

# **Kohlenhydrat-Bis(oxazolin)-Liganden in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Indolen**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover  
zur Erlangung des Grades

**DOKTORIN DER NATURWISSENSCHAFTEN**

**-Dr. rer. nat.-**

genehmigte Dissertation

von

Dipl.–Chem. **Gülsüm Özüdüru**  
geboren am 07.04.1985 in Gehrden

**2013**

**Referent:** Prof. Dr. Mike M. K. Boysen

**Korreferent:** Prof. Dr. Helmut Duddeck

**Tag der Promotion:** 15.03.2013

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt und ohne Inanspruchnahme unerlaubter Hilfe durchgeführt wurde. Alle verwendeten Hilfsmittel und Quellen sowie die zur Hilfeleistung herangezogenen Institutionen sind vollständig angegeben.

Die Dissertation wurde nicht schon als Master-, Diplom- oder andere Prüfungsarbeit verwendet.

## Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2009 bis Dezember 2012 unter Anleitung von Prof. Dr. Mike M. K. Boysen am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Als Erstes möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Mike M. K. Boysen für die Möglichkeit bedanken, dieses interessante Thema in seiner Arbeitsgruppe bearbeiten zu können. Auch möchte ich ihm für die äußerst engagierte Betreuung und der wissenschaftlichen Unterstützung danken.

Meinem Zweitgutachter, Herrn Prof. Dr. Helmut Duddeck, danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates und sein Interesse an meiner Arbeit.

Für die Übernahme des Drittprüferamtes bei meiner mündlichen Prüfung möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Carla Vogt bedanken.

Weiterhin möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Labor- und Arbeitskollegen Tobias Minuth, Susanne Telligmann, Tobias Miescke (geb. Lehnert), Holger Grugel, Fabian Albrecht und Thea Schubach für das tolle Arbeitsklima, die guten Ratschläge und die tolle Zeit inner- und außerhalb des Labors bedanken. Thea Schubach und Fabian Albrecht möchte ich des Weiteren für das Korrekturlesen dieser Arbeit danken.

Allen Mitgliedern der Arbeitskreise Butenschön, Dräger, Gaich, Hahn, Kalesse und Kirschning danke ich für die gute Atmosphäre im Institut. Den Mitarbeitern der Spektroskopie-Abteilung Dr. Jörg Fohrer, Dr. Egdar Hofer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Roswitha Reichel danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und für das schnelle Messen der Proben. Dr. Michael Wiebcke danke ich für die Durchführung der Kristallstrukturanalyse.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für ihre Unterstützung während der gesamten Zeit meiner Promotion. Außerdem danke ich meinem Ehemann, Ahmet Özüdüru, der immer an mich geglaubt und mich unterstützt hat.

**DANKE!**

## Kurzfassung der Arbeit

### Kohlenhydrat-Bis(oxazolin)-Liganden in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Indolen

**Schlagworte:** Asymmetrische Synthese, Kohlenhydrate, Bis(oxazoline), Indole, Naturstoffsynthese.

Bis(oxazolin)-Liganden zählen angesichts ihrer einfachen Zugänglichkeit und vielfältigen Einsatzmöglichkeiten in diversen metallkatalysierten asymmetrischen Reaktionen zu den meist verwendeten Liganden in der asymmetrischen Synthese. Obwohl Kohlenhydrate in großen Mengen aus dem *chiral pool* zugänglich sind, wurden sie in der Darstellung chiraler Synthesewerkzeuge bisher relativ selten verwendet. Diesbezüglich wurden kohlenhydratbasierte Box-Liganden bislang selten beschrieben.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden neue chirale Bis(oxazolin)-Liganden mit *D-gluco*- und *D-allo*-Gerüst dargestellt. Ausgehend von D-Glucosamin konnten die  $C_2$ -symmetrischen Bis(oxazolin)-Liganden in wenigen Reaktionsschritten und guten Gesamtausbeuten synthetisiert werden. Diese wurden in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol eingesetzt und auf ihre Fähigkeit zur Stereoinduktion untersucht.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit war die Entwicklung einer Methode zur enantioselektiven Cyclopropanierung von Indolen, wobei unsere Box-Liganden auf Kohlenhydratbasis eingesetzt wurden. Diese asymmetrische Reaktion ist bisher nicht literaturbekannt. Durch den Einsatz vom 3-Methyl-substituierten Indol wurde über den selektiven Aufbau eines quartären Stereozentrums berichtet. Des Weiteren konnte mit der enantioselektiven Cyclopropanierung als Schlüsselschritt das Indolalkaloid (-)-Desoxyeserolin erfolgreich dargestellt werden.

## Abstract

### Carbohydrate-Bis(oxazoline) Ligands in Asymmetric Cyclopropanation of Indoles

**Keywords:** asymmetric synthesis, carbohydrates, bis(oxazolines), indols, natural product synthesis.

Because of their ready accessibility and applicability in a wide range of metal catalysed transformations, chiral oxazoline-ligands have become one of the most successful and commonly used ligand classes for asymmetric synthesis. Although carbohydrates are easily accessible in large amounts in the *chiral pool*, they were used relatively infrequently in the preparation of chiral synthesis tools. In this regard, carbohydrate-based bis(oxazoline) ligands were previously reported rarely.

In this work new chiral bis(oxazoline) ligands with *D-gluco*- and *D-allo*-scaffold were displayed. Starting from *D*-glucosamine the new chiral  $C_2$ -symmetric Box ligands were synthesized in few steps and in good overall yields. The bis(oxazoline) ligands were used in the asymmetric cyclopropanation of styrene to investigate their ability to stereoinduction.

Additionally the first studies of the enantioselective cyclopropanation of indoles were described by using box ligands based on carbohydrates. This asymmetric transformation is not known in the literature. Cyclopropanation of 3-methyl-substituted indole yielded a product with an all-carbon quaternary stereocenter, which is a valuable building block for the synthesis of indole alkaloids. Finally, the enantioselective cyclopropanation was demonstrated as a key step by the stereoselective synthesis of (-)-desoxyseroline.

## Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_{\lambda}^T$	spezifischer Drehwert
Å	Ångström (100 pm)
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ausb.	Ausbeute
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
Box	Bis(oxazolin)
Bz	Benzoyl
<i>c</i>	Konzentration [10 mg/mL]
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
CuOTf	Kupfer(I)-triflat
-d	deuteriert
DCE	Dichlorethan
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
de	<i>diastereomeric excess</i>
dest.	destilliert
ee	<i>enantiomeric excess</i>
eq	Äquivalente
ESI	Elektronenspray-Ionisation
EtOAc	Essigsäureethylester
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
g	Gramm
GC	Gaschromatographie

h	<i>hour</i> (Stunde)
HPLC	<i>High Pressure Liquid Chromatography</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz	Hertz
<i>J</i>	Kopplungskonstante
L	Liter
LiAlH <sub>4</sub>	Lithiumaluminiumhydrid
m	Milli
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute(n)
MS	Molekularsieb
μ	Mikro
n.d.	nicht detektierbar
NaCl	Natriumchlorid
NaHCO <sub>3</sub>	Natriumhydrogencarbonat
NaOH	Natronlauge
NaSO <sub>4</sub>	Natriumsulfat
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
Phth	Phthaloyl
Piv	Pivaloyl
ppm	<i>parts per million</i>
Pr	Propyl
Pybox	Pyridin-Bis(oxazolin)

Abkürzungsverzeichnis

---

quant.	Quantitativ
R	Rest
rac.	racemisch
RT	Raumtemperatur
Temp.	Temperatur
<i>tert.</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
$t_R$	Retentionszeit

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1 Asymmetrische Synthese .....	1
1.2 Oxazolin-Liganden.....	6
1.3 Box-Liganden in asymmetrischen Cyclopropanierungen.....	8
1.4 Kohlenhydrate in der asymmetrischen Synthese .....	9
1.5 Cyclopropanierung von Indolen.....	14
<b>2. Zielsetzung</b> .....	17
<b>3. Theoretischer Teil</b> .....	20
3.1 Darstellung von Box-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten .....	20
3.1.1 Synthese von <i>allo</i> Box-Liganden .....	20
3.1.2 Synthese von 3- <i>O</i> -modifizierten <i>gluco</i> Box-Liganden .....	25
3.2 Evaluierung der <i>allo</i> Box- und <i>gluco</i> Box-Liganden in der asymmetrischen Cyclopropanierung.....	29
3.2.1 Asymmetrische Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat .....	29
3.2.2 Asymmetrische Cyclopropanierung mit <i>allo</i> Box-Liganden .....	30
3.2.3 Asymmetrische Cyclopropanierung mit <i>gluco</i> Box-Liganden .....	34
3.3 Evaluierung der Box-Liganden in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Indolen .....	37
3.3.1 Untersuchung der Reaktionsbedingungen.....	37
3.3.2 Asymmetrische Cyclopropanierung von <i>N</i> -( <i>tert.</i> -Butoxycarbonyl)indol mit Ethyldiazoacetat .....	40
3.3.2.1 <sup>1</sup> H-NMR-Spektren der Cyclopropanierungsprodukte <i>exo</i> - und <i>endo</i> -96.....	43
3.3.3 Asymmetrische Cyclopropanierung von <i>N</i> -Acetylindol mit Ethyldiazoacetat ...	47
3.3.4 Asymmetrische Cyclopropanierung von <i>N</i> -( <i>tert.</i> -Butoxycarbonyl)-3- methylindol mit Ethyldiazoacetat .....	48
3.4 Racemische Cyclopropanierung von verschiedenen Indolen .....	52
3.4.1 Cyclopropanierung von 4-Methyl- (105) und 7-Methylindol (107) .....	52
3.4.2 Cyclopropanierung weiterer Indolderivate .....	54
3.5 Darstellung von (-)- und (+)-Desoxyserolin.....	57

---

<b>4. Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	60
<b>5. Experimenteller Teil</b> .....	68
5.1 Allgemeine Hinweise .....	68
5.1.1 Verwendete Chemikalien .....	68
5.1.2 Instrumentelle Analytik .....	69
5.1.3 Dirhodium-Methode zur Bestimmung der Enantioselektivität .....	71
5.2 Darstellung von Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von D-Glucosamin .....	73
5.2.1 Synthese der <i>allo</i> -konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden .....	73
5.2.1 Synthese der <i>gluco</i> -konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden .....	82
5.3 Synthese <i>N</i> -geschützter Indole .....	89
5.3.1 Synthese von <i>N</i> -( <i>tert.</i> -Butoxycarbonyl)-5-Methoxy-3-methylindol .....	94
5.3.2 Synthese von <i>N</i> -( <i>tert.</i> -Butoxycarbonyl)-3-(2-hydroxyethyl)indol .....	96
5.4 Asymmetrische Cyclopropanierung von Styrol .....	99
5.5 Asymmetrische Cyclopropanierung von Indolen .....	102
5.6 Racemische Cyclopropanierung von Indolen .....	114
5.5 Synthese von (-)- und (+)-Desoxyserolin .....	126
<b>6. Lebenslauf</b> .....	132
<b>7. Publikationen</b> .....	133
<b>8. Literatur</b> .....	134

**Daten-CD mit NMR-Spektren**

# 1. Einleitung

## 1.1 Asymmetrische Synthese

Die asymmetrische Reaktionsführung ist eine der wichtigsten Aufgaben in der organischen Chemie. Hierbei werden aus prochiralen Verbindungen enantiomerenreine Produkte hergestellt. Enantiomerenreine Substanzen sind in vielen Lebensbereichen wie der Medizin, Chemie oder Biologie von großer Bedeutung. Der Markt für enantiomerenreine Verbindungen erstreckt sich von der pharmazeutischen über die landwirtschaftliche, bis hin zur kosmetischen Industrie.

