

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf



Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie

Inaugural-Dissertation

Strukturelle Diversität durch

Multikomponentensynthesen auf Basis der

Heck-Reaktion

Zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Vorgelegt von

Jesco Björn Reinhart Panther

aus Lich in Hessen

Düsseldorf, Mai 2015

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller

Korreferent: Dr. Klaus Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2015

Die hier vorgelegte Arbeit habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, 20.05.2015

(Jesco Björn Reinhart Panther)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2010 bis Mai 2015 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Leitung von Prof. Dr. Thomas J. J. Müller angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert oder durch Vorträge und Poster bei wissenschaftlichen Tagungen präsentiert:

Publikationen

1) A novel consecutive three-component *Heck*-isomerization-*Wittig* sequence by way of *in situ* generated aldehydes, J. Panther, A. Röhrich, T. J. J. Müller, *ARKIVOC* **2012**, (iii), 297-311.

Mündliche Präsentation

1) The *Heck* Reaction as An Entry to Multi-Component Reactions, J. Panther, T. J. J. Müller, *12th Ferrocene Colloquium*, 17.-19.02.2014, Innsbruck.

Poster Präsentationen

1) An Uncommon, Rapid, and Efficient *Heck* Reaction with C3 Fragments opening One-Pot Accesses to Heterocycles, J. Panther, J. Rechmann, T. J. J. Müller, *Heidelberg Forum of Molecular Catalysis (HFMC)*, 28.06.2013, Heidelberg.

2) A novel consecutive three-component *Heck-Wittig* sequence by way of *in situ* generated aldehydes, J. Panther, A. Röhrich, T. J. J. Müller, *ORCHEM* 24.-26.09.2012, Weimar.

Danksagung

Die Anfertigung einer Dissertation kann niemals ohne die Unterstützung anderer gelingen. Zuerst denkt man hier zurecht an die Hilfe durch den Doktorvater oder die helfende Hand des Laborkollegens. Ein wesentlicher Faktor, so habe ich die Erfahrung gemacht, ist die kontinuierliche Unterstützung eines Arbeitskreises, der als Team zusammenarbeitet. Die täglichen kleinen Hilfen, die entweder jederzeit gerne gewährt oder abgeschlagen werden, geben letztendlich den Ausschlag, ob eine Dissertation in engem Rahmen bleibt, sich im Sichtfeld des einzelnen Forschers bewegt und irgendwann an ihre Grenzen stößt. Oder aber sich durch Diskussion, Anstöße, Kritik und gegenseitiges Interesse entwickelt, Möglichkeiten wahrgenommen werden und Freude an Kreativem und Neuem entsteht.

Ich habe das große Glück genossen, in allen voran genannten Punkten nur das Beste erlebt zu haben. Viele Ideen zu meiner Dissertation sind in der Diskussion mit Kollegen entstanden, oft konnte ich Hürden durch Anregung von außen überwinden. Ich habe stets Hilfe durch andere erfahren, egal ob diese einen Kollegen fünf Minuten oder einen Tag in Anspruch genommen haben. Zu allem Überfluss habe ich während meiner Promotionszeit Menschen getroffen, die meine Freunde geworden sind.

Danke, dass ich auf meine Promotionszeit als eine Zeit voller Freude und Liebe zur Chemie zurückblicken darf. Ich hoffe, ich konnte ebenso viel an Hilfe und Freundschaft zurückgeben.

Unmöglich wäre diese Promotion ohne meinen geschätzten Doktorvater Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller* gewesen. Durch die Anfertigung meiner Bachelor- und Masterarbeit in seinem Arbeitskreis habe ich schon vor Beginn dieser Dissertation die Kunst der Organischen Chemie erlernen dürfen. In dieser Zeit wurde das Interesse vertieft und die Grundlagen für den Erfolg dieser Arbeit gelegt. In der darauffolgenden Promotionszeit stellte er mir hervorragende Arbeitsbedingungen zur Verfügung und betraute mich mit einem hochinteressanten und vielseitigen Promotionsthema. Ich hatte stets die Freiheit, meine Kreativität auszuleben und meine Interessen zu verfolgen, konnte mir aber ebenso der Hilfe, Erfahrung und Unterstützung meines Doktorvaters sicher sein. Ich danke ihm für das in mich gesetzte Vertrauen und die gute Betreuung.

Ich danke den ehemaligen und aktuellen Doktoranden, Master- und Bachelorstudenten der Arbeitsgruppe *Müller* für die gute Arbeitsatmosphäre. Mein besonderer Dank gilt meiner Verlobten Dr. *Charlotte Gers*, die in der zurückliegenden Promotionszeit immer für mich da war. Ich danke meinem Laborpartner Tobias Glissmann für die geteilte Begeisterung an der Laborarbeit und die Gewissheit, in frustrierenden Momenten nicht alleine zu sein. Ich danke

Dr. Christina Boersch und *Melanie Denißen* für all die wertvollen Gespräche, die meine Arbeit gestützt haben.

Mit ihren Bachelorarbeiten haben B. Sc. *Adalbert Röhrich* und M. Sc. *Julian Rechmann* und mit ihrem Forschungspraktikum *Pauline Ozog* meine eigenen Forschungen um viele wertvolle Erkenntnisse ergänzt. Ich konnte ebenso von ihnen wie sie von mir lernen. Ich danke ihnen für die gute Zusammenarbeit.

Ich danke außerdem dem wissenschaftlichen und technischen Personal der Arbeitsgruppe *Müller*. Zu besonderem Dank fühle ich mich *Anja Beineke*, Dr. *Stefan Beutner*, Dr. *Bernhard Mayer* und *Heidi Webers* verpflichtet, die mir jederzeit hilfsbereit zur Seite standen. Für die Aufnahme von zahlreichen Spektren gilt mein Dank allen beteiligten Mitarbeitern.

Ich bedanke mich bei meiner lieben Familie und meinen lieben Freunden, die mich während der Promotionszeit sehr unterstützt haben. Insbesondere meiner Mutter *Petra Panther* und meiner Tante *Rosemarie Panther* bin ich zu tiefstem Dank verpflichtet.

Der höchste Lohn für unsere Bemühungen ist nicht das, was wir dafür bekommen, sondern das, was wir dadurch werden.

John Ruskin

Darin besteht das Wesen der Wissenschaft. Zuerst denkt man an etwas, das wahr sein könnte. Dann sieht man nach, ob es der Fall ist und im Allgemeinen ist es nicht der Fall.

Bertrand Russell

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	I
2	Zusammenfassung.....	1
3	Abstract.....	7
4	Einleitung und Zielsetzung	13
5	Allgemeiner Teil	18
5.1	Die <i>Heck</i> -Reaktion	18
5.1.1	Allgemeines	18
5.1.2	Abgangsgruppen.....	21
5.1.3	Alkene	22
5.1.4	(Prä)Katalysatoren, Liganden und Katalysatorsysteme	24
5.1.5	Lösungsmittel, Basen und Additive.....	27
5.1.6	Einfache Katalysatorsysteme	29
5.1.7	Komplexe ligandengestützte Katalysatorsysteme.....	31
5.1.8	Katalyse unter Bindungsmigration	34
5.1.9	Kupplung von Allylalkoholen.....	36
5.2	Mikrowellengestützte Synthese	39
5.3	Mikrowellengestützte <i>Heck</i> -Reaktionen.....	43
5.4	Multikomponentenreaktionen	46
5.5	Die <i>Heck</i> -Reaktion in Multikomponentenprozessen.....	48
5.6	Die <i>Heck</i> -Reaktion mit Allylalkoholen	52
5.6.1	Literaturübersicht zur Synthese von 3-Arylpropanalen	52

5.6.2	Entwicklung des ligandenfreien Katalysatorsystems.....	54
5.6.3	Entwicklung des ligandengestützten Katalysatorsystems	58
5.6.4	Abschließende Betrachtung der Synthese von 3-Phenylpropanal 3	70
5.7	Die <i>Heck-Wittig</i> -Sequenz	72
5.7.1	Literaturübersicht zur <i>Wittig</i> -Olefinierung.....	72
5.7.2	Entwicklung der <i>Heck-Wittig</i> -Sequenz ¹³⁷	77
5.7.3	Spektroskopische Charakterisierung der Arylpentenoate 4	87
5.7.4	Abschließende Betrachtung der Synthese der Arylpentenoate 4	90
5.8	Die <i>Heck-Fischer</i> -Sequenz.....	92
5.8.1	Literaturübersicht zur Synthese von Indolen.....	92
5.8.2	Entwicklung der <i>Heck-Fischer</i> -Sequenz.....	100
5.8.3	Katalysatorscreening zur Optimierung der Indolsynthese	106
5.8.4	Optimierung der Indolsynthese mit T ₃ P®	110
5.8.5	Optimierung der Indolsynthese mit Amberlyst®	114
5.8.6	Etablierung der <i>Heck-Fischer</i> -Sequenz mit neuen Bedingungen.....	116
5.8.7	Thermische Cyclisierung zum Indol.....	122
5.8.8	<i>N</i> -Alkylierung im Ein-Topf-Verfahren	129
5.8.9	Synthese der Indole 7	132
5.8.10	Spektroskopische Charakterisierung der Indole 7	141
5.8.11	Abschließende Betrachtung der Synthese der Indole 7	143
5.9	Die <i>Heck</i> -Reaktion mit Acroleinen	145
5.9.1	Literaturübersicht zur Synthese von 3-Arylpropenal	145
5.9.2	Optimierung der <i>Heck</i> -Reaktion mit Acroleinen	150

5.9.3	Synthese der substituierten Enale und Enone 10	153
5.9.4	Spektroskopische Charakterisierung der Enale und Enone 10	158
5.9.5	Chinolinsynthese ausgehend von Enalen und Enonen	161
5.9.6	Pyrazolsynthese ausgehend von Enalen und Enonen	166
5.9.7	Abschließende Betrachtung der Synthese der Enale und Enone 10 , Chinoline 11 und Pyrazole 12	168
6	Schlussfolgerung und Ausblick	171
7	Experimenteller Teil	175
7.1	Angaben zu allgemeinen Versuchsbedingungen und Analytik	175
7.2	Optimierung der <i>Heck</i> -Reaktion mit Allylkohlen	178
7.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Optimierung der mikrowellengestützten und konduktiven <i>Heck</i> -Reaktion des ligandenfreien Katalysatorsystems	178
7.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zum GC-gestützten Ligandenscreening.	181
7.2.3	Spektroskopische Daten	182
7.3	<i>Heck-Wittig</i> -Sequenz	184
7.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten zur Synthese der Arylpent-2-enoate 4	184
7.3.1	Spektroskopische Daten	187
7.4	<i>Heck-Fischer</i> -Sequenz	204
7.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Konzeption der <i>Fischer</i> -Indolsynthese ...	204
7.4.1	Spektroskopische Daten	205
7.4.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift für das Säurekatalysatorscreening der <i>Fischer</i> - Indolsynthese unter konduktivem Energieeintrag.	206
7.4.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift für das Säurekatalysatorscreening der <i>Fischer</i> - Indolsynthese unter dielektrischem Energieeintrag	209

7.4.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der <i>Fischer</i> -Indolsynthese mit T ₃ P® unter konduktivem Energieeintrag.	211
7.4.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der <i>Fischer</i> -Indolsynthese mit T ₃ P® unter dielektrischem Energieeintrag.	213
7.4.6	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der <i>Fischer</i> -Indolsynthese mit Amberlyst® 15 unter konduktivem Energieeintrag.	217
7.4.7	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der <i>Fischer</i> -Indolsynthese mit Amberlyst® 15 unter dielektrischem Energieeintrag.	219
7.4.8	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die <i>Heck-Fischer</i> Sequenz mit den optimierten Bedingungen.....	220
7.4.9	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der aminbasenfreien <i>Heck</i> -Reaktion.....	222
7.4.10	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der aminbasenfreien <i>Heck-Fischer</i> -Sequenz.	224
7.4.11	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die thermische Cyclisierung zum Indol.....	225
7.4.12	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Anpassung der <i>Heck</i> -Reaktion an die thermische Indolisierung.....	226
7.4.13	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der thermischen <i>Fischer</i> -Stufe in der <i>Heck-Fischer</i> -Sequenz.	228
7.4.14	Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten zur Synthese der Indole 7	230
7.4.15	Spektroskopische Daten	235
7.4.16	Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten für die Synthese der Indole 7 <i>via Heck-Fischer</i> -Sequenz mit anschließender <i>N</i> -Alkylierung	250
7.4.17	Spektroskopische Daten	253
7.5	<i>Heck</i> -Reaktion mit Acroleinen	258

7.5.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der <i>Heck</i> -Reaktion mit Acroleinen	258
7.5.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone 10	262
7.5.3	Spektroskopische Daten der 3-Arylenale und 3-Arylenone 10	266
7.5.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten zur Synthese der Chinoline 11	283
7.5.5	Spektroskopische Daten	285
7.5.6	Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten zur Synthese der Pyrrole 12	287
7.5.7	Spektroskopische Daten	288
8	Anhang	290
8.1	Gaschromatographische Methoden	290
8.1.1	Qualitative Bestimmung des Umsatzes des Ligandenscreenings mittels Gaschromatographie	290
8.1.2	Quantitative Bestimmung der Ausbeute des Ligandenscreenings mittels Gaschromatographie	291
8.1.3	Quantitative Bestimmung der Ausbeuten der Optimierungsreihen der Indolsynthesen mittels Gaschromatographie	293
8.1.4	Quantitative Bestimmung der Ausbeute der Optimierung der <i>Heck</i> -Kupplung mit Acroleinen	295
9	Molekülverzeichnis	297
10	Literaturverzeichnis	307

1 Abkürzungsverzeichnis

Alk	Alkyl (Substituent)
aq.	wässrige Lösung
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
Bn	Benzyl (Substituent)
Boc	^t Butoxycarbonyl (Schutzgruppe)
Bu	Butyl (Substituent)
C	Kohlenstoff
cal	Kalorie (Einheit)
d	Tag (Einheit)
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
(<i>E</i>)	entgegen (Konfiguration der Doppelbindung)
EA	Elementaranalyse
EE	Essigsäureethylester (Eluent für die Chromatographie)
EG	Ethylenglykol
EI	Elektronenstoßionisation
eq.	(engl.) equivalent
ESI	Elektronensprayionisation

1 Abkürzungsverzeichnis

Et	Ethyl (Substituent)
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
GC	Gaschromatograph/gaschromatographisch bestimmt
h	Stunde (Einheit)
Het	Hetero
Hex	Hexyl (Substituent)
HR-MS	hochauflösende Massenspektrometrie (engl. high resolution mass spectrometry)
Hz	Hertz (Einheit)
+/-I	positiver bzw. negativer induktiver Effekt
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante (in der NMR-Spektroskopie)
K	Kelvin (Einheit)
Kat	Katalysator
L	Ligand
LM	Lösungsmittel
+/-M	positiver bzw. negativer mesomerer Effekt
M	Molar (Einheit)
MCR	Multikomponentenreaktion (engl. multicomponent reaction)
Me	Methyl (Substituent)
m	Meter (Einheit)
milli	tausendstel

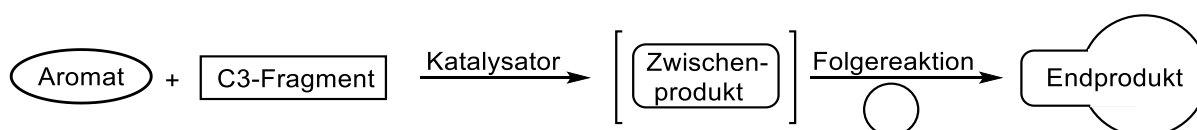
min	Minute (Einheit)
mol	Mol (Stoffmenge)
mol%	Molprozent
M	Metall
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowelle/Mikrowellenbestrahlung
<i>n</i> -	unverzweigtes Alkan bzw. unverzweigter Alkylrest (Präfix)
NHC	<i>N</i> -Heterocyclisches Carben
n. i.	nicht isoliert
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	Kernspinresonanz (engl. nuclear magnetic resonance)
MVK	Methylvinylketon
PG	Schutzgruppe (engl. protection group)
Ph	Phenyl (Substituent)
PPA	Polyphosphorsäure (engl. polyphosphoric acid)
PPSE	Polyphosphorsäuretrimethylsilylester (engl. polyphosphoric acid trimethylsilyl ester)
PTC	Phasentransferkatalysator (engl. phase transfer catalyst)
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
quat	quartär (engl. quaternary)
R	Rest
Rkt.	Reaktion

1 Abkürzungsverzeichnis

RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
<i>t</i>	Zeit
<i>T</i>	Temperatur
^t -Beispiel	<i>tert</i> , tertiär (Präfix)
TBACl	Tetrabutylammoniumchlorid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl (Schutzgruppe); in der NMR-Spektroskopie: Tetramethylsilan
UV	ultraviolett
VIS	sichtbares Licht (engl. visible light)
X	Heteroatom
(Z)	zusammen (Konfiguration der Doppelbindung)

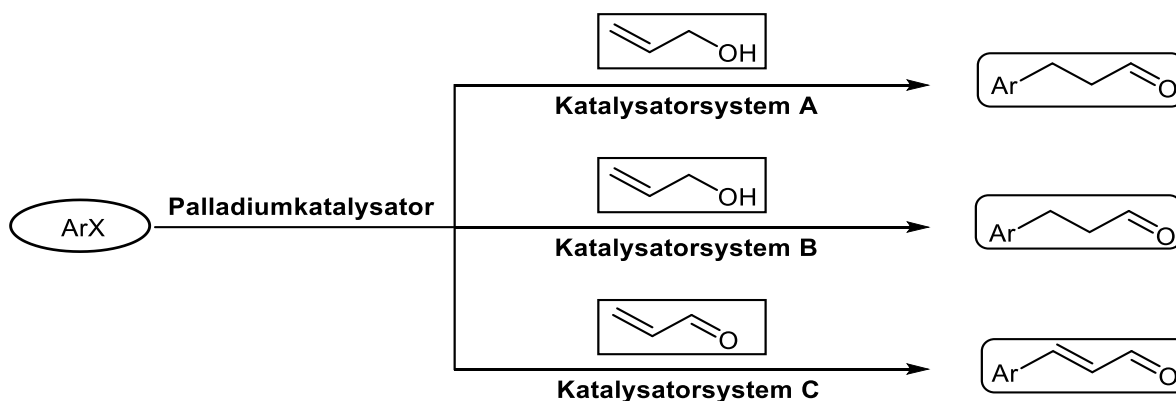
2 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der katalytischen Synthese von Carbonylverbindungen unter Knüpfung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und deren *in situ* Umsetzung zu komplexeren Verbindungen. Hierzu wurden C3-Fragmente mit Arylhalogeniden in einer *Heck*-Reaktion palladiumkatalysiert gekuppelt und danach im Ein-Topf-Verfahren mittels verschiedener Reaktionstypen weiter umgesetzt (Schema 1).



Schema 1: Konzeptionelle Darstellung des Synthesewegs.

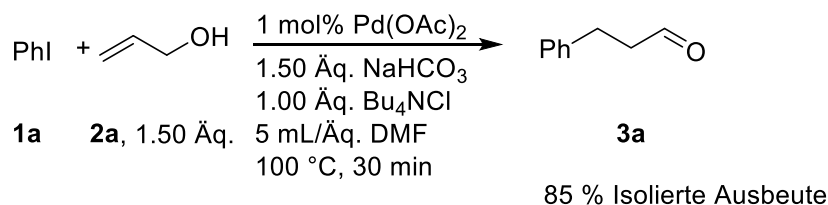
Die als C3-Fragmente eingesetzten Allylalkohole **2** lieferten hierbei nach der Kupplung mit einem halogenierten Aromaten durch Bindungsmigration einen Aldehyd, die eingesetzten Acroleine **9** das entsprechend substituierte Enon oder Enal als Produkt. Es wurden für die Kupplung der Allylalkohole zwei unterschiedliche Katalysatorsysteme entwickelt, ein weiteres für die Kupplung der Acroleine. Eine Übersicht ist in Schema 2 dargestellt.



Schema 2: Übersicht der Katalysatorsysteme zur Kupplung von C3-Fragmenten.

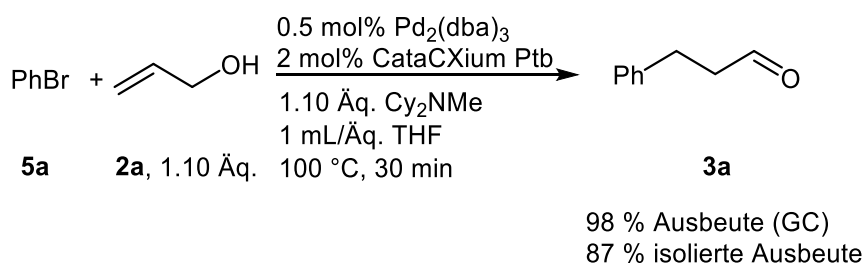
Durch eine Optimierung bereits vorhandener Methoden im Falle des Katalysatorsystems A und neuartiger Liganden- und Phasentransfersysteme im Falle der Katalysatorsysteme B und C wurden effiziente Reaktionsbedingungen gefunden, die die gewünschten Produkte **3** und **10** in hervorragenden Ausbeuten liefern.

Schema 3 zeigt die entwickelten Reaktionsbedingungen des Katalysatorsystems A, basierend auf dem Protokoll nach *Jeffery*²⁹. Durch eigene Untersuchungen konnte die Reaktionszeit von 24 h auf 30 min gesenkt und dabei die Ausbeute gesteigert werden.



Schema 3: Optimierte Bedingungen für die *Heck*-Reaktion mit Allylalkohol **2a** (Katalysatorsystem A).

Für Anschlussreaktionen mit variierten Anforderungen an die Reaktionsbedingungen wurde eine ligandengestützte *Heck*-Reaktion entwickelt. Durch ein Ligandenscreening konnte CataCXium PtB (Abbildung 1) als hocheffizienter Ligand für die *Heck*-Reaktion mit Allylalkohol **2a** identifiziert werden (Schema 4).



Schema 4: Optimierte ligandengestützte Synthese von Aldehyd **3a** aus Allylalkohol **2a** (Katalysatorsystem B).

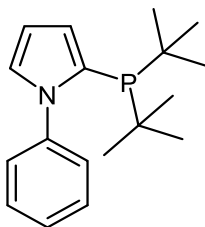
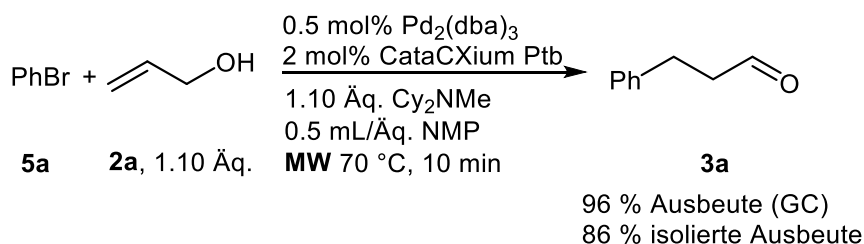


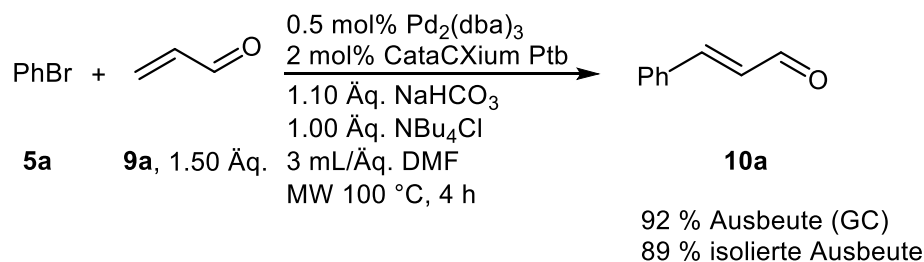
Abbildung 1: CataCXium PtB.

Die gezeigte Reaktion liefert in kurzer Zeit hervorragende Ausbeuten. Basierend auf diesen Bedingungen wurde zusätzlich eine mikrowellengestützte Variante entwickelt (Schema 5). Durch den dielektrischen Energieeintrag liefert die Reaktion das Produkt **3a** in vergleichbaren Ausbeuten, ist dabei aber milder und kürzer.



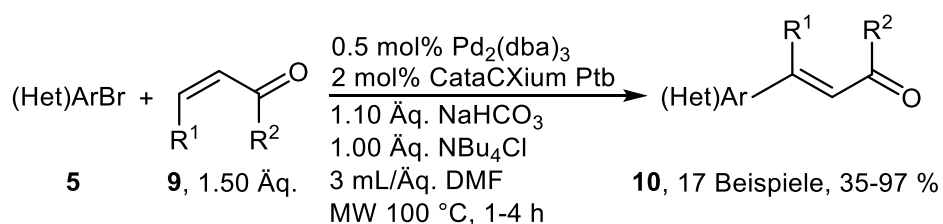
Schema 5: Mikrowellengestützte Synthese von Carbonylverbindung **3a** aus Allylalkohol **2a**,
(basierend auf Katalysatorsystem B).

Analog zu den Katalysatorsystemen A und B für die Kupplung der Allylalkohole **2** wurde zur Kupplung von Acroleinen **9** das Katalysatorsystem C entwickelt und optimiert. Hierbei konnte das gekuppelte Produkt **10** selektiv und in hohen Ausbeuten erhalten werden. Auch hier konnte durch Energieeintrag mittels Mikrowellenstrahlung die Reaktion effizienter gestaltet und die Ausbeute erhöht werden.



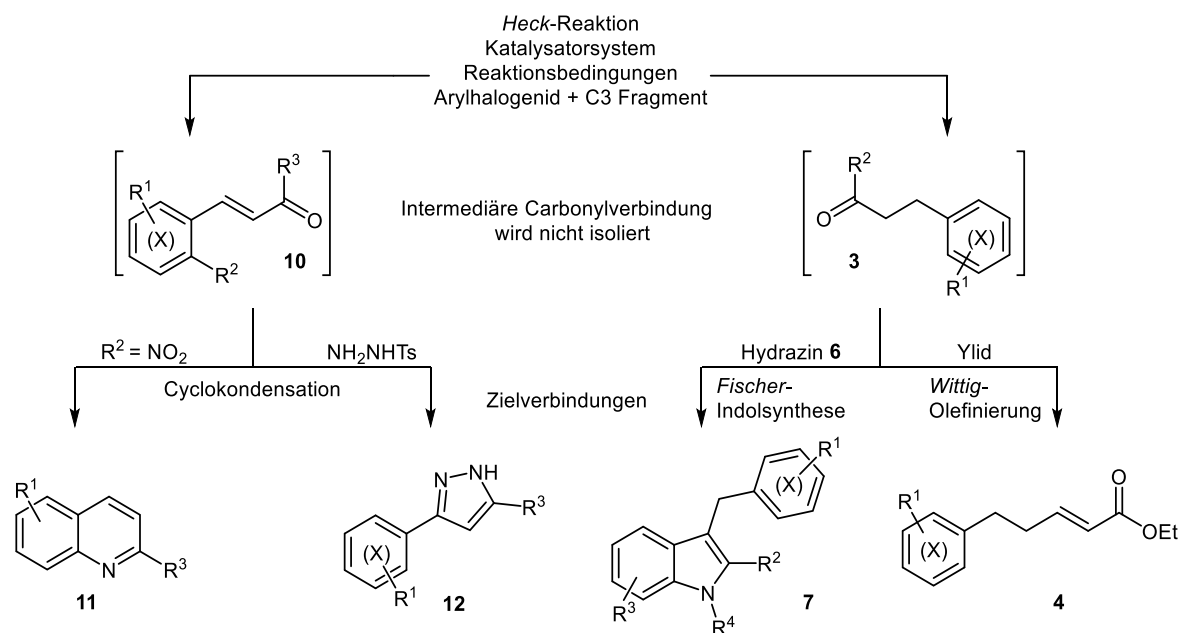
Schema 6: Optimierte Synthese der Carbonylverbindung **10a** (Katalysatorsystem C).

Die in Schema 6 dargestellten Bedingungen erlauben es, Arylbromide **5** mit Acroleinen **9** mild und effizient zu kuppeln. Durch den Einsatz von Liganden unter Phasentransferbedingungen konnte eine milde und zügige Synthese von Enal- Enonderivaten ermöglicht werden. Von besonderer Bedeutung ist, dass im Gegensatz zu literaturbekannten Synthesen die direkte Kupplung von diversen Acroleinen und einer Anzahl von Heteroarylbromiden möglich ist und keine Nebenprodukte entstehen. Mit den gefundenen Bedingungen wurden 17 Beispielverbindungen der substituierten Enone bzw. Enale **10** in Ausbeuten von 35-97 % synthetisiert (Schema 7).



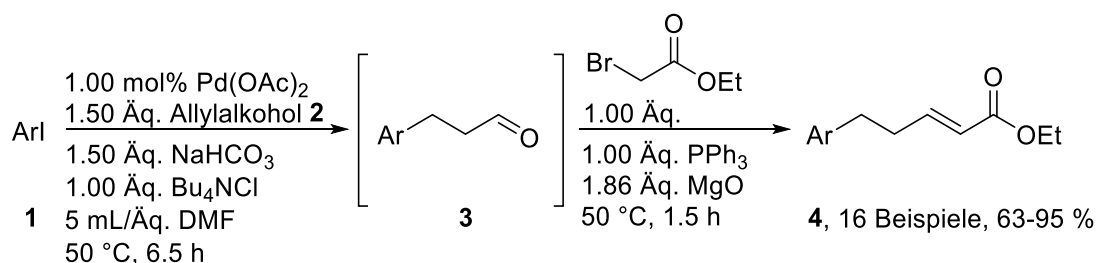
Schema 7: Synthese der substituierten Enone und Enale **10**.

Auf den dargestellten Katalysatorsystemen A, B und C konnten verschiedene Konsekutivreaktionen im Sinne eines Ein-Topf-Prozesses erfolgreich etabliert werden. Dabei wurde zuerst die *Heck*-Reaktion mit dem entsprechenden C3-Fragment durchgeführt. Nach Kupplung zum gewünschten Intermediat wurden dem Reaktionsansatz weitere Edukte zur Bildung komplexerer Strukturen hinzugefügt und die Synthese zur gewünschten Zielstruktur vervollständigt. In Schema 8 ist das auf den Kupplungsreaktionen basierende Synthesekonzept dargestellt.



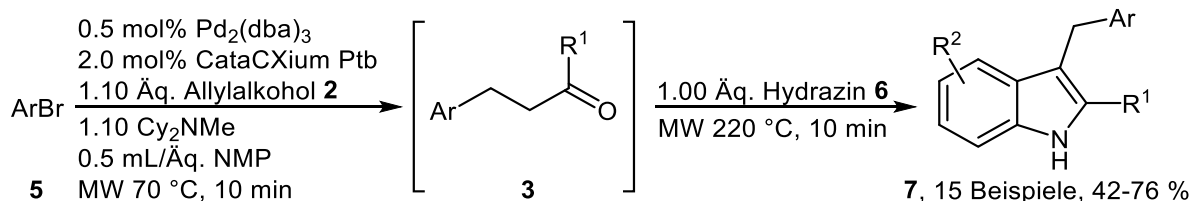
Schema 8: Synthesekonzepte der Ein-Topf-Reaktionen.

Mit dem Katalysatorsystem A konnte eine Ein-Topf-Synthese etabliert werden, die durch eine auf die *Heck*-Reaktion folgende *Wittig*-Reaktion die Funktionalisierung der iodierten Aromaten **1** mit α , β -ungesättigten Carbonsäureesterketten erlaubt.

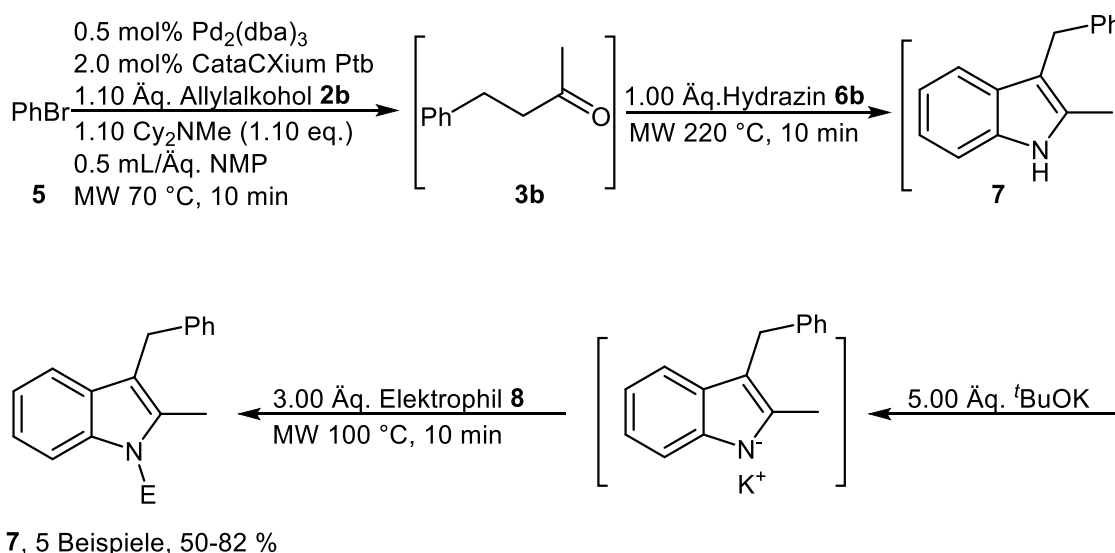
Schema 9: Dreikomponenten *Heck*-*Wittig*-Sequenz.

Die in Schema 9 dargestellte Dreikomponenten *Heck*-*Wittig*-Sequenz stellt eine schnelle und effiziente Methode dar, iodierte Aromaten im Ein-Topf-Verfahren zu funktionalisieren. Im ersten Schritt wird ein Aryliodid mit Allylalkohol gekuppelt, um den korrespondierenden Aldehyd zu erhalten. Nach Zugabe des Bromessigsäureesters und Triphenylphosphan bildet sich im selben Reaktionsgefäß das Phosphoniumsalz, welches durch Magnesiumoxid deprotoniert wird. Das resultierende Ylid reagiert glatt mit dem zuvor gebildeten Aldehyd in einer *Wittig*-Reaktion. Das gewünschte Produkt **4** kann nach Ende der vierstufigen Reaktion in nur einem Reinigungsschritt in guten bis hervorragenden Ausbeuten erhalten werden.

Auf dem Katalysatorsystem B basiert die Synthese des wichtigen Strukturmotivs der Indole. Die in Schema 10 dargestellte Dreikomponentenreaktion liefert im Ein-Topf-Verfahren Indole in extrem kurzer Zeit und in guten Ausbeuten.

Schema 10: Dreikomponenten *Heck-Fischer*-Sequenz.

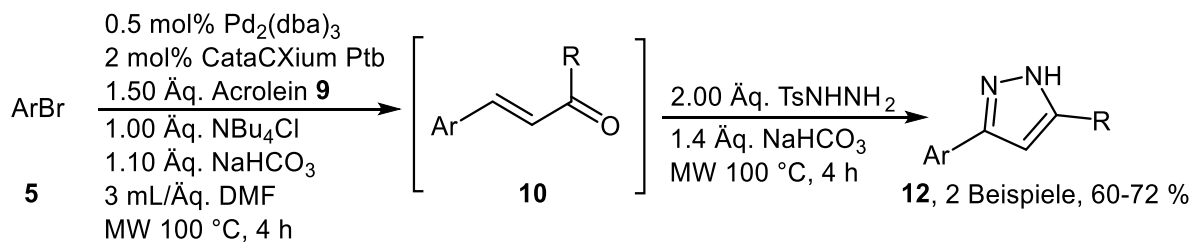
Im ersten Schritt wird die Carbonylkomponente durch die *Heck*-Reaktion erzeugt. Durch Zugabe eines Arylhydrazins **6** wird bei erhöhten Reaktionstemperaturen die Cyclisierung durchgeführt. Nach Ende der dreistufigen Reaktion wird das gewünschte Indol in nur einen Reinigungsschritt erhalten. Diese Reaktionssequenz konnte um einen weiteren, ebenfalls im selben Reaktionsgefäß stattfindenden, Alkylierungsschritt erweitert werden (Schema 11). So werden durch diese Vierkomponentenreaktion hochsubstituierte Indole in kurzer Zeit und in hohen Ausbeuten erhalten.

Schema 11: Vierkomponenten *Heck-Fischer*-Alkylierungs-Sequenz.

Die Synthese des freien Indols erfolgte hierbei analog zur Dreikomponenten-Indolsynthese in Schema 10. Im Anschluss an diese Sequenz wurde dem Reaktionsansatz ^tBuOK hinzugefügt. Das dadurch deprotonierte Indol konnte nun mit einem geeigneten Elektrophil abgefangen werden und lieferte das *N*-alkylierte Indol **7** in guten Ausbeuten.

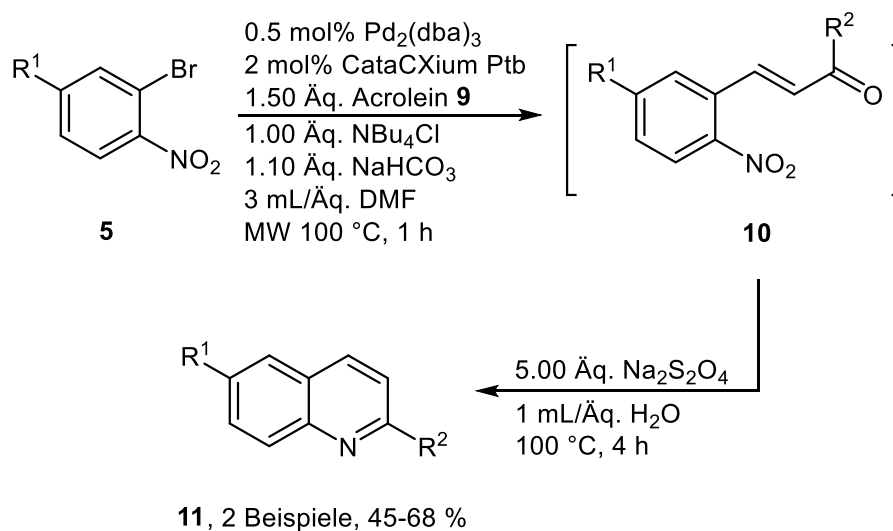
Ausgehend vom Katalysatorsystem C konnten zwei Ein-Topf-Sequenzen etabliert werden, die den Zugang zu den Pyrazolen **12** und den Chinolinen **11** ermöglichen.

Zur Synthese der Pyrazole **12** wird gemäß Schema 6 ein Arylbromid mit einem Acrolein gekuppelt. Danach wird dem Reaktionsgemisch Tosylhydrazid zugegeben. Nach erfolgter Cyclokondensation kann das gewünschte Pyrazol erhalten werden (Schema 12).



Schema 12: Dreikomponenten Ein-Topf-Pyrazolsynthese.

Ist das verwendete Arylbromid **5** ein *o*-Nitrobromaren, so kann nach *Heck*-Kupplung und nachfolgender Reduktion der Nitrogruppe das Intermediat **10** zum Chinolin **11** kondensiert werden (Schema 13).

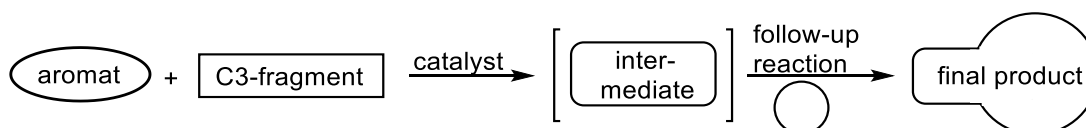


Schema 13: Zweikomponenten Ein-Topf-Chinolinsynthese.

Die eingesetzten *o*-Nitrobromarene **5** sind optimale Startmaterialien für die Synthesestrategie der Chinoline **11**, da durch den Elektronenzug der Nitrogruppe die *Heck*-Reaktion begünstigt wird. Die dargestellte Chinolinsynthese ist besonders interessant, da sie die relevante Strukturklasse der Chinoline aus den extrem preiswerten und gut verfügbaren Edukten **5** und **9** in einer Sequenz elegant aufbauen kann.

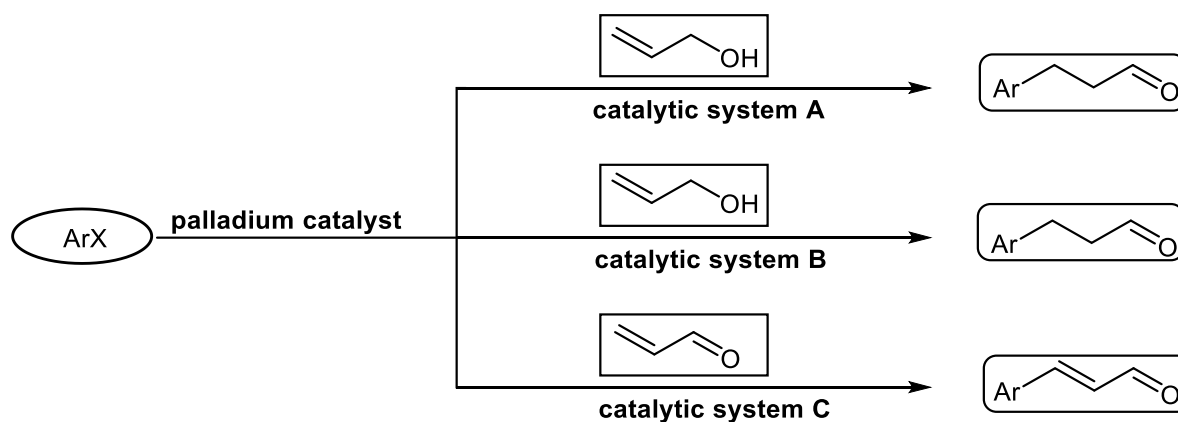
3 Abstract

The present work deals with the catalytic synthesis of carbonyl compounds under formation of a new carbon-carbon bond and the subsequent *in situ* transformation of the intermediate compounds into more complex structures. Therefore, C3-fragments were coupled with aryl halides *via* the palladium-catalyzed *Heck* reaction and subjected to subsequent reactions in a one pot fashion (Scheme 1).



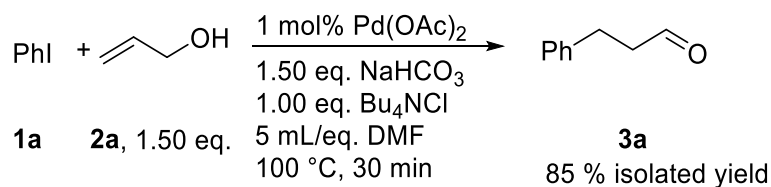
Scheme 1: Conceptual sketch of the synthetic pathway.

The allyl alcohols **2**, employed as C3-fragments, gave rise to the aldehyde *via* bond migration, the employed acroleins **9** the corresponding substituted enals or enones as product. For the coupling of allyl alcohols, two different catalytic systems were developed, a further one for the coupling of acroleins. An overview is given in scheme 2.



Scheme 2: General view of the catalytic system for the coupling of C3 fragments.

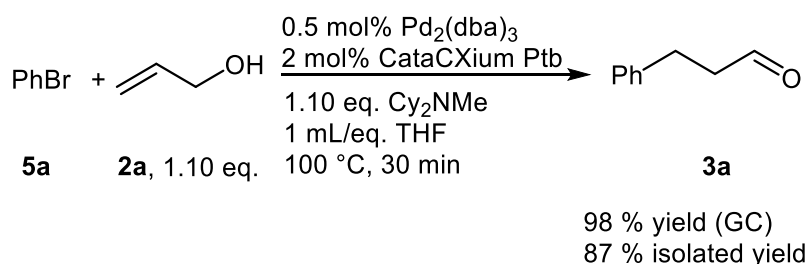
By an optimization of existing procedures in the case of catalytic system A, by novel introduced ligand- and phase transfer systems in case of the catalytic systems B and C, efficient reaction conditions were found to deliver the desired products **3** and **10** in high yields.



Scheme 3: Optimized conditions for the *Heck* reaction with allyl alcohol **2a** (catalytic system A).

Scheme 3 depicts the developed reaction conditions of catalytic system A, based on a protocol by *Jeffery*²⁹. In the course of my own studies, the reaction time could be decreased from 24 h to 30 min by simultaneously increasing of the yield.

For follow-up reactions with varying demands, a ligand based *Heck* reaction was developed. The ligand CataCXium PtB (Figure 1) could be identified as highly active for the *Heck* coupling of allylic alcohols **2** by a screening. Scheme 4 presents the conditions of the catalytic system B.



Scheme 4: Optimized ligand promoted synthesis of aldehyde **3a** from allyl alcohol **2a** (Catalytic system B).

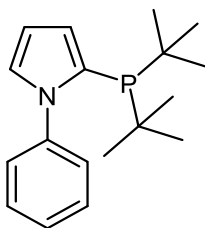
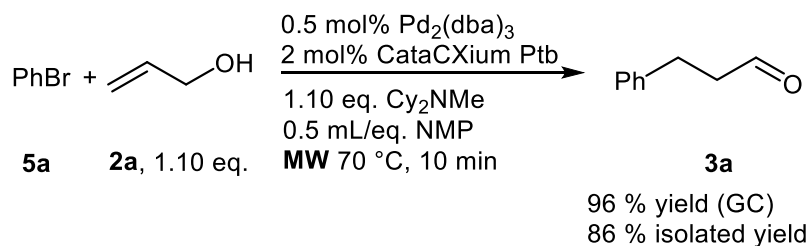


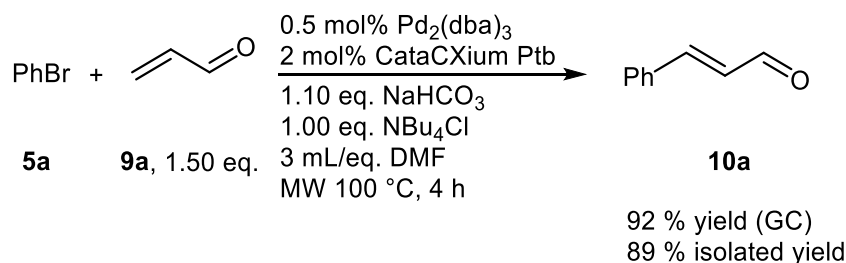
Figure 1: CataCXium PtB.

High yields are obtained in short reaction times. A microwave-promoted variation was developed based on the previous conditions (Scheme 4). By application of the dielectric heating, product **3a** could be obtained in similar yields, rendering the reaction even more rapid and mild (Scheme 5).



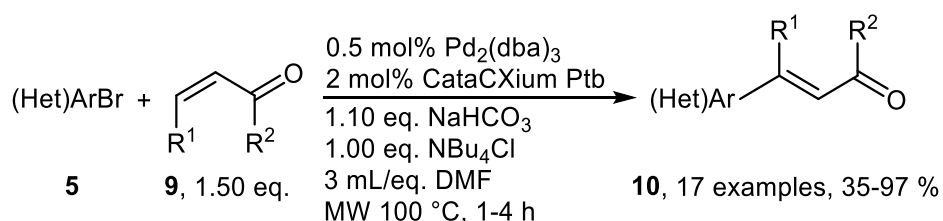
Scheme 5: Microwave-promoted synthesis of of aldehyde **3a** from allyl alcohol **2a**
(based on catalytic system B).

In analogy to the catalytic systems A and B for the coupling of allyl alcohols, a system for the efficient coupling of acroleins was developed and optimized (Catalytic system C). With these novel conditions in hand, the desired product could be selectively obtained in high yields. Utilization of microwaves as a heating source renders the reaction to be even more efficient.



Scheme 6: Optimized synthesis of carbonyl compound **10a** (Catalytic system C)

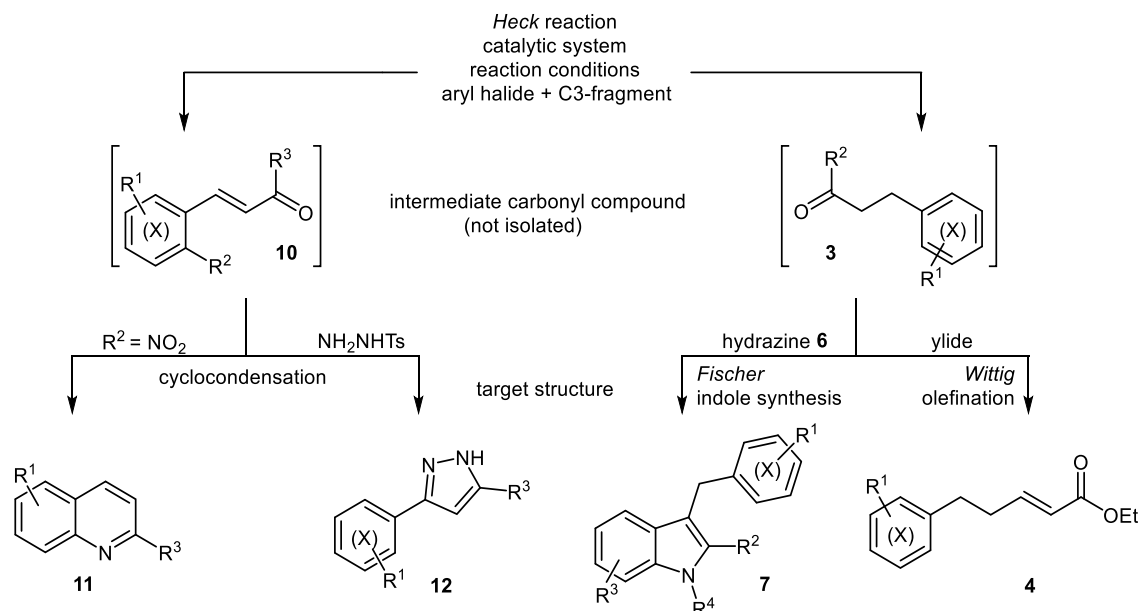
Conditions depicted in scheme 6 allowed the mild and efficient coupling of aryl bromides **5** with acroleins **9**. A mild and rapid synthesis of enal and enone derivatives was realized by the application of ligands under phase transfer conditions. Noteworthy, in contrast to literature-known procedures, the direct coupling of diverse acroleins with a variety of heteroaryl bromides can be performed without formation of side products. Applying those conditions on the preparation of examples, 17 substituted enals and enones **10** were synthesized in yields between 35 and 97 % (Scheme 7).



Scheme 7: Synthesis of substituted enones and enals **10**.

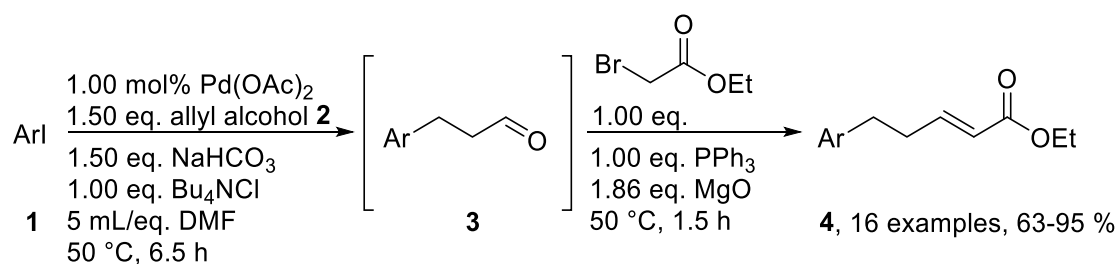
Based on the catalytic systems A, B, and C, different follow-up reactions could be established in an one-pot fashion. Therefore, the *Heck*-Reaction was used to obtain the desired carbonyl

intermediates. Without isolation, further substrates for the completion of the sequence were added to obtain the final target structures. Scheme 8 displays the synthetic strategy, based on the described catalytic systems.



Scheme 8: Concept of performed one-pot reactions.

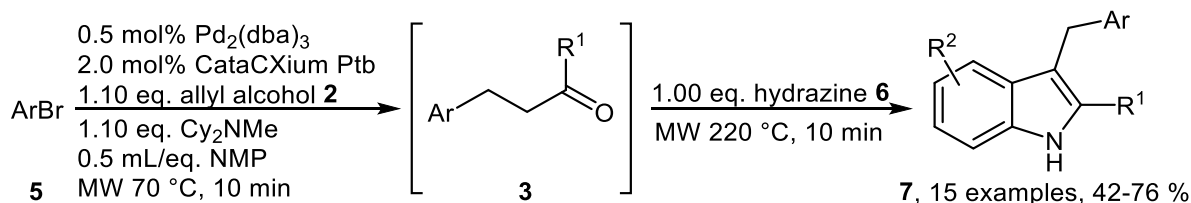
Starting from catalytic system A, a one pot reaction that functionalizes aromatic moieties with remote α , β -unsaturated sidechains *via* the *Wittig* reaction subsequent to the *Heck* reaction was established.



Scheme 9: Three component *Heck-Wittig* sequence.

Scheme 9 presents the *Heck-Wittig* sequence as a rapid and efficient procedure for the functionalization of aryl iodides. First, an aryl iodide is coupled with an allylic alcohol to yield the aldehyde. After addition of ethyl bromoacetate and triphenyl phosphane, the phosphonium salt is formed and deprotonated by the present magnesium oxide. The resulting ylide reacts smoothly with the previously formed aldehyde in a *Wittig* reaction. After completion of the four-step sequence, the desired product **4** can be isolated in good to excellent yields.

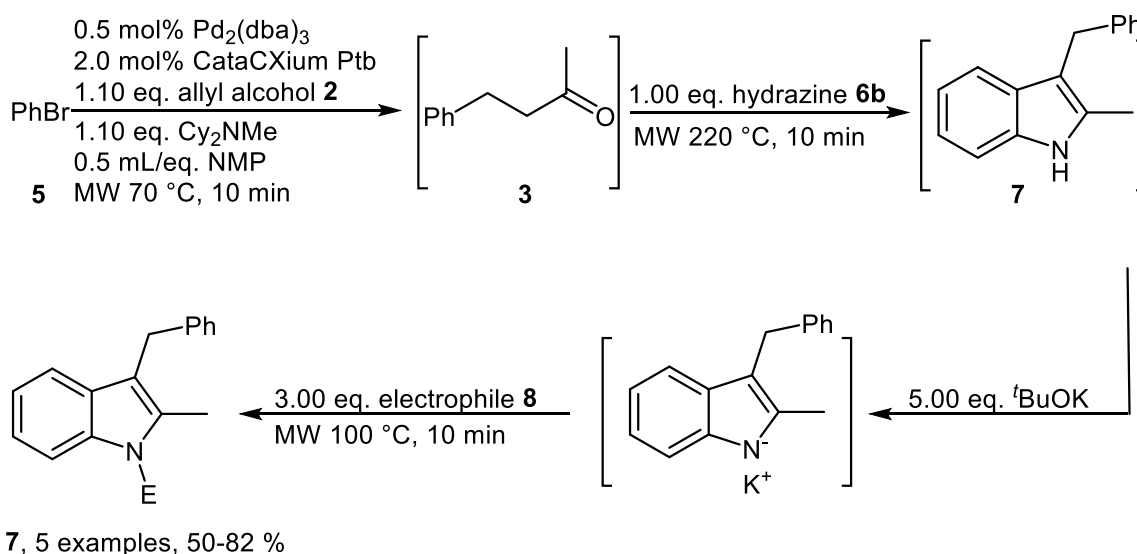
Based on the catalytic system B, the formation of the prominent structural motif indole can be achieved. The depicted three-component reaction (Scheme 10) provides indoles rapidly and in good yields in a one pot process.



Scheme 10: Three-component *Heck-Fischer* sequence.

In the first step, the carbonyl component **3** is formed *via* the *Heck* reaction. After addition of an aryl hydrazine **6** the cyclization towards the indole takes place. Upon completion of the three-step procedure, the indole is obtained with one singular purification step.

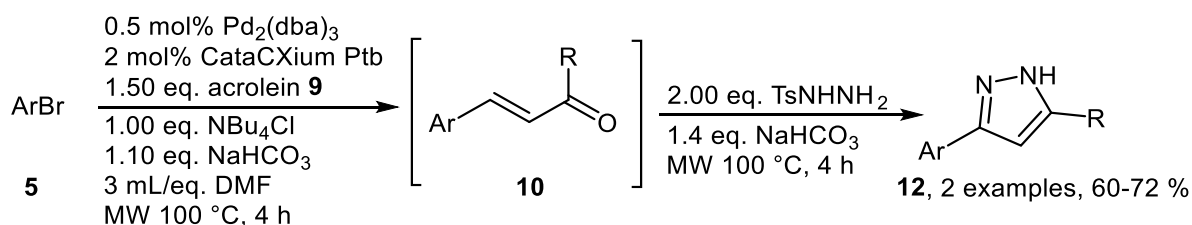
The presented sequence could be extended to a four component reaction by subsequent alkylation of the indole after its formation, yielding highly substituted indole derivatives in good yields.



Scheme 11: Four-component *Heck-Fischer-alkylation* sequence.

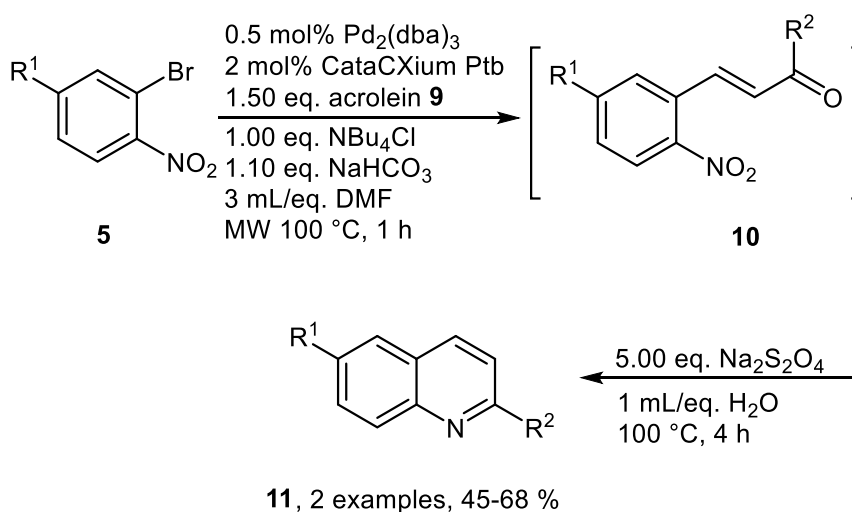
In analogy to the three-component sequence (Scheme 10), an indole is formed. Subsequently, a base is added and the deprotonated indole can react with a suited electrophile. The *N*-substituted indole **7** can be isolated after completion of the sequence in good yields (Scheme 11).

Starting from catalytic system C, synthesis of pyrazoles **12** and quinolines **11** in a one pot fashion is performed. According to Scheme 6, an aryl bromide is coupled with an acrolein. Upon completion of the reaction, tosyl hydrazide is added to the reaction vessel. After cyclocondensation, the desired pyrazole **12** is obtained (Scheme 12).



Scheme 12: Three-component one-pot reaction towards pyrazoles.

Employing *o*-nitro aryl bromides as the bromoaromatic compound, the resulting enone intermediate **10** could be converted into a quinoline after reduction of the nitro moiety (Scheme 13).



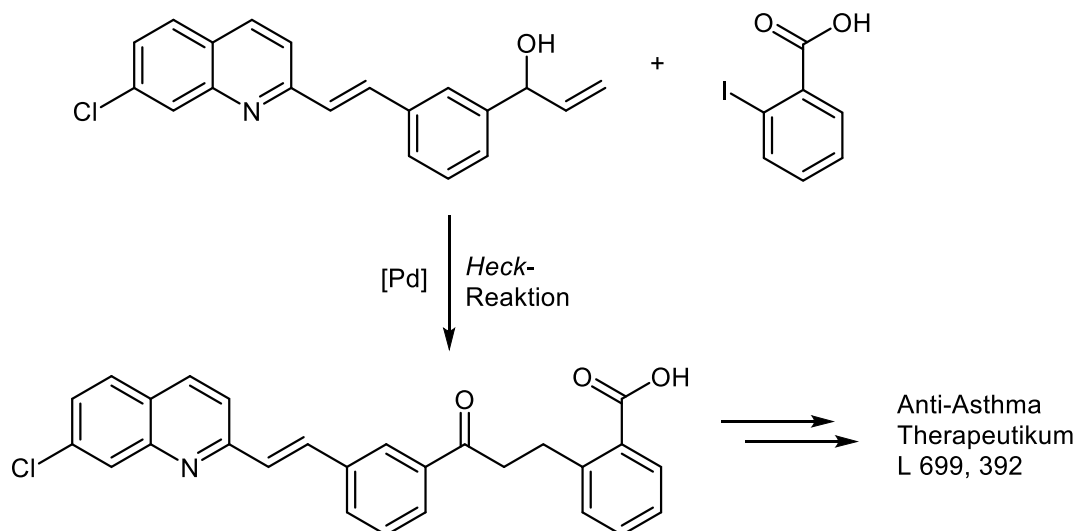
Scheme 13: Two-component one-pot reaction towards quinolines.

Following this strategy for the synthesis of the quinolines **11**, the *o*-nitro aryl bromides **5** are particularly favorable substrates as they enhance the reactivity of the *Heck* reaction. The low price and easy availability of the substrates **5** and **9** and the easy construction of the product **11** in one step renders the reaction sequence convenient for application.

4 Einleitung und Zielsetzung

Die Bindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen ist die wohl wichtigste Bindung in der Chemie des Lebens. Auf ihr basieren die übergroße Mehrheit aller Farben, Formen, Gerüche, Geschmäcker, alle Lebewesen vom Einzeller bis zum Menschen. Organismen nutzen zur Synthese ihrer auf Kohlenstoff basierenden Bestandteile hochkomplexe, von der Natur über Jahrmillionen optimierte Enzyme, deren Funktionsweise, Effizienz und Akkuranz dem Menschen Ehrfurcht einflößen. Die Knüpfung einer definierten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zur Konstruktion von komplexeren Kohlenstoffgerüsten hingegen ist für den Organischen Chemiker nach wie vor eine Herausforderung, da die identischen Kohlenstoffatome naturgemäß keinen Polaritätsunterschied aufweisen. Während in der Synthesechemie, den Materialwissenschaften, der Agrochemie und der Pharmazie ein ständiger Bedarf nach neuen komplexen chemischen Verbindungen besteht und beständig wächst, steigen die Anforderungen an die Synthesewege der entsprechenden Chemikalien. In den Fokus der Betrachtungen heutiger Produktionsweisen sind Aspekte wie Nachhaltigkeit, Umweltschutz und Klimawandel gerückt. Diesen Aspekten Rechnung tragend sollen nicht nur die gewünschten Produkte hervorgebracht, sondern deren Synthese auch besonders schnell, effizient, sicher und umweltschonend bewerkstelligt werden. Solche Synthesewege werden etwa benötigt, um Substanzbibliotheken kleinerer Moleküle zu bestücken oder um High-Throughput Screenings für Leitstrukturen für potentielle Wirkstoffe und Materialien in Forschung und Wissenschaft durchführen zu können.^{1,2} Diese genannten Techniken sind heutzutage die Grundlage für die Bekämpfung von Krankheiten und Schädlingen, die die Menschheit in vielen Teilen der Erde bedrohen. So sieht sich die moderne Chemie in einem Dilemma: Einerseits trägt sie Verantwortung für die Entwicklung neuartiger Verbindungen, mit denen die Herausforderungen unserer Zeit bewältigt werden sollen, andererseits kann dies nicht mehr mit reiner Fokussierung nur auf das Ziel geschehen. Die Chemie soll den Menschen heilen, ohne ihn zu vergiften und die Natur schützen, ohne ihr zu schaden.

Diese Anforderungen können oft durch katalytische Ansätze erfüllt werden, da sie im Vergleich zu anderen Reaktionstypen atomökonomisch und effizient sind. Sie sind auch in besonderer Weise geeignet, Kohlenstoffgerüste bestimmter Substanzklassen aufzubauen. Diese Ansätze haben in Wissenschaft und Industrie ihren festen Platz gefunden, wie etwa die Wirkstoffsynthese in Schema 14 zeigt.

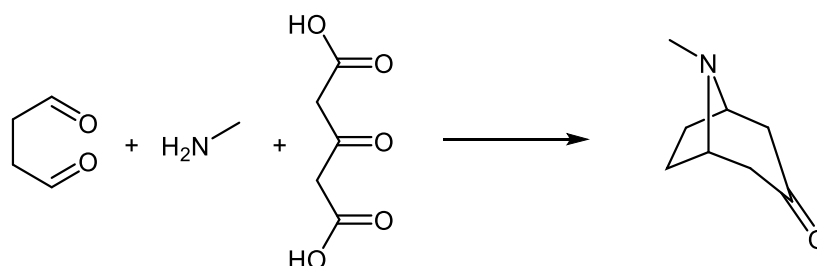


Schema 14: Synthese eines pharmazeutisch wichtigen Kohlenstoffgerüsts.

So können über metallkatalysierte Reaktionen Bindungen geknüpft werden, die durch andere Verfahren kaum oder gar nicht zu realisieren sind. Sie produzieren oft besonders wenige Abfälle, viele der verwendeten Komponenten sind recycelbar. Besonders die kürzlich mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Kupplungsreaktionen sind dafür geeignet, Kohlenstoffgerüste effizient und abseits klassischer Reaktivität zu synthetisieren. So erhielten *Richard F. Heck*, *Ei-ichi Negishi* und *Akira Suzuki* 2010 den Nobelpreis für Chemie für die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung in der Organischen Chemie.³ Diese Techniken wurden als besonders geeignet erachtet, den steigenden Bedarf an komplexen chemischen Verbindungen decken zu können. Die so geehrten Kupplungsreaktionen reihen sich in eine Familie von Reaktionen ein, die aus ähnlichen Gründen den Nobelpreis erhielten. Sie stellen ein mächtiges Werkzeug zur Synthese wichtiger kohlenstoffbasierter Gerüste dar: Die *Grignard*-Reaktion (Chemie Nobelpreis 1912), die *Diels-Alder*-Reaktion (Chemie Nobelpreis 1950), die *Wittig*-Reaktion (Chemie Nobelpreis 1979) und die Olefinmetathese (Chemie Nobelpreis 2005). Alle diese Gesichtspunkte unterstreichen die Notwendigkeit, Kohlenstoffgerüste mit effizienten Methoden aufzubauen.

Ein weiteres Syntheseprinzip, das die Umsetzung der eingangs formulierten Forderungen ermöglicht, ist das der Multikomponentenreaktionen. Dieses Konzept ist seit seiner Einführung sowohl in der Industrie als auch in der Wissenschaft auf großes Interesse gestoßen.^{4,2} Hierbei werden drei oder mehr Ausgangsverbindungen in einem Reaktionsgefäß zur Reaktion gebracht, ohne die Zwischenprodukte zu isolieren. Dieses scheinbar triviale Konzept hat jedoch weitreichende Konsequenzen. Durch die direkte weitere Umsetzung der Zwischenprodukte wird deren Reinigung eingespart, die für einen Großteil des Zeitaufwands, Ausbeuteverlusts und des entstehenden Abfalls bei einer Synthese verantwortlich ist. Große

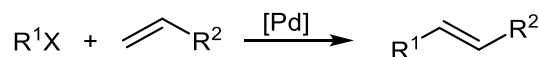
und komplexe Moleküle können aufgebaut werden, da durch die Reduktion von Aufarbeitungen und den damit verbundenen Ausbeuteverlusten am Ende der Syntheseroute noch nennenswerte Mengen Substanz verfügbar sind. Durch dieses Konzept kann die Anzahl der chemischen Operationen minimiert werden bei gleichzeitiger Maximierung der strukturellen Komplexität. Ein ebenso frühes wie beeindruckendes Beispiel hierfür ist die Tropinonsynthese aus dem Jahr 1917 von *Robinson* (Schema 15).⁵ Hierbei wird gezeigt, dass aus einfachen, gut zugänglichen Chemikalien durch einem Multikomponentenansatz eine komplexe chemische Struktur aufgebaut werden kann.



Schema 15: Frühe Multikomponenten Tropinonsynthese.

Da übergangsmetallkatalysierte, Kohlenstoff-Kohlenstoff-bindungsformende Reaktionen die Vielseitigkeit von Multikomponentenreaktionen in der Synthese komplexer struktureller Gerüste und diversitätsorientierter Synthese deutlich bereichert haben, bietet sich eine Verknüpfung beider Konzepte an.⁶ Die konsequente Umsetzung aller zur Verfügung stehenden Konzepte zur Verwirklichung der bestmöglichen Synthese von Kohlenstoffgerüsten führt zur Kombination der metallkatalytischen Bindungsknüpfung mit dem Multikomponentenprinzip. Hierbei soll also, beginnend mit einem metallkatalytischen Schritt, ein Molekül aufgebaut werden, welches im selben Gefäß gemäß eines Multikomponentenprinzips zu komplexeren Strukturen erweitert wird.

Die *Heck*-Reaktion ist eine der effizientesten Methoden, um eine neue Bindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen zu knüpfen.⁷ Die neue Bindung wird in der Regel zwischen einem Arylhalogenid oder -triflat und einer Doppelbindung aufgebaut (Schema 16).



R^1 = Aryl, Vinyl

R^2 = diverse Reste

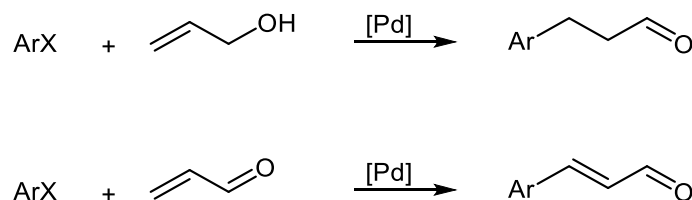
X = I, Br, Cl, OTf

Schema 16: Die *Heck*-Reaktion.

Die *Heck*-Reaktion als metallkatalytische Reaktion erfüllt viele Ansprüche, die an zeitgemäße Chemie gestellt werden. Sie ist durch den katalytischen Einsatz von Palladium effizient und

„grün“, verläuft oft unter milden Bedingungen und liefert durch ihre hohe Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen, interessanterweise auch gegenüber Aldehyden und Ketonen, eine Vielzahl verschiedener Produkte. Die Reaktion beinhaltet in der Regel keine giftigen oder explosiven Komponenten.

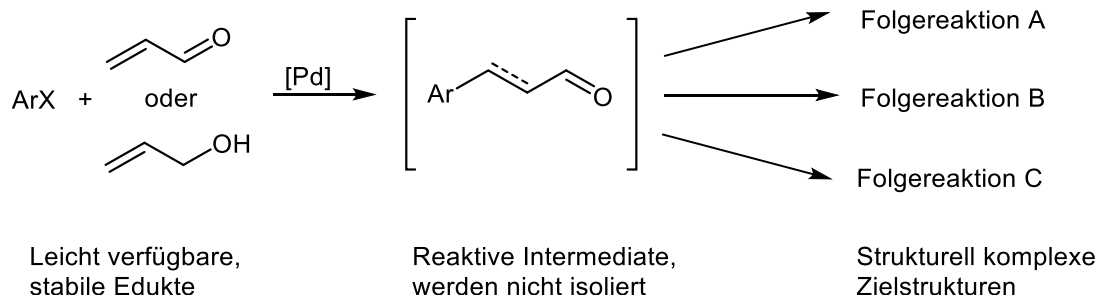
Alle diese Eigenschaften machen die *Heck*-Reaktion zu einem hervorragenden Werkzeug, um Zwischenprodukte für die Organische Synthese herzustellen. Insbesondere die Eigenschaft, aus chemisch stabilen Ausgangsstoffen reaktive Zwischenstufen oder aus bereits reaktiven Ausgangsstoffen weiterhin reaktive Zwischenstufen ohne unerwünschte Nebenreaktionen zu generieren, ist für den Organischen Chemiker von großem Wert. So lassen sich mit Hilfe der *Heck*-Reaktion reaktive Carbonyle erzeugen. In einem Schritt kann eine Kohlenstoffbindung geknüpft und eine reaktive Funktionalität geschaffen werden (Schema 17).⁸⁹



Schema 17: Reaktive Produkte der *Heck*-Reaktion.

Die so erzeugten Moleküle weisen aufgrund der Carbonylfunktionalität und des *Michael*-Systems eine sehr hohe und diverse Reaktivität auf. Dies ist von Vorteil, wenn sie danach in Folgereaktionen weiter umgesetzt werden. Selbige Reaktivität ist jedoch gleichzeitig ein großer Nachteil, da nicht nur gewünschte Reaktionen, sondern auch Nebenreaktionen auftreten können. So sind der Kontakt mit anderen Reaktionskomponenten im Reaktionsgefäß oder mit der Luft, die Reinigung und die Lagerung der Zwischenstufen mit Nebenreaktionen, Ausbeuteverlusten und Verunreinigungen durch Zersetzungsprodukte verbunden. Der Synthesechemiker steht nun vor einem Dilemma: Ist eine Verbindung chemisch stabil, so ist sie nur schwer zur Reaktion zu bringen. Ist eine Verbindung hingegen reaktiv, so wird sie direkt nach Verlassen des Reaktionsgefäßes möglicherweise unerwünschte Nebenreaktionen eingehen.

Die Lösung dieses Dilemmas ist die Einbindung der *Heck*-Reaktion in einen Multikomponentenprozess. So wird die *Heck*-Reaktion zum Lieferanten reaktiver Intermediate, welche im selben Gefäß und im sofortigen Anschluss einer Vielzahl von Folgereaktionen zugeführt werden können (Schema 18).



Schema 18: Die *Heck*-Reaktion als Startreaktion in der Ein-Topf-Methodik.

Im Falle der Kupplung von Allylalkoholen kann durch die Veränderung der Funktionalität mit reaktivitätsbasierten Konzepten gearbeitet werden. Falls nötig, wird der Allylalkohol im Überschuss zum Arylhalogenid eingesetzt. Trotzdem wird nur der resultierende Aldehyd in nachfolgenden Schritten weiter umgesetzt. Unreagierter Allylalkohol bleibt dabei unberührt.

Aldehyde und Ketone gehören wohl zu den vielseitigsten Funktionalitäten in der Organischen Chemie. Daher sind sie wie geschaffen als Ausgangsverbindungen für eine reichhaltige Ein-Topf-Chemie. Durch Ausschöpfung dieser Möglichkeiten sollte es also möglich sein, chemisch interessante und strukturell relevante Verbindungen schnell, effizient, günstig und in hohen Ausbeuten durch eine Multikomponenten-Ein-Topf-Strategie zugänglich zu machen. Aus dieser Vision leiten sich die Ziele und Aufgabenstellungen dieser Dissertation ab:

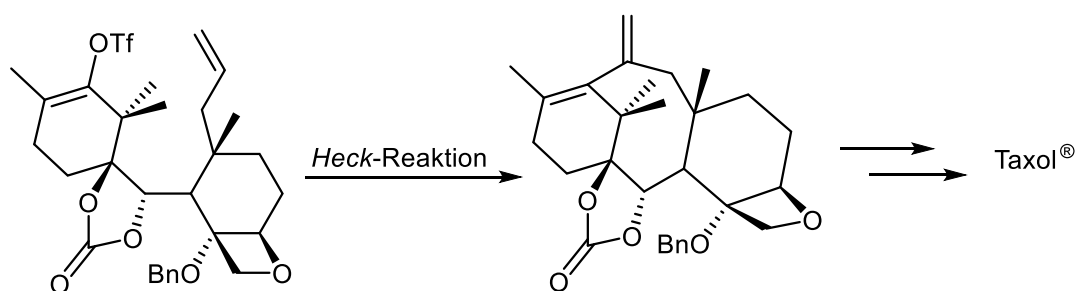
1. Untersuchung der *Heck*-Reaktion mit verschiedenen C3 Fragmenten zur Synthese von gesättigten und ungesättigten Aldehyden und Ketonen.
2. Entwicklung und Optimierung neuartiger Katalysatorsysteme.
3. Konzeption und Optimierung von Ein-Topf-Sequenzen auf Basis der entwickelten Katalysatorsysteme zur Umsetzung der generierten Aldehyde und Ketone in Zielverbindungen.
4. Synthese von Beispielverbindungen zur Verdeutlichung der breiten Anwendbarkeit der etablierten Ein-Topf-Sequenzen.

5 Allgemeiner Teil

5.1 Die Heck-Reaktion

5.1.1 Allgemeines

Die Heck-Reaktion¹⁰ gehört zur großen Familie der palladiumkatalysierten C-C Bindungsknüpfungsprozesse. Seit ihrer unabhängigen Entwicklung durch *Mizoroki*¹¹ und *Heck*¹² vor vier Dekaden hat sich aus einer einfachen Vinylierungsreaktion einer der wichtigsten metallorganischen Reaktionstypen mit einem schier unüberschaubaren Repertoire an Möglichkeiten herausgebildet. Diese Entwicklung hat sich in der stetigen Entdeckung neuer Varianten und in einer immensen Zahl von Publikationen manifestiert und die Heck-Reaktion so zu einem der wertvollsten Werkzeuge in der Organischen Chemie gemacht. Der hohe Nutzen findet sich unter anderem in der Synthese von Polymeren, Farb- und Naturstoffen.¹³ Sie ist durch Veröffentlichung eines gesamten Buches zur Heck-Reaktion⁷ wohl dokumentiert. Das ungeheure synthetische Potential, die große Vielzahl von möglichen Reaktionsbedingungen und die hohe Leistungsfähigkeit der Reaktion üben eine fortwährende Faszination sowohl auf den organischen als auch auf den materialwissenschaftlichen Chemiker aus. Dabei sind die jeweiligen Möglichkeiten noch lange nicht ausgeschöpft, geschweige denn erschöpft. Daraus folgt, dass die Heck-Reaktion, sowohl vom synthetischen als auch vom mechanistischen Standpunkt aus betrachtet, eine der am intensivsten untersuchten Reaktionen der Organischen Chemie ist. Die Heck-Reaktion kommt in mehr als 100 Synthesen zur Herstellung von Naturstoffen und biologisch aktiven Substanzen zum Einsatz. Ein beeindruckendes Beispiel ist die Synthese von Taxol®. Hier wird die Heck-Reaktion eingesetzt, um einen achthgliedrigen Ring zu schließen (Schema 19).¹⁴

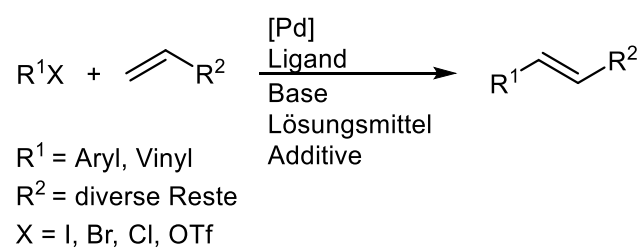


Schema 19: Die Heck-Reaktion in der Taxol®-Synthese.

Die Geschichte der Heck-Reaktion reicht von ihrer Entwicklung aus einer stöchiometrischen metallorganischen Reaktion¹⁵ über ihren vorläufigen Höhepunkt, die Verleihung des Nobelpreises im Jahre 2010 an *Heck*, *Negishi* und *Suzuki*³ bis zum aktuellen Zeitpunkt. 1972 konnten *Heck et al.* aus der stöchiometrischen Kupplungsreaktion zwischen einer Aryl-

Palladium-Chlor Spezies und Alkenen die katalytische Variante entwickeln, indem die organometallische Palladiumspezies *in situ* gebildet und durch Zugabe einer Base die katalytisch aktive Spezies regeneriert wird.¹² Fast gleichzeitig berichteten *Mizoroki et al.* über die Kupplung von Alkenen mit Iodbenzol,¹¹ daher wird die *Heck*-Reaktion auch oft als *Mizoroki-Heck*-Reaktion bezeichnet. Diesen Berichten schlossen sich aber keine mechanistischen Vorschläge und nur kleinere synthetische Beiträge der Gruppe um *Mizoroki* an.¹⁶ Es folgten dann die Postulierung des bis heute akzeptierten Mechanismus¹² und die Erweiterung des Substratspektrums auf Aryl- und Vinylbromide durch die Einführung verschiedener Phosphanliganden durch *Heck et al.*¹⁷ Zahlreiche Autoren trugen ab diesem Zeitpunkt mit einer Fülle von Publikationen zur Weiterentwicklung der *Heck*-Reaktion bei. Dies geschah unter anderem auf den Gebieten der mechanistischen Aufklärung, der Entwicklung neuartiger Ligandensysteme, der Verbesserung der Selektivität, der Synthese von (Hetero)Cyclen, des Aufbaus asymmetrischer Kohlenstoffzentren und der Nutzung der *Heck*-Reaktion in Ein-Topf- und Dominoprozessen.⁷ Nachdem *Fu et al.* die Kupplung zwischen Arylchloriden und Olefinen bei Raumtemperatur durch gezielte Entwicklung spezieller Liganden erreichen konnte, kann man die *Heck*-Reaktion heute endgültig als Standardreaktion der Organischen Chemie betrachten.^{18,19}

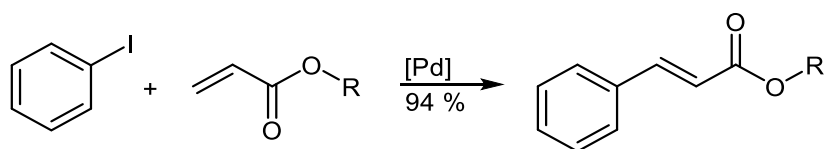
Die *Heck*-Reaktion als palladiumkatalysierte Kupplungsreaktion ist mit den Kreuzkupplungen eng verwandt. Sie grenzt sich von diesen ab, indem anstatt einer Organometallverbindung (Organoboron, -zink, -magnesium, -zinn, -kupfer, etc.) eine Vinylkomponente an ein sp^2 -Zentrum gekuppelt wird. Da jedoch kein organischer Rest durch ein Metallorganyl auf das Palladium übertragen wird und somit kein Transmetallierungsschritt stattfindet, ist die *Heck*-Reaktion keine Kreuzkupplung. In der Regel werden bei der *Heck*-Reaktion halogenierte aromatische oder vinyliche Substrate im Reaktionsverlauf mit einer vinylichen Doppelbindung verknüpft (Schema 20). Neben dem Katalysator kommt eine Base zum Einsatz, die den katalytischen Einsatz des Palladiums durch Regeneration der katalytisch aktiven Spezies aus der Hydridopalladiumspezies erlaubt. Zur Bildung einer katalytisch hochaktiven Palladiumspezies werden häufig Liganden eingesetzt, diese sind zumeist phosphanbasiert. Üblicherweise werden die Reaktionsbedingungen durch Zusatz eines Lösungsmittels und Additiven ergänzt (Schema 20).



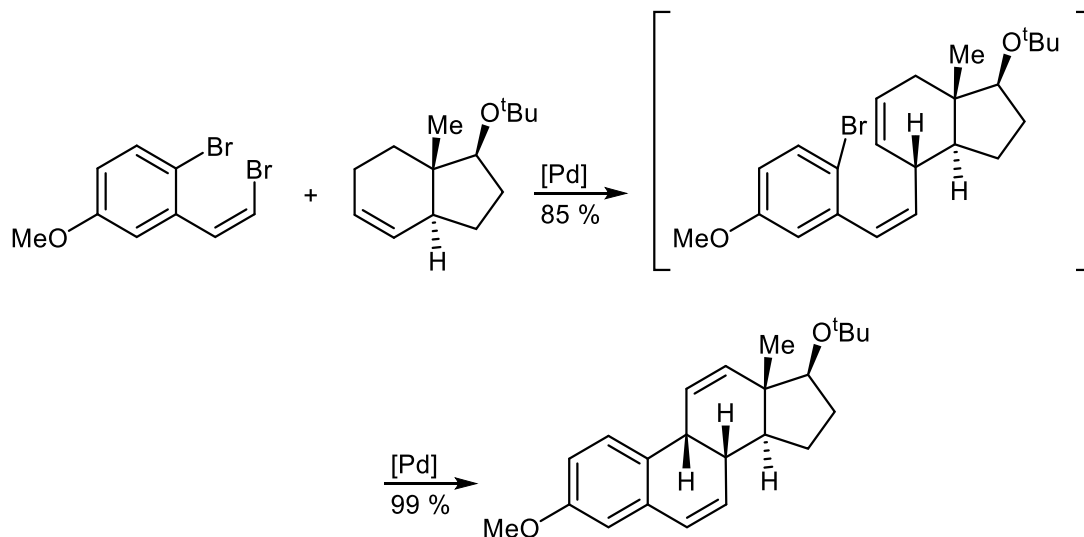
Schema 20: Allgemeines Reaktionsschema der *Heck*-Reaktion.

5.1.2 Abgangsgruppen

Als Substrate für die *Heck*-Reaktion kommen jeweils sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffzentren in Frage. Diese sind also entweder Arylhalogenide, Vinylhalogenide oder die entsprechenden Triflatverbindungen. Neben diesen gängigen (Pseudo)Halogeniden gibt es jedoch eine Vielzahl weiterer, jedoch seltener anzutreffenden Abgangsgruppen. Hierzu zählen Carbonsäuren²⁰ und deren Chloride²¹, Carbonate²², Nonaflate²³, Phosphate²⁴, Tosylate²⁵, Diazonium²⁶- und Schwermetallsalze²⁷ und im Falle einer C-H-aktivierenden *Heck*-Reaktion²⁸ auch Protonen. Die olefinische Komponente ist hoch variabel und kann als interne, terminale oder cyclische Doppelbindung vorliegen oder im Laufe der Katalyse wandern. So können einfache Manipulationen wie die Kupplung zwischen Acrylsäureestern und Iodbenzol (Schema 21)²⁹ oder auch kompliziertere intramolekulare Bindungsknüpfungen vorgenommen werden (Schema 22)³⁰.



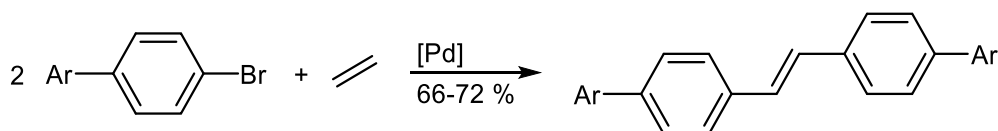
Schema 21: Einfache *Heck*-Reaktion zwischen Arylhalogenid und Acrylat zum Zimtsäureester.



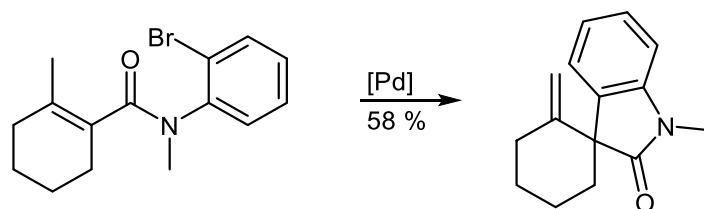
Schema 22: Komplexe, zwei Stereozentren generierende *Heck*-Reaktion in der Estradiol-Synthese.

5.1.3 Alkene

Die eingesetzte Alkenkomponente kann verschiedene Substitutionsgrade und Geometrien aufweisen. Typischerweise werden mono- oder disubstituierte Doppelbindungen zur Reaktion gebracht, das Spektrum reicht jedoch von unsubstituierten Alkenen (Ethen, Schema 23)³¹ bis hin zum tetrasubstituierten Alken (Schema 24)³².

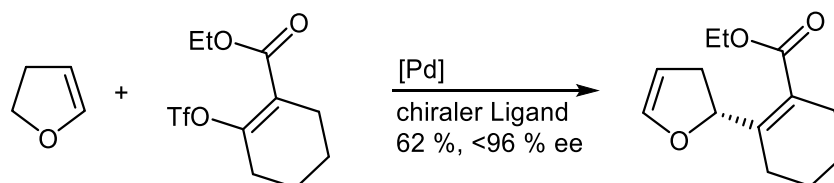


Schema 23: Eleganter Zugang zu Laserfarbstoffen aus unsubstituierten Alkenen.



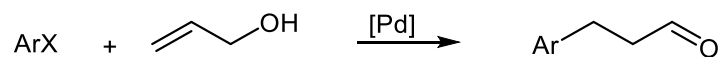
Schema 24: Konstruktion eines quartären Kohlenstoffzentrums durch Kupplung mit einer tetrasubstituierten Doppelbindung.

Die Kupplung einer Doppelbindung liefert nicht zwingend das entsprechend höher substituierte Alken. Durch Insertions- und Eliminierungsprozesse im katalytischen Zyklus kommt es bei ausgewählten Substraten zu Wanderungen der manipulierten Doppelbindung, wodurch man zu unerwarteten Produkten gelangen kann. So führt die stereoselektive Kupplung eines vinyllischen Triflats mit einem Dihydrofuran zu einem Produkt mit einer kontraintuitiven Position der Doppelbindung (Schema 25).³³



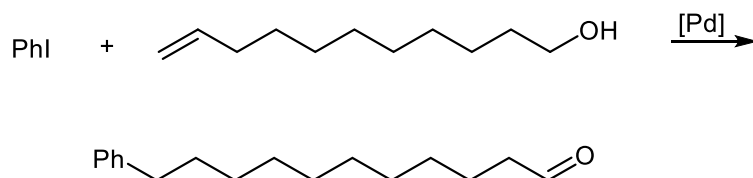
Schema 25: Doppelbindungsmigration während einer internuklearen asymmetrischen *Heck*-Reaktion.

Ein weiteres Beispiel für die Migration einer Doppelbindung während der *Heck*-Reaktion ist die Kupplung von Allylalkoholen (Schema 26).⁸ In Verbindung mit der Alkoholfunktionalität ergibt sich hier ein besonderer Effekt. Nach Wanderung der Doppelbindung in Richtung der Hydroxygruppe entsteht ein Vinylalkohol, der sofort zur entsprechenden Carbonylverbindung tautomerisiert. So können mittels der *Heck*-Reaktion aus Allylalkoholen Aldehyde und Ketone erhalten werden.



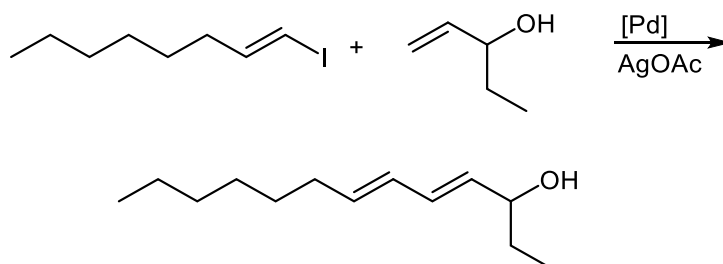
Schema 26: Heck-Kupplung mit Allylalkohol zur Carbonylverbindung.

Dieses Phänomen beschränkt sich nicht nur auf Allylalkohole, sondern tritt auch bei den höheren Homologen dieser Substanzklasse durch wiederkehrende Insertions- und Eliminierungsprozesse auf (Schema 27).³⁴

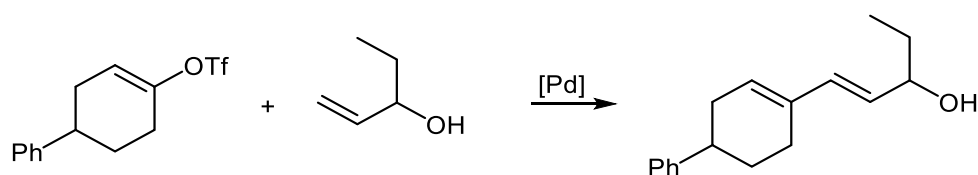


Schema 27: Heck-Kupplung mit Undecenylalkohol zur Carbonylverbindung.

Durch die Wahl geeigneter Additive (Schema 28)³⁵, oftmals Silbersalze, oder spezieller Substrate³⁶ (Schema 29) kann eine Wanderung der Doppelbindung auch gezielt unterdrückt werden.

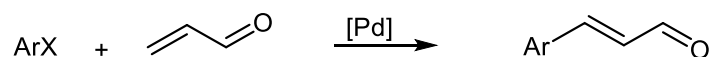


Schema 28: Heck-Kupplung mit Allylalkoholen ohne Migration der Doppelbindung durch Additivzusatz.



Schema 29: Heck-Kupplung mit Allylalkoholen ohne Wanderung der Doppelbindung durch Substratkontrolle.

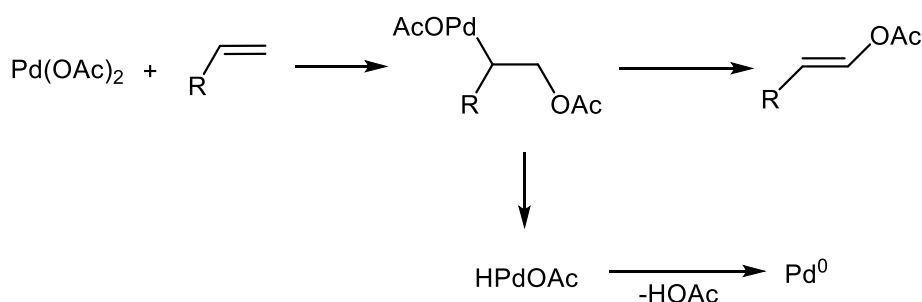
Auch die strukturell verwandte Klasse der Enale und Enone kann mit der Heck-Reaktion gekuppelt werden. Sie verhalten sich in elektronischer Hinsicht wie die Acrylate und liefern im Vergleich zu den Produkten der Kupplung mit Allylalkoholen eine weitere Doppelbindung und ein Michael-System. Diese Eigenschaften machen sie zu hoch attraktiven Substraten für die Heck-Reaktion.³⁷



Schema 30: Heck-Reaktion mit Enalen.

5.1.4 (Prä)Katalysatoren, Liganden und Katalysatorsysteme

Zur Bildung der katalytisch aktiven Spezies wird in der *Heck*-Reaktion eine Palladium[0]-Quelle benötigt. Diese wird dem Reaktionsgemisch entweder in Form von Palladium der gewünschten Oxidationsstufe zugegeben, oder kann aus anderen Palladiumquellen *in situ* gebildet werden. Als Palladium[0]-Quelle dienen im allgemeinen $\text{Pd}(\text{acac})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und Palladium auf Kohlenstoff. Palladiumquellen der Oxidationsstufe +2 sind in der Regel $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 und $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$. Neben den hier genannten Palladiumquellen existiert eine Vielzahl anderer Formen und Strukturen wie etwa Palladacyclen³⁸, Palladiumcluster³⁹ oder polymerbasierte Systeme⁴⁰. Die Reduktion der Palladiumquellen der Oxidationsstufe +2 erfolgt entweder durch Oxidation eines Phosphans zum Phosphanoxid⁴¹ oder durch β -Hydrideliminierung an einer aliphatischen Aminbase^{42,43} oder an einem Alken⁴⁴ (Schema 31). Danach können sie mit vorhandenen Liganden die gewünschte katalytisch aktive Spezies bilden.



Schema 31: Generierung der aktiven Palladium[0]-Spezies durch Eliminierung an einem Alken.

Als Katalysator für die *Heck*-Reaktion kommen auch andere Metalle infrage. So konnten *Heck*-Reaktionen etwa mit den Übergangsmetallen Kupfer⁴⁵, Nickel⁴⁶, Platin⁴⁷, Kobalt⁴⁸, Rhodium⁴⁸, Iridium⁴⁸ und Ruthenium⁴⁹ realisiert werden.

Es gibt kein universelles katalytisches System für die *Heck*-Reaktion. So heterogen die Klasse der möglichen Liganden ist, so werden doch eine Reihe gemeinsamer Ansprüche an sie formuliert.

- 1) Hohe Akzeptanz gegenüber einer großen Bandbreite an Substraten.
- 2) Hohe Selektivität.
- 3) Einfache Zugänglichkeit.
- 4) Hohe Effektivität und Stabilität.

Die Wahl des Katalysatorsystems hängt stark vom Typ der zu katalysierenden Reaktion ab. Hier lassen sich vier Haupttypen beschreiben, die sich besonders im Grad der Aktivierung des Substrates unterscheiden (Abbildung 2). Der Grad der Aktivierung ist abhängig von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten am aromatischen System.⁵⁰

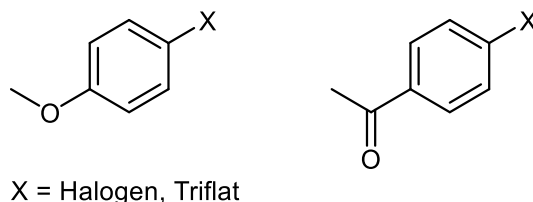


Abbildung 2: Desaktiviertes Substrat (links), aktiviertes Substrat (rechts).

Typ 1 umfasst Aryliodide und aktivierte Arylbromide. Diese lassen sich oft bei milden Temperaturen ohne den Zusatz von Liganden zur Reaktion bringen. Polare, nichtkoordinierende Lösungsmittel sind von Vorteil. In einigen Fällen kann die Zugabe eines Liganden die Reaktion sogar unterdrücken.⁷

Typ 2 beinhaltet nichtaktivierte Arylbromide und aktivierte Arylchloride. Hier kommt es oft zum Einsatz von Liganden, der aber nicht imperativ ist. Die Reaktion findet oft bei erhöhten Temperaturen statt und polare, nichtkoordinierende Lösungsmittel sind aufgrund ihres hohen Siedepunktes von Vorteil.⁷

Typ 3 umfasst nichtaktivierte Arylbromide und -chloride. Hier ist der aktivierende Effekt eines sterisch anspruchsvollen, elektronenreichen Liganden unabdingbar. Als Lösungsmittel werden unpolare, nichtkoordinierenden Fluide bevorzugt. Hohe Temperaturen sind notwendig.⁷

Typ 4 ist die *Heck*-Reaktion mit Aryltriflaten. Diese benötigen zur Reaktion oft chelatisierende Diphosphanliganden, hohe Temperaturen und nichtkoordinierende Lösungsmittel.⁷

Die Wahl eines geeigneten Liganden ist oft entscheidend für die Effizienz einer *Heck*-Reaktion. Im Gegensatz zu Reaktionen des Typs 1 müssen bei Arylkomponenten geringerer Reaktivität Liganden zum Einsatz gebracht werden (Abbildung 3).

