

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DEPARTMENT CHEMIE

LEHRSTUHL FÜR ORGANISCHE CHEMIE I

Studien zu Übergangsmetall-katalysierten C–H Funktionalisierungen

Zeyneb Karatas

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

Vorsitzender: Prof. Dr. A. Itzen

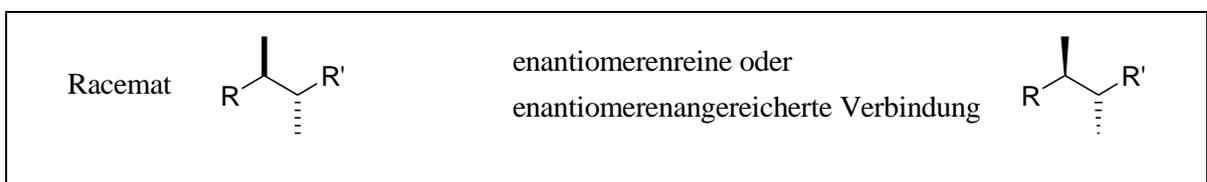
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Th. Bach

2. apl. Prof. Dr. W. Eisenreich

Die Dissertation wurde am 30.11.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 21.12.2017 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2014 bis Dezember 2017 unter der Leitung von Prof. Dr. Thorsten Bach am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Technischen Universität München angefertigt.

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



Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Prof. Dr. Thorsten Bach für die freundliche Aufnahme in seinem Arbeitskreis und die fortwährende Betreuung während der Promotion. Darüber hinaus möchte ich mich auch für die zahlreichen Übungen und Seminare, die zur stetigen Fortbildung und Vermittlung von Fachwissen beitragen, bedanken.

Prof. Dr. Aymelt Itzen und Prof. Dr. Wolfgang Eisenreich danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes und des Koreferats.

Bei Dr. Stefan Breitenlechner und Dr. Andreas Bauer bedanke ich mich für die Hilfe bei wissenschaftlichen und organisatorischen Fragen.

Für die Unterstützung bei der Bewältigung bürokratischer Angelegenheiten möchte ich mich bei Frau Voigt bedanken. Bei Olaf Ackermann bedanke ich mich für die analytischen Messungen.

Meinen Laborkollegen danke ich für den nahezu reibungslosen Ablauf im Labor, sowie allen anderen ehemaligen als auch derzeitigen Mitarbeitern des Arbeitskreises für die stets angenehme Arbeitsatmosphäre. Überdies bedanke ich mich bei allen Korrekturlesern meiner Arbeit.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner größten Stütze während dieser Zeit, *J. E.*

Inhaltsverzeichnis

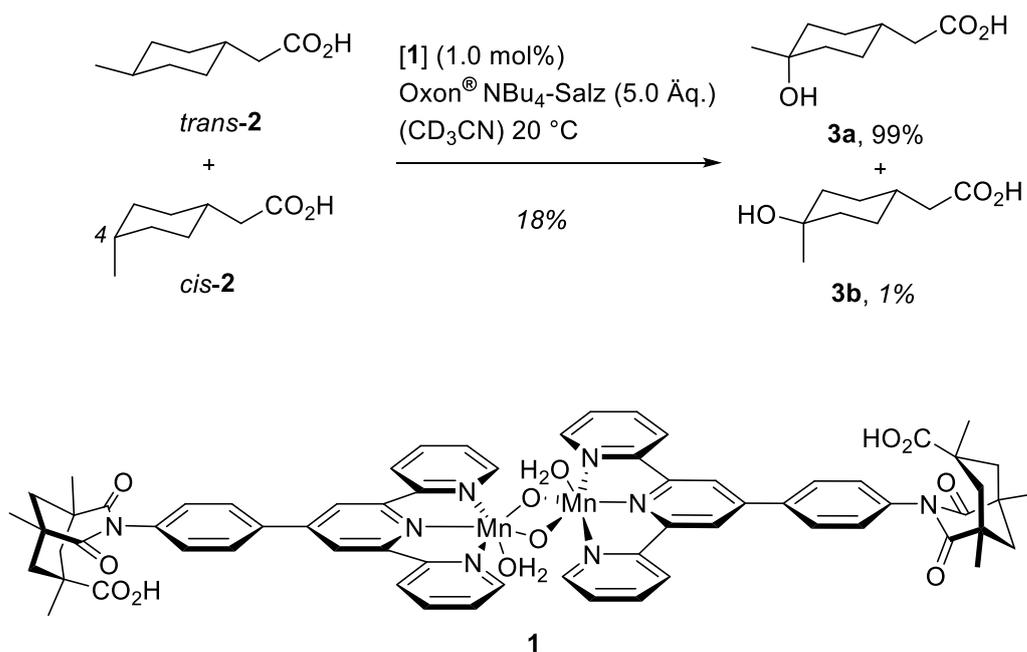
I. Theoretischer Teil.....	1
1. Einleitung	1
1.1. Aufgabenstellung.....	7
2. Katalytische Fluorierungen	9
2.1. Kenntnisstand	9
2.2. Synthese der Katalysatoren	15
2.3. Synthese der Substrate.....	18
2.4. Versuche zu den katalytischen Fluorierungen.....	25
3. Katalytische Borylierungen	39
3.1. Borylierung von enantiotopen aromatischen Gruppen.....	39
3.1.1. Kenntnisstand.....	39
3.1.2. Synthese der bifunktionellen Liganden	46
3.1.3. Synthese der Substrate	52
3.1.4. Studien zur katalytischen Borylierung.....	56
3.2. Kinetische Racematspaltung	59
3.2.1. Kenntnisstand und Zielsetzung.....	59
3.2.2. Synthese der Substrate	62
3.2.3. Studien zur katalytischen Borylierung.....	70
Borylierung von sp^3 -hybridisierten C–H Bindungen	84
3.2.4. Kenntnisstand.....	84
3.2.5. Synthese der Substrate	88
3.2.6. Studien zur katalytischen Borylierung.....	89
4. Zusammenfassung	92
II. Experimenteller Teil	95
1. Allgemeine Methoden.....	95
1.1. Vorbemerkung	95

1.2.	Lösungsmittel und Reagenzien	95
1.3.	Analytische Methoden und verwendete Geräte	97
2.	Allgemeine Arbeitsvorschriften	101
3.	Katalytische Fluorierungen.....	102
3.1.	Synthese der Salen-Komplexe	102
3.2.	Synthese der Substrate für Fluorierungen	109
3.3.	Katalytische Fluorierungen	129
4.	Katalytische Borylierungen.....	133
4.1.	Synthese der chiralen bifunktionellen Liganden.....	133
4.1.1.	Synthese des Templatgrundgerüsts	133
4.1.2.	Synthese der Liganden	145
4.2.	Synthese der Substrate für Borylierungen	154
4.3.	Katalytische Borylierungen.....	206
III. Abkürzungsverzeichnis		217
IV. Literaturverzeichnis.....		221

I. Theoretischer Teil

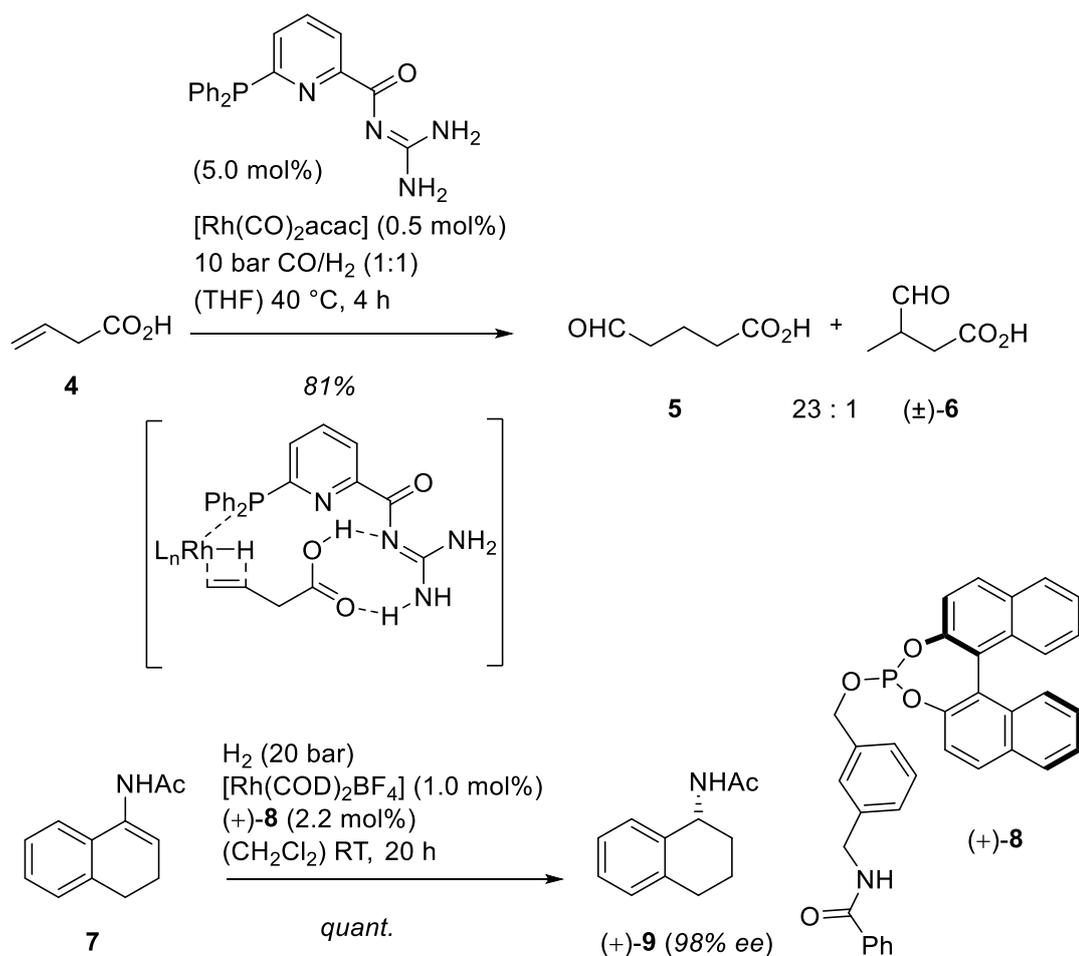
1. Einleitung

In Zeiten von immer weiter abnehmenden natürlichen Ressourcen und einer steigenden Population des Planeten ist es umso wichtiger auf erneuerbare oder effizienter nutzbare Ressourcen zurückzugreifen.^[1] Daher sind effektive als auch selektive Katalysatoren für den Einsatz in katalytischen Verfahren zu einem essentiellen Forschungsgebiet aufgestiegen. Der Bereich der supramolekularen Katalyse beschreibt, wie durch Selbstanordnung von chemischen Komponenten über nicht-kovalente Wechselwirkungen (Wasserstoffbrückenbindungen, Salzbrücken, *Van-der-Waals*-, elektrostatische oder hydrophobe Wechselwirkungen),^[2] verschieden dimensionale Strukturen aufgebaut werden können, von denen viele in der Lage sind, die Mikroumgebung der kraftvollen Maschinerien der Natur, der Enzyme, nachzuahmen.^[3] Neben der erhöhten Effizienz in Umsetzungen sind auch viele Anwendungen von supramolekularen Komplexen bekannt, bei denen ein Chiralitätstransfer auf Substrate stattfindet. Diese sind auf nicht-kovalente Ligand-Ligand- oder Ligand-Substrat-Wechselwirkungen^[4] zurückzuführen, welche einen bestimmten Übergangszustand stabilisieren.^[2a,5] Die Gruppe von *Fujita* konnte zeigen, wie mit oktaedrisch koordinierten Pd(II)-Triazin-Kapseln in *Diels-Alder*-Reaktionen, bei denen es zu aromatischen π -stacking Wechselwirkungen zwischen der Kapsel und den Reaktanden kommt, sowohl die Aktivität als auch Selektivität der Reaktion steuerbar wird.^[6] Überdies ist es möglich, durch direkte Ligand-Substrat-Wechselwirkung ein Substrat durch Assoziation in räumliche Nähe zu einem katalytisch aktiven Zentrum zu bringen und somit Selektivitäten zu induzieren. Eine der bekanntesten Anwendungen dieses Prinzips sind die von *Das et al.* durchgeführten Oxidationen mit einem Di-Mangan(II)-Terpyridin-Komplex **1**, bei der die *Kemp*'sche Trisäure als Bindungsmotiv (Templat) dient.^[7] Verbindungen mit der entscheidenden Carbonsäure-Funktionalität sind in der Lage, über Wasserstoffbrückenbindungen an den Katalysator zu koordinieren und werden so durch ihre Ausrichtung regioselektiv oxidiert. Anhand der Stereoisomere von (4-Methylcyclohexyl)essigsäure **2** konnten die Autoren eindrucksvoll demonstrieren, dass nach der Anbindung die Oxidation des *trans*-Isomers bei der die C4-H Bindung in Richtung des Metallzentrums ausgerichtet ist, favorisiert wird. Das oxidierte Produkt des *cis*-Isomers **3a**, dessen C4-H Bindung vom Metallzentrum weg deutet, wurde nahezu kaum beobachtet (Schema 1).



Schema 1: Oxidationsprodukte eines *cis/trans*-Gemischs von (4-Methylcyclohexyl)essigsäure **2** mit dem Katalysator **1**.

Bei der Oxidation mit einem Katalysator ohne das Carbonsäure-Bindungsmotiv, wurden beide Oxidationsprodukte **3a** und **3b**, in einem 1:1 Verhältnis beobachtet, was erneut die Bedeutung der Wechselwirkung zwischen dem bifunktionellen Liganden und dem Substrat hervorhebt. Die Anwendung bifunktioneller Katalysatoren finden sich überdies in der Hydroformylierung von terminalen und internen Olefinen,^[8] sowie von Vinyl- und Allyl-Aromaten oder der Reduktion von Aldehyden zu primären Alkoholen.^[9] Ferner sind die enantioselektiven Rhodium-katalysierten Hydrierungen von Olefinen durch *Pignataro et al.* erwähnenswert.^[10]



Schema 2: Rhodium-katalysierte regioselektive Hydroformylierung nach *Breit*^[8,11] und Hydrierung nach *Pignataro et al.*^[10]

Auch in unserem Arbeitskreis wurden bifunktionelle Katalysatoren entwickelt, die auf der Verwendung chiraler Lactame als Bindungsmotiv basieren.

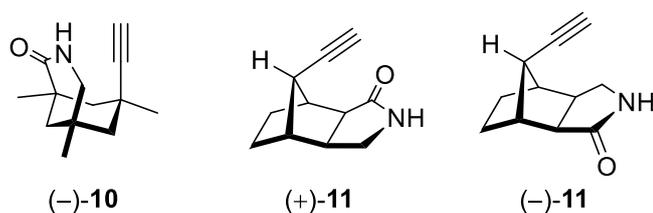
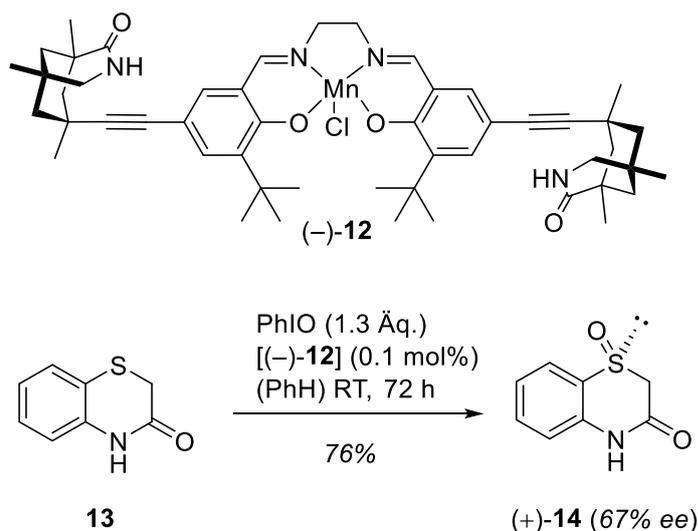


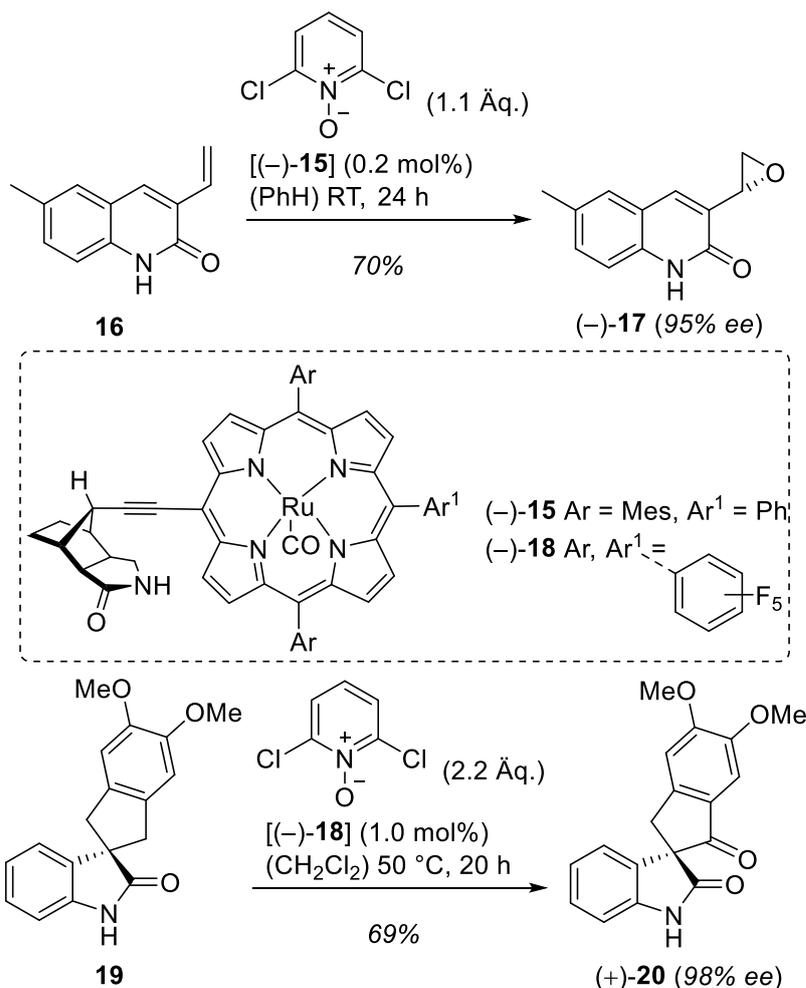
Abbildung 1: Struktur der in unserem Arbeitskreis entwickelten chiralen Template (-)-10, (+)-11 und (-)-11.

Die Verknüpfung des ausgehend von der *Kemp*'schen Trisäure synthetisierten Templates (-)-10 an einen Salen-Liganden, der mit Mangan komplexiert wurde, ermöglichte *Voss*,^[12] erstmals enantioselektive Sulfoxidationen durchzuführen, wobei die Enantioselektivität der Reaktion erneut über Wasserstoffbrückenbindungen gesteuert wurde.



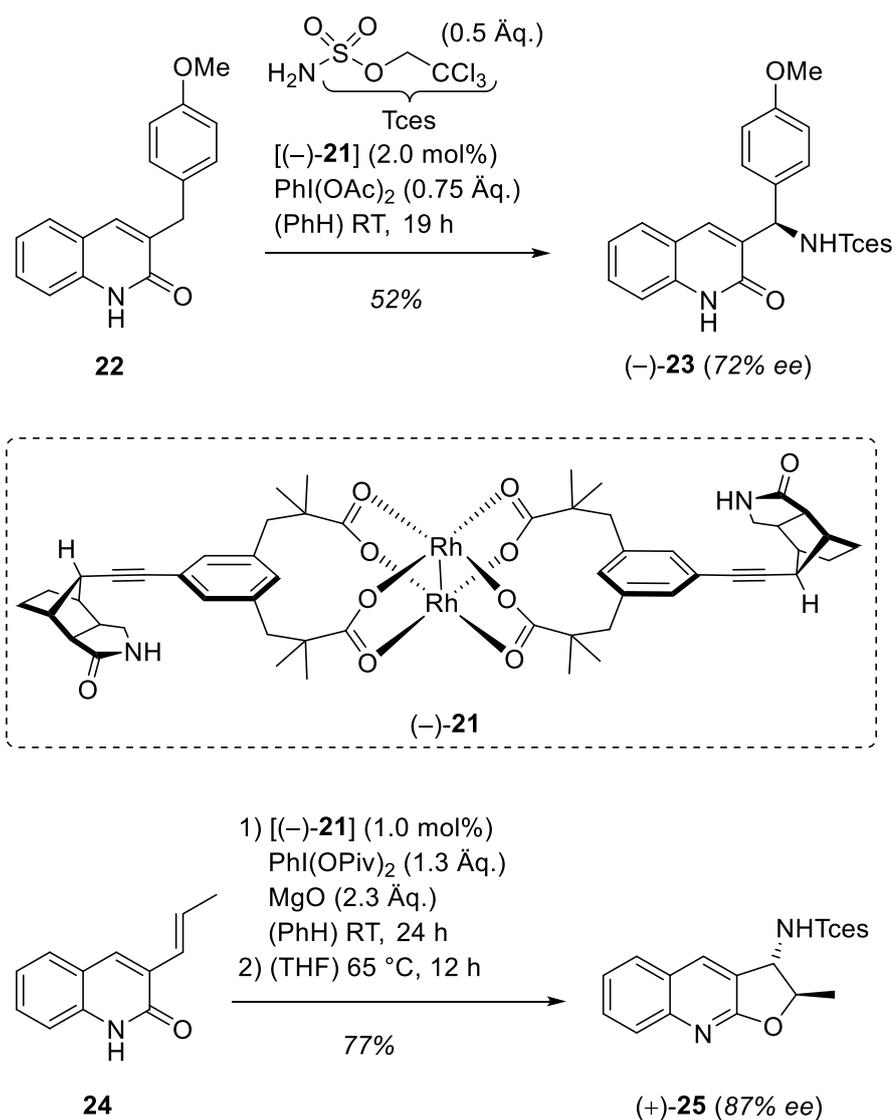
Schema 3: Chiraler Mangan-Salen-Katalysator (-)-**12** für die enantioselective Sulfoxidation.

Viele weitere erfolgreiche Anwendungen fanden die von *Berthold*^[13] entwickelten Template (+)-**11** und (-)-**11**, wobei letzterer seinen ersten Einsatz in regio- und enantioselectiven Epoxidierungen von Chinolinonen über den von *Fackler*^[14] konstruierten Ruthenium-Porphyrin-Katalysator (-)-**15** fand. Eine polyfluorierte Variante des Ruthenium-Porphyrin-Katalysators (-)-**18** konnte zudem in enantioselectiven Oxygenierungsreaktionen von spirocyclischen Oxindolen durch *Frost*^[15] etabliert werden. Die Modifikation am Katalysator erhöhte sowohl dessen Stabilität gegenüber oxidativen Bedingungen, als auch die Elektrophilie der Metall-Oxo-Einheit.^[16]



Schema 4: Chirale Katalysatoren für die Epoxidierung und Oxygenierung.^[12,14-15]

Zhong konnte - verstärkt durch einen synergistischen Effekt - die enantioselektive Sulfoxidation von Spirodithiolanindol-Derivaten mittels eines chiralen Ruthenium-Katalysators, der sowohl eine chirale Pybox- als auch Lactam-Einheit aufwies, mit Enantioselektivitäten von bis zu 90% ee erzielen.^[17] Den Zugang zu weiteren Reaktionsklassen, der Aminierung und Aziridinierung, ermöglichte ein von *Höke*^[18] hergestellter chiraler C_2 -symmetrischer Rhodium(II)-Komplex, der als Bindungsmotiv zwei Lactam-Einheiten des Templates **(-)-11** aufweist. In beiden Fällen wurde neben dem Rhodium(II)-Katalysator **(-)-21**, 2,2,2-Trichlorethoxysulfonamid (TcesNH_2) als Nitren-Quelle und eine hypervalente Iod-Spezies als Oxidationsmittel verwendet.



Schema 5: Aminierung (Höke) und Aziridinerung (Zhong) mit dem Rhodium(II)-Katalysator (-)-**21**.^[18-19]

Eine Aziridinerung von 3-Alkenylchinolinonen **24** ermöglichte nach einer anschließenden intramolekularen Ringöffnung erstmals die chirale Synthese von 2,3-Dihydro[2,3-*b*]-chinolinen, wie (+)-**25**.^[19]

1.1. Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Arbeit war es das Anwendungsgebiet des von *Berthold*^[13] hergestellten chiralen Templats (+)-**11** auf weitere geeignete Übergangsmetall-katalysierte Umsetzungen zu erweitern. Insofern sollten chirale, bifunktionelle Übergangsmetall-Katalysatoren, durch Verbindung mit dem Templat (+)-**11**, synthetisiert und in chiralen Umsetzungen etabliert werden. Prochirale Verbindungen sollten dann über eine Zweipunkt-Wasserstoffbrückenbindung an das Bindungsmotiv assoziieren und dadurch in räumliche Nähe zum katalytisch aktiven Metallzentrum gebracht werden. Die Chiralität des Bindungsmotivs ermöglicht durch die gezielte Ausrichtung des Substrates innerhalb des supramolekularen Komplexes eine enantiotope Seitendifferenzierung. Darüber hinaus kann neben einer enantioselektiven auch eine regioselektive und beschleunigte Umsetzung möglich werden.

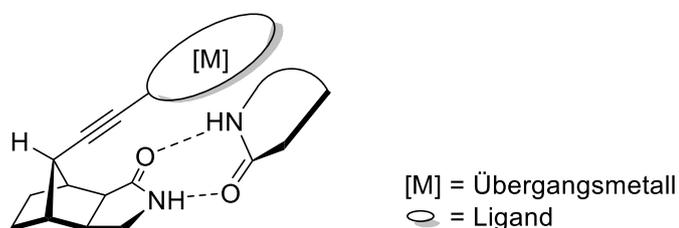


Abbildung 2: Prinzip der chiralen Funktionalisierung in Übergangsmetall-Katalysatoren, die das Lactam-Bindungsmotiv aufweisen.

Um die Wirksamkeit des chiralen Templats (+)-**11** im selektivitätsbestimmenden Schritt zu gewährleisten sollte eine Umsetzung, die über einen *outer-sphere* Mechanismus verläuft gewählt werden. Hierbei kommt es im Gegensatz zum *inner-sphere* Mechanismus zu keiner direkten kovalenten Wechselwirkung zwischen dem Substrat und dem Metall. Das katalytisch aktive Metall wird zuvor mit einem Liganden in einen höher oxidierten Zustand überführt, der dann mit der C–H Bindung des Substrates entweder konzertiert durch direkte Insertion oder radikalisch, durch H-Abstraktion und anschließende Rekombination, reagieren kann. Typisch hierfür sind Oxo-, Nitren- und Carben-Metall-Spezies.^[20]

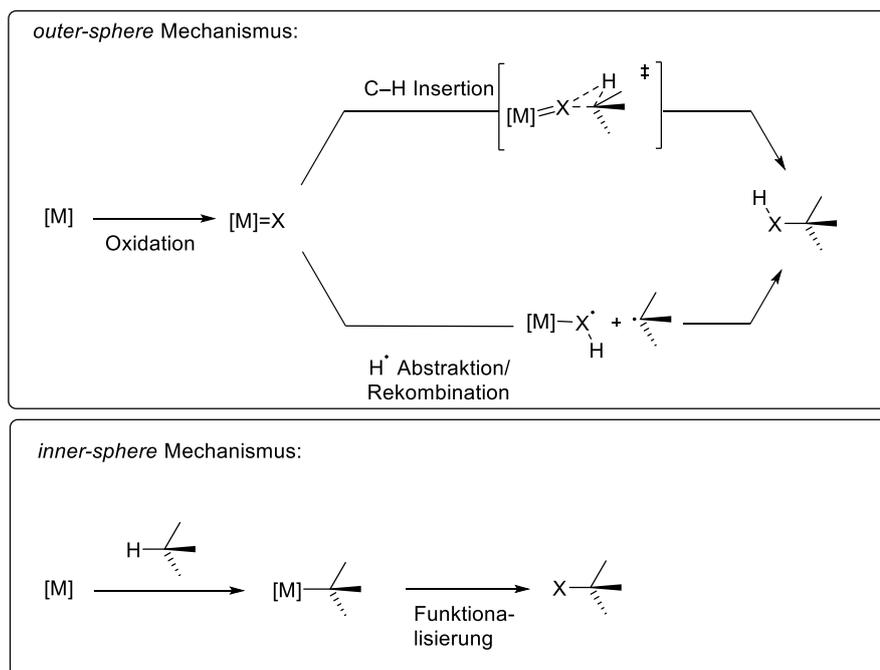


Abbildung 3: Mögliche Mechanismen der C–H Insertion.^[20-21]

Eine weitere Anforderung an den Übergangsmetall-Katalysator und der Reaktion ist eine hohe Aktivität in unpolar, aprotischen Medien um die Wechselwirkungen zwischen dem Substrat und dem Lactam-Bindungsmotiv zu ermöglichen. Geeignet für die Umsetzung sind daher auch nur Substrate die ebenfalls ein Wasserstoffbrückenbindungs-Donor-Akzeptor-Motiv und eine gute Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln aufweisen. Bewährt haben sich bisher wie oben aufgeführt Chinolone,^[12,14] deren Grundgerüste beispielsweise durch ihr Auftreten in Verbindungen mit antitumorale Aktivität ein hohes pharmakologisches Interesse wecken.^[22]

2. Katalytische Fluorierungen

2.1. Kenntnisstand

Trotz der Seltenheit von Fluor in Naturstoffen sind heute viele fluorierte organische Verbindungen nicht mehr aus biologischen Anwendungsgebieten, wie der Pharmazie wegzudenken.^[23] Zahlreiche Flurane wie Sevofluran dienen als volatile Anästhetika und nahezu 20-25% aller, sowie die Hälfte der 2005 bestverkauften Arzneimittel besitzen Fluor-Substituenten.^[24]

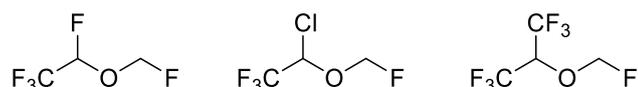


Abbildung 4: Strukturformeln einiger gängiger Inhalationsanästhetiker v.l.: Desfluran (Suprane[®]), Isofluran (Forene[®], Isofluran Baxter[®]), Sevofluran (Sevorane[®], Sevoflurane Baster[®]).

Eines der frühesten Fluor-enthaltenden Arzneimittel war, das in der Chemotherapie von malignen Tumoren eingesetzt, als Antimetabolit wirkende Pyrimidinanalogon 5-Fluoruracil. Durch die Blockierung des Enzyms Thymidilat-Synthase greift es, bevorzugt bei Zellen mit einer erhöhten Replikation, in die Pyrimidin-Biosynthese ein, wodurch deren Wachstum gehemmt wird.^[25] Die Anforderungen an ein effektives oral verabreichtes Arzneimittel sind dessen schnelle Aufnahme in die Blutbahn, ohne vorher durch das saure Milieu des Magens zersetzt zu werden, der erfolgreiche Durchtritt durch die Phospholipid-Membran, um zum Angriffsziel zu gelangen und dort die gewünschte Aktivität gegenüber dem Angriffsziel aufzuweisen, sowie schlussendlich metabolisiert zu werden.^[24c] Obwohl durch die Substitution von Wasserstoff mit Fluor die Molekülgeometrie nicht verändert wird,^[26] führt die hohe Elektronegativität von Fluor zu unterschiedlichen Eigenschaften in der Reaktivität.^[24c] Insbesondere der Einfluss auf die Acidität benachbarter funktioneller Gruppen, wie Amine, deren pK_a herabgesenkt wird, erhöht die Bioverfügbarkeit der Verbindungen.^[27] Auch die erhöhte Lipophilie vieler Verbindungen, erleichtert deren Durchtritt durch lipophile Phospholipid-Membrane, ohne in diesen gefangen zu bleiben.^[28] Die Kombination vieler Faktoren kann letztendlich zur effektiveren Adressierung der Protein-Angriffsziele führen. Die Einführung einer Trifluormethyl-Gruppe bei der Entwicklung von Efavirenz - einem Reverse-Transkriptase-Inhibitor, der zur HIV-Medikation verwendet wird - zeigte durch die Herabsenkung des pK_a Wertes des cyclischen Carbamates, eine erhebliche Verbesserung bei den SAR-Studien (*Structure Activity Relationship*) (Abbildung 5).^[29] Infolgedessen ergab sich eine für die Aktivität essentielle Wasserstoffbrückenbindung mit dem Enzym.

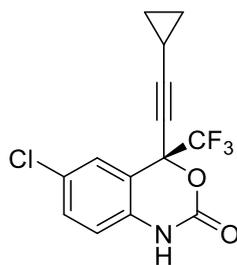
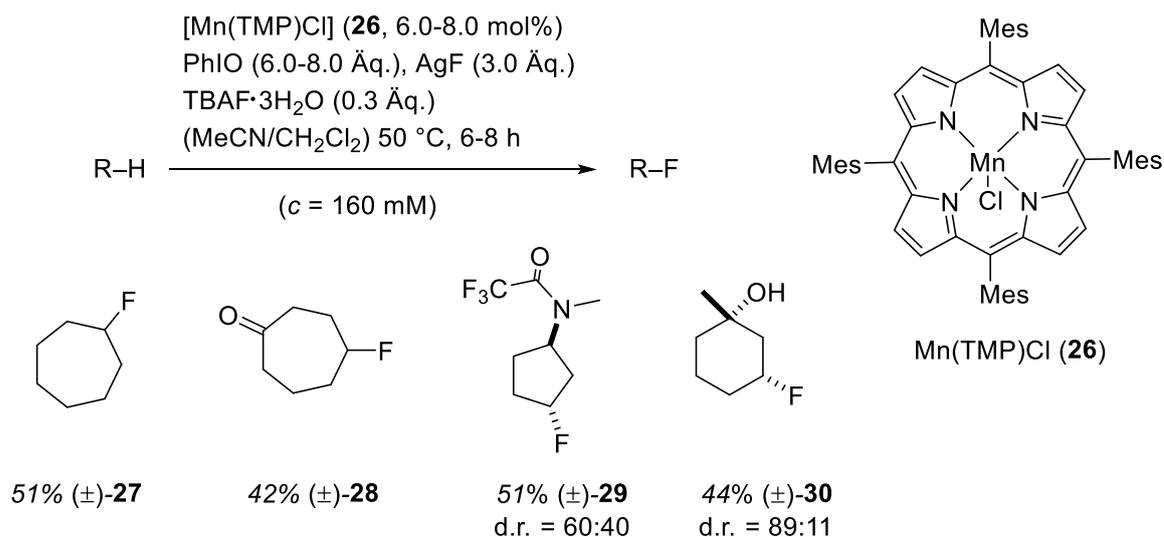


Abbildung 5: Struktur von Efavirenz.

Darüber hinaus kann durch die Erhöhung der metabolischen Stabilität die effektive Dosis eines Arzneimittels verringert werden. Die Herabsenkung der Elektronendichte einer elektronenreichen Bindung verhindert die Oxidation durch die Cytochrom P450 Enzyme^[30] und dadurch den Abbau während des Phase I Metabolismus. Die selektive Blockierung ungewünschter Metabolismuswege bildet eines der Hauptziele während der Arzneimittelentwicklung. Weitere Einfluss nehmende Faktoren, die eine Rolle bezüglich der metabolischen Stabilität spielen sind die Stabilität gegenüber der Hydrolyse^[16b,31] und der Racemisierung.^[32] In der Positron-Emissions-Tomographie (PET), einem *in vivo* bildgebendem Verfahren in der diagnostischen Nuklearmedizin ist das Radionuklid ¹⁸F mit [¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose als bekanntester radioaktiver Tracer vertreten.^[33] Die synthetische Einführung von Fluor bedarf somit neben den zahlreichen Synthesemöglichkeiten von Arylfluoriden auch einige Methoden, die die einfache und selektive Funktionalisierung von weniger reaktiven Bindungen ermöglichen, wobei im Idealfall die Nutzung toxischer Reagenzien vermieden werden sollte. Beeindruckende direkte katalytische Methoden zur Einführung von Fluor in weniger reaktive *sp*³-hybridisierte C–H-Bindungen, die keine dirigierende Gruppe benötigen, wurden erstmals von *Liu et al.*^[34] publiziert. Mit einem Mangan-Porphyrin-Katalysator Mn(TMP)Cl **26**, Silberfluorid und Tetrabutylammonium-fluoridtrihydrat (TBAF·3H₂O) als Fluorid-Quelle und Iodosobenzol als Oxidationsmittel im Überschuss wurden C–H-Bindungen in einfachen und substituierten Alkanen mit Ausbeuten von bis zu 55% fluoriert. Die Selektivität für Methylen-Gruppen wurde durch sterische und stereoelektronische Wechselwirkungen zwischen den Substraten und dem Katalysator hervorgerufen.



Schema 6: Eine Auswahl der Verbindungen die in katalytischen Fluorierungen mit dem Mangan-Porphyrin-Katalysator Mn(TMP)Cl **26** von *Liu et al.* umgesetzt wurden.^[34]

Benzyliche C–H Bindungen wurden selektiv mit einem Mangan-Salen-Katalysator **31**,^[35] auch bekannt als *Jacobsen*-Katalysator, fluoriert. In diesem Fall wurde Triethylammonium-trihydrofluorid (TREAT·HF) oder eine Kombination aus TREAT·HF und Silberfluorid für elektronenärmere Verbindungen als Fluorid-Reagenz verwendet. Eine Difluorierung zeigte sich in beiden Fällen aufgrund der verminderten Elektronendichte der Bindung nach der ersten Fluorierung und der damit einhergehenden Reaktivitätsminderung gegenüber dem Katalysator nur in vernachlässigbaren Mengen. Zusätzlich wiesen die Methoden eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen (Alkohole, tertiäre Amide, Ester, Ketone, Halogene) auf.

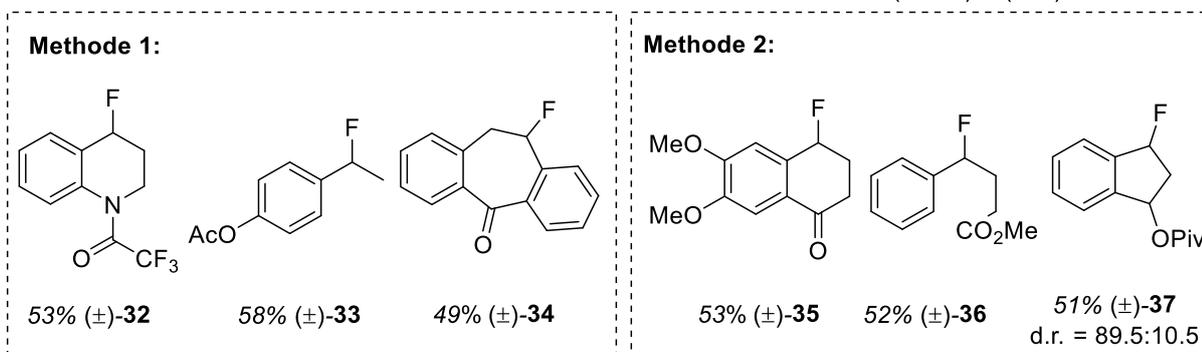
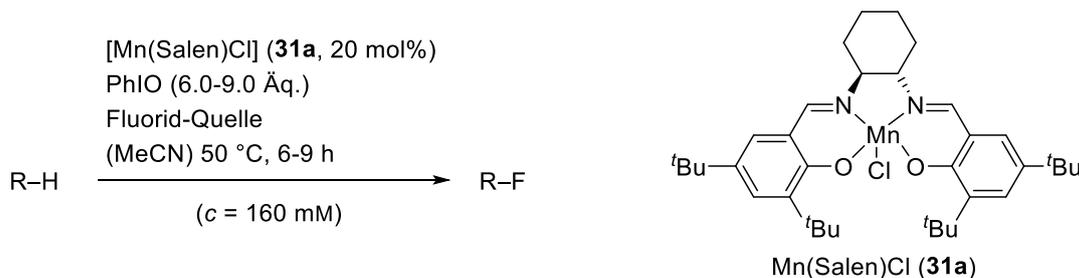


Abbildung 6: Eine Auswahl der Verbindungen die in katalytischen Fluorierungen mit dem Mangan-Salen-Katalysator **31a** von *Liu et al.* umgesetzt wurden; Methode 1: TREAT·HF (1.5 Äq.); Methode 2: TREAT·HF (1.5 Äq.), AgF (3.0 Äq.).^[35]

Der Katalysezyklus wurde von *Liu et al.*^[34] wie folgt beschrieben: Nach der Oxidation des *in situ* aus dem $\text{Mn}(\text{L}_n)\text{Cl}$ **26/31a** gebildeten $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{L}_n)\text{F}$ (**I**), wird eine hochoxidierte reaktive Metalloxo-Mangan(V)-Spezies $[\text{O}=\text{Mn}^{\text{V}}(\text{L}_n)\text{F}]$ (**II**) gebildet, die ein Wasserstoff-Radikal vom Substrat abstrahiert. Neben dem daraus hervorgehenden Kohlenstoff-Radikal ($\text{R}\cdot$) wird das Hydroxy-Intermediat $\text{HO}-\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{L}_n)\text{F}$ (**III**) gebildet, welches durch ein Fluorid substituiert wird. Die Übertragung des Fluor-Atoms auf das Kohlenstoff-Radikal ($\text{R}\cdot$) erfolgt unter Regenerierung des Katalysators, aus dem *trans*-Difluormangan(IV)Komplex $[\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{L}_n)\text{F}_2]$ (**IV**). Die Übertragung findet aufgrund der niedrigeren Aktivierungsenergie im Vergleich zum $\text{HO}-\text{Mn}^{\text{IV}}(\text{L}_n)\text{F}$ -Intermediat ausschließlich aus diesem Komplex (**IV**) statt. Die Geschwindigkeit der Reaktion wird durch den C–H-Bindungsbruch bestimmt.

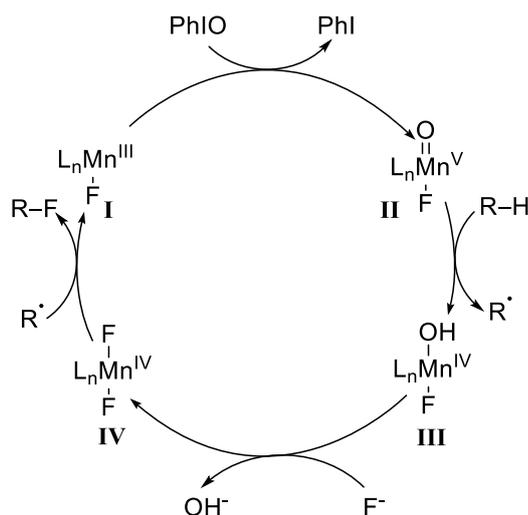


Abbildung 7: Katalysezyklus der $\text{Mn}(\text{L}_n)\text{Cl}$ **26/31a** katalysierten C–H-Fluorierung.^[34]

Die Attraktivität beider Methoden wurde durch die Möglichkeit der selektiven Fluorierung von biologisch als auch pharmazeutisch bedeutenden Verbindungen, wie Vitamin E, Indanen, Steroiden, Tetrahydrochinolonen oder Ibuprofen, erhöht.^[34-35] Eine Weiterentwicklung dieser C–H-Aktivierungsmethode ermöglichte außerdem, die für die PET erforderliche Einführung des Radioisotops ^{18}F in potenzielle biologisch aktive bildgebende Mittel, die keine Präfunktionalisierung besitzen.

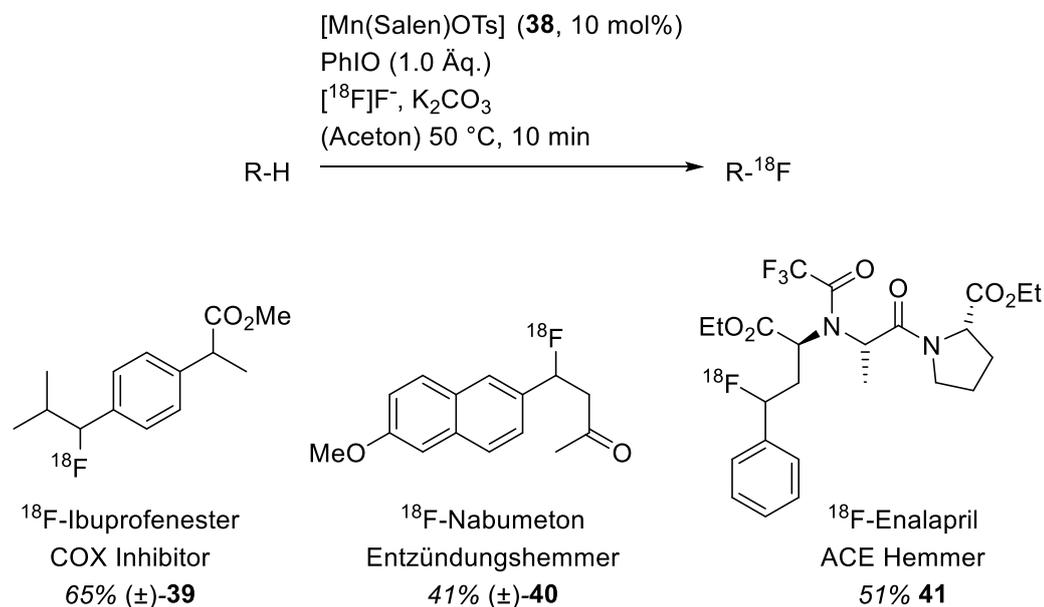


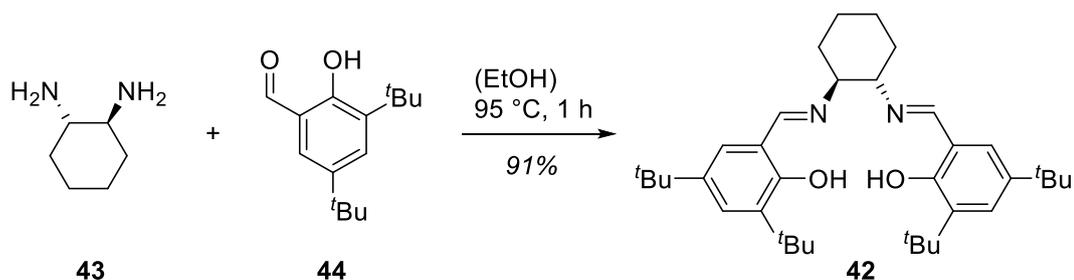
Abbildung 8: Eine Auswahl der Produkte der $\text{Mn}(\text{Salen})\text{OTs}$ (**38**) katalysierten Einführung des Radionucleotids ^{18}F in benzyliche C–H Bindungen ausgewählter biologisch aktiver Verbindungen und ihre radiochemischen Ausbeuten (RCY).^[33b]

Die zu einer späten Stufe der Synthese realisierbare Einführung umgeht zusätzlich die Probleme, die die kurze Halbwertszeit von ^{18}F (110 Minuten) mit sich bringt. Die Methode

bedient sich eines Mn(Salen)OTs-Katalysators (**38**), der im Vergleich zu den Komplexen mit Chlorid eine weitaus höhere Labilität des Gegenions aufweist, und einer nucleophilen trägerfreien ^{18}F -Quelle in Aceton.^[33b] Acht bekannte Arzneimitteln, einschließlich COX- (Cyclooxygenase), ACE- (*Angiotensin Converting Enzyme*), MAO- (Monoaminoxidase) und PDE- (Phosphodiesterase) Inhibitoren, wurden auf diese Weise in radiochemischen Ausbeuten (RCY) von bis zu 72% mit ^{18}F gelabelt. Wogegen C–H Bindungen in elektronenreicheren Verbindungen effizienter und C–H Bindungen in β Position zu elektronenziehenden Gruppen weniger effizient umgesetzt wurden.

2.2. Synthese der Katalysatoren

Die Herstellung des von *Liu et al.*^[34-35] für die katalytischen benzyllischen Fluorierungen verwendeten Mangan-Salen-Katalysators **31a** erfolgte aus einer Komplexierung von Mangan mit dem Liganden **42**. Dieser wurde im ersten Schritt über eine Kondensation von (+)-Cyclohexan-1,2-diamin (**43**) und 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd (**44**) in einer Ausbeute von 91% erhalten.



Schema 7: Darstellung des Salen-Liganden **42**.^[36]

Die Komplexierung des Salen-Liganden **42** wurde mit Mangan(II)acetattetrahydrat in am Rückfluss erhitzten Ethanol durchgeführt,^[36] wobei Luftsauerstoff als Oxidationsmittel zur Überführung von Mangan(II) in Mangan(III) dient. Der anschließende Anionenaustausch mit Lithiumchlorid generiert den als braunen Feststoff vorliegenden Katalysator **31a** in quantitativer Ausbeute (Tabelle 1, Eintrag 1). Das Ergebnis einer Elementaranalyse des paramagnetischen Komplexes lässt darauf schließen, dass der Katalysator mit einem Äquivalent an Ethanol in kokristallisierter Form vorliegt, wobei der Wasser- oder Ethanol-Anteil je nach Trocknungsbedingungen variierte. Die Katalyseergebnisse, die in Kapitel 2.4 mit unterschiedlichen Katalysatorladungen sowie mit kommerziell erhältlichem Katalysator durchgeführt wurden, wiesen keine wesentlichen Unterschiede auf, wodurch davon ausgegangen wurde, dass der Einfluss des geringen Lösungsmittelanteils auf die Reaktion vernachlässigbar ist. Da für die Templat-basierten chiralen Umsetzungen Substrate mit einem Bindungsmotiv essentiell sind und diese im Vergleich zu den von *Liu et al.*^[34-35] erfolgreich umgesetzten Verbindungen abweichende elektronische Eigenschaften aufweisen können, wurden weitere auf den Salen-Liganden basierende Katalysatoren mit unterschiedlichen Übergangsmetallen synthetisiert. Der in chiralen Oxidationen zu Sulfoxiden^[37] verwendete Eisen-Salen-Komplex Fe(Salen)Cl (**31a**) konnte aus einer Komplexierung mit Eisen(III)chloridhexahydrat in am Rückfluss erhitzten Ethanol in einer Ausbeute von 22% erhalten werden (Eintrag 2).^[38]

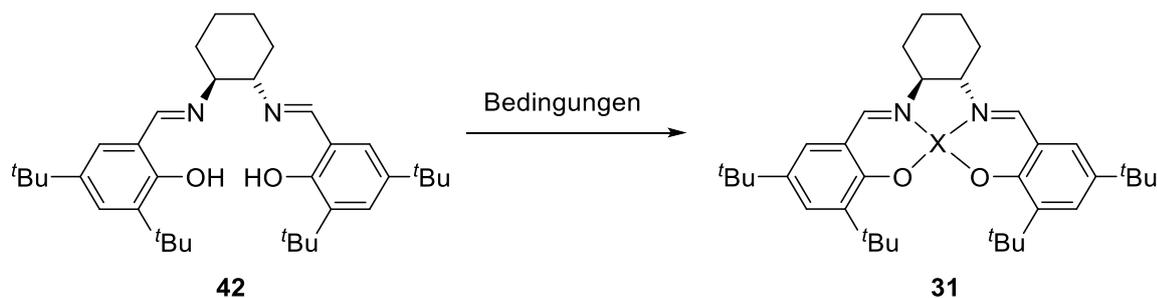
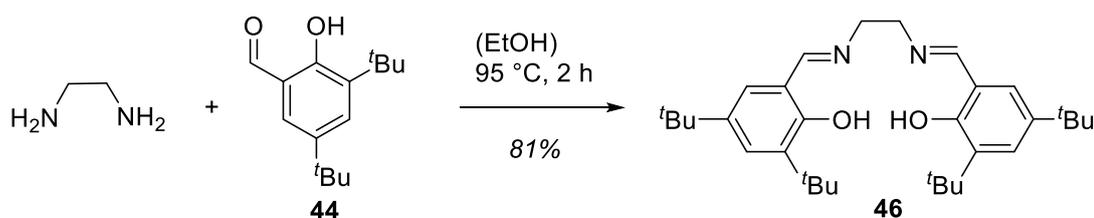


Tabelle 1: Darstellung diverser Salen-basierter Übergangsmetall-Katalysatoren.

#	Verbindung	X	Bedingungen	Ausbeute [%]
			i) $\text{Mn}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (5.0 Äq.)	
1	31a	MnCl	O_2 (EtOH) 95 °C, 16 h ii) LiCl (5.0 Äq.) (EtOH) 95 °C, 0.5 h	quant.
2	31b	FeCl	$\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ (1.2 Äq.) (EtOH) 95 °C, 2 h	22
3	31c	AlCl	Et_2AlCl (1.0 Äq.) (CH_2Cl_2) RT, 2 h	82
4	31d	Ni	$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (1.1 Äq.) (CH_2Cl_2) RT, 2 h	93

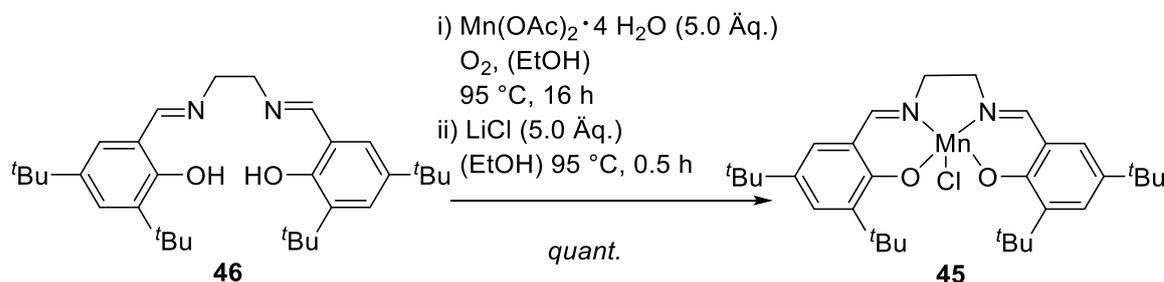
Alle weiteren Komplexierungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt und zeigten gute Ausbeuten von über 82%. Zur Komplexierung zum Al(Salen)Cl (**31c**) und Ni(Salen) (**31d**) wurden Diethylaluminium(III)chlorid und Nickel(II)acetat verwendet (Einträge 3-4).^[39] Im Vergleich zu den Komplexen **31a-c** liegt das Übergangsmetall Nickel aufgrund des fehlenden Gegenions im Komplex **31d** in einer Oxidationsstufe von zwei vor. Überdies finden sich in der Literatur Anwendungen für das Al(Salen)Cl (**31c**) in der chiralen *Strecker*-Synthese,^[39a,40] für das Ni(Salen) (**31d**) in der elektrokatalytischen Reduktion von 1,1-Dihalocyclopropanen^[41] sowie der chiralen *Hetero-Diels-Alder*-Reaktion.^[42] Da die Kernspin-Quantenzahl der Metallkerne größer als $\frac{1}{2}$ ist, besitzen sie ein elektrisches Quadrupolmoment, wodurch sie im Vergleich zu Protonen über einen anderen Relaxationsmechanismus relaxieren. Dies führt zu breiteren Resonanzlinien und einer verringerten Empfindlichkeit in NMR-Messungen.^[43]

Daher konnte Fe(Salen)Cl (**31b**) nur schwer über NMR-spektroskopische Methoden charakterisiert werden. Die vorhandene Massenspektrometrie- und Elementaranalyse ließ dennoch auf einen relativ reinen Katalysator schließen. Liu *et al.*^[35] berichteten bereits, dass durch das chirale Cyclohexyl-Rückgrat im Salen-Liganden des Mn(Salen)Cl (**31a**) keine signifikante chirale Induktion in den katalytischen Fluorierungen beobachtet wurde. Dies wurde mit dem frühen Übergangszustand und der linearen Mn-F-C Geometrie während der Übertragung des Fluor-Atoms auf das Substrat-Radikal begründet.^[34-35] Um im späteren Verlauf der Untersuchungen sicherzustellen, dass die Chiralität nur über das Templat-Bindungsmotiv getragen wird, wurde ein achiraler Mn(Salen)Cl Katalysator (**45**) hergestellt. Dieser sollte bestenfalls vergleichbare Umsetzungsraten wie das chirale Mn(Salen)Cl (**31a**) aufweisen. Hierzu wurde bei der Kondensation zur Schiff'schen Base (**46**) statt dem chiralen Amin **43** das einfache Ethylendiamin mit 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd (**44**) in am Rückfluss erhitzten Ethanol zur Reaktion gebracht.



Schema 8: Darstellung des achiralen Salen-Liganden **46**.

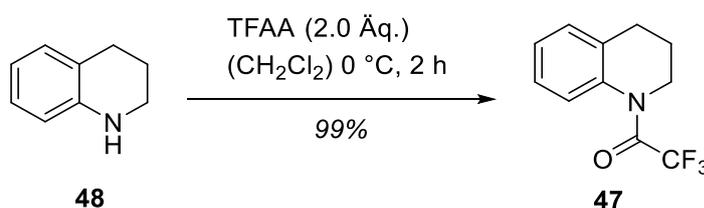
Die anschließende Komplexierung des Salen-Liganden **46** mit Mangan erfolgte unter identischen Bedingungen. Der Mn(Salen)Cl-Komplex (**45**) wurde ebenfalls als brauner Feststoff in quantitativer Ausbeute erhalten.



Schema 9: Darstellung des achiralen Mn(Salen)Cl (**45**).

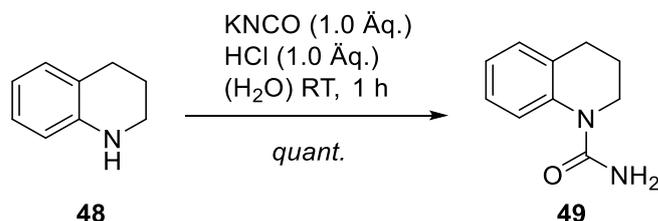
2.3. Synthese der Substrate

Nach der erfolgreichen Katalysatorsynthese wurde im Folgenden für die Untersuchung der katalytischen Fluorierungen vorerst als Testsubstrat 1-(3,4-Dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)-2,2,2-trifluorethanon (**47**) gewählt, welches bereits von *Liu et al.*^[34-35] umgesetzt wurde. Im Vergleich zu den anderen von *Liu et al.*^[34-35] umgesetzten Verbindungen wurde eine erhöhte Ähnlichkeit zu den für die Templat-basierten Katalysen hergestellten Substraten angenommen. Verbindung **47** wurde über eine Acylierung von 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**48**) mit Trifluoressigsäureanhydrid in einer Ausbeute von 99% synthetisiert.



Schema 10: Darstellung von 1-(3,4-Dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)-2,2,2-trifluorethanon (**47**).^[44]

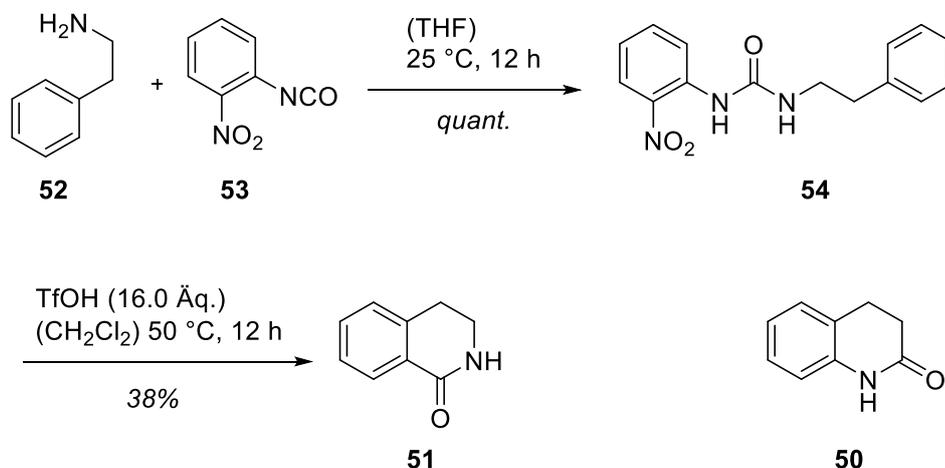
Entsprechend zu den in Abschnitt 2.1 beschriebenen Verbindungen wurden potentielle Substrate mit dem geeigneten Strukturmotiv und einer elektronenreichen benzyllischen C–H-Bindung für die Umsetzung in katalytischen Fluorierungen synthetisiert. Angelehnt an die Struktur der Verbindung **47** wurde das 3,4-Dihydrochinolin-1(2*H*)-carboxamid (**49**) als potentielles Substrat in Erw\u00e4gung gezogen. Eine Assoziation an Lactam-Templete \u00fcber Wasserstoffbr\u00fcckenbindungen der Carboxamid-Gruppe konnte bereits durch *Kapit\u00e1n* in einer reduktiven Radikal-Cyclisierungsreaktion von (*E*)-3-(3-Iodpropoxy)acrylamid, die mit einer moderaten Enantioselektivit\u00e4t von 20% *ee* verlief, demonstriert werden.^[45]



Schema 11: Darstellung von 3,4-Dihydrochinolin-1(2*H*)-carboxamid (**49**).^[46]

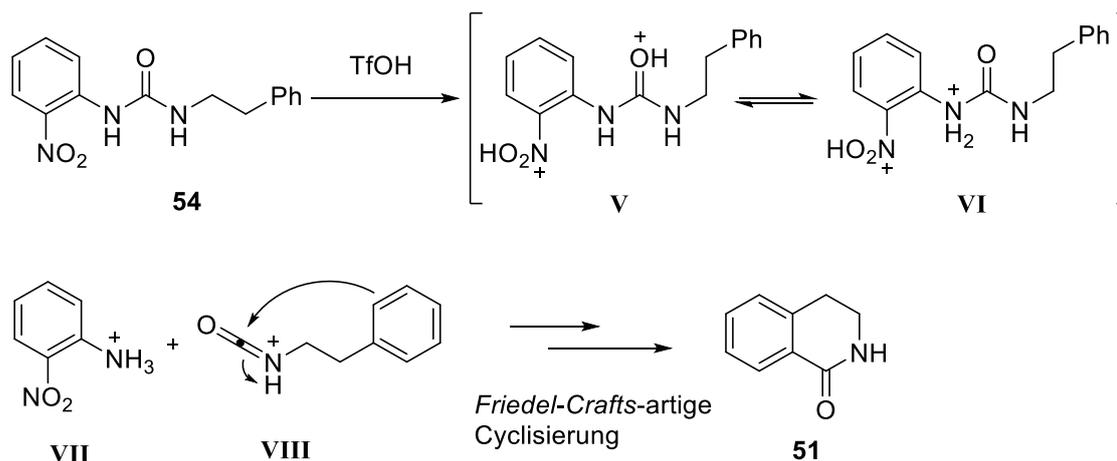
Die gew\u00fcnschte Verbindung **49** wurde durch eine einfache Addition von Tetrahydrochinolin **48** an Kaliumcyanat unter sauren Bedingungen in quantitativer Ausbeute erhalten.^[46] Als weitere Substrate mit benzyllischen Methylengruppen wurden das einfache 3,4-Dihydrochinolin-1(2*H*)-on (**50**) und das 3,4-Dihydroisochinolin-1(2*H*)-on (**51**) gew\u00e4hlt. W\u00e4hrend das Erstere kommerziell erh\u00e4ltlich ist, wurde das Letztere \u00fcber eine *Friedel-Crafts*-artige Reaktion eines Harnstoff-Derivats dargestellt.^[47] Hierf\u00fcr wurde im ersten Schritt \u00fcber

eine Addition von Phenylethylamin (**52**) an 1-Isocyanato-2-nitrobenzol (**53**) das Harnstoff-Derivat **54** gebildet, welches im Anschluss in auf 50 °C erhitzter Trifluormethansulfonsäure (TfOH) in einer Ausbeute von 38% zur Verbindung **51** umgesetzt wurde.



Schema 12: Darstellung von 3,4-Dihydroisochinolin-1(2H)-on (**51**) über eine *Friedel-Crafts*-artige Cyclisierung und Struktur von 3,4-Dihydrochinolin-1(2H)-on (**50**).^[47]

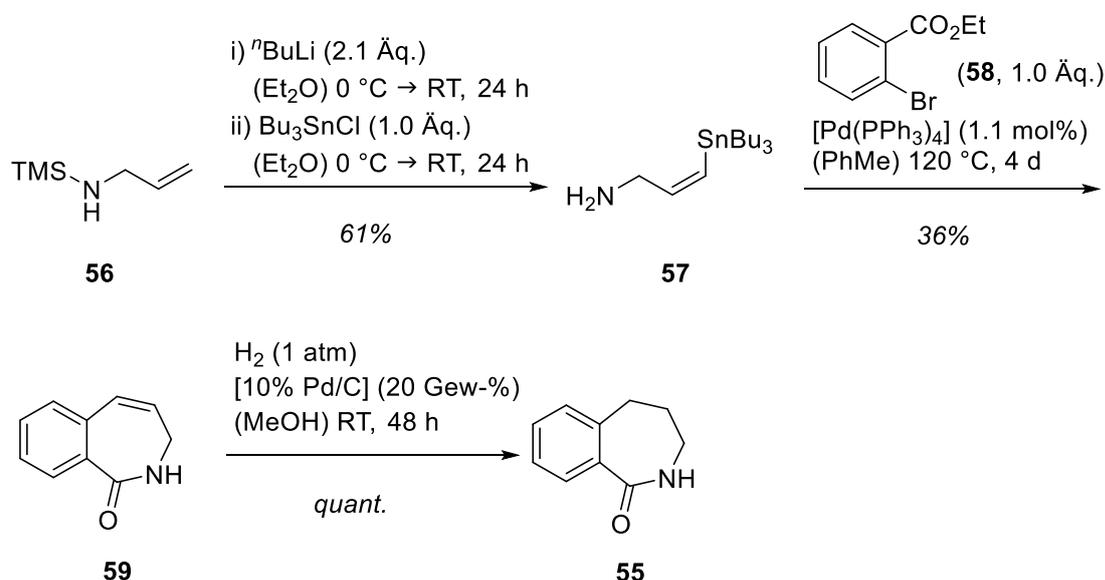
Die Brønsted Supersäure erzeugt zuerst über die Protonierung der Nitro- und Carbonyl-Gruppe das stabilere dikationische *O,O*-Intermediat **V**, welches im Gleichgewicht mit dem protonierten *O,N*-Intermediat **VI** steht. Der anschließende Bindungsbruch, der durch die Separation der Ladungen begünstigt wird, generiert das protonierte *o*-Nitroanilin (**VII**) und das Isocyanat **VIII**. Das Produkt **51** wird letztendlich nach der *Friedel-Crafts*-artigen Cyclisierung des Monokations **VIII**, bei dem der Aromat als nucleophil fungiert, erhalten.



Schema 13: Initiierung der *Friedel-Crafts*-artigen Cyclisierung zu 3,4-Dihydroisochinolin-1(2H)-on (**51**) über die Bildung der dikationischen, superelektrophilen Intermediate **V** und **VI**.^[47]

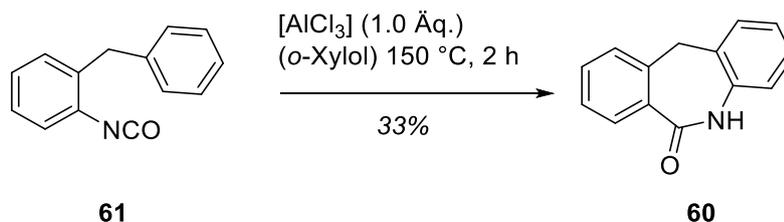
Das im Vergleich zu Verbindung **51** um eine Methylengruppe zum siebengliedrigen Ring erweiterte 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin-1-on (**55**) konnte gemäß den Arbeiten von

Corriu *et al.*^[48] dargestellt werden. Das mit zwei Äquivalenten an *n*-Butyllithium in die dilithierte Spezies überführte *N*-(Trimethylsilyl)allylamin (**56**) wurde mit einem Äquivalent an Tributylzinnchlorid und durch nachfolgende Hydrolyse selektiv in das (*Z*)-3-(Tributylstannyl)prop-2-en-1-amin (**57**) überführt. Das entschützte Amin **57** konnte in einer Palladium-katalysierten *Stille*-Kreuzkupplung^[49] mit dem aromatischen Bromid **58** verknüpft werden, wobei gleichzeitig unter Amidbildung der Ringschluss zur Verbindung **59** in einer Ausbeute von 36% stattfand. Die darauffolgende Hydrierung zum 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin-1-on (**55**) mit Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre verlief in quantitativer Ausbeute.



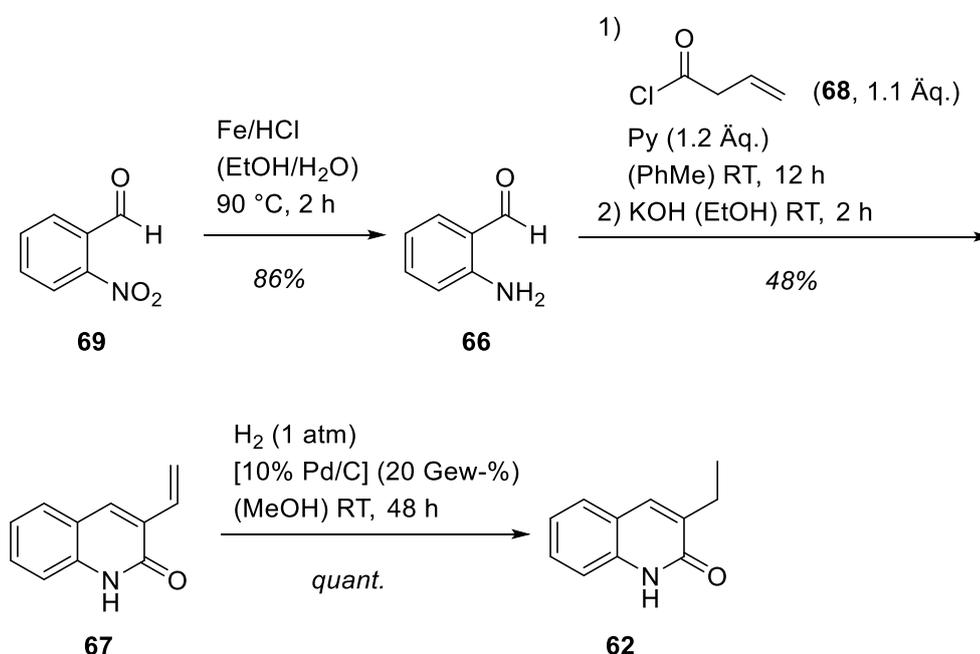
Schema 14: Dreistufige Synthese von 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin-1-on (**55**).

Um die benzyliche C–H Bindung möglicherweise zunehmend für die katalytische Fluorierung zu aktivieren wurde eine dibenzyliche Position in Betracht gezogen. Dazu wurde das 5,11-Dihydro-6*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-on (**60**) mit Aluminiumchlorid als *Lewis*-Säure in einer *Friedel-Crafts*-Acylierung aus 2-Benzylphenylisocyanat (**61**) gewonnen. Die Ausbeute von 33% stand in Einklang mit der Veröffentlichung von *Fecher et al.*^[50]



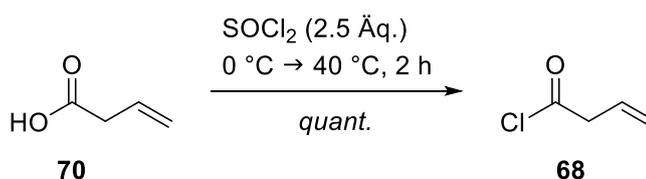
Schema 15: *Friedel-Crafts*-Acylierung zum 5,11-Dihydro-6*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-on (**60**).^[50]

Neben Substraten mit direkten benzylicchen C–H Bindungen sind Verbindungen mit Methylengruppen, die über eine weitere Doppelbindung in Konjugation zum Aromaten stehen, denkbar. Diesbezüglich wurden 3- oder 4-Ethyl-substituierte Chinolinone (**62**, **63**) und Isochinolinone (**64**, **65**) synthetisiert.



Schema 16: Synthese von 3-Ethylchinolin-2-on (**62**) durch Acylierung/Kondensation und anschließende Hydrierung.

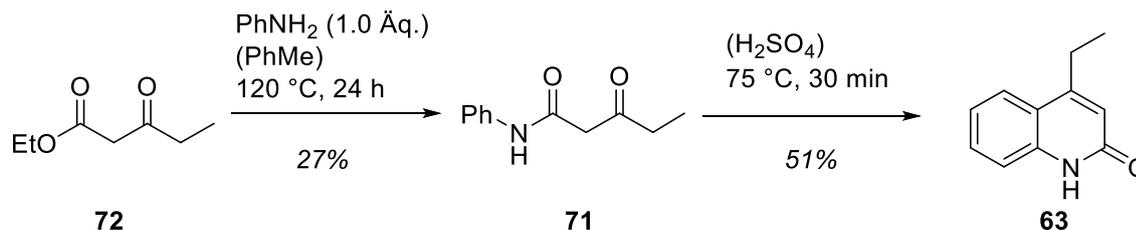
3-Ethylchinolin-2-on (**62**) konnte über eine dreistufige Synthese die eine Acylierung und Kondensation aus dem Aldehyd **66** und die anschließende Hydrierung von 3-Vinylchinolinon (**67**) beinhaltete, erhalten werden. Hierfür wurde zuerst 2-Aminobenzaldehyd^[51] (**66**) mit 3-Butensäurechlorid^[52] (**68**) acyliert und das Produkt Basen-katalysiert in einer Aldol-Kondensation zu 3-Vinylchinolinon (**67**) cyclisiert.^[53] Das Anilin **66** wurde aus der Reduktion von 2-Nitrobenzaldehyd (**69**) mit Eisenpulver und Salzsäure in einer Ausbeute von 83% gewonnen. Das für die Synthese benötigte 3-Butensäurechlorid (**68**) wurde aus Vinyllessigsäure (**70**) und einem Überschuss an Thionylchlorid hergestellt.



Schema 17: Herstellung von 3-Butensäurechlorid (**68**) aus Vinyllessigsäure (**70**).^[52]

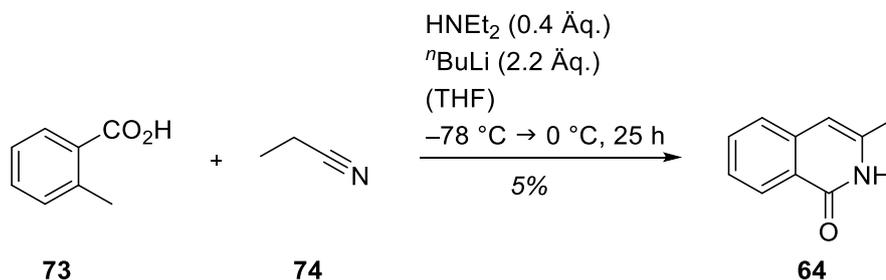
Die finale Hydrierung des 3-Vinylchinolinons (**67**) mit Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre lieferte das gewünschte 3-Ethylchinolin-2-on (**62**) in quantitativer

Ausbeute. Das entsprechende 4-Ethylchinolin-2-on (**63**) wurde in einer zweistufigen Synthese, die die Bildung und darauffolgende säurekatalysierte Cyclisierung des 3-Oxo-*N*-phenylpentanamids (**71**) beinhaltet, gewonnen. Hierzu wurde eine äquimolare Mischung aus Anilin und dem Ester **72** in einer Addition- und Eliminierungs-Reaktion zum Amid **71** umgesetzt, der dann in auf 75 °C erhitzter konzentrierter Schwefelsäure innerhalb von 30 Minuten in einer *Knorr*-Cyclisierung^[54] mit einer Ausbeute von 14% über zwei Stufen zum gewünschten Produkt **63** cyclisierte.^[55]



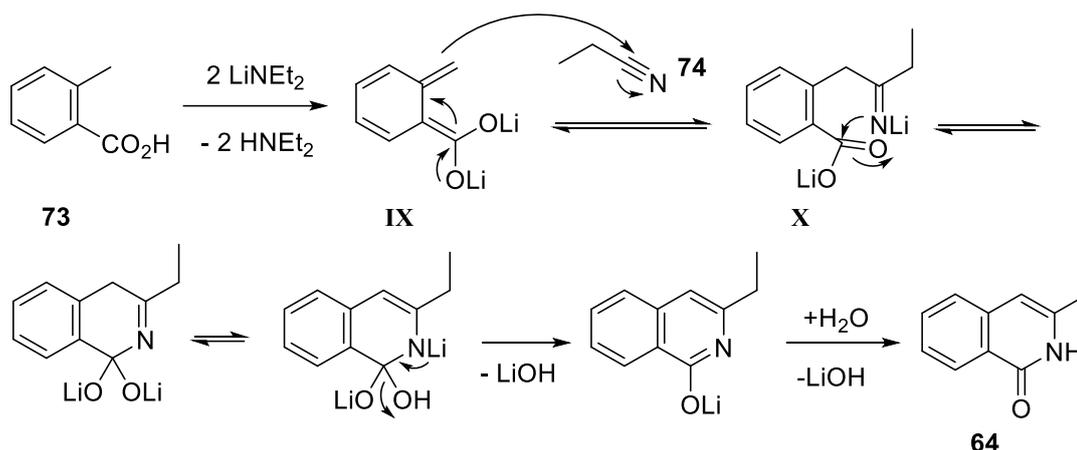
Schema 18: Zweistufige Synthese von 4-Ethylchinolin-2-on (**63**).

3-Ethylisochinolin-2-on (**64**) sollte nach einer von *Brun et al.*^[56] entwickelten einstufigen Synthesemethode aus *o*-Toluylsäure (**73**) und Propionitril (**74**) dargestellt werden.



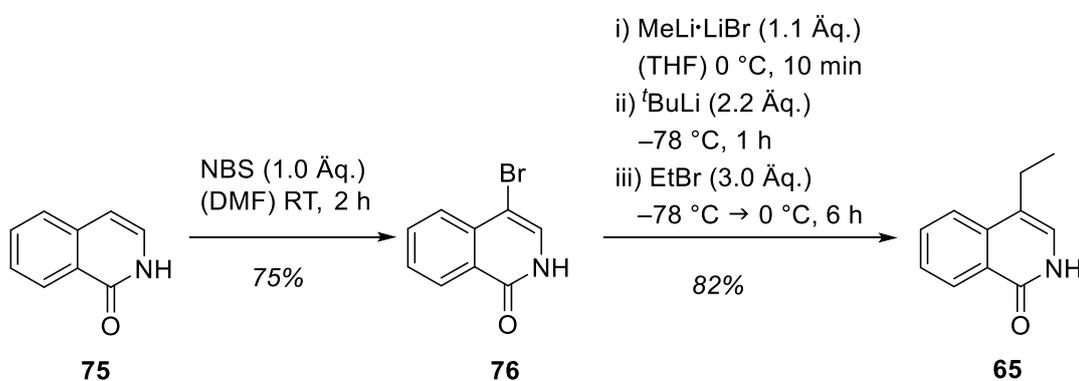
Schema 19: Darstellung von 3-Ethylisochinolin-2-on (**64**).^[56]

Im Verlauf der Reaktion deprotoniert die aus Diethylamin und *n*-Butyllithium generierte Lithiumamid-Base die aromatische Carbonsäure zum Lithiumdiendiolat **IX**, welches dann als ambidenten Nucleophil fungiert. Nach dem nucleophilen Angriff des γ -Kohlenstoff-Atoms auf das Propionitril (**74**) wird das Intermediat **X** gebildet, das nach dem nucleophilen Ringschluss, der zweifachen Abspaltung von Lithiumhydroxid und der finalen Tautomerie zum 3-Ethylisochinolin-2-on (**64**) reagiert.^[56] Das Produkt wurde lediglich in einer niedrigen Ausbeute von 5% erhalten, die weit unter der Literatursausbeute von 40% liegt.^[56]



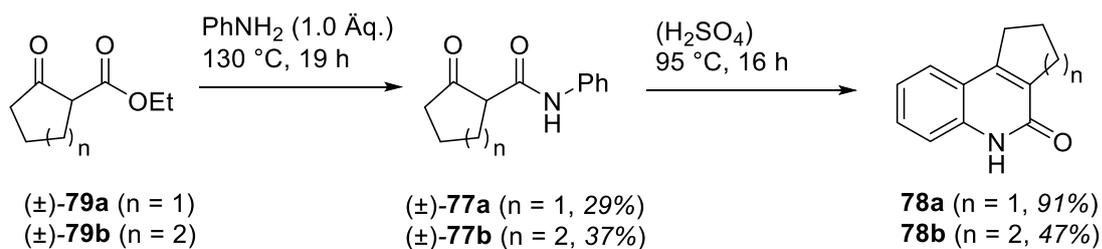
Schema 20: Mechanismus der Synthese von 3-Ethylisochinolin-2-on (**64**).^[56]

Die Reaktionssequenz zur Darstellung von 4-Ethylisochinolin-2-on (**65**) wurde in Anlehnung an die Arbeiten von *Austin et al.*^[57] entwickelt. Nach der Bromierung des Isochinolinons (**75**) mit *N*-Bromsuccinimid in einer Ausbeute von 75% wird das 4-Bromchinolin-2(1*H*)-on (**76**) erhalten, welches nach der Deprotonierung durch Methyllithium und dem Halogen-Metall-Austausch mit *t*-Butyllithium in die dilithiierte Spezies überführt wird. Diese reagiert selektiv zu 82% mit Ethylbromid an der C4-Position des Chinolinons zum 4-Ethylisochinolin-2-on (**65**).^[58]



Schema 21: Zweistufige Darstellung von 4-Ethylisochinolin-2-on (**65**) aus Isochinolinon (**75**).

Darüber hinaus wurden Chinolinon-Derivate synthetisiert, die statt der nicht starren Ethylsubstituenten in C3- oder C4-Position einen starren cyclischen Ring aufweisen, der beide Positionen einschließt. Die Darstellung derartiger tricyclischer Verbindungen wurde durch *Higuchi et al.*^[59] beschrieben und verläuft über die Synthese der cyclischen Carboxamide (\pm)-**77**, die in einer *Knorr*-Cyclisierung^[54] in auf 95 °C erhitzter konzentrierter Schwefelsäure zu den entsprechenden tricyclischen Produkten **78** umgesetzt werden. Die Carboxamide (\pm)-**77** wurden aus der Reaktion von Anilin mit den cyclischen Estern (\pm)-**79** gewonnen.



Schema 22: Darstellung der Verbindungen **78a** und **78b** über eine *Knorr*-Cyclisierung.

Weitere als Substrate für die katalytischen Fluorierungen geeignete Verbindungen mit dem passenden Strukturmotiv und benzylichen C–H Bindungen, die kommerziell erhältlich waren, sind in Abbildung 9 aufgeführt. Verbindung **80** wurde aus unserem Arbeitskreis von *Lenhart*^[60] erhalten.

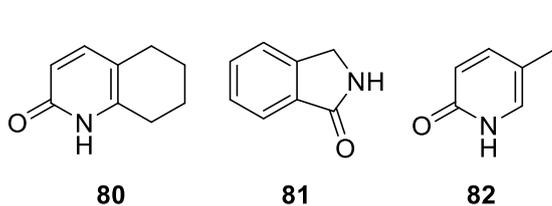


Abbildung 9: Kommerziell oder von *Lenhart*^[60] erhaltene Verbindungen mit einem Lactam-Strukturmotiv.

2.4. Versuche zu den katalytischen Fluorierungen

Die nachfolgenden Katalyseexperimente wurden unter Schutzgasatmosphäre bei einer Temperatur von 50 °C mit 20 mol% eines Katalysators, eineinhalb Äquivalenten Triethylammoniumtrihydrofluorid (TREAT·HF) oder einem Gemisch aus einem halben Äquivalent TREAT·HF und drei Äquivalenten Silberfluorid als Fluorid-Quelle durchgeführt. Die Verwendung eines Gemisches von Silberfluorid und TREAT·HF ist angesichts der beschränkten Löslichkeit von Silberfluorid in organischen Lösungsmitteln notwendig. Als Oxidationsmittel wurde ein Überschuss von sechs bis acht Äquivalenten an Iodosobenzol (PhIO) verwendet, der aufgrund der Disproportionierung des Reagenzes in Iodbenzol (PhI) und Iodoxybenzol (PhIO₂) erforderlich ist. Wie sich später zeigte, hat die portionsweise Zugabe des Oxidationsmittels einen starken Einfluss auf die Ausbeute. Deswegen wurde jeweils ein Äquivalent des Iodosobenzols in zwei Portionen innerhalb von einer Stunde zugegeben (0.5 Äquivalente alle 30 Minuten). Falls erforderlich wurde nach jeweils zwei Äquivalenten des Iodosobenzols Lösungsmittel hinzugegeben, um ein Austrocknen der Reaktion zu verhindern. Um die Bildung von Oxidationsprodukten zu vermeiden, wurden die Lösungsmittel anfangs entgast und der Fortschritt einiger Reaktionen über GC/MS verfolgt. Zuerst sollte das Ergebnis der von *Liu et al.*^[35] veröffentlichten katalytischen benzylichen C–H-Fluorierung von 1-(3,4-Dihydrochinolin-1(2*H*)-yl)-2,2,2-trifluorethanon (**47**) reproduziert werden. Nachfolgend sollte die Fluorierung der Verbindung **47** dazu dienen, die Reaktionsbedingungen an Templat-basierte Bedingungen anzupassen und diese zu optimieren. Die Ergebnisse der katalytisch durchgeführten Fluorierungen von Verbindung **47** sind in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgeführt. Die ersten Katalysen wurden, wie von *Liu et al.*^[35] beschreiben, mit Mn(Salen)Cl (**31a**) als Katalysator und TREAT·HF als Fluorid-Quelle in trockenem, entgasten Acetonitril als Lösungsmittel mit einer Konzentration des Substrats **47** von 160 mM durchgeführt, wobei zu Beginn unterschiedliche Äquivalentenzahlen an Oxidationsmittel genutzt wurden. Da höhere Mengen an Oxidationsmittel zu keiner erheblichen Verbesserung der Ausbeute führten, wurden die weiteren Katalysen auf den Einsatz von sechs Äquivalenten des Oxidationsmittels beschränkt. Die fluorierte Verbindung (\pm)-**32** und das Ausgangsmaterial **47** wiesen eine sehr ähnliche Polarität und daher ein identisches Elutionsverhalten auf, weshalb die Trennung der beiden Komponenten mittels der Säulenchromatographie nicht erfolgen konnte. Die Ausbeutebestimmung des Produkts (\pm)-**32** erfolgte über die Auswaage des säulenchromatographisch aufgereinigten Produkt-Ausgangsmaterial-Gemisches und das Verhältnis beider Verbindungen zueinander, welches aus dem ¹H-NMR-Spektrum durch Integration der benzylichen C–H Bindungen erhalten wurde.