1815 stellte der französische Physiker BIOT fest, dass verschiedene organische Verbindungen die Eigenschaft besitzen, die Polarisationssebene von linear polarisiertem Licht zu drehen.<sup>1</sup> Auf dieser Erkenntnis aufbauend beobachtete 1848 der französische Chemiker und Mikrobiologe PASTEUR unter einem Mikroskop, dass sich die Tartratkristalle der Weinsäure in zwei verschiedene Sorten unterteilen, die sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten.<sup>2</sup> Durch diese Beobachtung wurde das Auftreten von enantiomeren Verbindungen und somit von Chiralität entdeckt. Zwischen den Enantiomeren einer Verbindung können deutliche Unterschiede in ihrer physiologischen und pharmakologischen Wirkung auftreten. Beispielsweise besitzt das (*R*)-Asparagin ((*R*)-**1**) einen süßen und das (*S*)-Asparagin ((*S*)-**1**) hingegen einen bitteren Geschmack.<sup>3</sup> Das (*S*)-(+)-Carvon ((*S*)-**2**) riecht nach Kümmel, das (*R*)-(-)-Carvon ((*R*)-**2**) dagegen nach Minze (Abbildung 1).

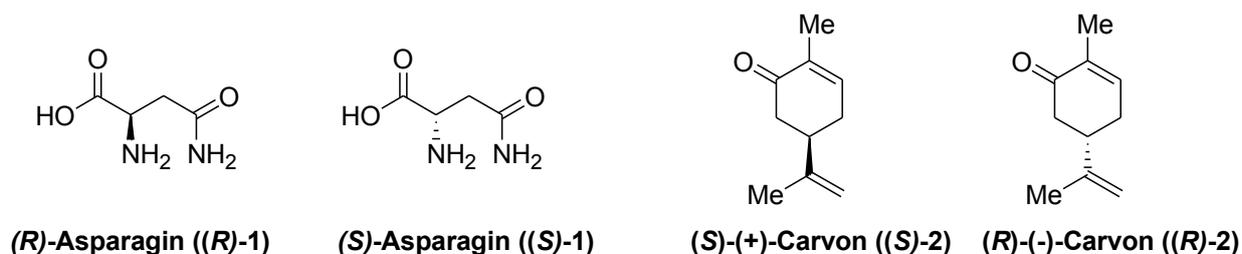
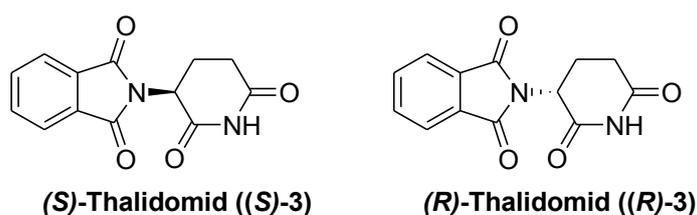


Abbildung 1: Enantiomere ausgewählter Verbindungen.

In den 50er und 60er Jahren ist die Öffentlichkeit mit dem sog. Contergan-Skandal auf die unterschiedliche Wirkung von Enantiomeren aufmerksam geworden. Der Wirkstoff des

Schlaf- und Beruhigungsmittels Contergan®, Thalidomid (Abbildung 2) wurde racemisch eingesetzt, wobei nur das (*R*)-Enantiomer die gewünschte Wirkung als Schlaf- und Beruhigungsmittel besitzt. Das (*S*)-Enantiomer hingegen wirkt teratogen und führte zu schweren Missbildungen beim Embryo im Mutterleib. Neuere wissenschaftliche Untersuchungen haben gezeigt, dass das (*R*)-Enantiomer *in vivo* racemisiert und so das teratogene (*S*)-Enantiomer gebildet wird.<sup>4</sup> Da die schädliche Wirkung des Contergans aufgrund der Racemisierung nicht verhindert werden kann, findet dieses Medikament seit 1961 keinen Einsatz mehr als Schlaf- und Beruhigungsmittel.



**Abbildung 2: Enantiomere des Thalidomids.**

In der chemischen Synthese ist die Entwicklung von Methoden zur Darstellung chiraler Verbindungen von großer Bedeutung. Eine Methode ist die von PASTEUR entwickelte Racematspaltung. Hierbei wird bei der Synthese ein racemisches Gemisch des chiralen Produktes hergestellt, welches durch Umsetzung mit einer enantiomerenreinen Verbindung ein Diastereomergemisch bildet. Dieses Gemisch kann dann im Anschluss durch chromatographische Aufreinigung oder Kristallisation getrennt werden. Nach der Abspaltung der vorher eingesetzten chiralen Verbindung wird das gewünschte Enantiomer erhalten. Der Nachteil dieser Methode ist, dass bei der racemischen Synthese ein 1:1-Gemisch beider Enantiomere erhalten wird und die maximale Ausbeute somit nur 50 % beträgt.

Eine Möglichkeit für die gezielte Darstellung von enantiomerenreinen Verbindungen ist der Einsatz chiraler Auxiliare. Diese sind chirale Hilfsreagenzien, die z. B. aus Verbindungen des *chiral pools* hergestellt werden. Die bekanntesten Beispiele sind die von EVANS entwickelte Oxazolidinone, die ausgehend von L- bzw. D-Phenylalanin hergestellt und vor allem in stereoselektiven Aldol-Reaktionen eingesetzt werden (Abbildung 3).<sup>5</sup>

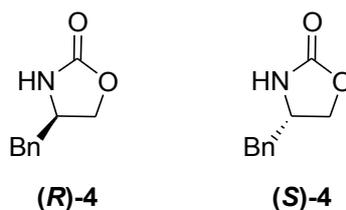


Abbildung 3: 4-(*R*)-Benzyloxazolidinon, 4-(*S*)-Benzyloxazolidinon.

Bei der stereoselektiven Reaktionsführung wird zuerst das chirale Auxiliar kovalent an das prochirale Substrat gebunden. Das Intermediat wird dann in einer diastereoselektiven Reaktion umgesetzt, wobei durch die sterische Abschirmung einer Seite des Substrates ein Diastereomer des Produktes bevorzugt gebildet wird. Nach der Reaktion wird das Auxiliar wieder abgespalten. Der Nachteil von chiralen Auxiliaren ist zum einen die Notwendigkeit von stöchiometrischen Mengen und zum anderen die zusätzlichen Reaktionsschritte für das Einführen der Auxiliare und die Abspaltung nach den Reaktionen.

Auch chirale Reagenzien werden für die Darstellung von enantiomerenreinen Verbindungen eingesetzt. Die Abbildung 4 zeigt als Beispiel das CBS-Reagenz, welches aus Prolin hergestellt wird.<sup>6</sup>

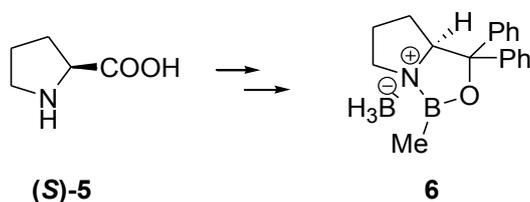
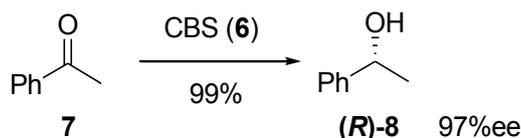


Abbildung 4: Aus (*S*)-Prolin hergestelltes CBS Reagenz 6.

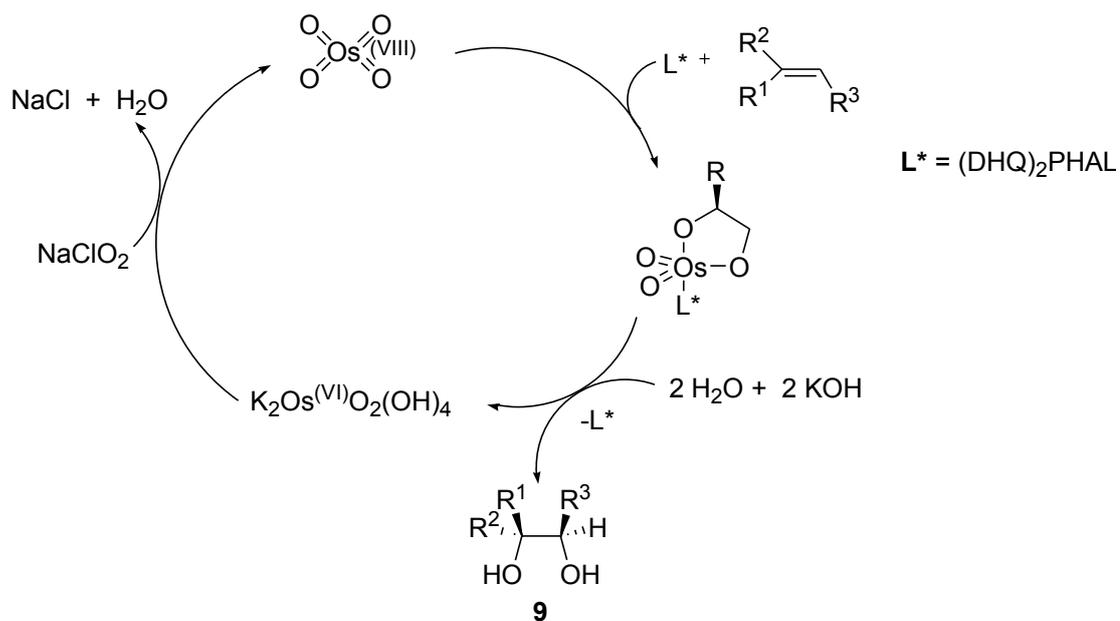
Diese Reagenzien übertragen die chirale Information direkt auf das Substrat. Ein Anwendungsbeispiel ist die Reduktionsreaktion von prochiralen Acetophenon zum (*R*)-Phenylethanol.<sup>7</sup>



**Abbildung 5: Stereoselektive Reduktion von Acetophenon mit CBS.**

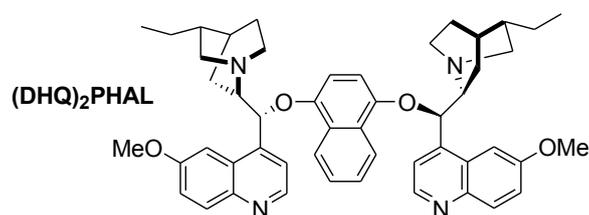
Der Vorteil der chiralen Reagenzien im Vergleich zu den chiralen Auxiliaren ist der, dass keine zusätzlichen Reaktionsschritte für das Einführen der Reagenzien und für die Abspaltung nach den Reaktionen notwendig sind. Jedoch ist auch hier die Zugabe in stöchiometrischen Mengen von Nöten.

Eine elegante und wenig aufwendige Methode der stereoselektiven Synthese ist die asymmetrische Metallkatalyse mit Übergangsmetall-Komplexen unter Verwendung von chiralen Liganden. Bei dieser Methode koordinieren die eingesetzten Liganden an das aktive Metallzentrum, wobei ein Katalysator mit chiraler Information gebildet wird. Die prochiralen Substrate komplexieren mit dem Katalysator und werden von einer Seite sterisch abgeschirmt. Somit erfolgt der Angriff des zweiten Reaktanden bevorzugt von der entgegengesetzten Seite und es wird bevorzugt nur ein Enantiomer des Produktes gebildet. Nach Abspaltung des Produktes wird der Katalysator wieder freigesetzt und kann erneut einen Katalysezyklus durchlaufen. Aus diesem Grund werden nur wenige Molprozent des Metallkomplexes für die asymmetrischen Synthesen benötigt. Ein Beispiel ist die Sharpless-Dihydroxylierung. Diese ist eine Osmium-katalysierte Reaktion, bei der aus prochiralen Olefinen 1,2-Diole synthetisiert werden (Schema 1).<sup>8</sup>



**Schema 1: Osmium-katalysierte Dihydroxylierung nach SHARPLESS.**

Die eingesetzten chiralen Liganden entscheiden welches Enantiomer des Produktes gebildet wird (Abbildung 6).