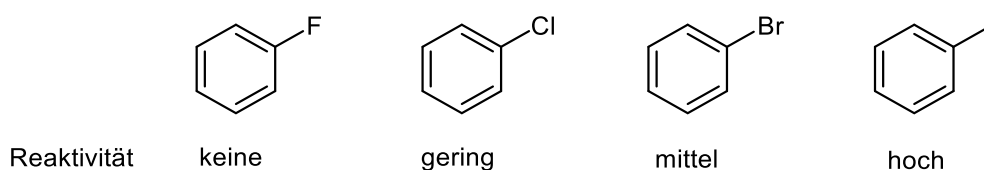


Abbildung 3: Reaktivitätsunterschiede bei Arylhalogeniden.

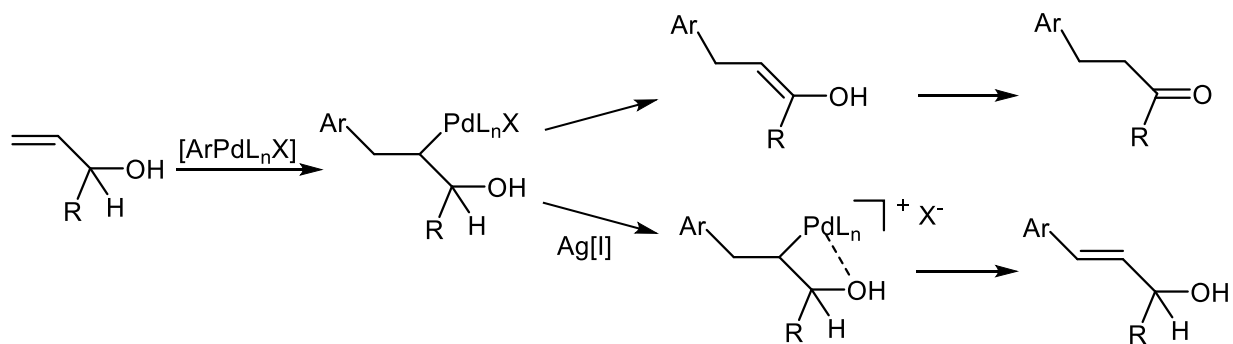
Die Reaktivität der verschiedenen Arylhalogenide steigt mit der Position der Austrittsgruppe im Periodensystem von oben nach unten.^{51,58c} So wird meistens ab der Reaktivität eines nichtaktivierten Arylbromides die Verwendung von Liganden notwendig. Für die *Heck*-Reaktion existiert eine Vielzahl von Ligandentypen, wie etwa stickstoff- und phosphorbasierte Liganden. An dieser Stelle soll nur auf die Phosphanliganden eingegangen werden, da diese bei weitem die höchste Relevanz besitzen. Bereits *Heck* erkannte, dass für die Umsetzung von Bromarylen im Gegensatz zu Iodarylen der Einsatz von Liganden oftmals notwendig ist und unterschied somit die ligandenfreien Prozesse¹² von den ligandengestützten Systemen¹⁷. Einen Meilenstein in der ligandengestützten *Heck*-Reaktion stellt die Einführung von elektronenreichen, sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden zeitgleich durch *Hartwig*⁵² und *Fu*²⁰⁶ dar. Von diesem Punkt an waren alle Halogenaromaten (mit Ausnahme der inerten Fluorarene) für die *Heck*-Reaktion zugänglich. Dies gilt im Wesentlichen für die besonders unreaktiven Chloraromaten, deren Kupplung bis *dato* oftmals auf ein enges Substratspektrum beschränkt und tendenziell problembehaftet war. Zudem wurde erkannt, dass Ligandensysteme, die Chloraromaten kuppeln können, besonders gut für die leichter zu kuppelnden Bromaromaten geeignet sind.⁵²

5.1.5 Lösungsmittel, Basen und Additive

Wie in Kapitel 5.1.4 (Prä)Katalysatoren, Liganden und Katalysatorsysteme angesprochen, ist die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels vonnöten und breite Auswahl steht für die *Heck*-Reaktion zur Verfügung. Die gängigsten sind hierbei die stark polaren Lösungsmittel DMF, DMA, NMP und MeCN, die sich je nach benötigtem Siedebereich variieren lassen. Viele *Heck*-Reaktionen, besonders vom *Jeffery*-Typ²⁹, können hervorragend in Wasser durchgeführt werden, da ein PTC vom Typ NAlk₄X in jedem Falle benötigt wird. Auch verschiedene Alkohole sind als Lösungsmittel einsetzbar. Als unpolarere Lösungsmittel werden häufig THF, Dioxan oder Halogenalkane eingesetzt. Viele Reaktionen können lösungsmittelfrei durchgeführt werden,¹² teilweise dienen dann die Base und die Alkenkomponente als Lösungsmittel. Neuere Ansätze umfassen den Einsatz von überkritischem CO₂⁵³ oder ionischen Flüssigkeiten.⁵⁴ Alle genannten Lösungsmittel haben umfangreichen Einfluss auf die Reaktion wie beispielsweise die vorliegende Katalysatorspezies, Reaktionsgeschwindigkeit und/oder Selektivität.

Wie für die voran beschriebenen Parameter gilt auch für die Wahl einer geeigneten Base, dass es keine universelle Base für die *Heck*-Reaktion gibt. Erfahrungsgemäß werden in einfachen, oft ligandenfreien *Heck*-Reaktionen (Typ 1 oder Typ 2, siehe oben) anorganische Basen verwendet, wie etwa bei den bekannten *Jeffery*-Bedingungen²⁹. Gebräuchliche anorganischen Basen sind hierbei (Hydrogen)Carbonatsalze und Acetate. Bei Reaktionsbedingungen des Typs 3 finden oft Aminbasen Anwendung, wie etwa bei *Fu et al.*¹⁸ Hier ist besonders die Abstimmung der Base auf das Katalysatorsystem vonnöten, um die reduktive Eliminierung zu beschleunigen. In diesem Fall wird die Aminbase Dicyclohexylmethylamin eingesetzt.¹⁸

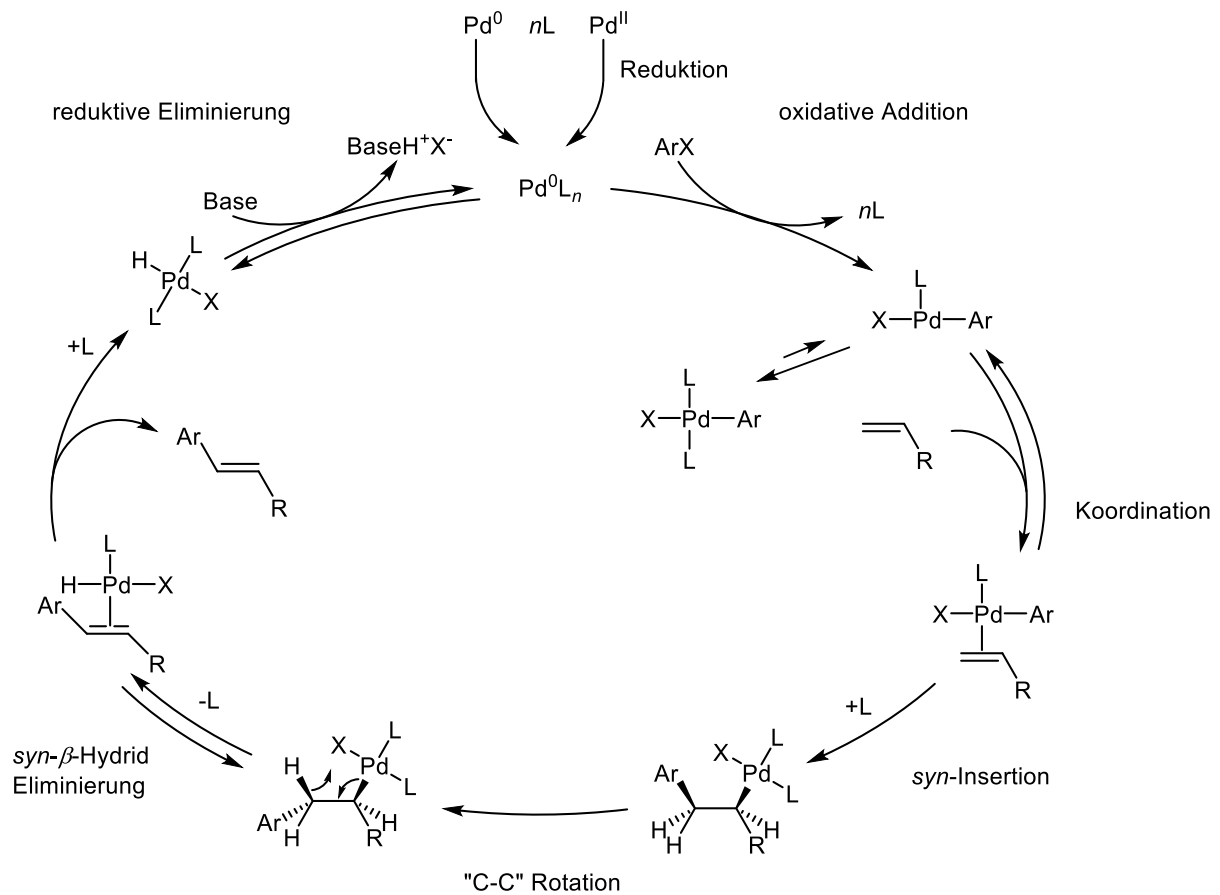
Bei einer Vielzahl von *Heck*-Reaktionen kommen Additive verschiedenster Art zum Einsatz, die einen zum Teil enormen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit und das Ergebnis der Katalyse haben können. Eine wichtige Klasse sind die Phasentransferkatalysatoren (PTC) vom Typ der Tetraalkylammoniumsalze. Diese vermitteln den Kontakt zwischen der anorganischen Base und der zu regenerierenden Hydridopalladiumspezies und beschleunigen so die Regeneration der nullwertigen, aktiven Form des Palladiums.⁵⁵ Halogensalze werden oft bei der *Heck*-Reaktion genutzt, da sie sowohl die oxidative Addition als auch die Regioselektivität beeinflussen und die Pd⁰-Spezies stabilisieren. Großen Einfluss auf den katalytischen Zyklus der *Heck*-Reaktion hat die Gabe von Silber[I]salzen. So liefert die *Heck*-Reaktion mit Allylalkoholen ohne Zusatz von Additiven Aldehyde und Ketone (vergleiche Schema 26), während die Zugabe von Ag[I] die katalytische Spezies über einen kationischen Katalysepfad lenkt und so den substituierten Allylalkohol als Produkt generiert (Schema 32).⁵⁶



Schema 32: Auswirkung von Silberadditiven auf die Produktbildung der *Heck*-Reaktion.

5.1.6 Einfache Katalysatorsysteme

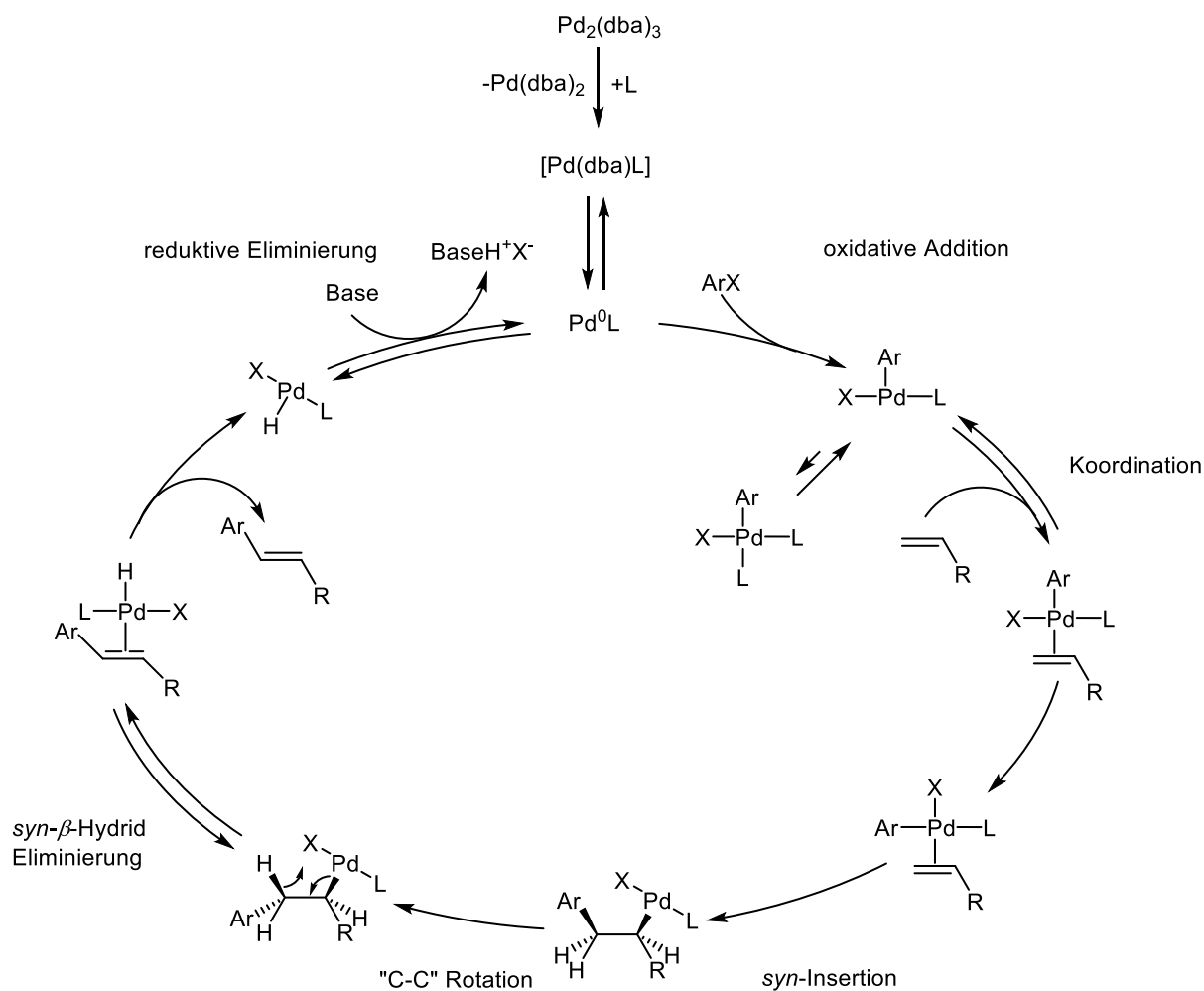
Die *Heck*-Reaktion ist der effizienteste Weg, eine Kohlenstoffbindung zwischen einem vinylischen Rest und einem Halogenaryl oder -vinyl zu knüpfen (siehe Schema 20).⁷ Dabei können sekundäre, tertiäre und quartäre Kohlenstoffzentren erzeugt werden und durch Verwendung chiraler Liganden ist die Induktion chiraler Information möglich. Der grundlegende Mechanismus der späteren *Heck*-Reaktion wurde 1969 von *Heck et al.* vorgeschlagen, als dieser Reaktionstyp noch ausgehend von stöchiometrischen Mengen einer Organopalladiumverbindungen wie etwa $[\text{Ar-Pd-OAc}]$ durchgeführt wurde.⁵⁷ Dabei wurde die *syn*-Insertion des Alkens in die Ar-Pd Bindung, gefolgt von einer *syn*- β -Hydrid Eliminierung einer Hydridopalladiumspezies $[\text{H-Pd-X}]$ postuliert. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurde von *Heck et al.* auf Basis der von *Fitton* und *Coulson*⁵⁸ durchgeführten Studien 1972 erstmals der vollständige Mechanismus der katalytischen Reaktion formuliert.¹² Dieser umfasst die Reduktion von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zu Pd^0 , die oxidative Addition eines Aryliodids an Palladium zur Bildung der Organopalladiumverbindung $[\text{Ar-Pd-I}]$. Dann folgt die *syn*-Insertion des Alkens in die Ar-Pd Bindung, hierbei ist der planare, T-förmige Palladiumkomplex mit einem Liganden die katalytisch aktive Spezies. Er steht im Gleichgewicht mit der vierfach koordinierten Spezies mit zwei Liganden, auf deren Seite das Gleichgewicht oft liegt. Nach Knüpfung der neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung erfolgt die *syn*- β -Hydrid-Eliminierung von $[\text{H-Pd-I}]$ und die reduktive Eliminierung in Gegenwart einer Base zu $\text{Pd}(0)$ und dem Salz der Base. Die reduzierte Palladiumspezies kann ein weiteres Aryliodid addieren und so einen neuen katalytischen Zyklus beginnen. Der in Schema 33 dargestellte Katalysezyklus ist eine fundamentale Formulierung und ist für viele einfache Reaktionstypen gültig, aber nur für die *Heck*-Reaktion unter Einsatz von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, einzähnigen Phosphanliganden und Arylhalogeniden. Das Halogenatom ist allgemein als X dargestellt.

Schema 33: Allgemeiner katalytischer Cyclus der *Heck*-Reaktion.

Neuere Untersuchungen geben Anlass zur Vermutung, dass in manchen Fällen und durch Einsatz spezieller Liganden das Redoxpaar nicht wie klassisch angenommen $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$, sondern $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ sein könnte. Diese Befunde werden allerdings noch diskutiert.^{59, 60, 61}

5.1.7 Komplexe ligandengestützte Katalysatorsysteme

Die Variation von Komponenten des katalytischen Systems kann grundlegende Veränderungen des katalytischen Zyklus zur Folge haben. So etwa verändert der Einsatz sterisch anspruchsvoller einzähniger Phosphanliganden wesentliche Schritte im katalytischen Zyklus der *Heck*-Reaktion (Schema 34).



Schema 34: Katalytischer Zyklus der *Heck*-Reaktion mit sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden.

Die Liganden haben einen beschleunigenden Effekt auf die oxidative Addition, indem aliphatische Reste am Phosphoratom Elektronendichte an die Palladiumspezies donieren. Ebenso wirken sie begünstigend auf die Koordination und damit auch auf den Insertionsprozess, da für beide Schritte eine T-förmige, dreifach koordinierte Palladiumspezies von Nöten ist, welche im Gleichgewicht mit der vierfachkoordinierten Spezies mit einem zusätzlichen Liganden steht. Durch den sterischen Anspruch des Phosphanliganden kann jedoch nur ein Ligand in die Koordinationssphäre des Palladiums gelangen. Dadurch wird das Gleichgewicht auf die Seite der zur Koordination geeigneten Spezies verschoben. Weiterhin schützt die sterische Befrachtung des Ligandengerüsts vor Oxidation durch Sauerstoff.

Ebenfalls beeinflusst wird die reduktive Eliminierung. Die Bedeutung dieses Schritts in der *Heck*-Reaktion wurde durch die Untersuchungen an Kreuzkupplungen oft unterschätzt. Bei letzteren stellt die oxidative Addition häufig den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar, dies ist für die *Heck*-Reaktion nicht generell gültig (siehe Schema 35 und Schema 36). Durch die Koordination zweier sterisch anspruchsvoller Phosphanliganden ergibt sich eine andere Komplexgeometrie als bei regulären Liganden, wie an dem von *Fu et al.* vorgestellten katalytischen System untersucht wurde.⁶² So etwa weist der Komplex $(\text{PCy}_3)_2\text{PdHCl}$ eine lineare Geometrie auf, der Winkel von Ligand-Pd-Ligand ist 180° . Sind jedoch sterisch anspruchsvolle Liganden am Palladium koordiniert, verkrümmt sich dieser Winkel auf 161° , die Liganden werden vom Chlorid weggedreht und legen es gewissermaßen frei anstatt es abzuschirmen. Weiterhin hat die ungünstige Krümmung des Komplexes zur Folge, dass die Eliminierung von HCl nun einen thermodynamisch begünstigten Prozess darstellt. Das tatsächliche Vorliegen der geometrisch unterschiedlichen Komplexe konnte kristallographisch nachgewiesen werden (Abbildung 4).

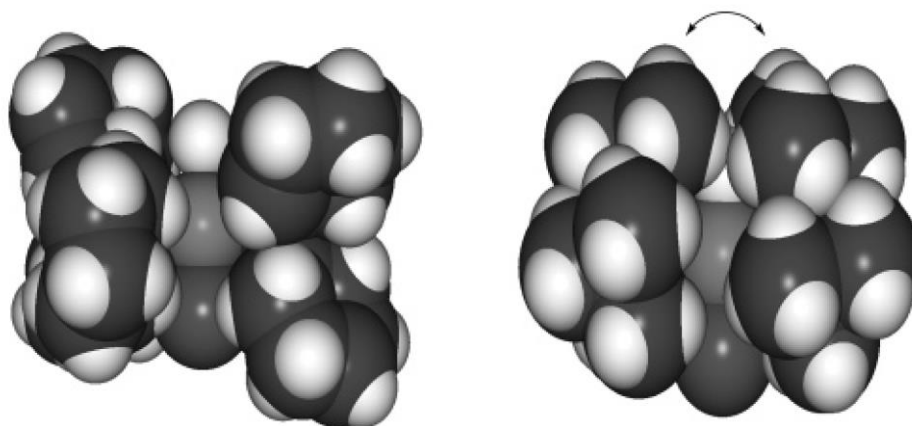
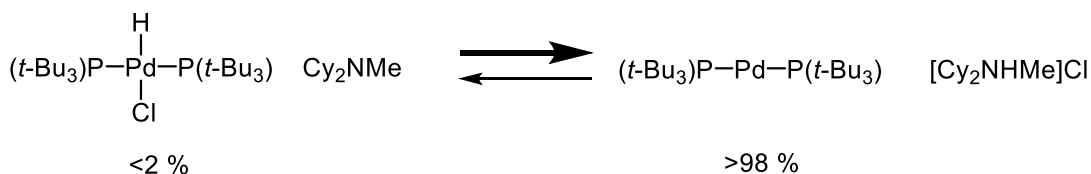
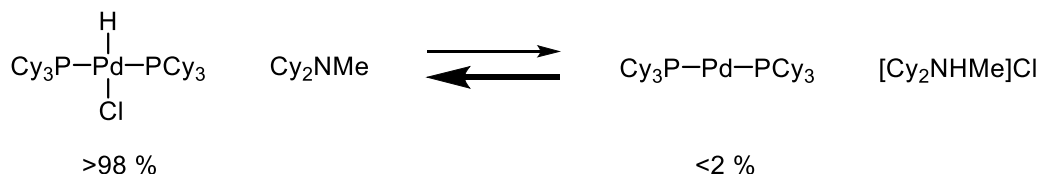


Abbildung 4: Auf Röntgenkristallstruktur basierendes *Van-der Waals* Modell zweier Palladiumkomplexe. Links mit den regulären Liganden Tricyclohexylphosphan (180° , linear), rechts mit dem sterisch anspruchsvollen Liganden Tri-*tert*-Butylphosphan (161° , gekrümmt).⁶²

Der begünstigte Eliminierungsprozess kann eindrucksvoll beobachtet werden durch das Verhältnis von Hydridopalladiumspezies zu der nullwertigen Palladiumspezies. Im Falle eines Palladiumkomplexes mit sterisch anspruchsvollen Liganden liegt das Gleichgewicht stark auf der Seite des Eliminierungsproduktes L_2Pd (Schema 35). Bei regulären Phosphanliganden jedoch liegt das Gleichgewicht stark auf der Seite der Hydridopalladiumspezies L_2PdHCl (Schema 36).

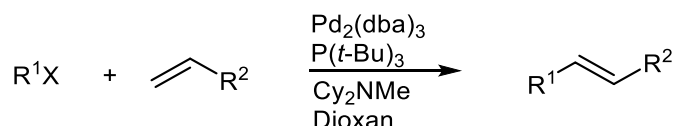


Schema 35: Verteilung Hydridopalladiumspezies zu Eliminierungsadukt mit sterisch anspruchsvollen Liganden.



Schema 36: Verteilung Hydridopalladiumspezies zu Eliminierungsadukt mit regulären Liganden.

Wie bereits deutlich gemacht, ist die Effizienz dieses katalytischen Systems nach *Fu*¹⁸ nicht ausschließlich auf den einen Parameter des Liganden reduzierbar. Wichtig ist die Gesamtabstimmung des Katalysatorsystems (Schema 37).

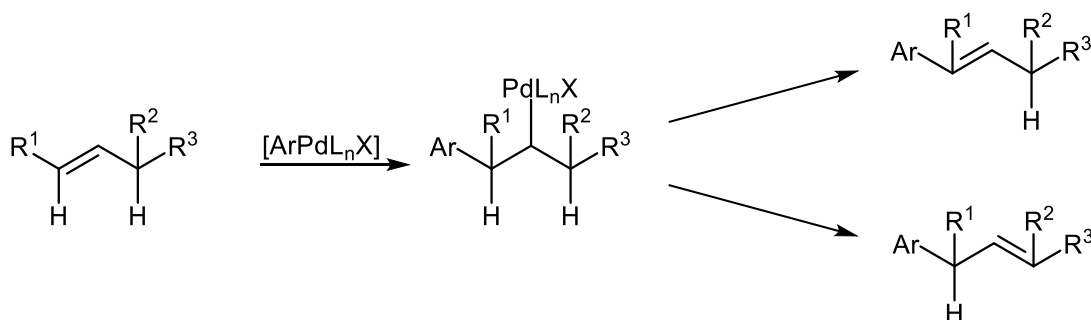
Schema 37: Katalysatorsystem nach *Fu*.

Als besonders geeignet erwiesen hat sich der Katalysatorvorläufer $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Dieser liegt als nullwertige, luftstabile Verbindung vor und muss nicht erst *in situ* reduziert werden. Auch die dissoziierten Dibenzylidenacetone konkurrieren kaum mit den Phosphanliganden um Koordinationsplätze am Palladium.

Ein weiterer wichtiger Parameter ist die verwendete Base.⁶² Bei der *Heck*-Reaktion kommen sowohl organische Aminbasen als auch anorganische Basen zum Einsatz (siehe Kapitel 5.1.5.). Anorganische Basen haben den Nachteil, in organischen Lösungsmitteln oft schlecht löslich zu sein. Dies kann durch den Einsatz eines Phasentransferkatalysators ausgeglichen werden, wie die Untersuchungen von *Jeffery* zeigen.²⁹ Neben der besseren Löslichkeit kann der PTC auch die Regeneration der nullwertigen Palladiumspezies beschleunigen.⁶³ In dem von *Fu* vorgestellten Katalysatorsystem^{18,62} wird als Base Cy_2NMe verwendet (siehe Schema 37). Diese weist im Vergleich zu Cs_2CO_3 eine stark erhöhte Ausbeute auf, da bei Verwendung der anorganischen Base die Katalysatorspezies überwiegend als Hydridopalladium vorliegt. Selbige Reaktion mit Cy_2NMe zeigt, dass überwiegend nullwertiges Palladium als Eliminierungsadukt vorliegt.⁶²

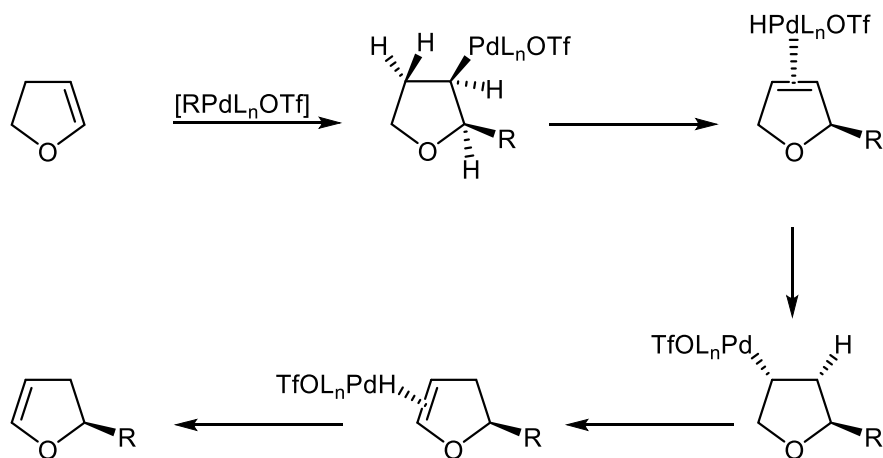
5.1.8 Katalyse unter Bindungsmigration

Wie in Kapitel 5.1.3 Alkene eingangs dargestellt, liefert die *Heck*-Reaktion nicht immer die entsprechend höher substituierten Doppelbindungen. Anders als in den verwandten Kreuzkupplungsreaktionen kann die Doppelbindung auf der Stufe der *syn*-Eliminierung in zwei Richtungen gebildet werden, wenn zwei β -ständige Protonen zur Verfügung stehen (Schema 38).



Schema 38: Mögliche Richtungen des Eliminierungsschritts.

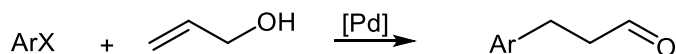
Dieses Phänomen tritt bei einfachen *Heck*-Reaktionen kaum auf, da entweder nur ein β -ständiges Protonen zur Verfügung steht oder durch die elektronischen Eigenschaften des Alkens die Richtung der Eliminierung determiniert ist (Schema 21). Bei komplexeren Kupplungen ist angesprochenes Phänomen jedoch öfter zu beobachten und kann genutzt werden, um auf anderem Wege schwer zugängliche Struktur motive darzustellen (Schema 24 und Schema 25). In welche Richtung die Wanderung stattfindet, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Wenn nur ein Proton in Nachbarschaft zur Verfügung steht, ist die Ausrichtung der resultierenden Doppelbindung bereits vorbestimmt, wie etwa bei der Kupplung von Acrylaten (Schema 21). Zur Eliminierung kommen ausschließlich *syn*-ständige β -Protonen in Frage, da es sich im katalytischen Cyclis um eine *syn*- β -Eliminierung handelt (Schema 33). Daher kann in cyclischen Alkenen oft die Eliminierung nicht in die erwartete Richtung ablaufen. So führt etwa die Kupplung eines 3,4-Dihydrofurans mit einem Vinyltriflat intermediär zum gekuppelten 2,5-Dihydrofuran. Dieses bietet günstige Bedingungen für eine weitere Insertion der Palladiumspezies. Nach finaler Eliminierung wird das substituierte 2,3-Dihydrofuran freigesetzt (Schema 39).⁶⁴



Schema 39: Wandernde Palladiumspezies während der Katalyse.

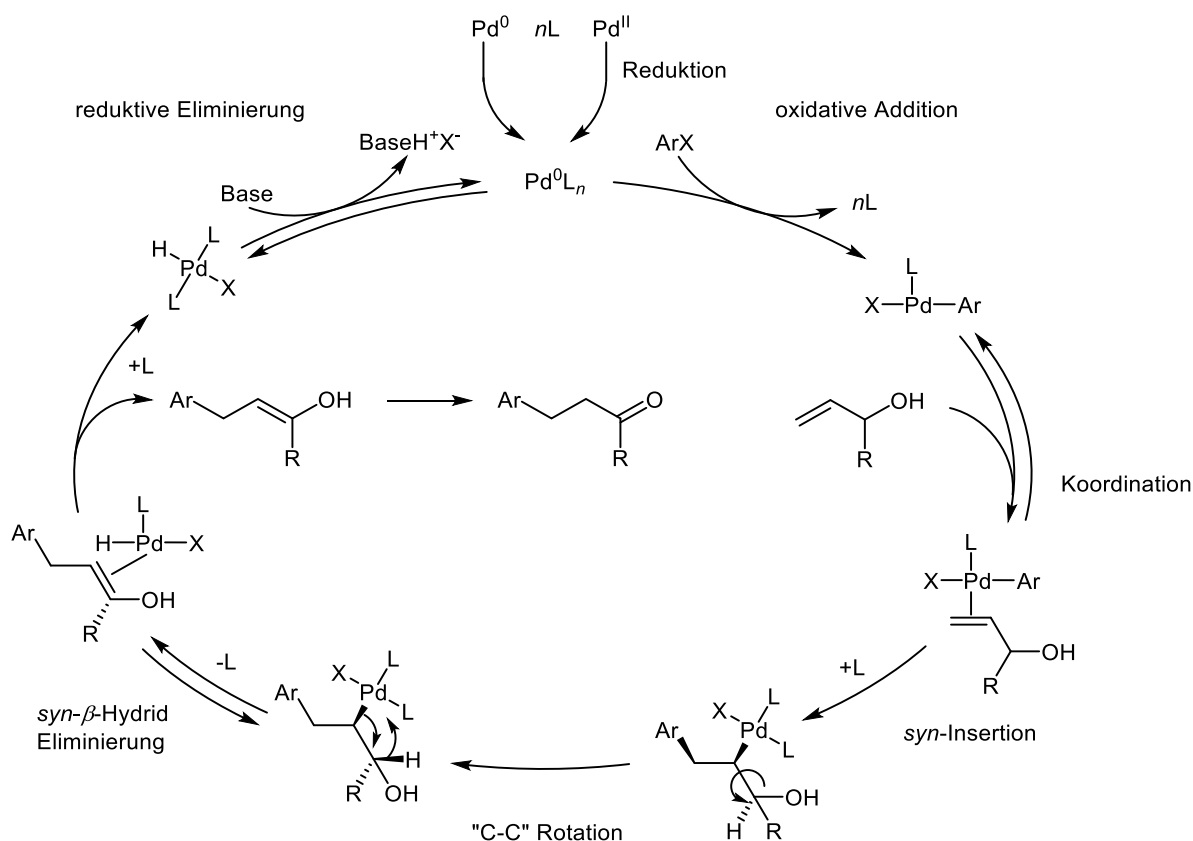
5.1.9 Kupplung von Allylalkoholen

Besondere Auswirkung hat die Richtung der Eliminierung auf Substrate, die dadurch eine Veränderung von funktionellen Gruppen erfahren. Ein prominentes Beispiel ist hier die *Heck*-Reaktion zwischen Arylhalogeniden und Allylalkoholen (Schema 40).⁸



Schema 40: *Heck*-Reaktion mit Allylalkohol zum Aldehyd.

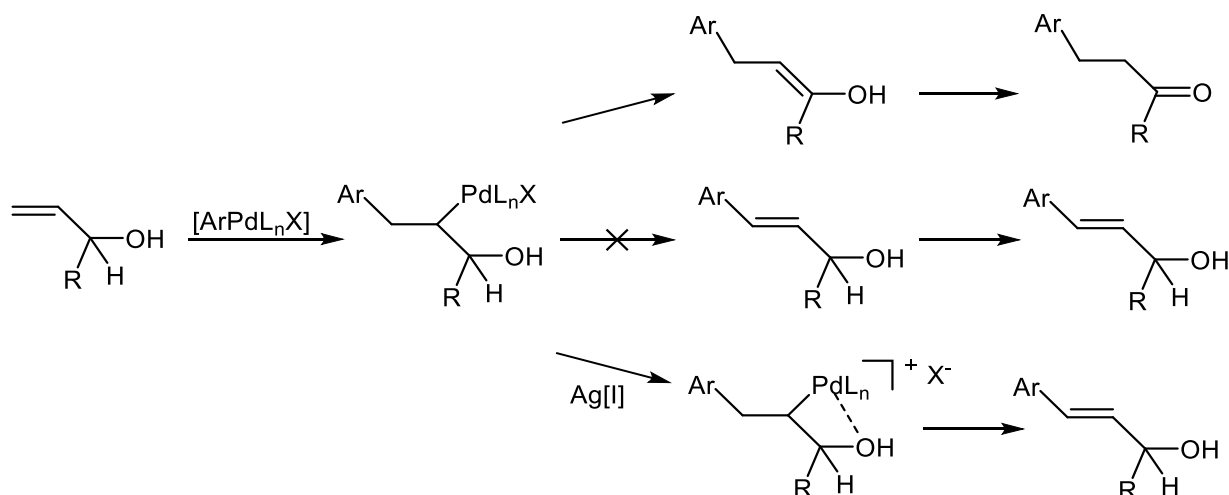
Der vollständige Mechanismus der *Heck*-Reaktionen mit Allylalkoholen ist in Schema 41 dargestellt.



Schema 41: Katalytischer Zyklus der *Heck*-Reaktion zwischen Arylhalogeniden und Allylalkoholen.

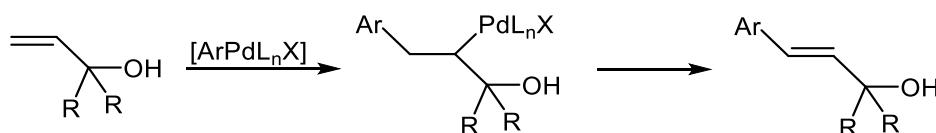
Hier erfolgen wie bei anderen Substraten auch zuerst die oxidative Addition, anschließend Koordination und Insertion. Die Eliminierung ist jedoch von einigen Besonderheiten gekennzeichnet. In diesem Schritt ist die Orientierung der Doppelbindung oft durch die Kinetik des Eliminierungsschrittes vorgegeben (Schema 42). Die Eliminierung in Richtung der Hydroxygruppe (Schema 42, oben) läuft schneller ab als diejenige in Richtung des Arylrestes (Schema 42, Mitte), daher kommt es in der Regel ausschließlich zu erstgenannter Eliminierung. Zum Beispiel durch Zugabe von Silbersalzen wird die kationische

Palladiumspezies nach dem Insertionsschritt vom Sauerstoff komplexiert, sodass kein *syn*-ständiges β -Proton zugänglich ist (Schema 42, unten). Nach der Eliminierung wird ein vinylicher Alkohol freigesetzt, der sofort zur entsprechenden Carbonylverbindung tautomerisiert.



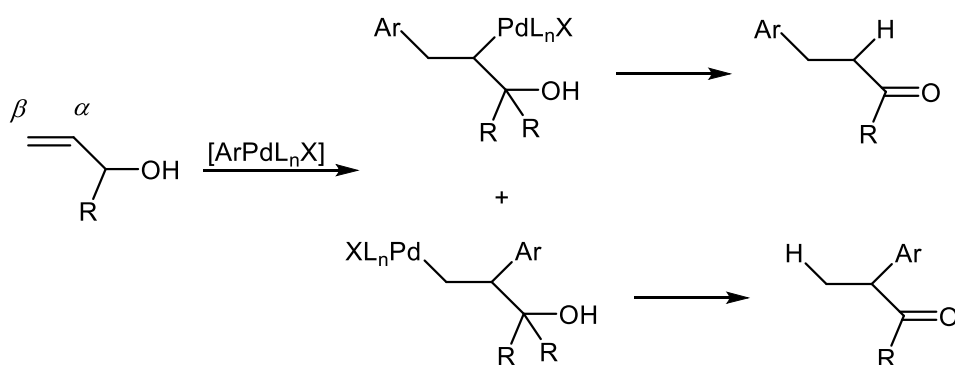
Schema 42: Eliminierungsschritt bei der Kupplung mit Allylalkoholen.

Selbiges Phänomen tritt auf, wenn tertiäre allylische Alkohole eingesetzt werden, da aus diesen naturgemäß keine Ketone resultieren können (Schema 43).



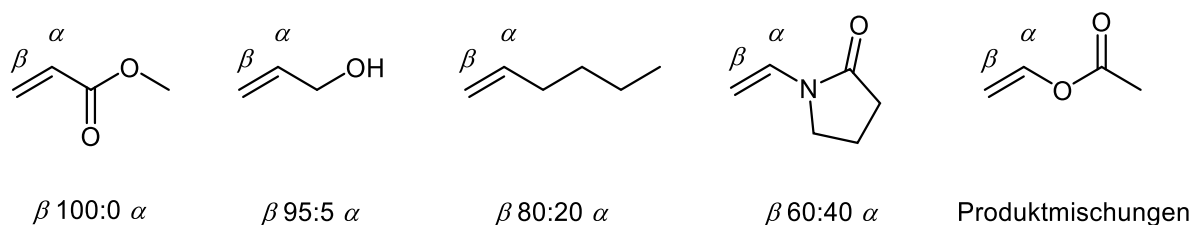
Schema 43: Heck-Kupplung mit tertiären Allylalkoholen.

Ein weiterer wichtiger mechanistischer Aspekt der Heck-Reaktion mit Allylalkoholen ist die Regioselektivität. Nach der oxidativen Addition stehen der Ar-Pd-X Spezies zwei mögliche Insertionspositionen zur Verfügung, der aromatische Rest kann also entweder auf die α -Position oder die β -Position übertragen werden (Schema 44).



Schema 44: Regioselektivitätsaspekt bei der Heck-Reaktion mit Allylalkoholen.

Die Regioselektivität der entsprechenden *Heck*-Reaktion hängt im Wesentlichen von den sterischen und elektronischen Eigenschaften des Alkens ab. So ist etwa bei der Kupplung von Acrylaten die Selektivität aufgrund der eindeutig elektronenarmen Doppelbindung vollständig auf Seiten der β -Position, bei elektronisch uneindeutigen Substraten können wie beim 1-Hexen sterische Faktoren über die Selektivität entscheiden. Substrate, die elektronenreich und sterisch unklar sind, liefern oft synthetisch unbrauchbare Produktmischungen. Je nach Substrat und Reaktionsbedingungen kann aber die Regioselektivität unterschiedlich ausfallen⁶⁵ (Schema 45). Bei den Allylkoholen wird in der Literatur teils eine vollständige β -Regioselektivität angegeben. Diese Angabe ist jedoch irreführend, da solche Selektivitäten nur in Ausnahmefällen erzielt werden können.⁷



Schema 45: Regioselektivität in Abhängigkeit sterischer und elektronischer Faktoren.

5.2 Mikrowellengestützte Synthese

Die Mikrowellentechnologie wurde in der ersten Hälfte des 20sten Jahrhunderts für die militärische Anwendung entwickelt.⁶⁶ Nach Adaption des Mikrowellenofens für Haushaltszwecke begannen auch Chemiker, sich für diese besondere Art des Energieeintrages zu interessieren. Mittlerweile findet sich in vielen Laboratorien, ob universitär oder industriell, die vermehrte Nutzung der wissenschaftlichen Variante des Mikrowellenofens. Dieser Trend wird sich auch in den kommenden Jahren fortsetzen.⁶⁷

Mikrowellenstrahlung liegt im elektromagnetischen Spektrum zwischen Infrarotstrahlung und ultrakurzen Radiowellen, hat eine Wellenlänge von 0.01 bis 1.00 m und eine Frequenz von 300 GHz bis 300 MHz (Abbildung 5).

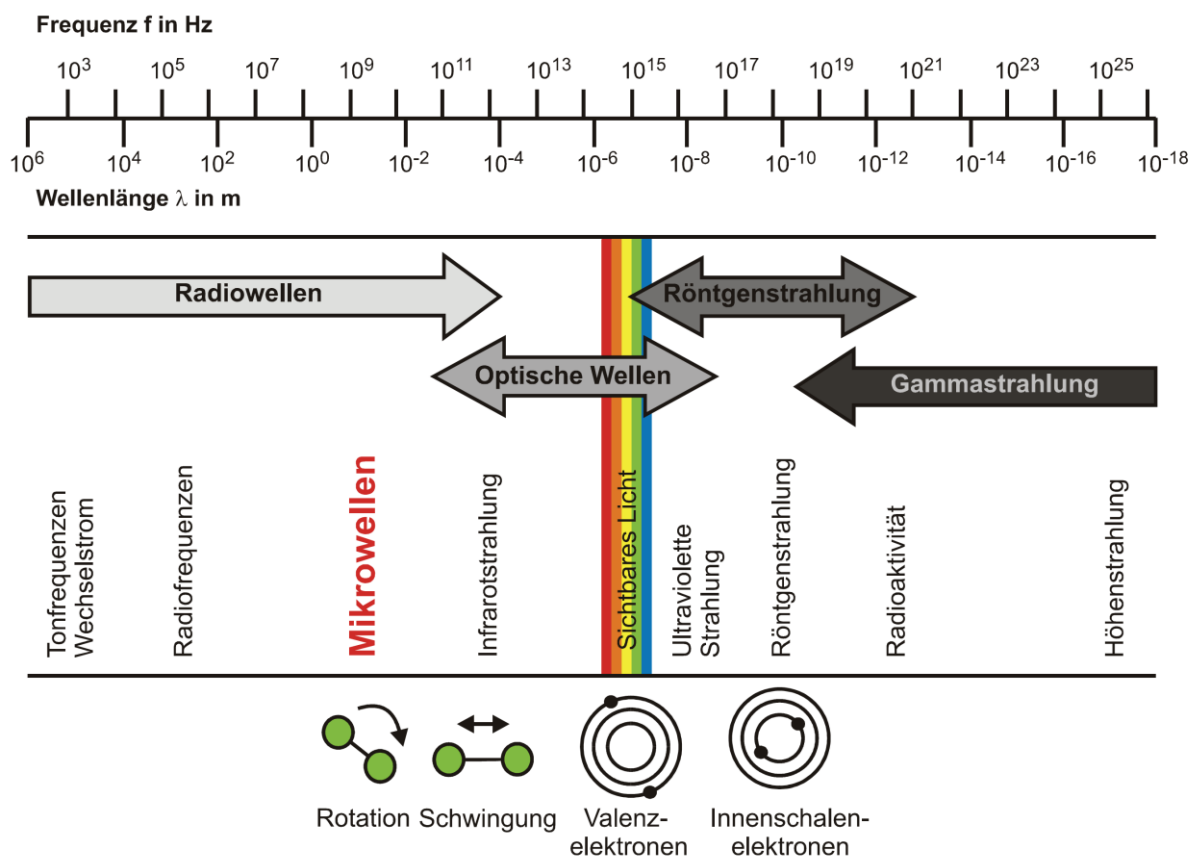
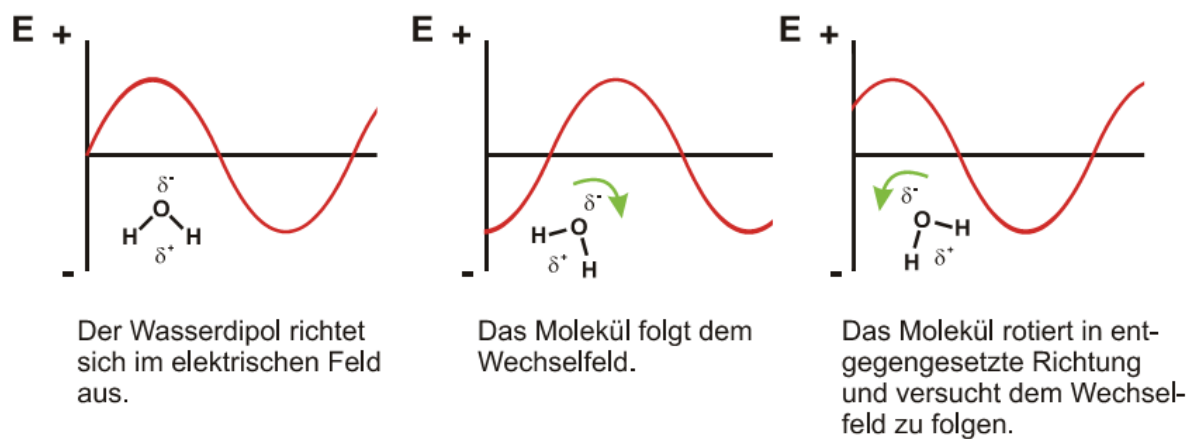


Abbildung 5: Das elektromagnetische Spektrum.⁶⁸

Physikalische Grundlage der Temperaturänderung von Proben in einem Mikrowellengerät ist die Eigenschaft von Molekülen mit Dipolmoment, sich ständig am wechselnden elektromagnetischen Feld auszurichten. Die daraus resultierende Teilchenbewegung wird als Wärme wahrgenommen (Abbildung 6).

Abbildung 6: Teilchenbewegung von Wasser im elektrischen Feld.⁶⁹

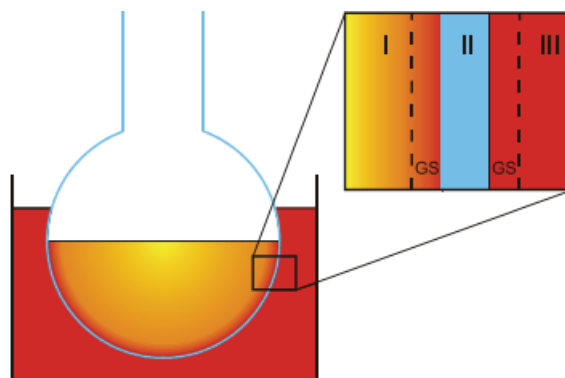
Aus diesem Befund heraus sollte sich die Synthese in einem Mikrowellenreaktor ähnlich wie die in einem konventionellen Heizbad verhalten. Tatsächlich aber werden bei der Synthese unter Mikrowellenbedingungen teils drastische Verbesserungen der Ausbeute und Verkürzungen der Reaktionszeit beobachtet. Die Ausbeute kann verbessert werden, da das Reaktionsmedium extrem schnell zur gewünschten Temperatur gebracht wird. Dadurch werden Nebenreaktionen (etwa kinetische Reaktionspfade), welche zum Beispiel beim Aufheizprozess ablaufen, unterdrückt. Selbiges gilt für den Abkühlprozess, der durch den Einsatz von Druckluft als Kühlmedium beschleunigt werden kann, sofern die Bauart der Mikrowelle dies ermöglicht. Besonders eindrucksvoll jedoch ist die Verkürzung der Reaktionszeit. Neben dem schnelleren Erhitzungsvorgang wird oft eine Erhöhung der molekularen Mobilität durch die Einwirkung von Mikrowellenstrahlung als Ursache genannt. Dieser Zusammenhang wird durch die *Arrhenius*-Gleichung beschrieben.

$$k = A \cdot e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

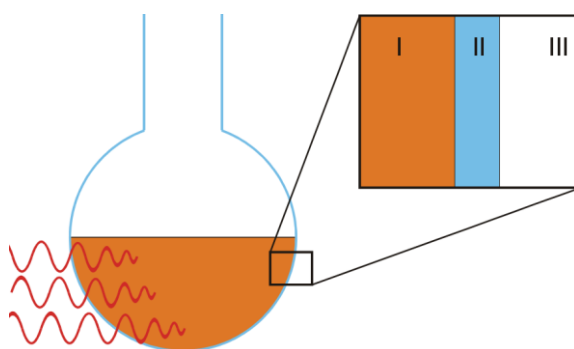
Formel 1: *Arrhenius*-Gleichung.

Durch Erhöhung des präexponentiellen Faktors A, welcher die molekulare Mobilität beschreibt, wird die Rate der chemischen Reaktion beeinflusst und so die Reaktionszeit verkürzt.

Weiterhin weist eine Reaktion im Mikrowellenreaktor ein anderes Temperaturprofil auf. Beim Einsatz konduktiver Heizmethoden, im Allgemeinen dem Ölbad, wird dem Reaktionsmedium die Hitze von der Grenzfläche von Glas zu Lösungsmittel her zugeführt (Abbildung 7). Dadurch entsteht ein heterogenes Temperaturprofil, dem mit Durchmischen mittels magnetischen Rührens entgegengewirkt wird.

Abbildung 7: Energieprofil bei konduktivem Heizen.⁶⁸

Beim Erhitzen mit Mikrowellenstrahlung hingegen tritt ein homogeneres Energieprofil auf (Abbildung 8). Durch tieferes Eindringen der Mikrowellenstrahlung in das zu erhitzende Medium wird dieses gleichmäßiger erhitzt. Das Glasgefäß wird hierbei nicht aktiv erhitzt, da es für Mikrowellenstrahlung transparent ist.

Abbildung 8: Energieprofil bei dielektrischem Heizen.⁶⁸

Eine deutliche Auswirkung auf den Reaktionsverlauf haben auch die Gefäßgröße und die Gefäßeigenschaften. So wurde in eigenen Versuchen beobachtet, dass durch die Verwendung kleiner, druckstabiler Reaktionsgefäße sowohl die Ausbeute gesteigert als auch der Überschuss eines Edukts mit niedrigem Siedepunkt gesenkt werden konnte. Die Verwendung einer Mikrowelle als Hitzequelle bringt allerdings auch Nachteile mit sich. So ist der Experimentator entweder auf die Reaktionsführung in druckloser Atmosphäre oder an die jeweils verwendbaren Mikrowellengefäße bestimmter Volumina gebunden. Eine parallele Reaktionsführung vieler Reaktionsansätze, wie oftmals im Ölbad durchgeführt, ist nur mit Multimode-Mikrowellengeräten möglich.

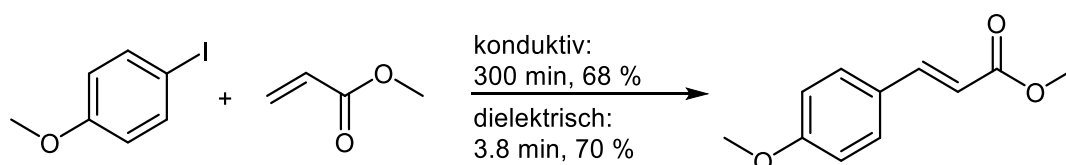
Das Lösungsmittel einer mikrowellengestützten Synthese ist nicht immer frei wählbar. Unterschiedliche Lösungsmittel absorbieren Mikrowellenstrahlung aufgrund ihres Dipolmomentes verschieden stark. Daraus resultiert, dass sich Lösungsmittel mit kleinem Dipolmoment sehr schwer erwärmen lassen. Zu den starken Absorbern gehören etwa DMSO und gängige Alkohole wie Ethanol oder Methanol, mittelstarke Absorber sind Wasser oder

Amide wie DMF und NMP. Schlechte Absorber sind unpolare Lösungsmittel wie Toluol, Dichlormethan oder Hexan. Demzufolge könnte eine Reaktion, die ausschließlich in Toluol bei 150 °C durchgeführt werden kann, durchaus zu Problemen aufgrund niedriger Heizraten führen. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, ist die Zugabe eines inerten, aber stark absorbierenden Hilfsstoffs wie eines Karbids, ionischer Flüssigkeiten oder kleiner Metallkugeln.

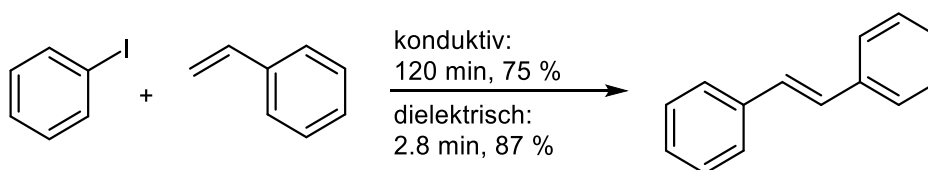
Als problematisch kann sich auch die Unbeständigkeit einiger Lösungsmittel unter Mikrowellenbedingungen erweisen. So etwa zersetzen sich möglicherweise amidbasierte Lösungsmittel (DMF, DMA, NMP), DMSO, Acetonitril und Triethylamin gewollt oder ungewollt in die entsprechenden Fragmente wie etwa CO₂, CO und unterschiedliche Stickoxide.^{107, 70, 71} Dies ist einerseits gefährlich, da hohe Drücke und teils giftige Gase entstehen. Andererseits kann die Bildung von CO synthetisch genutzt werden. Erstaunlicherweise ist die Bildung dieser Lösungsmittelfragmente oft spezifisch für Reaktionen im Mikrowellenreaktor. So konnte etwa in eigenen Versuchen beobachtet werden, dass eine Reaktion in DMF unterhalb des Siedepunktes und in Abwesenheit starker Säuren oder Basen unter konduktiven Bedingungen unauffällig verläuft, in analoger Durchführung im Mikrowellenreaktor zur sofortigen explosionsartigen Entstehung der oben genannten Zerfallsprodukte führt.⁷²

5.3 Mikrowellengestützte *Heck*-Reaktionen

Seit den ersten Beispielen für den katalytischen Einsatz von Palladium als Katalysator für die C-C-Bindungsknüpfung vor etwa 40 Jahren sind enorme Bemühungen unternommen worden, Anwendbarkeit und Substratbreite zu erhöhen.⁷³ Trotz aller Bemühungen auf diesem Gebiet bleiben die verhältnismäßig langen Reaktionszeiten, die zwischen Stunden und Tagen liegen können, ein noch nicht generell behobener Nachteil. Die *Heck*-Reaktion unter Mikrowellenbedingungen ist Gegenstand intensiver Studien,^{74,75} obwohl oder gerade weil die ersten Untersuchungen hierzu erst 1996 publiziert wurden. Es konnte gezeigt werden, dass sich die *Heck*-Reaktion durch den Einsatz von Mikrowellenstrahlung bei gleichzeitiger Steigerung der Ausbeute drastisch beschleunigen lässt. Versuche, die Reaktionszeit durch Erhöhung der üblichen 60-120 °C zu verkürzen scheitern in der Regel an temperatursensitiven Katalysatorsystemen.⁷⁶ Die Variation des Energieeintrages hingegen ist eine aussichtsreiche Methode, die Reaktion generell zu beschleunigen. So lassen sich „klassische“ konduktive *Heck*-Reaktionen, wie die Kupplung von Acrylaten (Schema 46) oder Styrolen (Schema 47) unter dielektrischem Energieeintrag in wenigen Minuten durchführen, wohingegen die konduktive Alternative mehrere Stunden benötigt.⁷⁶

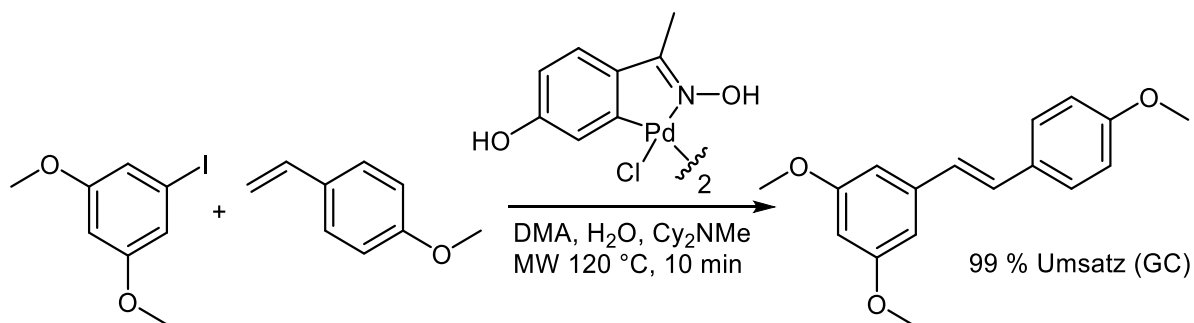


Schema 46: Kupplung von Acrylat unter verschiedenem Energieeintrag.



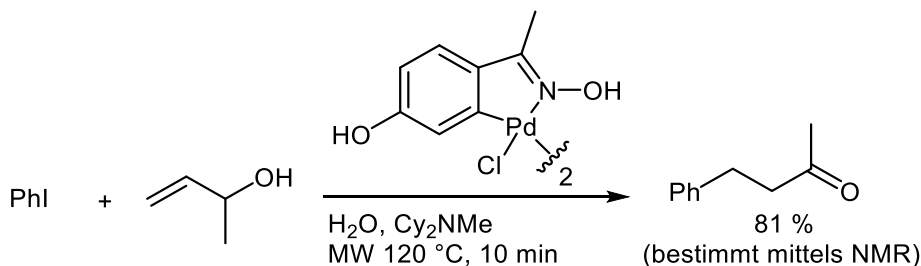
Schema 47: Kupplung von Styrol unter verschiedenem Energieeintrag.

Das mikrowellengestützte Synthesekonzept kann auch auf die Synthese konkreter Wirkstoffe übertragen werden. So können Derivate des Phytoalexins Resveratrol in kurzer Zeit synthetisiert werden (Schema 48).⁷⁷



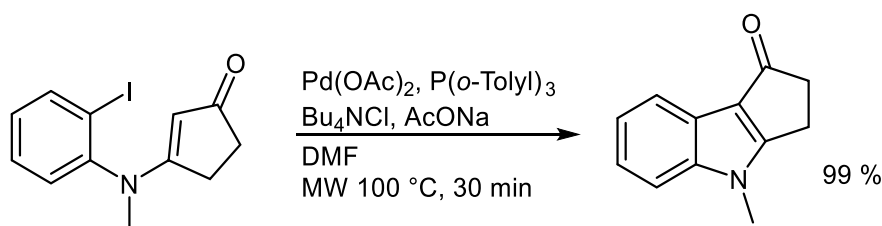
Schema 48: Synthese eines Resveratrolerivates unter Mikrowellenbedingungen.

Auch die Kupplung von Allylalkoholen, die im Reaktionsverlauf der *Heck*-Reaktion die entsprechenden Aldehyde und Ketone bilden (siehe Kapitel 5.1.9), erfahren unter Mikrowellenbedingungen eine deutliche Beschleunigung der Reaktionsrate und weisen hohe Ausbeuten auf. Identische Reaktionen unter konduktivem Heizen dauern mehrere Stunden.¹⁹⁴



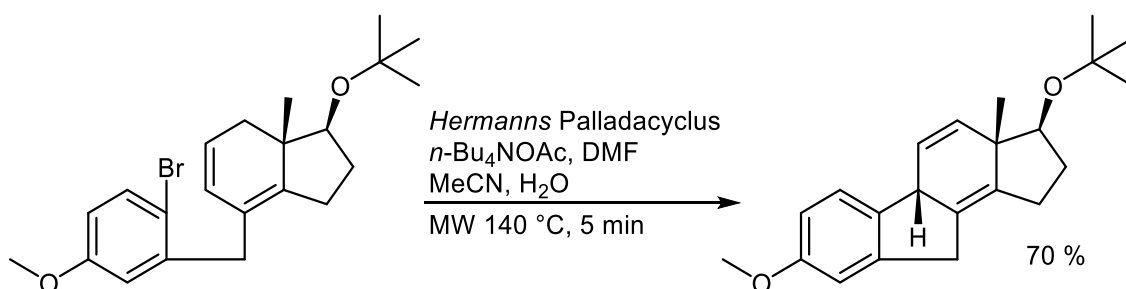
Schema 49: Kupplung von Allylalkoholen unter Mikrowellenbedingungen.

Auch komplexere Systeme und besonders intramolekulare Reaktionen erfahren unter Mikrowellenbedingungen eine Verkürzung der Reaktionszeit bei guten Ausbeuten. So führt eine intramolekulare *Heck*-Reaktion in hocheffizienter Weise zum entsprechenden Indol (Schema 50).⁷⁸

Schema 50: Intramolekulare *Heck*-Reaktion zum Indol.

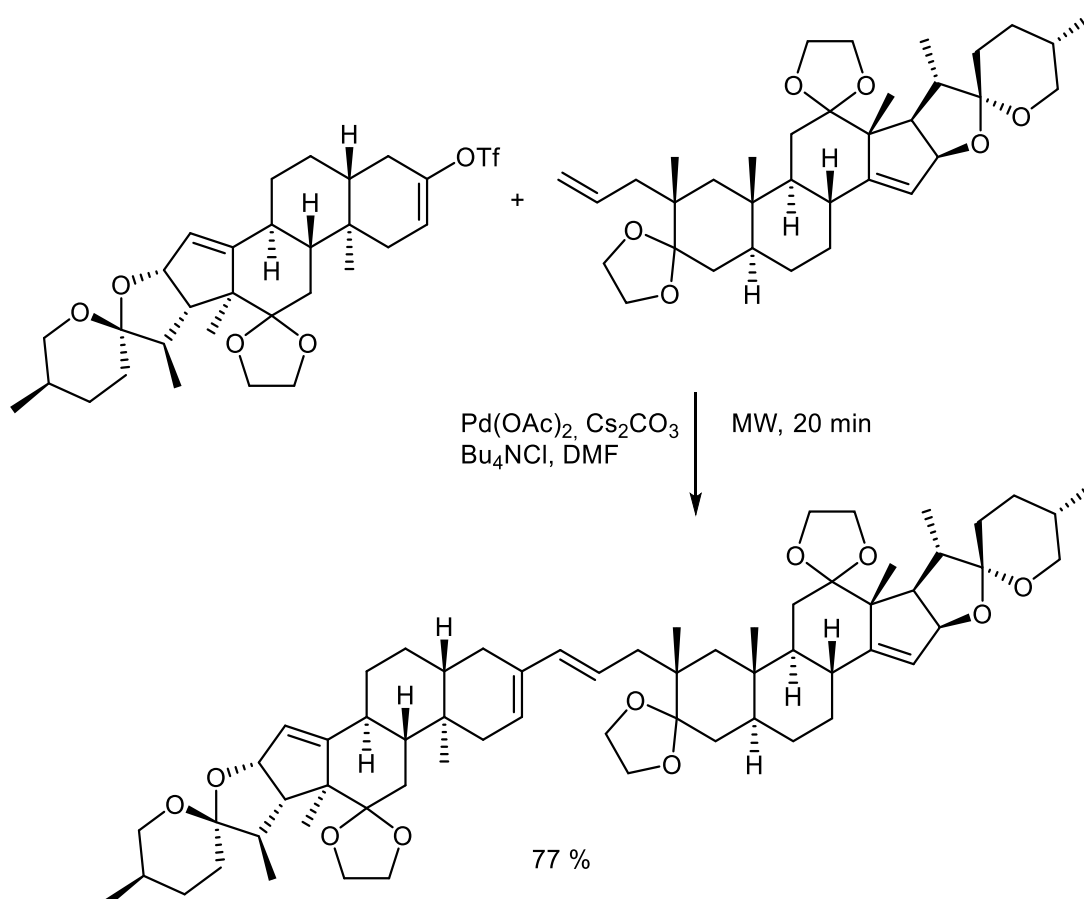
Der Aufbau komplexer Systeme stellt eine besondere Herausforderung dar. So etwa benötigen Manipulationen an ausgedehnten Systemen wie Steroiden Werkzeuge mit hoher Chemo- und Regioselektivität. Diese müssen aufgrund der wertvollen und schwer zugänglichen Ausgangsstoffe hohe Ausbeuten liefern. Die *Heck*-Reaktion hat sich hier oft als Mittel der Wahl erwiesen. So können etwa Ringschlussreaktionen an Estradiolderivaten effizient, regioselektiv

und stereospezifisch durchgeführt werden (Schema 51).⁷⁹ Bemerkenswert ist hier die extrem kurze Reaktionszeit bei gleichzeitiger hoher Ausbeute.



Schema 51: Konstruktion des B-Ringes an einem Estradiolderivat.

Ein Beispiel für die Synthese eines hochkomplexen Moleküls unter Mikrowellenbedingungen ist die Kupplung zweier steroidal Strukturen zu einem unsymmetrischen bis-steroidalen Dien (Schema 52).⁸⁰ Hierbei wird ein Triflat mit einer allylischen Doppelbindung verknüpft. Die Kupplung verläuft regioselektiv und liefert das bis-Steroid in einer Ausbeute von 77 %.



Schema 52: Dimerisierung von Steroiden.

5.4 Multikomponentenreaktionen

Die Ansprüche an Synthesekonzepte der chemischen Forschung und der chemischen Industrie ändern sich ebenso wie die Ansprüche an Effizienz und Umweltverträglichkeit in anderen Bereichen der großen Industriesparten. So ist es oft nicht mehr nur der Anspruch, auf gleich welchem Wege das Zielprodukt zu erreichen. In den Fokus des Interesses rückt die Art und Weise, wie dieses Ziel erreicht wird. Zentrale Forderungen hierbei sind unter anderem Effizienz, hohe Ausbeuten und möglichst niedrige Abfallmengen. Sind diese unvermeidbar, so sollen sie zumindest möglichst ungiftig und einfach recycelbar sein. Alle diese Forderungen laufen auf die Konzeption einer einfachen, schnellen, ungiftigen und günstigen Synthese hinaus. Diese Synthese also sollte der „Idealen Synthese“ so nah wie möglich kommen. Das Konzept der „Idealen Synthese“⁸¹ wurde 1975 von *Hendrickson* geprägt und beschreibt eine Reihe von Aspekten, die bei der Formulierung moderner Synthesewege wichtig und wünschenswert sind (Abbildung 9).

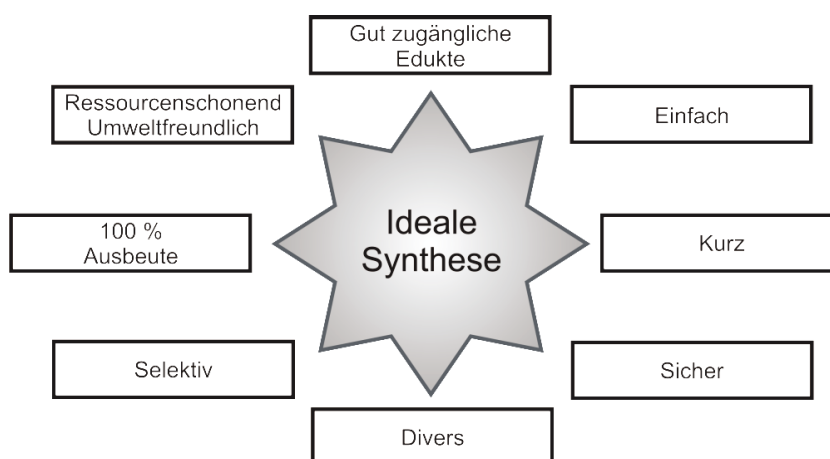
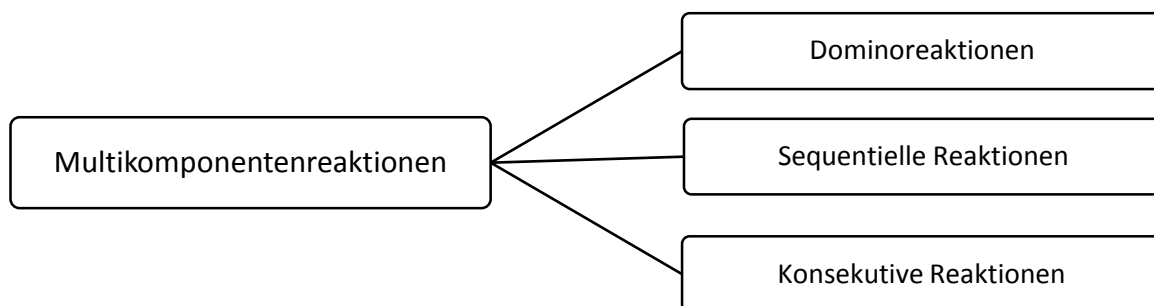


Abbildung 9: Die „Ideale Synthese“.⁸²

Ein Konzept, das in der Lage ist, viele dieser Kriterien zu vereinbaren, ist die Multikomponentenreaktion.^{4,2} Durch diese Strategie können aus gut verfügbaren, kostengünstigen Edukten in kurzer Zeit komplexe, funktionale Moleküle aufgebaut werden. Durch eine möglichst modulare Konzeption der Reaktion kann über denselben Syntheseweg eine hohe Diversität an Verbindungen erreicht werden, da mindestens drei neue Bindungen geknüpft werden. Ein wesentliches Merkmal hierbei ist der Ein-Topf-Gedanke. Dieser beinhaltet, wie der Name andeutet, die Durchführung mehrerer Reaktionsschritte in einem Reaktionsgefäß und im selben Lösungsmittel. Diese zunächst trivial anmutende Definition hat jedoch weitreichende Folgen. Einerseits wird durch die Beschränkung auf eine einmalige

Aufarbeitung der damit verbundene Produktverlust minimiert, was zu gesteigerten Ausbeuten im Vergleich zur stufenweisen Synthese mit jeweiliger Aufarbeitung führt. Andererseits steigt die Komplexität der Synthese überproportional an. Je mehr Stufen in einem Topf durchgeführt werden sollen, desto mehr Edukte, Produkte und Nebenprodukte befinden sich im Reaktionsgemisch. Diese beeinflussen sich gegenseitig und können auf vielfältige Art und Weise die gewünschte Reaktion stören oder ganz unterbinden. Auch müssen alle sonstigen Faktoren wie Lösungsmittel, Temperatur, Druck und Additive auf alle Reaktionen und Komponenten abgestimmt sein. Diese mit zunehmender Anzahl der Synthesestufen exponentiell ansteigenden Abhängigkeiten zwischen den Komponenten und den Bedingungen stellen hohe Ansprüche an die Syntheseplanung des Experimentators.

Die große Gruppe der Multikomponentenreaktionen unterteilt sich in weitere Untergruppen, welche von *Posner*⁸³ und *Tietze*^{84,85} definiert wurden.

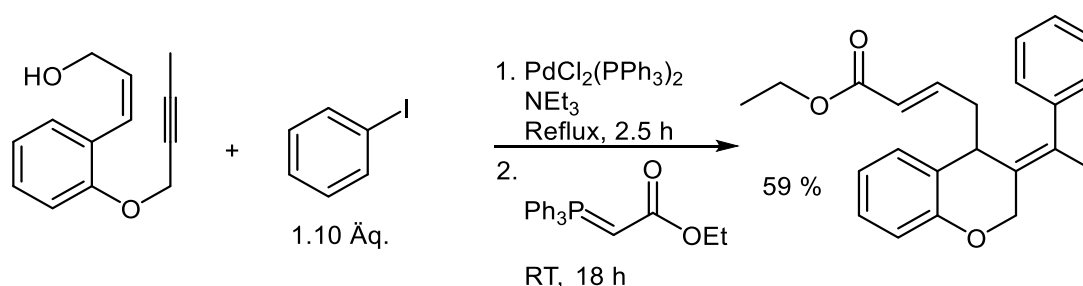


Schema 53: Klassifizierung von Multikomponentenreaktionen.⁸²

So finden sich als Untergruppen der Multikomponentenreaktion die Dominoreaktionen, die sequentiellen Reaktionen und die konsekutiven Reaktionen. Bei einer Dominoreaktion wird durch eine erste Reaktion eine Funktionalität erzeugt, die danach sofort mit einer ebenfalls vorliegenden Reaktionskomponente weiterreagiert. Das gebildete Produkt kann nun ebenfalls weiterreagieren. Bedingung für diesen Reaktionstyp ist, dass alle Reaktionsschritte in einem Reaktionsgefäß stattfinden und alle Edukte von Anfang an vorliegen. Bei einer sequentiellen Reaktion finden alle Reaktionen im selben Reaktionsgefäß statt, die Reaktanden werden im Verlauf der Reaktion nach und nach zugegeben. Temperatur und Energieeintrag werden dabei nicht verändert. Die freieste Form der Multikomponentenreaktion ist die Konsekutive Reaktion. Hierbei finden alle Reaktionsschritte in einem Reaktionsgefäß statt, die Reaktanden werden nach und nach zugegeben und Parameter wie etwa die Temperatur werden im Reaktionsverlauf verändert.

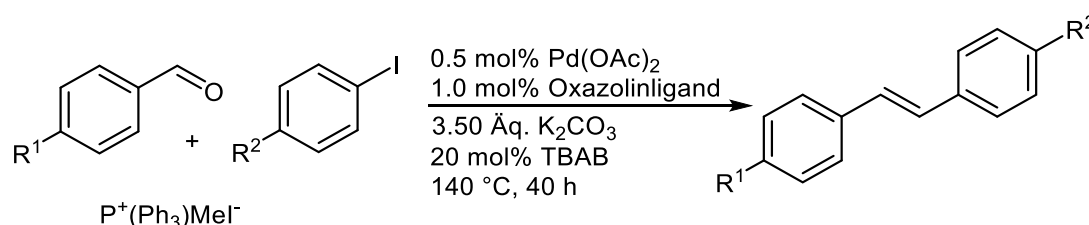
5.5 Die *Heck*-Reaktion in Multikomponentenprozessen

Die *Heck*-Reaktion als organometallischer Reaktionstyp findet oftmals Verwendung in Multikomponentenreaktionen.⁸⁶ Dies ist besonders in den milden Reaktionsbedingungen, der hohen Selektivität und der hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen begründet. Teils kann auch das eingesetzte Palladium zur Katalyse mehrerer Bindungsknüpfung benutzt werden. So können etwa Chromanderivate elegant und schnell mittels einer sequentiellen Katalyse in einer Multikomponentenreaktion synthetisiert werden (Schema 54).⁸⁷



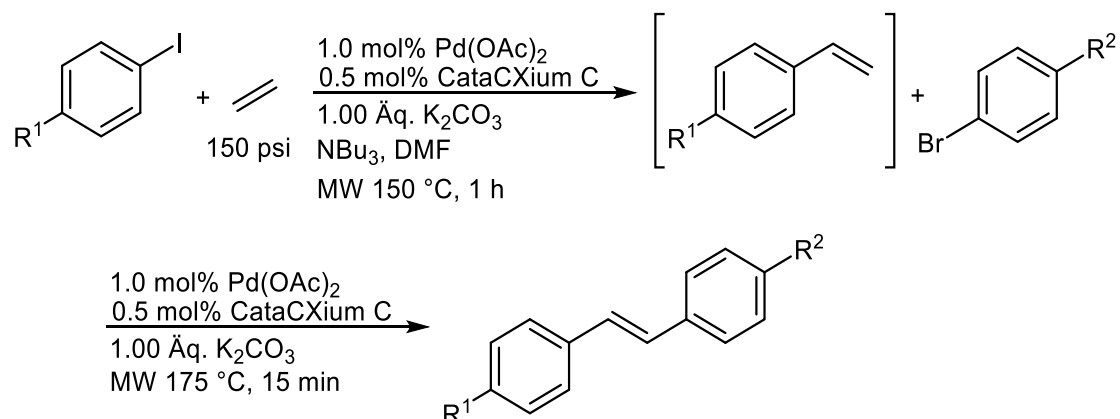
Schema 54: Elegante Chromansynthese mittels sequentieller *Heck*-Reaktion.

Auch können verschiedene Olefinierungsreaktionen miteinander kombiniert werden. So etwa wird in der Reaktionssequenz in Schema 55 ein Aldehyd mittels *Wittig*-Reaktion olefiniert, die neu entstandene Doppelbindung wird direkt vom parallel vorliegenden Aryliodid unter Palladiumkatalyse höher substituiert.⁸⁸



Schema 55: *Heck-Wittig* Sequenz.

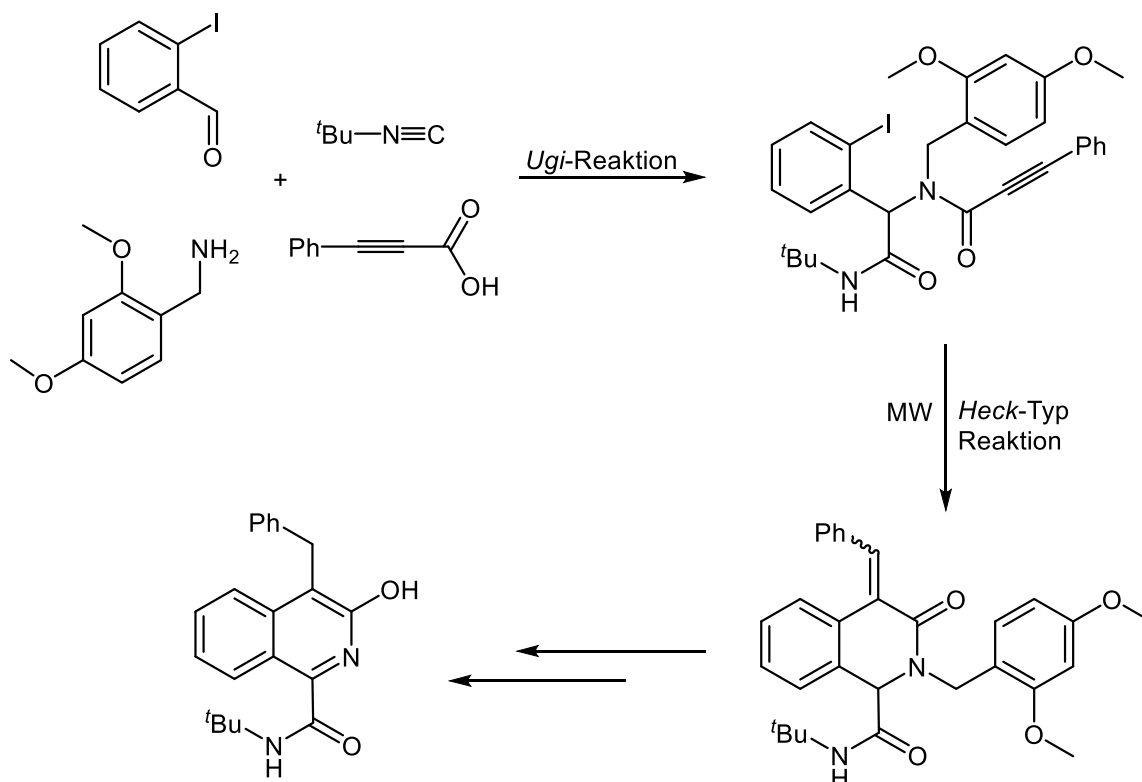
Auch kann die Doppelbindungskomponente direkt aus Ethylengas stammen. Diese Stilbensynthese ist im Vergleich zu der *Heck-Wittig* Multikomponentensynthese zwar präparativ aufwendiger, sie ist jedoch deutlich atomökonomischer als die *Wittig*-Variante (Schema 56).



Schema 56: Asymmetrische Stilbensynthese aus Ethylengas.

Dabei werden alle Reaktionskomponenten in einem Mikrowellengefäß vorgelegt und abschließend mit 150 psi Ethylengas versehen. Nach erfolgter Umsetzung zum Styrol werden nun erneut Katalysator, ein Ligand und das Arylbromid zugegeben und unter erneuter Mikrowellenbestrahlung zum Stilben umgesetzt.⁸⁹

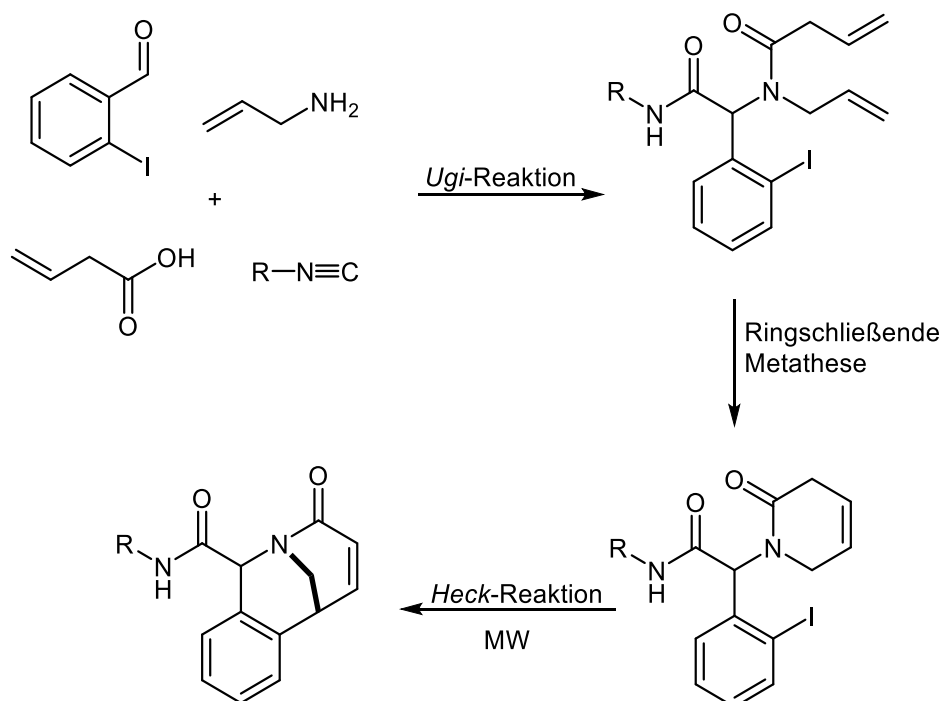
Ein weiterer wichtiger Einsatzbereich der *Heck*-Reaktionen ist die Eingangs- oder Folgereaktion in von mikrowellengestützten Multikomponentenreaktionen. So wird die *Heck*-Reaktion oftmals in Kombination mit der *Ugi*-Reaktion⁹⁰ in Synthesesequenzen verwendet, da ein *ortho*-halogeniertes Benzaldehyd weiter zu Isochinolinen und deren Derivaten umgesetzt werden kann (Schema 57).⁹¹



Schema 57: *Ugi*-MW-*Heck*-Typ-Multikomponentenreaktion zum Isochinolin.

Im ersten Schritt wird hierbei eine *Ugi*-Vierkomponentenreaktion durchgeführt. Dabei werden ein Amin, eine Carbonsäure, ein Isonitril und ein *ortho*-Iodbenzaldehyd eingesetzt. Nach intramolekularer *Heck*-Reaktion aromatisiert das Intermediat zum Isochinolinderivat. Durch diesen Multikomponentenansatz konnte eine Reihe hochfunktionalisierter 3-Hydroxyisochinoline hergestellt werden. Diese weisen eine intensive blaue Fluoreszenz auf.

Durch einen zusätzlichen metallkatalysierten Schritt kann eine solche Reaktionssequenz noch erweitert werden. Die Implementierung einer ringschließenden Metathese nach der *Ugi*-Reaktion fügt ein weiteres Strukturmotiv hinzu. So kann nach der intramolekularen Kupplung ein bicyclisches Lactam aufgebaut werden (Schema 58).⁹²

Schema 58: *Ugi-MW-Heck*-Multikomponentenreaktion zum bicyclischen Lactam.

Im ersten Schritt wird hierbei eine *Ugi*-Vierkomponentenreaktion durchgeführt. Dabei werden ein Amin, eine Carbonsäure, ein Isonitril und ein *ortho*-Iodbenzaldehyd eingesetzt. Die nach der *Ugi*-Reaktion erhaltene Funktionalitätskonstellation könnte jetzt schon zur Reaktion im Sinne einer *Heck*-Kupplung gebracht werden. In diesem Beispiel wird jedoch durch einen ringschließenden Metatheseschritt eine weitere Manipulation durchgeführt, um zu einer bicyclischen Struktur zu gelangen. Als finaler Schritt wird die *Heck*-Reaktion durchgeführt, dabei wird durch Ausbildung eines weiteren Ringes das gewünschte Produkt erhalten.

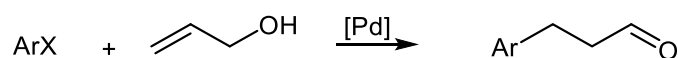
5.6 Die *Heck*-Reaktion mit Allylalkoholen

5.6.1 Literaturübersicht zur Synthese von 3-Arylpropanalen

Aliphatische Aldehyde sind vielseitige Synthesebausteine in der Organischen Chemie⁹³ und Struktur motive vieler Geruchs⁹⁴- und Naturstoffe⁹⁵. Aus diesem Grund sind etliche Synthesewege bekannt, um diese Stoffklasse zugänglich zu machen. Klassischerweise bietet sich der Zugang entweder durch die Oxidation⁹⁶ der entsprechenden Alkohole oder Reduktion⁹⁷ einer Vielzahl von Funktionalitäten höherer Oxidationsstufen an. Viele weitere gängige Methoden zur Synthese von Aldehyden sind in der Literatur beschrieben.⁹⁸

Im Rahmen dieser Arbeit ist die Synthese von 3-Arylpropanalen und anderen Aldehyden durch katalytische und metallorganische Methoden besonders relevant, daher soll auf diese im Folgenden gesondert eingegangen werden.

Eine der effizientesten Methoden zur Synthese von Arylpropanalen ist die *Heck*-Reaktion mit Allylalkoholen. Dabei wird ein Arylhalogenid palladiumkatalysiert mit einem Allylalkohol gekuppelt.



Schema 59: *Heck*-Kupplung mit Allylalkoholen.

Durch Bindungsmigration im Verlauf der Katalyse liefert die Reaktion letztendlich ein 3-Arylpropanal. Der Vorteil dieser Methode ist, dass in einem Schritt gleichzeitig eine C-C Bindung geknüpft und eine Carbonylfunktionalität generiert wird. Im Vergleich zu oben angesprochenen Oxidations- oder Reduktionsreaktionen der entsprechenden Verbindungen höherer oder niedrigerer Oxidationsstufe wird also nicht nur eine Funktionalität verändert, sondern auch gleichzeitig ein Strukturelement aufgebaut.

Die erste Kupplung von Allylalkoholen konnten *Heck et al.* zeigen.⁸ Dabei wurden Aryliodide und Arylbromide mit verschiedenen Allylalkoholen umgesetzt. Als Katalysator wurden unterschiedliche Palladiumkomplexe, unter anderen Palladiumdiacetat und Palladiumphosphane, eingesetzt. Die Reaktionskomponenten wurden im Falle der reaktiveren Aryliodide für Stunden, im Falle der weniger reaktiven Arylbromide für Tage bis Wochen zur Reaktion gebracht (Schema 60).

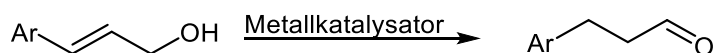


X = I, Br R = H, Me

Schema 60: Palladiumkatalysierte Kupplung zum Arylpropanon bzw. Arylpropanal.

Dabei wurde sowohl die Bildung des gewünschten Aldehyds beziehungsweise Ketons als auch die Bildung diverser Nebenprodukte beobachtet. Einige Jahre später konnte *Jeffery* zeigen, dass sich die gewünschten Propanale auch bei oder leicht über Raumtemperatur erhalten lassen. Dazu ist der Einsatz von Phasentransferkatalysatoren notwendig.²⁹ *Fu et al.* konnte durch Einsatz von sperrigen, elektronenreichen Liganden später sogar Chloraryle mit 2-Methylallylalkohol bei Raumtemperatur zum entsprechenden Aldehyd kuppeln.¹⁰⁹

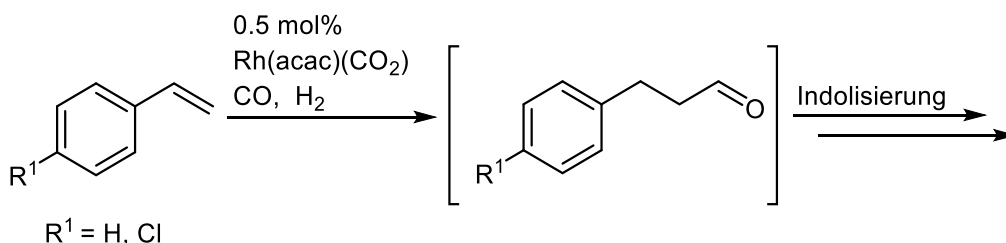
Eine gängige Methode zur Synthese von (Aryl)Propanalen ist die Isomerisierung von Allylalkoholen (Schema 61).⁹⁹



Schema 61: Metallkatalysierte Isomerisierung von Allylalkoholen.

Dabei wird die allylische Doppelbindung durch Metallkatalyse in Richtung der Carbonylfunktion verschoben. Der resultierende Vinylalkohol tautomerisiert zum Aldehyd.

Auch ist der Zugang zu dieser Substanzklasse durch Hydroformylierung von Alkenen möglich. *Eilbracht et al.* zeigen, dass sich aus Styrolen durch rhodiumkatalysierte Hydroformylierung Propanale erzeugen lassen.¹⁰⁰

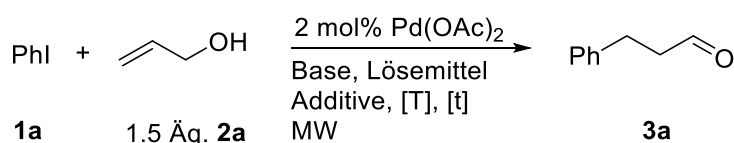


Schema 62: Hydroformylierung von Styrolen.

Diese können dann *in situ* für weitere Reaktionen genutzt werden. In diesem Falle kondensiert der gebildete Aldehyd mit Arylhydrazin und wird im Anschluss zum Indol cyclisiert.

5.6.2 Entwicklung des ligandenfreien Katalysatorsystems

Wie im Kapitel Einleitung und Zielsetzung dargestellt, sollte zunächst eine tragfähige Grundlage in Form der *Heck*-Reaktion mit Allylalkoholen⁹ gefunden werden, um hierauf aufbauend weiterführende Transformationen durchführen zu können. Als erster Schritt zum Zugang zu schnellen und effizienten Arylierungen mittels der *Heck*-Reaktion wurde die Kupplung von Iodbenzol **1a** und Allylalkohol **2a** mit dielektrischen Heizmethoden bei verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht. Literaturbekannt ist hierbei, dass palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen durch Erhitzen in einem Labormikrowellenreaktor teils sehr gute Ausbeuten in wenigen Minuten liefern.^{101,102} Auch sind viele verschiedene Alkenkomponenten für die *Heck*-Reaktion erfolgreich eingesetzt worden. Eine Ausnahme macht hier die Arylierung von Allylalkohol, für die nur wenige Beispiele bekannt sind.¹⁰³ Interessanterweise ist kein Beispiel zu finden, bei dem ein organisches Lösungsmittel verwendet wurde, das Lösungsmittel ist jeweils Wasser. Daher sollte zuerst die Arylierung in Wasser^{104,105} durchgeführt und wenn möglich die Reaktionsbedingungen auf ein organisches Lösungsmittel übertragen werden.¹⁰⁶ Es wurden Anfangsbedingungen gewählt, die mit konduktiven Heizmethoden zu guten Ergebnissen geführt haben (Schema 63).

Schema 63: Arylierung von Allylalkohol **2a**.

Es wurden zahlreiche Versuche unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Mikrowellengestützte Arylierung von Allylalkohol.^a

Eintrag	Base	Lösungsmittel	Energieeintrag	Zeit [min]	Ausbeute 3a
1	K ₂ CO ₃	H ₂ O	↑ 170 °C	10 min	Spuren
2 ^b	K ₂ CO ₃	H ₂ O	↑ 170 °C	10 min	---
3 ^b	K ₂ CO ₃	H ₂ O	↑ 80 °C	10 min	---
4	K ₂ CO ₃	H ₂ O	↑ 80 °C	10 min	---
5	Cs ₂ CO ₃	H ₂ O	↑ 80 °C	10 min	Spuren
6 ^c	K ₂ CO ₃	H ₂ O	↑ 80 °C	10 min	Spuren

Eintrag	Base	Lösungsmittel	Energieeintrag	Zeit [min]	Ausbeute 3a
7	K ₂ CO ₃	H ₂ O	100 W ^d	10 min	56 %
8	NEt ₃	DMF	100 W ^d	10 min	Nicht isolierbar
9	K ₂ CO ₃	DMF	80 W ^d	10 min	Umsatz beobachtet
10	^t BuOK	THF	100 W ^d	10 min	Spuren
11	^t BuOK	MeOH	100 °C	40 min	Produktgemisch
12	^t BuOK	MeOH	100 W ^d	30 min	Produktgemisch
13 ^c	K ₂ CO ₃	THF	80 W ^d	10 min	Spuren
14 ^c	K ₂ CO ₃	THF	80 W ^d	30 min	Produktgemisch
15 ^e	NaHCO ₃	THF	70 °C konv.	16 h	Spuren
16 ^c	NaHCO ₃	DMF	30 °C konv.	22 h	78 %
17	NaHCO ₃	DMF	70 W ^d	60 min	50 %
18 ^c	NaHCO ₃	DMF	100 °C konv.	30 min	85 %
19 ^c	NaHCO ₃	DMF	50 °C konv	6.5 h	93 %

^a Reaktionsbedingungen: 2 mmol Iodbenzol, 3 mmol Allylalkohol, 0.04 mmol Pd(OAc)₂.

^b 2 mmol 3-Iodbenzoesäure statt Iodbenzol, 2 mmol zusätzliche Base.

^c Quaternäres Ammoniumsalz als Phasentransferkatalysator zugegeben.

^d Mikrowellenleistung auf angegebener Leistung fixiert.^E 2 mmol Brombenzol statt Iodbenzol.

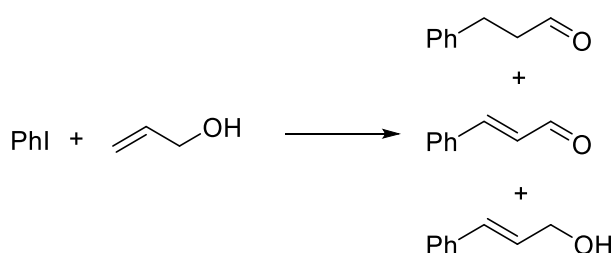
[†] Ramping auf angegebene Temperatur, danach angegebene Reaktionszeit.

konv.: konventioneller Energieeintrag im Ölbad.

Die dargestellte Versuchsreihe liefert einen guten Einblick zur Beurteilung der mikrowellengestützten Synthese der Phenylpropanale **3**. So zeigen der Unterschied zwischen den Experimenten mit kontinuierlicher Leistungseinstrahlung (beispielsweise Eintrag 7-10) und denen mit festgesetzter Temperatur (Einträge 1-6, hier liegt die eingestrahlte Leistung nach erfolgtem Ramping bei unter 10 W), dass die kontinuierliche hohe Leistungseinstrahlung nötig ist, um Umsatz zu erzielen. Der fehlende Umsatz ist nicht auf die mangelnde Löslichkeit von Iodbenzol zurückzuführen, wie Einträge 2 und 3 unter Verwendung der wasserlöslichen Iodbenzoesäure zeigen. Die Verwendung eines Phasentransferkatalysators (PTC) erhöht die Reaktionsrate und erlaubt Reaktionen auch bei Temperaturen, bei denen vergleichbare Bedingungen ohne PTC keinen Umsatz zeigen (siehe Eintrag 16). Diese Beobachtung deckt sich mit den Untersuchungen von *Jeffery*²⁹.

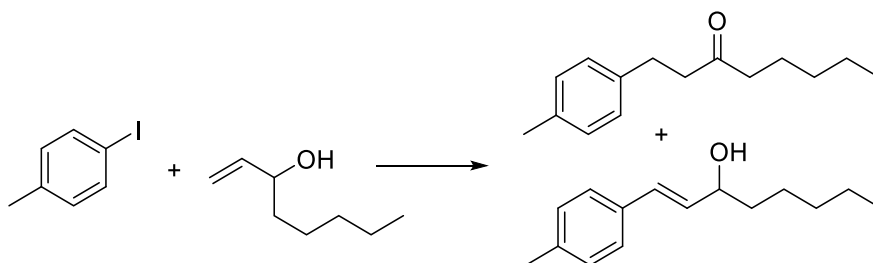
Bei Einsatz der Mikrowelle und Verwendung hoher Leistung oder organischer Lösungsmittel können problematische Nebeneffekte auftreten. Einer dieser Effekte ist eine starke Druckentwicklung, besonders bei Reaktionen mit unsubstituierten Allylalkoholen unter Mikrowellenbedingungen. Diese Druckentwicklung übersteigt oft bereits vor Erreichen eines der Siedepunkte der enthaltenen Komponenten das vom Mikrowellengerät tolerierte Limit. Bekannt ist, dass sich organische Lösungsmittel unter Mikrowellenbedingungen zersetzen können,¹⁰⁷ im Falle von DMF zu Dimethylamin und Kohlenstoffmonoxid.¹⁰⁸ So ist Wasser das einzige untersuchte Lösungsmittel, bei dem dieses Phänomen nicht beobachtet wurde.