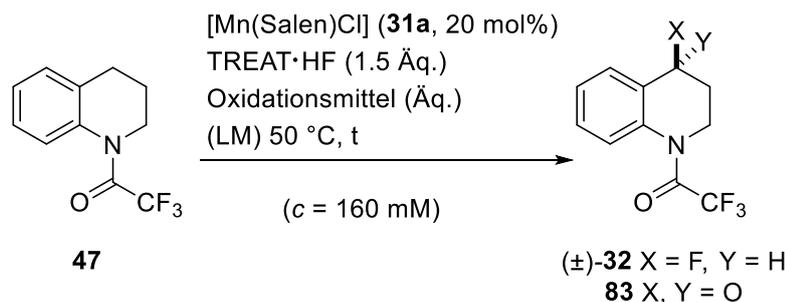


Tabelle 2: Ergebnisse der Mangan-katalysierten benzylichen Fluorierung der Verbindung **47**.

#	LM	Oxidations- mittel (Äq.) ^[a]	t [h]	-F:-H ^[b]	47 [%] ^[b]	Ausbeute (±)- 32 [%] ^[b]
1*	MeCN ^[c]	PhIO (6.0)	6	1:3.4	61	18
2*	MeCN ^[c]	PhIO (7.0)	7	1:2.3	55	24
3*	MeCN ^[c]	PhIO (8.0)	8	1:2.6	62	24
4 ^{[e]*}	MeCN	PhIO (6.0)	6	1:1.4	43	31
5 ^{[f]*}	MeCN	PhIO (6.0)	6	1:1.1	42	38
6 ^[f]	CH ₂ Cl ₂	PhIO (6.0)	6	1:1.0	42	42
7 ^[f]	CH ₂ Cl ₂	PhIO (6.0) ^[g]	-	-	-	-
8 ^[f]	CH ₂ Cl ₂	PhIO (6.0) ^[h]	6	1:3.6	58	18
9 ^[f]	CH ₂ Cl ₂	PhIO (6.0) ^[i]	12	1:1.3	46	33
10 ^[j]	CH ₂ Cl ₂	PhIO (6.0)	6	1:1.1	38	35
11 ^[k]	CH ₂ Cl ₂	PhIO (6.0)	6	1:2.5	67	29
12 ^[f]	CH ₂ Cl ₂	PhIO (6.0)	24	1:0.6	32	54
13 ^[f]	CH ₂ Cl ₂	PhI(OAc) ₂ (6.0) ^[h]	24	1:5.2	57	11
14 ^[f]	CH ₂ Cl ₂	<i>m</i> CPBA (3.0) ^[h]	24	-	78	8% 83

[a] Falls nicht anders angegeben: Zugabe von 0.5 Äq. alle 30 Minuten; [b] über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt; [c] trocken und entgast; [e] Zusatz von 0.05 mL Wasser; [f] Reaktion unter Argon ohne Ausheizen des Reaktionsgefäßes; [g] Zugabe in einer Portion; [h] Zugabe von 1.5 Äq. alle 30 Minuten; [i] Zugabe von 0.5 Äq. pro Stunde; [j] Zugabe von zusätzlichem Mn(Salen)Cl (**31a**) (20 mol%) nach 3 h; [k] an Luft; * Die Ergebnisse sind aus Gründen der ersichtlicheren Diskussion aus der Masterarbeit übernommen.^[61]

Da die von *Liu et al.*^[35] angegebene Literatursausbeute von 55% mit 24% (Einträge 1-3) nicht einmal bis zur Hälfte erreicht werden konnte, wurde eine geringe Menge an Wasser zugegeben, um ungenügend trockene Bedingungen auszuschließen (Eintrag 4), wodurch eine Erhöhung der

Ausbeute auf 31% beobachtet wurde. Unter Sauerstoff- jedoch nicht Wasser-Ausschluss konnte die Ausbeute umso mehr auf 38% gesteigert werden (Eintrag 5). Nachfolgende Umsetzungen wurden mit vorher nicht entgasten Lösungsmitteln durchgeführt, dennoch wurden keine oxygenierten Produkte beobachtet. Die Literatúrausbeute von 55% konnte trotz aller Bemühungen nicht erreicht werden. Im weiteren Verlauf wurde die Katalyse, um sie auf die Tauglichkeit für die Anwendung in Templat-basierten Reaktionen zu prüfen, in Dichlormethan als unpolar aprotischem Lösungsmittel durchgeführt. Die Umsetzung verlief mit 42% in einer höheren Ausbeute als zuvor (Eintrag 6). Die Zugabe des Oxidationsmittels in einem Zug ist infolge einer Überreaktion nicht möglich (Eintrag 7). Vergleichbar führte eine beschleunigte Zugabe, bei der in insgesamt vier Portionen eineinhalb Äquivalente des Oxidationsmittels alle 30 Minuten zugegeben wurden, zu einer verminderten Ausbeute von 18% (Eintrag 8). Die verlangsamte Zugabe von jeweils einem Äquivalent an PhIO innerhalb von zwei Stunden (0.5 Äquivalente pro Stunde) resultierte ebenfalls mit 33% in einem Ausbeuteverlust (Eintrag 9). Um einen Aktivitätsverlust des Katalysators als Ursache auszuschließen, wurden nach drei Stunden Reaktionszeit erneut 20 mol% an Katalysator hinzugegeben, wohingegen keine signifikante Veränderung in der Ausbeute festgestellt werden konnte (Eintrag 10). Eine Durchführung der Reaktion ohne den Sauerstoffausschluss zeigt zwar einen Rückgang der Ausbeute auf 29%, der jedoch niedriger ausfiel als erwartet (Eintrag 11). Erst eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 Stunden machte mit 54% eine Annäherung an die Literatúrausbeute möglich. Eine wesentlich schlechtere Ausbeute von 11% wurde bei Verwendung von Diacetoxyiodbenzol als milderem Oxidationsmittel erhalten (Eintrag 13). Zudem wurde mit *m*-Chlorperbenzoesäure keine Fluorierung, sondern lediglich die Oxidation zum entsprechenden Keton **83** in benzyllischer Position beobachtet (Eintrag 14). Die Umsetzungen wiesen allesamt eine akzeptable Massenbilanz auf. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde für die weitere Untersuchung der Reaktivität von Chinolinon- und Isochinolinon-Derivaten in katalytischen Fluorierungen - falls nicht anders angegeben - die Reaktion in Dichlormethan bei einer Temperatur von 50 °C mit einer Reaktionszeit von 24 Stunden durchgeführt. Die Übertragung dieser Reaktionsbedingungen (Tabelle 2, Eintrag 12) auf die Fluorierung von 3,4-Dihydrochinolin-1(2*H*)-carboxamid (**49**) erwies sich als erfolglos. Es konnte lediglich, auch unter Verwendung von Toluol oder Trifluortoluol als Lösungsmittel, nur die komplette Zersetzung der Verbindung **49** beobachtet werden (Tabelle 3, Einträge 1-3). Ungeachtet der Temperaturminderung auf Raumtemperatur wurde keine fluorierte Verbindung (\pm)-**84** erhalten. Stattdessen wurden 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**48**) und 1,2-Dihydrochinolinon (**85**) als unerwünschte Produkte beobachtet, deren Ausbeute nicht bestimmt wurde. Die

Bildung dieser Verbindungen zeugt vermutlich von der thermolytischen Abspaltung der Carboxamid-Funktionalität, die unter Freisetzung von Isocyanäure verläuft. Eine zusätzliche Eliminierung nach einer Funktionalisierung (vermutlich Fluorierung oder Hydroxylierung) führt zu Chinolinon **85**. Eine Umsetzung bei tieferen Temperaturen könnte dies möglicherweise verhindern.

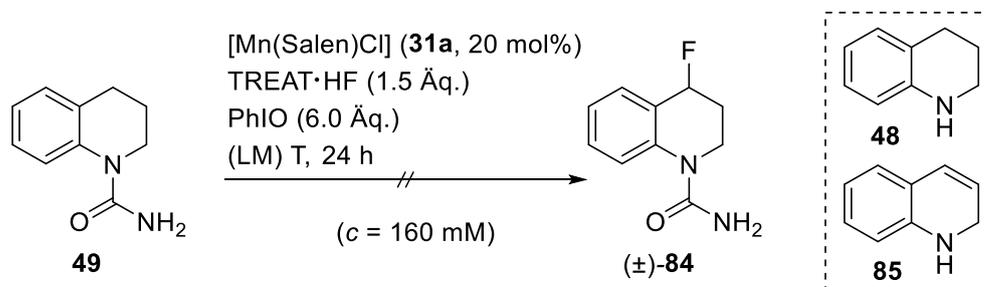


Tabelle 3: Ergebnisse der versuchten benzylichen Fluorierung der Verbindung **49**.

#	LM	T [°C]	Ergebnis
1	CH ₂ Cl ₂	50	Zersetzung
2	PhCH ₃	50	Zersetzung
3	PhCF ₃	50	Zersetzung
4	CH ₂ Cl ₂	RT	48 + 85

In vergleichbarer Weise wurde bei dem Versuch, 3,4-Dihydrochinolin-1(2H)-on (**50**) zu fluorieren, in nahezu allen Fällen das Eliminierungsprodukt **87** isoliert. Unter Verwendung von Dichlormethan, Toluol und Trifluortoluol wurden variierende Ausbeuten von 14-63% an Chinolinon (**87**) erhalten (Tabelle 4, Einträge 1-3). Bei einer sofortigen säulenchromatographischen Aufarbeitung der Reaktion nach sechs Stunden wurde weder ein Fluorierungs- noch ein Eliminierungsprodukt beobachtet (Eintrag 4), und lediglich 38% des Ausgangsmaterials konnten reisoliert werden. Eine verringerte Konzentration von 80.0 mM oder die Verwendung von TREAT·HF/AgF als Fluorid-Quelle führte gleichermaßen zur Bildung des thermodynamisch stabileren Eliminierungsprodukts **87**.

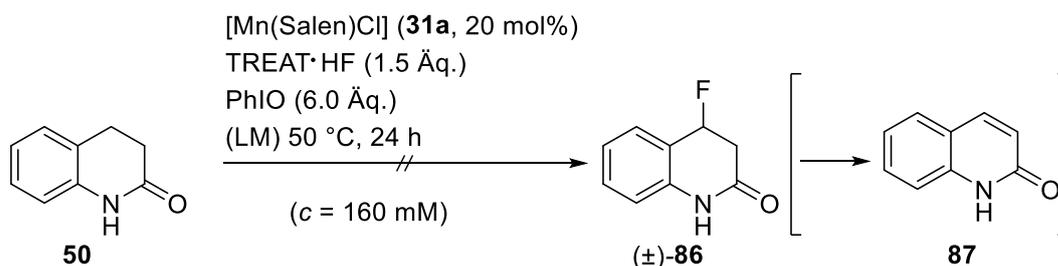
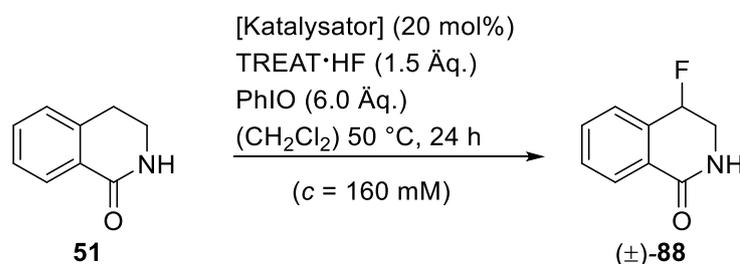


Tabelle 4: Ergebnisse der Mangan-katalysierten benzylichen Fluorierung der Verbindung **50**.

#	LM	50 [%]	Ausbeute 87 [%]
1	CH ₂ Cl ₂	31	63
2	PhCH ₃	24	14
3	PhCF ₃	45	45
4 ^[a]	CH ₂ Cl ₂	38	-
5 ^[b]	CH ₂ Cl ₂	40	44
6 ^[c]	CH ₂ Cl ₂	53	45

[a] t = 6 h; [b] c = 80.0 mM; [c] TREAT·HF (0.5 Äq.), AgF (3.0 Äq.).

Zumindest zum Teil erfolgreicher gestaltete sich die Fluorierung von 3,4-Dihydroisochinolin-1(2*H*)-on (**51**) zur Verbindung (±)-**88**, deren Ergebnisse in nachfolgender Tabelle 5 aufgeführt sind. Die säulenchromatographische Auftrennung war auch hier aufgrund der zeitgleichen Elution des Produkts und Edukts nicht möglich, weswegen das Verhältnis der fluorierten Verbindung zum Ausgangsmaterial sowie deren Ausbeuten aus dem ¹H-NMR-Spektrum durch Integration der benzylichen Protonensignale erhalten wurden. Unter den zuvor für Verbindung (±)-**32** als ideal ermittelten Bedingungen wurde Verbindung (±)-**88** in einer Ausbeute von 7% erhalten (Eintrag 1). Mit abnehmender Konzentration wurden vergleichbare Ausbeuten von 8% und 9% erhalten (Einträge 2-3). Auch durch die Nutzung von TREAT·HF/AgF als Fluorid-Quelle konnte die Ausbeute nicht über 9% angehoben werden. Obwohl die Reaktion nicht in einer idealen Massenbilanz verläuft, wurde keine Bildung von Nebenprodukten beobachtet. Verbindung (±)-**88** erwies sich in getrocknetem Zustand als stabil. Weiterhin konnte unter Verwendung von Salen-Katalysatoren mit unterschiedlichen Übergangsmetallen kein fluoriertes Produkt beobachtet werden (Einträge 5-7).

**Tabelle 5:** Ergebnisse der Mangan-katalysierten benzylichen Fluorierung der Verbindung **51**.

#	c [mM]	Katalysator (20 mol%)	-F:-H ^[a]	51 [%] ^[a]	Ausbeute (±)- 88 [%] ^[a]
---	--------	-----------------------	----------------------	------------------------------	--

1	160	Mn(Salen)Cl (31a)	1:6.8	67	7
2	80.0	Mn(Salen)Cl (31a)	1:6.7	52	8
3	40.0	Mn(Salen)Cl (31a)	1:6.1	53	9
4 ^[b]	160	Mn(Salen)Cl (31a)	1:6.2	58	9
5	50.0	Fe(Salen)Cl (31b)	-	53	-
6	50.0	Al(Salen)Cl (31c)	-	61	-
7	50.0	Ni(Salen)Cl (31d)	-	87	-

[a] über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt; [b] TREAT·HF (0.5 Äq.), AgF (3.0 Äq.).

Die Ausbeute an reisolierem Ausgangsmaterial lag je nach verwendetem Übergangsmetall-Katalysator zwischen 53% und 87%. Bei der Fluorierung des siebengliedrigen 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin-1-ons (**55**) konnte gleichermaßen die Bildung eines gewünschten Produkts (±)-**89** beobachtet werden. Auch in diesem Fall war eine säulenchromatographische Auftrennung des Produkt-Edukt-Gemisches nicht möglich. Mit Mn(Salen)Cl (**31a**) als Katalysator, TREAT·HF als Fluorid-Reagenz, PhIO als Oxidationsmittel und einer Konzentration des Ausgangsmaterials von 160 mM in Dichlormethan wurde Verbindung (±)-**89** mit einer Ausbeute von 18% erhalten (Tabelle 6, Eintrag 1). Eine Verringerung der Konzentration um die Hälfte führte zu einem leichten Anstieg der Ausbeute auf 22%. In beiden Fällen wies die Reaktion eine ansehnliche Massenbilanz auf.

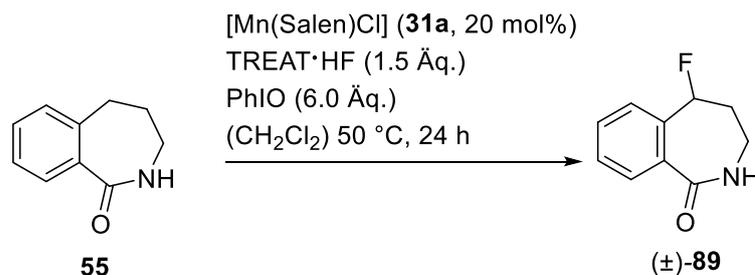


Tabelle 6: Ergebnisse der Mangan-katalysierten benzylichen Fluorierung der Verbindung **55**.

#	<i>c</i> [mM]	-F:-H ^[a]	55 [%] ^[a]	Ausbeute (±)- 89 [%] ^[a]
1	160	1:4.5	81	18
2	80.0	1:3.0	65	22

[a] über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Leicht ermutigt durch diese Ergebnisse wurde 5,11-Dihydro-6*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-on (**60**) der katalytischen Fluorierung unterworfen. Die Fluorierung wurde basierend auf den Ergebnissen zu Verbindung **55** bei einer niedrigeren Konzentration von 80.0 mM in Dichlormethan durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden wurden neben 1% an Ausgangsmaterial und einer komplexen Mischung an Verbindungen, die alle ein Amid-Proton im ¹H-NMR aufwiesen, 31% des Alkohols (±)-**90** isoliert (Tabelle 7, Eintrag 1).

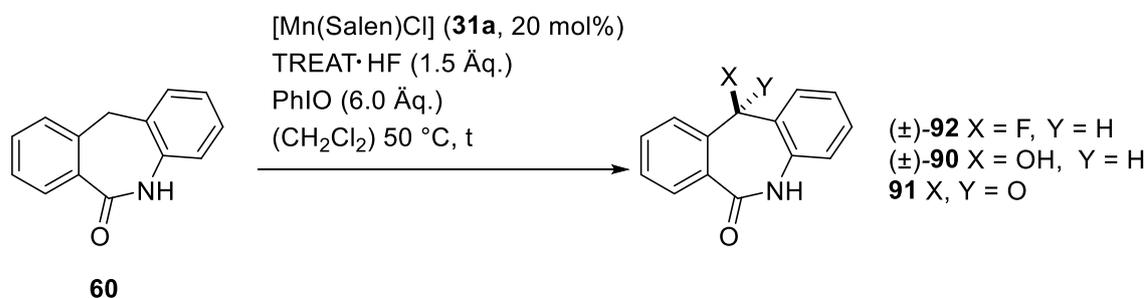


Tabelle 7: Ergebnisse der Mangan-katalysierten benzylichen Fluorierung der Verbindung **60**.

#	<i>c</i> [mM]	<i>t</i> [h]	Ergebnis
1	80.0	24	1% 60 , 31% (±)- 90 + komplexe Mischung
2	80.0	2	21% 91 + komplexe Mischung
3	160	4	31% 91 + komplexe Mischung
4	160	6	34% 91 + komplexe Mischung
5 ^[b]	50.0	24	2% 60 + komplexe Mischung

[a] über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt; [b] TREAT·HF (0.5 Äq.), AgF (3.0 Äq.).

Durch die Einführung einer Hydroxy-Gruppe wird gleichfalls ein chirales Zentrum in benzylicher Position generiert. Folglich wäre, falls keine wesentliche Überoxidation zum Keton **91** stattfindet, die Reaktion als Anhaltspunkt für Arbeiten im Bereich von Templat-basierten Hydroxylierungen interessant gewesen. Bedauerlicherweise konnte dieses Ergebnis jedoch nicht reproduziert werden. Auch eine Verkürzung der Reaktionszeit auf zwei, vier oder sechs Stunden zeigte fortan das zum Keton oxidierte Produkt **91** in Ausbeuten von 21-34% (Tabelle 7, Einträge 2-4). Dennoch wurde weiterhin versucht, mit TREAT·HF/AgF als Fluorid-Quelle bei einer Konzentration von 50.0 mM das fluorierte Produkt (\pm)-**92** zu erhalten. Jedoch wurden in diesem Fall 2% des Ausgangsmaterials und eine komplexe Mischung an Verbindungen und vermutlich auch einigen Zersetzungsprodukten, die allesamt nicht identifiziert werden konnten, erhalten. Vergleichbar war auch die Umsetzung von Isoindolin-1-on (**81**). Mit TREAT·HF konnte einmalig 20% des Alkohols (\pm)-**93** neben 48% an reisolierem Ausgangsmaterial **81** erhalten werden (Tabelle 8, Eintrag 1). Der Alkohol (\pm)-**93** stellt jedoch aufgrund der für Epimerisierungen anfälligen Hemiaminal-Struktur kein interessantes Ziel für chirale C–H Hydroxylierungen dar. Unter Verwendung einer veränderten Fluorierungsquelle konnte ebenfalls keine fluorierte Verbindung (\pm)-**94** hergestellt werden. Es wurde auch hier eine unübersichtliche Mischung an Verbindungen, die nicht separierbar waren, erhalten.

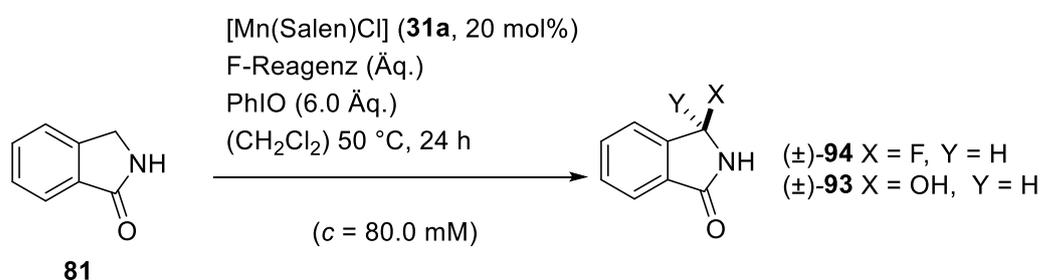


Tabelle 8: Ergebnisse der Mangan-katalysierten Umsetzung der Verbindung **81**.

#	F-Reagenz (Äq.)	Ergebnis
1	TREAT·HF (1.5 Äq.)	48% 81 , 20% (\pm)- 93
2	TREAT·HF (0.5 Äq.), AgF (3.0 Äq.)	komplexe Mischung

Analog dazu wurde bei den Umsetzungen von 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-2(1*H*)-on (**80**), bei denen eigentlich eines der beiden möglichen regioisomeren Fluorierungsprodukte (\pm)-**95a** und (\pm)-**95b** erwartet wurde, ausschließlich die Zersetzung zu nicht identifizierbaren Verbindungen beobachtet (Tabelle 9).

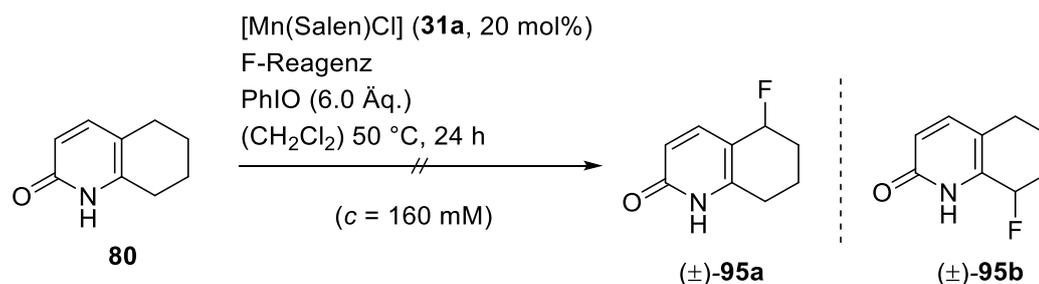
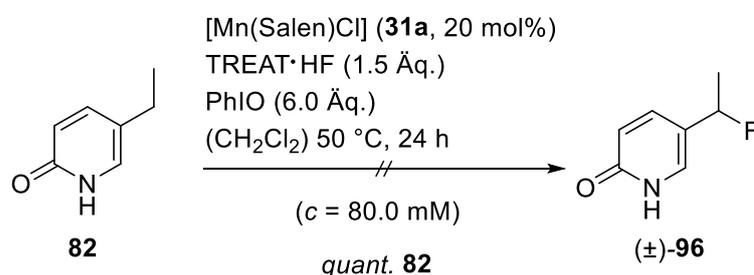


Tabelle 9: Ergebnisse der Mangan-katalysierten Umsetzung der Verbindung **80**.

#	F-Reagenz (Äq.)	Ergebnis
1	TREAT·HF (1.5 Äq.)	Zersetzung
2	TREAT·HF (0.5 Äq.) AgF (3.0 Äq.)	Zersetzung

Eine Zersetzung unter den Bedingungen der katalytischen Fluorierung wurde zwar bei der Umsetzung des kommerziell erhältlichen 5-Ethylpyridin-2(1*H*)-ons (**82**) nicht beobachtet, aber es trat absolut kein Umsatz auf (Schema 23). Weitere Bemühungen zur Synthese der fluorierten Verbindung (±)-**96** wurden nicht gemacht.



Schema 23: Versuchte Mangan-katalysierte Fluorierung der Verbindung **82**.

Neben den Substraten mit direkten benzylicchen C–H Bindungen wurden die Chinolinon- und Isochinolinon-Derivate mit Methylengruppen, die über eine weitere Doppelbindung in Konjugation zum Aromaten stehen, den katalytischen Fluorierungen unterzogen. Hierzu wurde versucht, 3- (**64**) und 4-Ethylisochinolin-2-on (**65**) mit TREAT·HF oder TREAT·HF/AgF als Fluorid-Quelle in einer katalytischen Umsetzung in die entsprechenden Fluor-Verbindungen (±)-**97** und (±)-**98** zu überführen. Eine Darstellung der gewünschten Produkte war, wie in Tabelle 10 und Tabelle 11 aufgeführt, allerdings nicht möglich.

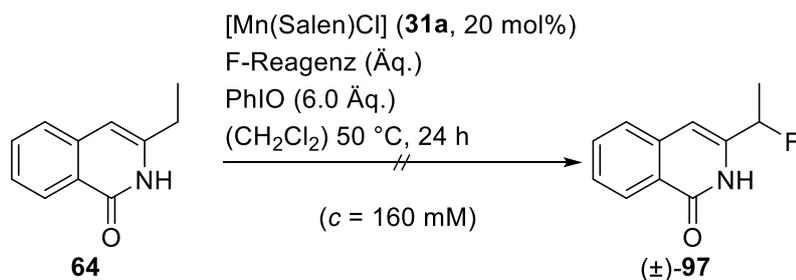


Tabelle 10: Ergebnisse der Mangan-katalysierten Umsetzung der Verbindung **64**.

#	F-Reagenz (Äq.)	Ergebnis
1	TREAT·HF (1.5 Äq.)	95% 64
2	TREAT·HF (0.5 Äq.), AgF (3.0 Äq.)	88% 64

Bemerkenswert war der Massenverlust bei der Umsetzung von 4-Ethylisochinolin-2-on (**65**) mit TREAT·HF als Fluorid-Reagenz, bei dem neben 32% an reisolierendem Ausgangsmaterial **65** nur Spuren der Keto-Verbindung **99** über eine massenspektrometrische Analyse gefunden wurden (Tabelle 11, Eintrag 1). In allen weiteren Fällen konnte das Ausgangsmaterial in hohen Ausbeuten reisoliert werden.

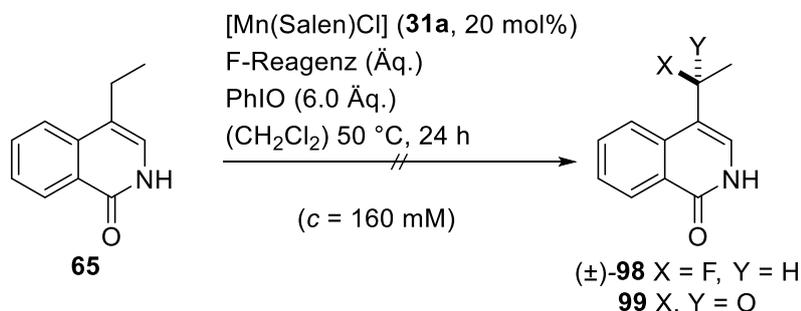


Tabelle 11: Ergebnisse der versuchten Mangan-katalysierten Fluorierung der Verbindung **65**.

#	F-Reagenz (Äq.)	Ergebnis
1	TREAT·HF (1.5 Äq.)	32% 65 , Spuren 99
2	TREAT·HF (0.5 Äq.) AgF (3.0 Äq.)	92% 65

Die entsprechenden Versuche zu den katalytischen Fluorierungen der 3- (**62**) und 4-Ethylchinolin-2-one (**63**) zeichneten sich durch teilweise abweichende Resultate aus. Während für 4-Ethylchinolin-2-on (**63**) unter nicht einer der in Tabelle 12 aufgeführten Bedingungen eine fluorierte Verbindung (±)-**100** gefunden werden konnte, wurde das fluorierte Produkt (±)-**101** von 3-Ethylchinolin-2-on (**62**) mit Ausbeuten von bis zu 25% erhalten. Die

Bestrebungen zur Fluorierung von Verbindung **63** beinhalteten Umsetzungen mit TREAT·HF oder TREAT·HF/AgF als Fluorid-Quelle (Tabelle 12, Einträge 1-2) oder die Verwendung von unterschiedlichen Salen-basierten Übergangsmetallkomplexen (Tabelle 12, Einträge 3-5). Die Ausbeute an nicht umgesetztem **63** wurde nicht in jedem Fall explizit bestimmt.

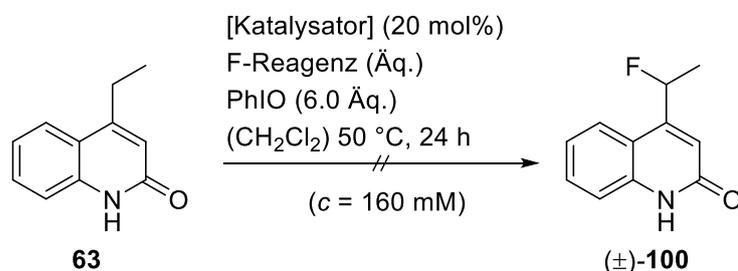


Tabelle 12: Ergebnisse der versuchten katalytischen Umsetzung der Verbindung **63**.

#	Katalysator (20 mol%)	F-Reagenz (Äq.)	Ergebnis
1	Mn(Salen)Cl (31a)	TREAT·HF (1.5 Äq.)	94% 63
2	Mn(Salen)Cl (31a)	TREAT·HF (0.5 Äq.) AgF (3.0 Äq.)	83% 63
3	Fe(Salen)Cl (31b)	TREAT·HF (1.5 Äq.)	63
4	Al(Salen)Cl (31c)	TREAT·HF (1.5 Äq.)	63
5	Ni(Salen)Cl (31d)	TREAT·HF (1.5 Äq.)	63

Das bei der katalytischen Fluorierung von 3-Ethylchinolin-2-on (**62**) entstehende Produkt (\pm)-**101** konnte wegen der sehr ähnlichen Elutionszeit zum Edukt bei der Säulenchromatographie nur mit sehr viel Mühe in reiner Form abgetrennt werden. Daher wurde zwecks einer beschleunigten Abschätzung der Einflüsse der Reaktionsbedingungen auf die Produktausbeute nicht in jedem Fall eine Auftrennung erzielt. In diesen Fällen wurde wie auch zuvor über die Integration der Protonen der entsprechenden Methylen- oder Methin-Gruppe aus dem ¹H-NMR das Verhältnis der Verbindungen zueinander und daraus die Ausbeute bestimmt. Mit einer Ausbeute von 24% wurde Verbindung (\pm)-**101** unter Verwendung von TREAT·HF als Fluorid-Reagenz erhalten (Tabelle 13, Eintrag 1). Diese sank auf 16% wenn TREAT·HF/AgF anstatt dessen unter sonst identischen Bedingungen eingesetzt wurde (Eintrag 2). Überdies schien eine Konzentrationsänderung anfangs nur einen minderen Einfluss auf die Ausbeute von (\pm)-**101** zu haben (Eintrag 3), jedoch wurde bei einer um das Vierfache reduzierten Konzentration ein Ausbeuteverlust von 4% beobachtet (Eintrag 4).

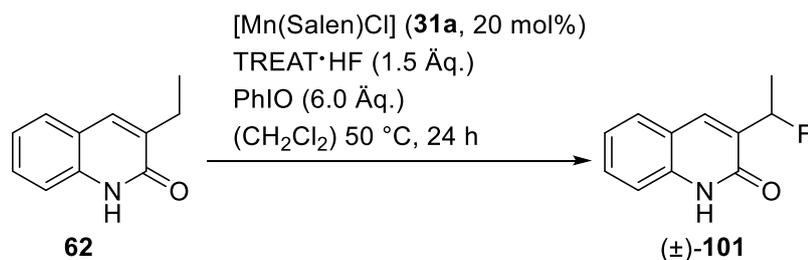
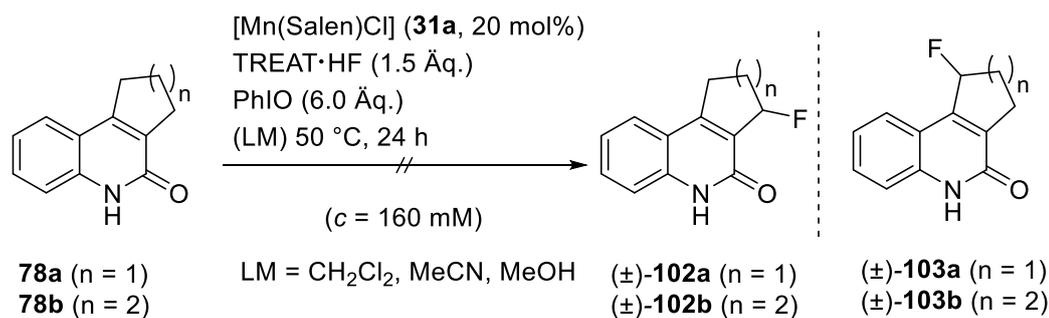


Tabelle 13: Ergebnisse der Mangan-katalysierten benzylichen Fluorierung der Verbindung **62**.

#	<i>c</i> [mM]	-F:-H ^[a]	62 [%] ^[a]	Ausbeute (±)- 101 [%] ^[a]
1	160	1:3.2	73	24
2 ^[b]	160	1:1.6	52	16
3 ^[c]	80.0	-	74	25
4	40.0	1:4.1	79	20
5 ^[d]	40.0	1:3.0	36	12
6 ^[c,e]	40.0	-	64	8

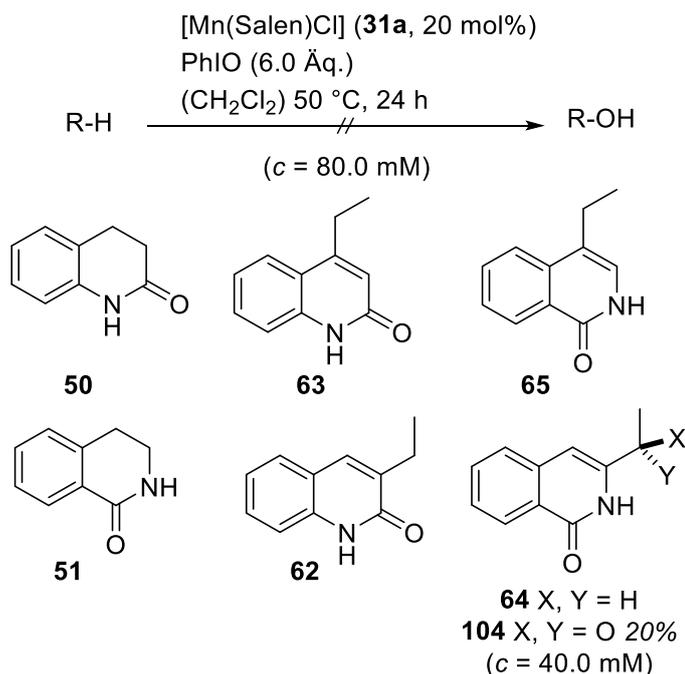
[a] über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt; [b] TREAT·HF (0.5 Äq.), AgF (3.0 Äq.); [c] das Produkt wurde vollständig vom Ausgangsmaterial abgetrennt; [d] t = 6 h; [e] 20 mol% an achiralem Mn(Salen)Cl (**45**).

Der Abbruch dieser Reaktion nach sechs Stunden Reaktionszeit resultierte in einem weiteren Abfall der Ausbeute auf 12% (Eintrag 5). Wird zu gleichen Mengen das achirale Mn(Salen)Cl (**45**) als Katalysator eingesetzt, ist ein wesentlicher Ausbeuteverlust beobachtbar (Eintrag 6). Um bei den Templat-basierten chiralen katalytischen Fluorierungen niedrige Enantioselektivitäten aufgrund der beweglichen Einfachbindung des Ethylsubstituenten zu vermeiden wurde im Folgenden versucht die tricyclischen Chinolinon-Derivate **78a** und **78b** zu fluorieren. Es wurde eine nahezu komplette Unlöslichkeit beider Substrate in Dichlormethan beobachtet, weshalb der nicht erfolgte Umsatz nicht verwundert. Auch in polarerer Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Methanol konnte kein Umsatz zu einer fluorierten Verbindung erzielt werden.



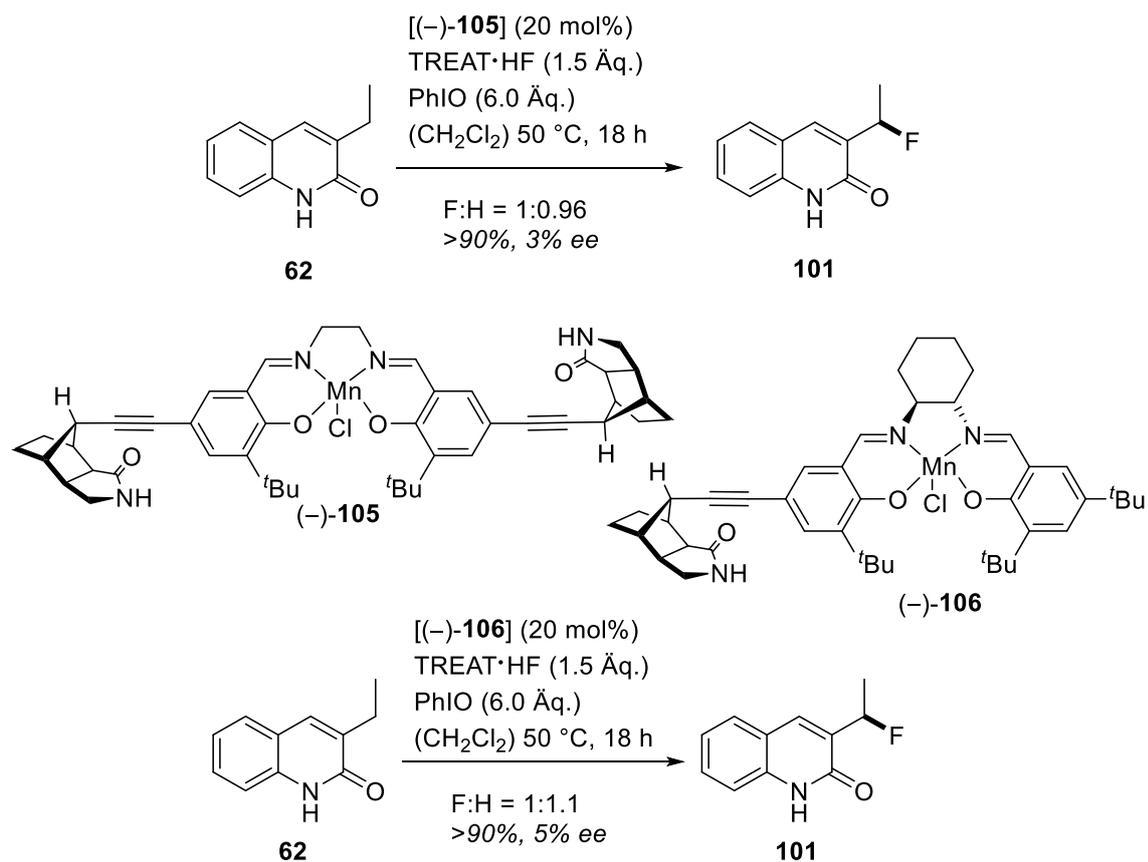
Schema 24: Versuchte Mangan-katalysierte Fluorierung der Verbindungen **78a** und **78b**.

Die Ausbeute an zurückgewonnenem Ausgangsmaterial ist nicht aufgeführt, aber es ist zu erwähnen, dass diese in jedem Fall nahezu in quantitativer Form erfolgte. Verluste waren auf den Aufreinigungsprozess zurückzuführen. Wegen der Präsenz oxidierter Produkte in einigen Fällen wurde in wenigen Experimenten, bei denen auf die Verwendung einer Fluorid-Quelle verzichtet wurde, geprüft, ob hydroxylierte Produkte erhaltbar sind. Die getesteten Verbindungen wiesen in den meisten Fällen keinen Umsatz auf, ausschließlich Verbindung **64** reagierte mit einer Ausbeute von 20% zum Keton **104**.



Schema 25: Versuchte Mangan-katalysierte Hydroxylierungen.

Die Synthese der chiralen Templat-gebundenen Mangan-Salen-Katalysatoren (–)-**105**/(–)-**106** und deren Einsatz in der katalytischen Fluorierung von Verbindung **62** wurde von Zhong^[62] durchgeführt. Durch den Einsatz des Bindungsmotivs stieg zwar die Ausbeute, allerdings wurden niedrige Enantioselektivitäten beobachtet.



Schema 26: Chirale Mangan-katalysierte Fluorierungen der Verbindung **62**.^[62]

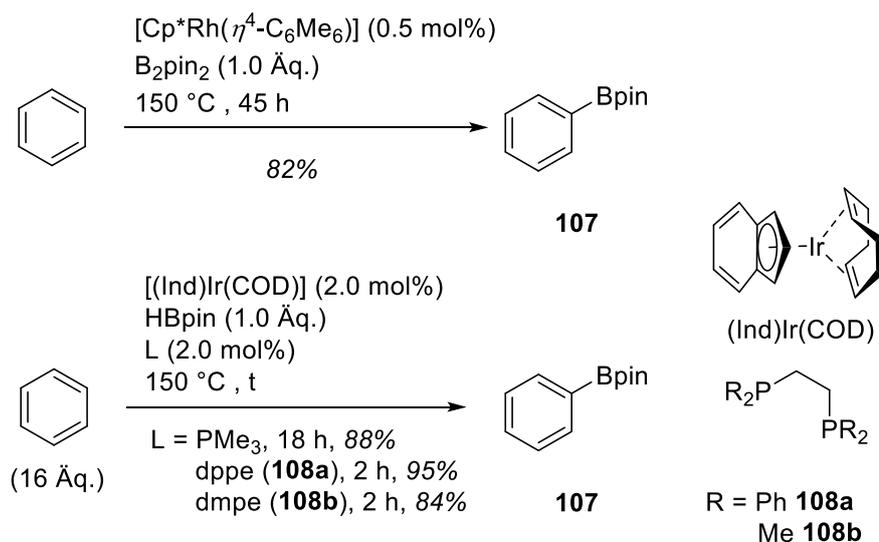
Dies könnte der Flexibilität des Ethylsubstituenten geschuldet sein. Eine Verbesserung der Enantioselektivität der Reaktion wäre möglicherweise bei niedrigeren Temperaturen gegeben.

3. Katalytische Borylierungen

3.1. Borylierung von enantiotopen aromatischen Gruppen

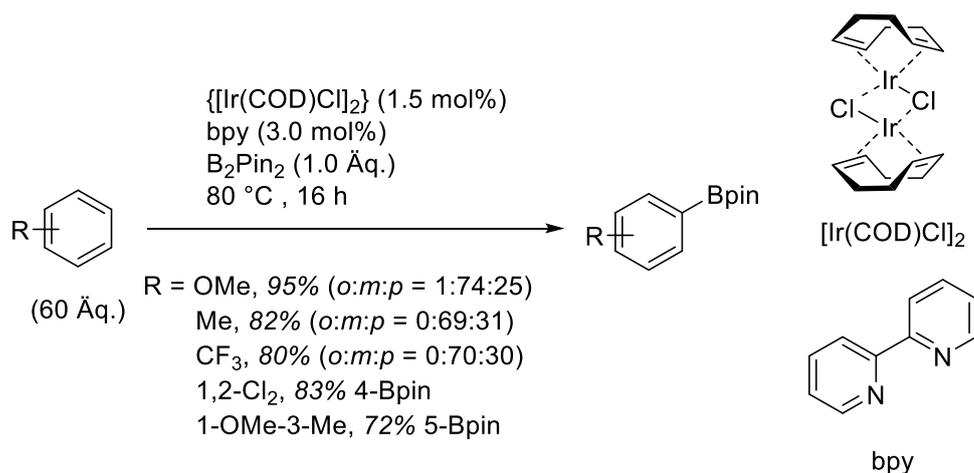
3.1.1. Kenntnisstand

Organoborverbindungen haben eine hohe Bedeutung und ein breites Anwendungsgebiet in der synthetischen organischen Chemie, insbesondere bei der Verknüpfung von C–C- oder C–Heteroatom-Bindungen. Genutzt beispielsweise für 1,2-^[63] und 1,4-^[64] Additionen an Carbonylverbindungen gehört die Palladium-katalysierte *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung zwischen Organobor-Derivaten und Arylhalogeniden zu einer der berühmtesten Anwendungen in diesem Gebiet.^[65] Die Synthese der dafür benötigten Arylborverbindungen kann unter anderem durch eine *Miyaura*-Borylierung von Arylhalogeniden erreicht werden.^[66] Die unerlässliche Präfunktionalisierung des Aromaten bringt jedoch Nachteile für Anwendungen dieser Synthesemethode mit sich. Vielmehr sind Synthesen von Arylborverbindungen, die in einem Schritt verlaufen, wünschenswert. *Chen et al.*^[67] entdeckten, dass 0.5 mol% des Cp*Rh(η^4 -C₆Me₆)-Katalysators ausreichen, um unter C–H Aktivierung die Reaktion zwischen Bispinakolatodiboran (B₂pin₂) und Benzol zur borylierten Verbindung **107** mit einer Ausbeute von 82%, was einer Wechselzahl (TON) von 328 entspricht, zu katalysieren. In der Chemie gibt die TON an, wie viel mol Substrat durch ein mol Katalysator umgesetzt werden, bevor dieser deaktiviert wird. Weitere Alkyl-, Alkoxy-, Amid-, Amin-, Ester- und Halogen-substituierte Benzole konnten unter vergleichbaren Bedingungen von *Cho et al.*^[68] zu regioisomeren Arylborverbindungen umgesetzt werden. Gleichermaßen ist auch Cp*Ir(PMe₃)(H)(Bpin) in der Lage Arylverbindungen zu borylieren, aber von *Iverson et al.* wurden im Vergleich zu Cp*Rh(η^4 -C₆Me₆) niedrigere Ausbeuten und schlechtere TONs beobachtet.^[69] Aktivere Katalysatoren für die Borylierung wurden durch die Kombination von unterschiedlichen Iridium-Vorläufern mit Phosphan- oder Stickstoff-basierten Liganden gefunden. *Cho et al.*^[70] zeigten, dass bei einem 2:1-Verhältnis von Trimethylphosphan mit (1,5-Cyclooctadien)- η^5 -indenyliridium [(Ind)Ir(COD)] oder bei einem 1:1-Verhältnis von 1,2-Bis(diphenylphosphan)ethan (dppe, **108a**) oder 1,2-Bis(dimethylphosphan)ethan (dmpe, **108b**) als Liganden mit (Ind)Ir(COD) die Aktivität von Iridium-Katalysatoren in der Borylierung von aromatischen Verbindungen wesentlich gesteigert werden kann. Dadurch wurden mit Pinakolboran (HBpin) neben Benzol eine Reihe von Halogen-, Alkoxy-, und Ester-substituierte Aromaten in Ausbeuten von 60-95% boryliert (Schema 27).



Schema 27: Borylierung von Benzol mit einem Cp*Rh- oder Ir-Phosphan-Katalysator.^[67, 70]

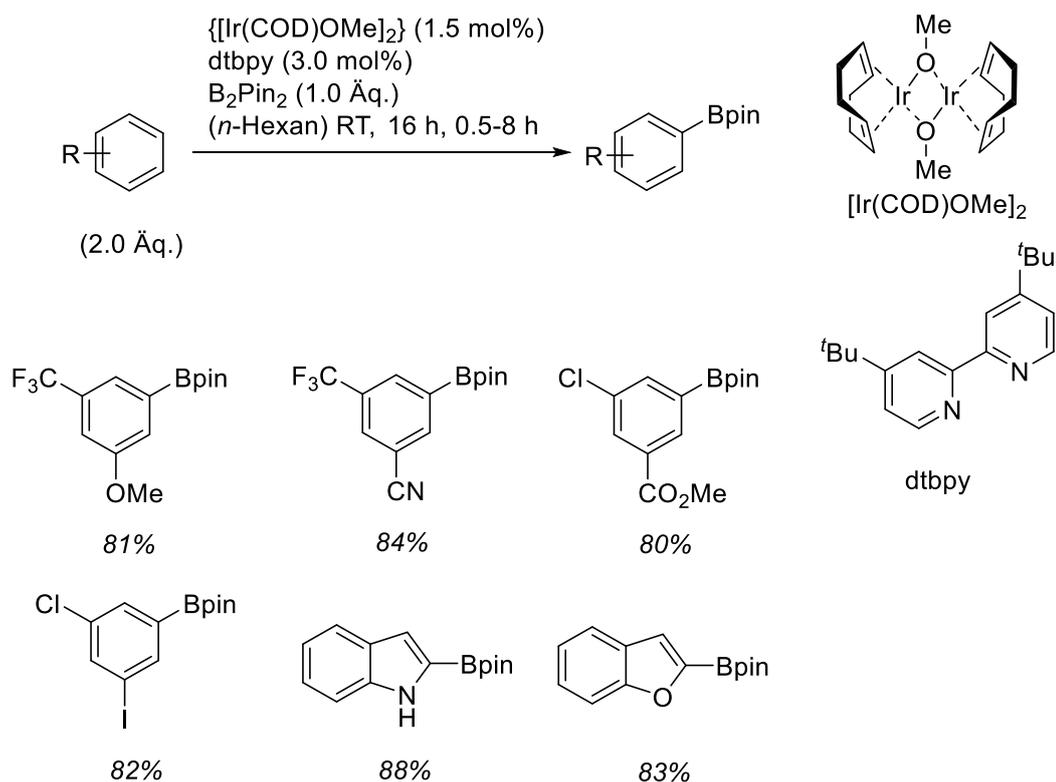
Als meistens noch effektiver zeichneten sich Iridiumkomplexe mit 2,2'-Bipyridin (bpy) oder 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin (dtbpy) aus, die von *Ishiyama et al.*^[71] ab dem Jahre 2002 veröffentlicht wurden. Anfänglich wurden mit Bis(1,5-cyclooctadien)diiridium(I)dichlorid $\{[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2\}$ und bpy eine weite Anzahl von Alkyl-, Alkoxy-, und Halogen-substituierten Benzolen bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ mit Ausbeuten von 58-95% umgesetzt. Neben B_2pin_2 konnte auch HBpin eingesetzt werden. Die Funktionalisierung erfolgt an der acidesten und nucleophilsten C–H Bindung des Aromaten, die aber auch durch sterische Faktoren beeinflusst wird. So wurde für einfach substituierte Benzole die Bildung eines Regioisomerengemisches beobachtet, wobei das *o*-borylierte Produkt gar nicht oder kaum gebildet wurde (Schema 28).



Schema 28: Ir-katalysierte Borylierung von Benzolderivaten mit 2,2'-Bipyridin als Ligand.

Bei niedrigeren Temperaturen bewährte sich ein Katalysatorsystem aus dem (1,5-Cyclooctadien)methoxyiridium(I)dimer $\{[\text{Ir}(\text{COD})(\text{OMe})]_2\}$ und dtbpy. So gelang es *Ishiyama et al.*^[72] Borylierungen bei Raumtemperatur in dem unpolaren Lösungsmittel

n-Hexan durchzuführen. Die Verwendung von polareren, koordinierenden Lösungsmitteln [Dimethylether, *N,N*-Dimethylformamid (DMF)] führte zu einer erheblich gesteigerten Reaktionszeit. Neben der erneuten Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen wie Alkoxiden, Estern, Halogenen und Nitrilen wurde auch die Bildung von borylierten Heteroaromaten, wie Indol, Benzothiophen und Benzofuran erreicht. Generell erfolgte die Borylierung mit elektronenarmen Aromaten besser als mit elektronenreichen Aromaten (Schema 29).



Schema 29: Iridium-katalysierte Borylierungen bei Raumtemperatur.

Die Borylierung von Heteroaromaten wurde in einigen weiteren Veröffentlichungen von *Ishiyama et al.*^[73] und *Mkhalid et al.*^[74] thematisiert. Gleichzeitig evaluierten sie auch den Einfluss von Substituenten am bpy-Liganden. Während elektronenschiebende Substituenten wie Methyl oder Methoxy in 4,4'- oder 5,5'-Position des bpy-Liganden in Borylierungen gute Ausbeuten lieferten, wurde bei dem Einsatz von 3,3'-Dimethyl-2,2'-bipyridin eine Verminderung der Ausbeuten beobachtet. Begründet wurde dies mit dem Verlust der coplanaren Anordnung der Pyridin-Ringe, die durch die sterische Hinderung der Substituenten in dieser Position hervorgerufen wird. Methylsubstituenten in 6,6'-Position wurden ebenfalls aufgrund der verhinderten Anbindung an den Ir-Vorläufer nicht toleriert. Während akzeptorsubstituierte Liganden (4,4'-Cl₂, 4,4'-NO₂) ebenfalls keinen Umsatz zeigten, erwiesen sich donorsubstituierte Liganden [4,4'-(NMe₂)₂, 4,4'-(OMe)₂] als höchst effektiv.^[72] Der Mechanismus der Borylierung von Arylverbindungen unter Iridium- und bpy-Katalyse ist in

Abbildung 10 zeigt. Aus dem Ir-Vorläufer, dem bpy-Liganden und B₂pin₂ wird nach einer kurzen Induktionsperiode der im Ruhezustand (*resting state*) vorliegende [Ir(COD)(bpy)(Bpin)₃]-Komplex (**XI**) gebildet. Dieser geht nach der Dissoziation des Cyclooctadien (COD) Liganden in die katalytisch aktive Iridium(I)-Spezies (**XII**) über, welche in einer oxidativen Addition unter C–H Bindungsbruch (geschwindigkeitsbestimmender Schritt) mit dem Substrat-Molekül zum Iridium(V)-Komplex (**XIII**) reagiert. Die reduktive Eliminierung der borylierten Arylverbindung generiert den Komplex **XIV**, der anschließend nach einem Ligandenaustausch mit B₂pin₂ einen weiteren Katalysezyklus durchlaufen kann. Ein Verlauf des Mechanismus über Iridium(I)/Iridium(III)-Zustände wurde von *Boller et al.* mittels ¹H-NMR Studien ausgeschlossen.^[75]

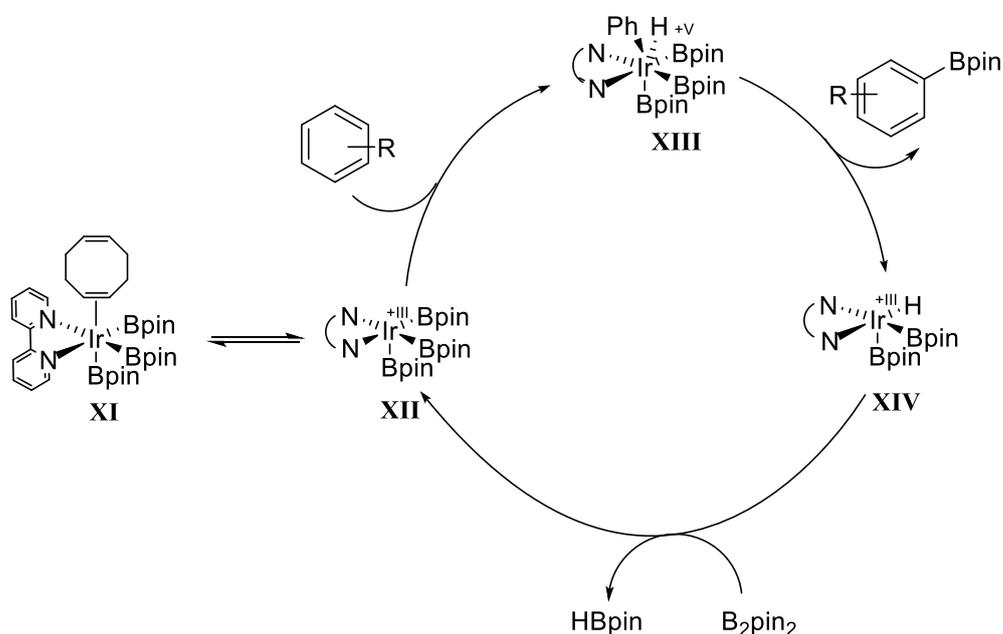
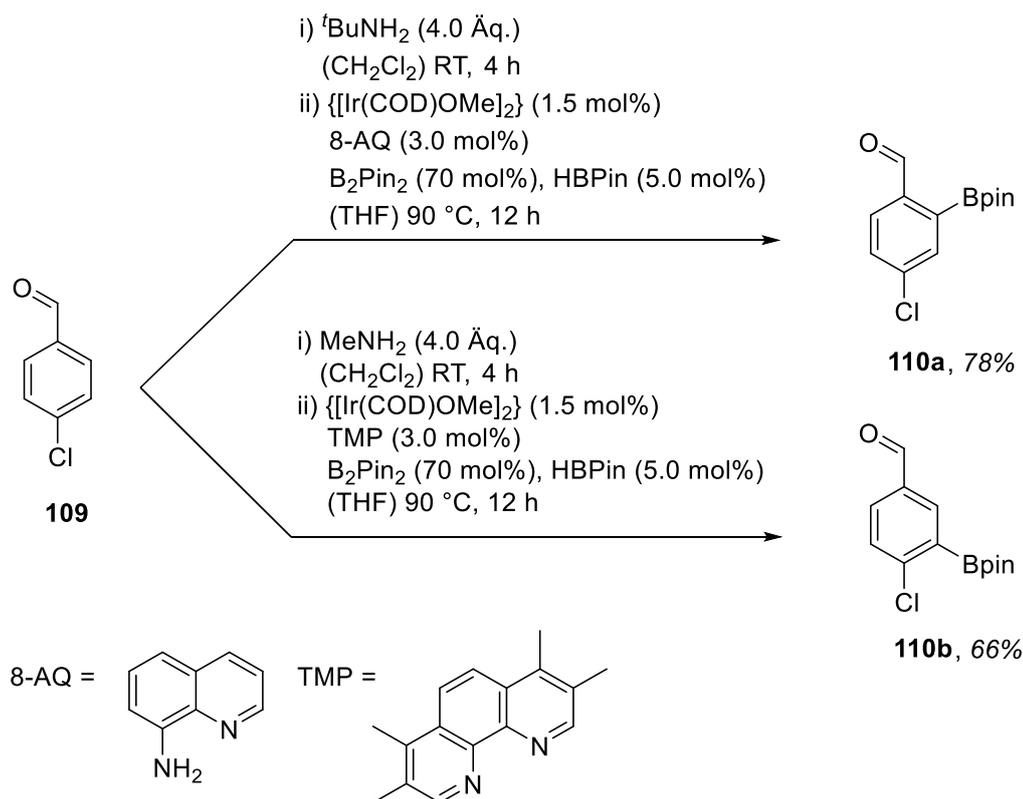


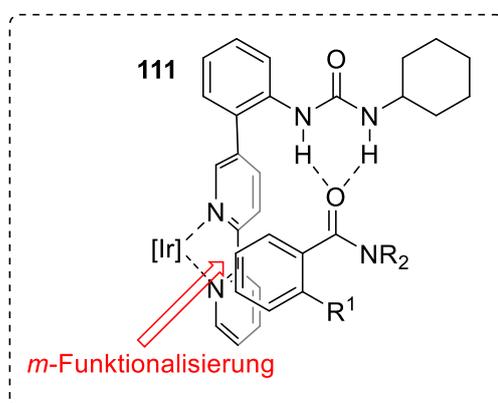
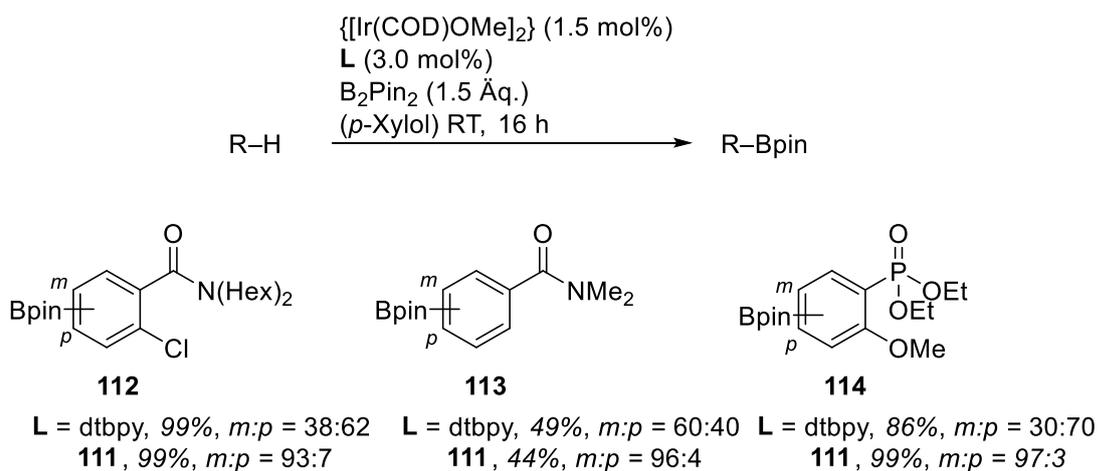
Abbildung 10: Von *Boller et al.*^[75a] beschriebener Mechanismus für die Borylierung von Arylverbindungen unter Ir/bpy-Katalyse.

Die selektive *o*-Borylierung von Aromaten wurde erstmals 2008 von *Boebel et al.*^[76] mit benzylichem Dimethylhydrosilyl als dirigierender Gruppe erreicht. Hingegen konnten *Bisht et al.*^[77] über die Installation einer temporären Gruppe, die sterische Wechselwirkungen im Komplex während der Katalyse hervorruft, selektiv substituierte Benzaldehyde in *o*- oder *m*-Position borylieren. Hierzu wurde aus Benzaldehyden, wie **109**, das entsprechende *tert*-Butyl- oder Methyl-Imin hergestellt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels in einer Iridium-katalysierten Borylierung mit 8-Aminochinolin (8-AQ) oder 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthrolin (TMP) als Ligand und anschließender Hydrolyse des Imins, wurde dieser selektiv in das *o*- oder *m*-Produkt umgesetzt (Schema 30).



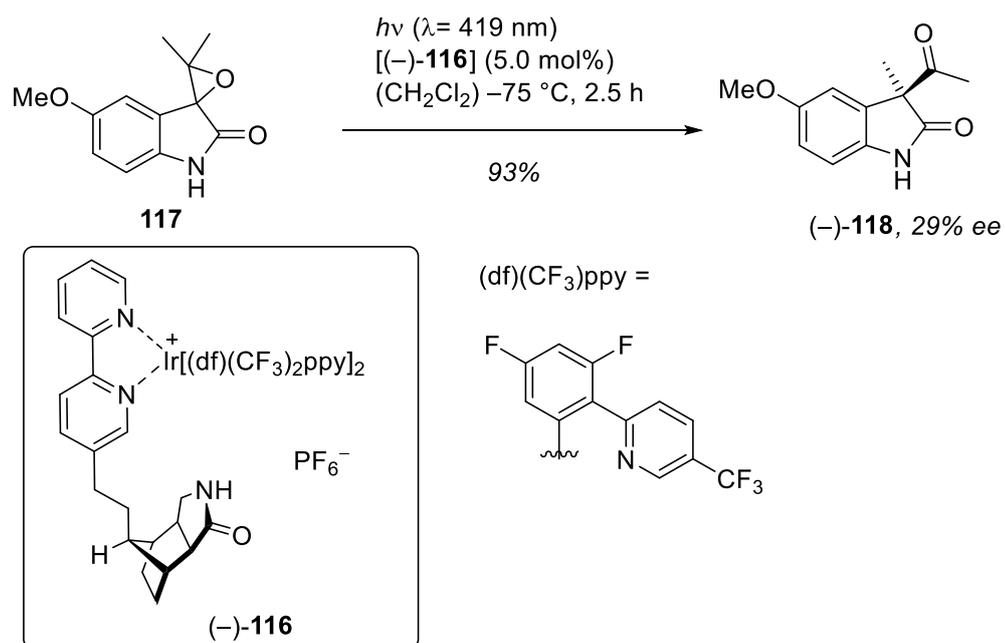
Schema 30: Ligand-abhängige *o*- oder *m*-selektive Ir-katalysierte Borylierung von 4-Chlorbenzaldehyd (**109**) nach *Bisht et al.*^[77]

Wechselwirkungen über Wasserstoffbrückenbindungen machten sich *Kuninobu et al.* bei der selektiven *m*-Borylierung von Aromaten zu Nutze.^[78] Über die Entwicklung eines Bipyridin-Harnstoff-Liganden **111**, der einerseits in der Lage ist an das katalytisch aktive Iridium und andererseits an ein Substrat mit einem Donor-Motiv für Wasserstoffbrückenbindungen zu binden, konnten sie selektiv die *m*-C–H Bindung in räumliche Nähe zum Metallzentrum bringen. Die Katalysen wurden mit 1.5 mol% an $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$, 3.0 mol% des Liganden **111**, und 1.5 Äquivalenten von B_2pin_2 in *p*-Xylol als unpolares Lösungsmittel durchgeführt. Während die Katalysen mit dtbpy als Ligand nahezu äquimolare Mischungen an *o*- und *m*-borylierten Produkten produzierten, wurden mit dem Liganden **111** die *m*-Produkte in einem erhöhten Anteil gefunden. Essentiell für die Selektivität war unter anderem auch die *o*-Phenylen-Verbindungseinheit, der die Verknüpfung zwischen dem bpy-Liganden und der Harnstoff-Einheit bewerkstelligt. Eine Acetylen- oder Methylengruppe als Verbindungseinheit wurde von der Reaktion nicht toleriert. Weiterhin weist die Reaktion mit Halogen-, Alkyl-, Alkoxy-, Ester- und Phenyl-Substituenten am Aromaten, oder dem alternativen Einsatz von Phosphonaten als Wasserstoffbrückenbindungs-Donoren, eine weite Substratbreite auf (Schema 31).



Schema 31: Über Wasserbrückenbindungen induzierte *m*-selektive Ir-katalysierte Borylierung von Aromaten
 nach *Kuninobu et al.*^[78]

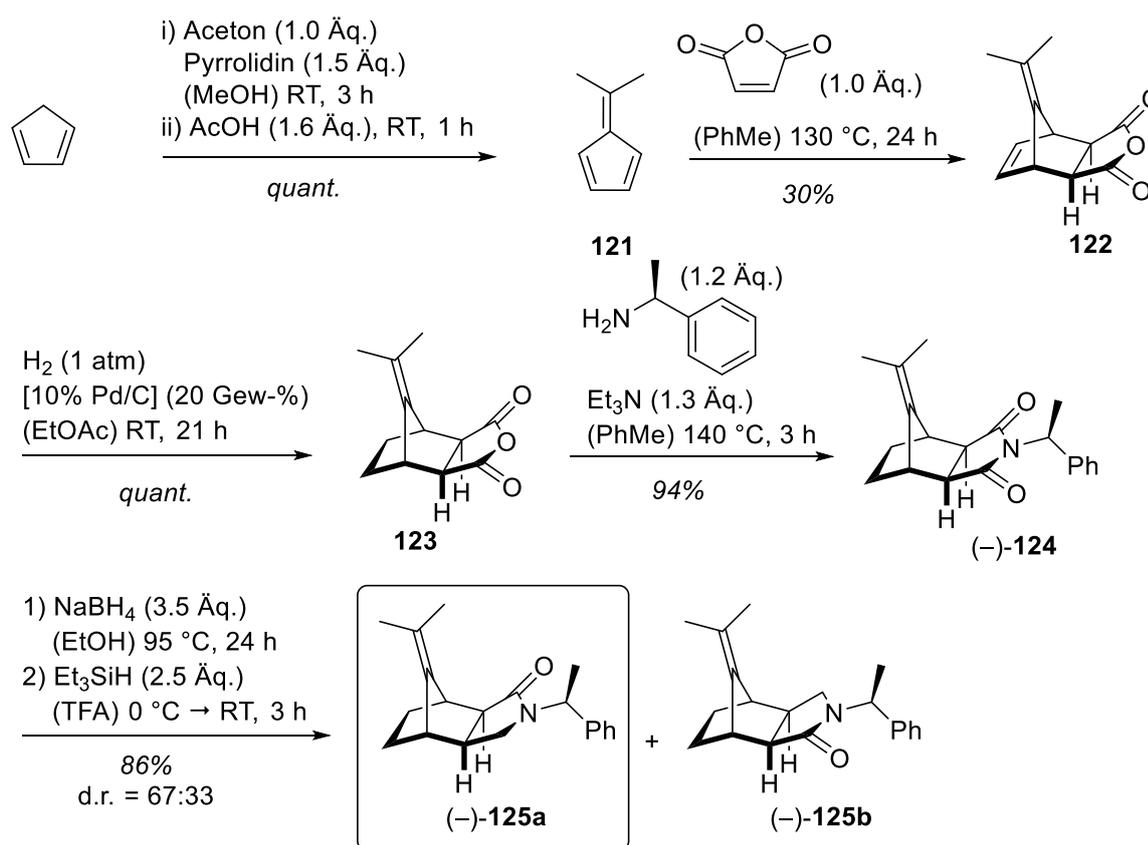
Durch die Verknüpfung eines 5-Brom-2,2'-Bipyridin Liganden (**115**) mit dem Templat (+)-**11** wurde ein supramolekularer photoaktiver Iridium-Katalysator (–)-**116** durch *Böhm*^[79] entwickelt und erfolgreich in einer photochemischen Umlagerung des Epoxids **117** getestet. Dabei wurden Ausbeuten von 93% und Enantioselektivitäten von bis zu 29% *ee* an (–)-**118** erreicht (Schema 32). Daher lag es nahe ebenfalls einen Templat-gekoppelten bpy- oder dtbpy-Liganden zur Anwendung in chiralen Iridium-katalysierten Borylierungen zu synthetisieren.



Schema 32: Photochemische Umlagerung des Epoxids **117** mit dem chiralen Ir-Photokatalysator (-)-**116**.^[79]

3.1.2. Synthese der bifunktionellen Liganden

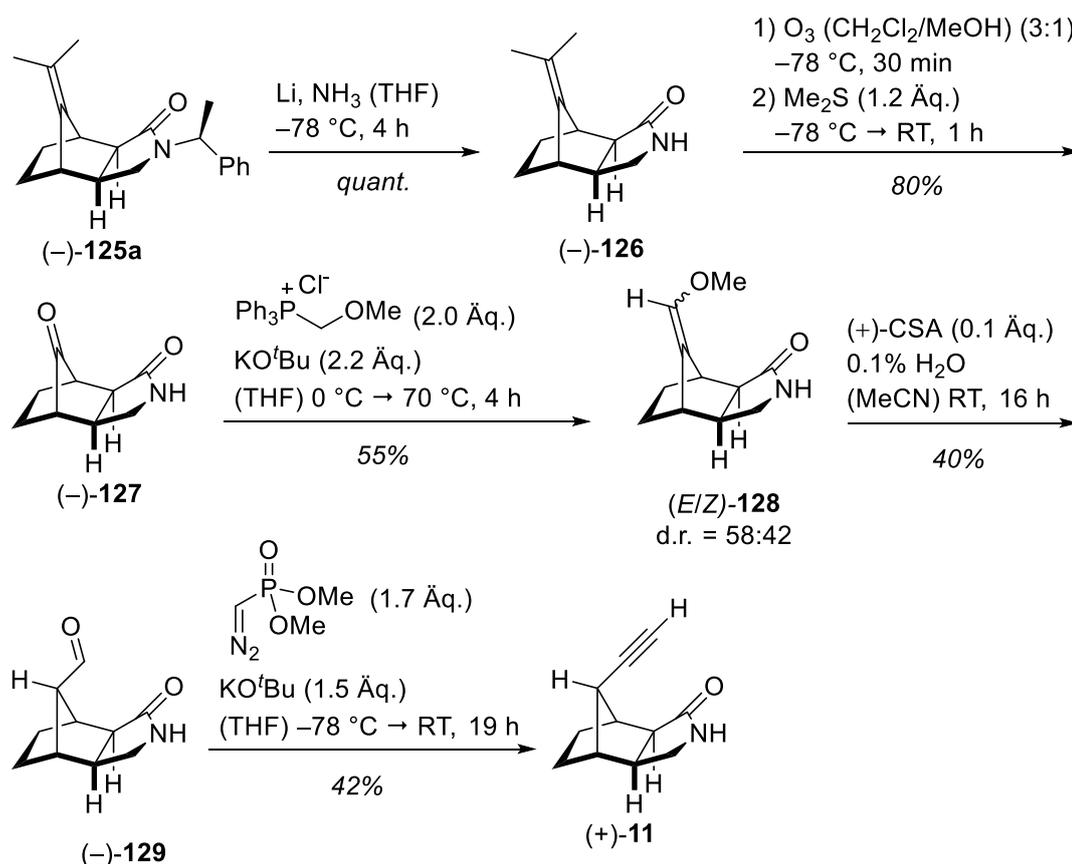
In erster Linie wurde zur Synthese des Templat-gekoppelten bpy (–)-**119** oder dtbpy Liganden (–)-**120** (vgl. Schema 35 und 36), die in chiralen Iridium-katalysierten Borylierungen Anwendung finden sollten, das auf dem Octahydromethanoisindolon-Grundgerüst basierende Templat (+)-**11** hergestellt (Schema 34). Basierend auf der von *Berthold*^[13] entwickelten Syntheseroute wurden im ersten Schritt Aceton und Cyclopentadien (Cp) in einer *Knoevenagel*-Kondensation,^[80] bei der Pyrrolidin als Organokatalysator fungiert, zu 6,6-Dimethylfulven (**121**) verknüpft. Dieses wurde mit Maleinsäureanhydrid in einer *Diels-Alder*-Reaktion^[81] in einer Ausbeute von 30% ausschließlich zum *exo*-Produkt **122** umgesetzt, welches dann, quantitativ und selektiv, an der leichter zugänglichen, sterisch weniger gehinderten Doppelbindung zur Verbindung **123** hydriert wurde. Die darauffolgende Einführung der chiralen 1-(–)-Phenylethylgruppe über die Bildung des Imids (–)-**124** ermöglichte anschließend eine Trennung der Diastereomere, die aus der nicht stereoselektiven Reduktion hervorgehen.



Schema 33: Synthese der Diastereomere (–)-**125a** und (–)-**125b**.

Die Reduktion erfolgte in zwei Schritten, wobei zuerst mit Natriumborhydrid das Hemiaminal gebildet und dieses ohne weitere Aufreinigung mit Triethylsilan in Trifluoressigsäure in die diastereomeren Verbindungen (–)-**125a** und (–)-**125b** überführt wurde. Nach einer säulenchromatographischen Auftrennung konnten die Diastereomere (–)-**125a** und (–)-**125b** in

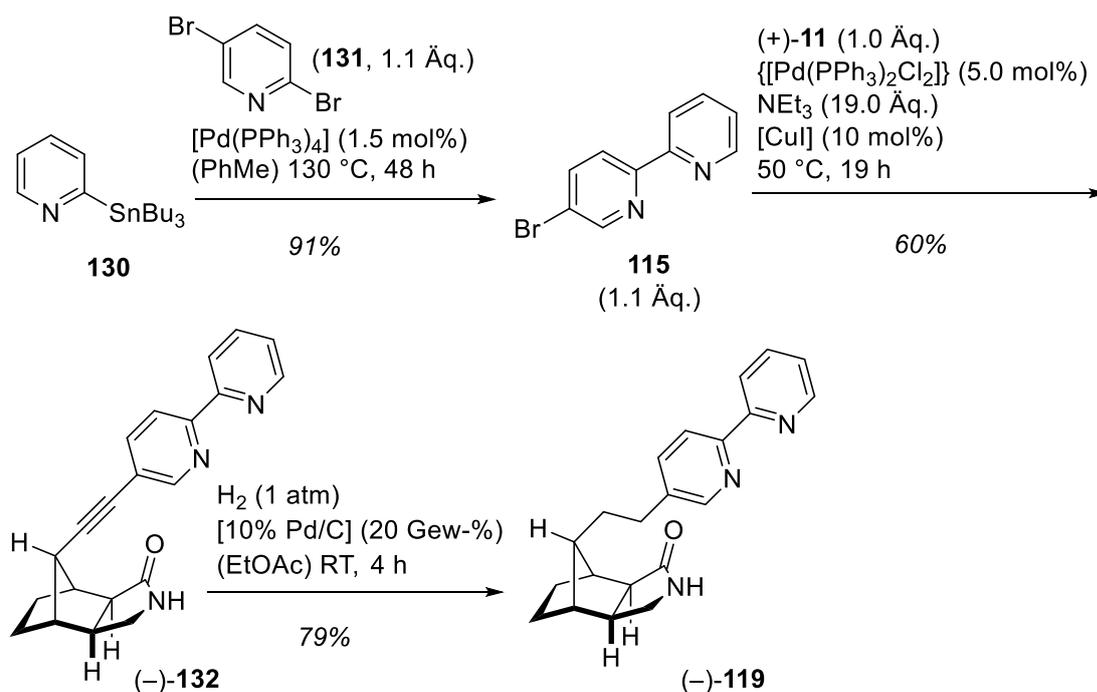
einer Gesamtausbeute von 86% und einem Verhältnis von 67:33 erhalten werden. Für die weitere Synthese des Templats (+)-**11** wurde das bevorzugt gebildete Diastereomer (-)-**125a**, welches in einem Diastereomerenüberschuss von 98% *de* vorlag, unter den Bedingungen einer *Birch*-Reduktion entschützt.^[82] Nach der quantitativen Abspaltung der Schutzgruppe wurde das enantiomerenreine Produkt (-)-**126** über eine Ozonolyse^[83] der Doppelbindung zu 80% in das Diketon (-)-**127** überführt, welches dann nach einer von *Frost*^[84] optimierten Synthesevorschrift in einer *Wittig*-Reaktion^[85] mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid umgesetzt wurde. Der Enolether **128** wurde in einer Ausbeute von 55% als *E/Z*-Isomergemisch mit einem Verhältnis von 58:42 erhalten. Nach der säurekatalysierten Hydrolyse mit (+)-Camphersulfonsäure [(+)-CSA] wurde der *endo*-Aldehyd (-)-**129** in einer Ausbeute von 40% hergestellt. Der instabile, epimerisierungsanfällige Aldehyd (-)-**129** wurde anschließend direkt in der finalen *Seyferth-Gilbert*-Homologisierung^[86] mit dem *Seyferth-Gilbert*-Reagenz^[87] zu 42% in das gewünschte Alkin (+)-**11** überführt (Schema 34).



Schema 34: Synthese des Templats (+)-**11** ausgehend vom Amid (-)-**125a**.

Das terminale Alkin (+)-**11** sollte daraufhin mittels einer *Sonogashira*-Kreuzkupplung mit dem Brom-substituierten Bipyridin **115** gekoppelt werden. Hierzu wurden 2-(Tributylstannyl)pyridin (**130**) und 2,5-Dibrompyridin (**131**) in einer *Stille*-Kreuzkupplung in einer Ausbeute von 91% zum gewünschten 5-Brom-2,2'-bipyridin^[88] (**115**) umgesetzt. Anschließend wurde das

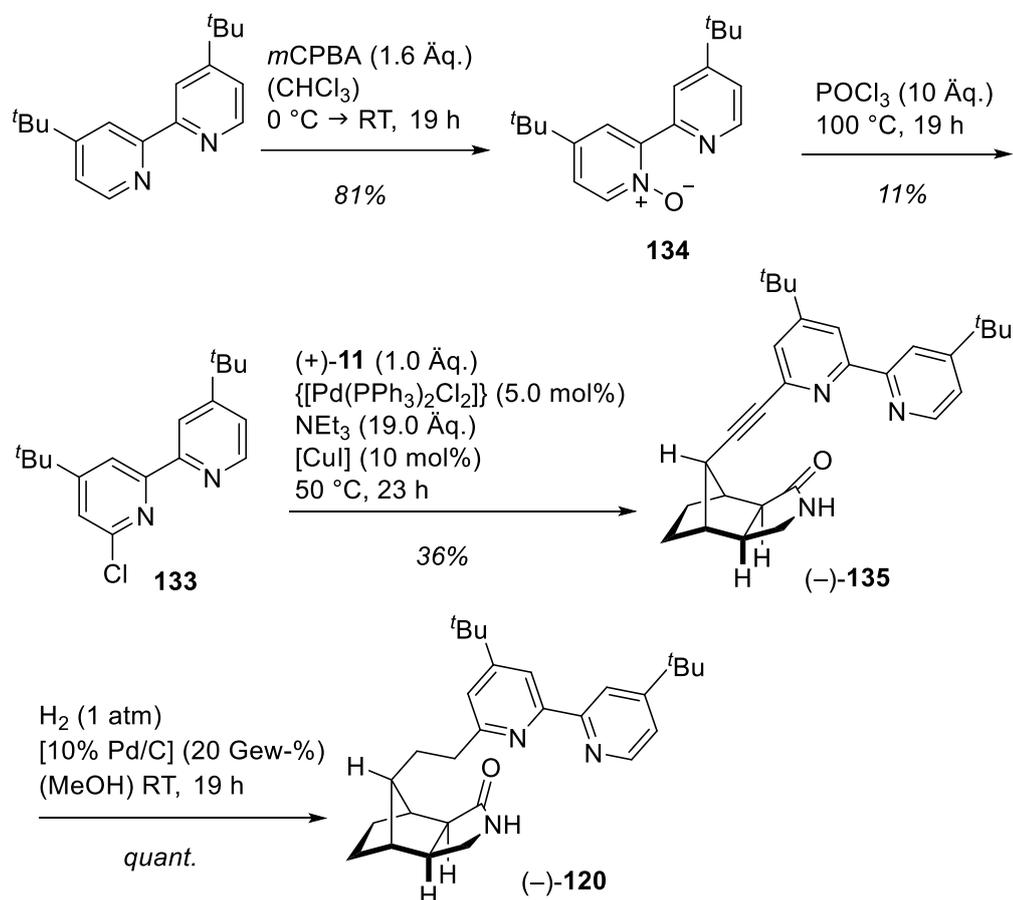
Bipyridin **115** nach einer von Voss^[89] entwickelten Methode über eine *Sonogashira*-Kreuzkupplung mit dem Templat (+)-**11** verknüpft. Aufgrund der ungewünschten Koordinationsmöglichkeit des Iridiums an die Acetylen-Gruppe des Liganden (–)-**132** wurde dieser, über eine in quantitativer Ausbeute verlaufende Hydrierung, in den Liganden (–)-**119** überführt, der als Verknüpfung zwischen dem Templat (+)-**11** und der bpy-Einheit eine Ethylen-Gruppe aufweist (Schema 35).



Schema 35: Synthese des 5-Templat-gekoppelten Bipyridins (–)-**119**.

Da, wie bereits in Kapitel 3.1.1 aufgeführt, in vielen Iridium-katalysierten Borylierungen auch der Ligand dtbpy Einsatz findet, sollte gleichermaßen eine auf diesem Liganden basierende Templat-verknüpfte Verbindung (–)-**120** hergestellt werden. Zu diesem Zweck wurde der 6-Chlor-substituierte Ligand **133** aus dtbpy nach einer von Lilio *et al.*^[90] entwickelten zweistufigen Synthese gewonnen. Im ersten Schritt erfolgte die Oxidation von dtbpy mit *m*-Chlorperbenzoesäure in einer Ausbeute von 81% zu dem entsprechenden mono-*N*-Oxid **134**. Dieses wurde in einer Ausbeute von 11% in Phosphoroxytrichlorid in das 6-Chlor-substituierte Di-*tert*-butylbipyridin **133** überführt, welches ebenfalls in einer *Sonogashira*-Kreuzkupplung mit dem Templat (+)-**11** zur Verbindung (–)-**135** gekoppelt wurde. Die Reaktion verlief im Vergleich zur Verknüpfung zum Liganden (–)-**132** in einer wesentlich niedrigeren Ausbeute (36%). Ursächlich dafür könnte sowohl die sterische Hinderung, die durch den *tert*-Butyl-Substituenten hervorgerufen wird, oder die geringere Reaktivität des Chlor-Substituenten in der Kreuzkupplungsreaktion sein. Die Verwendung eines 6-Brom-substituierten Di-*tert*-butylbipyridins, welches über die Reaktion des mono-*N*-Oxids **134** mit Phosphoroxytribromid

gewonnen werden könnte, würde möglicherweise eine höhere Ausbeute in der Kreuzkupplungsreaktion bewirken. Die anschließende Hydrierung zum 6-Templatgekoppelten Di-*tert*-butylbipyridin-Liganden (–)-**120** verlief in quantitativer Form (Schema 36).



