverlässige Reproduktion und zeigte keine große Abweichung von der Literaturausbeute von 46%.^[192] Eintrag 2 bildet 67% des literaturunbekannten Produkts **9b** und führt zu der wichtigen Erkenntnis, dass der Substituent am **P** entscheidend für den Reaktionsverlauf ist. Wird ein vergleichbarer Mechanismus für die Reaktion aus Tabelle 30 wie in Schema 4 angenommen, so kann die Beobachtung aus Eintrag 2 zu folgenden Schlussfolgerungen führen. Die erhöhte Acidität durch den Chlor-Substituenten am 2-Iodphenol (pKs **P1** = 8.5^[203], pKs **P2** = 7.9^{vi}) führt zur leichteren Ausbildung der zwitterionischen Struktur. Alternativ wirkt sich die bessere Stabilisierung der Ladung über den Substituenten positiv auf den Reaktionsverlauf aus. Der Versuch die Reaktionsbedingungen aus Tabelle 30 an die der Carboaminierung (Eintrag 3 & 4) anzupassen und Toluol als Lösemittel zu verwenden, führte bei der Verwendung von K_2CO_3 als Base (Eintrag 3) zu keinerlei Produkt. Bei der Verwendung von NaO^tBu als Base (Eintrag 4), konnten 13% Produkt isoliert werden.

Die Suche nach dem geeigneten Katalysatorsystem wurde, zusätzlich zu den Liganden aus dem Ligandenscreening der Carboaminierung (Kapitel 2.2 *Privilegierte Liganden*, Tabelle 8), auf die in Abbildung 32 dargestellten Liganden ausgeweitet. *Mazets* positive Ergebnisse mit MeO-BIPHEP-Liganden bei der Darstellung von Tetrahydrofurobenzofuranen^[200] führte dazu, dass diverse BIPHEP-Liganden (**L12-21**) in das Ligandenscreening aufgenommen wurden.

^{vi}pKs für **P2** mit *Chemicalize*, entwickelt von *ChemAxon*, berechnet. Abgerufen 10/2019

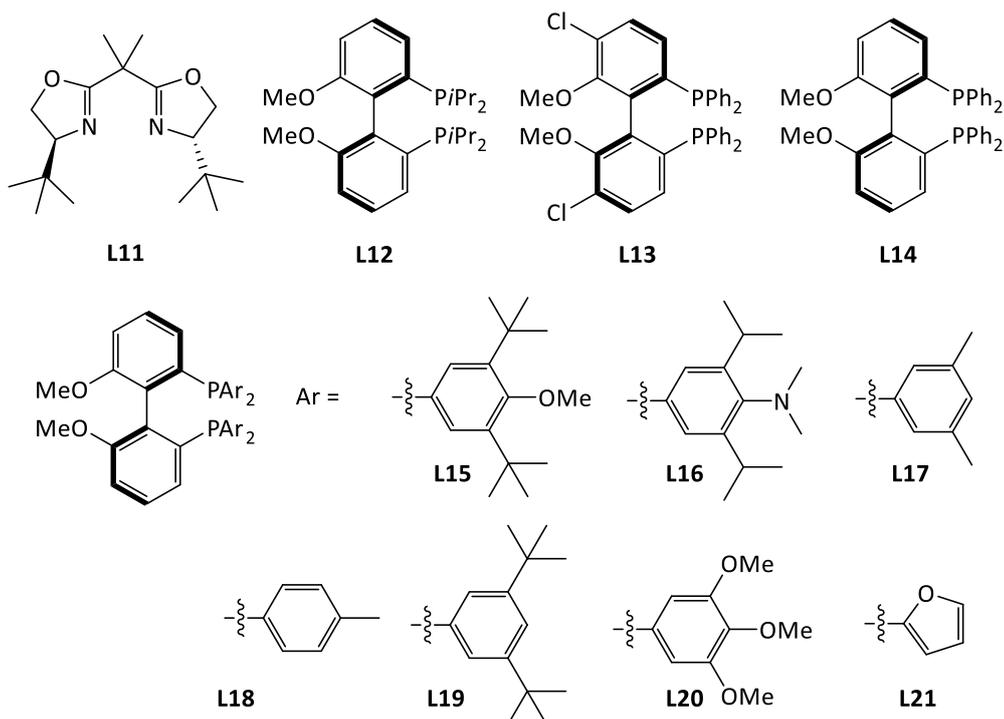
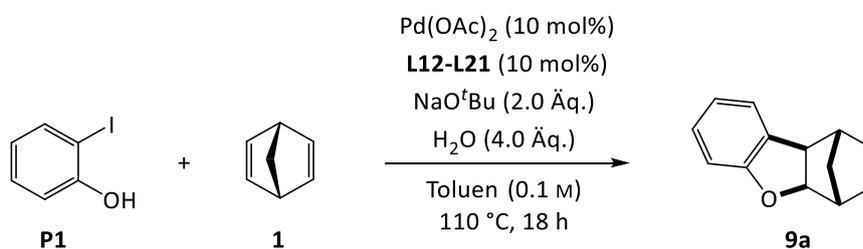


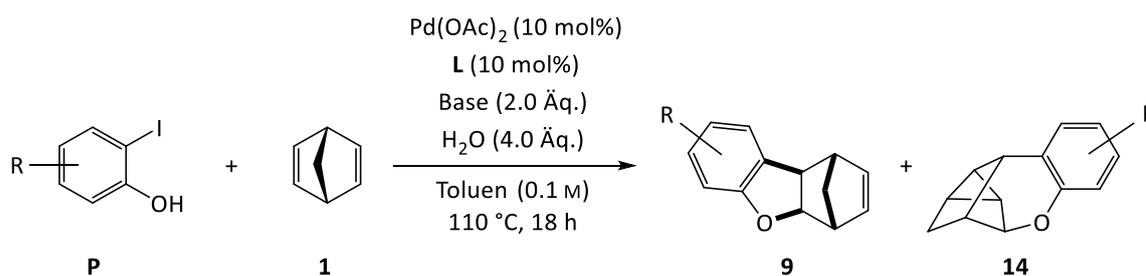
Abbildung 32. Weitere chirale Liganden, die im Rahmen der Carboveretherung getestet wurden.

Das von *Slak* durchgeführte Screening der BIPHEP-Liganden **L12–L21** unter den in Schema 45 angegebenen Bedingungen führte allerdings zu keinen nennenswerten Ausbeuten an **9a**.



Schema 45. Reaktionsbedingungen für das Screening der BIPHEP-Liganden.

In Tabelle 31 sind die Ergebnisse der enantioselektiven Carboveretherung, die $\geq 10\%$ des gewünschten Benzofurans erzielten, zusammengetragen. Alle Angaben zur experimentellen Durchführung der Reaktionen finden sich in der Masterarbeit von *Slak*.^[202]

Tabelle 31. Ergebnisse der enantioselektiven Carboveretherung.^a


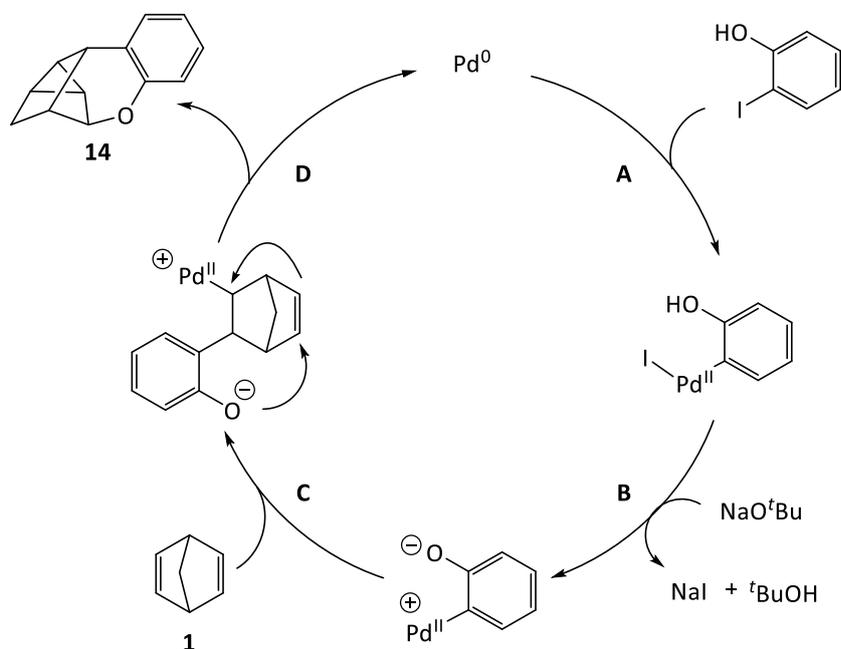
	P	R	L	Base	Ausbeute 9 [%]	Ausbeute 14 [%]
1	P1	H	L1	Cs ₂ CO ₃	10	-
2 ^b	P1	H	ent-L1	NaO ^t Bu	-	-
3 ^c	P1	H	ent-L1	NaO ^t Bu	14 ^d	7 ^d
4 ^c	P1	H	L11	NaO ^t Bu	14 ^d	13 ^d
5 ^c	P1	H	L11	Cs ₂ CO ₃	33 ^d	8 ^d
6	P2	4-Cl	L1	Cs ₂ CO ₃	46	4 ^d
7	P2	4-Cl	L1	K ₂ CO ₃	19	-
8	P2	4-Cl	ent-L5	Cs ₂ CO ₃	10	-
9	P2	4-Cl	L17	Cs ₂ CO ₃	34	-
10 ^c	P3	4-F	L1	Cs ₂ CO ₃	42	13

^aReaktionsdurchführung *Slak*; ^b1.5 Äq. Base; ^c2.1 Äq. Base; ^dNMR-Ausbeute.

Die Erkenntnis aus Tabelle 30, dass der Substituent an **P** maßgeblichen Einfluss auf den Reaktionsverlauf hat, lässt sich auch der Tabelle 31 entnehmen. Die mit **P1** durchgeführten Versuche sind in Eintrag 1-5 aufgeführt. Der BOX-Ligand **L11** erzielte dabei unter Verwendung von Cäsiumcarbonat mit 33% Ausbeute das beste Ergebnis. Der Einsatz von **L1** oder **ent-L1** (Eintrag 1-3) sollte keinen Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion besitzen. Die Menge der Base ist allerdings essenziell, wie Eintrag 2 & 3 zeigen. Bei gleichen Reaktionsbedingungen verläuft die Reaktion mit 2.1 Äq. Base (Eintrag 3) besser als die Reaktion mit 1.5 Äq. Base (Eintrag 2). Bei den Reaktionen mit **P2** erzielte **L1**, (*R*)-BINAP, das beste Ergebnis. Bei **L1** handelt es sich um den Liganden, der bereits bei der enantioselektiven Carboaminierung quantitative Ausbeute erzielte, allerdings nicht enantioselektiv war. Einträge 6 & 7 zeigen deutlich die Abhängigkeit der Reaktion von der eingesetzten Base. Diese Beobachtung deckt sich mit den Angaben der Literatur. Cäsiumcarbonat ist nicht nur eine stärkere Base als Kaliumcarbonat, sondern besitzt darüber hinaus ein deutlich größeres Kation, das geladene Zustände besser stabilisieren kann.^[204] Aus den durchgeführten Reaktionen geht hervor, dass Cs₂CO₃ besser als NaO^tBu ist. Die Reaktion mit Verwendung eines fluorierten Iodphenols **P3** (Eintrag 10) führte zwar zu einer ähnlichen Ausbeute wie das Pendant mit **P2** (Eintrag 6), bildete aber deutlich mehr des Nebenprodukts.

Trotz teilweise moderater Ausbeuten ist die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse bisher nicht gelungen. Üblicherweise verläuft die Bestimmung des Verhältnisses über HPLC mit chiralem Säulenmaterial. Bei dem Produkt **9** handelt es sich um eine äußerst unpolare Substanz, die obendrein kaum Wechselwirkung mit dem Säulenmaterial aufweist. Weder die herkömmliche Trennung der Enantiomere über chirale HPLC auf Umkehrphase noch die Trennung über chirale GC auf Normalphase konnte zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses herangezogen werden.

Bei dem Nebenprodukt **14** handelt es sich um einen polyzyklischen Ether, der durch die Reaktion beider Doppelbindungen während der Carboveretherung entsteht. Ein mechanistischer Vorschlag zur Bildung von **14** wurde bereits von *Slak* in seiner Masterarbeit veröffentlicht.^[202] In Schema 46 ist eine weitere mechanistische Hypothese zur Bildung von **14** aufgezeigt.



Schema 46. Mechanistischer Vorschlag zur Bildung des Nebenprodukts **14**.

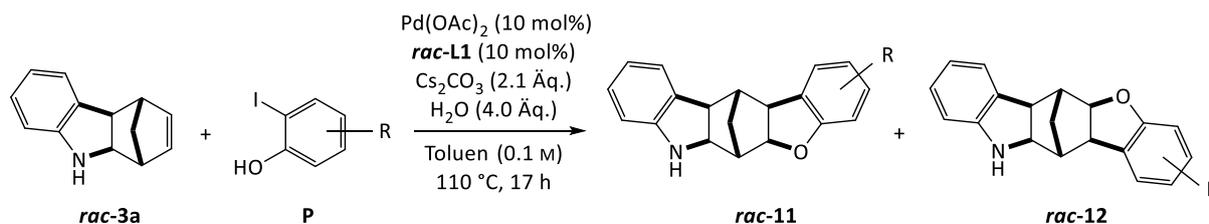
Der Katalysezyklus beginnt erneut mit der oxidativen Insertion **A** des Palladiums. Äquivalent zum Mechanismus von *Mazet* aus Schema 44 ist in Schritt **B** die Transmetallierung und intramolekulare Deprotonierung, exemplarisch mit NaO^tBu, in einem Schritt dargestellt. Im stark basischen Milieu, das sowohl mit NaO^tBu als auch Cs₂CO₃ vorliegt, ist davon auszugehen, dass der Alkohol deprotoniert vorliegt. Die Carbopalladierung **C** mit **1** fügt eine weitere Doppelbindung hinzu und öffnet den Weg des nukleophilen Angriffs durch das Alkoholat. Die Ausbildung einer Doppelbindung als Folge einer *syn*-β-Hydrideliminierung ist ausgeschlossen, da die Doppelbindung am Brückenkopf entstehen würde und dies gegen die *Bredtschen* Regeln^[123] verstoßen würde. Dies führt zur Ausbildung des Dreirings über das Norbornangerüst hinweg, zur Eliminierung des Katalysators und der Freisetzung des Produkts **14** im Schritt **D**. Der Mechanismus ist eine reine Hypothese. *Mazet* griff bereits *Catellanis* Beobachtung^[192] in seinem vorgeschlagenen Mechanismus^[201] (Schema 44) auf, dass bei der Verwendung sterisch anspruchsvoller Phosphanliganden die Bildung des Palladazyklus unterdrückt wird. Allerdings lässt sich aus den erhaltenen Ergebnissen aus Tabelle 31 kein besonderer Zusammenhang zwischen den verwendeten Liganden und der Bildung des Nebenprodukts ableiten. Der Vergleich von Eintrag 6 & 10 zeigt eher die Abhängigkeit vom Substituenten am Phenol und der Nebenproduktbildung (**14**), was am Ende auf die Nucleophilie des Sauerstoffs zurückzuführen ist.

Da **14** eine zum gewünschten Produkt ähnliche Struktur aufweist, ist die präparative Trennung der beiden Produkte sehr aufwendig. Daher darf das gewählte Katalysatorsystem die Bildung von **14** nicht fördern.

Die Struktur von **14** wurde bereits von *Geary* veröffentlicht^[205] und die analytischen Daten, die in der Masterarbeit von *Slak*^[202] zu finden sind, stimmen überein.

Um die Bestimmung der Enantioselektivität der Carboveretherung zu ermöglichen, wird die Reaktion direkt in einer regiodivergenten Reaktion angewendet. Als Substrat dient das zuverlässig zugängliche **3a** in racemischer und enantiomeren-angereicherter Form.

Tabelle 32. Racemische Carboveretherung an *rac*-3a.^a

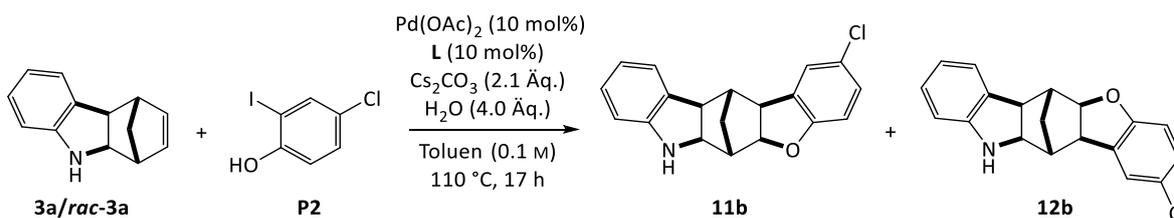


	P	Ausbeute 11 [%]	11	Ausbeute 12 [%]	12
1	P1	24	11a	24	12a
2	P2	37	11b	34	12b
3	P3	36	11c	26	12c

^aReaktionsdurchführung *Slak*.

In Tabelle 32 sind die Ergebnisse der racemischen Carboveretherung mit *rac*-**L1** an racemischem Substrat *rac*-**3a** gezeigt. Auch diese Ergebnisse zeigen den Trend, dass **P2** mit 71% Gesamtausbeute das geeignetste Substrat für die Carboveretherung darstellt. Die Ausbeuten für die Reaktion mit **P1** und **P3** betragen insgesamt 48% und 62%, was im moderaten Bereich liegt, aber die generelle Durchführbarkeit der gezeigten Reaktion zeigt.

Tabelle 33. Ergebnisse der regiodivergenten Carboveretherung.^a



	3	L	Ausbeute 11b [%]	<i>e.r.</i>	Ausbeute 12b [%]	<i>e.r.</i>
1	3a	L1	15	93.8:6.2	24	96.4:3.6
2	3a	L5	17	97.1:2.9	15	93.1:6.9
3	<i>rac</i> - 3a	<i>ent</i> - L2	27	42.2:57.8	26	50.9:49.1
4	<i>rac</i> - 3a	L11	31	49.6:50.4	33	49.0:51.0
5	<i>rac</i> - 3a	L17	10	42.3:57.7	12	43.5:56.5

^aReaktionsdurchführung *Slak*.

In Tabelle 33 sind die bisherigen Ergebnisse, die unter Verwendung chiraler Liganden in der regiodivergenten Carboveretherung durchgeführt wurden, zusammengefasst. Die Einträge 1 & 2 zeigen die regiodivergente Carboveretherung an einem enantiomeren-angereichertem Substrat **3a** (e.r. 95:5). Eintrag 1 ist unerwartet, da BINAP, in Tabelle 32 Eintrag 2 in racemischer Form, am racemischen Substrat ein deutlich besseres Ergebnis zeigt. In beiden Reaktionen (Eintrag 1 & 2) ist zwar jeweils eine leichte Erhöhung des Enantiomerenverhältnisses zu registrieren, allerdings ist die Selektivität nicht gemäß dem Prinzip einer idealen regiodivergenten Reaktion (Abbildung 14). Da **3a/rac-3a** im Überschuss eingesetzt wird und die Ausbeuten und Veränderung des Enantiomerenverhältnisses recht gering sind, ist die Rückrechnung auf die genaue Regio- und Enantioselektivität der Reaktion zu vielen Fehlern unterlegen. Eintrag 3-5 repräsentiert die Carboveretherung als parallele Racematspaltung. Da die Enantiomerenverhältnisse bei etwa 50:50 liegen, konnte auch hier kein passender Ligand für einen enantioselektiven Reaktionsverlauf gefunden werden. In der parallelen Racematspaltung wurde die beste Ausbeute mit dem BOX-Liganden **L11** erzielt. Beide Produkte **11b** und **12b** konnten mit 31% und 33% isoliert werden. Das Strukturmotiv der Mischform aus dem sekundären Amin und dem Ether ist dennoch interessant. Ein ähnliches Strukturmotiv findet sich in dem Alkaloid Obscurinervin (Abbildung 33), das zu der Klasse der heptazyklischen Indolalkaloide gehört.^[206]

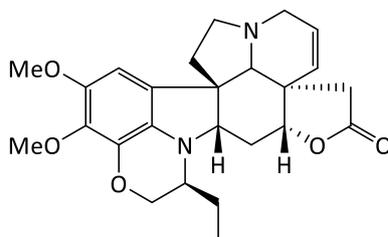
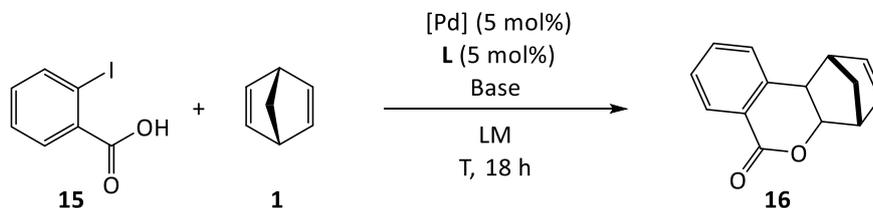


Abbildung 33. Obscurinervin.^[206]

3.2 Versuche zur Lactonisierung

Ergänzend zu den Carboveretherungen wurde die Pd-katalysierte C-O Bindungsknüpfung von 2-Iodbenzoesäure (**15**) und **1** untersucht. In Tabelle 34 ist ein Überblick der verschiedenen Ansätze.

Tabelle 34. Versuche zur Lactonisierung.^a



	[Pd]	Base	L	LM	T [°C]
1				DCM	RT
2				THF	40
3	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	-	Toluen	100
4				<i>o</i> -Xylol	100
5				1,4-Dioxan	100
6				THF	100
7	Pd ₂ (dba) ₃	NaO ^t Bu	L6	Toluen	100
8				1,4-Dioxan	100
9 ^b				Toluen	110
10	Pd ₂ (dba) ₃	NaO ^t Bu	L9	Toluen	110
11	Pd ₂ (dba) ₃	NaO ^t Bu	L22	Toluen	110
12	Pd(OAc) ₂	NaO ^t Bu	L9	Toluen	110
13	Pd(OAc) ₂	NaO ^t Bu	L22	Toluen	110

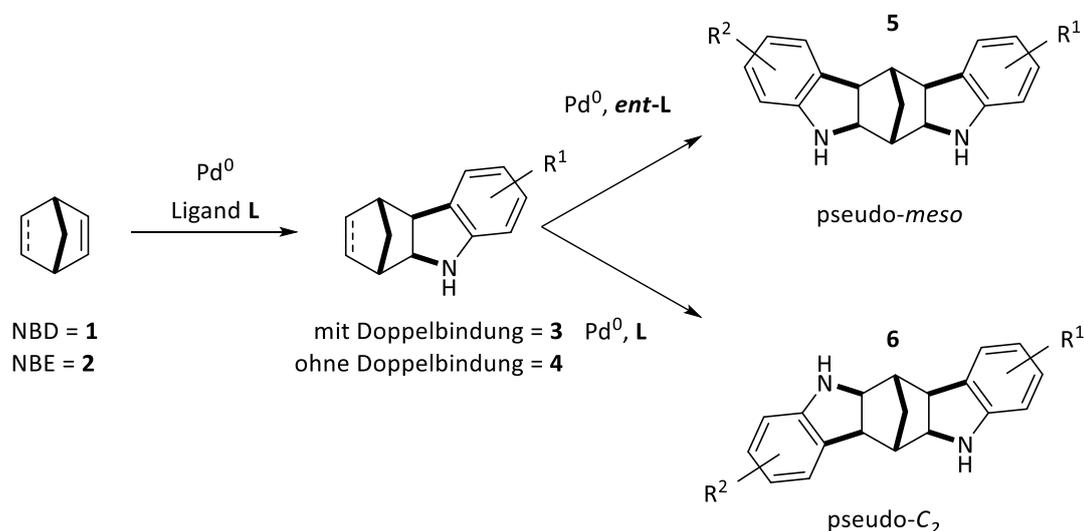
^aEintrag 1-8 Reaktionsdurchführung *Funken*; ^b10 mol% Katalysatorbeladung

Eintrag 1-5 liefert keinen Umsatz laut Dünnschichtchromatographie. Eintrag 7 & 8 zeigen eine leichte Produktbildung, sodass der Versuch mit einer höheren Katalysatorbeladung und höheren Temperaturen wiederholt wurde (Eintrag 9). Nach der angegebenen Zeit war kein Edukt via Dünnschichtchromatographie mehr zu erkennen. Dies gilt auch für Eintrag 10-13. Allerdings konnte aus keiner der Reaktionen das Produkt **16** isoliert werden. Mutmaßlich zersetzt sich das Produkt während der Aufarbeitungsphase. Eine theoretische *Retro-Diels-Alder*-Reaktion^[161,181] kann zur Ausbildung von Isocumarin^[191] führen, was allerdings nicht nachgewiesen werden konnte.

Ein Beispiel einer asymmetrischen Ringöffnungs-Lactonisierung zur Synthese von Oxazinonen wurde erst kürzlich von *Lautens* veröffentlicht.^[207]

4 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war, ein robustes System zur intermolekularen Palladium-katalysierten regiodivergenten Carboaminierung zu entwickeln und die Grenzen der Substratpalette dieses Prozesses zu erforschen. Das Ziel konnte erreicht werden, indem ein sehr gut funktionierendes System mit kommerziell erhältlichen Reagenzien entwickelt und veröffentlicht wurde.^[122]



Schema 47. Übersicht der (regiodivergenten) Pd-katalysierten intermolekularen Carboaminierung, welche in dieser Arbeit entwickelt und optimiert wurde.

Meine Reaktion erlaubt den Zugang zu enantiomeren-angereicherten Methanocarbazolen (**3** & **4**) und interessanten sowie sonst nur schwer zugänglichen Bisindolinen (**5** & **6**). Die Pd-katalysierte Reaktion von Norbornadien (**1**) bzw. Norbornen (**2**) funktioniert mit elektronenreichen 2-Iodanilinen mit ausgezeichneten Ausbeuten von 71-85% für die Reaktion mit **1** und 52-72% für die Reaktion mit **2**. Die Enantiomerenüberschüsse liegen dabei bei 78-90% für die Reaktion mit **1** und bei 86-92% für die Reaktion mit **2**.

Der Fokus der Arbeit liegt auf dem Konzept der *Regiodivergenz*. Dies ist eine moderne Variante der enantioselektiven Katalyse, die, selbst bei mittelmäßiger Enantioselektivität eines Reaktionsschritts, die Synthese optisch reiner Verbindungen ermöglicht. Bei meiner Reaktion handelt es sich um die Palladium-katalysierte Carboaminierung mit **3**, die den Zugang zu den enantiomerenreinen Bisindolinen **5** und **6** erlaubt (Abbildung 34).

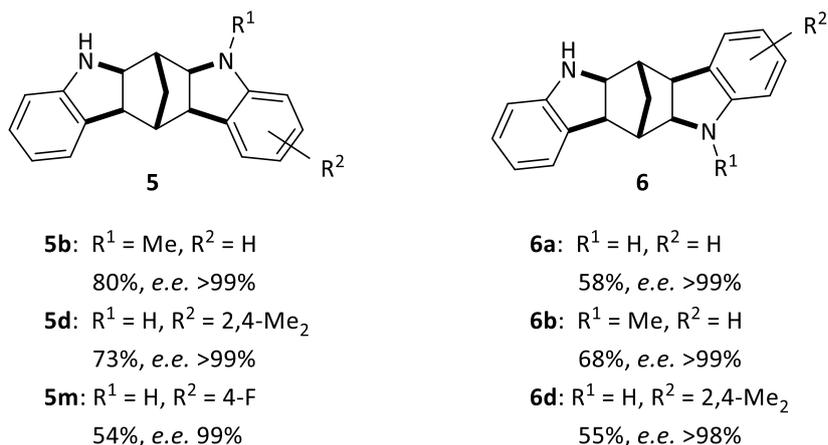


Abbildung 34. Ausschnitt aus den Ergebnissen für die Bisindoline **5** und **6**.

Die Synthese der *pmeso*-Verbindungen **5** ist mit Substituenten in *ortho*-Position am Anilin-Aromaten (**5d**, Tabelle 23, Eintrag 4: 73%, *e.e.* >99%), mit Halogensubstituenten am Anilin (**5m**, Tabelle 23, Eintrag 7: 54%, *e.e.* 99%), aber auch mit Alkylsubstituenten am Stickstoff (**5b**, Tabelle 23, Eintrag 2: 80%, *e.e.* >99%) erfolgreich. Dabei ist hervorzuheben, dass aufgrund der modularen Synthese von **5**, die Möglichkeit besteht, enantiotope Positionen des Moleküls hochselektiv zu substituieren (Abbildung 35).