**Abbildung 6: Chiraler Ligand für die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung.**

## 1.2 Oxazolin-Liganden

Die ersten chiralen Oxazolin-Liganden in asymmetrischen Metall-katalysierten Reaktionen wurden 1986 von BRUNNER publiziert.<sup>9</sup> Seitdem wurden viele Liganden dieses Types synthetisiert<sup>10</sup>, die in drei Gruppen unterteilt werden können: die zweizähligen Phosphino(oxazolin)- (**10**), die  $C_2$ -symmetrischen zweizähligen Bis(oxazolin)- (**11**), und die dreizähligen Pyridylbis(oxazolin)-Liganden (**12**).

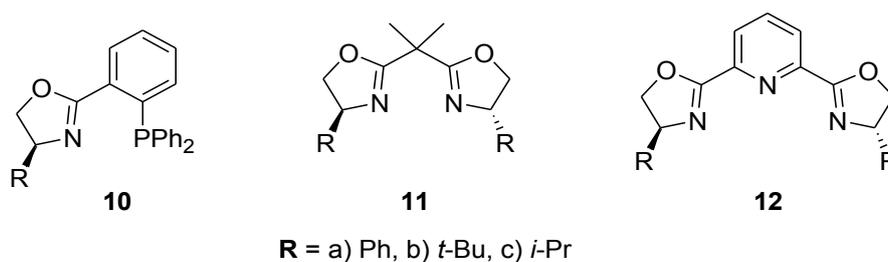


Abbildung 7: Phosphino(oxazolin)- (**10**), Bis(oxazolin)- (**11**) und Pyridylbis(oxazolin)-Liganden (**12**).

Die Phosphino(oxazolin)-Liganden (Phox-Liganden) (**10**) wurden in den Arbeitsgruppen von PFLATZ<sup>11</sup>, HELMCHEN<sup>12</sup> und WILLAMS<sup>13</sup> unabhängig voneinander entwickelt. Angewendet werden die Phox-Liganden in verschiedenen asymmetrischen Reaktionen, wie in allylischen Alkylierungen,<sup>14</sup> Heck-Reaktionen<sup>15</sup> oder Hydrierungen von Olefinen und Iminen.<sup>16</sup>

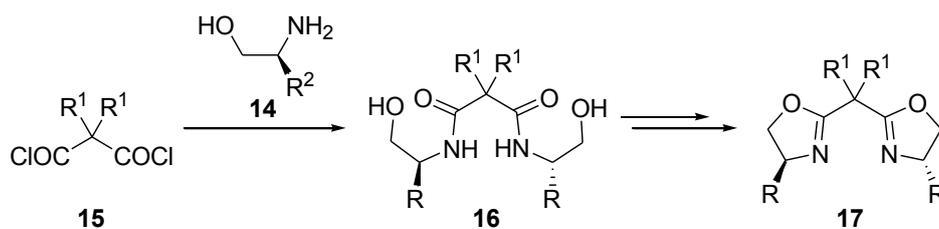
Die  $C_2$ -symmetrischen Bis(oxazolin)-Liganden (Box-Liganden) (**11**) sind die am häufigsten benutzten Liganden dieser Klasse. Der bekannteste Ligand ist der 1991 von EVANS entwickelte *t*-Bu-Box-Ligand (**11b**),<sup>17</sup> der kommerziell erhältlich ist. Durch die Koordinierung an das aktive Metallatom werden sechsgliedrige Chelat-Komplexe gebildet (Abbildung 8). Da sich die Chiralitätszentren in direkter Nachbarschaft zu den Donor-Stickstoffatomen des Oxazolins befinden, erfolgt bei asymmetrischen Reaktionen ein guter Chiralitätstransfer.<sup>10</sup>



Abbildung 8: Sechsgliedriger Chelat-Komplex 13 mit Box-Ligand.

Box-Liganden werden in vielen asymmetrischen Reaktionen, wie z.B. allylischen Substitutionen,<sup>18</sup> allylische Oxidationen,<sup>19</sup> Diels-Alder Reaktionen,<sup>20</sup> Mukaiyama Aldol-Reaktionen,<sup>21</sup> Cyclopropanierungen<sup>22</sup> und nucleophile Additionsreaktionen an Aldehyden und Iminen<sup>23</sup> eingesetzt.

Die Synthese dieser Liganden erfolgt ausgehend von chiralen  $\beta$ -Aminoalkoholen, die mit Malonsäure-Derivaten gekuppelt und zum gewünschten Box-Liganden cyclisiert werden (Schema 2). Durch Substitution der chiralen Gruppe können verschiedene Bis(oxazolin)-Liganden hergestellt werden.<sup>24</sup>

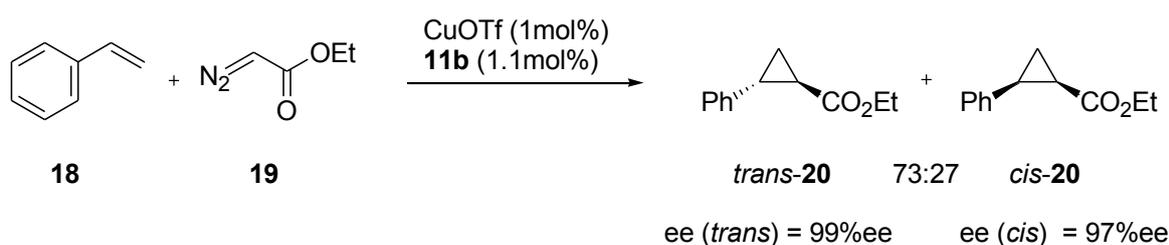


Schema 2: Allgemeine Syntheseroute zu Bis(oxazolin)-Liganden.

Die dreizähligen Pyridylbis(oxazolin)-Liganden (Pybox-Liganden) (12) wurden von NISHIYAMA für die Rhodium(I)-katalysierte Hydrosilylierung entwickelt.<sup>25</sup> Sie werden analog zu den Box-Liganden ausgehend von chiralen  $\beta$ -Aminoalkoholen und 2,6-Dipicolinsäuredichlorid als Kupplungsreagenz synthetisiert. Die Pybox-Liganden werden erfolgreich in verschiedenen Reaktionen eingesetzt, wie z.B. in Diels-Alder-Reaktionen<sup>26</sup>, Reduktionen von Ketonen<sup>27</sup> und Cyclopropanierungen<sup>28</sup>

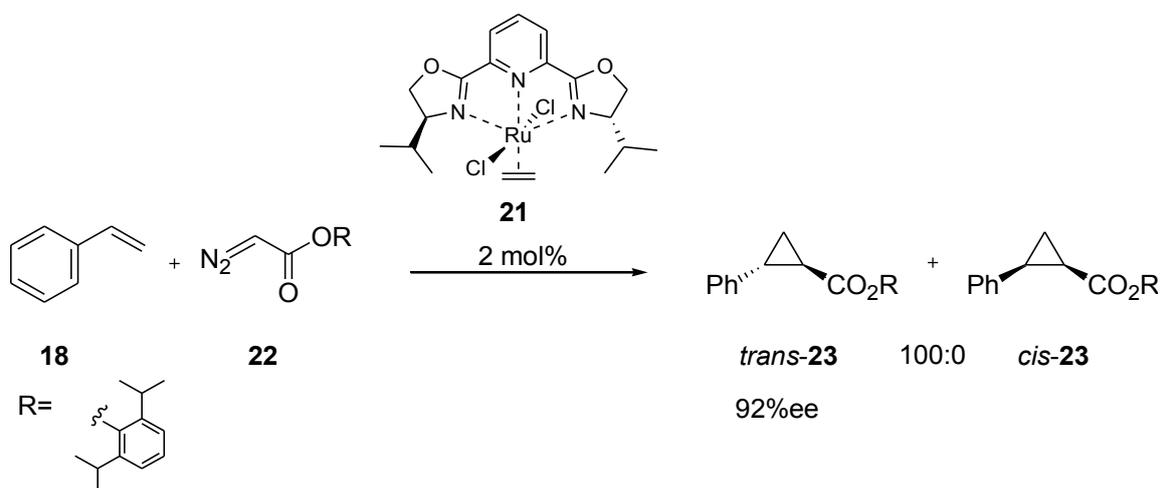
### 1.3 Box-Liganden in asymmetrischen Cyclopropanierungen

Asymmetrische Cyclopropanierungen wurden mit diversen chiralen Box-Liganden und einer Vielzahl an Metallatomen in verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht. So werden die  $C_2$ -symmetrischen Bis(oxazolin)-Liganden oft in der Kupfer(I)-katalysierten asymmetrischen Cyclopropanierungsreaktion von Styrol **18** mit Ethyldiazoacetat **19** getestet (Schema 3). Die Liganden von MASAMUNE<sup>29</sup> und EVANS<sup>17,30</sup> zeigten gute Ausbeuten mit sehr hohen Selektivitäten.



Schema 3: Asymmetrische Cyclopropanierung mit Evans Liganden.

Die dreizähligen Pybox-Liganden von NISHIYAMA wurden in einer Ruthenium(II)-katalysierten asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol (**18**) und 2,6-Diisopropylphenyl-diazoacetat (**22**) verwendet. Hierbei wurde ein de > 99 % für das *trans*-Produkt mit einem Enantiomerenüberschuss von 92 %ee erhalten (Schema 4).<sup>26</sup>

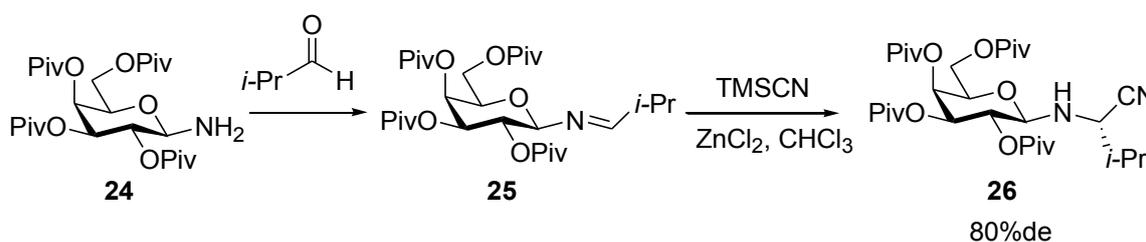


Schema 4: Asymmetrische Cyclopropanierung mit Nishiyamas Liganden.