Schema 36: Synthese des 6-Templat-gekoppelten dtbpy-Liganden (–)-**120**.

Zusätzlich wurde der Ansatz zur Synthese eines 5-substituierten Di-*tert*-butylbipyridin-Liganden (–)-**136** gemacht. Die direkte Bromierung von dtbpy konnte über die in Tabelle 14 aufgeführten Reaktionsbedingungen nicht erreicht werden, weshalb die Synthese über eine *Stille*-Kreuzkupplung von 4-*tert*-Butyl-2-(tributylstannyl)pyridin (**137**) und 2,5-Dibrom-4-*tert*-butylpyridin (**138**) in Betracht gezogen wurde.

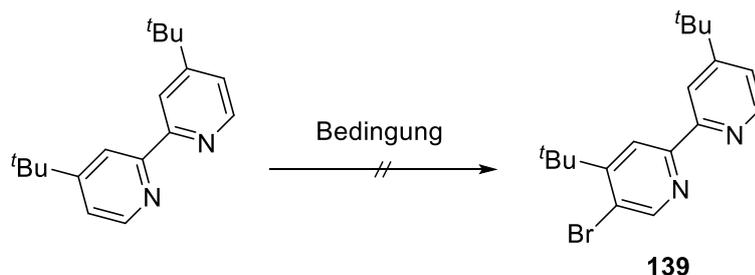


Tabelle 14: Bedingungen, zur versuchten Synthese des 5-Brom-4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridins (**139**) über eine Bromierung von dtbpy.

#	Reagenz (Äq.)	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]
1	KBr (1.2)	H ₂ SO ₄ /HNO ₃ = 2:1	100	19
2	NBS (1.0)	THF	RT	48
3	Br ₂ (2.0), HBr (2.0)	MeOH	170	19

Das hierfür notwendige 2,5-Dibrom-4-*tert*-butylpyridin (**138**) sollte nach einer Vorschrift basierend auf den Arbeiten von *Xiao et al.*^[91] über die Reaktionssequenz einer *Tschitschibabin*-Reaktion und zweistufigen Bromierung aus 4-*tert*-Butylpyridin (**140**) erhalten werden (Tabelle 15). Die Bromierung des aus der *Tschitschibabin*-Reaktion in einer Ausbeute von 19% erhaltenen 2-Amino-4-*tert*-butylpyridin (**141**) konnte jedoch über die in Tabelle 15 aufgeführten Bedingungen nicht vollzogen werden. Als elektrophile Brom-Reagenzien wurden neben *N*-Bromsuccinimid (NBS) und 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydanthoin (DBDMH) auch elementares Brom eingesetzt. Der Misserfolg der Bromierung könnte durch den sterischen Anspruch der *tert*-Butylgruppe verursacht werden, die die für die elektrophile Substitution aktivierteste Position des Aromaten blockiert. Es wurde aber auch nicht die Bildung einer anderen regioisomeren Verbindung beobachtet. In allen Fällen konnte das Ausgangsmaterial zurück isoliert werden.

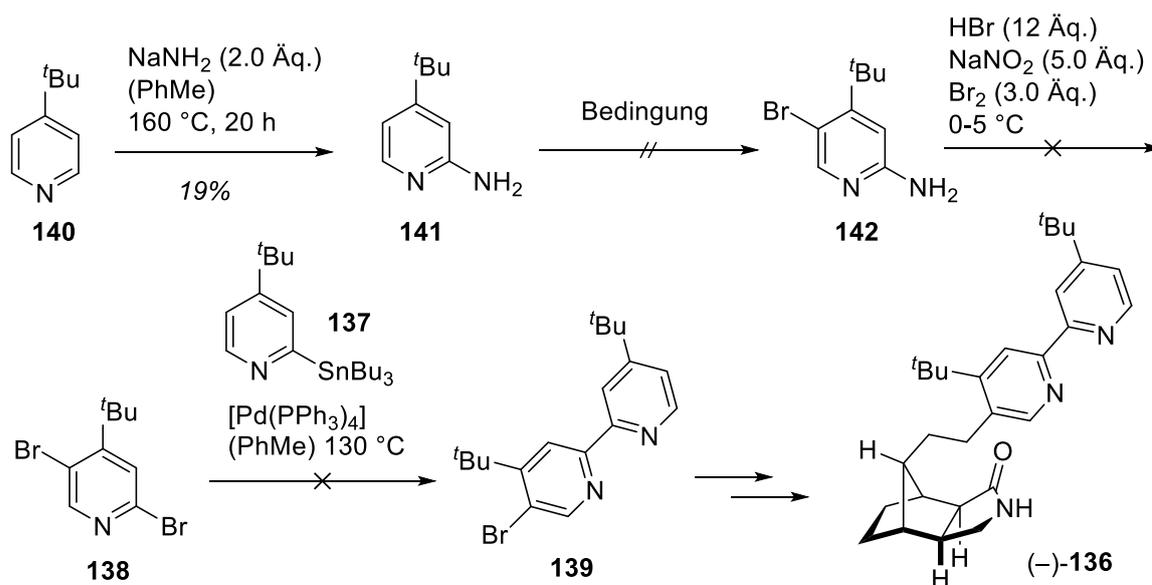
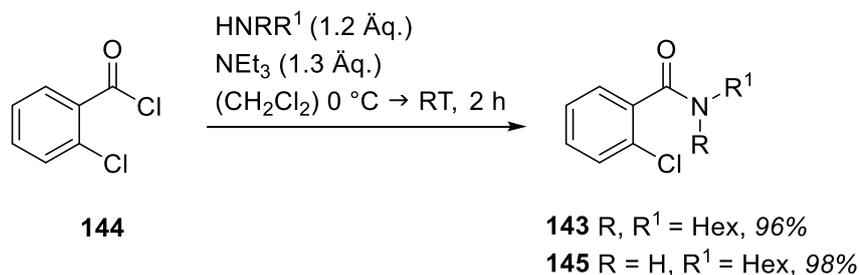


Tabelle 15: Geplante Syntheseroute zur Synthese des 5-Brom-4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridins (**139**) über eine finale *Stille*-Kreuzkupplung und die Bedingungen die zur versuchten Bromierung von Verbindung **141** eingesetzt wurden (/ = oder).

#	Reagenz (Äq.)	LM	T [°C]	t [h]
1	DBDMH (1.0)	CH ₂ Cl ₂	- 40	19
2	NBS (1.1)	CH ₂ Cl ₂ /THF/MeCN	RT	24
3	NBS (1.1), AcOH (1.0)	THF	0 °C → RT	24
4	H ₂ O ₂ (2.0 Äq.)	HBr	70	19
5	Br ₂ (1.0 Äq.)	AcOH	RT	19

3.1.3. Synthese der Substrate

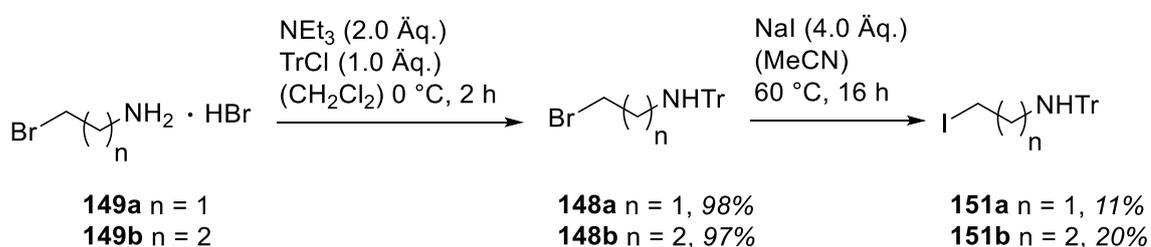
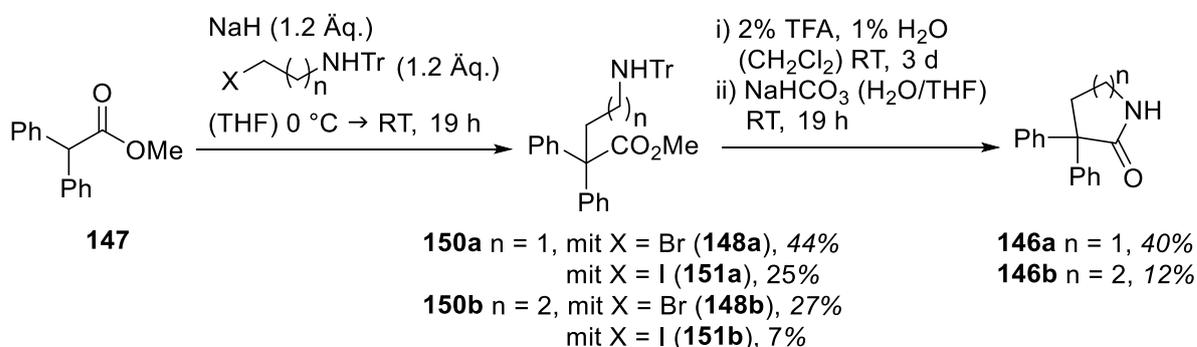
Zum besseren Verständnis der Iridium-katalysierten Borylierung wurde ein in der Literatur bereits erfolgreich in Katalysen eingesetztes Testsubstrat hergestellt. Hierfür wurde das von *Kuninobu et al.*^[78] in die entsprechenden borylierten regioisomeren Produkte umgesetzte 2-Chlor-*N,N*-dihexylbenzamid (**143**) gewählt, dessen Synthese aus der basenkatalysierten nucleophilen Substitution von 2-Chlorbenzoylchlorid (**144**) mit Dihexylamin erfolgte (Schema 37). Da sich zu diesem Zeitpunkt des Projektes in der Literatur keine Beispiele zur Borylierung von aromatischen Verbindungen, die eine Amid-Funktionalität tragen vorfinden,^[92] wurde, basierend auf der Struktur des Testsubstrats, Verbindung **145** synthetisiert. Die Reaktivität der Verbindung in den katalytischen Umsetzungen sollte durch das freie Amid-Proton nicht wesentlich herabgesenkt werden, da sich sonst die Anwendung von Substraten mit dem für die Anbindung an das Templat (+)-**11** geeigneten Lactam-Bindungsmotiv in den Katalysen als problematisch erweisen könnte. Das Benzamid **145** wurde vergleichbar mit einer Ausbeute von 98% aus 2-Chlorbenzoylchlorid (**144**) und Hexylamin gewonnen (Schema 37).



Schema 37: Synthese von Verbindung **143** und **145** aus dem Säurechlorid **144**.

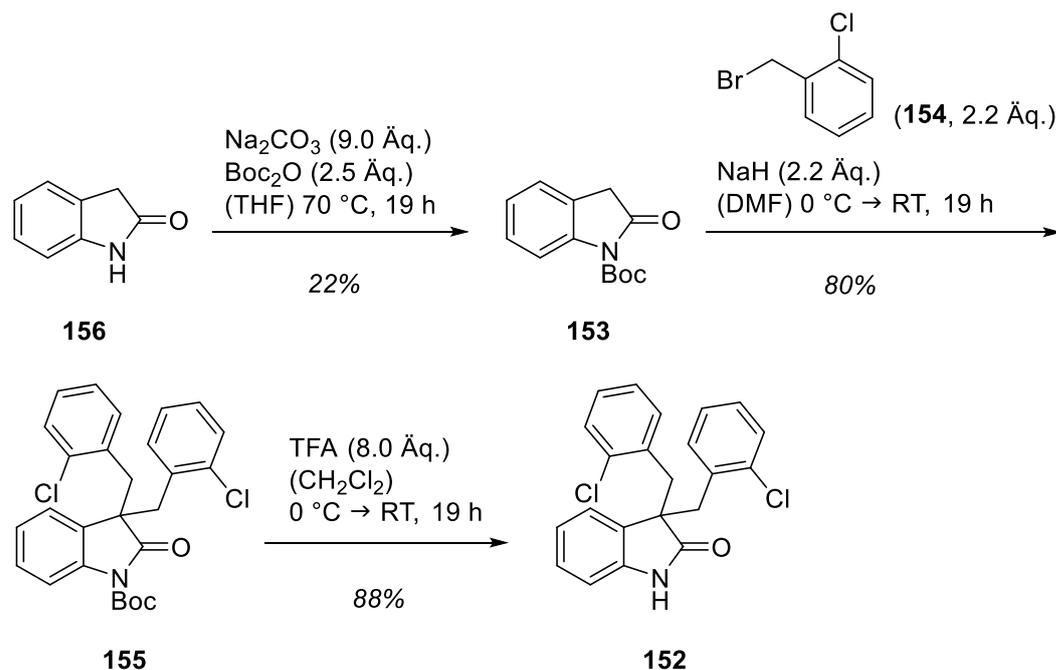
Um chirale Iridium-katalysierte Borylierungen mit den auf dem Templat-basierenden Liganden (–)-**119** und (–)-**120** durchführen zu können, bedurfte es einiger Substrate die enantiotopie aromatische Gruppen besitzen. Gegeben ist dies in 3,3-Diphenylpyrrolidin-2-on (**146a**) und 3,3-Diphenylpiperidin-2-on (**146b**), deren α -Kohlenstoff-Atome ein prostereogenes Zentrum bilden (Schema 38). Durch selektive Funktionalisierung eines Phenyl-Substituenten würde ein Stereozentrum hervorgehen. Zu Beginn der Synthese der cyclischen Lactam-Verbindungen **146** wurde eine Enolat-Alkylierung von Methyl-diphenylacetat (**147**) mit den entsprechenden Trityl-geschützten Bromalkylaminen **148**, die aus der Schützung der Bromalkylaminhydrobromide **149** hervorgingen, durchgeführt. Diese verlief in einer Ausbeute von 44% für Verbindung **150a** und 27% für Verbindung **150b**. Die Ausbeuten konnten durch die Verwendung der Iodalkylamine **151** als potentiell stärkere Elektrophile, die über eine *Finkelstein*-Reaktion aus den entsprechenden Bromalkylaminen erhalten wurden, nicht gesteigert werden. Die

Cyclisierung zum Lactam konnte über eine Entschützung des Amins mit katalytischen Mengen an Trifluoressigsäure und anschließender Basifizierung mit Natriumhydrogencarbonat, in Ausbeuten von 40% für das Pyrrolidinon **146a** und 12% für das Piperidinon **146b**, erreicht werden.



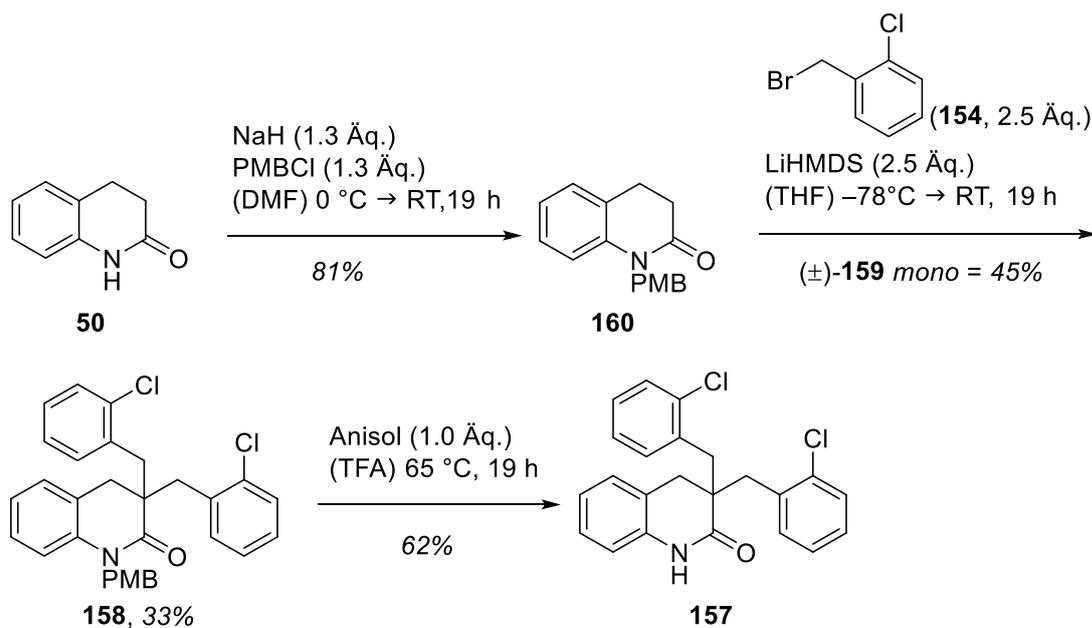
Schema 38: Synthese der cyclischen prosterogenen Lactame **146** sowie der Halogenalkylamin-Verbindungen.

Ein weiteres denkbare Substrat ist 3,3-Bis(2-chlorbenzyl)indolin-2-on (**152**). Durch den Chlor-Substituenten am enantiotopen Aromaten sollten die C–H Bindungen im Vergleich zum Aromaten des 2-Oxindols gegenüber einer Iridium-kataysierten Borylierung aktiviert werden. Angelehnt an die Arbeiten von Harrowven *et al.*^[93] und Frost^[15] wurde zur Darstellung des prosterogenen Substrats **152** zuerst in einer Ausbeute von 80% das *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc) geschützte 2-Oxindol (**153**) über eine Enolat-Alkylierung mit dem Elektrophil 1-Brommethyl-2-chlorbenzol (**154**), zu dem geschützten Oxindol **155** umgesetzt. Die nachfolgende Entschützung mit Trifluoressigsäure zum gewünschten Substrat **152** konnte zu 88% erreicht werden (Schema 39).



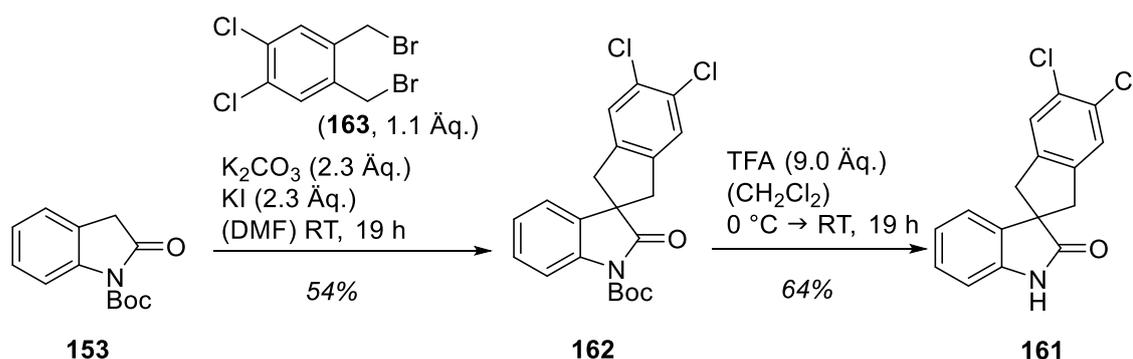
Schema 39: Synthese von 3,3-Bis(2-chlorbenzyl)indolin-2-on (**152**) ausgehend von 2-Oxindol (**156**).

Vergleichbar zu Verbindung **152** wurde auch das auf einem 3,4-Dihydrochinolinon-Grundgerüst basierende Substrat **157** hergestellt. Die Synthese erfolgte über ein vergleichbares Prinzip unter von *Gicquel* optimierten Reaktionsbedingungen.^[94] Zuerst wurde zur Vorbereitung auf die Enolat-Alkylierung das 3,4-Dihydrochinolin-2(1*H*)-on (**50**) in einer Ausbeute von 81% mit 4-Methoxybenzylchlorid (PMBCl) geschützt und anschließend mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (LiHMDS) als Base mit dem Bromid **154** umgesetzt.



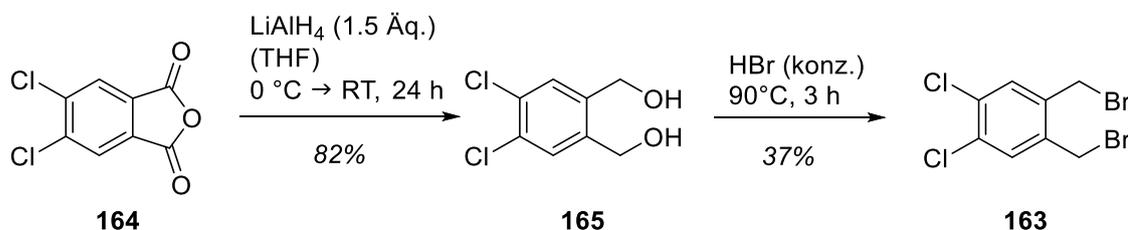
Schema 40: Darstellung von 3,3-Bis(2-chlorbenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1*H*)-on (**157**).

Neben 33% des gewünschten zweifach alkylierten Produkts **158** wurde die *mono*-alkylierte Verbindung (\pm)-**159** in einer Ausbeute von 45% als Hauptprodukt erhalten. Diese sollte später Anwendung in kinetischen Racematspaltungen finden (Kapitel 3.2). Die finale Entschützung von **158** mit Anisol in Trifluoressigsäure lieferte die prostereogene Verbindung **157** in einer Ausbeute von 62% (Schema 40). Spirocyclische Oxindole als prostereogene Substrate wurden, wie bereits in Kapitel 1 erwähnt, in der chiralen C–H Oxygenierung von *Frost* etabliert.^[15] Die selektive Funktionalisierung einer aromatischen C–H Bindung benachbart zu einem Chlor-Substituenten wie in Verbindung **161** würde aufgrund der fixierten cyclischen Struktur zur Ausbildung eines Stereozentrums in C3-Position des Oxindols führen. Die Herstellung dieses Substrats erfolgte ebenfalls aus dem Boc-geschützten 2-Oxindol **162**, welches mit Kaliumiodid und Kaliumcarbonat in das Enolat überführt und anschließend vom Elektrophil **163** in einer Ausbeute von 54% abgefangen wurde.^[95] Die Abspaltung der Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure verlief in einer vergleichbaren Ausbeute von 64% (Schema 41).



Schema 41: Herstellung des spirocyclischen Oxindols **161**.^[95]

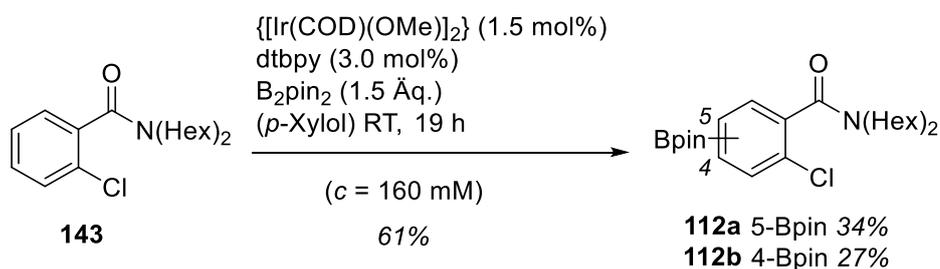
Das für die Synthese des spirocyclischen Oxindols **161** benötigte aromatische Dibromid **163** wurde nach einer Vorschrift von *King* und *Higgins*^[96] über eine Reduktion und anschließende säurekatalysierte elektrophile Substitution aus 4,5-Dichlorphthalsäureanhydrid (**164**) gewonnen (Schema 42).



Schema 42: Zweistufige Synthese von 1,2-Bis(bromomethyl)-4,5-dichlorbenzol (**163**) aus 4,5-Dichlorphthalsäureanhydrid (**164**).^[96]

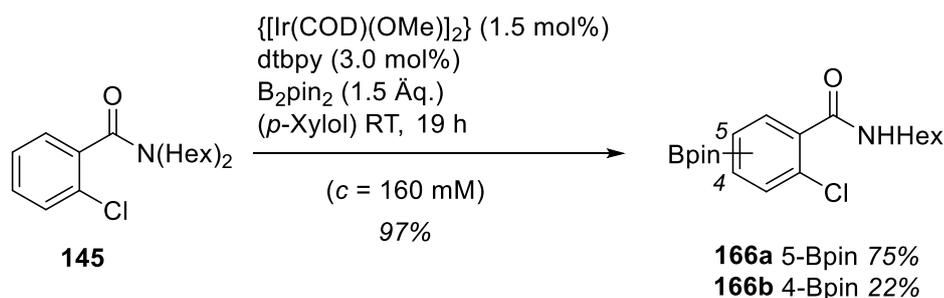
3.1.4. Studien zur katalytischen Borylierung

Zu Beginn der Untersuchungen im Bereich der katalytischen Borylierungen wurden die von *Kuninobu et al.*^[78] eingesetzten Bedingungen adaptiert und auf die Umsetzung des Testsubstrats **143** angewendet. Die Katalyse wurde mit 1.5 mol% an $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$, 3.0 mol% an dtbpy, und 1.5 Äquivalenten von B_2pin_2 in *p*-Xylol als unpolares Lösungsmittel bei Raumtemperatur mit einer Reaktionszeit von 19 Stunden durchgeführt. Die Aufreinigung sowie die Abtrennung vom Katalysator erfolgte über eine Säulenchromatographie, wobei auch in diesem Fall, wie bei den katalytischen Fluorierungen, die Ähnlichkeit zum Elutionsverhalten des Ausgangsmaterials eine Abtrennung des Produktgemisches verhinderte. Die Ausbeutebestimmung erfolgte gleichermaßen über die Auswaage des Edukt-Produkt-Gemisches und der Verhältnisse dieser Verbindungen zueinander, die über die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie ermittelt wurde. Die Borylierung des Testsubstrats **143** erfolgte mit einer Gesamtausbeute von 61%, wobei die C5- oder C4-borylierten Verbindungen in einem Verhältnis von 55:45 auftraten. Während das Regioisomerenverhältnis vergleichbar war, konnte die Literatursausbeute von 99% auch nach mehreren Versuchen nicht reproduziert werden.^[78]



Schema 43: Iridium-katalysierte Borylierung des Testsubstrats **143**.^[78]

Da die zuvor synthetisierten Verbindungen mit dem Lactam-Bindungsmotiv teilweise geringfügige Löslichkeiten in *p*-Xylol aufweisen, wurde versucht, die Katalyse an dem Testsubstrat **143** in Dichlormethan durchzuführen, jedoch konnte in diesem Fall kein Umsatz beobachtet werden. In polareren Lösungsmitteln wird generell die *in situ* Bildung des aktiven Komplexes erschwert.^[72,97] Zumindest die Borylierung der analogen Verbindung **145** mit der freien Amid-Gruppe erwies sich als unproblematisch und konnte mit einer Gesamtausbeute von 97% vollzogen werden. Die Produkte wurden in einem Regioisomerenverhältnis von 77:23 erneut zugunsten der C5-borylierten Verbindung erhalten.



Schema 44: Iridium-katalysierte Borylierung der Verbindung **145**.

Nach Erhalt dieser Ergebnisse wurde im weiteren Verlauf versucht, die zuvor synthetisierten Verbindungen mit enantiotopen aromatischen Gruppen in katalytischen Borylierungen umzusetzen. Bedauerlicherweise erwies sich die Funktionalisierung der Verbindungen als weitaus problematischer als erwartet. Die prostereogenen cyclischen Lactame **146** waren beide nur in polaren Lösungsmitteln löslich, weswegen es nicht verwundert, dass unter den von *Kuninobu et al.*^[78] verwendeten Bedingungen kein Umsatz stattfand (Tabelle 16, Eintrag 1). Dennoch wurde versucht, durch Erhöhung der Reaktionstemperatur oder durch den Einsatz von unterschiedlichen Lösungsmitteln, möglicherweise eine Teillöslichkeit zu erreichen. Diese mündeten ebenso in keiner erfolgreichen Umsetzung. Gleichermäßen erfolglos gestaltete sich das Umschwenken auf einen elektronenreicheren (**167a**) oder elektronenärmeren Liganden (**167b**) (Einträge 2-3).^[97]

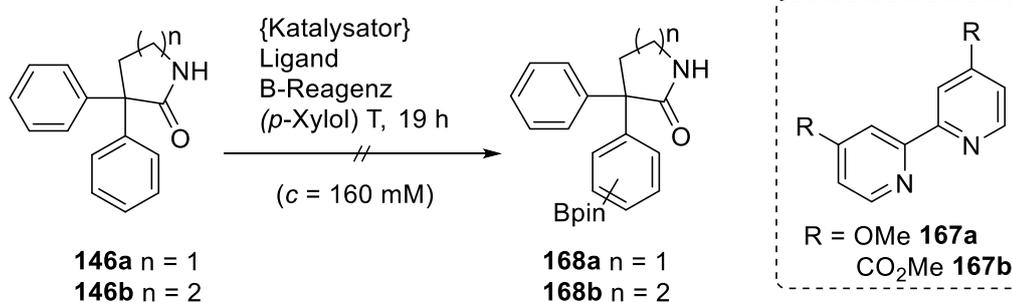
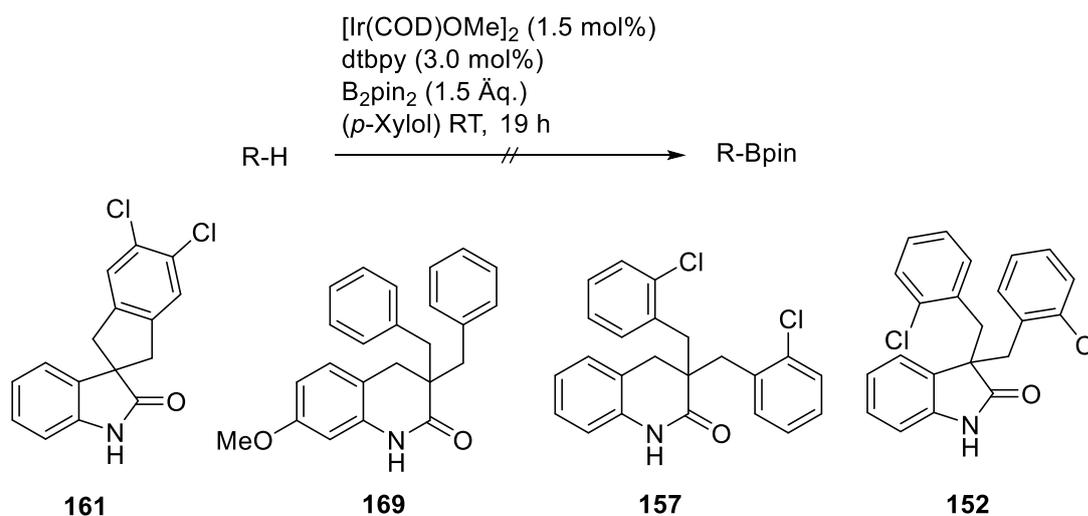


Tabelle 16: Bedingungen zur versuchten katalytischen Borylierung der Verbindungen **146**.

#	Katalysator (mol%)	Ligand (mol%)	B-Reagenz (Äq.)	T [°C]
1 ^[a]	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (3.0)	B ₂ pin ₂ (1.5)	RT
2	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	167a (3.0)	B ₂ pin ₂ (1.5)	RT
3	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	167b (3.0)	B ₂ pin ₂ (1.5)	RT

[a] Zusätzlich variierte Bedingungen: T = 40 °C, 60 °C; Lösungsmittel = MeOH, MeCN, CH₂Cl₂, PhH, PhMe, TFT, THF.

Die Löslichkeit in *p*-Xylol war zwar bei den in Schema 45 aufgeführten Verbindungen gegeben, dennoch wurde keine Reaktivität in der katalytischen Borylierung beobachtet. Insbesondere bei Verbindung **152** und **157** wurde versucht, durch den Chlor-Substituenten die Elektronendichte des Aromaten herabzusenken.^[98] Lediglich für die Verbindung **152** wurden Spuren einer borylierten Verbindung durch HPLC/MS-Analyse nachgewiesen. Diese reichten jedoch nicht aus, um nach einer Oxidation zum Alkohol mit Oxon[®] wiedergefunden werden zu können, dementsprechend konnte die eigentliche Struktur des borylierten Produkts nicht ermittelt werden.^[99]

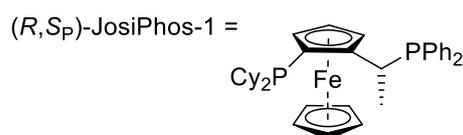
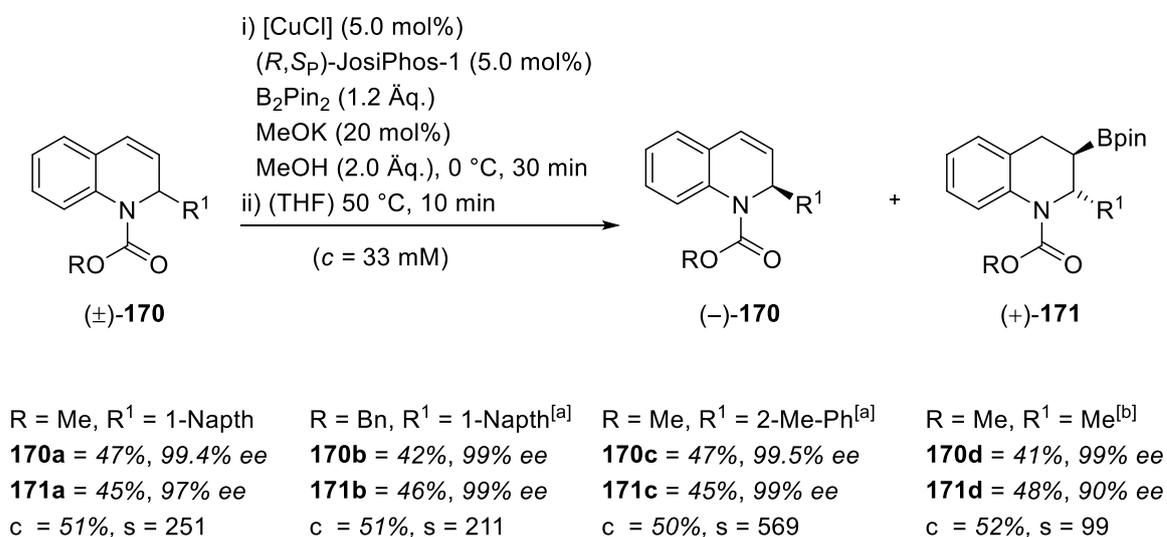


Schema 45: Versuchte katalytische Borylierung der Verbindungen **161**, **169**, **157** und **152** unter den von *Kuninobu et al.*^[78] übernommenen Bedingungen; die Verbindung **169** wurde von *Gicquel*^[94] erhalten.

3.2. Kinetische Racematspaltung

3.2.1. Kenntnisstand und Zielsetzung

Unter den zahlreichen Methoden zur Synthese chiraler Komponenten ist die kinetische Racematspaltung eine der ältesten. Seinen Ursprung hat sie im Jahre 1858, als *Pasteur* beobachtete, dass die Fermentation von racemischem Ammoniumtartrat mit dem Enzym *Penicillium glaucum* selektiv das Ammonium-D-tartrat zersetzt.^[100] Das Gebiet der enzymatischen sowie der nicht-enzymatischen kinetischen Racematspaltung ist extrem weitläufig und soll im Rahmen dieser Arbeit nicht genauer erörtert werden. Dennoch kann auf die Veröffentlichung von *Vedejs* und *Jure* verwiesen werden, die einen interessanten Einblick in diesen Bereich ermöglicht.^[101] Synthetische, nicht-enzymatische kinetische Racematspaltungen ermöglichen auf einfache und effektive Weise zum einen die Bildung chiraler Produkte und zum anderen die Rückgewinnung der nicht umgesetzten Ausgangsverbindungen. Aufgrund dieser Vorteile spielen sie sowohl in der Forschung, als auch in der Industrie eine wichtige Rolle. Die Etablierung dieser Methode erfolgte Übergangsmetall-katalysiert zum Beispiel in C–C und N–C Allylierungen,^[102] einer C–H Olefinierung^[103] und in C–H Iodierungen.^[104]



Schema 46: Beispiele zur kinetischen Racematspaltung von racemischen C2-substituierten 1,2-Dihydrochinolinen über eine Kupfer-katalysierte Borylierung; [a] (THF/PhMe/DME = 2:1:1) 2 h; [b] (THF/PhMe/DME = 1:1:1) 2 h.^[105]

Erst kürzlich wurde sie auch von *Kong et al.*^[105] in einer Kupfer-katalysierten Borylierung von racemischen C2-substituierten 1,2-Dihydrochinolinen eingesetzt. Dabei wurde das chirale borylierte Produkt in hoher Ausbeute und Enantioselektivität von 90-99% *ee* (d.r. > 99:1) und das Ausgangsmaterial mit bis zu 98% *ee* in enantiomerenangereicherter Form erhalten (Schema 46). Dies entsprach kinetischen Selektivitätsfaktoren (*s*) von bis zu 569. Als Katalysator-Vorläufer wird zuerst aus Kupfer(I)chlorid, dem Liganden (*R,S*_P)-JosiPhos-1 und Kaliummethanolat der Kupfer-Methanolat Komplex **XV** gebildet, welcher in einer σ -Bindungsmetathese mit B₂pin₂ die katalytisch aktive Bor-Kupfer Spezies **XVI** bildet (Abbildung 11). Die bei der *syn*-Addition des Komplexes **XVI** an die Doppelbindung auftretenden sterischen Wechselwirkungen ermöglichen lediglich den Umsatz des (+)-Enantiomers der racemischen Ausgangsverbindung, wodurch das borylierte Produkt nach einer abschließenden Protonierung durch Methanol in hoher Enantioselektivität erhalten wurde.

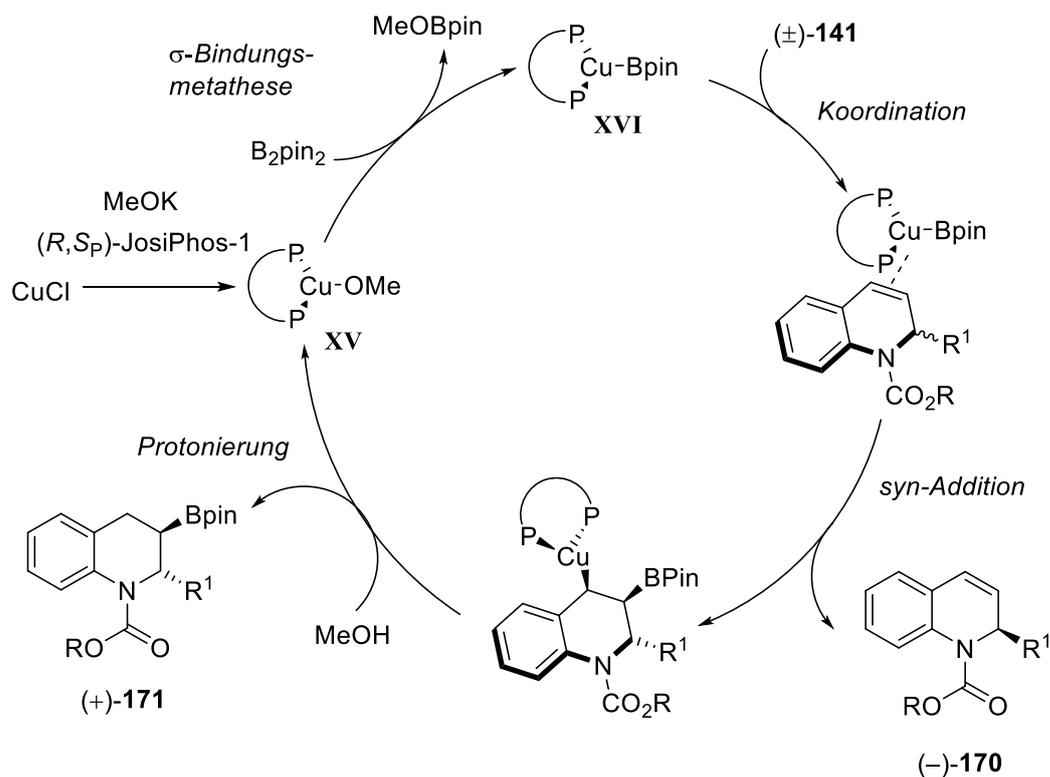


Abbildung 11: Mechanismus zur Cu-katalysierten kinetischen Racematspaltung von racemischen C2-substituierten 1,2-Dihydrochinolinen.^[105]

Eine kinetische Racematspaltung mittels einer aromatischen Borylierung würde eine weitere Möglichkeit zur Anwendung dieser C–H Funktionalisierungsmethode in der synthetischen Chemie zur Verfügung stellen. Die Übertragung der Chiralität könnte in diesem Fall über das Templat (+)-**11**, welches an einen bpy-Liganden gekoppelt ist, bewerkstelligt werden.

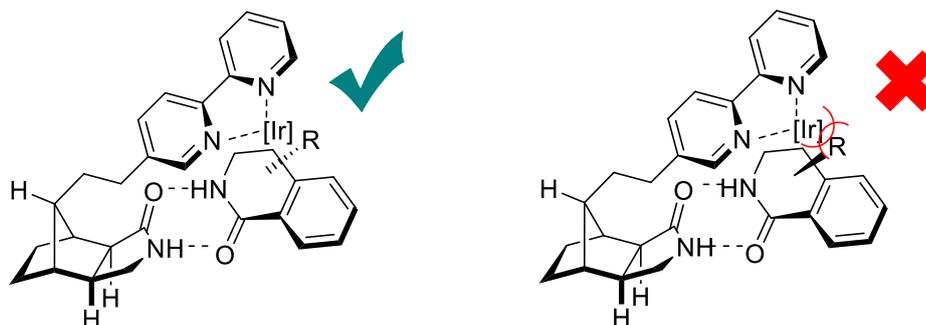
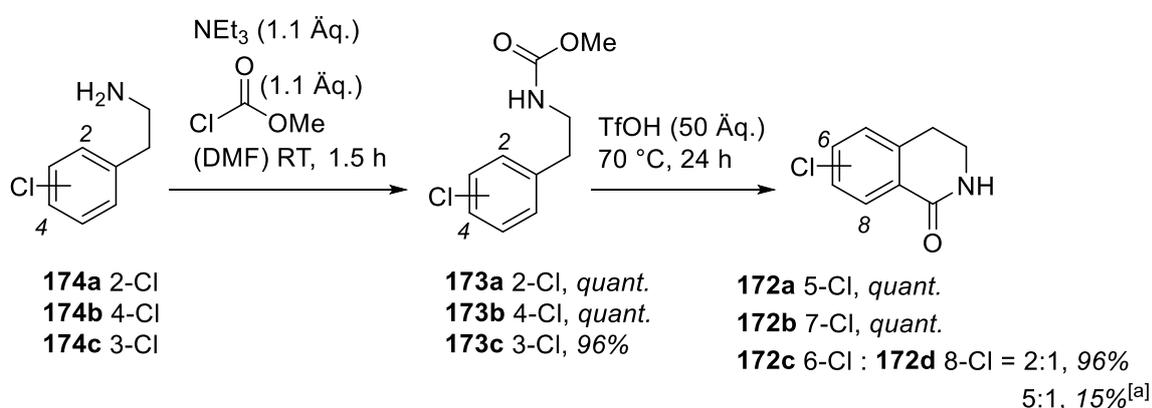


Abbildung 12: Schematische Darstellung zur geplanten auf dem Templat-basierenden kinetischen Racematspaltung in Iridium-katalysierten Borylierungen.

Durch die Koordination eines geeigneten racemischen Substrates durch das Templat könnte selektiv ein Enantiomer der Ausgangsverbindung umgesetzt werden. Voraussetzung hierbei ist, dass die Umsetzung des Enantiomers, dessen Substituent sich in räumlicher Nähe zum katalytisch aktiven Iridium befindet, durch die sterische Abstoßung zu den Liganden des Katalysators benachteiligt ist. Somit sollte ausschließlich das (*R*)-Enantiomer boryliert werden, bei dem die Borylierung ohne sterische Hinderung erfolgen kann.

3.2.2. Synthese der Substrate

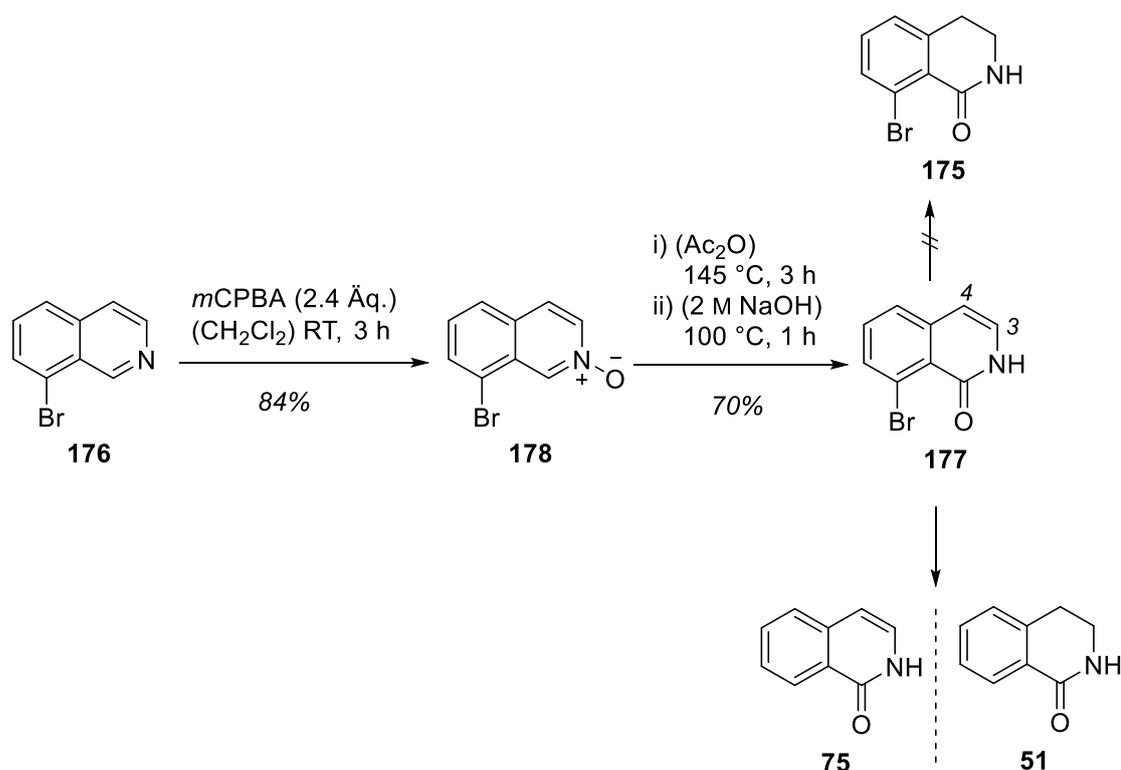
Bei der Gestaltung der für kinetische Racematspaltungen geeigneten Substrate ist zum einen eine aromatische Einheit, sowie eine Lactam-Gruppe und zum anderen ein nicht rotierbarer, konformationell fixierter Substituent, der die sterische Abschirmung bewirkt, erforderlich. Gegeben ist dies in an C3- oder C4-Position substituierten Dihydroisochinolinonen. Weiterhin kann durch die Installation von elektronenziehenden Substituenten, wie Halogenen, am Aromaten die Elektronendichte herabgesenkt und die Borylierung dadurch möglicherweise erleichtert werden. Diesbezüglich wurden zuerst um den Einfluss der Halogensubstituenten in der katalytischen Umsetzung zu evaluieren, die regioisomeren C3- und C4-unsubstituierten Dihydroisochinolinon-Derivate **172** als Testsubstrate synthetisiert (Schema 47). Die Darstellung der Regioisomere begann mit der Synthese der Methylphenethylcarbamate **173** aus den entsprechenden Aminen **174**, die alle in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wurden. Eine intramolekulare aromatische Substitution der Methylphenethylcarbamate **173a-b** in einem 50-fachen Überschuss der starken Säure TfOH lieferte das 5- und 7-Chlor-substituierte Dihydroisochinolinon **172a** und **172b** ebenfalls in quantitativer Ausbeute.^[106] Lediglich die unselektive Cyclisierung von Methyl-3-chlorphenylethylcarbamate (**173c**) erwies sich durch die Bildung eines inseparablen Gemischs aus dem 6- und 8-Chlor-substituierten Dihydroisochinolinon **172c** und **172d** als problematisch. In TfOH wurden die Regioisomere **172c** und **172d** in einer Gesamtausbeute von 96% mit einem Verhältnis von 2:1 erhalten. Eine von *Aebi et al.*^[107] abgewandelte Vorschrift, bei der die Cyclisierung in Polyphosphorsäure (PPA) abläuft, lieferte die Verbindungen zwar in einer wesentlich niedrigeren Gesamtausbeute von 15% jedoch in einem zugunsten der Verbindung **172c** verbesserten Verhältnis von 5:1.



Schema 47: Darstellung der Chlor-substituierten Dihydroisochinolinone; [a] PPA (8.8 Äq.), 120 °C, 2 h.^[107]

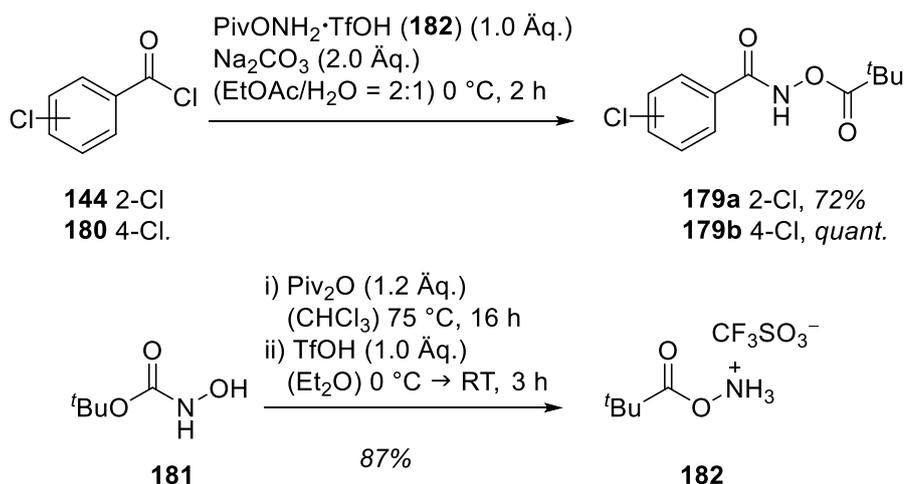
Um auch einen Zugang zu einem 8-Halogen-substituierten Dihydroisochinolinon **175** zu haben, wurde versucht, über das kommerziell erhältliche 8-Bromisochinolin (**176**) die gewünschte Verbindung zu erhalten (Schema 48). Während die ersten beiden Stufen der geplanten Synthese

zum 8-Bromisochinolin-1-(2*H*)-on (**177**) nach einer Synthesevorschrift von *Briet et al.*^[108] erfolgreich gestaltet werden konnten, scheiterte die Herstellung des Substrats **175** an der finalen Hydrierung der C3-C4 Doppelbindung. Jegliche Versuche resultierten entweder in der alleinigen Abspaltung des Bromids oder der zusätzlichen, eigentlich erwünschten, Hydrierung der C3-C4 Doppelbindung.



Schema 48: Versuchte Synthese des 8-Bromisochinolin-1-(2*H*)-ons (**175**).

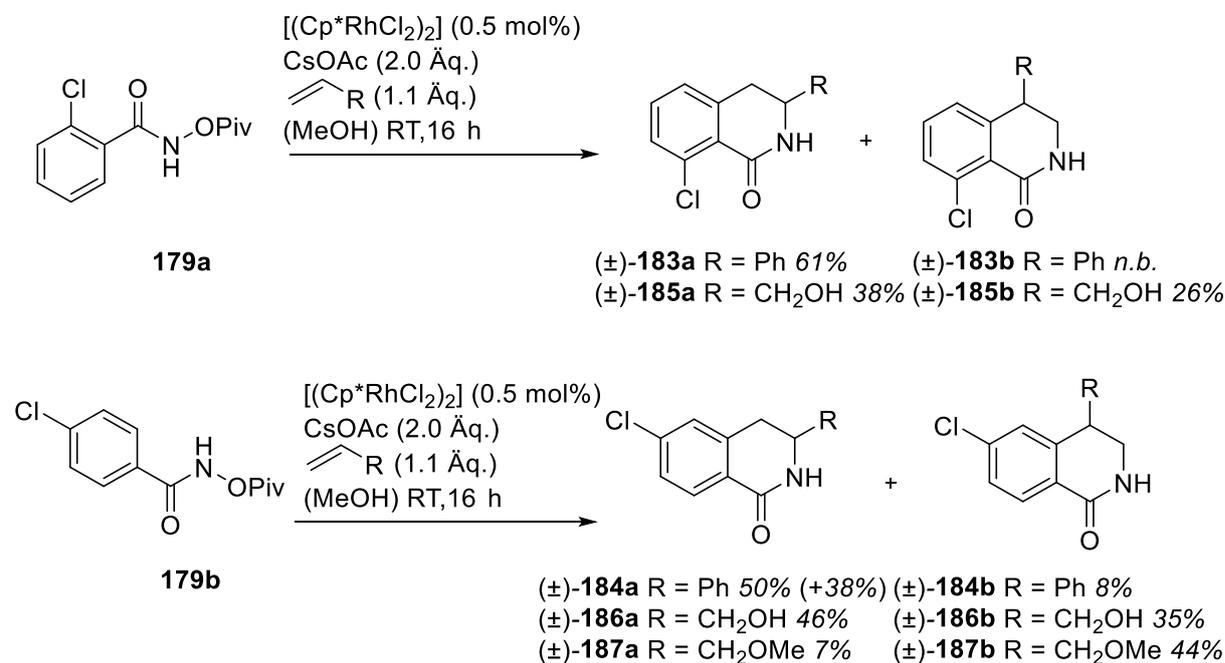
Zur Synthese der für die Studien zur kinetischen Racematspaltung in Iridium-katalysierten Borylierung notwendigen, zusätzlich an C3- oder C4-Position substituierten Dihydroisochinolinon-Derivate wurden zwei unterschiedliche Ansätze verwendet. Die Darstellung der C3- oder C4-substituierten Dihydroisochinolinon-Derivate, die einen Chlor-Substituenten in C6- oder C8-Position tragen, erfolgte über eine von *Guimond et al.*^[109] entwickelte Rhodium(III)-katalysierte Cyclisierung der Chlor-substituierten-*N*-(pivaloyloxy)benzamid Verbindungen **179a** und **179b** (Schema 49). Diese wurden aus 2- (**144**) oder 4-Benzoylchlorid (**180**) durch nucleophile Substitution mit dem zuvor in einer Ausbeute von 87% aus *N*-Boc-hydroxylamin (**181**) erhaltenen *O*-(Pivaloyl)hydroxylamintrifluormethansulfonsäure-Salz (**182**) gewonnen. Während 4-Benzoylchlorid (**180**) quantitativ zum gewünschten Produkt **179b** umgesetzt werden konnte, wurde Verbindung **179a** in einer geringeren Ausbeute von 72% isoliert.



Schema 49: Darstellung von 2- (**179a**) und 4-Chlor-*N*-(pivaloyloxy)benzamid (**179b**) und des dafür benötigten *O*-(Pivaloyl)hydroxylamintrifluormethansulfonsäure-Salzes (**182**).^[109]

Die Cyclisierung findet bei Raumtemperatur mit lediglich 0.5 mol% des Rhodium-Katalysators (Cp**RhCl*₂)₂ und Cäsiumacetat als Base in Methanol als Lösungsmittel statt. Die Pivaloyloxy-Gruppe des Substrates fungiert während der Reaktion zum einen als internes Oxidationsmittel und zum anderen als dirigierende Gruppe. Mittels dieser Methode wurden unter Verwendung diverser Alkene die in C3- oder C4-substituierten Verbindungen (±)-**183** bis (±)-**187** synthetisiert (Schema 50). Bei der Cyclisierung von 2-Chlor-*N*-(pivaloyloxy)benzamid (**179a**) mit Styrol (R = Ph) wurden 61% des 8-Chlor-3-phenyl-3,4-dihydroisochinolinons [(±)-**183a**] erhalten, während das entsprechende 4-substituierte Regioisomer (±)-**183b** nicht gefunden wurde. Da vor der Aufreinigung keine analytischen Daten des Rohproduktes aufgenommen wurden, kann die Bildung von (±)-**183b** nicht ausgeschlossen werden. Höchstwahrscheinlich erwies sich einzig die Isolierung als problembehaftet. Diese Annahme wird ebenfalls durch die Umsetzung von 4-Chlor-*N*-(pivaloyloxy)benzamid (**179b**) mit Styrol gestützt. In diesem Fall wurden sowohl das 3- [(±)-**184a**] und 4-Phenyl-substituierte [(±)-**184b**] Regioisomer gefunden. Obwohl die Reaktion mit einem sehr guten Umsatz von 96% zu den gewünschten Produkten (±)-**184a** und (±)-**184b** erfolgte, konnten allerdings nur 50% der Verbindung (±)-**184a** abgetrennt und in reiner Form erhalten werden. 38% der Verbindung (±)-**184a** und 8% von (±)-**184b** wurden als Produktgemisch isoliert. Unkompliziert verlief die Synthese der Hydroxymethyl-substituierten Dihydroisochinolinon-Derivate (±)-**185** sowie (±)-**186**, bei denen die Produkte der Cyclisierungen ohne großen Aufwand säulenchromatographisch aufgetrennt werden konnten. Die Reaktionen fanden mit einer Gesamtausbeute von 64% und 81% statt, wobei die Regioisomere in beiden Fällen in nicht allzu stark voneinander abweichenden Verhältnissen von ca. 1.4:1 erhalten wurden. Mehr noch wurden ausgehend von 4-Chlor-*N*-(pivaloyloxy)benzamid (**179b**) die Methoxymethyl-substituierten

Dihydroisochinolinone (\pm)-**187** hergestellt. Komplementär zu den vorherigen Ergebnissen wurde das C3-substituierte Regioisomer (\pm)-**187a** zu einem niedrigeren Anteil von 7% erhalten, während 44% der C4-substituierten Verbindung (\pm)-**187b** isoliert werden konnten.



Schema 50: Synthese der Verbindungen (\pm)-**183** bis (\pm)-**187** über eine Rhodium(III)-katalysierte Cyclisierung.

Der Katalyse-Zyklus der Reaktion wurde von *Guimond et al.*^[109] wie folgt beschrieben: Nach der Koordination eines Substrat-Moleküls an das $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2$, welches aus $(\text{Cp}^*\text{RhCl}_2)_2$ und Cäsiumacetat gebildet wird, findet der C–H Bindungsbruch über eine konzertierte Metallierung und Deprotonierung (*Concerted Metallation Deprotonation*, CMD) und einer erneuten Abspaltung von Essigsäure zum Intermediat **XVII** statt (Abbildung 13). An diesen koordiniert das Alken, bevor es unter Bildung des siebengliedrigen cyclischen Intermediats **XVIII** in die Rh–C Bindung insertiert. Nach einer reduktiven Eliminierung und oxidativen Addition der dirigierenden Pivaloyloxy-Gruppe zum Intermediat **XIV** wird nach einer abschließenden Deprotonierung unter Regenerierung des Katalysators das cyclisierte Produkt freigesetzt.

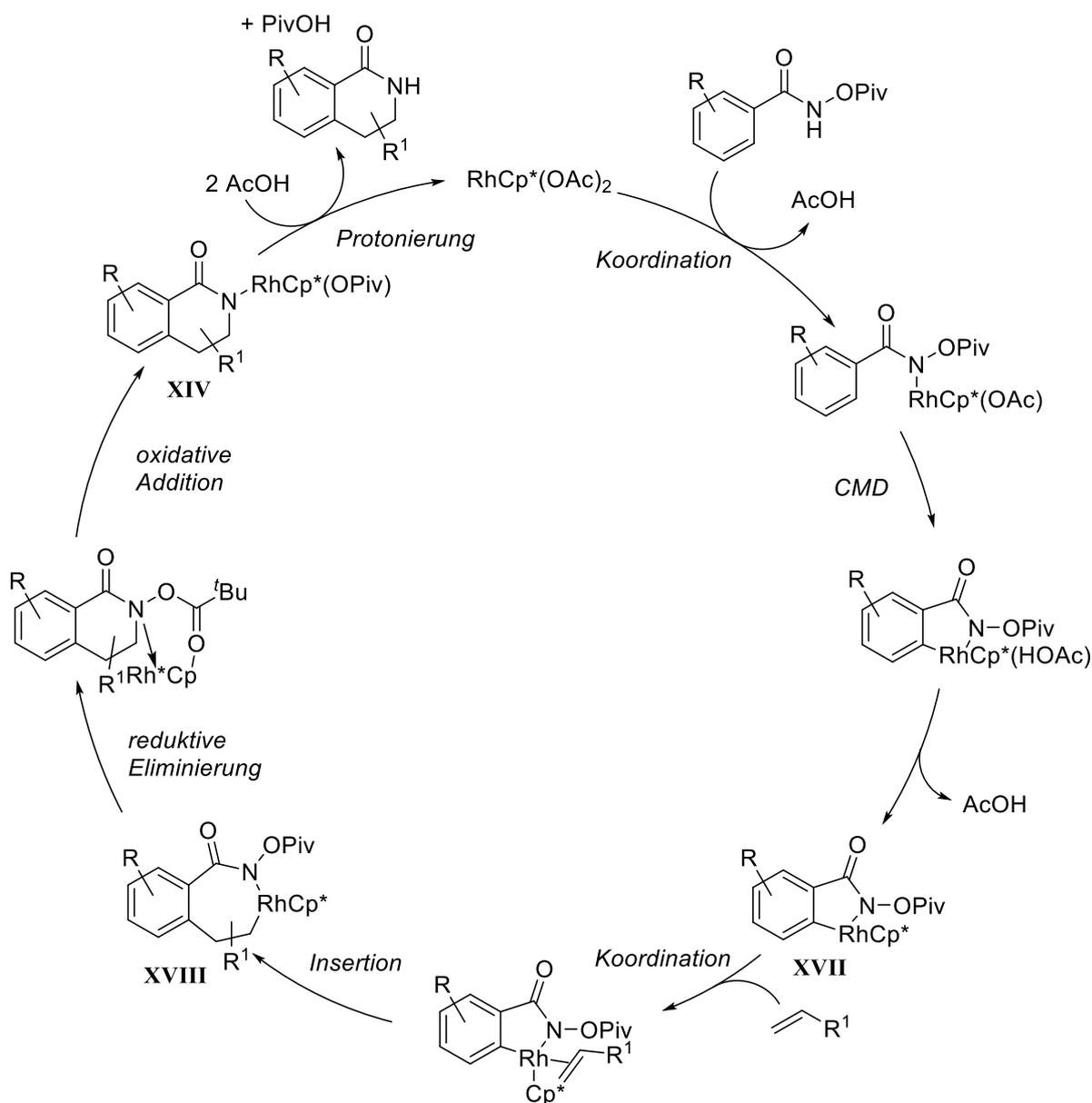
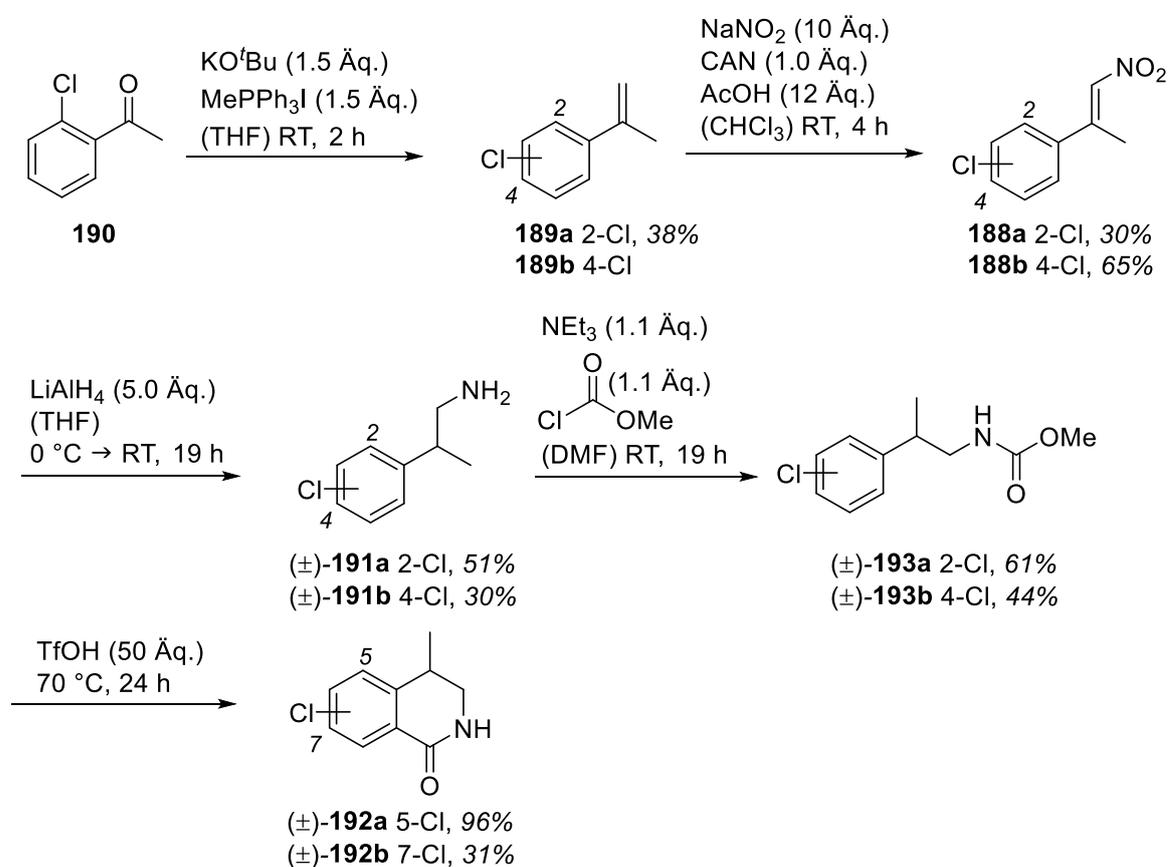


Abbildung 13: Mechanismus zur Rhodium(III)-katalysierten Cyclisierung von substituierten *N*-(Pivaloyloxy)benzamidinen mit Alkenen.^[109]

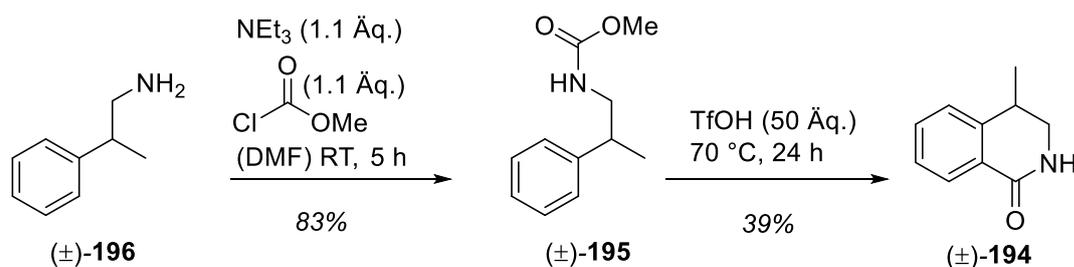
Hingegen wurde zur Synthese von Dihydroisochinolinon-Derivaten, die einen C5- oder C7-Chlor-Substituenten tragen, eine mehrstufige Syntheseroute basierend auf literaturbekannten Reaktionen entwickelt, die es erlaubt, einen C4-Substituenten in Form einer Methyl-Gruppe einzuführen (Schema 51). Die Darstellung beginnt mit der (*E*)-selektiven reduktiven Nitrierung der Chlor-substituierten Styrol-Derivate nach einer von *Bertolotti et al.*^[110] veröffentlichten Methode, bei der aus Ammoniumcer(IV)nitrat (CAN) und Natriumnitrit im sauren Medium nitrose Gase generiert werden. Die Nitroverbindungen **188a** und **188b** wurden in einer Ausbeute von 30% und 65% erhalten. Das hierfür notwendige Ausgangsmaterial **189a** war im Vergleich zu Verbindung **189b** nicht kommerziell erhältlich und wurde daher mit 38% aus der *Wittig*-Reaktion^[85] von 2-Chloracetophenon (**190**) mit Methyltriphenylphosphoniumiodid

gewonnen.^[111] Im nächsten Schritt der Synthese wurden die Nitro-Verbindungen **188** mit einem fünffachen Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid mit einer Ausbeute von 30% und 51% zu den entsprechenden Aminen (\pm)-**191a** und (\pm)-**191b** reduziert. Die bereits bei der Synthese der Verbindungen **172a** und **172b** von *Kurouchi et al.*^[106] eingesetzten Reaktionsbedingungen konnten problemlos auf die Umwandlung der Amine (\pm)-**191** zu den cyclischen Dihydroisochinolinon-Derivaten (\pm)-**192** übertragen werden. Die Bildung der Carbamate erfolgte in beiden Fällen in einer moderaten Ausbeute von 61% für (\pm)-**193a** und 44% für (\pm)-**193b**. Bei der intramolekularen elektrophilen Substitution in TfOH wurde jedoch für das 7-Chlor-substituierte Derivat (\pm)-**192b** eine wesentlich geringere Ausbeute von 31% verglichen zu einer Ausbeute von 96% für die 5-Chlor-substituierte Verbindung (\pm)-**192a** beobachtet.



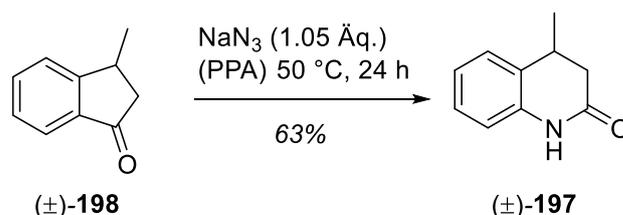
Schema 51: Synthese von 5- [(\pm)-**192a**] bzw. 7-Chlor-4-methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(\pm)-**192b**].

Gestützt auf diese beiden Substrate (\pm)-**192** wurde gleicherweise das 4-Methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(\pm)-**194**] über das Carbamat (\pm)-**195** aus 2-Phenylpropylamin [(\pm)-**196**] mit einer Ausbeute von 32% über zwei Stufen hergestellt (Schema 52).



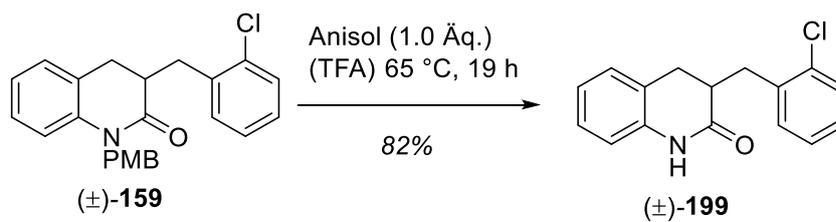
Schema 52: Zweistufige Synthese von 4-Methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**194**] aus 2-Phenylpropylamin [(±)-**196**].

Weiterhin sollte in Abwesenheit eines Chlor-Substituenten überprüft werden, ob durch die elektronenziehende Wirkung des Carbonyl-Substituenten der Aromat hinreichend stark für eine Iridium-katalysierte Borylierung aktiviert ist. Ferner wurde das Konstitutionsisomer 4-Methyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**197**], welches über eine *Schmidt*-Reaktion^[112] von 3-Methyl-1-indanon [(±)-**198**] mit Natriumazid in Polyphosphorsäure zu 63% hergestellt werden konnte,^[113] in Betracht gezogen (Schema 53).



Schema 53: *Schmidt*-Reaktion^[112] von 3-Methyl-1-indanon [(±)-**197**] mit Natriumazid.^[113]

Obwohl der Aromat durch Donor-Substituenten im Gegensatz zu den bisherigen Verbindungen deaktiviert zu sein scheint, sollte die Verbindung (±)-**197** dennoch den Bedingungen der katalytischen Borylierungen unterzogen werden. Um die in Kapitel 3.1.3 bei der Enolat-Alkylierung von **160** als Hauptprodukt isolierte *mono*-alkylierte Verbindung (±)-**159** trotz allem verwerten zu können wurde diese unter denselben Bedingungen mit einer Ausbeute von 82% entschützt (Schema 54). Die Verbindung könnte in einer Iridium-katalysierten Borylierung unter kinetischer Racematspaltung einerseits am Aromaten des Dihydrochinolinon-Grundgerüsts reagieren, wobei der sterisch anspruchsvolle C3-Substituent nach der Assoziation an das Templat vom Katalysator weg orientiert vorliegen müsste. Andererseits könnte unter den Umständen, in denen der C3-Substituent räumlich zum Katalysator hindeutet, eine Funktionalisierung am Chlor-substituierten Aromaten stattfinden.



Schema 54: Entschützung der racemischen Verbindung (±)-159 zu (±)-199.

3.2.3. Studien zur katalytischen Borylierung

Um in katalytischen Borylierungen eine kinetische Racematspaltung der zuvor synthetisierten Substrate erreichen zu können, wurde zuallererst versucht, die optimalen Bedingungen für den Umsatz der Testsubstrate **172** zu finden. Verbindung **172a** konnte unter den von *Kuninobu et al.*^[78] beschriebenen Bedingungen in einer Ausbeute von 31% in das C7-borylierte Produkt **200** überführt werden, welches jedoch erneut nicht vom Ausgangsmaterial abgetrennt werden konnte (Tabelle 17, Eintrag 1). Wie bereits vorher erwähnt, wird die Regioselektivität der Borylierung durch sterische Faktoren beeinflusst und findet bevorzugt an der C–H acidesten Position des Aromaten statt. Die C7–H Bindung des Aromaten weist die sterisch am wenigsten gehinderte und durch die Lage der Substituenten die nucleophilste C–H Position auf. Im Einklang zu den vorherigen Ergebnissen wurde in Lösungsmitteln wie Iodbenzol, Benzol, Toluol und Dichlormethan kein Umsatz beobachtet. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 42 Stunden resultierte in einer um die Hälfte verringerten Ausbeute bei vergleichbarem Umsatz, was auf eine mögliche Zersetzung der Produktverbindung **200** hindeutet. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C oder 60 °C führte trotz des erhöhten Umsatzes mit nur 15% an Verbindung **200** ebenfalls zum Ausbeuteverlust (Einträge 3-4). Sonderbar erschien jedoch der erneute Anstieg der Ausbeute ab einer Reaktionstemperatur von 80 °C oder 100 °C, bei der 29% und 34% des Produkts gefunden wurden (Einträge 5-6). Da jedoch Wasserstoffbrückenbindungen, die für die Templat-basierten Umsetzungen essentiell sind, bei höherer Temperatur aufgebrochen werden, sollte die Reaktion bei Raumtemperatur oder niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden. Nichtsdestotrotz wurden zur möglichen Umsatzsteigerung in racemischen Reaktionen auch Literaturbedingungen eingesetzt, die höhere Temperaturen wählen. Die Katalyse wies zudem eine Konzentrationsabhängigkeit auf, bei der mit absinkender Konzentration auch ein Abfall der Ausbeute bis zu einer kompletten Umsetzeinstellung eintrat (Einträge 7-9). Bei der Durchführung der Katalyse unter den von *Takagi et al.*^[114] für die Borylierung von Heterocyclen angewendeten Bedingungen mit Octan als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 80 °C wurde erneut eine Ausbeute von 31%, die jedoch mit einer schlechteren Massenbilanz einherging, beobachtet. *Bisht et al.*^[77] sowie *Liskey et al.*^[115] nutzten in katalytischen Borylierung TMP als Liganden, der im letzteren Fall Cyclohexan als Lösungsmittel bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C speziell für die Borylierung cyclischer Ether verwendet wurde.

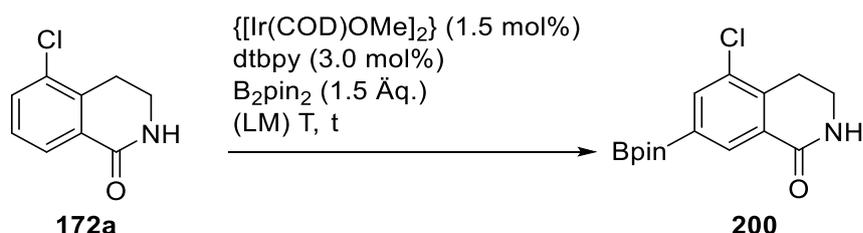


Tabelle 17: Ergebnisse der Iridium-katalysierten Borylierung der Verbindung **172a**.

#	LM	T [°C]	t [h]	c [mM]	172a [%] ^[a]	Ausbeute 200 [%] ^[a]
1 ^[b]	<i>p</i> -Xylol	RT	19	160	20	31
2	<i>p</i> -Xylol	RT	42	160	22	16
3	<i>p</i> -Xylol	40	19	160	7	15
4	<i>p</i> -Xylol	60	19	160	10	15
5	<i>p</i> -Xylol	80	19	160	21	29
6	<i>p</i> -Xylol	100	19	160	25	34
7	<i>p</i> -Xylol	RT	19	80	14	24
8	<i>p</i> -Xylol	RT	19	40	10	15
9	<i>p</i> -Xylol	RT	19	20	89	-
10	Octan	80	19	160	13	31
11 ^[c]	CyH	120	19	160	17	28
12 ^[c]	CyH	120	42	160	7	30

[a] über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt; [b] zusätzlich variierte Bedingungen ohne Umsatz: Lösungsmittel = PhI, CH₂Cl₂, PhH, PhMe; [c] [Ir(COD)OMe]₂ (4.0 mol%), Ligand = TMP (8.0 mol%).

Eine erhöhte Katalysator- sowie Ligandenbeladung sollte bei der Borylierung der Verbindung **172a** einen erhöhten Umsatz erzielen. Die zuvor erhaltene höchste Ausbeute von 31% konnten mit 28%, oder bei einer verlängerten Reaktionszeit von 42 Stunden mit 30%, nicht übertroffen werden. Erhofft wurde allerdings auch eine Funktionalisierung der *sp*³-hybridisierten benzyliischen C–H Bindung.

Die Ergebnisse der Borylierung der regioisomeren Verbindung **172b** sind in der nachfolgenden Tabelle 18 aufgeführt. Nach Anwendung der Bedingungen von *Kuninobu et al.*^[78] wurde eine Gesamtausbeute von 70% eines Produktgemisches der regioisomeren C5- (**201a**) oder C6- (**201b**) funktionalisierten Verbindungen beobachtet, wovon 58% zur Verbindung **201a** und

12% zur Verbindung **201b** zuzuordnen waren (Eintrag 1). Eine Verlängerung der Reaktionsdauer oder eine zusätzliche Erhöhung der Temperatur auf 80 °C führten wie auch im Fall von Verbindung **172a** zu einer Verminderung der Gesamtausbeute auf 34% oder sogar 25% (Einträge 2-3). Weder durch den Einsatz von Octan als Lösungsmittel bei 80 °C^[114] noch unter Verwendung der höheren Katalysatorbeladung in Kombination mit TMP als Liganden in Cyclohexan bei 120 °C wurde die bisherige Gesamtausbeute von 70% übersteigert (Eintrag 4-5).^[115]

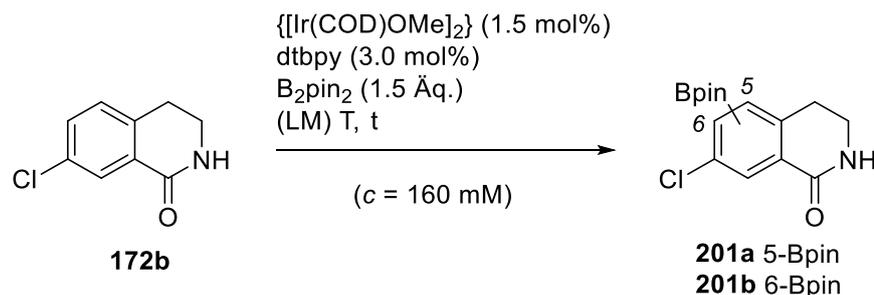
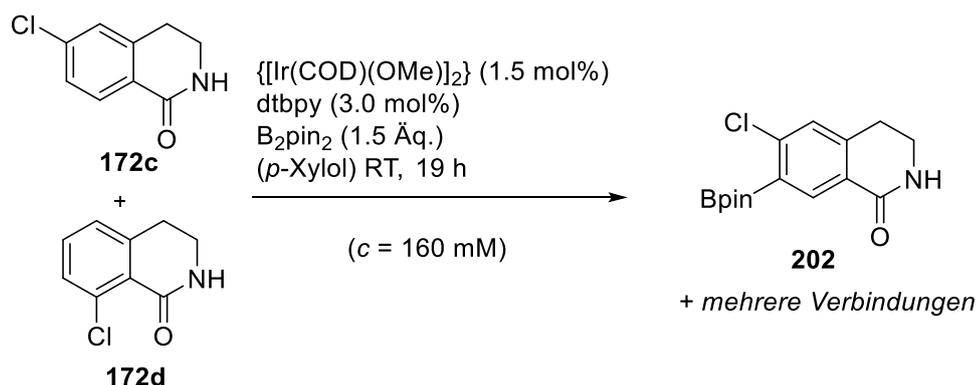


Tabelle 18: Ergebnisse der Iridium-katalysierten Borylierung der Verbindung **172b**.

#	LM	T [°C]	t [h]	172b [%] ^[a]	Ausbeute 201a/201b [%] ^[a]
1	<i>p</i> -Xylol	RT	19	12	58% 201a , 12% 201b
2	<i>p</i> -Xylol	RT	42	66	27% 201a , 7% 201b
3	<i>p</i> -Xylol	80	42	50	20% 201a , 5% 201b
4	Octan	80	19	15	48% 201a , 10% 201b
5 ^[b]	CyH	120	19	2	17% 201a , 21% 201b

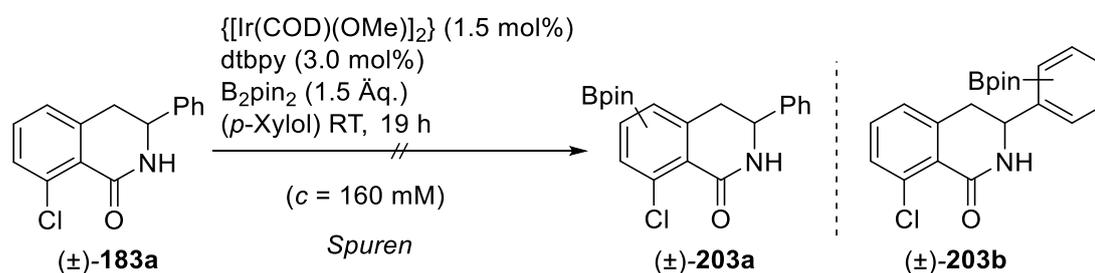
[a] über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt; [b] [Ir(COD)OMe]₂ (4.0 mol%), Ligand = TMP (8.0 mol%).

Wenngleich die zusätzlichen regioisomeren Verbindungen **172c** und **172d** nur in Form eines Gemischs erhalten wurden, wurden sie unter den Bedingungen von *Kuninobu et al.*,^[78] unter denen die bisherigen Verbindungen die höchsten Ausbeuten aufwiesen, getestet. Über analytische Verfahren wie die HPLC/MS konnten mehrere Signale mit der gewünschten Produktmasse gefunden werden, wobei jedoch lediglich die Struktur der Verbindung **202** aus dem ¹H-NMR ersichtlich war. Der Erhalt dieses komplexen Gemischs an Produktverbindungen neben dem Ausgangsmaterial machte es unmöglich, eine genaue Aussage über den Umsatz zu treffen. Dennoch genügte dies zur Annahme, dass zumindest der Chlor-Substituent in C6-Position keinen negativen Einfluss auf die Katalyse nimmt.



Schema 55: Katalytische Borylierung des Regioisomeren-Gemischs aus **172c** und **172d**.

Nach den katalytischen Borylierungen der Testsubstrate **172** wurden für die weiteren Untersuchungen an potentiell geeigneten Substraten für die kinetische Racematspaltung als Standardbedingungen 1.5 mol% des $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ -Katalysatorvorläufers, 3.0 mol% des dtbpy-Liganden, eineinhalb Äquivalente an B_2pin_2 in *p*-Xylol als Lösungsmittel bei Raumtemperatur 19 Stunden gewählt. 8-Chlor-3-phenyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**183a**] wurde diesen Bedingungen unterzogen. Jedoch konnten lediglich Spuren an boryliertem Produkt mit der HPLC/MS detektiert werden.



Schema 56: Iridium-katalysierte Borylierung von 8-Chlor-3-phenyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**183a**].