Problematisch ist auch die Ausbildung komplexer Produktgemische unter Mikrowellenbedingungen, welches die Aufarbeitung mittels Säulenchromatographie erschwert (Eintrag 11, 12 und 14). Diese Gemische konnten nicht vollständig aufgetrennt werden, die Massenspektren der entsprechenden Fraktionen der chromatographischen Trennung legen mögliche Strukturen nahe. Bekannterweise treten aber typische Nebenprodukte auf.³⁷ In Schema 64 ist eine mögliche Erklärung der Nebenprodukte dargestellt.



Schema 64: Mögliche Produktmischungen der mikrowellengestützten *Heck*-Reaktion.

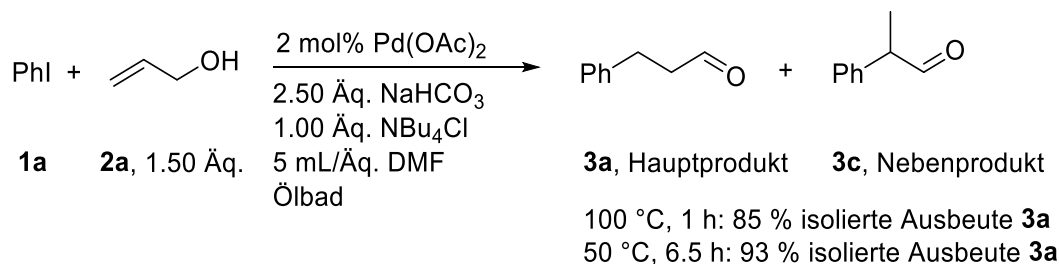
Auch wurde vermutet, dass bei der Umsetzung von 3-Octenol mit Iodtoluol ein Produktgemisch von Alkoholen und Ketonen entsteht. Dieses Gemisch konnte aufgetrennt werden und wurde IR-spektroskopisch und massenspektrometrisch untersucht. Tatsächlich konnten die vermuteten Verbindungen nachgewiesen werden.



Schema 65: Produktgemisch aus *Heck*-Reaktion unter Mikrowellenbedingungen.

Daher wurde folgendes Fazit gezogen: Die Mikrowellenreaktion kann in kurzer Zeit hohe Umsätze realisieren. Dies zeigt etwa Tabelle 1, Eintrag 7. Wenn ein organisches Lösungsmittel verwendet wird und Allylalkohole als Edukte eingesetzt werden, treten erhebliche

Beschränkungen auf, wie etwa die Zersetzung von Reaktionskomponenten oder die Entstehung komplexer Produktgemische. Aus diesen Gründen wurde der konduktive Energieeintrag als Grundlage für Multikomponentensynthesen bevorzugt und das dielektrische Heizen vorerst zurückgestellt, obwohl unzweifelhaft großes Potential für eine schnelle Reaktionsführung mit hohen Ausbeuten gegeben ist. Die gefundenen optimalen Bedingungen sind in Schema 66 dargestellt.



Schema 66: Optimierte Bedingungen für die *Heck*-Reaktion mit Allylalkoholen.

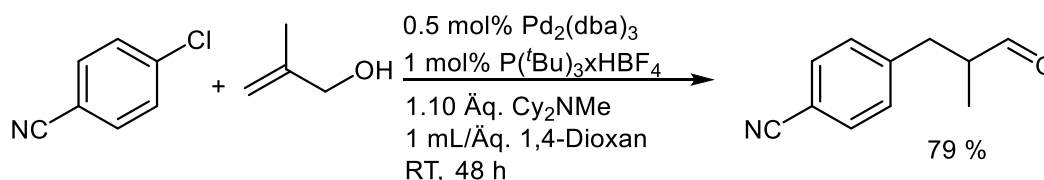
Die tatsächliche Ausbeute liegt vermutlich deutlich über 85 % bzw. 93 %, da Aldehyde oftmals durch ihre Empfindlichkeit nur unter Ausbeuteverlusten zu isolieren sind.²⁹ Die Isolierung soll daher im Folgenden durch die Etablierung eines Ein-Topf-Konzepts umgangen und der gewonnene Aldehyd direkt weiter zu komplexeren Strukturen umgesetzt werden.

Die Vorteile der optimierten Reaktionsbedingungen sind die einfache Reaktionsführung, das einfache, ligandenfreie Katalysatorsystem und die hohen Ausbeuten. Aufgrund dieser Merkmale ist sie für Nachfolgereaktionen, die mit den Reaktionsbedingungen kompatibel sind, sehr gut geeignet. Nachteilig sind einige Einschränkungen: So können nur iodidierte Aryle gekuppelt werden, die besser zugänglichen Arylbromide (Tabelle 1, Eintrag 15) und -chloride sind für diese Katalysebedingungen zu unreaktiv. Das verwendete Lösungsmittel DMF ist nicht unter allen Bedingungen stabil und eventuell nicht universell für alle Anschlussreaktionen geeignet. Ungünstig unter diesen Bedingungen ist der Einsatz hoher Mengen an Base (2.50 Äq.), äquimolarer Mengen eines quaternären Ammoniumsalzes und einer vergleichsweise großen Menge Lösungsmittel. Ein weiterer Nachteil ist die unvollständige Regioselektivität der Reaktion (Schema 66). Die zwei Isomere (vergleiche auch 5.1.9 Kupplung von Allylalkoholen) könnten durch ihre ähnliche Reaktivität auch gleichenteils in weiterführenden Reaktionen mitgetragen werden.

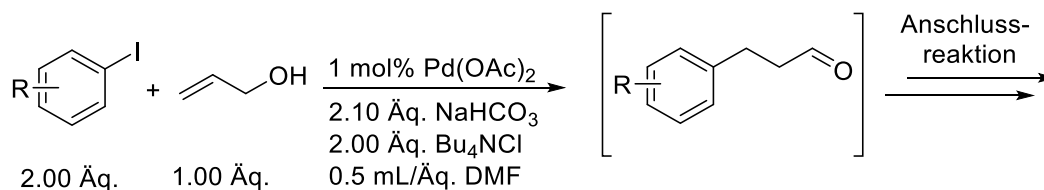
5.6.3 Entwicklung des ligandengestützten Katalysatorsystems

Neben dem ligandenfreien Katalysatorsystem (Schema 66), dessen Entwicklung im vorhergehenden Kapitel (5.6.2) dargestellt ist, sollte ein weiteres, ligandengestütztes Katalysatorsystem erschlossen werden. Dieses sollte komplementär zum zuvor entwickelten Katalysatorsystem aufgestellt werden und zum Einsatz kommen, wenn das ligandenfreie System an seine Grenzen stoßen sollte. Die Vorzüge des ligandenfreien Systems sind eine einfache, schnelle Katalyse mit hoher Ausbeute. Die Nachteile dieses Systems jedoch sind die Beschränkung auf Aryliodide, das unter bestimmten Bedingungen instabile Lösungsmittel und die unvollständige Regioselektivität. Aryliodide sind teurer und schlechter zugänglich als die entsprechenden Arylbromide bzw. -chloride. Daher wird es oft als Vorteil in einer metallkatalysierten Reaktion geschätzt, wenn durch das Katalysatorsystem auch Arylbromide und -chloride als Edukte verwendet werden können. Die Instabilität des Lösungsmittels ist unter normalen Katalysebedingungen unproblematisch, führt aber unter Mikrowellenbestrahlung und der Verwendung starker Säuren und Basen zur Zersetzung des Lösungsmittels DMF, was zu schlagartigem Druckanstieg und der Freisetzung giftiger Gase führen kann. Durch die unvollständige Regioselektivität entsteht ein Nebenprodukt, das in folgenden Reaktionsschritten stören oder nicht mehr vom entsprechenden Hauptprodukt abzutrennen sein könnte.

So wurde nach alternativen Reaktionsbedingungen für die *Heck*-Reaktion mit Arylhalogeniden und Allylalkoholen gesucht. *Fu et al.* berichten von einer *Heck*-Reaktion unter Verwendung eines Phosphanliganden (Schema 67), bei der sowohl Arylbromide und -chloride eingesetzt werden können und keine isomeren Nebenprodukte beobachtet wurden.¹⁰⁹ Dies könnte entweder auf den Einsatz des speziell substituierten Allylalkohols (2-Methyl-2-propenal) oder den speziellen Eigenschaften des sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden ($P(tBu)_3xHBF_4$, *Fu*-Salz) zurückzuführen sein.

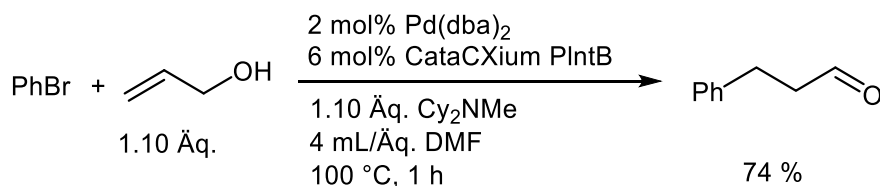
Schema 67: *Heck*-Reaktion unter *Fu*-Bedingungen.

Huang et al. veröffentlichten kürzlich eine Ein-Topf-Reaktion, bei der der erste Schritt eine *Heck*-Reaktion unter *Jefferys*-Bedingungen ist (Schema 68).¹¹⁰

Schema 68: *Heck*-Reaktion unter *Jeffery*-Bedingungen.

Nach den Erfahrungen der eigenen Arbeiten sollten die Produkte hier ebenfalls als Mischung ihrer Regioisomeren vorliegen. Dazu werden aber keine Angaben gemacht.

Eine weitere in Hinsicht auf die Suche nach verbesserten *Heck*-Bedingungen interessante Veröffentlichung stammt von *Xiaou et al.* (Schema 69).¹¹¹

Schema 69: *Heck*-Reaktion unter modifizierten *Fu*-Bedingungen.

Hier kommen modifizierte *Fu*-Bedingungen zum Einsatz. Statt des *Fu*-Salzes wird CataCXium PlntB eingesetzt, der wie das *Fu*-Salz ebenfalls ein elektronenreicher, sterisch anspruchsvoller Phosphanligand ist (Abbildung 10).

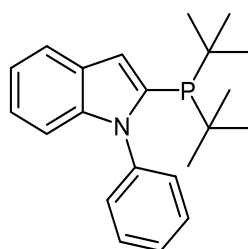


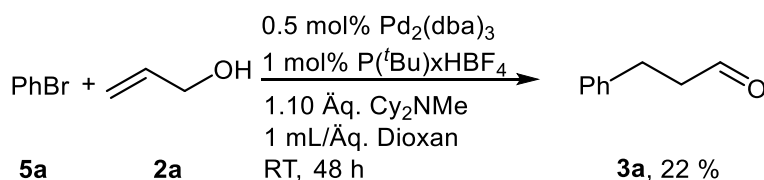
Abbildung 10: CataCXium PlntB.

Die Palladiumquelle ist Pd(dba)_2 . Die Reaktion findet in DMF 1 h lang bei 100 °C statt. Nach Angaben der Autoren ist die Reaktion hinsichtlich der Produktbildung vollständig regioselektiv. Diese Aussage konnte nach Reproduktion des Versuches nicht bestätigt werden. Auch wiesen die veröffentlichten NMR-Spektren der Autoren Signale auf, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das verzweigte Regioisomer zurückzuführen sind.

Mit Rücksicht auf diese Informationen sollten nun die als zielführend erachteten Bedingungen von *Fu* (Schema 67) hinsichtlich der geforderten Parameter optimiert werden. So sollte die

Reaktion einfach, schnell, effizient und regioselektiv sein, universelle Lösungsmittel müssen verwendbar und der Einsatz von Arylbromiden und/oder -chloriden möglich sein.

Dazu wurde zuerst die *Heck*-Reaktion mit einem unsubstituierten Allylalkohol und Brombenzol reproduziert (Schema 70).

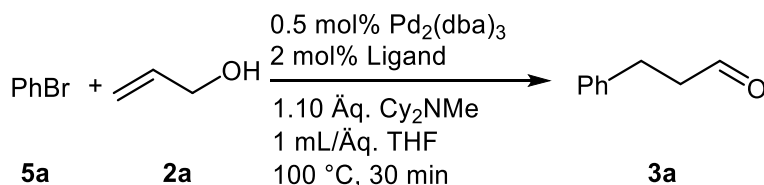


Schema 70: *Heck*-Reaktion nach *Fu*-Bedingungen.

Hierbei konnten nach 48 h Reaktionszeit 22 % Produkt isoliert werden. Diese Ausbeute ließ sich auch nach mehrfacher Reproduktion des Experiments nicht verbessern. Durch Steigerung der Reaktionstemperatur auf 100 °C und THF als Lösungsmittel konnten nach 1 h Reaktionszeit 85 % Ausbeute isoliert werden. Leider konnte durch anschließende Messungen mittels Gaschromatographie etwa 10 % des verzweigten Regioisomers festgestellt werden.

Ausgehend von diesen erfolgversprechenden Grundbedingungen sollte nun ein Ligandenscreening durchgeführt werden, um Reaktionszeit, Ausbeute und Regioselektivität weiter zu verbessern.

Die Ausgangsbedingungen des Screenings sind in Schema 71 dargestellt.



Schema 71: Ausgangsbedingungen des quantitativen Ligandenscreenings.

Da es schwierig ist, den Ausgang eines Screeningexperimentes anhand der Eigenschaften eines Katalysatorsystems zu antizipieren, wurde eine empirische Herangehensweise gewählt. So wurde eine Auswahl verschiedener Liganden zusammengestellt, unter anderem vom Typ *Beller*-Ligand und *Buchwald*-Ligand. Diese Liganden wurden im Anschluss qualitativ gescreent, es wurde also grundsätzlich geprüft, ob die Liganden eine *Heck*-Reaktion unter den in Schema 71 angegebenen Bedingungen ermöglichen. Der Vorteil des qualitativen Screenings ist, dass eine große Anzahl von Liganden in kurzer Zeit auf katalytische Aktivität getestet werden kann. Dabei wird der Umsatz, also die Abnahme des Eduktes Brombenzol (**5a**) gaschromatographisch beobachtet. Zusätzlich zur Eduktabnahme kann auch die

Zunahme des Produktes beobachtet werden. Parallel zu den Screeningexperimenten wurden jeweils eine Referenz (Ligand = *Fu*-Salz, $P(tBu)_3 \cdot HBF_4$) und eine Blindprobe (ohne Ligand) durchgeführt, um experimentelle Fehler so weit wie möglich auszuschließen.

Zur Bestimmung des Umsatzes wurde den Reaktionsansätzen nach Beendigung der Reaktionszeit 10 μ L Reaktionsgemisch entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine sehr kurze Kieselgelfritte in ein GC-Probengefäß gespült und gaschromatographisch vermessen. Zur Bestimmung des Umsatzes wurde das Verhältnis der Produkte **3a** und **3c** zu Edukt **5a** anhand der Integrale bewertet. Weiterhin konnte die Aktivität der Liganden durch Sichtprüfung abgeschätzt werden. Hierbei kann der Umsatz durch die Menge des aus der Reaktionslösung ausfallenden Salzes der Aminbase beobachtet werden. Die Ergebnisse der gaschromatographischen Messungen und der Sichtprüfung deckten sich jeweils.

Die im Screening eingesetzten Liganden sind strukturell in verschiedene Klassen unterteilbar. Es wurde zuerst die Klasse der einfachen, sterisch anspruchslosen, monodentaten Phosphanliganden getestet (Abbildung 11).

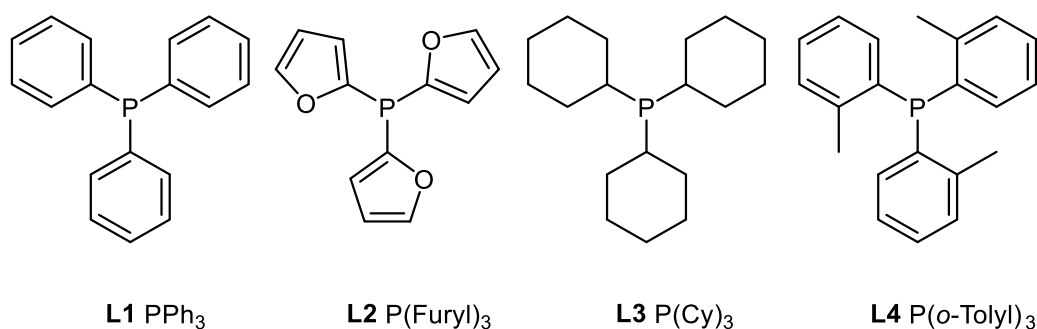


Abbildung 11: Monodentate Phosphanliganden **L1-L4**.

Dabei zeigen die vier dargestellten Liganden (Abbildung 11) leicht unterschiedliche Eigenschaften bezüglich ihrer sterischen und elektronischen Eigenschaften. PPh_3 ist der wohl gängigste Phosphanligand. In der *Heck*-Reaktion wurde er bereits von *Heck* selbst als Ligand für die Kupplung von Arylbromiden vorgeschlagen.¹⁷ $P(Furyl)_3$ ist wie PPh_3 ein Phosphanligand mit planaren Resten. Diese weisen eine erhöhte Elektronendichte auf. $P(Cy)_3$ ist elektronenreicher und im Vergleich zu den erstgenannten sterisch anspruchsvoller. $P(o-Tolyl)_3$ kann als einfacher Ligand eingesetzt werden, kann aber auch in Kombination mit $Pd(OAc)_2$ einen Paladacyclus bilden, den sogenannten *Herrmann's Catalyst*³⁸ (CataCXium C).

Abbildung 12 zeigt die sterisch anspruchsvollen, elektronenreichen Phosphanliganden, die für das Ligandenscreening eingesetzt wurden. $P(tBu)_3 \cdot HBF_4$ wurde erstmals von *Fu* in der *Heck*-Reaktion eingeführt.¹⁸ Durch die elektronischen und sterischen Eigenschaften sind bis dahin unerreicht effiziente Katalysatorsysteme möglich¹¹² (siehe auch 5.1.7 Komplexe

ligandengestützte Katalysatorsysteme). Die beiden CataCXium-Liganden sind später als katalytische Weiterentwicklungen der sterisch anspruchsvollen Ligandentypen durch *Beller* eingeführt worden.¹¹³ Diese weisen als sterisch anspruchsvolle Reste am Phosphor zwei Adamantylreste auf.

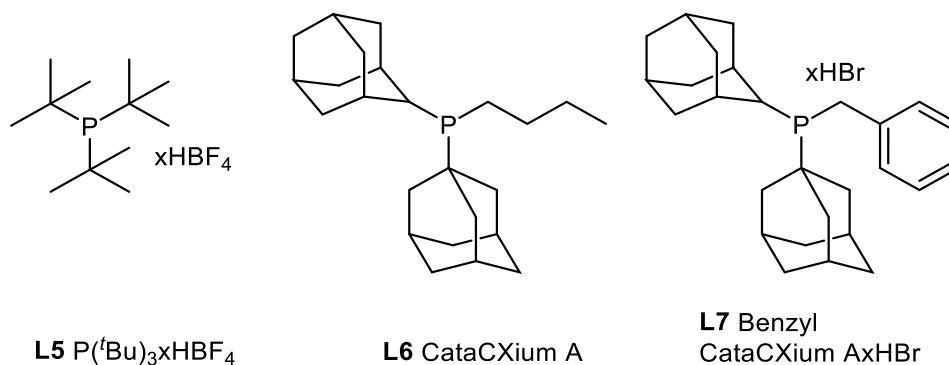


Abbildung 12: Phosphanliganden **L5-L7** nach *Beller* und *Fu*.

Die in Abbildung 13 gezeigten Liganden sind die sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden nach *Beller*, die im Ligandenscreening getestet wurden. Sie basieren auf Pyrrol- beziehungsweise Imidazolkernen, sind einfach zu synthetisieren und haben sich in einer Vielzahl von Kupplungsreaktionen bewährt,^{113,114} unter anderem auch in der *Heck*-Reaktion.¹¹¹

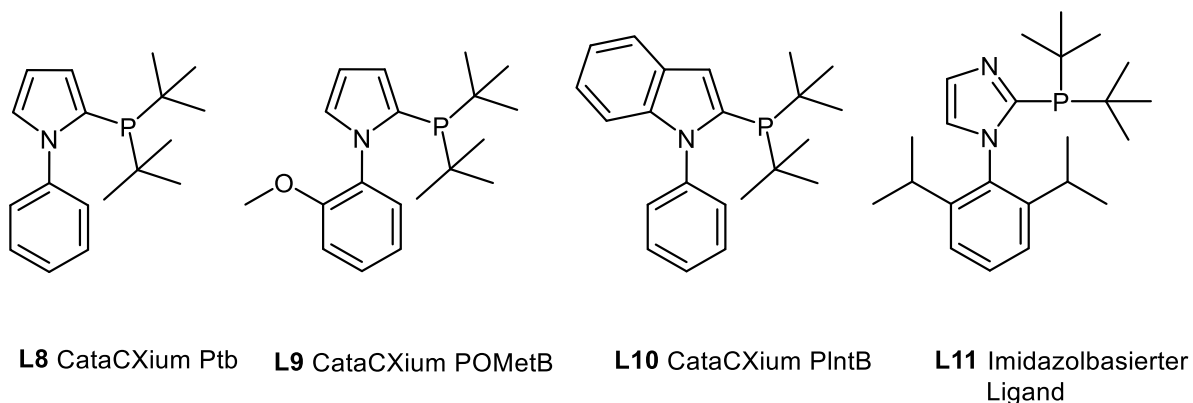
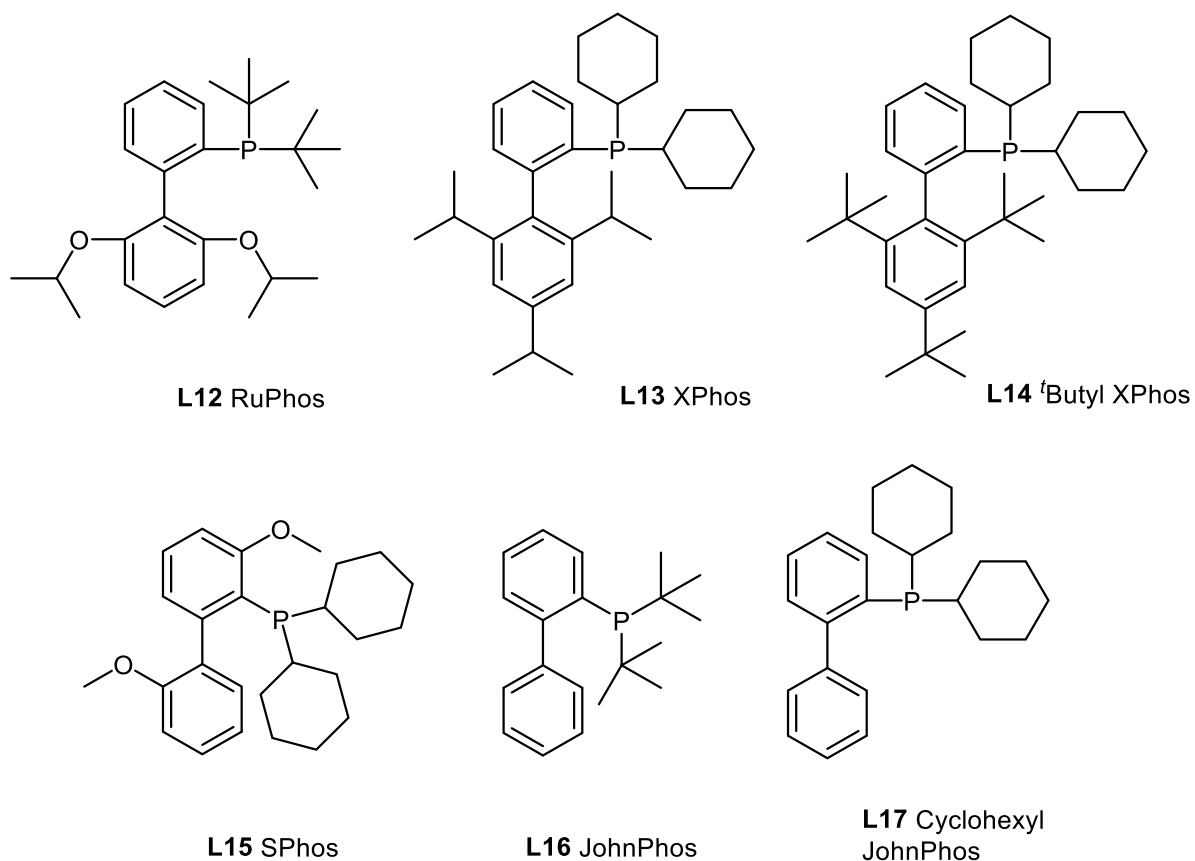
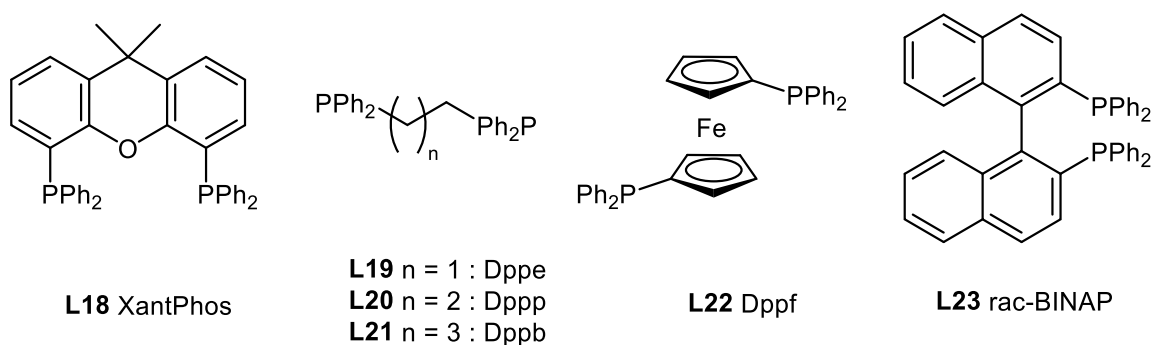


Abbildung 13: N-Heterocyclische Phosphanliganden **L8-L11** nach *Beller*.

Abbildung 14 zeigt Phosphanliganden nach *Buchwald*. Diese zeichnen sich neben ihrem hohen sterischen Anspruch und den elektronenschiebenden Resten am Phosphor durch ihr biphenylisches Rückgrat aus.¹¹⁵ Sie finden in vielen Kupplungsreaktionen Verwendung, unter anderem auch in der *Heck*-Reaktion.¹¹⁶

Abbildung 14: Phosphanliganden **L12-L17** nach *Buchwald*.

In Abbildung 15 sind unterschiedliche bidentate Liganden dargestellt. Diese werden in der organischen Synthese für verschiedenste Zwecke eingesetzt^{117,118,119} und kamen ebenfalls im Screening zum Einsatz.

Abbildung 15: Bidentate Phosphanliganden **L18-L22**.

Eher ungewöhnlich in der Kupplungschemie ist der Einsatz von carbenbasierten Liganden.^{120,121} Trotzdem sollte der hier dargestellte *N*-heterocyclische Carbenligand auf Reaktivität im Rahmen des Screenings untersucht werden.

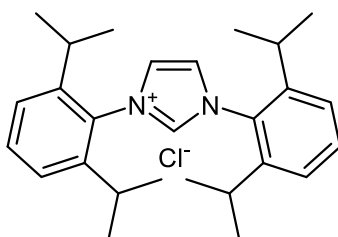
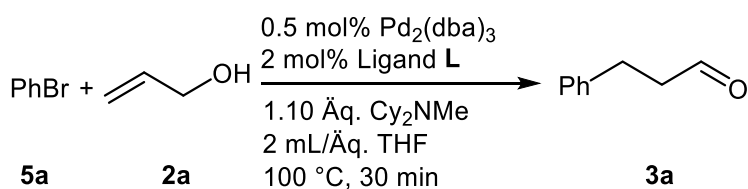
**L24** NHC-Ligand

Abbildung 16: Carbenbasierter Ligand.

Die Ausgangsbedingungen des qualitativen Ligandenscreenings sind in Schema 72 dargestellt.



Schema 72: Ausgangsbedingungen für das qualitative Ligandenscreening.

Die Ergebnisse des qualitativen Screenings der Liganden aus Abbildung 11 bis Abbildung 16 sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse und Beobachtungen des qualitativen Ligandenscreenings.

Eintrag	Ligand	Bezeichnung	Beobachteter Umsatz	GC-Umsatz
0	---	---	---	---
1	L1	Triphenylphosphan	---	---
2	L4	Tris(<i>o</i> -tolyl)phosphan	mittel	mittel
3	L5	Tri- <i>tert</i> -butylphosphan	hoch	hoch
4	L3	Tricyclohexylphosphan	---	---
5	L23	rac-BINAP	---	---

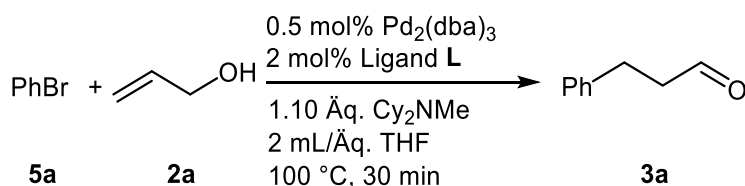
Eintrag	Ligand	Bezeichnung	Beobachteter Umsatz	GC-Umsatz
6	L8	CataCXium Ptb	hoch	vollständig
7	L13	XPhos	---	---
8	L6	CataCXium A	niedrig	gering
9	L11	Imidazol-Ligand	---	---
10	L24	NHC-Ligand	---	---
11	L18	XantPhos	---	---
12	L14	<i>Tert</i> -butylXphos	---	---
13	L15	SPhos	---	---
14	L16	JohnPhos	---	---
15	L17	Cyclohexyl JohnPhos	---	---
16	L2	Trifurylphosphan	---	---
17	L22	Diphenylphosphinferrocen	---	---
18	L19	Diphenylphosphinethan	---	---
19	L20	Diphenylphosphinpropan	---	---
20	L21	Diphenylphosphinbutan	niedrig	---
21	L7	Benzyl CataCXium A	niedrig	gering

Eintrag	Ligand	Bezeichnung	Beobachteter Umsatz	GC-Umsatz
22	L12	RuPhos	---	---
23	L9	CataCXium POMetB	mittel	mittel
24	L10	CataCXium PlntB	hoch	vollständig

Durch das qualitative Screening konnten die sieben Liganden Tris(*o*-tolyl)phosphan (Eintrag 2), Tri-*tert*-butylphosphan (Eintrag 3), CataCXium Ptb (Eintrag 6), CataCXium A (Eintrag 8), Benzyl CataCXium A (Eintrag 21), CataCXium POMetB (Eintrag 23) und CataCXium PlntB (Eintrag 24) als für die *Heck*-Reaktion potentiell geeignet identifiziert werden. Interessant ist hierbei, dass sich offenbar fast alle getesteten Liganden unter den gegebenen Reaktionsbedingungen entweder sehr gut oder gar nicht eignen. Dieser Umstand ist durch den entweder hohen oder fehlenden Umsatz erkennbar. Bemerkenswert ist, dass sich nur Liganden vom CataCXium-Typ als katalytisch aktiv erwiesen haben. Dies ist offenbar in den spezifischen sterischen und elektronischen Eigenschaften der CataCXium-Serie begründet.

Die so als katalytisch aktiv identifizierten Phosphanliganden sollten nun in einem quantitativen Screening eingesetzt werden. Hierbei sollte die genaue Ausbeute der *Heck*-Reaktion gaschromatographisch bestimmt werden. Zur Bestimmung der Ausbeute wurde eine Kalibriergerade (siehe 8.1 Gaschromatographische Methoden) erstellt, um später über die Zugabe eines Standards zum Reaktionsansatz und anschließender GC-Messung Rückschlüsse über die absolute Menge des Produktes gewinnen zu können.

Die Ausgangsbedingungen des quantitativen Ligandenscreenings sind in Schema 73 dargestellt.



Schema 73: Ausgangsbedingungen des quantitativen Ligandenscreenings.

In Tabelle 3 und Diagramm 1 sind die Ergebnisse des quantitativen Ligandenscreenings dargestellt und die Ausbeute in Hauptprodukt, Nebenprodukt und Gesamtausbeute aufgeschlüsselt. Ursprung und Struktur der Produkte sind in Kapitel 5.1.9 erläutert.

Tabelle 3: Ergebnisse des quantitativen Ligandenscreenings.

Eintrag	Ligand	Bezeichnung	Ausbeute			
			HP 3a	NP 3c	3a:3c	Gesamt
1	L4	Tris(<i>o</i> -tolyl)phosphan	51 %	5 %	10.2:1	56 %*
2	L5	Tri- <i>tert</i> -butylphosphan	53 %	5 %	10.6:1	58 %*
3	L8	CataCXium Ptb	91 %	7 %	13.0:1	98 %
4	L6	CataCXium A	< 1 %	< 1 %	---	< 1 %*
5	L7	CataCXium ABn	10 %	1 %	10.0:1	11 %*
6	L9	CataCXium POMetB	66 %	5 %	13.2:1	71 %*
7	L10	CataCXium PlntB	90 %	7 %	12.9:1	97 %

* Umsatz unvollständig.

HP/NP = Hauptprodukt bzw. Nebenprodukt

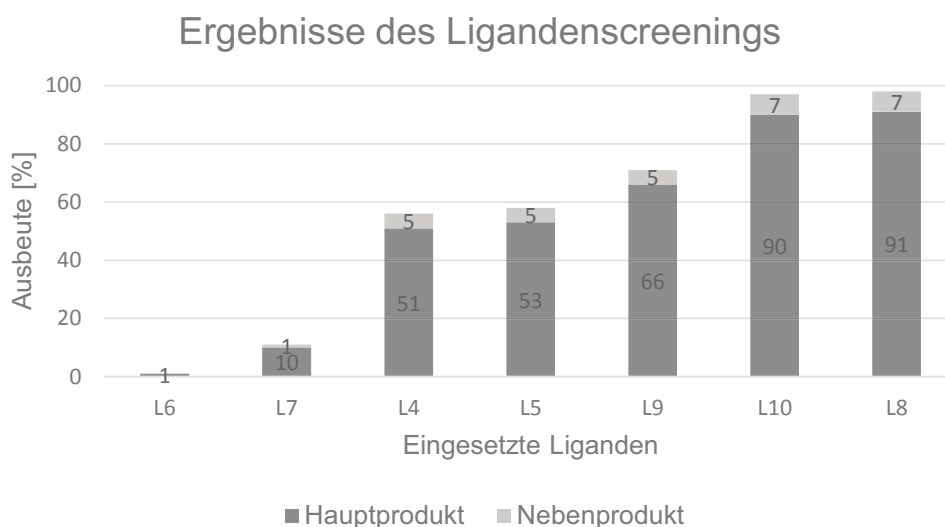


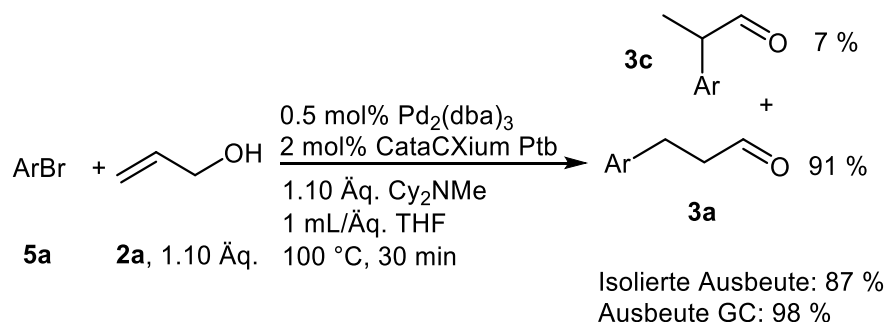
Diagramm 1: Ergebnisse des quantitativen Ligandenscreenings.

Anhand von Tabelle 3 lassen sich deutliche Unterschiede zwischen den im qualitativen Ligandenscreening (siehe Tabelle 2) als aktiv identifizierten Liganden erkennen. Während CataCXium A und CataCXium ABn niedrige Ausbeuten unter 20 % liefern (Einträge 4 und 5), kann mit Tris(*o*-tolyl)phosphan, Tri-*tert*-butylphosphan und CataCXium POMetB eine Ausbeute im mittleren Bereich um 50 % erzielt werden (Einträge 1, 2 und 6). Die niedrigen Ausbeuten bzw. Umsätze sind auf den unvollständigen Umsatz des Eduktes Brombenzol (**5a**) zurückzuführen. Dies ist anhand der entsprechenden GC-Chromatogrammen deutlich zu erkennen.

Hervorragende Ausbeuten liefern die Liganden CataCXium PlntB mit 97 % (davon 90 % β -Arylierung und 7 % α -Arylierung, Eintrag 7) und CataCXium Ptb mit 98 % (davon 91 % β -Arylierung und 7 % α -Arylierung Eintrag 3). Der Ligand CataCXium Ptb wurde als bester Ligand für die *Heck*-Reaktion mit Allylalkohol **2a** erkannt, da einerseits die Ausbeute im Vergleich zu CataCXium PlntB etwas höher ist und andererseits das Molekulargewicht des Liganden niedriger und so aus Sicht der Atomökonomie günstiger ist. Darüber hinaus ist die Synthese von CataCXium Ptb einfacher, da dieser ist durch die kommerziell günstig erhältliche Vorstufe in nur einem Schritt zugänglich ist.¹¹³

Zur Bestätigung der Ausbeute wurde die *Heck*-Reaktion mit dem Liganden CataCXium Ptb durchgeführt (siehe Schema 74) und die Ausbeute isoliert. Es konnte 87 % Gesamtausbeute erzielt werden. Diese im Vergleich zur GC-Ausbeute etwas niedrigere Ausbeute ist auf Verluste bei der chromatographischen Reinigung zurückzuführen. Dieser Ausbeuteverlust ist bei den reaktiven Aldehyden vergleichsweise hoch.

Die gefundenen optimalen Reaktionsbedingungen sind in Schema 74 dargestellt.



Schema 74: Heck-Reaktion mit den optimierten Bedingungen.

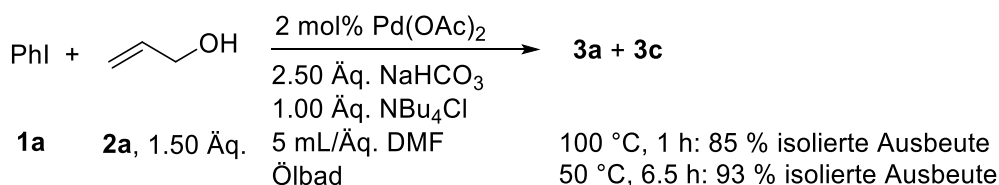
Die in Schema 74 dargestellten Ergebnisse weisen fast alle eingangs geforderten Merkmale auf und stellen eine wesentliche Verbesserung zum ligandenfreien Katalysatorsystem dar. So ist die Reaktion einfach, effizient, ökonomisch (Allylalkohol und Base werden nur in minimalem Überschuss eingesetzt) und schnell. Dabei wird eine nahezu quantitative Ausbeute erzielt. Das für viele Reaktionen gut geeignete und in der Laborpraxis vielseitig eingesetzte THF wird als Lösungsmittel verwendet. Die Reaktion ist luftunempfindlich und präparativ einfach.

Durch das Ligandenscreening konnte das Problem der unvollständigen Regioselektivität (vergleiche 5.1.9 Kupplung von Allylalkoholen) bislang nicht gelöst werden. So konnte die unerwünschte α -Arylierung (siehe dazu Schema 44) weder unterdrückt noch erheblich gesenkt werden und liegt bei der optimierten Reaktion noch immer bei 8 % der Gesamtausbeute (GC).

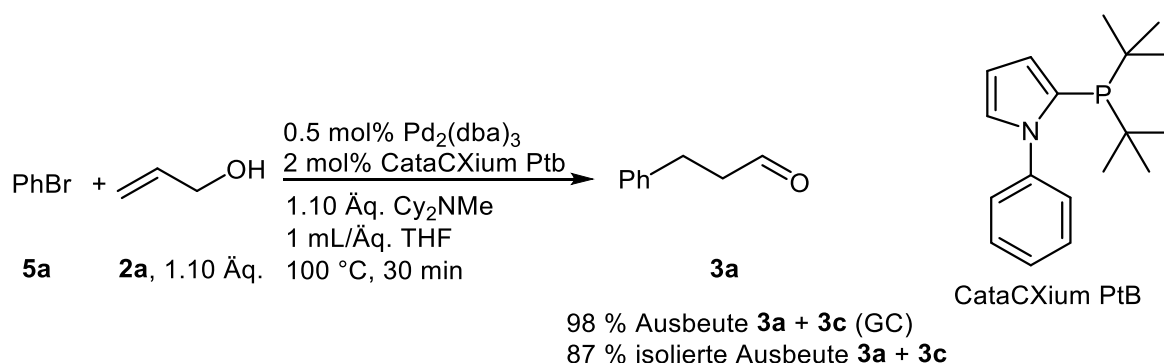
Nur einer der getesteten Liganden weist ein besseres Verhältnis von α - zu β -Arylierung auf. So liegt der Anteil des unerwünschten Regioisomers bei der Reaktion mit dem Liganden CataCXium POMetB bei etwa 7 %. Diese leicht verbesserte Selektivität im Vergleich zum Liganden CataCXium Ptb könnte auf die Methoxygruppe am *N*-Phenylring zurückgehen. Hier könnte der erhöhte sterische Anspruch Auswirkung auf die Selektivität haben. Da die Ausbeute mit dem Liganden CataCXium POMetB jedoch deutlich geringer ist, kann die höhere Selektivität nicht die niedrigere Gesamtausbeute im Vergleich zum Liganden CataCXium Ptb aufwiegen.

5.6.4 Abschließende Betrachtung der Synthese von 3-Phenylpropanal **3**

Die *Heck*-Reaktion mit Allylalkoholen konnte durch aufwendige Optimierung erfolgreich verbessert werden. So konnte etwa die *Heck*-Reaktion mit Allylalkoholen nach *Jeffery* durch Variation der Reaktionsparameter optimiert werden. Mit den neuen Bedingungen lassen sich in kürzerer Zeit höhere Ausbeuten erzielen als in der entsprechenden Literatur beschrieben ist.²⁹ Die Reaktion stellt nun eine attraktive Möglichkeit dar, um carbonylfunktionalisierte Aromaten für Anschlussreaktionen im Ein-Topf-Verfahren zugänglich zu machen.

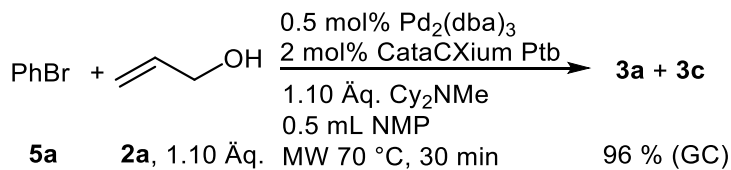
Schema 75: Optimierte *Jeffery*-Bedingungen.

Auf Basis der Strategie zur Kupplung mithilfe sterisch anspruchsvollen Phosphanliganden wurde eine Optimierungsstudie durchgeführt, um Arylbromide effizient mit Allylalkoholen zu kuppeln. Dabei konnte CataCXium Ptb als extrem aktiver Ligand identifiziert werden.

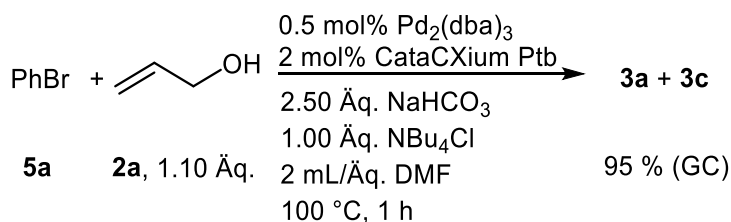
Schema 76: Ligandengestützte *Heck*-Reaktion.

Die gefundenen Reaktionsparameter erlauben den quantitativen Umsatz des Substrats und führen zu ebenfalls fast quantitativen Ausbeuten (GC).

Diese Reaktionsbedingungen konnten mehrfach variiert werden, sodass nun weitere Katalysatorsysteme für unterschiedliche Folgereaktionen zur Verfügung stehen. Zum einen wurden Bedingungen entwickelt, um die Reaktion als Startreaktion für die mikrowellengestützte thermische Indolsynthese zu nutzen (Schema 77).

Schema 77: Mikrowellengestützte *Heck*-Bedingungen.

Darüber hinaus wurden Bedingungen gefunden, die in ihrer Konzeption einer Mischung aus *Jeffery*-Bedingungen und ligandengestützten Bedingungen entsprechen.

Schema 78: Alternative *Heck*-Bedingungen.

Diese Bedingungen sollten sich für die Kupplung von Acroleinen mit Arylbromiden als besonders vorteilhaft erweisen (siehe Kapitel 5.9).

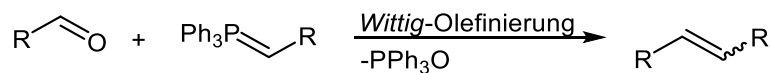
Zusammenfassend wurde eine Vielzahl hocheffizienter katalytischer Systeme gefunden, die Zugang zu unterschiedlichsten Folgereaktionen und Reaktionen mit verwandten Substraten ermöglichen. Der verwendete Ligand kann entweder in einem Schritt aus simplen Edukten hergestellt oder kommerziell bezogen werden.

Trotz der vielen unterschiedlichen untersuchten Bedingungen konnte bislang kein katalytisches System gefunden werden, das die Bildung des unerwünschten Nebenproduktes unterdrückt. Daher bleibt die Bildung von 2-Phenylpropanal (**3c**) in Anteilen von 5-10 % ein Effekt, der in weiteren Untersuchungen durch den Einsatz anderer Ligandenklassen unterdrückt werden könnte.

5.7 Die Heck-Wittig-Sequenz

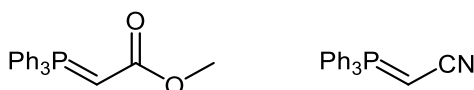
5.7.1 Literaturübersicht zur Wittig-Olefinierung

Die *Wittig*-Reaktion, auch *Wittig*-Olefinierung genannt, ist eine Olefinierungsreaktion zwischen einem Phosphorylid und einem Aldehyd oder Keton (Schema 79).¹²²

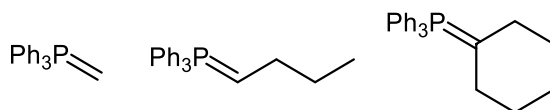


Schema 79: Die *Wittig*-Olefinierung.

Sie wurde kurz nach dem zweiten Weltkrieg von *Wittig* im Rahmen systematischer Untersuchungen an den Yliden des Stickstoffs und des Phosphors entdeckt¹²³ und hat sich seither zu einer der wichtigsten Olefinierungsreaktionen entwickelt, deren mechanistische und stereochemische Aspekte intensiv untersucht sind.¹²⁴ Durch ihre Entdeckung konnten zwei wesentliche Probleme der Olefinierungsschemie gelöst werden und immer noch aktuell und relevant.¹²⁵ Mit ihr steht nun eine Strategie zur Verfügung, die auf einfache und effektive Weise eine Doppelbindung mit definierter Bindungsposition und Bindungsgeometrie gewährleistete. Grundsätzlich kann man bei der Synthese zwischen zwei wesentlichen Merkmalen unterscheiden: Der Umsetzung von stabilisierten Yliden und der Umsetzung von nicht stabilisierten Yliden. Die Stabilisierung eines Ylids hängt davon ab, ob sich ein konjugierter elektronenziehender Rest am Ylid befindet und so die negative Ladung stabilisiert werden kann (Schema 80 und Schema 81).¹²⁶

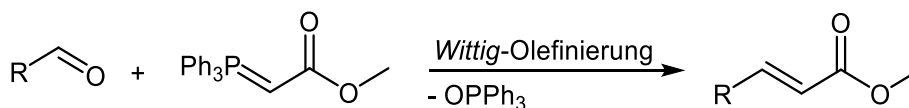


Schema 80: Stabilisierte Ylide.



Schema 81: Nicht stabilisierte Ylide.

Die Reaktion von stabilisierten Yliden führt überwiegend zur Ausbildung von *E*-konfigurierten Doppelbindungen (Schema 82).



Schema 82: Olefinierung stabilisierter Ylide.

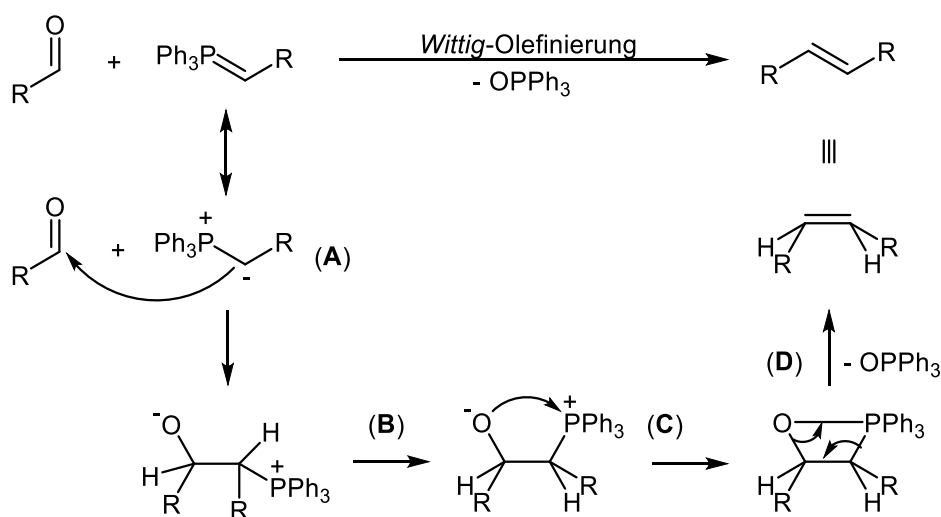
Die Reaktion von nicht stabilisierten Yliden hingegen führt überwiegend zur Ausbildung von Z-konfigurierten Doppelbindungen (Schema 83).



Schema 83: Olefinierung nichtstabilisierter Ylide.

Etliche Weiterentwicklungen auf diesem Reaktivitätsprinzip wie etwa die *Horner-Wadsworth-Emmons* folgten.^{127,128} Hierbei werden anstelle von Phosphen Phosphonate als Edukte der jeweiligen Reaktionen eingesetzt.

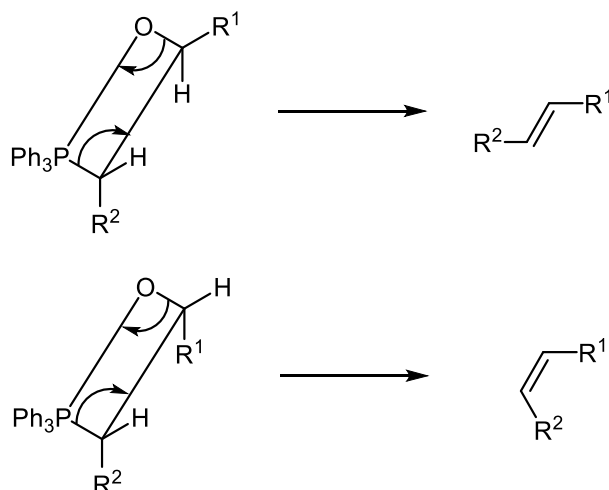
Der Mechanismus der *Wittig*-Reaktion ist in Schema 84 dargestellt.



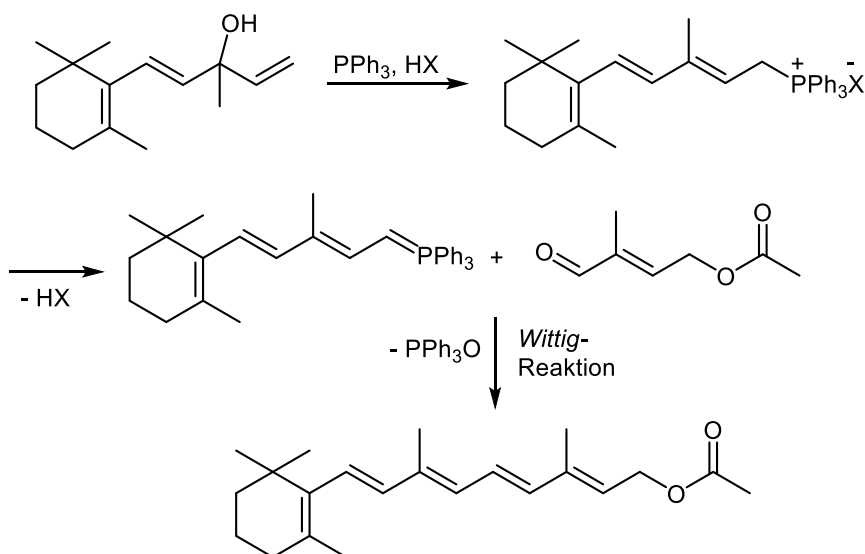
Schema 84: Mechanismus der *Wittig*-Reaktion.

Im ersten Schritt greift hierbei der Ylid-Kohlenstoff nucleophil am Carbonylkohlenstoff an **(A)**. Nach Rotation um die Achse der späteren Doppelbindung **(B)** kann das Elektronenpaar des Sauerstoffs am Phosphor angreifen und so einen Oxaphosphetanring **(C)** ausbilden. Dieser öffnet sich und setzt das Olefin und Triphenylphosphinoxid frei **(D)**.

Die *Wittig*-Reaktion kann Doppelbindungen verschiedener Geometrien hervorbringen. Entscheidend hierfür ist der Übergangszustand des intermediär auftretenden Oxaphosphetanringes. Je nach Stellung der Substituenten wird nach Öffnung des Ringes entweder das *E*- oder das *Z*-Isomer freigesetzt (Schema 85). Dabei ist bei stabilisierten Yliden die Ringbildung reversibel, daher bildet sich das thermodynamisch stabilere *E*-Isomer. Durch den irreversiblen Ringschluss bei unstabilisierten Yliden ist die Bildung des kinetisch kontrolliert gebildeten *Z*-Isomers bevorzugt.

Schema 85: Diastereoselektivität der *Wittig*-Reaktion.

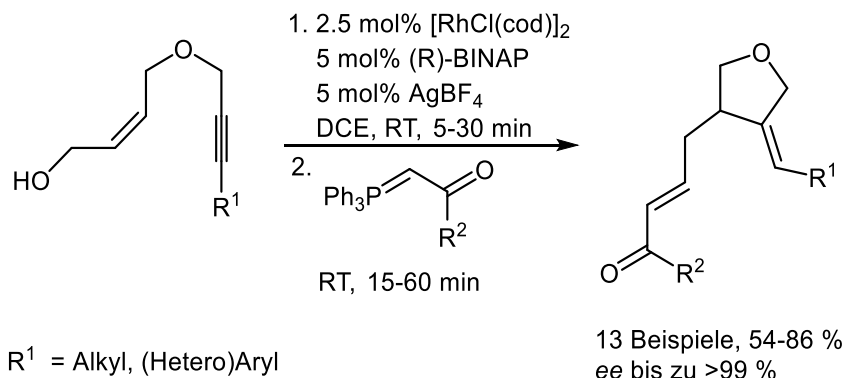
Die *Wittig*-Reaktion erlangte schnell Aufmerksamkeit sowohl in der Industrie¹³⁰ als auch in der Forschung¹²⁹. So wurde direkt nach Bekanntwerden der Reaktion ein großtechnisches Verfahren zur Herstellung von Vitamin A in Form seines Acetats bei der BASF entwickelt (Schema 86), später folgten Synthesen für β -Carotin und Citranaxanthin.¹³⁰



Schema 86: Industrieller Syntheseweg von Vitamin A-Acetat.

In der wissenschaftlichen Praxis ist die Reaktion oft anzutreffen, da sie die Olefinierung von Carbonylen unter Tolerierung vieler funktioneller Gruppen erlaubt. Ein wichtiges Einsatzgebiet ist die Synthese von Naturstoffen. So sind viele Naturstoffe, wie etwa Leucotriene, mit Hilfe der *Wittig*-Reaktion zugänglich.¹³¹

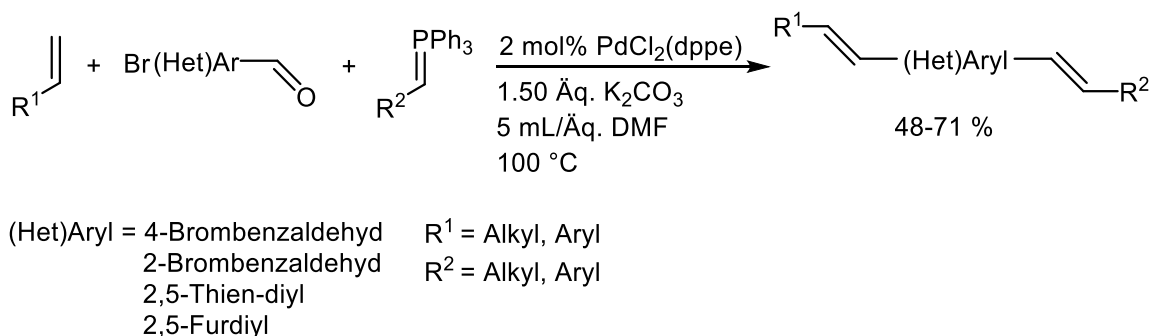
Die *Wittig*-Reaktion kann ebenfalls sehr effizient als Folgereaktion einer metallkatalysierten Reaktion eingesetzt werden, so etwa bei der Synthese funktionalisierter Hydrofurane (Schema 87).¹³²



Schema 87: Ein-Topf-Synthese funktionalisierter Hydrofurane.

Dabei wird zuerst durch den katalytischen Einsatz von Rhodium der Furanring geschlossen und anschließend ohne Aufarbeitung die dabei entstandene aldehydische Funktionalität olefiniert.

Neben den zahlreichen Beispielen für den Einsatz von *Wittig*- oder *Heck*-Reaktionen als Bestandteil von Ein-Topf-Reaktionen gibt es nur wenige literaturbekannte Beispiele, bei denen sowohl die *Wittig*- als auch die *Heck*-Reaktion in einem Reaktionsgefäß durchgeführt werden. *Thiemann et al.* konnte 2010 ein Brombenzaldehyd zuerst an der Halogenfunktion vinylieren und anschließend im selben Reaktionsgefäß den Aldehyd durch die *Wittig*-Reaktion olefinieren.¹³³ Es wurden in diesem Falle vorgeformte Phosphoniumsalze bzw. Phosphorylide eingesetzt (Schema 88).

Schema 88: *Heck-Wittig*-Ein-Topf Reaktion.

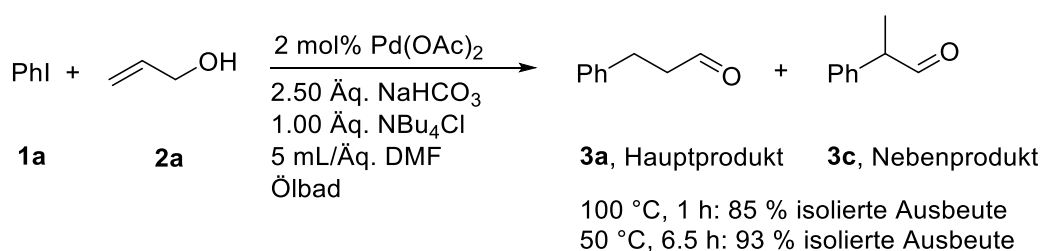
Bedekar et al. konnte ebenfalls 2010 eine Ein-Topf-Reaktion entwickeln, bei der sowohl die *Heck*- als auch die *Wittig*-Reaktion zum Einsatz kommen (siehe Schema 55).⁸⁸ Hier wird eine endständige Alkenkomponente für die *Heck*-Reaktion *in situ* durch zwei verschiedene Reaktionen, entweder durch Dehydrohalogenierung (Eliminierung) am Alkylhalogen oder durch *Wittig*-Reaktion mit einem Aldehyd und Triphenylmethylphosphoniumiodid erzeugt. Im Anschluss wird das erzeugte Alken im selben Reaktionsgefäß durch die *Heck*-Reaktion mit

einem Aryliodid oder -bromid gekuppelt. Diese Variante der *Wittig-Heck*-Reaktion liefert teils sehr gute Ausbeuten, benötigt aber erhöhte Temperaturen (100 °C) und lange Reaktionszeiten (40 h). Darüber hinaus werden keine Beispiele der Umsetzung von Heterocyclen gezeigt.

5.7.2 Entwicklung der *Heck-Wittig-Sequenz*¹³⁷

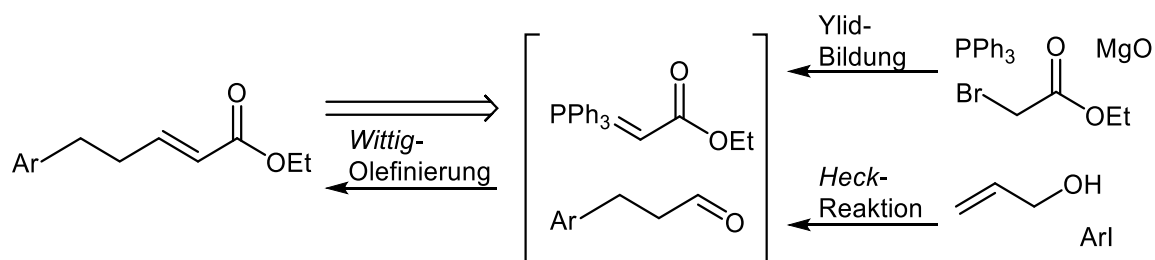
Ein mächtiges Werkzeug zum Aufbau von Doppelbindungen und komplexen Strukturen aus Halogeniden und Carbonylen ist die *Wittig*-Reaktion. Aus diesem Grunde wurde die *Wittig*-Reaktion als Folgereaktion für das ligandenfreie Katalysatorsystem A der *Heck*-Reaktion bestimmt. So sollte zuerst über eine *Heck*-Reaktion ein Arylhalogenid mit Allylalkohol gekuppelt werden. Anschließend sollte das *in situ* erzeugte Carbonyl direkt mittels der *Wittig*-Reaktion zum Olefin weiter umgesetzt werden. In dieser Sequenz wird das Zielmolekül aus drei Komponenten aufgebaut: Dem Arylhalogenid, dem Allylalkohol und dem Alkylhalogenid. Mechanistisch betrachtet läuft zuerst die *Heck*-Reaktion ab, nach Zugabe des Alkylhalogenides und des Phosphans bildet sich *in situ* das Phosphoniumsalz, welches wiederum *in situ* zum Ylid deprotoniert wird. Erst danach kann die *Wittig*-Reaktion zwischen Aldehyd und Ylid zum Olefin ablaufen.

Die optimierten ligandenfreien Ausgangsbedingungen der *Heck*-Reaktion für die *Wittig*-Reaktion sind in Schema 89 dargestellt.



Schema 89: Ausgangsbedingungen für die *Wittig*-Reaktion.

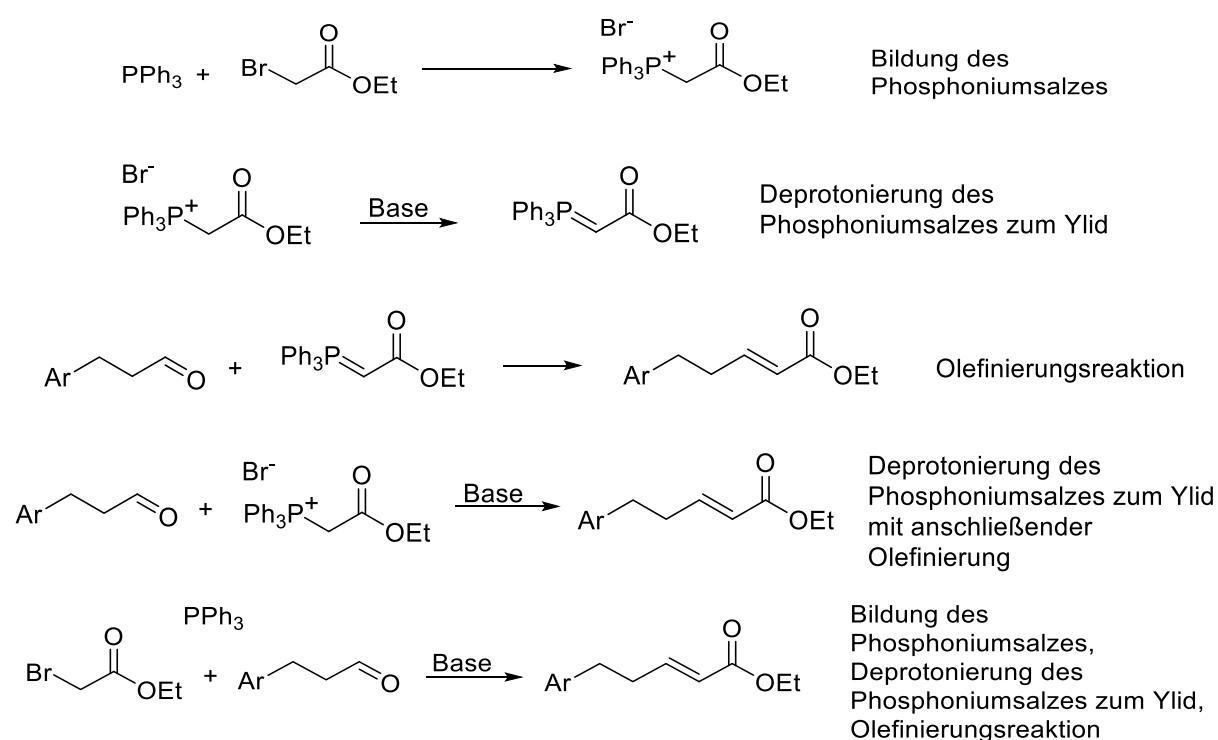
Die gezeigte *Heck*-Reaktion liefert dabei die Ausgangsverbindung für die *Wittig*-Reaktion, nämlich die 3-arylsubstituierten Propanaldehyde **3**. Für die Anschlussreaktion sollten nun alle Teilreaktionen einzeln untersucht und aufeinander abgestimmt werden. Schema 90 zeigt das retrosynthetische Konzept der *Heck-Wittig-Sequenz*.



Schema 90: Retrosynthetisches Konzept der *Heck-Wittig-Sequenz*.

So war vorgesehen, in einem Reaktionsgefäß den Aldehyd **3** aus der *Heck*-Reaktion, das Phosphoniumsalz und das Ylid aus dem Phosphan und dem Alkylhalogenid zu erzeugen. Um

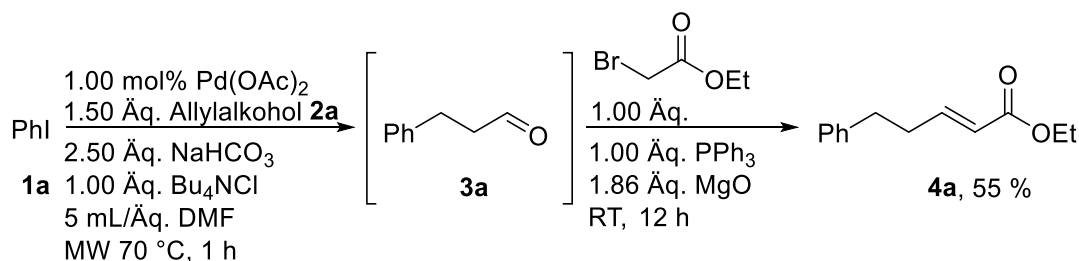
die Realisierbarkeit der einzelnen Stufen zu prüfen, die Zwischenprodukte charakterisieren zu können und Ausbeuten der späteren Zwischenprodukte zu bestimmen, wurden alle Teilreaktionen einzeln durchgeführt und die Produkte isoliert. So wurde aus dem Phosphan und den Alkylhalogenid das Phosphoniumsalz erzeugt. Aus dem Phosphoniumsalz wurde das Ylid erzeugt. Ausgehend von Phospan, vom Alkylhalogenid und vom Aldehyd wurde das Olefin erzeugt. Ebenfalls das Olefin wurde aus dem Phosphoniumsalz, einer Base und dem Aldehyd erhalten (Schema 91).



Schema 91: Untersuchte Einzelschritte für die Ein-Topf-Reaktion.

Alle Vorversuche konnten erfolgreich durchgeführt werden und erlaubten die Charakterisierung der Zwischen- und Endprodukte. Auch konnten die R_f -Werte der entsprechenden Substanzen ermittelt werden. Diese analytischen und chromatographischen Daten erlaubten es, bei der anschließenden Konzeption der Ein-Topf-Synthese den Reaktionsfortschritt genau zu beobachten. Nach Abschluss dieser Untersuchungen konnte mit den eigentlichen Arbeiten zur Multikomponentensynthese begonnen werden. In Schema 92 ist die Reaktionssequenz mit den zuvor untersuchten Einzelschritten dargestellt. Als Eingangsbedingungen der *Heck*-Reaktion wurden sowohl die besten mikrowellengestützten Bedingungen (Schema 92) als auch die besten konduktiven Bedingungen (Schema 93) gewählt. Trotz der unter Mikrowellenbedingungen erfahrenen Einschränkungen sollte die Eignung in der Multikomponentenreaktion untersucht werden. Hierbei wurde für die *Heck*-Reaktion Iodbenzol (**1a**) und Allylalkohol (**2a**) verwendet, es wurde Palladiumacetat als

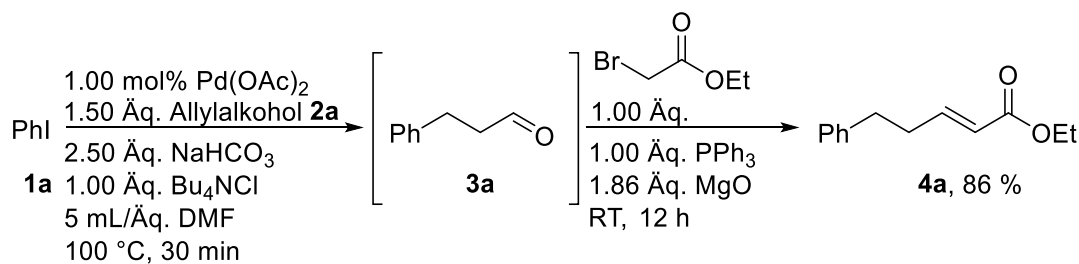
Katalysator eingesetzt. Als Base wurde Natriumhydrogencarbonat und als Phasentransferkatalysator Tetrabutylammoniumchlorid verwendet. Die Reaktion wurde in Dimethylformamid als Lösungsmittel durchgeführt. Danach wurde dem Reaktionsgemisch zur Durchführung der *Wittig*-Reaktion Bromessigsäureethylester, Triphenylphosphan und Magnesiumoxid¹³⁴ zugegeben und bei Raumtemperatur 12 h lang gerührt. Dadurch konnte das gewünschte Produkt als Isomerenmischung erhalten werden (Schema 92).



Schema 92: Eingangsbedingungen der mikrowellengestützten *Heck*-*Wittig*-Sequenz.

Wie erwartet traten die in Kapitel 5.6.2 geschilderten Druck- und Produktgemischprobleme auf, wurden jedoch ignoriert um die Reaktionssequenz wie geplant weiterzuführen. Die isolierte Ausbeute betrug 55 %.

Durch den Einsatz der konduktiven *Heck*-Reaktion konnte der erste Reaktionsschritt glatt und ohne Unregelmäßigkeiten durchgeführt werden. Es konnte dabei eine Ausbeute von 86 % isoliert werden (Schema 93).



Schema 93: Eingangsbedingungen der konduktiven *Heck*-*Wittig*-Sequenz.

Auch der direkte Vergleich der *Heck*-Reaktionen mit unterschiedlichem Energieeintrag zeigt deutlich, dass die mikrowellenvermittelte Variante unvorteilhaft ist. Daher wurde nun auf Basis der konduktiven *Heck*-Reaktion mit Allylalkoholen (Schema 93) die Zeit-, Ausbeute- und Effizienzoptimierung durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 4 dargestellt

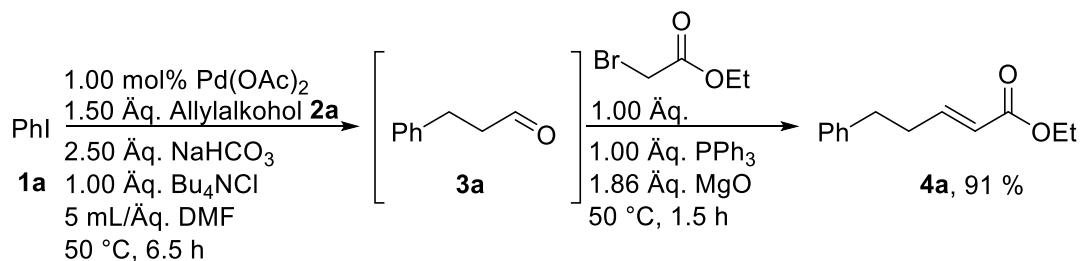
Tabelle 4: Optimierungsstudie der *Heck-Wittig*-Sequenz.^{a,b}

Eintrag	<i>Heck</i> -Stufe		<i>Wittig</i> -Stufe		Ausbeute
	T ₁ [°C]	t ₁ [h]	T ₂ [°C]	t ₂ [h]	Ethyl 5-phenylpent-2-enoat (4a)
1	30	24 ^c	30	14 ^c	91 %
2	50	6.5	50	1.5	91 %
3	60	5	60	1	85 %
4	70	3	70	2	77 %
5	100	0.5	100	0.3	59 %
6	100	0.5	30	14	86 %
7	30	24	100	0.3	87 %
8	30	24	50	1.5	96 %
9	50	8	30	14	94 %
10 ^c	-	-	-	-	0 %

^a Isolierte Ausbeute.^b Optimierungsstudie durchgeführt von B. Sc. Adalbert Röhrich unter meiner Anleitung.^c Alle Komponenten zu Anfang vorgelegt, T = 30 °C, t = 24 h.

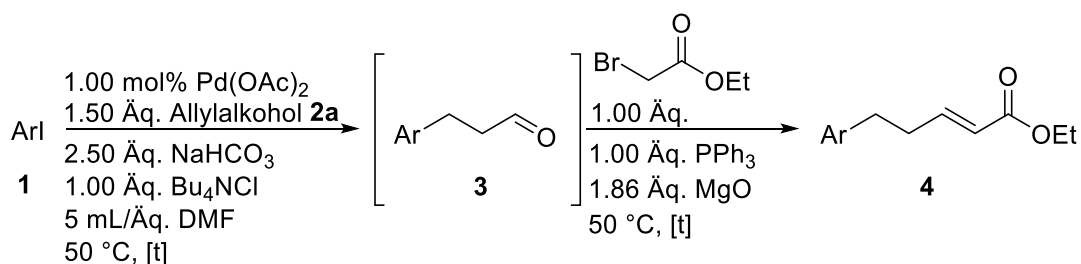
Ausgehend von den Grundbedingungen bei 30 °C für beide Schritte (Eintrag 1) konnte durch Temperaturerhöhung die Reaktionszeit beider Schritte bei vergleichbarer Ausbeute verkürzt werden (Eintrag 2, 8 und 9). Erwartungsgemäß sinken durch erhöhte Reaktionstemperaturen die Reaktionszeiten, bei thermisch sensiblen Reaktionsschritten leidet jedoch die Ausbeute (Eintrag 3, 4 und 5). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur ist bei einem der beiden Reaktionsschritte vorteilhaft (Eintrag 6 und 7), bei beiden fällt die Ausbeute ab (Eintrag 5). Die Reaktionsführung im Sinne einer Dominoreaktion, bei der alle Reaktionskomponenten bei Reaktionsbeginn bereits vorliegen (Eintrag 10) scheitert am inhibitorischen Effekt des Triphenylphosphans auf die katalytisch aktive Spezies. Zur Überwindung dieses Effekts wären

erhöhte Temperaturen notwendig. Hierunter leidet jedoch die Ausbeute (Eintrag 5). Als beste Reaktionsbedingungen wurde schlussendlich ein Kompromiss zwischen kurzen Reaktionszeiten und hoher Ausbeute gewählt (Eintrag 2).



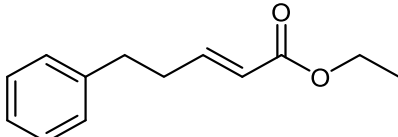
Schema 94: Finale Reaktionsbedingungen für die *Heck-Wittig*-Sequenz.

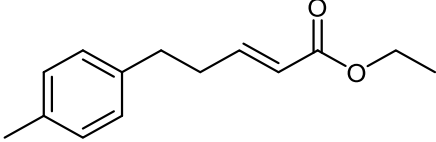
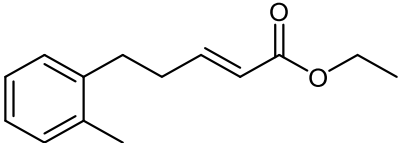
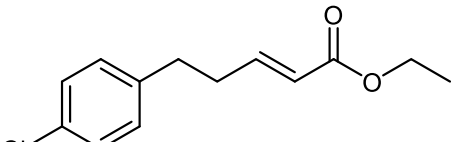
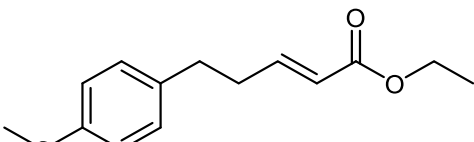
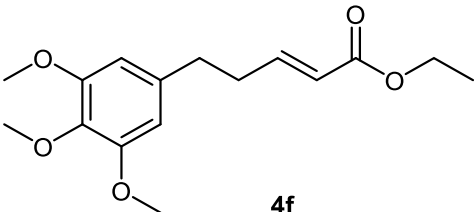
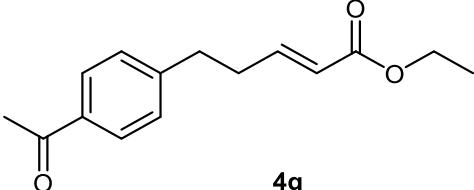
Mit diesen Bedingungen war nun das Werkzeug verfügbar, um das Substratspektrum dieser Ein-Topf-Reaktion zu untersuchen. Dazu sollten im *Heck*-Schritt aromatische und heteroaromatische Iodide zum Einsatz gebracht werden. Hierbei konnten 16 unterschiedlich substituierte Verbindungen **4** erfolgreich synthetisiert werden. Die so gewonnenen Verbindungen wurden gemäß Schema 95 synthetisiert, die Details über Ausbeute und Regioselektivitäten sind in Tabelle 5 dargestellt.

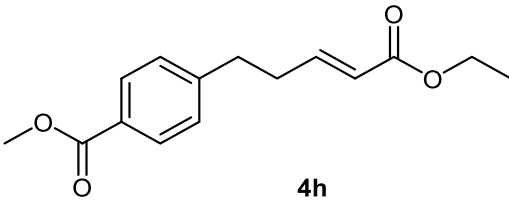
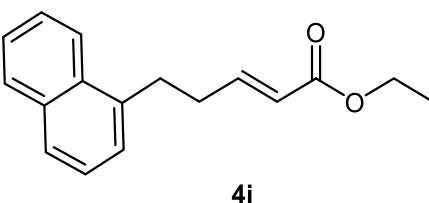
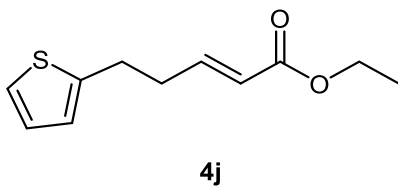
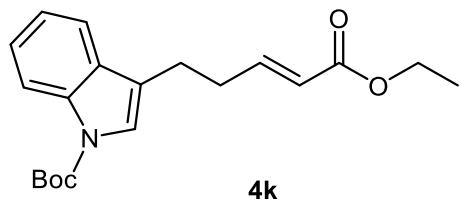
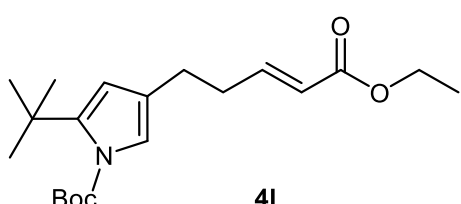
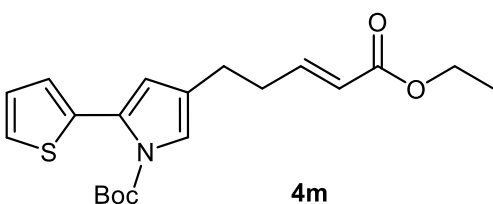


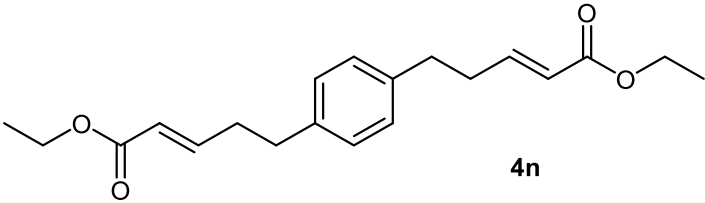
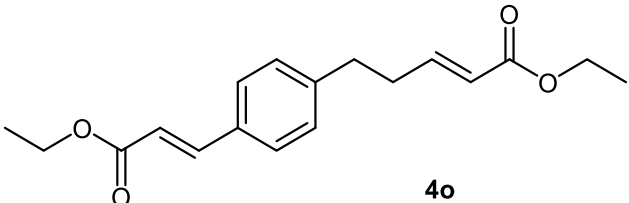
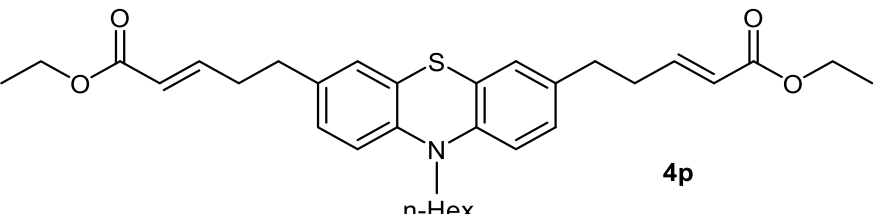
Schema 95: Reaktionsbedingungen für die Synthese der 5-Arylpentenoate **4**.

Tabelle 5: Synthetisierte Arylpentenoate.^a

Eintrag	Aryliodid 1	5-Arylpentenoate 4	Ausbeute ^b /Stereo-Regioselektivität
1	1a	 4a	91 %, <i>E/Z</i> 7:1 <i>β/α</i> 13:1

Eintrag	Aryliodid 1	5-Arylpentenoate 4	Ausbeute ^b /Stereo-Regioselektivität
2	1b	 4b	84 %, <i>E/Z</i> 5:1 <i>β/α</i> 10:1
3	1c	 4c	78 %, <i>E/Z</i> 8:1 <i>β/α</i> 9:1
4	1d	 4d	87 %, <i>E/Z</i> 7:1 <i>β/α</i> 14:1
5	1e	 4e	85 %, <i>E/Z</i> 7:1 <i>β/α</i> 12:1
6	1f	 4f	88 %, <i>E/Z</i> 8:1 <i>β/α</i> 15:1
7	1g	 4g	95 %, <i>E/Z</i> 7:1 <i>β/α</i> 19:1

Eintrag	Aryliodid 1	5-Arylpentenoate 4	Ausbeute ^b /Stereo-Regioselektivität
8	1h	 4h	87 %, <i>E/Z</i> 7:1 <i>β/α</i> 16:1
9	1i	 4i	88 %, <i>E/Z</i> 7:1 <i>β/α</i> n.b.
10	1j	 4j	63 %, <i>E/Z</i> 7:1 <i>β/α</i> 20:1
11	1k	 4k	78 %, <i>E/Z</i> 6:1 <i>β/α</i> 6:1
12	1l	 4l	63 %, <i>E/Z</i> 10:1 <i>β/α</i> n.b.
13	1m	 4m	69 %, <i>E/Z</i> 8:1 <i>β/α</i> n.b.

Eintrag	Aryliodid 1	5-Arylpentenoate 4	Ausbeute ^b /Stereo-Regioselektivität
			87 %
14	1n		<i>E,E/E,Z/Z,Z</i> 12:2:1 β/α 7:1
15	1o		75 % <i>E,E/E,Z/Z,Z</i> n.b. β/α n.b.
16	1p		81 % <i>E,E/E,Z/Z,Z</i> 7:1:1 β/α 14:1

^a Synthese durchgeführt von B. Sc. Adalbert Röhrich unter meiner Anleitung.

^b Isolierte Ausbeute aller Isomere.

n.b.: Mittels NMR nicht bestimmbar.

Die Analyse der Substitutionsmuster der funktionalisierten Aromaten zeigt die vielfältige Anwendbarkeit der Reaktionssequenz. Es konnten Aromaten mit elektronenziehenden

(Eintrag 7), elektronenschiebenden (Eintrag 5) und elektronisch neutralen Substituenten (Eintrag 1) eingesetzt werden. Sowohl Substituenten in *ortho*-, *meta*- und *para*-Position (Eintrag 2, 3, 5) als auch mehrfach substituierte Aromaten (Eintrag 5) konnten erfolgreich funktionalisiert werden. Polycyclische Aromaten reagierten ebenfalls problemlos (Eintrag 16). Viele unterschiedliche funktionelle Gruppen, wie etwa Halogenide, Ketone, Ester, Carbamate und Methoxygruppen konnten als Substituent durch die Sequenz geführt werden. Elektronenreiche Heteroaromaten konnten erfolgreich umgesetzt werden (Eintrag 10, 11, 12, 13). Auch mehrfach funktionalisierte Aromaten konnten in guten Ausbeuten erhalten werden (Eintrag 14 und 16). Wie erwartet wurden aldehydisch substituiert Aromaten nach der *Heck*-Stufe doppelt olefiniert (Eintrag 15). Gegenüber Ketonen zeigt die Reaktion eine hohe Chemoselektivität, die Carbonylfunktion von Iodacetophenon bleibt unberührt (Eintrag 7).

Einige Substrate **1** konnten mit der vorliegenden Sequenz nicht gekuppelt werden. Diese Verbindungen sind in Abbildung 17 gezeigt.

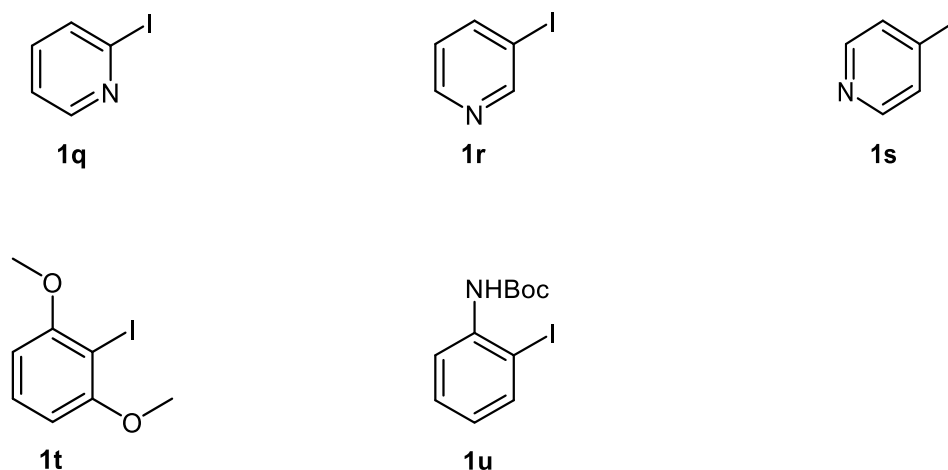


Abbildung 17: Unreaktive Substrate.

Der erfolglose Umsetzungsversuch der Iodpyridine **1q-s** ist wahrscheinlich auf die komplexierende Wirkung der Pyridine zurückzuführen. Diese Komplexbildung hemmt die katalytische Wirkung des Palladiumkatalysators. Das *ortho*-disubstituierte Iodaren **1t** weist wahrscheinlich eine zu hohe sterische Hinderung auf. Das Boc-geschützte Iodanilin **1u** weist keine ausreichende Stabilität auf und wird im Reaktionsverlauf teilweise entschützt.

Zu beobachten ist weiterhin die unvollständige Regio- und Stereoselektivität der Reaktionssequenz. Im *Heck*-Schritt entstehen zwei Regioisomere (siehe dazu 5.1.9 Kupplung von Allylalkoholen), die Entstehung der beiden Isomere ist insofern besonders problematisch, da eine Trennung kaum möglich ist. Aus diesem Grund bringt die Reaktion immer ein

Produktgemisch hervor, was den Nutzen der Reaktion schmälert. Die *Wittig*-Reaktion liefert zwei Diastereomere. Etwa 10 % des olefinischen Produktgemischs ist das thermodynamisch ungünstige *Z*-Diastereomer. Diese deutliche Verschiebung des Diastereomerenverhältnisses hin zum *E*-Diastereomere ist durch mehrere Faktoren zu begründen. Das *E*-Diastereomer ist thermodynamisch günstiger, durch die gute Stabilisierung des entsprechenden Ylides wird seine Bildung bevorzugt. Darüber hinaus kommt im *Wittig*-Schritt der Reaktionssequenz die Verwendung von Magnesiumoxid zum Tragen, welches als komplexierende Base die Selektivität erhöht.¹³⁴ Eine Strategie, um nur das *E*-Diastereomer zu erhalten, könnte die nachträgliche Isomerisierung der Doppelbindung sein.

5.7.3 Spektroskopische Charakterisierung der Arylpentenoate **4**

Sämtliche Arylpentenoate **4** wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, EI-Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse charakterisiert, wodurch eine eindeutige Identifikation der Derivate möglich war. Alle Verbindungen lagen nach chromatographischer Reinigung als farblose, teils gelbliche bis rötliche Öle vor.

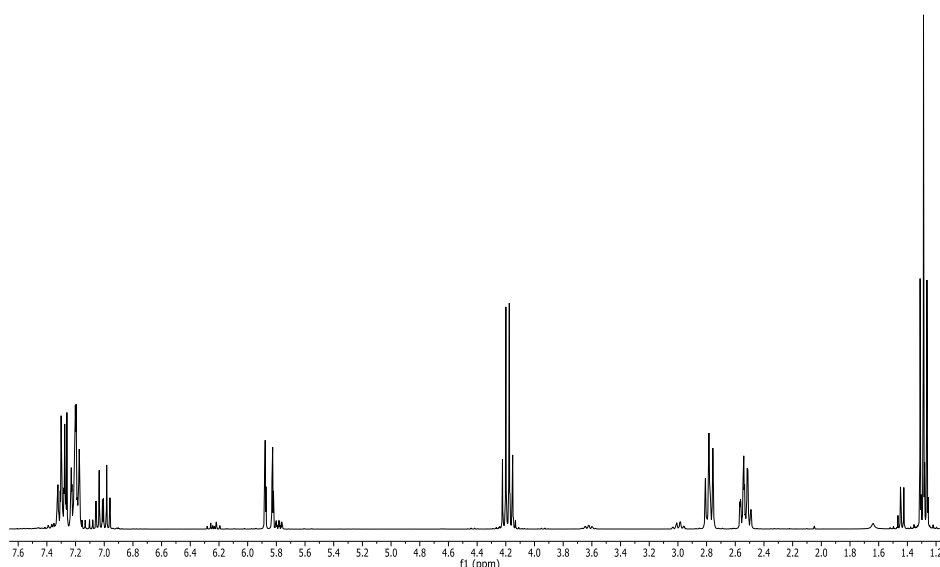


Abbildung 18: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **4a** (LM: CDCl_3 , RT, Lock: CDCl_3 , δ 7.26, 300 MHz).

Die Signale der Kerne im ^1H -NMR-Spektrum (Abbildung 18) der (Het)Arylpentenoate **4** können dabei in zwei Gruppen unterteilt werden. Einerseits diejenigen, die dem Aromaten zugeordnet werden können, andererseits solche, die der Seitenkette des Moleküls zugewiesen werden können. Die Signale der aromatischen Region unterscheiden sich durch die Variation der Edukte **1** deutlich, wohingegen die der Seitenkette aufgrund ihrer identischen Struktur bei allen Molekülen dieser Klasse sehr ähnlich sind. Die Signale der Seitenkette weisen stets einige charakteristische Signale auf, anhand derer Aussagen über die Struktur getroffen werden können. Durch ihren Ursprung aus der *Wittig*-Reaktion tritt die Doppelbindung als Mischung aus *E*- und *Z*-Isomeren auf. Diese Stereoisomere sind durch das ^1H -NMR-Spektrum eindeutig zu identifizieren. So liegen typische chemische Verschiebung von *E*- oder *Z*-konfigurierten Doppelbindung zwischen δ 5.5 und 7.7.¹³⁵ Diese Verschiebung ist auch in den Spektren der Arylpentenoate gegeben. Durch die unterschiedlichen Kopplungskonstanten der 3J -Kopplungen von *E*- und *Z*-Verbindung ($^3J(E)$ ist stets größer als $^3J(Z)$)¹³⁵ kann zwischen den Isomeren eindeutig unterschieden werden. Dadurch kann nicht nur das Vorliegen der Doppelbindung als solche, sondern auch das Vorliegen des Stereoisomerengemisches belegt

werden. Darüber hinaus lassen sich durch Integration der Signale der *E*-konfigurierten Verbindung und der Signale der *Z*-konfigurierten Verbindung und dem anschließenden Vergleich der Integrale der Signale Aussagen über das Verhältnis treffen, in dem die stereoisomeren Verbindungen vorliegen. Die Selektivität der Reaktion wird von der elektronischen Natur der Aldehyde und der Ylide beeinflusst.¹³⁶ Es konnte beobachtet werden, dass die elektronisch verhältnismäßig ähnlichen Zwischenprodukte (3-Arylpropanale) auch erwartungsgemäß ähnliche *E/Z*-Verhältnisse liefern. Diese Aussagen beruhen auf isolierten Produkten, daher lassen sich eher Tendenzen erkennen als absolute Befunde treffen.

Weiterhin liefert das Spektrum Informationen über den Anteil der α -arylierten Produkte (siehe Kapitel 5.1.9). Hierbei fällt auf, dass elektronenärmere Aromaten tendenziell eine höhere Selektivität bezüglich der β -Position liefern. Da die Signale im Spektrum jedoch recht klein sind, sind der Genauigkeit dieser Aussage Grenzen gesetzt.

Die *Heck-Wittig*-Sequenz erlaubt den Zugang zu einer Bandbreite verschieden substituierter, ungesättigter Carbonsäureesterketten, deren Signalsätze sich in unterschiedlichem Ausmaß unterscheiden. Daher soll im Folgenden die typischen Signale der Protonen anhand der Verbindung **3a** diskutiert werden (Abbildung 19).

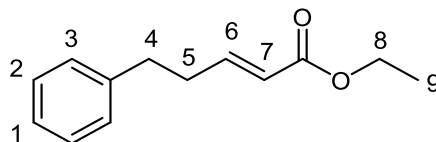


Abbildung 19: Lokantensatz des Arylpentenoats **3a**.

Die Wasserstoffkerne 1, 2 und 3 des Aromaten erscheinen im Spektrum zwischen $\delta = 7.16$ und 7.33 als Multiplett. Die aliphatischen Protonen 4 und 5 bilden keine symmetrischen, interpretierbaren Signale und erscheinen bei 2.54 und 2.78 im Spektrum.

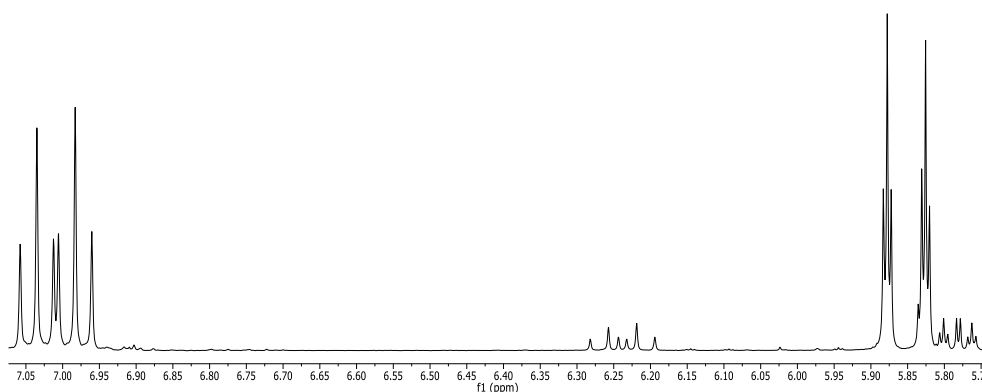


Abbildung 20: Olefinische Signale der *E*- und *Z*-Isomere der Verbindung **4a**

(LM: CDCl₃, RT, Lock: CDCl₃, δ 7.26, 300 MHz).

Die Wasserstoffkerne 6 und 7 der olefinischen Bindung (Abbildung 20) sind von besonderem Interesse, da ihre Verschiebung und Kopplungskonstante im Spektrum Rückschlüsse auf die Konfiguration der Bindung erlauben. Erwartungsgemäß ist aufgrund der Reaktivität der Substrate der überwiegende Teil der Produkte *E*-konfiguriert. Das überwiegend vorliegende Isomer hat eine Kopplungskonstante von $^3J = 16.6$ Hz der olefinischen Protonen, das andere hingegen eine Kopplungskonstante von $^3J = 11.5$ Hz. Da die *E*-konfigurierte Verbindung eine höhere Kopplungskonstante hat,¹³⁵ lassen sich die Stereoisomere eindeutig zuordnen und das Verhältnis mittels Integration bestimmen. Die Protonen 8 und 9 erscheinen als Quartett bei 4.19 und als Triplet bei 1.29.

Das durch die α -Arylierung bedingte Nebenprodukt (Abbildung 21) lässt sich anhand des bei δ 1.43 erscheinenden Dupletts mit der Kopplungskonstante $^3J = 7.0$ Hz beobachten und durch Integration quantifizieren.