## 1.4 Kohlenhydrate in der asymmetrischen Synthese

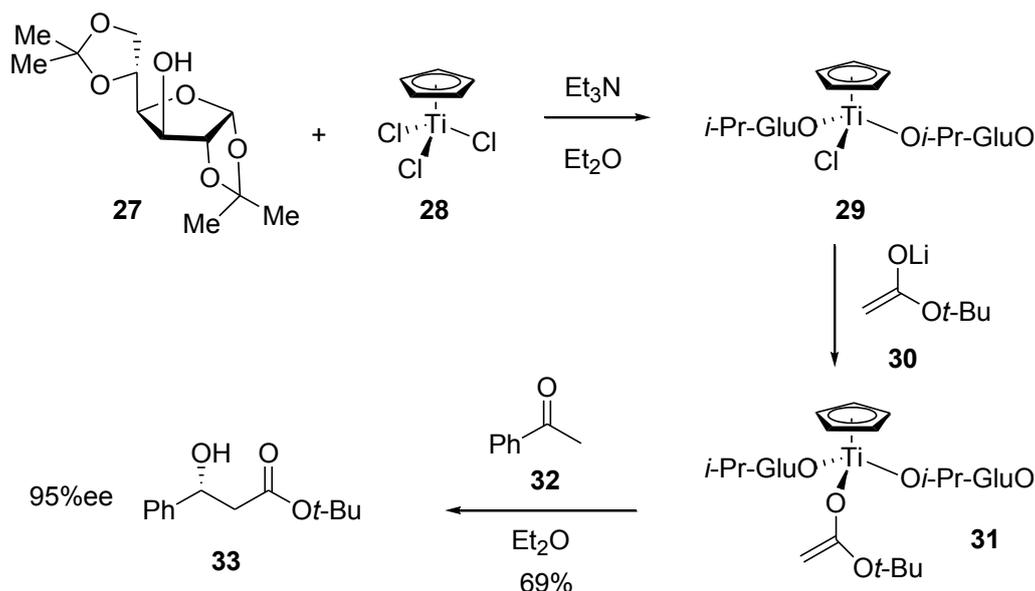
Wie Aminosäuren, Terpene, Alkaloide, Wein- und Milchsäure sind Kohlenhydrate wichtige Verbindungen des *chiral pools*. Obwohl die Kohlenhydrate in großen Mengen und sehr preisgünstig in enantiomerenreiner Form zugänglich sind, werden sie im Vergleich zu anderen Naturstoffen deutlich seltener als Hilfsmittel für asymmetrische Synthesen genutzt. Dabei tragen sie eine hohe Dichte an funktionellen Gruppen und Stereozentren, weshalb sie oft als überfunktionalisiert angesehen wurden. Durch gezielte Schutzgruppenchemie können jedoch die einzelnen Substituenten verändert werden, sodass ein Zugang zu vielfältigen Strukturen möglich ist. Inzwischen sind unterschiedliche Synthesewerkzeuge auf Kohlenhydratbasis bekannt, die erfolgreich in asymmetrischen Synthesen eingesetzt werden.<sup>31</sup>

KUNZ nutze das *O*-pivaloyl-geschützte D-Galactosylamin **24** als Auxiliar in der diastereoselektiven Strecker-Synthese (Schema 5).<sup>32</sup> Dabei wird das Auxiliar in einer Reaktion mit einem Aldehyd in eine Schiff'sche Base **25** überführt, die im Anschluss in einer diastereoselektiven Strecker-Synthese mit Trimethylsilylcyanoimidat eingesetzt werden kann. Dient hierbei Zink(II)-chlorid in Chloroform als Lewis-Säure, so wird das (*S*)-Diastereomer in 80 %de erhalten.



Schema 5: Strecker-Reaktion mit Auxiliar **24** nach KUNZ.

Auch chirale Reagenzien auf Basis von Kohlenhydraten finden in asymmetrischen Reaktionen ihren Einsatz. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist der von DUTHALER dargestellte Titankomplex **29**, der aus Diaceton-D-Glucose-Alkohol **27** und Cyclopentadienyl-Titanchlorid **28** gebildet wird. Eingesetzt wird dieser Komplex in asymmetrischen Aldol-Reaktionen und liefert exzellente Enantiomerenüberschüsse bis zu 95 %ee (Schema 6).<sup>33</sup>



Schema 6: Synthese des Titankomplexes **29** und die Anwendung in der asymmetrischen Aldol-Reaktion.

Ende der 70er Jahre wurden die ersten Diphosphinit-Liganden auf Kohlenhydratbasis von SELKE<sup>34</sup>, CULLEN<sup>35</sup>, THOMPSON<sup>36</sup> und DESCOTES<sup>37</sup> unabhängig voneinander entwickelt. Von SELKE *et al.* wurden dabei D-Glucose- (**34**), D-Mannos- (**35**) und D-Galactose-konfigurierte Phosphinit-Liganden (**36**) dargestellt, die erfolgreich in asymmetrischen Hydrierungen von Dehydroaminosäuren eingesetzt wurden.<sup>38</sup>

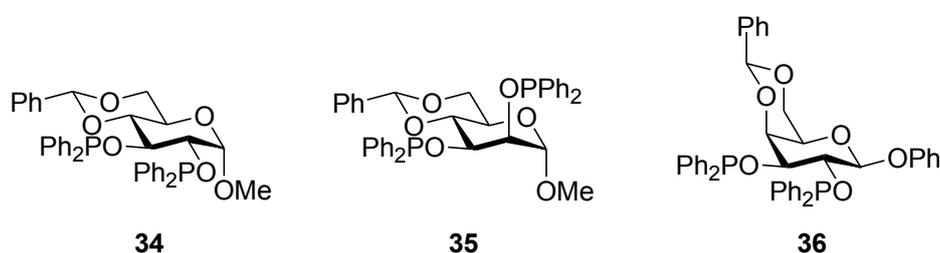
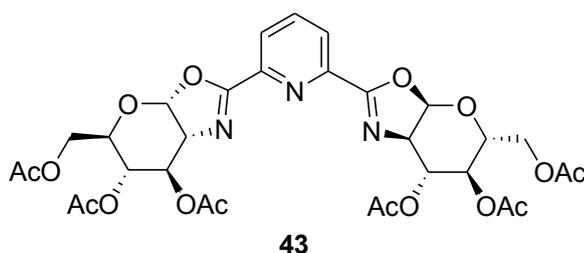
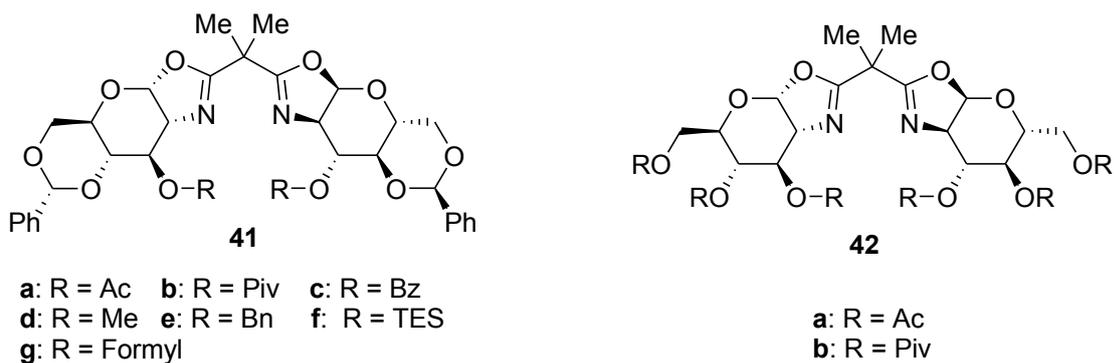


Abbildung 9: Erste Diphosphinit-Komplex-Liganden basierend auf Kohlenhydraten.

Der erste Mono-Oxazolin-Ligand **37** auf Basis von D-Glucosamin wurde 1998 von KUNZ<sup>39</sup> veröffentlicht. Später folgten weitere strukturverwandte Liganden von UMERÁ<sup>40</sup> und DIÉGUEZ<sup>41</sup> (Abbildung 10). Eingesetzt wurden die Liganden erfolgreich in enantioselektiven Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen und asymmetrischen Heck-Reaktionen. Hierbei wurden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 98 %ee erhalten.

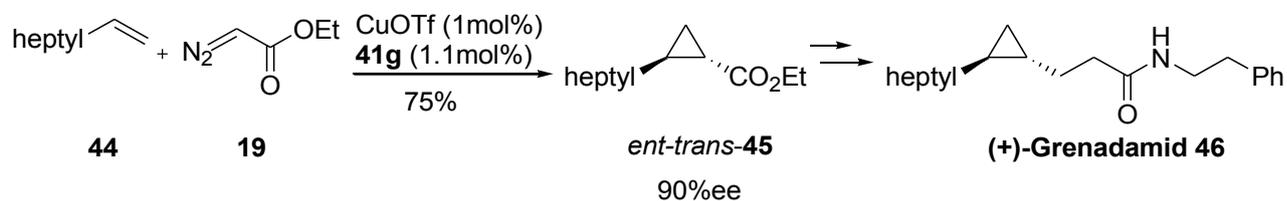




**Abbildung 12: Bis(oxazolin)- und Pyridyl-Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von D-Glucosamin nach BOYSEN.**

Der Pybox-Ligand **43** wurde erfolgreich in der Kupfer(I)-katalysierten Imin-Alkinylierung<sup>45</sup> eingesetzt. Dabei konnten die Produkte mit bis zu 99 %ee erhalten werden.<sup>44</sup> Die Box-Liganden **41** und **42** wurden in der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol **18** mit Ethyldiazoacetat **19** getestet. Dabei wurden durch Variation der Schutzgruppen an der C-3-Position die sterischen und elektronischen Einflüsse der 3-O-Substituenten untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass die Acyl-modifizierten Liganden bessere Stereoselektivitäten lieferten als die Ether-modifizierten Liganden. Zudem wurde festgestellt, dass sich die Abnahme des sterischen Anspruchs der 3-O-Substituenten, sowohl bei Ester- als auch bei Ether-modifizierten Liganden, positiv auf die Stereoselektivität auswirkt. Mit dem optimierten Bis(oxazolin)-Liganden **41g** wurde eine Enantioselektivität von bis zu 95 %ee für das Hauptdiastereomer *trans*-**90** erzielt.<sup>46</sup>

Auch in der Synthese des Naturstoffs (+)-Grenadamid **46** konnte der Ligand **41g** eingesetzt werden. Hierbei wurde mit einer asymmetrischen Cyclopropanierung des anspruchsvollen aliphatischen Alkens 1-Nonen **44** mit Ethyldiazoacetat **19** gestartet und das *trans*-Hauptdiastereomer mit einem Enantiomerenüberschuss von 90 %ee erhalten.<sup>46</sup>



Schema 7: Anwendung des 3-*O*-Formyl *gluco*Box Liganden in der Synthese von (+)-Grenadamid.