Nach der Oxidation des säulenchromatographisch aufgereinigten Reaktionsgemisches mit Oxon[®] wurden Spuren eines zweikomponentigen Produktgemisches isoliert, die jedoch nicht genügten, um über NMR-spektroskopische Methoden eine Aussage über die Struktur der Verbindungen zu treffen.^[99] Diese wurde zusätzlich durch die Überlagerung aller aromatischen Signale erschwert. Eine Umsatzsteigerung könnte möglicherweise die Trennung der Verbindungen mittels präparativer HPLC ermöglichen, die in dieser Arbeit nicht vorgenommen wurde. Vergebens wurde auch versucht, die Borylierung von 6-Chlor-3-phenyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**184a**] zu erreichen. Unter nahezu allen eingesetzten Bedingungen wurde das Ausgangsmaterial in quantitativer Menge zurückisoliert (Tabelle 19). Nach Steigerung der Reaktionstemperatur auf 80 °C unter den Standardbedingungen wurden Spuren der gesuchten Produktmasse per HPLC/MS beobachtet, diese waren aber so gering, dass

die Anwesenheit einer weiteren Verbindung neben dem Ausgangsmaterial über NMR-Spektroskopie nicht ersichtlich war (Eintrag 2).

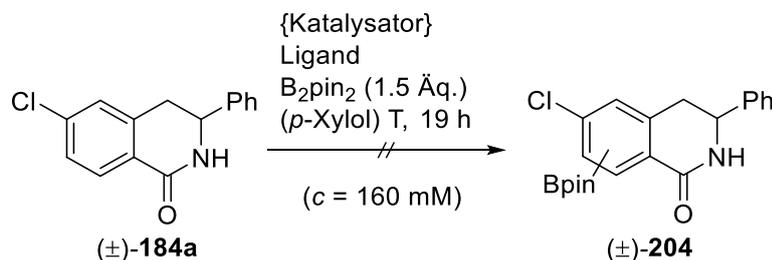
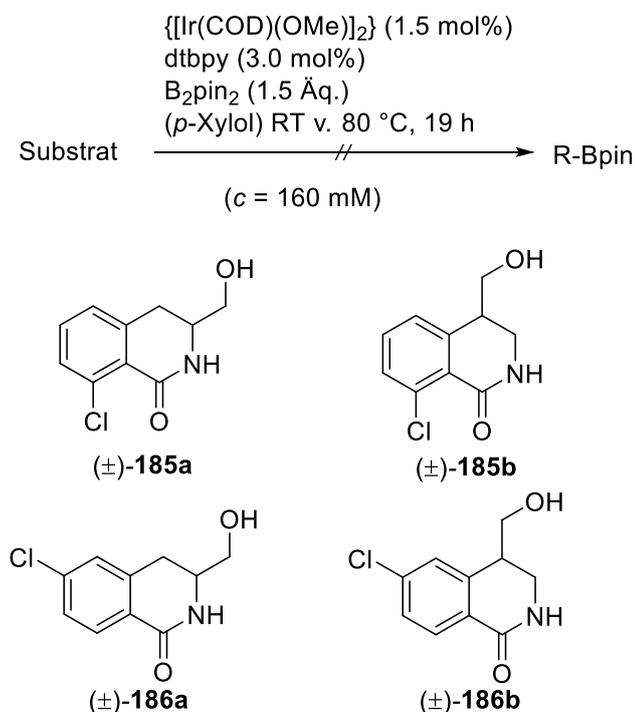


Tabelle 19: Bedingungen zur versuchten katalytischen Borylierung der Verbindung (±)-**184a**.

#	Katalysator (mol%)	Ligand (mol%)	T [°C]	Ergebnis
1	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (3.0)	RT	quant. (±)- 184a
2	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (3.0)	80	quant. (±)- 184a , Spuren (±)- 204
3	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	RT	quant. (±)- 184a , Spuren (±)- 204
4	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	RT	92% (±)- 184a , Spuren (±)- 204
5	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	60	quant. (±)- 184a
6	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	(-)- 119 (3.0)	RT	94% (±)- 184a

Unter Umständen könnte der bifunktionelle Ligand (-)-**119** den Umsatz durch Wechselwirkungen mit dem Substrat, die dieses umso mehr in räumliche Nähe des aktiven Metallzentrums bringen, steigern. (-)-**119** basiert auf 2,2'-Bipyridin, daher wurde untersucht, ob unter Verwendung des bpy-Liganden der Umsatz zu einem borylierten Produkt auftritt. In Kombination mit [Ir(COD)OMe]₂ als Katalysatorvorläufer unter sonst zu Eintrag 1 identischen Bedingungen wurde erneut in geringen Spuren die Masse einer borylierten Verbindung detektiert. Da von *Ishiyama et al.*^[71] bereits gezeigt wurde, dass für aromatische Borylierungen mit dem bpy-Liganden häufig [Ir(COD)Cl]₂ bei höheren Temperaturen als geeigneterer Katalysatorvorläufer dient, wurde diese Kombination zuerst bei Raumtemperatur und danach bei 60 °C zur Borylierung der Verbindung (±)-**184a** eingesetzt (Einträge 4-5). Zum wiederholten Male wurden Spuren der gewünschten Produktmasse mittels der HPLC/MS beobachtet und das Ausgangsmaterial in nahezu quantitativer Weise zurückerhalten. Auch nach Verwendung des bifunktionellen Liganden (-)-**119** wurden 94% der Substratverbindung

(±)-**184a** zurückisoliert (Eintrag 6). Ohne Erfolg verliefen auch die Katalysen der Hydroxymethyl-substituierten Dihydroisochinolinon-Derivate (±)-**185** und (±)-**186** unter den Standardbedingungen bei Raumtemperatur sowie bei 80 °C, bei denen kein Umsatz beobachtet wurde. Rückblickend wurde vermutet, dass die Hydroxy-Gruppe möglicherweise durch Koordination an das Metallzentrum eine Umsetzung verhindert.



Schema 57: Versuchte katalytische Borylierung der Hydroxymethyl-substituierten Dihydroisochinolinon-Derivate (±)-**185** und (±)-**186**.

Obwohl die Derivatisierungsmöglichkeit der Hydroxy-Gruppe diese zu einem interessanten Strukturmotiv gemacht hätte, schien die Schützung dieses Strukturmotivs von Nöten zu sein. Wie bereits zuvor aufgeführt, wurden die Methoxymethyl-substituierten Dihydroisochinolinone (±)-**187** hergestellt. Die Katalysen wurden ausschließlich mit dem C4-Methoxymethyl-substituierten Dihydroisochinolinon (±)-**187b** durchgeführt, da über die Betrachtung der räumlichen Anordnung der Komplex-Verbindung vermutet wurde, dass nach der Assoziation an das Templat der Substituent an C4-Position im Vergleich zur C3-Position stärker in Richtung des Übergangsmetall-Katalysators deutet und somit die Reaktion blockiert. Die Verbindung zeigte unter Standardbedingungen eine Ausbeute von 24% zum C7-borylierten Produkt (±)-**205** (Tabelle 20, Eintrag 1), die bei einer erhöhten Reaktionstemperatur von 80 °C auf 16% vermindert wurde (Eintrag 2). Die Verwendung des Templat-verknüpften dtbpy-Liganden (–)-**120** gab zwar mit 30% eine höhere Ausbeute der Verbindung (±)-**205**, aber keine kinetische Racematspaltung (Eintrag 3). Sowohl das borylierte Produkt (±)-**205** als auch die

Ausgangsverbindung (\pm)-**187b** wurden in racemischer Form erhalten. Um den Templat-verknüpften bpy-Liganden ($-$)-**119** verwenden zu können, wurden zuerst Bedingungen gesucht unter denen mit dem nicht-chiralen bpy-Ligand eine Borylierung des Substrates (\pm)-**187b** erreicht werden kann. Eine Kombination aus dem bpy-Liganden und $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ als Katalysatorvorläufer erwies sich als uneffektiv (Eintrag 4), insofern wurde auf $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ als Katalysatorvorläufer zurückgegriffen. Hierbei zeigte sich bei schrittweiser Erhöhung der Reaktionstemperatur, dass diese Kombination erst bei höheren Temperaturen einen Umsatz zum gewünschten Produkt (\pm)-**205** bewirkt (Einträge 5-8). Mit einer Ausbeute von 14% bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C lag diese dennoch unter der zuvor erzielten Ausbeute von 24% (Eintrag 8). Eine Annäherung gelang mit einer Ausbeute von 22% nach dem Wechsel auf Octan als Lösungsmittel (Eintrag 9).

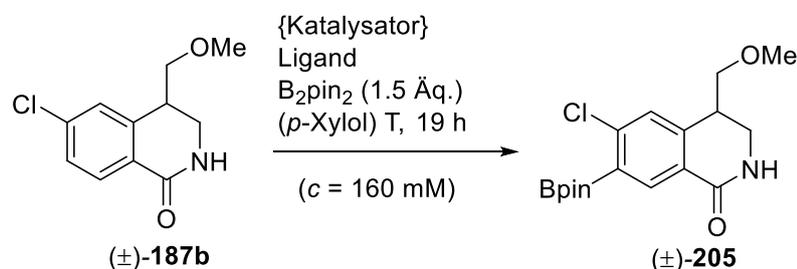


Tabelle 20: Ergebnisse der Iridium-katalysierten Borylierung der Verbindung (\pm)-**187b**.

#	Katalysator (mol%)	Ligand (mol%)	T [°C]	(\pm)- 187b [%] ^[a]	Ausbeute (\pm)- 205 [%] ^[a]
1	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ (1.5)	dtbpy (3.0)	RT	58	24
2	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ (1.5)	dtbpy (3.0)	80	32	16
3	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ (1.5)	($-$)- 120 (3.0)	RT	62, <i>rac</i>	30, <i>rac</i>
4	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ (1.5)	bpy (3.0)	RT	75	-
5	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1.5)	bpy (3.0)	RT	96	-
6	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1.5)	bpy (3.0)	60	92	-
7	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1.5)	bpy (3.0)	70	50	2
8	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1.5)	bpy (3.0)	80	35	14
9 ^[b]	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1.5)	bpy (3.0)	80	37	22
10 ^[b]	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1.5)	($-$)- 119 (3.0)	80	65, <i>rac</i>	13, <i>rac</i>
11 ^[b]	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (1.5)	($-$)- 119 (3.0)	RT	91	-

[a] über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt; [b] Lösungsmittel = Octan.

Der Versuch einer chiralen Borylierung mit (–)-**119** als Liganden mündete zum einen mit 13% der Verbindung (±)-**205** in einem Ausbeuteverlust und zum anderen wurde aufs Neue keine kinetische Racematspaltung beobachtet (Eintrag 10). Die Durchführung der Katalyse bei Raumtemperatur zeigte wiederum keinen Umsatz zur Verbindung (±)-**205** (Eintrag 11). Unter Umständen erweist sich die Ethylen-Brücke als zu lang und beweglich, wodurch die Entfernung des Templats zum katalytisch aktiven Zentrum zu groß sein könnte, sodass die Substrate nicht in geeigneter Weise vororientiert werden können. *Davis et al.*^[116] erzielten kontrolliert über ionische Wechselwirkungen eine regioselektive Borylierung von aromatischen quarternären Ammonium-Salzen mit einem bpy-Sulfonat Liganden. Wurde die Methylen-Verknüpfung zum Sulfonat zu einer Ethylen-Gruppe erweitert, nahm die Kontrolle über die Regioselektivität ab. In gleicher Weise wurden auch für die Borylierung von 5-Chlor-4-methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**192a**] ernüchternde Ergebnisse erhalten (Tabelle 21). In Analogie zur Verbindung (±)-**187b** fand die Funktionalisierung in C7-Position statt. Mit [Ir(COD)OMe]₂ als Katalysatorvorläufer und dtbpy als Liganden bei Raumtemperatur wurde eine Ausbeute von 29% der Verbindung (±)-**206** erhalten, die bei Erhöhung der Temperatur auf 80 °C auf 42% gesteigert werden konnte (Einträge 1-2). Die Verwendung von Octan als Lösungsmittel unter sonst gleichen Bedingungen brachte keinen Vorteil mit sich (Eintrag 3). Da jedoch auch bei Raumtemperatur ein Umsatz zur Verbindung (±)-**206** beobachtet wurde, wurde die Katalyse mit dem bifunktionellen Liganden (–)-**120** vorzugsweise bei der niedrigeren Temperatur durchgeführt. Es konnte keine wesentliche Ausbeutesteigerung beobachtet werden und zusätzlich wurde keine kinetische Racematspaltung erreicht (Eintrag 4). Gegebenenfalls ist eine sterisch stärker anspruchsvolle Gruppe im Substrat von Nöten. Mit der Kombination aus [Ir(COD)OMe]₂/bpy wurde erst bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C die Verbindung (±)-**206** lediglich in einer Ausbeute von 4% gebildet (Einträge 5-6). Eine Steigerung der Ausbeute wurde auch durch den Einsatz des chiralen Liganden (–)-**119** nicht erreicht. Mehr noch wurde weder bei Raumtemperatur noch bei 80 °C die Bildung des borylierten Produkts beobachtet (Einträge 7-8). Nach dem Austausch des Katalysatorvorläufers mit [Ir(COD)Cl]₂ fand die Bildung der borylierten Verbindung wieder erst bei 80 °C statt (Einträge 9-12). Die Ausbeute lag mit 40% in einem zu früheren Ausbeuten vergleichbaren Bereich. Die Verwendung von (–)-**119** als Ligand führte unerfreulicherweise mit einer niedrigeren Ausbeute von 14% zur racemischen Produktverbindung. Bei Herabsenkung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur wurde kein Umsatz zum gewünschten Produkt beobachtet.

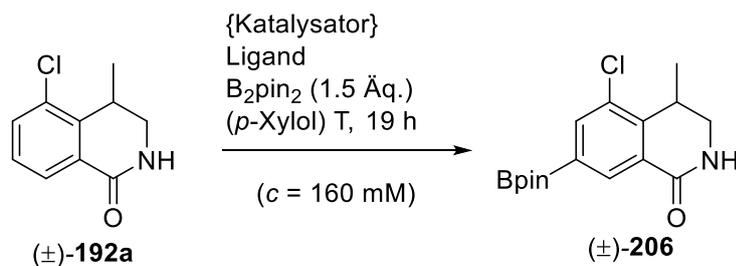
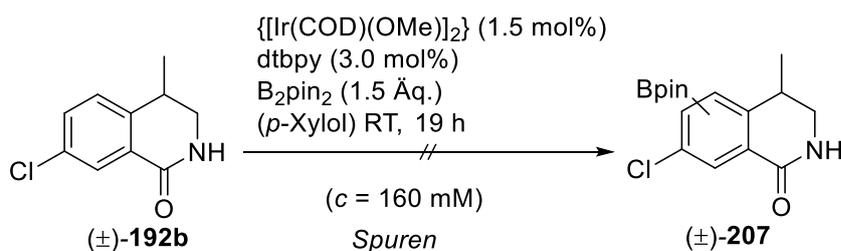


Tabelle 21: Ergebnisse der Iridium-katalysierten Borylierung der Verbindung (±)-**192a**.

#	Katalysator (mol%)	Ligand (mol%)	T [°C]	(±)- 192a [%] ^[a]	Ausbeute (±)- 206 [%] ^[a]
1	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (3.0)	RT	42	29
2	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (3.0)	80	3	42
3 ^[b]	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (3.0)	80	8	41
4	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	(-)- 120 (3.0)	RT	61, <i>rac</i>	30, <i>rac</i>
5	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	RT	84	-
6	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	80	42	4
7	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	(-)- 119 (3.0)	RT	82	-
8	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	(-)- 119 (3.0)	80	98	-
9	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	RT	87	-
10	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	60	91	-
11	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	70	85	-
12	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	80	44	40
13	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	(-)- 119 (3.0)	80	47, <i>rac</i>	14, <i>rac</i>
14	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	(-)- 119 (3.0)	RT	84	-

[a] über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt; [b] Lösungsmittel = Octan.

7-Chlor-4-methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**192b**] zeigte unter den Standardbedingungen kaum einen Umsatz, auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führte nicht zum gewünschten Ziel. Es wurden lediglich Spuren einer borylierten Produktverbindung über die HPLC/MS detektiert.



Schema 58: Nicht-erfolgreiche katalytische Borylierung des Substrats (±)-**192b**.

In Abwesenheit eines Chlor-Substituenten am Aromaten wurde die Bildung von borylierten Produkten der Verbindung **51** unter den Bedingungen von *Kuninobu et al.*^[78] erreicht. Es wurde ein regioisomeres Produktgemisch von **208a** und **208b** beobachtet, wobei Verbindung **208a** in 36% und Verbindung **208b** in einer Ausbeute von 14% erhalten wurde (Tabelle 22, Eintrag 1). Eine nahezu identische Gesamtausbeute wurde bei Durchführung der Katalyse in Octan bei 80 °C erreicht, wohingegen zusätzlich aber auch ein geringerer Unterschied des Verhältnisses der Produktverbindungen zueinander festgestellt wurde.^[114]

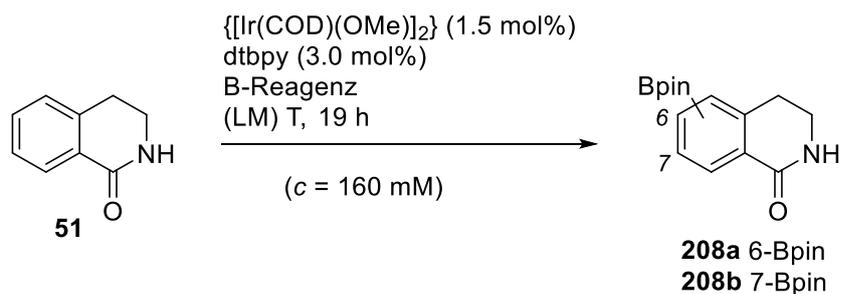
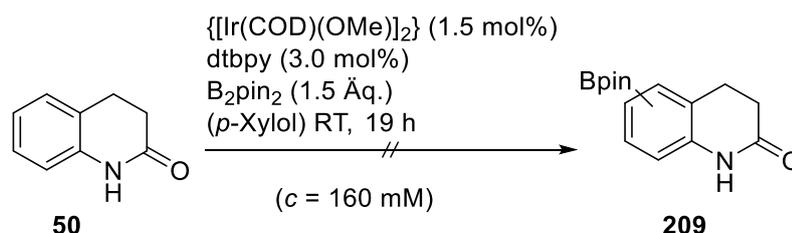


Tabelle 22: Ergebnisse der katalytischen Borylierung der Verbindung **51**.

#	B-Reagenz (Äq.)	LM	T [°C]	51 [%] ^[a]	Ausbeute 208a/208b [%] ^[a]
1	B ₂ pin ₂ (1.5)	<i>p</i> -Xylol	RT	36	36% 208a 14% 208b
2	B ₂ pin ₂ (1.5)	Octan	80	34	31% 208a 20% 208b

[a] über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Der Carbonyl-Akzeptor-Substituent schien die Elektronendichte des Aromaten hinreichend herabzusenken und insofern die Verbindung gegenüber einer Iridium-katalysierten Borylierung zu aktivieren. Fehlt auch dieser Akzeptor-Substituent oder wird dieser mehr noch wie in 3,4-Dihydrochinolin-1(2*H*)-on (**50**) durch einen Donor-Substituenten ausgetauscht, wird die Reaktivität der Verbindung in der Katalyse unterbunden (Schema 59).



Schema 59: Versuchte Iridium-katalysierte Borylierung von 3,4-Dihydrochinolin-1(2*H*)-on (**50**).

Dieser Reaktivitätsunterschied spiegelte sich auch bei der katalytischen Borylierung von 4-Methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**194**] und 4-Methyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**197**] wieder. Verbindung (±)-**194** wurde unter den Standardbedingungen mit einer Gesamtausbeute von 45% zu borylierten Produkten transformiert. Davon waren 34% das C7- (±)-**210a** und 11% das C6-borylierte Produkt (±)-**210b** (Tabelle 23, Eintrag 1). Die Umkehrung der bevorzugten C–H Position für die Funktionalisierung im Vergleich zur Verbindung **50** könnte durch den sterischen Anspruch des Methyl-Substituenten in C4-Position verursacht werden. Ein Temperaturanstieg resultierte in einem Abfall der Gesamtausbeute auf 26%, was die Stabilität der Produktverbindungen bei dieser Temperatur in Frage stellt (Eintrag 2). Bei der Umsetzung mit dem chiralen Liganden (–)-**120** wurde zwar eine leichte Verschiebung der Regioselektivität zugunsten der Verbindung (±)-**210a** beobachtet, die aber mit einer geringeren Gesamtausbeute von 32% einherging (Eintrag 3). Mittels der chiralen GC konnte ermittelt werden, dass sowohl das Ausgangsmaterial (±)-**194** als auch die borylierten Verbindungen (±)-**210a** und (±)-**210b** in racemischer Form vorlagen. Das Umschwenken auf den bpy-Liganden gelang wie auch zuvor erst mit der Kombination aus $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{bpy}$ ab einer Reaktionstemperatur von 60 °C mit einer Gesamtausbeute von 17% (Eintrag 4-8). Die Ausbeute konnte mit einem weiteren Temperaturanstieg auf 80 °C nur auf 26% gesteigert werden (Eintrag 9). Wurde als Ligand (–)-**119** eingesetzt, trat unvermutet kein Umsatz zu borylierten Produkten ein.

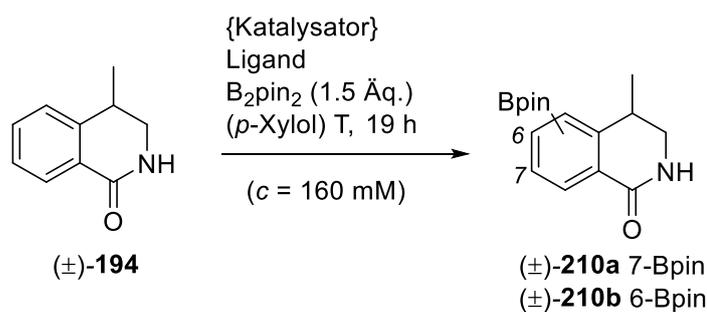


Tabelle 23: Ergebnisse der Iridium-katalysierten Borylierung der Verbindung (±)-**194**.

#	Katalysator (mol%)	Ligand (mol%)	T [°C]	(±)- 194 [%] ^[a]	Ausbeute (±)- 210a /(±)- 210b [%] ^[a]
1	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (3.0)	RT	45	34% (±)- 210a 11% (±)- 210b
2	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (3.0)	80	12	17% (±)- 210a 9% (±)- 210b
3	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	(-)- 120 (3.0)	RT	68, <i>rac</i>	24% (±)- 210a 8% (±)- 210b
4	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	RT	90	-
5	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	RT	84	-
6	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	40	82	-
7	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	50	75	-
8	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	60	57	11% (±)- 210a 6% (±)- 210b
9	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	80	43	19% (±)- 210a 7% (±)- 210b
10	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	(-)- 119 (3.0)	60	quant.	-
12	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	(-)- 119 (3.0)	80	89	-

[a] über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

In Einklang mit dem Ergebnis zur katalytischen Borylierung der Verbindung **50** wurde bei der Umsetzung des Substrats 4-Methyl-3,4-dihydrochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**197**] unter keiner der in Tabelle 24 aufgeführten Bedingungen die Bildung einer borylierten Verbindung erreicht. Verwendet wurden neben den Standardbedingungen bei unterschiedlichen Temperaturen

(Einträge 1-2) verschiedene Kombinationen aus Katalysatorvorläufern und Liganden ebenfalls bei variierenden Temperaturen oder Octan als Lösungsmittel (Einträge 3-6).

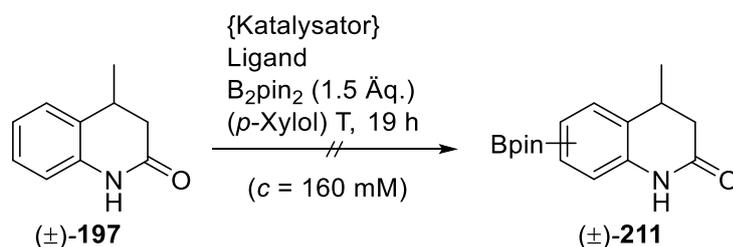
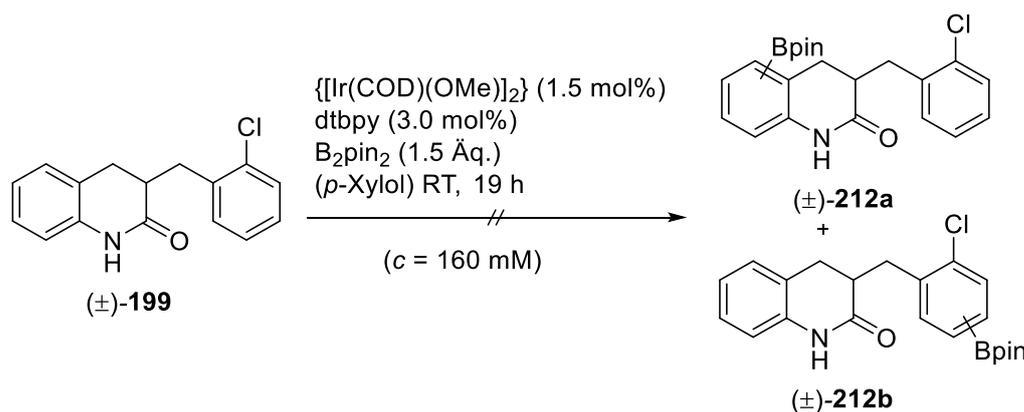


Tabelle 24: Ergebnisse der Iridium-katalysierten Borylierung der Verbindung (±)-**197**.

#	Katalysator (mol%)	Ligand (mol%)	T [°C]	Ergebnis
1	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (3.0)	RT	88% (±)- 197
2	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (3.0)	80	98% (±)- 197
3	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	RT	quant. (±)- 197
4 ^[a]	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	RT	93% (±)- 197
5 ^[b]	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	RT	94% (±)- 197
6 ^[b]	[Ir(COD)Cl] ₂ (1.5)	bpy (3.0)	80	quant. (±)- 197

[a] zusätzlich variierte Bedingungen ohne Umsatz: T = 40 °C, 60 °C, 70 °C, 80 °C; [b] Lösungsmittel = Octan.

Auch das Substrat (±)-**199** zeigte keinen Umsatz zu einer borylierten Verbindung, trotz des vermeintlich für die Borylierung aktivierten Chlor-substituierten Aromaten.



Schema 60: Versuchte Iridium-katalysierte Borylierung der Verbindung (±)-**199**.

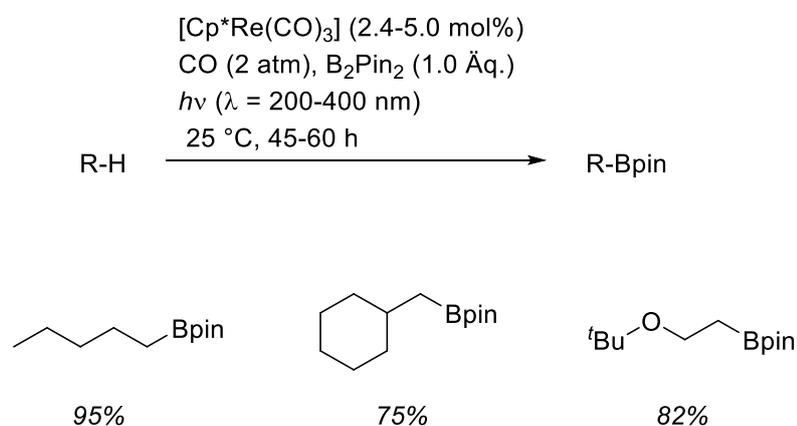
Somit wurde die Borylierung von lediglich drei der synthetisierten racemischen Substrate erreicht. In racemischen Umsetzungen wurden bei Raumtemperatur höhere Ausbeuten mit [Ir(COD)OMe]₂/dtbpy als Katalysatorsystem erhalten. Hingegen wurde ein Umsatz mit bpy als Ligand nur in Kombination mit [Ir(COD)Cl]₂ als Katalysatorvorläufer bei einer höheren Temperatur von 80 °C beobachtet. Diese Reaktivitäten spiegelten sich in den bifunktionellen

Liganden (–)-**119** und (–)-**120** wieder, durch deren Einsatz in katalytischen Umsetzungen neben niedrigeren Ausbeuten zusätzlich keine kinetische Racematspaltung sowie keine verbesserte Regioselektivität erreicht wurde. Umsätze mit (–)-**119** als Ligand konnten nur bei 80 °C erreicht werden, wobei unter diesen Umständen Wasserstoffbrückenbindungen aufgebrochen werden.

Borylierung von sp^3 -hybridisierten C–H Bindungen

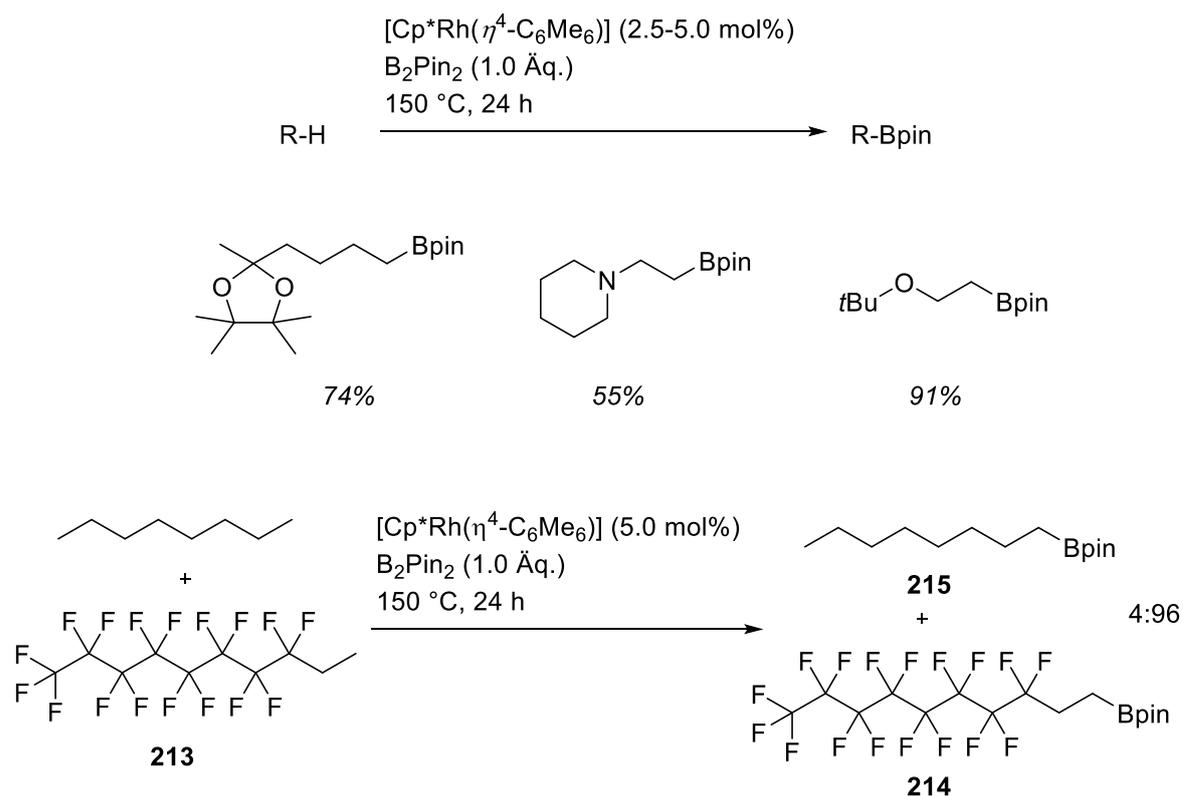
3.2.4. Kenntnisstand

Die Borylierung eines sp^3 -hybridisierten Kohlenstoff-Atoms mit B_2pin_2 und einem Übergangsmetall-Katalysator gelang erstmals 1999 *Chen et al.*^[117] unter photochemischen Bedingungen mit einem Rhenium-Katalysator $[Cp^*Re(CO)_3]$, der mit Kohlenstoffmonoxid stabilisiert wurde. Gängige Alkane und Alkylether wurden auf diese Weise kinetisch kontrolliert an der sterisch weniger gehinderten terminalen Position funktionalisiert (Schema 61). Obwohl der C–H Bindungsbruch durch Übergangsmetall-Komplexe in α -Position zu einem Heteroatom begünstigt ist, wurde dennoch durch den Katalysator die sterisch am wenigsten gehinderte Position bevorzugt.^[118]



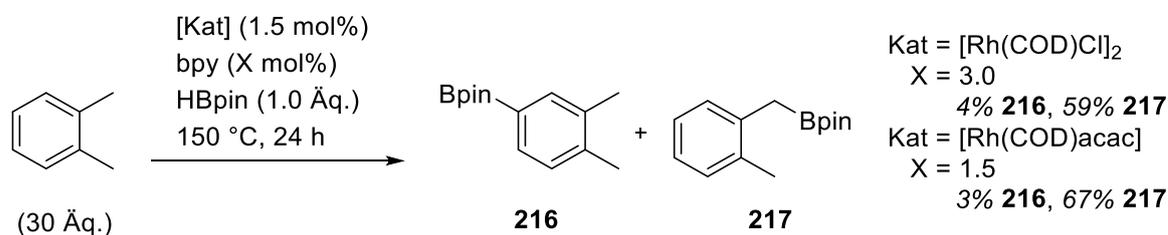
Schema 61: Rhenium-katalysierte Borylierung von terminalen Alkanen nach *Chen et al.*^[117] Ausbeuten basierend auf B_2pin_2 als limitierendes Reagenz; Lichtquelle: Hg-Mitteldruck-Lampe.

Als aktivster Katalysator unter nicht-photochemischen Bedingungen erwies sich nach *Chen et al.*^[67] und *Lawrence et al.*^[119] der Rhodium-Katalysator $Cp^*Rh(\eta^4-C_6Me_6)$, mit dem in Kombination mit B_2pin_2 bei einer Reaktionstemperatur von 150 °C ebenfalls Alkane und Alkylether, sowie lineare und cyclische Amine an der sterisch weniger gehinderten terminalen Position boryliert werden konnten. Weiterhin demonstrierten sie in einem Konkurrenzexperiment, dass elektronenärmere C–H Bindungen schneller boryliert werden als elektronenreichere Bindungen. Hierzu setzten sie Octan und (Perfluor-*n*-octyl)ethan (**213**) zu gleichen Teilen um, wobei ein Produktgemisch mit dem Verhältnis 96:4 von **214** zu **215** erhalten wurde (Schema 62). Diese selektiven Funktionalisierungen von nicht aktivierten C–H Bindungen generieren ein Syntheseäquivalent welches in Alkohole, Halogene, Trifluorborat-Salze oder Amine überführt werden kann.^[120]



Schema 62: Rhodium-katalysierte Borylierung von Methyl-Gruppen nach *Lawrence et al.*^[119] und Vergleichsexperiment zwischen elektronenarmen und elektronenreichen C–H Bindungen. Ausbeuten basierend auf B_2pin_2 als limitierendes Reagenz.

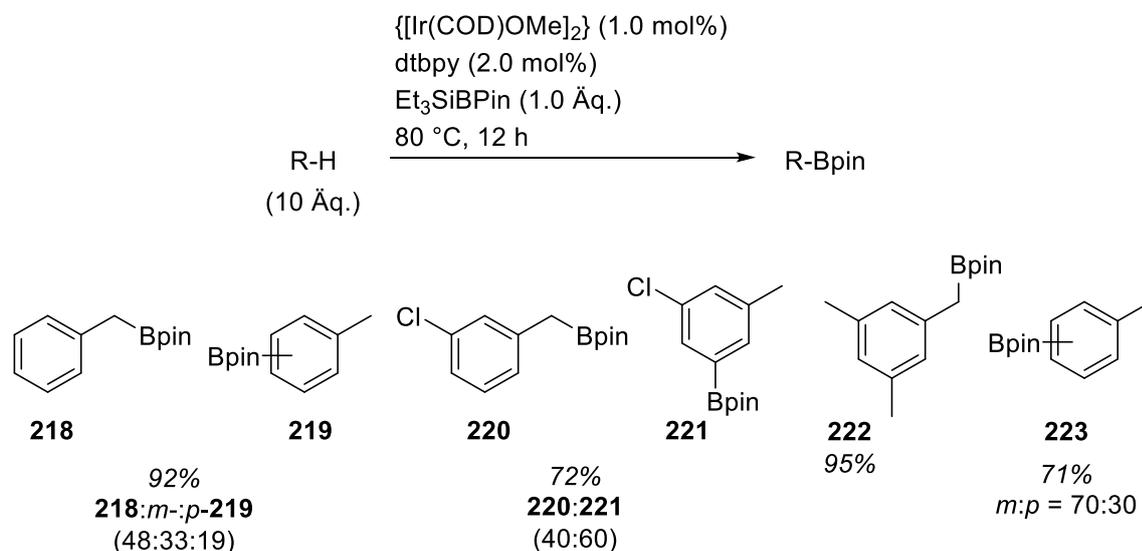
Rhodium-basierte Katalysatoren wurden überdies von *Mertins et al.* in der Borylierung von benzylichen Bindungen eingesetzt. Hierbei diente Bis(1,5-cyclooctadien)dirhodium(I)-dichlorid $\{[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2\}$ oder (Acetylacetonato)(1,5-cyclooctadien)rhodium(I) $[\text{Rh}(\text{COD})\text{acac}]$ und bpy als Katalysatorsystem zur Umsetzung von *o*-Xylol mit HBpin.^[121] Dabei wurde eine wesentlich höhere Präferenz für die benzyliche C–H Bindung als für die aromatische C–H Bindung beobachtet (Schema 63).



Schema 63: Rhodium-katalysierte Borylierung der benzylichen C–H Bindung von *o*-Xylol.^[121]

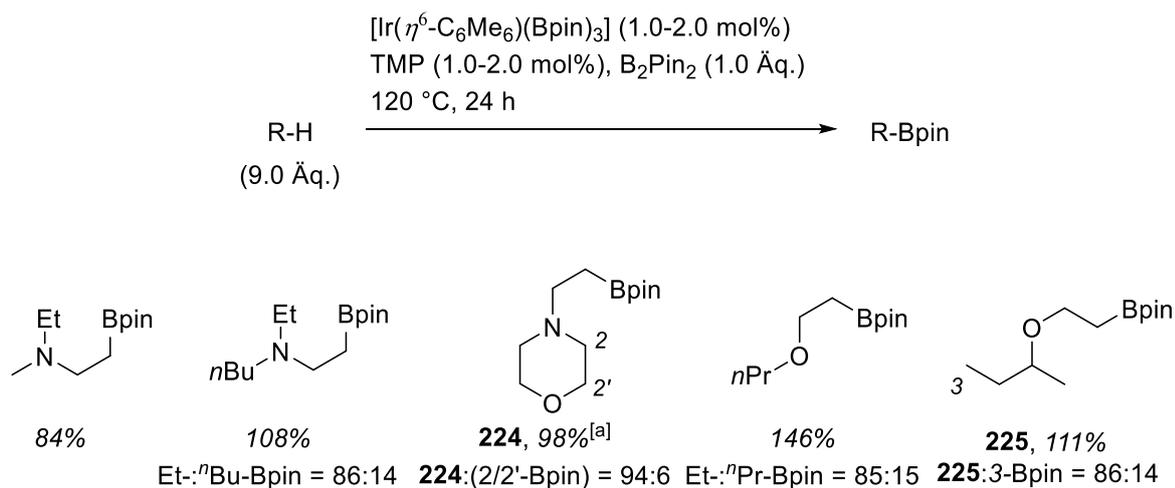
Eine höhere Selektivität zur benzylichen C–H Bindung als zur aromatischen C–H Bindung konnte auch von *Boebel* und *Hartwig* unter Iridium-Katalyse mit einem Silylboran als Bor-Reagenz festgestellt werden.^[122] Während diverse Methyl-substituierte Aromaten an der aliphatischen Bindung funktionalisiert wurden, zeigte sich beim Einsatz eines

Ethylsubstituenten am Aromaten die Limitierung dieser Methode (Schema 64). Im letzten Fall wurde lediglich die Borylierung der aromatischen C–H Bindungen beobachtet.



Schema 64: Iridium-katalysierte Borylierung mit Triethylsilylboran als Bor-Reagenz.^[122]

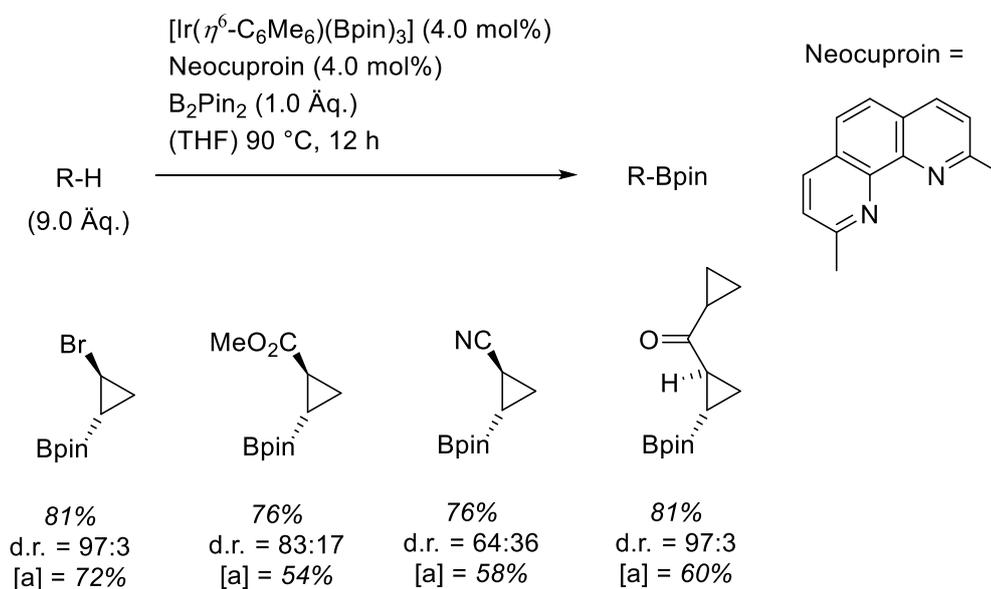
Weitere Borylierungen von aliphatischen C–H Bindungen unter Iridium-Katalyse gelangen *Li et al.*^[123] und *Liskey et al.*^[120] Alkylamine und Alkylether wurden mit $\text{Ir}(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)(\text{Bpin})_3$, TMP und B_2pin_2 bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C in die entsprechenden borylierten Verbindungen überführt (Schema 65). Neben B_2pin_2 fungierte auch das bei der Katalyse als Nebenprodukt auftretende HBpin als Bor-Reagenz, wodurch *Li et al.*^[123] teilweise Ausbeuten über 100% basierend auf B_2pin_2 erhielten.



Schema 65: Iridium-katalysierte Borylierung von Alkylaminen und Alkylethern; GC-Ausbeuten basierend auf B_2pin_2 mit Isododecan als interner Standard; [a] $[\text{Ir}(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)(\text{Bpin})_3]$ (4.0 mol%).^[123]

Die Selektivität der Reaktion wird aus der Gesamtheit von Wasserstoffbrückenbindungen, Lewis-Säure-Base- und sterischen Wechselwirkungen bestimmt. Über Berechnungen konnte

demonstriert werden, dass primäre C–H Bindungen in β -Position zum Heteroatom die höchste Reaktivität gegenüber der Borylierung aufweisen.^[123] Eine Borylierung von Methylen-Gruppen wurde erstmals 2013 von *Liskey* und *Hartwig* in Cyclopropanen mit Ausbeuten von bis zu 96% erreicht.^[120] Als Katalysatorsystem diente entweder $\text{Ir}(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)(\text{Bpin})_3$ oder $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ in Kombination mit Neocuproin in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel. Halogene, Ester, Amide und Carbonylgruppen wurden bei der Katalyse toleriert (Schema 66). Auch in diesem Fall zeigten Verbindungen mit elektronenziehenden Substituenten eine höhere Reaktivität als diejenigen mit elektronenschiebenden Substituenten. Die Reaktionen mit $\text{Ir}(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)(\text{Bpin})_3$ als Katalysatorvorläufer verliefen bei einer niedrigeren Reaktionstemperatur im Vergleich zu denen, die mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ durchgeführt wurden, schneller und in höheren Ausbeuten. Interessanterweise erfolgte die Reaktion, wenn auch in niedrigeren Ausbeuten, auch in Cyclohexan als unpolares Lösungsmittel.



Schema 66: Iridium-katalysierte Borylierung von Methylen-Gruppen in Cyclopropanen; GC-Ausbeuten basierend auf B_2pin_2 mit Isododecan als interner Standard; [a] $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ (5.0 mol%), Neocuproin (10 mol%), $T = 100\text{ °C}$, $t = 24\text{ h}$.^[120]

3.2.5. Synthese der Substrate

Aufbauend auf bisherigen Methoden, die zur Borylierung von sp^3 -hybridisierten C–H Bindungen veröffentlicht wurden, sollte versucht werden Verbindungen mit eben diesen Methylen-Gruppen und einem Lactam-Bindungsmotiv in chiralen Katalysen zu etablieren. Dazu wurden die folgenden in Abbildung 14 gezeigten Verbindungen in Erwägung gezogen.

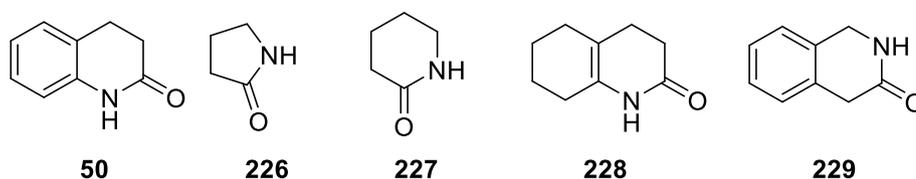
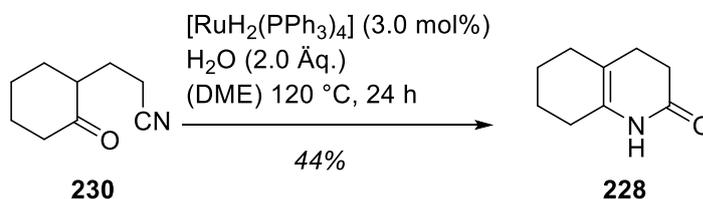


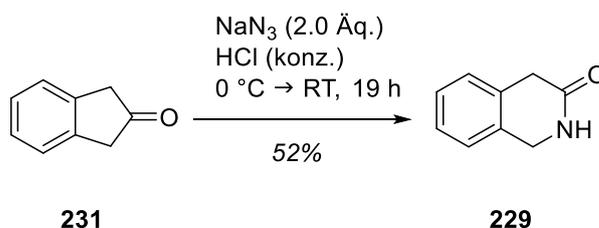
Abbildung 14: Potentielle Substrate für chirale Borylierungen.

Abgesehen von Verbindung **228** und **229** waren die Verbindungen kommerziell erhältlich. Den Zugang zu 3,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolin-2(1H)-on (**228**) eröffnete eine von *Murahashi et al.*^[124] veröffentlichte Ruthenium-katalysierte Hydratisierung des Cyclohexanon-2-propionitrils (**230**) (Schema 67). Ungeachtet einer verlängerten Reaktionszeit oder erhöhten Reagenzienbeladung konnte kein vollständiger Umsatz und somit nur eine Ausbeute von 44% erhalten werden.



Schema 67: Ruthenium-katalysierte Hydratisierung und Cyclisierung von Cyclohexanon-2-propionitril (**230**).^[124]

Die Darstellung von 1,4-Dihydroisochinolin-3(2H)-on (**229**) fand mit einer Ausbeute von 52% über eine *Schmidt*-Reaktion aus 2-Indanon (**231**) und Natriumazid in konzentrierter Salzsäure statt.^[125]



Schema 68: *Schmidt*-Reaktion von 2-Indanon (**231**) zu 1,4-Dihydroisochinolin-3(2H)-on (**229**).^[125]

3.2.6. Studien zur katalytischen Borylierung

Bei dem Versuch der Borylierung von Pyrrolidin **226** und Piperidinon **227** mit einer Kombination aus $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2/\text{dtbpy}$ in *p*-Xylol bei Raumtemperatur oder in Octan bei 80 °C wurde kein Umsatz beobachtet (Tabelle 25, Einträge 1-2).

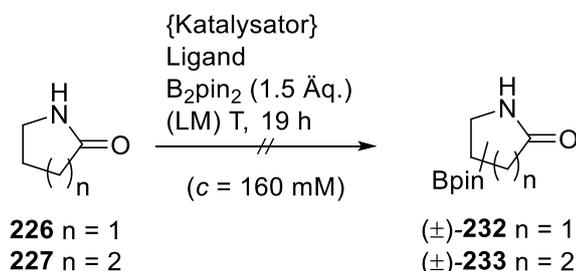


Tabelle 25: Bedingungen zur versuchten katalytischen Borylierung der Verbindungen **226** und **227**.

#	Katalysator (mol%)	Ligand (mol%)	LM	T [°C]
1	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ (1.5)	dtbpy (3.0)	<i>p</i> -Xylol	RT
2	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ (1.5)	dtbpy (3.0)	Octan	80
3	$[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ (4.0)	TMP (8.0)	CyH	120

Ähnliches galt für die von *Liskey et al.*^[115] adaptierten Bedingungen, die für die Borylierung von cyclischen Ethern eingesetzt wurden. Unter Verwendung von TMP als Liganden in Cyclohexan bei einer Temperatur von 120 °C wurde eine Zersetzung beider Verbindungen beobachtet. Darüber hinaus gelang auch die Überführung von 3,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolin-2(1*H*)-on (**228**) in eine borylierte Verbindung nicht. Als Bedingungen wurden $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2/\text{dtbpy}$ in *p*-Xylol bei Raumtemperatur, oder gemäß *Liskey et al.*^[115] $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2/\text{Neocuproin}$ in THF bei 100 °C verwendet. Erfolglos war auch $[\text{Rh}(\text{COD})\text{acac}]/\text{bpy}$ als Katalysatorsystem mit B_2pin_2 oder HBpin als Bor-Reagenz und *n*-Hexan als Lösungsmittel bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C.^[121]

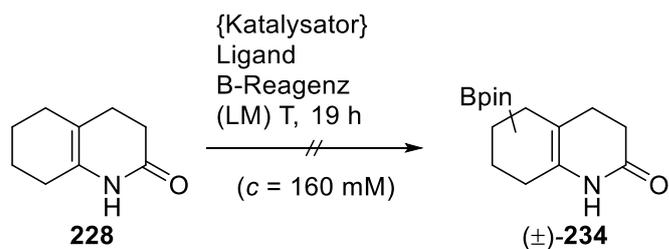


Tabelle 26: Bedingungen zur versuchten katalytischen Borylierung der Verbindung **228**.

#	Katalysator (mol%)	Ligand (mol%)	B-Reagenz (Äq.)	LM	T [°C]
1	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (3.0)	B ₂ pin ₂ (1.5)	<i>p</i> -Xylol	RT
2	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	Neocuproin (3.0)	B ₂ pin ₂ (1.5)	THF	100
3	Rh(COD)acac (1.5)	bpy (3.0)	B ₂ pin ₂ (1.5)	<i>n</i> -Hexan	80
4	Rh(COD)acac (1.5)	bpy (3.0)	HBpin (1.5)	<i>n</i> -Hexan	80

Obgleich 3,4-Dihydrochinolin-1(2*H*)-on (**50**) unreaktiv gegenüber der Iridium-katalysierten aromatischen Borylierung auftrat, wurde versucht eine Borylierung der benzylichen Methylene-Gruppe zu erreichen.

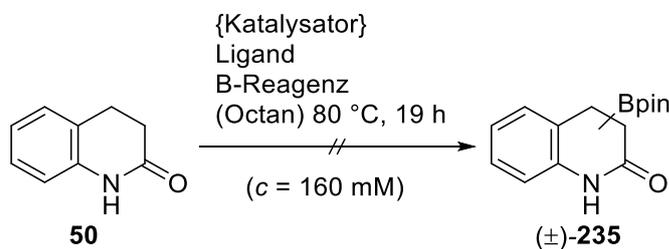


Tabelle 27: Bedingungen zur versuchten katalytischen Borylierung der Verbindung **50**.

#	Katalysator (mol%)	Ligand (mol%)	B-Reagenz (Äq.)
1	Rh(COD)acac (1.5)	bpy (1.5)	B ₂ pin ₂ (1.5)
2	Rh ₂ OAc ₄ (1.5)	bpy (3.0)	B ₂ pin ₂ (1.5)
3	Rh(COD)acac (1.5)	bpy (1.5)	HBpin (1.5)
4	Rh ₂ OAc ₄ (1.5)	bpy (3.0)	HBpin (1.5)
5	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (2.0)	Et ₃ SiBpin (1.0)
6	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (3.0)	B ₂ pin ₂ (1.5)

Die Reaktionen wurden in Octan durchgeführt, um eine Borylierung an einem aromatischen Lösungsmittel auszuschließen. Unter zu den von *Mertins et al.*^[121] vergleichbaren Bedingungen wurden Rhodium-Katalysatorvorläufer wie [Rh(COD)acac] oder [Rh₂OAc₄] in Kombination mit bpy als Liganden zu unterschiedlichen Verhältnissen verwendet. Als Bor-Reagenzien kamen B₂pin₂ oder HBpin zum Einsatz (Tabelle 27, Einträge 1-4). Da unter diesen Bedingungen die Bildung des gewünschten Produkts nicht eintraf, wurde der Versuch gestartet, nach *Boebel* und *Hartwig* Iridium-katalysiert mit Triethylsilylboran einen Umsatz zu erzielen, der jedoch ebenfalls erfolglos verlief.^[122] Die Borylierung der Methylen-Gruppe in 1,4-Dihydroisochinolin-3(2*H*)-on (**229**) sollte einerseits durch die benzyliche Position und andererseits durch die Nachbarschaft zu dem Amin aktiviert werden. Unerfreulicherweise konnte über die in Tabelle 28 aufgeführten Reaktionsbedingungen an diesem Punkt ebenfalls kein Umsatz erreicht werden.

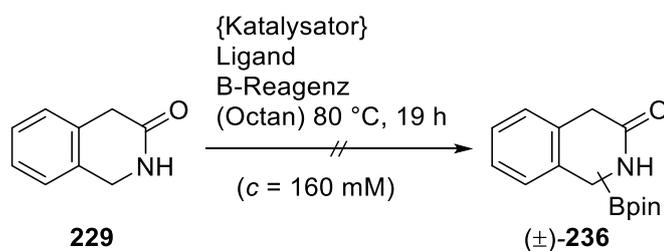
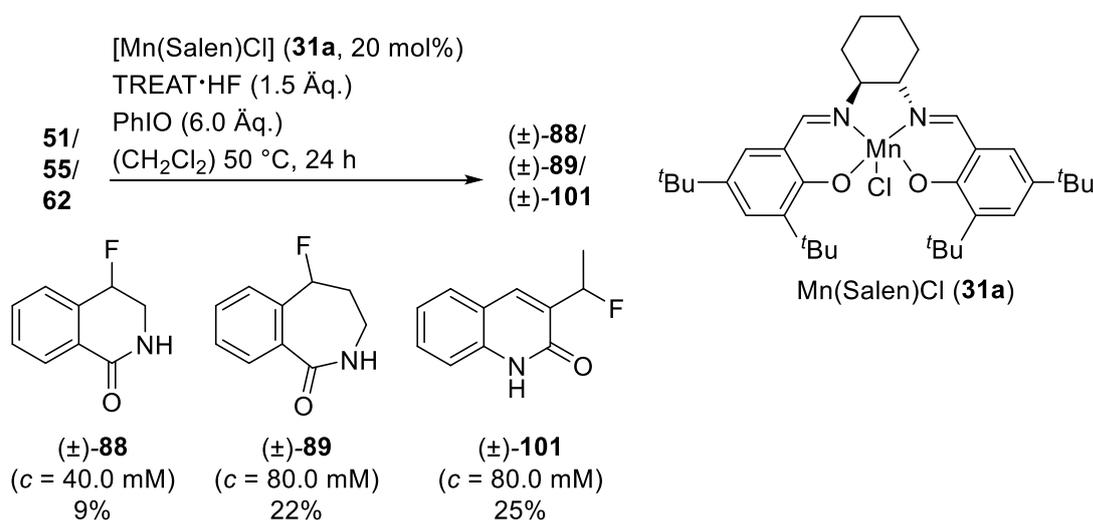


Tabelle 28: Bedingungen zur versuchten katalytischen Borylierung der Verbindung **229**.

#	Katalysator (mol%)	Ligand (mol%)	B-Reagenz (Äq.)
1	Rh(COD)acac (1.5)	bpy (1.5)	B ₂ pin ₂ (1.5)
2	Rh(COD)acac (1.5)	bpy (1.5)	HBpin (1.5)
3	[Ir(COD)OMe] ₂ (1.5)	dtbpy (2.0)	Et ₃ SiBpin (1.0)

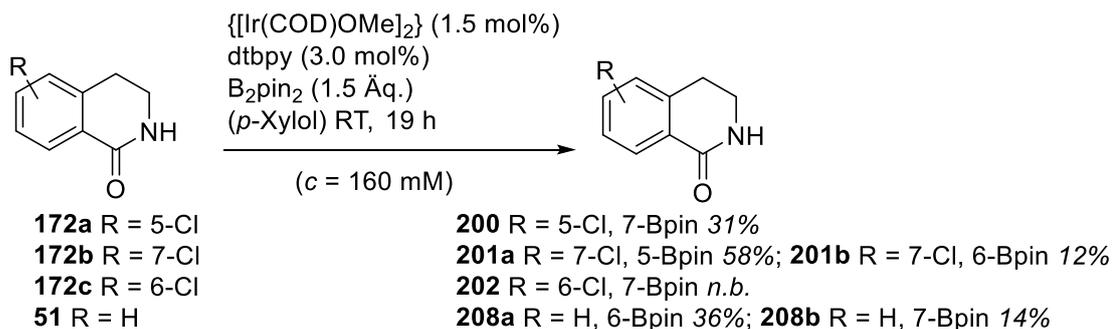
4. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, Substrate mit geeignetem Strukturmotiv in Templat-basierten chiralen Funktionalisierungsreaktionen erfolgreich zu transformieren. Bei der Untersuchung der Mangan-katalysierten Fluorierungen konnten die von *Liu et al.*^[35] berichteten Ausbeuten für das Testsubstrat **47** nicht reproduziert werden. Indes wurde eine Bandbreite an potentiellen Substraten synthetisiert und diese den Bedingungen der katalytischen Fluorierung unterzogen. Hierbei zeigte sich in den meisten Fällen kein Umsatz, Zersetzung, Eliminierung oder die Bildung einer undefinierbaren Mischung an Verbindungen. Lediglich drei Substrate konnten in die entsprechenden fluorierten Verbindungen überführt werden, wobei nur Verbindung (±)-**101** vom Ausgangsmaterial abgetrennt werden konnte. Ebenso waren die erhaltenen Ausbeuten nicht zufriedenstellend (Schema 69).



Schema 69: Katalytische Fluorierungen von **51**, **55** und **62**.

Ähnlich gestalteten sich die katalytischen Borylierungen, bei denen anfangs chirale Reaktionen an Substraten mit enantiotopen aromatischen Gruppen geplant wurden. Die Borylierung der Substrate konnte trotz vielfacher Bemühungen nicht einmal unter racemischen Bedingungen erreicht werden. Die Suche nach reaktiveren Substraten, oder geeigneteren Bedingungen ist weiterhin erforderlich. Angelehnt an die erfolgreichen Umsetzungen von Chlor-substituierten 3,4-Dihydroisochinolinonen (Schema 70), wurden Substrate synthetisiert, bei deren Umsetzung mit einem chiralen Iridium-Katalysator eine kinetische Racematspaltung stattfinden sollte.



Schema 70: Ergebnisse der Borylierung von Isochinolinonen.

Zu diesem Zweck wurden die beiden auf 2,2'-Bipyridin beruhenden Liganden (–)-**119** und (–)-**120** mit dem Templat kovalent verknüpft.

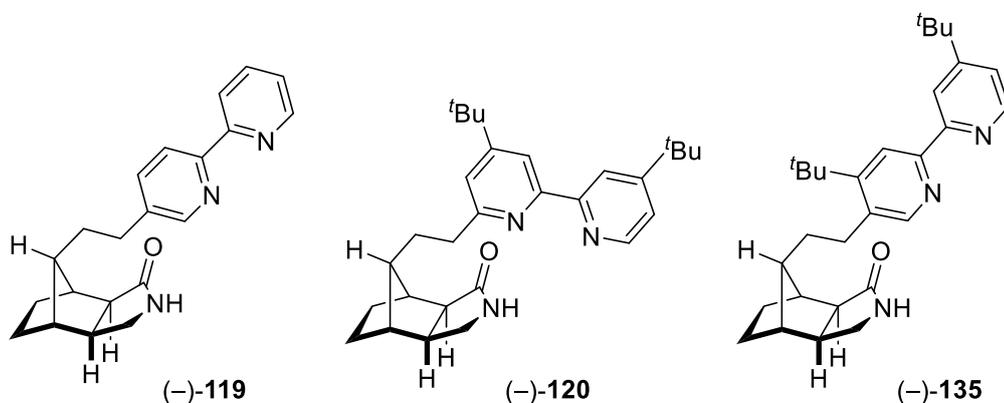
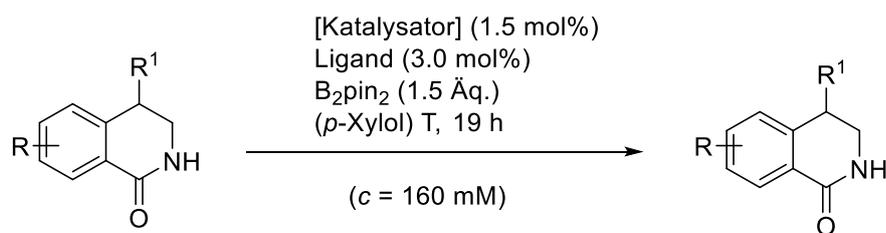


Abbildung 15: Strukturen der bifunktionellen 2,2'-Bipyridin basierten Liganden.

Nur drei der synthetisierten Substrate zeigten in racemischen Umsetzungen mit einem Iridium-Katalysator einen beobachtbaren Umsatz, wobei mit dtbpy als Liganden bei Raumtemperatur höhere Ausbeuten erzielt werden konnten. Eine Abtrennung der borylierten Produkte von den Ausgangsverbindungen erwies sich als nicht realisierbar. Der bpy Ligand zeigte in Einklang mit der Literatur nur in Kombination mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ bei höheren Temperaturen von 80 °C genügend Aktivität.



- | | |
|---|---|
| (±)- 187b R = 6-Cl, R ¹ = CH ₂ OMe | (±)- 205 R = 6-Cl, 7-Bpin, R ¹ = CH ₂ OMe 24%, ^[a] 30%, ^[b] 13% ^[c] |
| (±)- 192a R = 5-Cl, R ¹ = Me | (±)- 206 R = 5-Cl, 7-Bpin, R ¹ = Me 29%, ^[a] 30%, ^[b] 14% ^[c] |
| (±)- 194 R = H, R ¹ = Me | (±)- 210a R = H, 7-Bpin, R ¹ = Me 34%, ^[a] 24% ^[b] |
| | (±)- 210b R = H, 6-Bpin, R ¹ = Me 11%, ^[a] 8% ^[b] |

Schema 71: Zusammenfassung der Iridium-katalysierten Borylierungen und der versuchten kinetischen Racematspaltung; [a] [Ir(COD)OMe]₂, dtbpy, RT; [b] [Ir(COD)OMe]₂, (–)-**120**, RT; [c] [Ir(COD)Cl]₂, (–)-**119**, 80 °C.

Die Reaktivitäten des bpy und dtbpy Liganden spiegelten sich in den bifunktionellen Liganden (–)-**119** und (–)-**120** wieder, die bei ihrem Einsatz in katalytischen Umsetzungen neben niedrigeren Ausbeuten zusätzlich keine kinetische Racematspaltung oder verbesserte Regioselektivität initiierten. Ein Umsatz bei Katalysen mit (–)-**119** als Ligand konnte nur bei 80 °C erreicht werden, wohingegen zu erwarten war, dass unter diesen Bedingungen Wasserstoffbrückenbindungen aufgebrochen werden. Kurzzeitig wurde auch versucht, nicht aromatische C–H Bindungen in Substraten mit dem Lactam-Strukturmotiv zu borylieren, aber auch in diesem Fall wurden keine Umsätze zu den gewünschten Verbindungen erreicht.

II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Methoden

1.1. Vorbemerkung

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden unter Schutzgas (4.6 Argon, d.h. 99.996%) in im Vakuum ausgeheizten Glasapparaturen unter Anwendung der Standard-*Schlenk*-Technik durchgeführt.

1.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Dichlormethan, Diethylether und Tetrahydrofuran, wurden über ein Lösungsmittelreinigungssystem der Firma *MBraun* des Typs MB-SPS-800 (Solvent Purification System), das mit Argon als Inertgas betrieben wurde, bezogen. Bei der Entnahme erfolgte die Entfernung von Restwasser mit folgenden Reinigungssäulen:

Dichlormethan: 2 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid),

Diethylether: 1 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid), 1 × MB-KOL-M Typ 2
(Molekularsieb 3 Å),

Tetrahydrofuran: 2 × MB-KOL-M Typ 2 (Molekularsieb 3 Å).

Weitere trockene Lösungsmittel (Methanol, Ethanol, Acetonitril, Pyridin, Toluol, Trifluortoluol, Dimethylsulfoxid) wurden von den Firmen *Fluka*[®], *Sigma-Aldrich*[®] und *Acros Organics*[®] in der höchsten angegebenen verfügbaren Reinheit kommerziell erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet:

Acetonitril: extra trocken, über Molekularsieb, *Acros Organics*[®], 99.9% (≤ 0.005% Wasser),

Benzol: *Sigma Aldrich*[®], puriss. 99.8%, (≤ 0.005% Wasser),

N,N-Dimethylformamid: extra trocken, über Molekularsieb, *Acros Organics*[®], 99.8%,

Dimethylsulfoxid: extra trocken, über Molekularsieb, *Acros Organics*[®], 99.7+%,

Ethanol: absolut reag., *Sigma Aldrich*[®], ≥99.8%, (< 0.005% Wasser),

Methanol: extra trocken, über Molekularsieb, *Acros Organics*[®], 99.8% (≤ 0.005% Wasser),

Octan: *Sigma Aldrich*[®], trocken (≥99%),

Pyridin: extra trocken, über Molekularsieb, *Acros*[®], 99.5%,

Toluol: extra trocken, über Molekularsieb, *Acros Organics*[®], 99.5% (< 0.005% Wasser),

α,α,α -Trifluortoluol: *Sigma Aldrich*[®], trocken ($\geq 99\%$),

p-Xylol: *Sigma Aldrich*[®], trocken ($\geq 99\%$).

Für luftempfindliche Reaktionen wurden die Lösungsmittel mindestens mittels drei *freeze-pump-thaw*-Cyclen entgast und anschließend über Molekularsieb (4Å) unter Argon gelagert.

Für säulenchromatographische Aufreinigungen, die Aufreinigung von Stoffgemischen sowie für feuchtigkeitsunempfindliche Reaktionen wurden einfach destillierte technische Lösungsmittel (Aceton, Dichlormethan, Diethylether, Essigsäureethylester, Methanol, *n*-Pentan, *i*-Propanol) verwendet. Die bei den Durchführungen aufgeführten Angaben zu Lösungsmittelgemischen beziehen sich auf das Verhältnis der Volumina der einzelnen Lösungsmittel.

Prozentwerte (%) beziehen sich immer auf Massenprozente. Bei der Aufreinigung von Stoffgemischen wurden gesättigte wässrige Salz-Lösungen verwendet. Falls nicht anders angegeben, handelt es sich bei gesättigten und x%igen Lösungen um Lösungen in Wasser.

Der Gehalt von *n*-Butyllithium, *t*-Butyllithium und Methyllithium wurde mittels einer Titration gegen Menthol (Indikator 1,10-Phenantrolin) bestimmt.

Nicht explizit erwähnte Reagenzien wurden kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die Reinigung von Styrol erfolgte über eine Destillation in einem *Büchi* Kugelrohrföfen GKR-50.

Zur Messung von pH-Werten wurde ein Universalindikatorpapier der Firma *Merck* (pH 1-14) und Indikatorstäbchen von *Machery-Nagel* verwendet.

1.3. Analytische Methoden und verwendete Geräte

Für das Einengen von Lösungen zur Trockne wurde ein Laborota 4000 und Hei-VAP der Firma *Heidolph* verwendet. Die Kühlung von Reaktionsgefäßen erfolgte mit Bädern von Eiswasser (0 °C), einem *i*-Propanol/Trockeneis- (-78 °C) oder Acetonitril/Trockeneis-Gemisch (-40 °C). Alternativ wurde der Cryostat ThermoHaake EK90 verwendet. Das Erhitzen von Reaktionsgefäßen erfolgte mit einem Paraffin- oder Silikonölbad unter Temperaturkontrolle über ein Kontaktthermometer.

Säulen- und Dünnschichtchromatographie

Als stationäre Phase bei der säulenchromatographischen Aufreinigung wurde Kieselgel der Firma *Merck* (Kieselgel 60, Korngröße 40-63 µm, 230-400 mesh ASTM) verwendet. Die Größe der Säule wurde an die Menge des aufzureinigenden Stoffgemisches und das vorliegende Trennproblem angepasst. Die Auftragung des Stoffgemisches erfolgte als Lösung in Dichlormethan. Elutionsgradienten sind als Pfeil markiert.

Qualitative Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden über mit Kieselgel beschichteten Fertigglasplatten der Firma *Merck* mit Fluoreszenzindikator (0.25 mm Kieselgel 60, F₁₅₄) durchgeführt. Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenzdetektion unter UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}, 366 \text{ nm}$) oder durch Anfärbung auf Kieselgel mittels Kaliumpermanganat-Lösung (3 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat und 5 mL Natronlauge (5%ig) in 300 mL Wasser) und anschließender Wärmebehandlung mit einem Heißluftgebläse.

Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (GC/MS)

Reaktionskontrollen über eine Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (GC/MS) wurden auf einem 5973 Network Mass Selective Detector (EI, 70 eV) [Flammenionisationsdetektor, Wasserstoff als Trägergas, HP-5 Säule (30 m × 0.25 mm)] oder auf einem Agilent 7890 B [Massendetektor Agilent 5977 MS, Helium als Trägergas, HP-5ms UI Säule (30 m × 0.25 mm × 0.25 µm), Flussgeschwindigkeit = 1.8 mL/Min] der Firma *Agilent* durchgeführt. Als Temperaturprogramm wurde das STDLT (30 Min) (50 °C 3 Min, 10 °C/Min → 250 °C, 250 °C 5Min) oder STD (20 Min) (60 °C 3 Min, 15 °C/Min → 250 °C, 250 °C 5Min) verwendet.

Gaschromatographie (GC)

Zur analytischen achiralen Gaschromatographie wurden Messungen an einem Gerät vom Typ HP 6890 Series GC-System [Flammenionisationsdetektor, Wasserstoff als Trägergas,

Druck = 160 kPa, HP-5-Säule (Poly-dimethyl/diphenyl-siloxan, 95/5)] durchgeführt. Für chirale Messungen wurde ein Agilent 7890 B [Flammenionisationsdetektor, Stickstoff als Trägergas, Flussgeschwindigkeit = 0.7 mL/Min, Cyclosil-B (β -Cyclodextrinsäure), (30 m \times 0.25 m \times 0.25 μ m)] der Firma *Agilent* verwendet. Die Temperaturprogramme sind bei den entsprechenden Verbindungen angegeben.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Analytische HPLC Trennungen wurden über chirale stationäre Phasen *Daicel ChiralPak AD-H* (250 \times 4.6 mm), *Daicel ChiralPak AS-H* (250 \times 4.6 mm) und *Daicel ChiralPak AS-RH* (150 \times 4.6 mm) durchgeführt. Die Apparatur wurde mit einer P580 Pumpe, einem ASI-100 *Automated Sample Injector* und einem UVD 340 U *Photodiode Array Detector* betrieben. Als mobile Phase diente ein Gemisch aus *n*-Hexan (*Merck*, LiChrosolv) bzw. *n*-Heptan und *i*-Propanol oder Acetonitril/Wasser (alle VWR, HiPersolv CHROMANORM). Lösungsmittelverhältnisse und Flussgeschwindigkeit sind in der jeweiligen Versuchsvorschrift angegeben.

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die Kernresonanzspektren wurden in dem jeweils aufgeführten deuterierten Lösungsmittel auf einem AV-250 (250.13 MHz für ^1H -Messungen bzw. 62.90 MHz für ^{13}C -Messungen), AV-360 (360.13 MHz für ^1H - bzw. 90.56 MHz für ^{13}C -Messungen) und AV-500 (500.13 MHz für ^1H Messungen), AV-500cr (500.36 MHz für ^1H -Messungen bzw. 125.83 MHz für ^{13}C Messungen), AVHD300 (300.13 MHz für ^1H -Messungen bzw. 75.48 MHz für ^{13}C -Messungen), AVHD400 (400.13 MHz für ^1H -Messungen bzw. 100.62 MHz für ^{13}C -Messungen), und AVHD500 (500.36 MHz für ^1H -Messungen bzw. 125.83 MHz für ^{13}C -Messungen) der Firma *Bruker* bei 300 K aufgenommen.

Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) angegeben und sind auf das Restprotonensignal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels kalibriert. In ^{13}C -NMR-Spektren dienen die deuteriumgekoppelten Multipletts der Lösungsmittel als Referenz. Die Proben wurden für die Messung in Chloroform [CDCl_3 : δ (^1H) = 7.26 ppm, δ (^{13}C) = 77.16 ppm], Methanol [CD_3OD : δ (^1H) = 3.31 ppm, δ (^{13}C) = 49.0 ppm], Dimethylsulfoxid [$\text{DMSO-}d_6$: δ (^1H) = 2.50 ppm, δ (^{13}C) = 39.52 ppm], Benzol [C_6D_6 : δ (^1H) = 7.16 ppm, δ (^{13}C) = 128.06 ppm] und Dichlormethan [CD_2Cl_2 : δ (^1H) = 5.32 ppm, δ (^{13}C) = 53.84 ppm] gelöst. Bei der Zuordnung der Signale und für die Signalmultiplizitäten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s - Singulett, br s - breites Signal, d - Dublett, t - Triplett, q - Quartett, quint - Quintett, sept - Septett, sx - Sextett, m - Multiplett, b - breit.

Multipletts, die aus einer zufälligen Analogie von Kopplungskonstanten zu magnetisch nicht äquivalenten Protonen resultieren, wurden als *virt.* – virtuell bezeichnet. Bei zufälliger Äquivalenz der Kopplungskonstanten nichtäquivalenter Protonen wurde das Kopplungsmuster nach den Regeln der Spektren 1. Ordnung zugeordnet. Die angegebenen Kopplungskonstanten *J* sind als Mittelwerte der experimentell gefundenen angegeben. Diastereotope Protonen wurden über die Indizes a und b beschrieben. Protonen an terminalen Doppelbindungen wurden nach IUPAC mit *E/Z* markiert. Bei nicht eindeutig zuweisbaren Signalen wurden die möglichen Atome aufgelistet und mit einem Schrägstrich (/) getrennt. Signalzuordnungen erfolgten teilweise durch das Hinzuziehen von ¹H-¹H-COSY-, ¹H-¹³C-HSQC- und ¹H-¹³C-HMBC-2D-NMR-Experimenten. ¹⁹F-NMR-Spektren sind breitbandenkoppelt. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf CFC1₃ (δ (¹⁹F) = 0.00 ppm) als externe Referenz.

Infrarotspektroskopie (IR)

Die Infrarotspektren wurden an einem *JASCO* IR-4100 oder *Perkin-Elmer* 1600 FT-IR Spektrometer direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren (ATR) gemessen. Die Banden sind in reziproker Wellenlänge (cm⁻¹) und deren Intensität mit folgenden Abkürzungen angegeben: w – schwach, m – mittel, s – stark, br – breit. Wurden für unterschiedliche Banden dieselben Zuordnungen vorgetroffen sind diese mit einem Semikolon (;) voneinander getrennt.

Massenspektrometrie (MS)

Massenspektrometrische Analysen wurden mit einer GC-MS-Kopplung der Firma *Agilent* [GC-System: *Agilent* 6890, HP-5MS Säule (Dimethylpolysiloxan, 30 m), Trägergas Helium; Massendetektion: *Agilent* 5973 Network Mass Selective Detector (EI, 70 eV)] aufgenommen. Hochaufgelöste Massen (HRMS) wurden an einem *Thermo Scientific* DFS-HRMS Spectrometer (EI) oder einem *Thermo Finnigan* LTQ FT Ultra (ESI) aufgenommen. Die Konzentration der Probenlösungen betrug in etwa 1 mg/mL.

Schmelzpunkte (Smp.)

Die Schmelzpunkte von Feststoffen wurden mit einem *Kofler*-Heiztischmikroskop der Firma *Reichert* oder einem Meltin Point M-565 der Firma *Büchi* gemessen und sind nicht korrigiert.

UV-Vis-Spektroskopie (UV-Vis)

Die UV-Vis-Spektren wurden mit einem Lambda 35 UV-Vis-Spektrometer der Firma *Perkin-Elmer* gemessen. Die Proben wurde aufgesetzt in *HellmaAnalytics* Präzisions-Küvetten (Quarzglas SUPRASIL[®], Schichtdicke = 1 mm, Typ 110-QS). Lösungsmittel und Konzentration *c* sind in Klammern angegeben.

Drehwerte

Spezifische optische Rotationen wurden an einem Polarimeter ADP440+ der Firma *Bellingham+Stanley* in einer 5 mm Küvette bei $\lambda = 589$ nm (Na-D-Linie) bei Raumtemperatur gemessen. Die Angabe der Drehwerte erfolgt in 10^{-1} grad $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$, wobei die Konzentration c definitionsgemäß in g/100 mL angegeben ist.

Elementaranalyse (EA)

Die Elementaranalysen wurden durch das Mikroanalytische Labor der Technischen Universität München durchgeführt. Kohlenstoff (C), Wasserstoff (H) und Stickstoff (N) wurden nach oxidativer Verbrennung bei hohen Temperaturen (ca. 1000 °C) über einen EuroEA Elementaranalysator der Firma *HEKAtech* GmbH analysiert. Nach einem Alkali-Aufschluss (Na_2O_2) mittels einer Mikronickelbombe (nach *Merz* und *Pfab*) wurde Chlor (Cl) potentiometrisch mit einer Silbernitrat-Lösung bestimmt. Die Bestimmung von Mangan (Mn) erfolgte nach einem sauren Naßaufschluss (z. B. $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$, $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{HNO}_3/3\text{HCl}$) und anschließender Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) mit einem FS280 AA der Firma *Agilent Technologies*. Nickel (Ni) wurde ebenfalls sauer aufgeschlossen und anschließend photometrisch an einem UV-160 ($\lambda = 436$ nm) der Firma *Shimadzu* [Bezugselektrode: Dimethylglyoxym (1% in MeOH)] bestimmt.

2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV1: Mangan-katalysierte Fluorierungen

Katalysator **31a** (20 mol%), Substrat (1.0 Äq.) und Triethylammoniumtrihydrofluorid (1.5 Äq.) werden unter Argon-Atmosphäre in Dichlormethan ($c = 160$ mM) gelöst. Die Reaktionslösung wird auf 50 °C erhitzt und alle 30 Minuten Iodosobenzol (0.5 Äq., Insgesamt 6.0 Äq.) im Argon-Gegenstrom zugegeben. Nach beendeter Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und säulenchromatographisch aufgereinigt. Die Ausbeuten wurden mittels der Auswaage des gesäulten Produkt-Edukt-Gemisches und über das Verhältnis der Verbindungen zueinander, die aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch Integration der benzylichen Protonensignale erhalten wurde, bestimmt.

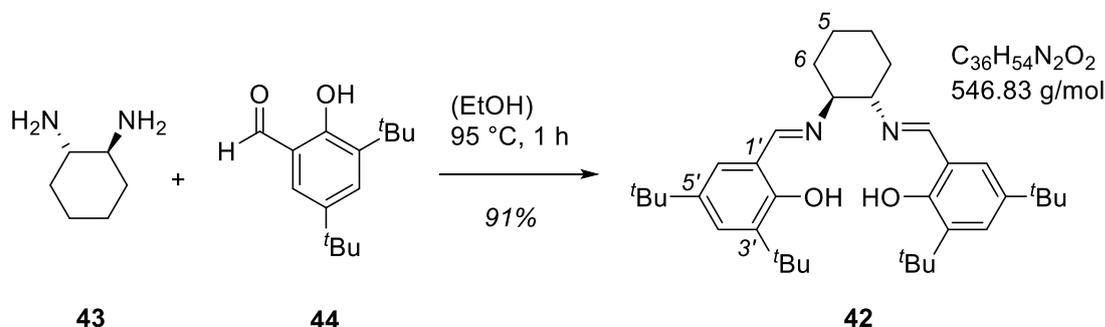
AAV2: Iridium-katalysierte Borylierung

Zu einer Lösung aus $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ (1.5 mol%), 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin (3.0 mol%) und Bispinakolatodiboran (1.5 Äq.) in *p*-Xylol ($c = 160$ mM) wird das Substrat (1.0 Äq.) hinzugefügt und die Reaktionslösung 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird säulenchromatographisch (SiO_2) aufgereinigt. Die Produkte konnten nur als Gemisch mit dem Ausgangsmaterial erhalten werden, daher wurden die Ausbeuten basierend auf $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten und der Auswaage des Ausgangsmaterial-Produktgemisches berechnet.

3. Katalytische Fluorierungen

3.1. Synthese der Salen-Komplexe

(*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamin (**42**)



(+)-Cyclohexan-1,2-diamin (**43**, 150 mg, 1.31 mmol, 1.0 Äq.) wird in Ethanol (50 mL) gelöst und die Reaktionslösung nach Zugabe von 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd (**44**, 616 mg, 2.63 mmol, 2.0 Äq.) eine Stunde bei 95 °C am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, der Feststoff filtriert und mit Ethanol (20 mL) gewaschen. Nach einer Umkristallisation in Ethanol (50 mL) wird der Ligand **42** (651 mg, 1.19 mmol, 91%) als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 209 °C.

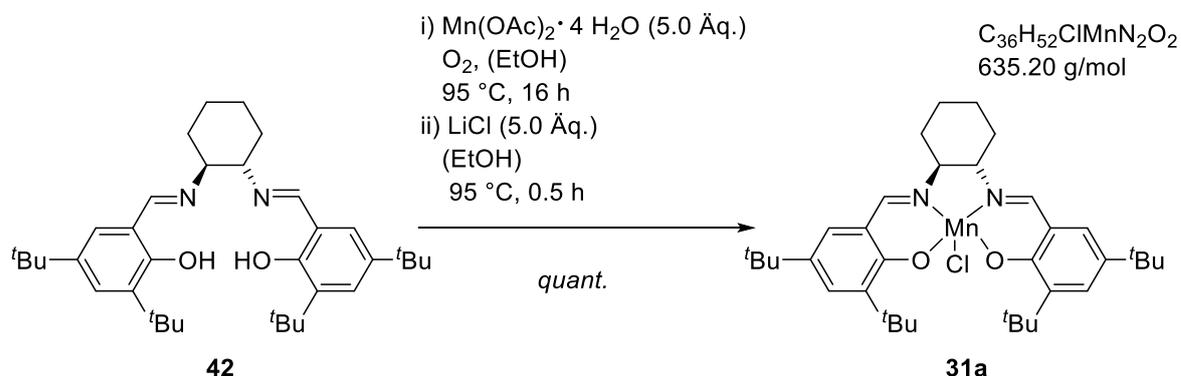
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.23 [s, 18 H, C5'-C(CH₃)₃], 1.41 [s, 18 H, C3'-C(CH₃)₃], 1.44-1.50 (m, 2 H, C3-H), 1.70-1.79 (m, 2 H, C4-H), 1.85-1.90 (m, 2 H, C6-H), 1.93-1.98 (m, 2 H, C5-H), 3.33 (dd, ³J = 6.0 Hz, 2.4 Hz, 2 H, C1-, C2-H), 6.99 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2 H, C4'-H), 7.31 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2 H, C6'-H), 8.31 (s, 2 H, CH=N), 13.71 (s, 2 H, OH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.5 (t, C4, C5), 29.6 [q, 2 × C5'-C(CH₃)₃], 31.6 [q, 2 × C3'-C(CH₃)₃], 33.4 (t, C3, C6), 34.2 [s, 2 × C5'-C(CH₃)₃], 35.1 [s, 2 × C3'-C(CH₃)₃], 72.6 (d, C1, C2), 118.0 (s, 2 × C1'), 126.2 (d, 2 × C4'), 126.9 (d, 2 × C6'), 136.5 (s, 2 × C5'), 140.0 (s, 2 × C2'), 158.2 (s, 2 × C3'), 166.0 (d, 2 × CH=N).

HRMS (EI, 70 eV): C₃₆H₅₄N₂O₂ [M⁺] = ber.: 546.4185, gef.: 546.4203.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[126]

(*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiaminmangan(III)chlorid
[(*S,S*)-Jacobsen-Katalysator] (31a**)**



Der Ligand **42** (200 mg, 366 μmol , 1.0 Äq.) und Mangan(II)acetattetrahydrat (449 mg, 1.83 mmol, 5.0 Äq.) werden in Ethanol (7.5 mL) suspendiert und über Nacht bei 95 °C am Rückfluss erhitzt. Nach der Zugabe von Lithiumchlorid (77.5 mg, 1.83 mmol, 5.0 Äq.) wird weitere 30 Minuten bei 95 °C am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird Wasser (7.5 mL) hinzugegeben und anschließend der Feststoff filtriert. Nach der Trocknung über Calciumchlorid im Exsikkator wird der Katalysator **31a** als brauner Feststoff (232 mg, 366 μmol , *quant.*) erhalten.