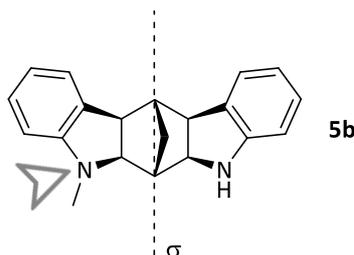
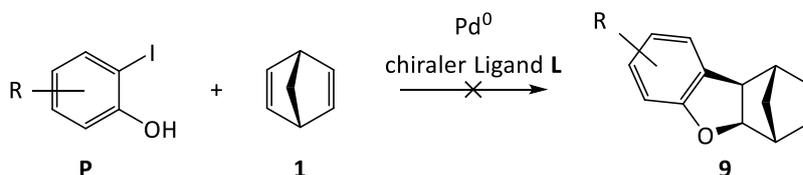


Abbildung 35. Selektive Methylierung einer enantiotopen Position in einer ursprünglichen *meso*-Verbindung.

Die Synthese der *pC₂*-Verbindungen **6** ist mit einem *N*-alkylierten 2-Iodanilin erfolgreicher (**6b**, Tabelle 21, Eintrag 2: 68%, *e.e.* >99%) als mit reinem 2-Iodanilin (**6a**, Tabelle 21, Eintrag 1: 58%, *e.e.* >99%). Dennoch ist auch hier die Synthese mit *ortho*-substituierten Anilinen möglich (**6d**, Tabelle 21, Eintrag 4: 55%, *e.e.* >98%).

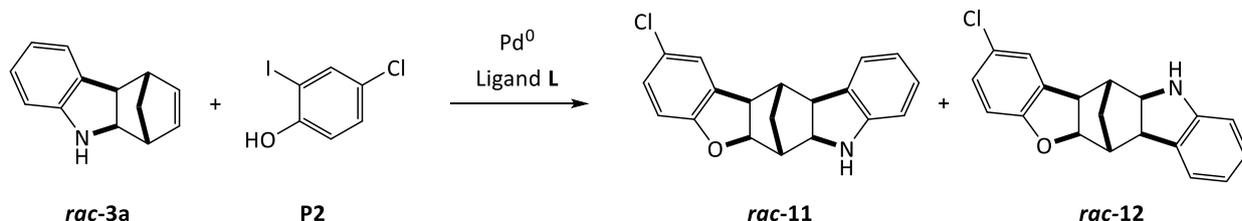
Während bei der enantioselektiven Katalyse im Falle einer unvollständigen Selektivität eine Enantiomerentrennung oder eine Kristallisation über chirale Reagenzien nötig ist, wird bei der regiodivergenten Reaktion als Nebenprodukt ein Konstitutionsisomer gebildet. Bezüglich der präparativen Handhabung ist dies ein enormer Vorteil. So weisen zum Beispiel die Produkte **5** (*pmeso*) und **6** (*pC₂*) einen erheblichen Polaritätsunterschied auf und sind säulenchromatographisch daher leicht zu trennen. Insbesondere die Anwendung der Carboaminierung an racemischen Substraten profitiert von der leichten Trennbarkeit der beiden Produkte und stellt daher eine zuverlässige parallele Racematspaltung dar.

Das erfolgreich ausgearbeitete enantioselektive Katalysatorsystem auf die Palladium-katalysierte Carboveretherung anzuwenden und Produkt **9** enantioselektiv darzustellen, ist bisher nicht geglückt (Schema 48).



Schema 48. Enantioselektive Pd-katalysierte Carboveretherung zu **9 nicht erfolgreich.**

Die Ergebnisse in Tabelle 30 zeigen, dass die racemische Reaktion von **1** und **P2** mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 67% durchführbar ist. Aus der racemischen Reaktion von **rac-3a** mit **P2** konnten insgesamt 71% der beiden polyzyklischen Verbindungen **11** und **12** erhalten werden (Tabelle 32) und bilden damit ein neues und bisher unveröffentlichtes Strukturmotiv (Schema 49).



Schema 49. Vereinfachte Darstellung der racemischen Synthese zu den Produkten **rac-11 und **rac-12**.**

Aufgrund der höchsten Ausbeuten mit **L11**, einem C_2 -symmetrischen BOX-Liganden, lohnt sich der Blick in diese Richtung für die Suche nach einem geeigneten chiralen Katalysatorsystem. BOX-Liganden können sowohl an der Verbrückung der Oxazoline als auch am Gerüst selbst mit unterschiedlichen Resten versehen werden. Eine sehr ausführliche Übersicht über die Synthese von BOX-Liganden und deren Anwendungen bietet die Veröffentlichung von *Desimoni*.^[208]

Mit dem Konzept der regiodivergener Katalyse^[106,110,113–115] können schnell diverse Strukturen in optisch reiner Form generiert werden. Daher soll diese Arbeit als Beitrag zur diversitäts-orientierten Synthese (DOS) dienen.^[37,46,209–211]

5 Ausblick

Um die Pd-katalysierte intermolekulare Carboaminierung und -veretherung in das Konzept von DOS einzupflegen, sollen die Reaktionen auf Aza (**17**)- und Oxanorbornadiene (**18**) erweitert werden. Die Anwendung der ausgearbeiteten Carboaminierung^[122] und -veretherung^[202] auf die Heteronorbornadiene **17** und **18** resultiert in den Verbindungen **19** und **20**. Der Brückenkopf ist in diesem Fall allerdings keine Methylenverbrückung, sondern ein Heteroatom X, wie in den Beispielen von *Lautens*.^[120,212] Anschließend soll eine Rhodium-katalysierte regiodivergente Ringöffnung nach *Lautens* stattfinden, wobei unterschiedliche Nucleophile eingesetzt werden können.^[213–216]

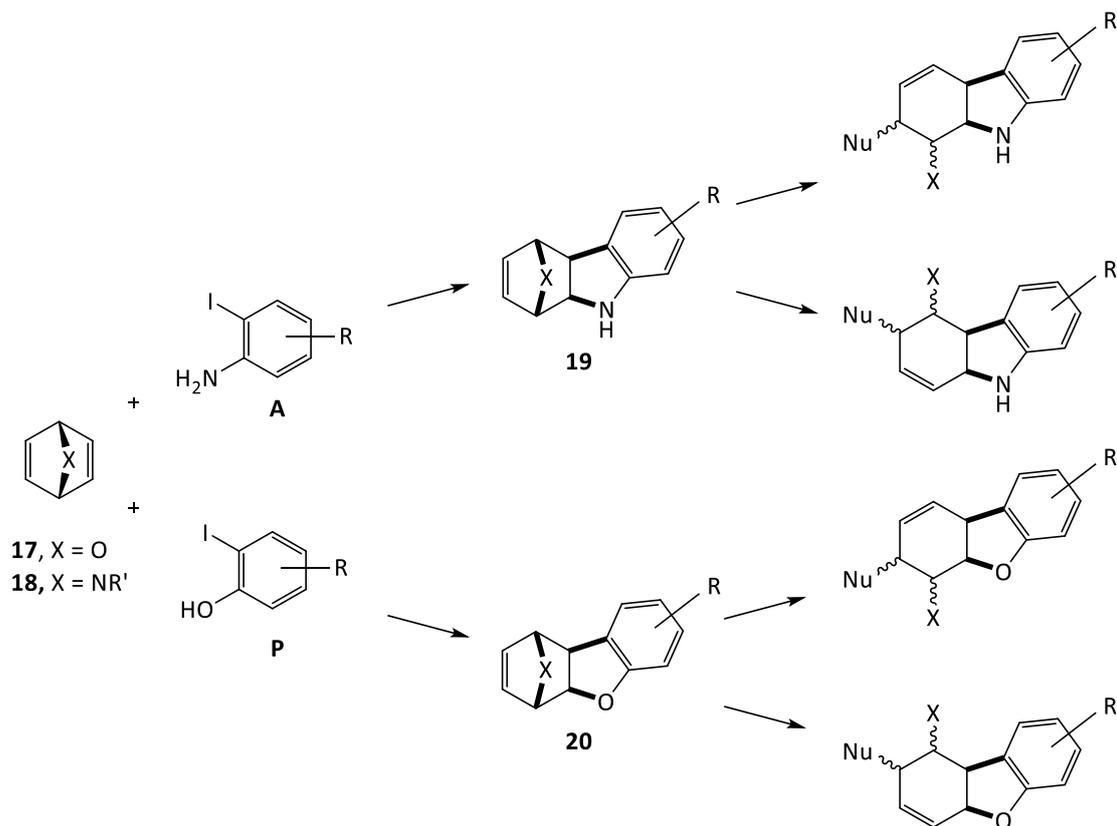


Abbildung 36. Übersicht weiterer Anwendungen der Carboaminierung und -veretherung mit anschließender Rh-katalysierten regiodivergenten Ringöffnung nach *Lautens* als DOS-Beitrag.

Wie in Abbildung 36 zu sehen ist, kann der Einsatz eines X-Norbornadiens, z.B. **17** mit der Reaktion von jeweils **A** oder **P** und der anschließenden Ringöffnung der Produkte **19** und **20** vier Produkte ergeben. Die Verwendung von **18** ergibt erneut vier weitere Produkte. Darüber hinaus kann in jeder der Reaktionen der Rest R zu einem gewissen Grad variiert werden (siehe dazu Ergebnisse in Kapitel 2.6, 2.7, 2.8.1 und 3.1). Für die Ringöffnungsreaktion können unterschiedliche Nucleophile eingesetzt werden.^[120,181,212–217] Mit der modularen und divergenten Reaktionsführung lassen sich mit wenigen Reaktionen eine Vielzahl an diversen Strukturen erstellen.

Die Suche nach biologischer Aktivität der Moleküle ist im Arbeitskreis *Gansäuer* nicht üblich. Allerdings weist das Strukturmotiv **5** eine große Ähnlichkeit zu *Staurosporin* (Abbildung 37) auf, einem

Proteinkinaseinhibitor.²¹¹⁻²¹³ Darüber hinaus enthalten 59% der *small molecule* Wirkstoffe einen Stickstoffheterozyklus.^[194] Daher wäre es eine Überlegung wert, die Struktur motive **5** und **6** in einer Kooperation auf ihre biologische Aktivität zu untersuchen.

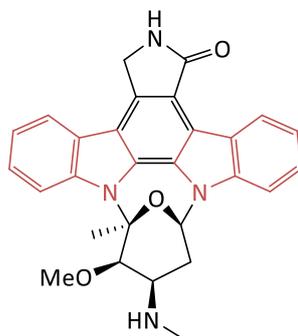


Abbildung 37. Proteinkinaseinhibitor *Staurosporin* mit ähnlichem Strukturmotiv zu **5**.²¹¹⁻²¹³

Eine weitere mögliche Anwendung des Strukturmotivs **5** ist die Verwendung als Ligand. Stickstoffkoordinierende Liganden eignen sich gut als Übergangsmetallliganden.^[221,222] Darüber hinaus hat **5** eine starre Struktur, somit ist die natürliche Molekülrotation stark eingeschränkt. *Berkessels* Verwendung der *cis*-1,2-Diaminocyclohexan Verbindungen als *pmeso* Titan-Salalen Katalysatoren in der asymmetrischen Epoxidierung zeigen die potenzielle Anwendung der Verbindungen **5a-s**.^[188-190]

Beispiele möglicher Liganden sind in Abbildung 38 gegeben. Der modulare Aufbau der Strukturen ermöglicht auch hier einen leichten Zugang zu den Motiven.

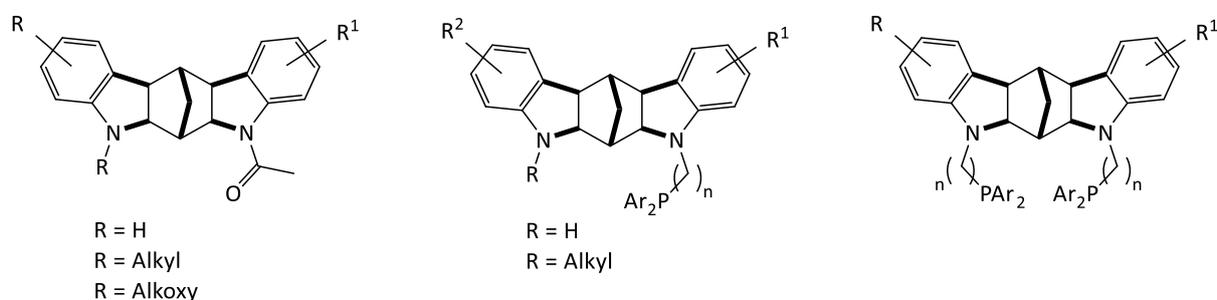


Abbildung 38. Beispielhafte Strukturen als Liganden.

Die Liganden können über den Einbau unterschiedlicher Heteroatome modifiziert werden. Insbesondere P,N-Liganden eignen sich aufgrund der unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften gut dafür. Während das elektronisch harte Stickstoffatom ein guter σ -Donor ist, stabilisiert das P-Atom aufgrund seines π -Akzeptorcharakters besser niedrige Oxidationsstufen am Metallzentrum. Diese Kombination macht P,N-Liganden für die Übergangsmetallkatalyse attraktiv.^[223]

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Arbeitsweisen

Alle Reaktionen, die unter Verwendung von sauerstoff- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien stattfinden, wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter einer Argonatmosphäre durchgeführt. Absolutierte Lösungsmittel, flüssige Substanzen und zuvor gelöste Reagenzien wurden über Plastikspritzen mit Stahlkanülen, die gegebenenfalls zuvor mit Argon gespült wurden, durch Septen zugegeben. Feststoffe wurden im Argon-Gegenstrom in die Reaktionsgefäße überführt. Für die Durchführung der Reaktionen wurden Schlenkrohre, Schlenkkolben und das *Carousel 12 Plus System* von *Radleys*, mit den dazugehörigen Schlenkrohren mit PTFE-Verschlüssen verwendet. Zum Überführen größerer Lösungsmittelmengen wurden Transfernadeln verwendet. Kommerziell erhältliche Chemikalien der Firmen *abcr*, *Acros*, *Alfa Aesar*, *Fluorochem*, *Sigma Aldrich*, *Strem* und *TCI* wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

6.2 Verwendete Lösungsmittel

Die für die Reaktionen und Aufarbeitungen notwendigen Lösungsmittel Acetonitril (MeCN), Toluol, Dichlormethan (DCM) und Dimethylformamid (DMF) wurden einem Lösungsmittel-Aufreinigungssystem *MB-SPS-800* der Firma *M-Braun* entnommen. Die für die Reaktionen und Aufarbeitungen notwendigen Lösungsmittel Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether (Et₂O) wurden wie folgt absolutiert:

Tetrahydrofuran (THF): Vertrocknung über Kaliumhydroxid; Refluxieren über Kalium; oder Entnahme aus der Lösungsmittel-Aufreinigungsanlage *MB-SPS-800*

Diethylether (Et₂O): Vertrocknung über Kaliumhydroxid; Refluxieren über Natrium-Kalium-Legierung (4:17); oder Entnahme aus der Lösungsmittel-Aufreinigungsanlage *MB-SPS-800*

Die für die Säulenchromatographie oder Extraktionen verwendeten Lösungsmittel Essigsäureethylester (EE), Cyclohexan (CH) und Methyltertbutylether (MTBE) wurden zur Entfernung industrieller Weichmacher wie folgt gereinigt:

Cyclohexan (CH): Destillation bei Normaldruck

Essigsäureethylester (EE): Destillation bei Normaldruck

Methyltertbutylether (MTBE): Destillation am Rotationsverdampfer.

Alle verwendeten Lösungsmittel und azeotrope Gemische wurden am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck bei einer Wärmebadtemperatur von 40 °C entfernt.

6.3 Chromatographie

Für die manuelle Säulenchromatographie wurde für die stationäre Phase Kieselgel (SiO_2 , Korngröße 40-63 μm , 230-400 mesh, ASTM) oder standardisiertes Aluminiumoxid 90 (Al_2O_3) der Firma *Merck* verwendet. Für die automatische Säulenchromatographie wurde das automatisierte Flashchromatographie-System von *Teledyne Isco CombiFlash®Rf+*, mit *RediSep®Rf* und *RediSep®Rf GOLD* Säulen, verwendet. Als Eluent wurden folgende Gemische, die wie in Kapitel 6.2 beschrieben, gereinigt wurden, verwendet: Cyclohexan/Essigsäureethylester, Cyclohexan/Methyltertbutylether, Dichlormethan/Methanol, Acetonitril/Wasser. Die Identifikation der Fraktionen und Reaktionskontrolle erfolgte über Dünnschichtchromatographie. Hierfür wurden Kieselgel 60 F_{254} bzw. Aluminium 60 F_{254} – Folien der Firma *Merck* verwendet. Die Detektion erfolgte mittels einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm oder mit Hilfe einer der Färbereagenzien:

Seebach-Reagenz: Lösung aus Molybdätophosphorsäure (12.5 g), Cer(IV)sulfat-Tetrahydrat (5.0 g) und konz. Schwefelsäure (16.0 mL) in Wasser (450 mL). Detektion sowohl ohne als auch mit leichtem Erwärmen.

Kaliumpermanganat: Lösung aus Kaliumpermanganat (3.0 g), Kaliumcarbonat (20 g) und 5%-ige Natriumhydroxidlösung (5.0 mL) in Wasser (300 mL). Detektion ohne Erwärmen.

Vanillin-Lösung: Vanillin (8.6 g), konz. Schwefelsäure (2.5 mL) in Ethanol (200 mL). Detektion mit leichtem Erwärmen.

Anisaldehyd-Lösung: 4-Methoxybenzaldehyd (0.5 mL), Eisessig (50 mL), konz. Schwefelsäure (1.0 mL) in Ethanol (300 mL). Detektion mit leichtem Erwärmen.

6.4 Kernresonanzspektroskopie (NMR Spektroskopie)

^1H , ^{13}C und ^{31}P NMR-Spektren wurden durch die NMR-spektroskopische Abteilung der Zentralanalytik Bonn, unter der Leitung von *S. Nozinovic*, aufgenommen. Hierfür wurden die Geräte *Bruker Avance I* 300 MHz, *Bruker Avance I* 400 MHz, *Bruker Avance I* 500 MHz, *Bruker Avance III HD* 500 MHz Prodigy und *Bruker Avance III HD* 700 MHz Cryo verwendet. Darüber hinaus wurde ein weiteres Gerät (*Bruker Avance I* 300 MHz) als Selbstmessgerät verwendet. Für die Auswertung der Spektren wurden die Softwares *MestReNova* und *TopSpin* verwendet. Die Angabe der chemischen Verschiebung (δ) erfolgt in *part per million* (ppm). Die Kopplungskonstanten (J) werden in Hertz (Hz) angegeben. Als interne Standards der ^1H Spektroskopie dienten nicht- bzw. teildeuterierte Verbindungen der entsprechend verwendeten Lösungsmittel [CHCl_3 (7.26 ppm), C_6HD_5 (7.16 ppm)]. Die ^{13}C NMR-Spektren wurden anhand der mittleren Linie der Lösungsmittelsignale [CHCl_3 (77.0 ppm), C_6D_6 (128.0 ppm)] kalibriert.

6.5 Massenspektrometrie

Die Aufnahmen der Massenspektren erfolgte durch die Abteilung Massenspektrometrie der Zentralanalytik Bonn, unter der Leitung von *M. Engeser*. Für die Aufnahme der Spektren mittels Elektronenstoßionisation (EI, 70 eV Beschleunigungsspannung) unter fraktionierter Verdampfung wurden die Geräte *MAT 95 XL* und *MAT 90* der Firma *Thermo* verwendet. Für ESI-Messungen (Elektronensprayionisation, 8.0 eV Kollisionsenergie) wurde das *micrOTOF-Q* Flugzeitspektrometer der

Firma Bruker verwendet. Als Flussmittel wurde Acetonitril verwendet. Das Masse-zu-Ladungsverhältnis m/z ist einheitslos, die relative Intensität der Signale wird in [%] angegeben. Auf die Interpretation der Fragmentierung wurde verzichtet.

6.6 Infrarotspektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem FT-IR-ATR Spektrometer *Nicolet 380* der Firma *Thermo Electron* aufgenommen. Die Angabe der Wellenzahlen ν erfolgt in ganzen Zahlen in der Einheit [cm^{-1}], deren letzte Stelle auf null oder fünf gerundet wurde.

6.7 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte (Smp.) der einzelnen literaturunbekannten Verbindungen wurden auf dem Gerät *DigiMelt MPA 160* der Firma *SRS* gemessen.

6.8 Röntgenstrukturanalyse

Die Einkristallstrukturanalysen wurden von *G. Schnakenburg* und *C. Rödde* am Anorganisch-Chemischen Institut der *Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn* erstellt. Die Analysen wurden bei -173 °C an den Diffraktometern *D8-Venture* der Firma *Bruker* mit Cu-K- α -Strahlung und *X8-KappaApexII* der Firma *Bruker* mit Mo-K- α -Strahlung durchgeführt. Für genauere analytische Daten der gemessenen Einkristalle siehe Kapitel 6.25 *Kristallstrukturdaten*.

6.9 Drehwerte

Die Bestimmung der optischen Drehwerte α_D^{25} enantiomerenreiner Verbindungen wurde mit einem Kreispolariometer *MCP150* der Firma *Anton Paar* durchgeführt. Alle Drehwerte wurden in Dichlormethan ($\geq 99.8\%$ Reinheit) mit einer Konzentration von 10 g L^{-1} gemessen und sind in der Einheit [°] angegeben.

6.10 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse erfolgt mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. *High Performance Liquid Chromatography*). Alle HPLC-Messungen wurden von *A. Schneider* am *Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie* der *Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn* durchgeführt. Hierfür wurde die analytische Hochdruckgradientenanlage aus der *Azura*-Serie der Firma *Knauer* (Kallisto+) mit folgenden Systemkomponenten benutzt:

- Binäre HPG-Pumpe P 6.1 L mit 10 mL Pumpenköpfen (Edelstahl) mit einem max. Arbeitsdruck von 700 bar. Integriert: analytischer 2-Kanal-Online Degasser und eine statische Mischkammer (350 μL); Anschlussmöglichkeit von bis zu vier Eluenten.
- Autosampler 3950 mit 20 μL Probenschleife

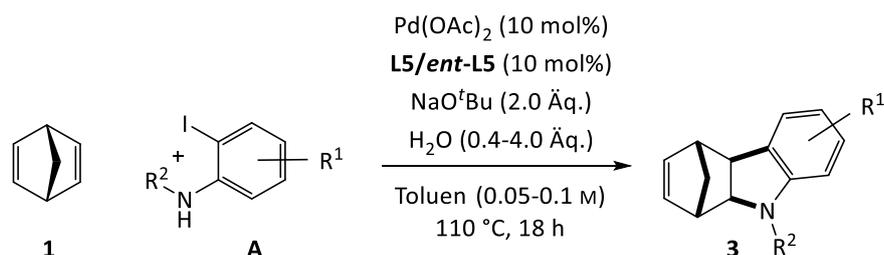
- Säulenofen CT 2.1, Temperaturbereich: 5 – 85 °C
- Photodiodenarraydetektor DAD 6.1 L mit Deuterium- und Halogenlampe (190-1020 nm); LightGuide Cartridge-Flusszelle 10 mm (2 µL), Sampling-Rate: bis 100 Hz. Max. 8 frei einstellbare Messwellenlängen
- Brechungsindex-Detektor RID 2.1 L mit Flusszelle 15 µL (nachgeschaltet)
- Direktansteuerung der Geräte über "Azura"-MobileControl-App möglich

Für die analytischen, chiralen Trennungen standen folgende Trennsäulen zur Verfügung:

- *Fa. Daicel Industries Ltd., Japan Chiralpak IA-U, < 2 µm; 100 x 3,0 mm*
- *Fa. Daicel Industries Ltd., Japan Chiralpak IB-U, < 2 µm; 100 x 3,0 mm*
- *Fa. Daicel Industries Ltd., Japan Chiralpak IC-U, < 2 µm; 100 x 3,0 mm*
- *Fa. Daicel Industries Ltd., Japan Chiralpak IG-U, < 2 µm; 100 x 3,0 mm*
- *Fa. Daicel Industries Ltd., Japan Chiralpak IH-U, < 2 µm; 100 x 3,0 mm*

Die verwendeten Trennbedingungen und benutzten Trennsäulen sind den analytischen Daten der jeweiligen Moleküle zu entnehmen.

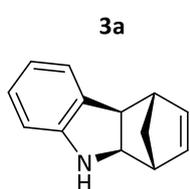
6.11 Synthese enantioselektiver Indoline mit NBD



A1-10 [1 Äq.] wird mit Pd(OAc)₂ [0.1 Äq.], Josiphos **L5/ent-L5** [0.1 Äq.] und NaO^tBu [2 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluol, **1** [3 Äq.] und H₂O dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110 °C mit 140 rpm gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Kieselgel- bzw. Celiteplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

3	A [mmol]	1 [mmol]	Pd(OAc) ₂ [mmol]	L [mmol]	NaO ^t Bu [mmol]	H ₂ O [Äq.]	Toluol [mL]	Ausbeute 3 [%]
3a	A1 , 8.0	24	0.8	ent-L5 , 0.8	16	0.4	80	78
3b^o	A2 , 2.0	6.0	0.2	ent-L5 , 0.2	4	4.0	40	81
3c	A3 , 1.5	4.5	0.15	ent-L5 , 0.15	3	4.0	15	77
3d	A4 , 1.0	3.0	0.04	L5 , 0.04	1.5	-	10	80
3e	A5 , 2.0	6.0	0.2	L5 , 0.2	4	4.0	40	75
3f	A6 , 1.0	3.0	0.1	L5 , 0.1	2	4.0	20	80
3g	A7 , 2.0	6.0	0.2	ent-L5 , 0.2	4	4.0	40	71
3h	A8 , 1.0	3.0	0.1	L5 , 0.1	2	4.0	10	85
3i	A9 , 1.5	4.5	0.15	ent-L5 , 0.15	3	4.0	15	80
3j^o	A10 , 0.3	0.9	0.03	ent-L5 , 0.03	0.6	4.0	40	53

^oReaktionsdurchführung *D. Slak*.



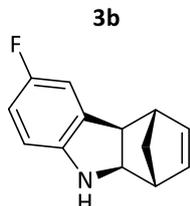
3a

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH₂Cl₂ 0-100%, R_f (20%) = 0.6) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 1.14 g (6.22 mmol, 78%) **3a** als gelblicher Feststoff erhalten.

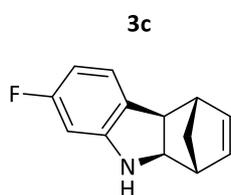
C₁₃H₁₃N; MW = 183.3 g/mol; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.98 (dt, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 3.55 (dt, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.71 (dt, J = 3.1, 1.4 Hz, 1H), 2.48 (dt, J = 3.1, 1.5 Hz, 1H), 1.67 (dt, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 1.41 (dt, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 154.8, 139.8, 135.5, 129.6, 128.1, 124.5, 118.3, 108.9, 64.3, 50.8, 50.7, 48.8, 42.6; IR (cm⁻¹): ν_{max} 700, 745, 1255, 1320, 1485, 1605, 2925, 2965, 3390; HRMS (ESI) m/z berechnet für

$[M+H]^+ = 184.1126$, gefunden 184.1119; α_D^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10 \text{ g/L}$) = 22.2° ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / 2-Propanol (9:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_R = 1.7 \text{ min}$ (major), $t_R = 1.8 \text{ min}$ (minor); *e.r.* 94:6 als 1*R*,4*S*,4*aR*,9*aR*-Enantiomer.

Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO_2 , CH:EE 10:1, $R_f = 0.3$) gereinigt. Es werden 323 mg (1.61 mmol, 81%) **3b** als gelber Feststoff erhalten.