## 1.5 Cyclopropanierung von Indolen

Der Heteroaromat Indol ist Grundbaustein wichtiger Naturstoffe, wie z.B. zahlreicher Alkaloide, die sich in der Biosynthese ausgehend von der Aminosäure Tryptophan synthetisieren lassen (Abbildung 13). Des Weiteren sind Indole Basisverbindungen wichtiger Wirkstoffe wie Indomethacin **47**, das zur symptomatischen Therapie von rheumatischen Erkrankungen eingesetzt wird.<sup>47</sup>

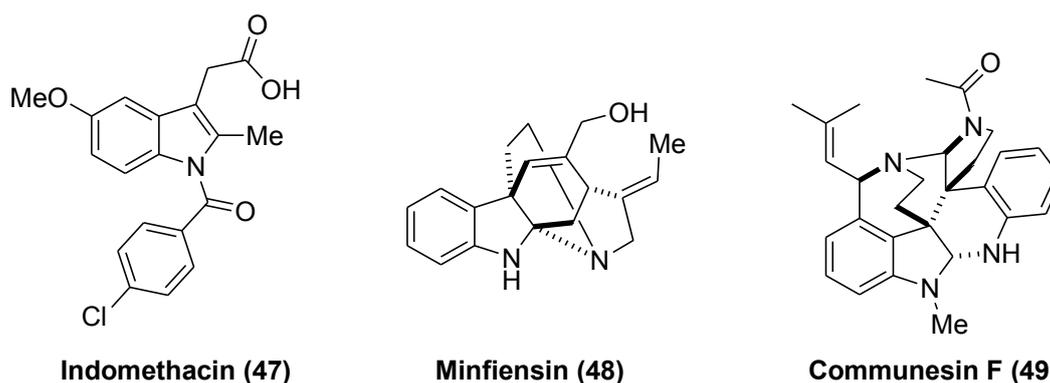
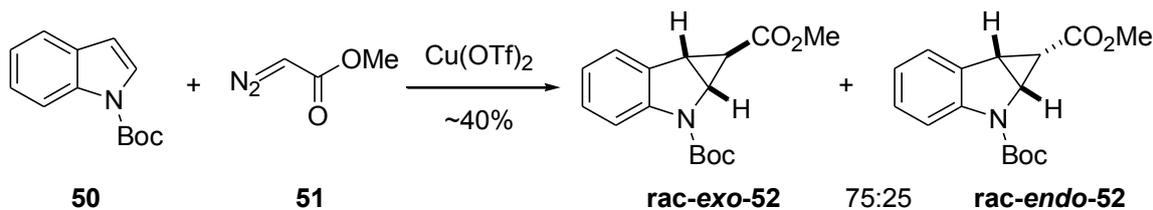


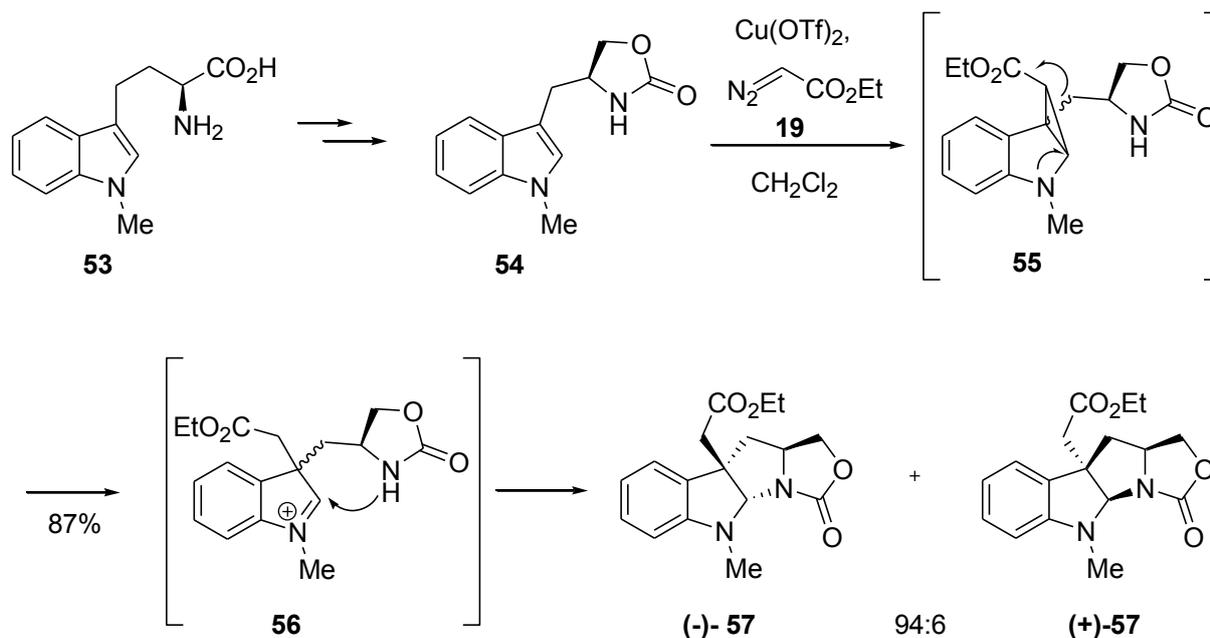
Abbildung 13: Strukturen von Indomethacin (47), Minfiensin (48) und Communesin F (49).

Trotz der natürlichen Vorkommen wurden Indole im Vergleich zu anderen Heterocyclen, wie z.B. Benzofurane oder Benzothiophene, nur selten als Ausgangsverbindung in Cyclopropanierungen eingesetzt.<sup>48</sup> Erste racemische Cyclopropanierungen wurden von WELSTEAD<sup>49</sup>, WENKERT<sup>50</sup> und LEHNER<sup>51</sup> in den 70er Jahren publiziert. Weitere Arbeiten wurden jedoch erst 2004 von REISER<sup>52</sup> mit *N*-Boc-geschützten Indolen durchgeführt. Hierbei wurden *exo*-Selektivitäten von 75:25 erhalten, wobei die Ausbeuten von etwa 40 % moderat waren (Schema 8).



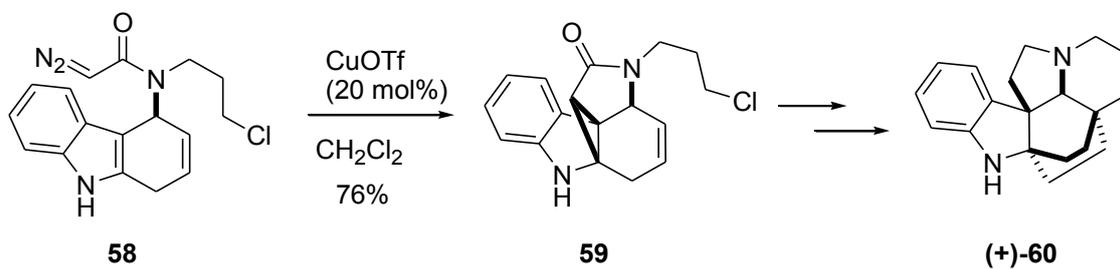
Schema 8: Racemische Cyclopropanierung nach REISER.

Vor kurzem wurde erstmals über die racemische Cyclopropanierung an Indolen in der Naturstoffsynthese von komplexen Indolalkaloiden berichtet.<sup>53</sup> QIN publizierte die Durchführung von racemischen Cyclopropanierungen als Schlüsselschritt für racemische Synthesen der Indolalkaloide Minfiensin (**48**)<sup>54</sup> und Communesin F (**49**)<sup>55</sup>. Bislang sind nur zwei diastereoselektive Ausführungen von Cyclopropanierungen an Indolen bekannt. Vor kurzem berichtete QIN die diastereoselektive Cyclopropanierung des chiralen Indol-Derivates **54**, das aus L-Tryptophan **53** synthetisiert wurde, in der Totalsynthese von (-)-Ardeemin (Schema 9).<sup>56</sup> Die spontane Ringöffnung und die darauffolgende Recyclisierung führte schließlich mit einer Ausbeute von 87 % und einer Selektivität von 94:6 zu den Diastereomeren (-)-**57** und (+)-**57**.



Schema 9: Diastereoselektive Cyclopropanierung in der Totalsynthese von (-)-Ardeemin nach QIN.

Die zweite diastereoselektive Cyclopropanierung wurde von SPINO publiziert.<sup>57</sup> Er nutzte eine diastereoselektive Cyclopropanierung bei der Totalsynthese von (+)-Aspidofractinin ((+)-**60**) (Schema 10). Eine enantioselektive Cyclopropanierung von Indolen ist bislang nicht bekannt.



Schema 10: Synthese von (+)-Aspidofractinin mittels diastereoselektiver Cyclopropanierung.

## 2. Zielsetzung

Im Arbeitskreis von BOYSEN entwickelte MINUTH verschiedene 3-*O*-modifizierte *glucoBox*-Liganden (**41a-g**) auf Basis von D-Glucosamin, die erfolgreich in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Alkenen mit Diazoacetaten eingesetzt wurden. Dabei wurden sterische und elektronische Einflüsse der 3-*O*-Substitutionen auf die Enantioselektivität beobachtet.<sup>43</sup> Die 3-*O*-Acyl-modifizierten *glucoBox*-Liganden zeigten höhere Stereoselektivitäten als die 3-*O*-Ether-modifizierten *glucoBox*-Liganden. So wurde entdeckt, dass sich die elektronenziehenden Effekte der Acylgruppen günstiger auf die Stereoselektivität auswirken.

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses der Konfiguration an der C3-Position des Pyranosidgerüsts auf die Stereoselektivität in der asymmetrischen Cyclopropanierung. Hierfür sollte die Stellung der Hydroxy-Gruppe an der C3-Position invertiert und so die 3-epimerisierten *alloBox*-Liganden<sup>43d</sup> dargestellt werden (Abbildung 13). Diese Liganden sollten im Anschluss in der Testreaktion eingesetzt und ihre Stereoselektivität mit denen der 3-*O*-*gluco* konfigurierten *Box*-Liganden verglichen werden.

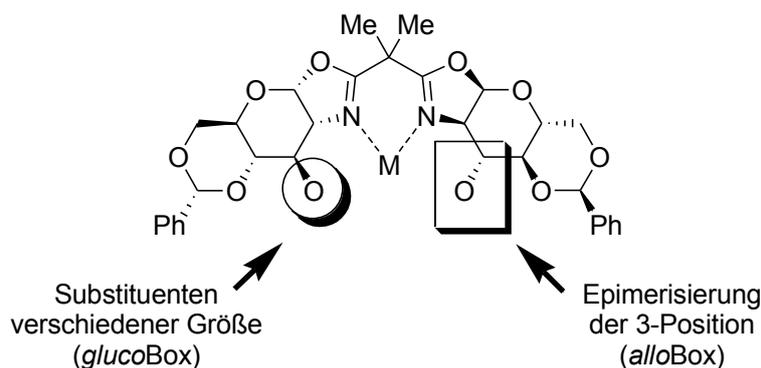


Abbildung 14: Stützpunkte für die strukturelle Modifikation von *Box*-Liganden.

Des Weiteren sollten ausgewählte 3-*O*-modifizierte *glucoBox*-Liganden **61a-c** (Abbildung 15) synthetisiert werden, um zu untersuchen, ob sich der elektronenziehende Effekt der Acylgruppen tatsächlich günstiger auf die Stereoselektivität auswirkt. Zudem war die Darstellung eines *glucoBox*-Liganden mit einer 3-*O*-(Methoxycarbonyl)methyl-Gruppe **61c** vorgesehen. Hierbei handelt es sich um ein Ether-Derivat mit einer Acyl-Gruppe in der

Seitenkette. Mit diesem Liganden sollte untersucht werden, ob die Acylfunktion für eine effiziente Stereoinduktion direkt am Pyranosidgerüst gebunden vorliegen muss, oder ob ihre Anwesenheit in der Seitenkette ausreichend ist.

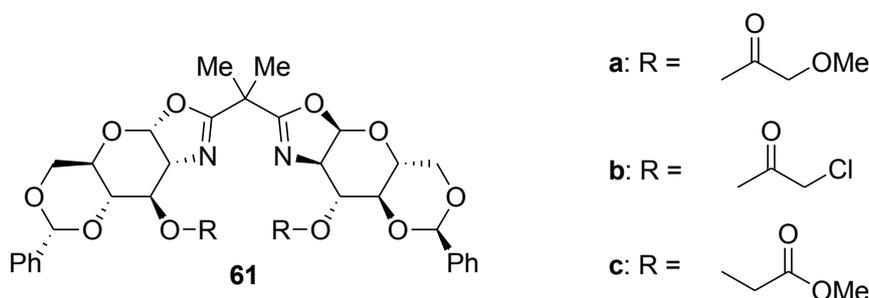
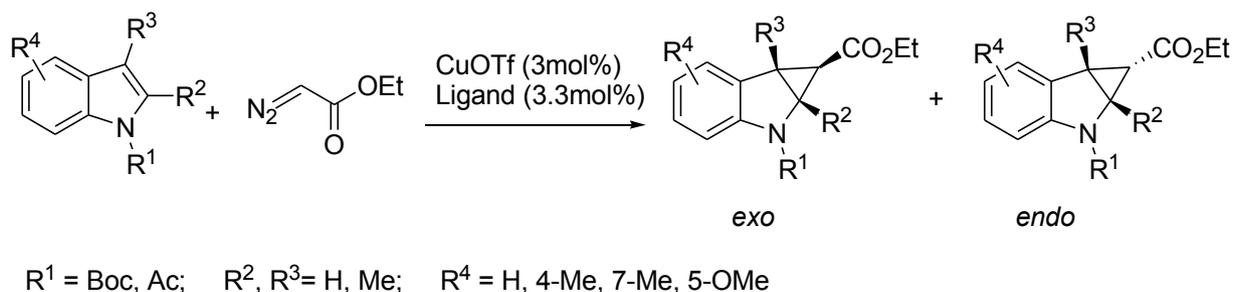


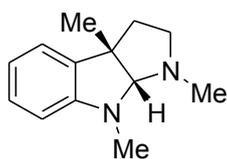
Abbildung 15: Ausgewählte 3-O-modifizierte *glucoBox*-Liganden 61a-c.