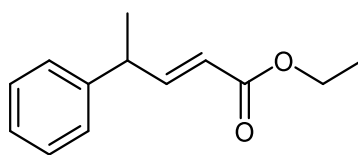
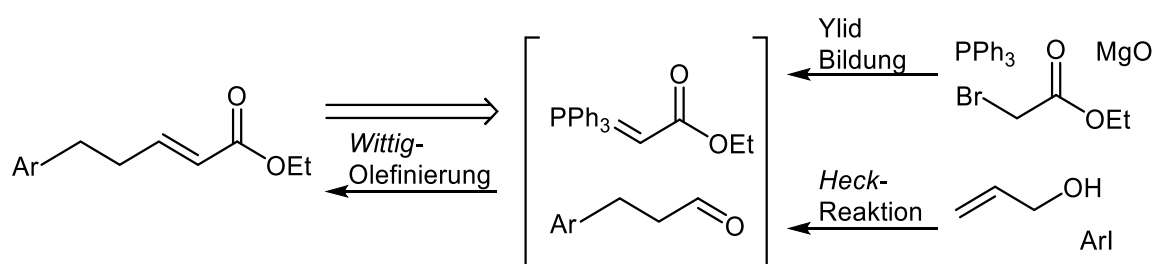


Abbildung 21: Nebenprodukt der Reaktionssequenz.

5.7.4 Abschließende Betrachtung der Synthese der Arylpentenoate **4**

Die *Heck-Wittig*-Sequenz erlaubt den Zugang zu einer Vielzahl von Aromaten und Heteroaromaten mit ungesättigten Carbonsäureesterseitenketten.¹³⁷ Im Verlauf der Synthese werden zwei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen geknüpft. Dies geschieht schnell und effizient in einer Multikomponenten-Ein-Topf-Synthese. Die Produkte können nach einem Reinigungsvorgang analysenrein und in guter bis hervorragender Ausbeute erhalten werden. Die Reaktion ist präparativ einfach und benötigt als Substrate sowohl kommerziell gut verfügbare als auch präparativ einfach zugängliche Komponenten. Durch das reaktivitätsbasierte Konzept der Reaktion, welches nur die weitere Umsetzung des Zwischenprodukts Arylpropanal **3** und nicht des im Überschuss eingesetzten Allylalkohols **2a** ermöglicht, können die Komponenten für die zweite Stufe (*Wittig*-Reaktion) äquimolar zugesetzt werden. Das für die *Wittig*-Reaktion benötigte Ylid wird im selben Reaktionsgefäß aus Triphenylphosphan und Bromessigsäureethylester synthetisiert. Daher kann man die Reaktionssequenz als Parallelsynthese betrachten, welche auf einem Weg die reaktive Carbonylkomponente und auf dem parallelen Weg das Ylid bereitstellt. Diese Komponenten werden danach zusammengeführt, um das finale Produkt *via Wittig*-Reaktion zu bilden.

Schema 96: Synthesekonzept der *Heck-Wittig*-Sequenz.

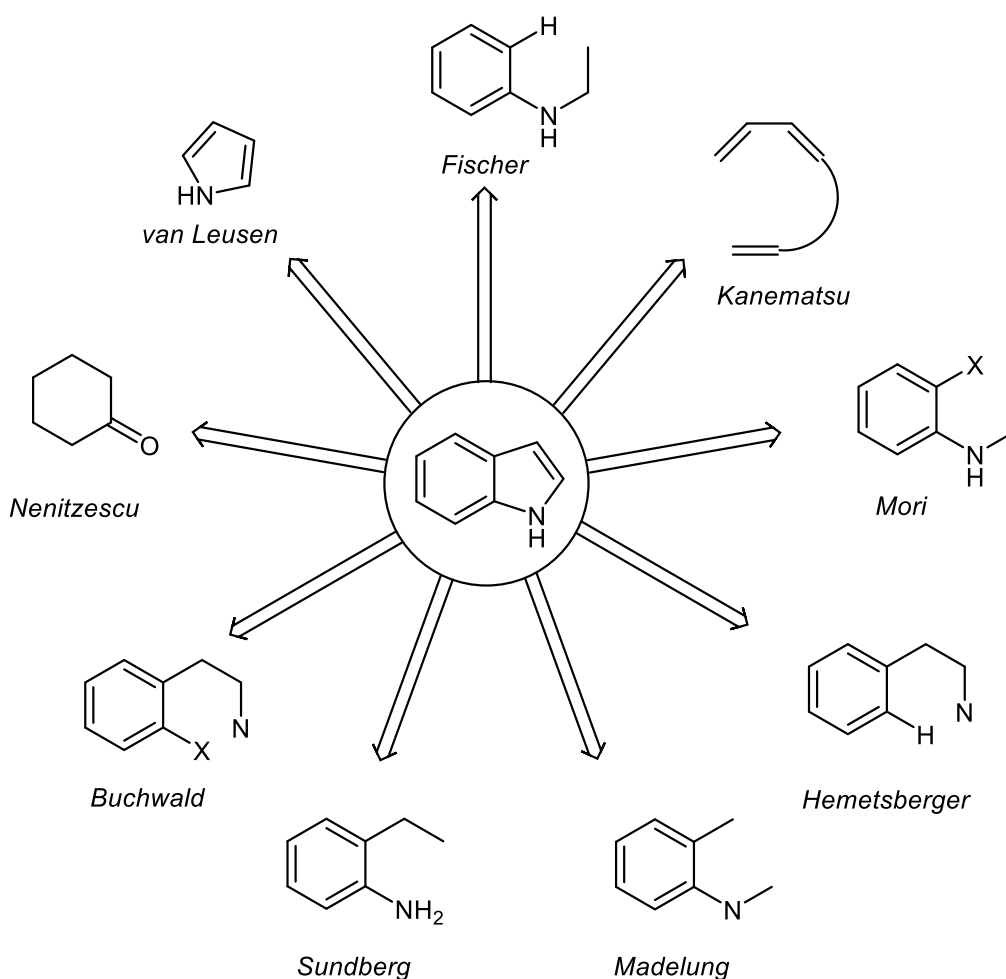
Die Sequenz unterstreicht deutlich die synthetische Stärke der *Heck*-Reaktion in Multikomponentenprozessen. Es konnte anschaulich gezeigt werden, dass die Schwächen einzelner Reaktionstypen und -produkte durch Einbindung in einen Ein-Topf-Prozess ausgeglichen oder in einen synthetischen und praktischen Vorteil verwandelt werden können. Die aus der *Heck*-Reaktion resultierenden, hochreaktiven aber instabilen Produkte konnten ohne Reinigungsverluste in komplexere Strukturen überführt werden. Die simple, aber dreistufige Synthese des Ylids wurde einfach nebenbei im selben Reaktionsgefäß bewerkstelligt. All dies führt letztendlich zu einem finalen, komplexen Produkt, welches statt in Tagen in Stunden und in einem statt mindestens vier Reinigungsschritten rein und in hohen Ausbeuten erhalten werden kann. Die erhaltenen Produkte sind wertvolle Synthesebausteine.¹³⁸

Der Nutzen der vorgestellten Synthese wird jedoch durch die Entstehung der unterschiedlichen Regio- und Diastereomere eingeschränkt. Aus synthetischer Sicht ist eine Synthese, die neben dem gewünschten Produkt weitere, nicht abzutrennende Nebenprodukte erzeugt, oft nur eingeschränkt nutzbar.

5.8 Die Heck-Fischer-Sequenz

5.8.1 Literaturübersicht zur Synthese von Indolen

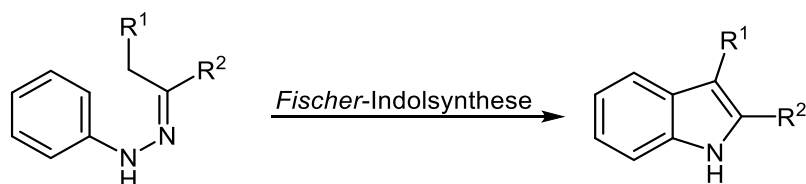
Der Indolkern ist eines der wichtigsten heterocyclischen Struktur motive überhaupt.¹³⁹ Auf ihm beruhen Naturstoffe,¹⁴⁰ Medikamente^{141,142} und natürliche Farbstoffe.¹⁴³ Die synthetischen Möglichkeiten, das Indolgerüst aufzubauen, sind vielfältig.¹⁴⁴ Viele neuere Strategien nutzen Palladiumkatalyse, um Indole aufzubauen oder zu funktionalisieren,¹⁴⁵ darunter auch die *Heck*-Reaktion.¹⁴⁶ Schema 97 zeigt die Strategien, zu denen in den letzten Jahren Beiträge publiziert wurden.



Schema 97: Retrosynthetische Betrachtung aktueller Indolsynthesen.¹⁴⁷

Aufgrund der Fülle dieser Synthesemöglichkeiten soll und kann an dieser Stelle nur auf Aspekte der *Fischer*-Indolsynthese eingegangen werden. Da auch diese Strategie ganze Bücher füllt,¹⁴⁸ sollen im Folgenden der Mechanismus und ausgewählte, dem Kapitel dieser Arbeit nahestehende Beispiele besprochen werden.

Die *Fischer-Indolsynthese* ist eine ringaufbauende Heterocyclensynthese, bei der ein Arylhydrazon in mehreren Schritten zum Indolgerüst cyclisiert (Schema 98).



Schema 98: Die *Fischer-Indolsynthese*.

1883 von *Emil Fischer* entdeckt, hat sich diese Reaktion zu einer der vielseitigsten und einer intensiv untersuchten Synthese der Organischen Chemie entwickelt. Das enorme Interesse an dieser Reaktion sowie ihre hohe Relevanz spiegeln sich in Publikationen wie etwa dem Buch „*The Fischer Indole Synthesis*“ von *Brian Robinson* aus dem Jahr 1982 wieder.¹⁴⁸ Dies liegt besonders an der breiten Anwendbarkeit, den einfachen Synthesebedingungen und der Relevanz der zugänglichen Produkte. Einige auf der *Fischer-Indolsynthese* basierende Indole gehören zu den meistverkauften heterocyclischen Pharmazeutika weltweit. So lässt sich als Beispiel unter vielen die pharmakologisch bedeutsame Klasse der Triptane mittels der *Fischer-Indolsynthese* synthetisieren (Abbildung 22).¹⁴⁹ Diese zeigen unter anderem Wirksamkeit gegen Migräne¹⁵⁰ und die Höhenkrankheit.¹⁵¹

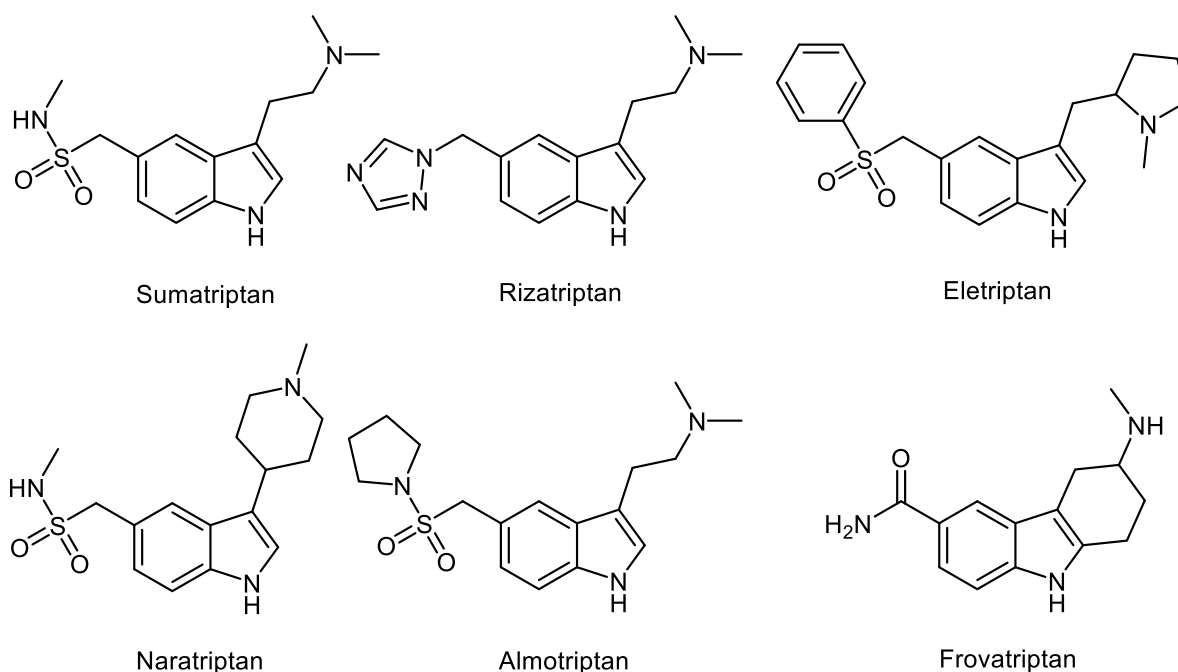
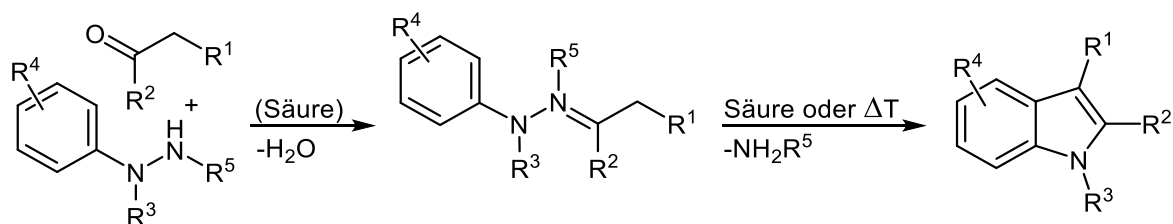


Abbildung 22: Pharmakologisch wirksame Triptane.

Das benötigte Hydrazon für die Synthese (Schema 98) lässt sich problemlos im selben Reaktionsgefäß im Sinne einer Ein-Topf-Synthese aus einer Carbonylverbindung und einem Arylhydrazin darstellen (Schema 99). Die Zugabe einer Säure ist für die Kondensation von

Hydrazin und Carbonyl zum Hydrazon förderlich, aber nicht obligatorisch.¹⁵² Die Cyclisierung zum Indol kann entweder unter Säurekatalyse oder thermisch erfolgen.

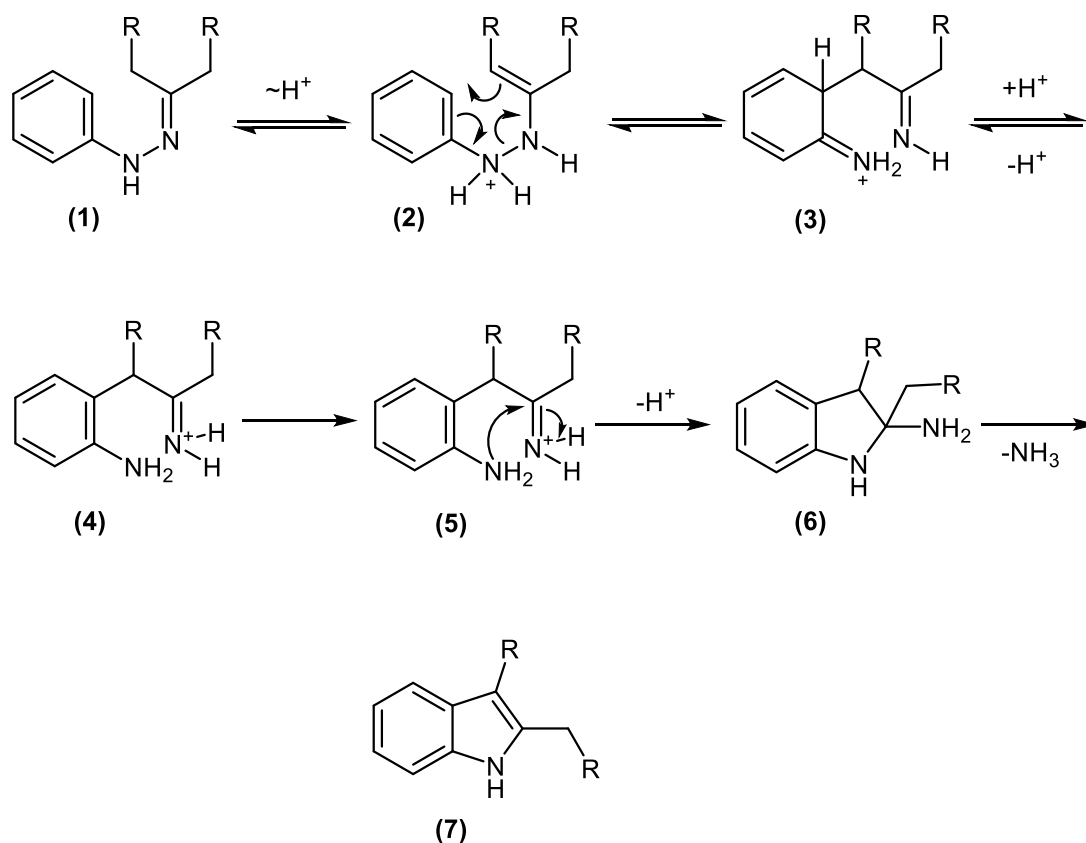


Schema 99: Fischer-Indolsynthese mit vorhergehender Kondensation zum Hydrazon aus einem enolisierbaren Aldehyd oder Keton und Arylhydrazin.

Bei Säurekatalyse müssen trotzdem zumindest stöchiometrische Mengen der Säure zugegeben werden, da bei der Cyclisierung ein Äquivalent Amin (in der Regel Ammoniak) freigesetzt wird, welches die Säure abfängt. Die thermische Cyclisierung gelingt ohne Zusatz eines Katalysators, benötigt jedoch Temperaturen oberhalb von 180 °C.¹⁵³ Vorteil der katalytischen Variante sind die milderen Reaktionsbedingungen und die im Vergleich zur thermischen Variante 7-30-mal schnellere Reaktion.^{154,155} Es können jedoch keine säurelabilen Funktionalitäten durch die Reaktion gebracht werden. Außerdem können die sauren Bedingungen mit Folgereaktionen inkompatibel sein, falls eine Ein-Topf-Sequenz avisiert ist. Vorteilhaft an der thermischen Variante ist, dass sie universell einsetzbar ist und die Cyclisierung unabhängig von anderen Reaktionsparametern stattfindet. So kann es zu keiner Desaktivierung des Säurekatalysators kommen und die Cyclisierung kann in basischem Medium erfolgen. Darüber hinaus ist sie präparativ einfach und hochgradig ökonomisch. Nachteilig ist, dass keine thermisch labilen Gruppen durch die Synthese geführt werden können. Durch Trifluoracetylierung des β -Stickstoffatoms am Hydrazon kann jedoch eine gute Abgangsgruppe generiert werden, wodurch die benötigte Temperatur gesenkt werden kann.¹⁵⁶

Elektronenreiche Arylhydrazine lassen sich schneller und milder zum Indol umsetzen, da elektronenreiche Systeme die sigmatrope Umlagerung (Schema 100) sehr viel einfacher eingehen als die entsprechenden elektronenarmen Analoga. So verläuft die Umsetzung von *para*-Methoxyphenylhydrazin glatt und in guten Ausbeuten, wohingegen die Synthese des entsprechenden Indols ausgehend von *para*-Nitrophenylhydrazin harschere Bedingungen erfordert und länger dauert. Die Synthese von Azaindolderivaten über die Fischer-Indolsynthese ist problematisch, aber nicht ausgeschlossen.¹⁵⁷ Das grundsätzliche Problem besteht darin, dass es beim Einsatz von Pyridylhydrazinderivaten durch die Säurezugabe zu einer Protonierung des Stickstoffs im Ring kommt. Dadurch werden die relativ niedrige Elektronendichte des Pyridinringes und damit seine Reaktivität in der Fischer-Indolsynthese noch weiter reduziert.

Der von *Robinson* 1924 postulierte Mechanismus¹⁵⁸ der *Fischer*-Indolsynthese (Schema 100) ist heute allgemein akzeptiert und umfasst fünf wesentliche Schritte, die hier anhand von Phenylhydrazin und einem symmetrischen Keton unter Säurekatalyse dargestellt werden: Ausgegangen wird von einem aus enolisierbaren Ketonen oder Aldehyden und Arylhydrazin kondensierten Arylhydrazon **(1)**. Die Bildung dessen ist im engeren Sinne kein Bestandteil der *Fischer*-Indolsynthese. Zuerst erfolgt die Protonierung am β -Stickstoff,¹⁵⁹ gefolgt von der Tautomerisierung zum En-Hydrazin **(2)**. Die beiden Tautomere **(1)** und **(2)** unterscheiden sich nur um 4 Kcal in ihrer Stabilität und sind aber spektroskopisch nicht nachweisbar.¹⁶⁰ Daraufhin erfolgt die [3,3]-sigmatrope Umlagerung **(3)**, bei der die *N-N*-Bindung gebrochen und eine C-C Bindung aufgebaut wird. Kinetische Studien thermischer Indolisierungen zeigen, dass sowohl Solvenz als auch Substituenten einen geringen Einfluss auf die Reaktionsrate haben. So hat die konzertiert ablaufende [3,3]-sigmatrope Umlagerung einen vergleichsweise unpolaren Übergangszustand.^{161,162,163} Besitzt das α -Stickstoffatom eine Acylgruppe, so lässt sich das intermediäre Imin mit ^{13}C - und ^{15}N -NMR-Spektroskopie^{164,165} nachweisen und das Enamin-Tautomer isolieren. Durch Protonenumlagerung erfolgt die Rearomatisierung des Benzolrings und Protonierung des β -Stickstoffatoms **(4)**, durch eine begünstigte 5-*exo-trig*-Cyclisierung¹⁶⁶ **(5)** und **(6)** findet die Bildung des fünfgliedrigen Rings statt und schlussendlich wird das Indol **(7)** durch die Eliminierung von Ammoniak freigesetzt.



Schema 100: Mechanismus der *Fischer*-Indolsynthese.

Eine zentrale Frage bei der Aufklärung des Mechanismus war, welches der beiden Stickstoffatome des ursprünglichen Arylhydrazins im letzten Schritt der Indolbildung eliminiert wird. *Fischer* selbst postulierte, dass im letzten Schritt das N_{β} -Atom eliminiert wird (Abbildung 23).¹⁶⁷ Einen Hinweis liefert die Synthese der Indole. Setzt man α -substituierte Arylhydrazine in der *Fischer*-Indolsynthese ein, so kann man den entsprechenden Rest im Produkt nachweisen.^{167, 168} Setzt man dagegen β -substituierte Arylhydrazine ein, so findet sich der Rest am Stickstoffatom des eliminierten Amins.

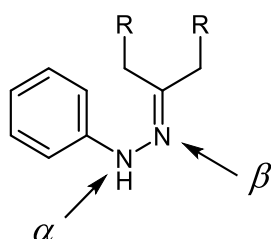
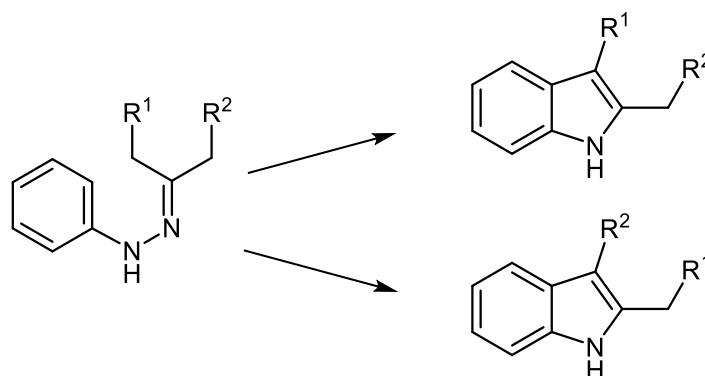


Abbildung 23: Kernständiger Stickstoff (α), nicht kernständiger Stickstoff (β).

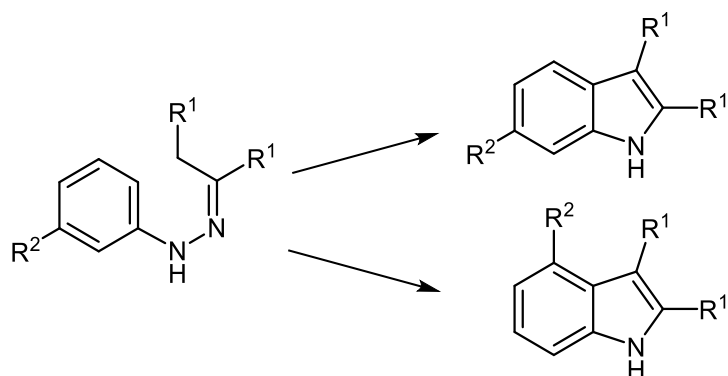
Zur genauen Untersuchung dieser Fragestellung wurde das α -Stickstoffatom mit einem schweren Stickstoffisotop (^{15}N) markiert. In der anschließenden massenspektroskopischen Untersuchung des Indoles konnte nachgewiesen werden, dass sich das markierte Stickstoffatom im Indolgerüst befindet.¹⁶⁹ Später konnte im Umkehrschluss ebenfalls bewiesen werden, dass bei der Indolsynthese mit Phenylhydrazinen mit β -markierten Stickstoff ^{15}N -Ammoniak freigesetzt wird.¹⁷⁰

Bei der Cyclisierung von Hydrazonen aus unsymmetrischen Ketonen kann es zur Ausbildung von Regioisomeren kommen (Schema 101).¹⁷¹ Das Isomerenverhältnis hängt dabei vom verwendeten Katalysator und den Reaktionsbedingungen ab.¹⁷² So etwa weisen Synthesen mit gleichen Edukten unter säurekatalysierten und thermischen Bedingungen völlig unterschiedliche Isomerenverhältnisse auf.



Schema 101: Regioisomerenbildung durch die Carbonylkomponente in der *Fischer*-Indolsynthese.

Auch durch Substituenten am Arylrest der Hydrazonkomponente kann es zur Bildung von Regioisomeren kommen.¹⁷¹ So kann bei Substituenten in *meta*-Stellung ein Ringschluss sowohl zur 2- als auch zur 4-Position erfolgen. Das Resultat ist eine Produktmischung, die sowohl das 4- als auch das 6-substituierte Indol enthält (Schema 102).



Schema 102: Regioisomerenbildung durch die Hydrazinkomponente in der *Fischer*-Indolsynthese.

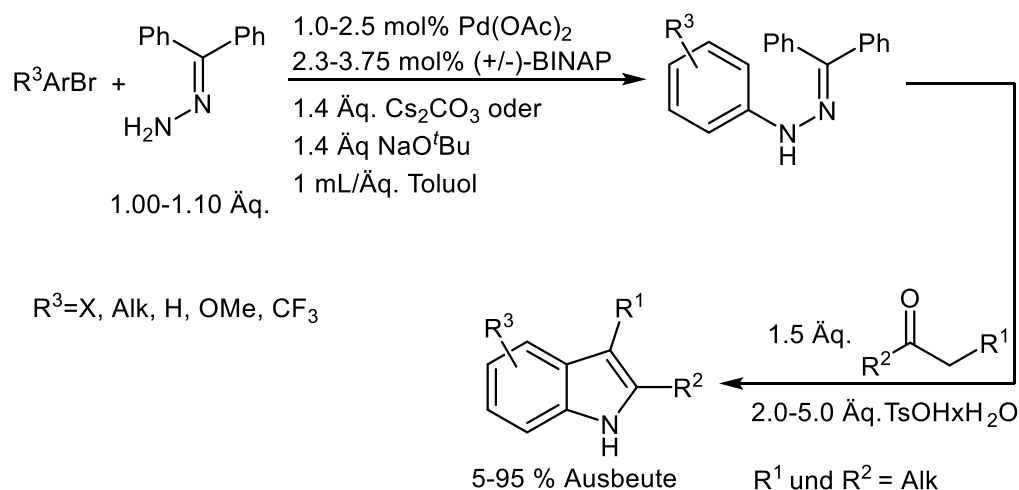
Die Bildung dieser Isomere ist sowohl vom Säurekatalysator als auch von den Reaktionsbedingungen abhängig.¹⁷³

Ein grundlegendes Problem der *Fischer*-Indolsynthese sind die oft niedrigen Ausbeuten.¹⁵⁸ Trotz einer Vielzahl untersuchter Strategien zur Lösung dieses Problems gibt es keine generelle Methode, um diesen häufigen Nachteil der *Fischer*-Indolsynthese zu überwinden. Oft hilft nur ein genaues Einstellen der für das Substrat optimalen Reaktionsbedingungen. Eine große Bandbreite von Säurekatalysatoren wurde bereits von vielen Autoren publiziert, um für einzelne Beispiele und Strukturklassen die jeweils besten Ausbeuten zu erzielen: Sie reicht von starken *Brønsted*-Säuren (PTSA^{174,175}, PPA¹⁷⁶, HCl¹⁷⁷, H₂SO₄¹⁷⁸) über schwache Säuren (Essigsäure¹⁷⁹, Pyridiniumchlorid¹⁸⁰) bis hin zu Festkörper-Säuren (Aluminiumsilikate wie Montmorillonite KSF Clay unter Mikrowellenbedingungen¹⁸¹, Mordenite¹⁸², Zeolite Y¹⁸³, Ionenaustauscherharze wie Amberlyst^{184,185}). Auch finden *Lewis*-Säuren wie PCl₃¹⁸⁶, Polyphosphorsäuretrimethylsilylester¹⁸⁷ und ZnCl₂¹⁸⁸ Anwendung.

Ein weiterer Grund für oftmals schlechte Ausbeuten ist die niedrige Stabilität der Carbonylkomponente. Daher können als Enoether oder (Thio)Acetal geschützte Carbonyle eingesetzt¹⁸⁹ oder direkt im Reaktionsgefäß der darauffolgenden Indolsynthese *in situ* erzeugt werden¹⁰⁰.

Der in Schema 99 gezeigte Zugang zur *Fischer*-Indolsynthese wird fortlaufend verbessert und variiert. Auch hier sind die Publikationen so zahlreich, so dass nur einige aktuelle Beispiele vorgestellt werden sollen.

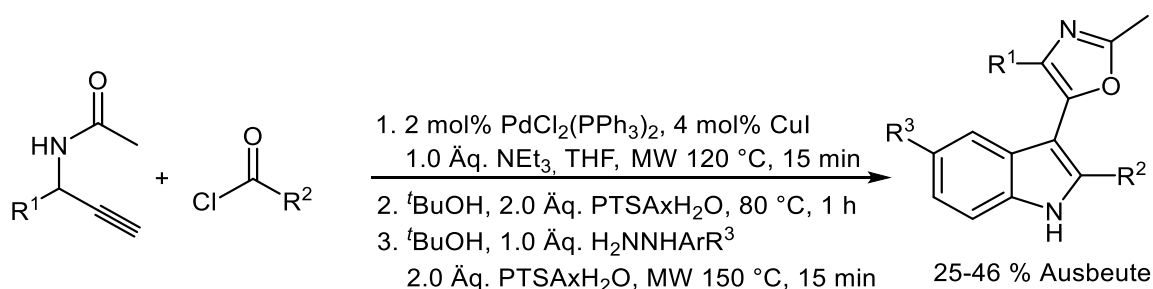
Bemerkenswert ist der im Jahr 1998 von *Buchwald et al.* vorgestellte Zugang zur *Fischer-Indolsynthese* über eine palladiumkatalysierte Aminierung von Arylhalogenen, mit der die Hydrazinkomponente für die Indolsynthese bereitgestellt wird.¹⁹⁰ Im Anschluss wird das Hydrazon über die *Fischer-Indolsynthese* cyclisiert (Schema 103).



Schema 103: Palladiumkatalysierter Zugang zu Indolen.

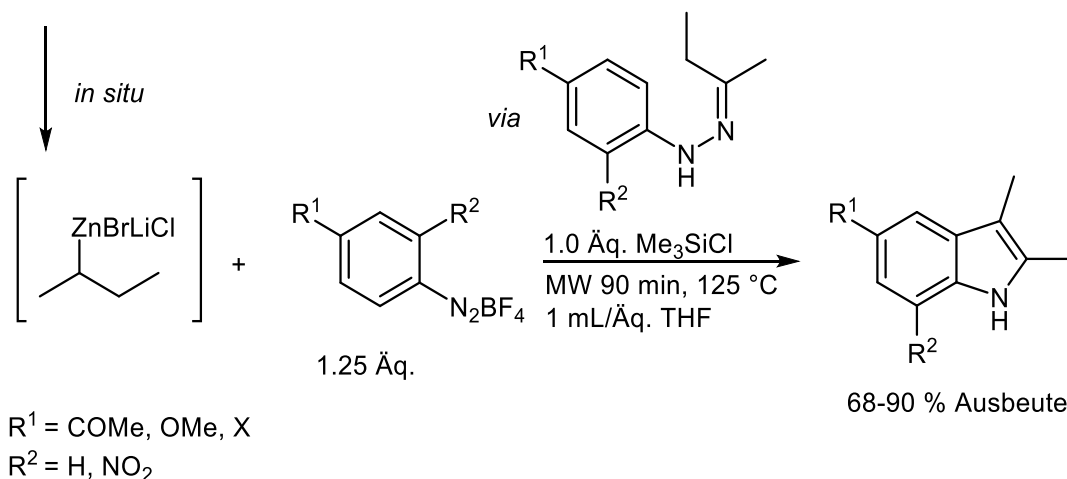
Diese Indolsynthese kann ebenfalls im Ein-Topf-Verfahren durchgeführt werden. Dabei werden aber oft niedrigere Ausbeuten erzielt als bei der schrittweisen Synthese.

Eine elegante Multikomponentenreaktion stellt *Müller et al.* mit der Synthese von 3-Oxazolyndolen vor.¹⁹¹ Hierbei wird zuerst durch *Sonogashira*-Kupplung ein zum Oxazol cyclisierbares Zwischenprodukt hergestellt. Nach erfolgter Cyclisierung kann durch Zugabe eines Phenylhydrazines das Indol erhalten werden (Schema 104). Vertreter dieser Verbindungsklasse zeichnen sich durch interessante lumineszente Eigenschaften aus.



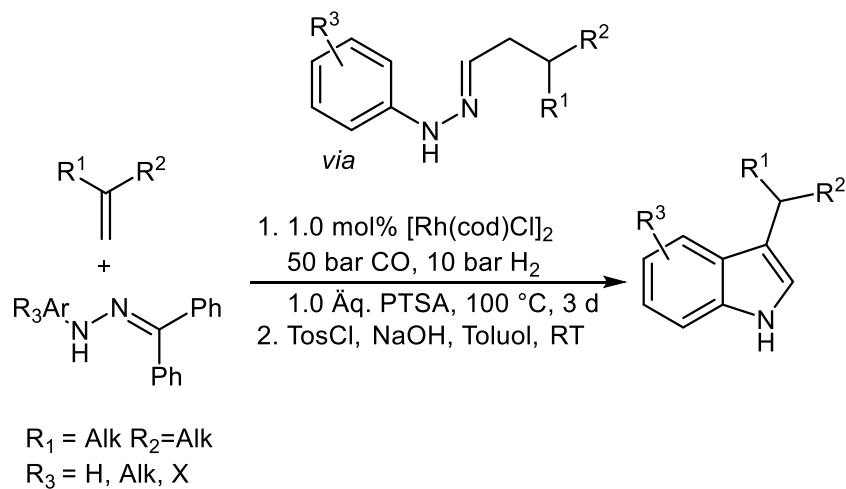
Schema 104: Multikomponenten-Synthese von 3-Oxazolyndolen.

2010 stellten *Knochel et al.* den Zugang zur *Fischer-Indolsynthese* über Zinkorganyle und stabile aromatische Diazoniumsalze her.¹⁹² Dafür wurden die Zinkorganyle über verschiedene Wege *in situ* hergestellt und dann im Anschluss mit Aryldiazoniumsalzen als Hydrazinanalogon und mit Trimethylsilylchlorid als Katalysator zum Indol umgesetzt (Schema 105).



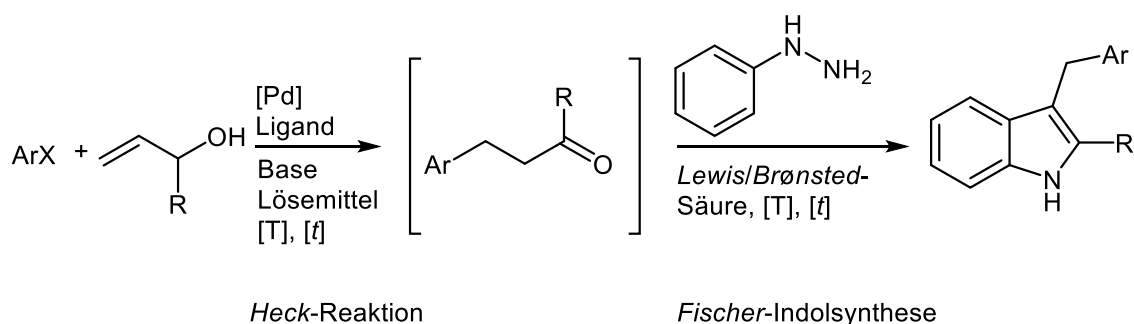
Schema 105: Zugang zu Indolen über Metallorganyle und Aryldiazoniumsalze.

Auch wurden interessante Ansätze entwickelt, um sich die *Fischer*-Indolsynthese über einen Ein-Topf-Zugang seitens der Aldehydfunktion nutzbar zu machen. So konnten *Eilbracht et. al.* durch Hydroformylierung von terminalen Alkenen zu den korrespondierenden Aldehyden und anschließender *Fischer*-Indolsynthese 3-substituierte Indole darstellen (Schema 106).¹⁹³

Schema 106: Rhodiumkatalysierte Hydroformylierungs/*Fischer*-Indolsynthese als Multikomponentenreaktion.

5.8.2 Entwicklung der *Heck-Fischer*-Sequenz

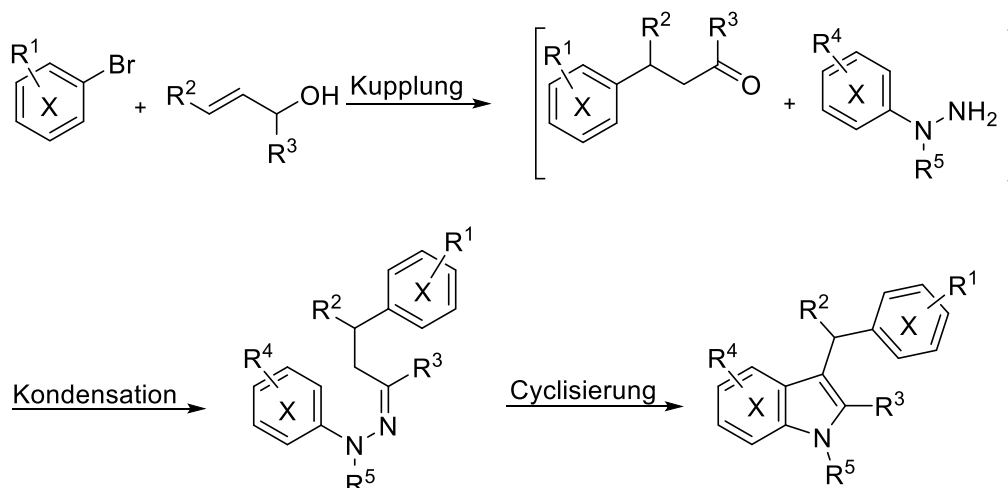
Die *Fischer*-Indolsynthese ist einer der wichtigsten Reaktionstypen zur Synthese von Indolen.¹⁴⁸ Ausgehend von einem aus einem Aldehyd oder Keton und einem Arylhydrazin kondensierten Arylhydrazon wird im Verlauf der Reaktion das Indol aufgebaut (Schema 98). Eine mächtige Methode zur Synthese von Carbonylen ist die *Heck*-Reaktion (Schema 40). Oft ist der Einsatz von diesen Carbonylen problematisch, da sie zu Nebenreaktionen und Degradation tendieren. Eine Kombination der Vorteile aus beiden Reaktionen unter Umgehung möglicher Nachteile ist die *Heck-Fischer*-Sequenz. Dabei sollte zuerst im Rahmen der *Heck*-Reaktion ein Arylhalogenid mit einem Allylalkohol gekuppelt werden. Das resultierende Carbonylprodukt sollte dann *in situ* weiter mit einem Arylhydrazin zum entsprechenden Indol umgesetzt werden. Diese Sequenz sollte den einfachen und schnellen Zugang zu unterschiedlich substituierten Indolen erlauben (Schema 107).



Schema 107: Konzept einer *Heck-Fischer* Ein-Topf-Reaktion.

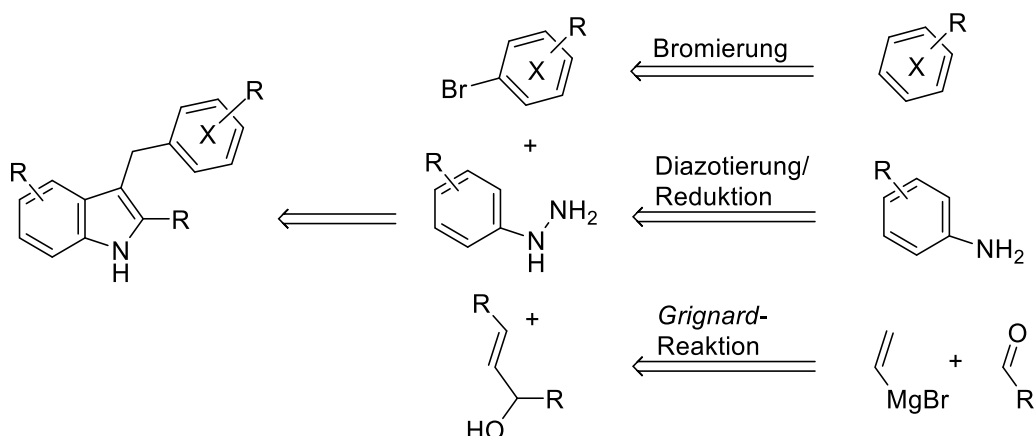
Als Ausgangsreaktion für die Indolisierung war hierbei die *Heck*-Reaktion vorgesehen. Diese war in vorausgegangenen Arbeiten für den Einsatz in weiterführenden Ein-Topf-Multikomponentenreaktionen optimiert worden (siehe Kapitel 5.6). Für die *Fischer*-Reaktion zur Synthese der gewünschten Indole standen also zwei Varianten der *Heck*-Reaktion mit unterschiedlichen Bedingungen für die weitere Syntheseführung zur Verfügung.

Einen besonderen Vorteil bietet dieses Synthesekonzept durch seinen modularen Aufbau. So können durch die Variation der Komponenten eine extrem hohe Diversität erzeugt werden. Die Einbringung theoretisch möglicher Substituenten ist in Schema 108 dargestellt. So können durch Variation des Arylbromids, des Allylalkohols und des Hydrazins unterschiedliche Substitutionsmuster erzeugt werden. Divers substituierte Komponenten sind kommerziell gut verfügbar.



Schema 108: Substitutionsmöglichkeiten durch modularen Aufbau.

Weiterhin ist es möglich, die für die in Schema 108 dargestellte Synthese benötigten Edukte schnell und einfach zu synthetisieren. Hierzu können verlässliche, präparativ einfache Synthesen angewandt werden, die als Ausgangsstoffe preisgünstige Grundchemikalien verwenden (Schema 109).

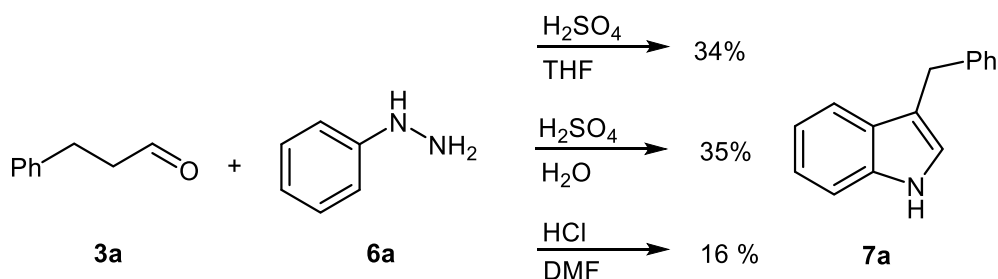


Schema 109: Retrosynthetisches Konzept.

Als Ansprüche der *Fischer-Indolsynthese* an die Parameter der *Heck-Reaktion* können verschiedene Aspekte formuliert werden. Das verwendete Lösungsmittel muss stabil gegenüber den in der Indolsynthese verwendeten *Lewis*- beziehungsweise *Brønsted*-Säuren sein. Da Mikrowellenbedingungen die *Fischer-Indolsynthese* beschleunigen und die Ausbeute steigern können, ist Stabilität gegenüber dielektrischem Heizen wünschenswert. Der Siedepunkt des Lösungsmittels sollte nicht zu niedrig liegen, um auch bei erhöhten Temperaturen ohne erhöhten Druck einsetzbar zu sein.

Im Rahmen der Optimierung der *Heck-Reaktion* hatten sich THF und DMF als geeignete Lösungsmittel erwiesen. Daher wurde, in Übereinstimmung mit einigen Vorversuchen zur

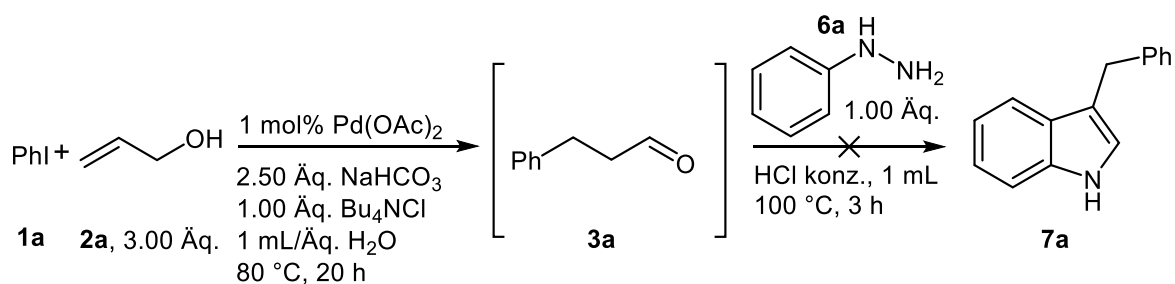
Fischer-Indolsynthese (Schema 110), THF und DMF in die engere Wahl der Lösungsmittel genommen.



Schema 110: Vorversuche zur *Fischer*-Indolsynthese.

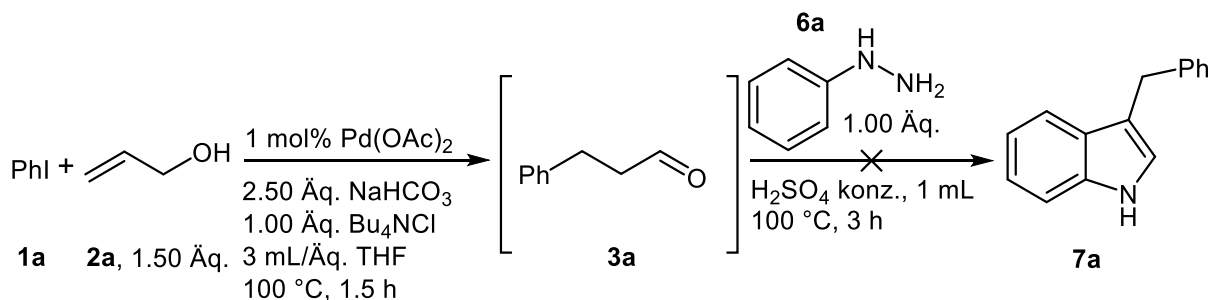
THF ist ein stabiles, unter vielen Bedingungen inertes und ein in Hinsicht auf die Übergangsmetallkatalyse vielseitiges Lösungsmittel, mit dem im Arbeitskreis gute Erfahrungen gemacht wurden. Auch im Rahmen der *Fischer*-Indolsynthese scheint es verwendbar. DMF hingegen zeigt Anzeichen von Instabilität.

Versuche, die *Jeffery*-Bedingungen beizubehalten und Wasser als Lösungsmittel für die geplante Sequenz zu verwenden (Schema 111), blieben erfolglos, obwohl sowohl die *Heck*-Reaktion mit Allylalkoholen¹⁹⁴ als auch die *Fischer*-Indolsynthese¹⁹⁵ in wässrigen Medien beschrieben sind.



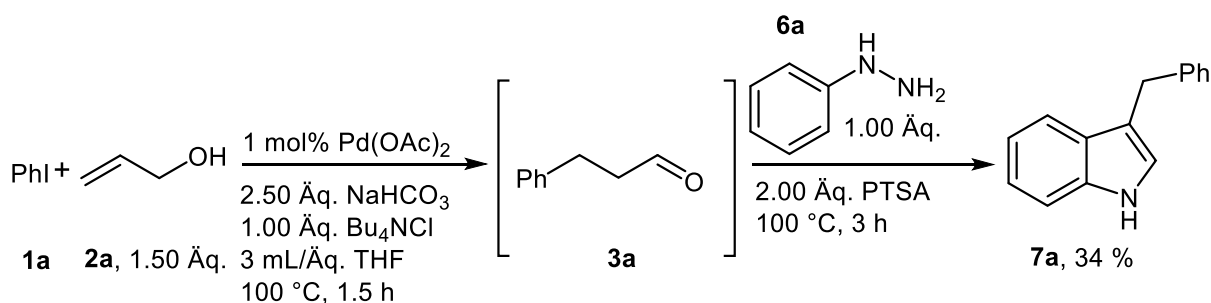
Schema 111: *Heck-Fischer* Ein-Topf-Reaktion mit initialen *Jefferys*-Bedingungen in Wasser.

Die Kombination aus *Jeffery*-Bedingungen in THF für die *Heck*-Stufe und H_2SO_4 als Katalysator für die Indolsynthese führten ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt (Schema 112).



Schema 112: *Heck-Fischer* Ein-Topf-Reaktion mit initialen *Jeffery*-Bedingungen in THF.

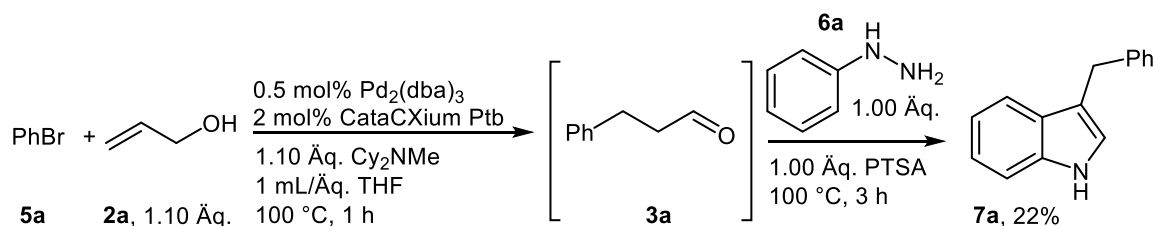
Zum Erfolg der Ein-Topf-Reaktion führte letztlich die Kombination aus *Jeffery*-Bedingungen in THF für die *Heck*-Stufe und PTSA als Katalysator für die Indolsynthese (Schema 113). In dieser Sequenz konnte 3-Benzylindol (**7a**) in 34 % Ausbeute erhalten werden.



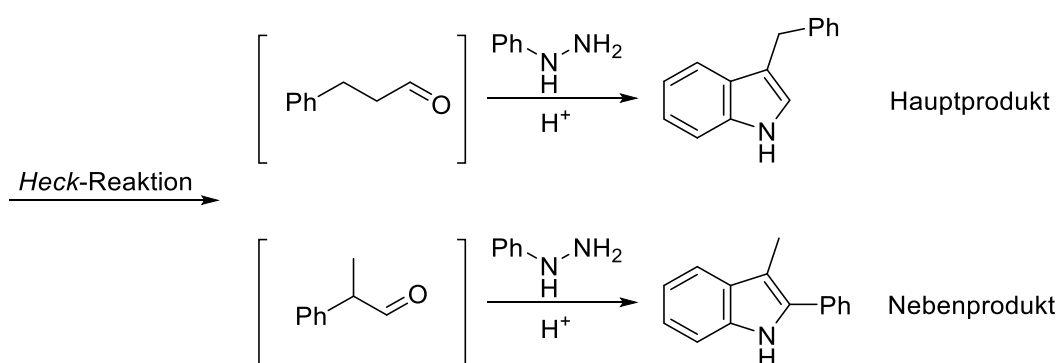
Schema 113: *Heck-Fischer* Ein-Topf-Reaktion mit initialen *Jeffery*-Bedingungen in THF mit PTSA.

Eine zu den Bedingungen in Schema 113 analog durchgeführte *Heck-Fischer*-Sequenz in DMF als Lösungsmittel lieferte, wie schon bei den Vorversuchen, ein komplexes Produktgemisch. DMF wurde von hier ab als zielführendes Lösungsmittel endgültig ausgeschlossen.

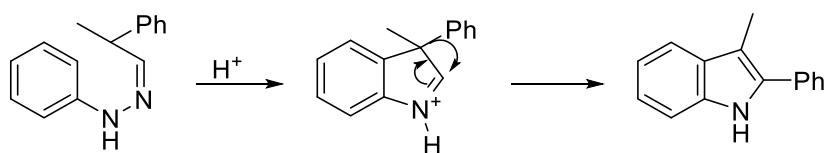
Auch die variierten Bedingungen der *Heck*-Reaktion nach *Fu* (siehe dazu Kapitel 5.6.3) konnten erfolgreich in die Sequenz eingepflegt werden. Diese Bedingungen lieferten nach 1 h Reaktionszeit bei 100 °C etwa 85 % des isolierten Aldehyds **3a**. In die Sequenz mit nachfolgender *Fischer*-Indolsynthese integriert, konnten 22 % des gewünschten Indols **7a** isoliert werden.

Schema 114: Vorläufige *Heck-Fischer*-Sequenz.

Zu beachten ist bei den in Schema 113 und Schema 114 gezeigten *Heck-Fischer*-Sequenzen, dass durch die Entstehung von zwei Regioisomeren aus der *Heck*-Reaktion (siehe dazu auch Schema 44) auch zwei Regioisomere des Indoles entstehen (Schema 115).

Schema 115: Regioisomere Produkte aus *Heck-Fischer*-Sequenz.

Die Bildung des 2-Phenyl-3-methylindols aus 2-Phenylpropanal (Schema 115 unten) ist zunächst kontraintuitiv, da eine zweifache Substitution an der 3-Position des Indols die Aromatisierung verhindert. Die Bildung des Indols kann durch eine *Wagner-Meerwein*-Umlagerung erklärt werden (Schema 116).^{193,196}

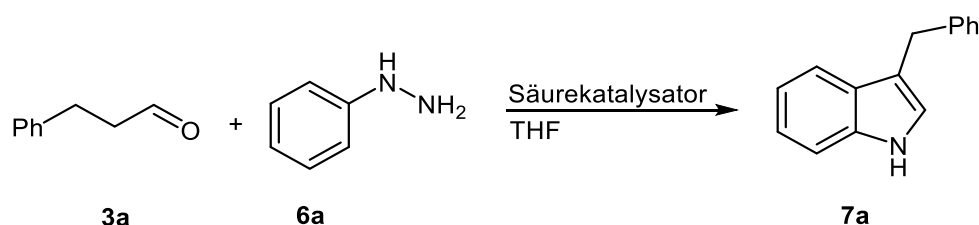
Schema 116: *Wagner-Meerwein*-Umlagerung zum 2-Phenyl-3-methylindol.

Die beiden isomeren Indole (Schema 115) entstehen im selben Verhältnis wie die aus der *Heck*-Reaktion hervorgegangenen regioisomeren Aldehyde und sind säulenchromatographisch voneinander trennbar.

Die so konzipierte Sequenz erfüllte jetzt alle geforderten Grundvoraussetzungen und wurde sowohl auf der Stufe der *Heck*-Reaktion als auch auf der Stufe der *Fischer*-Indolsynthese optimiert. Einzelheiten zur Optimierung der *Heck*-Reaktion sind in Kapitel 5.6.3 zu finden. Im folgenden Kapitel ist die Optimierung der *Fischer*-Indolsynthese dargestellt.

5.8.3 Katalysatorscreening zur Optimierung der Indolsynthese

Ziel der Optimierung der *Fischer*-Indolsynthese war es, höchstmögliche Ausbeuten in möglichst kurzer Reaktionszeit bei möglichst einfachen und milden Reaktionsbedingungen zu realisieren. Teile diese Optimierung wurde im Rahmen der Bachelorarbeit von Julian Rechmann durchgeführt.¹⁹⁷ Als Modellreaktion wurden die Standardkomponenten 3-Phenylpropanal (**3a**) und Phenylhydrazin (**6a**) verwendet. 3-Phenylpropanal (**3a**) sollte als Aldehyd niedrigere Ausbeuten als die entsprechenden Ketone liefern. Daher wurde die Ausbeute mit diesem schwierigeren Substrat optimiert, um bei der Synthese von Indolbeispielen aus Ketonen dann optimale Ausbeuten zu erhalten. THF, welches zuvor als geeignet für *Heck*- und *Fischer*-Reaktion identifiziert wurde, wird als Lösungsmittel eingesetzt. Dieses System sollte nun mit einem Säurekatalysator zum 3-Benzylindol umgesetzt werden (Schema 117).



Schema 117: Modellsystem für die Optimierung der *Fischer*-Indolsynthese.

Als Säurekatalysatoren sollten sowohl *Lewis*- als auch *Brønsted*-Säuren zum Einsatz kommen. Es sollten die in der Literatur als „high yielding“ bekannten Katalysatoren¹⁹⁸ getestet werden. Dazu gehören unter anderem starke Säuren (PTSA, PPA, HCl, H₂SO₄), schwache Säuren (Essigsäure, Pyridiniumchlorid) bis hin zu festen Säuren (Aluminiumsilikate wie Montmorillonite KSF Clay, Mordenite, Zeolite Y, Ionenaustauscherharze wie Amberlyst) oder Lewisäuren (PCl₃, PPSE, ZnCl₂).

Tabelle 6 stellt alle gescreenten Säurekatalysatoren dar. Viele Katalysatoren wurden sowohl durch konduktiven Energieeintrag als auch durch dielektrisches Heizen auf Tauglichkeit in der Synthese untersucht. Bei Reaktionstemperaturen bis 100 °C wurde THF eingesetzt, bei höheren Temperaturen diente 1,4-Dioxan als Lösungsmittel.

Die Ausbeuten der Reaktionen wurden jeweils gaschromatographisch bestimmt.

Tabelle 6: Ergebnisse des Säurekatalysatorscreenings für die *Fischer*-Indolsynthese

<chem>c1ccc(cc1)CC=O</chem> 3a + <chem>c1ccc(cc1)NN</chem> 6a → <chem>c1ccc2c(c1)c(c[nH]2)Cc3ccccc3</chem> 7a Säurekatalysator THF oder 1,4-Dioxan [T], [t]						
Energieeintrag						
	konduktiv			dielektrisch		
Katalysator	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]	Temp. [°C]	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]	Temp. [°C]
Amberlyst 15 ¹⁹⁹	75	240	115	74	60	115
Amberlyst 36 ¹⁹⁹	70	270	115	---	---	---
Amberlyst 16 wet ¹⁹⁹	70	270	115	---	---	---
PPA ¹⁷⁶	68	120	130	---	---	---
PPSE ¹⁸⁷	51	20	85	---	---	---
HCl ¹⁷⁷	46	960	100	---	---	---
ZnCl ₂ ¹⁸⁸	36	90	130	---	---	---
T ₃ P® ²⁰⁴	74	180	150	82	20	180
H ₂ SO ₄ ²⁰⁰	34	180	70	41	15	100
Zeolite Y ¹⁷³	34	1200	115	---	---	---

Energieeintrag						
Katalysator	konduktiv			dielektrisch		
	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]	Temp. [°C]	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]	Temp. [°C]
PyridinxHCl ¹⁸⁰	2	1200	70	---	---	---
Bentonite ²⁰¹	2	1440	70	11	120	100
Essigsäure ¹⁷⁹	1	465	100	---	---	---
Cy ₂ NMeHBr	0	65	100	---	---	---
Sc-Triflat ²⁰²	14	1320	85	---	---	---
Yt-Triflat ²⁰²	6	1320	85	---	---	---
Mg-Triflat ²⁰²	2	1320	85	---	---	---
Na-Triflat ²⁰²	0	1320	85	---	---	---
Al-Triflat ²⁰²	12	1320	85	---	---	---
PTSA ¹⁷⁴	---	---	---	46	30	150
PCl ₃ ¹⁸⁶	18	60	RT	42	10	100
POCl ₃ ²⁰³	20	1020	RT	30	20	100
Me ₃ OBf ₄ ²⁰²	---	---	---	35	30	150

Standardbedingungen: 1.00 mmol 3-Phenylpropanal, 1.00 mmol Phenylhydrazin, Säurekatalysator, THF oder 1,4-Dioxan, [T], [t].

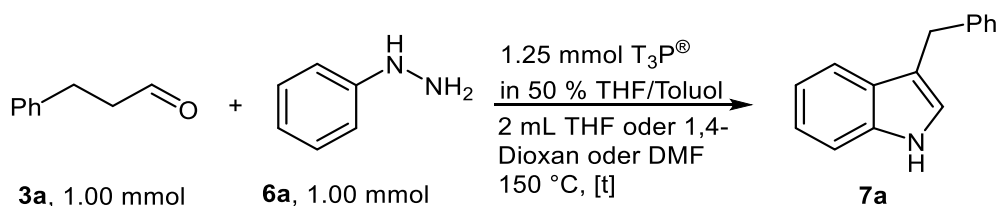
^a gaschromatographisch bestimmt.

Besonders gute Ausbeuten sind bei den immobilisierten Säurekatalysatoren vom Typ Amberlyst[®] zu beobachten. Hierbei handelt es sich um ein Polymerharz mit Sulfonsäureseitengruppen. Die Nummer bezieht sich auf spezifische Eigenschaften wie etwa Oberfläche oder Zusammensetzung des Polymers. Je nach Produkt variiert der Anteil an Restfeuchtigkeit im Katalysator, dies ist mit dem Zusatz „wet“ gekennzeichnet. Daher können die Unterschiede in der Ausbeute keinem genauen Hintergrund zugeordnet werden. Polyphosphorsäure und wässrige Salzsäure liefern als starke Säuren mittlere Ausbeuten. Die *Lewis*-Säure Polyphosphorsäuretrimethylsilylester und das Anhydrid T₃P[®] liefern ebenfalls nur mittlere Ausbeuten bei konduktivem Energieeintrag, jedoch sind bei letzterem Katalysator 80 % Ausbeute durch dielektrisches Heizen zu erreichen. Katalysatoren, die standardmäßig in *Fischer*-Indolsynthesen eingesetzt werden, konnten die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllen. So erreichen ZnCl₂, Schwefelsäure und PTSA nur mäßige Ausbeuten. Die beste Ausbeute (82 %) liefert nach dem Vergleich von 23 Katalysatoren und verschiedenen Energieeinträgen die *Brønsted*-Säure T₃P[®] unter Mikrowellenbestrahlung bei 180 °C für 20 min. Die beste Ausbeute durch konduktiven Energieeintrag erzielte die immobilisierte *Brønsted*-Säure Amberlyst[®] 15 mit 75 % bei einer Reaktionszeit von 4.5 h bei 115 °C.

Die besten Katalysatoren des durchgeführten Screenings wurden noch einmal gesondert untersucht. Namentlich sind dies T₃P[®] unter Mikrowellenbestrahlung und die Säurekatalysatoren vom Typ Amberlyst[®] unter konduktivem Energieeintrag. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in den nachfolgenden Kapiteln dargestellt, die optimierten Ergebnisse allerdings schon vorgreifend in Tabelle 6 dargestellt.

5.8.4 Optimierung der Indolsynthese mit T₃P®

Nachdem T₃P® als Katalysator für die *Fischer*-Indolsynthese mit hoher Ausbeute identifiziert werden konnte, sollte die Reaktion mit diesem Katalysator gesondert optimiert werden. Dazu wurden sowohl unterschiedliche Reaktionsbedingungen gewählt als auch der Energieeintrag variiert. Die Ausgangsbedingungen der Reaktion sind in Schema 118 dargestellt. Der Katalysator T₃P® wurde dabei als Lösung in verschiedenen Lösungsmitteln verwendet. Wurde die Reaktion in THF durchgeführt, so wurde T₃P® in 50 Gew.-% THF eingesetzt. Lag als Lösungsmittel 1,4-Dioxan oder DMF vor, so wurde T₃P® in 50 Gew.-% Toluol verwendet.



Schema 118: Basisbedingungen der Indolsynthese mit T₃P®.

T₃P® (Abbildung 24) fängt zunächst das aus der Kondensationsreaktion von Carbonylkomponente und Hydrazin entstehende Wasser ab und verschiebt so durch die eigene Hydrolyse das Gleichgewicht zwischen Edukten und dem Hydrazon zugunsten letzterem (siehe Schema 99).²⁰⁴ Durch die Hydrolyse wird der Ring des T₃P® geöffnet und die gebildete P^I,P^I,P^{III}-Tripropyltriphosphonsäure katalysiert als *Brønsted*-Säure den Ringschluss zum Indol.

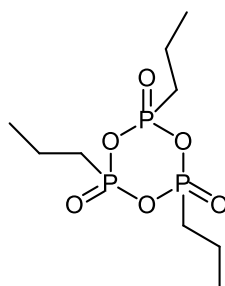


Abbildung 24: Strukturformel von T₃P®.

Die Optimierung wurde zunächst unter konduktivem Energieeintrag nach Schema 118 durchgeführt. Die Ausbeuten der Reaktionen wurden jeweils gaschromatographisch bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse der Optimierung mit T₃P[®] unter konduktivem Energieeintrag.

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
1	T = 100 °C	35	30
2	1,4-Dioxan	74	180
3	großes <i>Schlenk</i> -Rohr 1,4-Dioxan	30	180
4	Cy ₂ NMe·HBr, 1,4-Dioxan	43	180
5	DMF	24	180

Standardbedingungen: 1.00 mmol 3-Phenylpropanal, 1.00 mmol Phenylhydrazin, 1.25 Äq. T₃P[®], 2 mL Lösungsmittel, 150 °C, [t].

^a gaschromatographisch bestimmt.

Die Ergebnisse der Optimierung lassen folgende Schlüsse zu: Insgesamt wird die Ausbeute der mikrowellengestützten Synthese nicht übertroffen. Niedrigere Reaktionstemperaturen führen bei ähnlichen Reaktionszeiten wie bei der mikrowellengestützten Synthese zu niedrigeren Ausbeuten (Eintrag 1). Werden ähnliche Bedingungen gewählt wie beim Katalysatorscreening unter dielektrischem Energieeintrag, werden längere Reaktionszeiten benötigt (Eintrag 2). Auch die Wahl des Reaktionsgefäßes ist offenbar entscheidend (Eintrag 3). Durch die Gegenwart des Salzes Cy₂NMe·HBr wird die Reaktion gehemmt (Eintrag 4), dazu mehr in Kapitel 5.8.6. Auch die Wahl eines etherischen Lösungsmittels scheint wichtig für den Erfolg der Reaktion zu sein (Eintrag 5).

Nachfolgend wurden Optimierungsexperimente unter dielektrischem Energieeintrag nach Schema 118 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse der Optimierung mit T₃P[®] unter dielektrischem Energieeintrag.

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
1	---	80	30
2	---	79	30
3	---	28	60
4	T = 165 °C	62	10
5	1.00 Äq. T ₃ P [®]	59	30
6	1.50 Äq. T ₃ P [®]	75	30

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
7	2.50 Äq. T ₃ P [®]	57	30
8	1.25 Äq. Phenylhydrazin	55	30
9	1.00 mL Ethanol	14	30

Standardbedingungen: 1.00 mmol 3-Phenylpropanal, 1.00 mmol Phenylhydrazin, 1.25 Äq. T₃P[®], 2 mL Lösungsmittel, 150 °C, [t].

^a gaschromatographisch bestimmt.

Zuerst wurde gezeigt, dass die Ausbeuten gut reproduzierbar sind (Eintrag 1 und 2). Wird die Reaktionszeit verlängert, sinkt die Ausbeute (Eintrag 3). Höhere Temperaturen bei kürzeren Reaktionszeiten beeinflussen die Ausbeute negativ (Eintrag 4). Die Zugabe höherer oder geringerer Mengen des Katalysators können die Ausbeuten ebenso wenig verbessern (Eintrag 5, 6 und 7) wie eine erhöhte Zugabe des Edukts Phenylhydrazin (Eintrag 8) oder eines Cosolvens²⁰⁵ (Eintrag 9). Somit wurden mit einer Reaktionszeit von 30 Minuten, einer Temperatur von 150 °C und einer Ausbeute von 80 % die optimalen Bedingungen gefunden (Eintrag 1).

Anschließend wurde versucht, die Ausbeute durch Steigerung der Hydrazinkonzentration zu erhöhen. Dazu wurden mit 2.00 Äquivalenten Phenylhydrazin (**6a**) die doppelte Menge Hydrazin als unter Standardbedingungen (Schema 118) verwendet und zu unterschiedlichen Zeiten die Ausbeute geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse der Optimierung mit T₃P[®] unter dielektrischem Energieeintrag und doppelter Eduktkonzentration Phenylhydrazin.

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
1	2 Äq. Phenylhydrazin	46	10
		53	20
		56	30
		57	60

Standardbedingungen: 1.00 mmol 3-Phenylpropanal, 1.00 mmol Phenylhydrazin, 1.25 Äq. T₃P[®], 2 mL Lösungsmittel, 150 °C, [t].

^a gaschromatographisch bestimmt.

Durch diese Strategie konnten die Ausbeuten nicht verbessert werden.

Danach wurde versucht, die Ausbeute durch Steigerung der Eduktkonzentrationen beider Edukte zu erhöhen. Dazu wurden mit 2.00 Äquivalenten Phenylhydrazin (**6a**) und Phenylpropanal (**3a**) die doppelte Menge Hydrazin und Aldehyd als unter

Standardbedingungen (Schema 118) verwendet und zu unterschiedlichen Zeiten die Ausbeute geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Ergebnisse der Optimierung mit T₃P[®] unter dielektrischem Energieeintrag und doppelter Konzentration beider Edukte.

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
1	[c] = 1 M	73	10
		75	20
		44	30

Standardbedingungen: 1.00 mmol 3-Phenylpropanal, 1.00 mmol Phenylhydrazin, 1.25 Äq. T₃P[®], 2 mL Lösungsmittel, 150 °C, [t].

^a gaschromatographisch bestimmt.

Auch durch Erhöhung der Eduktkonzentration, welche zu einer schnelleren Bildung des Hydrazons führen sollte, kann die Ausbeute des Ausgangsexperimentes nicht übertroffen werden.

Zuletzt wurde die Auswirkung erhöhter Temperaturen auf die Ausbeute untersucht. Als Temperatur wurde 180 °C und als Lösungsmittel 1,4-Dioxan gewählt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse der Optimierung mit T₃P[®] unter dielektrischem Energieeintrag und erhöhter Temperatur.

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
1	T = 180 °C, 1,4-Dioxan	79	10
		82	20
		50	30

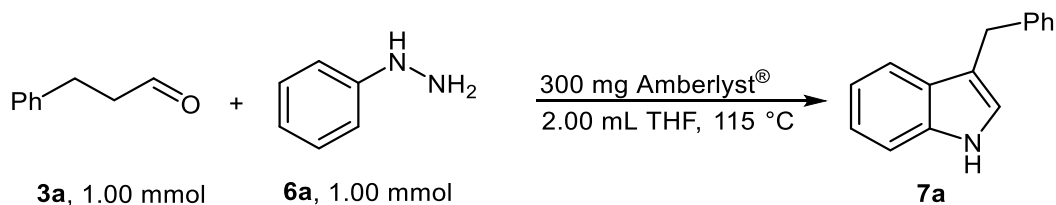
Standardbedingungen: 1.00 mmol 3-Phenylpropanal, 1.00 mmol Phenylhydrazin, 1.25 Äq. T₃P[®], 2 mL Lösungsmittel, 150 °C, [t].

^a gaschromatographisch bestimmt.

Nach 20 min bei 180 °C unter Mikrowellenbedingungen konnte eine erfreuliche Ausbeute von 82 % beobachtet werden, die somit als bestes Ergebnis der Optimierung mit T₃P[®] festgehalten wurde.

5.8.5 Optimierung der Indolsynthese mit Amberlyst®

Unter konduktiven Bedingungen erwies sich die immobilisierte Sulfonsäure Amberlyst® als effektivster Katalysator. Daher wurde auch dieser Katalysator gesondert optimiert. Nachfolgend sind in Schema 119 die Basisbedingungen für die Optimierungsexperimente mit Amberlyst® angegeben.



Schema 119: Basisbedingungen der Indolsynthese mit Amberlyst®.

Die Optimierungsexperimente sind in Tabelle 12 dargestellt. Die Ausbeuten der Reaktionen wurden jeweils gaschromatographisch bestimmt.

Tabelle 12: Ergebnisse der Optimierung mit Amberlyst® unter konduktivem Energieeintrag.

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
1	Amberlyst® 15	56	210
2 ^b	Amberlyst® 15	81	240
3	Amberlyst® 15	75	240
4	Amberlyst® 15, T = 150 °C, Lösungsmittel: 1,4-Dioxan	64	180
5	Amberlyst® 15, Lösungsmittel: DMF	29	240
6	Amberlyst® 16 wet	66	240
7	Amberlyst® 16 wet	70	1260
8	Amberlyst® 16 wet, T = 150 °C, Lösungsmittel: 1,4-Dioxan	42	180
9	Amberlyst® 36	70	240

Standardbedingungen: 1.00 mmol 3-Phenylpropanal, 1.00 mmol Phenylhydrazin, 300 mg Amberlyst®, 2 mL THF, 115 °C, [t].

^a gaschromatographisch bestimmt.

^b nicht reproduzierbar.

Hierbei zeigt sich Amberlyst® 15 als bester Katalysator unter den Säurekatalysatoren vom Typ Amberlyst®. Die beste Ausbeute wurde für 115 °C und 240 min bestimmt (Eintrag 2), diese

Ausbeute konnte allerdings nur mit 75 % reproduziert werden und ist als Optimierungsversuch mit der besten Ausbeute in Tabelle 6 eingetragen. Andere Säurekatalysatoren vom Typ Amberlyst® zeigen niedrigere Ausbeuten, die Variation des Lösungsmittels resultiert ebenfalls in niedrigeren Ausbeuten.

Abschließend wurde der Säurekatalysatoren mit den besten Ausbeuten, Amberlyst® 15 unter Mikrowellenbedingungen erprobt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse der Optimierung mit Amberlyst® 15 unter dielektrischem Energieeintrag.

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
1	---	74	30
2	T = 150 °C	28	57

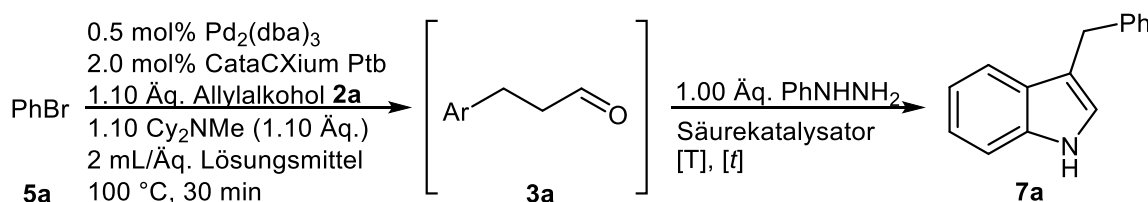
Standardbedingungen: 1.00 mmol 3-Phenylpropanal, 1.00 mmol Phenylhydrazin, 300 mg Amberlyst®, 2 mL THF, 115 °C, [t].

^a gaschromatographisch bestimmt.

Hier zeigt sich, dass unter Mikrowellenbedingungen ähnliche Ausbeuten wie beim konduktiven Heizen zu erreichen sind, sich die Reaktionszeit jedoch stark verkürzt.

5.8.6 Etablierung der *Heck-Fischer*-Sequenz mit neuen Bedingungen

Wie in den vorangehenden Kapiteln dargestellt, konnte nun sowohl auf eine optimierte *Heck*-Reaktion als auch auf eine optimierte *Fischer*-Indolsynthese zurückgegriffen werden. Die *Heck*-Reaktion liefert nach erfolgreicher Optimierung 98 % Ausbeute (91 % Haupt- und 7 % Nebenprodukt), die *Fischer*-Indolsynthese unter konduktivem Energieeintrag 75 % mit dem Säurekatalysator Amberlyst® 15 und unter dielektrischem Energieeintrag mit T₃P® 82 %. Nun sollten rechnerisch nach Kombination der Reaktionsstufen Ausbeuten von etwa 70 % erreicht werden können. Die Reaktionsabfolge ist in Schema 120 dargestellt. Die erste Stufe stellt die optimierte *Heck*-Reaktion dar, als zweite Stufe sollten variable *Fischer*-Bedingungen zum Einsatz kommen.



Schema 120: Konzeption der *Heck-Fischer*-Sequenz mit den optimierten Einzelschritten.

In Tabelle 14 sind die Experimente der *Heck-Fischer*-Sequenz mit den eingangs als effizient identifizierten Säurekatalysatoren dargestellt. Es ist nur die Stufe der *Fischer*-Indolsynthese gezeigt, die Bedingungen auf Stufe der *Heck*-Reaktion blieben bis auf das Lösungsmittel unverändert. Dabei wurden die für die Mikrowelle optimierten Bedingungen unter dielektrischem Energieeintrag, die für das Ölbad optimierten Bedingungen in selbigem durchgeführt (siehe Kapitel 5.8.4 und 5.8.5). Die Ausbeuten der Reaktionen wurden jeweils gaschromatographisch bestimmt.

Tabelle 14: Ergebnisse der Versuche zur *Heck-Fischer*-Sequenz.

<i>Fischer</i> -Indolreaktion					
Eintrag	Lösungsmittel	Katalysator	Rktzeit [min]	Temperatur [°C]	Ausbeute ^a [%]
1	THF	Amberlyst®	210	115	17
2	THF	Amberlyst®	240	115	36
3	1,4-Dioxan	T ₃ P®	120	150	35
4	1,4-Dioxan	T ₃ P®	180	150	39

Fischer-Indolreaktion					
Eintrag	Lösungsmittel	Katalysator	Rktzeit [min]	Temperatur [°C]	Ausbeute ^a [%]
5	1,4-Dioxan	PPA	60	130	28
6	1,4-Dioxan	PPA	120	130	26
7	1,4-Dioxan	PPA	1110	130	12

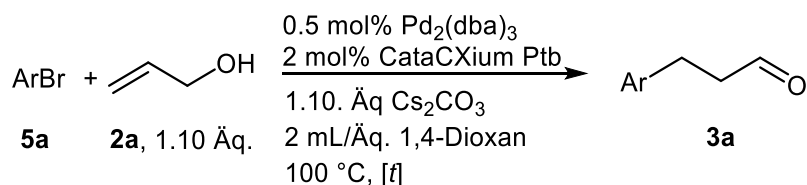
Standardbedingungen: siehe Schema 120.

^a gaschromatographisch bestimmt.

Entgegen der Erwartung sind die Ausbeuten der Ein-Topf-Synthese aus beiden einzeln optimierten Reaktionen niedrig. Nachdem die beiden besten Säurekatalysatoren keine befriedigenden Ergebnisse lieferten, wurde der zweitbeste Katalysator, PPA, als Säurekatalysator eingesetzt. Auch hier konnten keine höheren Ausbeuten erzielt werden.

Es wurde vermutet, dass das bei der *Heck*-Reaktion entstehende Ammoniumsalz $\text{Cy}_2\text{NMe}\cdot\text{HBr}$ die Reaktion beeinträchtigt. Daher wurde separat der Teilschritt der *Fischer*-Indolsynthese unter Zugabe eines Äquivalents $\text{Cy}_2\text{NMe}\cdot\text{HBr}$ durchgeführt (siehe Tabelle 7, Eintrag 4). Die Vermutung konnte erhärtet werden, da die Ausbeute von ursprünglichen 74 % auf 43 % abfiel.

Als Lösungsansatz sollte nun eine *Heck*-Reaktion zum Einsatz kommen, bei der ersatzweise eine Carbonatbase²⁰⁶ bei ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen verwendet wird. Die Bedingungen sind in Schema 121 dargestellt.



Schema 121: Aminfreie Bedingungen der *Heck*-Reaktion.

Es konnten mit diesen Bedingungen keine zufriedenstellenden Ausbeuten erzielt werden (Tabelle 15).

Tabelle 15: Versuche zur aminfreien *Heck*-Reaktion.

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
1	---	4	30
2	---	3	60

Standardbedingungen: siehe Schema 121.

^a gaschromatographisch bestimmt.

Durch Zugabe des Phasentransferkatalysators NBu₄Cl (ähnlich den *Jeffery*-Bedingungen²⁹) sollte die Ausbeute erhöht werden. Dies gelang nur in geringem Umfang (Tabelle 16).

Tabelle 16: Versuche zur aminbasenfreien *Heck*-Reaktion mit Phasentransferkatalysator.

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
1	1.00 Äq. NBu ₄ Cl	22	30
2	1.00 Äq. NBu ₄ Cl	38	60

Standardbedingungen: siehe Schema 121.

^a gaschromatographisch bestimmt.

Um die Ausbeuten zu steigern sollten nun die von *Fu et al.*²⁰⁶ vorgestellten Bedingungen verwendet werden. Dazu wurde statt CataCXium PtB das sogenannte *Fu*-Salz P(^tBu)₃xHBF₄ eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Versuche zur *Heck*-Reaktion mit *Fu*-Bedingungen.

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
1	1.5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ , 6 mol% P(^t Bu) ₃ x HBF ₄	4	80
2	1.5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ , 6 mol% P(^t Bu) ₃ x HBF ₄	9	360

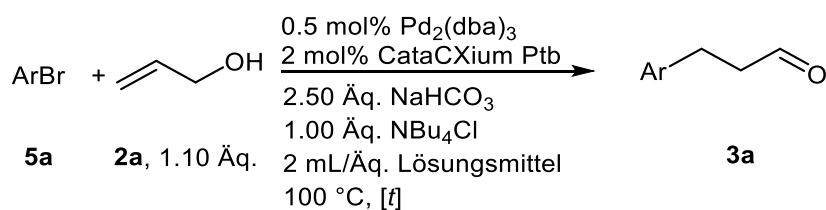
Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
3	1.5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ , 6 mol% P(^t Bu) ₃ x HBF ₄ , MW, T = 120 °C	6	30

Standardbedingungen: siehe Schema 121.

^a gaschromatographisch bestimmt.

Hierbei konnten jedoch weder durch längere Reaktionszeiten noch durch den Einsatz von Mikrowellenbestrahlung und höheren Temperaturen zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden.

Daher sollte nun untersucht werden, ob abgewandelte *Jeffery*-Bedingungen zum Erfolg führen. Dazu wurden die klassischen Komponenten der *Jeffery*-Bedingungen, Hydrogencarbonat und Phasentransferkatalysator beibehalten, das vorherige Katalysatorsystem verwendet und das Lösungsmittel variiert. Die Bedingungen sind in Schema 122 dargestellt.



Schema 122: Neue Bedingungen für die *Heck*-Reaktion.

Die Ergebnisse der Versuchsreihe sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Ergebnisse der Versuche mit abgewandelten *Jeffery*-Bedingungen.

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Lösungsmittel	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
1	---	THF	43	30
2	MW, T = 120 °C	THF	14	30
3	---	1,4-Dioxan	59	30
4	---	1,4-Dioxan	47	60
5	---	1,4-Dioxan	53	60

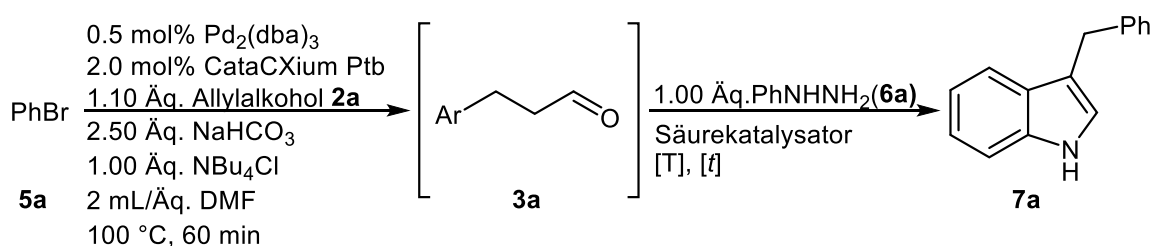
Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Lösungsmittel	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
6	T = 50 °C	1,4-Dioxan	46	360
7	---	DMF	95	60
8	1.50 Äq. NaHCO ₃	DMF	86	60
9	1.10 Äq. NaHCO ₃	DMF	81	60
10	Kein NBu ₄ Cl	DMF	37	60

Standardbedingungen: siehe Schema 122.

^a gaschromatographisch bestimmt.

Hierbei wurde festgestellt, dass in den avisierten Lösungsmitteln THF und 1,4-Dioxan keine zufriedenstellenden Ausbeuten erzielt werden konnten. Erfreulicherweise konnte durch die Modifizierung der *Jeffery*-Bedingungen in DMF ein Katalysatorsystem gefunden werden, das die Vorteile der *Jeffery*-Bedingungen mit den Eigenschaften der ligandengestützten Katalyse verbindet (Eintrag 7). So konnte eine kurze Reaktionszeit (60 min) mit einer hohen Ausbeute (95 %) und dem Einsatz von Arylbromiden verbunden werden. Dies stellt eine bemerkenswerte Neuerung dar, die im Rahmen der Optimierung der *Heck*-Reaktion noch nicht gefunden wurde.

Die so erhaltenen Bedingungen wurden in der *Heck-Fischer*-Sequenz mit allen im Vorfeld als effizient identifizierten Säurekatalysatoren zusammengeführt und auf die Ausbeute untersucht (Schema 123, Tabelle 19).



Schema 123: *Heck-Fischer*-Indolsequenz mit den neuen *Heck*-Bedingungen.

Tabelle 19: Versuche zur *Heck-Fischer*-Indolsequenz mit den neuen *Heck*-Bedingungen.

Eintrag	<i>Heck</i> - Reaktion	<i>Fischer</i> -Indolreaktion			Ausbeute ^a [%]
	Zeit [min]	Katalysator	Zeit [min]	Temperatur [°C]	
1	60	T ₃ P [®]	180	150	8
2	60	Amberlyst [®]	240	115	21
3	60	PPSE	20	130	28
4	60	PTSA	60	150	35

Standardbedingungen: siehe Schema 123.

^a gaschromatographisch bestimmt.

Trotz erneut modifizierter *Heck*-Reaktion konnten die erwarteten Ergebnisse nicht erzielt werden. Kein Katalysator konnte zufriedenstellende Ausbeuten liefern. Um die Ursachen zu ermitteln, die zu den niedrigen Ausbeuten führen, wurde nur die Indolsynthese mit T₃P[®] als Katalysator separat in DMF durchgeführt (Tabelle 7, Eintrag 5). Im Gegensatz zur selben Reaktion unter denselben Bedingungen in Dioxan fällt die Ausbeute von 74 % auf 24 %. In Betracht für die Hemmung der Katalyse kommt das quartäre Ammoniumsalz Tetrabutylammoniumchlorid oder das Lösungsmittel DMF.

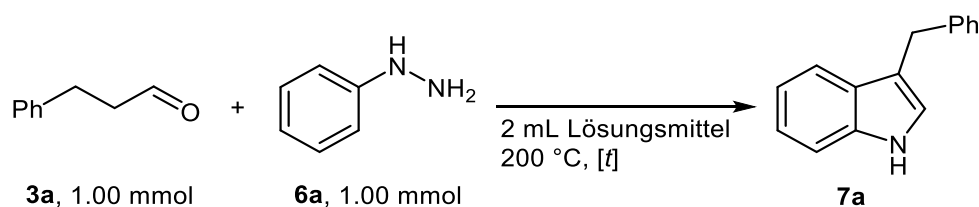
Um die Ursache zu identifizieren, wurde die *Fischer*-Indolreaktion mit den Säurekatalysatoren T₃P[®] und Amberlyst[®] 15 in DMF durchgeführt, da hier entweder das Lösungsmittel oder das quartäre Ammoniumsalz NBu₄Cl stören können. Die Versuche sind in Tabelle 7, Eintrag 5 bzw. Tabelle 12, Eintrag 5 dargestellt. Mit einer Ausbeute von 24 % und 29 % wurde deutlich, dass DMF kein geeignetes Lösungsmittel für die *Fischer*-Reaktion darstellt und die in DMF entwickelten Reaktionsbedingungen der *Heck*-Stufe nicht zielführend sind.

Alle denkbaren Kombinationen aus günstigen *Heck*- und *Fischer*-Reaktionsbedingungen wurden erprobt, jedoch blieb der Erfolg in Form hoher Ausbeuten versagt.

Da bisherige Bemühungen keine befriedigenden Ergebnisse erzielen konnten, wurde eine neue Synthesestrategie gewählt. Diese ist im folgenden Kapitel dargestellt.

5.8.7 Thermische Cyclisierung zum Indol

Da mittels der säurekatalysierten Variante der *Fischer*-Indolsynthese keine zufriedenstellenden Ausbeuten erreicht werden konnten, wurde nach alternativen Möglichkeiten für die Synthese von Indolen gesucht. Aus der Literatur ist bekannt, dass Hydrazone bei hohen Temperaturen ($>170\text{ }^{\circ}\text{C}$) unkatalysiert zu Indolen^{207,208} und Azaindolen²⁰⁹ cyclisiert werden können. Dabei werden teils gute Ausbeuten erzielt. Die Überlegung für die Wahl der thermischen Variante ist, dass die unkatalysierte (= thermische) *Fischer*-Indolsynthese völlig unabhängig von der vorhergehenden Stufe ablaufen sollte, da kein Katalysator vorliegt, der in irgendeiner Weise in seiner Funktion beeinträchtigt werden kann. Nachteil dieser Strategie könnten nach wie vor niedrige Ausbeuten, lange Reaktionszeiten (die thermische Indolisierung kann 8-30-mal langsamer als die katalysierte Variante sein)²¹⁰ und thermische Zersetzung von funktionellen Gruppen sein. In Schema 124 sind die Bedingungen für die thermische Cyclisierung dargestellt.



Schema 124: Thermische Cyclisierung zum Indol.

Ein initialer Versuch wurde im Ölbad durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde EG gewählt und die Edukte 3 h lang bei 200 °C gerührt. Die Ausbeuten der Reaktion wurde gaschromatographisch bestimmt und betrug 25 %.

Dabei wurde unabhängig von der Ausbeute klar, dass hohe Temperaturen um 200 °C im Ölbad die Belastungsgrenze der Labormaterialien erreichen und so ein Sicherheitsrisiko darstellen. Weiterhin lassen sich Reaktionszeiten schlecht messen, da das Aufheizen und das Abkühlen längere Zeiten in Anspruch nehmen. Um diese Nachteile zu vermeiden, wurde im Folgenden Mikrowellentechnologie zum Einsatz gebracht. Unter denselben Bedingungen wie in Schema 124 dargestellt wurden Versuche unter dielektrischem Energieeintrag nach durchgeführt. Diese sind in Tabelle 20 dargestellt.

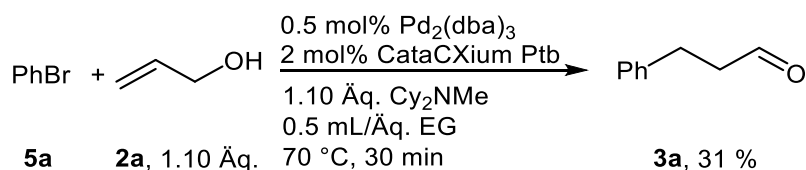
Tabelle 20: Versuche zur thermischen Cyclisierung unter dielektrischem Energieeintrag.

Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Lösungsmittel	Ausbeute ^a [%]	Rktzeit [min]
1	T = 170 °C	1,4-Dioxan	1	30
2	---	DMF	2	10
3	---	DMF	5	30
4	---	DMF	23	150
5	---	DMF	18	270
6	T = 250 °C	NMP	40	30
7	T = 250 °C	NMP	17	60
8	---	EG	50	180
9	----	EG	70	300

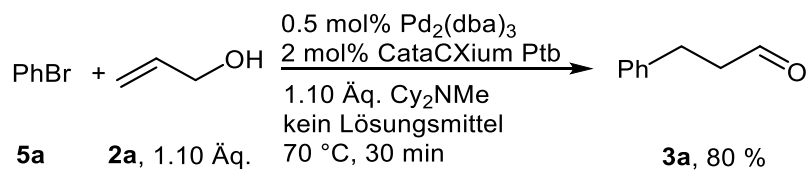
Standardbedingungen: 1.00 mmol 3-Phenylpropanal, 1.00 mmol Phenylhydrazin, 2 mL Lösungsmittel, 200 °C, [t].
^a gaschromatographisch bestimmt.

Diese ersten Versuche zeigen, dass grundsätzlich zufriedenstellende Ausbeuten durch die thermische Cyclisierung erzielbar sind. Bei weiteren Versuchen sollte untersucht werden, welches Lösungsmittel sowohl die Anforderungen der *Heck*-Reaktion (hohe Ausbeute) als auch die der *Fischer*-Reaktion (Hohe Ausbeute, hoher Siedepunkt) erfüllt. Dafür kamen den Ausbeuten zufolge Ethylenglykol (EG) und *N*-Methylpyrrolidin (NMP) in Frage.

Die *Heck*-Reaktion liefert in Ethylenglykol eine verhältnismäßig geringe Ausbeute von 31 % (Schema 125).

Schema 125: *Heck*-Reaktion mit Ethylenglykol als Lösungsmittel.

Daraufhin wurde die Reaktion lösungsmittelfrei durchgeführt (Schema 126), es konnte eine erfreuliche Ausbeute von 80 % erzielt werden.

Schema 126: Lösungsmittelfreie *Heck*-Reaktion.

Im Anschluss sollte die *Heck*-Reaktion mit unterschiedlichen Mengen des Lösungsmittels NMP durchgeführt werden (Tabelle 21).

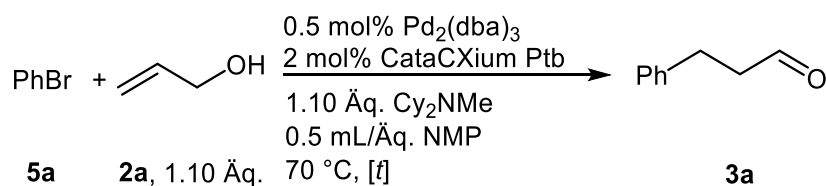
Tabelle 21: Ausbeuten der *Heck*-Reaktion mit unterschiedlichen Mengen NMP.

Eintrag	Lösungsmittelmenge [μL]	Ausbeute ^a [%]
1	0	80
2	50	92
3	100	95
4	500	92

^a gaschromatographisch bestimmt.

Hierbei zeigte sich, dass Ansätze mit einem Lösungsmittelvolumen von 50 μL oder mehr im optimalen Ausbeutebereich liegen. Aufgrund der Freisetzung von kristallinem $\text{Cy}_2\text{NMe}\cdot\text{HBr}$ werden Ansätze mit weniger als 500 μL Lösungsmittel vollständig fest. Daher wurde als optimale Lösungsmittelmenge 500 μL NMP bestimmt (Tabelle 21, Eintrag 4).

Anschließend wurde die notwendige Reaktionszeit bestimmt (Tabelle 22).



Schema 127: Reaktionsbedingungen zur Bestimmung der notwendigen Reaktionszeit.

Hierzu wurde die Ausbeute nach 5-30 min bestimmt (Tabelle 22).

Tabelle 22: Ausbeuten der *Heck*-Reaktion nach unterschiedlichen Reaktionszeiten.

Eintrag	Reaktionszeit [min]	Ausbeute ^a [%]
1	5	65
2	10	96
3	20	96
4	30	95

^a gaschromatographisch bestimmt.

Dabei wurde klar, dass die Reaktion mindestens 10 min zur Vollständigkeit benötigt, aber längere Reaktionszeiten keine weitere Ausbeuteverbesserung mit sich bringen. Daher wurde die Reaktionsdauer auf 10 min festgelegt.

Abschließend wurde untersucht, ob die restlichen Parameter der Reaktion in Schema 127 optimal eingestellt sind. In Tabelle 23 sind die Experimente mit den variierten Parametern dargestellt.

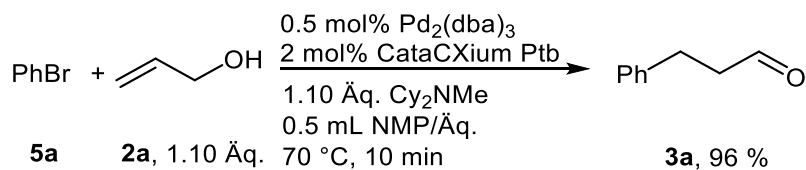
Tabelle 23: Optimierung der restlichen Reaktionsparameter.

Eintrag	variierte Parameter	Ausbeute ^a [%]
1	1.00 Äq. Allylalkohol	82
2	halbe Menge Katalysatorsystem	66
3	1.00 Äq. Base	79
4 ^b	Chlorbenzol als Arylhalogenid	6

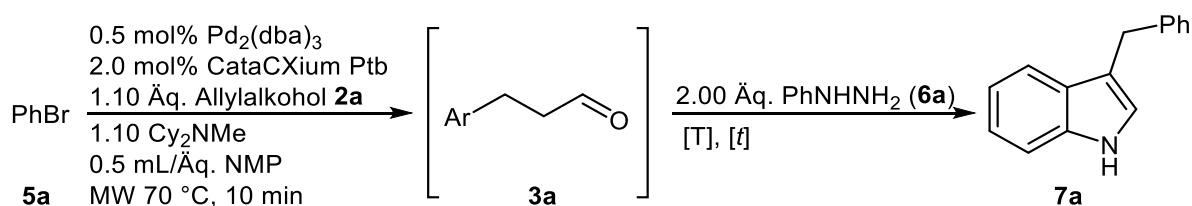
^a gaschromatographisch bestimmt.^b dreifache Menge Katalysatorsystem, 60 min MW 120 °C.

Hier zeigt sich, dass die Reduktion von Reaktionskomponenten in einem Rückgang der Ausbeute resultiert. Auch der Einsatz von Chlor- statt Brombenzol ist nicht ohne weiteres möglich.