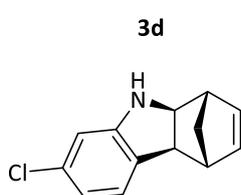


$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}$; **MW** = 201.10 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 6.72 – 6.67 (m, 1H), 6.66 (ddd, $J = 8.3, 2.7, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.07 (dd, $J = 8.4, 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.98 (dd, $J = 5.8, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.79 (dd, $J = 5.8, 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.49 (dt, $J = 8.2, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.06 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.55 (dt, $J = 3.4, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.46 (dt, $J = 3.3, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.57 (dt, $J = 9.1, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.38 (dp, $J = 9.0, 1.7 \text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 157.2 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 233.9 \text{ Hz}$), 150.8 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 1.2 \text{ Hz}$), 139.7, 135.5, 131.4 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 7.5 \text{ Hz}$), 114.0 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 23.1 \text{ Hz}$), 111.8 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 23.4 \text{ Hz}$), 109.2 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8.1 \text{ Hz}$), 65.1, 50.8, 50.8, 48.6, 42.5; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 695, 720, 790, 1200, 1235, 1485, 2950, 2970, 3390; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[M+H]^+ = 202.1027$, gefunden 202.1027; α_D^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10 \text{ g/L}$) = 25.0° ; **Smp.** = 50.9°C ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_R = 2.7 \text{ min}$ (minor), $t_R = 3.0 \text{ min}$ (major); *e.r.* 95:5 als 1*R*,4*S*,4*aR*,9*aR*-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 231 mg (1.15 mmol, 77%) **3c** als gelblicher Feststoff erhalten.

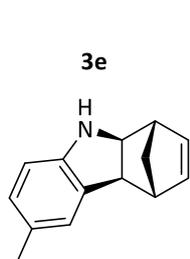
$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}$; **MW** = 201.10 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 6.67 (ddd, $J = 8.0, 5.8, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.38 (ddd, $J = 9.5, 8.0, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.07 – 5.96 (m, 2H), 5.78 (dd, $J = 5.8, 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.49 (ddt, $J = 8.1, 2.5, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.06 (dt, $J = 8.2, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.59 (dt, $J = 3.1, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.41 (dt, $J = 2.9, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H), 1.39 (dp, $J = 8.9, 1.7 \text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 164.2 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 240.2 \text{ Hz}$), 156.0 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 12.0 \text{ Hz}$), 139.7, 135.3, 125.0 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.2 \text{ Hz}$), 124.8 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 10.7 \text{ Hz}$), 103.8 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.7 \text{ Hz}$), 96.0 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 26.1 \text{ Hz}$), 65.2, 50.5, 49.6, 48.8 (d, $^5J_{\text{C,F}} = 0.6 \text{ Hz}$), 42.4; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 690, 830, 960, 1135, 1330, 1490, 1610, 2970, 3075, 3425; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[M+H]^+ = 202.1027$ gefunden 202.1028; α_D^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10 \text{ g/L}$) = 37.3° ; **Smp.** = 61.9°C ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IC-U*; *n*-Hexan / 2-Propanol (9:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_R = 1.0 \text{ min}$ (minor), $t_R = 1.2 \text{ min}$ (major); *e.r.* 94:6 als 1*R*,4*S*,4*aR*,9*aR*-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO_2 , CH:EE 20:1, $R_f = 0.3$) gereinigt. Es werden 174 mg (0.80 mmol, 80%) **3d** als Feststoff erhalten.

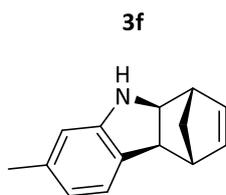
$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}$; **MW** = 217.70 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 6.67 (dd, $J = 7.8, 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J = 7.7, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.30 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.99 (dd, $J = 5.8, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.77 (dd, $J = 5.8, 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.44 (dt, $J = 8.1, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.02 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.82 (s, 1H),

2.57 (dd, $J = 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 2.39 (dt, $J = 3.0, 1.4$ Hz, 1H), 1.52 (dt, $J = 9.0, 1.6$ Hz, 1H), 1.37 (dp, $J = 9.0, 1.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 155.8, 139.7, 135.4, 133.7, 128.0, 125.1, 117.7, 108.5, 64.8, 50.5, 49.8, 48.7, 42.4; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 675, 785, 1230, 1315, 1485, 1605, 2945, 3420; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+ = 218.0731$, gefunden 218.0726; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10$ g/L) = -44.0° ; **Smp.** = 91.1°C ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IC-U*; *n*-Hexan / 2-Propanol (9:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_{\text{R}} = 1.0$ min (major), $t_{\text{R}} = 1.4$ min (minor); *e.r.* 89:11 als 1*S*,4*R*,4*aS*,9*aS*-Enantiomer.



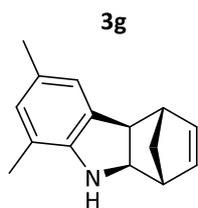
Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO_2 , CH:EE 30:1, R_{f} (10:1) = 0.3) gereinigt. Es werden 294 mg (1.49 mmol, 75%) **3e** als weißen Feststoff erhalten.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}$; **MW** = 197.28 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 6.85 (ddt, $J = 7.8, 1.8, 0.8$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J = 5.8, 2.9$ Hz, 1H), 5.84 (dd, $J = 5.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.58 (dt, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.74 (dt, $J = 3.0, 1.4$ Hz, 1H), 2.51 (dt, $J = 3.1, 1.5$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.71 (dt, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 1.44 (dq, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 152.7, 139.8, 135.6, 130.1, 128.5, 127.1, 125.3, 109.1, 64.6, 50.9, 50.9, 48.8, 42.6, 21.1; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 695, 805, 960, 1495, 1615, 2965, 3205; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+ = 198.1277$, gefunden 198.1273; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10$ g/L) = 0° ; **Smp.** = 60.4°C ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IC-U*; *n*-Hexan / 2-Propanol (9:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_{\text{R}} = 1.0$ min (major), $t_{\text{R}} = 1.6$ min (minor); *e.r.* 94:6 als 1*S*,4*R*,4*aS*,9*aS*-Enantiomer.



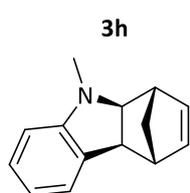
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 158 mg (0.80 mmol, 80%) **3f** als weißen Feststoff erhalten.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}$; **MW** = 197.28 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 6.91 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.56 (ddd, $J = 7.5, 1.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J = 5.8, 2.9$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 5.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.72 (dt, $J = 3.1, 1.5$ Hz, 1H), 2.50 (dt, $J = 2.8, 1.5$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.72 (dt, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 1H), 1.44 (dp, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 155.1, 139.9, 137.5, 135.4, 126.9, 124.2, 119.1, 109.8, 64.6, 50.8, 50.4, 48.8, 42.6, 21.8; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 690, 1455, 1615, 2360, 2910, 2970, 3055, 3385; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+ = 198.1277$, gefunden 198.1279; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10$ g/L) = -30.0° ; **Smp.** = 68.5°C ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / 2-Propanol (9:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_{\text{R}} = 1.9$ min (minor), $t_{\text{R}} = 2.1$ min (major); *e.r.* 95:5 als 1*S*,4*R*,4*aS*,9*aS*-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 30:1, R_f (10:1) = 0.4) gereinigt. Es werden 301 mg (1.42 mmol, 71%) **3g** als weißen Feststoff erhalten.

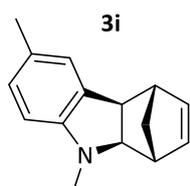
C₁₅H₁₇N; **MW** = 211.14 g/mol; **¹H NMR (500 MHz, C₆D₆)** δ 6.74 – 6.72 (m, 1H), 6.69 – 6.67 (m, 1H), 6.12 (dd, *J* = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 5.8, 3.0 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.78 (dt, *J* = 3.1, 1.4 Hz, 1H), 2.61 (dt, *J* = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.75 (dt, *J* = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 1.48 (dp, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H); **¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆)** δ 151.2, 139.9, 135.5, 129.6, 129.6, 127.6, 122.8, 118.3, 64.7, 51.3, 51.1, 48.8, 42.8, 21.1, 16.9; **IR (cm⁻¹):** ν_{max} 740, 1270, 1480, 1600, 2360, 2935, 3380; **HRMS (ESI)** *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 212.1434, gefunden 212.1434; α_D²⁵ (CH₂Cl₂, *c* = 10 g/L) = 7.0°; **Smp.** = 62.6°C; **HPLC:** DAICEL Chiralpak IG-U; *n*-Hexan / 2-Propanol (9:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 1.0 min (minor), t_R = 1.3 min (major); *e.r.* 93:7 als 1*R*,4*S*,4*aR*,9*aR*-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 40:1, R_f = 0.3) gereinigt. Es werden 166 mg (0.84 mmol, 84%) **3h** als oranges Öl erhalten.

C₁₄H₁₅N; **MW** = 197.3 g/mol; **¹H NMR (300 MHz, C₆D₆)** δ 7.10 (dt, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.98 (dt, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.70 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 3.41 (dt, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.74 (td, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.65 (dt, *J* = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 1.45 – 1.36 (m, 1H); **¹³C NMR* (75 MHz, C₆D₆)** δ 155.8, 140.2, 135.3, 129.5, 124.2, 116.7, 105.3, 71.6, 49.5, 48.8, 47.1, 42.9, 32.6; **IR (cm⁻¹):** ν_{max} 690, 740, 1020, 1300, 1490, 1605, 2940, 2965; **HRMS (ESI)** *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 198.1277, gefunden 198.1280; α_D²⁵ (CH₂Cl₂, *c* = 10 g/L) = -60.0°; **HPLC:** KNAUER Eurocel 01; *n*-Hexan / 2-Propanol (9:1); Flussrate 1.0 mL/min; t_R = 4.5 min (minor), t_R = 5.1 min (major); *e.r.* 95:5 als 1*S*,4*R*,4*aS*,9*aS*-Enantiomer.

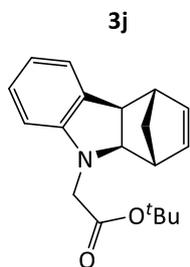
*Ein ¹³C Signal von Benzol-d₆ überlagert.



Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 20:1) gereinigt. Es werden 252 mg (1.19 mmol, 80%) **3i** als gelbes Öl erhalten.

C₁₅H₁₇N; **MW** = 211.31 g/mol; **¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆)** δ 6.94 – 6.90 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.72 – 1.68 (m, 1H), 1.48 – 1.43 (m, 1H); **¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆)** δ 154.0, 140.2, 135.4, 129.8, 128.6, 125.4, 125.2, 105.4, 72.1, 49.6, 48.7, 47.3, 43.0, 33.3, 21.0; **IR (cm⁻¹):** ν_{max} 695, 725, 795, 1255, 1285, 1450,

2360, 2940, 2965; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[M+H]^+$ = 212.1431, gefunden 212.1434; α_D^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10 \text{ g/L}$) = +48.1°.

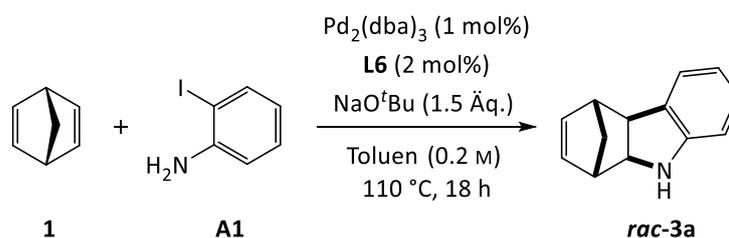


Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{CH:EE } 20:1 +1\% \text{ NEt}_3$) gereinigt. Es werden 48 mg (0.16 mmol, 53%) **3j** als gelbes Öl erhalten.

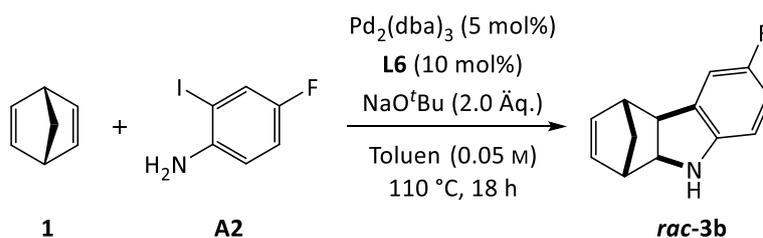
$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$; **MW** = 297.40 g/mol; **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6)** δ 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.97 (dt, $J = 7.5, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.70 (td, $J = 7.3, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.08 (dd, $J = 5.8, 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.81 (dd, $J = 5.8, 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.70 (dt, $J = 8.3, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.58 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 2.9, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.75 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.82 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.47 (dt, $J = 8.8, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.28 (s, 9H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6)** δ 169.8, 154.7, 140.4, 135.3, 128.4, 128.2, 124.3, 117.5, 105.5, 80.7, 71.3, 49.8, 49.7, 48.8, 48.1, 43.2, 28.0 (3C); **IR (cm^{-1}):** ν_{max} 500, 740, 1155, 1490, 1735, 2970; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[M+H]^+$ 298.1802, gefunden 298.1801.

6.12 Synthese der racemischen Indoline *rac-3*

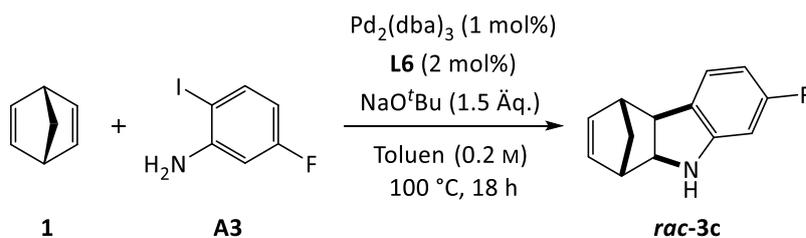
Die Reaktionsbedingungen für die Synthesen *rac-3a-h* sind nicht tabellarisch zusammengefasst, da zu viele Parameter variiert wurden, um eine zufriedenstellende Ausbeute zu erzielen. Da die Verbindungen *rac-3a-h* lediglich als racemischer Standard für HPLC Messungen dienen sollte, lag der Fokus auf einer sauberen Verbindung. Dies wurde teilweise durch mehrfache Säulenchromatographie erreicht. Da die Verbindungen sich allerdings auf Kieselgel zersetzen (etwa 20% Verlust), sind mäßige Ausbeuten die Konsequenz. Der Austausch von SiO₂ gegen Al₂O₃ als Säulenmaterial führte zu keiner besonderen Verbesserung. Für die analytischen Daten sowie Retentionszeiten der Verbindungen *rac-3a-h* siehe Kapitel 6.11



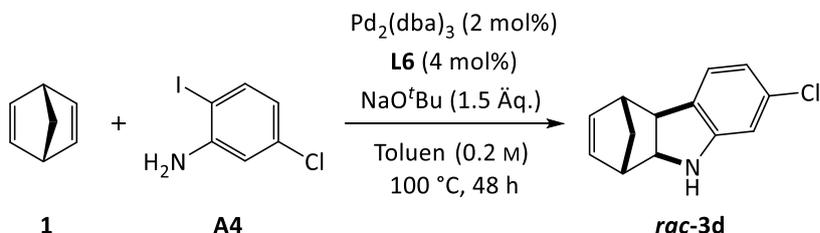
A1 [3 mmol, 1 Äq.] wird mit Pd₂(dba)₃ [0.03 mmol, 0.01 Äq.], SPhos **L6** [0.06 mmol, 0.02 Äq.] und NaO^tBu [4.5 mmol, 1.5 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluol (15 mL) und **1** [9.0 mmol, 3 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Kieselgelplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt manuell säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 5-10% + 1% NEt₃) gereinigt. Es werden 288 mg (1.57 mmol, 52%) *rac-3a* als farbloser Feststoff erhalten.



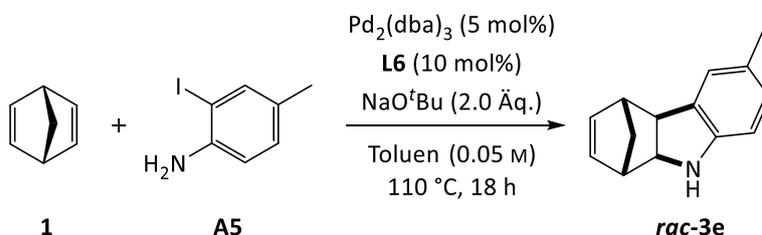
A2 [1 mmol, 1 Äq.] wird mit Pd₂(dba)₃ [0.05 mmol, 0.05 Äq.], SPhos **L6** [0.1 mmol, 0.1 Äq.] und NaO^tBu [2 mmol, 2.0 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluol (20 mL) und **1** [5 mmol, 5 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Celiteplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 20:1, + 1% NEt₃) gereinigt. Es werden 81 mg (0.40 mmol, 40%) *rac-3b* als gelben Feststoff erhalten.



A3 [1 mmol, 1 Äq.] wird mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [0.01 mmol, 0.01 Äq.], SPhos **L6** [0.02 mmol, 0.02 Äq.] und NaO^tBu [1.5 mmol, 1.5 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluene (5 mL) und **1** [3.0 mmol, 3 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 100 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Kieselgelplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt bedarf keiner weiteren Reinigung. Es werden 200 mg (0.99 mmol, 99%) **rac-3c** als Feststoff erhalten.

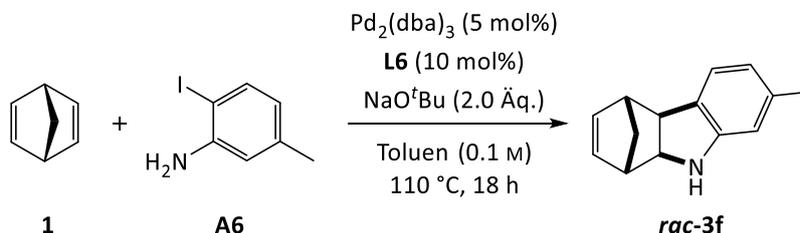


A4 [1 mmol, 1 Äq.] wird mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [0.02 mmol, 0.02 Äq.], SPhos **L6** [0.04 mmol, 0.04 Äq.] und NaO^tBu [1.5 mmol, 1.5 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluene (5 mL) und **1** [3.0 mmol, 3 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird 48 h bei 100 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Kieselgelplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt manuell säulenchromatographisch (SiO_2 , CH:EE 20:1, $R_f = 0.3$) gereinigt. Es werden 113 mg (0.52 mmol, 52%) **rac-3d** als Feststoff erhalten.

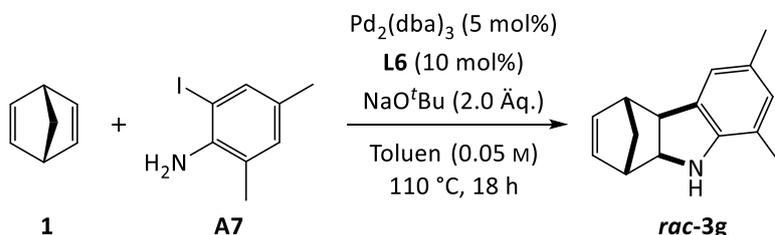


A5 [1.1 mmol, 1 Äq.] wird mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [0.05 mmol, 0.05 Äq.], SPhos **L6** [0.11 mmol, 0.1 Äq.] und NaO^tBu [2.1 mmol, 2.0 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluene (21 mL) und **1** [5.4 mmol, 5 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Kieselgelplug filtriert und

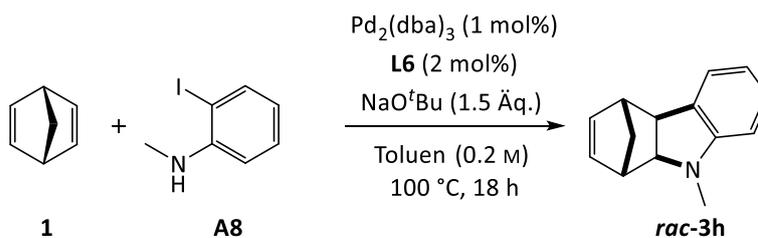
mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 10:1, R_f = 0.2) gereinigt. Es werden 146 mg (0.74 mmol, 69%) **rac-3e** als weißen Feststoff erhalten.



A6 [1 mmol, 1 Äq.] wird mit Pd₂(dba)₃ [0.05 mmol, 0.05 Äq.], SPhos **L6** [0.1 mmol, 0.1 Äq.] und NaO^tBu [2 mmol, 2.0 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluene (10 mL) und **1** [3 mmol, 3 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Celiteplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%, R_f (20%) = 0.6) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 95 mg (0.49 mmol, 49%) **rac-3f** als weißen Feststoff erhalten.

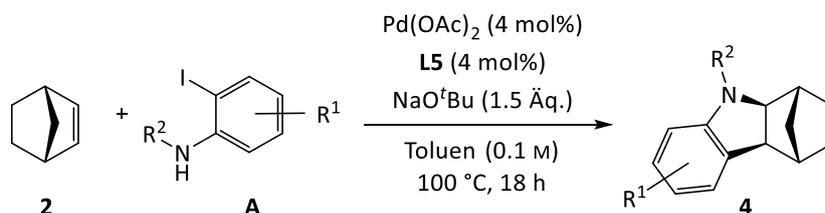


A7 [1 mmol, 1 Äq.] wird mit Pd₂(dba)₃ [0.05 mmol, 0.05 Äq.], SPhos **L6** [0.1 mmol, 0.1 Äq.] und NaO^tBu [2 mmol, 2.0 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluene (20 mL) und **1** [5 mmol, 5 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Celiteplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 30:1 + 1% NEt₃, R_f (10:1 + 1% NEt₃) = 0.45) gereinigt. Es werden 131 mg (0.62 mmol, 62%) **rac-3g** als grüner Feststoff erhalten.



A8 [1 mmol, 1 Äq.] wird mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [0.01 mmol, 0.01 Äq.], SPhos **L6** [0.02 mmol, 0.02 Äq.] und NaO^tBu [1.5 mmol, 1.5 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluene (5 mL) und **1** [3.0 mmol, 3 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 100 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Kieselgelplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt manuell säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 3-6%) gereinigt. Es werden 143 mg (0.72 mmol, 72%) **rac-3h** als gelbes Öl erhalten.

6.13 Synthese enantioselektiver Indoline mit NBE

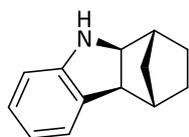


A [1 Äq.] wird mit Pd(OAc)₂ [0.04 Äq.], Josiphos **L5** [0.04 Äq.] und NaO^tBu [1.5 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluol und **2** [3 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 100 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Kieselgelplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

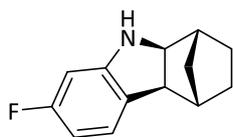
4	A [mmol]	2 [mmol]	Pd(OAc) ₂ [mmol]	L5 [mmol]	NaO ^t Bu [mmol]	Toluol [mL]	Ausbeute 4 [%]
4a	A1 , 1	3	0.04	0.04	1.5	10	72
4b	A3 , 1	3	0.04	0.04	1.5	10	71
4c	A5 , 1	3	0.04	0.04	1.5	10	59
4d^a	A8 , 1	3	0.10	0.10	2.0	10	70
4e	A4 , 1	3	0.04	0.04	1.5	10	52

^a4.0 Äq. H₂O, 2 Äq. Base.

4a Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 10:1, R_f (4:1) = 0.6) gereinigt. Es werden 134 mg (0.72 mmol, 72%) **4a** als orangen Feststoff erhalten.

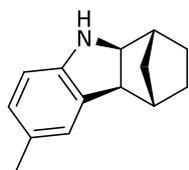


C₁₃H₁₅N; MW = 185.27 g/mol; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.14 – 7.10 (m, 1H), 7.09 – 7.07 (m, 1H), 6.81 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.46 (dt, *J* = 8.0, 0.6 Hz, 1H), 3.47 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.23 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.98 – 1.94 (m, 1H), 1.67 (dp, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 1.47 – 1.33 (m, 2H), 1.22 – 1.14 (m, 1H), 1.05 – 1.01 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 153.2, 131.7, 127.9, 124.8, 118.2, 108.2, 65.6, 52.7, 44.7, 43.6, 32.5, 28.9, 25.6; IR (cm⁻¹): ν_{max} 740, 1240, 1480, 1605, 2360, 2865, 2945, 3365; HRMS (ESI) *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 186.1277, gefunden 186.1285; α_D²⁵ (CH₂Cl₂, *c* = 10 g/L) = -10.3°; Smp. = 66.4°C; HPLC: DAICEL Chiralpak IA-U; *n*-Hexan / 2-Propanol (9:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 2.5 min (major), t_R = 2.8 min (minor); *e.r.* 96:4 als 1*R*,4*S*,4*aS*,9*aS*-Enantiomer.

4b


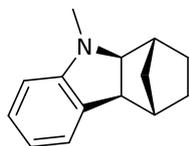
Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 40:1) gereinigt. Es werden 144 mg (0.71 mmol, 71%) **4b** als rotbraunes Öl erhalten.

C₁₃H₁₄FN; MW = 203.26 g/mol; ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 6.66 (ddd, *J* = 8.0, 5.8, 1.0 Hz, 1H), 6.36 (ddd, *J* = 9.5, 8.0, 2.3 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 3.31 (dt, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.48 (dp, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 1.36 – 1.16 (m, 2H), 1.03 (ddd, *J* = 11.6, 6.6, 2.5 Hz, 1H), 0.96 – 0.81 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 164.2 (d, ¹*J*_{C,F} = 240. Hz), 154.6 (d, ³*J*_{C,F} = 12.0 Hz), 127.1 (d, ⁴*J*_{C,F} = 1.8 Hz), 125.1 (d, ³*J*_{C,F} = 10.7 Hz), 103.6 (d, ²*J*_{C,F} = 22.7 Hz), 95.4 (d, ²*J*_{C,F} = 26.3 Hz), 66.5, 51.6, 44.4, 43.5 (⁵*J*_{C,F} = 0.8 Hz), 32.3, 28.7, 25.5; IR (cm⁻¹): ν_{max} 610, 825, 965, 1150, 1490, 1615, 2870, 2950; HRMS (ESI) *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 204.1183, gefunden 204.1179; α_D²⁵ (CH₂Cl₂, *c* = 10 g/L) = -17.1°; HPLC: DAICEL Chiralpak IA-U; *n*-Hexan / 2-Propanol (9:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 1.1 min (major), t_R = 1.3 min (minor); *e.r.* 95:5 als 1*R*,4*S*,4*aS*,9*aS*-Enantiomer.

4c


Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 40:1, R_f = 0.4) gereinigt. Es werden 117 mg (0.59 mmol, 59%) **4c** als gelbes Öl erhalten.

C₁₄H₁₇N; MW = 199.30 g/mol; ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 6.88 – 6.71 (m, 2H), 6.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 5H), 1.90 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.61 (dt, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 1.40 – 1.22 (m, 2H), 1.12 (ddt, *J* = 9.7, 7.4, 2.4 Hz, 1H), 0.99 – 0.92 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 151.0, 132.2, 128.3, 127.0, 125.6, 108.4, 65.9, 52.9, 44.8, 43.6, 32.5, 29.0, 25.7, 21.0; IR (cm⁻¹): ν_{max} 805, 1285, 1490, 1615, 2870, 2945; HRMS (ESI) *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 200.1434, gefunden 200.1425; α_D²⁵ (CH₂Cl₂, *c* = 10 g/L) = 3.5°; HPLC: DAICEL Chiralpak IA-U; *n*-Hexan / 2-Propanol (9:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 1.3 min (major), t_R = 1.6 min (minor); *e.r.* 93:7 als 1*R*,4*S*,4*aS*,9*aS*-Enantiomer.

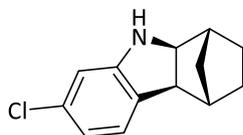
4d


Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 40:1) gereinigt. Es werden 138 mg (0.70 mmol, 70%) **4d** als rotes Öl erhalten.

C₁₄H₁₇N; MW = 199.30 g/mol; ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.13 – 7.07 (m, 1H), 6.98 (dt, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.17 (dt, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.18 – 2.13 (m, 1H), 2.12 – 2.08 (m, 1H), 1.56 (dp, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 1.38 – 1.23 (m, 2H), 1.14 – 1.06 (m, 1H), 0.98 – 0.86 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 154.3, 131.8, 128.2, 124.5, 116.7, 104.9, 73.1, 51.3, 43.5, 40.9, 32.9, 32.8, 29.1, 25.3; IR (cm⁻¹): ν_{max} 735, 1250, 1490, 1605, 2870, 2945; HRMS (ESI) *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 200.1434, gefunden 20.1429;

α_D^{25} (CH₂Cl₂, c = 10 g/L) = -95.1°; **HPLC**: *KNAUER Eurocel 01*; *n*-Hexan / 2-Propanol (9:1); Flussrate 1.0 mL/min; t_R = 4.5 min (minor), t_R = 5.2 min (major); *e.r.* 94:6 als 1*R*,4*S*,4*aS*,9*aS*-Enantiomer.