Ein weiteres Thema dieser Dissertation war die Entwicklung einer Methode zur enantioselektiven Cyclopropanierungen von Indolen (Schema 11). Durch Variieren der Reaktionsbedingungen sollten *exo/endo*-Verhältnis, Ausbeuten und Enantiomerenüberschuss optimiert werden. Die ersten Untersuchungen von SCHUBACH mit *N*-geschützten-3-methylindolen zeigten, dass nur elektronenziehende Schutzgruppen (*N*-Boc und *N*-Ac) stabile Cyclopropanierungsprodukte mit guten Ausbeuten und *exo/endo*-Selektivitäten liefern. Elektronenschiebende Gruppen, wie *N*-Methyl- und *N*-Benzyl-Reste lieferten Umlagerungsprodukte mit Wanderung der 3-Methylgruppe. Mit Carbamatschutzgruppen wurden moderate Ausbeuten und *exo/endo*-Selektivitäten erzielt.<sup>58</sup>



Schema 11: Enantioselektive Cyclopropanierung von Indolen.

Durch die Umsetzungen von 2- und/oder 3-substituierten Indolen sollten selektiv quartäre Stereozentren aufgebaut werden. Der selektive Aufbau dieser Stereozentren stellt in der organischen Chemie eine große Herausforderung dar.<sup>59</sup> Außerdem sollte gezeigt werden, dass mit einer asymmetrischen Cyclopropanierung als Schlüsselschritt ein Indolalkaloid wie (-)-Desoxyeserolin ((-)-**62**)<sup>60</sup> synthetisiert werden kann (Abbildung 16).



(-)-**62**

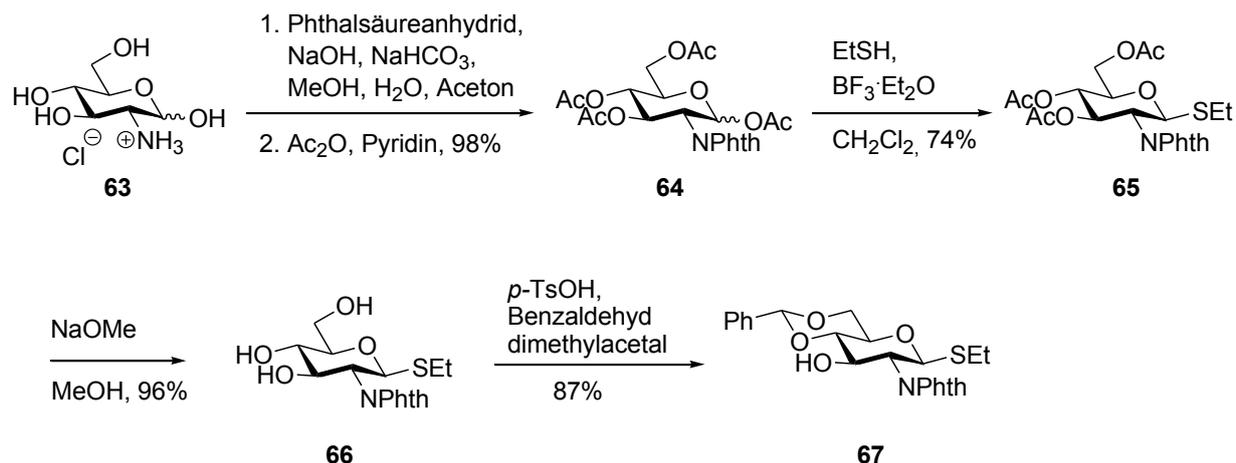
Abbildung 16: Struktur von (-)-Desoxyeserolin.

### 3. Theoretischer Teil

#### 3.1 Darstellung von Box-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten

##### 3.1.1 Synthese von *allo*Box-Liganden

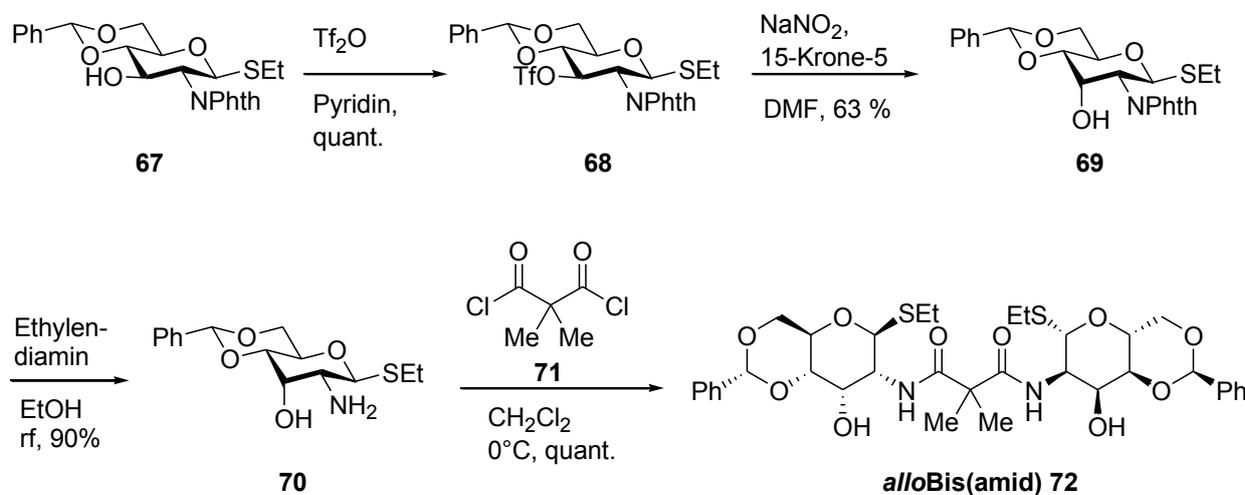
Die Synthese der *allo*Box-Liganden erfolgte über die von MINUTH<sup>43</sup> entwickelte Syntheseroute ausgehend von D-Glucosaminhydrochlorid **63** (Schema 12). Zu Beginn erfolgten die Phthalimidschützung der Aminogruppe und die Acetylierungen der Alkoholfunktionen. Die peracetylierte Verbindung **64** wurde im folgenden Schritt durch die Reaktion mit Ethanthiol und der Lewis-Säure  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  in das  $\beta$ -Thioglucosid **65** überführt. Nach der Deacetylierung wurden die 4- und 6-Hydroxy-Gruppen selektiv als Benzylidenacetal geschützt. Das so erhaltene Thioglucosid **67** diente als Schlüsselintermediat für die Synthese von *gluco*- und *allo*Bis(oxazolin)-Liganden.



Schema 12: Synthese zum Thioglucosid **67** ausgehend vom D-Glucosaminhydrochlorid **63**.

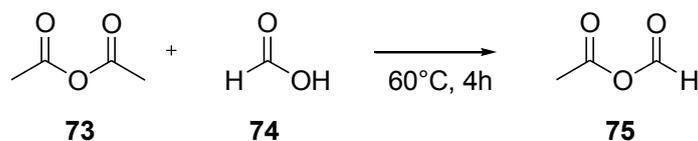
Das Schlüsselintermediat **67** wurde im folgenden Schritt mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid zum 3-*O*-Triflat **68** in quantitativer Ausbeute umgesetzt. Durch Umsetzung von **68** mit Natriumnitrit in Gegenwart von 15-Krone-5 wurde Verbindung **69** dargestellt. Durch die Deblockierung der Aminofunktion mit Ethylendiamin wurde das Amin **70** in 90 % Ausbeute erhalten. Im nächsten Schritt wurde Verbindung **70** durch Kupplung mit

Dimethylmalonyldichlorid **71** quantitativ in das *allo*-konfigurierte Bis(amid) **72** überführt (Schema 13).



Schema 13: Synthese des *allo*Bis(amids) **72** ausgehend vom Thioglucosid **67**.

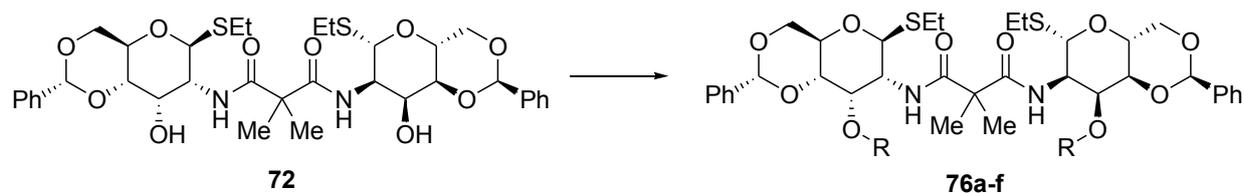
Ausgehend vom *allo*Bis(amid) **72** wurden fünf verschiedene 3-*O*-substituierte *allo*Bis(amide) dargestellt. Hierbei wurden zunächst zwei 3-*O*-Acyl-Derivate (R = Formyl, Bz) in guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert. Die Darstellung des 3-*O*-Formyl Bis(amids) erfolgte durch die Umsetzung mit Formylacetat **75**, welches durch die Reaktion von Essigsäureanhydrid **73** mit Ameisensäure **74** hergestellt wurde (Schema 14). Die Darstellung des 3-*O*-pivaloylierten Bis(amids) **76c** war dagegen nicht erfolgreich. Die Synthese wurde unter zwei verschiedenen Reaktionsbedingungen versucht, wobei nur das Startmaterial reisoliert werden konnte. Vermutlich ist die Piv-Gruppe zu sperrig und kann aufgrund der *cis*-Konfiguration der OH-Gruppe des Bis(amids) nicht installiert werden.



Schema 14: Darstellung des Formylacetats.