Damit wurde die *Heck*-Reaktion umfassend und vollständig optimiert und auf die Bedingungen der thermischen Cyclisierung eingestellt (Schema 128). Es konnten 96 % Ausbeute der Verbindung **3a** mittels GC bestimmt werden. Darin ist eine kleinere Menge Nebenprodukt **3c** enthalten.

Schema 128: Endgültige Bedingungen der *Heck*-Reaktion.

Nun konnte die so angepasste *Heck*-Reaktion in die Synthesesequenz integriert werden. Die Reaktionsbedingungen sind in Schema 129 dargestellt. Beide Reaktionsschritte wurden im Mikrowellenreaktor durchgeführt.

Schema 129: Ausgangsbedingungen der angepassten *Heck*-Reaktion mit anschließender thermischer Cyclisierung.

Erst wurde untersucht, welchen Einfluss die Reaktionstemperatur auf die thermische Cyclisierung hat. Vor die entsprechenden Versuche wurde, wie in Schema 129 gezeigt, die *Heck*-Reaktion geschaltet. Für die anschließende *Fischer*-Reaktion wurde eine Reaktionszeit von 15 min angesetzt und die Reaktion bei Temperaturen zwischen 180 °C und 240 °C durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Optimierung der Reaktionstemperatur der *Heck*-*Fischer*-Sequenz.^a

Eintrag	Temperatur °C	Ausbeute ^a [%]
1	180	ausschließlich Hydrazonbildung
2	200	37
3	220	53
4	240	46

Standardparameter: siehe Schema 129, $t = 15 \text{ min}$.

^a gaschromatographisch bestimmt.

Hier zeigt sich, dass eine Temperatur von 220 °C am besten geeignet ist um hohe Ausbeuten zu erzielen.

Um zu überprüfen, ob längere oder kürzere Reaktionszeiten verbunden mit höheren Temperaturen zu verbesserten Ausbeuten führen, wurden zusätzliche Versuche durchgeführt. Diese wurden gemäß Schema 129 durchgeführt und sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Variierte Bedingungen der *Heck-Fischer-Sequenz*.

Eintrag	Temperatur °C	Reaktionszeit [min]	Ausbeute ^a [%]
1	200	30	28
2	220	30	43
3	220	5	50
4 ^b	P _{max}	(5)	35
5	220	10	49
6 ^c	220	10	50
7 ^d	220	10	50

Standardparameter: siehe Schema 129.

^a gaschromatographisch bestimmt.

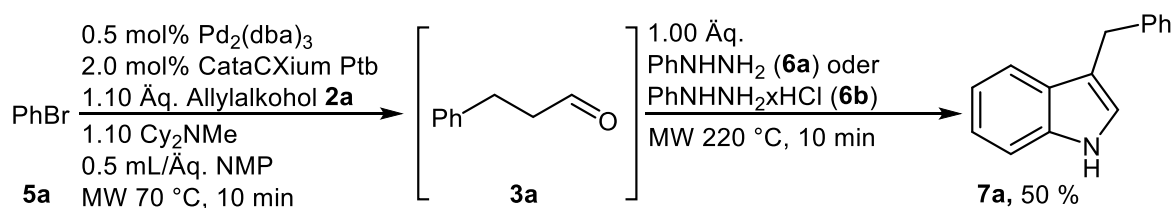
^b Reaktion bei maximaler Mikrowellenleistung von 300 W. Experiment bricht nach 24 sek wegen starker Druckentwicklung ab.

^c 1.00 Äq. Phenylhydrazin.

^d 1.00 Äq. Phenylhydrazinhydrochlorid.

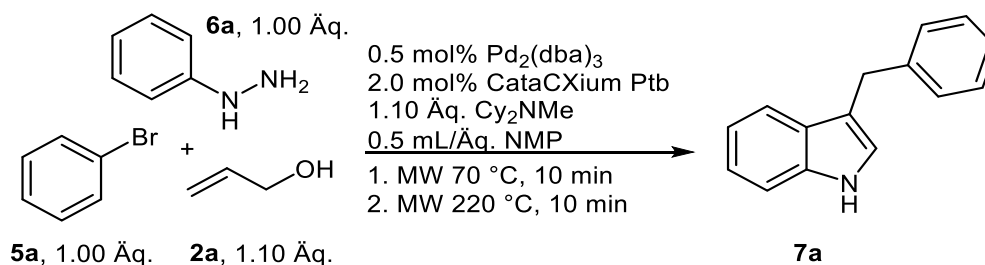
5 min Reaktionszeit bei 220 °C stellten sich als optimale Temperatur für die thermische Cyclisierung dar (Eintrag 3). Da sich die Reaktionszeiten in der Mikrowelle aufgrund variierender Ramping- und Coolingzeiten nicht exakt reproduzieren lassen, wurde als Standardreaktionszeit 10 min festgesetzt, um die Vollständigkeit der Synthese zu gewährleisten (Eintrag 5). Der stöchiometrische Einsatz des Hydrazins **6a** sowie des Hydrazins **6b** erzielten gleiche Ausbeuten (Eintrag 6).

So konnten nun die endgültigen Reaktionsbedingungen festgestellt werden. Sie sind in Schema 130 dargestellt.



Schema 130: Endgültige Bedingungen der *Heck-Fischer-Sequenz*.

Weiterhin wurde die Durchführung der *Heck-Fischer* Ein-Topf-Synthese im Dominoverfahren untersucht. Dabei wurden alle Komponenten von Anfang an im Reaktionsgefäß vorgelegt, dann auf die Reaktionstemperatur für die *Heck*-Reaktion gebracht und dann die für die *Fischer*-Reaktion erhitzt. Die Reaktionsbedingungen sind in Schema 131 dargestellt.



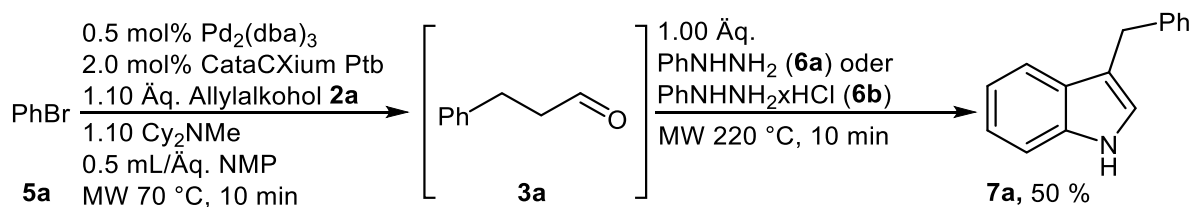
Schema 131: *Heck-Fischer* Ein-Topf-Synthese im Dominoverfahren.

Hierbei konnte ein Umsatz vergleichbar der konsekutiven Synthese beobachtet werden. Die Aufarbeitung wurde jedoch durch kaum abtrennbare Nebenprodukte erschwert. Daher wurde die konsekutive Synthese aufgrund ihrer besseren Handhabbarkeit bevorzugt weiterverfolgt.

Das Ergebnis der aufwendigen Optimierungsarbeit ist die nun vorliegende Dreikomponenten *Heck-Fischer* Ein-Topf-Synthese. Diese erlaubt es, in kürzester Zeit aus leicht zugänglichen und einfachen Edukten komplexere Strukturen aufzubauen. Die hierbei resultierenden Indole sind interessante und pharmakologisch wichtige Strukturen.

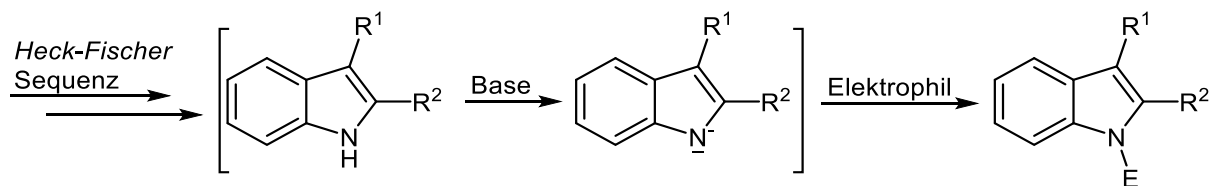
5.8.8 N-Alkylierung im Ein-Topf-Verfahren

Wie in Kapitel 5.8.7 Thermische Cyclisierung zum Indol dargestellt, ist mit der dort dargestellten Dreikomponenten *Heck-Fischer* Ein-Topf-Synthese eine Reaktionstyp konzipiert worden, bei dem in kurzer Zeit aus drei einfachen, kommerziell erhältlichen Edukttypen ein komplexes Produkt aufgebaut werden kann (Schema 132).



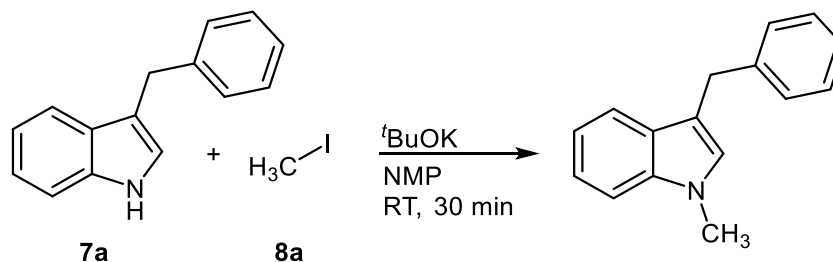
Schema 132: Dreikomponenten *Heck-Fischer* Ein-Topf-Synthese.

Um die Komplexität des Produkts noch weiter erhöhen zu können, sollte untersucht werden, ob im Anschluss an die in Schema 132 dargestellte Ein-Topf-Synthese das synthetisierte Indol regioselektiv am Stickstoffatom des Indolkerns alkyliert werden kann, wie in Schema 133 gezeigt.



Schema 133: Anschließende Alkylierung im Ein-Topf-Verfahren.

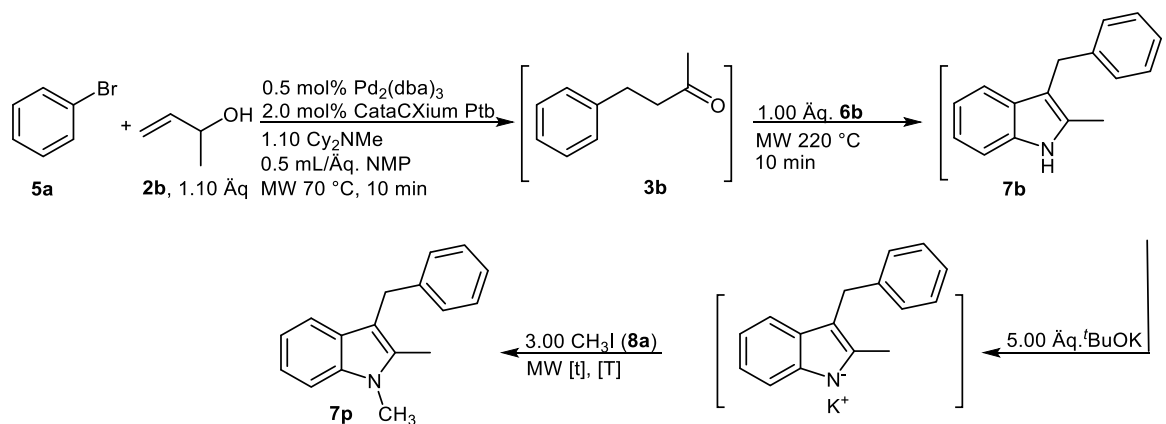
Zur Bestimmung einer geeigneten Base für die Deprotonierung des Indols nach Abschluss des *Fischer*-Indolsyntheseschritts sollten Vorversuche durchgeführt werden. Der erste Versuch mit $t\text{BuOK}$ zeigte jedoch schon alle gewünschten Merkmale, das Indol **7a** wurde schnell, vollständig und glatt (DC-Kontrolle) zum 1-Methyl-3-benzylindol alkyliert (Schema 134).



Schema 134: Alkylierung von Indol **7a**.

Die gefundenen Alkylierungsbedingungen sollten danach auf die *Heck-Fischer* Ein-Topf-Synthese übertragen werden. Abweichend wurde der Allylalkohol **2b** eingesetzt, der als

Substrat für die Alkylierung des Indol **7b** liefert. Die daraus folgende *Heck-Fischer*-Alkylierungs Ein-Topf-Synthese ist in Schema 135 dargestellt.



Schema 135: *Heck-Fischer*-Alkylierungssequenz.

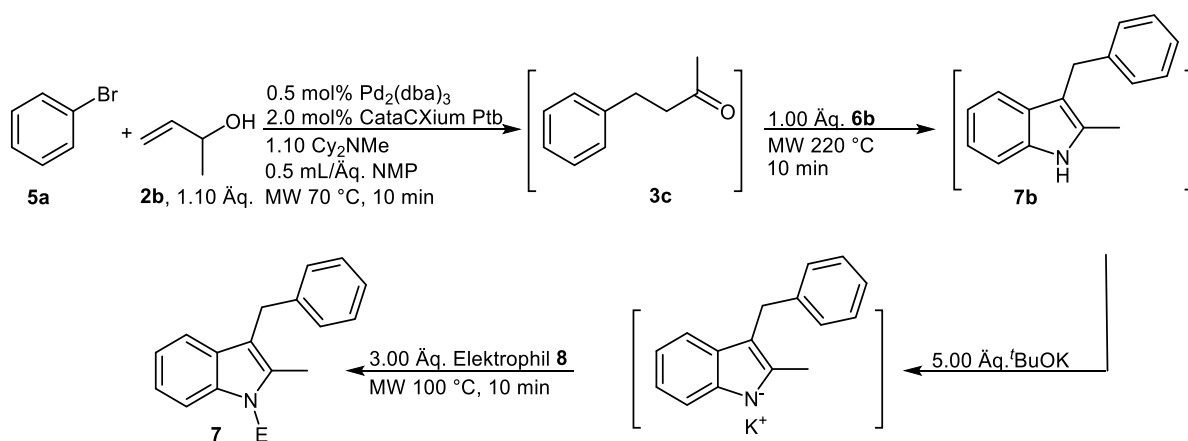
Eine Optimierung sollte Aufschluss geben über die für die Alkylierung unter Ein-Topf-Bedingungen benötigten Reaktionszeiten und -temperaturen. Die Optimierungsansätze wurden nach Schema 135 durchgeführt und sind in Tabelle 26 dargestellt. Die Ausbeuten wurden jeweils isoliert.

Tabelle 26: Optimierung des Alkylierungsschrittes.

Eintrag	Temperatur °C	Reaktionszeit [min]	Ausbeute ^a [%]
1	RT	30	25
2	100	10	64

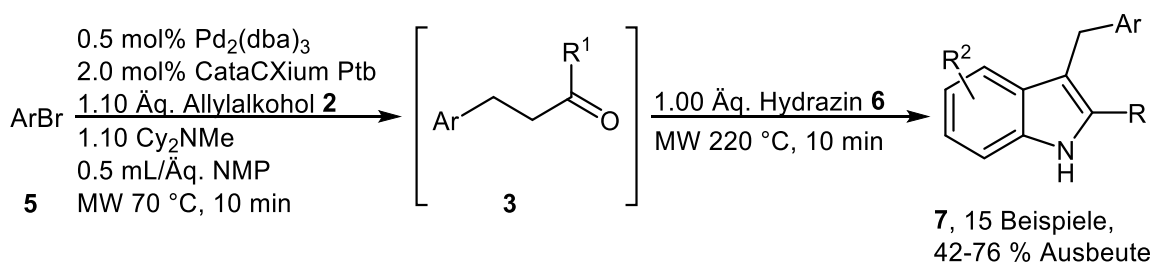
^a isolierte Ausbeuten.

Die in Eintrag 2 erreichte Ausbeute von 64 % ist dahingehend zufriedenstellend, da die Ausbeute bis zum Indol **7b** 67 % beträgt. Da die rechnerische Ausbeute des Alkylierungsschrittes somit 96 % beträgt, wurden diese Bedingungen für die *Heck-Fischer*-Alkylierungs Ein-Topf-Synthese übernommen. Die finalen Bedingungen für die Sequenz sind in Schema 136 dargestellt.

Schema 136: Finale Bedingungen für die *Heck-Fischer*-Alkylierungs Ein-Topf-Synthese.

5.8.9 Synthese der Indole **7**

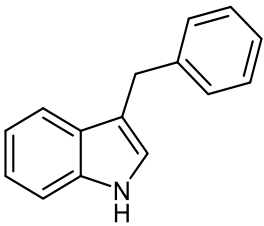
Ausgehend von den in den vorhergehenden Kapiteln beschriebenen Methoden und Varianten zur Synthese von Indolen und Indolderivaten wurde nun eine Bibliothek von unterschiedlich substituierten Indolen synthetisiert. Dabei wurde die thermische Cyclisierung zum Indol (5.8.7) und die *N*-Alkylierung im Ein-Topf-Verfahren (5.8.8) erfolgreich angewandt. Im Folgenden sollen die synthetisierten Verbindungen dargestellt werden und anhand der Strukturen die Effizienz der Synthesemethoden diskutiert werden. Die Synthese der Indole ist in Schema 137 dargestellt.

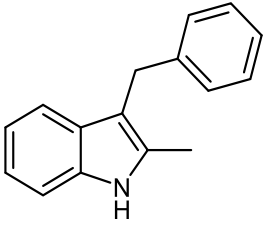
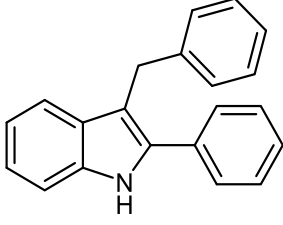
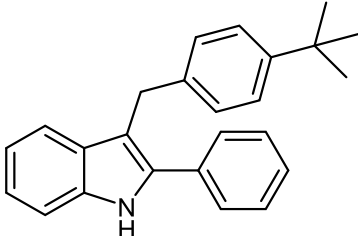
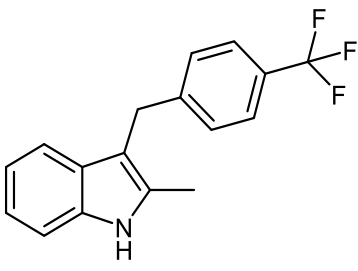


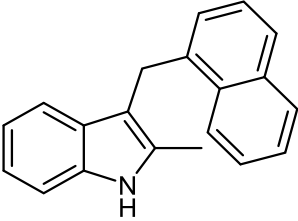
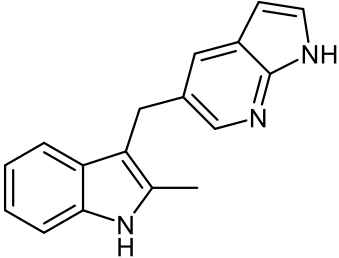
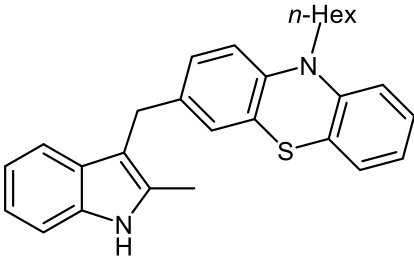
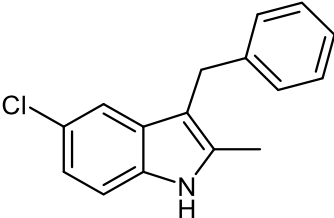
Schema 137: Synthese von Indolderivaten nach der *Heck-Fischer* Ein-Topf-Synthese.

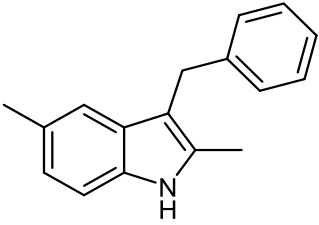
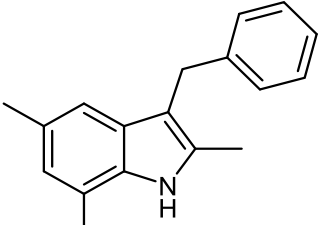
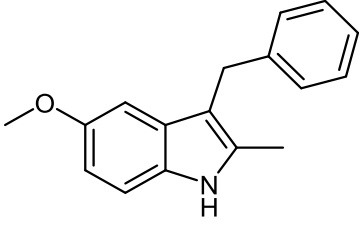
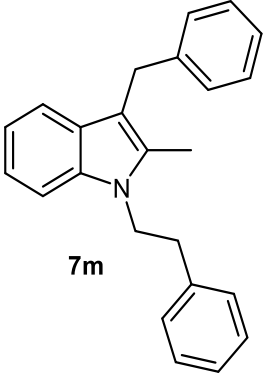
Die mittels dieses Synthesekonzeptes synthetisierten Indolderivate sind in Tabelle 27 dargestellt.

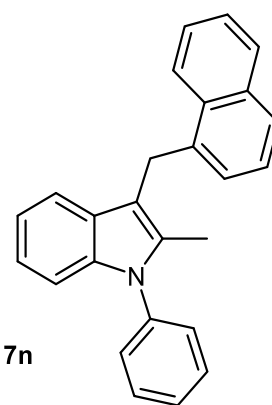
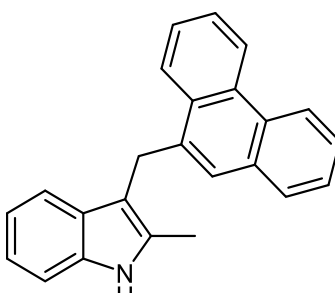
Tabelle 27: Synthetisierte Indolderivate *via Heck-Fischer* Ein-Topf-Sequenz.^a

Eintrag	Arylbromid 5	Allylalkohol 2	Hydrazin 6	Indol 7	Ausbeute [%]
1	5a	2a	6a/6b^b	 7a	50

Eintrag	Arylbromid 5	Allylalkohol 2	Hydrazin 6	Indol 7	Ausbeute [%]
2	5a	2b	6b	 7b	67
3	5a	2c	6b	 7c	63
4	5b	2c	6b	 7d	55
5	5c	2b	6b	 7e	55

Eintrag	Arylbromid 5	Allylalkohol 2	Hydrazin 6	Indol 7	Ausbeute [%]
6	5d	2b	6b	 7f	67
7	5e	2b	6b	 7g	52
8	5f	2b	6b	 7h	42
9	5a	2b	6v	 7i	53

Eintrag	Arylbromid 5	Allylalkohol 2	Hydrazin 6	Indol 7	Ausbeute [%]
10	5a	2b	6e	 7j	62
11	5a	2b	6d	 7k	53
12	5a	2b	6h	 7l	(65)
13	5a	2b	6f	 7m	66

Eintrag	Arylbromid 5	Allylalkohol 2	Hydrazin 6	Indol 7	Ausbeute [%]
14	5d	2b	6g	 7n	76
15	5g	2b	6b	 7o	48

Standardparameter: siehe Schema 137.

^a isolierte Ausbeuten.

^b Der Einsatz von Phenylhydrazin und Phenylhydrazinhydrochloride erzielt identische Ausbeute.

Die Bandbreite der synthetisierten Verbindungen lässt Schlüsse auf das Verhalten der Substrate in der Synthesesequenz zu. Das in der Optimierungsstudie als Zielverbindung eingesetzte 3-Benzylindol (Eintrag 1) befindet sich in Bezug auf die Ausbeute im niedrigen Bereich der in Tabelle 27 dargestellten Indole. Bei der Synthese der Beispiele konnte beobachtet werden, dass die aus den entsprechenden Ketonen hervorgehenden 2,3-disubstituierten Indole in höheren Ausbeuten entstehen als die Standardverbindung. Dies lässt sich mit der erleichterten Cyclisierung der entsprechenden Substrate erklären. Da das Hydrazon vor der eigentlichen Cyclisierung zum Enhydrazin tautomerisieren muss, erlaubt ein Keton die Ausbildung einer höher substituierten und damit thermodynamisch stabileren Doppelbindung (Abbildung 25). Dadurch kommen deutlich höhere Ausbeuten zustande.

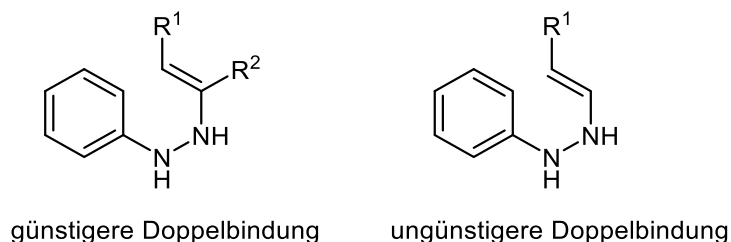
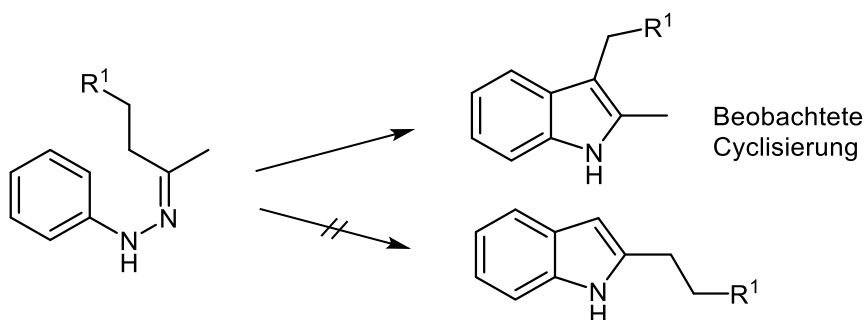


Abbildung 25: Thermodynamische Stabilität der Enhydrazine.

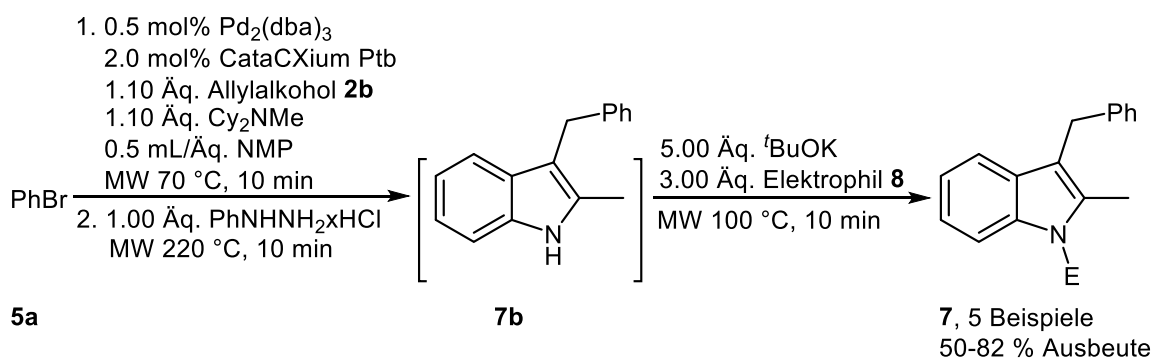
Auffällig ist bei der Kupplung des sekundären Allylalkohols **2b**, der das Keton **3b** liefert, die hohe Selektivität. Einerseits liefert die Kupplung sekundärer Alkohole oftmals Produktmischungen aus Carbonylprodukt und dem korrespondierenden substituierten sekundären Allylalkohol.¹⁸ Andererseits könnte nach Kondensation des Ketons mit dem Hydrazin die Cyclisierung zum Indol über die kinetisch kontrolliert gebildete, niedriger substituierte Doppelbindung verlaufen (Schema 138, unten). Die Produkte beider möglicher Nebenreaktionen wurden nicht beobachtet.



Schema 138: Verschiedene Orientierung der Cyclisierung.

Unterschiedliche Substituenten der Bromarylkomponente haben keinen sterischen oder elektronischen Einfluss auf die Indolisierung aufgrund ihrer Entfernung zum Reaktionszentrum und ihrer fehlenden Konjugation (Eintrag 4 und 5). Ausbeuteunterschiede ergeben sich durch unterschiedlich komplexe Reinigungen. Heterocyclische Bromarene sind herausfordernde Substrate in der *Heck*-Reaktion. Darüber hinaus sind stickstoffhaltige Cyclen schwieriger aufzureinigen. Daher sind die Ausbeuten der Indole aus Eintrag 7 und 8 geringer als bei vergleichbaren Carbocyclen. Indolisierungen, bei denen α -substituierte Hydrazone eingesetzt werden, erreichen vergleichsweise hohe Ausbeute. Dies ist zum einen in der elektronenschiebenden Wirkung der Substituenten begründet, die die Cyclisierung zum Indol begünstigen (siehe 5.8.1 Literaturübersicht zur Synthese von Indolen). Zum anderen ist die Reinigung erleichtert, da das resultierende *N*-substituierte Indol unpolarer ist und sich besser von Nebenprodukten trennen lässt.

Erfolglos hingegen blieb der Einsatz von Bromthiophen, wahrscheinlich wegen seiner thermischen Labilität. Nitrosubstituierte Hydrazine lassen sich aufgrund der niedrigen Elektronendichte nicht cyclisieren. Auch *o*-Chlorhydrazin konnte nicht zur Reaktion gebracht werden, diese Substrate sind bekannterweise problematisch.¹⁴⁸ Wie in Kapitel 5.8.8 dargestellt, konnte die *Heck-Fischer*-Sequenz als Dreikomponentensynthese auf die *Heck-Fischer*-Alkylierungssequenz als Vierkomponentensynthese erweitert werden. Dabei wurde der *Heck-Fischer*-Sequenz nach Reaktionsende *t*BuOK und ein Elektrophil zugesetzt, welches das intermediäre Indol effizient am Indolstickstoff substituiert (Schema 139).

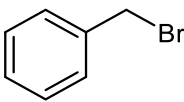
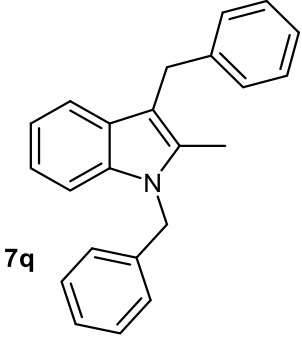
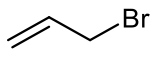
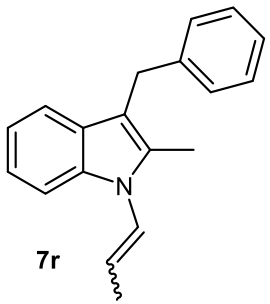
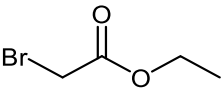
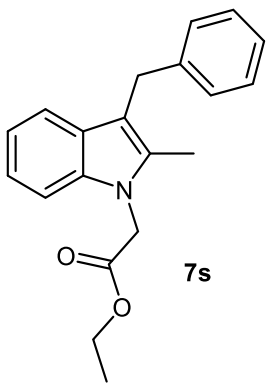


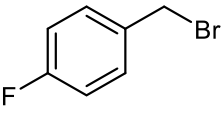
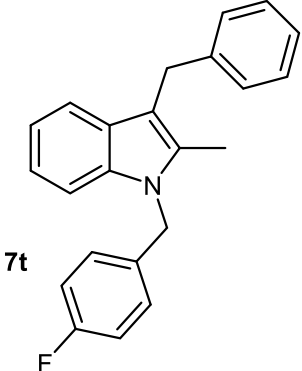
Schema 139: *Heck-Fischer*-Alkylierungs-Sequenz.

Durch die Erweiterung der *Heck-Fischer* Ein-Topf-Synthese konnte eine Reihe von *N*-substituierten Indolen synthetisiert werden. Diese sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Synthetisierte *N*-substituierte Indole.^a

Eintrag	Elektrophil 8	Indol 7	Ausbeute [%]
1	CH ₃ I 8a	 7p	64

Eintrag	Elektrophil 8	Indol 7	Ausbeute [%]
2	 8b	 7q	82
3	 8c	 7r	57
4	 8d	 7s	50

Eintrag	Elektrophil 8	Indol 7	Ausbeute [%]
5	 8e	 7t	78

Standardparameter: siehe Schema 139.

^a isolierte Ausbeuten.

Interessanterweise konnte bei der *Heck-Fischer*-Alkylierungs-Sequenz trotz eines weiteren Schrittes im Vergleich zur *Heck-Fischer* Sequenz tendenziell höhere Ausbeuten erzielt werden. Dies ist durch die vereinfachte Reinigung zu erklären. Selbst verhältnismäßig basenlabile Reste wie Ester (Eintrag 4) oder allylische Reste (Eintrag 3) können so eingeführt werden, wenn auch mit niedrigeren Ausbeuten. Dies könnte durch die teilweise Dealkylierung unter den gegebenen Bedingungen erklärt werden. Im Falle des Allylrestes könnte es durchaus interessant sein, da er eine gängige Schutzgruppe in der Synthesechemie ist. Sie kann durch die *Heck-Fischer*-Alkylierungs-Sequenz eingeführt und durch gleiche Bedingungen wieder entfernt werden. Dadurch könnten effiziente Wege zu weiteren Manipulationen am Indol eröffnet werden.

Nicht erfolgreich war hingegen der Einsatz von Propargylbromid als Elektrophil. Hier kommt es wahrscheinlich zu Nebenreaktionen und Zersetzung des empfindlichen Substrats.

5.8.10 Spektroskopische Charakterisierung der Indole **7**

Sämtliche Indole **7** wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, EI- Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse/HRMS charakterisiert, wodurch eine eindeutige Identifikation der Derivate möglich war. Bei der Ionisation durch Elektronenspray wurden die entsprechenden Massen teils als Kation, protoniertes Kation oder Oxid detektiert. Die Indole **7a-k**, **7n** und **7r** mit freier NH-Gruppe am Indol lagen nach chromatographischer Reinigung als farblose bis gelbliche Feststoffe oder Harze vor. Die *N*-substituierten Indole waren teils fest, harzig oder flüssig.

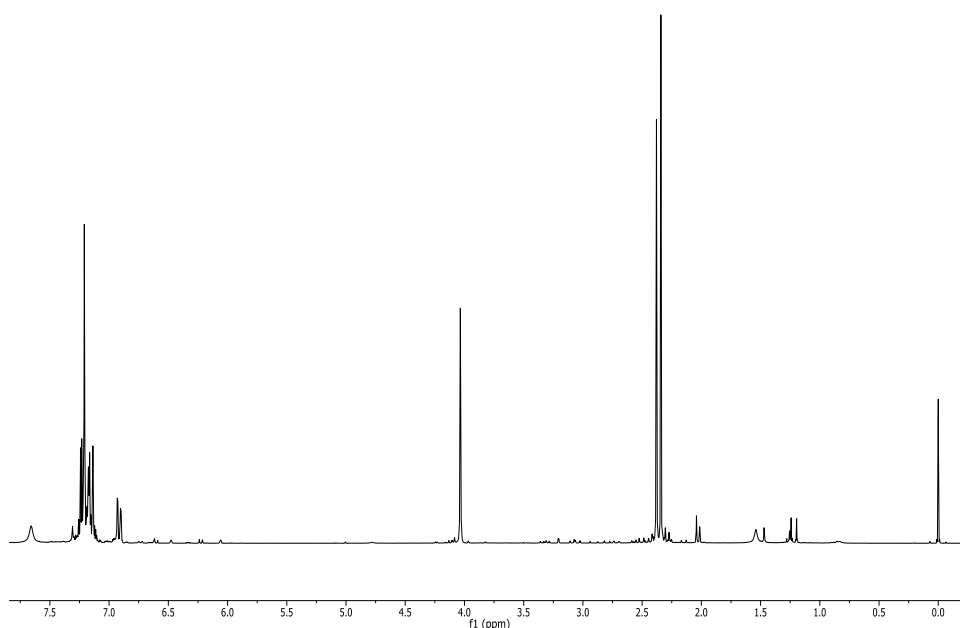


Abbildung 26: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **7j** (LM: CDCl_3 , RT, Lock: TMS, $\delta = 0.00$, 300 MHz).

Das ^1H -NMR-Spektrum liefert bei der Strukturaufklärung der Indole **7** wertvolle Informationen (Abbildung 26). Einerseits kann beurteilt werden, ob das in der *Heck*-Reaktion entstehende α -arylierte 2-Propanal beziehungsweise Propanon, welches nach der *Fischer*-Indolsynthese 2-Phenyl-methylindol liefern könnte (siehe 5.8.2 Entwicklung der *Heck-Fischer*-Sequenz), im Endprodukt vorliegt. Dabei konnte bestätigt werden, dass genanntes Nebenprodukt entweder nicht entsteht oder aufgrund der geringen Menge im Verlauf der Reinigung entfernt wird. Weiterhin lässt die *Fischer*-Indolsynthese bei der Kupplung aliphatischer Ketone die Entstehung von Regioisomeren zu. So ist bei der Indolsynthese von 4-Arylbutan-2-on mit Phenylhydrazin die Bildung von sowohl 3-Benzyl-2-methylindol (**7b**) als auch von 2-Phenethylindol möglich. Durch die eindeutige Zuordnung der Signale konnte bestätigt werden, dass ausschließlich 3-Benzyl-2-methylindol (**7b**) entsteht. Die Spektren der Indole **7** weisen einige Gemeinsamkeiten auf. So ist etwa stets ein Singulett von zwei Protonen sichtbar, deren

Kohlenstoff gleichsam die Brücke zwischen dem Indolkern und dem über die *Heck*-Reaktion eingebrachten Arylrest bildet. Bei den Indolen mit freiem NH-Stickstoff **7a-l** und **7o** ist jeweils deutlich ein breites Singulett bei δ 7.6 zu erkennen, welches durch seine charakteristische Form einerseits auf die Entstehung des Indols, andererseits auf den Grad der Substitution am Stickstoff hinweist. So fehlt bei den Indolen, welche über die *Heck-Fischer-Alkylierungs*-Sequenz synthetisiert wurden (**7p-t**) oder die eine Substitution durch ein das verwendete Hydrazin am Indolstickstoff aufweisen (**7m** und **7n**), das breite Singulett. Dafür waren entsprechend die Signale des *N*-Substituenten im Spektrum zu finden.

Da die *Heck-Fischer*-(Alkylierungs)-Sequenz den Zugang zu einer Bandbreite verschieden substituierter Indole **7** erlaubt, soll im Folgenden die typischen Signale der Protonen anhand der Verbindung **7j** diskutiert werden.

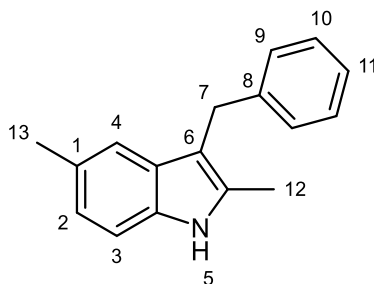
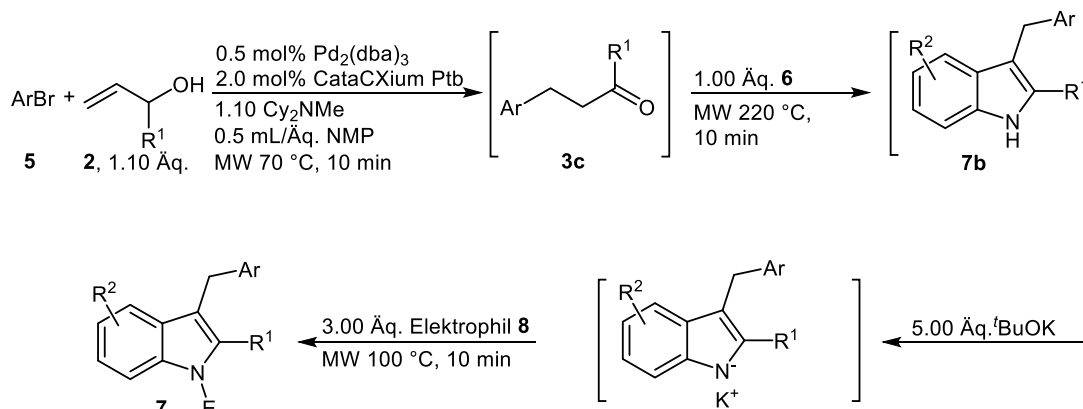


Abbildung 27: Lokantensatz des Indols **7j**.

Die Protonen 12 der Methylgruppe am Pyrrolring des Indols finden sich im ^1H -NMR-Spektrum nur leicht tieffeldverschoben bei δ 2.34, die Protonen 13 der Methylgruppe am annelierten Benzolring bei δ 2.38. Durch die Nähe zueinander ist anhand des ^1H -NMR-Spektrums eine absolute Sicherheit nicht gegeben. Ein markantes Singulett bilden die Protonen der Methylengruppe 7, sie erscheinen im Spektrum bei δ 4.03. Die aromatischen Protonen des benzylichen Rings sowie des annelierten Benzolrings finden sich als Multiplett im tieffeldverschobenen Bereich zwischen δ 7.14 und 7.24. Das markant breite Singulett des Protons am Indolstickstoff befindet sich weit im Tieffeld bei δ 7.66.

5.8.11 Abschließende Betrachtung der Synthese der Indole 7

Die vorgestellte *Heck-Fischer*-Sequenz erlaubt den Zugang zu einer Vielzahl von unterschiedlich substituierten Indolen. Durch den modularen Aufbau ist eine hohe Variation der Substituenten an allen Positionen des Indols möglich (Schema 140).



Schema 140: Modulare Vierkomponenten Ein-Topf-Reaktion.

Alle drei bzw. vier Komponenten werden in einem Reaktionsgefäß nach und nach zur Reaktion gebracht und liefern schlussendlich die wertvolle Struktur der Indole nach nur einem Reinigungsvorgang. Besonders wertvoll ist die Erzeugung der verwendeten Carbonylkomponenten *in situ*, da eine mögliche Degradation vermieden wird. Die Reaktion ist präparativ einfach, benötigt keine wasser- und sauerstofffreien Bedingungen und verwendet als Substrate sowohl kommerziell gut verfügbare als auch präparativ einfach zugängliche Komponenten. Durch die thermische Indolisierung kann auf einen physikalischen Katalysator verzichtet werden. Zur Reinigung des Reaktionsansatzes wird dieser direkt auf die Chromatographiesäule aufgetragen, keine weiteren Schritte wie etwa die Extraktion oder Neutralisation sind notwendig. Auch können die Produkte alternativ umkristallisiert oder sublimiert werden. Neben der hohen Modularität der Synthese durch freie Variation der Edukte ist eine große Stärke der Reaktion ihre kurze Reaktionszeit. Im Vergleich zur konventionellen Synthese, bei der jede Stufe aufgereinigt wird, kann durch den Einsatz der Ein-Topf-Strategie die für die Synthese benötigte Reaktionszeit von mehreren Tagen auf wenige Minuten reduziert werden. Aufgrund dieser Eigenschaften bietet sich diese Synthesestrategie für die Erstellung von Substanzbibliotheken an.

Die Synthese der 2-Methyl-3-benzylindole ist vollständig regioselektiv. Diese Selektivität ist bei alternativen Syntheserouten oft nicht gegeben.²¹¹ Kleinere Mengen Nebenprodukt aus der *Heck*-Reaktion werden nicht zum 1*H*-Indol umgesetzt und können während der Reinigung problemlos entfernt werden. Durch das reaktivitätsbasierte Konzept wird nur das

Zwischenprodukt **3** weiter umgesetzt, der in der *Heck*-Reaktion nicht gekuppelte Allylalkohol **2** bleibt in der Indolsynthese unberührt.

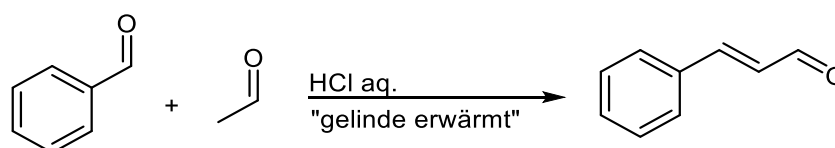
Bemerkenswert ist die hohe Ausbeute der Reaktionssequenzen. So liefert die Dreikomponentenreaktion Ausbeuten bis zu 76 %, dies entspricht etwa 91 % pro Bindungsknüpfung (zwei neue C-C, eine neue C-N Bindung). Die Vierkomponenten-Reaktion knüpft zwei neue C-C und zwei neue C-N Bindungen und liefert Ausbeuten bis zu 82 %, dies entspricht etwa 95 % pro Bindungsknüpfung.

Durch die gefundene *Heck-Fischer*-Sequenz konnten deutlich die Stärken der Ein-Topf-Methodik belegt werden. Aus einfachen Bausteinen konnte schnell, effizient, einfach, modular und in hohen Ausbeuten eine komplexe Struktur synthetisiert werden.

5.9 Die Heck-Reaktion mit Acroleinen

5.9.1 Literaturübersicht zur Synthese von 3-Arylpropenal

Ebenso wie die gesättigten Aldehyde (siehe 5.6.1 Literaturübersicht zur Synthese von 3-Arylpropanalen) ist die Substanzgruppe der Propenale eine in der Organischen Synthese aufgrund ihrer vielseitigen Reaktivität häufig anzutreffende Stoffklasse.^{212,213,214} Die Enone und Enale bilden ein wiederkehrendes Strukturmotiv in verschiedensten Natur- und Geruchsstoffen.²¹⁵ Es existieren zahlreiche klassische Methoden zur Synthese von Enonen Enalen in der Literatur. Die wohl am häufigsten verwendete ist hierbei die Aldolkondensation. Hierbei werden Aldehyde oder Ketone säure- oder basenkatalysiert miteinander kondensiert (Schema 141). Voraussetzung ist, dass zumindest eine Komponente ein α -ständiges Proton aufweist.

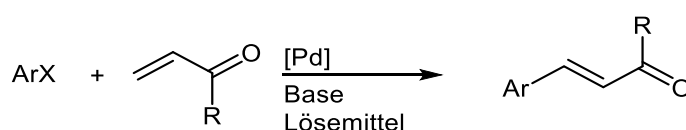


Schema 141: Darstellung von Zimtaldehyd im Jahre 1856.

Die Aldolkondensation wird jedoch bei Verwendung gekreuzter Substrate unselektiv und stößt daher an ihre Grenzen. So können bei zwei verschiedenen Edukten vier verschiedene Produkte auftreten.²¹²

Eine Alternative zu den klassischen Methoden bieten metallkatalysierte Strategien. In diesem Feld gibt es unterschiedliche Ansätze, um die gewünschten substituierten Enale zu erhalten. Dazu zählen etwa die *Sonogashira*-Kupplung zwischen bromierten Acroleinen und Alkinen²¹⁶, die palladiumkatalysierte Kupplung von Allenen mit Iodbenzol²¹⁷, die oxidative, palladium-phosphormolybdatkatalysierte Kupplung zwischen Benzol und Crotonaldehyden²¹⁸ und die rutheniumkatalysierte Synthese von 2-Arylzimtaldehyden aus β -Bromstyrolen und aromatischen Aldehyden²¹⁹.

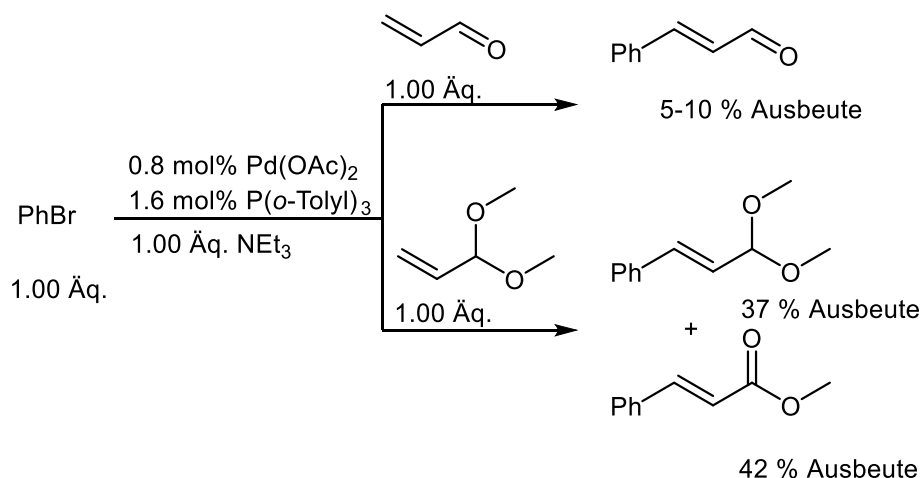
Eine selektive und einfache Methode zur Synthese von substituierten Enalen bietet die *Heck*-Reaktion (Schema 142).



Schema 142: *Heck*-Reaktion mit Enonen.

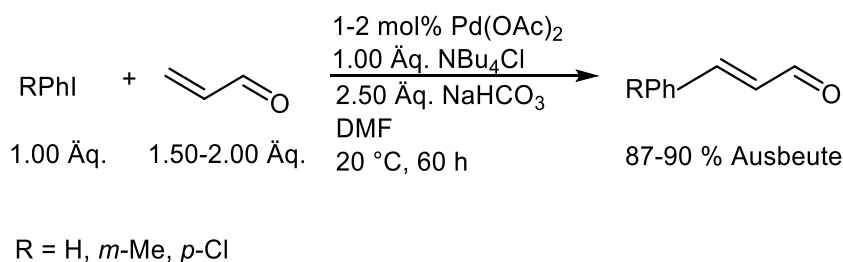
In ersten Kupplungsversuchen konnte *Heck et al.* nur 5-10 % der gewünschten Verbindung isolieren (Schema 143, oben), dies wurde auf die Polymerisation des Acroleins unter diesen Reaktionsbedingungen zurückgeführt.²²⁰

Wurde die Reaktion jedoch mit dem als Acetal geschützten Acrolein durchgeführt, konnten deutlich höhere Ausbeuten beobachtet werden. Diese stellt sich jedoch als Mischung aus dem erwarteten Produkt und dem homologen Zimtsäureester dar (Schema 143 unten). Die Wahl eines geeigneten Liganden, in diesem Falle $P(o\text{-Tolyl})_3$, erwies sich als zwingend notwendig für den Katalyseerfolg.



Schema 143: Reaktionsbedingungen nach *Heck*.

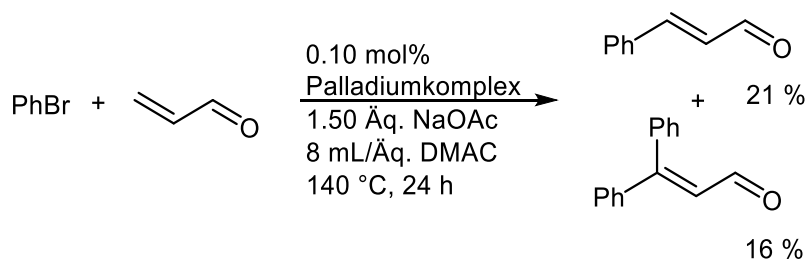
Jeffery berichtete über die *Heck*-Reaktion mit Iodbenzol und Acrolein bei einer Ausbeute von bis zu 90 %, jedoch ist diese Synthese beschränkt auf die Verwendung von iodierten Aromaten, es werden keine Heteroaromaten eingesetzt (Schema 144).²⁹



Schema 144: Reaktionsbedingungen nach *Jeffery*.

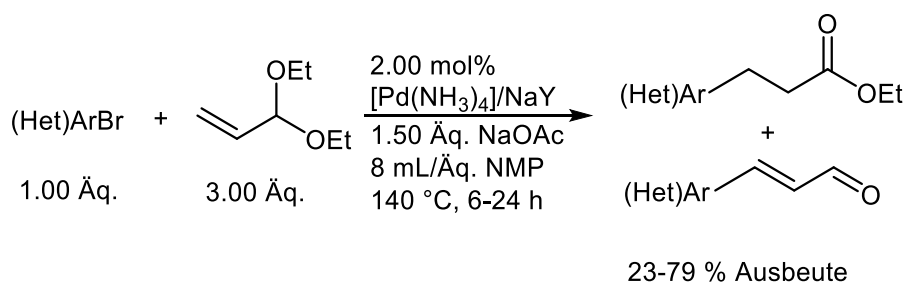
Bemerkenswert sind die milden Reaktionstemperaturen und die selektive Kupplung zum Zimtaldehydderivat.

Djakovitch berichtete 2003 über eine Prozedur, die die Kupplung von bromierten Aromaten mit Acrolein erlaubt (Schema 145).²²¹

Schema 145: Reaktionsbedingungen nach *Djakovitch* mit Acrolein.

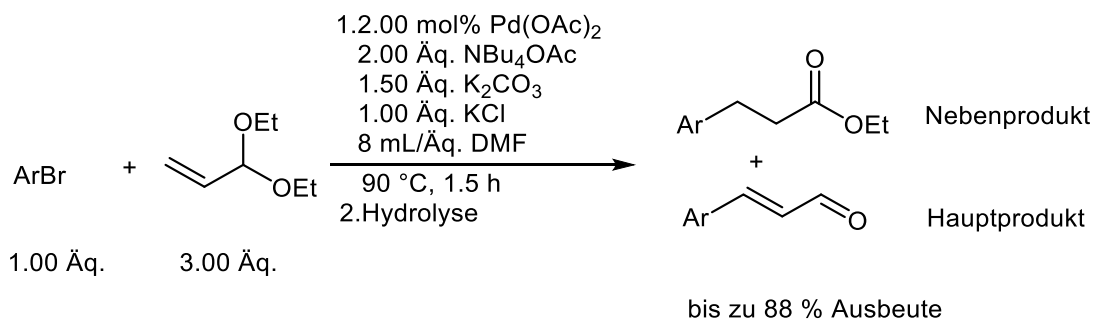
Diese Reaktion ist jedoch mit Nachteilen verbunden, wie etwa ein enges Substratspektrum, keine Variation der Acroleinkomponente, harsche Reaktionsbedingungen, niedrige Ausbeuten und Selektivitäten und unvollständiger Reaktionsumsatz.

2007 veröffentlichte ebenfalls *Djakovitch* eine Reaktionsvorschrift, bei der Acroleinacetal mit bromierten (Hetero)Aromaten umgesetzt und im Anschluss hydrolysiert wird (Schema 146).²²²

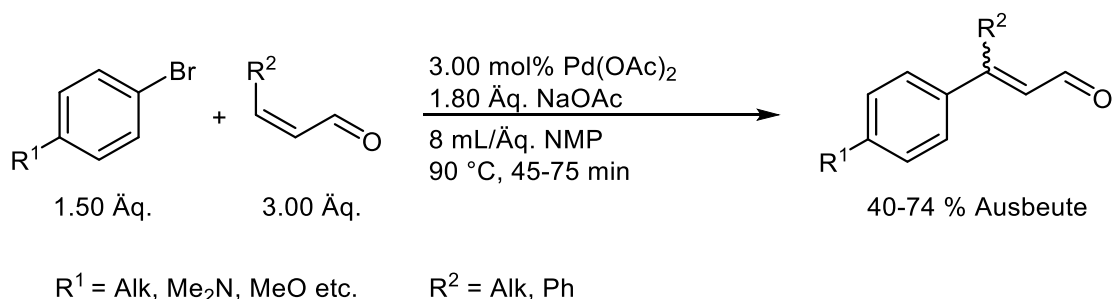
Schema 146: Reaktionsbedingungen nach *Djakovitch* mit Acrolein Diethylacetal.

Auch diese Vorschrift weist Nachteile auf. Neben keinerlei Variation der Acroleinkomponente, harschen Reaktionsbedingungen, niedrigen Ausbeuten und Selektivitäten sowie unvollständigen Reaktionsumsätzen ist hier eine teilweise Dehalogenierung zu beobachten und zudem eine eingeschränkte Eduktverfügbarkeit im Vergleich zu den ungeschützten Acroleinen gegeben.

2003 veröffentlichte *Cacchi* eine Vorschrift zur Synthese von Enalen, die durch einen Cocktail verschiedener Salze ermöglicht wird.²²³ Diese synthetisch wertvolle Methode hat aber immer noch Nachteile. Die Acroleinkomponente wird nicht variiert, es sind keine Heteroaromaten einsetzbar und die Selektivität zwischen Aldehyd und Ester (siehe Schema 146) ist nach wie vor unvollständig.

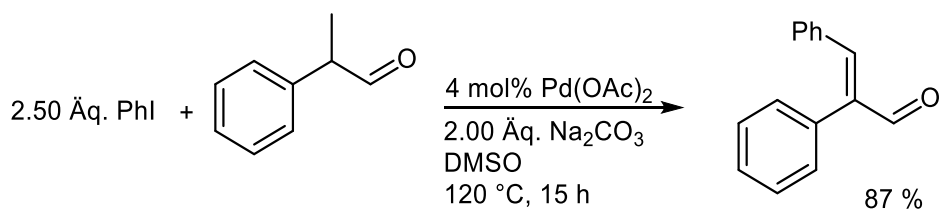
Schema 147: Reaktionsbedingungen nach *Cacchi* mit Acrolein Diethylacetal.

2007 publizierte *List* eine Vorschrift zur Synthese von Enalen, welche durch ein einfaches, den *Jeffery*-Bedingungen ähnliches System gekennzeichnet ist.²²⁴

Schema 148: Reaktionsbedingungen nach *List*.

Nachteil ist hier die teils geringe Ausbeute, die auftretenden Gemische von Diastereomeren und die Beschränkung auf Homoarene. Vorteile sind der Einsatz ungeschützter Acroleine, die auch in β -Position variiert werden und die milden Reaktionsbedingungen.

Eine interessante aktuelle Arbeit von *Cheng et al.* geht von gesättigten Ketonen und Aldehyden aus.²²⁵ Diese werden im ersten Schritt zum Acrolein dehydrogeniert und anschließend gekuppelt (Schema 149).



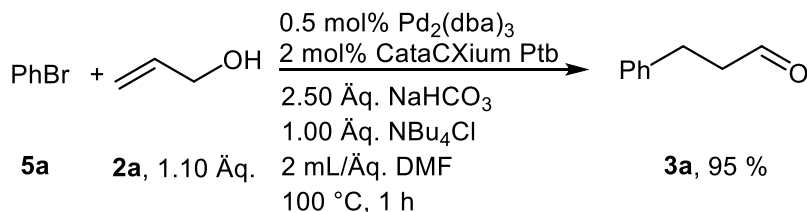
Schema 149: Dehydrogenierungs-Kupplungs-Sequenz.

Diese Sequenz liefert aromatisch substituierte Enale in guten Ausbeuten. Jedoch werden keine Heteroaromaten eingesetzt und das verwendete Aryliodid muss stöchiometrisch als Oxidationsmittel eingesetzt werden.

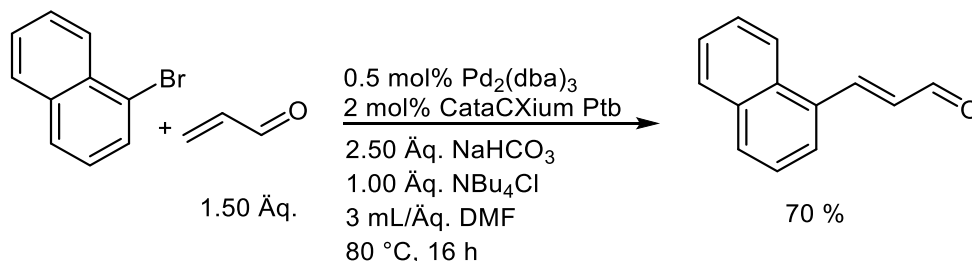
Zusammenfassend kann man feststellen, dass trotz der hohen Relevanz dieser Substanzklasse und intensiver Untersuchungen keine Prozedur verfügbar ist, mit der sich substituierte Acroleine unter milden Bedingungen mit guten Ausbeuten, vollständig selektiv, effizient, ohne synthetische Umwege, mit bromierten Heteroaromaten kuppeln lassen. Die Lösung dieser Probleme wird in Kapitel 5.9.2 dargestellt.

5.9.2 Optimierung der *Heck*-Reaktion mit Acroleinen

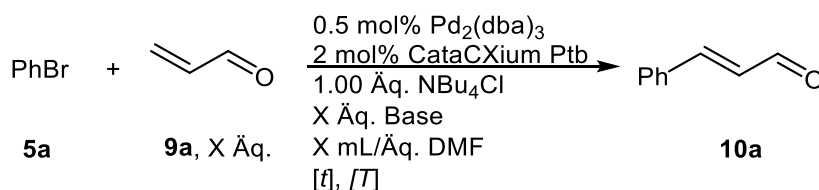
Im Rahmen der Untersuchungen der *Heck-Fischer*-Sequenz (5.8) wurden unter anderem Bedingungen für die *Heck*-Reaktion entwickelt, die ihren Komponenten nach einer Kombination der Vorteile aus den *Jeffery*-Bedingungen²⁹ und den *Fu*-Bedingungen¹⁸ entsprechen (Schema 150). Diese Bedingungen wurden für die in vorhergegangenen Kapiteln beschriebenen Sequenzen jedoch nicht verwendet.

Schema 150: Zuvor gefundene, neuartige *Heck*-Bedingungen.

Es wurde untersucht, ob sich diese Bedingungen auch für die Kupplung von Acroleinen eignen, die sich unter den für die Allylalkohole entwickelten Bedingungen für die *Heck-Wittig*-Sequenz und die *Heck-Fischer*-Sequenz nicht kuppeln lassen (siehe Kapitel 5.6.3). Daher wurde als Modell die Reaktion zwischen 1-Bromnaphthalin und Acrolein untersucht (Schema 151).

Schema 151: Erster Versuch zur *Heck*-Kupplung von Acroleinen.

Dabei wurde beobachtet, dass die Reaktion unter den in Schema 151 dargestellten Bedingungen nahezu vollständig und vollständig selektiv verläuft. Durch diese Voruntersuchung motiviert wurde beschlossen, die Reaktion genauer zu untersuchen und zu optimieren. Die Optimierungsreihe wurde mittels GC durchgeführt. Schema 152 zeigt eine Übersicht der Reaktionskomponenten.



Schema 152: Übersicht der variierten Reaktionskomponenten.

Die Ergebnisse der Optimierungsstudie sind in Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: Ergebnisse der Optimierungsstudie der *Heck*-Reaktion mit Acrolein.

Eintrag	Acrolein 9a (Äq.)	Base (Äq.)	Zeit (h)	Temp (°C)	Ausbeute ^a (%)
1	1.5	NaHCO ₃ (2.5)	1	100	67
2	1.5	NaHCO ₃ (2.5)	1	70	Spuren
3	1.5	Cy ₂ NMe (1.1)	1	100	11
4	1.5	NaHCO ₃ (2.5)	2	100	73
5 ^b	1.5	NaHCO ₃ (2.5)	1	100	58
6 ^b	1.5	NaHCO ₃ (2.5)	2	100	53
7	1.5	NaHCO ₃ (2.5)	4.5	100	80
8	1.5	NaHCO ₃ (2.5)	3	100	71
9 ^c	1.5	NaHCO ₃ 2.5	3	100	24
10	1.1	NaHCO ₃ (2.5)	3	100	50
11	3.0	NaHCO ₃ (2.5)	3	100	60
12	1.5	NaHCO ₃ (2.5)	3	100 (MW)	87
13 ^d	1.5	NaHCO ₃ (2.5)	3	100 (MW)	37
14	1.5	NaHCO ₃ (1.1)	3	100 (MW)	83
15	1.5	NaHCO₃ (1.1)	4	100 (MW)	92
16	1.5	NaHCO ₃ (1.1)	3	110 (MW)	73
17	1.1	NaHCO ₃ (1.1)	4	100 (MW)	70
18 ^e	1.5	NaHCO ₃ (1.1)	4	100 (MW)	20

Standardparameter: siehe Schema 152.

^a gaschromatographisch bestimmt.

^b 1 mL DMF eingesetzt

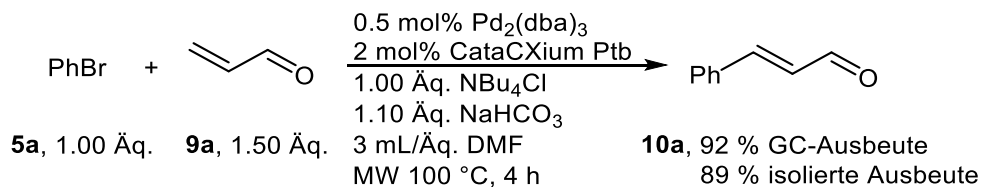
^c Lösungsmittel ist NMP.

^d kein PTC (NBu₄Cl) eingesetzt.

^e Kein Ligand (CataCXium PtB®) eingesetzt.

Die Reaktion wurde so umfangreich optimiert. Als Ausgangsbedingungen dienten die im Vorversuch verwendeten Parameter (siehe Schema 151 und Tabelle 29, Eintrag 1). Zunächst wurde geprüft, ob die Reaktion wie ihr Pendant mit den Allylalkoholen **2** auch bei milderem

Temperaturen abläuft (Tabelle 29, Eintrag 2). Dies führt zu einem Einbruch der Ausbeute. Danach wurde die Aminbase Dicyclohexylmethylamin erprobt (Tabelle 29, Eintrag 3). Dies führt zu verringerter Ausbeute. Die Verlängerung der Reaktionszeit führt bis zu einem gewissen Grad zu einer Verbesserung der Ausbeute (Tabelle 29, Einträge 4, 6, 7, 8, 15). Eine Verringerung der Lösungsmittelmenge von 3 mL auf 1 mL DMF hatte zur Folge, dass eine doppelte terminale Arylierung als Nebenreaktion beobachtet wurde (Tabelle 29, Einträge 5 und 6). Der Einsatz von NMP als Lösungsmittel senkt die Ausbeute (Tabelle 29, Eintrag 9). Die Variation der Äquivalente eingesetzten Acroleins **9a** nach oben wie nach unten führt zu Ausbeuteverlusten (Tabelle 29, Eintrag 10 und 11). Die Variation des Energieeintrages von konduktiv auf dielektrisch steigert die Ausbeute deutlich (Tabelle 29, vergleiche Eintrag 8 mit 12). Der Phasentransferkatalysator Tetrabutylammoniumchlorid und der Ligand CataCXium PtB[®] sind für die Reaktion essentiell, ohne diese fällt die Ausbeute stark ab (Tabelle 29, Eintrag 13). Die Reduzierung der Base auf 1.1 Äquivalente geht nicht mit einer signifikanten Ausbeuteeinbuße einher (Tabelle 29, Eintrag 14). Schlussendliche Optimierung der Reaktionszeit ergibt eine Ausbeute von 92 % (isoliert 89 %) (Tabelle 29, Eintrag 15). Die Reaktionszeit kann nicht durch Erhöhung der Reaktionstemperatur gesenkt werden, ohne die Ausbeute zu beeinträchtigen (Tabelle 29, vergleiche Eintrag 12 und 16). Die gefundenen optimalen Reaktionsbedingungen sind in Schema 153 dargestellt.

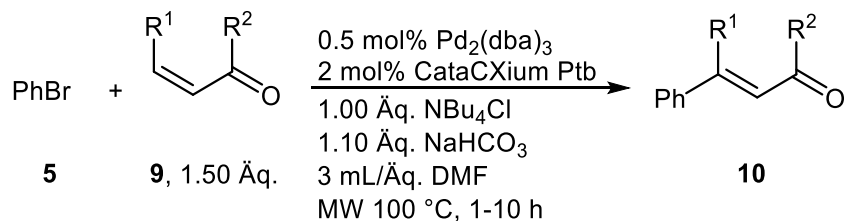


Schema 153: Optimale Bedingungen für die *Heck*-Kupplung von Acrolein.

Im Vergleich zu den Ausgangsbedingungen konnte die eingesetzte Menge an Base gesenkt werden, die Reaktionszeit wurde verkürzt und die Ausbeute gesteigert. Es wurden keine Nebenprodukte oder Nebenreaktionen beobachtet.

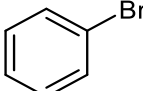
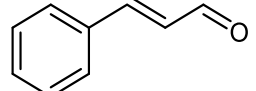
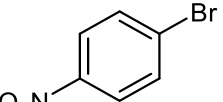
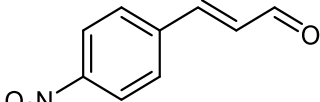
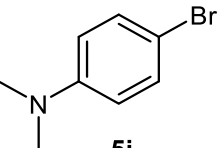
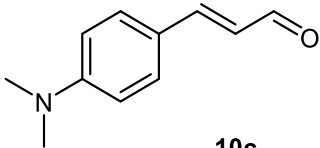
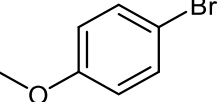
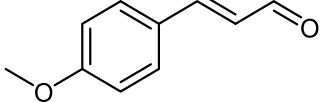
5.9.3 Synthese der substituierten Enale und Enone **10**

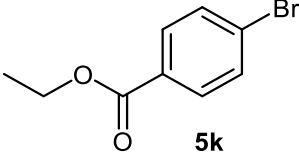
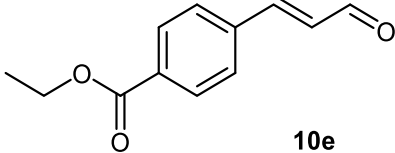
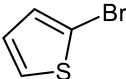
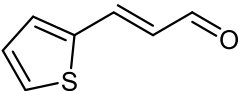
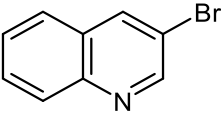
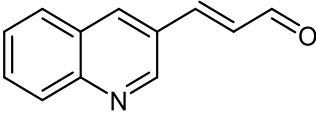
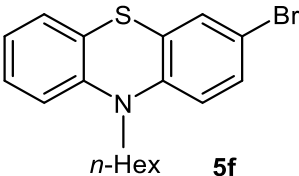
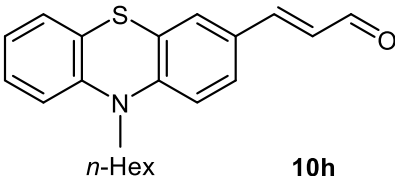
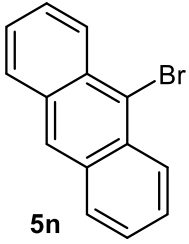
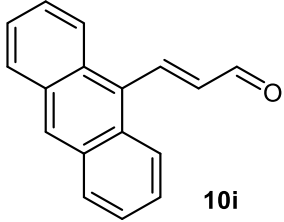
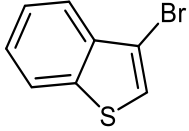
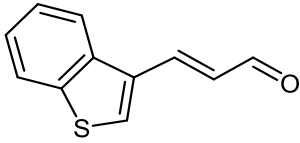
Mit den so gefundenen optimalen Reaktionsbedingungen (Schema 154) wurden nun eine Reihe Beispielverbindungen synthetisiert. Die Verbindungen sind in Tabelle 30 dargestellt.

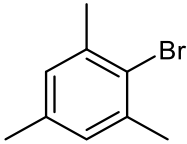
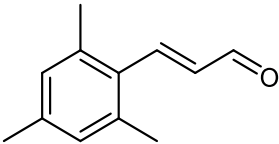
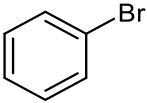
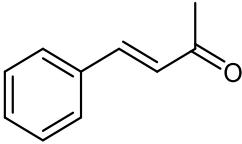
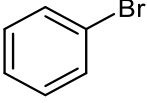
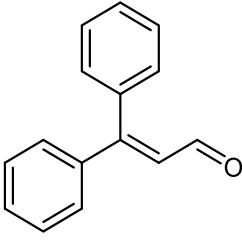
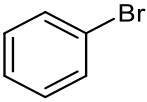
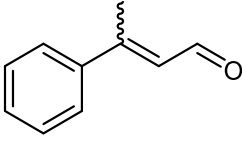
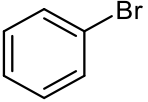
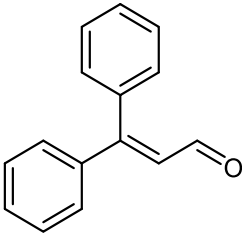


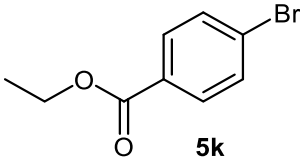
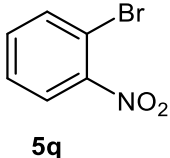
Schema 154: Reaktionsbedingungen für die Synthese der Verbindungen **10**.

Tabelle 30: Mittels *Heck*-Reaktion synthetisierte Enale und Enone **10**.^{a,b}

Eintrag	Arylbromid 5	Acrolein 9	Enon/Enal 10	Ausbeute [%]
1	 5a	9a	 10a	89
2	 5h	9a	 10b	97
3	 5j	9a	 10c	70
4	 5i	9a	 10d	74

Eintrag	Arylbromid 5	Acrolein 9	Enon/Enal 10	Ausbeute [%]
5	 5k	9a	 10e	92
6	 5l	9a	 10f	82
7	 5m	9a	 10g	66
8	 <i>n</i> -Hex 5f	9a	 <i>n</i> -Hex 10h	93
9	 5n	9a	 10i	78
10	 5o	9a	 10j	69

Eintrag	Arylbromid 5	Acrolein 9	Enon/Enal 10	Ausbeute [%]
11	 5p	9a	 10k	35
12	 5a	9b	 10l	96
13 ^c	 5a	9c	 10m	94
14	 5a	9d	 10n	78 <i>E/Z</i> 2.2:1
15	2x  5a	9a	 10o	95

Eintrag	Arylbromid 5	Acrolein 9	Enon/Enal 10	Ausbeute [%]
16	 5k	9e	10p	42 <i>E/Z</i> n.b. ^d
17	 5q	9a	10q	88

Standardparameter: siehe Schema 154.

^a isolierte Ausbeuten.

^b Reaktionszeiten siehe 7.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone 10.

^c 1.00 Äq. Zimtaldehyd (**9c**).

^d n.b. nicht bestimmt.

Zunächst wurde das Substitutionsmuster am Aromaten variiert. Hierzu wurden elektronenarme (Eintrag 2 und 5), elektronenreiche (Eintrag 3 und 4) und sterisch gehinderte (Eintrag 11) Arylbromide eingesetzt. Hierbei wurde beobachtet, dass der Einsatz elektronenarmer Aromaten nahezu quantitative Ausbeuten, der Einsatz elektronenreicher Aromaten jedoch deutlich niedrigere Ausbeuten liefert. Die Reaktion ist offenbar sensibel gegenüber sterischer Hinderung, die die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich senkt. Eine zweistündige Reaktionszeit mit Mesitylbromid liefert 17 % Ausbeute, eine vierstündige 35 % Ausbeute. Verlängerte Reaktionszeiten führen zur Zersetzung der Verbindung. Danach wurde das Substitutionsmuster der Acroleinkomponente variiert (Eintrag 12, 13, 14 und 16). Ähnlich dem unsubstituierten Acrolein liefert die *Heck*-Reaktion mit diesen Derivaten gute bis sehr gute Ausbeuten. Bemerkenswert ist, dass als *E/Z*-Mischung eingesetzte Acroleine (Crotonaldehyd für Eintrag 14) die entsprechenden Produkte auch als *E/Z*-Mischung liefern. Dies widerspricht in gewissem Umfang mechanistischen Überlegungen, nach denen die Eliminierung im katalytischen Cyclus das *E*-Produkt liefern sollte. Nun wurde der Einsatz von Heterocyclen erprobt (Eintrag 6, 7, 8, 10). Dabei wurde festgestellt, dass sich diverse stickstoff- und

schwefelhaltige Heteroaromaten in befriedigenden bis hervorragenden Ausbeuten kuppeln lassen. Ein besonderes Merkmal der Reaktion ist die sequentielle Kupplung von Acrolein (Eintrag 15). Aus der Optimierungsstudie war bekannt, dass die Reduzierung der Lösungsmittelmenge und damit die Erhöhung der Konzentration der Reaktionslösung zur Bildung des doppelt terminal gekuppelten Produktes führt (Tabelle 29, Einträge 5 und 6). Für die Synthese von Eintrag 15 wurde Brombenzol im Überschuss eingesetzt, das Produkt konnte bei regulärer Katalysatorbeladung nach 8 h in hervorragender Ausbeute von 95 % erhalten werden.

5.9.4 Spektroskopische Charakterisierung der Enale und Enone **10**

Sämtliche 3-Arylenone und 3-Arylenale **10** wurden mittels ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie, EI- Massenspektrometrie, IR-Spektroskopie und Elementaranalyse/HRMS charakterisiert, wodurch eine eindeutige Identifikation der Derivate möglich war. Die Indole **7a** und **7h** lagen nach chromatographischer Reinigung als gelbliche Öle vor. Alle anderen Verbindungen lagen als Feststoffe mit teils niedrigen Schmelzpunkten vor. Nur die Verbindungen **10c** und **10i** wiesen einen Schmelzpunkt über 100 °C auf.

Die ^1H -NMR-Spektren der Enone und Enale **10** (Abbildung 28) geben wichtige Informationen zur Struktur dieser Verbindungsklasse. Neben der Aufklärung der Struktur der Verbindung lassen sich auch für mechanistische Betrachtungen Informationen über die Diastereoselektivität der Reaktion ableiten.

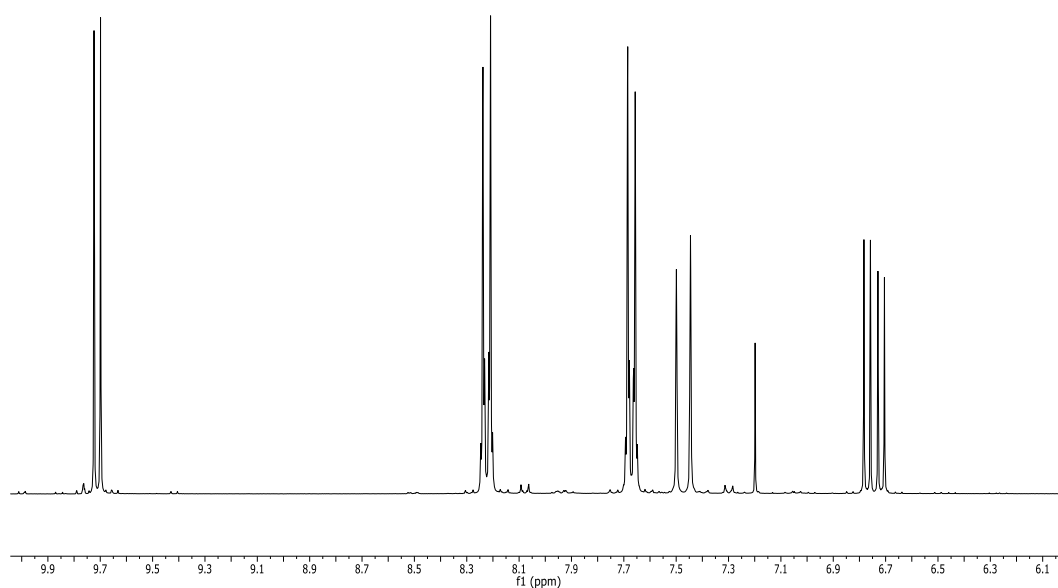
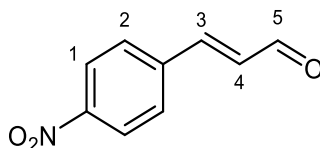


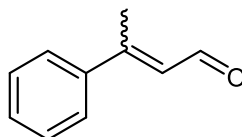
Abbildung 28: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **10b** (LM: CDCl_3 , RT, Lock: CDCl_3 , δ 7.26, 300 MHz).

Mittels der *Heck*-Reaktion konnte eine Bandbreite von Verbindungen hergestellt werden. Daher soll im Folgenden typischen Signale der Protonen anhand der Verbindung **10b** diskutiert werden (Abbildung 29).

Abbildung 29: Lokantensatz der Verbindung **10b**.

Im Hochfeld findet sich das Signal des olefinischen Protons 4 als Duplett vom Duplett bei einer Verschiebung von δ 6.74. Das olefinische Proton 3 liegt angrenzend an den aromatischen Bereich im Spektrum als Duplett bei δ 7.47. Die aromatischen Protonen 2 bilden im Spektrum ein symmetrisches Multipllett bei δ 7.67, die anderen beiden aromatischen Protonen 1 finden sich wegen des elektronenziehenden Charakters der Nitrogruppe tieffeldverschoben bei δ 8.23. Das am stärksten tieffeldverschobene Signal bildet das Proton des Aldehyds, es erscheint als Duplett bei δ 9.71.

Im Spektrum findet sich nur ein Satz Signale für die olefinischen Protonen, daher liegt nur eines der beiden möglichen Stereoisomere vor. Da die Kopplungskonstante der olefinischen Protonen $^3J = 16.1$ Hz beträgt, kann davon ausgegangen werden, dass das *E*-konfigurierte Diastereomer vorliegt.¹³⁵ Dieser Befund ist bei allen Verbindungen **10** gegeben, bei denen als Edukt monosubstituierte Doppelbindungen eingesetzt wurden wie etwa Acrolein (**9a**) oder Methylvinylketon (**9b**). Interessanterweise findet sich im Spektrum der Verbindung **10n** (Abbildung 30) Signale für beide Stereoisomere.

**10n**Abbildung 30: Struktur der Verbindung **10n**.

Bei der Synthese dieser Verbindung lag bereits das Edukt **9d** als Mischung seiner Diastereomeren vor. Das Verhältnis von *E*- zu *Z*-Isomer ist allerdings bei Edukt und Produkt nicht identisch. Dies kann damit begründet werden, dass die Doppelbindung im Verlauf der Kupplung aufgebrochen und nach einer Rotation neu gebildet wird. Beim Edukt Crotonaldehyd (**9d**) lag ein Verhältnis *E/Z* 1:1 vor, während das Produkt **10n** als Mischung seiner Diastereomeren *E/Z* 2.2:1 vorlag. Diese Verteilung ist also nicht durch die Geometrie des Edukts gegeben, ebenso wenig wie durch den Katalysemechanismus (siehe dazu Kapitel 5.1.6), nach dem die Verteilung 1:1 sein sollte.

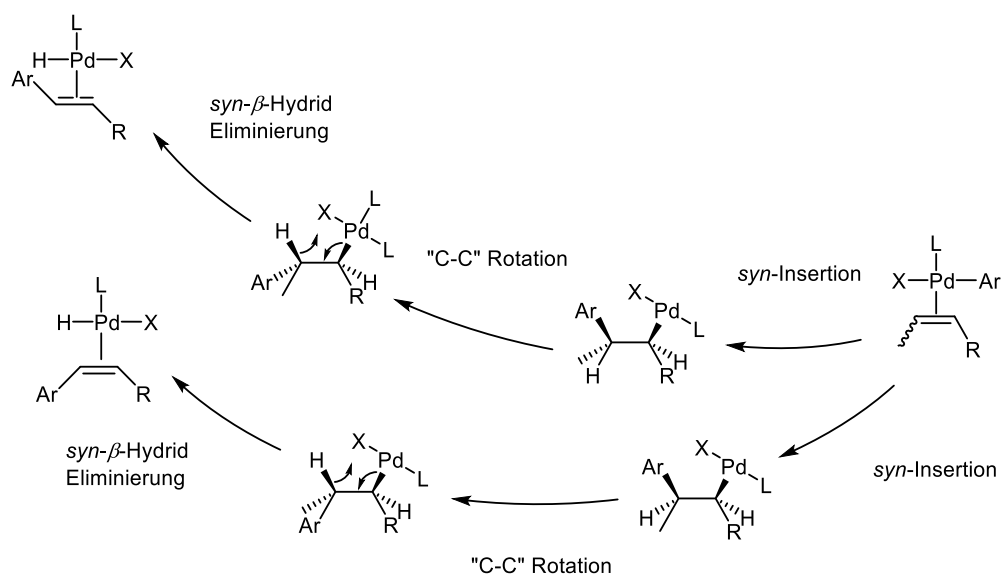
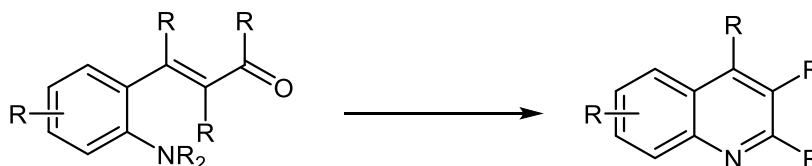


Abbildung 31: Mechanistische Betrachtung der Heck-Kupplung mit Crotonaldehyd.

Studien von *List et al.* haben gezeigt, dass sich ein thermodynamisches Gleichgewicht einstellt.²²⁶ So ergab sowohl das Produkt der Synthese als auch das einer Isomerisierung unterworfenen *E*-konfigurierten Verbindung **10n** das gleiche Verhältnis von *E*- zu *Z*-Isomer. Dies wird mit einer Re-Insertion des Palladiums in die Doppelbindung und der Natur der Verbindungsklasse spontan zu isomerisieren begründet.

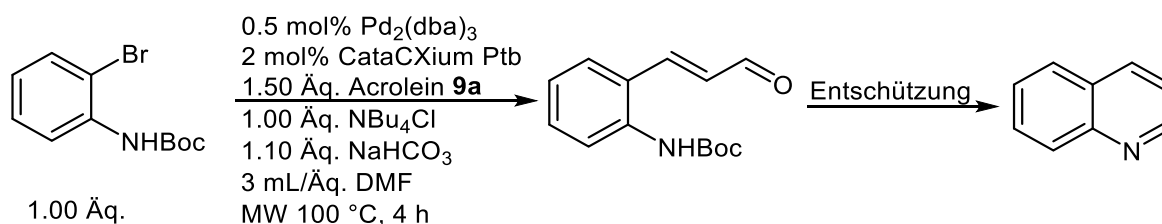
5.9.5 Chinolinsynthese ausgehend von Enalen und Enonen

Ausgehend von den synthetisierten Enonen und Enalen wurde der Zugang zu Chinolinderivaten untersucht (Schema 155). Großes synthetisches Potential hat hierbei der direkte, milde Zugang und der hohe Grad der möglichen Substitution.



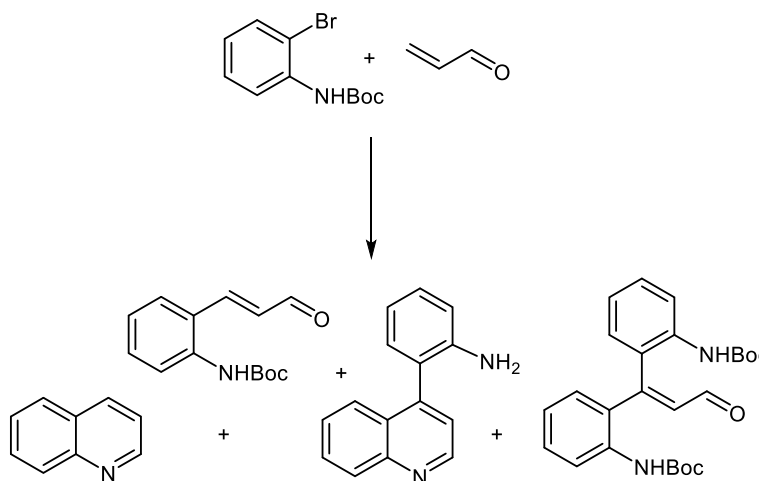
Schema 155: Schematische Darstellung der geplanten Chinolinsynthese.

Daher wurde untersucht, *N*-geschütztes 2-Bromanilin mit Acroleinen zu kuppeln und durch die Entfernung der Schutzgruppe in Chinoline zu überführen, wie in Schema 156 dargestellt ist.



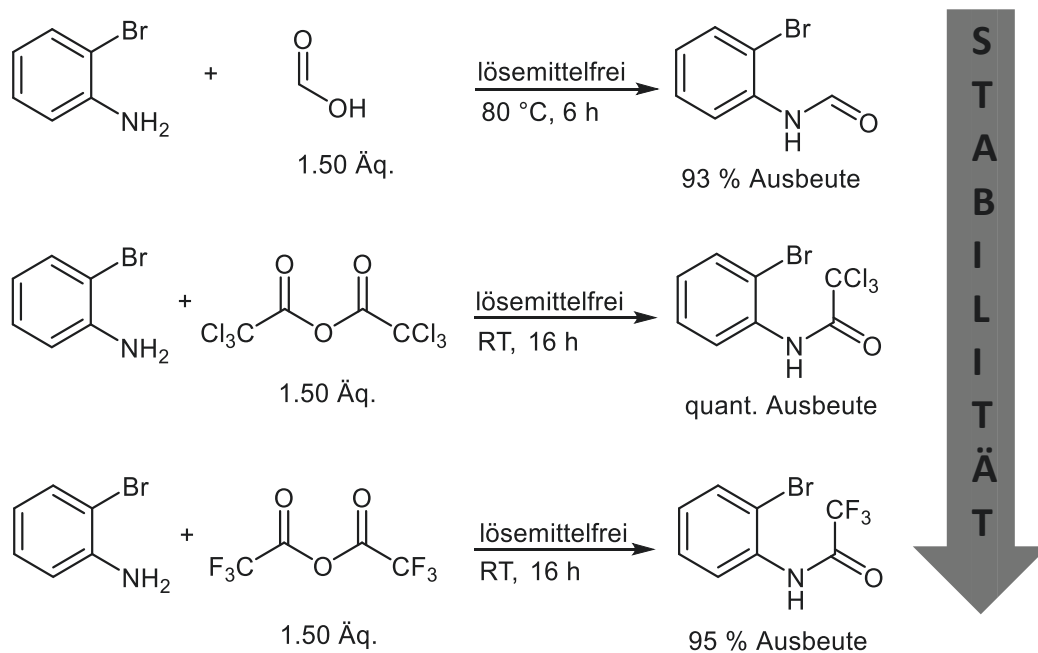
Schema 156: Heck-Cyclisierungs-Sequenz zum Chinolin durch Entschützung.

Zuerst wurden Versuche zur Kupplung von *N*-Boc 2-Bromanilin durchgeführt. Die Schutzgruppe erwies sich jedoch als zu labil, die dünnschichtchromatographische Analyse zeigt mehrere Produkte, welche sich im Massenspektrum zuordnen lassen (siehe Schema 157).



Schema 157: Produkte der Heck-Reaktion mit *N*-Boc 2-Bromanilin und Acrolein.

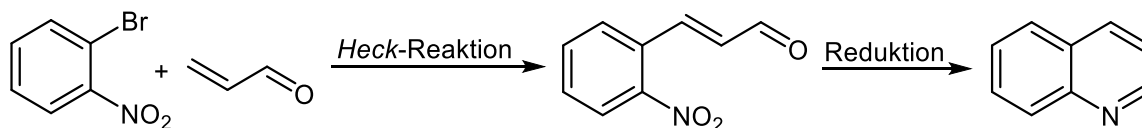
Interessanterweise finden sich das gekuppelte Anilin, das cyclisierte Chinolin, das Produkt der doppelten terminalen *Heck*-Kupplung und sein cyclisiertes Pendant in der Reaktionsmischung. Trotz der milden Bedingungen erwies sich die Boc-Schutzgruppe als zu labil für die Kupplung des geschützten Anilins. Daher wurde eine Reihe von Schutzgruppen unterschiedlicher Stabilität getestet. Die Anforderungen an die Schutzgruppe waren hierbei geringer sterischer Anspruch, hohe elektronenziehende Wirkung, ausreichende Stabilität und möglichst milde Entfernbarekeit. Die Synthesen sind in Schema 158 dargestellt.



Schema 158: Verschiedene Schutzgruppenstrategien.

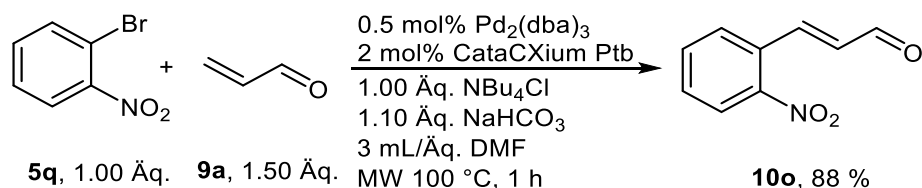
Dafür wurden Ameisensäure, Trichloressigsäureanhydrid und Trifluoressigsäureanhydrid mit 2-Bromanillin umgesetzt, die gewünschten geschützten Produkte konnten in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Die geschützten Bromaniline zeichnen sich durch eine unterschiedliche Stabilität ihrer Schutzgruppen aus, wobei das Formamid die stabilste ist, das Trichloressigsäureamid eine mittlere Stabilität aufweist und Trifluoressigsäureamid die labilste Schutzgruppe darstellt. Der Einsatz dieser Schutzgruppe in der *Heck*-Reaktion zeigte jedoch nur unbefriedigende Ergebnisse. So wurden in der *Heck*-Reaktion bei allen Schutzgruppentypen niedriger Umsatz, niedrige Ausbeuten, unerwünschte Abspaltungen der Schutzgruppe, Nebenprodukte und Produktmischungen beobachtet.

Eine alternative Strategie geht von 2-Brom-nitroanilin (**5q**) als Ausgangsmaterial aus. Dabei soll ebenfalls zuerst eine *Heck*-Kupplung mit Acrolein durchgeführt werden, der Ringschluss soll dann jedoch durch Reduktion der Nitrogruppe realisiert werden (Schema 159).



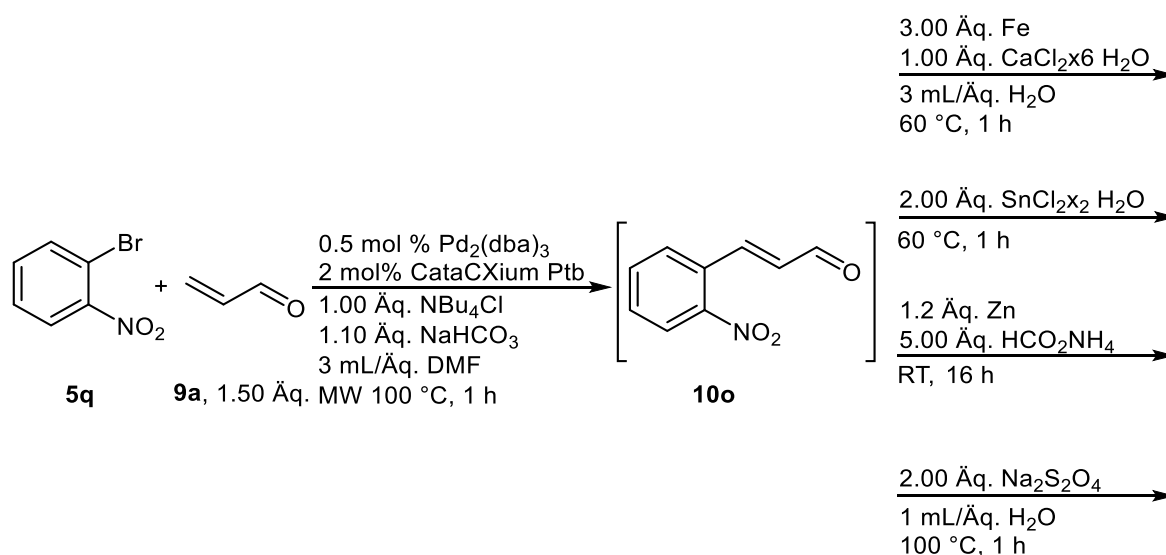
Schema 159: Heck-Cyclisierungssequenz zum Chinolin durch Reduktion der Nitrogruppe.

Die Kupplung dieses Substrats liefert bereits gute isolierte Ausbeuten (siehe Kapitel 5.9.3). So kann 2-Nitrozimtaldehyd in einer isolierten Ausbeute von 88 % erhalten werden (Schema 160)



Schema 160: Ausbeute der Zwischenstufe der Reduktiven Cyclisierung.

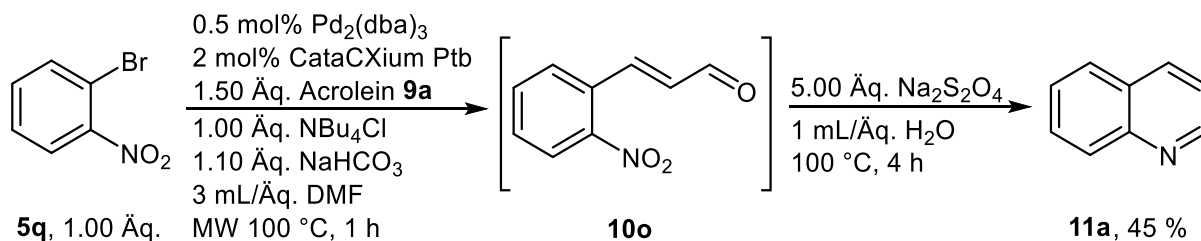
Das so erhaltene Zwischenprodukt sollte nun durch die Heck-Reaktion erzeugt werden und dann *in situ* durch Reduktion zum Chinolin umgesetzt werden. Die Ansprüche an die Reaktionsbedingungen waren hierbei die Vermeidung einer starken Base oder Säure (Nebenreaktionen), keine konkurrierenden Carbonyl/Olefinreduktion, die Vermeidung von harschen Reaktionsbedingungen und die Vermeidung von giftigen Reaktionskomponenten. Dazu wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht. Diese sind in Schema 161 dargestellt.



Schema 161: Verschiedene Reduktionsbedingungen.

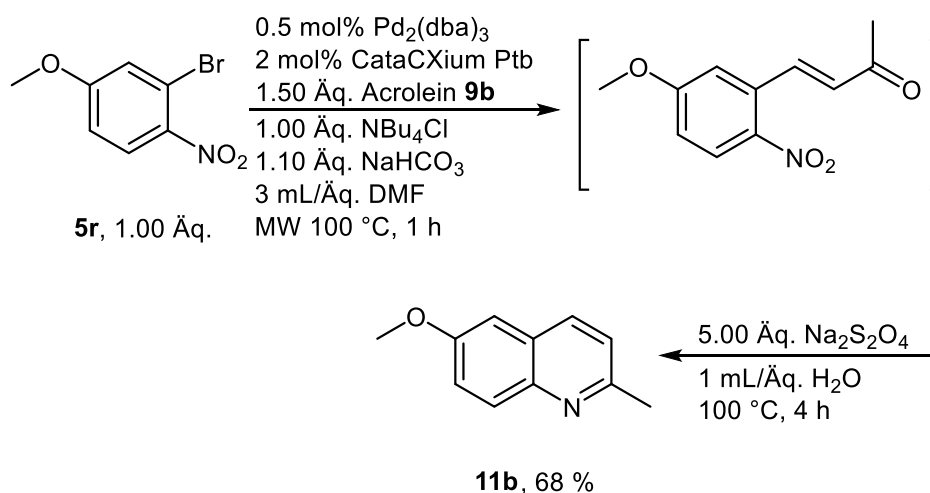
Bei den Reduktionen mit Übergangsmetallen wurden keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt, da der Umsatz jeweils unvollständig war und zu Produktgemischen führte. Die Reduktion des Intermediates mit Natriumdithionit hingegen führte zu einem glatten Umsatz

und einem einzelnen, definierten Produkt. Das gewünschte Chinolin konnte durch Gabe des Reduktionsmittels im Überschuss in 45 % Ausbeute isoliert werden (Schema 162). Jedoch waren Ausbeuteverluste durch das Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck nicht zu vermeiden.