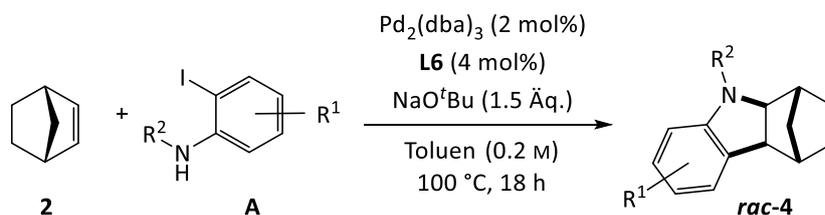
4e



Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 20:1) gereinigt. Es werden 115 mg (0.52 mmol, 52%) **4e** als rosa Feststoff erhalten.

C₁₃H₁₄ClN; **MW** = 219.71 g/mol; ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 6.67 – 6.58 (m, 2H), 6.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.27 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.77 (dd, *J* = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 1.44 (dp, *J* = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 1.33 – 1.18 (m, 2H), 1.00 (ddt, *J* = 12.2, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 0.91 – 0.81 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 154.3, 133.6, 130.2, 125.4, 117.5, 107.9, 66.1, 51.7, 44.4, 43.4, 32.4, 28.7, 25.4; **HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 220.0888, gefunden 220.0882; α_D^{25} (CH₂Cl₂, c = 10 g/L) = -33.7°, **Smp.** = 67.5°C; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IC-U*; *n*-Hexan / 2-Propanol (9:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 1.0 min (major), t_R = 1.4 min (minor); *e.r.* 94:6 als 1*R*,4*S*,4*aS*,9*aS*-Enantiomer.

6.14 Synthese der racemischen Indoline *rac-4*



A [1 Äq.] wird mit Pd₂(dba)₃ [0.02 Äq.], SPhos **L6** [0.04 Äq.] und NaO^tBu [1.5 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluol und **2** [3 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 100 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Kieselgelplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

4	A [mmol]	2 [mmol]	Pd ₂ (dba) ₃ [mmol]	L6 [mmol]	NaO ^t Bu [mmol]	Toluol [mL]	Ausbeute <i>rac-4</i> [%]
<i>rac-4a</i>	A1 , 1	3	0.02	0.04	1.5	10	58
<i>rac-4b</i>	A3 , 1	3	0.02	0.04	1.5	10	61
<i>rac-4c</i>	A5 , 1	3	0.02	0.04	1.5	10	41
<i>rac-4d</i>	A8 , 1	3	0.02	0.04	1.5	10	70
<i>rac-4e</i>	A4 , 1	3	0.02	0.04	1.5	10	55

rac-4a Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 20:1, R_f = 0.4) gereinigt und es werden 107 mg (0.58 mmol, 58%) als grüner Feststoff erhalten.

rac-4b Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 40:1, R_f (20:1) = 0.6) gereinigt und es werden 124 mg (0.61 mmol, 61%) als gelbes Öl erhalten.

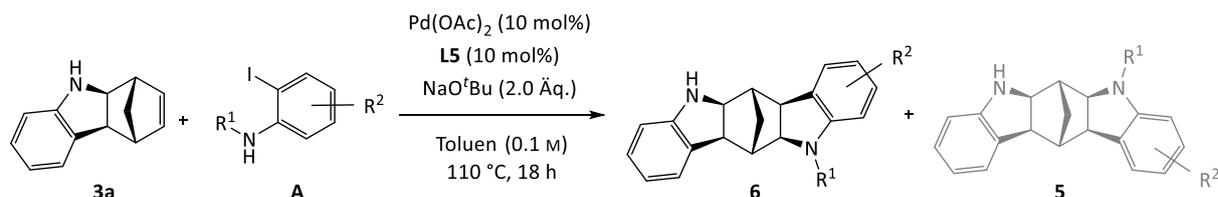
rac-4c Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 40:1, R_f = 0.5) gereinigt und es werden 82 mg (0.41 mmol, 41%) als brauner Feststoff erhalten.

rac-4d Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 50:1, R_f = 0.6) gereinigt und es werden 139 mg (0.70 mmol, 70%) als rotes Öl erhalten.

rac-4e Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 20:1, R_f (10:1) = 0.5) gereinigt und es werden 120 mg (0.55 mmol, 55%) als gelber Feststoff erhalten.

Für analytische Daten sowie Retentionszeiten der racemischen Verbindungen ***rac-4a-e*** siehe Kapitel 6.13.

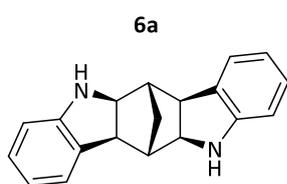
6.15 Regiodivergente Carboaminierung an unsubstituierten Methanocarbazolen zum pC_2 -Produkt



A [1 Äq.] wird mit Pd(OAc)₂ [0.1 Äq.], Josiphos **L5** [0.1 Äq.] und NaO^tBu [2.0 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluol und **3a** [2 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Kieselgel- bzw. Celiteplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

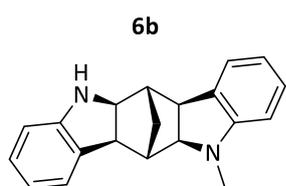
6	A [mmol]	3a [mmol]	<i>e.r.</i> 3a	Pd(OAc) ₂ [mmol]	L5 [mmol]	NaO ^t Bu [mmol]	Toluol [mL]	Ausbeute 6 [%]
6a^a	A1 , 0.23	0.46	95:5	0.02	0.02	0.46	2.3	58
6b	A8 , 0.23	0.46	91:9	0.02	0.02	0.46	2.3	68
6c	A9 , 0.27	0.54	93:7	0.03	0.03	0.54	2.7	66
6d	A7 , 0.23	0.46	91:9	0.02	0.02	0.46	2.3	55
6e^b	A5 , 0.25	0.49	8:92	0.03	0.03	0.49	2.5	24
6f^b	A3 , 0.32	0.65	4:96	0.03	0.03	0.64	1.6	13
6g^c	A4 , 0.25	0.49	91:9	0.03	0.03	0.49	2.5	28

^aReaktionsdurchführung *D. Slak*, ^b*ent-L5*, ^cReaktionsdurchführung *S. Milz*.



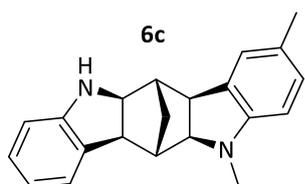
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 37 mg (0.14 mmol, 58%) **6a** als weißen Feststoff erhalten.

$C_{19}H_{18}N_2$; **MW** = 274.37 g/mol; ¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) δ [ppm] = 7.02 (ddd, J = 8.2, 7.4, 1.3 Hz, 2H), 6.98 (dt, J = 7.4, 1.2 Hz, 2H), 6.74 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 1.49 (q, J = 1.3 Hz, 2H); ¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆) δ [ppm] = 153.4, 130.6, 124.7, 118.4, 108.5, 64.9, 51.5, 49.2, 26.7; IR (cm⁻¹): ν_{max} 725, 750, 1245, 1460, 1480, 1600, 2915, 2950, 3365; HRMS (ESI) m/z berechnet für [M+H]⁺ 275.1543, gefunden 275.1546; α_D^{25} (CH₂Cl₂, c = 10 g/L) = -172.9°; **Smp.** = 231.4°C; **HPLC**: DAICEL Chiralpak IB-U; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 1.4 min (major), t_R = 2.5 min (minor); *e.r.* 99.9:0.1 als 5aS,6S,6aS,11aS,12S,12aS-Enantiomer.



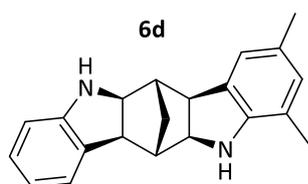
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 45 mg (0.16 mmol, 68%) **6b** als weißen Feststoff erhalten.

C₂₀H₂₀N₂; **MW** = 288.39 g/mol; **¹H NMR (500 MHz, C₆D₆)** δ 7.12 – 7.07 (m, 1H), 7.02 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (ddt, *J* = 7.1, 5.8, 1.2 Hz, 2H), 6.75 – 6.68 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.51 (qp, *J* = 10.7, 1.5 Hz, 2H); **¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆)** δ 154.6, 153.4, 130.7, 130.6, 128.4, 128.1, 124.8, 124.4, 118.3, 116.9, 108.4, 105.2, 72.3, 65.0, 51.4, 49.0, 48.2, 47.9, 33.0, 27.1; **IR (cm⁻¹):** ν_{max} 720, 1115, 1605, 1740, 2360, 2860, 2975; **HRMS (ESI)** m/z berechnet für [M+H]⁺ = 289.1699, gefunden 289.1695; α_D²⁵ (CH₂Cl₂, c = 10 g/L) = -82.8°; **Smp.** = 151.7°C; **HPLC:** *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 2.5 min (minor), t_R = 2.8 min (major), *e.r.* 99.9:0.1 als 5aS,6S,6aS,11aS,12S,12aS-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient MTBE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 53 mg (0.18 mmol, 66%) **6c** als weißen Feststoff erhalten.

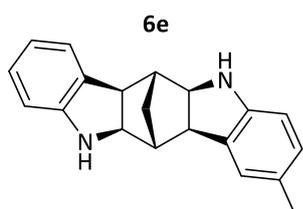
C₂₁H₂₂N₂; **MW** = 302.42 g/mol; **¹H NMR (400 MHz, C₆D₆)** δ 7.03 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (ddt, *J* = 7.9, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.39 – 6.33 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.97 (dd, *J* = 15.2, 8.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 2H); **¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆)** δ 153.4, 152.7, 131.0, 130.7, 128.6, 128.3, 125.7, 125.4, 124.8, 118.4, 108.5, 105.3, 72.7, 65.1, 51.3, 49.0, 48.4, 33.7, 27.2, 21.0; **IR (cm⁻¹):** ν_{max} 740, 805, 1115, 1260, 1500, 1605, 2860, 3380; **HRMS (ESI)** m/z berechnet für [M+H]⁺ = 303.1856, gefunden 303.1854; α_D²⁵ (CH₂Cl₂, c = 10 g/L) = 128.9°; **Smp.** = 147.5°C; **HPLC:** *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 1.7 min (minor), t_R = 2.1 min (major), *e.r.* 99.9:0.1 als 5aS,6S,6aS,11aS,12S,12aS-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient MTBE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 45 mg (0.15 mmol, 67%) **6d** als weißen Feststoff erhalten.

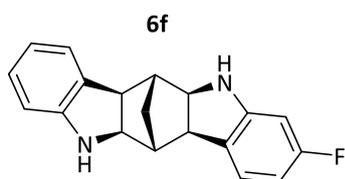
C₂₁H₂₂N₂; **MW** = 302.41 g/mol; **¹H NMR (500 MHz, C₆D₆)** δ 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.74 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.38 – 6.34 (m, 1H), 3.51 – 3.45 (m, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.57 – 1.49 (m, 2H); **¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆)** δ 153.4, 149.7, 130.7, 130.4, 129.7, 127.7, 124.8, 123.0, 118.3, 117.8,

108.5, 65.2, 65.0, 51.8, 51.6, 49.8, 49.3, 26.8, 21.1, 17.1; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 740, 1030, 1225, 1480, 1605, 2915, 3355; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 303.1856, gefunden 303.1853; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10 \text{ g/L}$) = 158.8°; **Smp.** = 161.5°C; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_{\text{R}} = 1.9 \text{ min}$ (minor), $t_{\text{R}} = 3.2 \text{ min}$ (major), *e.r.* 99.2:0.8 als 5aS,6S,6aS,11aS,12S,12aS-Enantiomer.



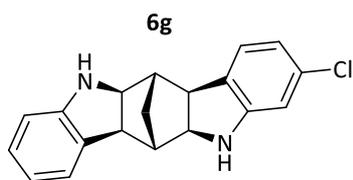
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%, R_{f} ($5_{\text{CH}}:1_{\text{EE}}$) = 0.3) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 17 mg (0.06 mmol, 24%) **6e** als weißen Feststoff erhalten.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$; **MW** = 288.39 g/mol; **$^1\text{H NMR}$ (700 MHz, C_6D_6)** δ 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.98 (dt, $J = 7.3, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.85 – 6.81 (m, 1H), 6.79 (dd, $J = 2.0, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.74 (td, $J = 7.4, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.36 – 6.34 (m, 1H), 6.32 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.46 – 3.41 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.96 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (t, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.52 (dp, $J = 2.7, 1.4 \text{ Hz}$, 2H); **$^{13}\text{C NMR}$ (176 MHz, C_6D_6)** δ 153.4, 151.2, 131.1, 130.7, 128.5, 128.1, 127.2, 125.5, 124.7, 118.4, 108.6, 108.5, 65.2, 65.0, 51.6, 51.6, 49.4, 49.2, 26.8, 21.1; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 745, 805, 1040, 1260, 1465, 1605, 2915, 3365; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 289.1699, gefunden 289.1700; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10 \text{ g/L}$) = -164.7°; **Smp.** = 197.8°C; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IB-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_{\text{R}} = 1.4 \text{ min}$ (minor), $t_{\text{R}} = 2.6 \text{ min}$ (major), *e.r.* 99.5:0.5 als 5aR,6R,6aR,11aR,12R,12aR-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%, R_{f} ($5_{\text{CH}}:1_{\text{EE}}$) = 0.3) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 12 mg (0.04 mmol, 13%) **6f** als rötlichen Feststoff erhalten.

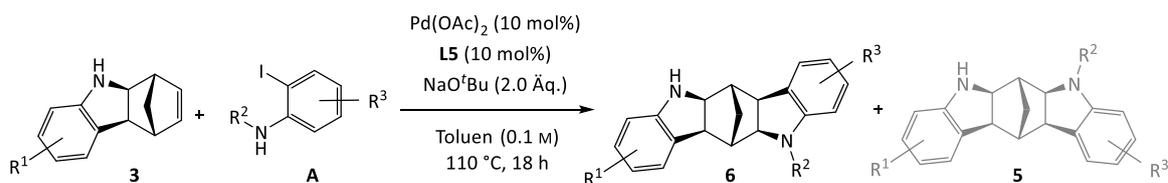
$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2$; **MW** = 292.35 g/mol; **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6)** δ 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.97 (dt, $J = 7.4, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.74 (td, $J = 7.3, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.66 (ddd, $J = 8.0, 5.7, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.42 – 6.32 (m, 2H), 6.00 (dd, $J = 10.1, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.34 (ddd, $J = 8.1, 3.7, 2.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.89 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.86 (s, 1H), 2.76 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.86 (d, $J = 18.8 \text{ Hz}$, 2H), 1.51 – 1.37 (m, 2H); **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6)** δ 164.22 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 240.5 \text{ Hz}$), 154.76 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 12.1 \text{ Hz}$), 153.35, 130.43, 128.2, 125.92 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.1 \text{ Hz}$), 124.97 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 10.7 \text{ Hz}$), 124.70, 118.44, 108.53, 103.87 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22.7 \text{ Hz}$), 95.66 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 26.3 \text{ Hz}$), 65.74, 64.66, 51.50, 51.26, 49.05, 48.04, 26.61; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 750, 825, 1140, 1260, 1465, 1615, 2955, 3355; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 293.1449, gefunden 293.1452; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10 \text{ g/L}$) = -107.3°; **mp** = 223.3°C; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_{\text{R}} = 1.8 \text{ min}$ (major), $t_{\text{R}} = 2.0 \text{ min}$ (minor), *e.r.* 96:4 als 5aR,6R,6aR,11aR,12R,12aR-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 8:1 +1% NEt₃, R_f = 0.3) gereinigt. Es werden 21 mg (0.07 mmol, 28%) **6g** als Feststoff erhalten.

C₁₉H₁₇ClN₂; **MW** = 308.81 g/mol; **¹H NMR (500 MHz, C₆D₆)** δ 7.02 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 6.97 (dt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.74 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.31 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.98 (s, 1H) 2.88 (dt, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.82 (s, 1H) 1.47 (dp, *J* = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 1.36 (dp, *J* = 10.9, 1.6 Hz, 1H); **¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆)** δ 154.4, 153.4, 133.7, 130.4, 129.1, 128.4, 125.3, 124.7, 118.5, 117.7, 108.6, 108.1, 65.4, 64.6, 51.4, 51.2, 49.1, 48.2, 26.6; **IR (cm⁻¹):** ν_{max} 745, 820, 1150, 1260, 1465, 1605, 2945, 3355; **HRMS (ESI)** *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 309.1153, gefunden 309.1151; **α_D²⁵** (CH₂Cl₂, *c* = 10 g/L) = 54.2°; **Smp.** = 184.1°C; **HPLC:** DAICEL Chiralpak IG-U; *n*-Hexan / Ethanol (7:3); Flussrate 0.85 mL/min; *t_R* = 2.0 min (minor), *t_R* = 2.3 min (major), *e.r.* 99:1 als 5a*S*,6*S*,6a*S*,11a*S*,12*S*,12a*S*-Enantiomer.

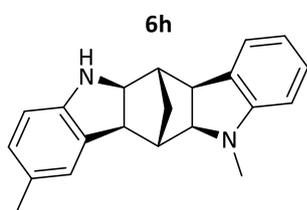
6.16 Regiodivergente Carboaminierung an substituierten Methanocarbazolen zum pC_2 -Produkt



A [1 Äq.] wird mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [0.1 Äq.], Josiphos **L5** [0.1 Äq.] und NaO^tBu [2.0 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluol und **3** [2 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110°C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Celiteplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2) gereinigt.

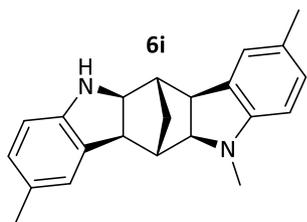
6	A [mmol]	3 [mmol]	<i>e.r.</i> 3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [mmol]	L5 [mmol]	NaO^tBu [mmol]	Toluol [mL]	Ausbeute 6 [%]
6h	A8 , 0.22	3e , 0.44	94:6	0.02	0.02	0.44	2.2	60
6i	A9 , 0.25	3e , 0.49	94:6	0.03	0.03	0.49	2.5	60
6j	A8 , 0.14	3f , 0.28	94:6	0.01	0.01	0.28	1.4	63
6k^a	A9 , 0.25	3f , 0.51	94:6	0.03	0.03	0.51	2.5	59

^aReaktionsdurchführung *D. Slak*.



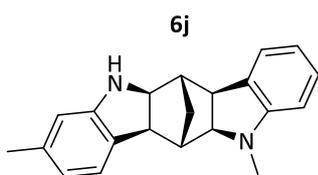
Das Produkt **6h** konnte nicht durch säulenchromatographische Reinigung vom Substrat befreit werden. Daher wurde das Gemisch über eine präparative HPLC gereinigt: *Knauer Eurospher II* MeCN / Wasser (8:2), Flussrate 16.0 mL/min; $t_R = 11.1$ min. Es wurden 40 mg (0.13 mmol, 60%) **6h** als weißen Feststoff erhalten.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$; **MW** = 302.41 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.12 – 7.07 (m, 1H), 6.98 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.85 – 6.80 (m, 1H), 6.76 (dd, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.71 (td, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.44 (dt, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 3.27 (dt, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 12.0, 8.3$ Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.60 – 1.47 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 154.6, 151.2, 131.0, 130.8, 128.5, 128.4, 127.2, 125.6, 124.4, 116.9, 108.6, 105.2, 72.4, 65.3, 51.5, 49.2, 48.1, 47.9, 33.0, 27.1, 21.0; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 740, 1260, 1495, 1605, 2890, 3385; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303.1856$, gefunden 303.1856; α_D^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10$ g/L) = 138.0° ; **Smp.** = 174.4°C ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IB-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_R = 1.8$ min (major), $t_R = 2.5$ min (minor), *e.r.* 99.7:0.3 als 5aS,6S,6aS,11aS,12S,12aS-Enantiomer.



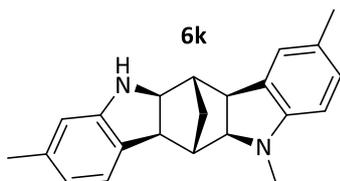
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 47 mg (0.15 mmol, 60%) **6i** als weißen Feststoff erhalten.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2$; **MW** = 316.44 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 6.91 (ddt, J = 7.9, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 7.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (ddd, J = 7.5, 1.8, 0.9 Hz, 2H), 6.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.48 (dt, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 3.28 (dt, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.2, 8.2 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.64 – 1.50 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 152.3, 150.9, 130.8, 130.7, 128.2, 128.1, 126.9, 125.3, 125.2, 125.1, 108.3, 105.0, 72.4, 65.0, 51.1, 48.8, 48.0, 47.7, 33.4, 26.8, 20.7, 20.6; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 800, 1260, 1500, 1615, 2355, 2950, 3360; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 303.1856, gefunden 303.1864; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , c = 10 g/L) = 156.7°; **Smp.** = 183.4°C; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_{R} = 1.8 min (minor), t_{R} = 2.2 min (major), *e.r.* 99.6:0.4 als 5aS,6S,6aS,11aS,12S,12aS-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 26 mg (0.09 mmol, 63%) **6j** als weißen Feststoff erhalten.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$; **MW** = 302.41 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.12 – 7.08 (m, 1H), 6.98 (dt, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.71 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.56 (ddd, J = 7.5, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.20 – 6.17 (m, 2H), 3.46 – 3.42 (m, 1H), 3.25 (dt, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 3.03 – 2.98 (m, 1H), 2.98 – 2.92 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.21 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.59 – 1.47 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 154.6, 153.7, 137.5, 130.8, 128.4, 124.4, 124.4, 119.1, 116.9, 109.4, 105.1, 72.3, 65.3, 51.4, 48.7, 48.2, 47.9, 33.0, 27.1, 21.7; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 735, 1255, 1500, 1605, 2360, 2950, 3360; **HRMS** (EI) m/z berechnet für $[\text{M}]^+$ = 302.1783, gefunden 302.1783; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , c = 10 g/L) = 70.0°; **Smp.** = 226.9°C; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_{R} = 1.7 min (minor), t_{R} = 2.1 min (major), *e.r.* 99.9:0.1 als 5aS,6S,6aS,11aS,12S,12aS-Enantiomer.

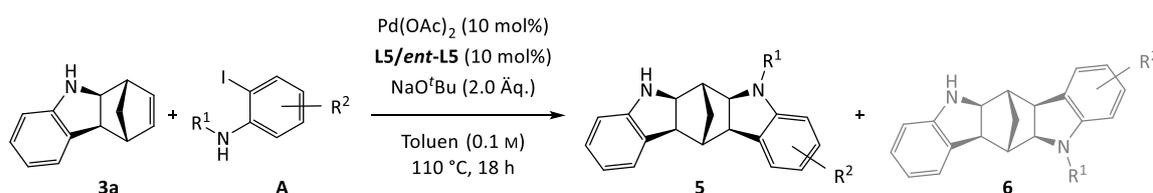


Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient MTBE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 47 mg (0.15 mmol, 59%) **6k** als gelblichen Feststoff erhalten.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2$; **MW** = 316.44 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 6.90 (ddd, J = 7.5, 3.0, 1.5 Hz, 2H), 6.82 – 6.78 (m, 1H), 6.56 (dt, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.21 – 6.18 (m, 1H), 6.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.26 (dt, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.97 (dd, J = 13.2, 8.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.62 – 1.53 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz,

C₆D₆) δ 153.7, 152.7, 137.5, 131.1, 128.6, 125.6, 125.4, 124.5, 119.2, 109.4, 105.3, 72.7, 65.4, 51.4, 48.7, 48.4, 48.1, 33.7, 27.2, 21.7, 21.0; **IR (cm⁻¹):** ν_{\max} 780, 800, 1265, 1450, 1615, 2890, 2910, 3380; **HRMS (ESI)** m/z berechnet für $[M+H]^+$ = 317.2012, gefunden 317.2009; α_D^{25} (CH₂Cl₂, c = 10 g/L) = 126.3°; **Smp.** = 222.4°C; **HPLC:** *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 1.5 min (minor), t_R = 1.8 min (major), *e.r.* 99.9:0.1 als 5a*S*,6*S*,6a*S*,11a*S*,12*S*,12a*S*-Enantiomer.

6.17 Regiodivergente Carboaminierung an unsubstituierten Methanocarbazolen zum *pmeso*-Produkt

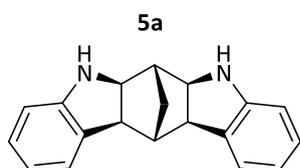


A [1 Äq.] wird mit Pd(OAc)₂ [0.1 Äq.], Josiphos **L5/ent-L5** [0.1 Äq.] und NaO^tBu [2.0 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluol und **3a** [2 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Celiteplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

5	A [mmol]	3a [mmol]	<i>e.r.</i> 3a	Pd(OAc) ₂ [mmol]	L5/ent-L5 [mmol]	NaO ^t Bu [mmol]	Toluol [mL]	Ausbeute 5 [%]
5a^{a,b}	A1 , 0.20	0.24	94:6	0.01	ent-L5 , 0.01	0.40	1.0	68
5b^c	A8 , 0.26	0.53	95:5	0.03	ent-L5 , 0.03	0.53	2.7	84
5c	A9 , 0.30	0.60	7:93	0.03	L5 , 0.03	0.60	3.0	73
5d	A7 , 0.30	0.60	6:94	0.03	L5 , 0.03	0.60	3.0	73
5e	A5 , 0.25	0.49	8:92	0.03	L5 , 0.03	0.49	2.5	55
5f	A3 , 0.32	0.65	6:94	0.03	L5 , 0.03	0.64	3.2	35
5g^d	A4 , 0.25	0.49	91:9	0.03	ent-L5 , 0.03	0.49	2.5	44
5l	A6 , 0.30	0.60	6:94	0.03	L5 , 0.03	0.60	3.0	35
5m	A2 , 0.30	0.60	7:93	0.03	L5 , 0.03	0.60	3.0	54

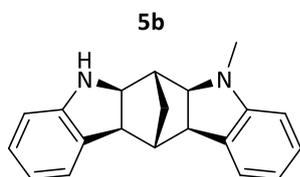
^aReaktionsdurchführung *S. Milz*, ^b5 mol% Katalysatorbeladung & 0.2 M, ^cReaktionsdurchführung *D. Slak*.

Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 0-20%) gereinigt. Es werden 37 mg (0.14 mmol, 68%) **5a** als weißen Feststoff erhalten.



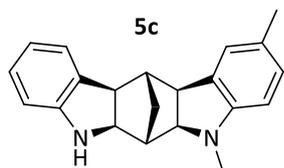
C₁₉H₁₈N₂; **MW** = 274.37 g/mol; ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.09 – 6.92 (m, 4H), 6.72 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.48 – 1.42 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆)

δ 153.4, 130.9, 128.4, 124.9, 118.5, 108.6, 62.2, 53.4, 52.4, 49.7, 28.9; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 740, 1250, 1485, 1605, 1735, 2920, 3405; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 275.1543, gefunden 275.1546; **Smp.** = 210.4°C.



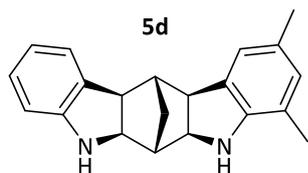
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 64 mg (0.22 mmol, 84%) **5b** als weißen Feststoff erhalten.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$; **MW** = 288.39 g/mol; **$^1\text{H NMR}$** (700 MHz, C_6D_6) δ 7.11 – 7.07 (m, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.99 – 6.96 (m, 2H), 6.72 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.69 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.38 (dt, J = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 3.27 (dt, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 1.48 – 1.42 (m, 2H); **$^{13}\text{C NMR}$** (176 MHz, C_6D_6) δ 154.4, 153.4, 130.9, 130.9, 128.4, 128.1, 124.9, 124.6, 118.5, 116.9, 108.6, 105.1, 69.7, 62.2, 52.5, 51.0, 49.8, 49.6, 33.0, 27.2; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 740, 1240, 1485, 1605, 1735, 2910, 3400; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 289.1699, gefunden 289.1696; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , c = 10 g/L) = -53.8°; **Smp.** = 138.7°C; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_{R} = 1.7 min (major), t_{R} = 2.0 min (minor), *e.r.* 99.8:0.2 als 5aS,6R,6aR,11bS,12S,12aR-Enantiomer.