Um den Einfluss von Etherfunktionalitäten an der C3-Position von *allo*-konfigurierten Liganden zu untersuchen, wurden drei Ether-modifizierte Bis(amide) (R = Me, Bn, TMS) in sehr guten Ausbeuten dargestellt. Die einzelnen Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Synthese der 3-O-modifizierten *allo*Bis(amide) 76a-f.**



	R	Reaktionsbedingungen	Bisamid	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>
1	Formyl	Formylacetat, Pyridin, -30 °C, 16 h	3-O-Formyl <b>76a</b>	93
2	Bz	BzCl, Pyridin, 0 °C, 16 h	3-O-Bz <b>76b</b>	60
3	Piv	PivCl, DMAP, Pyridin, 80 °C, 7 h	3-O-Piv <b>76c</b>	keine Umsetzung
4	Piv	PivCl, Pyridin, RT, 2 d	3-O-Piv <b>76c</b>	keine Umsetzung
5	Me	NaH, MeI, THF, Rückfluss, 4 h	3-O-Me <b>76d</b>	77
6	Bn	NaH, BnBr, DMF, 0 °C, 2 h	3-O-Bn <b>76e</b>	92
7	TMS	TMSOTf, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C, 16 h	3-O-TMS <b>76f</b>	69

[a] Bestimmung nach Flash-Chromatographie

Anschließend wurden die Bis(amide) zu den jeweiligen Bis(oxazolin)-Liganden cyclisiert. Dabei wurden die 3-O-modifizierten Bis(amide) **76a-f** durch die Reaktion mit *N*-Iodsuccinimid **78** in Gegenwart einer katalytischen Menge an Trifluormethansulfonsäure zu den gewünschten *allo*(Box)-Liganden umgesetzt. Abbildung 17 zeigt den Mechanismus der Oxazolin-Bildung. Die Thioethylgruppe wird durch *N*-Iodsuccinimid **78** aktiviert und abgespalten.<sup>61</sup> Das entstandene Oxy-Carbenium-Ion **80** wird intramolekular durch das nucleophile Sauerstoffatom des Amids angegriffen. Die anschließende Abspaltung des Protons am Amid-Stickstoff führt zur Bildung des Oxazolins.

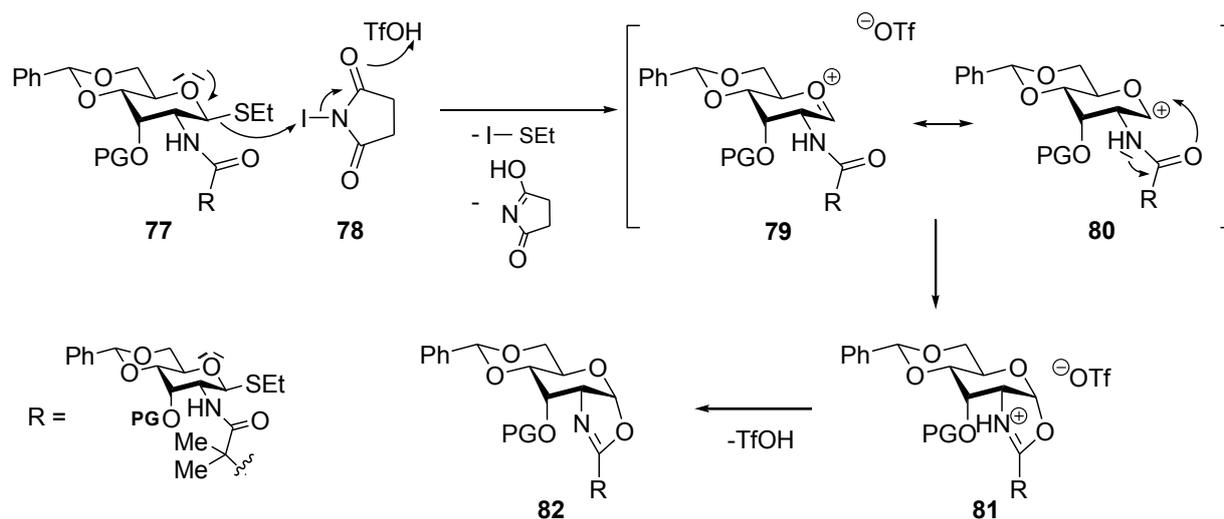
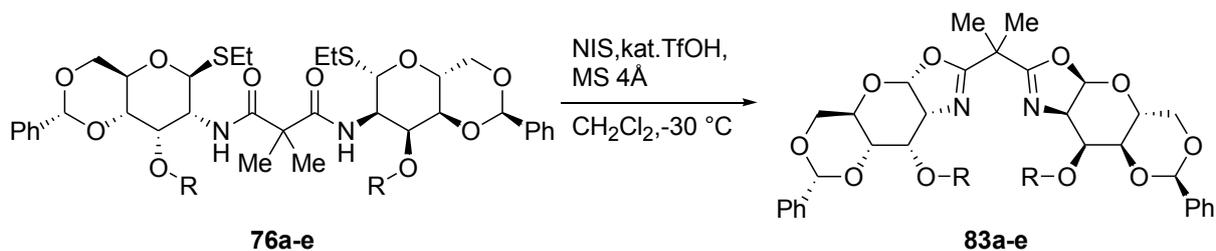


Abbildung 17: Mechanismus der Cyclisierung zum Oxazolin.

Durch die Anwendung dieser Cyclisierungsbedingungen wurden die Acyl-modifizierten Bis(amide) **76a,b** und die Ether-modifizierten Bis(amide) **76d-f** in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den jeweiligen *allo*(Box)-Liganden **83a-d** umgesetzt (Tabelle 2).

Die Darstellung des 3-*O*-TMS *allo*Box-Liganden **83e** gelang jedoch nicht. Bei den Syntheseversuchen wurden nur Zersetzungsprodukte isoliert. Die geringe Säurekonzentration, die durch die Zugabe von Trifluormethansulfonsäure hervorgerufen wurde, führte dabei zur Entschützung der TMS-Gruppe, wodurch das gewünschte Produkt nicht erhalten werden konnte.

Tabelle 2: Cyclisierung zu den entsprechenden *allo*Bis(oxazolin)-Liganden **83a-e**.

	R	Bisamid	<i>allo</i> Box-Ligand	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>
1	Formyl	3- <i>O</i> -Formyl <b>76a</b>	3- <i>O</i> -Formyl <b>83a</b>	35
2	Bz	3- <i>O</i> -Bz <b>76b</b>	3- <i>O</i> -Bz <b>83b</b>	90
3	Me	3- <i>O</i> -Me <b>76d</b>	3- <i>O</i> -Me <b>83c</b>	43
4	Bn	3- <i>O</i> -Bn <b>76e</b>	3- <i>O</i> -Bn <b>83d</b>	50
5	TMS	3- <i>O</i> -TMS <b>76f</b>	3- <i>O</i> -TMS <b>83e</b>	Zersetzung

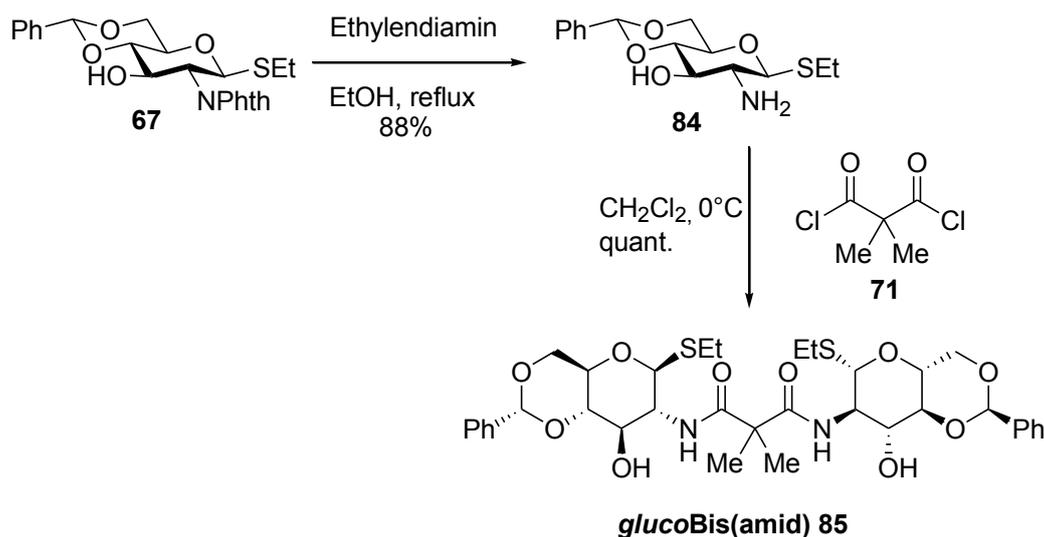
[a] Bestimmung nach Flash-Chromatographie.

Die vier neuen *allo*-konfigurierten Liganden mit Ester- (**83a,b**) und Etherfunktionalitäten (**83c,d**) sollten in der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol **18** mit Ethyldiazoacetat **19** auf ihre Fähigkeit zur asymmetrischen Induktion getestet werden. Um den Einfluss der C3-Konfiguration auf die asymmetrische Reaktion untersuchen zu können, sollten die Ergebnisse der *allo*Box-Liganden mit den Ergebnissen der *gluco*Box-Liganden<sup>43b-d</sup> verglichen werden.

### 3.1.2 Synthese von 3-*O*-modifizierten *gluco*Box-Liganden

MINUTH zeigte während seiner Dissertation, dass die 3-*O*-Acyl-modifizierte *gluco*Box-Liganden in der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol **18** bessere Stereoselektivitäten erzielten als die 3-*O*-Ether-substituierte *gluco*Box-Liganden.<sup>43</sup> Deshalb wird vermutet, dass sich der elektronenziehende Effekt der Acylgruppen günstig auf die Stereoselektivität auswirkt. Um diese Annahme genauer zu untersuchen, sollten deshalb weitere 3-*O*-modifizierte *gluco*Box-Liganden **61a,b** synthetisiert und anschließend in der Benchmarkreaktion eingesetzt werden.

Die Synthese dieser Liganden startete ebenfalls ausgehend vom günstigen D-Glucosaminhydrochlorid **63**, welches zum Schlüsselintermediat **67** umgesetzt wurde (Schema 12). Die anschließende Entschützung der Phthalimido-Gruppe mit Ethylendiamin in Ethanol setzte das Amin **84** in 88 % Ausbeute frei. Die anschließende Kupplung mit Dimethylmalonyldichlorid **71** führte quantitativ zum *gluco*Bis(amid) **85** (Schema 15).

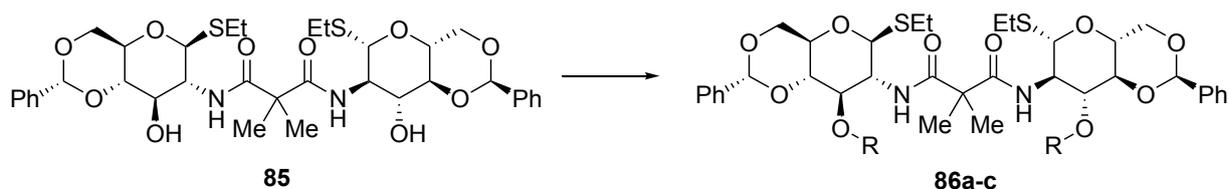


Schema 15: Synthese zum *gluco*Bis(amid) **85** ausgehend von Thioglucosid **67**.