Metallkomplexe mit Mangan(III) sind paramagnetisch und daher nicht NMR-spektroskopisch charakterisierbar.

Smp.: >230 °C.

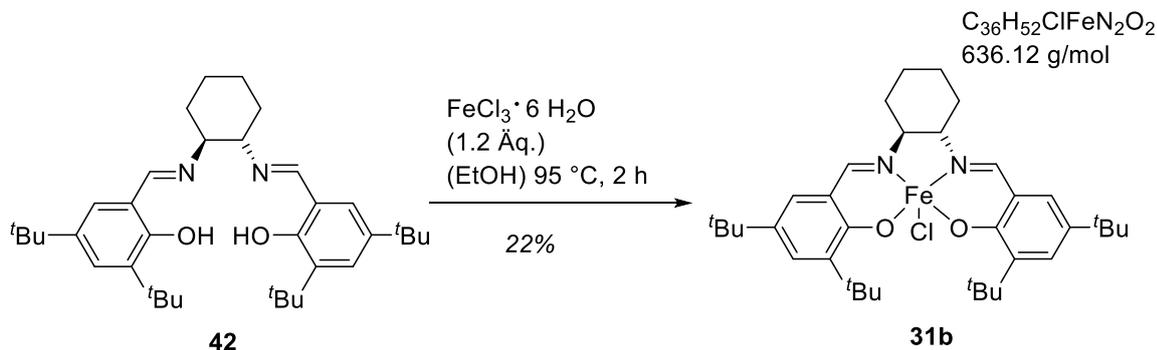
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3328 (w, OH), 2949 (s, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 2905 (m, $\text{sp}^3\text{-CH}$), 1609 (s, C–O), 1533 (s, C=C), 1432 (s, C=C), 1250 (s), 1173 (s), 1028 (m), 836 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$).

MS (ESI): m/z (%) = 1233 (50) [$(2\text{M}-\text{Cl})^+$], 640 (18) [$(\text{M}-\text{Cl}+\text{MeCN}-\text{H})^+$], 600 (100) [$(\text{M}-\text{Cl}+\text{H})^+$].

EA ($\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{ClMnN}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): ber.: C: 66.99; H: 8.58; Cl: 5.20; Mn: 8.06; N: 4.11.
 gef.: C: 65.89; H: 8.50; Cl: 5.10; Mn: 8.89; N: 4.14.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[127]

**(*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamineisen(III)chlorid
(**31b**)**



Der Ligand **42** (1.00 g, 1.80 mmol, 1.0 Äq.) wird in Ethanol (30 mL) vorgelegt und die Lösung entgast. Eine Lösung von Eisen(III)chloridhexahydrat (603 mg, 2.23 mmol, 1.2 Äq.) in Ethanol (15 mL) wird zugetropft und die Reaktionsmischung zwei Stunden am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird nach beendeter Reaktion eingengt und gekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird filtriert und mit kaltem Ethanol (3×5 mL) nachgewaschen. Der Komplex **31b** (259 mg, 390 μmol , 22%) wird als dunkelvioletter Feststoff erhalten.

Metallkomplexe mit Eisen(III) geben stark verbreiterte Signale und wurden daher nicht NMR-spektroskopisch charakterisiert.

Smp.: 312-313 °C (Zersetzung).

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2956 (m, CH_3), 2866 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 1599 (s, C=N), 1553 (s, C=C), 1360 (m, CH_3), 1029 (C-C), 839 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 781 (m), 749 (m).

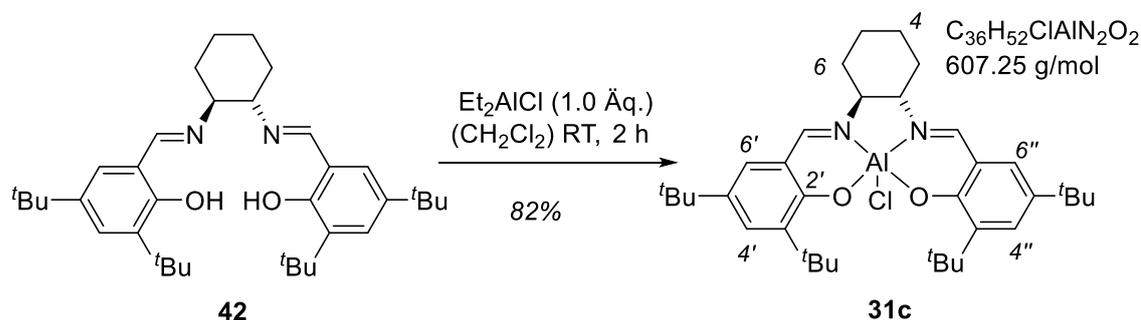
MS (ESI): m/z (%) = 1245 (4) [$(2\text{M}-2\text{Cl}-\text{HCO}_2^-)^+$], 1235 (20) [$(2\text{M}-\text{Cl})^+$], 600 (100) [$(\text{M}-\text{Cl})^+$].

EA [$\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{FeClN}_2\text{O}_2 \cdot 0.05(\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O})$]: ber.: C: 66.56; H: 8.16; Cl: 6.28; N: 4.31.

gef.: C: 66.62; H: 8.39; Cl: 6.50; N: 4.47.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[128]

(*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiaminaluminium(III)-chlorid (31c**)**



In eine Lösung des Liganden **42** (1.00 g, 1.80 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (15 mL) wird langsam Diethylaluminumchlorid (1.8 M in Toluol, 1.00 mL, 217 mg, 1.80 mmol, 1.0 Äq.) zuge tropft und die Reaktionsmischung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer Umkristallisation in *n*-Hexan wird der Komplex **31c** (896 mg, 1.48 mmol, 82%) als gelber Feststoff erhalten.

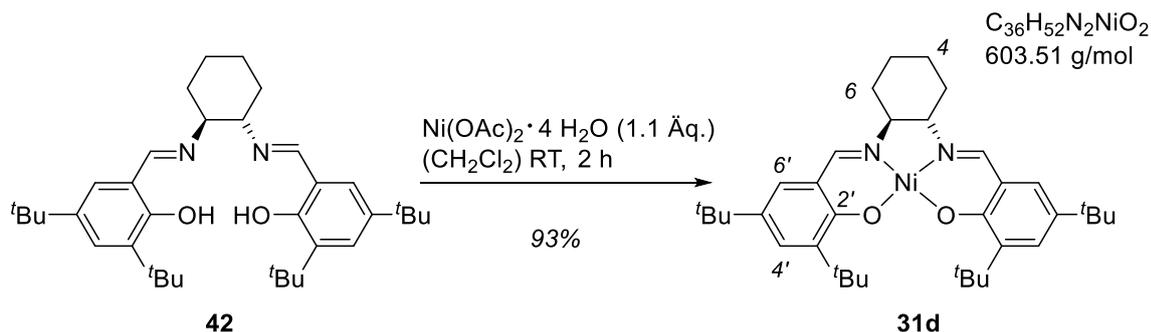
Smp.: 368-369 °C (Zersetzung).

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 0.37-0.83 (m, 4 H, C2-, C4-, C5-, C6-H), 1.32-1.51 (m, 4 H, C2-, C4-, C5-, C6-H), 1.40 [s, 9 H, C3"/C5"-C(CH₃)₃], 1.41 [s, 9 H, C3"/C5"-C(CH₃)₃], 1.90 [s, 9 H, C3'/C5'-C(CH₃)₃], 1.91 [s, 9 H, C3'/C5'-C(CH₃)₃], 1.96-2.04 (m, 1 H, C1/C2-H), 3.53 (*virt. t.*, ³*J* = ³*J* ≈ 11.2 Hz, 1 H, C1/C2-H), 7.14 (d, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1 H, C4"-H), 7.16 (d, ⁴*J* = 2.6 Hz, 1 H, C6"-H), 7.64 (d, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H, C6'-H), 7.79 (d, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H, C4'-H), 7.83-7.85 (m, 2 H, CH=N).

¹³C-NMR (75.5 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 23.4 (t, C4/C5), 24.0 (t, C4/C5), 26.8 (t, C3/C6), 27.7 (t, C3/C6), 30.2 [q, C3'/C5'-C(CH₃)₃], 30.5 [q, C3'/C5'-C(CH₃)₃], 31.7 [q, C3"-, C5"-C(CH₃)₃], 34.2 [s, C5"-C(CH₃)₃], 34.3 [s, C3"-C(CH₃)₃], 36.1 [s, C3'/C5'-C(CH₃)₃], 36.2 [s, C3'/C5'-C(CH₃)₃], 61.9 (d, C1/C2), 65.3 (d, C1/C2), 118.9 (s, C1"), 119.1 (s, C1'), 127.7 (d, C6"), 127.9 (d, C4"), 130.7 (d, C1'CH=N), 131.7 (d, C1"CH=N), 138.5 (s, C3"/C5"), 139.2 (s, C3"/C5"), 141.9 (s, C3'/C5'), 142.1 (s, C3'/C5'), 162.6 (s, C2'), 163.7 (d, C6'), 164.4 (s, C2"), 168.4 (d, C4').

MS (ESI): *m/z* (%) = 1803 (4) [(3M-3Cl-2HCO₂⁻)⁺], 1187 (12) [(2M-2Cl-HCO₂⁻)⁺], 612 (100) [(M-Cl+MeCN)⁺], 571 (34) [(M-Cl)⁺].

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[39a]

(*S,S*)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiaminnickel(II) (31d)

Zu einer Lösung des Liganden **42** (1.00 g, 1.80 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (50 mL) wird unter Argonatmosphäre Nickel(II)acetattetrahydrat (492 mg, 1.98 mmol, 1.1 Äq.) in MeOH (30 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Komplex **31d** (1.01 g, 1.67 mmol, 93%) wird als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 396 °C (Zersetzung).

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950 (w, sp³-CH₂, CH₃), 2866 (m, sp³-CH), 1615 (s, C=N), 1385 (m, CH₃), 1173 (s, C-C), 784 (m, sp²-CH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.26 [s, 18 H, C3'-C(CH₃)₃], 1.27-1.35 (m, 4 H, C2-, C4-H), 1.41 [s, 18 H, C5'-C(CH₃)₃], 1.85-1.93 (m, 2 H, C5-H), 2.40-2.49 (m, 2 H, C6-H), 2.93-3.02 (m, 2 H, C1-, C2-H), 6.88 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 2 H, C6'-H), 7.30 (d, ⁴J = 2.6 Hz, 2 H, C4'-H), 7.39 (s, 2 H, CH=N).

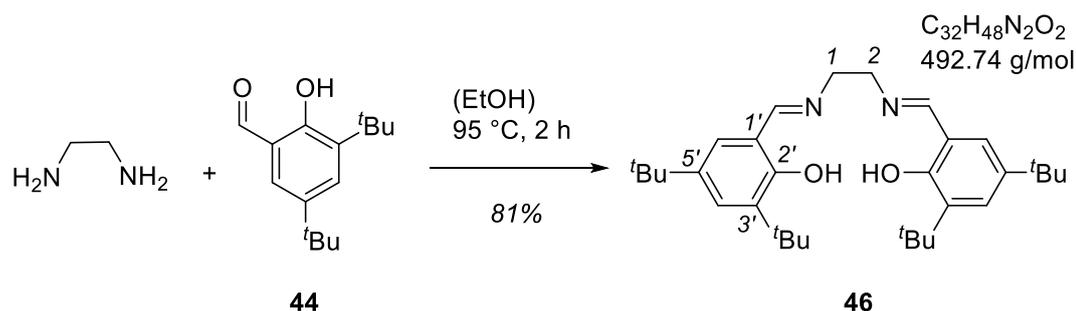
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.6 (t, C4, C5), 29.0 (t, C3, C6), 29.8 [q, 2 × C5'-C(CH₃)₃], 31.5 [q, 2 × C3'-C(CH₃)₃], 33.9 [s, 2 × C5'-C(CH₃)₃], 36.0 [s, 2 × C3'-C(CH₃)₃], 70.0 (d, C1, C2), 119.6 (s, 2 × C1'), 126.3 (d, 2 × C6'), 129.1 (d, 2 × C4'), 135.9 (s, 2 × C3'), 140.3 (s, 2 × C5'), 157.8 (d, CH=N), 162.8 (s, 2 × C2').

MS (ESI): m/z (%) = 635 (12) [(M-2H+Cl)⁺], 604 (100) [(M+H)⁺].

EA (C₃₆H₅₂NiN₂O₂): ber.: C: 71.65; H: 8.68; Ni: 9.73; N: 4.64.

gef.: C: 71.81; H: 8.86; Ni: 9.91; N: 4.67.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[129]

***N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidin)-1,2-cyclohexandiamin (46)**

Ethylenediamin (257 mg, 4.27 mmol, 1.0 Äq.) wird in Ethanol (150 mL) gelöst und die Reaktionslösung nach Zugabe von 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd (**44**, 2.00 g, 8.50 mmol, 2.0 Äq.) zwei Stunden bei 95 °C am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, der Feststoff filtriert und mit Pentan (50 mL) gewaschen. Der Ligand **46** (1.70 g, 3.46 mmol, 81%) wird als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 182 °C.

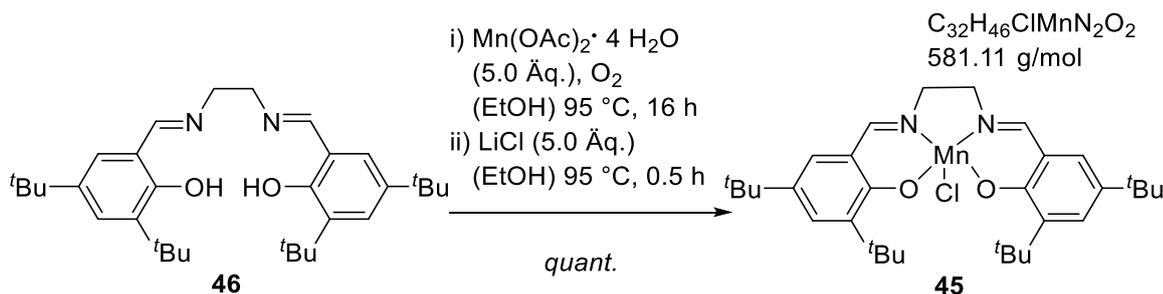
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.29 [s, 18 H, C5'-C(CH₃)₃], 1.44 [s, 18 H, C3'-C(CH₃)₃], 3.93 (m, 4 H, C1-, C2-H), 7.07 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 2 H, C4'-H), 7.37 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 2 H, C6'-H), 8.39 (s, 2 H, CH=N), 13.65 (s, 2 H, OH).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 29.6 [q, 2 × C5'-C(CH₃)₃], 31.6 [q, 2 × C3'-C(CH₃)₃], 34.3 [s, 2 × C5'-C(CH₃)₃], 35.2 [s, 2 × C3'-C(CH₃)₃], 59.8 (t, C1, C2), 118.0 (s, 2 × C1'), 126.2 (d, 2 × C4'), 127.2 (d, 2 × C6'), 136.8 (s, 2 × C5'), 140.2 (s, 2 × C2'), 158.2 (s, 2 × C3'), 167.7 (d, 2 × CH=N).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 492 (1) [M⁺], 234 (13), 219 (100) [C₁₅H₂₃O⁺], 57 (17) [C₄H₉⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₃₂H₄₈N₂O₂ [M⁺] = ber.: 492.3716, gef.: 492.3734.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[130]

***N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-ethyldiaminmangan(III)chlorid (45)**

Der Ligand **46** (1.69 g, 3.43 mmol, 1.0 Äq.) und Mangan(II)acetattetrahydrat (4.20 g, 17.2 mmol, 5.0 Äq.) werden in Ethanol (150 mL) suspendiert und über Nacht bei 95 °C am Rückfluss erhitzt. Nach der Zugabe von Lithiumchlorid (742 mg, 17.2 mmol, 5.0 Äq.) wird weitere 30 Minuten bei 95 °C am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird Wasser (100 mL) hinzugegeben und anschließend der Feststoff filtriert. Nach der Trocknung über Calciumchlorid im Exsikkator wird der Katalysator **45** als brauner Feststoff (1.99 g, 3.43 mmol, *quant.*) erhalten.

Metallkomplexe mit Mangan(III) sind paramagnetisch und daher nicht NMR-spektroskopisch charakterisierbar.

Smp.: >320 °C (Zersetzung).

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954 (m, CH_3), 2852 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 1607 (s, C=C), 1537 (s, C=C), 1411 (s, CH_3), 1361 (m), 1251 (w, C–O), 1199 (m, C–C), 833 (m, $\text{sp}^2\text{-CH}$).

MS (ESI): m/z (%) = 1125 (14) [(2M–Cl)⁺], 545 (100) [(M–Cl)⁺].

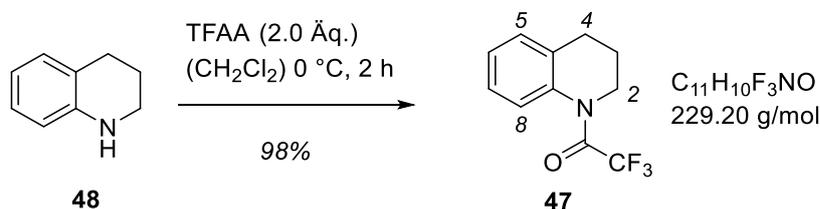
EA ($\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{ClMnN}_2\text{O}_2 \cdot 0.25\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): ber.: C: 65.87; H: 8.08; N: 4.73.

gef.: C: 65.92; H: 8.17; N: 4.79.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[131]

3.2. Synthese der Substrate für Fluorierungen

1-[3,4-Dihydrochinolin-1(2H)-yl]-2,2,2-trifluoethanon (**47**)



1,2,3,4-Tetrahydrochinolin (**48**, 5.00 g, 37.5 mmol, 1.0 Äq.) wird bei 0 °C in Dichlormethan (50 mL) vorgelegt. Trifluoressigsäureanhydrid (10.5 mL, 15.8 g, 75.1 mmol, 2.0 Äq.) wird innerhalb von fünf Minuten zugetropft und das Reaktionsgemisch zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird bei 0 °C langsam Wasser (50 mL) zugegeben und anschließend mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) und Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (P:EtOAc = 9:1) wird das 1-[3,4-Dihydrochinolin-1(2H)-yl]-2,2,2-trifluoethanon (**47**, 8.45 g, 36.9 mmol, 98%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 9:1) = 0.52 [UV].

Smp.: 40 °C.

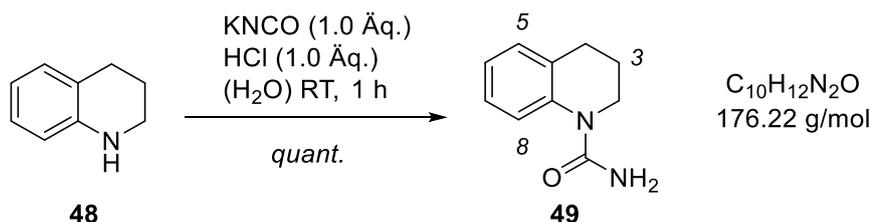
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.08 (*virt.* quint, $^3J = ^3J \approx 6.2$ Hz, 2 H, C3–H), 2.85 (m, 2 H, C4–H), 3.84 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H, C2–H), 7.15–7.25 (m, 3 H, C5–, C6–, C7–H), 7.51–7.81 (m, 1 H, C8–H).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.5 (t, C3), 25.9 (t, C4), 45.0 (t, C2), 112.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 290.6$ Hz, COCF₃), 124.3 (d, C8), 126.1 (d, C6/C7), 126.5 (d, C6/C7), 129.1 (d, C5), 130.7 (s, C4a), 137.0 (s, C8a), 155.9 (s, COCF₃).

¹⁹F-NMR (235 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = –68.7 (s, CF₃).

MS (ESI): m/z (%) = 270 (28) [(M+MeCN+H)⁺], 231 (6), 230 (100) [(M+H)⁺], 202 (7).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[44]

3,4-Dihydrochinolin-1(2H)-carboxamid (49)

1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (**48**, 12.5 mL, 13.3 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) und 37%ige Salzsäure (8.26 mL, 3.64 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) werden in dest. Wasser (80 mL) gelöst und Kaliumcyanat (8.11 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Der ausgefallene farblose Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (3×10 mL) und Methanol (3×10 mL) gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. 3,4-Dihydrochinolin-1(2H)-carboxamid (**49**, 17.6 g, 100 mmol, *quant.*) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 145 °C.

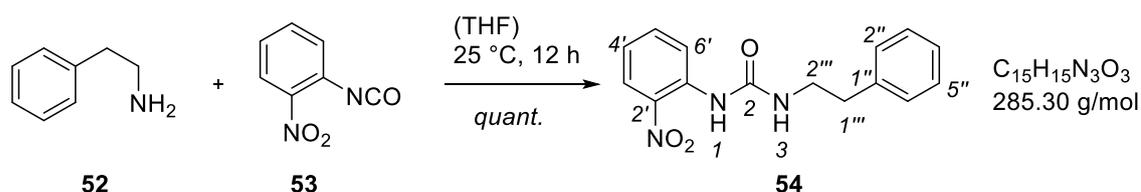
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.94 (*virt.* quint, $^3J = ^3J \approx 6.6$ Hz, 2 H, C3–H), 2.75 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2 H, C4–H), 3.75 (t, 2 H, $^3J = 6.5$ Hz, C2–H), 5.13 (br s, 2 H, NH_2), 7.02-7.09 (m, 1 H, C6–H), 7.12-7.16 (m, 1 H, C5–H), 7.16-7.22 (m, 1 H, C7–H), 7.35-7.41 (m, 1 H, C8–H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.0 (t, C3), 27.2 (t, C4), 43.5 (t, C2), 123.3 (d, C8), 124.6 (d, C6), 126.7 (d, C7), 129.4 (d, C5), 132.6 (s, C4a), 139.5 (s, C8a), 157.5 (s, C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 218 (20) $[(\text{M}+\text{MeCN}+\text{H})^+]$, 177 (100) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 148 (60).

HRMS (ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ = ber.: 177.1022, gef.: 177.1022.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[46]

1-(2-Nitrophenyl)-3-phenylethylharnstoff (**54**)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1-Isocyanato-2-nitrobenzol (**53**, 5.00 g, 30.5 mmol, 1.0 Äq.) in THF (300 mL) wird Phenylethylamin (**52**, 3.70 g, 30.5 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und die Reaktion 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion werden Essigsäureethylester (200 mL) und Wasser (200 mL) zugeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 mL) und Natriumchlorid-Lösung (2 × 50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Harnstoff **54** (8.70 g, 30.5 mmol, *quant.*) wird als gelber Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:Et₂O = 1:1) = 0.39 [UV].

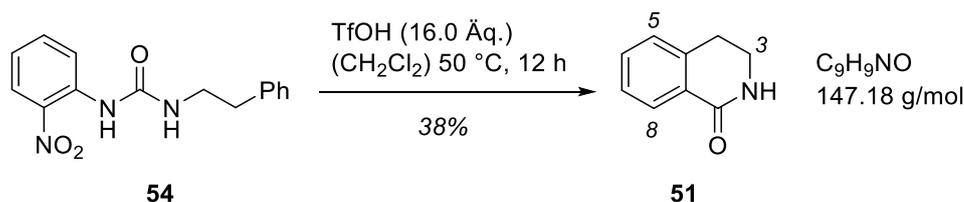
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.90 (t, ³J = 7.0 Hz, 2 H, C1''-H), 3.60 (*virt. q*, ³J = ³J ≈ 6.6 Hz, 2 H, C2''-H), 5.06 (br s, 1 H, N3-H), 7.07 (ddd, ³J = 8.6 Hz, 7.2 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, C5'-H), 7.20-7.25 (m, 3 H, C2''-, C6''-, C4''-H), 7.29-7.36 (m, 2 H, C3''-, C5''-H), 7.59 (ddd, ³J = 8.7 Hz, 7.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, C4'-H), 8.17 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, C6'-H), 8.63 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, C3'-H), 9.72 (br s, 1 H, N1-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 36.2 (t, C1''), 42.0 (t, C2''), 121.5 (d, C5'), 121.5 (d, C3'), 125.9 (d, C6'), 126.8 (d, C4''), 128.9 (d, C2'', C6''), 129.0 (d, C3'', C5''), 135.5 (s, C1'), 136.1 (d, C4'), 137.2 (s, C2'), 138.7 (s, C1''), 154.1 (s, C2).

MS (ESI): m/z (%) = 571 (7) [(2M+H)⁺], 286 (100) [(M+H)⁺], 180 (10), 139 (12).

HRMS (ESI): C₁₅H₁₆N₃O₃ [(M+H)⁺] = ber.: 286.1186, gef.: 286.1184.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[47]

3,4-Dihydroisochinolin-1(2H)-on (51)

1-(2-Nitrophenyl)-3-phenylethylharnstoff (**54**, 2.85 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (20 mL) gelöst und über einen Tropftrichter langsam Trifluormethansulfonsäure (14.0 mL, 24.0 g, 160 mmol, 16 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 12 Stunden bei 50 °C gerührt und dann unter Rühren auf Eiswasser gegeben. Es wird mit Chloroform (7 × 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 × 25 mL) und Natriumchlorid-Lösung (2 × 25 mL) gewaschen. Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatischer Aufreinigung (P:EtOAc = 2:1 → 100% EtOAc) wird 3,4-Dihydroisochinolin-1(2H)-on (**51**, 1.16 g, 7.90 mmol, 79%) als gelber Feststoff erhalten.

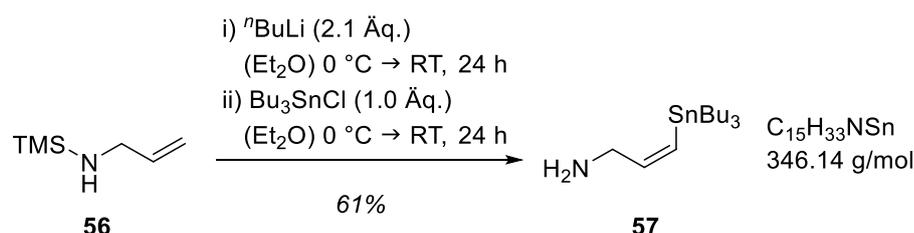
DC: R_f (EtOAc) = 0.29 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.99 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2 H, C4-H), 3.57 (dd, $^3J = 6.6$ Hz, 2.9 Hz, 2 H, C3-H), 7.13 (br s, 1 H, NH), 7.21 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, C5-H), 7.34 (virt. t, $^3J = ^3J \approx 7.2$ Hz, 1 H, C6-H), 7.44 (virt. t, $^3J = ^3J \approx 7.4$ Hz, 1 H, C7-H), 8.06 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, C8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (90.6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.4 (t, C3), 40.3 (t, C4), 127.2 (d, C6), 127.4 (d, C5), 128.0 (d, C8), 129.1 (s, C4a), 132.2 (d, C7), 139.0 (s, C8a), 166.7 (s, C1).

HRMS (ESI): $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}$ [(M+H) $^+$] = ber.: 148.0757, gef.: 148.0756.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[47]

(Z)-3-(Tributylstannyl)prop-2-en-1-amin (57)

N-(Trimethylsilyl)allylamin (**56**, 6.49 mL, 5.00 g, 38.6 mmol, 1.0 Äq.) wird in Et_2O (80 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ vorgelegt und nach dem Zutropfen von *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 32.5 mL, 5.20 g, 81.2 mmol, 2.1 Äq.) innerhalb von 15 Minuten 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Tributylzinnchlorid (10.5 mL, 12.6 g, 38.7 mmol, 1.0 Äq.) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zugegeben und die Reaktionslösung weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (10 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (20 mL), Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer fraktionierten Vakuumdestillation (0.39 mbar) wird das (Z)-3-(Tributylstannyl)prop-2-en-1-amin (**57**, 8.13 g, 23.4 mmol, 61%) als farbloses Öl erhalten.

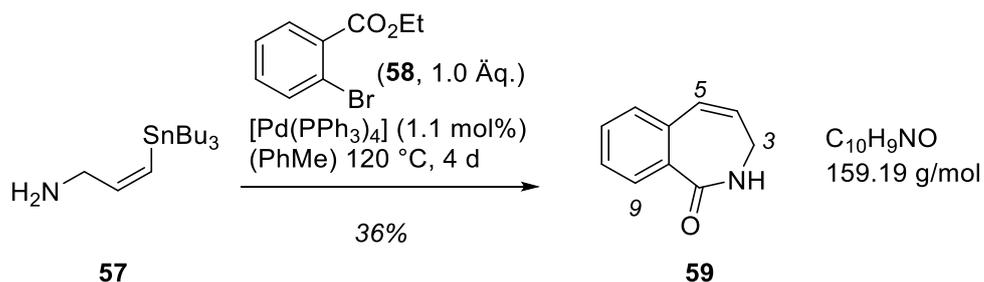
Sdp.: $124\text{ }^\circ\text{C}$ (0.39 mbar).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.86-0.91 (m, 9 H, CH_3), 1.40-1.55 (m, 18 H, CH_2), 3.24 (dd, $^3J = 6.4\text{ Hz}$, $^4J = 1.1\text{ Hz}$, 2 H, CH_2N), 5.90 (dt, $^3J = 12.5\text{ Hz}$, $^4J = 1.1\text{ Hz}$, 1 H, SnCH=CH), 6.60 (dt, $^3J = 12.5\text{ Hz}$, $^4J = 6.4\text{ Hz}$, 1 H, $\text{CH=CHCH}_2\text{N}$).

Die NH Protonen konnten nicht detektiert werden.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.5 (t, $3 \times \text{CH}_2$), 13.5 (q, $3 \times \text{CH}_3$), 26.8 (t, $3 \times \text{CH}_2$), 27.2 (t, $3 \times \text{CH}_2$), 41.4 (t, CH_2N), 129.7 (d, SnCH=CH), 148.6 (d, $\text{CH=CHCH}_2\text{N}$).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[48]

2,3-Benz[c]azepin-1-on (**59**)

(*Z*)-3-(Tributylstannyl)prop-2-en-1-amin (**57**, 8.13 g, 23.4 mmol, 1.0 Äq.), Ethyl-2-brombenzoesäure (**58**, 3.72 mL, 5.37 g, 23.4 mmol, 1.0 Äq.), Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (300 mg, 257 μmol , 1.1 mol%) werden in Toluol (100 mL) gelöst und vier Tage bei 120 °C am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$) aufgereinigt. 2,3-Benz[c]azepin-1-on (**59**, 1.35 g, 8.48 mmol, 36%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

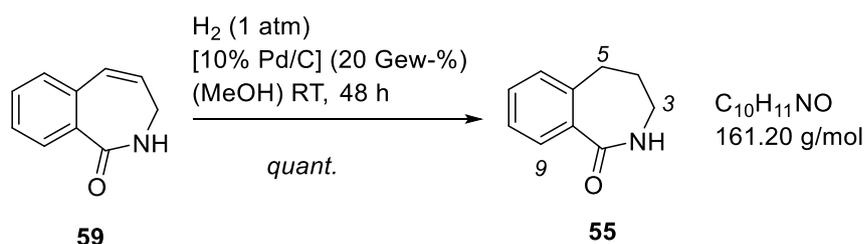
DC: R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$) = 0.26 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.31 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 2 H, C3-H), 5.56 (*virt. q*, $^3J = ^3J \approx 7.2$ Hz, 1 H, C4-H), 6.10 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, C5-H), 7.12 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, C6-H), 7.32 (*virt. t*, $^3J = ^3J \approx 7.6$ Hz, 1 H, C8-H), 7.45 (*virt. t*, $^3J = ^3J \approx 7.5$ Hz, 1 H, C7-H), 7.93 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, C9-H), 8.12 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 31.8 (t, C3), 116.1 (d, C4), 125.1 (d, C5), 126.8 (d, C8), 127.1 (d, C6), 131.2 (d, C9), 132.6 (d, C7), 133.0 (s, C9a), 142.5 (s, C5a), 70.8 (s, C1).

HRMS (ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}$ [(M+H) $^+$] = ber.: 160.0757, gef.: 160.0756.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[48]

2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-1-on (55)

2,3-Benz[c]azepin-1-on (**59**, 390 mg, 2.44 mmol, 1.0 Äq.) und 10% Pd/C (90.0 mg, 20 Gew-%) werden in Methanol (40 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird evakuiert und mit Wasserstoff versetzt (3 ×) und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird über Celite[®] filtriert, mit Methanol (3 × 10 mL) nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) wird das 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-1-on (**55**, 393 mg, 2.44 mmol, *quant.*) als farbloser Feststoff erhalten.

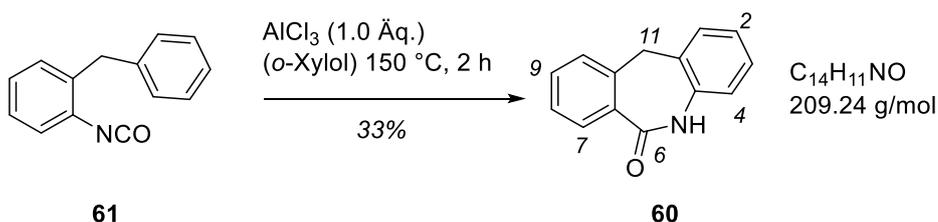
DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.26 [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.01 (*virt.* quint, $^3J = ^3J \approx 6.9$ Hz, 2 H, C4–H), 2.86 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C5–H), 3.12 (*virt.* q, $^3J = ^3J \approx 6.5$ Hz, 2 H, C3–H), 7.18 (dd, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C6–H), 7.33 (*virt.* td, $^3J = ^3J \approx 7.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C8–H), 7.38 (br s, 1 H, NH), 7.39 (*virt.* td, $^3J = ^3J \approx 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, C7–H), 7.70 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, C9–H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 30.4 (t, C5), 30.7 (t, C4), 39.7 (t, C3), 127.1 (d, C8), 128.7 (d, C9), 128.8 (d, C6), 131.4 (d, C7), 135.0 (s, C9a), 138.5 (s, C5a), 174.3 (s, C1).

HRMS (ESI): C₁₀H₁₂NO [(M+H)⁺] = ber.: 162.0913, gef.: 162.0913.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[48]

5,11-Dihydro-6H-dibenzo[*b,e*]azepin-6-on (60)

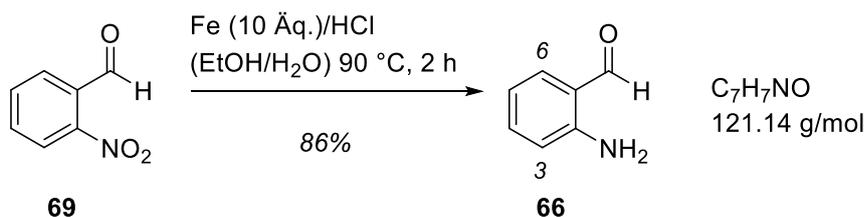
Zu einer Suspension von Aluminiumtrichlorid (638 mg, 4.78 mmol, 1.0 Äq.) in *o*-Xylol (50 mL) bei 110 °C wird eine Lösung von 2-Benzylphenylisocyanat (**61**, 1.00 g, 4.78 mmol, 1.0 Äq.) in *o*-Xylol (10 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden bei 150 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und die Lösung eingengt. Der Rückstand wird in einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch (19:1) aufgenommen und über Celite[®] filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer Umkristallisation (MeCN) wird 5,11-Dihydro-6H-dibenzo[*b,e*]azepin-6-on (**60**, 325 mg, 1.55 mmol, 33%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (CH_2Cl_2 :MeOH = 10:1) = 0.51 [UV].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.96 (s, 2 H, C11-H), 7.07 (*virt.* td, $^3J = ^3J \approx 6.0$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, C3-H), 7.13 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, C4-H), 7.21 (*virt.* td, $^3J = ^3J \approx 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, C2-H), 7.27-7.31 (m, 2 H, C1-, C8-H), 7.34 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C10-H), 7.45 (*virt.* td, $^3J = ^3J \approx 7.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, C9-H), 7.93 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, C7-H), 8.48 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 39.4 (t, C11), 120.9 (d, C4), 125.7 (d, C3), 127.2 (d, C8), 127.4 (d, C10), 127.7 (d, C2), 128.5 (d, C1), 131.1 (d, C7), 131.4 (s, C6a), 132.8 (d, C9), 133.3 (s, C11a), 136.1 (s, C4a), 141.5 (s, C10a), 169.7 (s, C6).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[50]

2-Aminobenzaldehyd (66)

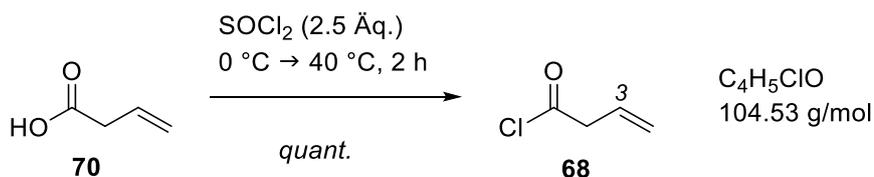
2-Nitrobenzaldehyd (**69**, 1.50 g, 9.93 mmol, 1.0 Äq.) wird in einem Methanol/Wasser-Gemisch (2.5:1, 37.5 mL) gelöst und das Reaktionsgemisch nach der Zugabe von Eisen (5.55 g, 99.3 mmol, 10 Äq.) und konzentrierter Salzsäure (3 Tropfen) eineinhalb Stunden bei 90 °C am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Produktgemisch mit Wasser (20 mL) versetzt, über Celite[®] filtriert und mit Essigsäureethylester (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (P:EtOAc = 9:1) wird der Aldehyd **66** (1.03 g, 8.54 mmol, 86%) als gelbliches Öl erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 9:1) = 0.29 [UV].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.11 (br s, 2 H, NH₂), 6.65 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, C3-H), 6.75 (dd, ³J = 7.7 Hz, 7.2 Hz, 1 H, C5-H), 7.31 (ddd, ³J = 8.5 Hz, 7.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, C4-H), 7.48 (dd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, C6-H), 9.87 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 116.2 (d, C3), 116.6 (d, C5), 119.1 (s, C1), 135.3 (d, C4), 135.9 (d, C6), 150.0 (s, C2), 194.2 (d, CHO).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[51]

3-Butensäurechlorid (68)

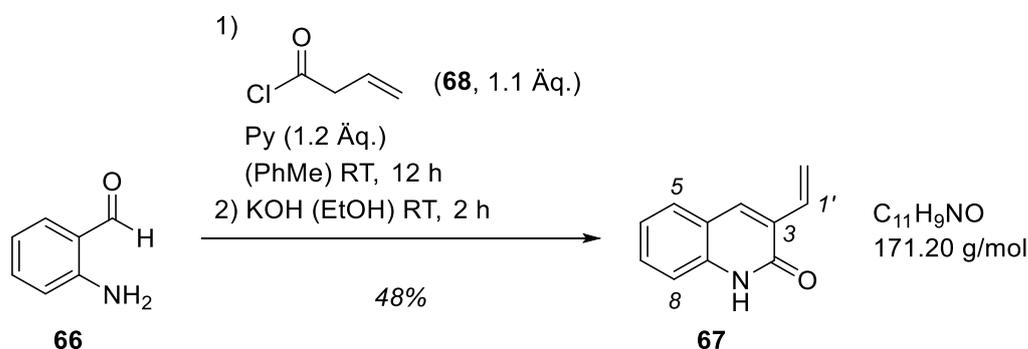
Zur auf 0 °C gekühlten Vinylacessigsäure (**70**, 5.00 mL, 5.00 g, 58.1 mmol, 1.0 Äq.) wird tropfenweise Thionylchlorid (8.72 mL, 14.3 g, 120 mmol, 2.10 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird nach 30-minütigem Rühren bei 0 °C auf 40 °C erwärmt und weitere 90 Minuten gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das überschüssige Thionylchlorid bei atmosphärischem Druck abdestilliert und der Rückstand einer fraktionierten Vakuumdestillation (200 mbar) unterzogen. Das 3-Butensäurechlorid (**68**, 6.10 g, 58.1 mmol, *quant.*) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

Sdp.: 49 °C (200 mbar).

¹H-NMR (360 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.62 (*virt. dt*, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = ^4J \approx 1.3$ Hz, 2 H, C2-H), 5.28 (*virt. dq*, $^3J = 17.0$ Hz, $^2J = ^4J \approx 1.4$ Hz, 1 H, C4-H_{trans}), 5.32 (*virt. dq*, $^3J = 10.1$ Hz, $^2J = ^4J \approx 1.2$ Hz, 1 H, C4-H_{cis}), 5.90 (*ddt*, $^3J = 17.0$ Hz, 10.1 Hz, 6.9 Hz, 1 H, C3-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 51.0 (t, C2), 121.1 (t, C4), 127.8 (d, C3), 171.8 (s, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[52]

3-Vinylchinolin-2(1H)-on (67)

2-Aminobenzaldehyd (**66**, 3.93 g, 32.5 mmol, 1.0 Äq.) und Pyridin (3.14 mL, 308 mg, 39.0 mmol, 1.2 Äq.) werden in Toluol (80 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wird tropfenweise eine Lösung aus 3-Butensäurechlorid (**68**, 3.51 mL, 3.73 g, 35.7 mmol, 1.1 Äq.) in Toluol (20 mL) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach

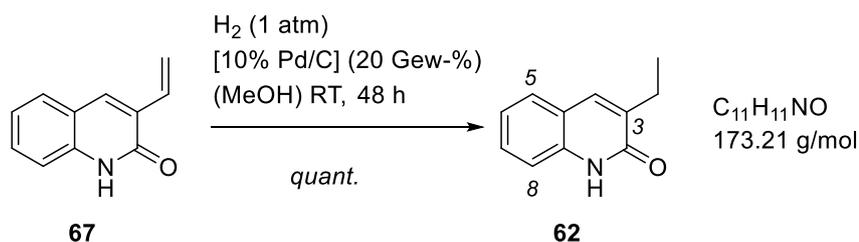
beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Wasser (100 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 0.2 M Salzsäure (100 mL), Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) und Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in Ethanol (108 mL) aufgenommen, mit einer ethanolischen KOH-Lösung (108 mL, 10 Gew-%) versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird Wasser (108 mL) hinzugefügt und mit Dichlormethan (3×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (P:EtOAc = 1:1) wird das 3-Vinylchinolin-2(1*H*)-on (**67**, 2.67 g, 15.6 mmol, 48%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 1:1) = 0.44 [UV].

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.48 (dd, $^2J = 1.2$ Hz, $^3J = 11.2$ Hz, 1 H, C2'-H_{cis}), 6.21 (dd, $^2J = 1.2$ Hz, $^3J = 17.7$ Hz, 1 H, C2'-H_{trans}), 7.00 (dd, $^3J = 17.7$ Hz, 11.2 Hz, 1 H, C1'-H), 7.22 (*virt.* td, $^3J = ^3J \approx 7.6$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, C6-H), 7.35 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, C8-H), 7.49 (*virt.* td, $^3J = ^3J \approx 7.6$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, C7-H), 7.58 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1 H, C5-H), 7.87 (s, 1 H, C4-H), 11.50 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 115.6 (d, C8), 118.0 (t, C2'), 120.3 (s, C4a), 122.9 (d, C6), 128.0 (d, C5), 129.3 (s, C3), 130.4 (d, C7), 131.5 (d, C1'), 135.7 (s, C4), 137.8 (d, C8a), 163.1 (s, C2).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[53]

3-Ethylchinolin-2(1H)-on (62)

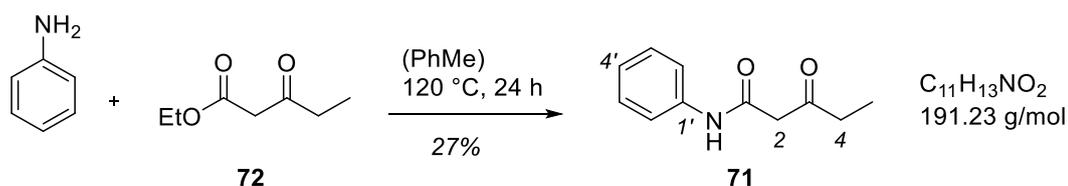
Zu einer Lösung aus 3-Vinylchinolin-2(1H)-on (**67**, 550 mg, 3.21 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (70 mL) wird 10% Palladium auf Kohle (110 mg, 20 Gew-%) gegeben und die Suspension 48 Stunden bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde über Celite[®] filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (P:EtOAc = 1:1) wird das 3-Ethylchinolin-2(1H)-on (**62**, 556 mg, 3.10 mmol, *quant.*) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 1:1) = 0.38 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.31 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 2.72 (q, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, CH₂CH₃), 7.26 (*virt.* td, $^3J = ^3J \approx 7.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1 H, C6-H), 7.35 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1 H, C8-H), 7.50 (ddd, $^3J = 8.5$ Hz, 7.2 Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C7-H), 7.58 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C5-H), 7.71 (s, 1 H, C4-H), 11.1 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.8 (q, CH₂CH₃), 23.5 (t, CH₂CH₃), 115.2 (d, C8), 120.5 (s, C4a), 122.6 (d, C6), 127.3 (d, C5), 129.4 (d, C7), 135.7 (s, C3), 136.0 (d, C4), 137.3 (s, C8a), 163.7 (s, C2).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[21]

3-Oxo-*N*-phenylpentanamid (71)

Der Ester **72** (2.85 mL, 2.88 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) wird in 10 mL Toluol vorgelegt und nach der Zugabe von Anilin (1.83 mL, 1.86 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) 24 Stunden bei 120 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produktgemisch anschließend säulenchromatographisch (P:EtOAc = 2:1) aufgereinigt. 3-Oxo-*N*-phenylpentanamid (**71**, 1.04 g, 5.46 mmol, 27%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 2:1) = 0.36 [UV].

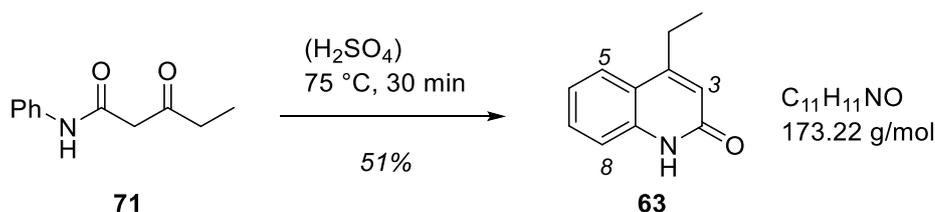
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.11 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, C5-H), 2.62 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, C4-H), 3.57 (s, 2 H, C2-H), 7.08-7.15 (m, 1 H, C4'-H), 7.08-7.36 (m, 2 H, C3'-, C5'-H), 7.52-7.57 (m, 2 H, C2'-, C6'-H), 9.17 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.51 (q, C5), 37.6 (t, C4), 48.9 (t, C2), 120.2 (d, C2', C6'), 124.6 (d, C4'), 129.1 (d, C3', C5'), 137.7 (s, C1'), 163.7 (s, C1), 208.2 (s, C3).

MS (ESI): m/z (%) = 226 (50), 192 (100) [(M+H)⁺], 148 (60).

HRMS (ESI): C₁₁H₁₄NO₂ [(M+H)⁺] = ber.: 192.1019, gef.: 192.1018.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[55]

4-Ethylchinolin-2(1H)-on (63)

3-Oxo-*N*-phenylpentanamid (**71**, 450 mg, 2.35 mmol, 1.0 Äq.) wird portionsweise auf 75 °C erhitze konz. Schwefelsäure (5 mL) gegeben. Nach beendeter Zugabe wird 30 Minuten auf 95 °C erhitzt und anschließend die Reaktionslösung auf 60 °C abgekühlt, bevor sie unter Rühren auf Wasser (150 mL) gegeben wird. Der ausgefallene Feststoff wird filtriert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) wird 4-Ethylchinolin-2(1H)-on (**63**, 208 mg, 1.20 mmol, 51%) als beiger Feststoff erhalten.

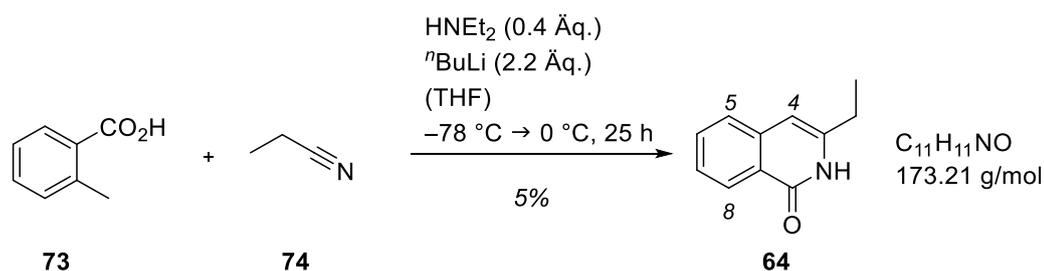
DC: R_f (P:EtOAc = 2:1) = 0.37 [UV].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.31 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, CH₃), 2.86 (q, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, CH₂), 6-5.6 (s, 1 H, C3-H), 7.18 (*virt.* td, $^3J = ^3J \approx 7.3$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C7-H), 7.34-7.40 (m, 1 H, C5-H), 7.45 (*virt.* td, $^3J = ^3J \approx 7.5$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, C6-H), 7.68 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, C8-H), 12.11 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.0 (q, CH₃), 25.3 (t, CH₂), 116.9 (d, C5), 118.6 (d, C3), 120.0 (s, C4), 122.6 (d, C7), 124.1 (d, C8), 103.5 (d, C6), 138.6 (s, C4a), 154.6 (s, C8a), 164.3 (s, C2).

HRMS (ESI): C₁₁H₁₂NO [(M+H)⁺] = ber.: 174.0913, gef.: 174.0913.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[55]

3-Ethylisochinolin-1(2H)-on (64)

Diethylamin (9.10 mL, 6.43 g, 88.0 mmol, 2.2 Äq.) in THF (30 mL) wird zu einer Lösung aus *n*-Butyllithium (2.5 M in *n*-Hexan, 35.2 mL, 5.64 g, 88.0 mmol, 2.2 Äq.) in THF (20 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ getropft und 30 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. *o*-Toluylsäure (**73**, 5.45 g, 40.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hinzugegeben und weitere 30 Minuten bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird Propionitril (**74**, 2.86 mL, 2.20 mg, 40.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zugetropft und die Reaktionslösung langsam über 24 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von Wasser (20 mL) wird mit Essigsäureethylester ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:2$). 3-Ethylisochinolin-1(2H)-on (**64**, 762 mg, 4.40 mmol, 5%) wird in Form eines Feststoffs erhalten.

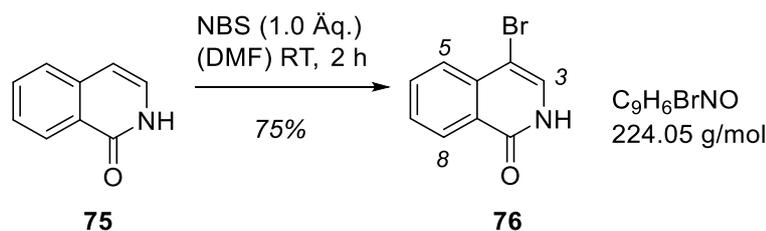
DC: R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$) = 0.31 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.37 (t, $^3J = 7.6\text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 2.68 (q, $^3J = 7.6\text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 6.37 (s, 1 H, C4-H), 7.41-7.46 (m, 1 H, C7-H), 7.50 (d, $^3J = 8.0\text{ Hz}$, 1 H, C5-H), 7.60-7.66 (m, 1 H, C6-H), 8.39 (d, $^3J = 8.0\text{ Hz}$, 1 H, C8-H), 11.51 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.6 (q, CH_3), 26.6 (t, CH_2), 103.5 (d, C4), 124.3 (s, C8a), 125.9 (d, C5), 126.0 (d, C7), 127.4 (d, C8), 132.8 (d, C6), 140.7 (s, C4a), 143.3 (s, C3), 165.1 (s, C1).

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$ [(M+H) $^+$] = ber.: 174.0913, gef.: 174.0913.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[56]

4-Bromchinolin-2(1H)-on (76)

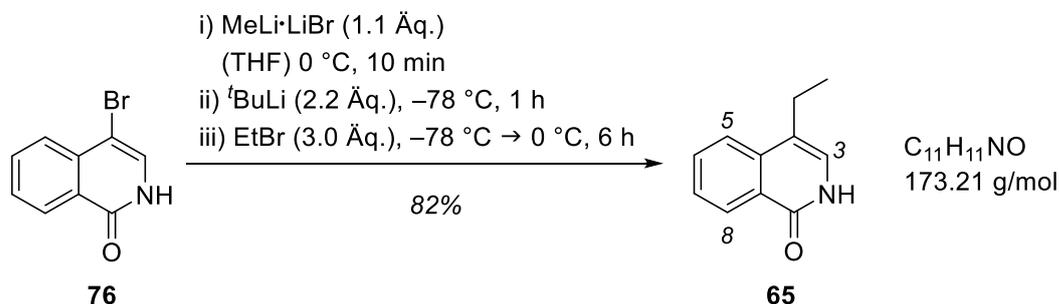
Isochinolinon (**75**, 1.49 g, 10.3 mmol, 1.0 Äq.) wird in DMF (50 mL) vorgelegt und nach der Zugabe von *N*-Bromsuccinimid (1.83 g, 10.3 mmol, 1.0 Äq.) zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Wasser (150 mL) gegeben, der ausgefallene Feststoff filtriert und mit Wasser (20 mL) gewaschen. Das 4-Bromchinolin-2(1H)-on (**76**, 1.74 g, 7.77 mmol, 75%) wird nach der Trocknung im Exsikkator (CaCl_2) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (EtOAc) = 0.52 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.56 (s, 1 H, C3-H), 7.60 (*virt. t.*, $^3J = ^3J \approx 7.6$ Hz, 1 H, C7-H), 7.76 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, C5-H), 7.85 (*virt. td.*, $^3J = ^3J \approx 7.6$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C6-H), 8.23 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C8-H), 11.60 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 97.5 (s, C4), 125.4 (d, C5), 126.5 (s, C8a), 127.4 (d, C8), 127.6 (d, C7), 130.2 (d, C3), 133.5 (d, C6), 135.7 (s, C4a), 160.9 (s, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[57]

4-Ethylisochinolin-2(1H)-on (65)

4-Bromchinolin-2(1H)-on (**76**, 1.00 g, 4.48 mmol, 1.0 Äq.) wird in THF (40 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Methylolithium (1.6 M in Et_2O , 3.15 mL, 111 mg, 5.04 mmol, 1.1 Äq.) wird zugetropft und die Reaktionslösung zehn Minuten bei 0 °C gerührt. Daraufhin wird bei -78 °C *t*-Butyllithium (1.6 M in Pentan, 6.12 mL, 628 mg, 9.80 mmol, 2.2 Äq.) langsam zugetropft und die Lösung eine Stunde bei -78 °C gerührt. Nach dem Zutropfen von

Ethylbromid (1.00 mL, 1.46 g, 13.4 mmol, 2.9 Äq.) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird die Reaktionslösung sechs Stunden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe einer Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ beendet. Das Produktgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und nach der Zugabe von Wasser (60 mL) mit Dichlormethan ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (100 mL) und Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (EtOAc). 4-Ethylisochinolin-2(1*H*)-on (**65**, 634 mg, 3.65 mmol, 82%) wird als leicht rosa Feststoff erhalten.

DC: R_f (EtOAc) = 0.39 [UV].

Smp.: $130\text{ }^{\circ}\text{C}$.

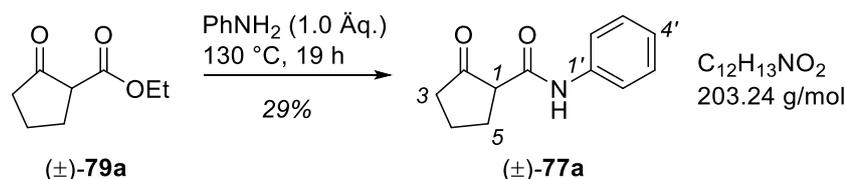
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.30 (t, $^3J = 7.4\text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 2.75 (q, $^3J = 7.4\text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 7.03 (s, 1 H, C3-H), 7.53 (ddd, $^3J = 8.2\text{ Hz}$, 4.7 Hz, $^4J = 3.6\text{ Hz}$, 2 H, C7-H), 7.71-7.75 (m, 2 H, C5-, C6-H), 8.49 (dt, $^3J = 8.2\text{ Hz}$, $^4J = 1.0\text{ Hz}$, 1 H, C8-H), 11.42 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 13.8 (q, CH_3), 22.4 (t, CH_2), 118.5 (s, C4), 123.1 (d, C5), 124.5 (d, C3), 126.1 (s, C8a), 126.6 (d, C7), 128.0 (d, C8), 132.6 (d, C6), 137.9 (s, C4a), 163.9 (s, C1).

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}$ [(M+H) $^+$] = ber.: 174.0913, gef.: 174.0913.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[132]

2-Oxo-*N*-phenylcyclopentancarboxamid [(±)-77a]



Ethyl-2-oxocyclopentancarboxylat [(±)-**79a**, 9.49 mL, 10.0 g, 64.0 mmol, 1.0 Äq.] und Anilin (5.84 mL, 5.96 g, 64.0 mmol, 1.0 Äq.) werden 19 Stunden bei 130 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird säulenchromatographisch (P:EtOAc = 10:1) aufgereinigt. 2-Oxo-*N*-phenylcyclopentancarboxamid [(±)-**77a**, 3.78 g, 18.6 mmol, 29%] wird in Form eines gelblichen Feststoffes erhalten.

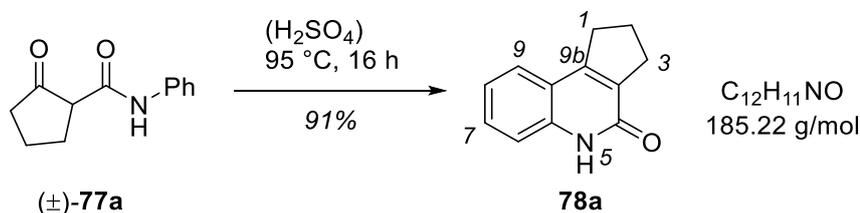
DC: R_f (P:EtOAc = 10:1) = 0.06 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.73-1.87 (m, 1 H, C4-H), 2.06 (tdd, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 4.0 Hz, 1 H, C4-H), 2.25-2.45 (m, 4 H, C2-, C5-H), 3.13 (t, $^3J = 9.3$ Hz, 1 H, C1-H), 7.10 (virt. t, $^3J = ^3J \approx 7.4$ Hz, 1 H, C4'-H), 7.31 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, C3'-, C5'-H), 7.55 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2 H, C2'-, C6'-H), 8.82 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.2 (t, C4), 25.8 (t, C5), 39.0 (t, C3), 54.8 (d, C1), 119.9 (d, C2', C6'), 124.3 (d, C4'), 128.9 (d, C3', C5'), 137.7 (s, C1'), 164.9 (s, C2), 216.7 (s, CONH).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[59]

1,2,3,5-Tetrahydro-4*H*-cyclopenta[*c*]chinolin-4-on (**78a**)



Zu konzentrierter Schwefelsäure (50 mL) wird 2-Oxo-*N*-phenylcyclopentancarboxamid [(±)-**77a**, 3.82 g, 18.8 mmol, 1.0 Äq.] gegeben und 16 Stunden bei 95 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser (150 mL) gegeben und der ausfallende Feststoff abfiltriert und mit kaltem Wasser (3 × 30 mL) und Methanol (3 × 30 mL) gewaschen. 1,2,3,5-Tetrahydro-4*H*-cyclopenta[*c*]chinolin-4-on (**78a**, 3.17 g, 17.1 mmol, 91%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) = 0.71 [UV].

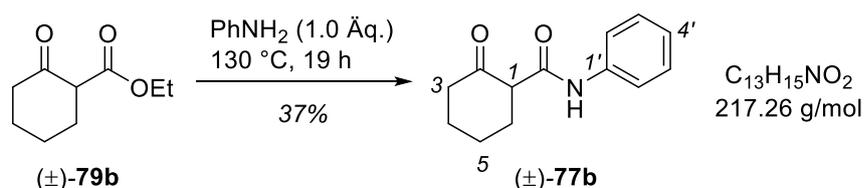
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.23 (*virt.* quint, $^3J = ^3J \approx 7.7$ Hz, 2 H, C2–H), 3.02 (t, 2 H, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, C1–H), 3.15 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 2 H, C3–H), 7.21–7.30 (m, 1 H, C9–H), 7.45–7.53 (m, 2 H, C7–, C8–H), 7.56 (dd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C6–H), 11.69 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.2 (t, C2), 30.5 (t, C1), 32.4 (t, C3), 116.7 (d, C8), 119.4 (s, C9a), 123.2 (d, C6), 124.8 (d, C9), 130.0 (d, C7), 132.5 (s, C3a), 138.2 (s, C5a), 154.3 (s, C9b), 161.9 (s, C4).

HRMS (EI, 70 eV): C₂₁H₁₉N₃O [M⁺] = ber.: 185.0841, gef.: 185.0829.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[59]

2-Oxo-*N*-phenylcyclohexancarboxamid [(±)-77b]



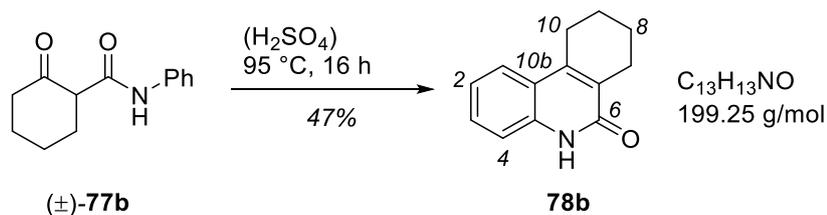
Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat [(±)-**79b**, 9.49 mL, 10.7 g, 62.8 mmol, 1.0 Äq.] und Anilin (5.72 mL, 5.86 g, 62.8 mmol, 1.0 Äq.) werden 19 Stunden bei 130 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird säulenchromatographisch (P:EtOAc = 8:1) aufgereinigt. 2-Oxo-*N*-phenylcyclohexancarboxamid [(±)-**77b**, 5.05 g, 23.2 mmol, 37%] wird in Form eines gelblichen Feststoffes erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 8:1) = 0.12 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.71–1.87 (m, 2 H, C4–, C5–H), 1.94–2.11 (m, 3 H, C4–, C5–, C6–H), 2.37–2.47 (m, 1 H, C3–H), 2.48–2.59 (m, 2 H, C2–, C6–H), 3.32 (dd, $^3J = 10.8$ Hz, 5.5 Hz, 1 H, C1–H), 7.04–7.16 (m, 1 H, C4'–H), 7.29–7.36 (m, 2 H, C3'–, C5'–H), 7.54–7.61 (m, 2 H, C2'–, C6'–H), 9.32 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 24.6 (t, C5), 27.6 (t, C4), 32.1 (t, C6), 42.5 (t, C3), 56.0 (d, C1), 120.3 (d, C2', C6'), 124.5 (d, C4'), 129.0 (d, C3', C5'), 137.8 (s, C1'), 167.2 (s, CONH), 171.2 (s, C2).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[59]

7,8,9,10-Tetrahydrophenanthridin-6(5H)-on (78b)

Zu konzentrierter Schwefelsäure (50 mL) wird 2-Oxo-*N*-phenylcyclohexancarboxamid [(±)-**77b**, 5.11 g, 23.5 mmol, 1.0 Äq.] gegeben und 16 Stunden bei 95 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser (100 mL) gegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit kaltem Wasser (3 × 20 mL) und Methanol (3 × 20 mL) gewaschen. 7,8,9,10-Tetrahydrophenanthridin-6(5H)-on (**78b**, 2.19 g, 11.0 mmol, 47%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.66-1.82 (m, 4 H, C8–, C9–H), 2.45 (t, ³*J* = 6.1 Hz, 2 H, C7–H), 2.81 (t, ³*J* = 6.3 Hz, 2 H, C10–H), 7.16 (ddd, ³*J* = 8.2 Hz, 7.1 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, C2–H), 7.28 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1 H, C4–H), 7.42 (ddd, ³*J* = 8.3 Hz, 7.1 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1 H, C3–H), 7.66 (dd, ³*J* = 8.2 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1 H, C1–H), 11.59 (s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (90.6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.5 (t, C8), 21.5 (t, C9), 23.6 (t, C7), 24.8 (t, C10), 115.1 (d, C4), 119.5 (s, C10b), 121.5 (d, C2), 123.2 (d, C1), 128.0 (s, C6a), 128.9 (d, C3), 136.8 (s, C4a), 142.6 (s, C10a), 161.6 (s, C6).

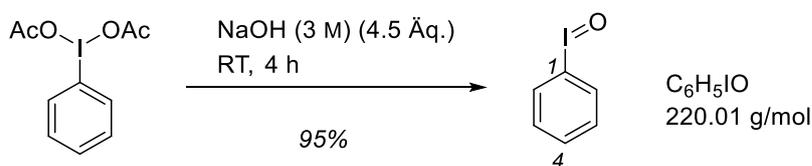
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 199 (100) [M⁺], 184 (76) [C₁₃H₁₂O²⁺], 180 (11), 166 (22).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₃H₁₃NO [M⁺] = ber.: 199.0997, gef.: 199.0987.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[59]

3.3. Katalytische Fluorierungen

Iodosobenzol



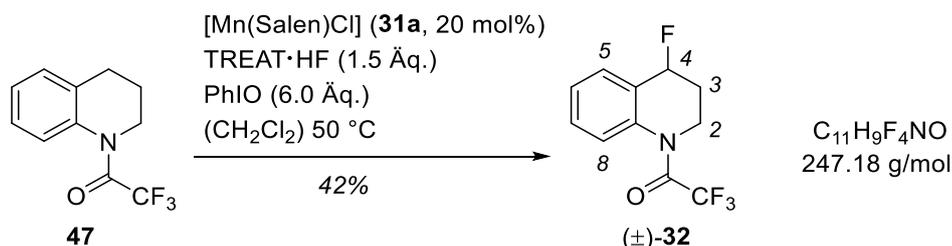
Diacetoxyiodobenzol (8.05 g, 25.0 mmol, 1.0 Äq.) wird unter starkem Rühren mit einer 3 M Natriumhydroxid-Lösung (37.5 mL) versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser (30 mL) wird filtriert. Der Feststoff wird mit Wasser (30 mL) versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und erneut filtriert. Anschließend wird der Feststoff in Chloroform (30 mL) suspendiert und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Iodosobenzol (5.22 g, 23.8 mmol, 95%) wird als gelber Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.51-7.64 (m, 3 H, C2-, C4-, C5-H), 7.97-8.06 (m, 2 H, C2-, C6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 122.6 (s, C1), 132.0 (d, C3, C5), 132.1 (d, C4), 133.3 (d, C2, C6).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[133]

2,2,2-Trifluor-1-(4-fluor-3,4-dihydrochinolin-1(2H)-yl)ethanon [(±)-32]



Entsprechend der AAVI wird 1-(3,4-Dihydrochinolin-1(2H)-yl)-2,2,2-trifluorethanon (**47**, 183 mg, 800 μmol , 1.0 Äq.) zu 2,2,2-Trifluor-1-(4-fluor-3,4-dihydrochinolin-1(2H)-yl)ethanon [(±)-**32**] umgesetzt. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch (P:EtOAc = 9:1) aufgereinigt, wobei Verbindung (±)-**32** als Produktgemisch mit dem Ausgangsmaterial erhalten wurde. Das Verhältnis von **47** und (±)-**32** wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch zu 1:1 bestimmt. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 42% (83.0 mg, 336 μmol) für (±)-**32**.

DC: R_f (P:EtOAc = 9:1) = 0.52 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.14-2.58 (m, 2 H, C3-H), 3.70 (ddd, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 12.0$ Hz, 2.8 Hz, 1H, C2-H), 4.10-4.23 (m, 1 H, C2-H), 5.56 (ddd, $^2J_{\text{H-F}} = 50.9$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 2.8 Hz, 1 H, C4-H), 7.31-7.36 (m, 1 H, C6-H), 7.38-7.47 (m, 1 H, C7-H), 7.50-7.55 (m, 1 H, C5-H), 7.86 (br s, 1 H, C8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 31.0 (td, $^2J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz, C3), 41.3 (td, $^3J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz, C2), 84.4 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 170.3$ Hz, C4), 116.6 (sq, $^1J_{\text{C-F}} = 288.3$ Hz, COCF_3), 124.2 (d, C8), 126.4 (s, C4a), 126.8 (d, C6), 129.8 (d, C7), 130.6 (d, C5), 136.7 (s, C8a), 155.4 (s, COCF_3).

$^{19}\text{F-NMR}$ (235 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -69.1 (s, CF_3), -151.9 (s, CF).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[35]

4-Fluor-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-88]



Entsprechend der AAVI wird Dihydroisochinolinon (**51**, 118 mg, 800 μmol , 1.0 \u00c4q.) zu 4-Fluor-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-**88**] umgesetzt. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:5) aufgereinigt, wobei Verbindung (±)-**88** als Produktgemisch mit dem Ausgangsmaterial erhalten wurde. Das Verhältnis von **51** und (±)-**88** wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch zu 6.8:1 bestimmt. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 7% (9.25 mg, 56.0 μmol) für (±)-**88**.

DC: R_f (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:5) = 0.26 [UV].

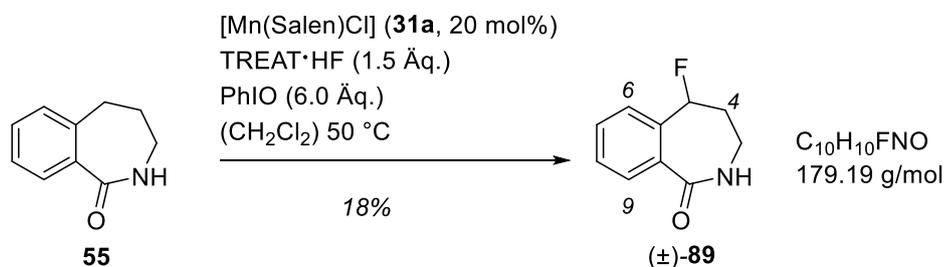
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.86 (dd, $^3J_{\text{H-F}} = 45.7$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 2 H, C3-H), 5.62 (dt, $^2J_{\text{H-F}} = 47.1$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H, C4-H), 6.82 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1 H, C5-H), 7.28-7.34 (m, 1 H, C6-H), 7.48-7.51 (m, 1 H, C7-H), 8.45 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1 H, C8-H), 11.38 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 45.2 (td, $^2J_{\text{C-F}} = 35.8$ Hz, C3), 84.4 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 176.8$ Hz, C4), 109.4 (d, C5), 126.7 (d, C6), 127.1 (d, C8), 127.4 (d, C7), 138.4 (sd, $^2J_{\text{C-F}} = 13.5$ Hz, C4a), 133.9 (s, C8a), 163.5 (s, C1).

MS (ESI): m/z (%) = 189 (27) [(M+Na)⁺], 166 (5) [(M+H)⁺], 148 (100) [C₉H₅FO⁺], 143 (12).

HRMS (ESI): C₉H₉FNO [(M+H)⁺] = ber.: 166.0663, gef.: 166.0662.

5-Fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benz[*c*]azepin-1-on [(±)-**89**]



Entsprechend der AAVI wird 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin-1-on (**55**, 129 mg, 800 µmol, 1.0 Äq.) zu 5-Fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benz[*c*]azepin-1-on [(±)-**89**] umgesetzt. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) aufgereinigt. Das Verhältnis von **55** und (±)-**89** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch zu 4.5:1 bestimmt. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 18% (25.8 mg, 144 µmol) für (±)-**89**.

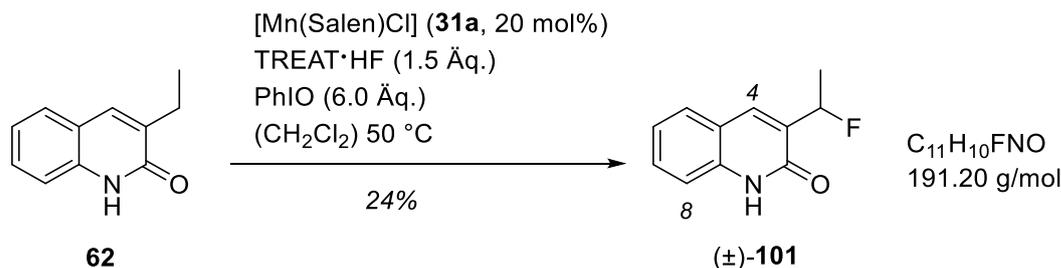
DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) = 0.49 [UV].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.10-2.31 (m, 1 H, C4-H), 2.44-2.65 (m, 1 H, C4-H), 3.19 (virt. td, ³*J* = ³*J* ≈ 7.1 Hz, 2.3 Hz, 2 H, C3-H), 5.78 (virt. dt, ²*J*_{H-F} = 47.0 Hz, ³*J* = ³*J* ≈ 6.6 Hz, 1 H, C5-H), 7.41-7.49 (m, 2 H, C6-, C8-H), 7.49-7.55 (m, 1 H, C7-H), 7.79 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 1 H, C9-H), 7.69 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 37.5 (td, ²*J*_{C-F} = 23.5 Hz, C4), 38.0 (td, ³*J*_{C-F} = 7.4 Hz, C3), 91.7 (dd, ¹*J*_{C-F} = 174.2 Hz, C5), 124.7 (dd, ³*J*_{C-F} = 11.2 Hz, C6), 129.0 (d, C8), 129.4 (d, C9), 131.5 (d, C7), 135.0 (s, C9a), 136.7 (sd, ²*J*_{C-F} = 19.0 Hz, C5a), 172.8 (s, C1).

MS (ESI): m/z (%) = 180 (40) [(M+H)⁺], 162 (100) [C₁₀H₇FO²⁺], 149 (6).

HRMS (ESI): C₁₀H₁₁FNO [(M+H)⁺] = ber.: 180.0819, gef.: 180.0817.

3-(1-Fluorethyl)chinolin-2(1H)-on [(±)-101]

Entsprechend der AAVI wird 3-Ethylchinolin-2(1H)-on (**62**, 139 mg, 800 μ mol, 1.0 Äq.) zu 3-(1-Fluorethyl)chinolin-2(1H)-on [(±)-**101**] umgesetzt. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch (P:EtOAc = 9:1 \rightarrow 1:1) aufgereinigt. Das Verhältnis von **62** und (±)-**101** wurde 1H -NMR-spektroskopisch zu 3.2:1 bestimmt. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 24% (36.7 mg, 192 μ mol) für (±)-**101**.

DC: R_f (P:EtOAc = 1:1) = 0.61 [UV].

Smp.: 91 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3164 (w, CON-H), 3064 (w, sp^2 -CH), 2977 (w, CH_3), 2838 (w, sp^3 -CH), 1653 (s, C=ONH), 1573 (m, C=C), 1433 (m, C=C), 1216 (m, C-F), 755 (s, sp^2 -CH), 678 (m).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.72 (dd, $^3J_{H-F} = 24.6$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, $CHFCH_3$), 5.92 (dq, $^2J_{H-F} = 46.6$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 1 H, $CHFCH_3$), 7.25 (*virt.* t, $^3J = ^3J \approx 7.0$ Hz, 1 H, C6-H), 7.40 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, C8-H), 7.51 (*virt.* t, $^3J = ^3J \approx 7.7$ Hz, 1 H, C7-H), 7.62 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1 H, C5-H), 7.94 (s, 1 H, C4-H), 11.99 (br s, 1 H, NH).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 21.5 (qd, $^2J_{C-F} = 24.0$ Hz, $CFHCH_3$), 87.0 (dd, $^1J_{C-F} = 169.2$ Hz, $CFHCH_3$), 115.9 (d, C8), 119.9 (s, C4a), 123.1 (d, C6), 128.2 (d, C5), 130.7 (d, C7), 133.4 (sd, $^2J_{C-F} = 20.0$ Hz, C3), 135.2 (dd, $^3J_{C-F} = 10.7$ Hz, C4), 137.8 (s, C8a), 162.2 (s, C1).

MS (ESI): m/z (%) = 192 (46) [(M+H) $^+$], 182 (100), 180 (20), 177 (33).

HRMS (ESI): $C_{11}H_{11}FNO$ [(M+H) $^+$] = ber.: 192.0819, gef.: 192.0652.

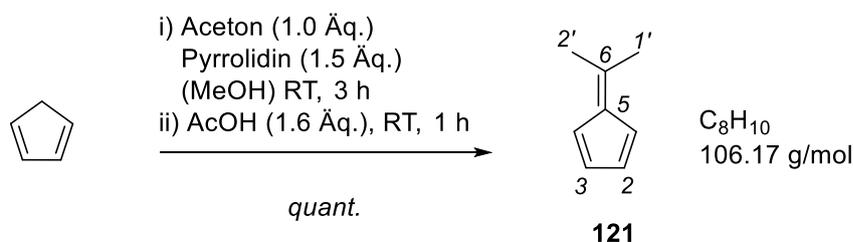
Chirale HPLC: $t_{R1} = 9.4$ Min, $t_{R2} = 10.5$ Min (AD-H, *n*-Hexan:*i*-Propanol = 90:10, 1 mL/Min, $\lambda = 210$ nm).

4. Katalytische Borylierungen

4.1. Synthese der chiralen bifunktionellen Liganden

4.1.1. Synthese des Templatgrundgerüsts

6,6-Dimethylfulven (**121**)



Dicyclopentadien wird sofort nach dem destillativem Cracken bei 190 °C eingesetzt. Cyclopentadien (127 mL, 101 g, 1.54 mol, 2.6 Äq.) und Aceton (44.4 mL, 35.1 g, 0.60 mol, 1.0 Äq.) werden in Methanol (440 mL) vorgelegt und innerhalb von einer Stunde wird bei 0 °C Pyrrolidin (74.6 mL, 64.2 g, 0.90 mol, 1.5 Äq.) hinzugegeben. Es wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird zur Neutralisierung tropfenweise bei 0 °C konzentrierte Essigsäure (55.4 mL, 58.2 g, 0.97 mol, 1.6 Äq.) zugegeben. Wasser (100 mL) und Pentan (200 mL) werden hinzugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Pentan (3 × 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockne eingengt. 6,6-Dimethylfulven (**121**, 63.7 g, 0.60 mol, *quant.*) wird als gelbes Öl erhalten.

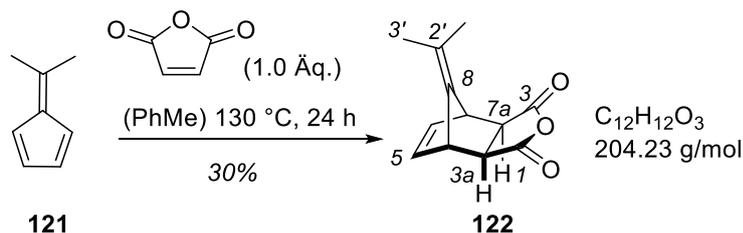
DC: R_f (P) = 0.54 [UV, $KMnO_4$].

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.22 (s, 6 H, C1'-, C2'-H), 6.48-6.51 (m, 2 H, C2-, C4-H), 6.53-6.55 (m, 2 H, C1-, C2-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 23.2 (q, C1', C2'), 120.7 (d, C3, C4), 130.9 (d, C1, C2), 142.6 (s, C5), 150.3 (s, C6).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[14]

(3aR,4R,7S,7aS)-8-(Propan-2'-yliden)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoisobenzofuran-1,3-dion (122)



6,6-Dimethylfulven (**121**, 56.0 g, 527 mmol, 1.05 Äq.) und Maleinsäureanhydrid (49.2 g, 527 mmol, 1.0 Äq.) werden in Toluol (600 mL) gelöst und 24 Stunden bei 130 °C am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach der Zugabe von Pentan (500 mL) wird der Niederschlag abfiltriert. Nach Umkristallisation in Pentan/Essigsäureethylester (2:3) wird das Diketon **122** (32.6 g, 160 mmol, 30 %) als farbloser Feststoff erhalten.

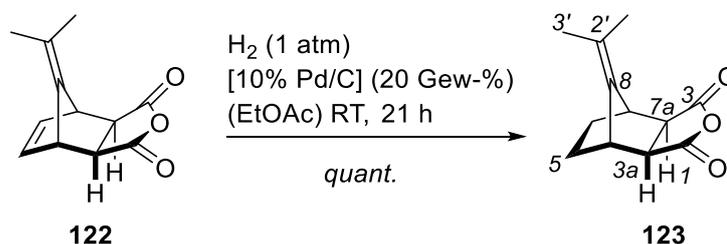
DC: R_f (P:Et₂O = 2:1) = 0.33 [UV, KMnO₄].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.57 (s, 6 H, CH₃), 3.03 (s, 2 H, C4–, C7–H), 3.85 (virt. t, ³J = ⁴J ≈ 2.0 Hz, 2 H, C3a–, C7a–H), 6.43 (virt. t, ³J = ⁴J ≈ 2.0 Hz, 2 H, C5–, C6–H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.7 [q, C(CH₃)₂], 46.8 (d, C3a, C7a), 49.2 (d, C4, C7), 117.0 (d, C5, C6), 138.0 (s, C2'), 139.7 (s, C8), 171.2 (s, C1, C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[14]

(3aR,4R,7S,7aS)-8-(Propan-2'-yliden)hexahydro-4,7-methanoisobenzofuran-1,3-dion (123)



Verbindung **122** (32.7 g, 160 mmol, 1.0 Äq.) und 10% Pd/C (6.10 g, 20 Gew-%) werden in Essigsäureethylester (400 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird evakuiert und mit Wasserstoff versetzt (3 ×) und 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird über Celite[®] filtriert, mit Essigsäureethylester (5 × 100 mL) nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Verbindung **123** (32.9 g, 160 mmol, *quant.*) wird als farbloser Feststoff erhalten.

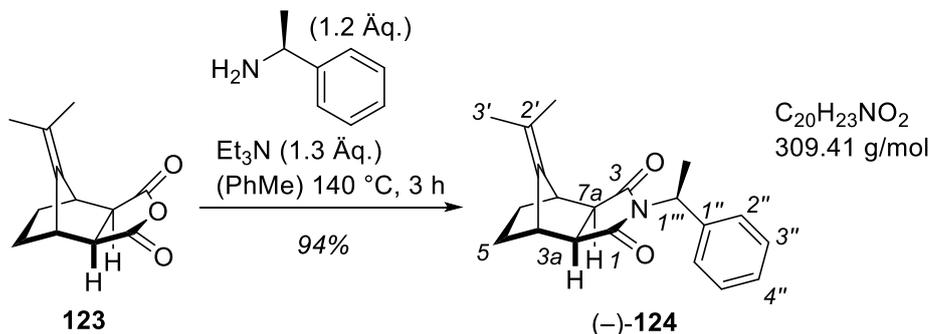
DC: R_f (P:EtOAc = 2:1) = 0.46 [KMnO₄].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.43-1.50 (m, 2 H, C5-, C6-H_{äq}), 1.65 (s, 6 H, CH₃), 1.70-1.77 (m, 2 H, C5-, C6-H_{ax}), 2.96 (s, 2 H, C4-, C7-H), 3.19 (*virt. t.*, $^3J = ^4J \approx 2.2$ Hz, 2 H, C3a-, C7a-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.8 [q, C(CH₃)₂], 27.1 (t, C5, C6), 40.7 (d, C3a, C7a), 48.8 (d, C4, C7), 123.4 (s, C2'), 133.6 (s, C8), 172.8 (s, C1, C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[14]

(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-2-[(*S*)-1-Phenylethyl]-8-(propan-2'-yliden)hexahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1,3(2*H*)-dion [(-)-124**]**



Zu einer Lösung von Verbindung **123** (32.9 g, 160 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (300 mL) werden bei Raumtemperatur Triethylamin (29.1 mL, 21.2 g, 208 mmol, 1.3 Äq.) und tropfenweise (-)-Phenylethylamin (24.2 mL, 23.0 g, 192 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei 140 °C gerührt und nach beendeter Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt und Wasser (100 mL) zugegeben. Die Phasen werden im Scheidetrichter getrennt und die organische Phase mit 2 M HCl (2 × 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (2 × 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Verbindung (-)-**124** (46.0 g, 149 mmol, 94%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 2:1) = 0.46 [KMnO₄]

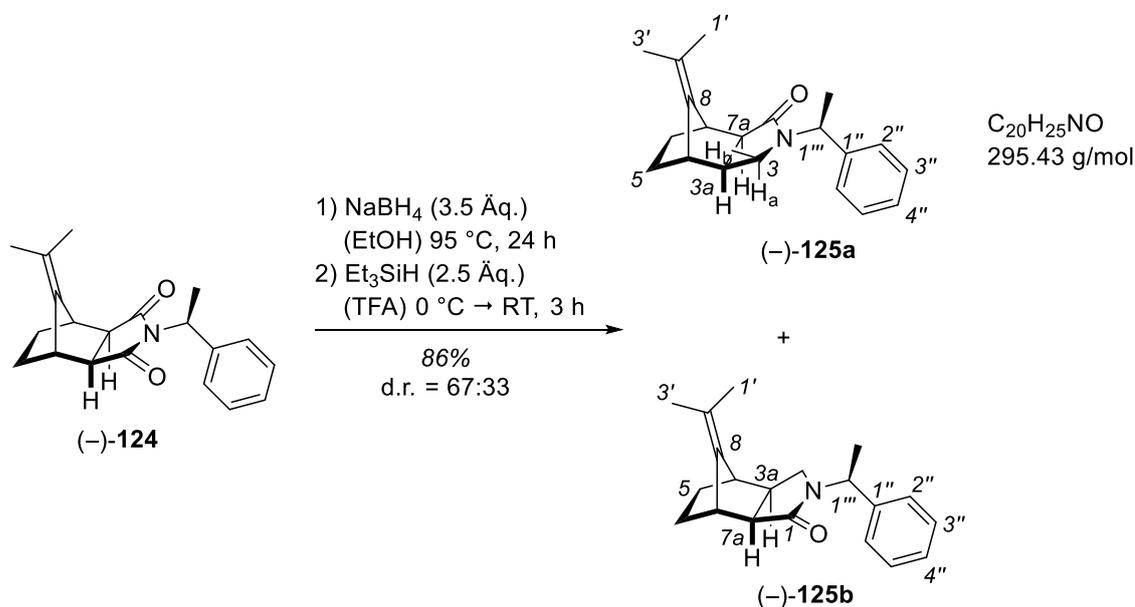
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.29 (s, 3 H, C1'-/C3'-H), 1.37-1.43 (m, 2 H, C5-, C6-H_{äq}), 1.45 (s, 3 H, C1'-/C3'-H), 1.62-1.68 (m, 2 H, C5-, C6-H_{ax}), 1.71 (d, ³J = 7.3 Hz, 3 H, CH₃CHPh), 2.60 (s, 2 H, C4-, C7-H), 2.97-3.04 (m, 2 H, C3a-, C7a-H), 5.30 (q, ³J = 7.3 Hz, 1 H, C1''-H), 7.22-7.32 (m, 3 H, Ph-H), 7.37-7.42 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.5 (q, CH₃CHPh), 20.4 (q, C1'/C3'), 20.6 (q, C1'/C3'), 27.6 (t, C5, C6), 40.0 (d, C3a/C7a), 40.1 (d, C3a/C7a), 47.8 (d, C4/C7), 47.9 (d, C4/C7), 50.0 (d, C1'''), 121.6 (s, C2'), 127.6 (d, C4''), 127.9 (d, C2'', C6''), 128.3 (d, C3'', C5''), 134.6 (s, C8), 139.8 (s, C1''), 178.6 (s, C1/C3), 178.7 (s, C1/C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[14]

(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*R*)-2-[(*S*)-1'''-Phenylethyl]-8-(propan-2'-yliden)octahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1-on [(–)-125a]

(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-2-[(*S*)-1'''-Phenylethyl]-8-(propan-2'-yliden)octahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1-on [(–)-126a]



Zu einer Lösung von Verbindung (–)-124 (46.0 g, 149 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (450 mL) bei 0 °C wird Natriumborhydrid (20.0 g, 529 mmol, 3.5 Äq.) portionsweise über 20 Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 24 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und 1 M HCl (300 mL) zugegeben. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert, mit Essigsäureethylester (200 mL) gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Entfernung der organischen Phase eingengt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (5 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Das in quantitativer Menge angenommene Rohprodukt wird im nächsten Schritt der Synthese ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Zu einer Lösung des Rohprodukts in TFA (250 mL) wird Triethylsilan (59.3 mL, 43.1 g, 371 mmol, 2.5 Äq.) bei 0 °C über 30 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und dann Wasser (150 mL) und Essigsäureethylester (150 mL) zugefügt. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (6 × 100 mL) und 1 M NaOH (2 × 100 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO₂, dry load, P:EtOAc = 3:2 → 1:1) werden Verbindung (-)-**125a** (26.2 g, 88.6 mmol, 60%, *de* ≥ 98%) und (-)-**125b** (11.3 g, 38.2 mmol, 26%) als farblose Feststoffe erhalten.