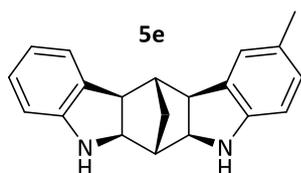
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 66 mg (0.22 mmol, 73%) **5c** als weißen Feststoff erhalten.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$; **MW** = 302.42 g/mol; **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, C_6D_6) δ 7.05 – 7.00 (m, 2H), 6.90 (ddt, J = 7.9, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 6.77 (ddt, J = 1.6, 1.0, 0.6 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.40 – 6.36 (m, 1H), 6.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.14 – 3.07 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 0.7 Hz, 3H), 1.98 – 1.96 (m, 1H), 1.52 – 1.45 (m, 2H); **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, C_6D_6) δ 153.4, 152.6, 131.3, 130.9, 128.6, 128.1, 125.7, 125.5, 124.8, 118.5, 108.6, 105.3, 70.1, 62.2, 52.6, 51.2, 50.0, 49.6, 33.7, 27.3, 21.0; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 740, 795, 1115, 1255, 1500, 1605, 2860, 3400; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 303.1856, gefunden 303.1858; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , c = 10 g/L) = -23.0°; **Smp.** = 153.3°C; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_{R} = 1.9 min (major), t_{R} = 2.5 min (minor), *e.r.* 99.6:0.4 als 5aR,6S,6aS,11bR,12R,12aS-Enantiomer.



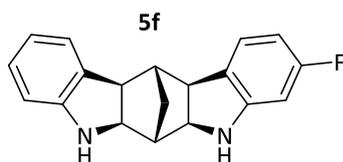
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 67 mg (0.22 mmol, 74%) **5d** als weißen Feststoff erhalten.

C₂₁H₂₂N₂; **MW** = 302.41 g/mol; **¹H NMR (700 MHz, C₆D₆)** δ 7.04 – 7.01 (m, 2H), 6.74 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.66 – 6.64 (m, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.35 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 1.3 Hz, 2H), 3.21 (dd, *J* = 15.6, 8.2 Hz, 2H), 2.99 – 2.80 (m, 2H), 2.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.54 – 1.49 (m, 2H); **¹³C NMR (176 MHz, C₆D₆)** δ 153.4, 149.6, 131.0, 130.8, 129.7, 128.4, 128.1, 124.8, 123.1, 118.4, 118.0, 108.5, 62.5, 62.3, 53.8, 53.1, 52.5, 49.7, 27.0, 21.1, 17.1; **IR (cm⁻¹):** ν_{max} 740, 1025, 1245, 1480, 1605, 2360, 2910, 3390; **HRMS (ESI)** *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 303.1856, gefunden 303.1851; α_D²⁵ (CH₂Cl₂, *c* = 10 g/L) = 15.6°; **Smp.** = 182.6°C; **HPLC:** *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 1.3 min (major), t_R = 2.3 min (minor), *e.r.* 99.6:0.4 als 5*aR*,6*S*,6*aS*,11*bR*,12*R*,12*aS*-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 40 mg (0.14 mmol, 55%) **5e** als weißen Feststoff erhalten.

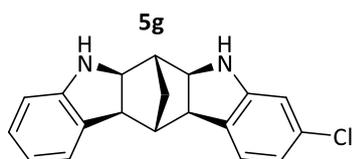
C₂₀H₂₀N₂; **MW** = 288.39 g/mol; **¹H NMR (500 MHz, C₆D₆)** δ 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.85 – 6.81 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (s, 1H), 1.54 – 1.44 (m, 2H); **¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆)** δ 153.4, 151.2, 131.4, 131.0, 128.5, 128.1, 127.4, 125.6, 124.8, 118.4, 108.8, 108.6, 62.5, 62.3, 53.5, 52.6, 52.4, 49.7, 26.9, 21.0; **IR (cm⁻¹):** ν_{max} 740, 1030, 1250, 1485, 1605, 2915, 3380; **HRMS (ESI)** *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 289.1699, gefunden 289.1703; α_D²⁵ (CH₂Cl₂, *c* = 10 g/L) = -49.9°; **Smp.** = 190.7°C; **HPLC:** *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 2.4 min (major), t_R = 2.8 min (minor), *e.r.* 99.1:0.9 als 5*aR*,6*S*,6*aS*,11*bR*,12*R*,12*aS*-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 33 mg (0.11 mmol, 35%) **5f** als weißen Feststoff erhalten.

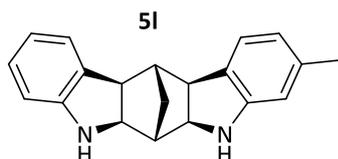
C₁₉H₁₇FN₂; **MW** = 292.35 g/mol; **¹H NMR (500 MHz, C₆D₆)** δ 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.98 (dt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 8.1, 5.7, 1.0 Hz, 1H), 6.39 – 6.34 (m, 2H), 6.01 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 3.22 (dt, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 3.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.45 (dp, *J* = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 1.37 (dt, *J* = 10.9, 1.6 Hz, 1H); **¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆)** δ 164.2 (d, ¹*J*_{C,F} = 240.5 Hz), 154.7 (d, ³*J*_{C,F} = 12.1 Hz), 153.3, 130.7, 126.2 (d, ⁴*J*_{C,F} = 2.1 Hz), 125.1 (d, ³*J*_{C,F} = 10.7 Hz), 124.8, 118.6, 108.6, 104.0 (d, ²*J*_{C,F} = 22.7

Hz), 95.7 (d, $^2J_{C,F} = 26.3$ Hz), 63.1, 62.1, 53.2, 52.2, 51.3, 49.6, 27.3, 26.8; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 745, 1140, 1490, 1605, 2980, 3405; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293.1449$, gefunden 293.1452; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10$ g/L) = -12.7° ; **Smp.** = 204.5°C ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_{\text{R}} = 1.9$ min (minor), $t_{\text{R}} = 2.4$ min (major), *e.r.* 98:2 als 5*aR*,6*S*,6*aS*,11*bR*,12*R*,12*aS*-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-20%) gereinigt. Es werden 32 mg (0.10 mmol, 44%) **5g** als gelbes Öl erhalten.

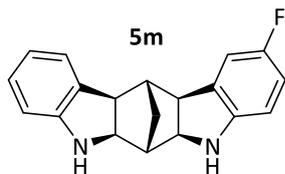
$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$; **MW** = 308.81 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.02 (td, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.97 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.74 (td, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.12 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.44 (dp, $J = 10.9, 1.5$ Hz, 1H), 1.36 (dp, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 154.4, 153.3, 133.8, 130.6, 129.3, 127.5, 125.4, 124.8, 118.9, 117.8, 108.7, 108.3, 62.8, 62.1, 53.1, 52.2, 51.4, 49.5, 26.8; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 740, 1040, 1250, 1485, 1605, 2915, 3400; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309.1153$, gefunden 309.1155; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10$ g/L) = 54.2° ; **Smp.** = 184.1°C ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (7:3); Flussrate 0.85 mL/min; $t_{\text{R}} = 1.9$ min (major), $t_{\text{R}} = 2.4$ min (minor), *e.r.* 99:1 als 5*aS*,6*R*,6*aR*,11*bS*,12*S*,12*aR*-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 30 mg (0.10 mmol, 35%) **5l** als weißen Feststoff erhalten.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2$; **MW** = 288.39 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.02 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.98 (dt, $J = 7.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.92 – 6.89 (m, 1H), 6.72 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.57 – 6.54 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.32 – 3.26 (m, 2H), 3.13 (dd, $J = 8.3, 4.1$ Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.72 (s, 1H), 1.54 – 1.41 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}^*$ (126 MHz, C_6D_6) δ 153.6, 153.4, 137.5, 131.0, 128.2, 124.9, 124.5, 119.3, 118.5, 109.5, 108.5, 62.5, 62.2, 53.5, 52.4, 52.2, 49.7, 26.9, 21.7; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 740, 1040, 1250, 1460, 1605, 2915, 3375; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.1699$, gefunden 289.1711; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10$ g/L) = -17.5° ; **Smp.** = 220.0°C ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_{\text{R}} = 2.0$ min (minor), $t_{\text{R}} = 2.4$ min (major), *e.r.* 99.7:0.3 als 5*aR*,6*S*,6*aS*,11*bR*,12*R*,12*aS*-Enantiomer.

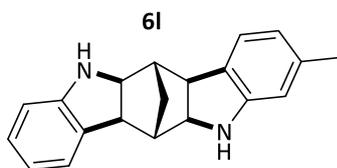
*Ein Signal von Lösungsmittelsignal überlagert.



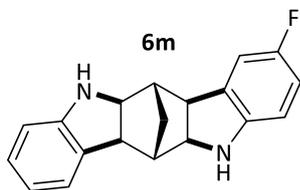
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 47 mg (0.16 mmol, 54%) **5m** als weißen Feststoff erhalten.

C₁₉H₁₇FN₂; **MW** = 292.35 g/mol; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.04 – 6.97 (m, 2H), 6.74 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.70 – 6.62 (m, 2H), 6.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 8.3, 3.6 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.47 – 1.33 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 157.29 (d, ¹*J*_{C,F} = 234.3 Hz), 153.3, 149.35 (d, ⁴*J*_{C,F} = 1.2 Hz), 132.71 (d, ³*J*_{C,F} = 7.5 Hz), 130.7, 128.2, 124.9, 118.5, 113.96 (d, ²*J*_{C,F} = 23.1 Hz), 112.16 (d, ²*J*_{C,F} = 23.5 Hz), 108.77 (d, ³*J*_{C,F} = 8.1 Hz), 108.6, 62.9, 62.1, 53.5, 52.5, 52.3, 49.4, 26.9; **IR** (cm⁻¹): ν_{max} 745, 805, 1030, 1250, 1490, 1605, 2920, 3405; **HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 293.1449, gefunden 293.1446; α_D²⁵ (CH₂Cl₂, *c* = 10 g/L) = 1.8°; **Smp.** = 213.3°C; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IA-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 1.8 min (major), t_R = 2.7 min (minor), *e.r.* 99.5:0.5 als 5*aR*,6*S*,6*aS*,11*bR*,12*R*,12*aS*-Enantiomer.

Nur als Nebenprodukt erhaltene Strukturen aus Tabelle 23:

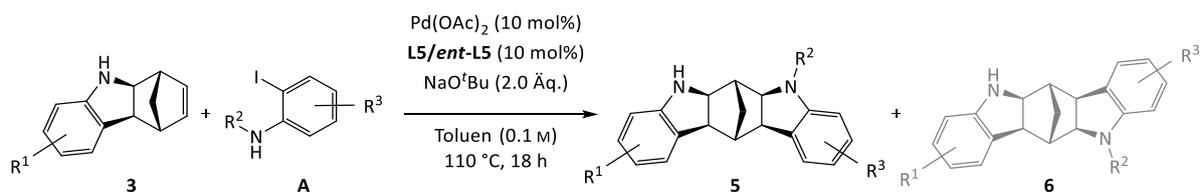


C₂₀H₂₀N₂; **MW** = 288.39 g/mol; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.74 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.60 – 6.53 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.22 – 6.16 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.94 (dd, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98 – 1.94 (m, 2H), 1.56 – 1.48 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 153.7, 153.4, 137.5, 130.7, 128.1, 127.9, 124.7, 124.4, 119.1, 118.3, 109.4, 108.4, 65.2, 64.9, 51.6, 49.2, 48.9, 26.7, 21.7, 1.4; **IR** (cm⁻¹): ν_{max} 735, 795, 1015, 1255, 1460, 1605, 2915, 3385; **HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 289.1699, gefunden 289.1697; **Smp.** = 201.9°C.



C₁₉H₁₇FN₂; **MW** = 292.35 g/mol; ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.97 (dt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.74 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.70 – 6.64 (m, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.05 (ddd, *J* = 7.8, 4.4, 1.0 Hz, 1H), 3.33 (ddt, *J* = 14.9, 8.2, 1.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.48 (dp, *J* = 10.9, 1.5 Hz, 1H), 1.40 (dt, *J* = 10.9, 1.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 157.2 (d, ¹*J*_{C,F} = 234.0 Hz), 153.3, 149.4 (d, ⁴*J*_{C,F} = 1.2 Hz), 132.4 (d, ³*J*_{C,F} = 7.5 Hz), 130.4, 128.2, 124.7, 118.4, 113.9 (d, ²*J*_{C,F} = 23.1 Hz), 112.0 (d, ²*J*_{C,F} = 23.4 Hz), 108.7 (d, ³*J*_{C,F} = 8.1 Hz), 108.5, 65.6, 64.7, 51.5, 51.2, 49.3 (d, ⁴*J*_{C,F} = 1.8 Hz), 49.0, 26.7; **IR** (cm⁻¹): ν_{max} 745, 805, 1490, 1605, 2920, 3390; **HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 293.1449, gefunden 293.1452; **Smp.** = 217.1°C.

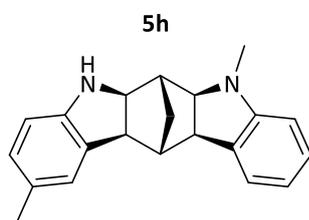
6.18 Regiodivergente Carboaminierung an substituierten Methanocarbazolen zum *pmeso*-Produkt



A [1 Äq.] wird mit Pd(OAc)₂ [0.1 Äq.], Josiphos **L5/ent-L5** [0.1 Äq.] und NaO^tBu [2.0 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluol und **3** [2 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Celiteplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

5	A [mmol]	3 [mmol]	<i>e.r.</i> 3	Pd(OAc) ₂ [mmol]	L5/ent-L5 [mmol]	NaO ^t Bu [mmol]	Toluol [mL]	Ausbeute 5 [%]	<i>e.r.</i> 5
5e	A1 , 0.30	3e , 0.60	9:91	0.03	L5 , 0.03	0.61	3.0	51	98.4:1.6
5h	A8 , 0.22	3e , 0.45	94:6	0.02	ent-L5 , 0.02	0.45	2.2	69	99.5:0.5
5i	A9 , 0.22	3e , 0.44	94:6	0.02	ent-L5 , 0.02	0.44	2.2	65	99.6:0.4
5j	A8 , 0.25	3f , 0.50	93:7	0.03	ent-L5 , 0.03	0.50	2.5	64	98.9:1.1
5k^a	A9 , 0.25	3f , 0.50	5:95	0.03	L5 , 0.03	0.50	2.5	70	99.5:0.5
5o^a	A8 , 0.24	3g , 0.47	7:93	0.02	L5 , 0.02	0.47	2.4	75	99.7:0.3
5p^a	A9 , 0.24	3g , 0.47	7:93	0.02	L5 , 0.02	0.47	2.4	69	99.9:0.1
5q^a	A8 , 0.25	3b , 0.50	5:95	0.03	L5 , 0.03	0.50	2.5	55	99.3:0.7
5r^a	A9 , 0.25	3b , 0.50	5:95	0.03	L5 , 0.03	0.50	2.5	64	99.8:0.2

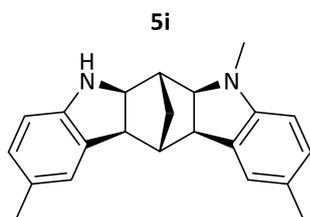
^aReaktionsdurchführung *Slak*.



Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 12:1 +1% NEt₃, R_f = 0.2) gereinigt. Es werden 46 mg (0.15 mmol, 69%) **5h** als weißen Feststoff erhalten.

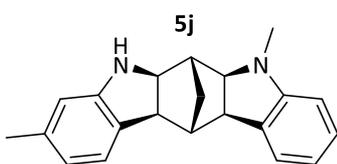
C_{21H₂₂N₂; **MW** = 302.41 g/mol; ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.13 – 7.07 (m, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.83 (ddt, *J* = 7.9, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 6.70 (td, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 3H), 2.90 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.52 – 1.43 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, C₆D₆) δ 154.5, 151.2, 131.3, 131.0, 128.5, 128.4, 127.4, 125.6, 124.5, 116.9, 108.8, 105.1, 69.7, 62.4, 52.7, 51.1, 49.9, 49.6, 32.9, 27.3, 21.0; IR (cm⁻¹): ν_{max} 745, 1250, 1485, 1605, 1740, 2865, 3390; HRMS (ESI) *m/z* berechnet für [M+H]⁺ = 303.1856, gefunden 303.1864; α_D²⁵ (CH₂Cl₂, *c* = 10 g/L)}

= 118.7°; **Smp.** = 187.3°C; **HPLC:** *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 1.8 min (major), t_R = 2.2 min (minor), *e.r.* 99.5:0.5 als 5*aR*,6*R*,6*aS*,11*bR*,12*S*,12*aS*-Enantiomer.



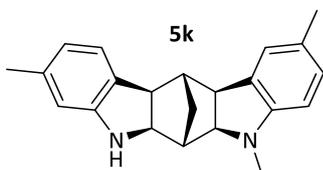
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 43 mg (0.14 mmol, 65%) **5i** als weißen Feststoff erhalten.

$C_{22}H_{24}N_2$; **MW** = 316.44 g/mol; 1H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 6.92 – 6.88 (m, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 3H), 6.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 3H), 2.90 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.51 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 152.6, 151.2, 131.4, 131.3, 128.6, 128.5, 127.4, 125.7, 125.6, 125.5, 108.8, 105.3, 70.1, 62.5, 52.8, 51.2, 50.1, 49.6, 33.7, 27.3, 21.1, 21.0; **IR** (cm⁻¹): ν_{max} 795, 1255, 1505, 1615, 2360, 2945, 3360; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für [M+H]⁺ = 317.2012, gefunden 317.2008; α_D^{25} (CH₂Cl₂, c = 10 g/L) = 50.0°; **Smp.** = 195.7°C; **HPLC:** *DAICEL Chiralpak IC-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 1.2 min (minor), t_R = 1.5 min (major), *e.r.* 99.6:0.4 als 5*aR*,6*R*,6*aS*,11*bR*,12*S*,12*aS*-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 3-20%) gereinigt. Es werden 49 mg (0.16 mmol, 64%) **5j** als weißen Feststoff erhalten.

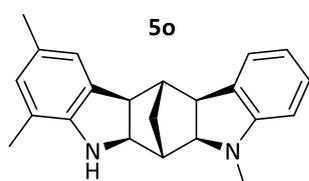
$C_{21}H_{22}N_2$; **MW** = 302.42 g/mol; 1H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 7.09 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 0H), 6.98 (dt, J = 7.2, 1.1 Hz, 0H), 6.90 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 0H), 6.69 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 0H), 6.58 – 6.54 (m, 1H), 6.23 – 6.21 (m, 0H), 6.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.32 – 3.28 (m, 1H), 3.17 – 3.07 (m, 2H), 2.94 (s, 0H), 2.44 (s, 1H), 2.30 (s, 0H), 2.21 (s, 2H), 1.96 (s, 0H), 1.48 (qp, J = 10.7, 1.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, C₆D₆) δ 154.5, 153.6, 137.5, 131.0, 128.4, 128.1, 124.6, 124.5, 119.3, 116.9, 109.5, 105.1, 69.7, 62.5, 52.3, 51.0, 49.8, 49.6, 32.9, 27.2, 21.8; **IR** (cm⁻¹): ν_{max} 740, 1255, 1495, 1605, 2360, 2910, 3385; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für [M+H]⁺ = 303.1856, gefunden 303.1857; α_D^{25} (CH₂Cl₂, c = 10 g/L) = 41.9°; **Smp.** = 76.0°C; **HPLC:** *DAICEL Chiralpak IC-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; t_R = 2.0 min (minor), t_R = 2.6 min (major), *e.r.* 98.9:1.1 als 5*aR*,6*R*,6*aS*,11*bR*,12*S*,12*aS*-Enantiomer.



Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient MTBE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 56 mg (0.18 mmol, 70%) **5k** als gelblichen Feststoff erhalten.

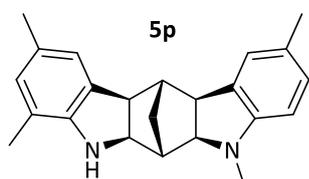
$C_{22}H_{24}N_2$; **MW** = 316.44 g/mol; 1H NMR (700 MHz, C₆D₆) δ 6.96 – 6.94 (m, 1H), 6.90 (ddt, J = 7.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 6.79 – 6.76 (m, 1H), 6.57 (ddd, J = 7.4, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 6.23 – 6.21

(m, 1H), 6.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.10 (dt, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 1.54 – 1.49 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (176 MHz, C_6D_6) δ 153.7, 152.6, 137.5, 131.3, 128.6, 125.7, 125.5, 124.5, 119.3, 109.5, 105.2, 70.1, 62.5, 52.4, 51.2, 50.0, 49.6, 33.7, 27.3, 21.8, 21.0; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 795, 1255, 1500, 1615, 2910, 3400; **HRMS** (EI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.1939$, gefunden 316.1941; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10$ g/L) = 3.1° ; **Smp.** = 124.6°C ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_{\text{R}} = 1.4$ min (minor), $t_{\text{R}} = 1.9$ min (major), *e.r.* 99.5:0.5 als 5*aS*,6*R*,6*aR*,11*bS*,12*S*,12*aR*-Enantiomer.



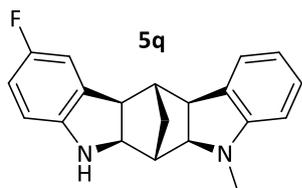
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient MTBE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 56 mg (0.18 mmol, 75%) **5o** als weißen Feststoff erhalten.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2$; **MW** = 316.45 g/mol; $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, C_6D_6) δ [ppm] = 7.10 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.03 (dt, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.72 – 6.69 (m, 2H), 6.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.20 – 3.15 (m, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.49 (dddt, $J = 12.2, 10.8, 9.3, 1.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (176 MHz, C_6D_6) δ 154.5, 149.7, 131.1, 130.7, 129.7, 128.4, 127.4, 124.5, 123.1, 117.9, 116.9, 105.1, 69.7, 62.4, 53.2, 51.2, 50.0, 49.6, 32.9, 27.3, 21.1, 17.1; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 735, 855, 1230, 1480, 1600, 2360, 2915, 2940, 3350; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+ 317.2012$, gefunden 317.2012; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10$ g/L) = -100.0° ; **Smp.** = 159.1°C ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_{\text{R}} = 1.2$ min (major), $t_{\text{R}} = 1.5$ min (minor), *e.r.* 99.7:0.3 als 5*aS*,6*S*,6*aR*,11*bS*,12*R*,12*aR*-Enantiomer.



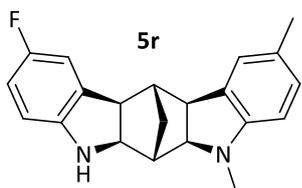
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient MTBE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 54 mg (0.16 mmol, 69%) **5p** als weißen Feststoff erhalten.

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2$; **MW** = 330.48 g/mol; $^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, C_6D_6) δ [ppm] = 6.92 – 6.90 (m, 1H), 6.83 – 6.81 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.18 (q, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.27 (s, 5H), 2.07 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.52 (dd, $J = 2.7, 1.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (176 MHz, C_6D_6) δ 152.6, 131.4, 130.8, 129.7, 128.6, 127.8, 125.6, 125.5, 123.1, 117.9, 105.2, 70.2, 62.5, 53.3, 51.3, 50.2, 49.6, 33.7, 27.4, 21.1, 21.0, 17.1; **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 795, 855, 1225, 1480, 2330, 2360, 2855, 2940; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+ 331.2169$, gefunden 331.2164; α_{D}^{25} (CH_2Cl_2 , $c = 10$ g/L) = -38.5° ; **Smp.** = 188.5°C ; **HPLC**: *DAICEL Chiralpak IG-U*; *n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; $t_{\text{R}} = 1.1$ min (major), $t_{\text{R}} = 1.4$ min (minor), *e.r.* 99.9:0.1 als 5*aS*,6*S*,6*aR*,11*bS*,12*R*,12*aR*-Enantiomer.



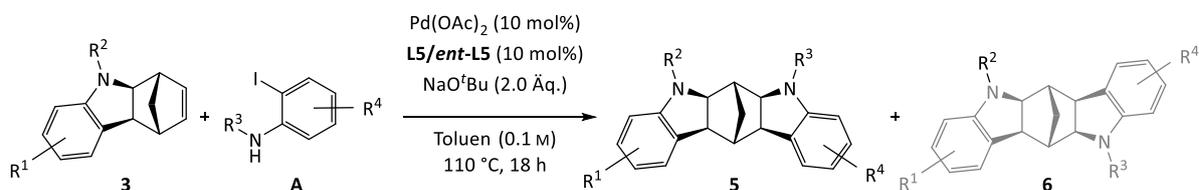
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 42 mg (0.14 mmol, 55%) **5q** als weißen Feststoff erhalten.

C₂₀H₁₉FN₂; **MW** = 306.38 g/mol; ¹H-NMR (700 MHz, C₆D₆) δ [ppm] = 7.10 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 6.70 (td, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.69 – 6.66 (m, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 8.5, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.42 (dt, *J* = 10.8, 1.5 Hz, 1H), 1.36 (dt, *J* = 10.9, 1.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (176 MHz, C₆D₆) δ 157.3 (d, ¹*J*_{C,F} = 234.3 Hz), 156.7, 154.4, 149.4, 132.7 (d, ³*J*_{C,F} = 7.6 Hz), 132.7, 130.7, 128.5, 124.6, 117.0, 114.1, 114.0 (d, ²*J*_{C,F} = 23.1 Hz), 112.2 (d, ²*J*_{C,F} = 23.4 Hz), 112.1, 108.8, 108.8 (d, ³*J*_{C,F} = 8.1 Hz), 105.2, 69.5, 62.9, 52.6, 50.9, 49.8, 49.3, 33.0, 27.2; **IR (cm⁻¹):** ν_{max} 735, 810, 1205, 1485, 1605, 2355, 1905, 2950, 3355; **HRMS** (EI) *m/z* berechnet für [M+H]⁺ 307.1605, gefunden 307.1602; α_D²⁵ (CH₂Cl₂, *c* = 10 g/L) = -69.6°; **HPLC:** *DAICEL Chiralpak IG-U; n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; *t_R* = 1.3 min (minor), *t_R* = 3.2 min (major), *e.r.* 99.3:0.7 als 5*aS*,6*S*,6*aR*,11*bS*,12*R*,12*aR*-Enantiomer.



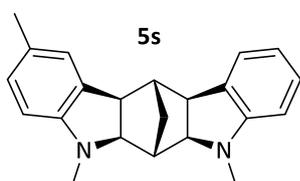
Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 51 mg (0.16 mmol, 64%) **5r** als weißen Feststoff erhalten.

C₂₁H₂₁FN₂; **MW** = 320.41 g/mol; ¹H NMR (700 MHz, C₆D₆) δ 6.92 – 6.89 (m, 1H), 6.79 – 6.77 (m, 1H), 6.71 – 6.66 (m, 2H), 6.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.48 – 1.45 (m, 1H), 1.40 – 1.37 (m, 1H); ¹³C NMR (176 MHz, C₆D₆) δ 157.3 (d, ¹*J*_{C,F} = 234.3 Hz), 152.5, 149.1, 132.8 (d, ³*J*_{C,F} = 7.6 Hz), 131.4, 128.7, 125.8, 125.5, 114.0 (d, ²*J*_{C,F} = 23.1 Hz), 112.1 (d, ²*J*_{C,F} = 23.4 Hz), 108.8 (d, ³*J*_{C,F} = 8.1 Hz), 105.3, 69.9, 62.9, 52.7, 51.1, 50.0, 49.2, 33.7, 27.3, 21.0; **IR (cm⁻¹):** ν_{max} 805, 1210, 1230, 1485, 2920, 2970, 3395; **HRMS** (EI) *m/z* berechnet für [M+H]⁺ 321.1762, gefunden 321.1758; α_D²⁵ = -22.2°; **Smp.** = 199.3°C; **HPLC:** *DAICEL Chiralpak IG-U; n*-Hexan / Ethanol (1:1); Flussrate 0.85 mL/min; *t_R* = 1.3 min (minor), *t_R* = 2.3 min (major); *e.r.* 99.8:0.2 als 5*aS*,6*S*,6*aR*,11*bS*,12*R*,12*aR*-Enantiomer.

6.19 Regiodivergente Carboaminierung an *N*-Alkyl-Methanocarbazol zum *p*meso-Produkt


A [1 Äq.] wird mit Pd(OAc)₂ [0.1 Äq.], Josiphos **L5/ent-L5** [0.1 Äq.] und NaO^tBu [2.0 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluol und **3** [2 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Celiteplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂) gereinigt.