Schema 162: Finale Bedingungen der Chinolinsynthese.

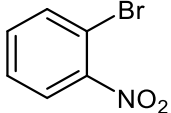
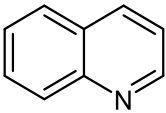
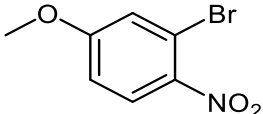
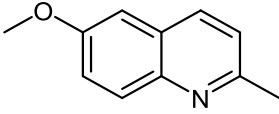
Durch Synthese eines substituierten Chinolinderivates mit entsprechend höherem Dampfdruck konnte dann gezeigt werden, dass gesteigerte Ausbeuten möglich sind (Schema 163).



Schema 163: Synthese eines substituierten Chinolinderivates.

Die Details der synthetisierten Chinoline **11** sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Synthetisierte Chinoline **11**.^a

Eintrag	Arylbromid 5	Acrolein 9	Chinolin 11	Ausbeute [%]
1	 5q	9a	 11a	45
2	 5r	9b	 11b	68

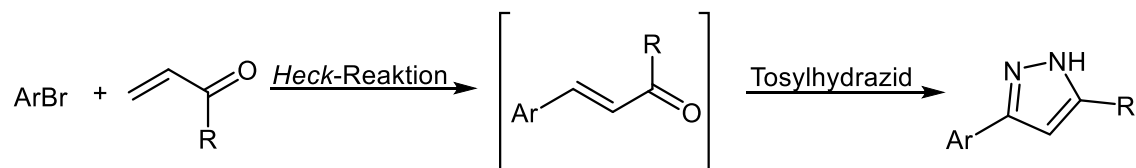
Standardparameter: siehe Schema 163.

^a isolierte Ausbeuten.

Die dargestellte Syntheseroute weist eine Reihe von günstigen Eigenschaften auf. Die Edukte, Nitrobrombenzole und Acroleine, sind industrielle Grundchemikalien und kosten oft weniger als 1 €/g. Das macht die Synthese hochattraktiv für die Anwendung in der Produktion von pharmakologisch wirksamen Chinolinderivaten. Vom synthetischen Standpunkt aus ist die Synthese elegant, da die elektronenziehende Wirkung der Nitrogruppe die *Heck*-Reaktion begünstigt. Durch den modularen Aufbau könnte mit dieser Syntheseroute eine Vielzahl von Derivaten einfach, günstig und schnell hergestellt und so eine hohe Diversität erzielt werden.

5.9.6 Pyrazolsynthese ausgehend von Enalen und Enonen

Ausgehend von den synthetisierten Enonen und Enalen wurde der Zugang zu Pyrazolderivaten untersucht. Hierzu sollte zuerst durch die ligandengestützte *Heck*-Reaktion (siehe Kapitel 5.6.3) ein substituiertes Enon oder Enal hergestellt werden, welches nach Beendigung der *Heck*-Reaktion mit Tosylhydrazin zum Pyrazol umgesetzt werden kann (Schema 164).

Schema 164: *Heck*-Cyclisierungs-Sequenz zum Pyrazol.

Der Einsatz von Tosylhydrazid (Abbildung 32) hat den Vorteil, dass durch die Eliminierung der mitgeführten Fluchtgruppe am Hydrazin der im Reaktionsverlauf gebildete Heterocyclus direkt aromatisiert.

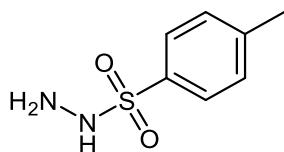
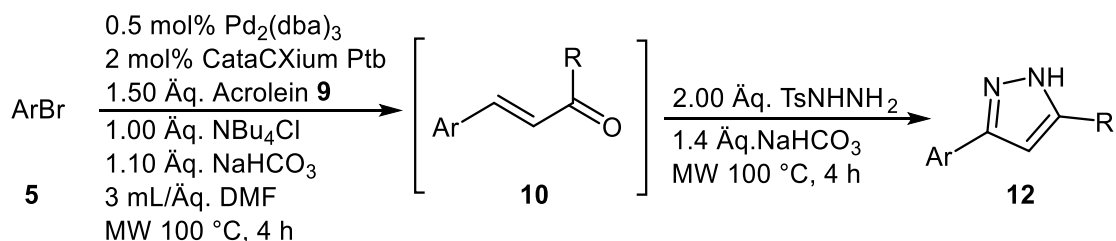


Abbildung 32: Strukturformel von Tosylhydrazid.

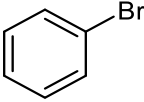
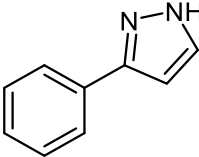
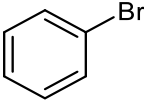
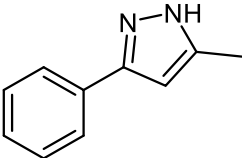
Die *Heck*-Reaktion wurde nach den optimierten Bedingungen (siehe Kapitel 5.9.2) durchgeführt. Danach wurde Tosylhydrazid zugegeben und 4 h lang bei 100 °C zur Reaktion gebracht.



Schema 165: Dreikomponentensynthese von Pyrazolen im Ein-Topf-Verfahren.

Mittels dieser Sequenz konnten nach Schema 165 zwei Beispielverbindungen dargestellt werden (Tabelle 32).

Tabelle 32: Synthetisierte Pyrazole **12**.^a

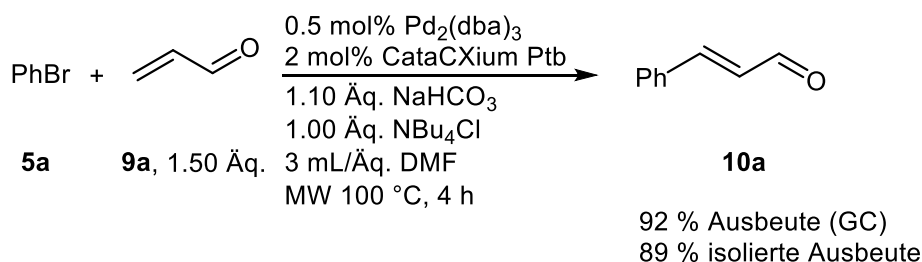
Eintrag	Arylbromid 5	Acrolein 9	Pyrazol 12	Ausbeute [%]
1	 5a	9a	 12a	60
2	 5a	9b	 12b	72

Standardparameter: siehe Schema 165.

^a isolierte Ausbeuten.

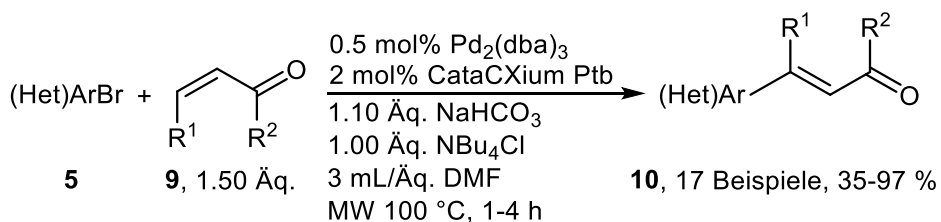
5.9.7 Abschließende Betrachtung der Synthese der Enale und Enone **10**, Chinoline **11** und Pyrazole **12**

Mit der entwickelten Variante der *Heck*-Reaktion mit Acroleinen wurde ein katalytisches System vorgestellt, das die effiziente Kupplung von Arylbromiden mit Acroleinen zulässt (Schema 166).



Schema 166: Optimierte Bedingungen für die *Heck*-Kupplung mit Acroleinen.

Diese Produktklasse konnte zwar schon zuvor auf ähnlichem Wege hergestellt werden, jedoch wurde noch kein System vorgestellt, das alle wünschenswerten Kriterien einer Katalyse erfüllt. Die in dieser Arbeit entwickelte Synthese ermöglicht den Einsatz von Arylbromiden, Heteroarylbromiden, ungeschützten Acroleinen und deren Derivaten und gewährleistet dabei vollständige Regio-, Stereo- und Chemoselektivität. Der Grad der Substitution am Acrolein kann durch die Eduktkonzentration kontrolliert werden, was den Zugang zu terminal mono- und disubstituierten Enonen und Enalen erlaubt. Die Reaktionszeiten sind dabei relativ kurz und die Reaktionsbedingungen vergleichsweise mild. Durch eine breite Variation an Beispielen wurde gezeigt, dass die Reaktion viele funktionelle Gruppen toleriert und auch schwierige Substrate problemlos in guten Ausbeuten gekuppelt werden. Einfache Substrate zeigen nahezu quantitative Ausbeuten. Substrate mit sehr hoher sterischer Hinderung zeigen niedrigere Ausbeuten (Schema 167).

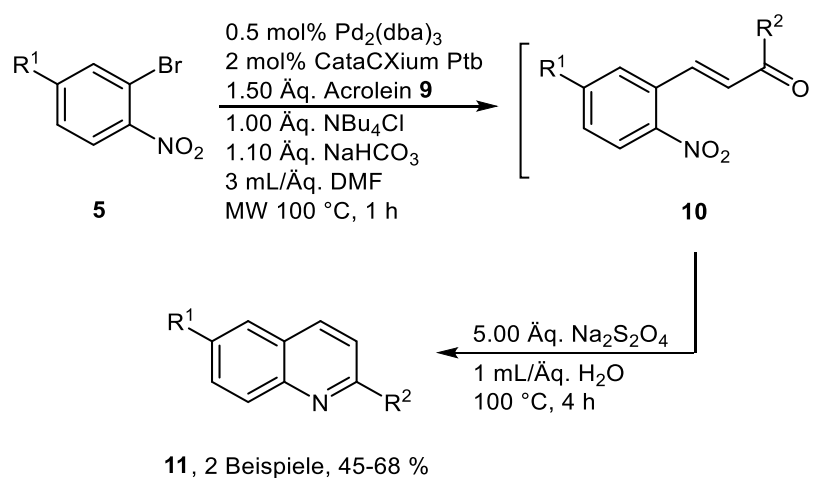


Schema 167: Synthese von Enonen und Enalen.

Das vorgestellte System vereinigt viele Vorteile und löst damit Probleme, mit denen ähnliche Synthesen behaftet sind. Daraus resultiert, dass der Syntheseweg eine hochattraktive Route zu der relevanten Stoffklasse der Enone darstellt.

Dies ist besonders interessant, da die so zugängliche Stoffklasse synthetisch extrem vielseitig ist und wertvolle Bausteine für komplexere Stoffklassen darstellt. Diese Vielseitigkeit ist in der Funktionalität der Enone und Enale begründet, welche sowohl eine Carbonylfunktion besitzen als auch einen *Michael*-Akzeptor darstellen.

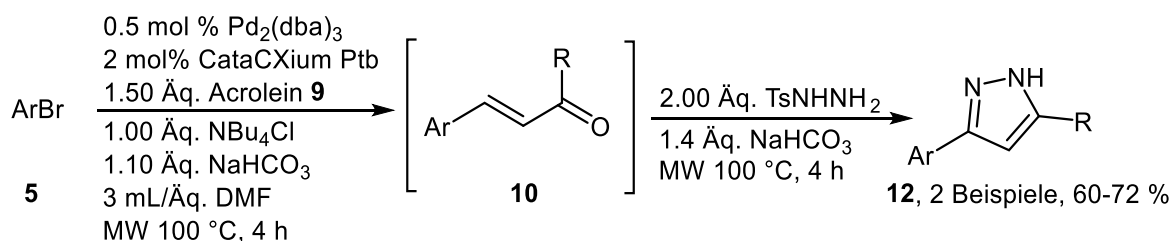
Basierend auf der *Heck*-Kupplung mit Acroleinen wurden nun Ein-Topf-Reaktionen konzipiert, die die Vorteile des eingangs beschriebenen Synthesekonzepts nutzen. Die Synthese der Chinoline **11** basiert auf der Kondensation der Carbonylgruppe mit dem aus dem *o*-Nitrozimtaldehyd **10** *in situ* reduzierten Amin (Schema 168).



Schema 168: Syntheseweg zum Chinolin.

Mittels dieser Sequenz konnten zwei Chinoline in mittlerer und guter Ausbeute synthetisiert werden. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um Substituenteneffekte zu untersuchen und die Ausbeute der Reaktion zu steigern.

Die Synthese der Pyrazole **12** basiert auf der Kondensation der Carbonylgruppe mit dem Tosylhydrazid und anschließender intramolekularer *Michael*-Addition (Schema 169).



Schema 169: Syntheseweg zum Pyrazol.

Auf diesem Syntheseweg wurden bislang zwei unterschiedlich substituierte Pyrazole in mittleren bis guten Ausbeuten hergestellt. Die Ausbeuten schwanken auf der Stufe der Cyclisierung, sodass an dieser Stelle die Versuchsbedingungen noch angepasst werden

können. Davon abgesehen stellt die gezeigte Pyrazolsynthese einen zügigen, modularen und eleganten Weg dar, um Zugang zur relevanten Klasse der Pyrazole zu erhalten.

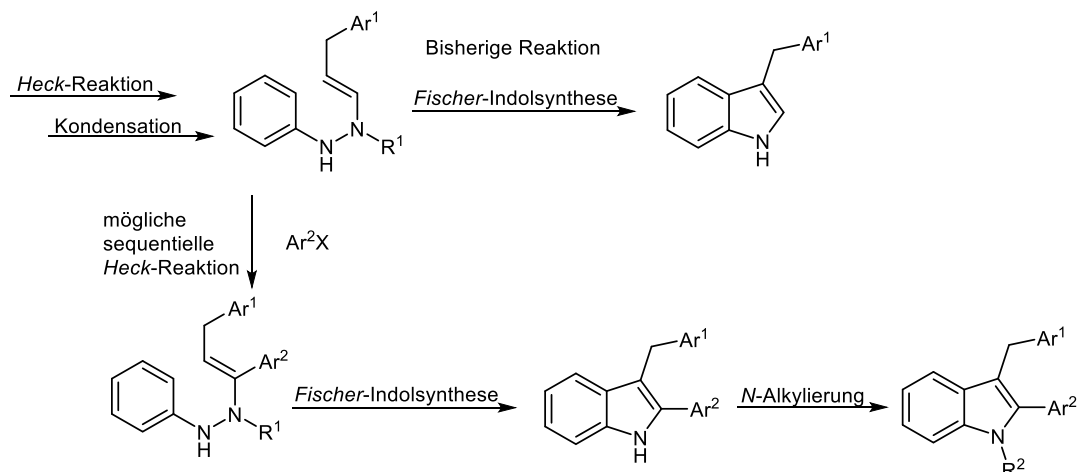
6 Schlussfolgerung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich aus grundsätzlich bekannten, aber synthetisch unpraktischen Reaktionen wie der Kupplung von Allylalkoholen oder Acroleinen hocheffiziente, schnelle und milde Basisreaktionen für die Bereitstellung von reaktiven Intermediaten formen lassen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass diese Basisreaktionen sich hervorragend dazu eignen, als Grundstein für die Konstruktion komplexerer Struktur motive im Ein-Topf-Verfahren zu dienen. Die Anschlussreaktionen konnten durchweg die gewünschten Zielstrukturen in mittleren bis sehr guten Ausbeuten liefern, wobei die Ausbeuten, auf die Anzahl der neu geknüpften Bindungen bezogen, jeweils hervorragend waren.

Bei der Konzeption dieser Ein-Topf Reaktionen wurde immer der Grundgedanke verfolgt, dass Multikomponentenreaktionen einfach, schnell und effizient sein sollen. Daher liegt der Gedanke nahe, erfolgreich etablierte Ein-Topf-Synthesen nochmals genauer zu untersuchen und zu prüfen, ob das volle Potential der verwendeten Komponenten ausgeschöpft ist. Katalysatoren könnten im Sinne einer sequentiellen Katalyse mehrfach genutzt oder Intermediate oder Zielstrukturen im selben Reaktionsgefäß weiter funktionalisiert werden. Dieser Gedanke wurde beispielsweise bereits bei der Synthese der Indole realisiert. Hier konnte nach erfolgreicher Cyclisierung des Indols das Stickstoffatom des Indols alkyliert werden (siehe Kapitel 5.8.8).

Die meisten Zielstrukturen dieser Arbeit haben gemeinsam, dass ihre Intermediate Doppelbindungen aufweisen, an denen der höchste Grad der Substitution noch nicht erreicht ist. Weiterhin liegt jeweils der Palladiumkatalysator vor, welcher eine zweite Kupplung katalysieren könnte. Daher bietet es sich an, sequentielle Kupplungen an Intermediaten der Reaktionen durchzuführen.

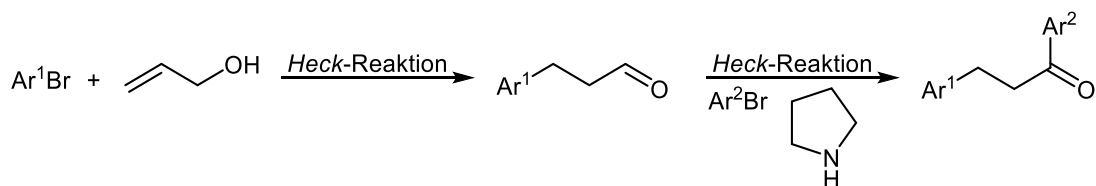
Im Falle der Indole **7** etwa ist das Intermediat ein Hydrazon, an dem weitere Palladiumkatalyse denkbar ist (Schema 170).



Schema 170: Mögliche sequentielle Katalyse am Hydrazon.

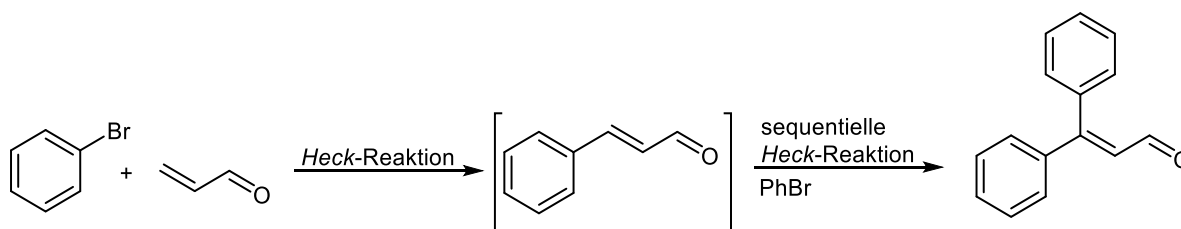
Schema 170 zeigt im oberen Teil der Abbildung den bisherigen Ablauf der *Heck-Fischer*-Sequenz. Im unteren Teil ist eine mögliche sequentielle Katalyse dargestellt, bei der durch Zugabe eines weiteren Arylbromids unter Nutzung des bereits vorliegenden Katalysators aus der ersten *Heck*-Reaktion eine weitere Kupplung an der Doppelbindung des Enamins möglich sein könnte. Dadurch könnte nach Alkylierung ein 1,2,3-trisubstituiertes Indol mit fünf neu geknüpften Bindungen generiert werden. Dies würde einen effizienten und eleganten Zugang zu hoch substituierten Indolen darstellen.

Ähnliche Arbeiten von *Mulholland et al.* zeigen, dass durch den Einsatz eines Amins die resultierende Doppelbindung des Enamins für die Palladiumkatalyse zur Verfügung steht.¹¹¹ Dabei konnte gezeigt werden, dass ein durch eine *Heck*-Reaktion gewonnenes 3-Arylpropanal durch Zugabe eines sekundären Amins und eines weiteren Arylhalogens sequentiell gekuppelt werden kann (Schema 172).



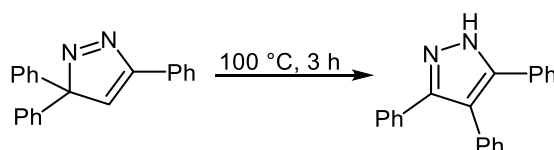
Schema 171: Sequentielle Kupplung von Allylalkoholen.

Im Falle der *Heck*-Kupplung der Acroleine konnte durch eigene Arbeiten bereits gezeigt werden, dass eine sequentielle beziehungsweise doppelte terminale Kupplung möglich ist (Schema 172).



Schema 172: Sequentielle Kupplung von Acroleinen.

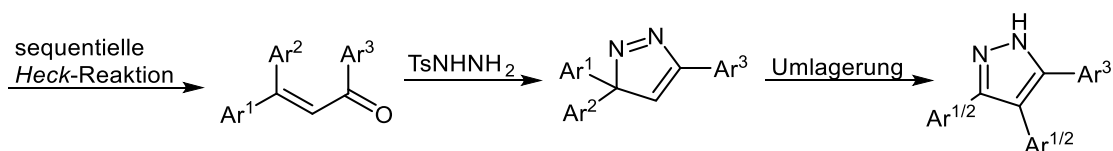
Zhan *et al.* konnten zeigen, dass sich 3*H*-Pyrazole im Sinne eines 1,5-Shifts umlagern, um Aromatizität zu erlangen (Schema 173).²²⁷



Schema 173: Wagner-Meerwein Umlagerung zum Pyrazol.

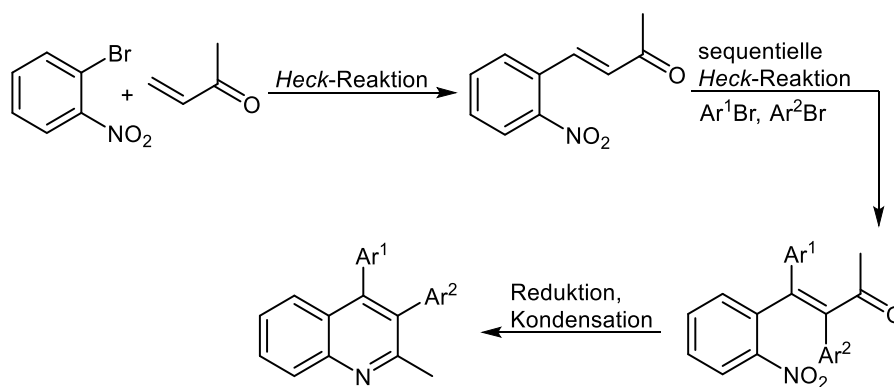
Dabei lagert der nichtaromatische Cyclus glatt und ohne Einsatz einer Base zum hochsubstituierten Pyrazol um.

Wendet man die in Schema 174 gezeigte Umlagerung auf die Pyrazolsynthese aus dem *Heck*-Produkt an, könnte nach doppelter *Heck*-Kupplung am Acrolein, Cyclokondensation zum Pyrazol und Umlagerung ein 2,3,4-trisubstituiertes Pyrazol zugänglich werden (Schema 174). Dabei wäre die Selektivität des umgelagerten Produktes von besonderem Interesse.



Schema 174: Mögliche sequentielle Pyrazolsynthese.

Im Falle der Chinolinsynthese ist ein ähnliches Vorgehen denkbar. Dabei könnte zuerst ein 2-Bromnitrobenzol mit einem Acroleinderivat gekuppelt werden. Eine sequentielle *Heck*-Reaktion könnte danach weitere Substituenten am Enon installieren. Nach Reduktion der Nitrogruppe kondensiert das Enon über das Amin zum entsprechenden Chinolin (Schema 175).



Schema 175: Mögliche sequentielle *Heck*-Kupplung zum Chinolin.

7 Experimenteller Teil

7.1 Angaben zu allgemeinen Versuchsbedingungen und Analytik

Sämtliche Reaktionen im *Schlenk*-Rohr wurden, sofern nicht anders angegeben, mittels *Schlenk*- und Kanülentechnik unter Argon- oder Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Für Reaktionsansätze wurden Lösungsmittel, die mithilfe einer Lösungsmitteltrocknungsanlage MB-SPS 800 der Firma MBraun (Garching) oder nach Standardvorschrift getrocknet wurden,²²⁸ verwendet.

Mikrowellenreaktionen wurden in dem Single Mode Mikrowellenreaktor „Discover Labmate“ der Firma CEM (Kamp-Lintfort) in einem dickwandigen 10 mL Mikrowellenrohr mit Schnappdeckel durchgeführt. Dabei wurde nicht unter Schutzgas gearbeitet, die Reaktionslösung wurde jedoch vor Verschluss mit Stickstoff überschichtet.

Alle kommerziell erhältlichen Chemikalien wurden von Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Fluka, Merck, Acros Organics oder ABCR bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die iodierten Pyrrole²²⁹ **1l** und **1m**, das iodierte Boc-Indol²³⁰ **1k** und das diiodierte Phenothiazin²³¹ **1p** wurden gemäß den publizierten Standardprotokollen hergestellt.

Die Liganden der CataCXium-Reihe wurden kommerziell bezogen, außer CataCXium PtB, CataCXium POMetB und CataCXium PlntB. Die Synthese wurde nach einer variierten Standardvorschrift¹¹³ durchgeführt: Die *N*-Phenylierung zum *N*-Phenylpyrrol erfolgte hierbei nach einer anderen Vorschrift,²³² die darauffolgende Substitution des *N*-Phenylpyrrols am Pyrrolring mit dem Phosphanrest wieder nach Standardvorschrift.¹¹³ Die Reinigung erfolgte durch sublimatorische Entfernung des nicht umgesetzten *N*-Phenylpyrrols am Kugelrohrföfen GKR 50 und anschließender säulenchromatographischer Reinigung und Umkristallisation.

1-Phenylallylalkohol wurde gemäß Standardvorschrift hergestellt.²³³

Phenylhydrazin wurde, falls eine rötliche Verfärbung festzustellen war, vor Verwendung im Kugelrohrföfen GKR 50 destilliert.

Die Base Dicyclohexylmethylamin bildet trotz Destillation und Aufbewahrung unter Schutzgas einen kristallinen Niederschlag, der die Katalyse stark inhibiert. Dieser Niederschlag kann durch Destillation alleine nicht entfernt werden. Daher wurde sie regelmäßig gegen H₂O ausgeschüttelt und im Anschluss am Kugelrohrföfen GKR 50 destilliert.

1-Phenethyl-1-phenylhydrazin wurde nach Standardvorschrift hergestellt.²³⁴

T3P wurde als 50%ige Lösung in verschiedenen Lösungsmitteln kommerziell bezogen und so eingesetzt.

Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte zum einen durch Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (Korngröße 0.004-0.063 mm) der Firma Merck Serono KGaA (Darmstadt), die Rohprodukte wurden vorher auf Celite 545 (Korngröße 0.02-0.1 mm) der Firma Merck Serono KGaA (Darmstadt) adsorbiert. Zum anderen wurden säulenchromatographische Trennungen auf dem Säulenchromatographieroboter SP4 der Firma Biotage (Uppsala, Schweden) auf sphärischen Kieselgelsäulen der Firma Interchim Typ Puriflash PF-50SIHP-JP/80G durchgeführt.

Destillationen kleiner Substanzmengen wurden am Glaskugelrohrföfen GKR 50 der Firma Büchi durchgeführt.

Die Ausbeuten der Optimierungsreihen wurden gaschromatographisch bestimmt. Dazu diente ein Gaschromatograph GC-2012 der Firma Shimadzu (Duisburg) unter Verwendung einer DB-5 Säule (siehe 8.1 Gaschromatographische Methoden).

Der Reaktionsfortschritt wurde durch Dünnschichtchromatographie qualitativ bei allen Reaktionen verfolgt. Verwendet wurden Aluminiumferti folien F₂₅₄ (Kieselgel 60) der Firma Merck Serono KGaA (Darmstadt). Zur Detektion wurde mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm bestrahlt und in wässriger Kaliumpermanganatlösung entwickelt. Als Eluent für die Säulenchromatographie und die Dünnschichtchromatographie wurden verschiedene Mischungen aus *n*-Hexan/Ethylacetat verwendet.

¹H-, ¹³C- und DEPT-135-NMR-Spektren wurden auf den Geräten *Bruker Avance III-600* sowie *Bruker Avance III-300* aufgenommen. Als Lösungsmittel diente CDCl₃. Als interner Standard wurde bei der Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren das Restprotonensignal der entsprechenden Lösungsmittel gelockt (CDCl₃: δ 7.26). Falls dies wegen überlagernder Signale nicht möglich war, wurde das Signal von zugesetztem Tetramethylsilan (δ 0.00) verwendet. Bei den ¹³C-Spektren wurde ebenfalls die Resonanz des Lösungsmittels als interner Standard gelockt (CDCl₃: δ 77.0). Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplet; q: Quartett, sext: Sextett, sept: Septett, dd: Dublett eines Dubletts, ddd: Dublett eines Dubletts eines Dubletts, dt: Dublett eines Triplets, dq: Dublett eines Quartetts, tdd: Triplet eines Dubletts eines Dubletts, m: Multiplett und br: breites Signal. Die Zuordnung der quartären Kohlenstoffkerne, Methin-, Methylen- und Methylgruppen wurde anhand von DEPT-135-Spektren vorgenommen. Bei der Beschreibung der ¹³C-NMR-Spektren wurden primäre Kohlenstoffkerne mit CH₃, sekundäre Kohlenstoffkerne mit CH₂, tertiäre Kohlenstoffkerne mit CH und quartäre Kohlenstoffkerne mit C_{quart} bezeichnet.

Die Massenspektren wurden auf folgenden Geräten gemessen:

El-Massenspektren: *Finnigan MAT 8200*; GC-Massenspektren: *Thermo Finnigan Trace DSQ*;
ESI-HR-Massenspektren: *UHR-QTOF maXis 4G Bruker Daltonics*.

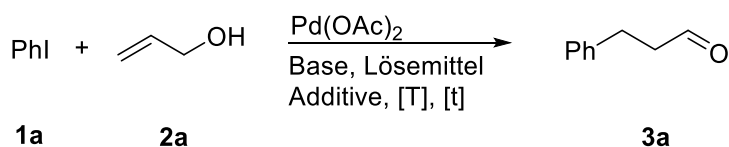
Die IR-Spektren wurden mit einem *Shimadzu IRAffinity-1* aufgenommen. Dabei wurden die erhaltenen Feststoffe und Öle als solche aufgetragen und vermessen. Die Intensitäten der Banden wurden als stark, mittel und schwach charakterisiert und sind mit s (stark), m (mittel) und w (schwach) abgekürzt.

Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit einem Aufbau bestehend aus einem *Reichert Thermovar* Schmelzpunktbestimmungsmikroskop, einem *PeakTech 6000A DC Power Supply* und einem digitalen Thermometer *D2400* der Firma *Norma* oder einem Büchi Melting Point B-540 bestimmt.

Die Elementaranalysen wurden mit einem *Perkin Elmer Series II Analyser 2400* (1) oder einem *Vario Micro Cube* (2) im Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

7.2 Optimierung der *Heck*-Reaktion mit Allylalkoholen

7.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Optimierung der mikrowellengestützten und konduktiven *Heck*-Reaktion des ligandenfreien Katalysatorsystems.



Im Falle von dielektrischem Energieeintrag wurden in einem dickwandigen Mikrowellengefäß (10 mL) in mit Argon entgastem Lösungsmittel 408 mg (2.00 mmol) Iodbenzol (**1a**), 174 mg (3.00 mmol) Allylalkohol **2a**, 0.02 mmol (4.5 mg) Palladiumacetat, 3-5 mmol Base und je nach Bedingung äquimolare Mengen (2.00 mmol) des Phasentransferkatalysators Tetrabutylammoniumchlorid oder Aliquat 336 zugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde und im Mikrowellenreaktor unter verschiedenen Bedingungen zur Reaktion gebracht. Wenn Wasser als Lösungsmittel verwendet wurde, wurde mehrfach mit Wasser/Ethylacetat extrahiert, die wässrige Phase erneut mit Ethylacetat gewaschen, die vereinigten organischen Phasen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Wenn Dimethylformamid als Lösungsmittel verwendet wurde, wurden 10 mL Ethylacetat zugegen, fünfmal mit Wasser extrahiert, die wässrige Phase erneut mit Ethylacetat gewaschen, die vereinigten organischen Phasen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Das eingeeengt Reaktionsgemisch wurde an Celite adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent *n*-Hexan/Ethylacetat).

Im Falle des konduktiven Energieeintrages wurden die Reaktionen analog zur Reaktion unter dielektrischem Energieeintrag im ausgeheizten Schlenkrohr durchgeführt und dabei im Ölbad gerührt. Anschließend wurde analog zur mikrowellengestützten *Heck*-Reaktion verfahren.

Die experimentellen Details der Optimierungsansätze sind in Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 33: Experimentelle Details zur Optimierung der *Heck*-Reaktion.

Eintrag	Base	Lösungs- mittel	Energieeintrag	Zeit	Ausbeute 3a [%]
1	415 mg (2.00 mmol) K ₂ CO ₃	4 mL H ₂ O	↑ 170 °C (MW)	10 min	Spuren
2 ^d	415 mg (2.00 mmol) K ₂ CO ₃	4 mL H ₂ O	↑ 170 °C (MW)	10 min	---
3 ^d	415 mg (2.00 mmol) K ₂ CO ₃	4 mL H ₂ O	↑ 80 °C (MW)	10 min	---
4	415 mg (2.00 mmol) K ₂ CO ₃	4 mL H ₂ O	↑ 80 °C (MW)	10 min	---
5	977 mg (3.00 mmol) Cs ₂ CO ₃	4 mL H ₂ O	↑ 80 °C (MW)	10 min	Spuren
6 ^b	415 mg (2.00 mmol) K ₂ CO ₃	4 mL H ₂ O	↑ 80 °C (MW)	10 min	Spuren
7	415 mg (2.00 mmol) K ₂ CO ₃	4 mL H ₂ O	100 W ^c (MW)	10 min	56 %
8	303 mg (3.00 mmol) NEt ₃	2 mL DMF	100 W ^c (MW)	10 min	Nicht isolierbar
9	415 mg (2.00 mmol) K ₂ CO ₃	2 mL DMF	80 W ^c (MW)	10 min	Umsatz beobachtet
10	337 mg (3.00 mmol) ^t BuOK	4 mL THF	100 W ^c (MW)	10 min	Spuren

7 Experimenteller Teil

Eintrag	Base	Lösungs- mittel	Energieeintrag	Zeit	Ausbeute 3a [%]
11	337 mg (3.00 mmol) <i>t</i> BuOK	4 mL MeOH	100 °C (MW)	40 min	Produkt- gemisch
12 ^f	337 mg (3.00 mmol) <i>t</i> BuOK	4 mL MeOH	100 W ^c (MW)	30 min	Produkt- gemisch
13 ^f	415 mg (2.00 mmol) K ₂ CO ₃	4 mL THF	80 W ^c (MW)	10 min	Spuren
14 ^{b,f}	415 mg (2.00 mmol) K ₂ CO ₃	4 mL THF	80 W ^c (MW)	30 min	Produkt- gemisch
15 ^{e,f}	420 mg (5.00 mmol) NaHCO ₃	6 mL THF	70 °C kond.	16 h	Spuren
16 ^g	420 mg (5.00 mmol) NaHCO ₃	10 mL DMF	30 °C kond.	22 h	78 %
17 ^g	210 mg (2.50 mmol) NaHCO ₃	3 mL DMF	70 W ^c MW	60 min	50 %
18 ^g	210 mg (2.50 mmol) NaHCO ₃	3 mL DMF	100 °C kond.	30 min	85 %
19 ^g	210 mg (2.50 mmol) NaHCO ₃	3 mL DMF	50 kond	6.5 h	93 %

^a Reaktionsbedingungen: 2 mmol Iodbenzol, 3 mmol Allylalkohol, 0.04 mmol Pd(OAc)₂.

^b Phasentransferkatalysator Aliquat 808 mg (2.00 mmol) zugegeben.

^c Mikrowellenleistung auf angegebener Leistung fixiert.

^d 2 mmol 3-Iodbenzoesäure statt Iodbenzol, 2 mmol zusätzliche Base.

^e 2 mmol Brombenzol statt Iodbenzol.

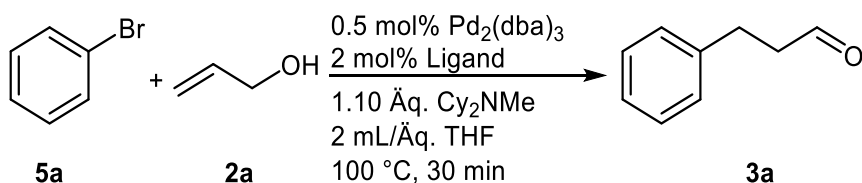
^f Phasentransferkatalysator *n*-Bu₄NBr 644 mg (2.00 mmol) zugegeben.

^g Phasentransferkatalysator *n*-Bu₄NCl 556 mg (2.00 mmol) zugegeben.

[†] Ramping auf angegebene Temperatur, danach angegebene Reaktionszeit.

MW: dielektrisches Heizen; kond.: konduktives Heizen.

7.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zum GC-gestützten Ligandenscreening.



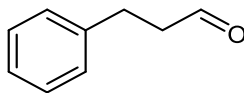
Für das Ligandenscreening wurden in einem sekurierten *Schlenk*-Rohr unter Stickstoffatmosphäre 4.58 mg (0.5 mol %) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und 2 mol % des entsprechenden Liganden vorgelegt. Danach wurden aus einer Stammlösung 158 mg Brombenzol (**5a**) (1.00 mmol), 65 mg Allylalkohol **2a** (1.10 mmol) und 215 mg (1.10 mmol) Cy_2NMe in 2.00 mL mit Stickstoff entgasem, trockenem Lösungsmittel zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei 100 °C im Ölbad 30 min lang zur Reaktion gebracht.

Im Falle des qualitativen Ligandenscreenings wurden die Reaktionen im ausgeheizten Schlenkrohr durchgeführt und dabei im Ölbad gerührt. Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 20 μL des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine sehr kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen. Anhand des Integrals des Edukts Brombenzol (**5a**) zum Integral des Produkts 3-Phenylpropanal (**3a**) wurde der Umsatz beurteilt.

Im Falle des quantitativen Ligandenscreenings wurden die Reaktionen im ausgeheizten Schlenkrohr durchgeführt und dabei im Ölbad gerührt. Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit dem Reaktionsgefäß 100 μL *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μL des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen. Anhand des Verhältnisses von Integral zu Standard wurde die Ausbeute mithilfe einer zuvor aufgenommenen Kalibriergerade bestimmt (siehe Kapitel 8.1).

7.2.3 Spektroskopische Daten

3-Phenylpropanal **3a**²⁹

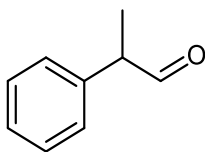


C₉H₁₀O

134.18

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften zur Optimierung der *Hack*-Reaktion erhielt man unterschiedliche Mengen 3-Phenylpropanal als gelbliches Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.66-2.74 (m, 2 H), 2.88 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.09-7.25 (m, 5 H), 9.74 (t, J = 1.4 Hz, 1 H).

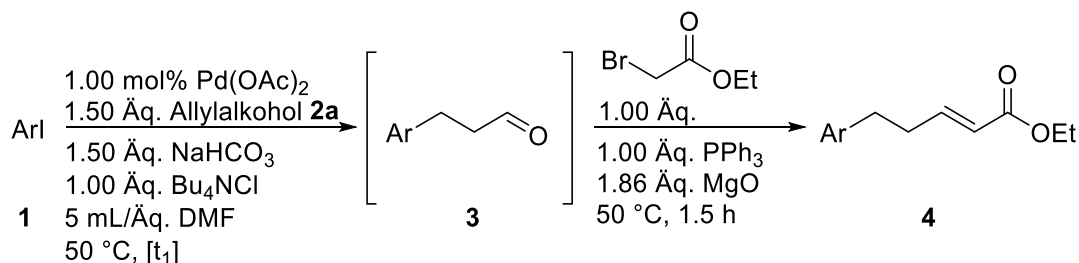
2-Phenylpropanal **3c**²³⁵ $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$

134.18

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften zur Optimierung der *Heck*-Reaktion erhielt man unterschiedliche Mengen 2-Phenylpropanal als gelbliches Öl.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.54 (m, 1 H), 7.10- 7.59 (m, 5 H), 9.69 (d, J = 1.4 Hz, 1 H).

7.3 Heck-Wittig-Sequenz

7.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten zur Synthese der Arylpent-2-enoate **4**

In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argonatmosphäre wurden 4.5 mg (2 mol%) Pd(OAc)₂, 210 mg NaHCO₃ (2.50 mmol), 278 mg *n*Bu₄NCl (1.00 mmol) und 3 mL mit Argon entgastes DMF vorgelegt. Danach wurden 87 mg Allylalkohol **2a** (1.50 mmol) und 1.00 mmol Aryliodid **1a-p** zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei 50 °C 6.5 h, oder bis das Edukt **1a-p** vollständig umgesetzt war ([t₁]) (DC-Kontrolle in *n*-Hexan/Ethylacetat, im Ölbad gerührt. Danach wurden 75 mg MgO (1.86 mmol), 262 mg PPh₃ (1.00 mmol) und 167 mg Bromessigsäureethylester (1.00 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1.5 h ([t₂]) lang bei 50 °C gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden 10 mL Ethylacetat zugegeben und dreimal mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Kochsalzlösung wurde hiernach erneut mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Celite adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent *n*-Hexan/Ethylacetat).

Die experimentellen Details zur Synthese der Verbindungen **3a-p** sind in Tabelle 34 aufgeführt.

Tabelle 34: Experimentelle Details der Synthese der Verbindungen **3a-p**.^a

Eintrag	Iodid 1	[t ₁]	Ausbeute 4	Eluent
1	204 mg	8 h	185 mg	HE/EE 50:1
	(1.00 mmol)		(0.91 mmol), 91 %	
	1a		4a	

Eintrag	Iodid 1	[t ₁]	Ausbeute 4	Eluent
2	220 mg (1.00 mmol) 1b	6.5 h	183 mg (0.84 mmol), 85 % 3b	HE/EE 20:1
3	218 mg (1.00 mmol) 1c	6.5 h	190 mg (0.87 mg), 87 % 3c	HE/EE 50:1
4 ^b	238 mg (1.00 mmol) 1d	8 h	208 mg (0.8 mmol), 80 % 3d	HE/EE 50:1
5	235 mg (1.00 mmol) 1e	7 h	199 mg (0.85 mmol), 85 % 3e	HE/EE 50:1
6	294 mg (1.00 mmol) 1f	6.5 h	259 mg (0.88 mmol), 88 % 3f	HE/EE 50:1
7	246 mg (1.00 mmol) 1g	8.5 h	235 mg (0.92 mmol), 95 % 3g	HE/EE 5:1
8	262 mg (1.00 mmol) 1h	8.5 h	228 mg (0.87 mmol), 87 % 3h	HE/EE 5:1
9 ^b	254 mg (1.00 mmol) 1i	8 h	225 mg (0.88 mmol), 88 % 3i	HE/EE 50:1

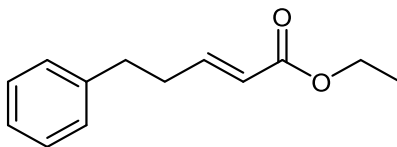
Eintrag	Iodid 1	[t ₁]	Ausbeute 4	Eluent
10	210 mg (1.00 mmol) 1j	24 h	133 mg (0.63 mmol), 63 % 3j	HE/EE 20:1
11 ^b	343 mg (1.00 mmol) 1k	11.5 h	268 mg (0.78 mmol), 78 % 3k	HE/EE 20:1
12	349 mg (1.00 mmol) 1l	24 h	221 mg (0.63 mmol), 63 % ¹ 3l	HE/EE 40:1
13 ^b	375 mg (1.00 mmol) 1m	8 h	258 mg (0.69 mmol), 69 % 3m	HE/EE 30:1
14	329 mg (1.00 mmol) 1n	7 h	287 mg (0.87 mmol), 87 % 3n	HE/EE 50:1
15	113 mg (0.5 mmol) 1o	6.5 h	114 mg (0.38 mmol) 75 % 3o	HE/EE 10:1
16	535 mg (1.00 mmol) 1p	9 h	436 mg (0.81 mmol), 81 % 3p	HE/EE 10:1

^a Verbindungen wurden von B. Sc. Adalbert Röhrich unter meiner Anleitung synthetisiert.

^b Wurde auf der Stufe der *Wittig*-Reaktion [t₂] über Nacht gerührt.

7.3.1 Spektroskopische Daten

Nachfolgend werden bei den jeweiligen Verbindungen zuerst die spektroskopischen Daten der *E*-konfigurierten Verbindung **4** angegeben, im Anschluss diejenigen der korrespondierenden *Z*, *E/Z* und *Z/Z*-konfigurierten Verbindung **4**, soweit zutreffend. Bei den Signalen der Nebenproduktisomere (α -aryliert) wurden die im NMR-Spektrum gefundenen Protonensignale entsprechend ihrer Häufigkeit im Molekül wiedergegeben.

Ethyl-5-phenylpent-2-enoat **4a**²³⁶

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$
204.27 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 185 mg (0.91 mmol), 91 % eines farblosen Öls. *E/Z* 7:1, β/α 13:1.

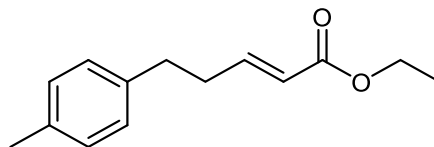
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): (*E*)-Isomer: δ = 1.29 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 2.49-2.57 (m, 2 H), 2.76-2.81 (m, 2 H), 4.19 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.85 (dt, 3J = 1.6, 15.7 Hz, 1 H), 7.01 (dt, 3J = 6.8, 15.7 Hz, 1 H), 7.17-7.23 (m, 3 H), 7.27-7.33 (m, 2 H); (*Z*)-Isomer: δ = 5.78 (dt, 3J = 1.7, 11.5 Hz, 1 H), 6.24 (dt, 3J = 7.5, 11.5 Hz, 1 H); α -aryliertes Isomer: 1.43 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 (CH_3), 33.9 (CH_2), 34.3 (CH_2), 60.2 (CH_2), 121.8 (CH), 126.1 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 140.9 (C_{quart}), 148.0 (CH), 166.6 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 204 ($[\text{M}]^+$, 3), 159 ($[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 12), 130 (25), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 100), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 2).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3026 (w), 2980 (w), 2934 (w), 2905 (w), 2858 (w), 1717 (s), 1653 (m), 1603 (w), 1497 (w), 1454 (w), 1391 (w), 1368 (w), 1314 (m), 1265 (m), 1227 (w), 1192 (m), 1179 (m), 1148 (m), 1109 (w), 1088 (w), 1036 (m), 974 (m), 935 (w), 907 (w), 853 (w), 808 (w), 748 (w), 692 (s).

EA $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (204.3 g/mol): C 76.44, H 7.90, Gef.: C 76.26, H 7.92.

Ethyl-5-(4-methylphenyl)pent-2-enoat **4b**²³⁷

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$
218.29 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 183 mg (0.84 mmol), 84 % eines farblosen Öls. *E/Z* 5:1, β/α 10:1.

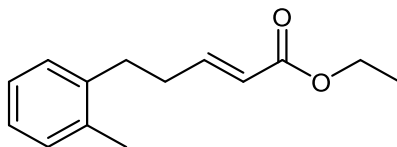
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): (*E*)-Isomer: δ = 1.28 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 2.45-2.53 (m, 2 H), 2.69-2.74 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 4.18 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.83 (dt, 3J = 1.6, 15.6 Hz, 1 H), 6.81-6.87 (m, 2 H), 6.99 (dt, 3J = 6.8, 15.7 Hz, 1 H), 7.07- 7.14 (m, 2 H); (*Z*)-Isomer: δ = 6.22 (dt, 3J = 7.4, 11.5 Hz, 1 H); α -aryliertes Isomer: 1.40 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 (CH_3), 33.4 (CH_2), 34.2 (CH_2), 55.2 (CH_3), 60.2 (CH_2), 113.9 (CH), 121.8 (CH), 129.2 (CH), 132.9 (C_{quart}), 148.1 (CH), 158.0 (C_{quart}), 166.6 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 218 ($[\text{M}]^+$, 4), 173 ($[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 8), 144 (12), 105 ($[\text{C}_8\text{H}_9]^+$, 100), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 5).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3948 (w), 3019 (w), 2980 (w), 2924 (w), 2859 (w), 1717 (s), 1653 (w), 1516 (w), 1447 (w), 1416 (w), 1391 (w), 1368 (w), 1342 (w), 1314 (w), 1265 (m), 1192 (m), 1177 (m), 1148 (m), 1113 (w), 1096 (w), 1072 (w), 1038 (w), 974 (m), 943 (w), 926 (w), 853 (w), 806 (m), 752 (w), 716 (w), 698 (w), 667 (w).

EA: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (218.3 g/mol): C 77.03, H 8.31, Gef.: C 77.03, H 8.19.

Ethyl-5-(2-methylphenyl)pent-2-enoat **4c**

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$
218.29 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 190 mg (0.87 mmol), 87 % eines farblosen Öls. *E/Z* 8:1, β/α 9:1.

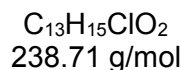
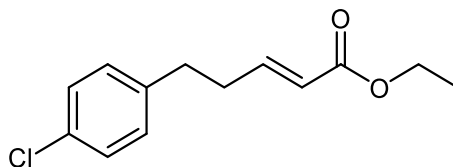
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): (*E*)-Isomer: δ = 1.30 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.44-2.52 (m, 2 H), 2.74-2.79 (m, 2 H), 4.18 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.88 (dt, 3J = 1.6, 15.6 Hz, 1 H), 7.04 (dt, 3J = 6.8, 15.6 Hz, 1 H), 7.11-7.18 (m, 4 H); (*Z*)-Isomer: δ = 6.25 (dt, 3J = 7.4, 11.5 Hz, 1 H); α -aryliertes Isomer: 1.41 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.3 (CH_3), 19.2 (CH_3), 31.7 (CH_2), 32.7 (CH_2), 60.2 (CH_2), 121.7 (CH), 126.1 (CH), 126.3 (CH), 128.6 (CH), 130.3 (CH), 135.8 (C_{quart}), 139.0 (C_{quart}), 148.2 (CH), 166.6 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 218 ($[\text{M}]^+$, 5), 173 ($[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 10), 130 (20), 105 ($[\text{C}_8\text{H}_9]^+$, 100), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 6).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3017 (w), 2980 (w), 2936 (w), 2905 (w), 2870 (w), 1717 (s), 1653 (m), 1493 (w), 1460 (w), 1447 (w), 1418 (w), 1391 (w), 1368 (w), 1342 (w), 1312 (m), 1265 (m), 1246 (w), 1180 (m), 1152 (m), 1113 (w), 1096 (w), 1070 (w), 1040 (m), 1005 (w), 974 (w), 943 (w), 926 (w), 854 (w), 822 (w), 799 (w), 779 (w), 743 (m), 725 (m).

EA: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (218.3 g/mol): C 77.03, H 8.31, Gef.: 76.93, H 8.19.

Ethyl-5-(4-chlorophenyl)pent-2-enoat **4d**²³⁸

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 208 mg (0.80 mmol), 80 % eines farblosen Öls. *E/Z* 7:1, β/α 14:1.

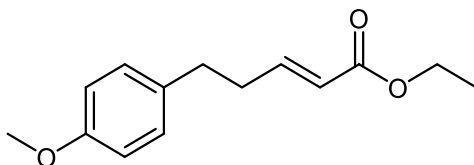
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): (*E*)-Isomer: δ = 1.28 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 2.45-2.53 (m, 2 H), 2.72-2.77 (m, 2 H), 4.18 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.82 (dt, 3J = 1.6, 15.6 Hz, 1 H), 6.96 (dt, J^3 = 6.8, 15.7 Hz, 1 H), 7.07- 7.15 (m, 2 H), 7.23-7.27 (m, 2 H); (*Z*)-Isomer: δ = 4.12 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 6.19 (dt, 3J = 7.5, 11.5 Hz, 1 H); α -aryliertes Isomer: 1.10 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (CH₃), 30.2 (CH₂), 34.4 (CH₂), 69.9 (CH₂), 120.6 (CH), 128.4 (CH), 129.8 (CH), 131.7 (C_{quart}), 139.6 (C_{quart}), 148.4 (CH), 166.2 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 240 ([M ³⁷Cl]⁺, 1), 238 ([M]⁺, 4), 193 ([M – C₂H₅O]⁺, 8), ([M – C₂H₅O ³⁷Cl]⁺, 4), 125 ([C₈H₉]⁺, 100), 127 ([C₈H₉ ³⁷Cl]⁺, 34).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2978 (w), 2932 (w), 2909 (w), 2859 (w), 1717 (s), 1655 (m), 1587 (w), 1503 (s), 1492 (s), 1462 (s), 1443 (m), 1406 (w), 1389 (w), 1368 (w), 1312 (w), 1298 (w), 1265 (m), 1236 (s), 1179 (m), 1150 (m), 1092 (m), 1036 (m), 1015 (m), 974 (w), 928 (w), 826 (m), 807 (m), 779 (w), 743 (w), 714 (w), 658 (w), 629 (w).

EA: C₁₃H₁₅ClO₂ (238.7 g/mol): C 65.41, H 6.33, Gef.: C 65.28, H 6.49.

Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)pent-2-enoat **4e**²³⁷

$C_{14}H_{18}O_3$
234.30 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 199 mg (0.85 mmol), 85 % eines farblosen Öls. *E/Z* 7:1, β/α 12:1.

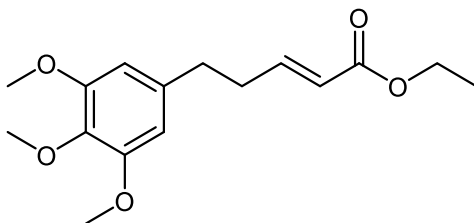
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): (*E*)-Isomer: δ = 1.29 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.46-2.54 (m, 2 H), 2.71-2.77 (m, 2 H), 4.19 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.85 (dt, 3J = 1.6, 15.6 Hz, 1 H), 7.00 (dt, 3J = 6.8, 15.7 Hz, 1 H), 7.06-7.15 (m, 4 H); (*Z*)-Isomer: δ = 5.77 (dt, 3J = 1.7, 11.5 Hz, 1 H), 6.23 (dt, 3J = 7.4, 11.5 Hz, 1 H); α -aryliertes Isomer: 1.41 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (CH₃), 21.0 (CH₃), 33.9 (CH₂), 34.0 (CH₂), 60.2 (CH₂), 121.7 (CH), 128.2 (CH), 129.1 (CH), 135.6 (C_{quart}), 137.7 (C_{quart}), 148.2 (CH), 166.6 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 234 ([M]⁺, 8), 189 ([M – C₂H₅O]⁺, 4), 121 ([C₈H₉O]⁺, 100), 105 (10), 77 ([C₆H₅]⁺, 6).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3032 (w), 2980 (w), 2953 (w), 2934 (w), 2907 (w), 2835 (w), 1717 (m), 1653 (w), 1612 (w), 1584 (w), 1510 (m), 1464 (m), 1443 (w), 1420 (w), 1391 (w), 1368 (w), 1314 (m), 1300 (m), 1242 (s), 1177 (m), 1150 (m), 1109 (w), 1096 (w), 1070 (w), 1034 (m), 974 (m), 824 (m), 808 (m), 745 (w), 716 (w), 896 (w).

EA: C₁₄H₁₈O₃ (234.3 g/mol): C 71.77, H 7.74, Gef.: C 71.53, H 7.66.

Ethyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pent-2-enoat **4f**

$C_{16}H_{22}O_5$
294.35 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 259 mg (0.88 mmol), 88 % eines gelben Öls. *E/Z* 8:1, β/α 15:1.

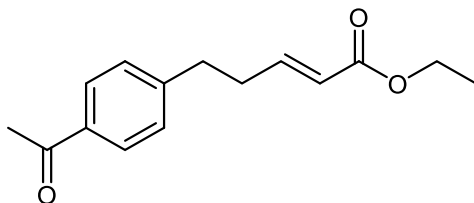
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): (*E*)-Isomer: δ = 1.28 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 2.47-2.54 (m, 2 H), 2.69-2.74 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 6 H), 4.18 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.85 (dt, 3J = 1.6, 15.7 Hz, 1 H), 6.38 (s, 2 H), 6.99 (dt, 3J = 15.6 Hz, 6.8 Hz, 1 H); (*Z*)-Isomer: δ = 4.11 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.78 (dt, 3J = 1.6, 11.5 Hz, 1 H), 6.22 (dt, 3J = 7.4, 11.5 Hz, 1 H); α -aryliertes Isomer: 1.41 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (CH_3), 33.9 (CH_2), 34.8 (CH_2), 56.0 (CH_3), 60.2 (CH_2), 60.8 (CH_3), 105.2 (CH), 121.9 (CH), 136.3 (C_{quart}), 136.5 (C_{quart}), 147.84 (CH), 153.1 (C_{quart}), 166.5 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 295 ($[M - ^{17}O]^+$, 3), 294 ($[M]^+$, 16), 195 ($[M - C_6H_9O_2]^+$, 14), 182 ($[M - C_7H_{11}^{17}O_2]^+$, 11), 181 ($[M - C_7H_{11}O_2]^+$, 100), 91 (14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2978 (w), 2938 (w), 2907 (w), 2837 (w), 1715 (m), 1651 (w), 1589 (m), 1508 (m), 1456 (m), 1419 (m), 1393 (w), 1368 (w), 1329 (w), 1315 (w), 1265 (w), 1236 (m), 1182 (m), 1152 (m), 1123 (s), 1037 (m), 1009 (m), 972 (m), 924 (w), 907 (w), 852 (w), 824 (w), 777 (w), 714 (w), 665 (w).

EA: $C_{16}H_{22}O_5$ (394.4 g/mol): C 65.29, H 7.53, Gef.: C 65.13, H 7.58.

Ethyl-5-(4-acetylphenyl)pent-2-enoat **4g**

$C_{15}H_{18}O_3$
246.31 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 235 mg (0.95 mmol), 95 % eines braunen Öls. *E/Z* 7:1, β/α 19:1.

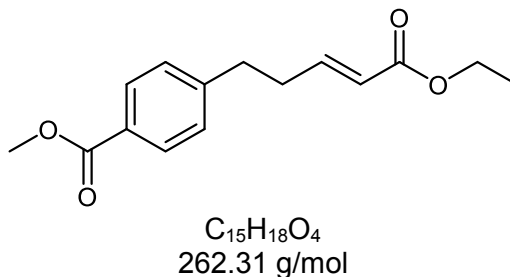
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = (*E*)-Isomer: δ = 1.27 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 2.50-2.60 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.81-2.86 (m, 2 H), 4.18 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.83 (dt, 3J = 1.6, 15.7 Hz, 1 H), 6.96 (dt, 3J = 6.8, 15.6 Hz, 1 H), 7.25-7.28 (m, 2 H), 7.87-7.91 (m, 2 H), (*Z*)-Isomer: δ = 6.19 (dt, 3J = 7.4, 11.5 Hz, 1 H); α -aryliertes Isomer: 1.43 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (CH_3), 26.5 (CH_3), 33.3 (CH_2), 34.2 (CH_2), 60.2 (CH_2), 122.2 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 135.3 (C_{quart}), 146.4 (C_{quart}), 147.2 (CH), 166.4 (C_{quart}), 197.7 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 247 ($[M^{17}O]^+$, 1), 246 ($[M]^+$, 10), 200 (10), 173 (10), 159 (14), 158 (10), 133 ($[M - C_6H_9O_2]^+$, 38), 130 (24), 129 (12), 105 (21), 91 (100).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2980 (w), 2934 (w), 2870 (w), 1714 (m), 1680 (m), 1653 (m), 1607 (m), 1570 (w), 1445 (w), 1429 (w), 1412 (w), 1391 (w), 1358 (m), 1314 (w), 1304 (w), 1265 (s), 1180 (m), 1150 (m), 1115 (w), 1096 (w), 2074 (w), 1036 (m), 1016 (w), 974 (w), 957 (w), 932 (w), 847 (w), 818 (w), 737 (w), 712 (w), 702 (w), 685 (w), 665 (w).

EA: $C_{15}H_{18}O_3$ (246.3 g/mol): C 73.15, H 7.37, Gef.: C 72.95, H 7.28.

Methyl-4-(5-ethoxy-5-oxopent-3-en-1-yl)benzoat **4h**

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 228 mg (0.87 mmol), 87 % eines gelben Öls. *E/Z* 7:1, β/α 16:1.

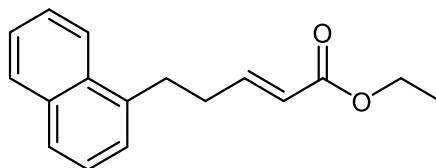
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): (*E*)-Isomer: δ = 1.27 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 2.49-2.57 (m, 2 H), 2.80-2.85 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.17 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.82 (dt, 3J = 1.6, 15.6 Hz, 1 H), 6.96 (dt, 3J = 6.8, 15.6 Hz, 1 H), 7.23-7.25 (m, 2 H), 7.95-7.98 (m, 2 H), (*Z*)-Isomer: δ = 6.20 (dt, 3J = 7.4, 11.5 Hz, 1 H); α -aryliertes Isomer: 1.44 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 (CH_3), 33.4 (CH_2), 34.3 (CH_2), 52.0 (CH_3), 60.2 (CH_2), 122.2 (CH), 128.2 (C_{quart}), 128.4 (CH), 129.8 (CH), 146.1 (C_{quart}), 147.3 (CH), 166.4 (C_{quart}), 167.0 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 262 ($[\text{M}]^+$, 4), 231 ($[\text{M} - \text{CH}_3\text{O}]^+$, 10), 230 (14), 218 (10), 216 (11), 188 (16), 163 (20), 150 ($[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_9^{17}\text{O}_2]^+$, 10), 149 ($[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 100), 129 (11), 121 (21).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3032 (w), 2982 (w), 2951 (w), 2905 (w), 1715 (s), 1655 (w), 1611 (w), 1510 (w), 1435 (m), 1416 (w), 1391 (w), 1368 (w), 1312 (m), 1275 (s), 1179 (m), 1150 (m), 1103 (m), 1074 (w), 1038 (m), 1020 (m), 972 (w), 932 (w), 856 (w), 812 (w), 764 (m), 704 (m), 637 (w).

EA: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4$ (262.3 g/mol): C 68.68, H 6.92, Gef.: C 70.51, H 7.37.

Ethyl-5-(2-naphthyl)pent-2-enoat **4i**

$C_{17}H_{18}O_2$
254.31 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 225 mg (0.88 mmol), 88 % eines farblosen Öls. *E/Z* 7:1, β/α n.b.

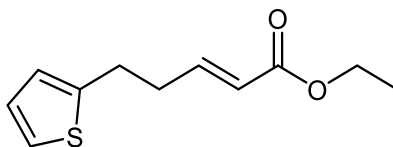
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): (*E*)-Isomer: δ = 1.30 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 2.62-2.71 (m, 2 H), 3.21-3.27 (m, 2 H), 4.19 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.91 (dt, 3J = 1.6, 15.7 Hz, 1 H), 7.10 (dt, 3J = 6.8, 15.6 Hz, 1 H), 7.32-7.56 (m, 4 H), 7.74 (m, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 8.00 (m, 1 H); (*Z*)-Isomer: δ = 5.81 (dt, 3J = 1.6, 11.5 Hz, 1 H), 6.32 (dt, 3J = 7.3, 11.4 Hz, 1 H); α -aryliertes Isomer: 1.41 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.3 (CH_3), 31.4 (CH_2), 33.1 (CH_2), 60.2 (CH_2), 122.8 (CH), 123.4 (CH), 125.5 (2 CH), 125.9 (CH), 126.0 (CH), 127.0 (CH), 128.9 (CH), 131.6 (C_{quart}), 133.9 (C_{quart}), 136.8 (C_{quart}), 148.1 (CH), 166.6 (C_{quart})

EI-MS (m/z (%)): 255 ($[M-^{13}C]^+$, 1), 254 ($[M]^+$, 10), 209 ($[M - C_2H_5O]^+$, 3), 155 ($[M - C_5H_7O_2]^+$, 25), 141 ($[M - C_6H_9O_2]^+$, 100), 142 ($[M - C_6H_9O_2-^{13}C]^+$, 14), 130 (12), 105 (10), 115 (14), 91 (50).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3048 (w), 2980 (w), 2938 (w), 2902 (w), 2872 (w), 1713 (s), 1651 (w), 1597 (w), 1510 (w), 1462 (w), 1445 (w), 1395 (w), 1365 (w), 1315 (*E*); 1265 (m), 1242 (w), 1180 (m), 1165 (m), 1148 (m), 1113 (w), 1088 (w), 1040 (m), 972 (m), 930 (w), 907 (w), 860 (w), 824 (w), 797 (s), 777 (s), 733 (w), 700 (w), 667 (w), 644 (w).

EA: $C_{17}H_{18}O_2$ (254.3 g/mol): C 80.28, H 7.13, Gef.: C 80.08, H 7.21.

Ethyl-5-(thiophen-2-yl)pent-2-enoat **4j**

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$
210.29 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 133 mg (0.63 mmol), 63 % eines farblosen Öls. *E/Z* 7:1, β/α 20:1.

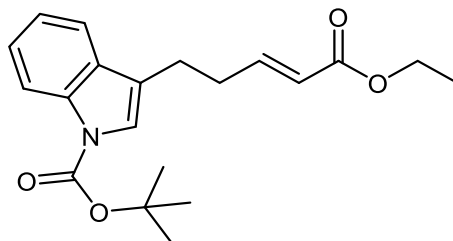
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): (*E*)-Isomer: δ = 1.28 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H), 2.53-2.60 (m, 2 H), 2.97-3.02 (2 H), 4.18 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.87 (dt, 3J = 1.6, 15.7 Hz, 1 H), 6.81 (m, 1 H), 6.92 (m, 1 H), 7.00 (dt, 3J = 6.8, 15.7 Hz, 1 H), 7.13 (m, 1 H), (*Z*)-Isomer: δ = 5.81 (dt, 3J = 1.6, 11.5 Hz, 1 H), 6.24 (dt, 3J = 7.2, 11.5 Hz, 1 H); α -aryliertes Isomer: 1.51 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 (CH_3), 28.4 (CH_2), 34.0 (CH_2), 60.2 (CH_2), 122.3 (CH), 123.4 (CH), 124.5 (CH), 126.8 (CH), 143.4 (C_{quart}), 147.2 (CH), 166.4 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 210 ($[\text{M}]^+$, 6), 165 ($[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 8), 136 (10), 97 ($[\text{C}_5\text{H}_5\text{S}]^+$, 100).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3107 (w), 3071 (w), 2980 (w), 2934 (w), 2907 (w), 2853 (w), 1715 (s), 1653 (m), 1620 (w), 1535 (w), 1441 (w), 1418 (w), 1391 (w), 1368 (w), 1342 (w), 1315 (m), 1265 (m), 1196 (m), 1167 (m), 1132 (w), 1095 (w), 1082 (w), 1070 (w), 1040 (m), 974 (w), 926 (w), 851 (m), 824 (w), 789 (w), 692 (s).

EA: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ (210.3 g/mol): C 62.83, H 6.71, Gef.: C 62.63, H 6.98.

Ethyl-5-(1-boc-1*H*-indol-3-yl)pent-2-enoat **4k**

$C_{20}H_{25}NO_4$
343.42 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 268 mg (0.78 mmol), 78 % eines gelben Öls. *E/Z* 6:1, β/α 6:1.

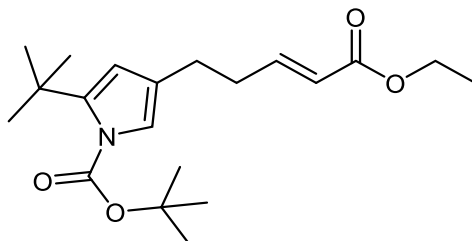
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): (*E*)-Isomer: δ = 1.29 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H), 1.67 (s, 9 H), 2.59-2.66 (m, 2 H), 2.83-2.88 (m, 2 H), 4.20 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.90 (dt, 3J = 1.6, 15.6 Hz, 1 H), 7.05 (dt, 3J = 6.8, 15.7 Hz, 1 H), 7.21-7.40 (m, 3 H), 7.50 (m, 1 H), 8.13 (m, 1 H); (*Z*)-Isomer: δ = 6.29 (dt, 3J = 7.3, 11.5, 1 H); α -aryliertes Isomer: 1.53 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.3 (CH_3), 23.6 (CH_2), 28.2 (CH_3), 31.7 (CH_2), 60.2 (CH_2), 83.5 (C_{quart}), 115.3 (CH), 118.8 (CH), 119.6 (C_{quart}), 122.0 (CH), 122.4 (CH), 122.5 (CH), 124.4 (CH), 130.6 (C_{quart}), 148.0 (CH), 149.8 (C_{quart}), 151.3 (C_{quart}), 166.5 (CH).

EI-MS (m/z (%)): 344 ($[M^{15}N]^+$, 1), 343 ($[M]^+$, 6), 131 (10), 130 (100), 57 ($[C(CH_3)]^+$, 26).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3051 (w), 2978 (w), 2934 (w), 2907 (w), 2857 (w), 1719 (s), 1653 (w), 1608 (w), 1570 (w), 1476 (w), 1452 (m), 1423 (w), 1368 (m), 1339 (m), 1308 (m), 1300 (m), 1254 (m), 1225 (m), 1153 (s), 1088 (m), 1040 (m), 1016 (w), 974 (w), 935 (w), 856 (w), 835 (w), 810 (w), 766 (m), 745 (m), 712 (w), 640 (w).

EA: $C_{20}H_{25}NO_4$ (343.4 g/mol): C 69.95, H 7.34, N 4.08, Gef.: C 69.88, H 7.44, N 4.02.

Ethyl-5-(5-(*tert*-butyl)-1-boc-1*H*-pyrrol-3-yl)pent-2-enoat **4I**

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4$
349.47 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 221 mg (0.63 mmol), 63 % eines farblosen Öls. *E/Z* 10:1, β/α n.b.

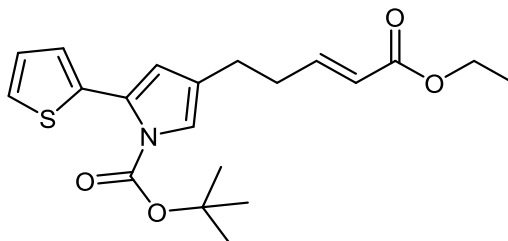
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = (*E*)-Isomer: δ = 1.28 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 1.58 (s, 9 H), 2.40-2.55 (m, 4 H), 4.19 (q, 3J = 7.1, 2 H), 5.85 (dt, 3J = 1.5, 15.7 Hz, 1 H), 5.92 (m, 1 H), 6.96-7.05 (m, 2 H); (*Z*)-Isomer: δ = 8.24 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H); (*Z*)-Isomer: δ = 1.28 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 2.47-2.52 (m, 2 H), 2.86-2.94 (m, 2 H), 4.15 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.77 (dt, 3J = 1.7, 11.5 Hz, 1 H), 6.24 (dt, 3J = 7.3, 11.5 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.3 (CH_3), 25.4 (CH_2), 28.0 (CH_3), 29.9 (CH_3), 32.7 (CH_2), 33.2 (C_{quart}), 60.2 (CH_2), 82.8 (C_{quart}), 111.3 (CH), 119.8 (CH), 121.6 (CH), 122.8 (C_{quart}), 145.2 (C_{quart}), 148.6 (CH), 149.2 (C_{quart}), 166.7 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 350 ($[\text{M } ^{15}\text{N}]^+$, 1), 349 ($[\text{M}]^+$, 6), 249 (123), 234 (18), 136 (70), 120 (11), 57 ($[\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$, 100), ($[\text{C}(\text{CH}_3)_3 ^{13}\text{C}]^+$, 11), 43 (31).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2976 (w), 2934 (w), 2913 (w), 2872 (w), 1605 (w), 1748 (s), 1721 (s), 1655 (w), 1508 (w), 1456 (w), 14393 (w), 1368 (m), 1352 (m), 1314 (m), 1283 (m), 1258 (m), 1223 (m), 1155 (s), 1123 (m), 1096 (w), 1057 (m), 1024 (m), 989 (m), 976 (m), 928 (w), 849 (w), 818 (w), 772 (w), 704 (w), 677 (w), 627 (w).

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ (349.5 g/mol): C 68.74, H 8.94, N 4.01, Gef.: C 69.69, H 9.21, N 3.82.

Ethyl-5-(1-boc-5-(thiophen-2-yl)-1*H*-pyrrol-3-yl)pent-2-enoat **4m**

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$
375.48 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 258 mg (0.69 mmol), 69% eines gelben Öls. *E/Z* 8:1, β/α n.b.

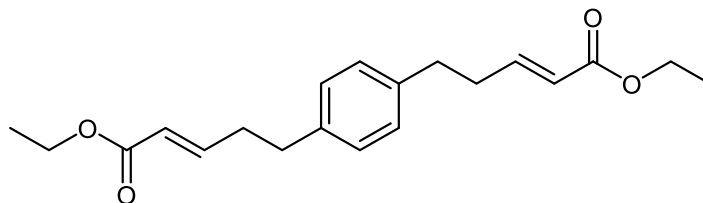
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): (*E*)-Isomer: δ = 1.29 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 2.45-2.52 (m, 2 H), 2.55-2.61 (m, 2 H), 4.19 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.87 (dt, 3J = 1.5, 15.7 Hz, 1 H), 6.19 (m, 1 H), 6.96-7.07 (m, 3 H), 7.14 (m, 1 H), 7.28 (m, 1 H); (*Z*)-Isomer: δ = 5.79 (dt, 3J = 1.4, 9.5 Hz, 1 H), 6.26 (dt, 3J = 4.2, 11.5 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 (CH_3), 25.3 (CH_2), 27.7 (CH_3), 32.6 (CH_2), 60.2 (CH_2), 83.5 (C_{quart}), 117.1 (CH), 119.9 (CH), 121.8 (CH), 124.5 (C_{quart}), 125.4 (CH), 126.3 (CH), 127.0 (C_{quart}), 127.6 (CH), 134.9 (C_{quart}), 148.6 (CH), 148.9 (C_{quart}), 166.6 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 376 ($[\text{M}^{15}\text{N}]^+$, 1), 375 ($[\text{M}]^+$, 10), 275 (36), 202 (14), 163 (11), 162 (100), 161 (10), 57 ($[\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$, 10).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3103 (w), 2980 (w), 2932 (w), 2907 (w), 2872 (w), 1228 (w), 1717 (m), 1653 (w), 1477 (w), 1456 (w), 1421 (w); 1394 (w), 1368 (m), 1356 (m), 1329 (m), 1314 (m), 1298 (m), 1254 (m), 1227 (m), 1150 (s), 1107 (m), 1078 (m), 1040 (m), 977 (m), 849 (m), 837 (m), 820 (m), 767 (8m), 696 (m), 642 (w).

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ (375.9 g/mol): C 63.97, H 6.71, N 3.73, Gef.: C 63.76, H 6.68, N 3.71.

Diethyl-5,5'-(1,4-phenylen)bis(pent-2-enoat) **4n**

$C_{20}H_{26}O_4$
330.42 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 287 mg (0.87 mmol), 87 % eines farblosen Öls. *E,E/E,Z,Z* 12:2:1, β/α 7:1.

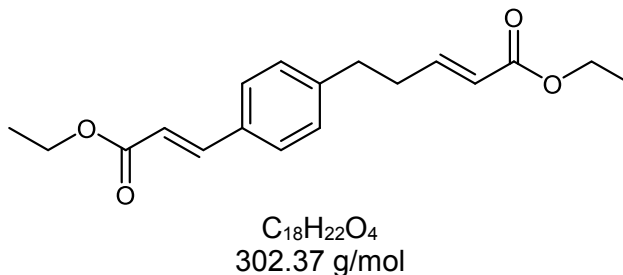
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): (*E,E*)-Isomer: δ = 1.28 (t, 3J = 7.1 Hz, 6 H), 2.46-2.54 (m, 4 H), 2.72-2.77 (m, 4 H), 4.18 (q, 3J = 7.1 Hz, 4 H), 5.85 (dt, 3J = 1.6, 15.7 Hz, 2 H), 6.99 (dt, 3J = 6.8, 15.7 Hz, 2 H), 7.10 (s, 4 H); (*E,Z*)-Isomer: δ = 1.28 (dt, 3J = 7.1, 6 H), 2.46-2.54 (m, 2 H), 2.71-2.76 (m, 4 H), 2.93-3.01 (m, 2 H), 4.17 (m, 4 H), 5.77 (dt, 3J = 1.6, 11.5 Hz, 1 H), 5.85 (dt, 3J = 1.6, 15.6 Hz, 1 H), 6.23 (dt, 3J = 7.4, 11.5 Hz, 1 H), 7.00 (dt, 3J = 6.8, 15.7 Hz, 1 H), 7.08-7.16 (m, 4 H); (*Z,Z*)-Isomer: δ = 1.28 (t, 3J = 7.1 Hz, 6 H), 2.45-2.53 (m, 4 H), 2.69-2.74 (m, 4 H), 4.18 (q, 3J = 7.13 Hz, 4 H), 5.82 (dt, 3J = 1.6, 15.7 Hz, 2 H), 6.90-7.00 (m, 4 H), 7.59-7.62 (m, 2 H); α -aryliertes Isomer: 1.42 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): (*E,E*)-Isomer: δ = 14.2 (CH_3), 33.9 (2 CH_2), 60.7 (CH_2), 121.8 (CH), 128.4 (CH), 138.6 (C_{quart}), 148.1 (CH), 166.6 (C_{quart})

EI-MS (m/z (%)): 230 ($[M]^+$, 4), 254 ($[M]^+$, 10), 285 ($[M - C_2H_5O]^+$, 10), 284 (14), 256 ($[M - (C_2H_5O)_2]^+$ 217 ($[M - C_6H_9O_2]^+$, 34), 173 (54), 146 (14), 145 (16), 143 (22), 142 (11), 129 (19), 128 (20), 119 (24), 117 (32), 116 (12), 105 (100), 104 ($[M - (C_6H_9O_2)_2]^+$, 32), 97 (32), 91 (14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3049 (w), 2980 (w), 2934 (w), 2907 (w), 2859 (w), 1715 (s), 1651 (m), 1514 (w), 1447 (w), 1420 (w), 1391 (w), 1368 (w), 1344 (w), 1214 (w), 1265 (m), 1192 (m), 1177 (m), 1148 (m), 1111 (w), 1096 (w), 1072 (w), 1038 (m), 974 (w), 928 (w), 853 (w), 814 (w), 710 (w), 671 (w), 642 (w).

EA: $C_{20}H_{26}O_4$ (330.4 g/mol): C 72.70, H 7.93, Gef.: C 71.83, H 7.73.

Ethyl-5-(4-(3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl)pent-2-enoat **4o**

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 114 mg (0.38 mmol), 75 % eines gelben Öls. *E,E/E,Z/Z,Z* n.b., β/α n.b.

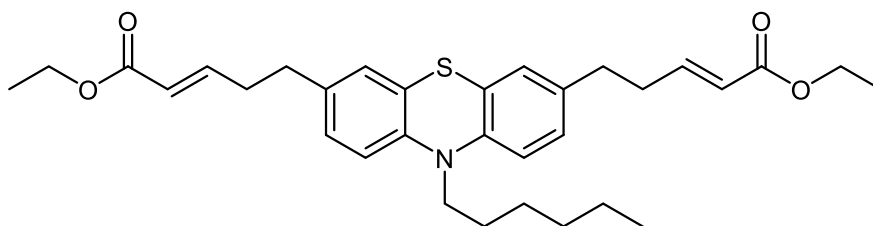
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): (*E,E*)-Isomer: δ = 1.28 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 1.33 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H), 2.48-2.56 (m, 2 H), 2.77-2.82 (m, 2 H), 4.17 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 4.25 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 5.84 (dt, 3J = 1.6, 15.7 Hz, 1 H), 6.40 (m, 1 H), 6.97 (dt, 3J = 6.8, 15.6 Hz, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.44-7.47 (m, 2 H), 7.63-7.69 (m, 2 H); (*E,Z*)/(*Z,E*)-Isomer: δ = 6.20 (dt, 3J = 7.5, 11.5 Hz, 1 H); (*Z,Z*)-Isomer: δ = 5.79 (dt, 3J = 7.5, 11.5 Hz, 1 H), 6.21 (dt, 3J = 1.5, 11.5 Hz, 1 H). α -aryliertes Isomer: δ 1.51 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): (*E,E*)-Isomer: δ = 14.2 (CH_3), 14.3 (CH_3), 33.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 60.2 (CH_2), 60.4 (CH_2), 117.6 (CH), 122.1 (CH), 128.2 (CH), 128.9 (CH), 132.5 (C_{quart}), 143.3 (C_{quart}), 144.3 (CH), 147.5 (CH), 166.5 (C_{quart}), 167.1 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 303 ($[\text{M } ^{17}\text{O}]^+$, 1), 302 ($[\text{M}]^+$, 5), 257 ($[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 9), 249 (10), 205 (29), 193 (20), 190 (14), 189 ($[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 100), 161 (14), 149 (14), 132 (18), 131 (70), 130 (42), 121 (10), 115 (34), 106 (14), 105 (12), 91 (40), 77 (12), 57 (63), 41 (19).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3051 (w), 2980 (w), 2934 (w), 2905 (w), 2855 (w), 1709 (s), 1653 (m), 1636 (m), 1609 (w), 1568 (w), 1512 (w), 1464 (w), 1447 (w), 1420 (w), 1391 (w), 1366 (w), 1312 (m), 1263 (m), 1204 (m), 1163 (s), 1115 (w), 1096 (w), 1072 (w), 1036 (m), 982 (m), 951 (w), 883 (w), 851 (w), 826 (w), 712 (w), 696 (w), 669 (w).

EA: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (302.7 g/mol): C 71.50, H 7.33, Gef.: C 71.60, H 7.35.

Diethyl-5,5'-(10-*N*-hexyl-phenothiazin-3,7-yl)bis(pent-2-enoat) **4p**

$C_{32}H_{41}NO_4S$
535.74 g/mol

Nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften erhielt man 436 mg (0.81 mmol), 81 % eines gelben Öls. *E,E/E,Z/Z,Z* 7:1:1, β/α 14:1.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): (*E,E*)-Isomer: δ = 0.87 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H), 1.24-1.33 (m, 12 H), 1.38-1.42 (m, 2 H), 2.43-2.48 (m, 4 H), 2.64-2.67 (m, 4 H), 3.78 (t, 3J = 7.1 Hz, 2 H), 4.18 (q, 3J = 7.1 Hz, 4 H), 5.83 (dt, 3J = 1.3, 3J = 15.6 Hz, 2 H), 6.76-6.79 (m, 2 H), 6.92-7.00 (m, 6 H); (*E,Z*)-Isomer: δ = 6.20 (dt, 3J = 7.4, 11.5 Hz, 1 H); α -aryliertes Isomer: 1.36 (d, 3J = 7.0 Hz, 1 H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.4 (CH_3), 14.2 (CH_3), 22.6 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.8 (CH_2), 31.4 (CH_2), 33.3 (CH_2), 33.8 (CH_2), 60.2 (CH_2), 115.2 (CH), 121.8 (CH), 127.1 (2 CH), 127.1 (C_{quart}), 134.8 (C_{quart}), 143.4 (C_{quart}), 147.9 (CH), 166.5 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 537 (4), 536 (14), 535 ($[M]^+$, 38), 523 (10), 490 ($[M - C_2H_5O]^+$, 2), 450 ($[M - C_6H_{13}]^+$, 6), 422 ($[M - C_6H_9O_2]^+$, 38), 339 (15), 325 (17), 278 (20), 277 (50), 268 (10), 254 (26), 240 (14), 225 (12), 224 (22), 211 (10), 183 (11), 95 (11), 94 (100), 71 (10), 69 (12), 57 (16), 55 (14), 43 (20), 41 (11).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955 (w), 2928 (w), 2855 (w), 1715 (s), 1651 (m), 1608 (w), 1503 (w), 1474 (m), 1410 (w), 1366 (m), 1315 (m), 1302 (m), 1263 (m), 1244 (m), 1190 (m), 1179 (m), 1148 (m), 1096 (m), 1074 (m), 1038 (m), 974 (m), 876 (w), 850 (w), 812 (m), 723 (w), 692 (w), 664 (8w), 623 (w).

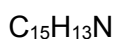
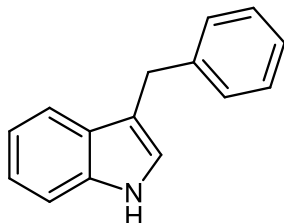
EA: $C_{32}H_{41}NO_4S$ (535.7 g/mol): C 71.74, H 7.71, N 2.61, Gef.: C 71.55, H 7.89, N 2.36.

7.4 *Heck-Fischer-Sequenz*

7.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Konzeption der *Fischer-Indolsynthese*

Alle Reaktionsansätze wurden in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argonatmosphäre durchgeführt. Dabei wurde bei den Vorversuchen, ausgehend von 3-Phenylpropanal (**3a**) und Phenylhydrazin (**6a**), entsprechend Kapitel 7.4.2 verfahren. Im Falle der Vorversuche, welche den *Heck*-Schritt einschließen, wurde dieser gemäß Kapitel 7.2.1 durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 10 mL Ethylacetat zugegeben und dreimal mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Kochsalzlösung wurde hiernach erneut mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Celite adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent *n*-Hexan 5:1 Ethylacetat).

7.4.1 Spektroskopische Daten

3-Benzyl-1*H*-indol **7a**¹⁰⁰

207.27 g/mol

Man erhielt unterschiedliche Mengen eines rötlich-gelben, nach Sublimation farblosen Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.04 (s, 2 H, CH₂), 6.81 (m, 1 H, CH), 6.97-7.29 (m, 9 H, CH), 7.83 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 31.7 (CH₂), 111.2 (CH), 115.9 (C_{quart}), 119.3 (CH), 119.5 (CH), 122.3 (CH), 122.5 (CH), 126.0 (CH), 127.6 (C_{quart}), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 136.6 (C_{quart}), 141.3 (C_{quart})

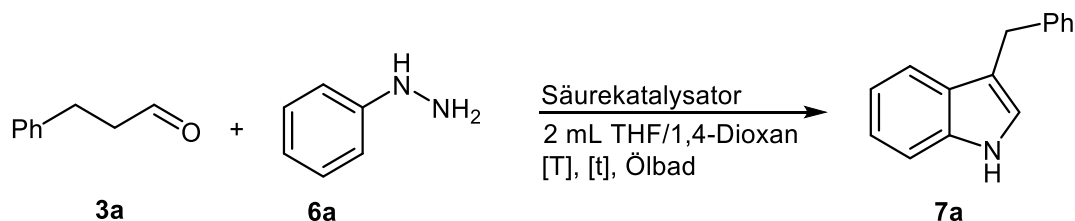
EI-MS (*m/z* (%)): 207 (M⁺, 100), 206 (M⁺-H, 78), 130 (M⁺-C₆H₅, 90), 91 (C₇H₇, 24), 77 (C₆H₅, 13).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3026 (w), 2980 (w), 2934 (w), 2905 (w), 2858 (w), 1717 (s), 1653 (m), 1603 (w), 1497 (w), 1454 (w), 1391 (w), 1368 (w), 1314 (m), 1265 (m), 1227 (w), 1192 (m), 1179 (m), 1148 (m), 1109 (w), 1088 (w), 1036 (m), 974 (m), 935 (w), 907 (w), 853 (w), 808 (w), 748 (w), 692 (s).

EA C₁₅H₁₃N (207.3 g/mol): C 86.92, H 6.32, N 7.76; gefunden.: C 86.66, H 6.43, N 6.99.

Smp.: 102 °C.

7.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für das Säurekatalysatorscreening der Fischer-Indolsynthese unter konduktivem Energieeintrag.



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurde unter Stickstoffatmosphäre der Säurekatalysator in 2 mL des Lösungsmittels vorgelegt. Danach wurden 134 mg (1.00 mmol) 3-Phenylpropanal (**3a**) und 108 mg (1.00 mmol) Phenylhydrazin (**6a**) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei unterschiedlichen Temperaturen im Heizbad zur Reaktion gebracht, bis das Hydrazone vollständig umgesetzt war bzw. kein weiterer Reaktionsfortschritt beobachtet wurde (DC-Kontrolle in *n*-Hexan 5:1 Ethylacetat). Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 μ L *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μ L des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1).

Tabelle 35: Ergebnisse des Katalysatorscreenings unter konduktivem Energieeintrag.^a

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [min]	Ausbeute [%]
1	300 mg Amberlyst® 15	THF	115	240	75
2	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	1,4-Dioxan	150	180	74
3	300 mg Amberlyst® 36	THF	115	270	70
4	870 mg PPA	1,4-Dioxan	130	120	68
5	300 mg Amberlyst® 16 wet	THF	115	240	66
6	565 mg PPSE	THF	85	20	51

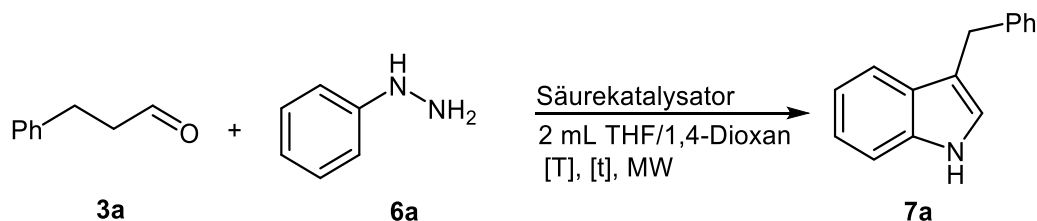
Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	T [°C]	t [min]	Ausbeute [%]
7	1 mL (2.00 mmol) HCl	THF	100	960	46
8	200 mg (1.47 mmol) ZnCl ₂	1,4-Dioxan	130	90	36
9	75.0 mg (0.76 mmol) H ₂ SO ₄	THF	70	180	34
10	300 mg Zeolite Y	THF	115	1200	34
11	285 mg (1.25 mmol) PTSA	1,4-Dioxan	150	60	32
12	277 mg (1.81 mmol) POCl ₃	THF	RT	1020	20
13	275 mg (2.00 mmol) PCl ₃	THF	RT	60	18
14	1.50 mL H ₃ PO ₄ (konz.)	1,4-Dioxan	100	210	16
15	50.7 mg (0.10 mmol) Sc-Triflat	THF	85	1320	14
16	48.4 mg (0.10 mmol) Al-Triflat	THF	85	1320	12
17	63.9 mg (0.10 mmol) Yt-Triflat	THF	85	1320	6
18	115.6 mg (1.00 mmol) Pyridin·HCl	THF	70	1200	2

7 Experimenteller Teil

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	T [°C]	t [min]	Ausbeute [%]
19	200 mg Bentonite clay K-10	THF	70	1440	2
20	32.9 mg (0.10 mmol) Mg-Triflat	THF	85	1320	2
21	1.00 mL konz. Essigsäure	THF	100	465	1
22	553 mg (2.00 mmol) Cy ₂ NMe·HBr	THF	100	65	0
23	17.6 mg (0.10 mmol) Na-Triflat	THF	85	1320	0

^a Screening wurde von M. Sc. Julian Rechmann unter meiner Anleitung durchgeführt.¹³⁷

7.4.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift für das Säurekatalysatorscreening der Fischer-Indolsynthese unter dielektrischem Energieeintrag.



In einem Mikrowellengefäß (10 mL) wurde der Säurekatalysator in 2 mL Lösungsmittel vorgelegt. Danach wurden 134 mg (1.00 mmol) 3-Phenylpropanal (**3a**) und 108 mg (1.00 mmol) Phenylhydrazin (**6a**) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei unterschiedlichen Temperaturen im Mikrowellenreaktor zur Reaktion gebracht bis das Hydrazon vollständig umgesetzt wurde bzw. kein weiterer Reaktionsfortschritt beobachtet wurde (DC-Kontrolle in *n*-Hexan 5:1 Ethylacetat). Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 μ L *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μ L des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1). Wurde die Synthese in THF durchgeführt, wurde T₃P[®] in 50 Gew.-% THF eingesetzt. Lag als Lösungsmittel 1,4-Dioxan vor, so wurde T₃P[®] in 50 Gew.-% Toluol verwendet.

Tabelle 36: Ergebnisse des Katalysatorscreenings unter dielektrischem Energieeintrag.^a

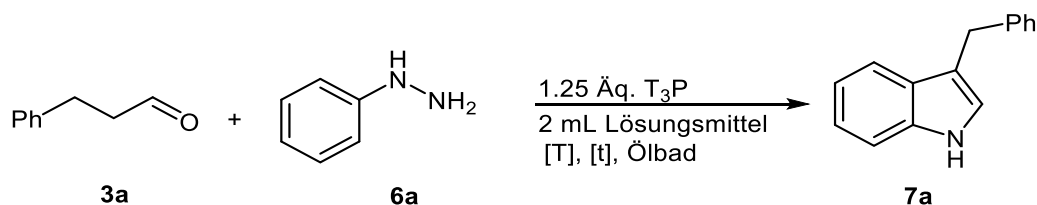
Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [min]	Ausbeute [%]
1	300 mg Amberlyst [®] 15	THF	115	60	74
2	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P [®] in 50 Gew.-% Toluol	1,4-Dioxan	180	20	82
3	75 mg (0.76 mmol) H ₂ SO ₄	THF	100	15	41
4	85.3 mg (1.5 mmol) PTSA	1,4-Dioxan	150	30	46

7 Experimenteller Teil

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	T [°C]	t [min]	Ausbeute [%]
5	277 mg (1.81 mmol) POCl_3	THF	100	20	30
6	280 mg (2.00 mmol) PCl_3	THF	100	10	42
7	200 mg Bentonite clay K-10	THF	100	120	11
8	152.5 mg (1.00 mmol) $\text{Me}_3\text{O}\cdot\text{BF}_4$	THF	150	30	35

^a Screening wurde von M. Sc. Julian Rechmann unter meiner Anleitung durchgeführt.¹³⁷

7.4.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der *Fischer-Indolsynthese* mit T₃P® unter konduktivem Energieeintrag.



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurde unter Stickstoffatmosphäre der Säurekatalysator in 2 mL des Lösungsmittels vorgelegt. Danach wurden 134 mg (1.00 mmol) 3-Phenylpropanal (**3a**) und 108 mg (1.00 mmol) Phenylhydrazin (**6a**) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei unterschiedlichen Temperaturen im Heizbad zur Reaktion gebracht bis das Hydrazon vollständig umgesetzt war bzw. kein weiterer Reaktionsfortschritt beobachtet wurde (DC-Kontrolle in *n*-Hexan 5:1 Ethylacetat). Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 μ L *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μ L des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1). Wurde die Synthese in THF durchgeführt, wurde T₃P® in 50 Gew.-% THF eingesetzt. Lag als Lösungsmittel 1,4-Dioxan oder DMF vor, so wurde T₃P® in 50 Gew.-% Toluol verwendet.

Tabelle 37 : Reaktionsbedingungen zur Optimierung der *Fischer-Indol-Synthese* mit T₃P®.^a

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [min]	Ausbeute [%]
1	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	THF	100	30	35
2	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	1,4-Dioxan	150	180	74
3 ^b	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	THF	150	180	30
4	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	DMF	150	180	24
5 ^c	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	1,4-Dioxan	150	180	43

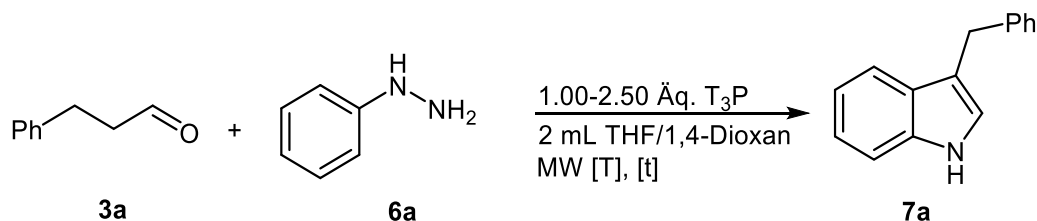
7 Experimenteller Teil

^a Optimierung wurde von M. Sc. Julian Rechmann unter meiner Anleitung durchgeführt.¹³⁷

^b großes Schlenkrohr.

^c Zusatz von 276 mg (1.00 mmol) $\text{Cy}_2\text{NMe}\cdot\text{HBr}$.

7.4.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der *Fischer-Indolsynthese* mit T₃P® unter dielektrischem Energieeintrag.



In einem Mikrowellengefäß (10 mL) wurde der Säurekatalysator in 2 mL Lösungsmittel vorgelegt. Danach wurden 134 mg (1.00 mmol) 3-Phenylpropanal (**3a**) und 108 mg (1.00 mmol) Phenylhydrazin (**6a**) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei unterschiedlichen Temperaturen im Heizbad zur Reaktion gebracht, bis das Hydrazon vollständig umgesetzt war bzw. kein weiterer Reaktionsfortschritt beobachtet wurde (DC-Kontrolle in *n*-Hexan 5:1 Ethylacetat). Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 µL *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 µL des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1). Wurde die Synthese in THF durchgeführt, wurde T₃P® in 50 Gew.-% THF eingesetzt. Lag als Lösungsmittel 1,4-Dioxan vor, so wurde T₃P® in 50 Gew.-% Toluol verwendet.

Tabelle 38: Optimierung der *Fischer-Indolsynthese* mit T₃P® unter dielektrischem Energieeintrag.^a

Eintrag	Katalysator	Abweichende Eduktmenge	Lösungsmittel	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [min]	Ausbeute [%]
1	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	---	THF	150	30	80
2 ^b	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	---	THF	150	30	79
3	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	---	THF	150	60	28
4	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	---	THF	165	10	62

Eintrag	Katalysator	Abweichende Eduktmenge	Lösungs- mittel	T [°C]	t [min]	Ausbeute [%]
5	636 mg (1.00 mmol) $T_3P^{\text{®}}$	---	THF	150	30	59
6	955 mg (1.50 mmol) $T_3P^{\text{®}}$	---	THF	150	30	75
7	1591 mg (2.50 mmol) $T_3P^{\text{®}}$	---	THF	150	30	57
8	795 mg (1.25 mmol) $T_3P^{\text{®}}$	---	THF	150	30	14
9	795 mg (1.25 mmol) $T_3P^{\text{®}}$	135 mg (1.25 mmol) Hydrazin	THF, 1 mL Ethanol	150	30	55

^a Optimierung wurde von M. Sc. Julian Rechmann unter meiner Anleitung durchgeführt.¹³⁷

^b Eintrag 1 auf Reproduzierbarkeit überprüft.