Hauptdiastereomer [(-)-**125a**]:

DC: R_f (P:EtOAc = 1:1) = 0.48 [KMnO₄].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.23-1.41 (m, 2 H, C5-, C6-H_{äq}), 1.36 (d, ³J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃CHPh), 1.50-1.65 (m, 2 H, C5-, C6-H_{ax}), 1.67 (s, 3 H, C1'-/C3'-H), 1.68 (s, 3 H, C1'-/C3'-H), 2.16 (*virt.* td, ³J = ³J ≈ 8.9 Hz, ³J = 3.1 Hz, 1 H, C3a-H), 2.47 (d, ³J = 4.2 Hz, 1 H, C4-H), 2.50 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, C7a-H), 2.68 (dd, ²J = 9.6 Hz, ³J = 3.7 Hz, 1 H, C3-H_b), 2.97 (*virt.* t, ²J = ³J ≈ 9.6 Hz, 1 H, C3-H_a), 3.01 (d, ³J = 4.2 Hz, 1 H, C7-H), 5.37 (q, ³J = 7.0 Hz, 1 H, CH₃CHPh), 7.16-7.26 (m, 3 H, Ph-H), 7.28-7.33 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.7 (q, CH₃CHPh), 21.0 (q, C1'/C3'), 21.3 (q, C1'/C3'), 27.1 (t, C5/C6), 27.8 (t, C5/C6), 37.3 (d, C7a), 40.1 (d, C7), 43.0 (d, C3a), 47.5 (d, C4), 48.9 (d, C1'''), 51.1 (t, C3), 119.0 (s, C2'), 127.5 (d, C2'', C4'', C6''), 128.5 (d, C3'', C5''), 137.9 (s, C1''), 139.8 (s, C8), 174.7 (s, C1).

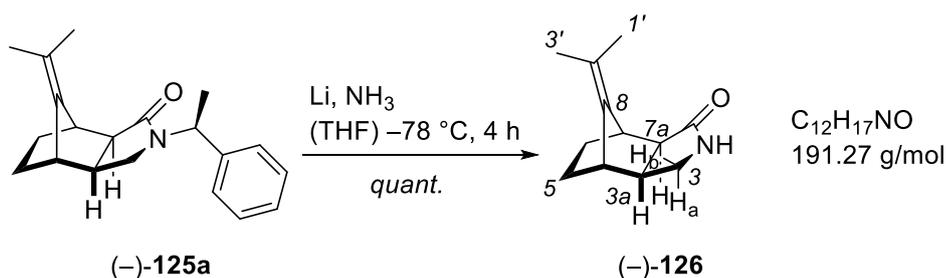
Nebendiastereomer [(-)-**125b**]:

DC: R_f (P:EtOAc = 1:1) = 0.74 [KMnO₄].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.22 (s, 3 H, C1'-/C3'-H), 1.24-1.39 (m, 2 H, C5-, C6-H_{äq}), 1.44 (d, ³J = 7.2 Hz, 3 H, CH₃CHPh), 1.47-1.60 (m, 2 H, C5-, C6-H_{ax}), 1.55 (s, 3 H, C1'-/C3'-H), 2.25 (*virt.* td, ³J = ³J ≈ 9.1 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1 H, C3a-H), 2.34 (d, ³J = 4.3 Hz, 1 H, C4-H), 2.41 (dd, ²J = 9.6 Hz, ³J = 3.5 Hz, 1 H, C3-H_b), 2.51 (d, ³J = 8.7 Hz, 1 H, C7a-H), 2.97 (d, ³J = 4.1 Hz, 1 H, C7-H), 3.41 (*virt.* t, ²J = ³J ≈ 9.6 Hz, 1 H, C3-H_a), 5.42 (q, ³J = 7.2 Hz, 1 H, C1'''-H), 7.18-7.25 (m, 3 H, Ph-H), 7.27-7.32 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 15.8 (q, CH₃CHPh), 20.7 (q, C1'/C3'), 20.8 (q, C1'/C3'), 27.1 (t, C5/C6), 27.9 (t, C5/C6), 37.5 (d, C7a), 39.7 (d, C7), 42.5 (d, C3a), 47.1 (d, C4), 48.7 (d, C1'''), 51.2 (t, C3), 119.2 (s, C2'), 127.2 (d, C4''), 127.3 (d, C2'', C6''), 128.4 (d, C3'', C5''), 137.4 (s, C1''), 140.3 (s, C8), 174.7 (s, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[14]

(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*R*)-8-(Propan-2'-yliden)octahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1-on [(-)-126]

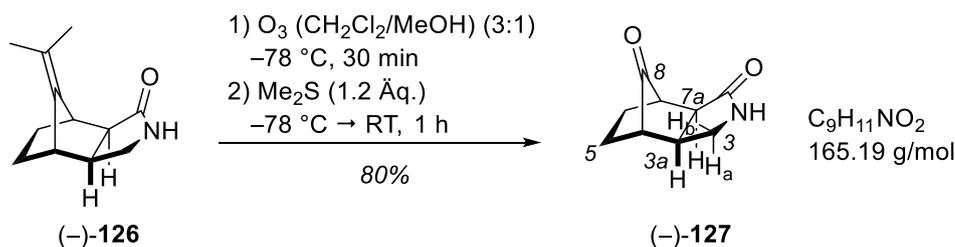
Ammoniak (250 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in einen Dreihalskolben kondensiert und portionsweise Lithium zugegeben bis eine tiefblaue Lösung entsteht. Daraufhin wird eine Lösung von Verbindung (-)-**125a** (9.37 g, 30.3 mmol, 1.0 Äq.) in THF (75 mL) zugetropft. Im Falle einer Entfärbung der Lösung wird erneut Lithium zugegeben bis die Färbung wieder eintritt. Das Reaktionsgemisch wird vier Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend mit festem Ammoniumchlorid versetzt bis eine Entfärbung der Lösung auftritt. Ammoniak wird langsam über Nacht bei Raumtemperatur entfernt und der Rückstand in Wasser (100 mL) und Essigsäureethylester (250 mL) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester ($3 \times 100\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Amid (-)-**126** (5.73 g, 30.3 mmol, *quant.*) wird als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (EtOAc) = 0.11 [KMnO_4].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.25-1.43 (m, 2 H, C5-, C6- $\text{H}_{\text{äq}}$), 1.51-1.63 (m, 2 H, C5-, C6- H_{ax}), 1.66 (s, 3 H, C1'-/C3'-H), 1.68 (s, 3 H, C1'-/C3'-H), 2.37 (d, $^3J = 8.6\text{ Hz}$, 1 H, C7a-H), 2.44 (*virt. td*, $^3J = ^3J \approx 8.8\text{ Hz}$, $^3J = 3.6\text{ Hz}$, 1 H, C3a-H), 2.53 (d, $^3J = 4.0\text{ Hz}$, 1 H, C4-H), 2.79 (dd, $^2J = 9.6\text{ Hz}$, $^3J = 3.6\text{ Hz}$, 1 H, C3- H_b), 2.96 (d, $^3J = 4.0\text{ Hz}$, 1 H, C7-H), 3.47 (*virt. t*, $^2J = ^3J \approx 9.3\text{ Hz}$, 1 H, C3- H_a), 5.80 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.9 (q, C1'/C3'), 21.3 (q, C1'/C3'), 27.1 (t, C5/C6), 28.0 (t, C5/C6), 39.6 (d, C7a), 41.1 (d, C7), 42.8 (d, C3a), 46.9 (t, C3), 49.5 (d, C4), 119.4 (s, C2'), 137.4 (s, C8), 179.3 (s, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[14]

(3a*S*,4*S*,7*R*)-Octahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1,8-dion [(-)-127]

Eine Lösung aus dem Amid (-)-**126** (5.73 g, 30.3 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan/Methanol (250 mL/100 mL) wird bei -78 °C für 15 Minuten mit Sauerstoff gespült und anschließend 20 Minuten bis zur Sättigung (Blaufärbung) mit Ozon versetzt. Das überschüssige Ozon wird durch 15-minütiges Spülen mit Sauerstoff vertrieben (Entfärbung) bevor Dimethylsulfid (2.66 mL, 2.26 g, 36.4 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben wird. Die Lösung wird innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (CH₂Cl₂:MeOH = 19:1) wird das Diketon (-)-**127** (3.98 g, 24.1 mmol, 80%) als farbloser Feststoff erhalten.

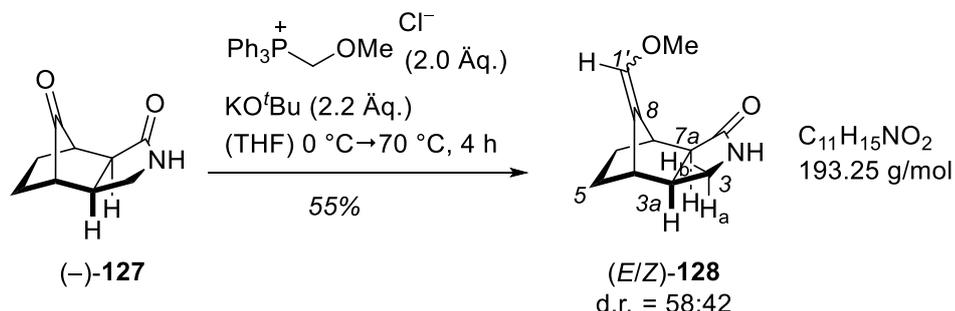
DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) = 0.56 [KMnO₄].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.59-1.74 (m, 2 H, C5-, C6-H_{äq}), 1.93-2.06 (m, 3 H, C4-H, C5-, C6-H_{ax}), 2.30 (d, ³ J = 4.0 Hz, 1 H, C7-H), 2.68 (d, ³ J = 10.0 Hz, 1 H, C7a-H), 2.75 (virt. td, ³ J = ³ J ≈ 9.5 Hz, ³ J = 3.4 Hz, 1 H, C3a-H), 3.12 (dd, ² J = 10.4 Hz, ³ J = 3.4 Hz, 1 H, C3-H_b), 3.65 (virt. t, ² J = ³ J ≈ 9.7 Hz, 1 H, C3-H_a), 5.97 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.4 (t, C5/C6), 22.6 (t, C5/C6), 37.2 (d, C4), 41.6 (d, C7a), 44.9 (d, C7), 45.3 (d, C3a), 46.3 (t, C3), 179.3 (s, C1), 213.3 (s, C8).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[14]

(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*R*)-8-(Methoxymethylen)octahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1-on
[(*E/Z*)-128]



Zu einer Lösung aus (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (16.5 g, 48.2 mmol, 2.0 Äq.) in THF (250 mL) bei 0 °C wird portionsweise Kalium-*tert*-butanolat (5.95 g, 53.0 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben und die Lösung 45 Minuten bei 0 °C gerührt. Das Diketon (–)-**127** (3.98 g, 24.1 mmol, 1.0 Äq.) wird portionsweise zugegeben, die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend vier Stunden bei 70 °C am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion werden Wasser (200 mL) und Diethylether (200 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (4 × 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (SiO₂, dry load, CH₂Cl₂:MeOH = 19:1) wird die Verbindung (*E/Z*)-**128** (3.48 g, 13.3 mmol, 55%) als Diastereomerenmischung (d.r. = 58:42) erhalten.

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 20:1) = 0.28 [KMnO₄].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.28-1.45 (m, 4 H, 2 × C5–, 2 × C6–H_{äq}), 1.54-1.74 (m, 4 H, 2 × C5–, 2 × C6–H_{ax}), 2.21 (d, ³ J = 4.4 Hz, 1 H, C4–H), 2.37-2.51 (m, 4 H, C3–H_b, 2 × C3a–H, C4–H), 2.69 (d, ³ J = 4.4 Hz, 1 H, C7–H), 2.79-2.91 (m, 3 H, C3–H_a, 2 × C7a–H), 3.24 (d, ³ J = 4.2 Hz, 1 H, C7–H), 3.42-3.50 (m, 2 H, C3–H), 3.50 (s, 6 H, 2 × OMe), 5.87 (s, 1 H, C1'–H), 5.88 (s, 1 H, C1'–H), 6.19 (br s, 1 H, NH), 6.35 (br s, 1 H, NH).

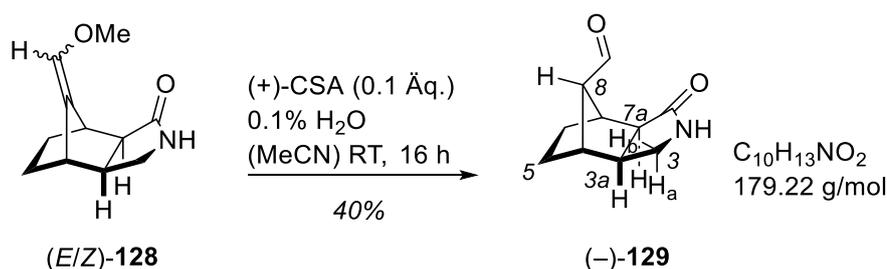
Hauptdiastereomer [(*E*)-128]:

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 27.9 (t, C5/C6), 28.2 (t, C5/C6), 38.3 (d, C7), 40.6 (d, C3a), 44.6 (d, C4), 46.9 (d, C7a), 50.5 (t, C3), 59.5 (q, CH₃), 121.9 (s, C8), 135.2 (d, C1'), 180.0 (s, C1).

Nebendiastereomer [(Z)-128]:

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 27.0 (t, C5/C6), 28.9 (t, C5/C6), 40.9 (d, C7), 41.1 (d, C3a), 41.2 (d, C4), 47.0 (d, C7a), 50.1 (t, C3), 59.7 (q, CH_3), 121.8 (s, C8), 135.8 (d, C1'), 179.0 (s, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[14]

(3aS,4S,7R,7aR,8R)-1-Oxoctahydro-1H-4,7-methanoisindol-8-carbaldehyd [(-)-129]

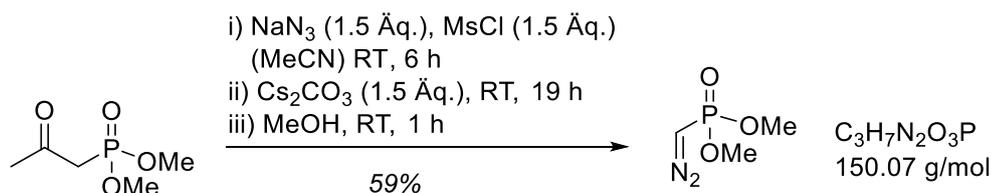
(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*R*)-8-(Methoxymethylen)octahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1-on [(*E/Z*)-**128**] (3.48 g, 13.3 mmol, 1.0 Äq.) werden in Acetonitril (45 mL) gelöst und mit Wasser (36.4 μL) und (+)-Camphersulfonsäure (209 mg, 900 μmol , 0.1 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (EtOAc:Aceton = 9:1 \rightarrow 4:1) wird der Aldehyd (-)-**129** (654 mg, 3.64 mmol, 40%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) = 0.45 [KMnO_4].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.21-1.41 (m, 2 H, C5-, C6- $\text{H}_{\text{äq}}$), 1.55-1.79 (m, 2 H, C5-, C6- H_{ax}), 2.33 (s, 1 H, C8-H), 2.44 (*virt. td*, $^3J = ^3J \approx 9.0$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, C3a-H), 2.52 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1 H, C7a-H), 2.76 (d, $^3J = 4.2$ Hz, 1 H, C4-H), 3.09 (dd, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, 1 H, C3- H_b), 3.11 (d, $^3J = 3.0$ Hz, 1 H, C7-H), 3.49 (dd, $^2J = 10.2$ Hz, $^3J = 9.5$ Hz, 1 H, C3- H_a), 5.68 (br s, 1 H, NH), 9.85 (s, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.6 (t, C5/C6), 28.7 (t, C5/C6), 39.1 (d, C3a), 41.2 (d, C7), 42.9 (d, C4), 45.9 (t, C3), 49.8 (d, C7a), 61.8 (d, C8), 178.0 (d, C1), 201.3 (s, CHO).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[14]

Dimethyl(diazomethyl)phosphonat (Seyferth-Gilbert-Reagenz)

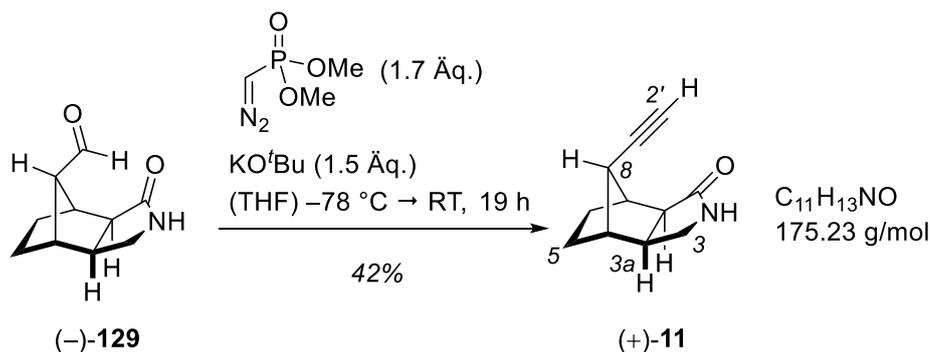
Zu einer Lösung von Natriumazid (2.68 g, 41.1 mmol, 1.5 Äq.) in Acetonitril (50 mL) wird Methansulfonylchlorid (3.19 mL, 4.72 g, 41.1 mmol, 1.5 Äq.) über 10 Minuten zugetropft und die Lösung anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Dimethyl(2-oxopropyl)phosphonat über 10 Minuten (4.57 g, 27.5 mmol, 1.0 Äq.) wird für weitere sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Cäsiumcarbonat (13.4 g, 41.1 mmol, 1.5 Äq.) wird portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zuletzt wird Methanol (42.9 mL) zugefügt und erneut eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Ammoniumchlorid-Lösung (25 mL) beendet und mit Essigsäureethylester (5 × 100 mL) extrahiert. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (EtOAc) wird das *Seyferth-Gilbert-Reagenz* (18.5 g, 123 μmol, 59%) als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (EtOAc) = 0.30 [KMnO₄].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.74 (s, 3 H, OMe), 3.75 (d, $^2J_{\text{P-H}} = 11.0$ Hz, 1 H, CHN₂), 3.77 (s, 3 H, OMe).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.7 (dd, $^2J_{\text{C-P}} = 233.0$ Hz, 1 H, CHN₂), 53.1 (q, OMe), 53.1 (q, OMe).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[13]

(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*R*,8*R*)-8-Ethinyloctahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1-on [(+)-11]

Zu einer Lösung des *Seyferth-Gilbert*-Reagenzes (907 mg, 6.04 mmol, 1.7 Äq.) in THF (12 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird portionsweise Kalium-*tert*-butanolat (613 mg, 5.45 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und 10 Minuten gerührt. Anschließend wird der Aldehyd (-)-129 (654 mg, 3.64 mmol, 1.0 Äq.) in THF (17 mL) zugetropft und die Reaktionslösung über 19 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) wird mit Essigsäureethylester ($7 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$) wird die Verbindung (+)-11 (268 mg, 1.53 mmol, 42%) als farbloser Feststoff erhalten.

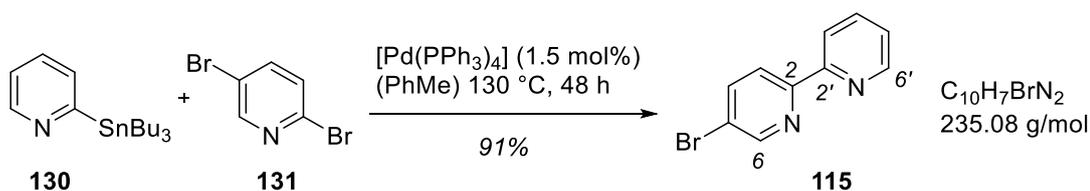
DC: R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$) = 0.44 [KMnO_4].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.13-1.26 (m, 2 H, C5-, C6- $\text{H}_{\text{äq}}$), 1.53-1.69 (m, 2 H, C5-, C6- H_{ax}), 1.98 (d, $^4J = 2.5\text{ Hz}$, 1 H, C2'-H), 2.39-2.42 (m, 2 H, C2-, C8-H), 2.47 (d, $^3J = 9.3\text{ Hz}$, 1 H, C7a-H), 2.52 (*virt. td*, $^3J = ^3J \approx 9.1\text{ Hz}$, $^3J = 5.0\text{ Hz}$, 1 H, C3a-H), 2.81 (d, $^3J = 4.0\text{ Hz}$, 1 H, C7-H), 3.54-3.64 (m, 2 H, C2-, C4-H), 5.55 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.6 (t, C5/C6), 28.7 (t, C5/C6), 38.2 (d, C8), 41.9 (d, C3a), 44.1 (d, C7), 46.2 (d, C4), 46.4 (t, C3), 50.3 (d, C7a), 71.4 (d, C2'), 82.6 (s, C1'), 179.3 (s, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[14]

4.1.2. Synthese der Liganden

5-Brom-2,2'-bipyridin (**115**)

2-(Tributylstannyl)pyridin (**130**, 450 μL , 800 mg, 2.17 mmol, 1.0 Äq.) und 2,5-Dibromopyridin (**131**, 600 mg, 2.39 mmol, 1.1 Äq.) werden in frisch entgastem Toluol (16 mL) gelöst und mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (39.0 mg, 33.0 μmol , 1.5 mol%) versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 Stunden bei 130 $^\circ\text{C}$ am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt, der Feststoff über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Auf den Rückstand werden 1 N HCl (10 mL) gegeben und die wässrige Lösung mit Dichlormethan (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan (3 \times 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 10:1) wird das 5-Brom-2,2'-bipyridin (**115**, 464 mg, 1.97 mmol, 91%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.50 [UV].

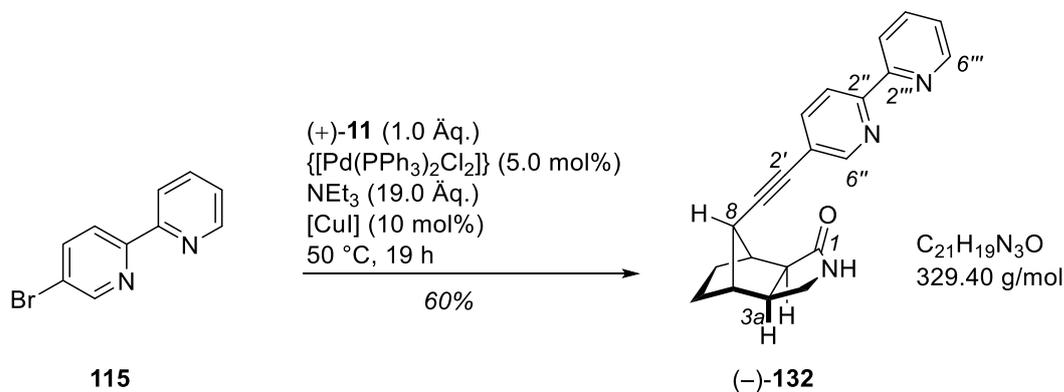
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3062 (w, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 1587 (m, C=C), 1558 (m, C=C), 1430 (m, C=C), 1038 (m, C-Br), 999 (m), 786 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.32 (ddd, $^3J = 9.5 \text{ Hz}$, 4.8 Hz, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 1 H, C4'-H), 7.81 (*virt. td*, $^3J = ^3J \approx 7.8 \text{ Hz}$, $^4J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, C5'-H), 7.93 (dd, $^3J = 8.5 \text{ Hz}$, $^4J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, C4-H), 8.31 (d, $^3J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H, C3-H), 8.37 (d, $^3J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H, C6'-H), 8.65-8.68 (m, 1H, C3'-H), 8.72 (d, $^4J = 8.1 \text{ Hz}$, 1 H, C6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 121.1 (C5'), 121.3 (s, C5), 122.5 (d, C3'), 124.1 (d, C3), 137.1 (d, C4'), 139.6 (d, C4), 149.4 (d, C6'), 150.3 (d, C6), 154.8 (s, C2'), 155.2 (s, C2).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[88]

(3a*S*,4*R*,7*S*,7a*R*,8*R*)-8-(2'',2'''-Bipyridin-5''-yl)octahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1-on
[(-)-132]



Eine Lösung aus (+)-**11** (25.0 mg, 143 μ mol, 1.0 Äq.) und 5-Brom-2,2'-bipyridin (**115**, 37.0 mg, 157 μ mol, 1.1 Äq.) in THF (3 mL) wird entgast ($3 \times$ freeze-pump-thaw) und mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (5.00 mg, 7.00 μ mol, 5.0 mol%), Kupfer(I)-iodid (2.75 mg, 14.5 μ mol, 0.1 Äq.) und Triethylamin (376 μ L, 274 mg, 2.71 mmol, 19 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird erneut entgast ($3 \times$ freeze-pump-thaw) und anschließend 19 Stunden bei 50 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) beendet und mit Essigsäureethylester ($3 \times$ 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5) wird die Verbindung (-)-**132** (28.2 mg, 85.6 μ mol, 60%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5) = 0.31 [UV].

Smp.: >230 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3322 (w, CON-H), 2995 (m, sp³-CH₂), 2873 (w, sp³-CH), 2231 (w, C=C), 1688 (m) 1652 (s, C=ONH), 1457 (m, C=C), 798 (s, sp²-CH), 748 (s), 697 (m).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.24-1.34 (m, 2 H, C5-, C6-H_{äq}), 1.63-1.79 (m, 2 H, C5-, C6-H_{ax}), 2.52-2.63 (m, 3 H, C3a-, C4-, C7a-H), 2.66 (s, 1 H, C8-H), 2.95 (d, ³J = 4.0 Hz, 1 H, C7-H), 3.58-3.63 (m, 2 H, C3-H), 5.26 (br s, 1 H, NH), 7.30 (ddd, ³J = 7.5 Hz, 4.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, C5'''-H), 7.78 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, C4''-H), 7.81 (virt. td, ³J = ³J \approx 7.7 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1 H, C4'''-H), 8.32 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁵J = 0.9 Hz, 1 H, C3''-H), 8.36 (virt. dt, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = ⁵J \approx 1.1 Hz, 1 H, C3'''-H), 8.62 (dd, ⁴J = 2.1 Hz, ⁵J = 0.9 Hz, 1 H, C6''-H), 8.67 (ddd, ³J = 4.8 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, ⁵J = 0.9 Hz, 1 H, C6'''-H).

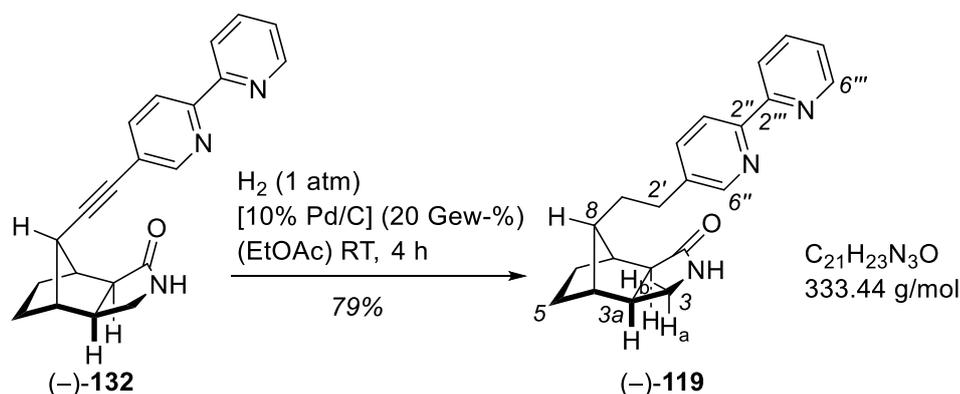
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.7 (t, C5/C6), 28.9 (t, C5/C6), 39.3 (d, C8), 41.2 (d, C3a), 44.7 (d, C7), 46.5 (d, C4), 47.0 (t, C3), 50.3 (d, C7a), 79.8 (d, C2'), 93.5 (s, C1'), 120.5 (d, C5'''), 120.7 (s, C5''), 121.4 (d, C3'''), 124.0 (d, C3''), 137.1 (d, C4'''), 139.4 (d, C4''), 149.4 (d, C6'''), 151.5 (d, C6''), 154.7 (s, C2''), 155.7 (s, C2'''), 178.9 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 329 (4) [M^+], 247 (5) [$(\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2+\text{H})^+$], 234 (12), 155 (13), 128 (11), 82 (100), 48 (35).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ [M^+] = ber.: 329.1528, gef.: 329.1519.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[79]

(3a*S*,4*R*,7*S*,7a*R*,8*R*)-8-[2'-(2'',2'''-Bipyridin-5''-yl)ethyl]octahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1-on [(-)-119]



Verbindung (-)-132 (30.6 mg, 92.9 μmol , 1.0 Äq.) und 10% Pd/C (6.12 mg, 20 Gew-%) werden in Essigsäureethylester (5 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird evakuiert und mit Wasserstoff versetzt (3 \times) und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird über Celite[®] filtriert, mit Essigsäureethylester (3 \times 10 mL) nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (EtOAc:MeOH = 95:5) wird die Verbindung (-)-119 (24.4 mg, 73.3 μmol , 79%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (CH_2Cl_2 :MeOH = 95:5) = 0.31 [UV].

Smp.: >230 °C.

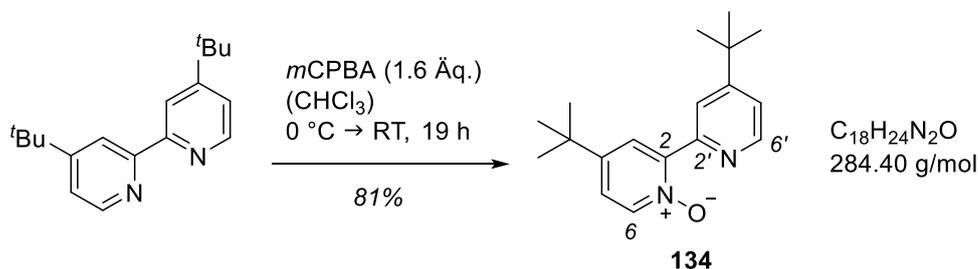
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3257 (w, CON-H), 2924 (m, sp^3 -CH₂), 2876 (w, sp^3 -CH), 1679 (s, C=ONH), 1589 (w, C=C), 1487 (w, C=C), 861 (m, sp^2 -CH), 722 (s), 669 (s).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.14-1.26 (m, 2 H, C5-, C6-H_{äq}), 1.60-1.69 (m, 3 H, C5-, C6-H_{ax}, C8-H), 1.76-1.91 (m, 2 H, C1'-H), 2.16 (d, ³J = 4.1 Hz, 1 H, C4-H), 2.44-2.53 (m, 2 H, C3a-, C7a-H), 2.60-2.67 (m, 2 H, C2'-, C7-H), 2.79 (ddd, ²J = 15.0 Hz, ³J = 9.7 Hz, 5.9 Hz, 1 H, C2'-H), 3.17 (dd, ²J = 10.1 Hz, ³J = 3.8 Hz, 1 H, C3-H_b), 3.63 (virt. t, ²J = ³J ≈ 9.9 Hz, 1 H, C3-H_a), 5.21 (br s, 1 H, NH), 7.30 (virt. t, ³J = ³J ≈ 6.2 Hz, 1 H, C5'''-H), 7.63 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, C4''-H), 7.82 (virt. t, ³J = ³J ≈ 7.8 Hz, 1 H, C4'''-H), 8.31 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, C3''-H), 8.36 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, C3'''-H), 8.50 (s, 1 H, C6''-H), 8.67 (d, ³J = 4.3 Hz, 1 H, C6'''-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 29.1 (t, C1'), 29.5 (t, C5/C6), 29.8 (t, C5/C6), 33.1 (t, C2'), 41.0 (d, C7), 41.8 (d, C3a), 44.7 (d, C4), 46.5 (t, C3), 50.3 (d, C7a), 50.9 (d, C8), 121.0 (d, C3'', C3'''), 123.6 (d, C5'''), 137.1 (d, C4'', C4'''), 140.0 (s, C5''), 149.3 (d, C6'''), 149.4 (d, C6''), 154.1 (s, C2''), 156.3 (s, C2'''), 180.5 (s, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[79]

4,4'-Di-*tert*-butyl-[2,2'-bipyridin]-1-oxid (**134**)



Zu einer Lösung von 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin (500 mg, 1.87 mmol, 1.0 Äq.) in Chloroform (5 mL) bei 0 °C wird portionsweise *m*-Chlorperbenzoesäure (≤77%, 530 mg, 3.07 mmol, 1.6 Äq.) zugesetzt und die Reaktionslösung 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) aufgereinigt. 4,4'-Di-*tert*-butyl-[2,2'-bipyridin]-1-oxid (**134**, 432 mg, 1.52 mmol, 81%) wird als gelbes Öl erhalten.

DC: *R*_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.53 [UV].

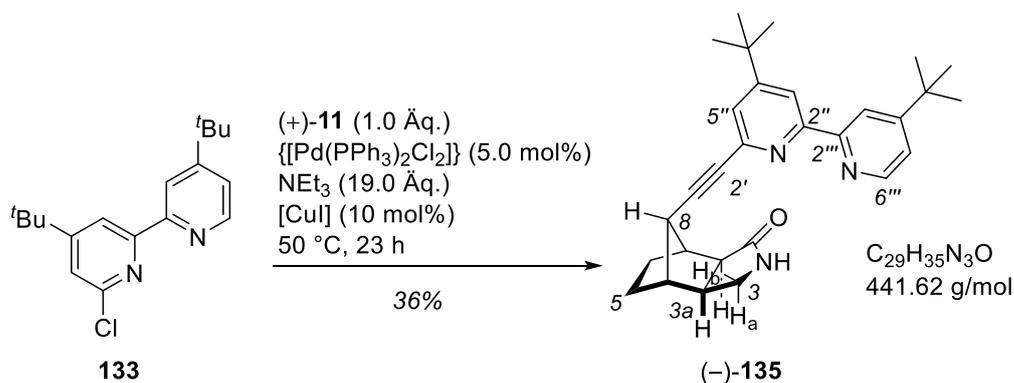
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3067 (w, sp²-CH), 2963 (m, CH₃), 1703 (m), 1594 (m, C=C), 1477 (m, C=C), 1430 (m, C=C), 1252 (s), 1135 (s), 841 (s), 752 (s, sp²-CH), 710 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.38 [s, 9 H, C4–C(CH₃)₃], 1.39 [s, 9 H, C4'–C(CH₃)₃], 7.34 (d, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, C5–H), 7.31 (dd, ³J = 5.3 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H, C5'–H), 8.35 (d, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, C3–H), 8.37 (dd, ⁴J = 2.0 Hz, ⁵J = 0.8 Hz, 1 H, C3'–H), 8.57 (dd, ³J = 5.3 Hz, ⁵J = 0.8 Hz, 1 H, C6'–H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 30.5 [q, C4'–C(CH₃)₃], 30.6 [q, C4–C(CH₃)₃], 35.0 [s, C4'–C(CH₃)₃], 35.4 [s, C4–C(CH₃)₃], 117.1 (d, C3), 118.6 (d, C3'), 121.1 (d, C5'), 121.2 (d, C5), 149.0 (d, C6'), 151.1 (s, C6), 155.0 (s, C2'), 157.0 (s, C2), 161.2 (s, C4'), 164.3 (s, C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[90]

(3a*S*,4*R*,7*S*,7a*R*,8*R*)-8-((4'',4'''-Di-*tert*-butyl-[2'',2''']-bipyridin)-6-yl)ethynyl)octahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1-on [(-)-135**]**



Eine Lösung aus (+)-**11** (11.6 mg, 66.0 µmol, 1.0 Äq.) und 4,4'-Di-*tert*-butyl-6-chlor-2,2'-bipyridin (**133**, 22.0 mg, 72.6 µmol, 1.1 Äq.) in THF (2 mL) wird entgast (3 × *freeze-pump-thaw*) und mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (2.32 mg, 3.30 µmol, 5.0 mol%), Kupfer(I)-iodid (1.26 mg, 6.60 µmol, 0.1 Äq.) und Triethylamin (170 µL, 126 mg, 1.25 mmol, 19 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird erneut entgast (3 × *freeze-pump-thaw*) und anschließend 19 Stunden bei 50 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) beendet und mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5). Die Verbindung (-)-**135** (11.4 mg, 25.9 µmol, 36%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

DC: *R*_f (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) = 0.59 [UV].

Smp.: >230 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -82.0$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3214 (w, CON-H), 2955 (m, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 2874 (w, CH_3), 2361 (w), 2323 (w), 2226 (w, $\text{C}\equiv\text{C}$), 1684 (s, $\text{C}=\text{N}$), 1585 (m, $\text{C}=\text{C}$), 1384 (m), 726 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$).

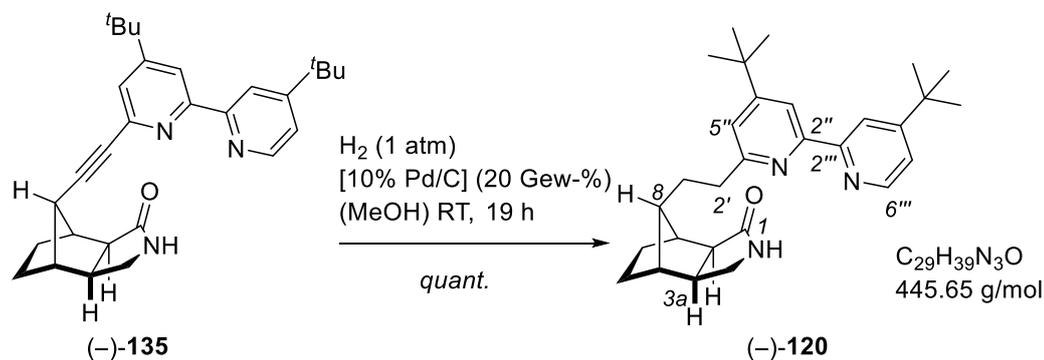
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.17-1.32 (m, 2 H, $\text{C}5\text{-}$, $\text{C}6\text{-H}_{\text{äq}}$), 1.34 [s, 9 H, $\text{C}4\text{-C}(\text{CH}_3)_3$], 1.37 [s, 9 H, $\text{C}4'\text{-C}(\text{CH}_3)_3$], 1.61-1.77 (m, 2 H, $\text{C}5\text{-}$, $\text{C}6\text{-H}_{\text{ax}}$), 2.53-2.61 (m, 4 H, $\text{C}3\text{a-}$, $\text{C}4\text{-}$, $\text{C}7\text{a-}$, $\text{C}8\text{-H}$), 2.99 (d, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H, $\text{C}7\text{-H}$), 3.65 (virt. t, $^2J = ^3J \approx 9.2$ Hz, 1 H, $\text{C}3\text{-H}_a$), 3.85 (ddd, $^2J = 10.9$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, 1.8 Hz, 1 H, $\text{C}3\text{-H}_b$), 5.94 (br s, 1 H, NH), 7.29 (dd, $^3J = 5.2$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, $\text{C}5'''\text{-H}$), 7.35 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, $\text{C}5''\text{-H}$), 8.28 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, $\text{C}3''\text{-H}$), 8.37 (dd, $^4J = 2.0$ Hz, $^5J = 0.8$ Hz, 1 H, $\text{C}3'''\text{-H}$), 8.56 (dd, $^3J = 5.2$ Hz, $^5J = 0.8$ Hz, 1 H, $\text{C}6'''\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.7 (t, $\text{C}5$), 28.8 (t, $\text{C}6$), 30.7 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 30.7 [q, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.1 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.1 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 38.9 (d, $\text{C}8$), 42.0 (d, $\text{C}3\text{a}$), 45.3 (d, $\text{C}7$), 46.6 (t, $\text{C}3$), 47.3 (d, $\text{C}4$), 50.4 (d, $\text{C}7\text{a}$), 82.9 (s, $\text{C}2'$), 88.6 (s, $\text{C}1'$), 117.7 (d, $\text{C}3''$), 118.6 (d, $\text{C}3'''$), 121.0 (d, $\text{C}5''$), 123.6 (d, $\text{C}5'''$), 142.8 (s, $\text{C}6''$), 149.2 (d, $\text{C}6'''$), 156.1 (s, $\text{C}4''$), 156.9 (s, $\text{C}4'''$), 161.1 (s, $\text{C}2''$), 161.5 (s, $\text{C}2'''$), 180.0 (s, $\text{C}1$).

MS (ESI): m/z (%) = 442 (100) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 415 (5), 327 (12).

HRMS (ESI): $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$ = ber.: 442.6265, gef.: 442.6245.

(3a*S*,4*R*,7*S*,7a*R*,8*R*)-8-(2-(4'',4'''-Di-tert-butyl-[2'',2'''-bipyridin]-6-yl)ethyl)octahydro-1*H*-4,7-methanoisindol-1-on [(-)-120]



Verbindung (-)-135 (36.3 mg, 82.3 μmol , 1.0 Äq.) und 10% Pd/C (6.75 mg, 20 Gew-%) werden in Methanol (4 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird evakuiert und mit Wasserstoff versetzt (3 \times) und 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird über Celite[®] filtriert, mit Methanol (3 \times 10 mL) nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Nach einer säulenchromatographischen

Aufreinigung (CH₂Cl₂:MeOH = 100:2) wird die Verbindung (–)-**120** (36.6 mg, 82.3 μmol, *quant.*) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) = 0.52 [UV].

Smp.: >230 °C.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -22.0$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

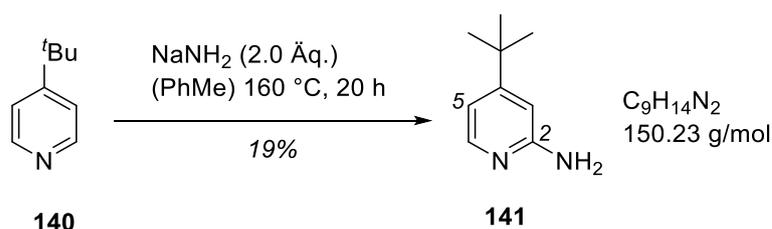
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3363 (w, CON–H), 2960 (m, CH₃), 2878 (w, sp³-CH₂), 1668 (s, C=ONH), 1592 (m, C=C), 1549 (m, C=C), 1201 (s, CH₃), 1184 (s, C–C), 861 (w, sp²-CH), 721 (m), 721 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.15-1.30 (m, 2 H, C5–, C6–H_{äq}), 1.36 [s, 9 H, C4–C(CH₃)₃], 1.38 [s, 9 H, C4'–C(CH₃)₃], 1.71-1.84 (m, 5 H, C5–, C6–H_{ax}, C1'–H, C8–H), 1.94 (d, ³ $J = 4.2$ Hz, 1 H, C4–H), 2.31-2.36 (m, 2 H, C3a–, C7a–H), 2.41 (d, ³ $J = 4.1$ Hz, 1 H, C7–H), 2.80-2.93 (m, 3 H, C2'–H, C3–H_b), 3.50 (dd, ² $J = 10.0$ Hz, ³ $J = 8.4$ Hz, 1 H, C3–H_a), 5.86 (br s, 1 H, NH), 7.12 (d, ⁴ $J = 1.8$ Hz, 1 H, C5''–H), 7.28 (dd, ³ $J = 5.3$ Hz, ⁴ $J = 2.0$ Hz, 1 H, C5'''–H), 8.18 (d, ⁴ $J = 1.8$ Hz, 1 H, C3''–H), 8.42 (dd, ⁴ $J = 2.0$ Hz, ⁵ $J = 0.8$ Hz, 1 H, C3'''–H), 8.57 (dd, ³ $J = 5.3$ Hz, ⁵ $J = 0.8$ Hz, 1 H, C6'''–H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.6 (t, C5), 26.3 (t, C6), 26.8 (t, C1'), 30.7 [q, C(CH₃)₃], 30.8 [q, C(CH₃)₃], 35.1 [s, C(CH₃)₃], 35.1 [s, C(CH₃)₃], 38.0 (t, C2'), 41.7 (d, C3a), 42.4 (d, C7), 44.5 (d, C8), 45.5 (d, C4), 47.1 (t, C3), 50.7 (d, C7a), 115.9 (d, C3''), 118.5 (d, C3'''), 119.7 (d, C5''), 120.7 (d, C5'''), 149.0 (d, C6'''), 155.8 (s, C4''), 156.9 (s, C4'''), 161.0 (s, C2'''), 161.3 (s, C6''), 161.4 (s, C2''), 179.6 (s, C1).

MS (ESI): m/z (%) = 447 (30), 446 (100) [(M+H)⁺], 269 (2).

HRMS (ESI): C₂₉H₄₀N₃O [(M+H)⁺] = ber.: 446.3166, gef.: 446.3158.

2-Amino-4-*tert*-butylpyridin (141)

4-*tert*-Butylpyridin (**140**, 5.58 g, 41.3 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumamid (3.22 g, 82.6 mmol, 2.0 Äq.) werden in Toluol (85 mL) gelöst und bei 160 °C am Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird nach der Zugabe von 6 N HCl (30 mL) bei 0 °C mit Essigsäureethylester (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (CH₂Cl₂:MeOH:1% NEt₃ = 10:1) und Umkristallisation in Methanol wird 2-Amino-4-*tert*-butylpyridin (**141**, 1.15 g, 7.65 mmol, 19%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH:1% NEt₃ = 10:1) = 0.39 [UV].

Smp.: 150 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2958 (s, CH₃), 1476 (w, C=C), 1353 (m, C=N), 1267 (m), 839 (s, sp²-CH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.39 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 7.30 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1 H, C5-H), 8.40 (dd, ⁴*J* = 2.0 Hz, ⁵*J* = 0.8 Hz, 1 H, C3-H), 8.59 (dd, ³*J* = 5.2 Hz, ⁵*J* = 0.8 Hz, 1 H, C6-H).

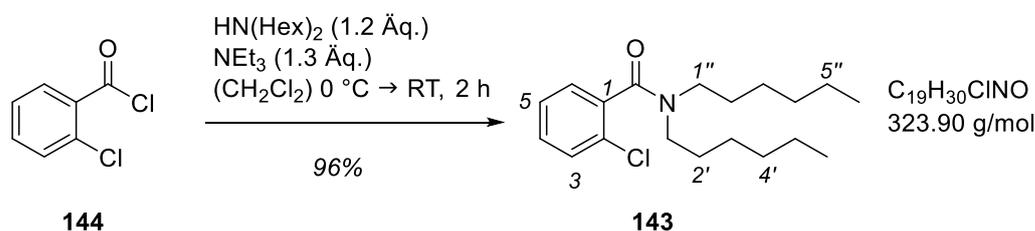
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 30.8 [s, C(CH₃)₃], 35.1 [s, C(CH₃)₃], 118.4 (d, C3), 120.9 (d, C5), 149.2 (d, C6), 156.7 (s, C2), 161.1 (s, C4).

MS (ESI): m/z (%) = 174 (15) [(M+H+Na)⁺], 152 (8) [(M+2H)²⁺], 130 (100).

HRMS (ESI): C₉H₁₆N₂ [(M+2H)²⁺] = ber.: 152.1303, gef.: 152.1014.

4.2. Synthese der Substrate für Borylierungen

2-Chlor-*N,N*-dihexylbenzamid (**143**)



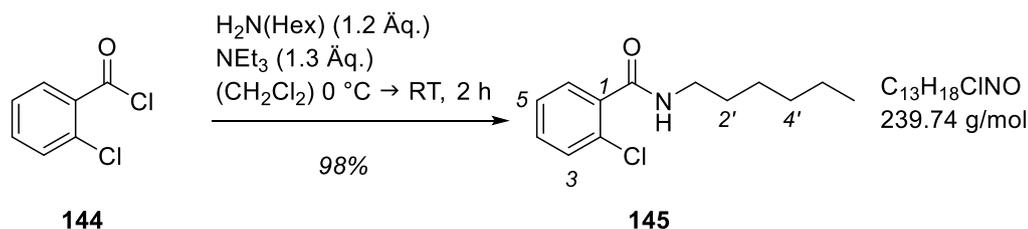
Dihexylamin (1.40 mL, 1.10 g, 6.00 mmol, 1.2 Äq.) wird in Dichlormethan (6 mL) vorgelegt und nacheinander Triethylamin (900 μL , 650 mg, 6.50 mmol, 1.3 Äq.) und 2-Chlorbenzoylchlorid (**144**, 0.61 mL, 840 mg, 4.80 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionslösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1 N HCl (20 mL) und Dichlormethan (1 \times 5 mL) zugegeben. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (P:EtOAc = 20:1). 2-Chlor-*N,N*-dihexylbenzamid (**143**, 1.49 g, 4.60 mmol, 96%) wird als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 9:1) = 0.44 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.81 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, C6'-H), 0.91 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H, C6''-H), 1.03-1.13 (m, 4 H, C4'-, C3''-H), 1.13-1.25 (m, 2 H, C5'-H), 1.29-1.54 (m, 8 H, C2'-, C4''-, C3'-, C5''-H), 1.59-1.72 (m, 2 H, C2''-H), 3.00-3.10 (m, 2 H, C1'-H), 3.24 (virt. dt, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = ^3J \approx 7.4$ Hz, 1 H, C1''-H), 3.76 (virt. dt, $^2J = 14.4$ Hz, $^2J = ^3J \approx 7.6$ Hz, 1 H, C1''-H), 7.23-7.32 (m, 3 H, C4-, C5-, C6-H), 7.35-7.40 (m, 1 H, C3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.0 (q, C6'), 14.2 (q, C6''), 22.5 (t, C5'), 22.8 (t, C5''), 26.3 (t, C3''), 26.9 (t, C3'), 27.4 (t, C2''), 28.4 (t, C2'), 31.3 (t, C4'), 31.8 (t, C4''), 44.6 (t, C1''), 48.4 (t, C1'), 127.0 (d, C5), 128.0 (d, C6), 129.7 (d, C4), 129.9 (d, C3), 130.4 (s, C2), 137.0 (s, C1), 168.2 (s, C=O).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[78]

2-Chlor-*N*-hexylbenzamid (145)

Hexylamin (790 μL , 607 mg, 6.00 mmol, 1.2 Äq.) wird in Dichlormethan (6 mL) vorgelegt und nacheinander Triethylamin (900 μL , 650 mg, 6.50 mmol, 1.3 Äq.) und 2-Chlorbenzoylchlorid (**144**, 608 μL , 840 mg, 4.80 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionslösung wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 1 N HCl (20 mL) und Dichlormethan (1 \times 5 mL) zugegeben. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (P:EtOAc = 9:1). 2-Chlor-*N*-hexylbenzamid (**145**, 1.41 g, 5.88 mmol, 98%) wird als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 9:1) = 0.17 [UV].

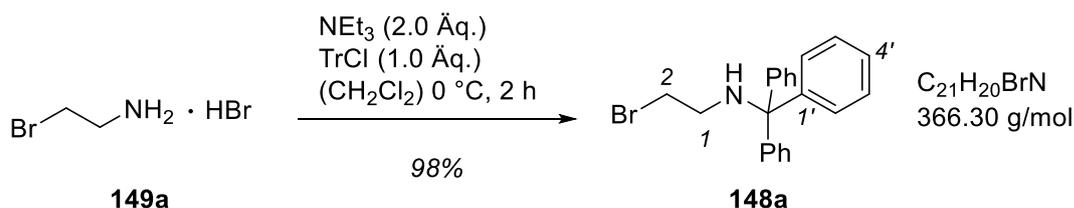
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3265 (m, NH), 3078 (w, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 2956 (w, CH_3), 2931 (m); 2871 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 1637 (s, C=O), 1594 (m, C=C), 1432 (s, C=C), 1057 (m, C-Cl), 785 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 710 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.86-0.92 (m, 3 H, C6'-H), 1.28-1.35 (m, 4 H, C4'-, C5'-H), 1.36-1.44 (m, 2 H, C3'-H), 1.58-1.66 (m, 1 H, C2'-H), 3.46 (td, $^3J = 7.1$ Hz, 5.7 Hz, 2 H, C1'-H), 6.18 (br s, 1 H, NH), 7.31-7.33 (m, 1 H, C5-H), 7.35-7.36 (m, 1 H, C4-H), 7.37-7.40 (m, 1 H, C3-H), 7.62-7.67 (m, 1 H, C6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.2 (q, C6'), 22.7 (t, C5'), 26.8 (t, C3'), 29.6 (t, C2'), 31.6 (t, C4'), 40.3 (t, C1'), 127.2 (d, C5), 130.3 (d, C6, C3), 130.7 (s, C1), 131.3 (d, C4), 135.5 (s, C2), 166.5 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 239 (6) [M^+], 168 (22), 141 (30), 139 (100) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}^+$], 111 (14) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}^+$].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{13}\text{H}_{18}^{35}\text{ClNO}$ [M^+] = ber.: 239.1077, gef.: 239.1077.

2-Brom-*N*-tritylethan-1-amin (148a)

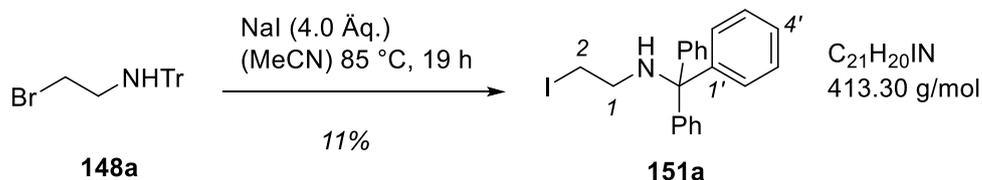
Zu einer Suspension von 2-Bromethylaninhydrobromid (**149a**, 10.2 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (60 mL) bei 0 °C wird Triethylamin (13.9 mL, 10.1 g, 100 mmol, 2.0 Äq.) und Tritylchlorid (13.9 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) zugegeben und die Reaktionslösung zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird Wasser (20 mL) hinzugefügt und mit Essigsäureethylester (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (P:Et₂O = 8:1). 2-Brom-*N*-tritylethan-1-amin (**148a**, 17.9 g, 49.0 mmol, 98%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:Et₂O = 8:1) = 0.78 [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.12 (br s, 1 H, NH), 2.57 (t, ³ J = 5.9 Hz, 2 H, C1-H), 3.52 (t, ³ J = 5.9 Hz, 2 H, C2-H), 7.19-7.23 (m, 3 H, C4'-H), 7.28-7.32 (m, 6 H, C3'-, C5'-H), 7.48-7.52 (m, 6 H, C2'-, C6'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 34.7 (t, C2), 45.3 (t, C1), 70.8 (s, CPh₃), 126.6 (d, 3 × C4'), 128.0 (d, 3 × C3', C5'), 128.6 (d, 3 × C2', C6'), 145.9 (s, 3 × C1').

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[134]

2-Iod-*N*-tritylethan-1-amin (151a)

2-Brom-*N*-tritylethan-1-amin (**148a**, 14.1 g, 38.5 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumiodid (23.1 g, 154 mmol, 4.0 Äq.) werden in Acetonitril (60 mL) 19 Stunden bei 85 °C am Rückfluss erhitzt. Anschließend wird Wasser (20 mL) hinzugefügt und mit Essigsäureethylester (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (20 mL)

gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (P:EtOAc = 30:1). 2-Iod-*N*-tritylethan-1-amin (**151a**, 1.75 g, 4.24 mmol, 11%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

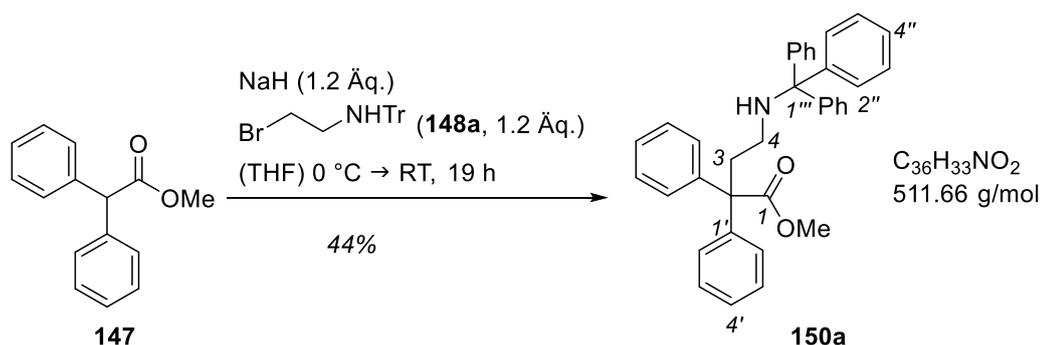
DC: R_f (P:EtOAc = 8:1) = 0.71 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.99 (br s, 1 H, NH), 2.46 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H, C1-H), 3.27 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H, C2-H), 7.17-7.24 (m, 3 H, C4'-H), 7.25-7.33 (m, 6 H, C3'-, C5'-H), 7.45-7.52 (m, 6 H, C2'-, C6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.1 (t, C2), 45.8 (t, C1), 70.8 (s, CPh₃), 126.6 (d, 3 \times C4'), 128.1 (d, 3 \times C3', C5'), 128.7 (d, 3 \times C2', C6'), 146.0 (s, 3 \times C1').

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[135]

2,2-Diphenyl-4-(tritylamin)butansäuremethylester (**150a**)



Zu einer Lösung von Methyl-diphenylacetat (**147**, 226 mg, 1.00 mmol, 1.0 $\text{\AA}q.$) in THF (10 mL) bei 0 $^\circ\text{C}$ wird Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 48.0 mg, 1.20 mmol, 1.2 $\text{\AA}q.$) zugegeben und die Lösung 30 Minuten gerührt. Anschließend wird 2-Brom-*N*-tritylethan-1-amin (**148a**, 440 mg, 1.20 mmol, 1.2 $\text{\AA}q.$) portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird Wasser (5 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 \times 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (P:EtOAc = 20:1). 2,2-Diphenyl-4-(tritylamin)butansäuremethylester (**150a**, 225 mg, 440 μmol , 44%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 20:1) = 0.48 [UV].

Smp.: 130 $^\circ\text{C}$.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3456 (w, NH), 3027 (w, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 2949 (w); 2923 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 2866 (w, CH_3), 1736 (m, C=O), 1596 (w, C=C), 1447 (m, C=C), 696 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$).

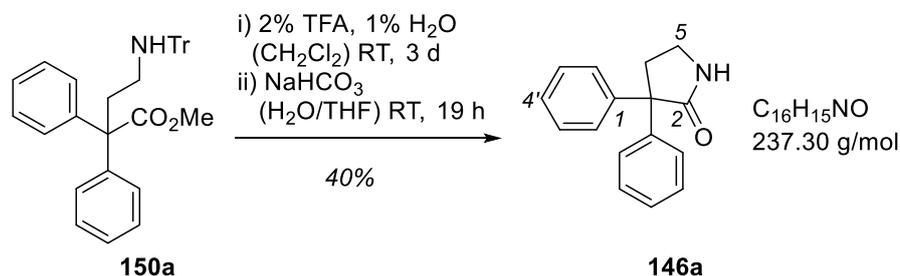
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.96 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, C4-H), 2.60 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, C3-H), 3.58 (s, 3 H, CO_2CH_3), 7.12-7.22 (m, 14 H, PhH), 7.27-7.35 (m, 10 H, PhH), 7.48 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, C2''-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 39.2 (t, C3), 40.6 (t, C4), 52.4 (q, CO_2CH_3), 59.5 (s, C2), 71.1 (s, C1'''), 126.2 (d, C_{Ph} , C4''), 126.4 (s, C_{Ph}), 126.9 (d, $2 \times \text{C}_{\text{Ph}}$), 127.4 (s, C_{Ph}), 127.4 (s, C_{Ph}), 127.8 (d, $4 \times \text{C}_{\text{Ph}}$), 127.9 (d, C_{Ph}), 128.0 (d, $3 \times \text{C}_{\text{Ph}}$), 128.1 (d, $2 \times \text{C}_{\text{Ph}}$), 128.1 (d, $2 \times \text{C}_{\text{Ph}}$), 128.6 (d, $2 \times \text{C}_{\text{Ph}}$, C2''), 128.7 (d, $2 \times \text{C}_{\text{Ph}}$), 128.7 (d, $4 \times \text{C}_{\text{Ph}}$), 128.8 (d, C_{Ph}), 142.9 (s, C1'), 145.0 (s, C_{Ph}), 146.2 (d, C_{Ph}), 174.7 (s, C1).

MS (ESI): m/z (%) = 512 (31) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 243 (100) $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}^+]$.

HRMS (ESI): $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{NO}_2$ $[(\text{M}+\text{H})^+] = \text{ber.}: 512.2584, \text{gef.}: 512.2578.$

3,3-Diphenylpyrrolidin-2-on (**146a**)



2,2-Diphenyl-4-(tritylamino)butansäuremethylester (**150a**, 8.39 g, 16.4 mmol, 1.0 Äq.) wird zu einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan/TFA/Wasser (10:0.2:0.1) (10 mL) gegeben und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in THF (10 mL) gelöst. Nach der Zugabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) wird 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan (4×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer Umkristallisation in Pentan/Essigsäureethylester (5:1) wird 3,3-Diphenylpyrrolidin-2-on (**146a**, 1.56 g, 6.56 mmol, 40%) als beiger Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.77 (t, ³J = 6.4 Hz, 2 H, C4–H), 3.29 (td, ³J = 6.4 Hz, 0.9 Hz, 2 H, C5–H), 6.59 (br s, 1 H, NH), 7.14–7.20 (m, 2 H, C4'–H), 7.21–7.26 (m, 4 H, C3'–, C5'–H), 7.27–7.30 (m, 4 H, C2'–, C6'–H).

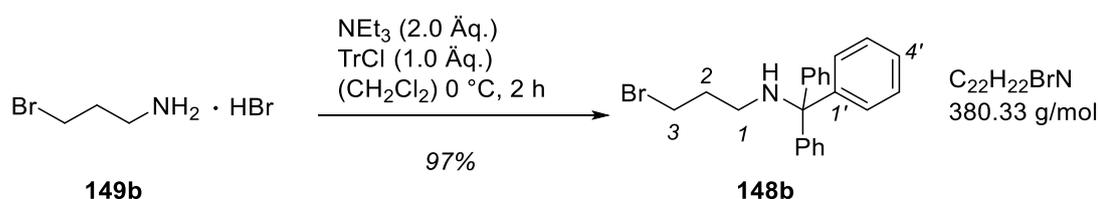
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 37.5 (t, C4), 39.3 (t, C5), 56.9 (s, C3), 127.0 (d, 2 × C4'), 128.1 (d, 2 × C2', C6'), 128.5 (d, 2 × C3', C5'), 142.7 (s, 2 × C1'), 178.9 (s, C2).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 237 (2) [M⁺], 229 (100), 205 (33), 167 (5) [C₁₃H₁₁⁺], 160 (29), 132 (65), 117 (21).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₆H₁₅NO [M⁺] = ber.: 237.1154, gef.: 237.1143.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[136]

2-Brom-*N*-tritylpropan-1-amin (**148b**)



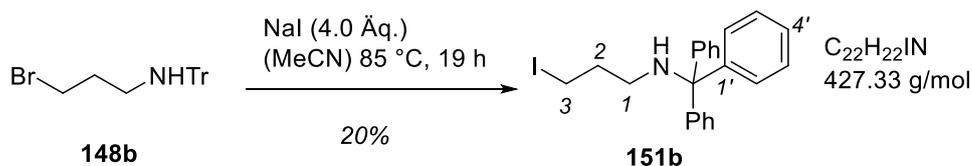
Zu einer Suspension von 2-Brompropylaminhydrobromid (**149b**, 10.9 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (40 mL) bei 0 °C wird Triethylamin (13.9 mL, 10.1 g, 100 mmol, 2.0 Äq.) und Tritylchlorid (13.9 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (20 mL) zugegeben und die Reaktionslösung zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird Wasser (20 mL) hinzugefügt und mit Essigsäureethylester (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:Et₂O = 8:1) wird 2-Brom-*N*-tritylpropan-1-amin (**148b**, 18.4 g, 48.5 mmol, 97%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: *R_f* (P:Et₂O = 8:1) = 0.78 [UV].

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.60 (br s, 1 H, NH), 2.11 (*virt.* quint, ³J = ³J ≈ 6.7 Hz, 2 H, C2–H), 2.35–2.38 (m, 2 H, C1–H), 3.63 (t, ³J = 6.7 Hz, C3–H), 7.23–7.30 (m, 3 H, C4'–H), 7.32–7.39 (m, 6 H, C3'–, C5'–H), 7.52–7.58 (m, 6 H, C2'–, C6'–H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 31.8 (t, C3), 34.2 (t, C2), 42.1 (t, C1), 71.0 (s, CPh₃), 126.5 (d, 3 × C4'), 128.0 (d, 3 × C3', C5'), 128.7 (d, 3 × C2', C6'), 146.1 (s, 3 × C1').

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[137]

2-Iod-N-tritylpropan-1-amin (**151b**)

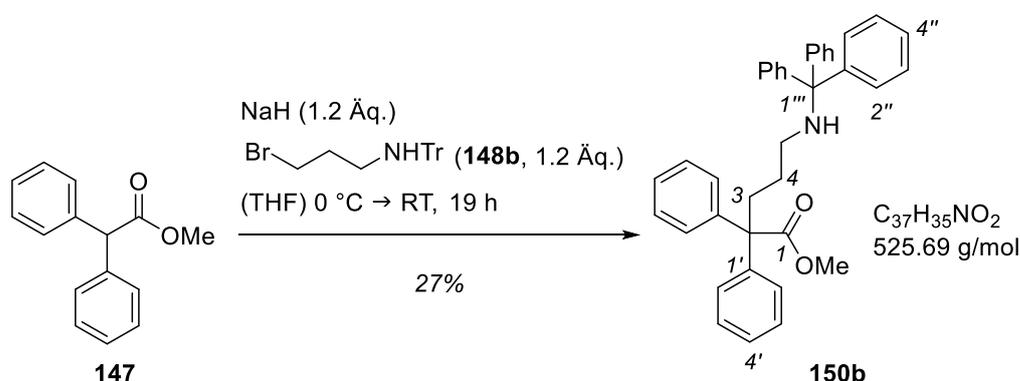
2-Brom-N-tritylpropan-1-amin (**148b**, 14.1 g, 36.9 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumiodid (22.1 g, 148 mmol, 4.0 Äq.) werden in Acetonitril (60 mL) 19 Stunden bei 85 °C am Rückfluss erhitzt. Anschließend wird Wasser (20 mL) hinzugefügt und mit Essigsäureethylester (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 40:1) wird 2-Iod-N-tritylpropan-1-amin (**151b**, 3.15 g, 7.38 mmol, 20%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 8:1) = 0.77 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.52 (br s, 1 H, NH), 2.03 (*virt.* quint, $^3J = ^3J \approx 6.8$ Hz, 2 H, C2-H), 2.18-2.28 (m, 2 H, C1-H), 3.33 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H, C3-H), 7.17-7.24 (m, 3 H, C4'-H), 7.26-7.34 (m, 6 H, C3'-, C5'-H), 7.47-7.54 (m, 6 H, C2'-, C6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.4 (t, C3), 35.0 (t, C2), 44.0 (t, C1), 70.9 (s, CPh₃), 126.4 (d, 3 × C4'), 128.0 (d, 3 × C3', C5'), 128.7 (d, 3 × C2', C6'), 146.0 (s, 3 × C1').

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[135]

2,2-Diphenyl-5-(tritylamino)pentansäuremethylester (**150b**)

Zu einer Lösung von Methyl-diphenylacetat (**147**, 226 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) bei 0 °C wird Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 48.0 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und die Lösung 30 Minuten gerührt. Anschließend wird 2-Brom-N-tritylpropan-1-amin (**148b**, 456 mg, 1.20 mmol, 1.2 Äq.) portionsweise zugegeben und die Reaktionslösung 19 Stunden

bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird Wasser (5 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 20:1) wird 2,2-Diphenyl-5-(tritylamino)pentansäuremethylester (**150b**, 142 mg, 270 μmol, 27%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 20:1) = 0.45 [UV].

Smp.: 139 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3324 (w, NH), 3057 (w, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 2949 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 1727 (m, C=O), 1596 (w, C=C), 1489 (m, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 1219 (m, C–C), 745 (m), 695 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$).

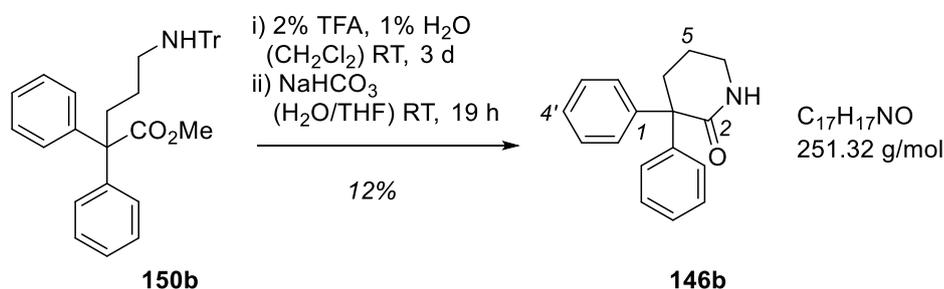
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.20–1.30 (m, 2 H, C4–H), 1.52 (br s, 1 H, NH), 2.10 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, C5–H), 2.35–2.43 (m, 2 H, C3–H), 3.67 (s, 3 H, CO_2CH_3), 7.13–7.33 (m, 20 H, PhH), 7.40–7.48 (m, 5 H, PhH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26.9 (t, C4), 36.0 (t, C3), 44.1 (t, C5), 52.4 (q, CO_2CH_3), 60.4 (s, C2), 71.0 (s, C1'''), 126.3 (d, 3 × C_{Ph}), 126.9 (d, 2 × C_{Ph}), 127.9 (d, 6 × C_{Ph}), 128.0 (d, 3 × C_{Ph}), 128.1 (s, C_{Ph}), 128.5 (d, 6 × C_{Ph}), 129.0 (d, 5 × C_{Ph}), 143.0 (s, 2 × C_{Ph}), 146.4 (s, 2 × C_{Ph}), 175.0 (s, C1).

MS (ESI): m/z (%) = 526 (100) [(M+H)⁺], 243 (8).

HRMS (ESI): $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{NO}_2$ [(M+H)⁺] = ber.: 526.2741, gef.: 526.2733.

3,3-Diphenylpiperidin-2-on (**146b**)



2,2-Diphenyl-5-(tritylamino)pentansäuremethylester (**150b**, 6.15 g, 11.7 mmol, 1.0 Äq.) wird zu einem Lösungsmittelgemisch aus Dichlormethan/TFA/Wasser (10:0.2:0.1) (10 mL) gegeben und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in THF (10 mL) gelöst. Nach der Zugabe von

Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) wird 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Dichlormethan (4×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer Umkristallisation in Pentan/Essigsäureethylester (5:1) wird 3,3-Diphenylpiperidin-2-on (**146b**, 353 mg, 1.40 mmol, 12%) als beiger Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.72-1.82 (m, 2 H, C5-H), 2.56-2.62 (m, 2 H, C4-H), 3.39 (td, $^3J = 6.4$ Hz, 2.2 Hz, 2 H, C6-H), 6.28 (br s, 1 H, NH), 7.20-7.35 (m, 10 H, PhH).

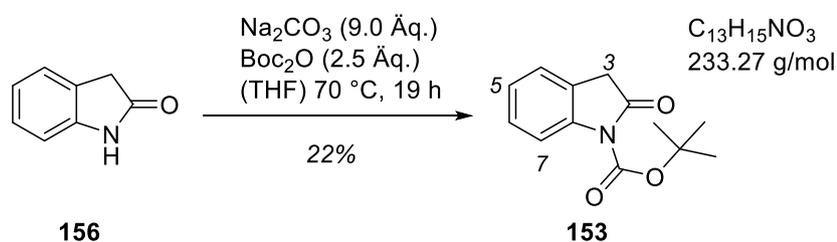
$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.1 (t, C5), 34.8 (t, C4), 42.8 (t, C6), 57.0 (s, C3), 126.8 (d, $2 \times \text{C4}'$), 128.2 (d, $2 \times \text{C3}'$, C5'), 128.7 (d, $2 \times \text{C2}'$, C6'), 144.0 (s, $2 \times \text{C1}'$), 174.3 (s, C2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 251 (23) [M^+], 167 (78) [$\text{C}_{13}\text{H}_{11}^+$], 43 (100) [CHNO^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ [M^+] = ber.: 251.1310, gef.: 251.1293.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[136]

tert-Butyl-2-oxindolin-1-carboxylat (**153**)



Eine Suspension aus 2-Oxindol (**156**, 461 mg, 3.46 mmol, 1.0 Äq.), Natriumcarbonat (3.31 g, 31.2 mmol, 1.0 Äq.) und Di-*tert*-butyldicarbonat (1.99 mL, 1.89 g, 8.66 mmol, 2.5 Äq.) in THF (15 mL) wird 19 Stunden bei 70 °C am Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Feststoff filtriert, mit THF (3×10 mL) nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 100:5 \rightarrow 10:1) wird die Verbindung **153** (178 mg, 761 μmol , 22%) als leicht rosa Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 10:1) = 0.31 [UV].

Smp.: 57 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.64 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 3.65 (s, 2 H, C3–H), 7.13 (virt. t, ³J = ³J ≈ 7.5 Hz, 1 H, C5–H), 7.75 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, C4–H), 7.30 (virt. t, ³J = ³J ≈ 8.0 Hz, 1 H, C6–H), 7.79 (d, ³J = 8.2 Hz, 1 H, C7–H).

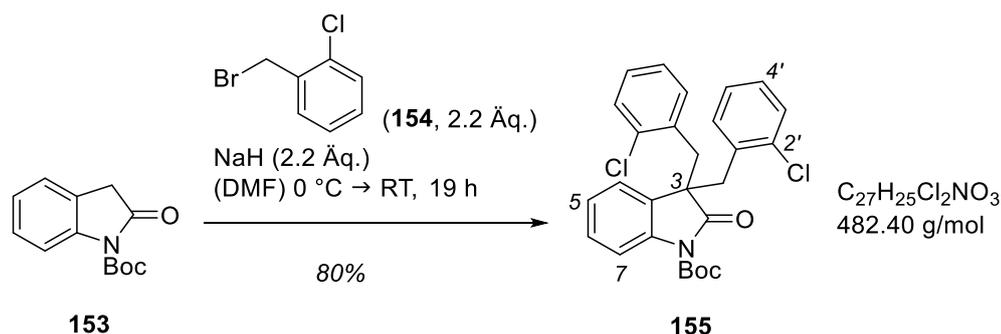
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.3 [q, C(CH₃)₃], 36.7 (t, C3), 84.5 [s, C(CH₃)₃], 115.2 (d, C7), 123.4 (s, C3a), 124.4 (d, C4, C5), 128.2 (d, C6), 141.2 (s, C7a), 149.3 (s, NCO₂^tBu), 173.3 (s, C2).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 233 (2) [M⁺], 133 (100) [C₈H₇NO⁺], 104 (39), 78 (16) [C₆H₆⁺], 57 (34) [C₂H₃NO²⁺], 41 (28).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₃H₁₅NO₃ [M⁺] = ber.: 233.1052, gef.: 233.1048.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[15]

***tert*-Butyl-3,3-bis(2-chlorbenzyl)-2-oxoindolin-1-carboxylat (**155**)**



Zu einer Lösung von Verbindung **153** (200 mg, 857 μmol, 1.0 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) bei 0 °C wird portionsweise Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 75.7 mg, 1.89 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben und 1.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird 1-Brommethyl-2-chlorbenzol (**154**, 246 μL, 388 mg, 1.89 mmol, 2.2 Äq.) in DMF (5 mL) über 30 Minuten zugetropft und die Reaktionslösung 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Wasser (10 mL) beendet und mit Dichlormethan (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:Et₂O = 10:1) wird die Verbindung **155** (332 mg, 688 μmol, 80%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: *R_f* (P: Et₂O = 10:1) = 0.48 [UV].

Smp.: 122 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3058 (w, CON-H), 2980 (w, sp^2 -CH), 2929 (w); 2865 (w, sp^3 -CH₂), 1772 (s, C=OO'Bu), 1442 (w, C=C), 1369 (m), 1132 (s, C=C), 772 (s, sp^2 -CH).

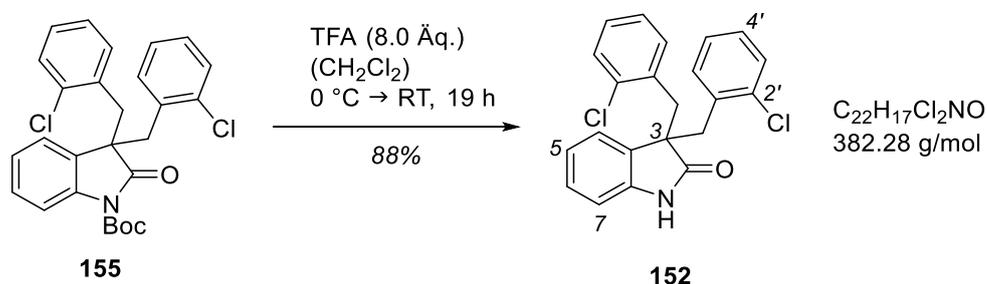
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.59 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 3.48 (d, $^2J = 13.9$ Hz, 2 H, CH₂), 3.62 (d, $^2J = 13.9$ Hz, 2 H, CH₂), 6.98 (*virt. td*, $^3J = ^3J \approx 7.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C5-H), 7.01-7.08 (m, 6 H, C4'-, C5'-, C6'-H), 7.10 (*virt. td*, $^3J = ^3J \approx 7.2$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, C6-H), 7.15-7.19 (m, 2 H, C3'-H), 7.22 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, C4-H), 7.45 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C7-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.2 [q, C(CH₃)₃], 39.9 (t, 2 \times CH₂), 55.6 (s, C3), 84.2 [s, C(CH₃)₃], 114.2 (d, C7), 123.6 (d, C5), 125.6 (d, C4), 126.5 (d, 2 \times C4'/C5'), 128.1 (s, 2 \times C1'), 128.3 (d, 2 \times C4'/C5'), 128.4 (d, C6), 129.6 (d, 2 \times C3'), 131.2 (d, 2 \times C6'), 133.9 (s, C7a), 134.9 (s, 2 \times C2'), 139.3 (s, C4a), 148.9 (s, CO₂'Bu), 178.3 (s, C2).

MS (ESI): m/z (%) = 482 (100) [(M+H)⁺], 480 (50).

HRMS (ESI): C₂₇H₂₆³⁵Cl₂NO₃ [(M+H)⁺] = ber.: 482.1284, gef.: 482.1281.

3,3-Bis(2-chlorbenzyl)indolin-2-on (152)



Zu einer Lösung von *tert*-Butyl-3,3-bis(2-chlorbenzyl)-2-oxoindolin-1-carboxylat (**155**, 332 mg, 688 μmol , 1.0 $\text{\AA}q.$) in Dichlormethan (6 mL) bei 0 $^\circ\text{C}$ wird Trifluoressigsäure (478 μL , 708 mg, 6.21 mmol, 6.0 $\text{\AA}q.$) zugetropft und die Reaktionslösung 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Toluol (4 mL) zugeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester gelöst und mit Kaliumcarbonat-Lösung neutralisiert. Nach einer Extraktion mit Essigsäureethylester (3 \times 15 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 3:1) wird das 3,3-Bis(2-chlorbenzyl)indolin-2-on (**152**, 231 mg, 605 μmol , 88%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P: EtOAc = 3:2) = 0.58 [UV].

Smp.: 221 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3145 (w, CON-H), 3093 (w); 3030 (w, sp^2 -CH), 2961 (w, sp^3 -CH₂), 2924 (w, CH₃), 1667 (s, C=ONH), 1472 (s, C=C), 1442 (s, C=C), 1240 (m), 1055 (m, C-Cl), 782 (s, sp^2 -CH).

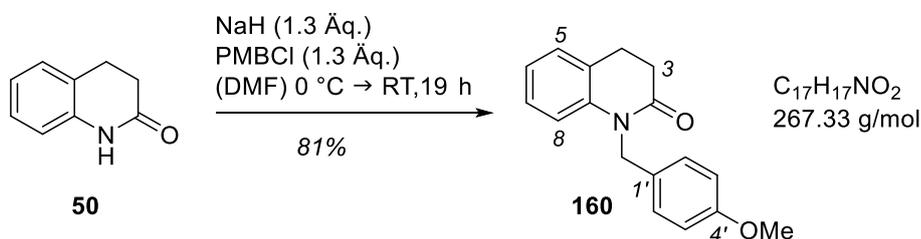
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.44 (d, $^2J = 13.7$ Hz, 2 H, CH₂), 3.62 (d, $^2J = 13.7$ Hz, 2 H, CH₂), 6.56 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, C7-H), 6.87 (*virt. t.*, $^3J = ^3J \approx 7.6$ Hz, 1 H, C5-H), 6.94-7.07 (m, 5 H, Ar-H), 7.11 (m, 5 H, Ar-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 39.0 (t, 2 \times CH₂), 55.8 (s, C3), 109.1 (d, C7), 121.7 (d, C5), 126.2 (d, C4), 126.4 (d, 2 \times C5'), 128.2 (d, 2 \times C4'), 128.2 (s, 2 \times C1'), 129.6 (d, 2 \times C6'), 129.6 (s, C4a), 131.4 (d, 2 \times C3'), 134.3 (s, 2 \times C2'), 134.9 (d, C6), 140.2 (s, C7a), 181.1 (s, C2).

MS (ESI): m/z (%) = 383 (26) [(M+H)⁺], 382 (100) [M⁺].

HRMS (ESI): C₂₂H₁₈³⁵Cl₂NO [(M+H)⁺] = ber.: 382.0760, gef.: 382.0754.

1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on (**160**)



Zu einer Lösung von 3,4-Dihydrochinolin-2(1H)-on (**50**, 728 mg, 4.95 mmol, 1.0 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (25 mL) bei 0 °C wird nacheinander 4-Methoxybenzylchlorid (0.87 mL, 1.01 g, 6.43 mmol, 1.3 Äq.) und portionsweise Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 154 mg, 6.43 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird Methanol (5 mL) und Wasser (5 mL) zugegeben und mit Essigsäureethylester (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:Et₂O = 1:1) wird die Verbindung **160** (1.07 g, 4.02 mmol, 81%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 1:1) = 0.24 [UV].