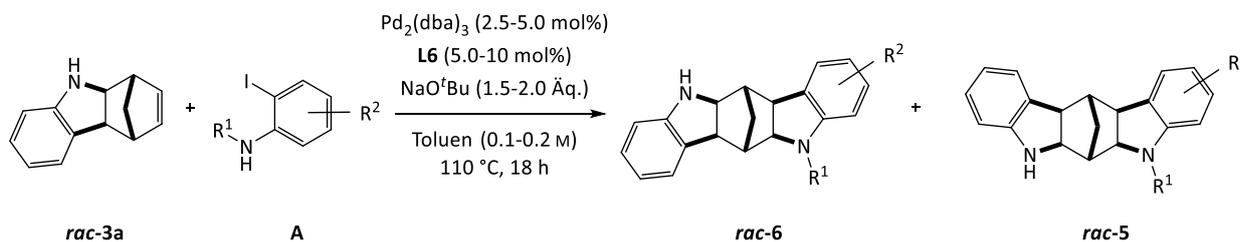
5	A	3	<i>e.r.</i> 3	Pd(OAc) ₂	L5/ent-L5	NaO ^t Bu	Toluol	Ausbeute 5	<i>e.r.</i> 5
	[mmol]	[mmol]		[mmol]	[mmol]	[mmol]	[mL]	[%]	
5b	A1 , 0.37	3h , 0.74	95:5	0.04	ent-L5 , 0.04	0.74	3.7	40	99.7:0.3
5s	A8 , 0.27	3i , 0.54	-	0.03	L5 , 0.03	0.54	2.7	35	-



Das Rohprodukt wird manuell säulenchromatographisch (SiO₂, CH:EE 20:1, R_f (8:1) = 0.3) gereinigt. Es werden 29 mg (0.09 mmol, 35%) **5s** als farblosen Feststoff erhalten.

C₂₂H₂₄N₂; MW = 316.45 g/mol; ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.10 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 2H). Restlichen analytischen Daten nicht vorhanden.

6.20 Synthese der racemischen Bisindoline *rac-5* und *rac-6* ausgehend von *rac-3a*



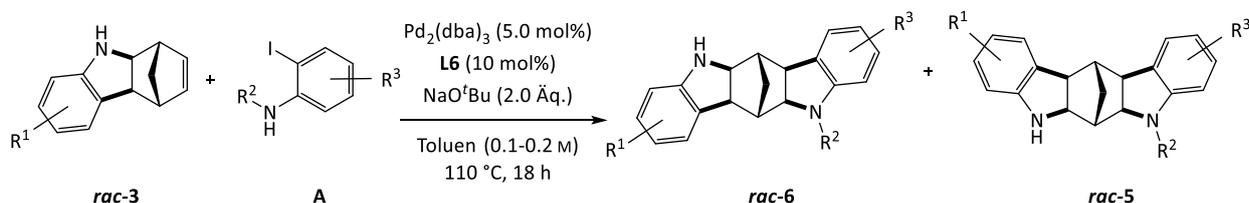
A [1 Äq.] wird mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [0.025-0.05 Äq.], SPhos **L6** [0.05-0.10 Äq.] und NaO^tBu [1.5-2.0 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluene und **rac-3a** [2 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Celiteplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2) gereinigt.

A [mmol]	rac-3a [mmol]	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [mmol]	L6 [mmol]	NaO^tBu [mmol]	Toluene [mL]	6	Ausbeute rac-6 [%]	5	Ausbeute rac-5 [%]
A3 , 0.44	0.88	0.01	0.02	0.66	2.2	6f	19	5f	26
A5 , 0.33	0.65	0.008	0.016	0.49	1.6	6e	14	5e	10
A6 , 0.31	0.63	0.016	0.031	0.63	3.1	6l	10	5l	36

rac-6f und **rac-5f** werden säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt und getrennt. Es werden 24 mg (0.08 mmol, 19%) **rac-6f** als Feststoff und 34 mg (0.12 mmol, 26%) **rac-5f** als gelbliches Öl erhalten.

rac-6e und **rac-5e** werden säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt und getrennt. Es werden 13 mg (0.05 mmol, 14%, R_f (5:1) = 0.4) **rac-6e** als roter Feststoff und 10 mg (0.03 mmol, 10%) **rac-5e** als gelbliches Öl erhalten.

rac-6l und **rac-5l** werden säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt und getrennt. Es werden 9 mg (0.03 mmol, 10%) **rac-6l** als Feststoff und 33 mg (0.11 mmol, 36%) **rac-5l** als Öl erhalten.

6.21 Synthese der racemischen Bisindoline *rac-5* und *rac-6* ausgehend von substituierten *rac-3*


A [1 Äq.] wird mit $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [0.05 Äq.], SPhos **L6** [0.10 Äq.] und NaO^tBu [2.0 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluol und *rac-3* [2 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 110 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, anschließend über einen Celiteplug filtriert und mit Diethylether gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2) gereinigt.

A [mmol]	<i>rac-3</i> [mmol]	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ [mmol]	L6 [mmol]	NaO^tBu [mmol]	Toluol [mL]	6	Ausbeute <i>rac-6</i> [%]	5	Ausbeute <i>rac-5</i> [%]
A8 , 0.23	<i>rac-3f</i> , 0.46	0.012	0.023	0.46	2.3	6j	24	5j	43
A8 , 0.16	<i>rac-3e</i> , 0.32	0.008	0.016	0.32	1.6	6h	31	5h	45
A9 , 0.16	<i>rac-3e</i> , 0.32	0.008	0.016	0.32	1.6	6i	18	5i	30
A9 , 0.29	<i>rac-3f</i> , 0.58	0.015	0.029	0.58	2.9	6k	12	5k	34
A1 , 0.15	<i>rac-3g</i> , 0.30	0.008	0.016	0.30	1.5	6d	15	5d	29

rac-6j und *rac-5j* werden manuell säulenchromatographisch (SiO_2 , CH:EE 20:1) gereinigt und getrennt. Es werden 17 mg (0.06 mmol, 24%) *rac-6j* als weißen Feststoff und 30 mg (0.10 mmol, 43%) *rac-5j* als braunen Feststoff erhalten.

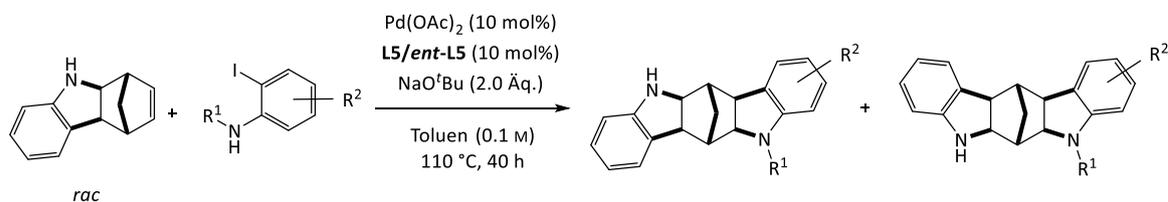
rac-6h und *rac-5h* werden säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt und getrennt. Es werden 15 mg (0.05 mmol, 31%) *rac-6h* als braunes Öl und 21 mg (0.07 mmol, 45%) *rac-5h* als weißen Feststoff erhalten.

rac-6h und *rac-5h* werden säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt und getrennt. Es werden 9 mg (0.03 mmol, 18%) *rac-6i* als Feststoff und 15 mg (0.05 mmol, 30%) *rac-5i* als Öl erhalten.

rac-6k und *rac-5k* werden manuell säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 3-10% +1% NEt_3) gereinigt und getrennt. Es werden 11 mg (0.03 mmol, 12%) *rac-6k* als weißen Feststoff und 31 mg (0.10 mmol, 34%) *rac-5k* als braunes Öl erhalten.

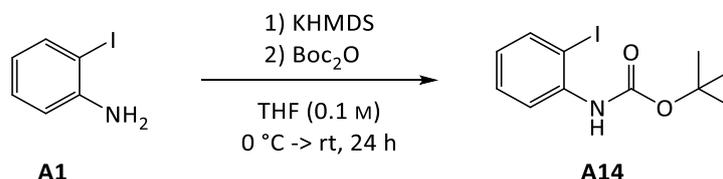
rac-6d und **rac-5d** werden säulenchromatographisch (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt und getrennt. Es werden 7 mg (0.02 mmol, 15%) **rac-6d** als Feststoff und 13 mg (0.04 mmol, 29%) **rac-5d** als weißen Feststoff erhalten.

6.22 Parallele Racematspaltung mittels regiodivergener Carboaminierung

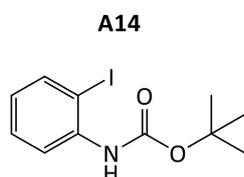


Für die experimentelle Durchführung und die Größenansätze der parallelen Racematspaltung mittels regiodivergener Carboaminierung siehe Masterarbeit S. Milz.^[185]

6.23 Sonstige Synthesen

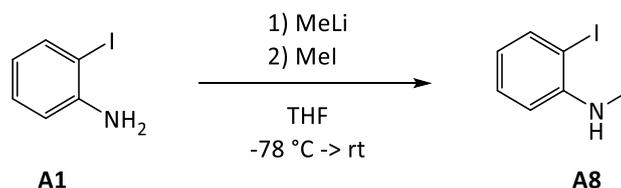
6.23.1 Synthese von *tert*-Butyl-(2-iodphenyl)carbammat **A14**

Zu einer Lösung aus **A1** (10 mmol, 1 Äq.) in THF (10 mL) wird KHMDS (22 mmol, 2.2 Äq.) hinzugegeben. Die erhaltene Lösung wird 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird Boc₂O (11 mmol, 1.1 Äq.) in THF (11 mL) gelöst tropfenweise zur Reaktion gegeben. Nach der Zugabe wird die Reaktion 15 min bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsvolumen wird unter vermindertem Druck eingengt, dann mit Ethylacetat und 1 N HCl-Lösung die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **A14** (1.42 g, 4.46 mmol, 45%) wird nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie am *CombiFlash* (SiO₂, Konzentrationsgradient EE in CH₂Cl₂) als oranges Öl erhalten.



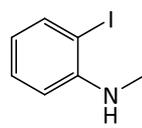
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{INO}_2$; **MW** = 319.14 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 8.54 – 8.32 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (ddd J = 8.6, 6.0, 1.5 Hz, 2H), 6.31 (ddd, J = 7.9, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}^*$ (126 MHz, C_6D_6) δ 152.4, 139.5, 139.0, 129.5, 124.6, 120.2, 80.7, 28.2. Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[224]

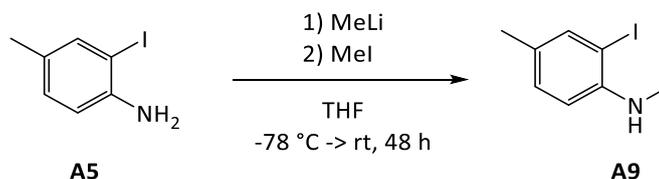
*Ein ^{13}C Signal von Benzol- d_6 überlagert.

6.23.2 Synthese von 2-Iod-N-methylanilin **A8**

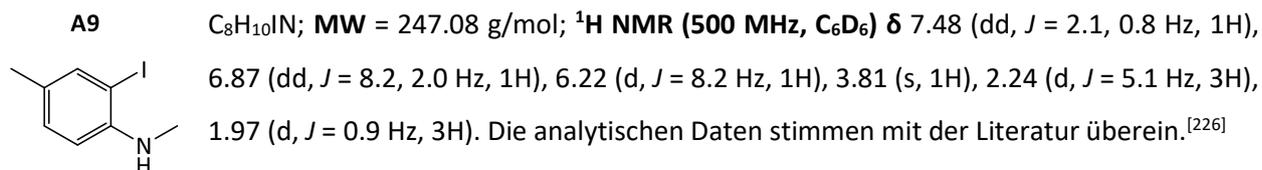
Eine Lösung aus **A1** (4.6 mmol, 1 Äq.) in THF (9 mL) wird auf -78 °C gekühlt. Zu der erkalteten Lösung wird Methyllithium (5.0 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben und eine Stunde bei -78 °C gerührt. Anschließend wird Methyljodid (5.5 mmol, 1.2 Äq.) in THF (5 mL) gelöst und tropfenweise zur Reaktion gegeben. Die Reaktion wird zwei Tage gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung unterbrochen. Die Reaktionslösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **A8** manuell säulenchromatographisch (SiO_2 , CH:EE 12:1, $R_f = 0.3$) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 623 mg (2.67 mmol, 59%) **A8** als oranges Öl erhalten.

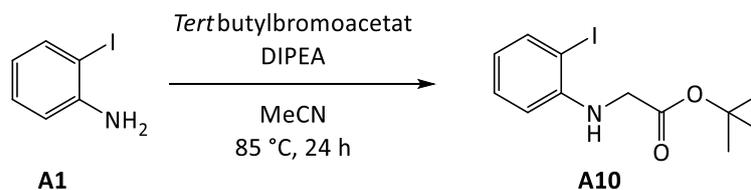
A8 $\text{C}_7\text{H}_8\text{IN}$; MW = 233.05 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, C_6D_6) δ 7.61 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.02 (dddd, $J = 7.9, 7.2, 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 6.27 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H) 3.91 (s, 1H), 2.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H). Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[225]



6.23.3 Synthese von 2-Iod-N,4-dimethylanilin **A9**

Eine Lösung aus **A5** (4.3 mmol, 1 Äq.) in THF (9 mL) wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zu der erkalteten Lösung wird Methyllithium (4.8 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben und eine Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird Methyljodid (5.2 mmol, 1.2 Äq.) in THF (5 mL) gelöst und tropfenweise zur Reaktion gegeben. Die Reaktion wird zwei Tage gerührt und dabei auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung unterbrochen. Die Reaktionslösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **A9** säulenchromatographisch (SiO_2 , Konzentrationsgradient EE in CH 0-100%) am *CombiFlash* gereinigt. Es werden 907 mg (3.67 mmol, 86%) **A9** als gelbes Öl erhalten.



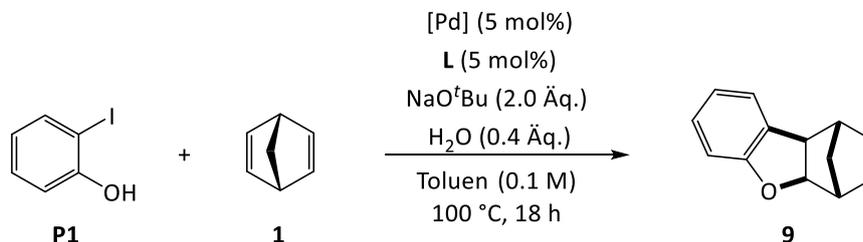
6.23.4 Synthese von *tert*-Butyl-(2-iodphenyl)glycinat **A10**

tert-Butylbromoacetat (3.72 mmol, 1 Äq.) und DIPEA (33.8 mmol, 9 Äq.) werden in Acetonitril (25 mL, >99.8%) vorgelegt. **A1** wird in Acetonitril (25 mL, >99.8%) gelöst und zur vorgelegten Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht refluxiert. Das Reaktionsvolumen wird unter vermindertem Druck eingengt und mit Ethylacetat und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **A10** wird manuell säulenchromatographisch (SiO_2 , CH:EE 10:1 +1% NEt_3) gereinigt und es werden 288 mg (0.86 mmol, 23%) als gelbes Öl erhalten.

A10 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{INO}_2$; **MW** = 333.17 g/mol; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) δ 7.60 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (dddd, J = 8.0, 7.3, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 6.26 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 5.04 (t, 1H), 3.29 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, C_6D_6) δ 169.2, 146.9, 139.5, 129.6, 119.3, 111.0, 85.5, 81.5, 46.6, 28.0 (3C); **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 740, 1150, 1250, 1355, 1510, 1735, 2975, 3375; **HRMS** (ESI) m/z berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334.0298, gefunden 334.0295.

6.24 Screeningansätze

Die Ergebnisse, die auf den Screeningreaktionen von *Funken* basieren, sind bisher nur zum Teil^[122] veröffentlicht, da die Ergebnisse während seiner Postdoc-Zeit entstanden sind. Der Vollständigkeit halber sind die Reaktionsansätze zu den Ergebnissen aus Tabelle 8 im Folgenden zusammengefasst.



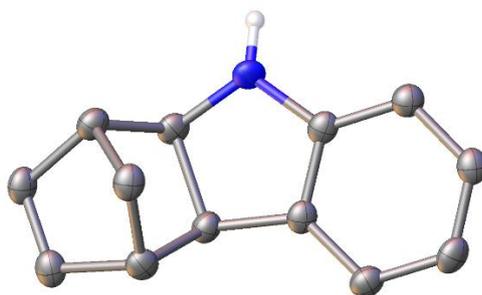
P1 [1 Äq.] wird mit [Pd] (0.05 Äq.), Ligand **L** [0.05 Äq.] und NaO^tBu [2.0 Äq.] in einem nicht ausgeheizten, argongeflutetem Schlenkrohr vorgelegt. Anschließend werden Toluol, H₂O (0.4 Äq.) und **1** [3 Äq.] dazu gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei 100 °C gerührt. Der vollständige Umsatz der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie überprüft.

1 [mmol]	P1 [mmol]	L	L [mmol]	[Pd]	[Pd] [mmol]	NaO ^t Bu [mmol]	Toluol [mL]
1.5	0.5	L6	0.25	Pd(OAc) ₂	0.250	1.0	5
1.5	0.5		0.25	Pd ₂ (dba) ₃	0.125	1.0	5
1.5	0.5	L7	0.25	Pd(OAc) ₂	0.250	1.0	5
1.5	0.5		0.25	Pd ₂ (dba) ₃	0.125	1.0	5
1.5	0.5	L9	0.25	Pd(OAc) ₂	0.250	1.0	5
1.5	0.5		0.25	Pd ₂ (dba) ₃	0.125	1.0	5
1.5	0.5	L10	0.25	Pd(OAc) ₂	0.250	1.0	5
1.5	0.5		0.25	Pd ₂ (dba) ₃	0.125	1.0	5

6.25 Kristallstrukturdaten

6.25.1 Röntgenstruktur von 3a

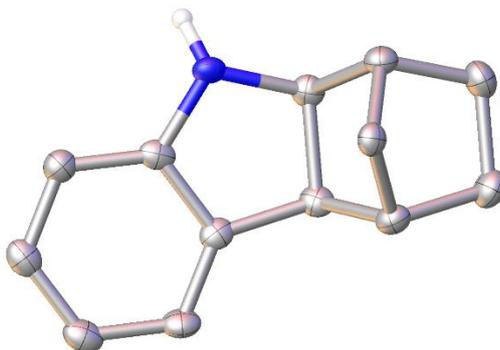
Kristalldaten und Strukturverfeinerung



Identifikationscode	GGAN102, DS-19-18
Gerätetyp	Bruker X8-KappaApexII
Summenformel	C ₁₃ H ₁₃ N
Molmasse	183.24
Temperatur	100
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Zelldimensionen	a = 5.6123(17) Å α = 90° b = 10.963(3) Å β = 90° c = 15.782(5) Å γ = 90°
Zellvolumen / Å ³	971.0(5)
Z, berechnete Dichte / g cm ³	4, 1.253
Absorptionskoeffizient / mm ⁻¹	0.073
F(000)	392.0
Kristallgröße	0.12 × 0.12 × 0.09
Gemessener Θ-Bereich	6.362 bis 55.974°
Indexgrenzen	-7 ≤ h ≤ 7, -14 ≤ k ≤ 14, -20 ≤ l ≤ 20
Anzahl der gemessenen Reflexe	14782
Unabhängige Reflexe	2356 [R _{int} = 0.1251, R _{sigma} = 0.0844]
Vollständigkeit für Θ	0.998
Absorptionskorrektur	empirisch
Max. und min. Transmission	0.5409; 0.7461
Daten / Einschränkungen / Parameter	2356/0/130
Goodness-of-fit on F ²	1.043
Endgültige R-Werte [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0515, wR ₂ = 0.1039
R-Werte (sämtliche Daten)	R ₁ = 0.0965, wR ₂ = 0.1257
Größtes Maximum und Minimum / eÅ ³	0.21/-0.30

6.25.2 Röntgenstruktur von 4a

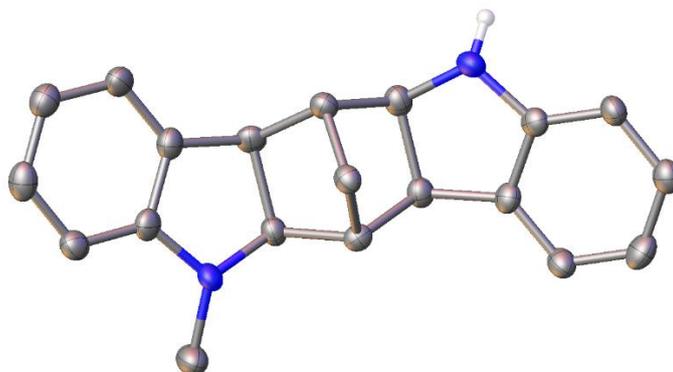
Kristalldaten und Strukturverfeinerung



Identifikationscode	GGAN098, ED-17-87
Gerätetyp	Bruker D8-Venture
Summenformel	C ₁₃ H ₁₅ N
Molmasse	185.26
Temperatur	100
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Zelldimensionen	a = 8.8599(2) Å α = 90° b = 11.4536(2) Å β = 90° c = 19.6869(4) Å γ = 90°
Zellvolumen / Å ³	1997.78(7)
Z, berechnete Dichte / g cm ³	8, 1.232
Absorptionskoeffizient / mm ⁻¹	0.541
F(000)	800.0
Kristallgröße	0.06 × 0.04 × 0.01
Gemessener Θ-Bereich	8.932 bis 135.436°
Indexgrenzen	-10 ≤ h ≤ 9, -13 ≤ k ≤ 13, -23 ≤ l ≤ 21
Anzahl der gemessenen Reflexe	15492
Unabhängige Reflexe	3622 [R _{int} = 0.0534, R _{sigma} = 0.0411]
Vollständigkeit für Θ	0.999
Absorptionskorrektur	empirisch
Max. und min. Transmission	0.4800; 0.7536
Daten / Einschränkungen / Parameter	3622/0/1256
Goodness-of-fit on F ²	1.072
Endgültige R-Werte [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0416, wR ₂ = 0.1042
R-Werte (sämtliche Daten)	R ₁ = 0.0465, wR ₂ = 0.1081
Größtes Maximum und Minimum / eÅ ³	0.34/-0.26

6.25.3 Röntgenstruktur von 6b

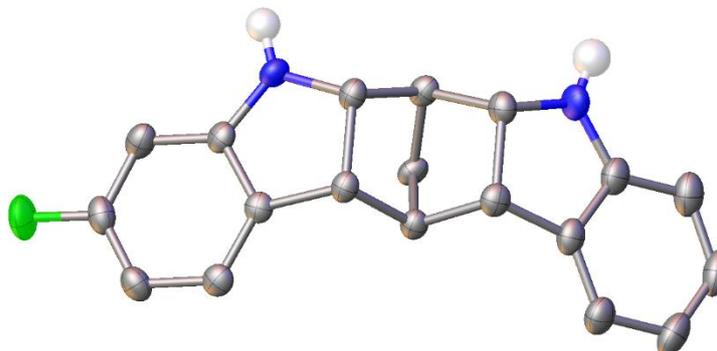
Kristalldaten und Strukturverfeinerung



Identifikationscode	GGAN103, ED-19-220	
Gerätetyp	Bruker X8-KappaApexII	
Summenformel	C ₂₀ H ₂₀ N ₂	
Molmasse	288.38	
Temperatur	100	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Zelldimensionen	a = 14.1033(19) Å	α = 90°
	b = 15.938(3) Å	β = 90°
	c = 20.295(2) Å	γ = 90°
Zellvolumen / Å ³	4561.7(11)	
Z, berechnete Dichte / g cm ³	12, 1.260	
Absorptionskoeffizient / mm ⁻¹	0.074	
F(000)	1848.0	
Kristallgröße	0.24 × 0.14 × 0.06	
Gemessener Θ-Bereich	4.014 bis 55.998°	
Indexgrenzen	-18 ≤ h ≤ 18, -21 ≤ k ≤ 21, -26 ≤ l ≤ 25	
Anzahl der gemessenen Reflexe	37489	
Unabhängige Reflexe	10989 [R _{int} = 0.2187, R _{sigma} = 0.2136]	
Vollständigkeit für Θ	0.996	
Absorptionskorrektur	empirisch	
Max. und min. Transmission	0.6242; 0.7460	
Daten / Einschränkungen / Parameter	10989/0/598	
Goodness-of-fit on F ²	0.903	
Endgültige R-Werte [I > 2s(I)]	R ₁ = 0.0732, wR ₂ = 0.1215	
R-Werte (sämtliche Daten)	R ₁ = 0.1696, wR ₂ = 0.1562	
Größtes Maximum und Minimum / eÅ ³	0.24/-0.24	

6.25.4 Röntgenstruktur von 5f

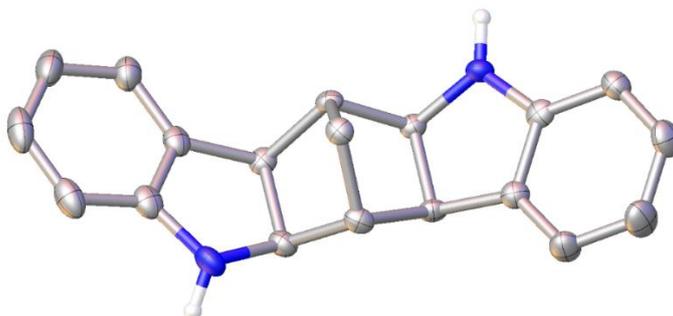
Kristalldaten und Strukturverfeinerung



Identifikationscode	GGAN101, ED-18-155pmso	
Gerätetyp	Bruker D8-Venture	
Summenformel	C ₁₉ H ₁₇ N ₂ F	
Molmasse	292.34	
Temperatur	150	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁ /c	
Zelldimensionen	a = 14.3373(3) Å	α = 90°
	b = 10.3525(2) Å	β = 103.549°
	c = 9.8452(2) Å	γ = 90°
Zellvolumen / Å ³	1420.62(5)	
Z, berechnete Dichte / g cm ³	4, 1.367	
Absorptionskoeffizient / mm ⁻¹	0.722	
F(000)	616.0	
Kristallgröße	0.11 × 0.06 × 0.03	
Gemessener Θ-Bereich	6.34 bis 135.49°	
Indexgrenzen	-17 ≤ h ≤ 17, -12 ≤ k ≤ 12, -11 ≤ l ≤ 11	
Anzahl der gemessenen Reflexe	18269	
Unabhängige Reflexe	2552 [R _{int} = 0.1084, R _{sigma} = 0.0665]	
Vollständigkeit für Θ	0.992	
Absorptionskorrektur	empirisch	
Max. und min. Transmission	0.3164; 0.7536	
Daten / Einschränkungen / Parameter	2552/0/209	
Goodness-of-fit on F ²	1.864	
Endgültige R-Werte [I > 2s(I)]	R ₁ = 0.1359, wR ₂ = 0.4066	
R-Werte (sämtliche Daten)	R ₁ = 0.1483, wR ₂ = 0.4185	
Größtes Maximum und Minimum / eÅ ³	0.58/-0.69	

6.25.5 Röntgenstruktur von 6a

Kristalldaten und Strukturverfeinerung



Identifikationscode	GGAN099, ED-17-123	
Gerätetyp	Bruker D8-Venture	
Summenformel	C ₁₉ H ₁₈ N ₂	
Molmasse	274.35	
Temperatur	100	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	P2 ₁	
Zelldimensionen	a = 12.6627(3) Å	α = 90°
	b = 8.4802(2) Å	β = 93.993°
	c = 12.8821(2) Å	γ = 90°
Zellvolumen / Å ³	1379.95(6)	
Z, berechnete Dichte / g cm ³	4, 1.321	
Absorptionskoeffizient / mm ⁻¹	0.599	
F(000)	584.0	
Kristallgröße	0.35 × 0.05 × 0.03	
Gemessener Θ-Bereich	6.878 bis 135.458°	
Indexgrenzen	-15 ≤ h ≤ 15, -10 ≤ k ≤ 9, -15 ≤ l ≤ 15	
Anzahl der gemessenen Reflexe	26391	
Unabhängige Reflexe	4898 [R _{int} = 0.0535, R _{sigma} = 0.0397]	
Vollständigkeit für Θ	0.999	
Absorptionskorrektur	empirisch	
Max. und min. Transmission	0.6504; 0.7536	
Daten / Einschränkungen / Parameter	4898/1/379	
Goodness-of-fit on F ²	1.056	
Endgültige R-Werte [I > 2s(I)]	R ₁ = 0.0423, wR ₂ = 0.0990	
R-Werte (sämtliche Daten)	R ₁ = 0.0470, wR ₂ = 0.1016	
Größtes Maximum und Minimum / eÅ ³	0.26/-0.27	

Literaturverzeichnis

- [1] J. M. Finefield, D. H. Sherman, M. Kreitman, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4802–4836; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4886–4920.
- [2] M. Piutti, M. Pasteur, *Comptes Rendus Acad. Sci.* **1886**, *103*, 134–138.
- [3] E. J. Ariens, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, *26*, 663–668.
- [4] I. Agranat, S. R. Wainschein, E. Z. Zusman, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 972–973.
- [5] K. P. Stock, G. Geisslinger, D. Loew, W. S. Beck, G. L. Bach, K. Brune, *Rheumatol. Int.* **1991**, *11*, 199–202.
- [6] H. Cheng, J. D. Rogers, J. L. Demetriades, S. D. Holland, J. R. Seibold, E. Depuy, *Pharm. Res.* **1994**, *11*, 824–830.
- [7] J. Knowles, G. Gromo, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 63–69.
- [8] L. A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85–100.
- [9] W. F. Kean, C. J. L. Lock, J. Rischke, R. Butt, W. W. Buchanan, H. Howard-Lock, *J. Pharm. Sci.* **1989**, *78*, 324–327.
- [10] S.-A. Lim, *Ann. Acad. Med.* **2006**, *35*, 274–8.
- [11] N. Chhabra, M. Aseri, D. Padmanabhan, *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* **2013**, *3*, 16.
- [12] J. Knabe, *Pharm. Unserer Zeit* **1995**, *24*, 324–330.
- [13] B. Wünsch, *Pharm. Ztg.* **2005**, *30*, 16–23.
- [14] H. J. Roth, *Dtsch. Apotheker Zeitung* **2009**, *149*, 66–70.
- [15] I. Agranat, H. Caner, J. Caldwell, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 753–768.
- [16] I. Agranat, H. Caner, *Drug Discov. Today* **1999**, *4*, 313–321.
- [17] A. Calcaterra, I. D’Acquarica, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *147*, 323–340.
- [18] J. Shan, H. Sun, *Expert Opin. Drug Discov.* **2013**, *8*, 897–905.
- [19] A. J. Hutt, J. O’Grady, *J. Antimicrob. Chemother.* **1996**, *37*, 7–32.
- [20] B. Kirk, *Der Contergan-Fall: Eine Unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe?*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1998**.
- [21] W. Lenz, D. M. Burley, *Lancet* **1962**, 271–272.
- [22] G. Maio, *DMW* **2001**, *126*, 1183–1186.
- [23] G. Blaschke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 13–24; *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 14–25.
- [24] K. Koch, *Dtsch. Arztebl.* **2001**, *98*, 2690.
- [25] E. Tokunaga, T. Yamamoto, E. Ito, N. Shibata, *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1–7.
- [26] G. E. Winter, D. L. Buckley, J. Paulk, J. M. Roberts, A. Souza, S. Dhe-Paganon, J. E. Bradner, *Science* **2015**, *348*, 1376–1381.