Tabelle 39: Optimierung der *Fischer*-Indolsynthese mit $T_3P^{\text{®}}$ unter dielektrischem Energieeintrag durch erhöhte Eduktkonzentrationen von Phenylhydrazin.^a

Eintrag	Katalysator	Abweichende Eduktmenge	Löse- mittel	T [°C]	t [min]	Ausbeute [%]
9	795 mg (1.25 mmol) $T_3P^{\text{®}}$	216 mg (2.00 mmol) Hydrazin	THF	150	10	46
10	795 mg (1.25 mmol) $T_3P^{\text{®}}$	216 mg (2.00 mmol) Hydrazin	THF	150	20	53
11	795 mg (1.25 mmol) $T_3P^{\text{®}}$	216 mg (2.00 mmol) Hydrazin	THF	150	30	56

Eintrag	Katalysator	Abweichende Eduktmenge	Löse- mittel	T [°C]	t [min]	Ausbeute [%]
12	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	216 mg (2.00 mmol) Hydrazin	THF	150	60	57

^a Optimierung wurde von M. Sc. Julian Rechmann unter meiner Anleitung durchgeführt.¹³⁷

Tabelle 40: Optimierung der *Fischer*-Indolsynthese mit T₃P® unter dielektrischem Energieeintrag durch erhöhte Konzentration beider Edukte.^a

Eintrag	Katalysator	Abweichende Eduktmenge	Lösungs- mittel	T [°C]	t [min]	Ausbeute [%]
13	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	216 mg (2.00 mmol) Hydrazin, 268 mg (2.00 mmol) Aldehyd	THF	150	10	73
14	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	216 mg (2.00 mmol) Hydrazin, 268 mg (2.00 mmol) Aldehyd	THF	150	20	75
15	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	216 mg (2.00 mmol) Hydrazin, 268 mg (2.00 mmol) Aldehyd	THF	150	30	44

^a Optimierung wurde von M. Sc. Julian Rechmann unter meiner Anleitung durchgeführt.¹³⁷

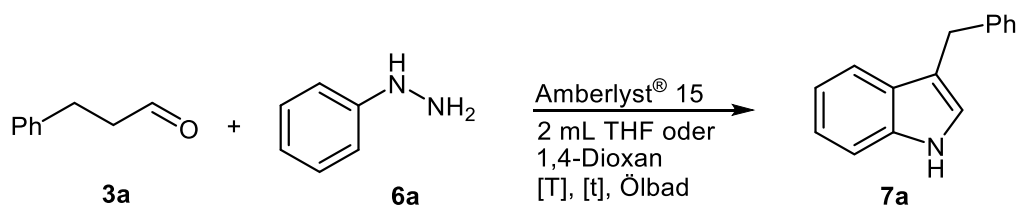
7 Experimenteller Teil

Tabelle 41: Optimierung der *Fischer*-Indolsynthese mit T₃P[®] unter dielektrischem Energieeintrag durch erhöhte Temperatur.^a

Eintrag	Katalysator	Abweichende Eduktmenge	Lösungsmittel	T [°C]	t [min]	Ausbeute [%]
16	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P [®]	---	1,4-Dioxan	180	10	79
17	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P [®]	---	1,4-Dioxan	180	20	82
18	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P [®]	---	1,4-Dioxan	180	30	50

^a Optimierung wurde von M. Sc. Julian Rechmann unter meiner Anleitung durchgeführt.¹³⁷

7.4.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der *Fischer-Indolsynthese* mit Amberlyst® 15 unter konduktivem Energieeintrag.



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurde unter Stickstoffatmosphäre der Säurekatalysator in 2 mL des Lösungsmittels vorgelegt. Danach wurden 134 mg (1.00 mmol) 3-Phenylpropanal (**3a**) und 108 mg (1.00 mmol) Phenylhydrazin (**6a**) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei unterschiedlichen Temperaturen im Heizbad zur Reaktion gebracht bis das Hydrazon vollständig umgesetzt war bzw. kein weiterer Reaktionsfortschritt beobachtet wurde (DC-Kontrolle in *n*-Hexan 5:1 Ethylacetat). Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 μ L *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μ L des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1).

Tabelle 42: Optimierung der *Fischer-Indolsynthese* mit Amberlyst® 15 unter dielektrischem Energieeintrag durch erhöhte Temperatur.^a

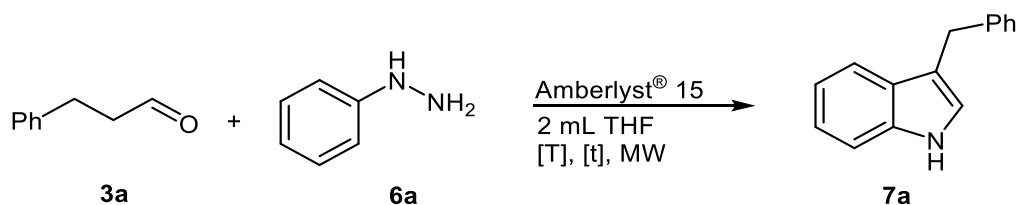
Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [min]	Ausbeute [%]
1	300 mg Amberlyst® 15	THF	115	210	56
2	300 mg Amberlyst® 15	THF	115	240	75
3	300 mg Amberlyst® 15	1,4-Dioxan	150	180	64
4	300 mg Amberlyst® 15	DMF	115	240	29
5	300 mg Amberlyst® 16 wet	THF	115	240	66
6	300 mg Amberlyst® 16 wet	THF	115	1260	70

7 Experimenteller Teil

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	T [°C]	t [min]	Ausbeute [%]
7	300 mg Amberlyst® 16 wet	1,4-Dioxan	150	180	42
8	300 mg Amberlyst® 36	THF	115	240	70

^a Optimierung wurde von M. Sc. Julian Rechmann unter meiner Anleitung durchgeführt.¹³⁷

7.4.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der *Fischer-Indolsynthese* mit Amberlyst® 15 unter dielektrischem Energieeintrag.



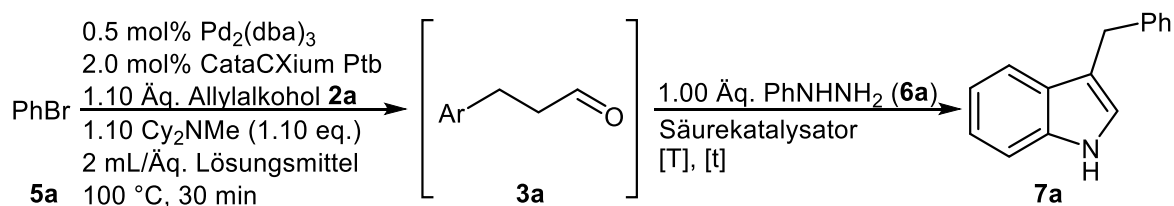
In einem Mikrowellengefäß (10 mL) wurde Amberlyst® 15 in 2 mL Lösungsmittel vorgelegt. Danach wurden 134 mg (1.00 mmol) 3-Phenylpropanal (**3a**) und 108 mg (1.00 mmol) Phenylhydrazin (**6a**) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei unterschiedlichen Temperaturen im Heizbad zur Reaktion gebracht bis das Hydrazon vollständig umgesetzt wurde bzw. kein weiterer Reaktionsfortschritt beobachtet wurde (DC-Kontrolle in *n*-Hexan 5:1 Ethylacetat). Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 μL *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μL des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1).

Tabelle 43: Optimierung der *Fischer-Indolsynthese* mit Amberlyst® 15 unter dielektrischem Energieeintrag.^a

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	T [°C]	t [min]	Ausbeute [%]
1	300 mg Amberlyst® 15	THF	115	30	74
2	300 mg Amberlyst® 15	THF	150	57	28

^a Optimierung wurde von M. Sc. Julian Rechmann unter meiner Anleitung durchgeführt.¹³⁷

7.4.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die *Heck-Fischer* Sequenz mit den optimierten Bedingungen



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden unter Stickstoffatmosphäre 4.58 mg (0.5 mol%) Pd₂(dba)₃, 5.8 mg (2.0 mol%) CataCXium® PtB, 215 mg (1.10 mmol) Cy₂NMe und 2.00 mL Lösungsmittel vorgelegt. Danach wurden 157 mg (1.00 mmol) Brombenzol (**5a**) und 64 mg (1.10 mmol) Allylalkohol (**2a**) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 30 min lang bei 100 °C im Heizbad zur Reaktion gebracht. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden 108 mg (1.00 mmol) Phenylhydrazin (**6a**) und der Säurekatalysator hinzugefügt. Der Reaktionsansatz wurde bei unterschiedlichen Temperaturen im Heizbad zur Reaktion gebracht bis das Hydrazon vollständig umgesetzt war bzw. kein weiterer Reaktionsfortschritt beobachtet wurde (DC-Kontrolle in *n*-Hexan/Ethylacetat). Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 µL *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 µL des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1). Die Ausbeuten sind in Tabelle 44 dargestellt.

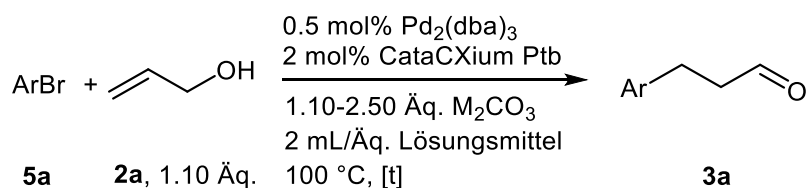
Tabelle 44: Reaktionsbedingungen zur Optimierung der *Heck-Fischer*-Sequenz mit Aminbasen.^a

<i>Heck</i> -Reaktion		<i>Fischer</i> -Indolsynthese			
Eintrag	Lösungsmittel	Katalysator	<i>t</i> [min]	<i>T</i> [°C]	Ausbeute [%]
1	THF	300 mg Amberlyst®	210	115	17
2	THF	300 mg Amberlyst®	240	115	36
3	1,4-Dioxan	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	120	150	35
4	1,4-Dioxan	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	180	150	39
5	1,4-Dioxan	879 mg PPA	60	130	28
6	1,4-Dioxan	879 mg PPA	120	130	26

<i>Heck-Reaktion</i>		<i>Fischer-Indolsynthese</i>			
Eintrag	Lösungsmittel	Katalysator	<i>t</i> [min]	<i>T</i> [°C]	Ausbeute [%]
7	1,4-Dioxan	879 mg PPA	1110	130	12

^a Arbeiten wurde von M. Sc. Julian Rechmann unter meiner Anleitung durchgeführt.¹³⁷

7.4.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der aminbasenfreien Heck-Reaktion



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden unter Stickstoffatmosphäre 4.58 mg (0.5 mol %) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 5.8 mg (2.0 mol%) CataCXium PtB, Carbonatbase und 2.00 mL Lösungsmittel vorgelegt. Bei einigen Reaktionen wurde Phasentransferkatalysator zugegeben. Danach wurden 157 mg (1.00 mmol) Brombenzol (**5a**) und 64 mg (1.10 mmol) Allylkohol (**2a**) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde unterschiedlich lang bei 100 °C im Heizbad zur Reaktion gebracht. Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 μL *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μL des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1).

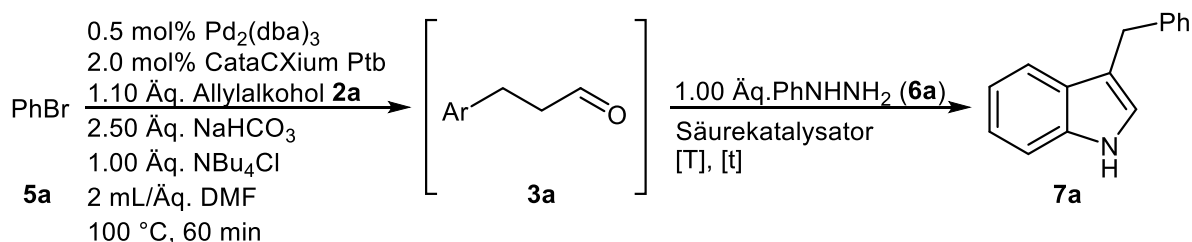
Tabelle 45: Reaktionsbedingungen zur Optimierung der Heck-Reaktion mit Carbonatbasen.^a

Eintrag	Reaktionsbedingungen	<i>t</i> [min]	Ausbeute [%]
1	358 mg (1.10 mmol) Cs_2CO_3 , 1,4-Dioxan	30	4
2	358 mg (1.10 mmol) Cs_2CO_3 , 1,4-Dioxan	60	3
3	358 mg (1.10 mmol) Cs_2CO_3 , 1,4-Dioxan, 287 mg (1.00 mmol) NBu_4Cl	30	22
4	358 mg (1.10 mmol) Cs_2CO_3 , 1,4-Dioxan, 287 mg (1.00 mmol) NBu_4Cl	60	38
5	358 mg (1.10 mmol) Cs_2CO_3 , 13.7 mg (0.015 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 17.9 mg (0.06 mmol) $\text{P}(\text{tBu})_3$, 1,4-Dioxan	80	4
6	358 mg (1.10 mmol) Cs_2CO_3 , 13.7 mg (0.015 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 17.9 mg (0.06 mmol) $\text{P}(\text{tBu})_3$, 1,4-Dioxan	360	9
7	211 mg (2.50 mmol) NaHCO_3 , 287 mg (1.00 mmol) NBu_4Cl , THF, MW 50 °C	30	14

Eintrag	Reaktionsbedingungen	<i>t</i> [min]	Ausbeute [%]
8	211 mg (2.50 mmol) NaHCO ₃ , THF	30	43
9	211 mg (2.50 mmol) NaHCO ₃ , 287 mg (1.00 mmol) NBu ₄ Cl, 1,4-Dioxan	30	59
10	211 mg (2.50 mmol) NaHCO ₃ , 287 mg (1.00 mmol) NBu ₄ Cl, 1,4-Dioxan	60	47
11	211 mg (2.50 mmol) NaHCO ₃ , 13.7 mg (0.015 mmol) Pd ₂ (dba) ₃ , 5.75 mg (0.02 mmol) CataCXium® PtB, 1,4-Dioxan	60	53
12	211 mg (2.50 mmol) NaHCO ₃ , 1,4-Dioxan, 287 mg (1.00 mmol) NBu ₄ Cl, 120 °C	360	46
13	211 mg (2.50 mmol) NaHCO ₃ , DMF, 287 mg (1.00 mmol) NBu ₄ Cl	60	95
14	127 mg (1.50 mmol) NaHCO ₃ , DMF, 287 mg (1.00 mmol) NBu ₄ Cl	60	86
15	92.9 mg (1.10 mmol) NaHCO ₃ , 287 mg (1.00 mmol) NBu ₄ Cl, DMF	60	81
16	211 mg (2.50 mmol) NaHCO ₃	60	37

^a Arbeiten wurde von M. Sc. Julian Rechmann unter meiner Anleitung durchgeführt.¹³⁷

7.4.10 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der aminbasenfreien Heck-Fischer-Sequenz.



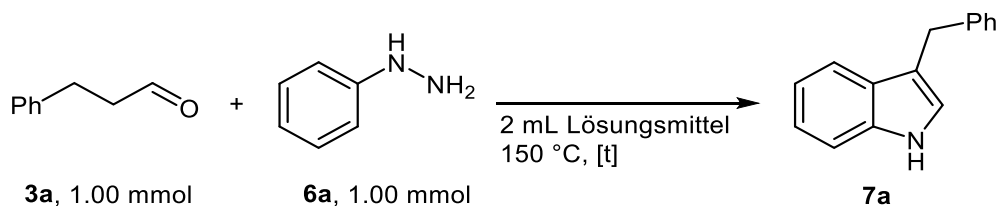
In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurden unter Stickstoffatmosphäre 4.58 mg (0.5 mol%) Pd₂(dba)₃, 5.8 mg (2.0 mol%) CataCXium PtB, 211 mg (2.50 mmol) NaHCO₃, 287 mg (1.00 mmol) NBu₄Cl und 2.00 mL DMF vorgelegt. Danach wurden 157 mg (1.00 mmol) Brombenzol (**5a**) und 64 mg (1.10 mmol) Allylalkohol (**2a**) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 60 min lang bei 100 °C im Heizbad zur Reaktion gebracht. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Säurekatalysator hinzugefügt. Der Reaktionsansatz wurde bei unterschiedlichen Temperaturen im Heizbad zur Reaktion gebracht bis das Hydrazon vollständig umgesetzt war bzw. kein weiterer Reaktionsfortschritt beobachtet wurde (DC-Kontrolle in *n*-Hexan/Ethylacetat). Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 µL *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 µL des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1).

Tabelle 46: Reaktionsbedingungen zur Optimierung der Heck-Fischer-Indol-Sequenz mit Natriumhydrogencarbonat.^a

Eintrag	Katalysator	<i>t</i> [min]	<i>T</i> [°C]	Ausbeute
1	795 mg (1.25 mmol) T ₃ P®	180	150	8
2	300 mg Amberlyst®	240	115	21
3	565 mg PPSE	20	130	28
4	285 mg (1.25 mmol) PTSA	60	150	35

^a Arbeiten wurde von M. Sc. Julian Rechmann unter meiner Anleitung durchgeführt.¹³⁷

7.4.11 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die thermische Cyclisierung zum Indol



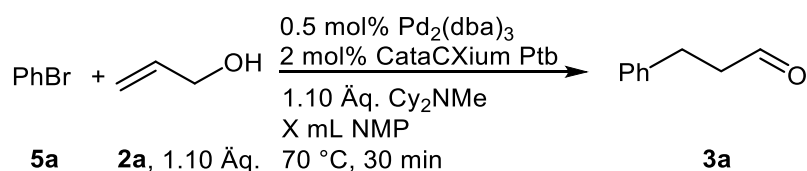
In einem ausgeheizten *Schlenk*-Rohr wurde unter Stickstoffatmosphäre der Säurekatalysator in 2 mL des Lösungsmittels vorgelegt. Danach wurden 134 mg (1.00 mmol) 3-Phenylpropanal (**3a**) und 108 mg (1.00 mmol) Phenylhydrazin (**6a**) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei unterschiedlichen Temperaturen im Heizbad zur Reaktion gebracht bis das Hydrazon vollständig umgesetzt war bzw. kein weiterer Reaktionsfortschritt beobachtet wurde (DC-Kontrolle in *n*-Hexan 5:1 Ethylacetat). Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 μL *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μL des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1).

Tabelle 47: Versuche zur thermischen Cyclisierung unter dielektrischem Energieeintrag.

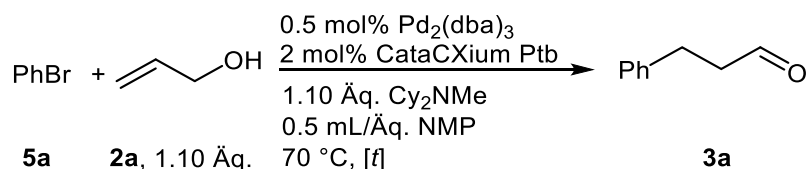
Eintrag	Abweichende Reaktionsbedingungen	Lösungsmittel	Ausbeute [%]	Rktzeit [min]
1	170 °C	1,4-Dioxan	1	30
2	---	DMF	2	10
3	---	DMF	5	30
4	---	DMF	23	150
5	---	DMF	18	270
6	T = 250 °C	NMP	40	30
7	T = 250 °C	NMP	17	60
8	---	EG	50	180
9	----	EG	70	300

7.4.12 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Anpassung der *Heck*-Reaktion an die thermische Indolisierung

In einem dickwandigen 10 mL Mikrowellenröhrchen wurden 4.58 mg (0.5 mol%) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und 5.8 mg (2.0 mol%) CataCXium Ptb, 158 mg (1.00 mmol) Brombenzol (**5a**), 65 mg (1.10 mmol) Allylkohol (**2a**) und 215 mg (1.10 mmol) Cy_2NMe und unterschiedliche Mengen NMP zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde bei 70 °C im Ölbad 30 min lang zur Reaktion gebracht. Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 μL *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μL des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1).

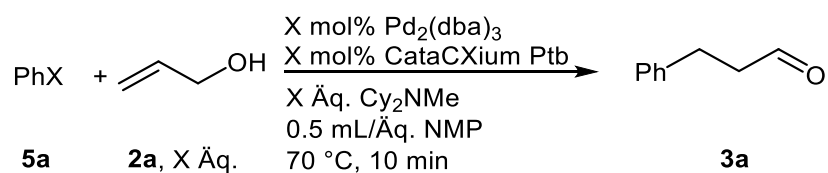
Tabelle 48: Temperaturoptimierung der *Heck*-Reaktion.

Eintrag	Lösungsmittelmenge [μL]	Ausbeute
1	0	80
2	50	92
3	100	95
4	500	92

Tabelle 49: Reaktionszeitoptimierung der *Heck*-Reaktion.

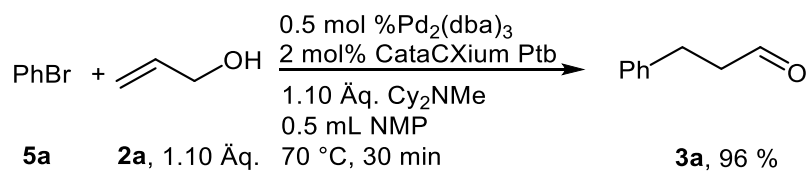
Eintrag	Reaktionszeit [min]	Ausbeute [%]
1	5	65
2	10	96

Eintrag	Reaktionszeit [min]	Ausbeute [%]
3	20	96
4	30	95

Tabelle 50: Optimierung allgemeiner Parameter der *Heck*-Reaktion.

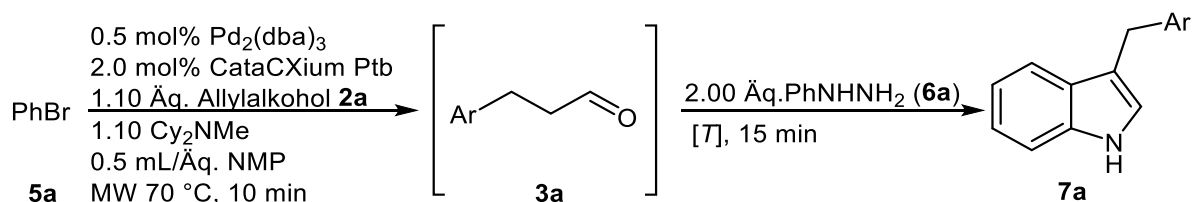
Eintrag	varierte Parameter	Ausbeute [%]
1	1.00 Äq. Allylalkohol (2a)	82
2	halbe Menge Katalysatorsystem	66
3	1.00 Äq. Base	79
4 ^a	Chlorbenzol als Arylhalogenid	6

Daraus ergaben sich die optimalen Bedingungen:



7.4.13 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der thermischen *Fischer*-Stufe in der *Heck-Fischer*-Sequenz.

Temperaturoptimierung:



In einem dickwandigen 10 mL Mikrowellenröhrchen wurden 4.58 mg (0.5 mol%) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und 5.8 mg (2.0 mol%) CataCXium Ptb, 158 mg (1.00 mmol) Brombenzol (**5a**), 65 mg (1.10 mmol) Allylalkohol (**5a**) und 215 mg (1.10 mmol) Cy_2NMe und 0.5 mL NMP vorgelegt. Der Reaktionsansatz wurde bei 70 °C im Mikrowellenreaktor 10 min lang zur Reaktion gebracht. Danach wurde 216 mg (1.00 mmol) Phenylhydrazin (**6a**) zugegeben und bei verschiedenen Temperaturen zur Reaktion gebracht. Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 μL *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μL des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1).

Tabelle 51: Temperaturoptimierung der *Fischer*-Stufe.

Eintrag	Temperatur °C	Ausbeute [%]
1	180	ausschließlich Hydrazonbildung
2	200	37
3	220	53
4	240	46

Zeitoptimierung:

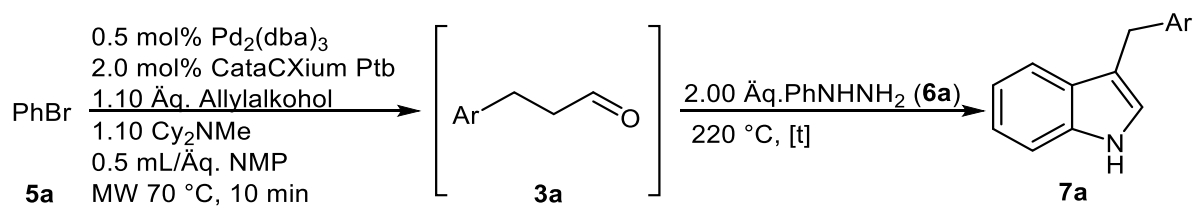


Tabelle 52: Zeitoptimierung der *Fischer*-Stufe.

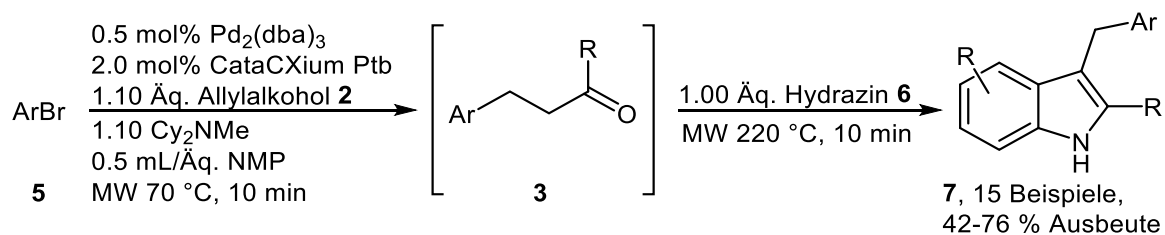
Eintrag	Temperatur °C	Reaktionszeit [min]	Ausbeute [%]
1	200	30	28
2	220	30	43
3	220	5	50
4 ^a	P _{max}	(5)	35
5	220	10	49
6 ^b	220	10	50
7 ^c	220	10	50

^a Reaktion bei maximaler Mikrowellenleistung von 300 W. Experiment bricht nach 24 sek wegen starker Druckentwicklung ab.

^b 216 mg (1.00 Äq.) Phenylhydrazin (**6a**).

^c 145 mg (1.00 Äq.) Phenylhydrazinhydrochlorid (**6b**).

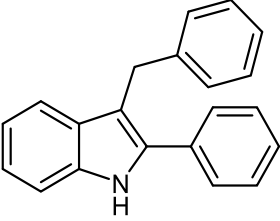
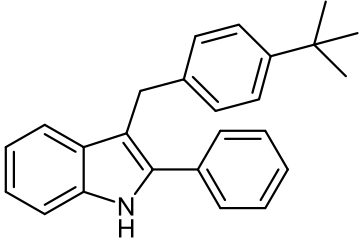
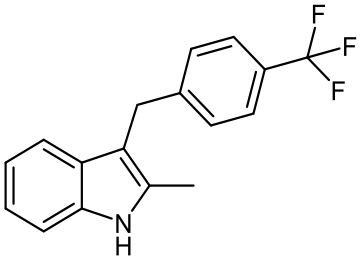
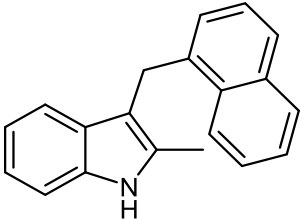
7.4.14 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten zur Synthese der Indole **7**

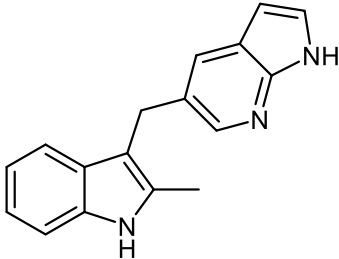
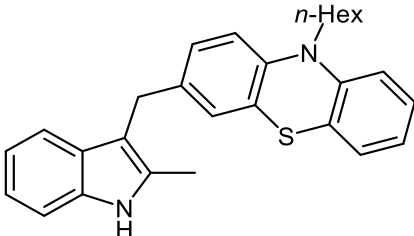
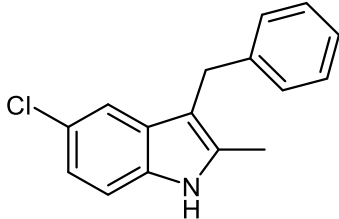
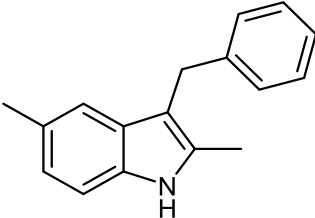


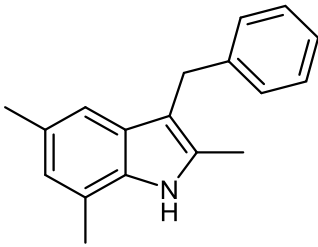
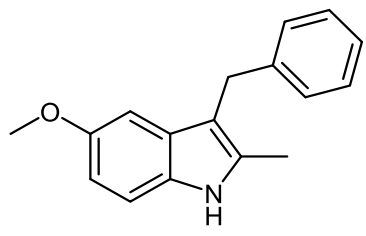
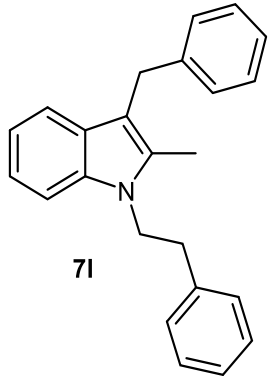
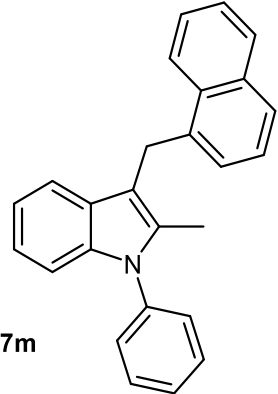
In einem dickwandigen 10 mL Mikrowellenröhrchen wurden 4.58 mg (0.5 mol%) Pd₂(dba)₃ und 5.8 mg (2.0 mol%) CataCXium Ptb, 1.00 mmol Arylbromid **5**, 1.10 mmol Allylalkohol **2** und 215 mg (1.10 mmol) Cy₂NMe und 0.5 mL NMP vorgelegt. Der Reaktionsansatz wurde bei 70 °C im Mikrowellenreaktor 10 min lang zur Reaktion gebracht. Danach wurde 1.00 mmol Hydrazin **6** zugegeben und bei 220 °C 10 min lang zur Reaktion gebracht. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Rohprodukt direkt an Celite adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent *n*-Hexan/Ethylacetat).

Tabelle 53: Experimentelle Daten zur Synthese der Indole **7**.

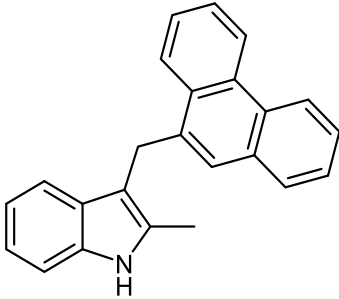
Eintrag	Arylbromid 5	Allylalkohol 2	Hydrazin 6	Indol 7	Ausbeute 7
1	157 mg (1.00 mmol) 5a	64 mg (1.10 mmol) 2a	145 mg (1.00 mmol) 6b	 7a	104 mg (50 %)
2	157 mg (1.00 mmol) 5a	79 mg (1.10 mmol) 2b	145 mg (1.00 mmol) 6b	 7b	180 mg (67 %)

Eintrag	Arylbromid 5	Allylalkohol 2	Hydrazin 6	Indol 7	Ausbeute 7
3	157 mg (1.00 mmol) 5a	148 mg (1.10 mmol) 2c	145 mg (1.00 mmol) 6b	 7c	178 mg (63 %)
4	213 mg (1.00 mmol) 5b	148 mg (1.10 mmol) 2c	145 mg (1.00 mmol) 6b	 7d	168 mg (55 %)
5	225 mg (1.00 mmol) 5c	79 mg (1.10 mmol) 2b	145 mg (1.00 mmol) 6b	 7e	159 mg (55 %)
6	207 mg (1.00 mmol) 5d	79 mg (1.10 mmol) 2b	145 mg (1.00 mmol) 6b	 7f	180 mg (67 %)

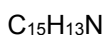
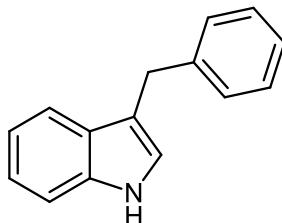
Eintrag	Arylbromid 5	Allylalkohol 2	Hydrazin 6	Indol 7	Ausbeute 7
7	197 mg (1.00 mmol) 5e	79 mg (1.10 mmol) 2b	145 mg (1.00 mmol) 6b	 7g	135 mg (52 %)
8	362 mg (1.00 mmol) 5f	79 mg (1.10 mmol) 2b	145 mg (1.00 mmol) 6b	 7h	181 mg (42 %)
9	157 mg (1.00 mmol) 5a	79 mg (1.10 mmol) 2b	179 mg (1.00 mmol) 6c	 7i	135 mg (53 %)
10	157 mg (1.00 mmol) 5a	79 mg (1.10 mmol) 2b	159 mg (1.00 mmol) 6e	 7j	146 mg (62 %)

Eintrag	Arylbromid 5	Allylalkohol 2	Hydrazin 6	Indol 7	Ausbeute 7
11	157 mg (1.00 mmol) 5a	79 mg (1.10 mmol) 2b	173 mg (1.00 mmol) 6d	 7k	132 mg (53 %)
12	157 mg (1.00 mmol) 5a	79 mg (1.10 mmol) 2b	175 mg (1.00 mmol) 6h	 7r	164 (65 %)
13	157 mg (1.00 mmol) 5a	79 mg (1.10 mmol) 2b	249 mg (1.00 mmol) 6f	 7l	214 mg (66 %)
14	207 mg (1.00 mmol) 5d	79 mg (1.10 mmol) 2b	221 mg (1.00 mmol) 6g	 7m	263 mg (76 %)

7 Experimenteller Teil

Eintrag	Arylbromid 5	Allylalkohol 2	Hydrazin 6	Indol 7	Ausbeute 7
15	257 mg (1.00 mmol) 5g	79 mg (1.10 mmol) 2b	145 mg (1.00 mmol) 6b	 7n	148 mg (48 %)

7.4.15 Spektroskopische Daten

3-Benzyl-1*H*-indol **7a**¹⁰⁰

207.27 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole erhielt man 104 mg (50 %) eines rötlich-gelben, nach Sublimation farblosen Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.04 (s, 2 H), 6.81 (m, 1 H), 6.97-7.29 (m, 9 H), 7.83 (bs, 1 H, NH).

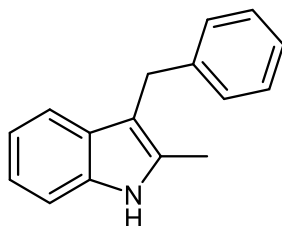
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 31.7 (CH₂), 111.2 (CH), 115.9 (C_{quart}), 119.3 (CH), 119.5 (CH), 122.3 (CH), 122.5 (CH), 126.0 (CH), 127.6 (C_{quart}), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 136.6 (C_{quart}), 141.3 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 207 (M⁺, 100), 206 (M⁺-H, 78), 130 (M⁺-C₆H₅, 90), 91 (C₇H₇, 24), 77 (C₆H₅, 13).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3399 (w), 3053 (w), 3022 (w), 2924 (w), 2907 (w), 2839 (w), 1599 (w), 1491 (w), 1456 (m), 1419 (w), 1389 (w), 1354 (w), 1337 (m), 1250 (w), 1223 (w), 1188 (w), 1074 (w), 1059 (w), 1009 (w), 991 (w), 926 (w), 908 (w), 800 (w), 765 (m), 741 (s), 708 (s), 694 (s), 642 (w).

EA: C₁₅H₁₃N (207.3 g/mol) C 86.92, H 6.32, N 6.76; gefunden.: C 86.66, H 6.43, N 6.99.

Smp.: 102 °C.

3-Benzyl-2-methyl-1*H*-indol **7b**²³⁹ $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}$

221.30 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 148 mg (67 %) eines blassgelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.29 (s, 3 H), 3.98 (s, 2 H), 6.89-7.41 (m, 9 H), 7.66 (bs, 1 H, NH).

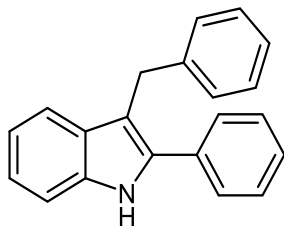
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (CH₃), 30.2 (CH₂), 110.2 (CH), 110.7 (C_{quart}), 118.5 (CH), 119.4 (CH), 121.1 (CH), 125.8 (CH), 128.4 (2 CH), 128.4 (2 CH), 129.0 (C_{quart}), 131.7 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 141.8 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 221 (M⁺, 48), 206 (M⁺-CH₃, 24), 144 (M⁺-C₆H₅, 100), 130 (M⁺-C₇H₇, 27), 91 (C₇H₇, 21), 77 (C₆H₅, 22).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3422 (w), 3404 (w), 3080 (w), 3046 (w), 3030 (w), 2965 (w), 2909 (w), 2884 (w), 2841 (w), 2361 (w), 1674 (w), 1620 (w), 1595 (w), 1506 (w), 1491 (w), 1458 (w), 1427 (w), 1396 (w), 1387 (w), 1360 (w), 1339 (w), 1302 (w), 1250 (w), 1221 (w), 1138 (w), 1105 (w), 1089 (w), 1074 (w), 1059 (w), 1028 (w), 1006 (w), 972 (w), 939 (w), 928 (w), 905 (w), 831 (w), 795 (m), 772 (m), 745 (s), 710 (w), 694 (w), 664 (w), 654 (w), 644 (w).

HR-MS: Masse berechnet für C₁₆H₁₅N+H⁺: 222.1277; gefunden: 222.1280.

Smp.: 113 °C.

3-Benzyl-2-phenyl-1*H*-indol **7c**²⁴⁰ $C_{21}H_{17}N$

283.37

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 178 mg (63 %) eines blassgelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.19 (s, 2 H), 6.95-7.44 (m, 14 H), 8.01 (bs, 1 H, NH).

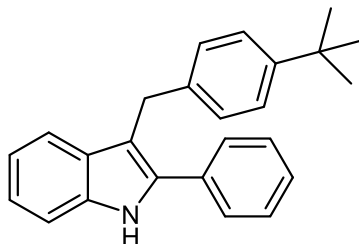
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 30.6 (CH₂), 110.9 (CH), 111.3 (C_{quart}), 119.8 (CH), 119.9 (CH), 122.5 (CH), 125.9 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (2 CH), 128.3 (2 CH), 128.5 (2 CH), 129.0 (2 CH), 129.7 (C_{quart}), 133.0 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 141.6 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 283 (M⁺, 66), 206 (M⁺-C₆H₅, 100), 193 (M⁺-C₇H₆, 94), 165 (27), 77 (C₆H₅, 15).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3410 (m), 3059 (w), 3026 (w), 2916 (w), 2906 (w), 1590 (w), 1493 (w), 1450 (m), 1427 (w), 1371 (w), 1339 (w), 1306 (w), 1271 (w), 1244 (w), 1200 (w), 1157 (w), 1115 (w), 1072 (w), 1030 (w), 988 (w), 949 (w), 847 (w), 764 (m), 741 (s), 718 (m), 698 (s), 671 (w), 613.

EA: C₂₁H₁₇N (283.4) C 89.01, H 6.05, N 4.94; gefunden: C 89.00, H 6.10, N 5.04.

Smp.: 113 °C.

3-(4-(*tert*-Butyl)benzyl)-2-methyl-1*H*-indol **7d** $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}$

339.48

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 168 mg (55 %) eines blassgelben Feststoffes.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (s, 9 H), 4.24 (s, 2 H), 7.02-7.57 (m, 13 H), 8.08 (bs, 1 H, NH).

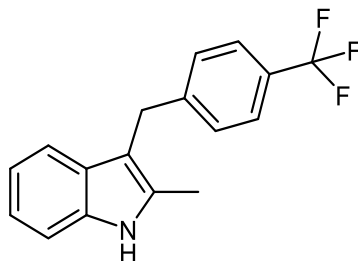
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 30.0 (CH_2), 31.6 (3 CH_3), 34.5 (C_{quart}), 110.9 (CH), 111.7 (C_{quart}), 119.8 (CH), 119.9 (CH), 122.5 (CH), 125.4 (2 CH), 127.8 (CH), 127.9 (2 CH), 128.0 (2 CH), 129.0 (2 CH), 129.7 (C_{quart}), 133.1 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 136.2 (C_{quart}), 138.5 (C_{quart}), 148.6 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 339 (M^+ , 7), 223 (54), 208 (42), 179 (90), 147 ($\text{C}_6\text{H}_5^t\text{Bu}$, 100), 119 (35), 105 (49), 105 (70), 77 (C_6H_5 , 61).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3393 (w), 3055 (w), 2961 (w), 2901 (w), 2866 (w), 1682 (w), 1618 (w), 1605 (w), 1514 (w), 1487 (w), 1450 (m), 1362 (w), 1341 (w), 1319 (w), 1306 (w), 1267 (w), 1242 (w), 1204 (w), 1152 (w), 1109 (w), 1057 (w), 1001 (w), 961 (w), 916 (w), 895 (w), 824 (m), 764 (m), 743 (s), 719 (w), 698 (s), 658 (w), 631 (w).

EA: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}$ (339.5) C 88.45, H 7.42, N 4.19; gefunden: C 88.28, H 7.51, N 4.05.

Smp.: 158 °C.

2-Methyl-3-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-1*H*-indol **7e**C₁₇H₁₄F₃N

289.30

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 159 mg (55 %) eines gelb-orangen Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.37 (s, 3 H), 4.10 (s, 2 H), 6.97-7.17 (m, 2 H), 7.25-7.38 (m, 4 H), 7.44- 7.50 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H).

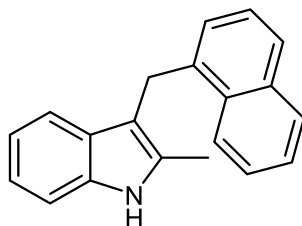
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (CH₃), 30.1 (CH₂), 109.7 (C_{quart}), 110.4 (CH), 118.2, (CH) 119.6 (CH), 121.4 (CH), 124.5 (C_{quart}, q, ¹*J* = 271.3 Hz), 125.3 (2 CH, q, ³*J* = 3.8 Hz), 128.2 (C_{quart}, q, ²*J* = 32.4 Hz), 128.8 (C_{quart}), 132.0 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 145.9 (C_{quart}), 145.9 (2 CH, q, ⁴*J* = 1,2 Hz).

EI-MS (*m/z* (%)): 289 (M⁺, 98), 274 (M⁺-CH₃, 31), 144 (M⁺-C₇H₄F₃, 100).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3401 (m), 2970 (w), 2901 (w), 1616 (m), 1581 (w), 1568 (w), 1485 (w), 1458 (m), 1431 (w), 1414 (w), 1321 (s), 1294 (m), 1273 (m), 1246 (w), 1215 (w), 1152 (s), 1130 (s), 1117 (s), 1101 (s), 1065 (s), 1016 (m), 1005 (w), 978 (w), 958 (w), 943 (w), 924 (w), 889 (w), 844 (w), 813 (s), 737 (s), 716 (w), 613 (w).

EA: C₁₇H₁₄F₃N (289.3) C 70.58, H 4.88, N 4.84; gefunden: C 70.75, H 4.98, N 4.77.

Smp.: 85 °C.

2-Methyl-3-(naphthalen-1-ylmethyl)-1*H*-indol **7f**²⁴¹ $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}$

271.36

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 180 mg (67 %) eines blassgelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.20 (s, 3 H), 4.60 (s, 2 H), 7.00-7.61 (m, 9 H), 7.71 (m, 1 H), 7.89 (m, 1 H), 8.30 (m, 1 H).

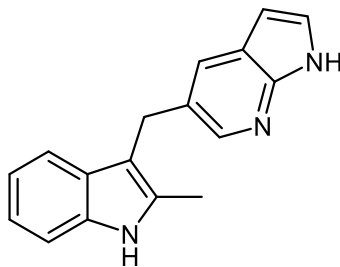
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (CH₃), 27.1 (CH₂), 109.2 (C_{quart}), 110.2 (CH), 118.5 (CH), 119.3 (CH), 121.0 (CH), 123.6 (CH), 125.4 (CH), 125.5 (CH), 125.6 (CH), 125.8 (CH), 126.5 (CH), 128.7 (CH), 139.2 (C_{quart}), 132.2 (2 C_{quart}), 133.7 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 136.6 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 271 (M⁺, 100), 256 (M⁺-CH₃, 46), 144 (M⁺-C₁₀H₇, 82), 127 (M⁺-C₁₀H₇, 19).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3422 (w), 3404 (w), 3080 (w), 3046 (w), 3030 (w), 2965 (w), 2909 (w), 2884 (w), 2841 (w), 2361 (w), 1674 (w), 1620 (w), 1595 (w), 1506 (w), 1491 (w), 1458 (w), 1427 (w), 1396 (w), 1387 (w), 1360 (w), 1339 (w), 1302 (w), 1250 (w), 1221 (w), 1138 (w), 1105 (w), 1089 (w), 1074 (w), 1059 (w), 1028 (w), 1006 (w), 972 (w), 939 (w), 928 (w), 905 (w), 831 (w), 795 (m), 772 (m), 745 (s), 710 (w), 694 (w), 664 (w), 654 (w), 644 (w).

EA: C₂₀H₁₇N (271.4) C 88.52, H 6.31, N 5.16; gefunden: C 88.44, H 6.44, N 5.07.

Smp.: 130 °C.

5-((2-Methyl-1*H*-indol-3-yl)methyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin **7g**C₁₇H₁₅N₃

261.33

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 135 mg (52 %) eines gelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.37 (s, 3 H), 4.34 (s, 2 H), 6.59 (d, ³*J* = 3.5 Hz, 1H), 6.78 (dt, ³*J* = 5.0, 0.9 Hz, 1 H), 7.01 (ddd, ³*J* = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.10 (ddd, ³*J* = 8.1, 7.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.26-7.39 (m, 3 H), 7.95 (bs, 1 H, NH), 8.13 (d, ³*J* = 5.0 Hz, 1 H), 10.46 (bs, 1 H, NH).

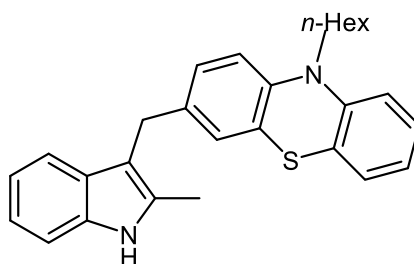
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 12.0 (CH₃), 27.4 (CH₂), 99.3 (CH), 108.9 (C_{quart}), 110.3 (CH), 115.5 (CH), 118.4 (CH), 119.5 (CH), 120.1 (C_{quart}), 121.2 (CH), 124.5 (CH), 129.1 (C_{quart}), 132.2 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 143.0 (CH), 143.5 (C_{quart}), 148.7 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 261 (M⁺, 89), 246 (M⁺-CH₃, 20), 144 (M⁺-C₇H₅N₂, 100), 130 (M⁺-C₈H₇N₂, 30), 77 (C₆H₅, 41).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3130 (w), 2988 (w), 2833 (w), 1589 (m), 1491 (w), 1449 (w), 1406 (w), 1325 (m), 1300 (w), 1236 (w), 1153 (w), 1119 (w), 1086 (w), 1011 (w), 975 (w), 897 (w), 799 (m), 743 (s), 698 (w), 650 (w), 604 (w).

HR-MS: Masse berechnet für C₁₇H₁₅N₃+H⁺: 262.1339; gefunden: 262.1341.

Smp.: 110 °C.

7-((1H-Indol-3-yl)methyl)-10-methyl-4a,10a-dihydro-10H-phenothiazin **7h** $C_{28}H_{30}N_2S$

426.62

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 181 mg (42 %) eines gelben Feststoffes.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.76-0.96 (m, 3 H), 1.16-1.51 (m, 6 H), 1.66-1.83 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.76 (t, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 6.66-7.41 (m, 11 H), 7.78 (bs, 1 H).

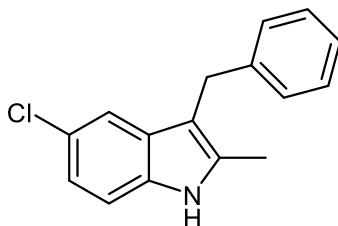
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 11.9 (CH_3), 14.1 (CH_3), 22.7 (CH_2), 26.8 (CH_2), 27.0 (CH_2), 29.1 (CH_2), 31.6 (CH_2), 47.5 (CH_2), 110.2 (CH), 110.5 (C_{quart}), 115.2 (2 CH), 118.4 (CH), 119.4 (CH), 121.1 (CH), 122.1 (CH), 124.7 (C_{quart}), 124.8 (C_{quart}), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 128.9 (C_{quart}), 131.7 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 135.9 (C_{quart}), 143.2 (C_{quart}), 145.6 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 426 (M^+ , 96), 355 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$, 62), 341 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$, 62), 296 ($\text{M}^+ - \text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NS}$, 100), 121 (52), 144 ($\text{M}^+ - \text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NS}$, 27), 83 (C_6H_{13} , 46), 43 (C_3H_7 , 38).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3410 (w), 3053 (w), 2953 (w), 2922 (w), 2853 (w), 1682 (w), 1620 (w), 1574 (w), 1493 (w), 1462 (s), 1443 (m), 1418 (w), 1371 (w), 1362 (w), 1327 (w), 1296 (w), 1240 (m), 1196 (w), 1152 (w), 1134 (w), 1101 (w), 1067 (w), 1040 (w), 1007 (w), 978 (w), 926 (w), 893 (w), 876 (w), 847 (w), 812 (w), 741 (s), 718 (w), 698 (w), 677 (w), 660 (w), 652 (w), 606 (m).

HR-MS: Masse berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}^+$: 426.2124; gefunden: 426.2124.

Smp.: 83 °C.

3-Benzyl-5-chlor-2-methyl-1*H*-indol **7i**²⁴²C₁₆H₁₄ClN

255.75

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 132 mg (53 %) eines gelb-orangen Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 3 H), 4.00 (s, 2 H), 7.03 (dd, ³*J* = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.11-7.28 (m, 6 H), 7.33 (d, ³*J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.77 (bs, 1 H, NH).

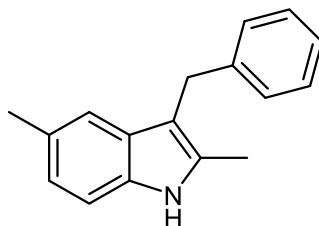
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 12.0 (CH₃), 30.1 (CH₂), 110.6 (C_{quart}), 111.2 (CH), 118.0 (CH), 121.3 (CH), 125.1 (C_{quart}), 126.0 (CH), 128.3 (2 CH), 128.5 (2 CH), 130.2 (C_{quart}), 133.4 (C_{quart}), 133.7 (C_{quart}), 141.2 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 257 (³⁷Cl-M⁺, 31), 255 (³⁵Cl-M⁺, 97), 242 (³⁷Cl-CH₃, 15), 240 (³⁵Cl-M⁺-CH₃, 47), 180 (³⁷Cl-M⁺-C₆H₅, 55), 178 (³⁵Cl-M⁺-C₆H₅, 100).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3393 (m), 3082 (w), 3059 (w), 3017 (w), 2918 (w), 2847 (w), 1854 (w), 1726 (w), 1682 (w), 1601 (w), 1576 (w), 1490 (w), 1468 (m), 1452 (m), 1429 (w), 1389 (w), 1384 (w), 1308 (m), 1277 (w), 1263 (w), 1240 (w), 1219 (w), 1186 (w), 1175 (w), 1153 (w), 1138 (w), 1117 (w), 1074 (w), 1055 (m), 1001 (w), 967 (w), 928 (w), 908 (w), 895 (w), 866 (m), 804 (s), 791 (m), 737 (s), 696 (s), 681 (m), 664 (w), 611 (m).

EA: C₁₆H₁₄ClN (255.8) C 75.14, H 5.52, N 5.48; gefunden: C 75.20, H 5.54, N 5.36.

Smp.: 122 °C.

3-Benzyl-2,5-dimethyl-1*H*-indol **7j**²⁴¹ $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$

235.33

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 146 mg (62 %) eines blassgelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.34 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 4.03 (s, 2 H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1 H), 7.10-7.26 (m, 7 H), 7.66 (bs, 1 H, NH).

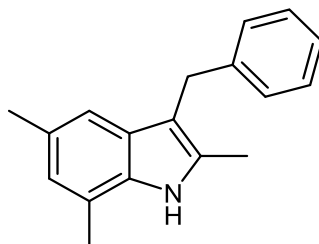
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 12.0 (CH₃), 21.7 (CH₃), 30.1 (CH₂), 109.9 (CH), 110.2 (C_{quart}), 118.2 (CH), 122.6 (CH), 125.7 (CH), 128.4 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.6 (C_{quart}), 129.3 (C_{quart}), 131.9 (C_{quart}), 133.7 (C_{quart}), 141.9 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 235 (M⁺, 54), 220 (M⁺-CH₃, 36), 180 (49), 158 (M⁺-C₆H₅, 100), 144 (C₇H₇, 86), 115 (M⁺-C₇H₇, -CH₃, -CH₃, 33), 91 (C₇H₇, 30), 77 (C₆H₅, 27).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3383 (m), 3289 (w), 3211 (w), 3080 (w), 3055 (w), 3021 (w), 2916 (w), 2858 (w), 2733 (w), 2658 (w), 1589 (w), 1557 (w), 1516 (w), 1483 (m), 1452 (m), 1408 (w), 1385 (w), 1335 (w), 1302 (m), 1265 (w), 1248 (w), 1221 (w), 1198 (w), 1188 (w), 1153 (w), 1132 (w), 1105 (w), 1072 (w), 1026 (w), 1001 (w), 957 (w), 924 (w), 870 (w), 841 (w), 820 (w), 799 (s), 758 (w), 748 (w), 731 (m), 694 (s), 671 (w), 635 (w).

EA: C₁₇H₁₇N (235.3) C 86.77, H 7.28, N 5.95; gefunden: C 86.67, H 7.23, N 5.98.

Smp.: 62 °C.

3-Benzyl-2,5,7-trimethyl-1*H*-indol **7k** $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}$

249.36

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 132 mg (53 %) eines gelben Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.35 (s, 6 H, 2 CH_3), 2.41 (s, 3 H), 4.02 (s, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.08-7.30 (m, 5 H), 7.60 (bs, 1 H, NH).

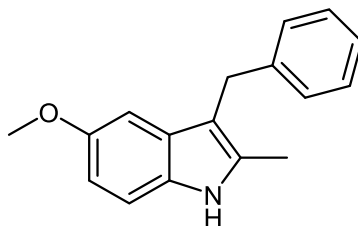
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 12.0 (CH_3), 16.7 (CH_3), 21.6 (CH_3), 30.3 (CH_2), 110.7 (C_{quart}), 115.9 (CH), 119.0 (C_{quart}), 123.5 (CH), 125.7 (CH), 128.3 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.8 (C_{quart}), 128.9 (C_{quart}), 131.6 (C_{quart}), 133.1 (C_{quart}), 141.9 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 249 (M^+ , 3), 174 (100), 172 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$, 3), 158 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$, 4), 91 (C_7H_7 , 14).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: (m), 3335 (w), 3061 (w), 3028 (w), 2968 (w), 2918 (w), 2860 (w), 1672 (s), 1624 (m), 1595 (m), 1494 (s), 1452 (m), 1416 (w), 1379 (w), 1368 (w), 1329 (w), 1279 (m), 1215 (w), 1206 (w), 1150 (w), 1072 (w), 1053 (w), 1030 (w), 1013 (w), 980 (w), 964 (w), 935 (w), 914 (w), 870 (w), 868 (w), 847 (w), 818 (w), 783 (w), 748 (m), 700 (s), 642 (w), 623 (m).

HR-MS: Masse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N} + \text{OH}^+$: 266.1539; gefunden: 266.1543.

Smp.: 112 °C.

3-Benzyl-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol **7I**²⁴² $C_{17}H_{17}NO$

251.33

Gemäß der Standardprozedur zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 164 mg (65 %) eines blassgelben, kristallinen Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.03 (s, 2 H), 6.75 (dd, ³*J* = 8.6, 2.5 Hz, 1 H), 6.83 (d, ³*J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.11-7.27 (m, 6 H), 7.66 (bs, 1 H, NH).

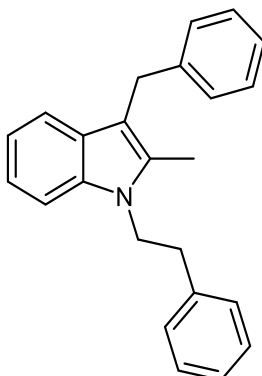
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 12.1 (CH₃), 30.3 (CH₂), 56.0 (CH₃), 101.1 (CH), 110.6 (C_{quart}), 110.6 (CH), 110.9 (CH), 125.8 (CH), 128.4 (2 CH), 128.4 (2 CH), 129.5 (C_{quart}), 130.5 (C_{quart}), 132.7 (C_{quart}), 141.7 (C_{quart}), 154.0 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 251 (M⁺, 91), 236 (M⁺-CH₃, 32), 174 (M⁺-C₆H₅, 100), 159 (M⁺-CH₃-C₆H₅, 11), 91 (C₇H₇, 6), 77 (C₆H₅, 4).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3428 (m), 2700 (w), 1694 (w), 1591 (w), 1485 (s), 1450 (s), 1423 (w), 1250 (w), 1215 (s), 1175 (w), 1155 (w), 1103 (m), 1030 (m), 837 (m), 826 (w), 797 (w), 741 (m), 716 (m), 698 (w), 613 (w).

HR-MS: Masse berechnet für C₁₇H₁₇NO+H⁺: 252.1383; gefunden: 252.1381.

Smp.: 103 °C.

3-Benzyl-2-methyl-1-phenethyl-1*H*-indol **7m**C₂₄H₂₃N

325.46

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 214 mg (66 %) eines gelben Harzes.

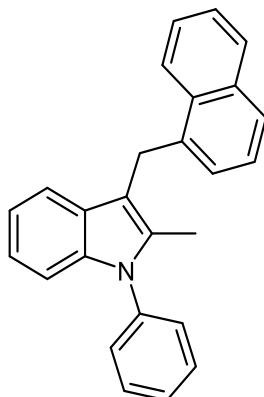
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.02 (s, 3 H), 3.02 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.04 (s, 2 H), 4.29 (t, 3J = 7.2 Hz, 2 H), 6.97-7.34 (m, 12 H), 7.43 (dt, 3J = 7.7, 1.0 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 10.1 (CH₃), 30.4 (CH₂), 36.5 (CH₂), 45.2 (CH₂), 108.9 (CH), 109.9 (C_{quart}), 118.6 (CH), 119.1 (CH), 120.7 (CH), 125.7 (CH), 126.7 (CH), 128.3 (4 CH), 128.4 (C_{quart}), 128.7 (2 CH), 129.1 (2 CH), 133.5 (C_{quart}), 135.7 (C_{quart}), 138.8 (C_{quart}), 142.0 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 352 (M⁺, 5), 234 (M⁺-C₇H₇, 14), 158 (M⁺-C₁₃H₁₃, 38), 144 (M⁺-C₁₄H₁₃, 100), 91 (C₇H₇, 25).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3057 (m), 3024 (w), 2972 (w), 2914 (w), 2857 (w), 1873 (w), 1603 (w), 1566 (w), 1493 (w), 1468 (m), 1452 (m), 1416 (w), 1358 (m), 1340 (w), 1292 (w), 1258 (w), 1233 (w), 1204 (w), 1179 (w), 1082 (w), 1061 (w), 1028 (w), 1016 (w), 1003 (w), 964 (w), 918 (w), 901 (w), 841 (w), 735 (s), 698 (s), 667 (w).

EA: C₂₄H₂₃N (325.5) C 88.57, H 7.12, N 4.30; gefunden: C 88.43, H 7.35, N 4.37.

2-Methyl-3-(naphthalen-1-ylmethyl)-1-phenyl-1*H*-indol **7n** $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}$

347.46

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 263 mg (76 %) eines gelben Harzes.

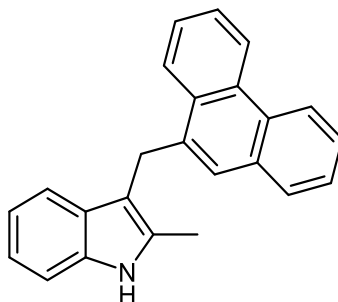
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.20 (s, 3 H), 4.60 (s, 2 H), 6.99-7.61 (m, 13 H), 7.70 (m, 1 H), 7.89 (dd, 3J = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 8.30 (m, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 11.3 (CH_3), 27.4 (CH_2), 110.1 (CH), 110.1 (C_{quart}), 118.5 (CH), 119.8 (CH), 121.4 (CH), 123.7 (CH), 125.6 (CH), 125.6 (CH), 125.8 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (2 CH), 128.8 (C_{quart}), 128.9 (CH), 129.6 (2 CH), 132.4 (C_{quart}), 133.8 (C_{quart}), 134.5 (C_{quart}), 136.6 (C_{quart}), 137.8 (C_{quart}), 138.3 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 347 (M^+ , 100), 332 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 3), 220 ($\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_7$, 88), 206 ($\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_9$, 30), 182 (94), 141 (C_{11}H_9 , 30), 77 (C_6H_5 , 18).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3046 (w), 2918 (w), 2853 (w), 1717 (w), 1678 (w), 1597 (w), 1570 (w), 1499 (s), 1458 (m), 1396 (w), 1368 (w), 1346 (w), 1321 (w), 1306 (w), 1246 (w), 1234 (w), 1167 (w), 1157 (w), 1121 (w), 1098 (w), 1072 (w), 1016 (w), 970 (w), 916 (w), 880 (w), 864 (w), 791 (m), 772 (m), 758 (m), 739 (s), 696 (s), 664 (w), 638 (w).

EA: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}$ (347.5) C 89.88, H 6.09, N 4.03; gefunden: C 89.70, H 6.36, N 3.75.

2-Methyl-3-(phenanthren-9-ylmethyl)-1*H*-indol **7o** $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}$

321.42

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole ergab die Reaktion 155 mg (48 %) eines gelben Feststoffes.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.31 (s, 3 H), 4.52 (s, 2 H), 7.00 (ddd, 3J = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.13 (ddd, 3J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.28-7.72 (m, 8 H), 7.87 (bs, 1 H, NH), 8.30 (m, 1 H), 8.64 (m, 1 H), 8.75 (m, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 12.1 (CH_3), 27.8 (CH_2), 108.9 (C_{quart}), 110.3 (CH), 118.6 (CH), 119.5 (CH), 121.2 (CH), 122.5 (CH), 123.3 (CH), 124.3 (CH), 126.0 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (CH), 128.5 (CH), 129.4 (C_{quart}), 129.8 (C_{quart}), 130.7 (C_{quart}), 131.9 (C_{quart}), 132.1 (C_{quart}), 132.5 (C_{quart}), 134.7 (C_{quart}), 135.5 (C_{quart}).

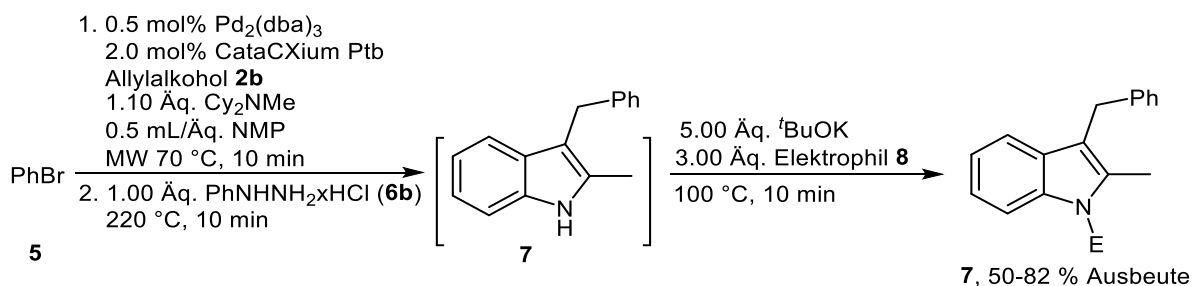
EI-MS (m/z (%)): 321 (M^+ , 100), 306 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 46), 191 ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}$, 25), 144 ($\text{M}^+ - \text{C}_{15}\text{H}_{11}$, 98).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3404 (w), 2951 (w), 2916 (w), 2853 (w), 1599 (w), 1489 (w), 1460 (w), 1450 (w), 1427 (w), 1339 (w), 1298 (w), 1244 (w), 1223 (w), 1167 (w), 1138 (w), 1103 (w), 1040 (w), 1003 (w), 976 (w), 949 (w), 741 (s), 723 (s), 675 (w), 660 (w).

HR-MS: Masse berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N} + \text{H}^+$: 322.1590; gefunden: 322.1589.

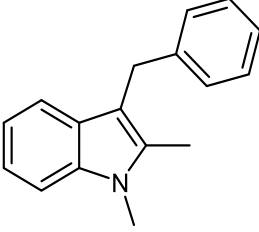
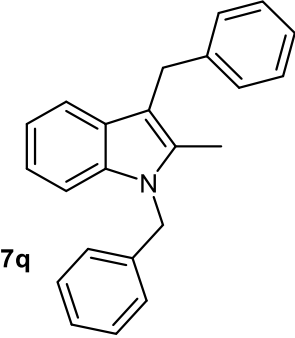
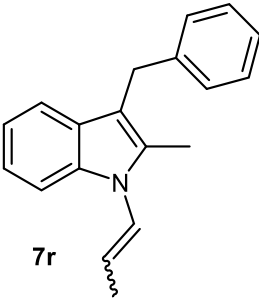
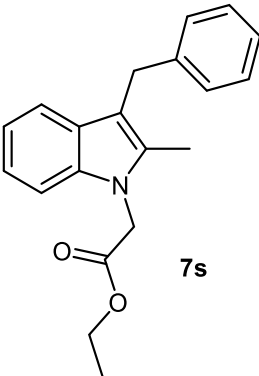
Smp.: 96 °C.

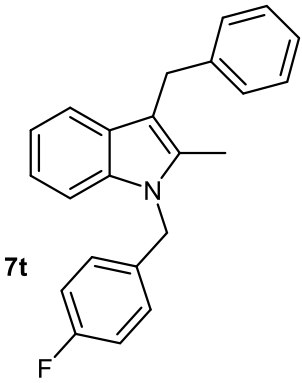
7.4.16 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten für die Synthese der Indole **7** via Heck-Fischer-Sequenz mit anschließender *N*-Alkylierung



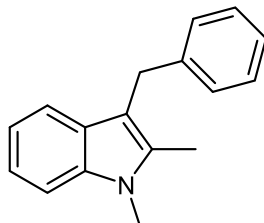
In einem dickwandigen 10 mL Mikrowellenröhrchen wurden 4.58 mg (0.5 mol%) Pd₂(dba)₃ und 5.8 mg (2.0 mol%) CataCXium Ptb, 158 mg (1.00 mmol) Brombenzol (**5a**), 79 mg (1.10 mmol) Allylkohol **2b** und 215 mg (1.10 mmol) Cy₂NMe und 0.5 mL NMP vorgelegt. Der Reaktionsansatz wurde bei 70 °C im Mikrowellenreaktor 10 min lang zur Reaktion gebracht. Danach wurde 145 mg (1.00 mmol) Phenylhydrazinhydrochlorid (**6b**) zugegeben und bei 220 °C 10 min lang zur Reaktion gebracht. Anschließend wurden 640 mg (5.00 mmol) K^tOBu und 3.00 mmol Elektrophil **8** zugegeben und 10 min lang bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden 10 mL Ethylacetat zugegeben und dreimal mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung und verdünnter HCl gewaschen. Die wässrige Phase wurde hiernach erneut mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Celite adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent *n*-Hexan/Ethylacetat).

Tabelle 54: Experimentelle Daten zur Synthese der *N*-alkylierten Indole 7.

Eintrag	Elektrophil 8	Indol 7	Ausbeute [%]
1	426 mg (3.00 mmol) 8a	 7p	151 mg (64 %)
2	513 mg (3.00 mmol) 8b	 7q	254 mg (82 %)
3	363 mg (3.00 mmol) 8c	 7r	149 mg (57 %)
4	501 mg (3.00 mmol) 8d	 7s	155 mg (50 %)

Eintrag	Elektrophil 8	Indol 7	Ausbeute [%]
5	567 mg (3.00 mmol) 8e	 7t	258 mg (78 %)

7.4.17 Spektroskopische Daten

3-Benzyl-1,2-dimethyl-1*H*-indol **7p**²⁴² $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$

235.33

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole mit anschließender *N*-Alkylierung ergab die Reaktion 151 mg (64 %) eines gelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.36 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 6.97-7.44 (m, 9 H).

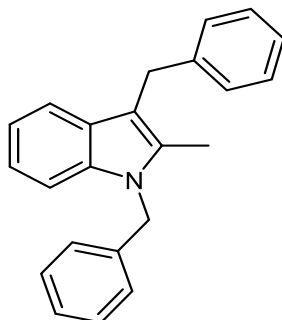
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 10.5 (CH₃), 29.7 (CH₃), 30.5 (CH₂), 108.6 (CH), 109.9 (C_{quart}), 118.4 (CH), 118.9 (CH), 120.7 (CH), 125.7 (CH), 128.1 (C_{quart}), 128.3 (2 CH), 128.4 (2 CH), 133.7 (C_{quart}), 136.8 (C_{quart}), 142.1 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 125 (M⁺, 68), 220 (M⁺-CH₃, 37), 158 (M⁺-C₆H₆, 100), 152 (52), 144 (C₇H₇, 26).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3080 (w), 3055 (w), 3024 (w), 2910 (w), 2845 (w), 2359 (w), 1869 (w), 1614 (w), 1601 (w), 1584 (w), 1472 (m), 1452 (w), 1431 (w), 1408 (w), 1368 (m), 1331 (w), 1292 (w), 1248 (w), 1198 (w), 1180 (w), 1148 (w), 1128 (w), 1076 (w), 1053 (w), 1028 (w), 1016 (w), 1003 (w), 964 (w), 918 (w), 901 (w), 841 (w), 795 (w), 735 (s), 700 (s), 658 (w), 623 (w).

EA: C₁₇H₁₇N (235.3) C 86.77, H 7.28, N 5.95; gefunden: C 86.71, H 7.16, N 5.92.

Smp.: 50 °C.

1,3-Dibenzyl-2-methyl-1*H*-indol **7q**²⁴³ $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}$

311.43

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole mit anschließender *N*-Alkylierung ergab die Reaktion 254 mg (82 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.30 (s, 3 H), 4.13 (s, 2 H), 5.32 (s, 2 H), 6.93-7.48 (m, 16 H).

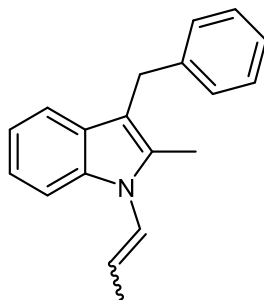
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 10.5 (CH₃), 30.5 (CH₂), 46.7 (CH₂), 109.1 (CH), 110.6 (C_{quart}), 118.6 (CH), 119.3 (CH), 121.0 (CH), 125.8 (CH), 126.1 (2 CH), 127.3 (CH), 128.3 (2 CH), 128.4 (C_{quart}), 128.4 (2 CH), 128.9 (2 CH), 133.6 (C_{quart}), 136.7 (C_{quart}), 138.2 (C_{quart}), 141.9 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 311 (M⁺, 39), 296 (M⁺-CH₃, 9), 235 (54), 220 (M⁺-C₇H₇, 18), 158 (19), 91 (C₇H₇, 100).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3026 (w), 2918 (w), 2899 (w), 2859 (w), 2839 (w), 2791 (w), 1661 (w), 1603 (w), 1584 (w), 1568 (w), 1493 (m), 1468 (m), 1452 (m), 1416 (w), 1362 (w), 1331 (w), 1302 (w), 1260 (w), 1223 (w), 1196 (w), 1177 (w), 1159 (w), 1123 (w), 1074 (w), 1055 (w), 1020 (w), 989 (w), 934 (w), 908 (w), 899 (w), 837 (w), 804 (w), 768 (w), 741 (s), 731 (s), 709 (s), 694 (w), 638 (w).

EA: C₂₃H₂₁N (311.4) C 88.71, H 6.80, N 4.50; gefunden: C 88.59, H 6.82, N 4.26.

Smp.: 85 °C.

3-Benzyl-2-methyl-1-(prop-1-en-1-yl)-1*H*-indol **7r**C₁₉H₁₉N

261.37

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole mit anschließender *N*-Alkylierung ergab die Reaktion 149 mg (57 %) eines gelblichen Öls als Mischung seiner Diastereomere. *E/Z* = 1.45:1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.93 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 4.08 (s, 2 H), 5.91 (m, 1 H), 6.70 (dq, ³*J* = 14.0, 1.7 Hz, 1 H), 6.99-7.26 (m, 7 H), 7.37-7.48 (m, 2 H).

Weitere Signale für das *Z*-Isomer: δ = 1.57 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 4.10 (s, 2 H), 5.91 (m, 1 H), 6.57 (dq, ³*J* = 7.9, 1.8 Hz, 1 H), 6.99-7.26 (m, 7 H), 7.37-7.48 (m, 2 H).

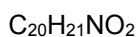
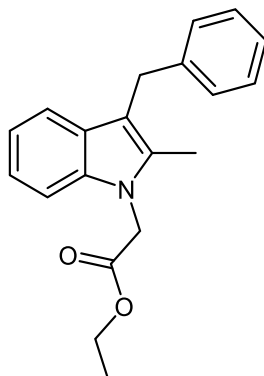
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.3 (CH₃), 15.8 (CH₃), 30.4 (CH₂), 110.4 (CH), 111.3 (C_{quart}), 118.5 (CH), 119.8 (CH), 121.3 (CH), 124.9 (CH), 125.78 (CH), 125.82 (CH), 128.35 (2 CH), 128.42 (2 CH), 128.4 (C_{quart}), 133.2 (C_{quart}), 136.0 (C_{quart}), 141.8 (C_{quart}).

Weitere Signale für das *Z*-Isomer: δ = 10.9 (CH₃), 13.3 (CH₃), 30.5 (CH₂), 110.3 (CH), 110.9 (C_{quart}), 118.4 (CH), 119.4 (CH), 120.1 (CH), 121.0 (CH), 124.4 (CH), 127.1 (CH), 128.36 (2 CH), 128.41 (2 CH), 128.8 (C_{quart}), 133.8 (C_{quart}), 136.1 (C_{quart}), 141.8 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 261 (M⁺, 94), 246 (M⁺-CH₃, 41), 184 (M⁺-C₆H₅, 82).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3057 (w), 3026 (w), 2914 (w), 2857 (w), 1667 (w), 1651 (w), 1603 (w), 1585 (w), 1793 (w), 1452 (m), 1402 (w), 1366 (w), 1321 (w), 1234 (w), 1177 (w), 1153 (w), 1130 (w), 1094 (w), 1028 (w), 1020 (w), 1001 (w), 976 (w), 947 (w), 926 (w), 876 (w), 847 (w), 800 (w), 739 (s), 696 (s), 667 (w), 651 (w), 602 (w).

EA: C₁₉H₁₉N (261.4) C 87.31, H 7.33, N 5.36; gefunden: C 87.41, H 7.03, N 5.27.

Ethyl 2-(3-benzyl-2-methyl-1*H*-indol-1-yl)acetat **7s**

307.39

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole mit anschließender *N*-Alkylierung ergab die Reaktion 155 mg (50 %) eines blassgelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 4.10 (s, 2 H), 4.19 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 7.03 (ddd, *J* = 8.0, 6.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.09-7.27 (m, 7 H), 7.40 (dt, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1 H).

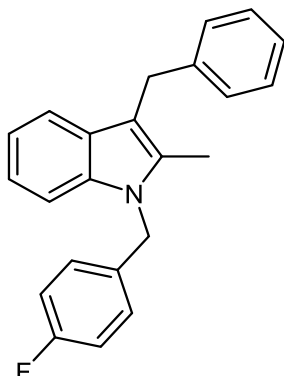
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 10.4 (CH₃), 14.3 (CH₃), 30.5 (CH₂), 45.1 (CH₂), 61.7 (CH₂), 108.3 (CH), 111.0 (C_{quart}), 118.7 (CH), 119.6 (CH), 121.3 (CH), 125.8 (CH), 128.3 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.5 (C_{quart}), 133.4 (C_{quart}), 136.7 (C_{quart}), 141.7 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 307 (M⁺, 95), 292 (M⁺-CH₃, 11), 234 (100), 230 (M⁺-C₆H₅, 20), 91 (C₇H₇, 27).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3051 (w), 3028 (w), 2980 (w), 2926 (w), 2853 (w), 2359 (w), 1738 (s), 1601 (w), 1495 (w), 1472 (m), 1441 (w), 1421 (w), 1369 (m), 1348 (m), 1339 (w), 1300 (w), 1263 (w), 1250 (w), 1198 (s), 1094 (w), 1061 (w), 1028 (m), 984 (w), 920 (w), 870 (w), 837 (w), 810 (w), 768 (w), 741 (s), 700 (s), 660 (w), 625 (w).

EA: C₂₀H₂₁NO₂ (307.4) C 78.15, H 6.89, N 4.56; gefunden: C 78.38, H 6.98, N 4.49.

Smp.: 80 °C.

3-Benzyl-1-(4-fluorobenzyl)-2-methyl-1*H*-indol **7t**C₂₃H₂₀FN

329.42

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Indole mit anschließender *N*-Alkylierung ergab die Reaktion 258 mg (78 %) gelben Öls.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.30 (s, 3 H), 4.12 (s, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.89-7.48 (m, 13 H).

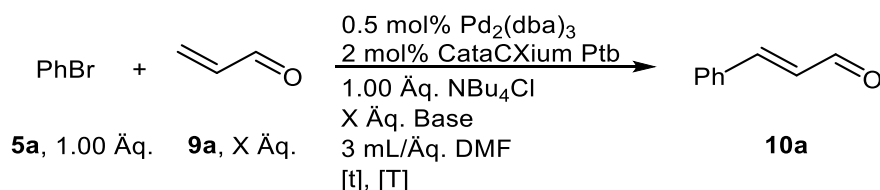
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 10.50 (CH₃), 30.5 (CH₂), 46.1 (CH₂), 109.0 (CH), 110.9 (C_{quart}), 115.8 (d, ²*J* = 21.7 Hz, 2 CH), 118.7 (CH), 119.4 (CH), 121.1 (CH), 125.8 (CH), 127.7 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 2 CH), 128.31 (2 CH), 128.39 (C_{quart}), 128.4 (2 CH), 133.4 (C_{quart}), 133.9 (d, ⁴*J* = 3.1 Hz, C_{quart}), 136.6 (C_{quart}), 141.8 (C_{quart}), 162.1 (d, ¹*J* = 245.5 Hz, C_{quart}).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2913 (w), 2901 (w), 2860 (w), 1881 (w), 1701 (w), 1663 (w), 1603 (m), 1508 (s), 1495 (w), 1468 (w), 1452 (w), 1416 (w), 1383 (w), 1360 (w), 1337 (w), 1296 (w), 1219 (s), 1155 (w), 1098 (w), 1078 (m), 1028 (w), 1015 (w), 955 (w), 924 (w), 899 (w), 824 (s), 773 (w), 739 (m), 696 (w).

HR-MS: Masse berechnet für C₂₃H₂₀FN+H⁺: 330.1653; gefunden: 330.1653.

7.5 Heck-Reaktion mit Acroleinen

7.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Optimierung der Heck-Reaktion mit Acroleinen



In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argonatmosphäre oder einem dickwandigen 10 mL Mikrowellenröhrchen wurden 4.58 mg (0.5 mol%) Pd₂(dba)₃ und 5.8 mg (2mol %) CataCXium Ptb, 287 mg (1.00 mmol) NBu₄Cl, 158 mg (1.00 mmol) Brombenzol **5a**, Acrolein **9a**, Base und 3 mL DMF vorgelegt. Der Reaktionsansatz wurde mit Stickstoff überschichtet und bei unterschiedlichen Temperaturen und Reaktionszeiten im Mikrowellenreaktor zur Reaktion gebracht. Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 µL *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 µL des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen (siehe Kapitel 8.1).

Tabelle 55: Experimentelle Daten zur Optimierung der Heck-Reaktion mit Acrolein **9a**.

Eintrag	Acrolein 9a	Base (Äq.)	Zeit (h)	Temp (°C)	Ausbeute 10a (%)
1	84 mg (1.5 mmol)	210 mg (2.5 mmol) NaHCO ₃	1	100	67
2	84 mg (1.5 mmol)	210 mg (2.5 mmol) NaHCO ₃	1	70	Spuren
3	84 mg (1.5 mmol)	215 mg (1.10 mmol) Cy ₂ NMe	1	100	11

Eintrag	Acrolein 9a	Base (Äq.)	Zeit (h)	Temp (°C)	Ausbeute 10a
					(%)
4	84 mg (1.5 mmol)	210 mg	2	100	73
		(2.5 mmol)			
		NaHCO ₃			
5 ^a	84 mg (1.5 mmol)	210 mg	1	100	58
		(2.5 mmol)			
		NaHCO ₃			
6 ^a	84 mg (1.5 mmol)	210 mg	2	100	53
		(2.5 mmol)			
		NaHCO ₃			
7	84 mg (1.5 mmol)	210 mg	4.5	100	80
		(2.5 mmol)			
		NaHCO ₃			
8	84 mg (1.5 mmol)	210 mg	3	100	71
		(2.5 mmol)			
		NaHCO ₃			
9 ^c	84 mg (1.5 mmol)	210 mg	3	100	24
		(2.5 mmol)			
		NaHCO ₃			
10	62 mg (1.1 mmol)	210 mg	3	100	50
		(2.5 mmol)			
		NaHCO ₃			
11	168 mg (3.0 mmol)	210 mg	3	100	60
		(2.5 mmol)			
		NaHCO ₃			

7 Experimenteller Teil

Eintrag	Acrolein 9a	Base (Äq.)	Zeit (h)	Temp (°C)	Ausbeute 10a (%)
12	84 mg (1.5 mmol)	210 mg (2.5 mmol) NaHCO ₃	3	100 MW	87
13 ^b	84 mg (1.5 mmol)	210 mg (2.5 mmol) NaHCO ₃	3	100 MW	37
14	84 mg (1.5 mmol)	92 mg (1.1 mmol) NaHCO ₃	3	100 MW	83
15	84 mg (1.5 mmol)	92 mg (1.1 mmol) NaHCO₃	4	100 MW	92
16	84 mg (1.5 mmol)	92 mg (1.1 mmol) NaHCO ₃	3	110 MW	73
17	84 mg (1.5 mmol)	92 mg (1.1 mmol) NaHCO ₃	4	100 MW	70
18 ^d	84 mg (1.5 mmol)	92 mg (1.1 mmol) NaHCO ₃	4	100 MW	20

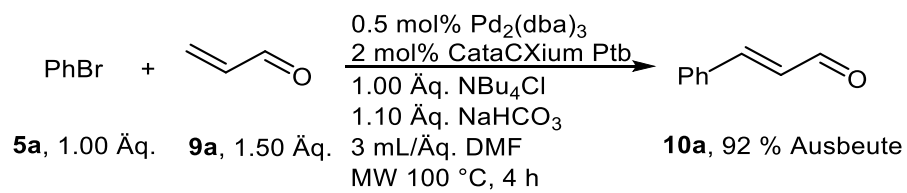
^a 1 mL DMF eingesetzt

^b kein PTC (NBu₄Cl) eingesetzt.

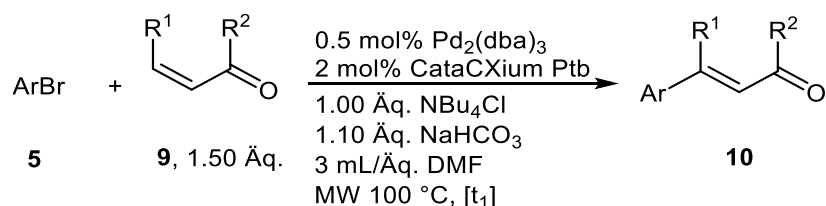
^c Lösungsmittel ist NMP.

^d Kein Ligand (CataCXium PtB[®]) eingesetzt.

Daraus ergaben sich die finalen Versuchsbedingungen:

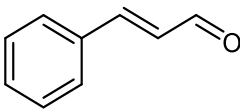
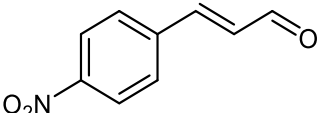


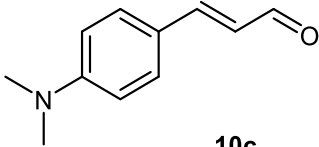
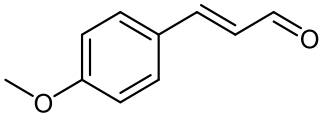
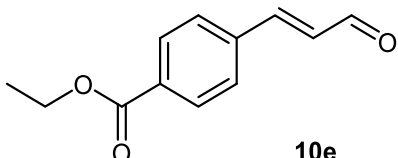
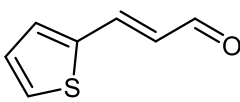
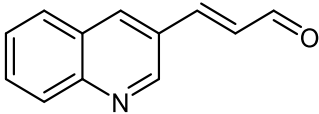
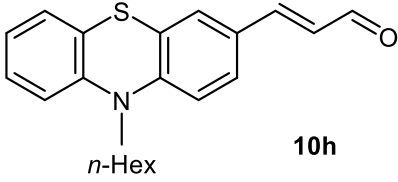
7.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone **10**

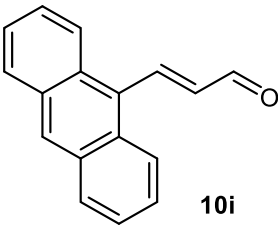
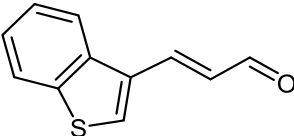
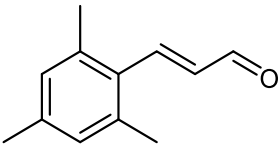
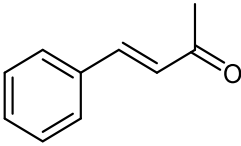
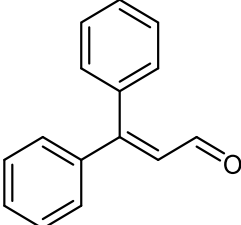


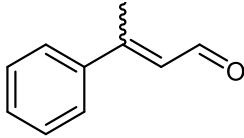
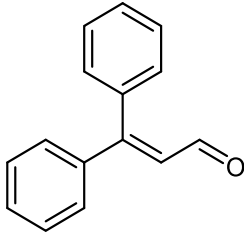
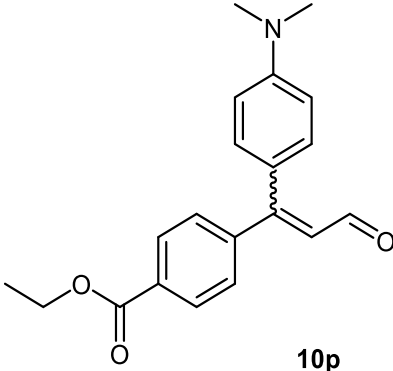
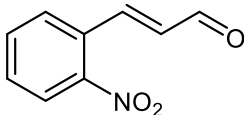
In einem dickwandigen 10 mL Mikrowellenröhrchen wurden 4.58 mg (0.5 mol%) Pd₂(dba)₃ und 5.8 mg (2 mol%) CataCXium Ptb, 287 mg (1.00 mmol) NBu₄Cl, 1.00 mmol Arylbromid **5**, 1.50 mmol Acrolein **9**, 92 mg (1.10 mmol) NaHCO₃ und 3 mL DMF vorgelegt. Der Reaktionsansatz wurde mit Stickstoff überschichtet und bei 100 °C unterschiedliche Zeiten im Mikrowellenreaktor zur Reaktion gebracht. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden 10 mL Ethylacetat zugegeben und dreimal mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Kochsalzlösung wurde hiernach erneut mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Celite adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent *n*-Hexan/Ethylacetat).

Tabelle 56: Experimentelle Daten zur Synthese der Enale und Enone **10**.

Eintrag	Arylbromid 5	Enon/Enal 9	Produkt 10	[t ₁] (h)	Ausbeute
1	157 mg (1.00 mmol) 5a	84 mg (1.50 mmol) 9a	 10a	4	117 mg (89 %)
2	202 mg (1.00 mmol) 5h	84 mg (1.50 mmol) 9a	 10b	2	172 mg (97 %)

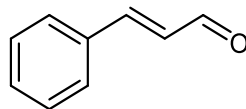
Eintrag	Arylbromid 5	Enon/Enal 9	Produkt 10	[t ₁] (h)	Ausbeute
3	200 mg (1.00 mmol) 5j	84 mg (1.50 mmol) 9a	 10c	4	122 mg (70 %)
4	187 mg (1.00 mmol) 5i	84 mg (1.50 mmol) 9a	 10d	3	120 mg (74 %)
5	229 mg (1.00 mmol) 5k	84 mg (1.50 mmol) 9a	 10e	3	188 mg (92 %)
6	163 mg (1.00 mmol) 5l	84 mg (1.50 mmol) 9a	 10f	2	115 mg (82 %)
7	208 mg (1.00 mmol) 5m	84 mg (1.50 mmol) 9a	 10g	2	121 mg (66 %)
8	362 mg (1.00 mmol) 5f	84 mg (1.50 mmol) 9a	 10h <i>n</i> -Hex	4	313 mg (93 %)

Eintrag	Arylbromid 5	Enon/Enal 9	Produkt 10	[t ₁] (h)	Ausbeute
9	257 mg (1.00 mmol) 5n	84 mg (1.50 mmol) 9a	 10i	4	181 mg (78 %)
10	214 mg (1.00 mmol) 5o	84 mg (1.50 mmol) 9a	 10j	2	129 mg (69 %)
11	199 mg (1.00 mmol) 5p	84 mg (1.50 mmol) 9a	 10k	6	61 mg (35 %)
12	157 mg (1.00 mmol) 5a	105 mg (1.50 mmol) 9b	 10l	4	140 mg (96 %)
13	157 mg (1.00 mmol) 5a	132 mg (1.00 mmol) 9c	 10m	3	196 mg (94 %)

Eintrag	Arylbromid 5	Enon/Enal 9	Produkt 10	[t ₁] (h)	Ausbeute
14	157 mg (1.00 mmol) 5a	105 mg (1.50 mmol) 9d	 10n	4	114 mg (78 %)
15	393 mg (2.50 mmol) 5a	84 mg (1.00 mmol) 9a	 10o	8	197 mg (95 %)
16	229 mg (1.00 mmol) 5k	193 mg (1.10 mmol) 9a	 10p	10	136 mg (42 %)
17	202 mg (1.00 mmol) 5q	84 mg (1.00 mmol) 9a	 10q	1	156 mg (88 %)

7.5.3 Spektroskopische Daten der 3-Arylenale und 3-Arylenone **10**

(*E*)-Zimtaldehyd **10a**²⁹



C₉H₈O

132.16

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 117 mg (89 %) eines blassgelben Öls.

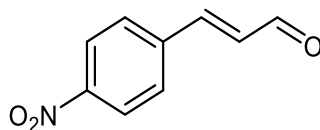
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.48 (dd, J = 16.0, 7.7 Hz, 1 H), 7.16-7.22 (m, 4 H), 7.30-7.36 (m, 2 H), 9.46 (d, J = 7.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 128.6 (2 CH), 128.7 (CH), 129.2 (2 CH), 131.4 (CH), 134.1 (C_{quart}), 152.9 (CH), 193.8 (CH).

EI-MS (m/z (%)): 147 (M⁺, 100, Zimtsäure), 132 (M⁺, 22), 103 (M⁺-CHO, 45), 77 (C₆H₅, 27), 51 (20).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3082 (w), 3059 (w), 3024 (w), 2988 (w), 2901 (w), 2820 (w), 2744 (w), 2592 (w), 2363 (w), 1888 (w), 1672 (s), 1626 (s), 1597 (m), 1576 (m), 1558 (w), 1514 (w), 1493 (w), 1450 (m), 1418 (w), 1395 (w), 1329 (w), 1312 (w), 1268 (w), 1254 (w), 1204 (w), 1177 (w), 1159 (w), 1123 (s), 1070 (w), 1026 (w), 1001 (w), 972 (m), 939 (w), 872 (w), 845 (w), 829 (w), 812 (w), 746 (s), 702 (m), 687 (s), 675 (m), 650 (w), 619 (w).

EA: C₉H₈O (132.2) C 81.79, H 6.10; gefunden: C 81.64, H 6.06.

(*E*)-3-(4-Nitrophenyl)acrylaldehyd 10b²²³C₉H₇NO₃

177.16

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 172 mg (97 %) eines blassgelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.81 (dd, *J* = 16.1, 7.4 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 7.71-7.76 (m, 2 H), 8.25-8.33 (m, 2 H), 9.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 124.4 (2 CH), 129.2 (2 CH), 131.8 (CH), 140.1 (C_{quart}), 149.0 (CH), 149.1 (C_{quart}), 192.9 (CH).

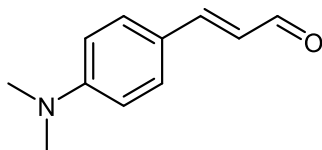
EI-MS (*m/z* (%)): 177 (M⁺, 42), 160 (100), 131 (M⁺-NO₂, 20), 103 (C₈H₇, 26), 77 (36).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3456 (w), 3107 (w), 3041 (w), 2984 (w), 2930 (w), 2903 (w), 2841 (w), 2741 (w), 2712 (w), 2448 (w), 1719 (w), 1676 (m), 1628 (w), 1595 (m), 1510 (s), 1418 (w), 1395 (w), 1342 (s), 1298 (w), 1161 (w), 1113 (m), 1064 (w), 1026 (w), 1011 (m), 980 (m), 959 (w), 901 (w), 858 (m), 856 (m), 789 (w), 762 (w), 745 (m), 725 (w), 706 (w), 685 (w), 669 (w), 633 (w).

EA: C₉H₇NO₃ (177.2) C 61.02, H 3.98, N 7.91; gefunden: C 61.28, H 4.07, N 7.86.

Smp.: 70 °C.

(*E*)-3-(4-(Dimethylamino)phenyl)acrylaldehyd **10c**²²³



C₁₁H₁₃NO

175.23

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 122 mg (70 %) eines roten Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.04 (s, 6 H), 6.53 (dd, J = 15.6, 7.9 Hz, 1 H), 6.65-6.73 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 7.41-7.49 (m, 2 H), 9.58 (d, J = 7.9 Hz, 1 H).

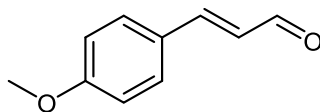
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 40.2 (2 CH₃), 111.9 (2 CH), 122.0 (C_{quart}), 123.9 (CH), 130.6 (2 CH), 152.4 (C_{quart}), 154.0 (CH), 193.8 (CH).

EI-MS (m/z (%)): 175 (M⁺, 100), 146 (M⁺-CHO, 27), 131 (M⁺-C₂H₆N, 15), 121 (21).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3300 (w), 2907 (w), 2868 (w), 2626 (w), 2801 (w), 2737 (w), 2706 (w), 2654 (w), 2629 (w), 2247 (w), 1655 (m), 1593 (s), 1524 (m), 1487 (w), 1452 (w), 1439 (w), 1420 (w), 1369 (m), 1329 (w), 1298 (w), 1265 (w), 1234 (w), 1213 (w), 1190 (w), 1179 (w), 1136 (m), 1119 (m), 1067 (m), 1006 (m), 972 (s), 941 (w), 853 (w), 845 (w), 808 (s), 721 (w), 698 (w), 640 (w).

EA: C₁₁H₁₃NO (175.2) C 75.40, H 7.48, N 7.99; gefunden: C 75.23, H 7.48, N 7.75.

Smp.: 116 °C.

(E)-3-(4-Methoxyphenyl)acrylaldehyd 10d²²³C₁₀H₁₀O₂

162.19

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 120 mg (74 %) eines blassgelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (s, 3 H), 6.61 (dd, J = 15.8, 7.8 Hz, 1 H), 6.91-6.99 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.47-7.58 (m, 2 H), 9.65 (d, J = 7.7 Hz, 1 H).

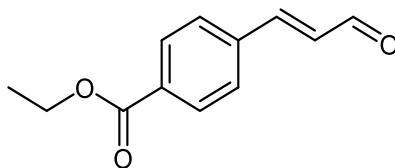
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.6 (CH₃), 114.7 (2 CH), 126.7 (CH), 126.9 (C_{quart}), 130.5 (2 CH), 152.9 (CH), 162.3 (C_{quart}), 193.9 (CH).

EI-MS (m/z (%)): 162 (M⁺, 100), 147 (M⁺-CH₃, 19), 133 (M⁺-CHO, 26), 131 (M⁺-CH₃O, 45), 119 (28), 91 (22).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3304 (w), 3065 (w), 2988 (w), 2970 (w), 2938 (w), 2903 (w), 2839 (w), 2760 (w), 2558 (w), 2247 (w), 2027 (w), 1942 (w), 1659 (s), 1622 (m), 1599 (s), 1570 (m), 1510 (s), 1458 (m), 1441 (w), 1425 (m), 1398 (w), 1310 (m), 1244 (s), 1204 (w), 1173 (s), 1125 (s), 1024 (s), 1011 (m), 968 (m), 937 (w), 907 (w), 853 (w), 829 (w), 804 (s), 764 (m), 745 (w), 718 (w), 698 (w), 687 (w), 664 (w), 638 (w).

EA: C₁₀H₁₀O₂ (162.2) C 74.06, H 6.21; gefunden: C 73.79, H 6.11.

Smp.: 49 °C.