Smp.: 88 °C.

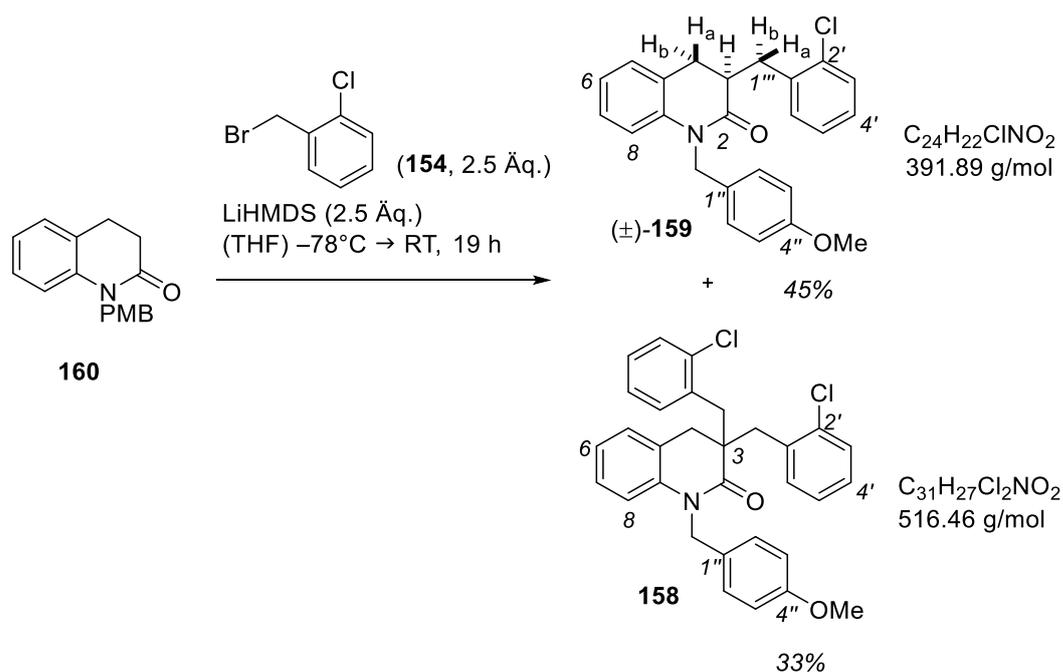
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.86 (dd, ³J = 8.6 Hz, 5.7 Hz, 2 H, C3–H), 3.05 (dd, ³J = 8.6 Hz, 5.7 Hz, 1 H, C4–H), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 5.21 (s, 2 H, CH₂Ar), 6.92 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H, C3'–, C5'–H), 7.02 (virt. t, ³J = ³J ≈ 8.8 Hz, 1 H, C6–H), 7.06 (d, ³J = 7.4 Hz, 1 H, C8–H), 7.19 (dd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, C5–H), 7.25 (d, ³J = 8.6 Hz, 2 H, C2'–, C6'–H), 7.22–7.27 (m, 1 H, C7–H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.7 (t, C4), 32.0 (t, C3), 45.6 (t, CH₂Ar), 55.3 (q, OCH₃), 114.2 (d, C3', C5'), 115.7 (d, C6), 123.0 (d, C8), 126.5 (s, C4a), 127.5 (d, C5), 127.8 (d, C2', C6'), 127.9 (d, C7), 129.2 (s, C1'), 140.0 (s, C8a), 158.7 (s, C4'), 170.6 (s, C2).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[138]

3-(2-Chlorbenzyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on [(±)-159]

3,3-Bis(2-chlorbenzyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on (158)



Zu einer Lösung von 1-(4-Methoxybenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on (**160**, 100 mg, 374 μmol , 1.0 Äq.) in THF (4 mL) bei -78°C wird Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (1.0 M in THF, 940 μL , 157 mg, 935 μmol , 2.5 Äq.) zugetropft und die Lösung 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird 1-Brommethyl-2-chlorbenzol (**154**, 122 μL , 192 mg, 935 μmol , 2.5 Äq.) über 30 Minuten zugetropft und die Reaktionslösung 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Natriumchlorid-Lösung (5 mL) beendet und mit Dichlormethan ($3 \times 10 \text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 6:1) werden 3-(2-Chlorbenzyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1*H*)-on [(±)-**159**, 65.8 mg, 168 μmol, 45%] und 3,3-Bis(2-chlorbenzyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1*H*)-on (**158**, 63.7 mg, 123 μmol, 33%) als farblose Feststoffe erhalten.

3-(2-Chlorbenzyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1*H*)-on [(±)-159**]:**

DC: R_f (P: EtOAc = 2:1) = 0.65 [UV].

Smp.: 69 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3027 (w, sp²-CH), 2930 (w, sp³-CH₂), 2835 (w, sp³-CH), 1666 (s, C=O), 1602 (m, C=C), 1462 (m, C=C), 1245 (s, C–O–C), 1175 (s, C–C), 1034 (m, C–Cl), 893 (w), 750 (s, sp²-CH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.73 (dd, ²*J* = 15.5 Hz, ³*J* = 10.5 Hz, 1 H, C4–H_a), 2.84 (dd, ²*J* = 15.5 Hz, ³*J* = 5.6 Hz, 1 H, C4–H_b), 2.85 (dd, ²*J* = 13.7 Hz, ³*J* = 3.7 Hz, 1 H, C1'''–H_b), 3.08 (*virt. tt*, ³*J* = ³*J* ≈ 10.3 Hz, 5.1 Hz, 1 H, C3–H), 3.56 (dd, ²*J* = 13.7 Hz, ³*J* = 4.6 Hz, 1 H, C1'''–H_a), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 5.09 (d, ²*J* = 15.9 Hz, 1 H, NCH₂), 5.20 (d, ²*J* = 15.9 Hz, 1 H, NCH₂), 6.85 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2 H, C3''–, C5''–H), 6.95 (*virt. t*, ³*J* = ³*J* ≈ 7.6 Hz, 2 H, C5'–, C6–H), 7.08 (d, ³*J* = 7.3 Hz, 1 H, C5–H), 7.13 (*virt. t*, ³*J* = ³*J* ≈ 7.9 Hz, 1 H, C7–H), 7.18 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2 H, C2''–, C6''–H), 7.20–7.24 (m, 3 H, C3'–, C4'–, C6'–H), 7.39 (d, ³*J* = 7.0 Hz, 1 H, C8–H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 30.2 (t, C4), 33.7 (t, C1'''), 40.9 (d, C3), 46.1 (t, NCH₂), 55.4 (q, OCH₃), 114.3 (d, C3'', C5''), 115.5 (d, C6), 123.0 (d, C5'), 125.5 (s, C2'), 126.9 (d, C4'), 127.6 (d, C7), 127.9 (d, C2'', C6''), 128.1 (d, C3'), 128.4 (d, C5), 129.3 (s, C1''), 129.8 (d, C8), 131.8 (d, C6'), 134.6 (s, C1'), 137.2 (s, C4a), 139.7 (s, C8a), 158.8 (s, C4''), 172.0 (s, C2).

MS (ESI): m/z (%) = 414 (26) [(M+Na)⁺], 392 (100) [(M+H)⁺], 284 (10), 198 (10), 154 (10).

HRMS (ESI): C₂₄H₂₃³⁵ClNO₂ [(M+H)⁺] = ber.: 392.1412, gef.: 392.1406.

3,3-Bis(2-chlorbenzyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on (158):DC: R_f (P: EtOAc = 2:1) = 0.73 [UV].

Smp.: 62 °C.

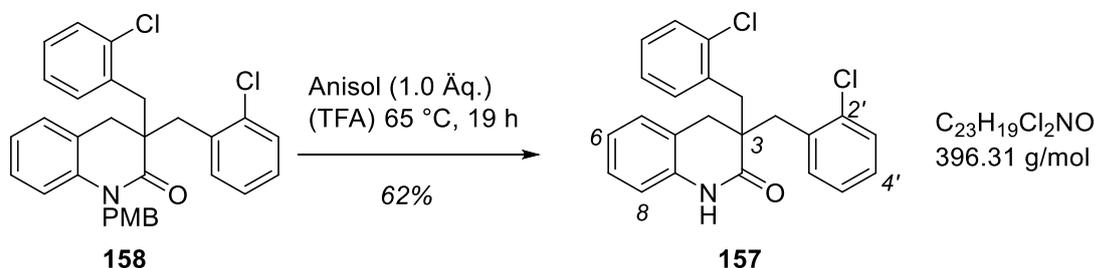
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3052 (w, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 2922 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 2851 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 1655 (s, C=O), 1602 (m, C=C), 1462 (m, C=C), 1245 (s, C–O–C), 1032 (m, C–Cl), 748 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 733 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.89 (s, 2 H, C4–H), 3.22 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 2 H, CH_2), 3.36 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 2 H, CH_2), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 5.15 (s, 2 H, NCH_2), 6.78 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2 H, C3''–, C5''–H), 6.83 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, C8–H), 6.93 (virt. t, $^3J = ^3J \approx 7.4$ Hz, 1 H, C6–H), 7.05 (virt. td, $^3J = ^3J \approx 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, C7–H), 7.07–7.14 (m, 6 H, C2''–, C6''–, $2 \times$ C4'–, $2 \times$ C5'–H), 7.16 (dd, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, C5–H), 7.30 (dd, $^3J = 5.8$ Hz, $^4J = 3.6$ Hz, 2 H, $2 \times$ C3'–H), 7.35 (dd, $^3J = 6.0$ Hz, $^4J = 3.6$ Hz, 2 H, $2 \times$ C6'–H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 32.7 (t, C4), 37.8 (t, $2 \times \text{CH}_2$), 45.6 (t, NCH_2), 49.2 (s, C3), 55.4 (q, OCH_3), 114.2 (d, C3'', C5''), 114.8 (d, C8), 123.1 (d, C6), 124.7 (s, C4a), 126.6 (d, $2 \times$ C5'), 127.3 (d, C7), 128.2 (d, C2'', C6''), 128.2 (d, $2 \times$ C4'), 128.9 (d, C5), 129.2 (s, C1''), 129.6 (d, $2 \times$ C3'), 132.4 (d, $2 \times$ C6'), 135.5 (s, $2 \times$ C1'), 135.7 (s, $2 \times$ C2'), 138.5 (s, C8a), 158.8 (s, C4''), 172.4 (s, C2).

MS (ESI): m/z (%) = 518 (70), 517 (34), 516 (100) [(M+H)⁺].

HRMS (ESI): $\text{C}_{31}\text{H}_{28}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ [(M+H)⁺] = ber.: 516.1492, gef.: 516.1482.

3,3-Bis(2-chlorbenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on (157)

Eine Lösung von 3,3-Bis(2-chlorbenzyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on (**158**, 61.9 mg, 120 μmol , 1.0 Äq.) und Anisole (12.0 μL , 11.9 mg, 110 μmol , 1.0 Äq.) in Trifluoressigsäure (83.9 μL , 125 mg, 1.10 mmol, 10 Äq.) wird 19 Stunden bei 65 °C am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand

säulenchromatographisch (P:EtOAc = 4:1) aufgereinigt. 3,3-Bis(2-chlorbenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1*H*)-on (**157**, 29.5 mg, 74.4 μ mol, 62%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P: EtOAc = 2:1) = 0.58 [UV].

Smp.: 138 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3199 (w, CON-H), 3066 (w, sp^2 -CH), 2926 (w, sp^3 -CH₂), 2836 (w, sp^3 -CH), 1672 (s, C=ONH), 1597 (m, C=C), 1493 (m, C=C), 1025 (s, C-Cl), 758 (m), 748 (s, sp^2 -CH).

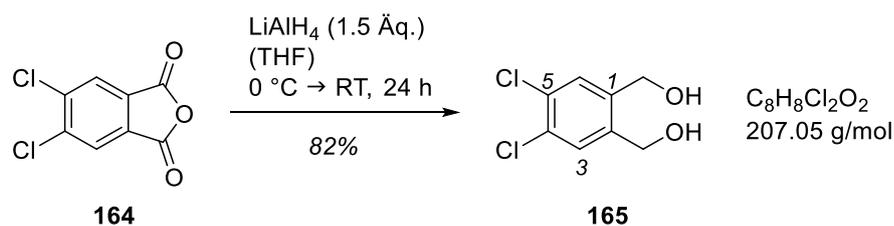
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.93 (s, 2 H, C4-H), 3.25 (d, ² J = 13.8 Hz, 2 H, CH₂), 3.35 (d, ² J = 13.8 Hz, 2 H, CH₂), 6.70 (d, ³ J = 7.8 Hz, 1 H, C8-H), 6.94 (virt. t, ³ J = ³ J \approx 7.4 Hz, 1 H, C6-H), 7.04-7.11 (m, 5 H, 2 \times C4'-, 2 \times C5'-, C7-H), 7.16 (d, ³ J = 7.4 Hz, 1 H, C5-H), 7.24-7.28 (m, 2 H, 2 \times C3'-H), 7.39-7.44 (m, 2 H, 2 \times C6'-H), 9.40 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 33.1 (t, C4), 37.9 (t, 2 \times CH₂), 48.9 (s, C3), 114.7 (d, C8), 122.8 (s, C4a), 123.1 (d, C6), 126.7 (d, 2 \times C5'), 127.3 (d, C7), 128.2 (d, 2 \times C4'), 128.6 (d, C5), 129.5 (d, 2 \times C3'), 132.3 (d, 2 \times C6'), 135.4 (s, 2 \times C1'), 135.6 (s, 2 \times C2'), 136.4 (s, C8a), 174.0 (s, C2).

MS (ESI): m/z (%) = 446 (72), 396 (100) [(M+H)⁺], 227 (8).

HRMS (ESI): C₂₃H₂₀³⁵Cl₂NO [(M+H)⁺] = ber.: 396.0916, gef.: 396.0910.

(4,5-Dichlor-1,2-phenylen)dimethanol (**165**)



Zu einer Lösung von 4,5-Dichlorphthalsäureanhydrid (**164**, 2.00 g, 9.22 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50 mL) bei 0 °C wird portionsweise Lithiumaluminiumhydrid (525 mg, 13.8 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird bei 0 °C langsam Wasser (2 mL), 5%ige Natriumhydroxid-Lösung (3 mL) und erneut Wasser (4 mL) zugetropft. Die Suspension wird über Celite[®] filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt und getrocknet. (4,5-Dichlor-1,2-phenylen)dimethanol (**165**, 1.56 g, 7.53 mmol, 82%) wird als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:Et₂O = 10:1) = 0.23 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4.49 (s, 4 H, CH₂), 5.22 (br s, 1 H, OH), 5.27 (br s, 1 H, OH), 7.57 (s, 2 H, C2–, C6–H).

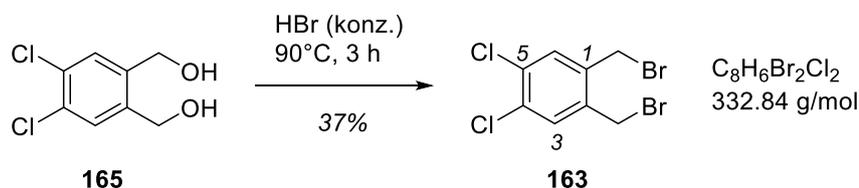
¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 59.0 (t, 2 × CH₂), 127.9 (d, C3, C6), 128.8 (s, C4, C5), 140.4 (s, C1, C2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 207 (2) [M⁺], 187 (100) [C₈H₆Cl₂O²⁺], 159 (35), 125 (28), 77 (10).

HRMS (EI, 70 eV): C₈H₈Cl₂O₂ [M⁺] = ber.: 205.9901, gef.: 205.9861.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[96]

1,2-Bis(brommethyl)-4,5-dichlorbenzol (**163**)



(4,5-Dichloro-1,2-phenylene)dimethanol (**165**, 1.56 g, 7.53 mmol, 1.0 Äq.) wird drei Stunden bei 90 °C in konzentrierter Bromwasserstoffsäure (37%ig, 35 mL) am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und Essigsäureethylester (35 mL) und Pentan (35 mL) zugegeben. Die organische Phase wird mit Wasser (100 mL) und Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (P:EtOAc = 9:1) wird das 1,2-Bis(brommethyl)-4,5-dichlorbenzol (**163**, 927 mg, 2.78 mmol, 37%) als gelber Feststoff erhalten.

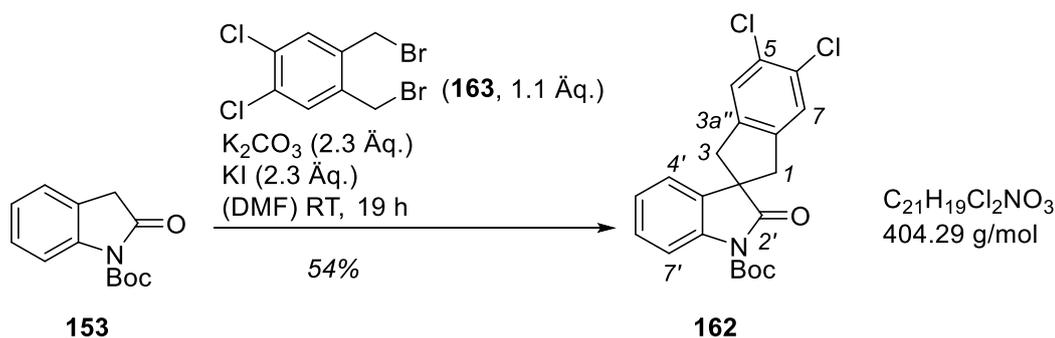
DC: R_f (P:EtOAc = 9:1) = 0.77 [UV].

Smp.: 64 °C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.55 (s, 4 H, CH₂), 7.46 (s, 2 H, C2–, C6–H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.2 (t, 2 × CH₂), 132.8 (d, C3, C6), 133.3 (s, C4, C5), 136.6 (s, C1, C2).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[96]

tert-Butyl-5,6-dichlor-2'-oxo-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-indolin]-1'-carboxylat (162)

Eine Lösung aus Verbindung **153** (67.5 mg, 289 μmol , 1.0 Äq.), Kaliumcarbonat (92.0 mg, 666 μmol , 2.3 Äq.) und Kaliumiodid (111 mg, 666 μmol , 2.3 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (3 mL) wird zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit dem Dibromid **163** (105 mg, 315 μmol , 1.1 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (2 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wird 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bevor sie mit Wasser (20 mL) versetzt und mit Diethylether (5×10 mL) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 20:1) wird die Verbindung **162** (63.3 mg, 157 μmol , 54%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 20:1) = 0.24 [UV].

Smp.: 204 °C.

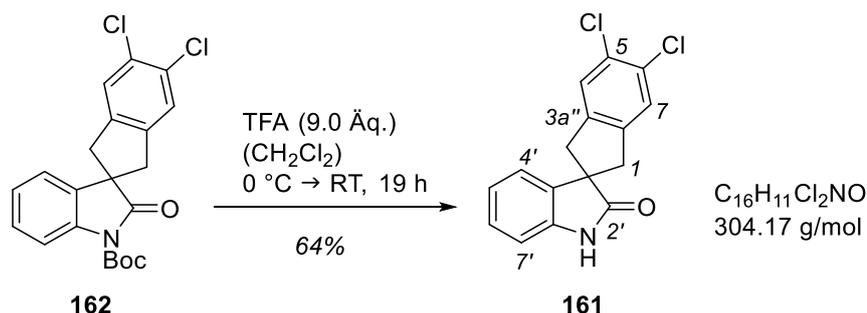
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3058 (w, CON-H), 2980 (w, sp^2 -CH), 2929 (w); 2865 (w, sp^3 -CH₂), 1772 (s, C=OO'Bu), 1442 (w, C=C), 1369 (m), 1132 (s, C=C), 772 (s, sp^2 -CH).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.66 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 3.10 (d, 2J = 16.1 Hz, 2 H, CHH), 3.61 (d, 2J = 15.9 Hz, 2 H, CHH), 6.89 (ddd, 3J = 7.5 Hz, 4J = 1.4 Hz, 5J = 0.6 Hz, 1 H, C4'-H), 7.05 (virt. td, 3J = $^3J \approx 7.6$ Hz, 4J = 1.1 Hz, 1 H, C5'-H), 7.30 (ddd, 3J = 8.2 Hz, 7.6 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1 H, C6'-H), 7.34 (s, 2 H, C4-, C7-H), 7.86 (virt. dt, 3J = 8.2 Hz, 4J = $^5J \approx 0.8$ Hz, 1 H, C7'-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.3 [q, C(CH₃)₃], 44.8 (t, 2 \times CH₂), 54.8 (s, C3'), 84.8 [s, C(CH₃)₃], 115.3 (d, C7'), 121.5 (d, C4'), 125.1 (d, C5'), 126.4 (d, C4, C7), 128.8 (d, C6'), 131.3 (s, C5, C6), 134.0 (s, C3a'), 138.4 (s, C7a'), 141.2 (s, C3a'', C7a''), 149.3 (s, NCO₂'Bu), 178.2 (s, C2').

MS (ESI): m/z (%) = 426 (100) [(M+Na)⁺], 408 (20), 348 (8) [C₁₇H₁₂Cl₂NO₃⁺].

HRMS (ESI): C₂₁H₁₉³⁵Cl₂NO₃Na [(M+Na)⁺] = ber.: 426.0634, gef.: 426.0628.

5,6-Dichlor-1,3-dihydrospiro[indene-2,3'-indolin]-2'-on (161)

Zu einer Lösung von der Verbindung **162** (63.3 mg, 157 μmol , 1.0 \u00c4q.) in Dichlormethan (2 mL) bei 0 $^\circ\text{C}$ wird Trifluoressigs\u00e4ure (111 μL , 164 mg, 1.44 mmol, 6.0 \u00c4q.) zugetropft und die Reaktionsl\u00f6sung 19 Stunden bei Raumtemperatur ger\u00fchrt. Anschließend wird Toluol (1 mL) zugeben und das L\u00f6sungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der R\u00fcckstand wird in Essigs\u00e4ureethylester gel\u00f6st und mit Kaliumcarbonat-L\u00f6sung neutralisiert. Nach einer Extraktion mit Dichlormethan ($3 \times 10\text{ mL}$) werden die vereinigten organischen Phasen \u00fcber Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das L\u00f6sungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer s\u00e4ulenchromatographischen Aufreinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH} = 100\text{:5}$) wird die Verbindung **161** (31.1 mg, 102 μmol , 64%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH} = 100\text{:5}) = 0.42$ [UV].

Smp.: $>230\text{ }^\circ\text{C}$.

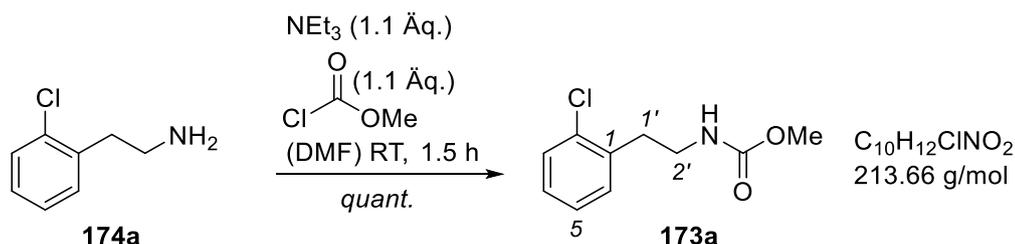
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3133 (w, CON-H), 2981 (w); 2894 (w); 2843 (w, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 1707 (s, C=ONH), 1618 (m, C=C), 1470 (s, C=C), 1021 (m, C-Cl), 751 (s), 732 (m), 668 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.08 (d, $^2J = 16.0\text{ Hz}$, 2 H, CHH), 3.57 (d, $^2J = 16.0\text{ Hz}$, 2 H, CHH), 6.87 (*virt. t.*, $^3J = ^3J \approx 7.6\text{ Hz}$, 1 H, C6'-H), 6.92 (d, $^3J = 7.6\text{ Hz}$, 1 H, C7'-H), 6.94 (d, $^3J = 7.6\text{ Hz}$, 1 H, C4'-H), 7.21 (*virt. t.*, $^3J = ^3J \approx 7.7\text{ Hz}$, 1 H, C5'-H), 7.36 (s, 2 H, C4-, C7-H), 7.69 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 43.5 (t, $2 \times \text{CH}_2$), 54.7 (s, C3'), 109.8 (d, C4'), 122.1 (d, C6'), 123.1 (d, C7'), 126.4 (d, C4, C7), 128.5 (d, C5'), 131.2 (s, C5, C6), 135.7 (s, C3a'), 139.5 (s, C7a'), 141.6 (s, C3a'', C7a''), 181.0 (s, C2').

MS (ESI): m/z (%) = 344 (5) [(M+MeCN) $^+$], 304 (100) [(M+H) $^+$], 186 (2).

HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{12}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}$ [(M+H) $^+$] = ber.: 304.0290, gef.: 304.0289.

Methyl-2-chlorphenylethylcarbamat (173a)

Zu einer Lösung von 2-Chlorphenylethylamin (**174a**, 1.07 mL, 1.24 g, 8.00 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (1.22 mL, 890 mg, 8.80 mmol, 1.1 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (30 mL) bei 0 °C wird Methylchloroformiat (682 µL, 832 mg, 8.80 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach der Zugabe von Wasser (100 mL) mit Essigsäureethylester (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 3:1) wird Methyl-2-chlorphenylethylcarbamat (**173a**, 1.71 g, 8.00 mmol, *quant.*) als gelblicher Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.46 [UV].

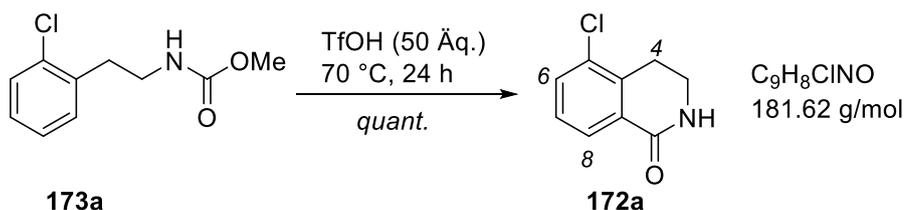
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.95 (t, ³ J = 7.0 Hz, 2 H, C1'-H), 3.44 (*virt.* q, ³ J = ³ J ≈ 6.8 Hz, 2 H, C2'-H), 3.65 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.81 (br s, 1 H, NH), 7.14-7.23 (m, 3 H, C4-, C5-, C6-H), 7.33-7.36 (m, 1 H, C3-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 34.0 (t, C1'), 40.8 (t, C2'), 52.2 (q, CO₂CH₃), 127.0 (d, C4), 128.1 (d, C5), 129.7 (d, C3), 131.1 (d, C6), 134.3 (s, C2), 136.6 (s, C1), 157.1 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 213 (2) [M⁺], 156 (4) [C₈H₁₁ClN⁺], 125 (38) [C₇H₆Cl⁺], 88 (100) [C₃H₆NO₂⁺], 44 (20) [CH₂NO⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₀H₁₂³⁵ClNO₂ [M⁺] = ber.: 213.0557, gef.: 213.0526.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[106]

5-Chlor-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (172a)

Zu Trifluormethansulfons\u00e4ure (8.78 mL, 15.0 g, 100 mmol, 50 \u00c4q.) wird bei 0 \u00b0C portionsweise Methyl-2-chlorphenylethylcarbamate (**173a**, 427 mg, 2.00 mmol, 1.0 \u00c4q.) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei 70 \u00b0C ger\u00fchrt. Nach beendeter Reaktion wird das Gemisch auf Eiswasser (20 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 \u00d7 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-L\u00f6sung (10 mL) gewaschen und \u00fcber Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das L\u00f6sungsmittel im Vakuum entfernt. 5-Chlor-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (**172a**, 363 mg, 2.00 mmol, *quant.*) wird als beiger Feststoff erhalten.

DC: R_f (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:5) = 0.38 [UV].

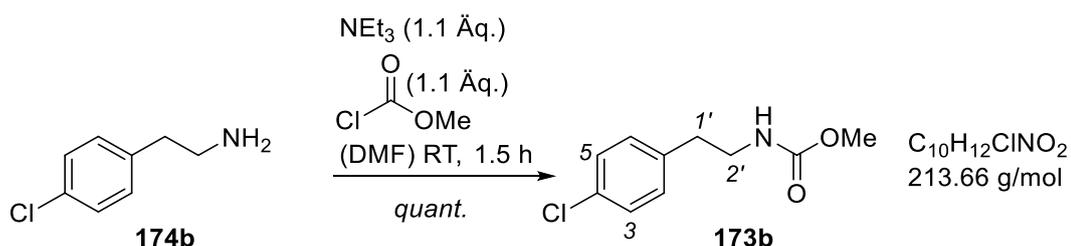
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.11 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 2 H, C4-H), 3.59 (td, $^3J = 6.7$ Hz, 2.8 Hz, 2 H, C3-H), 6.81 (br s, 1 H, NH), 7.30 (*virt.* t, $^3J = ^3J \approx 7.9$ Hz, 1 H, C7-H), 7.52 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C6-H), 8.00 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.5 (t, C4), 39.6 (t, C3), 126.8 (d, C8), 127.9 (d, C7), 130.7 (s, C5), 132.8 (s, C8a), 133.0 (d, C6), 136.9 (s, C4a), 165.7 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 181 (65) [M^+], 152 (100) [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}^+$], 124 (46) [$\text{C}_7\text{H}_5\text{Cl}^{2+}$], 73 (53) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}^+$], 44 (47) [CH_2NO^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{10}\text{H}_{12}^{35}\text{ClNO}_2$ [M^+] = ber.: 181.0294, gef.: 181.0298.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten \u00fcberein.^[106]

Methyl-4-chlorphenylethylcarbamat (173b)

Zu einer Lösung von 4-Chlorphenylethylamin (**174b**, 1.12 mL, 1.24 g, 8.00 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (1.22 mL, 890 mg, 8.80 mmol, 1.1 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (30 mL) bei 0 °C wird Methylchloroformiat (682 µL, 832 mg, 8.80 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach der Zugabe von Wasser (100 mL) mit Essigsäureethylester (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 3:1) wird Methyl-4-chlorphenylethylcarbamat (**173b**, 1.71 g, 8.00 mmol, *quant.*) als farbloses Öl erhalten.

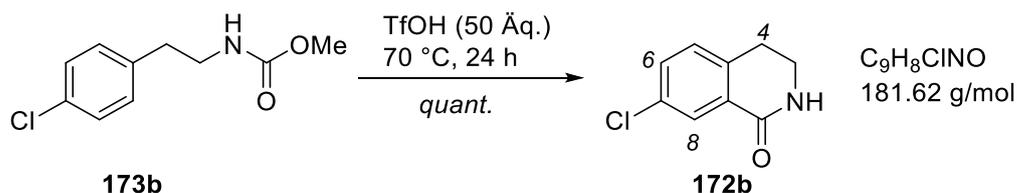
DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.46 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.78 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, C1'-H), 3.41 (*virt.* q, $^3J = ^3J \approx 6.7$ Hz, 2 H, C2'-H), 3.65 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.70 (br s, 1 H, NH), 7.09-7.14 (m, 2 H, C2-, C6-H), 7.25-7.29 (m, 2 H, C2-, C5-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 35.7 (t, C1'), 42.2 (t, C2'), 53.1 (q, CO₂CH₃), 128.9 (d, C3, C5), 130.2 (d, C2, C6), 132.5 (s, C4), 137.4 (s, C1), 157.1 (s, C=O).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₀H₁₂³⁵ClNO₂ [M⁺] = ber.: 213.0557, gef.: 213.0551.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[106]

7-Chlor-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (**172b**)

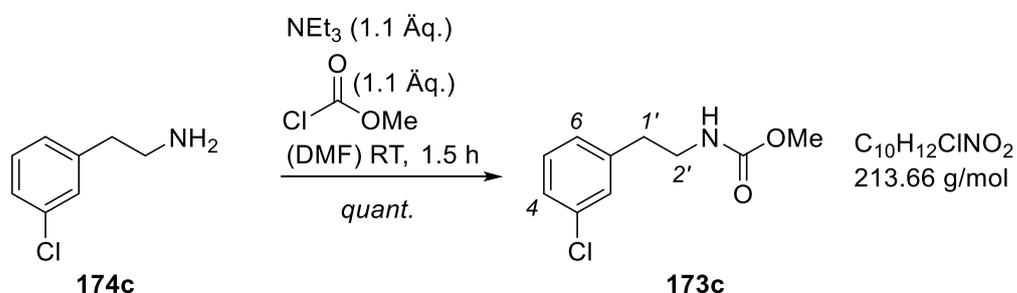
Zu Trifluormethansulfons\u00e4ure (14.6 mL, 25.0 g, 166 mmol, 50 \u00c4q.) wird bei 0 °C portionsweise Methyl-4-chlorphenylethylcarbamate (**173b**, 709 mg, 3.32 mmol, 1.0 \u00c4q.) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei 70 °C ger\u00fchrt. Nach beendeter Reaktion wird das Gemisch auf Eiswasser (50 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 \u00d7 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-L\u00f6sung (50 mL) gewaschen und \u00fcber Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das L\u00f6sungsmittel im Vakuum entfernt. 7-Chlor-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (**172b**, 602 mg, 3.32 mmol, *quant.*) wurde als beiger Feststoff erhalten.

DC: R_f (CH_2Cl_2 : MeOH = 100:5) = 0.38 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.97 (t, 3J = 6.6 Hz, 2 H, C4-H), 3.57 (td, 3J = 6.6 Hz, 2.9 Hz, 2 H, C3-H), 6.59 (br s, 1 H, NH), 7.17 (d, 3J = 8.1 Hz, 1 H, C5-H), 7.41 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 2.3 Hz, 1 H, C6-H), 8.04 (d, 4J = 2.3 Hz, 1 H, C8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.9 (t, C4), 40.3 (t, C3), 128.2 (d, C8), 128.9 (d, C5), 130.6 (s, C8a), 132.2 (d, C6), 133.3 (s, C7), 137.2 (s, C4a), 165.3 (s, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten \u00fcberein.^[106]

Methyl-3-chlorphenylethylcarbamate (**173c**)

Zu einer L\u00f6sung von 3-Chlorphenylethylamin (**174c**, 4.43 mL, 4.96 g, 32.0 mmol, 1.0 \u00c4q.) und Triethylamin (4.80 mL, 3.56 g, 35.2 mmol, 1.1 \u00c4q.) in *N,N*-Dimethylformamid (120 mL) bei 0 °C wird Methylchloroformiat (2.72 mL, 3.33 g, 35.2 mmol, 1.1 \u00c4q.) zugegeben. Die Reaktionsl\u00f6sung wird 1.5 Stunden bei Raumtemperatur ger\u00fchrt und nach der Zugabe von

Wasser (300 mL) mit Essigsäureethylester (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 3:1) wird Methyl-3-chlorphenylethylcarbammat (**173c**, 6.56 g, 30.7 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.43 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.78 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, C1'-H), 3.42 (virt. q, $^3J = ^3J \approx 6.8$ Hz, 2 H, C2'-H), 3.66 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.74 (br s, 1 H, NH), 7.07 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H, C4-H), 7.16-7.25 (m, 3 H, C2-, C5-, C6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 36.0 (t, C1'), 42.1 (t, C2'), 52.2 (q, CO_2CH_3), 126.9 (d, C2), 127.1 (d, C4), 129.0 (d, C6), 130.0 (d, C5), 134.5 (s, C3), 141.0 (s, C1), 157.1 (s, C=O).

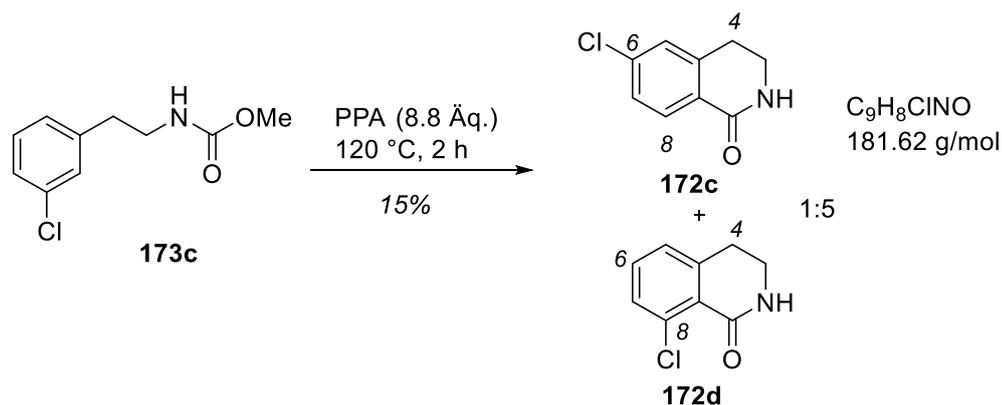
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 213 (6) [M^+], 125 (34) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}^+$], 88 (91) [$\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_2^+$], 73 (100), 59 (7), 125 (38) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+$], 44 (76) [CH_2NO^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{10}\text{H}_{12}^{35}\text{ClNO}_2$ [M^+] = ber.: 213.0557, gef.: 213.0541.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[106]

6-Chlor-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (**172c**)

8-Chlor-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (**172d**)



Polyphosphorsäure (26.5 g, 270 mmol, 50 Äq.) und Methyl-4-chlorphenylethylcarbammat (**173c**, 6.56 g, 30.7 mmol, 1.0 Äq.) werden zwei Stunden bei 120 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung auf Eiswasser (100 mL) gegeben und mit Ammoniak-Lösung (25%ig) auf einen pH = 8 eingestellt. Es wird mit Essigsäureethylester (3×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über

Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. 6-Chlor-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on (**172c**) (721 mg, 3.98 mmol, 13%) und 8-Chlor-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on (**172d**, 111 mg, 613 μ mol, 2%) wird als inseparables Produktgemisch erhalten.

6-Chlor-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on (**172c**):

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.38 [UV].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.98 (t, ³*J* = 6.6 Hz, 2 H, C4-H), 3.57 (td, ³*J* = 6.6 Hz, 2.8 Hz, 2 H, C3-H), 6.44 (br s, 1 H, NH), 7.22 (s, 1 H, C5-H), 7.32 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1 H, C7-H), 8.00 (d, ³*J* = 9.1 Hz, 1 H, C8-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.4 (t, C4), 40.3 (t, C3), 127.4 (d, C5), 127.5 (s, C6), 127.6 (d, C7), 129.8 (d, C8), 138.4 (s, C8a), 140.6 (s, C4a), 165.6 (s, C1).

8-Chlor-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on (**172d**):

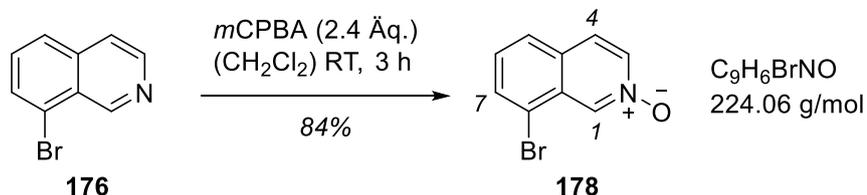
DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.38 [UV].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.97 (t, ³*J* = 6.3 Hz, 2 H, C4-H), 3.48 (td, ³*J* = 6.3 Hz, 3.6 Hz, 2 H, C3-H), 6.55 (br s, 1 H, NH), 7.13 (d, ³*J* = 7.2 Hz, 1 H, C5-H), 7.31 (*virt.* t, ³*J* = ³*J* \approx 7.6 Hz, 1 H, C6-H), 7.37 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1 H, C7-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 30.4 (t, C4), 39.8 (t, C3), 126.2 (d, C5), 130.9 (d, C7), 132.0 (d, C6), 135.1 (s, C8), 135.2 (s, C8a), 142.2 (s, C4a), 164.1 (s, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[106]

8-Bromisochinolin-2-oxid (**178**)



Zu einer Lösung aus 8-Bromisochinolin (**176**, 456 mg, 2.19 mmol, 1.0 Äq.) in Dichlormethan (13 mL) wird *m*-Chlorperbenzoesäure ($\geq 77\%$, 906 mg, 5.26 mmol, 2.4 Äq.) portionsweise zugegeben und die Lösung drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Methanol (6.5 mL) und Dichlormethan (6.5 mL) verdünnt und die Lösung mit 2 M Natriumhydroxid-Lösung (80 mL) gewaschen. Nach einer Extraktion mit Dichlormethan

(3 × 20 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. 8-Bromisochinolin-2-oxid (**178**, 990 mg, 4.42 mmol, 84%) wird als Feststoff erhalten.

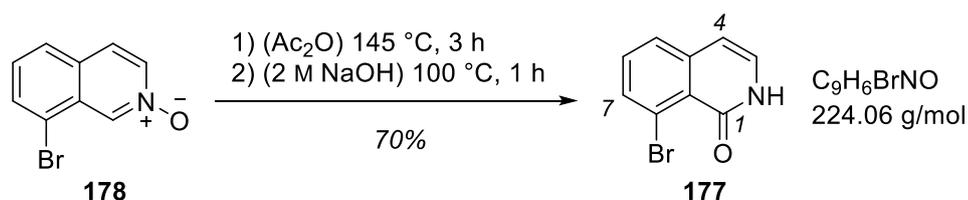
DC: R_f (EtOAc = 9:1) = 0.17 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.41 (*virt. t.*, $^3J = ^3J \approx 7.9$ Hz, 1 H, C6–H), 7.64 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H, C4–H), 7.73 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1 H, C5–H), 7.85 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, C7–H), 8.14 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H, C3–H), 9.12 (s, 1 H, C1–H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 119.1 (s, C8), 124.5 (d, C4), 126.4 (d, C5), 129.1 (s, C8a), 129.3 (d, C6), 130.0 (s, C4a), 133.6 (d, C7), 136.5 (d, C1), 137.8 (d, C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[108]

8-Bromisochinolin-1-(2H)-on (**177**)



Eine Lösung aus 8-Bromisochinolin-2-oxid (**178**, 990 mg, 4.42 mmol, 1.0 Äq.) in Essigsäureanhydrid (14.5 mL) wird drei Stunden bei 145 °C am Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 2 M Natriumhydroxid-Lösung (29 mL) eine Stunde am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit Zitronensäure (50%ig) auf einen pH = 6 eingestellt und mit Dichlormethan (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. 8-Bromisochinolin-1-(2H)-on (**177**, 688 mg, 3.10 mmol, 70%) wird als brauner Feststoff erhalten.

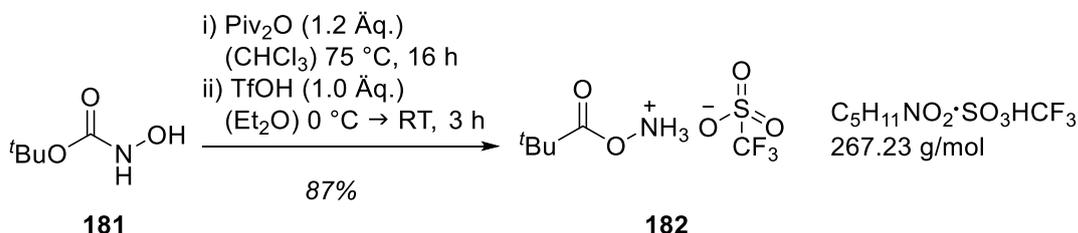
DC: R_f (EtOAc = 9:1) = 0.17 [UV]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.50 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H, C4–H), 7.17 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1 H, C3–H), 7.40 (*virt. t.*, $^3J = ^3J \approx 7.8$ Hz, 1 H, C6–H), 7.48 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C5–H), 7.73 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C7–H), 10.81 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 106.7 (d, C4), 122.8 (s, C8), 123.8 (s, C8a), 126.4 (d, C5), 128.6 (d, C3), 132.6 (d, C6), 133.9 (d, C7), 141.3 (s, C4a), 162.6 (s, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[108]

O-(Pivaloyl)hydroxylamintrifluormethansulfonsäure-Salz (**182**)



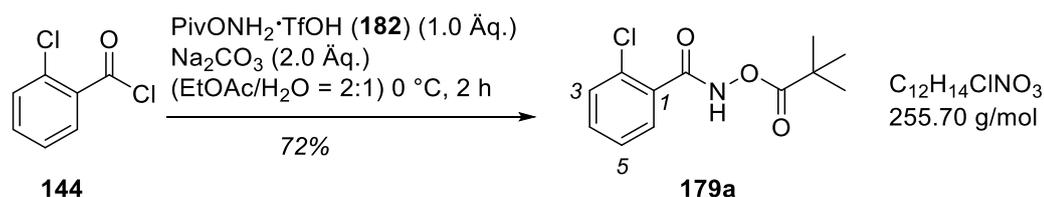
Eine Lösung aus *N*-Boc-hydroxylamin (**181**, 12.5 g, 94.0 mmol, 1.0 Äq.) und Trimethylsigsäureanhydrid (22.9 mL, 21.0 g, 113 mmol, 1.2 Äq.) in Chloroform (250 mL) wird 16 Stunden bei 75 °C am Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (125 mL) beendet und Dichlormethan (200 mL) zugegeben. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 × 50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der farblose Rückstand wird in Diethylether (250 mL) aufgenommen und bei 0 °C langsam mit Trifluormethansulfonsäure (8.90 mL, 15.2 g, 102 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit Pentan (250 mL) verdünnt. Hierbei fällt das *O*-(Pivaloyl)hydroxylamintrifluormethansulfonsäure-Salz (**182**, 21.9 g, 81.8 mmol, 87%) als farbloser Feststoff aus, der abfiltriert und im Vakuum getrocknet wird.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.22 (s, 9 H, CH₃), 10.05 (br s, 3 H, NH₃⁺).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 26.5 [q, C(CH₃)₃], 37.9 [s, C(CH₃)₃], 120.8 (sq, ¹J_{C-F} = 322.1 Hz, CF₃), 174.9 (s, C=O).

¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = -77.8 (s, CF₃).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[109]

2-Chlor-*N*-(pivaloyloxy)benzamid (179a)

Zu einer Lösung von *O*-(Pivaloyl)hydroxylamintrifluormethansulfonsäure-Salz (**182**, 1.28 g, 4.79 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumcarbonat (1.01 g, 9.58 mmol, 2.0 Äq.) in einem Essigsäureethylester/Wasser-Gemisch (2:1) (60 mL) wird 2-Chlorbenzoylchlorid (**144**, 0.61 mL, 839 mg, 4.79 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) und Essigsäureethylester (20 mL) zugegeben. Die organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 × 20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 3:1) wird 2-Chlor-*N*-(pivaloyloxy)benzamid (**179a**, 876 mg, 3.43 mmol, 72%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.65 [UV].

Smp.: 109 °C.

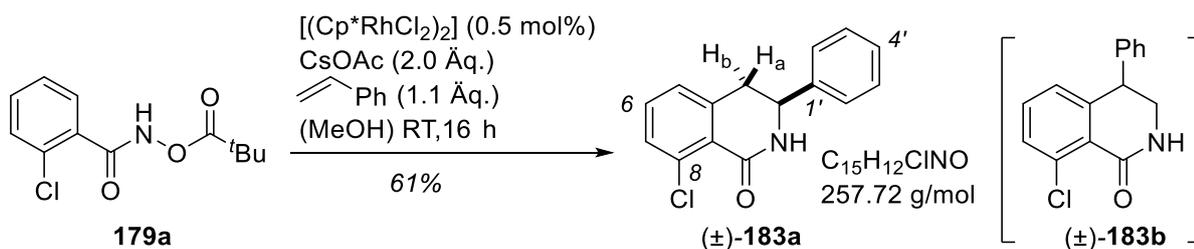
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3163 (w, CON-H), 2978 (m, CH₃), 1776 (s, C=O), 1659 (s, C=ONH), 1512 (m, C=C), 1434 (w, sp²-CH), 1070 (s, C-Cl), 1024 (s), 758 (s, sp²-CH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.33 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 7.28-7.34 (m, 1 H, C4-H), 7.37-7.41 (m, 2 H, C5-, C6-H), 7.62-7.70 (m, 1 H, C3-H), 9.68 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 27.1 [q, C(CH₃)₃], 38.5 [s, C(CH₃)₃], 127.2 (d, C4), 130.5 (d, C5), 130.8 (d, C3), 131.4 (s, C1), 131.5 (s, C2), 132.4 (d, C6), 164.2 (s, C=ONH), 176 (s, C=O).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 156 (10) [C₇H₇ClNO⁺], 139 (73) [C₇H₄ClO⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₂H₁₄³⁵ClNO₃ [M⁺] = ber.: 255.0662, gef.: 255.0657.

8-Chlor-3-phenyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-183a]


Verbindung **179a** (100 mg, 392 μmol , 1.0 Äq.), Cäsiumacetat (151 mg, 785 μmol , 2.0 Äq.) und $(\text{Cp}^*\text{RhCl}_2)_2$ (1.21 mg, 1.96 μmol , 0.5 mol%) werden in Methanol (2 mL) gelöst und Styrol (49.4 μL , 45.0 mg, 432 μmol , 1.1 Äq.) zugegeben. 8-Chlor-3-phenyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-**183a**, 61.5 mg, 239 μmol , 61%] wird nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (SiO_2 , dry load, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:2$) als gelblicher Feststoff erhalten.

Das Regioisomer 8-Chlor-4-phenyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-**183b**] konnte nicht identifiziert werden.

DC: R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$) = 0.34 [UV].

Smp.: 193 °C.

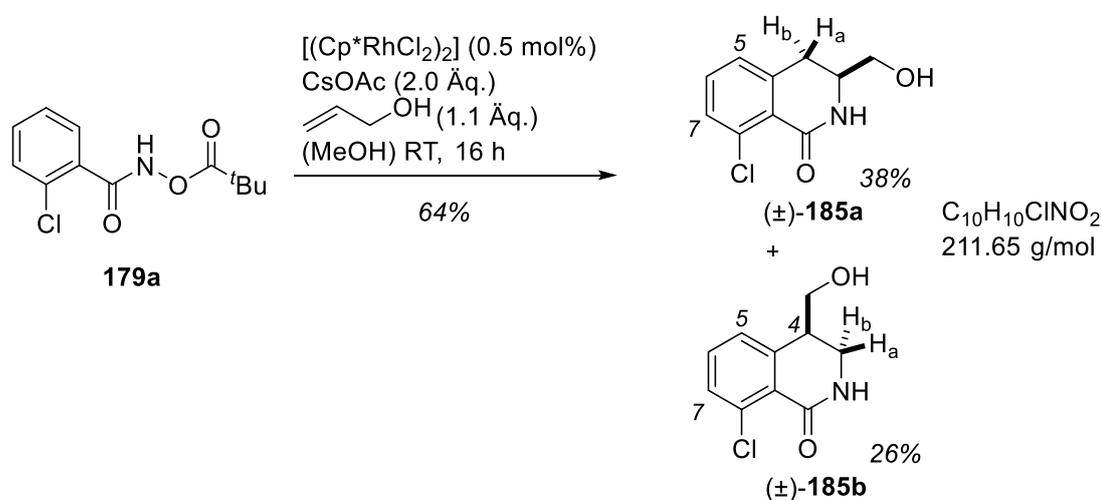
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3179 (w, CON-H), 3069 (w, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 2921 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 1668 (s, C=ONH), 1592 (m, C=C), 1449 (m, C=C), 1327 (m), 1020 (w, C-Cl), 787 (m), 762 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 699 (s), 668 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.09 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1 H, C4-H_b), 3.23 (dd, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 11.3$ Hz, 1 H, C4-H_a), 4.76 (ddd, $^3J = 11.3$ Hz, 3.9 Hz, 1.7 Hz, 1 H, C3-H), 6.09 (br s, 1 H, NH), 7.10 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1 H, C5-H), 7.29-7.43 (m, 7 H, C6-, C7-H, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 38.9 (t, C4), 55.5 (d, C3), 126.0 (s, C8a), 126.4 (d, C5), 126.4 (d, C2', C6'), 128.7 (d, C4'), 129.2 (d, C3', C5'), 131.1 (d, C7), 132.2 (d, C6), 135.3 (s, C1'), 140.2 (s, C4a), 140.8 (s, C8), 163.9 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 257 (46) [M^+], 152 (67) [$\text{C}_8\text{H}_5\text{ClO}^{2+}$], 105 (30) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}^{2+}$], 83 (100), 57 (77), 48 (88).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{15}\text{H}_{12}^{35}\text{ClNO}$ [M^+] = ber.: 257.0607, gef.: 257.0608.

8-Chlor-3-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-185a]**8-Chlor-4-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-185b]**

Verbindung **179a** (100 mg, 392 μ mol, 1.0 Äq.), Cäsiumacetat (151 mg, 785 μ mol, 2.0 Äq.) und $(Cp^*RhCl_2)_2$ (1.21 mg, 1.96 μ mol, 0.5 mol%) werden in Methanol (2 mL) gelöst und Allylalkohol (29.5 μ L, 25.1 mg, 432 μ mol, 1.1 Äq.) zugegeben. 8-Chlor-3-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-**185a**, 31.5 mg, 149 μ mol, 38%] und 8-Chlor-4-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-**185b**, 21.6 mg, 102 μ mol, 26%] werden nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (SiO_2 , dry load, $CH_2Cl_2:MeOH = 100:5$) als farblose Feststoffe erhalten.

8-Chlor-3-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-185a]:

DC: R_f ($CH_2Cl_2:MeOH = 100:5$) = 0.33 [UV].

Smp.: 144 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3321 (w, CON-H), 3174 (w, O-H), 3083 (m, sp^2 -CH), 2924 (m, sp^3 -CH₂, sp^3 -CH), 1648 (s, C=ONH), 1355 (m, C-OH), 1080 (m, C-C), 777 (s, sp^2 -CH).

¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 2.96 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, 8.5 Hz, 1 H, C4-H_a), 3.06 (dd, $^3J = 15.8$ Hz, 4.7 Hz, 1 H, C4-H_b), 3.56-3.60 (m, 2 H, CH₂OH), 3.62-3.69 (m, 1 H, C3-H), 7.25-7.28 (m, 1 H, C5-H), 7.38-7.44 (m, 2 H, C6-, C7-H).

Die OH und NH Protonen konnten nicht detektiert werden.

¹³C-NMR (101 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 32.6 (t, C4), 53.2 (d, C3), 64.1 (t, CH₂OH), 127.0 (s, C8a), 128.1 (d, C5), 131.6 (d, C7), 133.6 (d, C6), 135.5 (s, C8), 142.8 (s, C4a), 165.7 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (79) [$C_9H_7ClNO^+$], 162 (31) [$C_{10}H_{12}NO^+$], 57 (100) [$C_3H_5O^+$].

HRMS (EI, 70 eV): $C_{10}H_{10}^{35}ClNO_2$ [M^+] = ber.: 211.0400, gef.: 211.0395.

8-Chlor-4-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-185b]:

DC: R_f (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:5) = 0.31 [UV].

Smp.: 129 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3356 (w, CON-H), 3212 (m, O-H), 2923 (w, sp^3 -CH₂), 1653 (s, C=ONH), 1593 (m, C=C), 1328 (m), 1093 (s, C-C), 1042 (s, C-Cl), 986 (m), 755 (s), 725 (s, sp^2 -CH).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 2.99-3.06 (m, 1 H, C4-H), 3.54 (dd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, 1 H, C3-H_a), 3.60 (dd, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, 1 H, C3-H_b), 3.64-3.72 (m, 2 H, CH₂OH), 7.32 (dd, $^3J = 5.9$ Hz, $^4J = 2.9$ Hz, 1 H, C5-H), 7.42-7.47 (m, 2 H, C6-, C7-H).

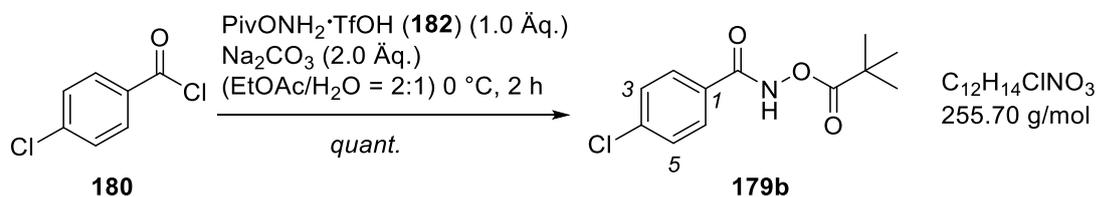
Die OH und NH Protonen konnten nicht detektiert werden.

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 40.8 (t, C3), 43.2 (d, C4), 63.0 (t, CH₂OH), 127.2 (s, C8a), 128.2 (d, C5), 132.1 (d, C7), 133.5 (d, C6), 135.6 (s, C8), 144.7 (s, C4a), 165.6 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 211 (26) [M^+], 181 (37) [$C_9H_7ClNO^+$], 162 (36) [$C_{10}H_{12}NO^+$], 57 (47) [$C_3H_5O^+$], 43 (100) [CH_2NO^+].

HRMS (EI, 70 eV): $C_{10}H_{10}^{35}ClNO_2$ [M^+] = ber.: 211.0400, gef.: 211.0395.

4-Chlor-N-(pivaloyloxy)benzamid (179b)



Zu einer Lösung von *O*-(Pivaloyl)hydroxylamintrifluormethansulfons\u00e4ure-Salz (**182**, 1.60 g, 6.00 mmol, 1.0 \u00c4q.) und Natriumcarbonat (1.27 g, 12.0 mmol, 2.0 \u00c4q.) in einem Essigs\u00e4ureethylester/Wasser-Gemisch (2:1) (75 mL) wird 4-Chlorbenzoylchlorid (**180**, 0.77 mL, 1.05 g, 6.00 mmol, 1.0 \u00c4q.) bei 0 °C zugetropft und das Reaktionsgemisch zwei Stunden bei dieser Temperatur ger\u00fchrt. Nach beendeter Reaktion wird Natriumhydrogencarbonat-L\u00f6sung (50 mL) und Essigs\u00e4ureethylester (20 mL) zugegeben. Die

organische Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 × 20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 3:1) wird 4-Chlor-*N*-(pivaloyloxy)benzamid (**179b**, 1.55 g, 6.00 mmol, *quant.*) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.65 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.35 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 7.40-7.44 (m, 2 H, C2-, C5-H), 7.72-7.78 (m, 2 H, C2-, C6-H), 7.62-7.70 (m, 1 H, C3-H), 9.47 (br s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 27.2 [q, C(CH₃)₃], 38.6 [s, C(CH₃)₃], 129.0 (d, C2, C6), 129.3 (d, C3, C5), 130.5 (s, C1), 139.2 (s, C4), 165.9 (s, CONH), 177.2 (s, C=O).

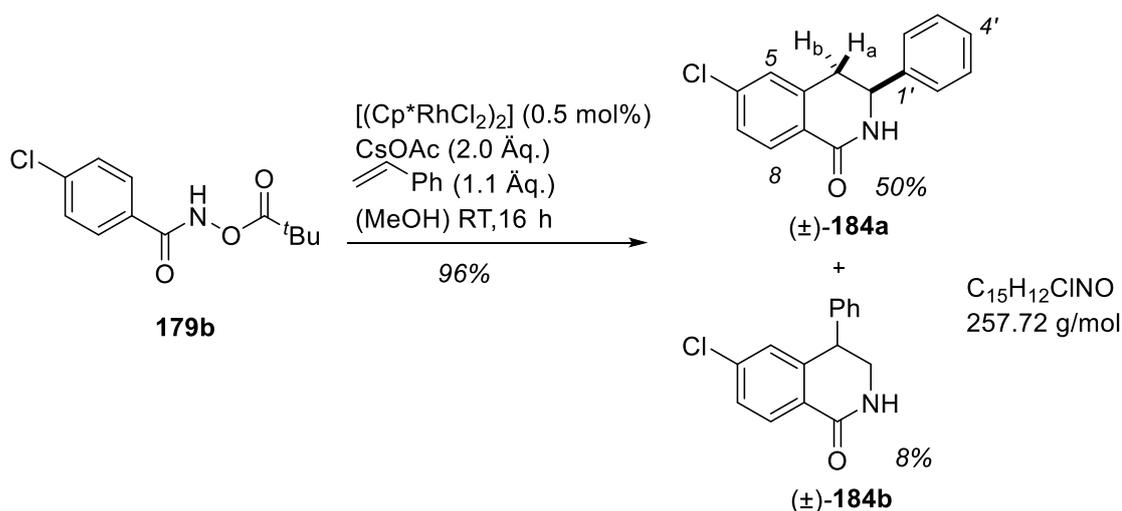
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 156 (43) [C₇H₇ClNO⁺], 139 (100) [C₇H₄ClO⁺], 57 (81) [C₄H₉⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₂H₁₄³⁵ClNO₃ [M⁺] = ber.: 255.0662, gef.: 255.0657.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[139]

6-Chlor-3-phenyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**184a**]

6-Chlor-3-phenyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**184b**]



Verbindung **179b** (500 mg, 1.96 mmol, 1.0 Äq.), Cäsiumacetat (752 mg, 3.92 mmol, 2.0 Äq.) und (Cp**RhCl*₂)₂ (6.06 mg, 9.80 μ mol, 0.5 mol%) werden in Methanol (9.8 mL) gelöst und Styrol (2474 μ L, 225 mg, 2.16 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. 6-Chlor-3-phenyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2*H*)-on [(±)-**184a**, 253 mg, 980 μ mol, 50%] wird nach einer

säulenchromatographischen Aufreinigung (SiO₂, dry load, CH₂Cl₂:MeOH = 100:1) als gelblicher Feststoff erhalten.

Verbindung (±)-184b konnte nur als Gemisch mit Verbindung (±)-184b erhalten werden. Die Ausbeute wurde über das Proton-NMR bestimmt. Auf die Analytik der Verbindung (±)-184b wurde verzichtet.

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.67 [UV].

Smp.: 152 °C.

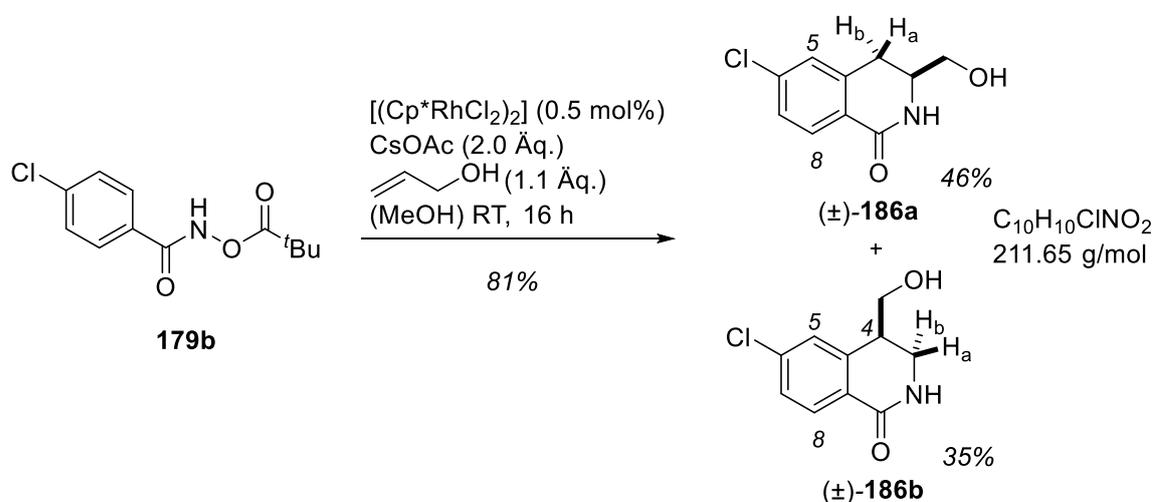
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3196 (w, CON-H), 3065 (w, sp²-CH), 2937 (w, sp³-CH₂), 2867 (w, sp³-CH), 2359 (w), 2323 (w), 1668 (s, C=ONH), 1596 (s, C=C), 1456 (m, C=C), 1328 (w), 757 (s, sp²-CH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.11 (dd, ² J = 15.8 Hz, ³ J = 5.0 Hz, 1 H, C4-H_b), 3.19 (dd, ² J = 15.8 Hz, ³ J = 10.8 Hz, 1 H, C4-H_a), 4.86 (ddd, ³ J = 10.8 Hz, 5.0 Hz, 1.3 Hz, 1 H, C3-H), 6.02 (br s, 1 H, NH), 7.18 (d, ⁴ J = 1.0 Hz, 1 H, C5-H), 7.33-7.43 (m, 6 H, C7-H, Ph-H), 8.06 (d, ³ J = 8.3 Hz, 1 H, C8-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 37.4 (t, C4), 56.2 (d, C3), 126.5 (d, C2', C6'), 127.0 (s, C4a), 127.6 (d, C5), 127.9 (d, C4'), 128.8 (d, C7), 129.3 (d, C3', C5'), 129.9 (d, C8), 138.8 (s, C8a), 139.4 (s, C6), 140.6 (s, C1'), 165.6 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 257 (42) [M⁺], 180 (7) [C₇H₇ClNO⁺], 152 (100) [C₈H₅ClO²⁺], 124 (24), 89 (30), 57 (65).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₅H₁₂³⁵ClNO [M⁺] = ber.: 257.0607, gef.: 257.0599.

6-Chlor-3-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-186a]**6-Chlor-4-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-186b]**

Verbindung (**179b**, 100 mg, 392 μmol , 1.0 Äq.), Cäsiumacetat (151 mg, 785 μmol , 2.0 Äq.) und $(\text{Cp}^*\text{RhCl}_2)_2$ (1.21 mg, 1.96 μmol , 0.5 mol%) werden in Methanol (2 mL) gelöst und Allylalkohol (29.5 μL , 25.1 mg, 432 μmol , 1.1 Äq.) zugegeben. 6-Chlor-3-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-**186a**, 38.2 mg, 180 μmol , 46%] und 6-Chlor-4-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-**186b**, 29.0 mg, 137 μmol , 35%] werden nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (SiO_2 , dry load, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$) als farblose Feststoffe erhalten.

6-Chlor-3-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-186a]:

DC: R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$) = 0.33 [UV].

Smp.: 166 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3649 (w, CON-H), 3190 (w, O-H), 3076 (w, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 2925 (w); 2877 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 2829 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}$), 1612 (s, C=ONH), 1595 (s, C=C), 1339 (m, C-Cl), 1042 (m), 835 (s), 759 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 2.97 (dd, $^2J = 16.2$ Hz, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, C4- H_a), 3.07 (dd, $^2J = 16.2$ Hz, $^3J = 5.3$ Hz, 1 H, C4- H_b), 3.59 (dd, $^3J = 6.3$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1 H, CH_2OH), 3.74 (ddt, $^3J = 8.3$ Hz, 6.3 Hz, 5.3 Hz, 1 H, C3-H), 7.35-7.40 (m, 2 H, C5-, C7-H), 7.89-7.93 (m, 1 H, C8-H).

Die OH und NH Protonen konnten nicht detektiert werden.

¹³C-NMR (75.5 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 30.5 (t, C4), 53.6 (d, C3), 64.6 (t, CH₂OH), 101.4 (s, C6), 128.3 (d, C5), 129.1 (d, C7), 130.2 (d, C8), 139.6 (s, C8a), 141.5 (s, C4a), 167.0 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 211 (5) [M⁺], 182 (36) [C₉H₉ClNO⁺], 180 (100) [C₉H₇ClNO⁺], 162 (84) [C₁₀H₁₂NO⁺], 57 (29) [C₃H₅O⁺], 44 (16) [CH₂NO⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₀H₁₀³⁵ClNO₂ [M⁺] = ber.: 211.0400, gef.: 211.0395.

6-Chlor-4-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-186b]:

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.31 [UV].

Smp.: 146 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3442 (w, CON-H), 3300 (w, O-H), 3074 (w, sp²-CH), 2870 (w, sp³-CH₂), 1660 (s, C=ONH), 1323 (m, C-OH), 1094 (m), 1042 (m, C-Cl), 887 (m), 876 (m, sp²-CH).

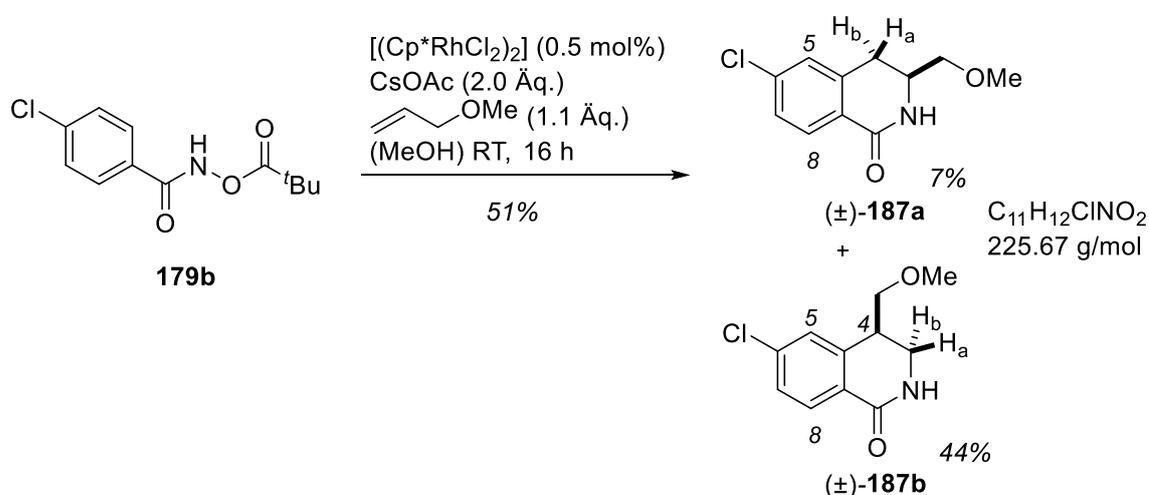
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 3.04 (ddt, ³J = 7.8 Hz, 6.0 Hz, 3.8 Hz, 1 H, C4-H), 3.62-3.67 (m, 2 H, C3-H), 3.65-3.72 (m, 2 H, CH₂OH), 6.88 (br s, 1 H, NH), 7.27 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H, C5-H), 7.34 (dd, ³J = 8.3 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H, C7-H), 7.97 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H, C8-H).

Das OH Proton konnte nicht detektiert werden.

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 41.4 (t, C3), 41.5 (d, C4), 63.5 (t, CH₂OH), 128.3 (s, C8a), 128.8 (d, C7), 129.1 (d, C5), 130.5 (d, C8), 139.5 (s, C6), 143.3 (s, C4a), 166.8 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 211 (40) [M⁺], 194 (19) [C₁₀H₉ClNO⁺], 180 (100) [C₉H₇ClNO⁺], 162 (84) [C₁₀H₁₂NO⁺], 139 (24) [C₇H₄ClO⁺], 57 (35) [C₃H₅O⁺], 43 (35) [CH₂NO⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₀H₁₀³⁵ClNO₂ [M⁺] = ber.: 211.0400, gef.: 211.0395.

6-Chlor-3-(methoxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-187a]**6-Chlor-4-(methoxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-187b]**

Verbindung **179b** (285 mg, 1.11 mmol, 1.0 Äq.), Cäsiumacetat (426 mg, 2.22 mmol, 2.0 Äq.) und der Rh-Katalysator (3.44 mg, 5.56 μ mol, 0.5 mol%) werden in Methanol (5.5 mL) gelöst und Allylmethylether (114 μ L, 88.0 mg, 1.22 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. 6-Chlor-3-(methoxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-**187a**, 17.5 mg, 77.7 μ mol, 7%] und 6-Chlor-4-(methoxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-**187b**, 111 mg, 488 μ mol, 44%] werden nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (SiO₂, dry load, CH₂Cl₂:MeOH = 100:2) als beige Feststoffe erhalten.

6-Chlor-3-(methoxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-187a]:

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.41 [UV].

Smp.: 142 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3191 (w, CON-H), 3060 (m, sp²-CH), 2932 (m, sp³-CH₂), 2883 (m, CH₃), 2829 (w, sp³-CH), 1595 (s, C=ONH), 1116 (s), 1091 (s, C-Cl), 955 (m), 850 (s, sp²-CH), 786 (s).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.14 (*virt. dt*, ³*J* = 9.5 Hz, ³*J* = ³*J* \approx 4.5 Hz, 1 H, C3-H), 3.37 (s, 3 H, OCH₃), 3.42 (dd, ²*J* = 9.5 Hz, ³*J* = 5.8 Hz, 1 H, C4-H_b), 3.59 (*virt. t*, ²*J* = ³*J* \approx 9.5 Hz, 1 H, C4-H_a), 3.63-3.65 (m, 2 H, CH₂OCH₃), 6.74 (br s, 1 H, NH), 7.27 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1 H, C5-H), 7.35 (dd, ³*J* = 8.3 Hz, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1 H, C7-H), 8.01 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1 H, C8-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 38.3 (d, C3), 41.1 (t, CH₂OCH₃), 59.1 (q, OCH₃), 72.7 (t, C4), 127.1 (s, C8a), 127.7 (d, C5), 128.2 (d, C7), 130.0 (d, C8), 138.7 (s, C6), 141.0 (s, C4a), 165.6 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 87 (5), 57 (100) [C₃H₅O⁺], 40 (34).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₁H₁₂³⁵ClNO₂ [M⁺] = ber.: 225.0557, gef.: 225.0550.

6-Chlor-4-(methoxymethyl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-187b]:

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.51 [UV].

Smp.: 140 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3154 (w, CON-H), 3071 (m, sp²-CH), 2950 (m, sp³-CH₂), 2922 (m, CH₃), 2877 (m, sp³-CH), 1596 (s, C=ONH), 1424 (m, C=C), 1126 (s, C=C), 786 (s, sp²-CH).

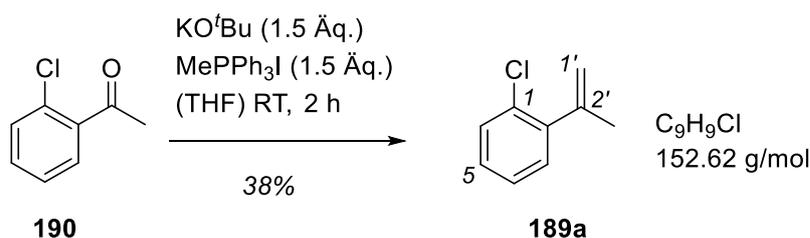
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.77-2.94 (m, 2 H, CH₂OCH₃), 3.38 (s, 3 H, OCH₃), 3.39 (dd, ² J = 9.3 Hz, ³ J = 8.5 Hz, 1 H, C3-H_a), 3.51 (dd, ² J = 9.3 Hz, ³ J = 4.6 Hz, 1 H, C3-H_b), 3.89-3.97 (m, 1 H, C4-H), 6.37 (br s, 1 H, NH), 7.20 (d, ⁴ J = 2.0 Hz, 1 H, C5-H), 7.32 (dd, ³ J = 8.3 Hz, ⁴ J = 2.0 Hz, 1 H, C7-H), 8.00 (d, ³ J = 8.3 Hz, 1 H, C8-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 30.4 (t, CH₂OCH₃), 50.5 (d, C4), 59.2 (q, OCH₃), 74.8 (t, C3), 127.3 (s, C6), 127.7 (d, C5), 127.7 (d, C7), 129.8 (d, C8), 138.5 (s, C4a), 139.0 (s, C8a), 164.9 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 225 (1) [M⁺], 182 (30) [C₁₀H₁₁ClO²⁺], 180 (100) [C₁₀H₉ClO⁺], 162 (33), 83 (17), 48 (20).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₁H₁₂³⁵ClNO₂ [M⁺] = ber.: 225.0557, gef.: 225.0551

Chirale HPLC: t_{R1} = 9.7 Min, t_{R2} = 10.4 Min [AS-RH, Acetonitril/Wasser = 20:80 → Acetonitril = 100% (30 Min), 1 mL/Min, λ = 215 nm]

2-Chlor- α -methylstyrol (189a)

Zu einer Lösung aus Methyltriphenylphosphoniumiodid (12.1 g, 30.0 mmol, 1.5 Äq.) in THF (40 mL) wird portionsweise Kalium-*tert*-butanolat (3.36 g, 30.0 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und die Lösung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Es wird 2-Chloracetophenon (**190**, 2.60 mL, 3.09 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) zugetropft und für weitere zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von Ammoniumchlorid-Lösung (20 mL) beendet und mit Essigsäureethylester (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 95:5) wird 2-Chlor- α -methylstyrol (**189a**, 1.16 g, 7.58 mmol, 38%) als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 95:5) = 0.90 [UV].

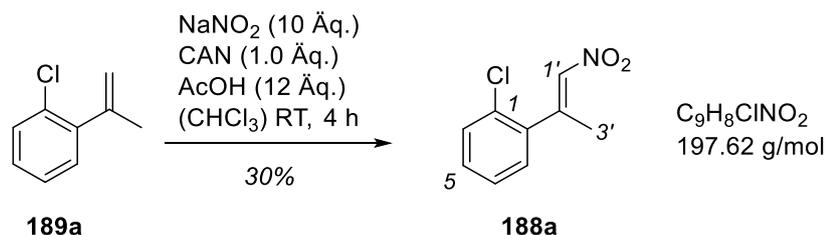
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.13 (dd, $^4J = 1.2$ Hz, 1.0 Hz, 3 H, CH_3), 4.99 (dd, $^2J = 2.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1 H, $\text{C1}'\text{-H}_Z$), 5.26 (*virt.* quint, $^2J = ^4J \approx 1.6$ Hz, 1 H, $\text{C1}'\text{-H}_E$), 7.18-7.25 (m, 3 H, C3-H , C4-H , C5-H), 7.35-7.39 (m, 1 H, C6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 23.5 (q, CH_3), 116.3 (t, $\text{C1}'$), 126.8 (d, C4), 128.3 (d, C3), 129.7 (d, C6), 129.9 (d, C5), 132.0 (s, C1), 142.9 (s, C2), 144.5 (s, $\text{C2}'$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 152 (82) [M^+], 137 (20) [$\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}^+$], 117 (100) [C_9H_9^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_9\text{H}_9^{35}\text{Cl}$ [M^+] = ber.: 152.0393, gef.: 152.0393.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[111]

(E)-1-Chlor-2-(1-nitroprop-1-en-2-yl)benzol (188a)

Zu 2-Chlor- α -methylstyrol (**189a**, 580 mg, 3.83 mmol, 1.0 Äq.), Natriumnitrit (2.64 g, 38.3 mmol, 10 Äq.) und Ammoniumcer(IV)nitrat (2.10 g, 3.83 mmol, 1.0 Äq.) in Chloroform (40 mL) wird Essigsäure (2.63 mL, 2.76 g, 45.9 mmol, 12 Äq.) zugetropft und die Suspension vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird Chloroform (10 mL) und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 mL) zugegeben. Die organische Phase wird mit Wasser (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 95:5) wird (E)-1-Chlor-2-(1-nitroprop-1-en-2-yl)benzol (**188a**, 227 mg, 1.15 mmol, 30%) als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 95:5) = 0.44 [UV].

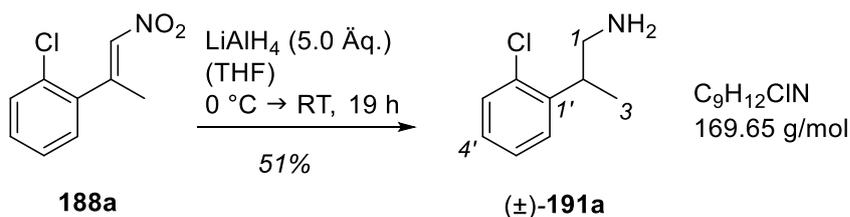
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3102 (w, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 2982 (w, CH_3), 1634 (m, $\text{C}=\text{C}$), 1554 (m, $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1517 (s, $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1343 (s, NO_2), 1046 (m, $\text{C}-\text{Cl}$), 762 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 750 (s), 679 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.57 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 3 H, $\text{C}3'\text{-H}$), 7.05 (q, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, $\text{C}1'\text{-H}$), 7.30-7.36 (m, 2 H, $\text{C}3\text{-}$, $\text{C}4\text{-H}$), 7.43-7.47 (m, 2 H, $\text{C}5\text{-}$, $\text{C}6\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.4 (q, $\text{C}3'$), 126.0 (s, $\text{C}1$), 127.2 (d, $\text{C}4$), 129.1 (d, $\text{C}5$), 130.5 (d, $\text{C}6$), 130.5 (d, $\text{C}3$), 138.1 (d, $\text{C}1'$), 138.5 (s, $\text{C}2'$), 149.3 (s, $\text{C}2$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 197 (3) [M^+], 162 (50) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2^+$], 151 (14) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}^+$], 125 (16) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}^+$], 116 (61) [$\text{C}_9\text{H}_8^{2+}$], 115 (100) [$\text{C}_9\text{H}_7^{3+}$].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_9\text{H}_8^{35}\text{ClNO}_2$ [M^+] = ber.: 197.0244, gef.: 197.0240.

2-(2'-Chlorphenyl)propan-1-amin [(±)-**191a**]

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (429 mg, 11.3 mmol, 5.0 Äq.) in THF (30 mL) wird bei 0 °C Verbindung **188a** (446 mg, 2.26 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL) zugetropft und anschließend 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird bei 0 °C langsam Wasser (2 mL), 5%ige Natriumhydroxid-Lösung (3 mL) und erneut Wasser (4 mL) zugetropft. Die Suspension wird über Celite[®] filtriert und mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Verbindung (±)-**191a** (197 mg, 1.16 mmol, 51%) wird als gelbes Öl erhalten.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3191 (w), 3072 (w, sp²-CH), 2925 (m, sp³-CH₂), 2877 (w, sp³-CH), 1595 (m, NH₂), 1490 (s, sp³-CH₂), 1387 (w, sp³-CH₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.18 (d, ³J = 7.0 Hz, 3 H, C3-H), 2.76-2.87 (m, 2 H, C1-H), 3.31 (*virt. sx*, ³J = ³J ≈ 6.9 Hz, 1 H, C2-H), 7.05-7.10 (m, 1 H, C4'-H), 7.15-7.20 (m, 2 H, C5'-, C6'-H), 7.28-7.32 (m, 1 H, C3'-H).

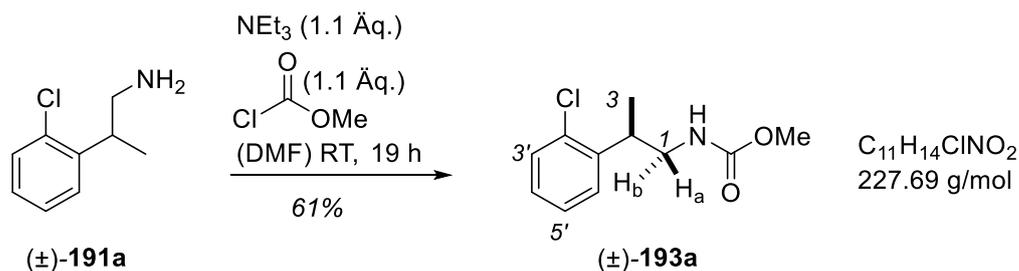
Die NH Protonen konnten nicht detektiert werden.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.4 (q, C3), 39.1 (d, C2), 48.5 (t, C1), 127.2 (d, C5'), 127.4 (d, C6'), 127.5 (d, C4'), 129.8 (d, C3'), 134.5 (s, C2'), 142.3 (s, C1').

MS (ESI): m/z (%) = 373 (30), 306 (80), 269 (100), 211 (24) [(M+MeCN+H)⁺], 200 (30), 170 (80) [(M+H)⁺], 148 (6).

HRMS (ESI): C₉H₁₃³⁵ClN [(M+H)⁺] = ber.: 170.0731, gef.: 170.0731.

Methyl[2-(2'-chlorphenyl)propyl]carbamat [(±)-193a]



Zu einer Lösung von 2-(2'-Chlorphenyl)propan-1-amin [(±)-**191a**, 197 mg, 1.16 mmol, 1.0 Äq.] und Triethylamin (176 μL , 129 mg, 1.27 mmol, 1.1 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (10 mL) bei 0 °C wird Methylchlorformiat (98.4 μL , 120 mg, 1.27 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach der Zugabe von Wasser (50 mL) mit Essigsäureethylester (3 \times 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 3:1) wurde die Verbindung (±)-**193a** (160 mg, 703 μmol , 61%) als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.43 [UV].

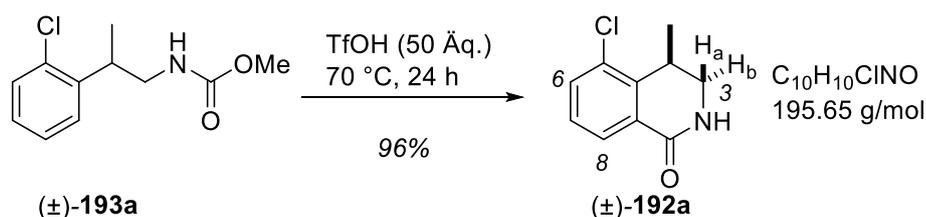
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3328 (w, CON-H), 3064 (w, sp^2 -CH), 2966 (w, sp^3 -CH₂), 1525 (s, C=C), 1442 (m, CH₃), 1253 (s, C=C), 1140 (m), 752 (s, C-Cl).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.26 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 3 H, C3-H), 3.36 (*virt. dt*, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = ^3J \approx 6.3$ Hz, 1 H, C1-H_b), 3.48 (*virt. dt*, $^2J = 13.3$ Hz, $^3J = ^3J \approx 6.5$ Hz, 1 H, C1-H_a), 3.52 (*virt. sx*, $^3J = ^3J \approx 6.7$ Hz, 1 H, C2-H), 3.63 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.58 (br s, 1 H, NH), 7.14-7.19 (m, 1 H, C4'-H), 7.24-7.27 (m, 2 H, C5'-, C6'-H), 7.35-7.38 (m, 1 H, C3'-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.3 (q, C3), 36.0 (d, C2), 46.6 (t, C1), 52.2 (q, CO₂CH₃), 127.4 (d, C4', C5'), 127.9 (d, C3'), 120.0 (d, C6'), 124.3 (s, C2'), 141.3 (s, C1'), 157.2 (s, C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 269 (22) [(M+MeCN+H)⁺], 228 (100) [(M+H)⁺], 166 (18).