- [27] S. K. Teo, K. E. Resztak, M. A. Scheffler, K. A. Kook, J. B. Zeldis, D. I. Stirling, S. D. Thomas, *Microbes Infect.* **2002**, *4*, 1193–1202.
- [28] T. Liu, F. Guo, X. Zhu, X. He, L. Xie, *Exp. Ther. Med.* **2017**, *14*, 5251–5257.
- [29] J. B. Zeldis, B. A. Williams, S. D. Thomas, M. E. Elsaye, *Clin. Ther.* **1999**, *21*, 319–330.
- [30] N. Vargesson, *Birth Defects Res., Part C* **2015**, *105*, 140–156.
- [31] F. Sales Luiz Vianna, T. W. Kowalski, L. R. Fraga, M. T. V. Sanseverino, L. Schuler-Faccini, *Eur. J. Med. Genet.* **2017**, *60*, 12–15.
- [32] “MLA style: Press release. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. Thu. 24 Oct 2019. <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/press-release/>>”
- [33] T. N. K. Raju, *Lancet* **2000**, *355*, 1022.
- [34] C. G. Wermuth, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1303–1314.
- [35] S. M. Paul, D. S. Mytelka, C. T. Dunwiddie, C. C. Persinger, B. H. Munos, S. R. Lindborg, A. L. Schacht, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 203–214.
- [36] A. Mullard, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2019**, *18*, 85–89.
- [37] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 48–60.
- [38] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3002–3015.
- [39] M. Feher, J. M. Schmidt, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 218–227.
- [40] Y. Hu, T. Zhao, N. Zhang, Y. Zhang, L. Cheng, *Curr. Drug Metab.* **2019**, *20*, 209–216.
- [41] J. Drews, *Science* **2000**, *287*, 1960–1964.
- [42] A. Mullard, *Nature* **2017**, *549*, 445–447.
- [43] A. L. Hopkins, C. R. Groom, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 727–730.
- [44] C. Lipinski, A. Hopkins, *Nature* **2004**, *432*, 855–861.
- [45] T. I. Oprea, C. G. Bologa, S. Brunak, A. Campbell, G. N. Gan, A. Gaulton, S. M. Gomez, R. Guha, A. Hersey, J. Holmes, et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2018**, *17*, 317–332.
- [46] R. J. Spandl, A. Bender, D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1149.
- [47] M. A. Murphy, *Found. Chem.* **2018**, *20*, 121–165.
- [48] R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931–7944.
- [49] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [50] D. J. Ager, A. H. M. De Vries, J. G. De Vries, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3340–3380.
- [51] V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734–2793.
- [52] F. Spindler, B. Pugin, H. Buser, H.-P. Jalett, U. Pittelkow, H.-U. Blaser, *Pestic. Sci.* **1998**, *54*, 302–304.
- [53] G. M. R. Tomb, H. U. Blaser, *Pesticide Chemistry and Bioscience*, Royal Society Of Chemistry,

- Cambridge, **1999**.
- [54] R. Stevens, *Flavour Fragr. J.* **1998**, *13*, 424–424.
- [55] E. Polastro, *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis*, Springer US, **1995**.
- [56] A. Ciappa, U. Matteoli, A. Scrivanti, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2193–2195.
- [57] A. Ciappa, S. Bovo, M. Bertoldini, A. Scrivanti, U. Matteoli, *Chem. Biodivers.* **2008**, *5*, 1058–1069.
- [58] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946–5952.
- [59] R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102.
- [60] E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
- [61] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108–2123.
- [62] W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096–2107.
- [63] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106–112.
- [64] W. S. Knowles, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222–225.
- [65] T. Brücke, *psychopraxis. neuropraxis* **2016**, *19*, 109–114.
- [66] E. Francotte, W. Lindner, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, Weinheim, **2006**.
- [67] H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Appl. Catal. A.* **2001**, *221*, 119–143.
- [68] T. Benincori, E. Cesarotti, O. Piccolo, F. Sannicolò, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2043–2047.
- [69] P. Etayo, A. Vidal-Ferran, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728–754.
- [70] H. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17.
- [71] J. Clayden, W. J. Moran, P. J. Edwards, S. R. Laplante, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398–6401; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6516–6520.
- [72] H. Blaser, H. Buser, K. Coers, R. Hanreich, H. Jalett, E. Jelsch, B. Pugin, H. Schneider, F. Spindler, A. Wegmann, *Chimia* **1999**, *53*, 275–280.
- [73] H. Moser, G. Rihs, H. Sauter, Z. Funktion, F. Physik, C. Ag, C. Centre, B. Activity, *Z. Naturforsch.* **1982**, *37 b*, 451–462.
- [74] D. Steinborn, *Grundlagen Der Metallorganischen Komplexkatalyse*, Vieweg+Teubner, Wiesbaden, **2010**.
- [75] V. Bhat, E. R. Welin, X. Guo, B. M. Stoltz, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4528–4561.
- [76] H. Pellisier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563–1601.
- [77] J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Mill Valley, California, **2010**.
- [78] S. Krishnan, J. T. Bagdanoff, D. C. Ebner, Y. K. Ramtohul, K. Uttam, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13745–13754.
- [79] U. K. Tambar, D. C. Ebner, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11752–11753.

- [80] B. M. Stoltz, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 362–367.
- [81] R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134–9135.
- [82] R. Noyori, M. Kitamura, T. Ohkuma, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5356–5362.
- [83] R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36–55.
- [84] M. Kitamura, M. Tsukamoto, Y. Bessho, M. Yoshimura, U. Kobs, M. Widhalm, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649–6667.
- [85] R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40–73; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 40–75.
- [86] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1096–1109; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1128–1142.
- [87] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in Der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2005**.
- [88] P. S. Baran, K. Li, D. P. O'Malley, C. Mitsos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *45*, 249–252; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 255–258.
- [89] F. E. Chen, X. X. Chen, H. F. Dai, Y. Y. Kuang, B. Xie, J. F. Zhao, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 549–554.
- [90] P. Wang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1677–1695.
- [91] M. Wang, M. Feng, B. Tang, X. Jiang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7147–7155.
- [92] J. Mérad, M. Candy, J. Pons, C. Bressy, J. Mérad, M. Candy, J. Pons, C. Bressy, *Synthesis* **2018**, *49*, 1938–1954.
- [93] C. Schneider, *Synthesis* **2006**, 3919–3944.
- [94] M. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1765–1784.
- [95] R. E. Parker, N. S. Isaacs, *Chem. Rev.* **1959**, *59*, 737–799.
- [96] A. K. Yudin, *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Wiley, Weinheim, **2006**.
- [97] E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431.
- [98] M. H. Wu, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1693–1696.
- [99] J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 389–390.
- [100] H. A. McManus, M. J. Fleming, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 433–436; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 437–440.
- [101] J. M. Probst, *Ann. Pharm.* **1839**, *29*, 113.
- [102] J. Slavík, L. Slavíková, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1957**, *22*, 279.
- [103] M. Lautens, C. Dockendorff, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3695–3698.
- [104] H. B. Kagan, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2449–2468.
- [105] E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974–4001; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4040–4069.

- [106] N. Funken, Y. Q. Zhang, A. Gansäuer, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 19–32.
- [107] J. Eames, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 885–888; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 913–916.
- [108] J. R. Dehli, V. Gotor, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 365–370.
- [109] L. C. Miller, R. Sarpong, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4550.
- [110] R. R. Kumar, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 231–242.
- [111] C. Nájera, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4515–4618.
- [112] L. Ping, D. S. Chung, J. Bouffard, S. G. Lee, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4299–4328.
- [113] F. Mühlhaus, H. Weißbarth, T. Dahmen, G. Schnakenburg, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14208–14212; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 14346–14350.
- [114] A. Gansäuer, C. A. Fan, F. Keller, P. Karbaum, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8084–8090.
- [115] N. Funken, F. Mühlhaus, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12030–12034; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 12209–12013.
- [116] A. Gansäuer, S. Narayan, N. Schiffer-Ndene, H. Bluhm, J. E. Oltra, J. M. Cuerva, A. Rosales, M. Nieger, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2327–2331.
- [117] E. Cesarotti, H. B. Kagan, R. Goddard, C. Krüger, *J. Organomet. Chem.* **1978**, *162*, 297–309.
- [118] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. Del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506.
- [119] S. E. Bode, M. Wolberg, M. Müller, *Synthesis* **2006**, *4*, 557–588.
- [120] R. Webster, C. Böing, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 444–445.
- [121] M. Lautens, K. Fagnou, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5455–5460.
- [122] E. Dolja, N. Funken, D. Slak, G. Schnakenburg, A. Gansäuer, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1–5.
- [123] J. Brecht, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1924**, *437*, 1–13.
- [124] Z. Wang, P. Li, H. Fu, Q. Dai, C. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 192–200.
- [125] H. U. Blaser, A. Indolese, F. Naud, U. Nettekoven, A. Schnyder, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1583–1598.
- [126] K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2126–2135.
- [127] Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740–3747; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3824–3831.
- [128] R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845–3850.
- [129] R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748–3759; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832–3844.
- [130] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5546–5548.
- [131] E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6870–6897.
- [132] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722–6737; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854–6869.
- [133] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150–5174.

- [134] Y. Hamashima, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1351–1364.
- [135] S. T. Sivanandan, A. Shaji, I. Ibnusaud, C. C. C. J. Seechurn, T. J. Colacot, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 38–49.
- [136] D. Roy, Y. Uozumi, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 602–625.
- [137] S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068–5083.
- [138] J. Bariwal, E. Van Der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283–9303.
- [139] A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348–1350; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1456–1459.
- [140] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609–3612.
- [141] R. Kuwano, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6479–6486.
- [142] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, et al., *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235–2246.
- [143] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691–1693.
- [144] H. B. Kagan, T. P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433.
- [145] J. F. Teichert, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486–2528; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2538–2582.
- [146] J. K. Whitesell, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581–1590.
- [147] R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345–350.
- [148] T. Saito, T. Yokozawa, T. Ishizaki, T. Moroi, N. Sayo, T. Miura, H. Kumobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264–267.
- [149] A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062–4066.
- [150] H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, E. Mejía, A. Togni, *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2011**.
- [151] J. F. Bürgler, A. Togni, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1896–1898.
- [152] T. Hammerer, A. Dämbkes, W. Braun, A. Salzer, G. Franciò, W. Leitner, *Synthesis* **2012**, *44*, 2793–2797.
- [153] E. Mejía, R. Aardoom, A. Togni, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 5021–5032.
- [154] H. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Top. Catal.* **2002**, *19*, 3–16.
- [155] J. Howell, J. D. Goddard, W. Tam, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4562–4568.
- [156] P. R. Khoury, J. D. Goddard, W. Tam, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8103–8112.
- [157] K. Shibata, S. Natsui, M. Tobisu, Y. Fukumoto, N. Chatani, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1448.
- [158] Y. Okuda, R. K. Szilagy, S. Mori, Y. Nishihara, *Dalt. Trans.* **2014**, *43*, 9537–9548.
- [159] B. Mariampillai, J. Alliot, M. Li, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15372–15379.
- [160] M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 119–122; *Angew. Chem.*

- 1997, 109, 142–145.
- [161] N. Della Ca, M. Fontana, E. Motti, M. Catellani, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1389–1400.
- [162] A. Whyte, M. E. Olson, M. Lautens, *Org. Lett.* **2018**, 20, 345–348.
- [163] A. F. Ward, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4728–4731.
- [164] J. Alicea, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4212–4217.
- [165] D. R. White, J. T. Hutt, J. P. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11246–11249.
- [166] J. K. Kirsch, J. L. Manske, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 13568–13573.
- [167] D. R. White, E. M. Hinds, E. C. Bornowski, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2019**, 21, 3813–3816.
- [168] Z. J. Garlets, K. R. Parenti, J. P. Wolfe, *Chem.: Eur. J.* **2016**, 22, 5919–5922.
- [169] Z. J. Garlets, J. P. Wolfe, *Synthesis* **2018**, 50, 4444–4452.
- [170] J. R. Boothe, Y. Shen, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2777–2786.
- [171] A. Casnati, M. Fontana, G. Coruzzi, B. M. Aresta, N. Corriero, R. Maggi, G. Maestri, E. Motti, N. Della Ca', *ChemCatChem* **2018**, 10, 4346–4352.
- [172] A. Casnati, R. Maggi, G. Maestri, N. Della Ca, E. Motti, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8296–8303.
- [173] L. Li, W. Liu, H. Zeng, X. Mu, G. Cosa, Z. Mi, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 8328–8331.
- [174] N. Della Ca', G. Sassi, M. Catellani, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2179–2182.
- [175] F. Jafarpour, N. Jalalimanesh, M. Teimouri, M. Shamsianpour, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 225–228.
- [176] S. Yang, B. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6066–6067.
- [177] Y. Gao, Y. Huang, W. Wu, K. Huang, H. Jiang, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8370–8373.
- [178] C. E. Houlden, C. D. Bailey, J. G. Ford, M. R. Gagné, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10066–10067.
- [179] H. Zheng, Y. Zhu, Y. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11280–11284; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 11462–11466.
- [180] M. Catellani, L. Ferioli, *Synthesis* **1996**, 769–772.
- [181] P. Thansandote, D. G. Hulcoop, M. Langer, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1673–1678.
- [182] P. Li, N. Ma, J. Li, Z. Wang, Q. Dai, C. Hu, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8251–8257.
- [183] K. Muñoz, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14542–14543.
- [184] J. D. Winkler, B. M. Twenter, T. Gendrineau, *Heterocycles* **2012**, 84, 1345–1353.
- [185] S. Milz, Masterarbeit “Regiodivergent Palladium Catalyzed Carboaminations,” Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, **2018**.
- [186] T. L. Cottrell, *The Strengths of Chemical Bonds*, Butterworths Publications Ltd., London, **1958**.
- [187] M. R. Axet, F. Amoroso, G. Bottari, A. D'Amora, E. Zangrando, F. Faraone, D. Drommi, M. Saporita, C. Carfagna, P. Natanti, et al., *Organometallics* **2009**, 28, 4464–4474.

- [188] A. Berkessel, T. Günther, Q. Wang, J. Neudörfl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8467–8471; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8625–8629.
- [189] M. Lansing, H. Engler, T. M. Leuther, J. Neudörfl, A. Berkessel, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3706–3709.
- [190] A. Berkessel, M. C. Ong, M. Nachi, J. M. Neudörfl, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1215–1218.
- [191] P. Fritsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 419–422.
- [192] M. Catellani, A. Del Rio, *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 928–931.
- [193] M. D. Delost, D. T. Smith, B. J. Anderson, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10996–11020.
- [194] E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- [195] J. P. Wolfe, *European J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 571–582.
- [196] J. P. Wolfe, M. A. Rossi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1620–1621.
- [197] J. S. Nakhla, J. W. Kampf, J. P. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2893–2901.
- [198] A. F. Ward, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2209–2212.
- [199] A. F. Ward, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1268–1271.
- [200] G. M. Borrajo-Calleja, V. Bizet, C. Mazet, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4014–4017.
- [201] G. M. Borrajo-Calleja, V. Bizet, C. Besnard, C. Mazet, *Organometallics* **2017**, *36*, 3553–3563.
- [202] D. Slak, Masterarbeit “New Palladium Catalysed Regiodivergent Carboaminations and Carboetherifications,” Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, **2019**.
- [203] Z. Rappoport, *CRC Handbook of Tables for Organic Compound Identification*, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, **1984**.
- [204] Z. Yuan, *Postdoc J.* **2014**, *2*, 17–28.
- [205] P. J. Geary, R. J. Pryce, S. M. Roberts, G. Ryback, J. A. Winders, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 204.
- [206] K. Brown Jr., C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2451–2463.
- [207] A. Yen, A. H. Pham, E. M. Larin, M. Lautens, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7549–7553.
- [208] G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561–3651.
- [209] D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3867–3870.
- [210] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
- [211] S. Collins, S. Bartlett, F. Nie, H. F. Sore, D. R. Spring, *Synthesis* **2016**, *48*, 1457–1473.
- [212] L. Zhang, C. M. Le, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5951–5954; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6061–6064.
- [213] C. C. J. Loh, X. Fang, B. Peters, M. Lautens, *Chem.: Eur. J.* **2015**, *21*, 13883–13887.
- [214] C. C. J. Loh, M. Schmid, R. Webster, A. Yen, S. K. Yazdi, P. T. Franke, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10074–10078; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 10228–10232.
- [215] G. C. Tsui, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5400–5404; *Angew. Chem.* **2012**, *124*,

5496–5500.

- [216] G. C. Tsui, P. Dougan, M. Lautens, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2652–2655.
- [217] J. Zhu, G. C. Tsui, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12353–12356; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12519–12522.
- [218] M. W. Karaman, S. Herrgard, D. K. Treiber, P. Gallant, C. E. Atteridge, B. T. Campbell, K. W. Chan, P. Ciceri, M. I. Davis, P. T. Edeen, et al., *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26*, 127–132.
- [219] J. T. Link, S. Raghavan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 552–553.
- [220] T. Tamaoki, H. Nomoto, I. Takahashi, Y. Kato, M. Morimoto, F. Tomita, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *135*, 397–402.
- [221] R. Van Asselt, C. J. Elsevier, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 323–334.
- [222] M. W. Van Laren, M. A. Duin, C. Klerk, M. Naglia, D. Rogolino, P. Pelagatti, A. Bacchi, C. Pelizzi, C. J. Elsevier, *Organometallics* **2002**, *21*, 1546–1553.
- [223] M. P. Carroll, P. J. Guiry, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 819–833.
- [224] H. Song, Y. Liu, Y. Liu, Q. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3240–3243.
- [225] B. Yao, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12311–12315; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12477–12481.
- [226] Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7862–7866; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7973–7977.
- [227] *Federal Court, Apotex Inc. versus Sanofi- Aventis (2011 FC 1486)*, **2011**.
- [228] “Dr. Frances Kathleen Oldham Kelsey,” can be found under https://cfmedicine.nlm.nih.gov/physicians/biography_182.html.

Abkürzungsverzeichnis

Äq.	Äquivalente
ARO	<i>asymmetric ring opening</i>
ArS _R	radikalische aromatische Substitution
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
CH	Cyclohexan
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DCM	Dichlormethan
DIPAMP	Bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethan
DIPEA	<i>Diisopropylethylamin</i>
DKR	Dynamische kinetische Racematspaltung
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOS	<i>Diversity-oriented synthesis</i>
<i>d.r.</i>	Diastereomerenverhältnis
<i>e.e.</i>	Enantiomerenüberschuss
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenstoßionisation
<i>ent</i>	„enantio“, die spiegelbildliche Stereochemie zur Referenzsubstanz
<i>e.r.</i>	Enantiomerenverhältnis
ESI	Elektronensprayionisation
<i>et al.</i>	und andere
Et ₂ O	Diethylether
eV	Elektronenvolt
FDA	Food and Drug Administration
h	Stunde
iso.	isoliert
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i> (hochauflösende Massenspektrometrie)
Hz	Hertz
IR	Infrarot
Kat.	Katalysator
KR	Kinetische Racematspaltung

L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LM	Lösungsmittel
STEPS	System for Thalidomide Education and Prescribing Safety
TOS	<i>Target-oriented synthesis</i>
REO	<i>Regiodivergent Epoxide Opening</i>
<i>r.r.</i>	Regioselektivitätsverhältnis
m	Multipllett
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeI	Methyliodid
MeLi	Methylithium
min.	Minuten
MTBE	Methyl <i>tert</i> butylether
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
NBD	Norbornadien
NBE	Norbornen
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> (Kernresonanzspektroskopie)
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
Nu	Nukleophil
ppm	<i>parts per million</i>
q	Quartett
<i>rac</i>	racemisch
REO	<i>regiodivergent epoxide opening</i>
R _f	relative Flussgeschwindigkeit
rt	Raumtemperatur
SET	<i>single electron transfer</i> (Ein-Elektronentransfer)
Smp.	Schmelzpunkt
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
THF	Tetrahydrofuran
THQ	<i>Tetrahydroquinoline</i> (Tetrahydrochinolin)
TOF	<i>turnover frequency</i>
TON	<i>turnover number</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Distomer und Eutomer des Ibuprofens.	1
Abbildung 2. Thalidomid.	3
Abbildung 3. Molekulares Spektrum der Diversität bei TOS, kombinatorischer Chemie und DOS. ^[46]	7
Abbildung 4. Racemisches Metolachlor und seine vier Stereoisomere. ^[70]	11
Abbildung 5. <i>Re</i> - und <i>Si</i> -Seite des prochiralen Zentrums des Metolachlors nach der CIP-Konvention.	12
Abbildung 6. Theoretisches Prinzip einer kinetischen Racematspaltung. ^[77]	12
Abbildung 7. Theoretisches Prinzip einer dynamischen kinetischen Racematspaltung. ^[77]	14
Abbildung 8. Begrifflichkeiten und Beziehungsverhältnisse der Topizität am Beispiel des Norbornens und Norbornadiens.	15
Abbildung 9. Prinzip regiodivergener Katalyse mit einem racemischen Substrat. ^[106]	18
Abbildung 10. Prinzip regiodivergener Katalyse mit einem enantiomerenreinen Substrat. ^[106]	18
Abbildung 11. Nomenklatur der Topizität um den Begriff <i>konstitutionell enantiotop</i> erweitert.	19
Abbildung 12. Katalysator-kontrollierte Diskriminierung der konstitutionell enantiopenen Bindungen.	20
Abbildung 13. Konzept der katalytischen REO über einen S _N 2-Mechanismus.	21
Abbildung 14. Analyse einer katalysator-kontrollierten, regiodivergenten Reaktion.	22
Abbildung 15. REO mit anschließender radikalischer aromatischer Substitution (REO-ArS _R) zum Indolin bzw. Tetrahydrochinolin (THQ).	24
Abbildung 16. Beispiele privilegierter Liganden. ^{[53],[143]}	33
Abbildung 17. <i>Exo</i> -Selektivität verschiedener Additionsreaktionen. ^[157]	35
Abbildung 18. H,H-NOESY Spektrum von 3a. Grün: Methylenbrückenkopf; Rot: Protonen am Fünfring.	37
Abbildung 19. <i>Endo</i> - vs. <i>exo</i> -Stellung von 3a.	37
Abbildung 20. Links Kristallstruktur von 4a. Rechts Kristallstruktur von 3a von <i>Slak</i> .	38
Abbildung 21. Möglichen Nebenprodukte einer C-H-Aktivierung bei der Verwendung von Iod/Bromanilin.	46
Abbildung 22. ¹ H-Spektrum und absolute Masse des Nebenprodukts Phenazin 7.	49
Abbildung 23. Prinzip einer regiodivergenten Reaktion an einem enantiomeren-reinen Substrat 3.	56
Abbildung 24. Regiodivergente Reaktion mit L5 am Enantiomerengemisch 3 und <i>ent</i> -3.	57
Abbildung 25. Regiodivergente Reaktion mit <i>ent</i> -L5 am Enantiomerengemisch 3 und <i>ent</i> -3.	57
Abbildung 26. Rechenbeispiel einer regiodivergenten Reaktion am Enantiomerengemisch von 94:6 mit <i>ent</i> -L5.	58
Abbildung 27. Kristallstrukturanalyse von 6b mit relativer Konfiguration.	59
Abbildung 28. Kristallstrukturanalyse von Verbindung 5f. Ansicht von unten auf den Brückenkopf.	62
Abbildung 29. Kristallstrukturanalyse von 6a zu Tabelle 26, Eintrag 1.	64
Abbildung 30. Modulare Synthese von <i>pmeso</i> - und <i>pC</i> ₂ -Verbindungen.	67
Abbildung 31. Racemische Liganden für die Carboveretherung.	71
Abbildung 32. Weitere chirale Liganden, die im Rahmen der Carboveretherung getestet wurden.	74
Abbildung 33. Obscurinervin. ^[206]	78
Abbildung 34. Ausschnitt aus den Ergebnissen für die Bisindoline 5 und 6.	81
Abbildung 35. Selektive Methylierung einer enantiotopen Position in einer ursprünglichen <i>meso</i> -Verbindung.	81
Abbildung 36. Übersicht weiterer Anwendungen der Carboaminierung und -veretherung mit anschließender Rh-katalysierten regiodivergenten Ringöffnung nach <i>Lautens</i> als DOS-Beitrag.	83
Abbildung 37. Proteinkinaseinhibitor <i>Staurosporin</i> mit ähnlichem Strukturmotiv zu 5. ²¹¹⁻²¹³	84
Abbildung 38. Beispielhafte Strukturen als Liganden.	84