Ethyl (*E*)-4-(3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoat **10e**²²³ $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$

204.23

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 188 mg (92 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 6.71 (dd, J = 16.0, 7.6 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 7.53-7.59 (m, 2 H), 7.99-8.06 (m, 2 H), 9.68 (d, J = 7.6 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.4 (CH₃), 61.5 (CH₂), 128.4 (2 CH), 130.3 (2 CH), 130.4 (CH), 132.7 (C_{quart}), 138.1 (C_{quart}), 151.1 (CH), 165.9 (C_{quart}), 193.5 (CH).

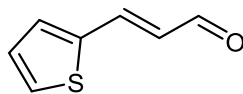
EI-MS (m/z (%)): 204 (M⁺, 21), 175 (M⁺-CHO, 78), 159 (39), 175 (M⁺-C₃H₅O₂, 100), 103 (28), 77 (16).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3686 (w), 3667 (w), 3399 (w), 3061 (w), 2984 (m), 2905 (w), 2824 (w), 2812 (w), 2723 (w), 2683 (w), 1703 (s), 1672 (s), 1663 (s), 1622 (m), 1607 (w), 1568 (w), 1510 (w), 1477 (w), 1450 (w), 1441 (w), 1418 (w), 1402 (w), 1368 (m), 1277 (s), 1209 (w), 1182 (m), 1121 (s), 1103 (s), 1057 (w), 1024 (m), 1009 (m), 968 (m), 968 (w), 878 (w), 866 (w), 829 (w), 758 (s), 692 (m), 658 (w), 637 (w).

EA: C₁₂H₁₂O₃ (204.2) C 70.57, H 5.92; gefunden: C 70.51, H 5.84.

Smp.: 57 °C.

(*E*)-3-(Thiophen-2-yl)acrylaldehyd **10f**²⁴⁴

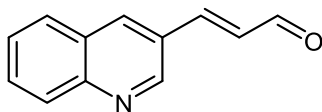


C₇H₆OS

138.18

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 115 mg (83 %) eines blassgelben Feststoffs. Dieser erwies sich als extrem instabil und zersetzte sich innerhalb kurzer Zeit.

EI-MS (*m/z* (%)): 138 (M⁺, 100), 121 (19), 109 (M⁺-CHO, 43), 84 (17), 65 (19).

(E)-3-(Chinolin-3-yl)acrylaldehyd 10g²²² $C_{12}H_9NO$

183.21

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 121 mg (66 %) eines blassgelben, kristallinen Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.92 (dd, J = 16.1, 7.5 Hz, 1 H), 7.55-7.69 (m, 2 H), 7.79 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.10 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.78 (d, J = 7.5 Hz, 1 H).

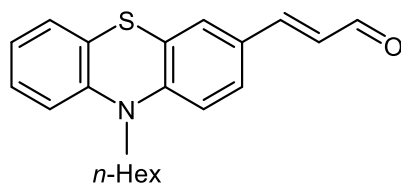
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 127.1 (C_{quart}), 127.6 (C_{quart}), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 129.7 (CH), 130.0 (CH), 131.3 (CH), 136.1 (CH), 148.9 (CH), 149.1 (C_{quart}), 149.4 (CH), 193.2 (CH).

EI-MS (m/z (%)): 183 (M⁺, 88), 154 (M⁺-CHO, 100), 128 (M⁺-C₃H₃O, 18), 77 (19).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3690 (w), 3649 (w), 3312 (w), 3053 (w), 2988 (w), 2972 (w), 2901 (w), 2830 (w), 2749 (w), 2243 (w), 1992 (w), 1665 (s), 1614 (m), 1568 (w), 1495 (w), 1379 (w), 1337 (w), 1215 (w), 1121 (s), 1076 (w), 1057 (w), 1011 (m), 978 (s), 945 (w), 922 (w), 897 (w), 839 (m), 789 (w), 762 (s).

EA: C₁₂H₉NO (183.2) C 78.67, H 4.95, N 7.65; gefunden: C 78.49, H 5.09, N 7.57.

Smp.: 94 °C.

(E)-3-(10-Hexyl-10H-phenothiazin-3-yl)acrylaldehyd 10hC₂₁H₂₃NOS

337.48

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 313 mg (93 %) eines orangen Öls.

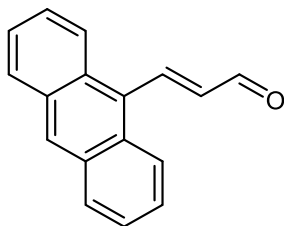
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.82-0.93 (m, 3 H), 1.22-1.50 (m, 6 H), 1.73-1.87 (m, 2 H), 3.85 (bs, 2 H), 6.57 (dd, J = 15.8, 7.7 Hz, 1 H), 6.79-7.39 (m, 8 H), 9.63 (d, J = 7.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 48.0 (CH₂), 115.4 (CH), 115.9 (CH), 123.3 (CH), 123.9 (C_{quart}), 125.4 (C_{quart}), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (2 CH), 128.4 (C_{quart}), 128.5 (CH), 144.0 (C_{quart}), 148.0 (C_{quart}), 151.8 (CH), 193.6 (CH).

EI-MS (m/z (%)): 337 (M⁺, 90), 266 (89), 252 (M⁺-C₆H₁₃, 100), 234 (31), 224 (30), 223 (M⁺-CHO-C₆H₁₃, 21).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3057 (w), 2953 (w), 2926 (w), 2855 (w), 2729 (w), 2239 (w), 1668 (s), 1616 (m), 1595 (m), 1572 (m), 1551 (w), 1493 (w), 1460 (s), 1443 (m), 1410 (w), 1381 (w), 1364 (w), 1335 (w), 1287 (w), 1244 (s), 1198 (w), 1161 (w), 1117 (s), 1051 (w), 1040 (w), 1005 (w), 966 (m), 928 (w), 883 (w), 854 (w), 806 (m), 745 (m), 721 (w), 698 (w), 677 (w), 629 (w).

EA: C₁₆H₁₃NOS (337.9) C 74.49, H 6.87, N 4.15, S 9.50; gefunden: C 74.44, H 6.86, N 3.96, S 9.73.

(E)-3-(Anthracen-9-yl)acrylaldehyd 10i²²²C₁₇H₁₂O

232.28

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 181 mg (78 %) eines gelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.67 (dd, J = 16.3, 7.8 Hz, 1 H), 7.39-7.49 (m, 4 H), 7.90-8.00 (m, 2 H), 8.05-8.14 (m, 2 H), 8.35-8.42 (m, 2 H), 9.93 (d, J = 7.8 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 124.8 (2 CH), 125.6 (2 CH), 127.0 (2 CH), 128.3 (C_{quart}), 129.2 (2 CH), 129.3 (2 C_{quart}), 129.5 (CH), 131.3 (2 C_{quart}), 137.6 (CH), 150.0 (CH), 193.6 (CH).

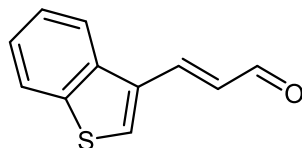
EI-MS (m/z (%)): 232 (M⁺, 78), 256 (M⁺-CHO, 100), 178 (18), 101 (25).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3375 (w), 3325 (w), 3080 (w), 3047 (w), 2980 (w), 2926 (w), 2825(w), 2773 (w), 2237 (w), 1942 (w), 1906 (w), 1678 (s), 1665 (m), 1624 (w), 1611 (w), 1520 (w), 1443 (w), 1321 (w), 1301 (w), 1256 (w), 1123 (s), 1067 (w), 1013 (w), 982 (w), 972 (w), 955 (w), 930 (w), 901 (m), 870 (w), 845 (w), 818 (w), 781 (w), 729 (s), 710 (w), 677 (w), 633 (w), 606 (w).

EA: C₁₇H₁₂O (232.5) C 87.90, H 5.21; gefunden: C 87.73, H 5.26.

Smp.: 151 °C.

(*E*)-3-(Benzo[*b*]thiophen-3-yl)acrylaldehyd **10j**²²²



C₁₁H₈OS

188.24

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 129 mg (69 %) eines blassgelben, kristallinen Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.84 (dd, *J* = 16.0, 7.7 Hz, 1 H), 7.42-7.55 (m, 2 H), 7.76 (dd, *J* = 16.0, 0.7 Hz, 1 H), 7.88-7.94 (m, 2 H), 8.02 (ddd, *J* = 8.0, 1.5, 0.7 Hz, 1 H), 9.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H).

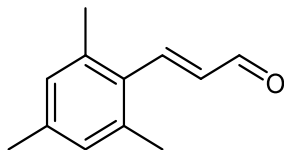
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 122.0 (CH), 123.3 (CH), 125.4 (CH), 125.5 (CH), 129.0 (CH), 130.3 (CH), 131.5 (C_{quart}), 136.9 (C_{quart}), 140.8 (C_{quart}), 144.0 (CH), 193.9 (CH).

EI-MS (*m/z* (%)): 188 (M⁺, 78), 187 (M⁺-H⁺, 100), 156 (M⁺-CHO, 20), 134 (28), 115 (80), 79 (15).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3302 (w), 3082 (m), 2988 (w), 2916 (w), 2841 (w), 2779 (w), 2739 (w), 2629 (w), 2409 (w), 2259 (w), 1651 (s), 1614 (m), 1557 (m), 1497 (m), 1460 (w), 1423 (w), 1402 (w), 1346 (w), 1315 (w), 1232 (w), 1205 (w), 1130 (s), 1088 (m), 1013 (w), 972 (m), 881 (m), 851 (w), 816 (m), 785 (w), 758 (s), 731 (s), 711 (w), 633 (m), 604 (w).

EA: C₁₁H₈OS (188.2) C 70.18, H 4.28, S 17.03; gefunden: C 70.02, H 4.29, S 17.09.

Smp.: 84 °C.

(E)-3-Mesitylacrylaldehyd 10k²⁴⁵ $C_{12}H_{14}O$

174.24

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 61 mg (35 %) eines farblosen Öls.

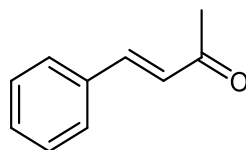
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.30 (s, 3 H), 2.37 (s, 6 H), 6.41 (dd, J = 16.3, 7.7 Hz, 1 H), 6.93 (s, 2 H), 7.68 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.3 (CH₃), 21.4 (2 CH₃), 129.7 (2 CH), 130.3 (C_{quart}), 133.8 (CH), 137.3 (2 C_{quart}), 139.7 (C_{quart}), 151.7 (CH), 194.5 (CH).

EI-MS (m/z (%)): 174 (M⁺, 9), 159 (M⁺-CH₃, 100), 144 (M⁺-CH₃-CH₃, 7), 129 (19), 91 (10).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2951 (w), 2918 (w), 2853 (w), 2733 (w), 2259 (w), 1722 (w), 1659 (s), 1624 (m), 1609 (s), 1570 (m), 1491 (w), 1447 (m), 1429 (w), 1377 (m), 1341 (w), 1292 (w), 1261 (w), 1236 (w), 1186 (w), 1153 (w), 1130 (s), 1020 (m), 984 (s), 934 (w), 881 (w), 843 (m), 800 (w), 773 (w), 754 (w), 721 (w), 698 (m), 651 (w), 610 (m).

HR-MS: Masse berechnet für C₁₂H₁₄O+H⁺: 175.1117; gefunden: 175.1118.

(E)-4-Phenylbut-3-en-2-on 10l²⁹C₁₀H₁₀O

146.19

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 140 mg (96 %) eines blassgelben Öls.

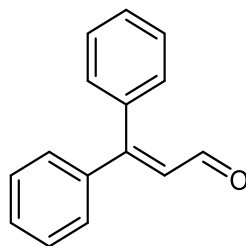
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.38 (s, 3 H), 6.71 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 7.36-7.43 (m, 3 H), 7.54 (m, 3 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.6 (CH₃), 127.3 (CH), 128.4 (2 CH), 129.1 (2 CH), 130.6 (CH), 134.5 (C_{quart}), 143.5 (CH), 198.5 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 146 (M⁺, 80), 131 (M⁺-CH₃, 100), 103 (M⁺-C₂H₃O, 20), 77 (C₆H₅, 28), 51 (19).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3651 (w), 3082 (w), 3059 (w), 3026 (w), 2997 (w), 2988 (w), 2972 (w), 2911 (w), 2901 (w), 2799 (w), 1819 (w), 1670 (m), 1667 (s), 1624 (m), 1609 (s), 1576 (m), 1495 (m), 1451 (m), 1422 (w), 1358 (m), 1327 (w), 1294 (w), 1281 (w), 1254 (s), 1204 (m), 1175 (m), 1101 (w), 1074 (w), 1020 (w), 974 (s), 907 (w), 841 (w), 820 (w), 746 (s), 689 (s), 631 (w).

EA: C₁₀H₁₀O (146.2) C 82.16, H 6.89; gefunden: C 82.07, H 6.84.

3,3-Diphenylacrylaldehyd **10m**²⁴⁶ $C_{15}H_{12}O$

208.26

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 196 mg (94 %) eines blassgelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.28-7.53 (m, 10 H), 9.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H).

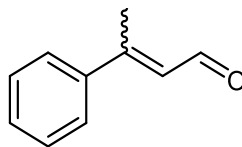
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 127.4 (CH), 128.5 (2 CH), 128.7 (2 CH), 128.8 (2 CH), 129.6 (CH), 130.6 (CH), 130.9 (2 CH), 136.8 (C_{quart}), 139.8 (C_{quart}), 162.4 (C_{quart}), 193.7 (CH).

EI-MS (m/z (%)): 208 (M⁺, 81), 207 (M⁺-H⁺, 100), 179 (M⁺-CHO, 27), 131 (M⁺-C₆H₅, 8), 102 (20), 77 (C₆H₅, 9).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3670 (w), 3649 (w), 3057 (w), 3024 (w), 2988 (w), 2972 (w), 2901 (w), 2845 (w), 2752 (w), 2721 (w), 2359 (w), 1958 (w), 1896 (w), 1724 (w), 1661 (s), 1591 (m), 1570 (w), 1491 (w), 1445 (m), 1387 (w), 1342 (w), 1317 (w), 1277 (w), 1234 (w), 1177 (w), 1153 (w), 1125 (m), 1076 (w), 1030 (w), 999 (w), 972 (w), 941 (w), 920 (w), 895 (w), 864 (w), 810 (w), 770 (m), 739 (m), 694 (s), 638 (w), 617 (w).

EA: C₁₀H₁₂O (208.3) C 86.51, H 5.81; gefunden: C 86.56, H 5.80.

Smp.: 60 °C.

3-Phenylbut-2-enal **10n**²²⁴C₁₀H₁₀O

146.19

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 114 mg (78 %) eines farblosen Öls als Mischung seiner Diastereomere. *E/Z* = 2.81:1.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H), 6.40 (dq, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.27-7.58 (m, 5 H), 10.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H).

Weitere Signale für das *Z*-Isomer: δ = 2.32 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H), 6.14 (dq, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.27-7.58 (m, 5 H), 9.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H).

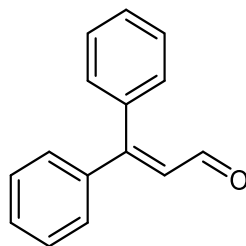
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.5 (CH₃), 126.4 (2 CH), 127.4 (CH), 128.9 (2 CH), 130.2 (CH), 140.7 (C_{quart}), 157.8 (C_{quart}), 191.4 (CH).

Weitere Signale für das *Z*-Isomer: δ = 26.6 (CH₃), 128.5 (2 CH), 128.6 (2 CH), 129.3 (CH), 130.2 (CH), 138.6 (C_{quart}), 162.3 (C_{quart}), 193.6 (CH).

EI-MS (*m/z* (%)): 146 (M⁺, 31), 145 (M⁺-H⁺, 100), 131 (M⁺-CH₃, 23), 117 (M⁺-CHO, 36), 115 (98), 105 (58), 77 (C₆H₅, 56), 51 (31).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3057 (w), 3026 (w), 2976 (w), 2955 (w), 2922 (w), 2853 (w), 2760 (w), 2735 (w), 1715 (w), 1655 (s), 1624 (m), 1611 (m), 1576 (w), 1493 (w), 1447 (m), 1389 (w), 1375 (w), 1360 (w), 1342 (w), 1317 (w), 1265 (w), 1204 (w), 1136 (s), 1074 (w), 1024 (w), 1001 (w), 984 (w), 920 (w), 860 (w), 843 (w), 802 (w), 760 (s), 719 (w), 696 (s), 611 (w).

HR-MS: Masse berechnet für C₁₀H₁₀-H⁺: 145.0648; gefunden: 145.0647.

3,3-Diphenylacrylaldehyd **10o**²⁴⁶ $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$

208.26

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone unter sequentieller Kupplung ergab die Reaktion 197 mg (95 %) eines blassgelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.28-7.50 (m, 10H), 9.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H).

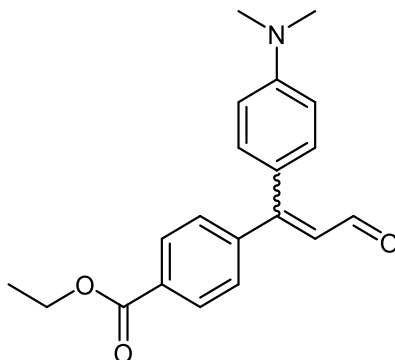
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 127.4 (CH), 128.5 (2 CH), 128.8 (2 CH), 128.8 (2 CH), 129.6 (CH), 130.6 (CH), 130.9 (2 CH), 136.8 (C_{quart}), 139.9 (C_{quart}), 162.4 (C_{quart}), 193.7 (CH).

EI-MS (m/z (%)): 208 (M⁺, 78), 207 (M⁺-H⁺, 100), 179 (M⁺-CHO, 27), 131 (M⁺-C₆H₅, 11), 102 (19).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3308 (w), 3057 (w), 3028 (w), 2901 (w), 2841 (w), 2752 (w), 2722 (w), 2575 (w), 2467 (w), 1896 (w), 1771 (w), 1724 (w), 1661 (s), 1589 (m), 1568 (m), 1489 (w), 1445 (m), 1387 (w), 1342 (m), 1319 (w), 1277 (w), 1234 (w), 1184 (w), 1153 (w), 1123 (s), 1076 (w), 1030 (w), 999 (w), 972 (w), 928 (w), 895 (w), 864 (m), 770 (s), 739 (m), 694 (s), 658 (w), 644 (m), 617 (w).

EA: C₁₀H₁₂O (208.3) C 86.51, H 5.81; gefunden: C 86.61, H 5.69.

Smp.: 60 °C.

Ethyl 4-(1-(4-(dimethylamino)phenyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoat **10p** $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

323.39

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 136 mg (42 %) eines gelben Feststoffs. *E/Z* = nicht bestimmt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 (q, J = 7.2 Hz, 3 H), 2.96/2.99 (s, 6 H), 4.33 (q, 2 H), 6.35/6.53 (d, J = 7.9/8.2 Hz, 1 H), 6.59 (m, 1 H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.07-7.20 (m, 2 H), 7.29-7.40 (m, 2 H), 7.94-8.08 (m, 2 H), 9.27/9.55 (d, J = 7.9/8.2 Hz, 1 H).

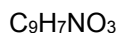
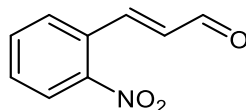
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.5/14.5 (CH_3), 40.4/40.7 (2 CH_3), 61.3/61.4 (CH_2), 111.9 (CH), 123.6 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (2 CH), 129.7 (CH), 130.2 (2 CH), 130.6 (2 CH), 131.1/131.9 (C_{quart}), 132.9 (CH), 142.1 (C_{quart}), 152.0 (C_{quart}), 145.4/152.0 (C_{quart}), 161.4/161.7 (C_{quart}), 166.2/166.2 (C_{quart}), 193.1/193.5 (CH).). (Anmerkung: Aufgrund der *E/Z*-Mischung können nicht alle Signale exakt zugeordnet werden. Daher ist die Anzahl selbiger höher als die tatsächliche Anzahl der Kohlenstoffkerne)

EI-MS (m/z (%)): 323 (M^+ , 100), 294 ($\text{M}^+ - \text{CHO}$, 27), 250 ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$, 11), 175 (31), 129 (32), 121 (91), 120 ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$, 67).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3034 (w), 2978 (w), 2872 (w), 2816 (w), 2779 (w), 1715 (s), 1651 (s), 1603 (s), 1574 (s), 1526 (m), 1504 (w), 1485 (w), 1435 (w), 1400 (w), 1369 (m), 1348 (m), 1307 (w), 1275 (s), 1258 (m), 1231 (w), 1202 (s), 1171 (m), 1157 (w), 1125 (s), 1098 (s), 1070 (w), 1020 (w), 1007 (w), 947 (w), 910 (w), 895 (w), 856 (w), 816 (s), 781 (m), 762 (w), 727 (m), 704 (m).

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (323.4) C 74.28, H 6.55, N 4.33; gefunden: C 74.37, H 6.59, N 4.27.

Smp.: 95 °C.

(E)-3-(2-Nitrophenyl)acrylaldehyde 10q²⁴⁷

177.15

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenale und 3-Arylenone ergab die Reaktion 156 mg (88 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.63 (dd, J = 15.8, 7.6 Hz, 1 H), 7.57-7.75 (m, 3 H), 8.04 (d, J = 15.9 Hz, 1 H), 8.11 (ddd, J = 8.1, 1.2, 0.6 Hz, 1 H), 9.78 (d, J = 7.7 Hz, 1 H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 125.3 (CH), 129.2 (CH), 130.2 (C_{quart}), 131.3 (CH), 132.8 (CH), 133.9 (CH), 147.4 (CH), 148.2 (C_{quart}), 193.3 (CH).

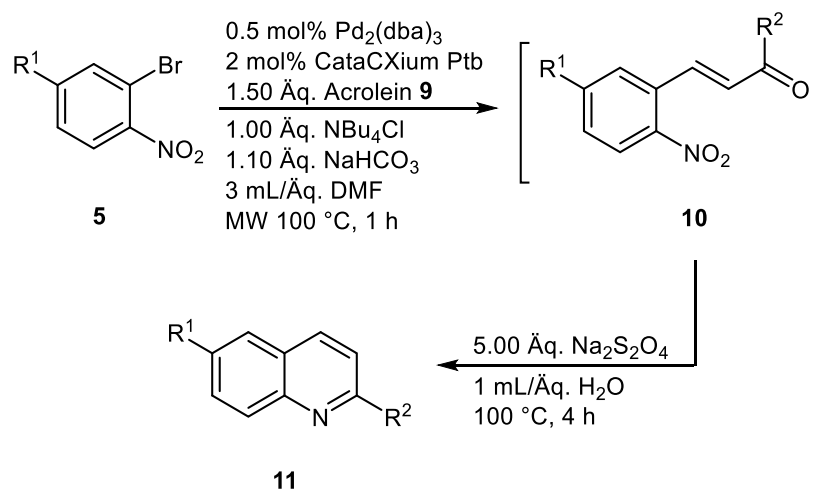
EI-MS (m/z (%)): 178 (M⁺+H⁺, 31), 148 (M⁺-CHO, 91), 131 (M⁺-NO₂, 37), 102 (M⁺-NO₂-CHO, 51), 92 (85), 77 (C₆H₅, 100), 65 (94), 51 (53).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3327 (w), 3111 (w), 2843 (w), 2754 (w), 2237 (w), 1717 (w), 1678 (s), 1622 (w), 1605 (w), 1570 (w), 1508 (s), 1437 (w), 1396 (w), 1342 (s), 1314 (w), 1283 (w), 1250 (w), 1204 (w), 1142 (w), 1121 (s), 1078 (w), 976 (m), 962 (w), 885 (w), 854 (w), 787 (m), 737 (s), 719 (w), 694 (w), 673 (w), 613 (w).

EA: C₉H₇NO₃ (177.2) C 61.02, H 3.98, N 7.91; gefunden: C 61.12, H 4.06, N 7.83.

Smp.: 98 °C.

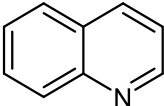
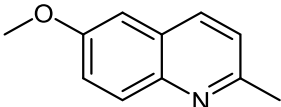
7.5.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten zur Synthese der Chinoline **11**



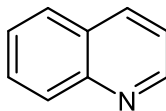
In einem dickwandigen 10 mL Mikrowellenröhrchen wurden 4.58 mg (0.5 mol%) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und 5.8 mg (2 mol%) CataCXium Ptb, 287 mg (1.00 mmol) NBu_4Cl , 1.00 mmol 2-Nitrobrombenzol **5**, 1.50 mmol Acrolein **9**, 92 mg (1.10 mmol) NaHCO_3 und 3 mL DMF vorgelegt. Der Reaktionsansatz wurde mit Stickstoff überschichtet und bei 100 °C 1 h lang im Mikrowellenreaktor zur Reaktion gebracht. Danach wurde 1 mL H_2O und 341 mg (5.00 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ zugegeben und 4 h lang zur Reaktion gebracht. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden 10 mL Ethylacetat zugegeben und dreimal mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Kochsalzlösung wurde hiernach erneut mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Celite adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent *n*-Hexan/Ethylacetat).

7 Experimenteller Teil

Tabelle 57: Experimentelle Daten zur Synthese der Chinoline **11**.

Eintrag	Arylbromid 5	Acrolein 9	Produkt 11	Ausbeute
1	202 mg (1.00 mmol) 5q	84 mg (1.50 mmol) 9a	 11a	58 mg (45 %)
2	232 mg (1.00 mmol) 5r	105 mg (1.50 mmol) 9b	 11b	117 mg (68 %)

7.5.5 Spektroskopische Daten

Chinolin **11a**²⁴⁸ $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}$

129.16

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der Chinoline ergab die Reaktion 58 mg (45 %) eines farblosen Öls.

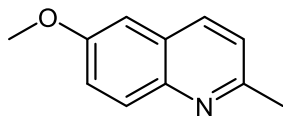
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.43 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1 H), 7.57 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.74 (ddd, J = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 8.12-8.23 (m, 2 H), 8.93 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 121.2 (CH), 126.9 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (C_{quart}), 129.3 (CH), 129.9 (CH), 136.7 (CH), 147.9 (C_{quart}), 150.2 (CH).

EI-MS (m/z (%)): 129 (M^+ , 100), 102 ($\text{M}^+ - \text{CHN}$, 22), 76 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4$, 6), 51.

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3057 (w), 3036 (w), 3003 (w), 2949 (w), 2363 (w), 1620 (w), 1595 (w), 1570 (w), 1500 (s), 1431 (w), 1393 (w), 1371 (w), 1314 (w), 1281 (w), 1256 (w), 1233 (w), 1140 (w), 1119 (m), 1032 (w), 1013 (w), 980 (w), 955 (w), 939 (w), 802 (s), 785 (s), 760 (w), 735 (m), 629 (w), 611 (m).

EA: $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}$ (129.2) C 83.69, H 5.46, N 10.84; gefunden: C 83.74, H 5.43, N 10.79.

6-Methoxy-2-methylchinolin **11b**²⁴⁹ $C_{11}H_{11}NO$

173.22

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenone ergab die Reaktion 117 mg (68 %) eines farblosen Öls.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.70 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 7.09-7.16 (m, 2 H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.95 (m, 1 H).

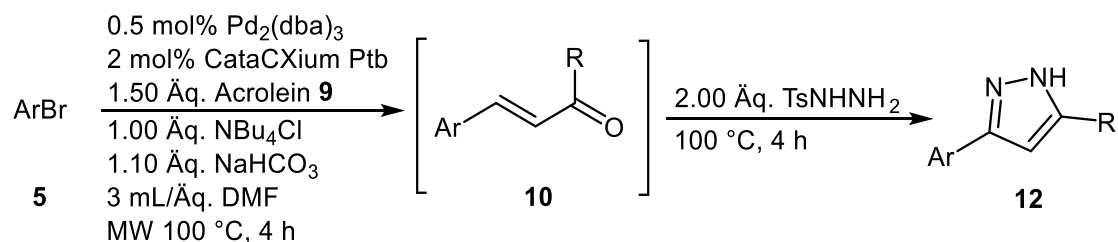
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.4 (CH₃), 55.6 (CH₃), 106.9 (CH), 118.8 (CH), 119.9 (CH), 121.7 (C_{quart}), 128.6 (CH), 136.0 (CH), 149.6 (C_{quart}), 159.3 (C_{quart}), 160.9 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 173 (M⁺, 100), 158 (M⁺-CH₃, 6), 143 (M⁺-2 CH₃, 21), 130 (M⁺-C₂H₄O, 51), 103, 77.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3001 (w), 2959 (w), 2938 (w), 2922 (w), 2837 (w), 1713 (w), 1620 (s), 1601 (m), 1508 (s), 1456 (m), 1416 (w), 1383 (m), 1339 (m), 1306 (w), 1258 (w), 1213 (s), 1171 (m), 1136 (w), 1115 (w), 1028 (m), 947 (w), 835 (s), 783 (w), 770 (w), 677 (w), 662 (w), 629 (w).

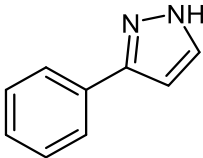
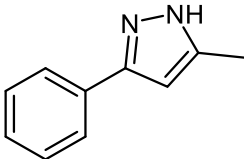
HR-MS: Masse berechnet für C₁₁H₁₁NO+H⁺: 174.0913; gefunden: 174.0914.

7.5.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift und experimentelle Daten zur Synthese der Pyrrole **12**

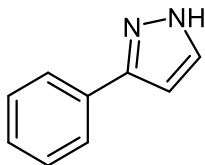


In einem dickwandigen 10 mL Mikrowellenröhrchen wurden 4.58 mg (0.5 mol%) Pd₂(dba)₃ und 5.8 mg (2 mol%) CataCXium Ptb, 287 mg (1.00 mmol) NBu₄Cl, 1.00 mmol Arylbromid **5**, 1.50 mmol Acrolein **9**, 92 mg (1.10 mmol) NaHCO₃ und 3 mL DMF vorgelegt. Der Reaktionsansatz wurde mit Stickstoff überschichtet und bei 100 °C 4 h lang im Mikrowellenreaktor zur Reaktion gebracht. Danach wurden 372 mg (2.00 mmol) Tosylhydrazid und 171 mg (2.00 mmol) NaHCO₃ zugegeben und weitere 4 h lang zur Reaktion gebracht. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden 10 mL Ethylacetat zugegeben und dreimal mit 10 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Kochsalzlösung wurde hiernach erneut mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde an Celite adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt (Eluent *n*-Hexan/Ethylacetat).

Tabelle 58: Experimentelle Daten zur Synthese der Pyrrole **12**.

Eintrag	Arylbromid 5	Acrolein 9	Produkt 12	Ausbeute
1	157 mg (1.00 mmol) 5a	84 mg (1.50 mmol) 9a	 12a	87 mg (60 %)
2	157 mg (1.00 mmol) 5a	105 mg (1.50 mmol) 9b	 12b	114 mg (72 %)

7.5.7 Spektroskopische Daten

3-Phenyl-1*H*-pyrazol **12a**²⁵⁰

144.18

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenone ergab die Reaktion 87 mg (60 %) eines gelblichen Öls.

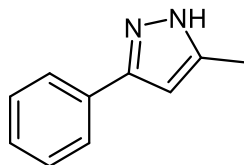
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.62 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.29-7.45 (m, 3 H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.72-7.80 (m, 2 H), 9.49 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 102.8 (CH), 126.0 (CH), 126.5 (CH), 128.2 (CH), 128.9 (CH), 129.8 (CH), 132.1 (C_{quart}), 133.4 (CH), 149.1 (C_{quart}).

EI-MS (m/z (%)): 144 (M⁺, 100), 115 (M⁺-HN₂, 12), 77 (M⁺-C₆H₅, 8).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3167 (w), 3063 (w), 2965 (w), 2922 (w), 1605 (w), 1456 (m), 1441 (w), 1352 (w), 1329 (w), 1300 (w), 1265 (w), 1202 (w), 1157 (m), 1113 (w), 1094 (w), 1070 (m), 1045 (w), 955 (w), 932 (w), 916 (w), 880 (w), 812 (w), 797 (w), 754 (s), 737 (m), 692 (s), 681 (m), 665 (w), 611 (w).

EA: C₉H₈N₂ (144.2) C 74.98, H 5.59, N 19.43; gefunden: C 74.90, H 5.64, N 19.29.

5-Methyl-3-phenyl-1*H*-pyrazol **11b**²⁵⁰ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$

158.20

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Synthese der 3-Arylenone ergab die Reaktion 114 mg (72 %) eines blassgelben, kristallinen Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.30 (s, 3 H), 6.35 (s, 1 H), 7.25-7.41 (m, 3 H), 7.67-7.73 (m, 2 H), 9.65 (bs, 1 H, NH).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.8 (CH₃), 102.3 (CH), 125.9 (2 CH), 128.2 (CH), 128.9 (2 CH), 132.2 (C_{quart}), 143.5 (C_{quart}), 149.9 (C_{quart}).

EI-MS (*m/z* (%)): 158 (M⁺, 100), 143 (M⁺-CH₃, 6), 77 (C₆H₆, 10).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3188 (w), 3130 (w), 3190 (w), 3009 (w), 2926 (w), 2857 (w), 2835 (w), 1589 (w), 1574 (w), 1489 (w), 1460 (m), 1409 (w), 1315 (w), 1298 (w), 1275 (w), 1204 (w), 1153 (w), 1074 (w), 1013 (m), 968 (w), 959 (w), 912 (w), 870 (w), 837 (w), 790 (w), 758 (s), 716 (m), 691 (s), 671 (w), 644 (w).

EA: C₁₀H₁₀N₂ (158.2) C 75.92, H 6.37, N 17.71; gefunden: C 75.90, H 6.13, N 17.73.

Smp.: 123 °C.

8 Anhang

8.1 Gaschromatographische Methoden

8.1.1 Qualitative Bestimmung des Umsatzes des Ligandenscreenings mittels Gaschromatographie

Zur qualitativen Bestimmung des Umsatzes wurden die Reaktionen im ausgeheizten Schlenkrohr durchgeführt und dabei im Ölbad gerührt. Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 20 μ L des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine sehr kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen. Dazu diente ein Gaschromatograph GC-2012 der Firma Shimadzu (Duisburg) unter Verwendung einer DB-5 Säule. Anhand des Integrals des Edukts Brombenzol zum Integral des Produkts Phenylpropanal wurde der Umsatz beurteilt. Als Referenz für die Retentionszeit der gesuchten Verbindungen wurde kommerziell bezogenes 3-Phenylpropanal und 2-Phenylpropanal (Sigma-Aldrich) verwendet. Die Struktur der kommerziell erworbenen Produkte wurde durch analytische Methoden zweifelsfrei nachgewiesen.

Die Messbedingungen waren hierbei:

Gesamte Messdauer: 25 min, Starttemperatur: 50 °C (0 min), Endtemperatur 250 °C (25 min, lineare Steigung)

Die Retentionszeiten der relevanten Verbindungen sind:

R_f Brombenzol: 5.60 min, R_f 2-Phenylpropanal: 8.18 min, R_f 3-Phenylpropanal: 9.08 min.

Weiterhin konnte die Aktivität der Liganden durch Sichtprüfung abgeschätzt werden. Hierbei kann der Umsatz durch eine Menge aus der Reaktionslösung ausfallenden Salzes der Aminbase $Cy_2NMexHBr$ beobachtet werden. Die Ergebnisse der gaschromatographischen Messungen und die der Sichtprüfung decken sich.

8.1.2 Quantitative Bestimmung der Ausbeute des Ligandenscreenings mittels Gaschromatographie

Im Falle des quantitativen Ligandenscreenings wurden die Reaktionen im ausgeheizten Schlenkrohr durchgeführt und dabei im Ölbad gerührt. Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 μ L *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μ L des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen. Dazu diente ein Gaschromatograph GC-2012 der Firma Shimadzu (Duisburg) unter Verwendung einer DB-5 Säule. Als Referenz für die Retentionszeit der gesuchten Verbindungen wurde kommerziell bezogenes 3-Phenylpropanal und 2-Phenylpropanal (Sigma-Aldrich) verwendet. Die Struktur der kommerziell erworbenen Produkte wurde durch analytische Methoden zweifelsfrei nachgewiesen. Anhand des Verhältnisses der Integrale der Produkte 2- bzw. 3-Phenylpropanal zum Standard *n*-Dodecan wurde die Ausbeute mithilfe einer zuvor aufgenommenen Kalibriergerade bestimmt. Für die Verbindungen 2- bzw. 3-Phenylpropanal wurde dabei derselbe Responsefactor angenommen.

Die Messbedingungen waren hierbei:

Gesamte Messdauer: 25 min, Starttemperatur: 50 °C (0 min), Endtemperatur 250 °C (25 min, lineare Steigung)

Die Retentionszeiten der relevanten Verbindungen sind:

R_f Brombenzol: 5.60 min, R_f 2-Phenylpropanal: 8.18 min, R_f 3-Phenylpropanal: 9.08 min, R_f *n*-Dodecan: 9.57 min.

Die Kalibriergerade wurde durch das Vermessen unterschiedlicher Mengen des Produktes (sechs Messungen im Bereich zwischen etwa 0 und 100 % möglichen Produktes) gegen 100 μ L *n*-Dodecan als Standard erstellt. Dabei wurde jede Messung dreimal durchgeführt, um eine höhere Genauigkeit zu erreichen. Tabelle 59 zeigt die Details der Kalibriergerade, Abbildung 33 die Kalibriergerade.

Tabelle 59: Details der Kalibriergerade für das quantitative Ligandenscreening.

Integral Produkt (Mittelwert)	Integral Standard (Mittelwert)	Integral Produkt/Standard
0	525519	0.00
118434	411721	0.29
286311	456368	0.63
391120	416368	0.94
527960	407893	1.29
669766	417871	1.60

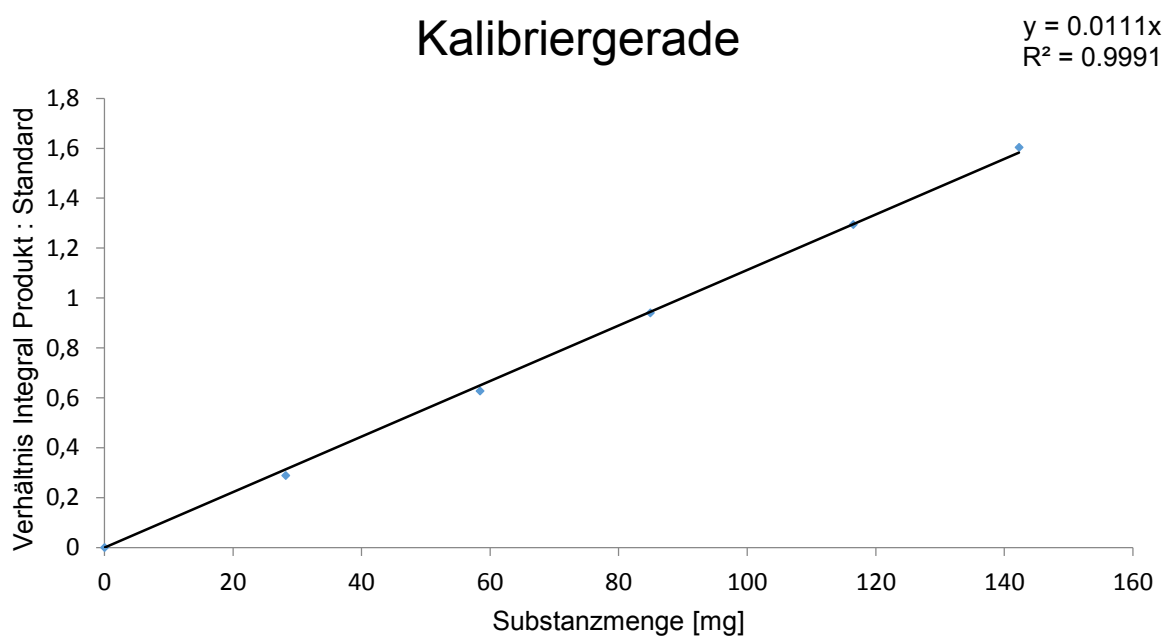


Abbildung 33: Kalibriergerade für die Ausbeutebestimmung des Ligandenscreenings.

8.1.3 Quantitative Bestimmung der Ausbeuten der Optimierungsreihen der Indolsynthesen mittels Gaschromatographie

Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 μL *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μL des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen. Dazu diente ein Gaschromatograph GC-2012 der Firma Shimadzu (Duisburg) unter Verwendung einer DB-5 Säule. Als Referenz für die Retentionszeit der gesuchten Verbindungen wurde selbst synthetisiertes 3-Benzylindol verwendet. Die Struktur wurde durch analytische Methoden zweifelsfrei nachgewiesen. Anhand des Verhältnisses von Integral des Indols zu Standard *n*-Dodecan wurde die Ausbeute mithilfe einer zuvor aufgenommenen Kalibriergerade bestimmt.

Die Messbedingungen waren hierbei:

Gesamte Messdauer: 25 min, Starttemperatur: 50 °C (0 min), Endtemperatur 250 °C (25 min, lineare Steigung)

Die Retentionszeiten der relevanten Verbindungen sind:

R_f 3-Phenylpropanal: 9.08 min, R_f Phenylhydrazin: 9.40 min, R_f *n*-Dodecan: 9.57 min, R_f 3-Benzylindol: 20.43 min, R_f Hydrazon: 20.59 min.

Die Kalibriergerade wurde durch das Vermessen unterschiedlicher Mengen des Produktes (sechs Messungen im Bereich zwischen etwa 0 und 100 % möglichen Produktes) gegen 100 μL *n*-Dodecan als Standard erstellt. Dabei wurde jede Messung dreimal durchgeführt, um eine höhere Genauigkeit zu erreichen. Tabelle 60 zeigt die Details der Kalibriergerade, Abbildung 34 die Kalibriergerade.

Tabelle 60: Details der Kalibriergerade für das quantitative Ligandenscreening.

Integral Produkt (Mittelwert)	Integral Standard (Mittelwert)	Integral Produkt/Standard
0	502877	0.00
226674	503211	0.4504

Integral Produkt (Mittelwert)	Integral Standard (Mittelwert)	Integral Produkt/Standard
465647	478737	0.9725
674866	471305	1.4322
938588	488278	1.9224
1107699	467122	2.3713

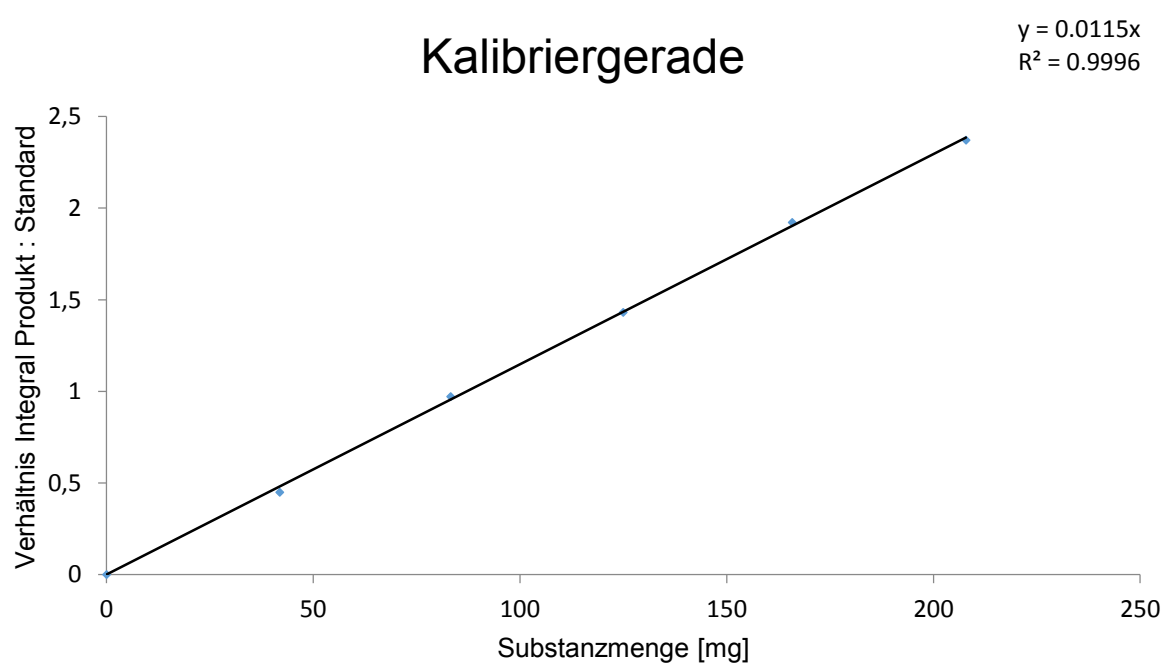


Abbildung 34: Kalibriergerade für die Ausbeutebestimmung des Ligandenscreenings.

8.1.4 Quantitative Bestimmung der Ausbeute der Optimierung der *Heck*-Kupplung mit Acroleinen

Die Optimierung der *Heck*-Reaktion mit Acroleinen wurde in einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argonatmosphäre oder einem dickwandigen 10 mL Mikrowellenröhrchen durchgeführt. Zur Bestimmung der Ausbeute wurden nach Beendigung der Reaktionszeit 100 μ L *n*-Dodecan als Standard zugegeben, 20 μ L des Reaktionsgemisches entnommen, mit 1.5 mL THF durch eine kurze Kieselgelfritte (ca. 4x15 mm) in ein GC-Vial gespült und gaschromatographisch vermessen. Dazu diente ein Gaschromatograph GC-2012 der Firma Shimadzu (Duisburg) unter Verwendung einer DB-5 Säule. Als Referenz für die Retentionszeit der gesuchten Verbindungen wurde kommerziell bezogener Zimtaldehyd (Sigma-Aldrich) verwendet. Die Struktur des kommerziell erworbenen Produktes wurde durch analytische Methoden zweifelsfrei nachgewiesen. Anhand des Verhältnisses des Integrals des Produktes Zimtaldehyd zum Standard *n*-Dodecan wurde die Ausbeute mithilfe einer zuvor aufgenommenen Kalibriergerade bestimmt.

Die Messbedingungen waren hierbei:

Gesamte Messdauer: 25 min, Starttemperatur: 50 °C (0 min), Endtemperatur 250 °C (25 min, lineare Steigung)

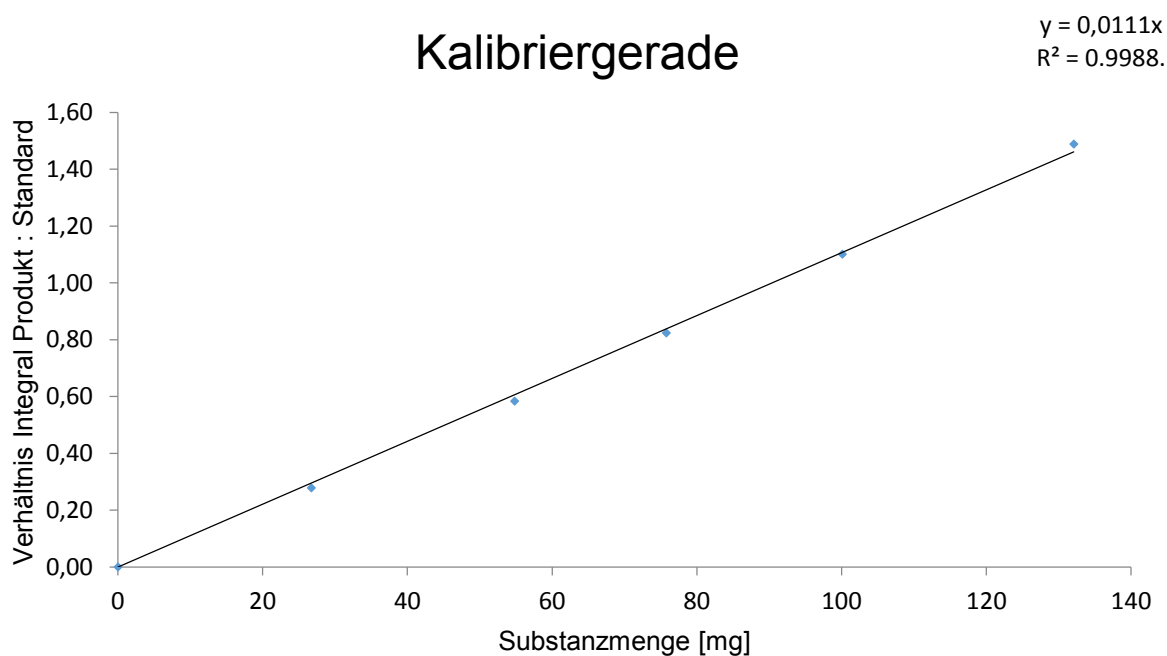
Die Retentionszeiten der relevanten Verbindungen sind:

R_f Brombenzol: 5.60 min, R_f *n*-Dodecan: 9.57 min, R_f Zimtaldehyd 10.71 min.

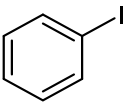
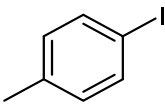
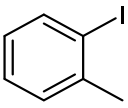
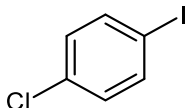
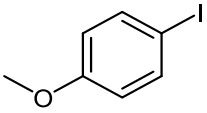
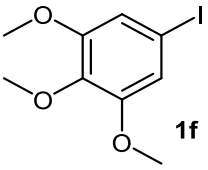
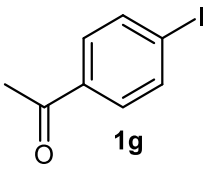
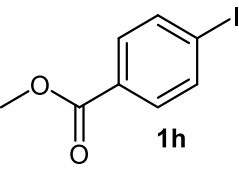
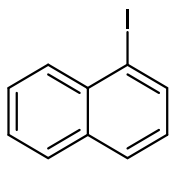
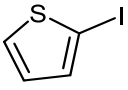
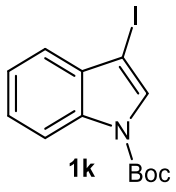
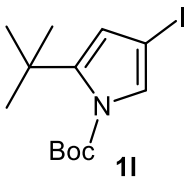
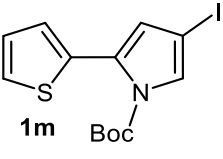
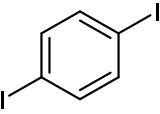
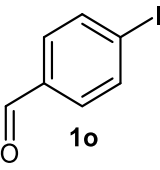
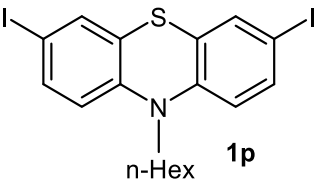
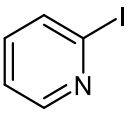
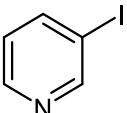
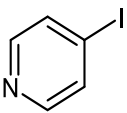
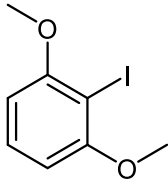
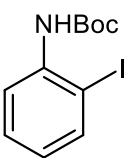
Die Kalibriergerade wurde durch das Vermessen unterschiedlicher Mengen des Produktes (sechs Messungen im Bereich zwischen etwa 0 und 100 % möglichen Produktes) gegen 100 μ L *n*-Dodecan als Standard erstellt. Dabei wurde jede Messung dreimal durchgeführt, um eine höhere Genauigkeit zu erreichen. Tabelle 61 zeigt die Details der Kalibriergerade, Abbildung 35 die Kalibriergerade.

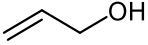
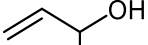
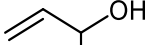
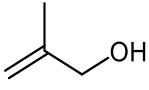
Tabelle 61: Details der Kalibriergerade für die Optimierung der *Heck*-Reaktion mit Acroleinen.

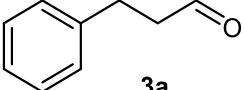
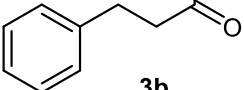
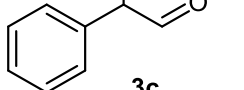
Integral Produkt (Mittelwert)	Integral Standard (Mittelwert)	Integral Produkt/Standard
0	592812	0.00
155966	561108	0.2780
344593	590600	0.5835
484631	588534	0.8235
668926	607882	1.1004
933293	627065	1.4884

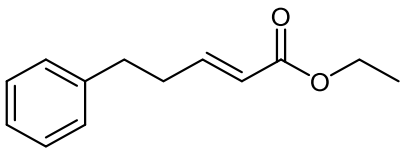
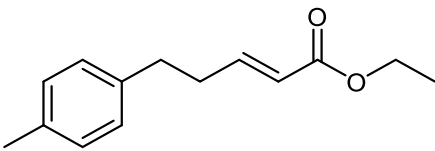
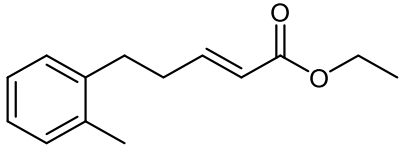
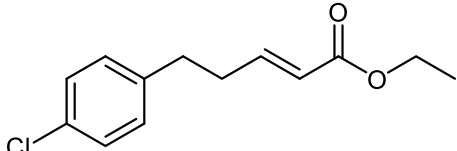
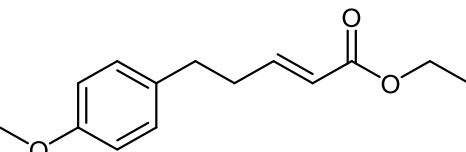
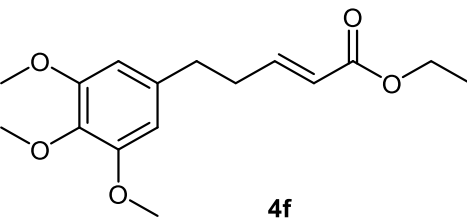
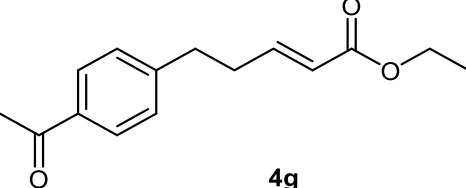
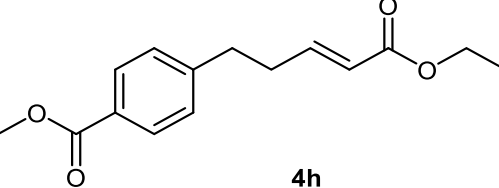
Abbildung 35: Kalibriergerade für die Optimierung der *Heck*-Reaktion mit Acroleinen.

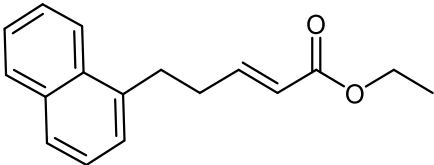
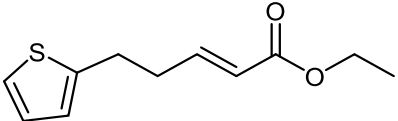
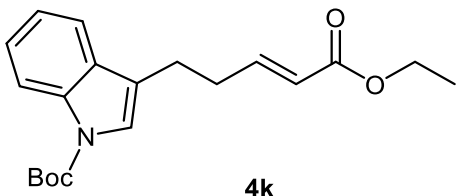
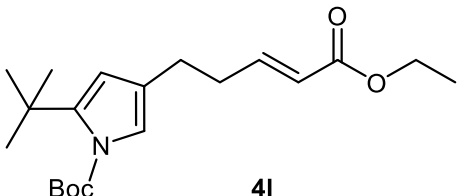
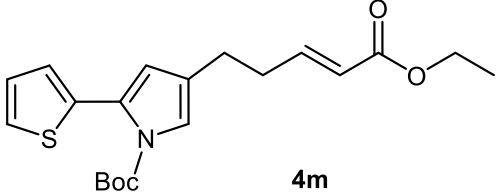
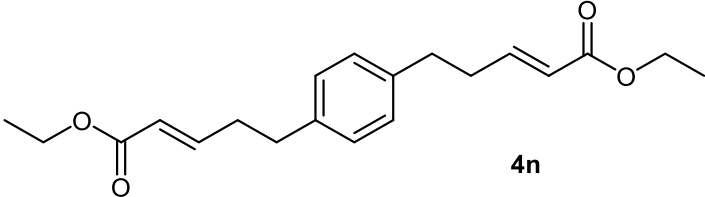
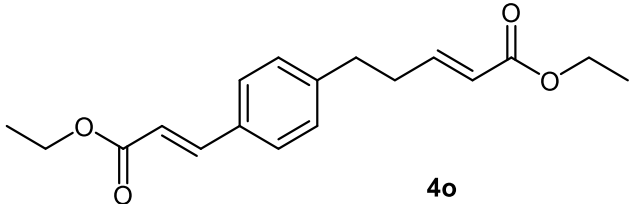
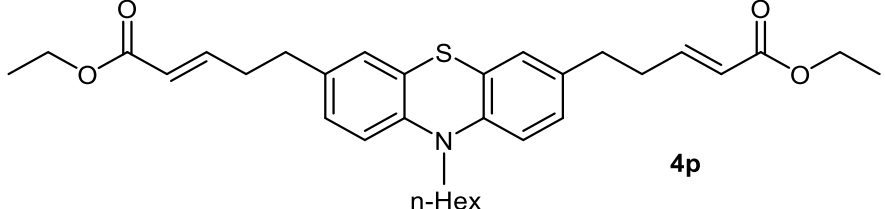
9 Molekülverzeichnis

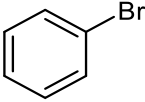
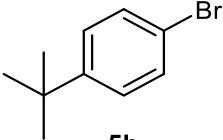
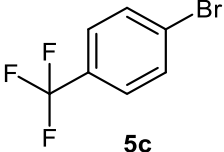
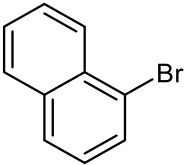
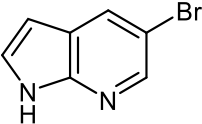
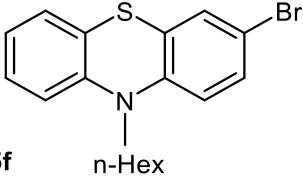
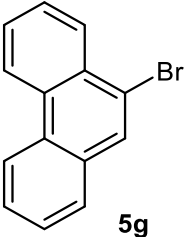
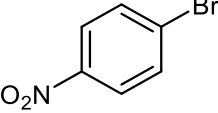
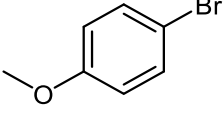
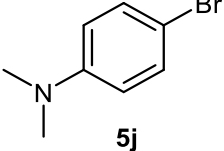
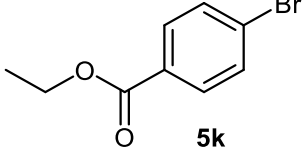
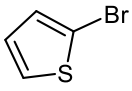
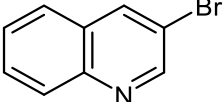
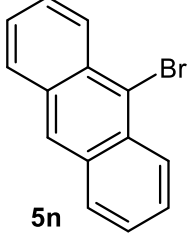
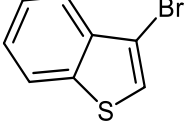
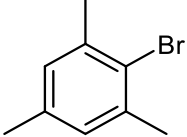
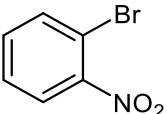
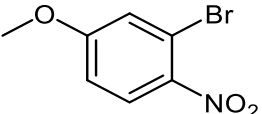
 1a	 1b	 1c	 1d
 1e	 1f	 1g	 1h
 1i	 1j	 1k	 1l
 1m	 1n	 1o	
 1p		 1q	 1r
 1s	 1t	 1u	

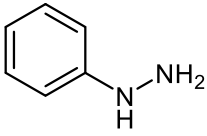
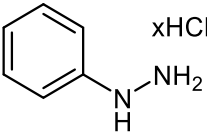
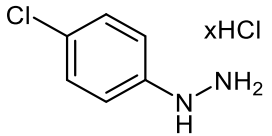
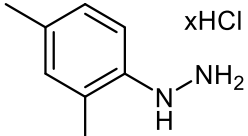
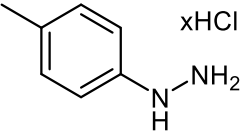
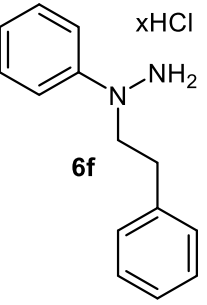
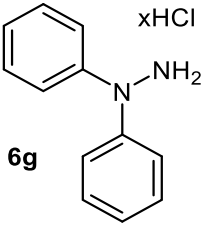
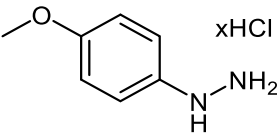
 2a	 2b	 2c	 2d
--	--	---	--

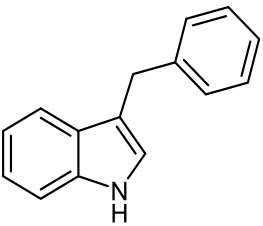
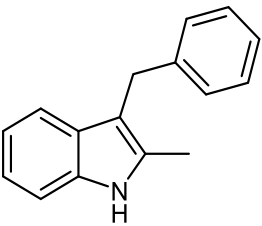
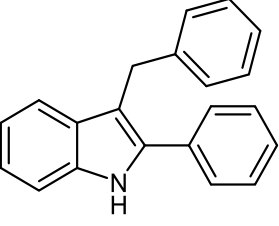
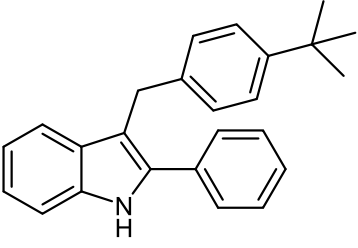
 3a	 3b	 3c	
--	--	---	--

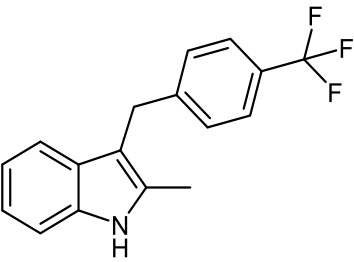
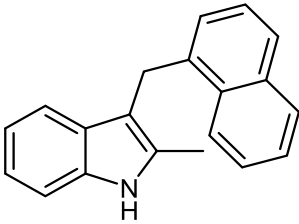
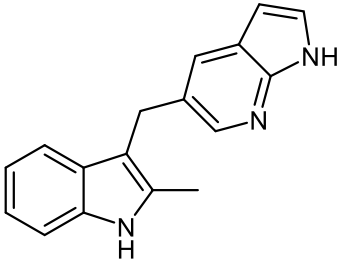
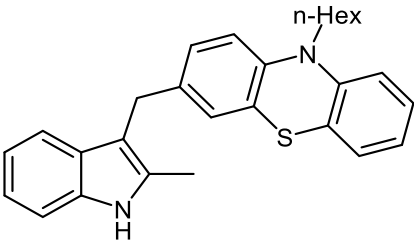
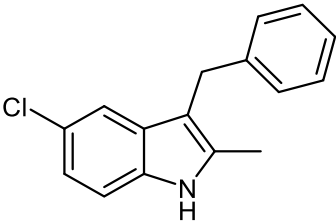
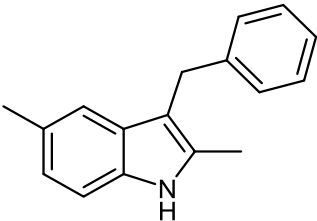
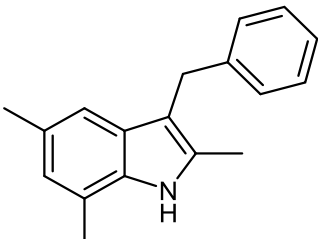
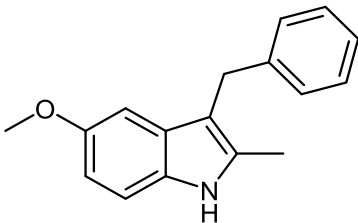
 4a	 4b
 4c	 4d
 4e	 4f
 4g	 4h

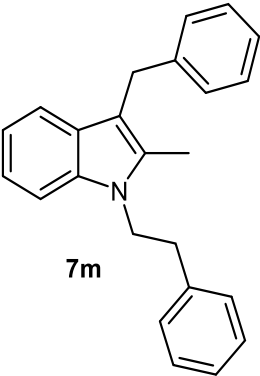
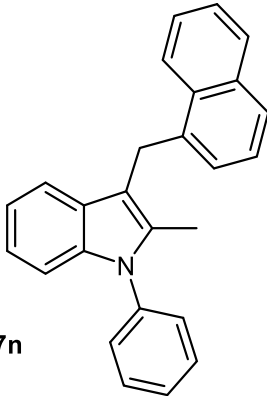
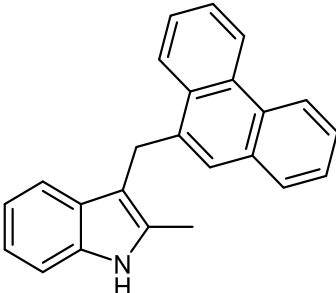
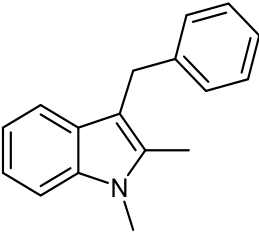
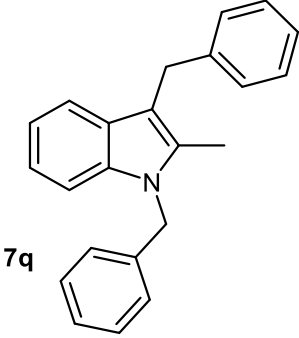
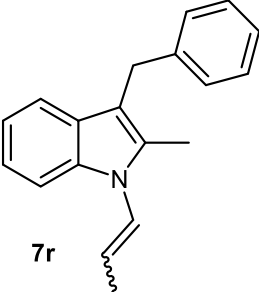
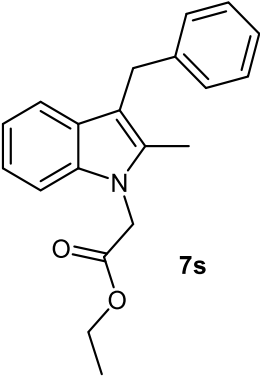
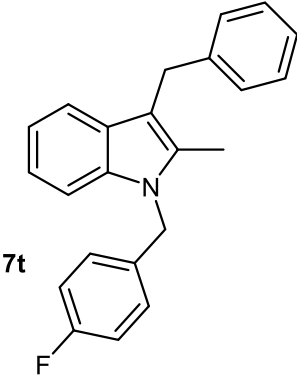
 4i	 4j
 4k	 4l
 4m	
 4n	
 4o	
 4p	

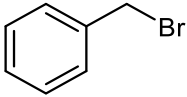
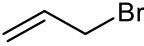
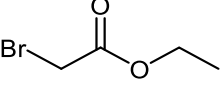
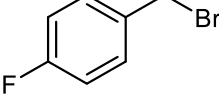
 5a	 5b	 5c	 5d
 5e	 5f n-Hex		 5g
 5h	 5i	 5j	 5k
 5l	 5m	 5n	 5o
 5p	 5q	 5r	

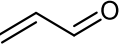
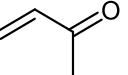
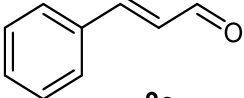
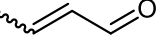
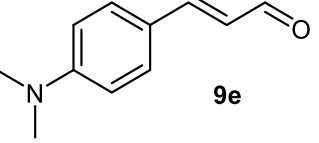
 6a	 6b	 6c	 6d
 6e	 6f	 6g	 6h

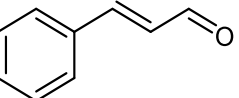
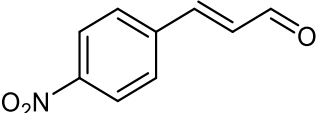
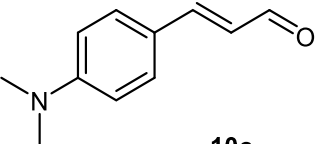
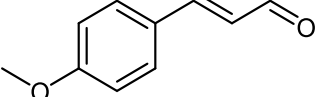
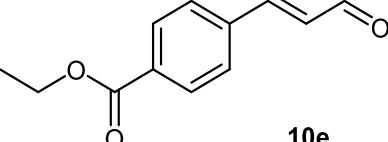
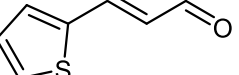
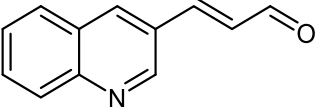
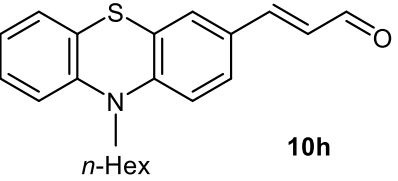
 7a	 7b
 7c	 7d

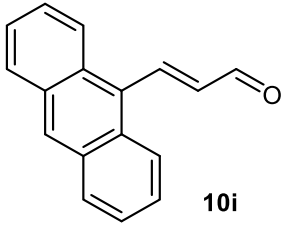
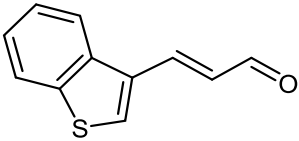
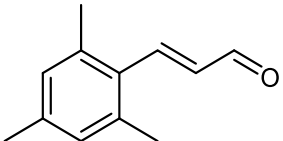
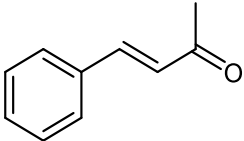
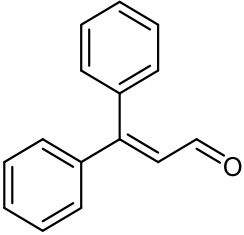
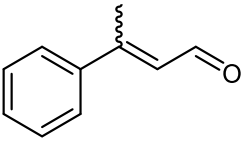
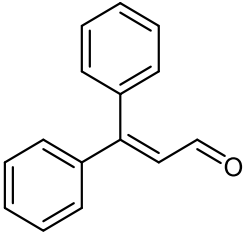
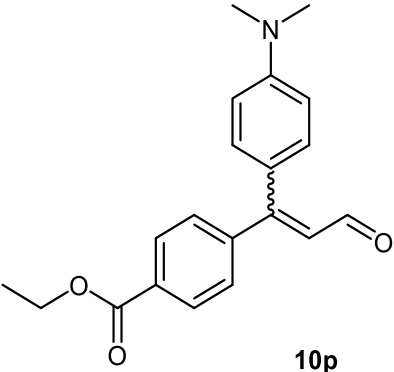
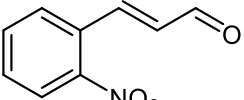
 7e	 7f
 7g	 7h
 7i	 7j
 7k	 7l

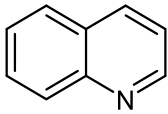
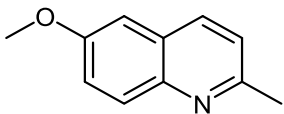
 7m	 7n
 7o	 7p
 7q	 7r
 7s	 7t

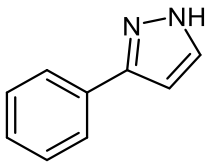
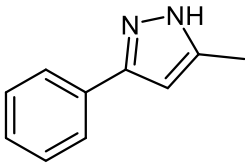
CH_3I 8a	 8b	 8c
 8d	 8e	

 9a	 9b	 9c	 9d
 9e			

 10a	 10b	 10c
 10d	 10e	 10f
 10g	 10h	

 10i	 10j	 10k
 10l	 10m	 10n
 10o	 10p	 10q

 11a	 11b		
---	---	--	--

 12a	 12b	
---	---	--

10 Literaturverzeichnis

- ¹ I. Ugi, S. Heck, *Com. Chem. High. T. Scr.* **2001**, 4, 1-34.
- ² (a) B. B. Touré, D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4439-4486.
- (b) J. D. Sunderhaus, S. F. Martin, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1300-1308.
- (c) N. Isambert, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8444-8454.
- (d) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89.
- (e) R. V. A. Orru, M. de Greef, *Synthesis* **2003**, 1471-1499.
- (f) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321-3329.
- (g) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3168-3210; *Angew. Chem.* **2000**, 112: 3300-3344.
- (h) I. Ugi, A. Dömling, B. Werner, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 647-658.
- (i) L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, 366-374.
- (j) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123-131.
- (k) I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **1994**, 18, 115-122.
- (l) G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 831-844.
- (m) B. Ganem, *Accounts Chem. Res.*, 42, 463-472.
- ³ http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html. Abgerufen am 21.03.2015.
- ⁴ Zhu, J., Bienaymé, H., eds. *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- ⁵ R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.
- ⁶ (a) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46-58; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 48-60.
- (b) M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, 302, 613-618.
- (c) P. Arya, D. T. H. Chou, M. G. Baek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 339-346; *Angew. Chem.* **2001**, 113, 351-358.
- (d) B. Cox, J. C. Denyer, A. Binnie, M. C. Donnelly, B. Evans, D. V. S. Green, J. A. Lewis, T. H. Mander, A. T. Merritt, M. J. Valler, S. P. Watson, *Progr. Med. Chem.* **2000**, 37, 83-133.
- (e) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, 287, 1964-1969.
- ⁷ M. Oestreich, *The Mizoroki-Heck Reaction*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, **2009**.
- ⁸ J. B. Melpolder, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 265-272.

⁹ J. Muzart, *Tetrahedron* **2005**, 61, 4179-4212.

¹⁰ Reviews siehe:

(a) V. Coeffard, P. J. Guiry, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 212-229.

(b) R. Rossi, F. Bellina, M. Lessi, *Synthesis* **2010**, 24, 4131-4153.

(c) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2005**, 61, 11771-11835.

(d) S. Bräse, A. de Meijere, in „*Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*“ A. de Meijere, F. Diederich, Eds.; WileyVCH, Weinheim, **2004**, Vol. 1, 217.

(e) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009-3066.

(f) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 2379-2411; *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2473-2506.

¹¹ T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.

¹² J. P. Nolley, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320-2322.

¹³ K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.

¹⁴ S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843-2859.

¹⁵ R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 90, 5518-5526.

¹⁶ K. Mori, T. Mizoroki, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 1505-1508.

¹⁷ H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1133-1136.

¹⁸ A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6989-7000.

¹⁹ A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176-4211; *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350-4386.

²⁰ A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11250-11251.

²¹ C.-M. Andersson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 235-239.

²² L. J. Gooßen, J. Paetzold, L. Winkel, *Synlett* **2002**, 1721-1723.

²³ K. Voigt, U. Schick, F. E. Meyer, A. de Meijere, *Synlett* **1994**, 189-190.

²⁴ J. W. Coe, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4205-4208.

²⁵ X. Y. Fu, S. Y. Zhang, J. G. Yin, T. L. McAllister, S. A. Jiang, C. H. Tann, T. K. Thiruvengadam, F. C. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 573-576.

²⁶ W. Yong, P. Yi, Z. Zhuangyu, H. Hongwen, *Synthesis* **1991**, 11, 967-969.

²⁷ B. M. Trost, K. Burgess, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1084-1086.

²⁸ M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1586-1587.

- ²⁹ T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287-1289.
- ³⁰ a) L. F. Tieze, T. Nöbel, M. Spescha, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2385-2386; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2259-2261. b) L. F. Tieze, T. Nöbel, M. Spescha, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8971-8977.
- ³¹ H. Detert, E. Sugiono, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 358-362.
- ³² M. M. Abelman, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2003**, *125*, 3430-3431.
- ³³ F. Ozawa, Y. Kobatake, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 267-77.
- ³⁴ R. C. Larock, W. Y. Leung, S. Stolz-Dunn, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6629-6632.
- ³⁵ T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 324-325.
- ³⁶ E. Bernocchi, S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3073-3076.
- ³⁷ L. Djakovitch, C. Pinel, *Curr. Org. Synth.*, **2009**, *6*, 54-65.
- ³⁸ W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989-1992; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844-1848.
- ³⁹ M. T. Reetz, R. Breinbauer, K. Wanniger, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4499-4502.
- ⁴⁰ C.-M. Andersson, K. Karabelas, A. Hallberg, C. Andersson, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3891-3895.
- ⁴¹ C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013.
- ⁴² H. Li, G. A. Grasa, T. J. Colacot, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3332-3335.
- ⁴³ R. McCrindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 571-572.
- ⁴⁴ W. Kitching, Z. Rappoport, S. Winstein, W.G. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2054-2055.
- ⁴⁵ S. Iyer, C. Ramesh, A. Sarkar, P. P. Wadgaonkar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8113-8116.
- ⁴⁶ B.-L. Lin, L. Liu, Y. Fu, S.-W. Luo, Q. Chen, Q.-X. Guo, *Organometallics* **2004**, *23*, 2114-2123.
- ⁴⁷ A. A. Kelkar, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8917-8920.
- ⁴⁸ S. Iyer, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *490*, C27-C28.
- ⁴⁹ T. Misodu, M. Tagagi, S.-W. Zhang, Y. Watanabe, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *423*, 405-414.
- ⁵⁰ M. R. An der Heiden, H. Plenio, S. Immel, E. Burello, G. Rothenberg, H. C. J. Hoefsloot, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2857-2866.
- ⁵¹ C. Gottardo, T. M. Kraft, M. S. Hossain, P. V. Zawada, H. M. Muchall, *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 410-415.
- ⁵² K. H. Shaughnessy, P. Kim, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123-2132.
- ⁵³ Y. Kayaki, Y. Noguchi, T. Ikariya, *Chem. Commun.* **2000**, 2245-2246.
- ⁵⁴ K. Selvakumar, A. Zapf, M. Beller, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3031-3033.

- ⁵⁵ T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113-10130.
- ⁵⁶ T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2121-2124.
- ⁵⁷ R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6707-6714.
- ⁵⁸ a) P. Fitton, M. P. Johnson, J. E. McKeon, *Chem. Commun.* **1968**, 6-7.
b) D. R. Coulson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1530-1531.
c) P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, 28, 287-288.
- ⁵⁹ M. Ohff, A. Ohff, M. E. van der Boom, D. J. Milstein, *Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11687-11688.
- ⁶⁰ B. L. Shaw, S. D. Perera, E. A. Staley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1361-1362.
- ⁶¹ A. Sundermann, O. Uzan, J. M. L. Martin, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1703-1711.
- ⁶² I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13178-13179.
- ⁶³ T. Jeffery, in *Advances in Metal-Organic Chemistry*; Liebeskind, L. S., Ed.; JAI Press Inc. London, **1996**; Vol. 5, 153-260.
- ⁶⁴ F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 31485-1488.
- ⁶⁵ I. Ambrogio, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, S. Sgalla, *Synlett* **2009**, 620-624.
- ⁶⁶ a) E. Bauer, *Einführung in die Radartechnik*, B.G. Teubner GmbH, Wiesbaden, **1985**.
b) J. Dettlensen, *Radartechnik*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York, **1989**.
c) J. Göbel, *Radartechnik*, Vde-Verlag, Berlin-Offenbach, **2001**.
- ⁶⁷ D. Adam, *Nature* **2003**, 421, 571-572.
- ⁶⁸ Benjamin Willy, Dissertation, Düsseldorf **2009**.
- ⁶⁹ B. L. Hayes, *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, **2002**.
- ⁷⁰ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon: Oxford, **1966**. 143.
- ⁷¹ X. Wu, A. K. Mahalingam, Y. Wan, M. Alterman, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4635-4638.
- ⁷² Eigene Beobachtungen.
- ⁷³ J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, Chichester, **1995**.
- ⁷⁴ I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009-3066.
- ⁷⁵ A. Loupy, *Microwaves in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- ⁷⁶ M. Larhed, G. Lindeberg, *J. Org. Chem.* **1969**, 61, 9582-9584.
- ⁷⁷ L. Botella, C. Nájera, *Tetrahedron* **2004**, 60, 5563-5570.
- ⁷⁸ U. S. Sorensen, E. Pombo-Villar, *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 82-89.

- ⁷⁹ L. F. Tietze, J. M. Wiegand, C. Vock, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 346-352.
- ⁸⁰ T. Flessner, V. Ludwig, H. Siebeneicher, E. Winterfeld, *Synthesis* **2002**, 1373-1378.
- ⁸¹ J. B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5784-5800.
- ⁸² Abbildung nach: Charlotte Gers, Dissertation, Düsseldorf **2014**.
- ⁸³ G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 831-844.
- ⁸⁴ L. F. Tieze, U. Beifuss, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131-312.
- ⁸⁵ L. F. Tieze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.
- ⁸⁶ D. M. D'Souza, T. J. J. Müller, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1095-1108.
- ⁸⁷ C. J. Kressierer, T. J. J. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5997-6000; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6123-6127.
- ⁸⁸ A. S. Saiyed, A. V. Bedekar, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6227-6231.
- ⁸⁹ C. M. Kormos, N. E. Leadbeater, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3854-3858.
- ⁹⁰ I. Ugi, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 9-22; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 8-21.
- ⁹¹ L. Moni, M. Denißen, G. Valentini, T. J. J. Müller, R. Riva, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 753-762.
- ⁹² T. P. Ribelin, A. S. Judd, I. Akritopoulou-Zanze, R. F. Henry, J. L. Cross, D. N. Whittern, S. W. Djuric, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5119-5122.
- ⁹³ C. Kohlpaintner, M. Schulte, J. Falbe, P. Lappe, J. Weber, *Aldehydes, Aliphatic*, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2008**.
- ⁹⁴ A. Scrivanti, M. Bertoldini, V. Beghetto, U. Matteoli, *Tetrahedron* **2008**, 64, 543-548.
- ⁹⁵ K.-G. Fahlbusch, F.-J. Hammerschmidt, J. Panten, W. Pickenhagen, D. Schatkowski, K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, *Flavors and Fragrances* in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* **2003**.
- ⁹⁶ J. Podlech, *Synthesis by Oxidation in Science of Synthesis*, **2007**, 25, 25-56.
- ⁹⁷ C. Harcken, *Synthesis by Reduction or by Reduction Followed by Hydrolysis in Science of Synthesis*, **2007**, 25, 65-136.
- ⁹⁸ R. Brückner, *Aldehydes in Science of Synthesis*, **2007** 25, 1-779.
- ⁹⁹ A. Gansäuer, K. Muñiz, *Synthesis by Isomerization in Science of Synthesis*, **2007**, 25, 57-63.
- ¹⁰⁰ G. Angelovski, M. D. Keränen, P. Linnepe, S. Grudzielanek, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1193-1199.
- ¹⁰¹ M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 717-727.
- ¹⁰² M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9582-9584.
- ¹⁰³ E. Alacida, C. Najera, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2572-2584.

- ¹⁰⁴ N. A. Bumagin, P. G. More, P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 371, 397-401.
- ¹⁰⁵ T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3051-3054.
- ¹⁰⁶ T. Jeffery, J.-C. Galland, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4103-4106.
- ¹⁰⁷ J. Muzart, *Tetrahedron* **2009**, 65, 8313-8323.
- ¹⁰⁸ M. Dickmeis, H. Ritter, *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, 210, 776-782.
- ¹⁰⁹ A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6989-7000.
- ¹¹⁰ C-S. Guo, Y-H. Du, Z-Z. Huang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3995-3997.
- ¹¹¹ P. Colbon, J. Ruan, M. Purdie, K. Mulholland, J. Xiao, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5456-5459.
- ¹¹² M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4295-4298.
- ¹¹³ F. Rataboul, A. Zapf, R. Jackstell, S. Harkal, T. Riermeier, A. Monsees, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2983-2990.
- ¹¹⁴ T. Schulz, C. Torborg, B. Schöffner, J. Huang, A. Zapf, R. Kadyrov, A. Börner, M. Beller, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 936-939; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 918-921.
- ¹¹⁵ D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6438-6461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338-6361.
- ¹¹⁶ J.-P. Ebran, A. L. Hansen, T. M. Gøgsig, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6931-6942.
- ¹¹⁷ P. C. J. Kamer, P. W. N. M. Van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 895-904.
- ¹¹⁸ V. Percec, G. M. Golding, J. Smidrkal, O. Weichold, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3447-3452.
- ¹¹⁹ R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345-350.
- ¹²⁰ K. Selvakumar, A. Zapf, M. Beller, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3031-3033.
- ¹²¹ M. Eckhardt, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13642-13643.
- ¹²² G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1318-1330.
- ¹²³ G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44-57.
- ¹²⁴ B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.
- ¹²⁵ R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1457-1462; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1411-1416.
- ¹²⁶ A. W. Johnson, *Ylid Chemistry*, Academic Press, New York **1966**.
- ¹²⁷ L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499-2505.
- ¹²⁸ W. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738.
- ¹²⁹ A. Maercker, *The Wittig Reaction. in Organic Reactions*, **2011**, 3, 270-490.
- ¹³⁰ H. Pommer, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 437-443; *Angew. Chem.* **1977**, 89, 437-443.

- ¹³¹ K. C. Nicolaou, M. W. Härter, J. L. Gunzner, A. Nadin, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, 1283-1301.
- ¹³² N. Körber, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Synlett* **2010**, 782-786.
- ¹³³ C. Burmester, S. Mataka, T. Thiemann, *Synthetic Commun.* **2010**, 40, 3196-3208.
- ¹³⁴ B. M. Choudary, K. Mahendar, M. L. Kantam, K. V. S. Ranganath, T. Athar, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1977-1985.
- ¹³⁵ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme, Stuttgart, **2002**.
- ¹³⁶ M. Schlosser, K. F. Christmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 708, 1-35.
- ¹³⁷ J. Panther, A. Röhrich, T. J. J. Müller, *ARKIVOC* **2012**, (iii), 297-311.
- ¹³⁸ a) A. Kamal, T. Krishnaji, P. V. Reddy, *Tetrahedron Asymm.* **2007**, 18, 1775-1779.
- (b) A. Merschaert, P. Delbeke, D. Daloz, G. Dive, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4697-4701.
- (c) A. D. Abell, D. A. Hoult, D. A. Bergman, D. P. Fairlie, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2853-2856.
- ¹³⁹ R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Academic Press: New York, **1970**.
- ¹⁴⁰ W. Gul, M. T. Hamann, *Life Sci.* **2005**, 78, 442-453.
- ¹⁴¹ A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5528-5535.
- ¹⁴² H. Johansson, T. Bøgeløv Jørgensen, D. E. Gloriam, H. Bräuner-Osborne, D. S. Pedersen, *RSC Adv.* **2013**, 3, 945-960.
- ¹⁴³ P. Meredith, J. Riesz, *Photochemistry and Photobiology* **2004**, 79, 211-216.
- ¹⁴⁴ G. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1045-1075.
- ¹⁴⁵ S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR215-PR283.
- ¹⁴⁶ P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, 446, 404-408.
- ¹⁴⁷ D. F. Taber, P. K. Tirunahari, *Tetrahedron* **2011**, 67, 7195-7210.
- ¹⁴⁸ B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, NY, **1982**.
- ¹⁴⁹ M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley, N. Nikbin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 442-495.
- ¹⁵⁰ J. L. Brandes, D. Kudrow, S. R. Stark, C. P. O'Carroll, J. U. Adelman, F. J. O'Donnell, W. J. Alexander, S. E. Spruill, P. S. Barrett, S. E. Lener, *JAMA* **2007**, 297, 1443-1454.
- ¹⁵¹ S. Jafarian, F. Gorouhi, S. Salimi, J. Lotfi, *Ann Neurol.* **2007**, 62, 273-277.
- ¹⁵² E. Fischer, F. Jourdan, *Ber.* **1883**, 16, 2241-2245.
- ¹⁵³ J. T. Fitzpatrick, R. D. Riser, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1703-1704.
- ¹⁵⁴ Y. B. Vysotskii, N. M. Przheval'skii, B. P. Zemskii, I. I. Grandberg, L. Y. Kostromina, *Chem. Heterocyc. Compd.* **1986**, 22, 713-722.

- ¹⁵⁵ N. M. Przheval'skii, L. Y. Kostromina, I. I. Grandberg, *Chem. Heterocyc. Compd.* **1988**, 24, 154-158.
- ¹⁵⁶ O. Miyata, Y. Kimura, K. Muroya, H. Hiramatsu, T. Naito, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3601-3604.
- ¹⁵⁷ M. Jeanty, J. Blu, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Org. Lett.* **2009**, 22, 5142-5145.
- ¹⁵⁸ G. M. Robinson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1924**, 125, 827-840.
- ¹⁵⁹ D. L. Hughes, D. Zhao, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 228-233.
- ¹⁶⁰ I. I. Grandbergand, V. I. Sorokin, *Russ. Chem. Rev.* **1974**, 43, 115-128.
- ¹⁶¹ N. M. Prsheval'skii, L. Y. Kostromina, I. I. Grandberg, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1985**, 9, 1207-1212.
- ¹⁶² Y. B. Vysotskii, N. M. Prsheval'skii, B. P. Zemskii, I. I. Grandberg, L. Y. Kostromina, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1986**, 7, 898-907.
- ¹⁶³ N. M. Prsheval'skii, L. Y. Kostromina., I. I. Grandberg, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1988**, 2, 188-192.
- ¹⁶⁴ A. W. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6463-6469.
- ¹⁶⁵ A. W. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5676- 5678.
- ¹⁶⁶ J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
- ¹⁶⁷ E. Fischer, O. Hess, *Ber.* **1884**, 17, 559-568
- ¹⁶⁸ J. Degen, *Ann.*, **1886**, 236, 151-164.
- ¹⁶⁹ C. F. H. Allen, C. V. Wilson, *J. Amer. Chem. Soc.* **1943**, 65, 611-612.
- ¹⁷⁰ K. Clusius, H. R. Weisser, *Helv. Chim. Acta.* **1952**, 35, 400-406.
- ¹⁷¹ D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 607-632.
- ¹⁷² F. M. Miller, W. Neal (sic!) Schinske, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3384-3388.
- ¹⁷³ P. J. Kunkeler, M. S. Rigutto, R. S. Downing, H. J. A. de Vries, H. van Bekkum, *Progress in Zeolite and Microporous Materials Studies in Surface Science and Catalysis*, H. Chon, S.-K. Ihm, Y. S. Uh (Editors) **1997**, Vol. 105, 1269-1276, Elsevier Science B.V.
- ¹⁷⁴ Y. Murakami, Y. Yokoyama, T. Miura, H. Hirasawa, Y. Kamimura, M. Izaki, *Heterocycles* **1984**, 22, 1211-1216.
- ¹⁷⁵ Y. Yokoyama, N. Okuyama, S. Iwadate, T. Momoi, Y. Murakami, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1319-1329.
- ¹⁷⁶ A. Guy, J. P. Guette, *Synthesis* **1980**, 222-223.
- ¹⁷⁷ H. Ishii, Y. Murakami, T. Watanabe, H. Suzuki, H. Maejima, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 31, 4401-4408.
- ¹⁷⁸ S. Kuster, T. Geiger, *Dyes and Pigments* **2012**, 95, 657-670.
- ¹⁷⁹ J. Bergman, B. Pelcman, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5215-5228.
- ¹⁸⁰ W. M. Welch, *Synthesis* **1977**, 645-646.
- ¹⁸¹ D. Villemain, B. Labaid, Y. Ouhilal, *Chem. Ind.* **1989**, 18, 607-611.

- ¹⁸² M. P. Prochazka, R. Carlson, *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 614-616.
- ¹⁸³ M. P. Prochazka, L. Eklund, R. Carlson, *Acta Chem. Scand.* **1990**, *44*, 610-613.
- ¹⁸⁴ Y. Murakami, Y. Yokoyama, T. Miura, H. Hirasawa, Y. Kamimura, M. Izaki, *Heterocycles* **1984**, *22*, 1211-1216.
- ¹⁸⁵ Y. Yokoyama, N. Okuyama, S. Iwadata, T. Momoi, Y. Murakami, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1319-1329.
- ¹⁸⁶ G. Baccoliniand, E. Marotta, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4615-4620.
- ¹⁸⁷ K. Yamamoto and H. Watanabe, *Chem. Lett.*, **1982**, 1225-1228.
- ¹⁸⁸ L. Hernández Franco, J. A. Palermo, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 975-977.
- ¹⁸⁹ P. R. Brodfuehrer, B.-C. Chen, T. R. Sattelberg, P. R. Smith, J. P. Reddy, D. R. Stark, S. L. Quinlan, J. G. Reid, J. K. Thottathil, S. J. Wang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9192-9202.
- ¹⁹⁰ S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621-6622.
- ¹⁹¹ O. Grotkopp, A. Ahmad, W. Frank, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8130-8140.
- ¹⁹² Z-G. Zhang, B. A. Haag, J.-S. Li, P. Knochel, *Synthesis* **2011**, *1*, 23-29.
- ¹⁹³ P. Köhling, A. M. Schmidt, P. Eilbracht, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3213-3216.
- ¹⁹⁴ E. Alacid, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2572-2584.
- ¹⁹⁵ R. A. Duvala, J. R. Lever, *Green Chem.* **2010**, *12*, 304-309.
- ¹⁹⁶ K. G. Liu, A. J. Robichaud, J. R. Lo, J. F. Mattes, Y. Cai, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5769-5771.
- ¹⁹⁷ Julian Rechmann, Bachelorarbeit, Düsseldorf **2012**.
- ¹⁹⁸ D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 607-632.
- ¹⁹⁹ R. A. Duvala, J. R. Lever, *Green Chem.* **2010**, *12*, 304-309.
- ²⁰⁰ C. Chen, C. H. Senanayake, T. J. Bill, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3738-3741.
- ²⁰¹ G. Penieres, R. Miranda, J. García, J. Aceves, F. Delgado, *Heterocycl. Commun.* **1996**, *2*, 401-402.
- ²⁰² M. P. Prochazka, R. Carlson, *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 651-659.
- ²⁰³ G. Baccolini, P. E. Todesco, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 535-538.
- ²⁰⁴ M. Desroses, K. Wieckowski, M. Stevens, L. R. Odell, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4417-4420.
- ²⁰⁵ K. Mills, I. K. Al Khawaja, F. S. Al-Saleh, J. A. Joule, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 636-641.
- ²⁰⁶ A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10-11.
- ²⁰⁷ J. T. Fitzpatrick, R. D. Riser, *J. Org. Chem.* **1957**, *12*, 1703-1704.
- ²⁰⁸ A. H. Kelly, D. H. Mcleod, J. Paizizi, *Can. J. Chemistry* **1965**, *1*, 296-301.

- ²⁰⁹ P. A. Crook, B. Robinson, *Can. J. Chemistry* **1969**, *11*, 2061-2067.
- ²¹⁰ D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 607-632.
- ²¹¹ D. Zhao, D. L. Hughes, D. R. Bender, A. M. DeMarco, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3001-3006.
- ²¹² R. Mahrwald, *Modern Aldol Reactions 1, 2*. **2004**, 1218-1223. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- ²¹³ S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193-4195; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299-4301.
- ²¹⁴ B. L. Finkelstein, E. A. Benner, M. C. Hendrixson, K. T. Kranis, J. J. Rauh, M. R. Sethuraman, S. F. McCann, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 599-613.
- ²¹⁵ R. Hall, D. Klemme, J. Nienhaus, *The H&R Book: Guide to fragrance ingredients*, Johnson Publications Limited, London, **1985**.
- ²¹⁶ Y. Zhang, J. W. Herndon, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2043-2045.
- ²¹⁷ I. Shimizu, T. Sugiura, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 537-539.
- ²¹⁸ Y. Obora, Y. Ishii, *Molecules* **2010**, *15*, 1487-1500.
- ²¹⁹ P. Wang, H. Rao, F. Zhou, R. Hua, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16468-16471.
- ²²⁰ T. C. Zebowitz, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3907-3909.
- ²²¹ A. Nejjar, C. Pinel, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 612-619.
- ²²² S. Noël, C. Luo, C. Pinel, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1128-1140.
- ²²³ G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777-780.
- ²²⁴ M. Stadler, B. List, *Synlett* **2008**, 597-599.
- ²²⁵ P. Gandeepan, P. Rajamalli, C.-H. Cheng, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4485-4489.
- ²²⁶ Michael Stadler, Dissertation, Universität zu Köln, **2009**.
- ²²⁷ L. Hao, J.-J. Hong, J. Zhu, Z.-P. Zhan, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5715-5720.
- ²²⁸ Verschiedene Autoren, *Organikum*, Edition Deutscher Verlag der Wissenschaft Leipzig-Heidelberg **1992**, 659-681.
- ²²⁹ E. Merkul, C. Boersch, W. Frank, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2269-2272.
- ²³⁰ E. Merkul, F. Klukas, D. Dorsch, U. Gradler, H. E. Greiner, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5129-5136.
- ²³¹ M. Sailer, R.-A. Gropeanu, T. J. J. Müller, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7509-7512.
- ²³² X.-H. Xu, G.-K. Liu, A. Azuma, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4854-4857.
- ²³³ D. Brandt, V. Bellosta, J. Cossy, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5594-5597.
- ²³⁴ D. Jaspers, S. Doye, *Synlett* **2011**, *10*, 1444-1448.

- ²³⁵ S. Paganelli, A. Perosa, M. Selva, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1858-1862.
- ²³⁶ J. T. Binder and S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2007**, 4164-4166.
- ²³⁷ X.-Q. Pan, L. Wang, J. P. Zou, W. Zhang, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7875-7877.
- ²³⁸ S. Venkatraman, G. Njoroge, V. Girijavallabhan, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5453-5458.
- ²³⁹ E. F. Pratt, L. W. Botimer, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5248-5250.
- ²⁴⁰ A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5215-5229.
- ²⁴¹ D. W. Ockenden, K. Schofield, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3440-3443.
- ²⁴² M. De Rosa, A. Soriente, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1029-1032.
- ²⁴³ K. Sukata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 280-284.
- ²⁴⁴ A. Schmidt, G. Hilt, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2708-2711.
- ²⁴⁵ M. Lemhadri, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron* **2004**, 60, 11533-11540.
- ²⁴⁶ M. R. Smith, J. Y. Kim, M. A. Ciufolini, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2042-2045.
- ²⁴⁷ Kulkarni; Mathew, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4497-4500.
- ²⁴⁸ G. Chelucci, S. Figus, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2014**, 393, 191-209.
- ²⁴⁹ S. Verma, D. Verma, S. L. Jainet, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2406-2409.
- ²⁵⁰ M. Tang, F.-M. Zhang, *Tetrahedron* **2013**, 69, 1427-1433.