HRMS (ESI): C₁₁H₁₅³⁵ClNO₂ [(M+H)⁺] = ber.: 228.0786, gef.: 228.0783.

5-Chlor-4-methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-192a]

Zur Trifluormethansulfonsäure (3.07 mL, 5.25 g, 35.0 mmol, 50 Äq.) wird bei 0 °C Methyl[2-(2'-chlorphenyl)propyl]carbamate [(±)-**193a**, 160 mg, 703 µmol, 1.0 Äq.] zugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei 70 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Gemisch auf Eiswasser (40 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (CH₂Cl₂:MeOH = 100:2) wird das 5-Chlor-4-methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-**192a**, 131 mg, 674 µmol, 96%] als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.43 [UV].

Smp.: 104 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3197 (m, CON-H), 3079 (m, sp²-CH), 2969 (w, CH₃), 2927 (w, sp³-CH₂), 2871 (w, sp³-CH), 1672 (s, C=ONH), 1562 (m, C=C), 1362 (m), 1215 (w, C=C), 1094 (m, C-Cl), 732 (s, sp²-CH).

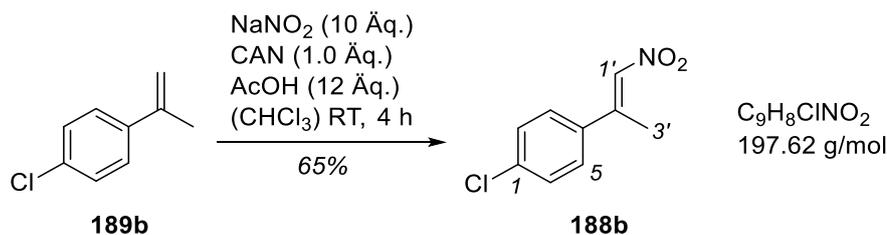
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.34 (d, ³ J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃), 3.33 (ddd, ² J = 12.5 Hz, ³ J = 5.4 Hz, 1.5 Hz, 1 H, C3-H_a), 3.39-3.49 (m, 1 H, C4-H), 3.80 (dd, ² J = 12.5 Hz, ³ J = 4.3 Hz, 1 H, C3-H_b), 6.20 (br s, 1 H, NH), 7.30 (virt. t, ³ J = ³ J ≈ 7.9 Hz, 1 H, C7-H), 7.52 (dd, ³ J = 8.0 Hz, ⁴ J = 1.3 Hz, 1 H, C6-H), 8.01 (dd, ³ J = 7.8 Hz, ⁴ J = 1.3 Hz, 1 H, C8-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.9 (q, CH₃), 30.2 (d, C4), 45.9 (t, C3), 64.1 (s, C4a), 110.1 (s, C8a), 127.2 (d, C8), 128.0 (d, C7), 133.4 (d, C6), 141.8 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 195 (3) [M⁺], 139 (22) [C₈H₁₀Cl⁺], 86 (60) [C₄H₈NO⁺], 84 (100) [C₄H₆NO⁺], 46 (15).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₀H₁₀³⁵ClNO [M⁺] = ber.: 195.0451, gef.: 195.0444.

Chirale HPLC: t_{R1} = 10.8 Min, t_{R2} = 11.5 Min [AS-RH, Acetonitril/Wasser = 20:80 → Acetonitril = 100% (30 Min), 1 mL/Min, λ = 215 nm].

(E)-1-Chlor-4-(1-nitroprop-1-en-2-yl)benzol (188b)

Zu 4-Chlor- α -methylstyrol (**189b**, 1.43 mL, 1.53 g, 10.0 mmol, 1.0 \u00c4q.), Natriumnitrit (6.80 g, 100 mmol, 10 \u00c4q.) und Ammoniumcer(IV)nitrat (5.48 g, 10.0 mmol, 1.0 \u00c4q.) in Chloroform (100 mL) wird Essigs\u00e4ure (6.86 mL, 7.21 g, 120 mmol, 12 \u00c4q.) zugetropft und die Suspension vier Stunden bei Raumtemperatur ger\u00fchrt. Anschließend wird Chloroform (20 mL) und Natriumhydrogencarbonat-L\u00f6sung (50 mL) zugegeben. Die organische Phase wird mit Wasser (50 mL) gewaschen und \u00fcber Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das L\u00f6sungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer s\u00e4ulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 95:5) wird die Verbindung **188b** (1.29 g, 6.52 mmol, 65%) als gelbes \u00d6l erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 95:5) = 0.51 [UV].

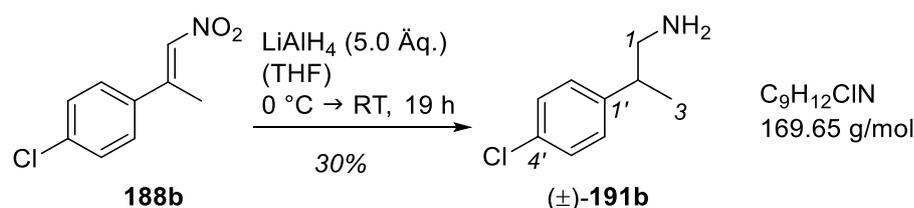
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3105 (w, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 2961 (w, CH_3), 1620 (m, $\text{C}=\text{C}$), 1590 (m, $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1509 (s, $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1401 (m, $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1332 (s, NO_2), 1095 (s, $\text{C}-\text{Cl}$), 819 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 754 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.62 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 3 H, CH_3), 7.28 (q, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, $\text{C1}'\text{-H}$), 7.37-7.44 (m, 4 H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.6 (q, CH_3), 110.4 (s, C1), 128.3 (d, C3, C5), 129.5 (d, C2, C6), 136.6 (d, C1'), 136.8 (s, C2'), 148.6 (s, C4).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 197 (18) [M^+], 163 (81), 162 (14) [$\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2^+$], 151 (11) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}^+$], 139 (35) [$\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}^+$], 116 (59) [$\text{C}_9\text{H}_8^{2+}$], 115 (100) [$\text{C}_9\text{H}_7^{3+}$].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_9\text{H}_8^{35}\text{ClNO}_2$ [M^+] = ber.: 197.0244, gef.: 197.0235.

2-(4'-Chlorphenyl)propan-1-amin [(±)-**191b**]

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (1.09 g, 28.6 mmol, 5.0 Äq.) in THF (50 mL) wird bei 0 °C (*E*)-1-Chlor-4-(1-nitroprop-1-en-2-yl)benzol (**188b**, 1.13 g, 5.72 mmol, 1.0 Äq.) in THF (50 mL) zugetropft und anschließend 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird bei 0 °C langsam Wasser (3 mL), 5%ige Natriumhydroxid-Lösung (6 mL) und erneut Wasser (9 mL) zugetropft. Die Suspension wird über Celite[®] filtriert und mit Dichlormethan (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Verbindung (±)-**191b** (1.46 g, 8.58 mmol, 30%) wird in Form eines gelben Öls erhalten.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3266 (w, NH_2), 3060 (w, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 2966 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}$), 2928 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 2870 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}$), 1662 (m, $\text{C}=\text{C}$), 1592 (w, $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1520 (w, $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1473 (m), 1436 (m), 1246 (w), 765 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$).

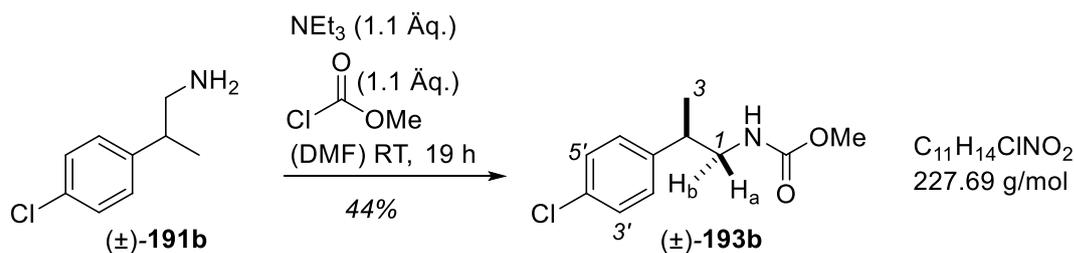
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.24 (d, $^3J = 6.7$ Hz, 3 H, C3-H), 1.68 (br s, 2 H, NH_2), 2.76 (*virt. sx*, $^3J = ^3J \approx 7.1$ Hz, 1 H, C2-H), 2.80-2.88 (m, 2 H, C1-H), 7.15 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, C2'-, C6'-H), 7.29 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 2 H, C3'-, C5'-H),

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.3 (q, C3), 43.0 (d, C2), 49.5 (t, C1), 128.7 (d, C3', C5'), 128.8 (d, C2', C6'), 132.1 (s, C4'), 143.6 (s, C1').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 169 (24) [M^+], 139 (100) [$\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}^+$], 111 (42) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}^+$], 77 (61) [C_6H_5^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_9\text{H}_{12}^{35}\text{ClN}$ [M^+] = ber.: 169.0658, gef.: 169.0644.

Methyl[2-(4-chlorphenyl)propyl]carbamat [(±)-193b]



Zu einer Lösung von 2-(4'-Chlorphenyl)propan-1-amin [(±)-**191b**, 93.3 mg, 550 μmol , 1.0 Äq.] und Triethylamin (83.8 μL , 61.2 mg, 605 μmol , 1.1 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (5 mL) bei 0 °C wird Methylchloroformiat (46.5 μL , 56.7 mg, 605 μmol , 1.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach der Zugabe von Wasser (50 mL) mit Essigsäureethylester (3 \times 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (15 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 3:1) wird die Verbindung (±)-**193b** (67.2 mg, 242 μmol , 44%) als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.24 [UV].

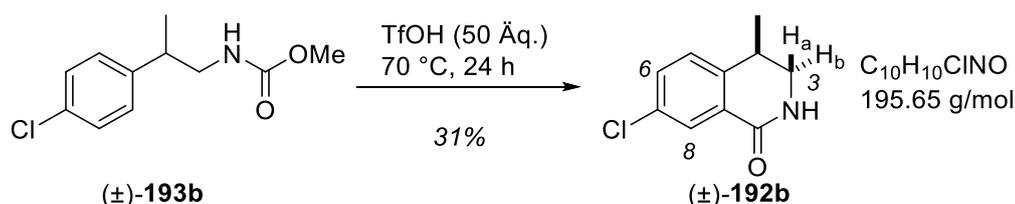
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3493 (w, CON-H), 2961 (w, CH₃), 2927 (w, sp³-CH₂), 2872 (w, sp²-CH), 1686 (s, C=ONH), 1490 (m), 1259 (s, C-C), 1092 (s, C-Cl), 1012 (s), 824 (s, sp²-CH).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.23 (d, ³J = 7.0 Hz, 3 H, C3-H), 2.91 (*virt. sx*, ³J = ³J \approx 6.8 Hz, 1 H, C2-H), 3.21 (ddd, ²J = 13.4 Hz, ³J = 8.4 Hz, 5.2 Hz, 1 H, C1-H_a), 3.42 (*virt. dt*, ²J = 13.4 Hz, ³J = ³J \approx 6.3 Hz, 1 H, C1-H_b), 3.62 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.62 (br s, 1 H, NH), 7.09-7.34 (m, 4 H, Ar-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.1 (q, C3), 39.7 (d, C2), 47.8 (t, C1), 52.1 (q, CO₂CH₃), 126.8 (s, C4'), 127.3 (d, C3'), 128.7 (d, C2'), 128.8 (d, C5'), 128.9 (d, C6'), 142.6 (s, C1'), 157.1 (s, C=O).

MS (ESI): m/z (%) = 228 (10) [(M+H)⁺], 225 (99), 170 (80), 147 (100).

HRMS (ESI): C₁₁H₁₅³⁵ClNO₂ [(M+H)⁺] = ber.: 228.0786, gef.: 228.0597.

7-Chlor-4-methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-192b]

Zur Trifluormethansulfonsäure (165 μL , 281 mg, 1.87 mmol, 50 Äq.) wird bei 0 °C Methyl[2-(4-chlorphenyl)propyl]carbammat [(±)-**193b**, 8.50 mg, 37.3 μmol , 1.0 Äq.] zugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei 70 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Gemisch auf Eiswasser (10 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:2$) wird die Verbindung (±)-**192b** (12.1 mg, 61.8 μmol , 31%) als beiger Feststoff erhalten.

DC: R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$) = 0.43 [UV].

Smp.: 99 °C.

IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3231 (m, CON-H), 3069 (m, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 2965 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$, CH_3), 2872 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}$), 1685 (s, C=ONH), 1599 (m, C=C), 1476 (m, C=C), 1093 (m, C-Cl), 824 (m, $\text{sp}^2\text{-CH}$).

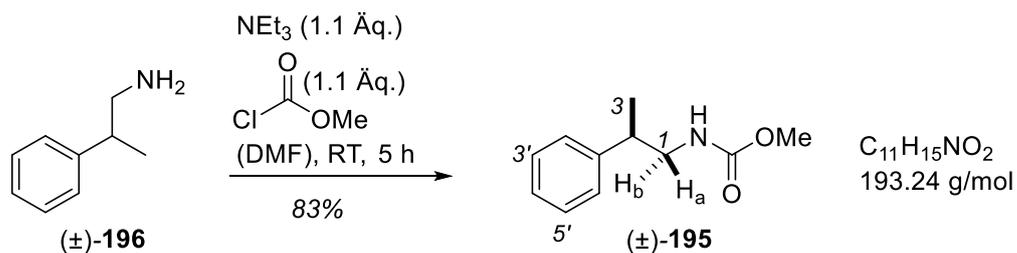
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.38 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3), 3.13 (*virt. sx*, $^3J = ^3J \approx 6.8$ Hz, 1 H, C4-H), 3.33 (ddd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 3.1 Hz, 1 H, C3-H_a), 3.66 (dd, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 5.2$ Hz, 1 H, C3-H_b), 7.26 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1 H, C5-H), 7.48 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, C6-H), 7.83 (br s, 1 H, NH), 8.07 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, C8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.1 (q, CH_3), 31.6 (d, C4), 46.1 (t, C3), 127.4 (d, C5), 127.7 (d, C8), 129.6 (s, C7), 132.2 (d, C6), 132.8 (s, C8a), 142.2 (s, C4a), 165.3 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 195 (31) [M^+], 166 (53), 160 (88) [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}^+$], 132 (100), 104 (44), 92 (31), 77 (30), 46 (67) [CH_4NO^+].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{35}\text{ClNO}$ [M^+] = ber.: 195.0451, gef.: 195.0444.

Methyl(2-phenyl)propylcarbamat [(±)-195]



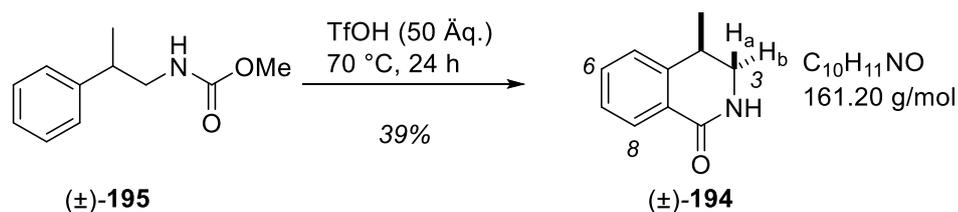
Zu einer Lösung von 2-Phenylpropylamin [(±)-**196**, 4.33 g, 32.0 mmol, 1.0 Äq.] und Triethylamin (4.80 mL, 3.36 g, 35.2 mmol, 1.1 Äq.) in *N,N*-Dimethylformamid (120 mL) bei 0 °C wird Methylchloroformiat (2.72 mL, 3.32 g, 35.2 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt und nach der Zugabe von Wasser (300 mL) mit Essigsäureethylester (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (P:EtOAc = 3:1) wird Methyl(2-phenyl)propylcarbamate [(±)-**195**, 5.16 g, 26.7 mmol, 83%] als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.51 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.26 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, C3-H), 2.93 (*virt. sx*, $^3J = ^3J \approx 7.1$ Hz, 1 H, C2-H), 3.24 (ddd, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, 5.1 Hz, 1 H, C1-H_a), 3.45 (*virt. dt*, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = ^3J \approx 6.7$ Hz, 1 H, C1-H_b), 3.62 (s, 3 H, CO_2CH_3), 4.70 (br s, 1 H, NH), 7.17-7.25 (m, 3 H, C2'-, C4'-, C6'-H), 7.28-7.35 (m, 2 H, C3'-, C5'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.2 (q, C3), 40.1 (d, C2), 47.8 (t, C1), 52.0 (q, CO_2CH_3), 126.7 (d, C4'), 127.2 (d, C2', C6'), 128.7 (d, C3', C5'), 144.1 (s, C1'), 157.1 (s, C=O).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[106]

4-Methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-194]

Zur Trifluormethansulfonsäure (16.4 mL, 25.0 g, 166 mmol, 50 Äq.) wird bei 0 °C Methyl(2-phenyl)propylcarbamate [(±)-**195**, 642 mg, 3.32 mmol, 1.0 Äq.] zugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei 70 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Gemisch auf Eiswasser (50 mL) gegeben und mit Dichlormethan (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung (30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) wird das 4-Methyl-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-**194**, 295 mg, 1.30 mmol, 39%] als braunes Öl erhalten.

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) = 0.53 [UV].

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.36 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₃), 3.12 (*virt. sx*, $^3J = ^3J \approx 6.4$ Hz, 1 H, C4–H), 3.30 (ddd, $^2J = 12.1$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 3.2 Hz, 1 H, C3–H_a), 3.65 (ddd, $^2J = 12.1$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 2.5 Hz, 1 H, C3–H_b), 6.55 (br s, 1 H, NH), 7.25 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, C5–H), 7.35 (*virt. t*, $^3J = ^3J \approx 7.2$ Hz, 1 H, C6–H), 7.49 (*virt. td*, $^3J = ^3J \approx 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C7–H), 8.07 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C8–H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.6 (q, CH₃), 32.5 (d, C4), 46.7 (t, C3), 126.0 (d, C5), 127.1 (d, C6), 128.1 (s, C8a), 128.2 (d, C8), 132.6 (d, C7), 144.0 (s, C4a), 166.3 (s, C1).

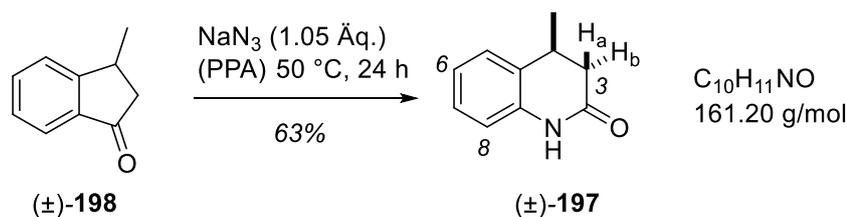
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 160 (65) [M⁺], 132 (100) [C₉H₁₀N⁺], 104 (60) [C₇H₄O²⁺], 84 (39) [C₄H₆NO⁺], 77 (16) [C₆H₆⁺].

HRMS (EI, 70 eV): C₁₀H₁₁NO [M⁺] = ber.: 161.0841, gef.: 161.0828.

Chirale GC: $t_{R1} = 67.0$ Min , 68.5 Min [80 °C (0.5 Min), 25 °C/Min → 160 °C (66 Min), 10 °C/Min → 220 °C (69 Min), 15 °C/Min → 250 °C (2 Min)].

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[106]

4-Methyl-3,4-dihydrochinolin-1(2H)-on [(±)-197]



3-Methyl-1-indanon [(±)-**198**, 500 mg, 3.42 mmol, 1.0 Äq.] wird zehn Minuten bei Raumtemperatur in Polyphosphorsäure (2 mL) gerührt und portionsweise Natriumazid (234 mg, 3.59 mmol, 1.05 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden bei 50 °C gerührt und anschließend portionsweise mit Eiswasser (30 mL) versetzt. Mit 2 N Natriumhydroxid-Lösung wird ein pH \geq 8 eingestellt und mit Essigsäureethylester (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung (CH_2Cl_2 :MeOH = 10:1) wird das 4-Methyl-3,4-dihydrochinolin-1(2H)-on [(±)-**197**, 348 mg, 2.16 mmol, 63%] als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (CH_2Cl_2 :MeOH = 10:1) = 0.55 [UV].

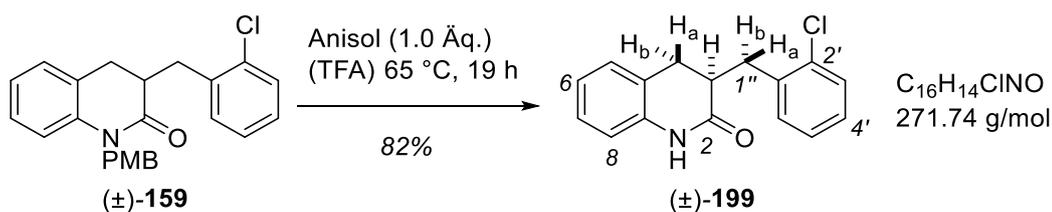
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.31 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3), 2.43 (dd, $^2J = 16.1$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H, C3-H_a), 2.74 (dd, $^2J = 16.1$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 1 H, C3-H_b), 3.13 (virt. sx, $^3J = ^3J \approx 6.9$ Hz, 1 H, C4-H), 6.85 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C8-H), 7.02 (virt. td, $^3J = ^3J \approx 7.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, C6-H), 7.18 (virt. t, $^3J = ^3J \approx 7.7$ Hz, 1 H, C7-H), 7.16 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, C5-H), 9.18 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.8 (q, CH_3), 30.7 (d, C4), 38.4 (t, C3), 115.7 (d, C8), 123.3 (d, C6), 126.5 (d, C7), 127.5 (d, C5), 128.7 (s, C4a), 136.5 (s, C8a), 171.6 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 161 (100) [M^+], 146 (3) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}^+$], 132 (27), 120 (35) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}^+$], 92 (30) [$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}^+$], 64 (11).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$ [M^+] = ber.: 161.0841, gef.: 161.0829.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[113]

3-(2-Chlorbenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on [(±)-199]

Eine Lösung von 3-(2-Chlorbenzyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on [(±)-**159**, 65.8 mg, 168 μmol , 1.0 Äq.] und Anisol (18.5 μL , 18.2 mg, 168 μmol , 1.0 Äq.) in Trifluoressigsäure (131 μL , 194 mg, 1.70 mmol, 10 Äq.) wird 19 Stunden bei 65 °C am Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (P:EtOAc = 4:1) aufgereinigt. 3-(2-Chlorbenzyl)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-on [(±)-**199**, 37.4 mg, 138 μmol , 82%] wird als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (P: EtOAc = 2:1) = 0.54 [UV].

Smp.: 132 °C.

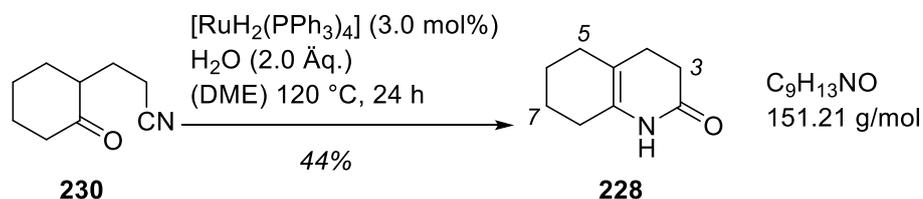
IR (ATR, neat): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3493 (w, CON-H), 3201 (w), 3102 (w); 3057 (w, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 2927 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 2904 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}$), 2873 (w, $\text{sp}^3\text{-CH}_2$), 1655 (s, C=O), 1475 (m, C=C), 1257 (m, C-C), 1040 (m, C-Cl), 820 (m), 748 (s, $\text{sp}^2\text{-CH}$), 721 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.73 (dd, $^2J = 16.0 \text{ Hz}$, $^3J = 10.7 \text{ Hz}$, 1 H, C4-H_a), 2.81 (dd, $^2J = 13.7 \text{ Hz}$, $^3J = 3.7 \text{ Hz}$, 1 H, C1''-H_b), 2.84 (dd, $^2J = 16.0 \text{ Hz}$, $^3J = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H, C4-H_b), 2.98 (*virt. tt*, $^3J = ^3J \approx 10.3 \text{ Hz}$, 5.2 Hz, 1 H, C3-H), 3.52 (dd, $^2J = 13.7 \text{ Hz}$, $^3J = 4.6 \text{ Hz}$, 1 H, C1''-H_a), 6.74 (d, $^3J = 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, C5-H), 6.97 (*virt. t*, $^3J = ^3J \approx 7.5 \text{ Hz}$, 1 H, C7-H), 7.09 (d, $^3J = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H, C3'-H), 7.15-7.23 (m, 4 H, C4'-, C5'-, C6'-, C6-H), 7.37 (dd, $^3J = 6.4 \text{ Hz}$, $^4J = 2.5 \text{ Hz}$, 1 H, C8-H), 7.67 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 30.2 (t, C4), 33.4 (t, C1''), 40.3 (d, C3), 115.0 (d, C5), 119.2 (s, C4a), 123.3 (d, C7), 123.4 (s, C8a), 127.0 (d, C6), 127.7 (d, C4'), 128.2 (d, C5'), 128.6 (d, C3'), 129.9 (d, C8), 131.7 (d, C6'), 134.6 (s, C2'), 137.0 (s, C1'), 172.6 (s, C2).

MS (ESI): m/z (%) = 543 (6) [(2M+H)⁺], 347 (8), 272 (100) [(M+H)⁺].

HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{15}^{35}\text{ClNO}$ [(M+H)⁺] = ber.: 272.0837, gef.: 272.0833

3,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolin-2(1H)-on (228)

Eine Lösung aus Cyclohexanon-2-propionitril (**230**, 300 μL , 302 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.), Wasser (72.0 μL , 72.0 mg, 4.00 mmol, 2.0 Äq.) und Dihydrotetrakis(triphenylphosphin)-ruthenium(II) (69.4 mg, 60.0 μmol , 3.0 mol%) in Ethylenglycoldimethylether (0.5 mL) wird bei 120 °C 24 Stunden gerührt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:2$) wird 3,4,5,6,7,8-Hexahydrochinolin-2(1H)-on (**228**, 134 g, 880 μmol , 44%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:2$) = 0.25 [KMnO_4].

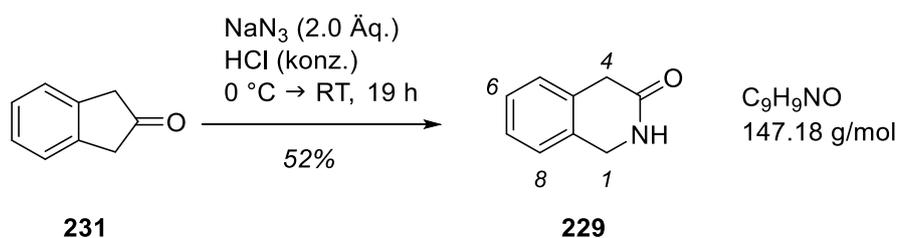
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.65 (m, 4 H, C6–, C7–H), 1.99 (m, 4 H, C5–, C8–H), 2.19 (m, 2 H, C4–H), 2.47 (t, $^3J = 8.1$ Hz, 2 H, C3–H), 7.21 (br s, 1 H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.3 (t, C6), 22.8 (t, C7), 26.0 (t, C4), 26.4 (t, C5), 27.9 (t, C8), 30.9 (t, C3), 109.9 (s, C4a), 128.2 (s, C8a), 171.3 (s, C2).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 151 (100) [M^+], 123 (65) [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}^{2+}$], 96 (31) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}^+$], 94 (54) [$\text{C}_7\text{H}_{10}^{2+}$].

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ [M^+] = ber.: 151.0997, gef.: 151.0992.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[124]

1,4-Dihydroisochinolin-3(2H)-on (229)

Zu 2-Indanon (**229**, 580 mg, 4.38 mmol, 1.0 Äq.) in konzentrierter Salzsäure (10 mL) wird bei 0 °C portionsweise Natriumazid (571 mg, 8.78 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird 19 Stunden bei Raumtemperatur

gerührt und nach beendeter Reaktion das Reaktionsgemisch auf Eiswasser (15 mL) gegeben. Es wird ein pH = 9 mit Kaliumcarbonat eingestellt und mit Dichlormethan (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$) wird das 1,4-Dihydroisochinolin-3(2*H*)-on (**231**, 338 mg, 2.29 mmol, 52%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:5$) = 0.40 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.60 (s, 2 H, C4-H), 4.51 (s, 2 H, C1-H), 6.84 (br s, 1 H, NH), 7.14-7.20 (m, 2 H, C5-, C8-H), 7.21-7.29 (m, 2 H, C6-, C7-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 36.7 (t, C4), 45.5 (t, C1), 125.6 (d, C8), 126.9 (d, C6), 127.7 (d, C7), 127.9 (d, C5), 131.1 (s, C4a), 131.9 (s, C8a), 172.0 (s, C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[125]

Triethyl(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)silan



Zu einer Lösung aus $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}_2]$ (3.30 mg, 5.00 μmol , 0.5 mol%), 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin (2.70 mg, 10.0 μmol , 1.0 mol%) und Bispinakolatodiboran (254 mg, 1.00 mmol, 1.0 \AA q.) in Cyclohexan (1 mL) wird Triethylsilan (640 μL , 466 mg, 4.01 mmol, 4.0 \AA q.) hinzugefügt und die Lösung 19 Stunden bei 80 $^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (P:EtOAc = 20:1) aufgereinigt. Triethyl(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)silan (129 mg, 532 μmol , 53%) wird als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (P:EtOAc = 20:1) = 0.73 [KMnO_4].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.59 (q, $^3J = 8.0$ Hz, 6 H, CH_2CH_3), 0.97 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 9 H, CH_2CH_3), 1.23 [s, 12 H, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$].

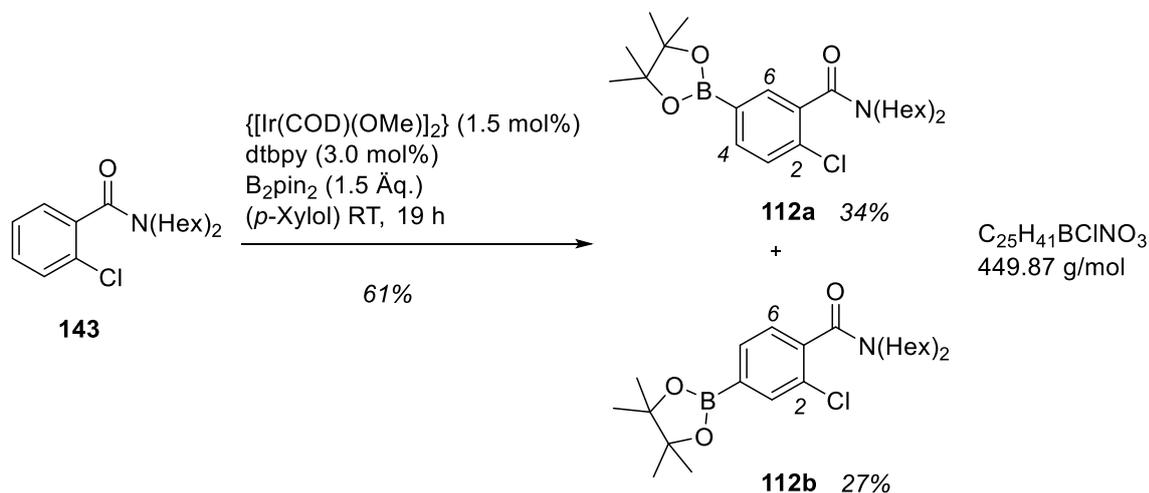
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.11 (t, CH_2CH_3), 8.49 (q, CH_2CH_3), 25.2 [q, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$], 83.0 [s, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$].

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[122]

4.3. Katalytische Borylierungen

2-Chlor-*N,N*-dihexyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (**112a**)

2-Chlor-*N,N*-dihexyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (**112b**)



Verbindung **143** (72.6 mg, 224 μmol , 1.0 Äq.) wird gemäß der AAV2 umgesetzt. Es wird säulenchromatographisch (P:EtOAc = 10:1) aufgereinigt. Das Verhältnis von **143** und **112** wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch zu 36:64 bestimmt. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 34% (34.2 mg, 76.2 μmol) für **112a** und 27% (27.2 mg, 60.5 μmol) für **112b**.

2-Chlor-*N,N*-dihexyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (**112a**):

DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.67 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.80 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 0.91 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 1.05-1.11 (m, 6 H, Hex-H), 1.30-1.42 [m, 20 H, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$, Hex-H], 1.61-1.70 (m, 2 H, Hex-H), 2.97-3.13 (m, 2 H, Hex-H), 3.17-3.33 (m, 1 H, Hex-H), 3.64-3.80 (m, 1 H, Hex-H), 7.37 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, C3-H), 7.70 (s, 1 H, C6-H), 7.70 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1 H, C4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.0 (q, CH_3), 14.2 (q, CH_3), 22.5 (t, C_{Hex}), 22.8 (t, C_{Hex}), 24.9 [q, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$], 26.3 (t, C_{Hex}), 26.9 (t, C_{Hex}), 27.4 (t, C_{Hex}), 28.4 (t, C_{Hex}), 31.3 (t, C_{Hex}), 31.8 (t, C_{Hex}), 44.7 (t, C_{Hex}), 48.4 (t, C_{Hex}), 84.2 [s, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$], 129.0 (d, C3), 130.4 (s, C2), 133.5 (d, C6), 134.3 (d, C4), 136.0 (s, C5), 136.5 (s, C1), 168.2 (s, C=O).

HRMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{42}^{11}\text{B}^{35}\text{ClNO}_3$ [(M+H) $^+$] = ber.: 450.2941, gef.: 450.2868.

2-Chlor-*N,N*-dihexyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (112b):

DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.67 [UV].

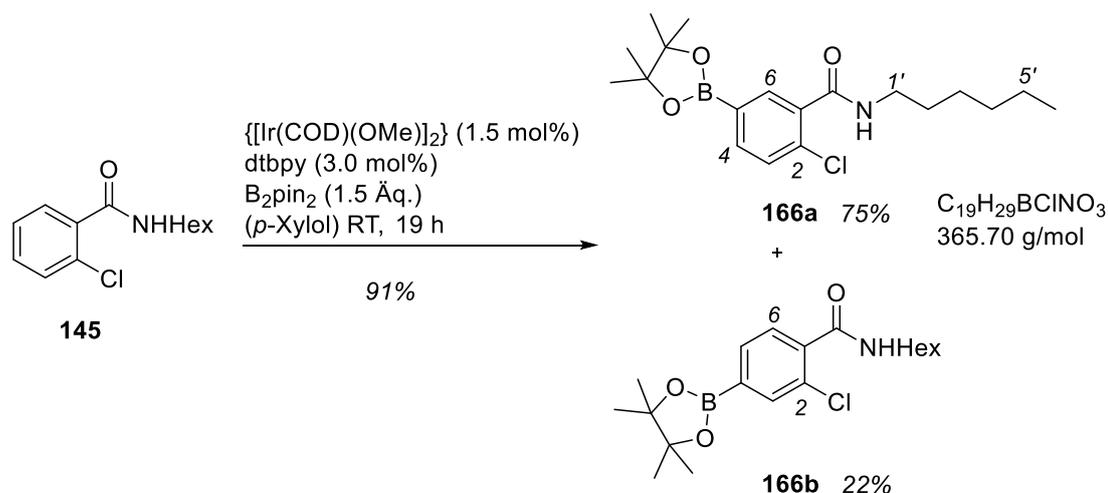
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.81 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3), 0.90 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3), 1.14-1.21 (m, 6 H, Hex-H), 1.30-1.42 [m, 20 H, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$, Hex-H], 1.61-1.70 (m, 2 H, Hex-H), 2.97-3.13 (m, 2 H, Hex-H), 3.17-3.33 (m, 1 H, Hex-H), 3.64-3.80 (m, 1 H, Hex-H), 7.25 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, C6-H), 7.69 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, C5-H), 7.80 (s, 1 H, C3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.1 (q, CH_3), 14.2 (q, CH_3), 22.5 (t, C_{Hex}), 22.8 (t, C_{Hex}), 25.0 [q, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$], 26.4 (t, C_{Hex}), 26.9 (t, C_{Hex}), 27.3 (t, C_{Hex}), 28.4 (t, C_{Hex}), 31.4 (t, C_{Hex}), 31.8 (t, C_{Hex}), 44.6 (t, C_{Hex}), 48.5 (t, C_{Hex}), 84.4 [s, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$], 127.4 (d, C6), 131.7 (s, C2), 133.1 (d, C5), 136.4 (d, C3), 137.0 (s, C4), 139.3 (s, C1), 168.2 (s, C=O).

HRMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{42}^{11}\text{B}^{35}\text{ClNO}_3$ [(M+H) $^+$] = ber.: 450.2941, gef.: 450.2868.

Aufgrund der Komplexität der NMR-spektroskopischen Daten konnten keine genauen Zuordnungen getroffen werden.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[78]

2-Chlor-*N*-hexyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (166a)**2-Chlor-*N*-hexyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (166b)**

Verbindung **145** (59.9 mg, 250 μmol , 1.0 Äq.) wird gemäß der AAV2 umgesetzt. Es wird säulenchromatographisch (P:EtOAc = 3:1) aufgereinigt. Das Verhältnis von **166** und **145** wurde

$^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch zu 94:6 bestimmt. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 75% (68.5 mg, 187 μmol) für **166a** und 22% (20.1 mg, 55.0 μmol) für **166b**.

2-Chlor-*N*-hexyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (166a):

DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.31 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.89 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, C6'-H), 1.27 [s, 12 H, BOC(CH₃)₂], 1.21-1.28 (m, 4 H, C4'-, C5'-H), 1.29-1.42 (m, 2 H, C3'-H), 1.57-1.67 (m, 2 H, C2'-H), 3.46 (td, $^3J = 7.1$ Hz, 5.8 Hz, 2 H, C1'-H), 6.17 (br s, 1 H, NH), 7.64 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, C3-H), 7.71 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C4-H), 7.81 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1 H, C6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.2 (q, C6'), 22.7 (t, C5'), 24.7 [q, BOC(CH₃)₂], 26.8 (t, C3'), 29.5 (t, C2'), 31.7 (t, C4'), 40.3 (t, C1'), 83.3 [s, BOC(CH₃)₂], 129.1 (s, C5), 129.7 (d, C3), 130.3 (s, C2), 133.3 (d, C4), 136.4 (d, C6), 137.6 (s, C1), 166.5 (s, C=O).

HRMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{30}^{11}\text{B}^{35}\text{ClNO}_3$ [(M+H)⁺] = ber.: 366.2002, gef.: 366.2001.

2-Chlor-*N*-hexyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid (166b):

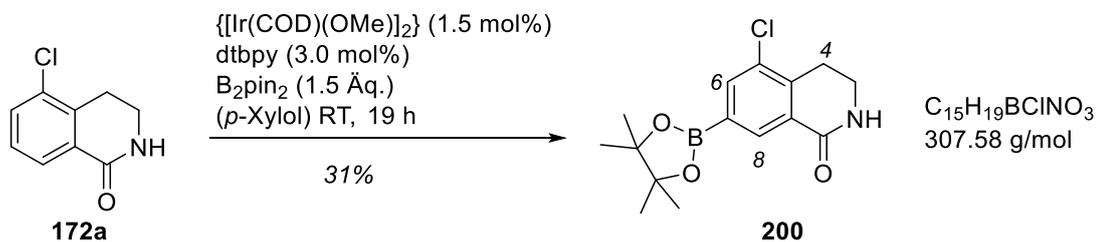
DC: R_f (P:EtOAc = 3:1) = 0.31 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.86-0.93 (m, 3 H, C6'-H), 1.27 [s, 12 H, BOC(CH₃)₂], 1.21-1.28 (m, 4 H, C4'-, C5'-H), 1.29-1.42 (m, 2 H, C3'-H), 1.57-1.67 (m, 2 H, C2'-H), 3.61 (td, $^3J = 7.0$ Hz, 5.7 Hz, 2 H, C1'-H), 6.00 (br s, 1 H, NH), 7.38 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, C6-H), 7.74 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, C5-H), 8.00 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, C3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.2 (q, C6'), 22.7 (t, C5'), 24.9 [q, BOC(CH₃)₂], 26.8 (t, C3'), 29.6 (t, C2'), 31.6 (t, C4'), 40.3 (t, C1'), 84.4 [s, BOC(CH₃)₂], 129.9 (d, C6), 133.9 (s, C4), 135.3 (s, C2), 135.5 (s, C1), 136.0 (d, C3), 137.2 (d, C5), 166.8 (s, C=O).

HRMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{30}^{11}\text{B}^{35}\text{ClNO}_3$ [(M+H)⁺] = ber.: 366.2002, gef.: 366.2001.

5-Chlor-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (200)



Verbindung **172a** (15.1 mg, 83.3 μmol , 1.0 Äq.) wird gemäß der AAV2 umgesetzt. Es wird säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH} = 100\text{:}1$) aufgereinigt. Das Verhältnis von **172a** und **200** wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch zu 38:62 bestimmt. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 31% (7.94 mg, 25.8 μmol) für **200**.

DC: R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH} = 100\text{:}5$) = 0.38 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.33 [s, 12 H, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$], 3.12 (t, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 2 H, C4-H), 3.61 (td, $^3J = 6.7 \text{ Hz}$, 2.9 Hz, 2 H, C3-H), 6.59 (br s, 1 H, NH), 7.92 (d, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 1 H, C6-H), 8.44 (d, $^4J = 1.2 \text{ Hz}$, 1 H, C8-H).

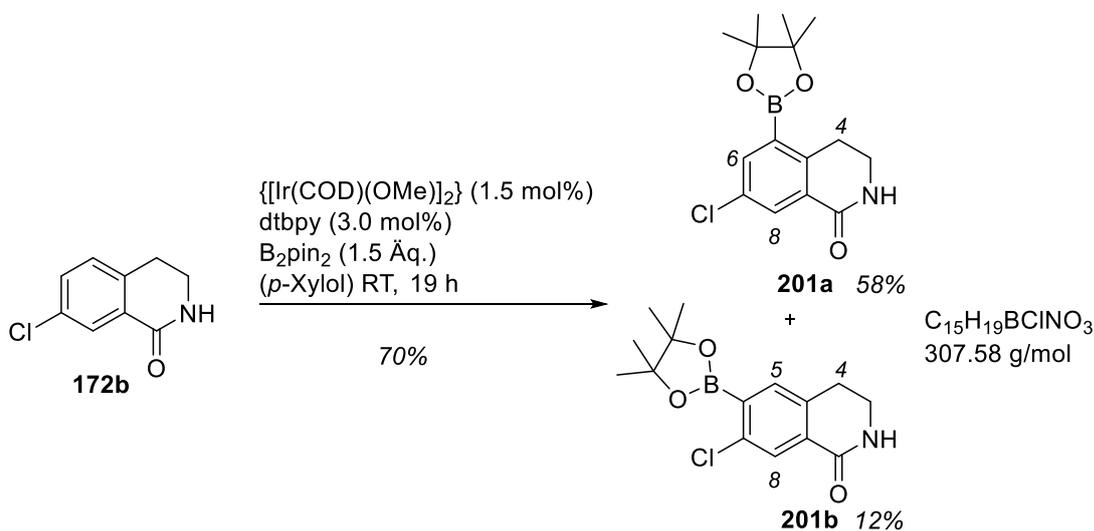
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.0 [q, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$], 25.9 (t, C4), 39.6 (t, C3), 84.4 [s, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$], 132.5 (s, C8a), 133.2 (d, C6), 136.9 (s, C5), 138.7 (d, C8), 139.6 (s, C4a), 165.5 (s, C1).

Das C7 Kohlenstoff-Atom konnte nicht detektiert werden.

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{15}\text{H}_{19}^{11}\text{B}^{35}\text{ClNO}_3$ [M^+] = ber.: 307.1147, gef.: 307.1135.

7-Chlor-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (201a)

7-Chlor-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (201b)



Verbindung **172b** (15.1 mg, 83.3 μ mol, 1.0 Äq.) wird gemäß der AAV2 umgesetzt. Es wird säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2:MeOH = 100:1$) aufgereinigt. Das Verhältnis von **172b** und **201** wurde 1H -NMR-spektroskopisch zu 15:85 bestimmt. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 58% (14.9 mg, 48.3 μ mol) für **201a** und 12% (3.08 mg, 10.0 μ mol) für **201b**.

7-Chlor-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (201a):

DC: R_f ($CH_2Cl_2:MeOH = 100:5$) = 0.38 [UV].

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.23 [s, 12 H, $BOC(CH_3)_2$], 3.28 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2 H, C4-H), 3.53 (td, $^3J = 6.6$ Hz, 2.9 Hz, 2 H, C3-H), 6.91 (br s, 1 H, NH), 7.89 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, C6-H), 8.13 (d, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, C8-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 24.7 [q, $BOC(CH_3)_2$], 27.1 (t, C4), 40.0 (t, C3), 84.5 [s, $BOC(CH_3)_2$], 130.5 (s, C8a), 130.7 (d, C8), 132.7 (s, C5), 138.4 (s, C7), 139.5 (d, C6), 143.7 (s, C4a), 165.8 (s, C1).

HRMS (ESI): $C_{15}H_{20}^{11}B^{35}ClNO_3$ [(M+H) $^+$] = ber.: 308.1219, gef.: 308.1206.

7-Chlor-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (201b):

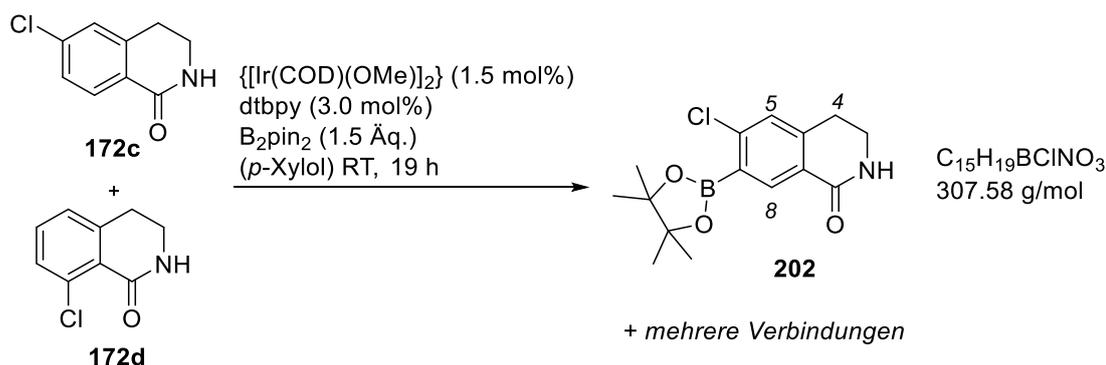
DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.38 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.34 [s, 12 H, BOC(CH₃)₂], 2.96 (t, ³ J = 6.5 Hz, 2 H, C4–H), 3.53 (td, ³ J = 6.5 Hz, 2.9 Hz, 2 H, C3–H), 5.92 (br s, 1 H, NH), 7.52 (s, 1 H, C5–H), 8.01 (s, 1 H, C8–H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.0 [q, BOC(CH₃)₂], 27.6 (t, C4), 40.2 (t, C3), 83.0 [s, BOC(CH₃)₂], 128.5 (d, C8), 132.0 (s, C8a), 135.4 (d, C5), 135.7 (s, C7), 136.1 (s, C6), 138.4 (s, C4a), 166.0 (s, C1).

HRMS (ESI): C₁₅H₂₀¹¹B³⁵CINO₃ [(M+H)⁺] = ber.: 308.1219, gef.: 308.1206.

6-Chlor-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (202)



Ein Gemisch aus den Verbindungen **172c** und **172d** (5:1) (15.1 mg, 833 μ mol, 1.0 Äq.) wird gemäß der AAV2 umgesetzt. Es wird säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH = 100:1) aufgereinigt. Innerhalb des komplexen Edukt- und Produkt-Gemisches konnte lediglich Verbindung **202** identifiziert werden.

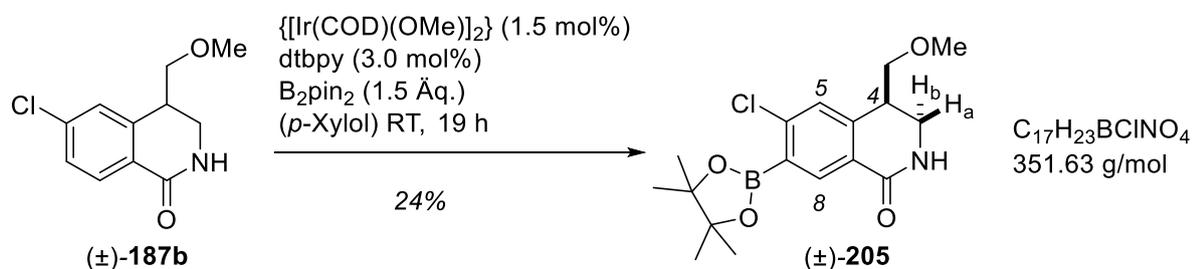
DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.38 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.34 [s, 12 H, BOC(CH₃)₂], 2.95 (t, ³ J = 6.3 Hz, 2 H, C4–H), 3.45 (td, ³ J = 6.3 Hz, 3.5 Hz, 2 H, C3–H), 6.92 (br s, 1 H, NH), 7.52 (s, 1 H, C5–H), 7.76 (s, 1 H, C8–H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 25.0 [q, BOC(CH₃)₂], 30.0 (t, C4), 39.7 (t, C3), 84.6 [s, BOC(CH₃)₂], 128.5 (s, C6), 129.6 (s, C7), 132.0 (d, C5), 134.5 (s, C8a), 136.7 (d, C8), 141.3 (s, C4a), 164.3 (s, C1).

HRMS (ESI): $C_{15}H_{20}^{11}B^{35}ClNO_3$ [(M+H)⁺] = ber.: 308.1219, gef.: 308.1935.

6-Chlor-4-(methoxymethyl)-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-205]



Verbindung (±)-**187b** (18.8 mg, 833 μ mol, 1.0 Äq.) wird gemäß der AAV2 umgesetzt. Es wird säulenchromatographisch (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:1) aufgereinigt. Das Verhältnis von (±)-**205** und (±)-**187b** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch zu 29:71 bestimmt. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 24% (70.3 mg, 200 μ mol) für (±)-**205**.

DC: R_f (CH_2Cl_2 :MeOH = 100:5) = 0.51 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.36 [s, 12 H, BOC(CH_3)₂], 2.80-2.89 (m, 2 H, CH_2OCH_3), 3.37 (s, 3 H, CH_2OCH_3), 3.37-3.38 (m, 1 H, C3- H_a), 3.49 (dd, ² J = 9.4 Hz, ³ J = 4.5 Hz, 1 H, C3- H_b), 3.90-3.98 (m, 1 H, C4-H), 6.19 (br s, 1 H, NH), 7.20 (s, 1 H, C5-H), 8.40 (s, 1 H, C8-H).

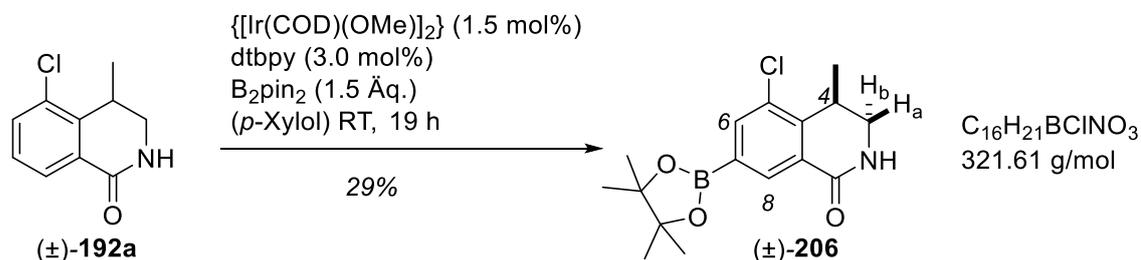
¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 25.0 [q, BOC(CH_3)₂], 30.4 (t, CH_2OCH_3), 50.6 (d, C4), 59.2 (q, CH_2OCH_3), 74.8 (t, C3), 84.5 [s, BOC(CH_3)₂], 127.5 (d, C5), 128.3 (s, C6), 136.6 (d, C8), 140.3 (s, C4a), 158.0 (s, C7), 158.5 (s, C8a), 164.7 (s, C1).

MS (ESI): m/z (%) = 352 (100) [(M+H)⁺], 338 (20), 33 (20).

HRMS (ESI): $C_{17}H_{24}^{11}B^{35}ClNO_4$ [(M+H)⁺] = ber.: 352.1481, gef.: 352.1477.

Chirale HPLC: t_{R1} = 14.6 Min, t_{R2} = 14.9 Min [AS-RH, Acetonitril/Wasser = 20:80 → Acetonitril = 100% (30 Min), 1 mL/Min, λ = 215 nm]

5-Chlor-4-methyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-206]



Verbindung (±)-**192a** (4.07 mg, 20.8 µmol, 1.0 Äq.) wird gemäß der AAV2 umgesetzt. Es wird säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH = 100:2) aufgereinigt. Das Verhältnis von (±)-**206** und (±)-**192a** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch zu 42:58 bestimmt. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 29% (1.94 mg, 6.03 µmol) für (±)-**206**.

DC: *R*_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.43 [UV].

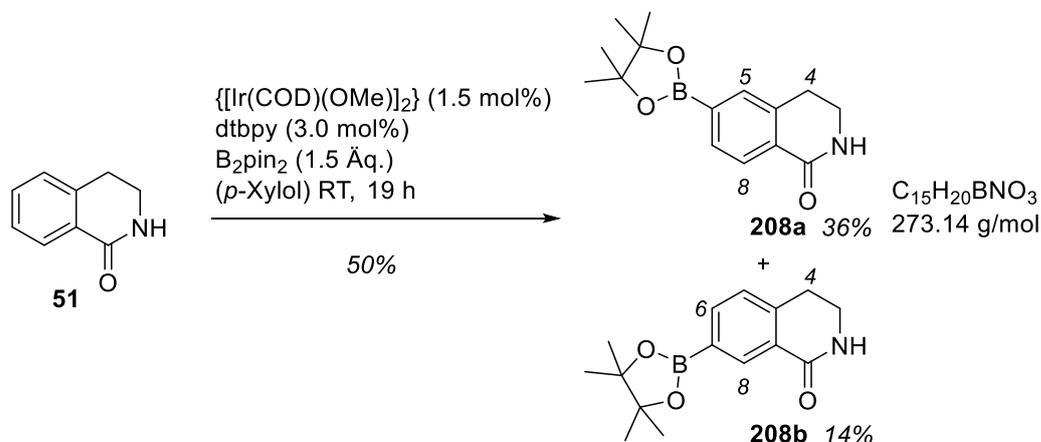
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.33 (d, ³*J* = 6.9 Hz, 1 H, CH₃), 1.33 [s, 12 H, BOC(CH₃)₂], 3.31 (ddd, ²*J* = 12.5 Hz, ³*J* = 5.4 Hz, 1.5 Hz, 1 H, C3-H_a), 3.38-3.49 (m, 1 H, C4-H), 3.78 (dd, ²*J* = 12.5 Hz, ³*J* = 4.3 Hz, 1 H, C3-H_b), 6.22 (br s, 1 H, NH), 7.92 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1 H, C6-H), 8.45 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1 H, C8-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.8 (q, CH₃), 25.0 [q, BOC(CH₃)₂], 30.4 (d, C4), 45.8 (t, C3), 83.2 [s, BOC(CH₃)₂], 95.7 (s, C8a), 132.1 (s, C5), 132.3 (s, C4a), 133.5 (d, C8), 139.1 (d, C6), 144.4 (s, C7), 165.1 (s, C1).

MS (ESI): *m/z* (%) = 328 (100), 322 (80) [(M+H)⁺], 314 (20), 306 (10) [C₁₅H₁₈BClNO₃⁺].

HRMS (ESI): C₁₆H₂₂¹¹B³⁵ClNO₃ [(M+H)⁺] = ber.: 322.1376, gef.: 322.1375.

Chirale HPLC: *t*_{R1} = 17.5 Min, *t*_{R2} = 18.4 Min [AS-RH, Acetonitril/Wasser = 20:80 → Acetonitril = 100% (30 Min), 1 mL/Min, λ = 215 nm].

6-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (208a)**7-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (208b)**

Verbindung **51** (6.12 mg, 416 μmol , 1.0 Äq.) wird gemäß der AAV2 umgesetzt. Es wird säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH} = 100\text{:}1$) aufgereinigt. Das Verhältnis von **51** und **208** wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch zu 42:58 bestimmt. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 36% (40.9 mg, 149 μmol) für **208a** und 14% (15.9 mg, 58.2 μmol) für **208b**.

6-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (208a):

DC: R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH} = 100\text{:}5$) = 0.41 [UV].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.34 [s, 12 H, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$], 2.98 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2 H, C4-H), 3.55 (td, $^3J = 6.6$ Hz, 2.9 Hz, 2 H, C3-H), 6.89 (br s, 1 H, NH), 7.65 (s, 1 H, C5-H), 7.77 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, C7-H), 8.03 (d, $^3J = 7.7$ Hz, 1 H, C8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.0 [q, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$], 28.4 (t, C3), 40.2 (t, C4), 84.3 [s, $\text{BOC}(\text{CH}_3)_2$], 131.1 (s, C8a), 132.3 (s, C6), 133.6 (d, C5), 133.4 (d, C7), 127.1 (d, C8), 138.0 (s, C4a), 166.7 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 273 (4) [M^+], 185 (11), 129 (82), 85 (27), 59 (100) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}^{2+}$], 43 (22).

HRMS (EI, 70 eV): $\text{C}_{15}\text{H}_{20}^{11}\text{B}^{35}\text{ClNO}_3$ [M^+] = ber.: 273.1536, gef.: 273.1527.

7-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on (208b):

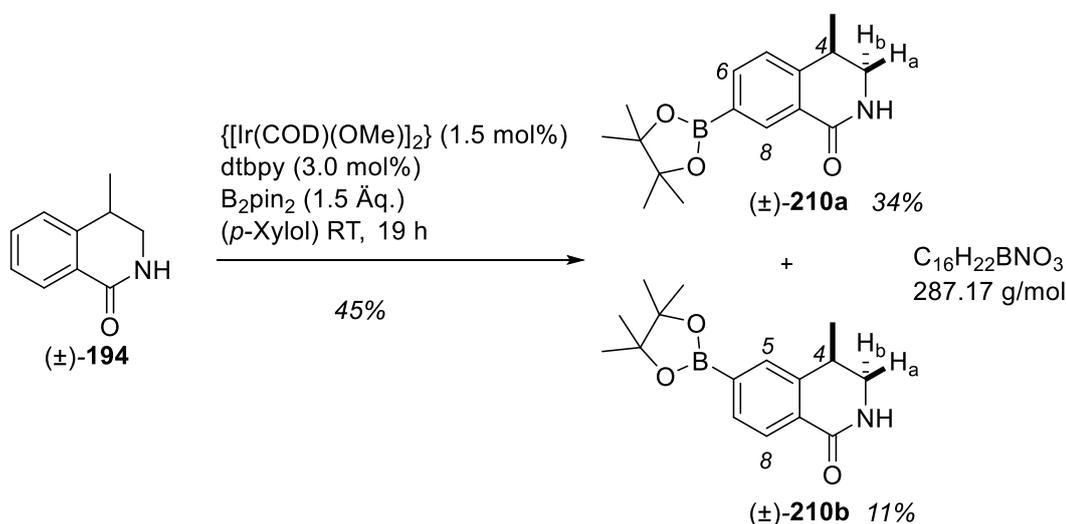
DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 100:5) = 0.41 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.37 [s, 12 H, BOC(CH₃)₂], 2.98 (t, ³J = 6.6 Hz, 2 H, C4–H), 3.54 (td, ³J = 6.6 Hz, 2.9 Hz, 2 H, C3–H), 6.89 (br s, 1 H, NH), 7.20 (d, ³J = 7.5 Hz, 1 H, C5–H), 7.85 (dd, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, C6–H), 8.51 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1 H, C8–H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 30.7 [q, BOC(CH₃)₂], 28.2 (t, C3), 40.2 (t, C4), 84.1 [s, BOC(CH₃)₂], 125.0 (s, C8a), 126.8 (s, C7), 127.1 (d, C5), 138.4 (d, C6), 134.8 (d, C8), 141.9 (s, C4a), 166.7 (s, C1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 273 (4) [M⁺], 185 (11), 129 (82), 85 (27), 59 (100) [C₂H₅NO²⁺], 43 (22).

HRMS (EI, 70 eV): C₁₅H₂₀¹¹B³⁵ClNO₃ [M⁺] = ber.: 273.1536, gef.: 273.1527.

4-Methyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-210a]**4-Methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-210b]**

Verbindung (±)-**194** (6.70 mg, 41.6 μ mol, 1.0 Äq.) wird gemäß der AAV2 umgesetzt. Es wird säulenchromatographisch (CH₂Cl₂:MeOH = 100:2) aufgereinigt. Das Verhältnis von (±)-**194** und (±)-**210** wurde ¹H-NMR-spektroskopisch zu 50:50 bestimmt. Daraus ergibt sich eine Ausbeute von 34% (4.05 mg, 14.1 μ mol) für (±)-**210a** und 11% (1.31 mg, 4.57 μ mol) für (±)-**210b**.

4-Methyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-210a]:

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) = 0.53 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.33 (d, ³J = 7.0 Hz, 1 H, CH₃), 1.33 [s, 12 H, BOC(CH₃)₂], 3.10 (*virt. sx*, ³J = ³J ≈ 6.7 Hz, 1 H, C4-H), 3.22-3.25 (m, 1 H, C3-H_a), 3.62 (ddd, ²J = 12.1 Hz, ³J = 4.9 Hz, 2.6 Hz, 1 H, C3-H_b), 6.84 (br s, 1 H, NH), 7.66 (s, 1 H, C8-H), 7.77 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H, C6-H), 8.04 (d, ³J = 7.7 Hz, 1 H, C5-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.8 (q, CH₃), 24.9 [q, BOC(CH₃)₂], 32.3 (d, C4), 46.5 (t, C3), 84.3 [s, BOC(CH₃)₂], 127.3 (d, C5), 130.2 (s, C4a), 132.3 (d, C8), 133.4 (d, C6), 134.5 (s, C8a), 142.9 (s, C7), 166.5 (s, C1).

MS (ESI): m/z (%) = 288 (6) [(M+H)⁺], 269 (100), 162 (18) [C₁₆H₁₂NO⁺].

HRMS (ESI): C₁₆H₂₃¹¹B³⁵ClNO₃ [(M+H)⁺] = ber.: 288.1766, gef.: 288.1761.

Chirale GC: t_{R2} = 125.7 Min, 126.5 Min [80 °C (0.5 Min), 25 °C/Min → 160 °C (66 Min), 10 °C/Min → 220 °C (69 Min), 15 °C/Min → 250 °C (2 Min)].

4-Methyl-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisochinolin-1(2H)-on [(±)-210b]:

DC: R_f (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) = 0.53 [UV].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.36 (d, ³J = 7.0 Hz, 1 H, CH₃), 1.36 [s, 12 H, BOC(CH₃)₂], 3.12 (*virt. sx*, ³J = ³J ≈ 6.7 Hz, 1 H, C4-H), 3.25-3.30 (m, 1 H, C3-H_a), 3.62 (ddd, ²J = 12.1 Hz, ³J = 4.9 Hz, 2.6 Hz, 1 H, C3-H_b), 6.87 (br s, 1 H, NH), 7.23 (d, ³J = 7.6 Hz, 1 H, C8-H), 7.88 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, C7-H), 8.51 (d, ⁴J = 1.4 Hz, 1 H, C5-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.8 (q, CH₃), 25.0 [q, BOC(CH₃)₂], 32.6 (d, C4), 46.4 (t, C3), 84.3 [s, BOC(CH₃)₂], 125.3 (d, C8), 127.4 (s, C4a), 134.9 (d, C5), 138.4 (s, C8a), 138.7 (d, C7), 146.8 (s, C6), 166.5 (s, C1).

MS (ESI): m/z (%) = 288 (6) [(M+H)⁺], 269 (100), 162 (18) [C₁₆H₁₂NO⁺].

HRMS (ESI): C₁₆H₂₃¹¹B³⁵ClNO₃ [(M+H)⁺] = ber.: 288.1766, gef.: 288.1761.

Chirale GC: t_{R3} = 140.7 Min [80 °C (0.5 Min), 25 °C/Min → 160 °C (66 Min), 10 °C/Min → 220 °C (69 Min), 15 °C/Min → 250 °C (2 Min)].

III. Abkürzungsverzeichnis

8-AQ	8-Aminochinolin
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
acac	Acetylaceton
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AcOH	Essigsäure
Äq.	Äquivalente
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
bpy	2,2'-Bipyridin
<i>c</i>	Konzentration
ca.	circa
CAN	Ammoniumcer(IV)nitrat
CMD	konzertierte Metallierung und Deprotonierung (<i>Concerted Metallation Deprotonation</i>)
COD	1,5-Cyclooctadien
COX	Cyclooxygenase
Cp	Cyclopentadien
Cp*	Pentamethylcyclopentadien
(+)-CSA	(+)-Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
d	Tage
DBDMH	1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydanthoin
DC	Dünnschichtchromatogramm
DME	Ethylenglycoldimethylether

DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.r.	Diastereomerenverhältnis
<i>ee, e.r.</i>	Enantiomerenüberschuss, Enantiomerenverhältnis
dtbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	et alii (lat. und andere)
EtOAc	Essigester, Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
h	Stunden
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple-Bond-Coherence</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single-Quantum-Coherence</i>
Ind	Indenyl
IR	Infrarot
konz.	konzentriert
LiHMDS	Lithiumbis(trimethylsilyl)amid
LM	Lösungsmittel
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	Molar
MAO	Monoaminoxidase
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
Mes	Mesityl
Min	Minuten

Ms	Methansulfonyl
MS	Massenspektrometrie
n.b.	nicht bestimmt oder nicht beobachtet
Naph	Naphthalin
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Kernmagnetische Resonanz (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PDE	Phosphodiesterase
PET	Positron-Emissions-Tomographie
Ph	Phenyl
PhIO	Iodosobenzol
Pin	Pinakol
Piv	Pivaloyl
pK_a	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante K_a
PMB	4-Methoxybenzyl
PPA	Polyphosphorsäure
Py	Pyridin
quant.	Quantitative Ausbeute
<i>rac</i>	racemisch
RCY	radiochemische Ausbeute (<i>Radiochemical Yield</i>)
R_f	relative Wanderungsgeschwindigkeit
RT	Raumtemperatur
s	Selektivitätsfaktor
SAR	<i>Structure Activity Relationship</i>
Smp, Sdp	Schmelzpunkt, Siedepunkt
t	Reaktionszeit

<i>t</i>	<i>tert</i>
T	Reaktionstemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMP	5,10,15,20-Tetramethylporphyrin oder 3,4,7,8-Tetramethyl-1,10-phenanthrolin
TON	Wechselzahl (<i>turnover number</i>)
Tr	Trityl
TREAT·HF	Triethylammoniumtrihydrofluorid
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
v.	oder
vgl.	vergleiche
v.l.	von links
z. B.	zum Beispiel

IV. Literaturverzeichnis

- [1] P. Dydio, J. N. H. Reek, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2135-2145.
- [2] (a) J. M. Berg, L. Stryer, J. L. Tymoczko, *Biochemie*, Springer Spektrum, Heidelberg, **2013**; (b) L. Pauling, *Nature* **1948**, *161*, 707-709.
- [3] (a) J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871-892; (b) D. Ringe, G. A. Petsko, *Science* **2008**, *320*, 1428-1429; (c) M. M. Conn, J. Rebeck, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647-1668; (d) T. R. Cook, Y.-R. Zheng, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 734-777; (e) Z. Laughrey, B. C. Gibb, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 363-386; (f) T. S. Koblenz, J. Wassenaar, J. N. H. Reek, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 247-262.
- [4] (a) P. W. N. M. van Leeuwen, *Supramolecular Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; (b) R. H. Crabtree, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 18-23.
- [5] A. J. Kirby, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 706-724.
- [6] (a) M. Yoshizawa, J. K. Klosterman, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3418-3438; (b) M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science* **2006**, *312*, 251-254.
- [7] (a) S. Das, G. W. Brudvig, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1628-1637; (b) S. Das, C. D. Incarvito, R. H. Crabtree, G. W. Brudvig, *Science* **2006**, *312*, 1941-1943.
- [8] T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 311-315.
- [9] L. Diab, T. Šmejkal, J. Geier, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8022-8026.
- [10] (a) L. Pignataro, M. Boghi, M. Civera, S. Carboni, U. Piarulli, C. Gennari, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1383-1400; (b) L. Pignataro, C. Bovio, M. Civera, U. Piarulli, C. Gennari, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10368-10381.
- [11] T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3946-3949.
- [12] F. Voss, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2137-2139.
- [13] C. T. Berthold, *Dissertation*, Technische Universität München, **2010**.
- [14] P. Fackler, S. M. Huber, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12869-12878.
- [15] J. R. Frost, S. M. Huber, S. Breitenlechner, C. Bannwarth, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 691-695.
- [16] (a) P. S. Traylor, D. Dolphin, T. G. Traylor, *Chem. Soc., Chem Commun.* **1984**, 279-280; (b) C. K. Chang, F. Ebina, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 778-779.
- [17] F. Zhong, A. Pöthig, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10310-10313.
- [18] T. Höke, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8009-8011.
- [19] F. Zhong, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13522-13526.

- [20] A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439-2463.
- [21] T. Höke, *Dissertation*, Technische Universität München, **2013**.
- [22] (a) K. Faber, H. Steininger, T. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1081-1085; (b) Y.-F. Chen, Y.-C. Lin, S. L. Morris-Natschke, C.-F. Wei, T.-C. Shen, H.-Y. Lin, M.-H. Hsu, L.-C. Chou, Y. Zhao, S.-C. Kuo, K.-H. Lee, L.-J. Huang, *Br. J. Pharmacol.* **2015**, *172*, 1195-1221.
- [23] (a) K. Johns, G. Stead, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 5-18; (b) A. Tressaud, *Fluorine and the Environment*, Elsevier, Amsterdam, **2006**.
- [24] (a) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 15-24; (b) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330; (c) R. D. Chambers, *Fluorine in Organic Chemistry*, Blackwell Publishing Ltd, Oxford, **2004**.
- [25] J. Morschhäuser, *Pharm. Unserer Zeit* **2003**, *32*, 124-129.
- [26] D. Michel, M. Schlosser, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4253-4260.
- [27] M. Rowley, D. J. Hallett, S. Goodacre, C. Moyes, J. Crawforth, T. J. Sparey, S. Patel, R. Marwood, S. Patel, S. Thomas, L. Hitzel, D. O'Connor, N. Szeto, J. L. Castro, P. H. Hutson, A. M. MacLeod, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1603-1614.
- [28] P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [29] S. R. Rabel, S. Sun, M. B. Maurin, M. Patel, *AAPS PharmaSci* **2001**, *3*, 1.
- [30] J. A. Hasler, R. Estabrook, M. Murray, I. Pikuleva, M. Waterman, J. Capdevila, V. Holla, C. Helvig, J. R. Falck, G. Farrell, L. S. Kaminsky, S. D. Spivack, E. Boitier, P. Beaune, *Mol. Aspects Med.* **1999**, *20*, 1-137.
- [31] K. Bannai, T. Toru, T. Ōba, T. Tanaka, N. Okamura, K. Watanabe, A. Hazato, S. Kurozumi, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3807-3819.
- [32] Y. Takeuchi, T. Shiragami, K. Kimura, E. Suzuki, N. Shibata, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1571-1573.
- [33] (a) M. Bauser, L. Lehmann, *Chem. Unserer Zeit* **2012**, *46*, 80-99; (b) X. Huang, W. Liu, H. Ren, R. Neelamegam, J. M. Hooker, J. T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6842-6845; (c) S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501-1516; (d) D. J. Schlyer, *Ann. Acad. Med. Singapore* **2004**, *33*, 146-154; (e) K. A. Wood, P. J. Hoskin, M. I. Saunders, *Clin. Oncol.* **2007**, *19*, 237-255.
- [34] W. Liu, X. Huang, M.-J. Cheng, R. J. Nielsen, W. A. Goddard, J. T. Groves, *Science* **2012**, *337*, 1322-1325.
- [35] W. Liu, J. T. Groves, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6024-6027.

- [36] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.
- [37] (a) S. Liao, B. List, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2363-2367; (b) R. L. Oliveira, T. Nijholt, M. Shakeri, P. E. de Jongh, R. J. M. K. Gebbink, K. P. de Jong, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 5124-5133.
- [38] R. F. M. Elshaarawy, C. Janiak, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *75*, 31-42.
- [39] (a) M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315-5316; (b) D. J. Darensbourg, R. M. Mackiewicz, J. L. Rodgers, C. C. Fang, D. R. Billodeaux, J. H. Reibenspies, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6024-6034; (c) B. Subramaniam, A. S. Borovik, C. Johnson, S. Sharma, *KU*, Patent: PCT WO2006133354 A2, **2006**.
- [40] A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45.
- [41] V. V. Yanilkin, E. I. Strunskaya, N. V. Nastapova, N. I. Maksimyuk, Z. A. Bredikhina, D. R. Sharafutdinova, Z. A. Bredikhin, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2003**, *52*, 923-928.
- [42] S. E. Schaus, J. Brånalt, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403-405.
- [43] B. Wrackmeyer, *Chem. Unserer Zeit* **1994**, *28*, 309-320.
- [44] J. Wu, N. J. Lawrence, S. M. Sebt, *USF*, Patent: PCT WO2010011666 A2, **2010**.
- [45] P. Kapitán, T. Bach, *Synthesis* **2008**, *2008*, 1559-1564.
- [46] L. Hoffmann, W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 727-740.
- [47] E. K. Raja, S. O. Nilsson Lill, D. A. Klumpp, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8141-8143.
- [48] R. J. P. Corriu, B. Geng, J. J. E. Moreau, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1443-1448.
- [49] J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508-524.
- [50] A. Fecher, H. Fretz, K. Hilpert, M. Riederer, *Acetilon Pharmaceuticals Ltd.*, Patent: PCT EP1725553 A1, **2006**.
- [51] C. L. Diedrich, D. Haase, W. Saak, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 1811-1816.
- [52] C. M. Marson, U. Grabowska, T. Walsgrove, D. S. Eggleston, P. W. Baures, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 284-290.
- [53] P. Shanmugam, R. Palaniappan, *Z. Naturforsch.* **1973**, *28 b*, 196-199.
- [54] L. Knorr, *Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *236*, 69-115.
- [55] (a) A. G. Lai, S. A. Mehta, H. K. Patel, S. Bhagwat, *Ambit Biosciences Corporation*, Patent: PCT WO2006110918 A1, **2006**; (b) C. Deshmukh, *J. Indian Chem. Soc.* **1991**, *68*, 573-574.
- [56] E. M. Brun, S. Gil, R. Mestres, M. Parra, *Synthesis* **2000**, *2000*, 273-280.
- [57] K. A. B. Austin, E. Herdtweck, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8416-8419.

- [58] A. D. Sercel, J. P. Sanchez, H. D. Hollis Showalter, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4199-4208.
- [59] R. I. Higuchi, J. P. Edwards, T. R. Caferro, J. D. Ringgenberg, J. W. Kong, L. G. Hamann, K. L. Arienti, K. B. Marschke, R. L. Davis, L. J. Farmer, T. K. Jones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1335-1340.
- [60] D. E. Lenhart, *Dissertation*, Technische Universität München, **2015**.
- [61] Z. Karatas, *Masterarbeit*, Technische Universität München, **2014**.
- [62] F. Zhong, *Post-Doc Report*, Technische Universität München **2015**.
- [63] R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683-1686.
- [64] T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844.
- [65] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [66] (a) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510; (b) C. Kleeberg, L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5350-5354.
- [67] H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995-1997.
- [68] J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868-12869.
- [69] C. N. Iverson, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696-7697.
- [70] J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, M. R. Smith, *Science* **2002**, *295*, 305-308.
- [71] T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390-391.
- [72] T. Ishiyama, J. Takagi, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056-3058.
- [73] (a) T. Ishiyama, Y. Nobuta, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Chem. Commun.* **2003**, 2924-2925; (b) T. Ishiyama, J. Takagi, Y. Yonekawa, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1103-1106.
- [74] I. A. I. Mkhaldid, D. N. Coventry, D. Albesa-Jove, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. N. Perutz, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 489-491.
- [75] (a) T. M. Boller, J. M. Murphy, M. Hapke, T. Ishiyama, N. Miyaura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263-14278; (b) H. Tamura, H. Yamazaki, H. Sato, S. Sakaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16114-16126.
- [76] T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7534-7535.
- [77] R. Bisht, B. Chattopadhyay, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 84-87.
- [78] Y. Kuninobu, H. Ida, M. Nishi, M. Kanai, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 712-717.
- [79] A. Böhm, T. Bach, *Synlett* **2016**, *27*, 1056-1060.

- [80] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596-2619.
- [81] O. Diels, K. Alder, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 2081-2087.
- [82] A. J. Birch, *J. Chem. Soc.* **1944**, 430-436.
- [83] C. Harries, *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *343*, 311-344.
- [84] J. Frost, *Post-Doc Report*, Technische Universität München, **2014**.
- [85] (a) G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330; (b) G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57.
- [86] (a) D. Seyferth, R. S. Marmor, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2493-2496; (b) D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Hilbert, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1379-1386.
- [87] (a) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837-1845; (b) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997-4998.
- [88] A. Boulay, C. Deraeve, L. Vander Elst, N. Leygue, O. Maury, S. Laurent, R. N. Muller, B. Mestre-Voegtlé, C. Picard, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 1414-1425.
- [89] F. Voss, F. Vogt, E. Herdtweck, T. Bach, *Synthesis* **2011**, 961-971.
- [90] A. M. Lilio, K. A. Grice, C. P. Kubiak, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 4016-4023.
- [91] D. Xiao, X. Xu, X. Liu, Y. Hu, H. Yu, Z. Liu, Y. Peng, Y. Sun, H. Luo, F. Kong, *CTTO; Centaurus Biopharma Co Ltd; Lianyungang Runzhong Pharmaceutical Co Ltd*, Patent: EP2952510 A4, **2017**.
- [92] H. J. Davis, G. R. Genov, R. J. Phipps, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13351-13355.
- [93] D. C. Harrowven, K. J. Stenning, S. Whiting, T. Thompson, R. Walton, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4882-4885.
- [94] M. Gicquel, *Post-Doc Report*, Technische Universität München, **2017**.
- [95] H. R. Howard, R. Sarges, T. W. Siegel, T. A. Beyer, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 779-789.
- [96] G. King, S. J. Higgins, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 825-826.
- [97] S. M. Preshlock, B. Ghaffari, P. E. Maligres, S. W. Krska, R. E. Maleczka, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7572-7582.
- [98] I. I. B. A. Vanchura, S. M. Preshlock, P. C. Roosen, V. A. Kallepalli, R. J. Staples, J. R. E. Maleczka, D. A. Singleton, I. I. I. M. R. Smith, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7724-7726.
- [99] R. E. Maleczka, F. Shi, D. Holmes, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7792-7793.
- [100] L. Pasteur, *C. R. Seances Acad. Sci.* **1858**, *46*, 615-618.
- [101] E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974-4001.

- [102] (a) B.-L. Lei, C.-H. Ding, X.-F. Yang, X.-L. Wan, X.-L. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18250-18251; (b) X. L. Hou, B. H. Zheng, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1789-1791.
- [103] K.-J. Xiao, L. Chu, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2856-2860.
- [104] (a) L. Chu, K.-J. Xiao, J.-Q. Yu, *Science* **2014**, *346*, 451-455; (b) D.-W. Gao, Q. Gu, S.-L. You, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2741-2745.
- [105] D. Kong, S. Han, R. Wang, M. Li, G. Zi, G. Hou, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4558-4564.
- [106] H. Kurouchi, K. Kawamoto, H. Sugimoto, S. Nakamura, Y. Otani, T. Ohwada, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9313-9328.
- [107] J. Aebi, K. Amrein, W. Chen, B. Hornsperger, B. Kuhn, Y. Liu, H. P. Maerki, A. V. Mayweg, P. Mohr, X. Tan, *F. Hoffmann-La Roche Ag*, Patent: EP2785695 A1, **2014**.
- [108] N. Briet, M. H. Brookes, R. J. Davenport, F. C. A. Galvin, P. J. Gilbert, S. R. Mack, V. Sabin, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5761-5766.
- [109] N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449-6457.
- [110] M. Bertolotti, E. Brenna, M. Crotti, F. G. Gatti, D. Monti, F. Parmeggiani, S. Santangelo, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 577-583.
- [111] C.-Y. Huang, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5638-5641.
- [112] K. F. Schmidt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, *57*, 704-706.
- [113] S. J. Gerner, A. K. T. Titilola, V. Poljak, G. Friberg, L. Teuber, *Nuevolution A/S*, Patent: PCT WO2016016316 A1, **2016**.
- [114] J. Takagi, K. Sato, J. F. Hartwig, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5649-5651.
- [115] C. W. Liskey, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12422-12425.
- [116] H. J. Davis, M. T. Mihai, R. J. Phipps, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12759-12762.
- [117] H. Chen, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3391-3393.
- [118] I. A. I. Mkhalid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890-931.
- [119] J. D. Lawrence, M. Takahashi, C. Bae, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15334-15335.
- [120] C. W. Liskey, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3375-3378.
- [121] K. Mertins, A. Zapf, M. Beller, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2004**, *207*, 21-25.
- [122] T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *Organometallics* **2008**, *27*, 6013-6019.
- [123] Q. Li, C. W. Liskey, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8755-8765.
- [124] S. Murahashi, S. Sasao, E. Saito, T. Naota, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2521-2523.
- [125] S.-L. Shi, X.-F. Wei, Y. Shimizu, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17019-17022.

- [126] (a) J. Cubillos, S. Vásquez, C. Montes de Correa, *Appl. Catal. A: Gen.* **2010**, *373*, 57-65; (b) V. D. Chaube, S. Shylesh, A. P. Singh, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2005**, *241*, 79-87; (c) F.-X. Chen, B. Qin, X. Feng, G. Zhang, Y. Jiang, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10449-10460.
- [127] (a) R. Tan, D. Yin, N. Yu, L. Tao, Z. Fu, D. Yin, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *259*, 125-132; (b) R. Tan, D. Yin, N. Yu, Y. Jin, H. Zhao, D. Yin, *J. Catal.* **2008**, *255*, 287-295; (c) T. C. O. Mac Leod, D. F. C. Guedes, M. R. Lelo, R. A. Rocha, B. L. Caetano, K. J. Ciuffi, M. D. Assis, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *259*, 319-327.
- [128] (a) R. F. M. Elshaarawy, C. Janiak, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *75*, 31-42; (b) K. P. Bryliakov, E. P. Talsi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5228-5230.
- [129] W.-H. Leung, E. Y. Y. Chan, E. K. F. Chow, I. D. Williams, S.-M. Peng, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 1229-1236.
- [130] F. Isnard, M. Lamberti, L. Lettieri, I. D'Auria, K. Press, R. Troiano, M. Mazzeo, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 16001-16010.
- [131] A. M. Garcia, V. Moreno, S. X. Delgado, A. E. Ramírez, L. A. Vargas, M. Á. Vicente, A. Gil, L. A. Galeano, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2016**, *416*, 10-19.
- [132] U. Lerch, E. Granzer, *Hoechst Aktiengesellschaft*, Patent: US3961062 A, **1976**.
- [133] L. J. Twyman, A. Ellis, P. J. Gittins, *Macromolecules* **2011**, *44*, 6365-6369.
- [134] H. Nagamiya, M. Yoshida, M. Seto, S. Marui, T. Oda, Y. Ishichi, H. Suzuki, T. Kusumoto, T. Yogo, C. Y. Rhim, *Takeda Pharmaceutical Company Limited*, Patent: PCT EP2818473 A1, **2014**.
- [135] D. R. van Staveren, S. Mundwiler, U. Hoffmanns, J. K. Pak, B. Spingler, N. Metzler-Nolte, R. Alberto, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2593-2603.
- [136] G. L. Milligan, C. J. Mossman, J. Aube, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10449-10459.
- [137] C. Nguyen, G. F. Ruda, A. Schipani, G. Kasinathan, I. Leal, A. Musso-Buendia, M. Kaiser, R. Brun, L. M. Ruiz-Pérez, B.-L. Sahlberg, N. G. Johansson, D. González-Pacanowska, I. H. Gilbert, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4183-4195.
- [138] D. K. Winter, A. Drouin, J. Lessard, C. Spino, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2610-2618.
- [139] C. Grohmann, H. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 656-659.