Schemaverzeichnis

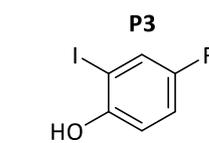
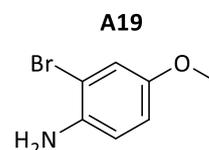
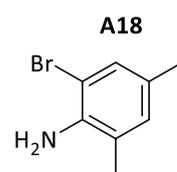
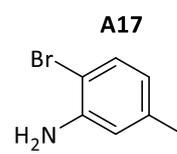
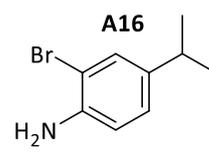
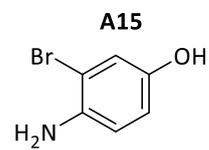
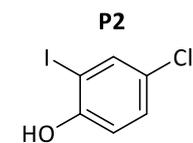
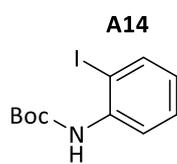
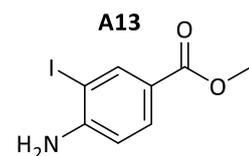
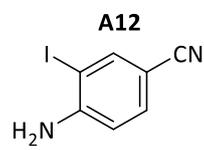
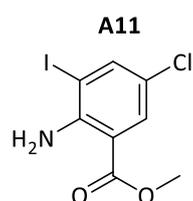
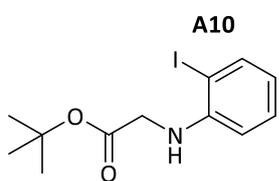
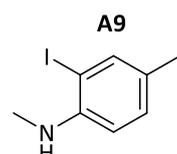
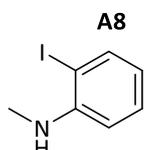
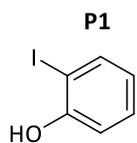
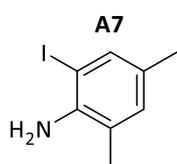
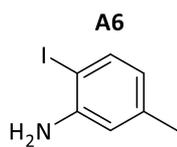
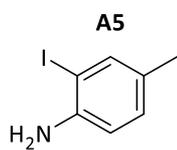
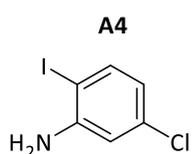
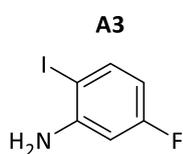
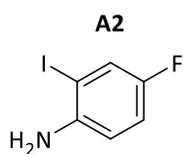
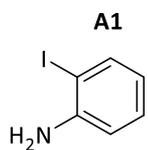
Schema 1. Keto-Enol-Tautomerie des Thalidomids.	4
Schema 2. Schematische Darstellung von <i>target-oriented synthesis</i> (TOS).	5
Schema 3. Schematische Darstellung der kombinatorischen Chemie.	6
Schema 4. Schematische Darstellung von <i>diversity-oriented synthesis</i> (DOS).	6
Schema 5. Vergleich der ursprünglichen Ibuprofensynthese nach <i>Boots</i> und der katalytischen Synthese nach dem <i>Höchst-Celanese</i> Prozess. ^[47]	8
Schema 6. Vereinfachte Darstellung der L-DOPA Synthese. ^{[62–64],[66]}	9
Schema 7. Aufbau des Stereozentrums im Wirkstoff ZD 3523 von <i>AstraZeneca</i> . ^[50,67,68]	10
Schema 8. Aufbau des Stereozentrums im Wirkstoff Candoxatril von <i>Pfizer</i> . ^[69]	10
Schema 9. Aufbau des Stereozentrums im Herbizid Metolachlor von <i>Ciba-Geigy</i> . ^[70,72]	11
Schema 10. Synthese von (+)-Amurensinin als Beispiel einer kinetischen Racematspaltung. ^[78,79]	13
Schema 11. DKR in der asymmetrischen Reduktion von α -substituierten β -Ketoester nach <i>Noyori</i> für die Synthese von Carbapenemen. ^[81–85]	14
Schema 12. Übergangsmetall-katalysierte <i>meso</i> -Epoxidöffnung nach <i>Jacobsen</i> . ^[93,97]	16
Schema 13. Übergangsmetall-katalysierte Desymmetrisierung eines <i>meso</i> -Aza-Alkens in der Synthese von (+)-Homochelidonin. ^[100]	17
Schema 14. Synthese aller möglichen Regio- und Stereoisomere von 1,3- und 1,4-funktionalisierten Produkten, ausgehend von enantiomerenreinen Substraten, mittels REO. ^[115]	23
Schema 15. Mechanistische Überlegungen zu den erhaltenen Selektivitäten. ^[120]	27
Schema 16. Enantioselektive Pd-katalysierte intermolekulare Carboaminierung an Norbornen (NBE) bzw. Norbornadien (NBD).	28
Schema 17. Allgemeine Reaktionsmechanismen einer <i>Negishi</i> , <i>Suzuki</i> und <i>Heck</i> Kreuzkupplung. ^[133]	29
Schema 18. Mechanismen einer <i>Buchwald-Hartwig</i> -Aminierung. ^{[77],[139,140]}	30
Schema 19. Vereinfachte Darstellung der Pd-katalysierten Carboaminierung.	31
Schema 20. Vorgeschlagener Mechanismus der Pd-katalysierten Carboaminierung an Norbornen bzw. Norbornadien.	32
Schema 21. Modulare Synthese von Josiphos ausgehend von <i>Ugis</i> Amin. ^[149]	35
Schema 22. Pd-katalysierte, NBE-vermittelte Carboaminierung und Amidierung nach <i>Lautens</i> . ^[162]	39
Schema 23. Stereoselektive Synthese <i>cis</i> -substituierter Oxazolidinone. ^[163]	39
Schema 24. Synthese von Tetrahydroindolisoquinolinen. ^[164]	40
Schema 25. Enantioselektive Synthese von 2-Aminoindanen. ^[165]	40
Schema 26. Synthese enantiomeren-angereicherter zyklischer Sulfamide. ^[168]	40
Schema 27. Synthese von α - und β -substituierten Lactamen. ^[170]	41
Schema 28. Intermolekulare Carboaminierung zur Synthese von Dibenzazepinen nach <i>della Ca'</i> . ^[171]	42
Schema 29. Vorgeschlagener Katalysemechanismus von <i>della Ca'</i> zur Synthese von Dibenzazepinen. ^[171]	43
Schema 30. NBE-vermittelte Carbazolsynthese von <i>Catellani</i> . ^[174]	43
Schema 31. Synthese von substituierten Methanocarbazolen von <i>Jafarpour</i> . ^[175]	44
Schema 32. Intermolekulare Carboaminierung und C-H-Aktivierung zu Methanocarbazolen von <i>Jiang</i> . ^[177]	44
Schema 33. Synthese funktionalisierter Indoline über eine Harnstoff-induzierte C-H-Aktivierung nach <i>Booker-Milburn</i> . ^[178]	45
Schema 34. Diaziridinon-vermittelte Synthese von Methanocarbazolen nach <i>Zheng</i> . ^[179]	45
Schema 35. Pd-katalysierte Additionsreaktion mit C-H-Aktivierung von <i>Catellani</i> und die Abhängigkeit der Produkte von den verwendeten Arylhalogeniden. ^[180]	46

Schema 36. Methanocarbazol-Synthese und anschließende <i>Retro-Diels-Alder</i> zum Indolin nach <i>Lautens</i> . ^[181]	46
Schema 37. Synthese eines NBE/NBD-substituierte Indolins nach <i>Wang</i> . ^[124]	47
Schema 38. Von <i>Wang</i> veröffentlichte Bisindolinstrukturen 5 und 6. ^[124]	47
Schema 39. Pd-katalysierte Bisindolin-Synthese nach <i>Muñiz</i> . ^[183]	48
Schema 40. Intramolekulare Carboveretherung nach <i>Wolfe</i> . ^[197]	68
Schema 41. Synthese eines enantiomeren-angereicherten verbrückten Bis-Tetrahydrofurans nach <i>Wolfe</i> . ^[198]	69
Schema 42. Diastereoselektive Carboveretherung zu substituierten Tetrahydrofuranen nach <i>Wolfe</i> . ^[199]	69
Schema 43. Enantioselektive intermolekulare Carboveretherung nach <i>Mazet</i> . ^[200]	70
Schema 44. Vorgeschlagener Katalysemechanismus der Carboveretherung von <i>Mazet</i> . ^[201]	71
Schema 45. Reaktionsbedingungen für das Screening der BIPHEP-Liganden.	74
Schema 46. Mechanistischer Vorschlag zur Bildung des Nebenprodukts 14.	76
Schema 47. Übersicht der (regiodivergenten) Pd-katalysierten intermolekularen Carboaminierung, welche in dieser Arbeit entwickelt und optimiert wurde.	80
Schema 48. Enantioselektive Pd-katalysierte Carboveretherung zu 9 nicht erfolgreich.	82
Schema 49. Vereinfachte Darstellung der racemischen Synthese zu den Produkten <i>rac</i> -11 und <i>rac</i> -12.	82

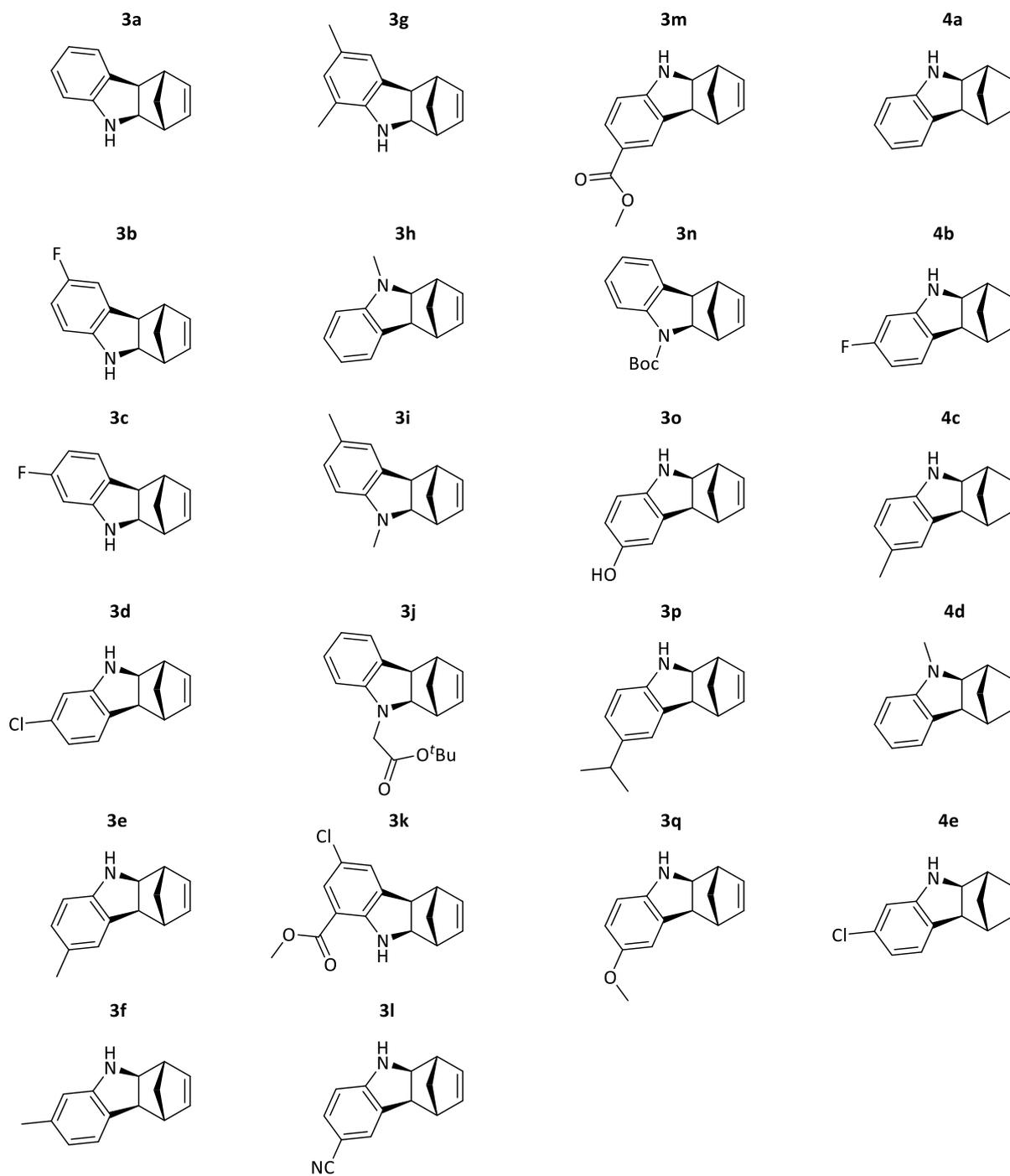
Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Wirkstoffe und die Wirkung ihrer beider Enantiomere.	2
Tabelle 2. Beispiele racemischer Arzneistoffe, deren Eutomere als eigene Präparate vermarktet werden. ^{[15],[17]}	2
Tabelle 3. REO einiger Beispiele mit Ausbeuten und Selektivitäten. ^[114]	20
Tabelle 4. REO eines <i>syn</i> - β -Hydroxyepoxids zum 1,3-Diol und 1,4-Diol. ^[115]	23
Tabelle 5. REO eines <i>anti</i> - β -Hydroxyepoxids zum 1,3-Diol und 1,4-Diol. ^[115]	24
Tabelle 6. REO und anschließende Arylierung eines Epoxidvorläufers zum Indolin bzw. THQ. ^[113]	25
Tabelle 7. Regiodivergente Rh-katalysierte Ringöffnung an racemischen oxabizyklischen Alkenen. ^[117]	26
Tabelle 8. Ligandenscreening für die enantioselektive Carboaminierung von <i>Funken</i> .	34
Tabelle 9. <i>Endo</i> -selektive Hydroarylierung von <i>Chatani</i> . ^[157]	36
Tabelle 10. Norbornen-vermittelte C-H-Funktionalisierung in <i>ortho</i> -Position von <i>Lautens</i> . ^[159]	38
Tabelle 11. Optimierungsergebnisse der racemischen Reaktionsbedingungen bei Verwendung eines 1:1 Verhältnisses von NBD:Iodanilin.	49
Tabelle 12. Ausbeutenunterschiede bei unterschiedlicher Konzentration der Reaktion.	50
Tabelle 13. Ergebnisse der Phenazinbildung bei unterschiedlicher Rührgeschwindigkeit und Konzentration. ^a	50
Tabelle 14. Katalysatorbeladung der racemischen Carboaminierung.	51
Tabelle 15. Katalysatorbeladung der enantioselektiven Carboaminierung.	52
Tabelle 16. Temperaturabhängigkeit der enantioselektiven Carboaminierung.	53
Tabelle 17. Ausbeuten und Selektivitäten der enantioselektiven Indolinsynthesen.	53
Tabelle 18. Iodaniline, die unter racemischen Bedingungen nicht zum Produkt führten.	54
Tabelle 19. Bromaniline, die unter racemischen Bedingungen nicht zum Produkt führten.	55
Tabelle 20. Ergebnisse der enantioselektiven Carboaminierung an NBE.	56
Tabelle 21. Regiodivergente Carboaminierung an unsubstituiertem Methanocarbazol zum <i>pC</i> ₂ -Produkt.	59
Tabelle 22. Regiodivergente Carboaminierung an substituiertem Methanocarbazol zum <i>pC</i> ₂ -Produkt.	60
Tabelle 23. Regiodivergente Carboaminierung an unsubstituiertem Methanocarbazol zum <i>pmeso</i> -Produkt.	61
Tabelle 24. Regiodivergente Carboaminierung an substituiertem Methanocarbazol zum <i>pmeso</i> -Produkt.	62
Tabelle 25. Regiodivergente Carboaminierung an <i>N</i> -Alkyl-Methanocarbazol zum <i>pmeso</i> -Produkt.	63
Tabelle 26. Ergebnisse der regiodivergenten Carboaminierung am racemischen Substrat. ^a	64
Tabelle 27. Lösungsmittelscreening der Carboaminierung zum Lactam. ^a	65
Tabelle 28. Lactamisierung mit L22 und unterschiedlichem Präkatalysator. ^a	66
Tabelle 29. Ligandenscreening für die Carboveretherung. ^a	72
Tabelle 30. Racemische Carboveretherung nach <i>Catellani</i> . ^a	73
Tabelle 31. Ergebnisse der enantioselektiven Carboveretherung. ^a	75
Tabelle 32. Racemische Carboveretherung an <i>rac</i> -3a. ^a	77
Tabelle 33. Ergebnisse der regiodivergenten Carboveretherung. ^a	77
Tabelle 34. Versuche zur Lactonisierung. ^a	79

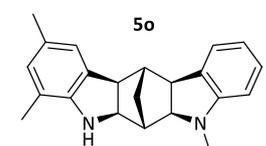
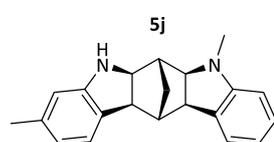
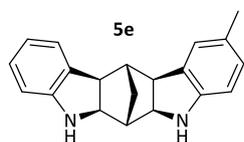
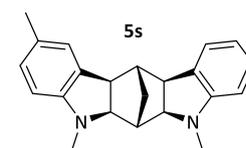
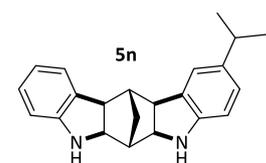
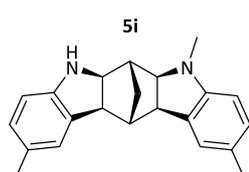
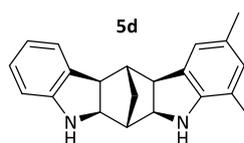
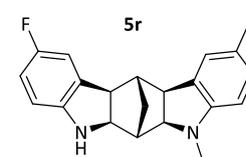
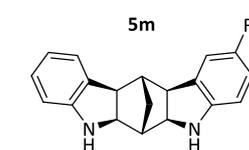
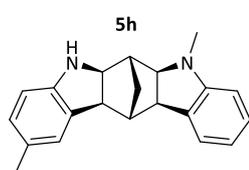
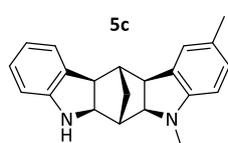
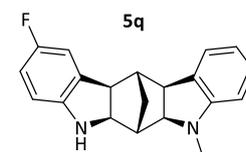
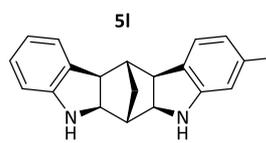
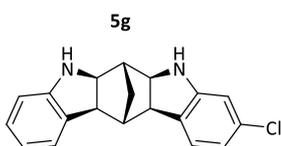
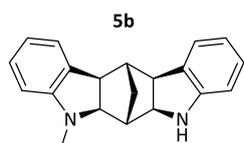
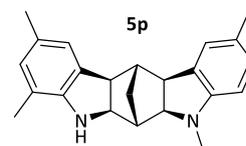
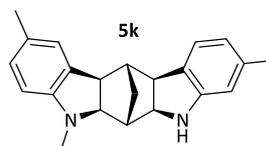
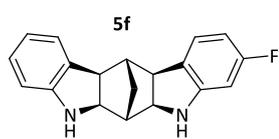
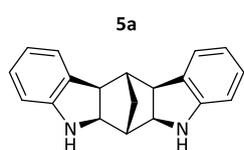
Übersicht Aniline & Phenole

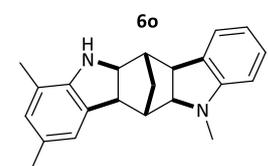
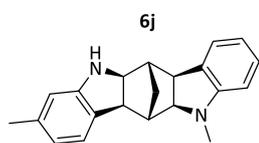
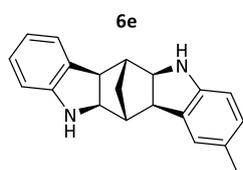
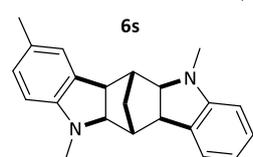
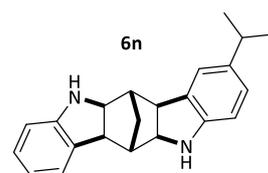
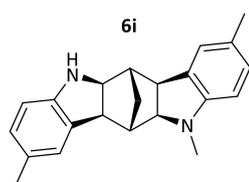
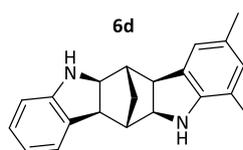
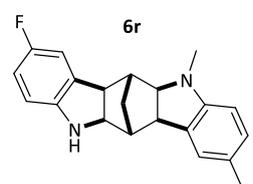
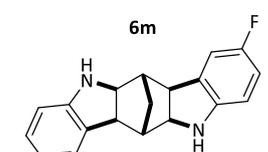
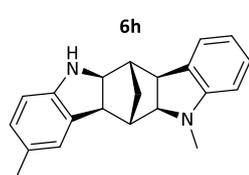
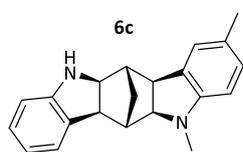
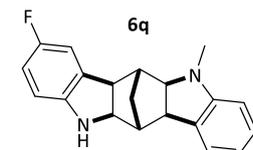
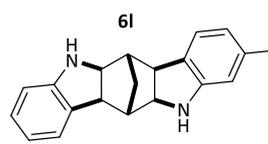
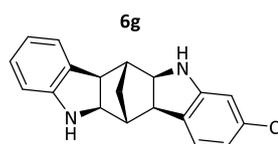
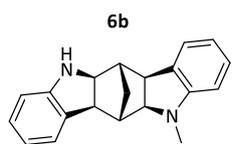
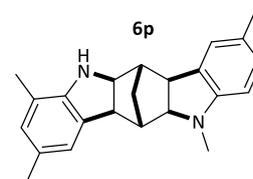
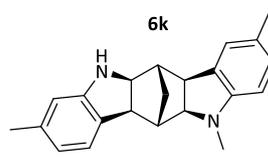
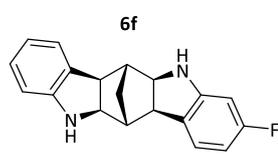
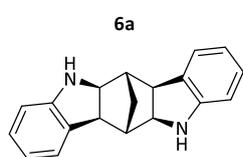


Übersicht Methanocarbazole



Übersicht (pseudo)-*meso*-Bisindoline



Übersicht (pseudo)-C₂-Bisindoline

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Gansäuer nicht nur für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis danken, sondern vielmehr für das grenzenlose Vertrauen, das mir entgegengebracht wurde und die stetige Unterstützung in jeglicher Lebenslage, die mir gegeben wurde.

Ich danke den ehemaligen und aktuellen Arbeitskreismitgliedern für die unterhaltsamen Pausen und wilden Partys.

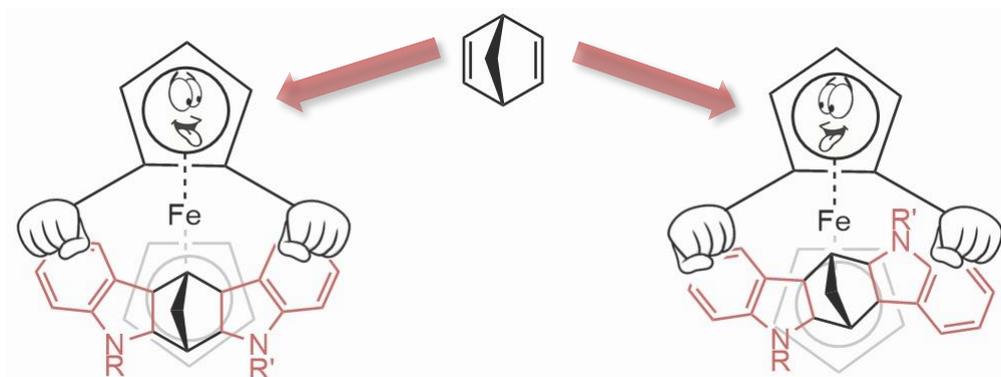
Ich danke Hendrik Weißbarth und Robin Bleith für die starken Schultern in schweren Zeiten.

Ich danke Sabrina Henche, Tim Klapschinski und Katharina Pieper für das Korrigieren von Leerzeichen- und Kommatafehlern sowie das Ausbessern von Sätzen, die „wie mir der Schnabel gewachsen ist“ waren.

Ich danke Lucia Volbach für die vielen Jahre der Freundschaft und die Begleitung durch wilde Zeiten während des Studiums.

Ich danke meiner Familie und der Familie Klapschinski für die Unterstützung über lange Distanzen hinweg.

Ich danke Tim Klapschinski, meinem zukünftigen Ehemann, für die Unterstützung während der letzten vier Jahre, die für uns bereits aus guten und schlechten Zeiten bestanden. Dennoch stehen wir nun gemeinsam vor unserem nächsten Lebensabschnitt und es gibt keinen besseren Menschen als ihn, um dieses Kapitel zu beginnen.



Telefon: +49 (0)151 270 486 05
Mail: etilia.dolja@gmail.com
Geburtstag/-ort: 21.02.1990 Odessa, Ukraine
Sprachkenntnisse: Deutsch (Muttersprache)
Russisch (Muttersprache)
Englisch (fließend)



BERUFSERFAHRUNG

- 11/2016 – 11/2019 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin**
Metallorganische Katalyse, Prof. A. Gansäuer, Universität Bonn
- Beauftragte für Arbeitssicherheit Abt. Prof. Gansäuer
Erstellung & Unterweisung von Sicherheitsbelehrungen
Erstellung von Betriebsanweisungen & Gefährdungsbeurteilungen
 - Betreuung praktischer & schriftlicher Bachelor- und Masterarbeiten
- 10/2015 – 10/2016 **Wissenschaftliche Mitarbeiterin**
Bioorganische Chemie, Prof. J. S. Dickschat, Universität Bonn
- Synthese isotopenmarkierter Terpenvorläufer & Mechanistische Studien an Diterpenzyklen durch Klonierung, homologe Rekombination und heterologe Expression^[1]
- 4/2012 – 09/2015 **Erfahrung im Bereich der Lehre**
Forschungs- und Lehrpraktika:
- Chemie für Mediziner (Medizin, 1. Semester) mit Tutorentätigkeit
 - Anorganische und Analytische Chemie, Qualitative Analyse (B.Sc. Chemie, 2. Semester)
 - Allgemeine und Anorganische Chemie (B.Sc. Molekulare Biomedizin, 2. Semester)
- 02/2006 – 09/2015 **Anderweitige Berufserfahrung / Lebenserfahrung**
- Selbstfinanzierung seit dem 16. Lebensjahr durch Tätigkeiten als Servicekraft in diversen Gastronomiebereichen, als Reinigungskraft & private Schüler- und Studentennachhilfe

AUSBILDUNG

- 11/2016 – Heute **Promotion**, voraussichtliche Verteidigung Anfang Dezember
- Universität Bonn, Prof. A. Gansäuer
 - Thema der Doktorarbeit: Regiodivergente Pd-katalysierte Carboaminierungen und -veretherungen^[2]
- 10/2013 – 09/2015 **Master of Science in Chemie**, Universität Bonn
- Wahlpflichtfächer: Metallorganische Chemie, Totalsynthese, Industrielle Anorganische Chemie, Makromolekulare Chemie
 - Masterarbeit: Aromatische Substitution via regiodivergener Epoxidöffnung, Prof. A. Gansäuer

- 10/2009 – 09/2013 **Bachelor of Science in Chemie**, Universität Bonn
- Wahlpflichtfächer: Vermittlung chemischen Grundwissens, Laborsicherheit
 - Bachelorarbeit: Synthese vereinfachter Peptid-Vorstufen der Arylomycine, Prof. T. Gulder
- 06/2009 **Abitur**, Christian von Mannlich Gymnasium, Homburg an der Saar
- Leistungskurse Chemie, Biologie & Englisch

FORTBILDUNGEN & SEMINARE

- 01/2018 – 02/2019 **CheMento GDCh, Mentorenprogramm**
Mentor: Dr. Hartmut Kagerer, Bayer Supply Center, Bergkamen
Referenz: hartmut.kagerer@bayer.com
- 10/2018 - 05/2019 **Überfachliches Qualifizierungsprogramm des Bonner Graduiertenzentrums**
Disputationstraining, GLP – Gute-Labor-Praxis, Lateral Leading, Grundlagen Betriebswirtschaft in Finanzen und Controlling für Promovierende, Self-Marketing
- 04/2018 **Geprüfter Projektmanager Wirtschaftschemie GDCh**
10/2017 **Begleitend zum Mentorenprogramm Chemie**
Mentorenqualifizierung – Gesprächsführung
- 09/2017 **Begleitend zur Laborsicherheitstätigkeit**
Seminar ‘Arbeits- und Gesundheitsschutz in chemischen Laboratorien’, Unfallkasse NRW, Duisburg

INTERESSEN & HOBBYS

Soziales Engagement

- Mentorenprogramm Chemie für Erstsemesterstudenten, Universität Bonn

Hobbys

- Reisen – 5 von 7 neuen Weltwundern bereits besichtigt
- Tauchen – PADI Open Water Diver
- Kochen – aber noch lieber Essen
- Sport – Luftakrobatik

REFERENZ

Prof. Dr. Andreas Gansäuer Kekulé Institut für Organische Chemie und Biochemie,
Gerhard-Domagk-Str. 1, 53121 Bonn +49(0)228-732800,
a.gansaeuer@uni-bonn.de

- [1] P. Rabe, J. Rinkel, **E. Dolja**, T. Schmitz, B. Nubbemeyer, T. H. Luu, J. S. Dickschat, Mechanistische Studien an zwei bakteriellen Diterpencyclasen: Spiroviolen-Synthase und Tsukubadien-Synthase, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 2820–2823.
- [2] **E. Dolja**, N. Funken, D. Slak, G. Schnakenburg, A. Gansäuer, A divergent duo: Palladium catalyzed carboamination in enantioselective desymmetrization and regiodivergent catalysis, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1–5. DOI: 10.1002/cctc.201901784