In Analogie zur Synthese der 3-*O*-modifizierten *allo*Bis(amide) wurden nun ausgehend vom *gluco*Bis(amid) **85** verschiedene Substituenten an die 3-Position eingeführt. Hierbei wurden zwei neue acetylierte Bis(amide) mit Methoxylacetylrest **86a** und einer Methoxycarbonylmethylgruppe **86b** in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt. Weiterhin

wurde ein 3-*O*-Ether-Derivat mit einer Acylgruppe in der Seitenkette **86c** synthetisiert. Mit diesem Ligand sollte überprüft werden, ob die Acyleinheit direkt am Pyranosidgerüst gebunden vorliegen muss, oder ob die Anwesenheit der Acylfunktion in der Seitenkette für eine hohe Stereoselektivität ausreichend ist. Die dazugehörigen Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

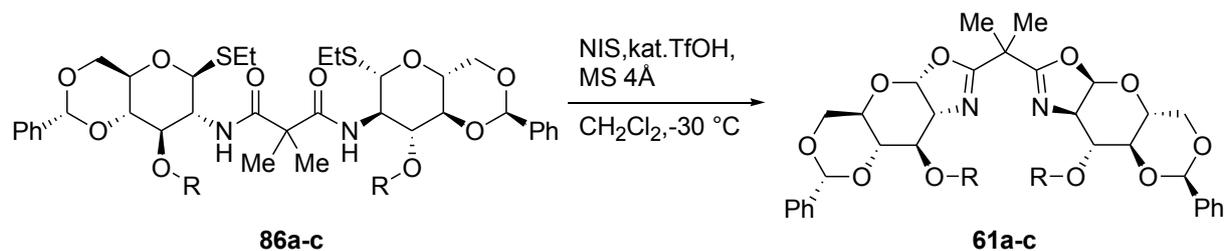
**Tabelle 3: Synthese der 3-*O*-modifizierten *gluco*Bis(amide) **83a-c**.**



	<b>R</b>	<b>Reaktionsbedingungen</b>	<b>Bisamid</b>	<b>Ausb. [%]<sup>[a]</sup></b>
1	AcOMe	Methoxyacetylchlorid, Pyridin, RT, 16 h	3- <i>O</i> -AcOMe <b>86a</b>	53
2	AcCl	Chloracetylchlorid, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Pyridin (20:1), 0 °C, 3 h	3- <i>O</i> -AcCl <b>86b</b>	quant.
3	CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me	Methylbromacetat, TBAI, DMF, RT, 16 h	3- <i>O</i> -CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me <b>86c</b>	78

[a] Bestimmung nach Flash-Chromatographie.

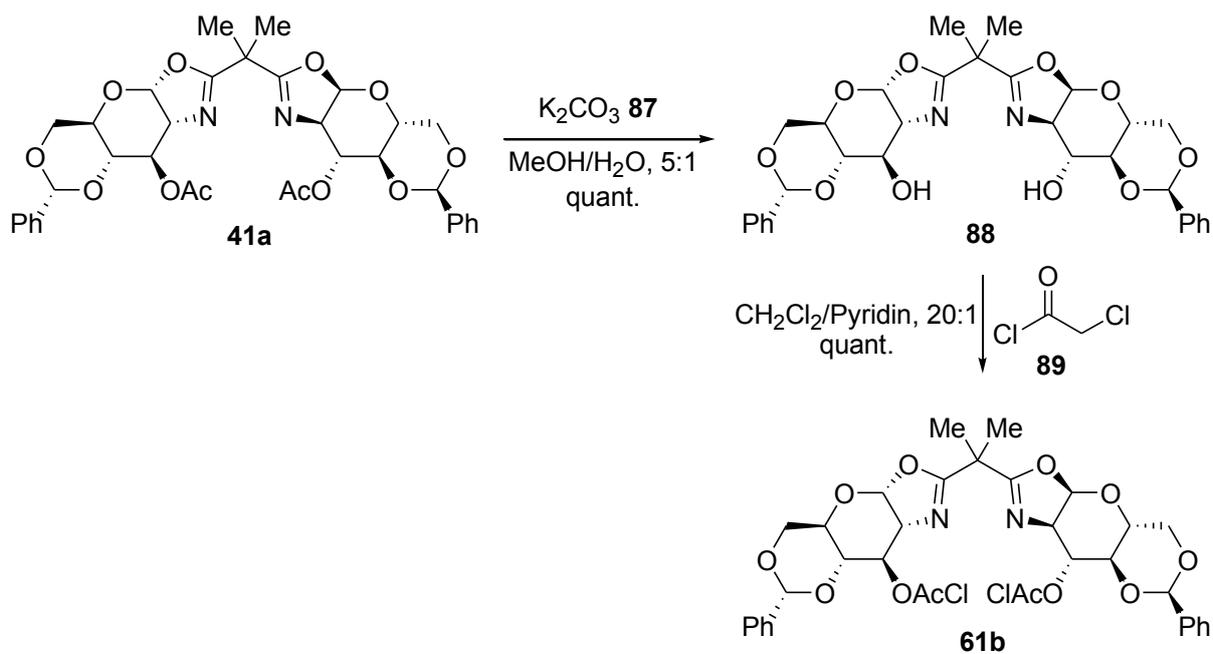
Die 3-*O*-substituierten Bis(amide) **86a,c** wurden im Anschluss durch Aktivierung der Thioethylgruppe mittels *N*-Iodsuccinimid **78** zu den jeweiligen *gluco*Bis(oxazolin)-Liganden **61a,c** in guten Ausbeuten cyclisiert (Tabelle 4). Das 3-*O*-AcCl *gluco*Bis(amid) **86b** konnte unter diesen Bedingungen jedoch nicht zum 3-*O*-AcCl *gluco*Box-Liganden **61b** umgesetzt werden, stattdessen wurde die Zersetzung des Substrats beobachtet.

Tabelle 4: Cyclisierung zu den *gluco*Bis(oxazolin)-Liganden **61a-c**.

	R	Bisamid	<i>allo</i> Box-Ligand	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>
1	AcOMe	3- <i>O</i> - AcOMe <b>86a</b>	3- <i>O</i> -AcOMe <b>61a</b>	77
2	AcCl	3- <i>O</i> - AcCl <b>86b</b>	3- <i>O</i> -AcCl <b>61b</b>	0
3	CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me	3- <i>O</i> - CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me <b>86c</b>	3- <i>O</i> -CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me <b>61c</b>	37

[a] Bestimmung nach Flash-Chromatographie.

Da die Synthese von 3-*O*-AcCl Box-Liganden **61b** nach der üblichen Synthesemethode nicht erfolgreich war, wurde eine alternative Syntheseroute entwickelt (Schema 16). Hierbei wurde zunächst 3-*O*-Ac *gluco*Box **41a** unter basischen Bedingungen mit Kaliumcarbonat **87** deacetyliert.<sup>43</sup> Im anschließenden Schritt konnte durch die Umsetzung von **88** mit Chloracetylchlorid **89** der gewünschte 3-*O*-AcCl *gluco*Box-Ligand **61b** in quantitativer Ausbeute erhalten werden.



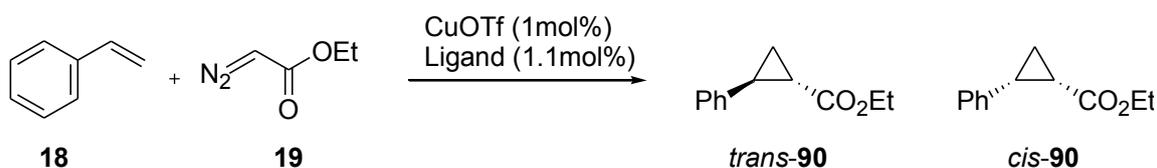
Schema 16: Synthese zum 3-O-AcCl *gluco*Box-Ligand **61b**.

Die drei neuen 3-*O*-modifizierten *gluco*Box-Liganden **61a-c** wurden anschließend in einer Selektivitätsstudie zur asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol eingesetzt. Mit den Ergebnissen von **61a,b** sollte die positive Auswirkung der elektronenziehenden Effekte der Acylgruppen untersucht werden. Zusätzlich sollte mit dem Ligand **61c** eine Aussage über die Notwendigkeit der Acylfunktion direkt am Pyranosidgerüst getroffen werden.

## 3.2 Evaluierung der *alloBox*- und *glucoBox*-Liganden in der asymmetrischen Cyclopropanierung

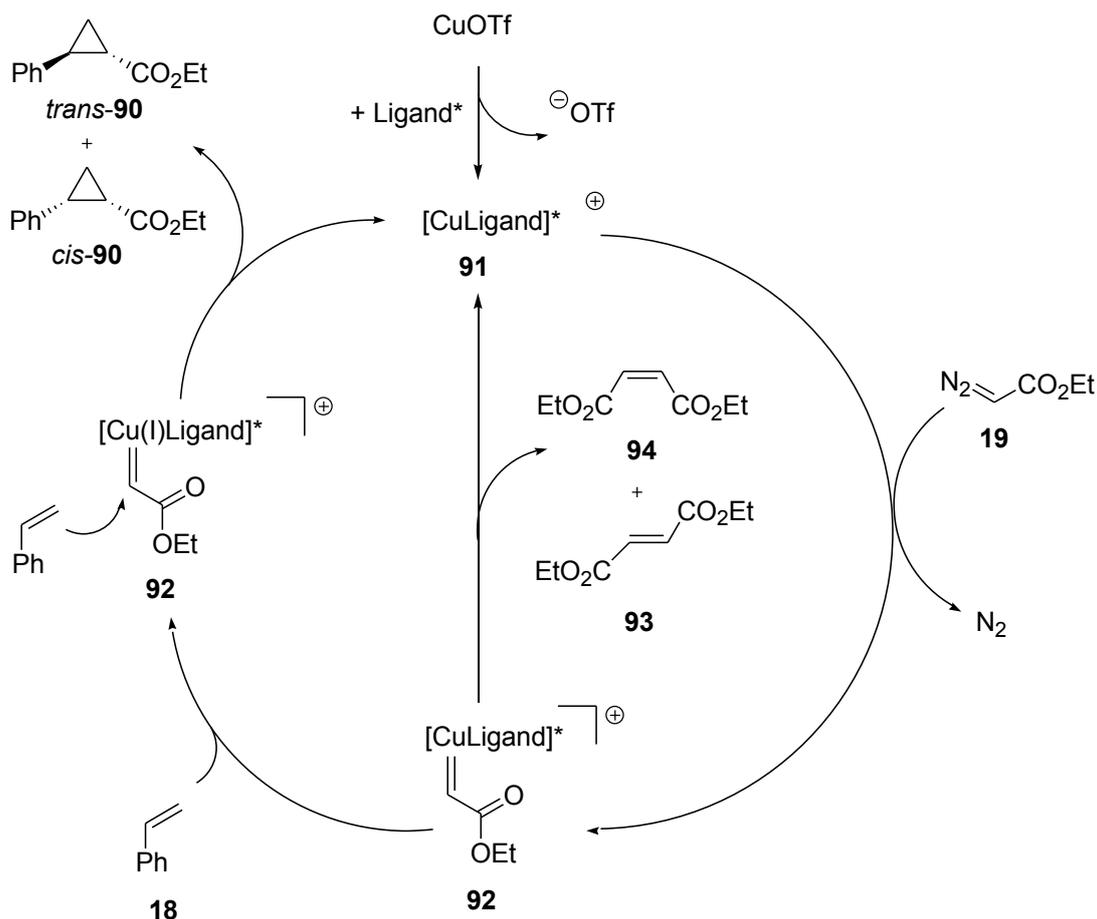
### 3.2.1 Asymmetrische Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat

Die neuen Box-Liganden wurden in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol **18** mit Ethyldiazoacetat **19** eingesetzt, um ihre Fähigkeit zur asymmetrischen Induktion in der enantioselektiven Cyclopropanierung zu untersuchen. Bei dieser Reaktion können zwei diastereomere Cyclopropane **90** gebildet werden (Schema 17).



Schema 17: Benchmarkreaktion der Box-Liganden.

In Schema 18 ist der Mechanismus dieser Reaktion dargestellt. Zu Beginn bildet das Kupfer(I)-Triflat durch die Koordination mit dem Ligand einen aktiven Katalysatorkomplex **91**. Durch die Zugabe des Ethyldiazoacetats **19** wird ein Metall-Carben-Komplex **92** unter Abspaltung von Stickstoff gebildet. Anschließend greift das Styrol **18** den Metall-Carben-Komplex **92** an, wobei die bevorzugte Angriffsseite durch die sterische Abschirmung durch den eingesetzten Liganden bestimmt wird. Nach Bildung des Cyclopropanierungsproduktes **90** wird der Metall-Ligand-Komplex **91** regeneriert und kann den Katalysezyklus erneut durchlaufen. Als unerwünschte Nebenprodukte entstehen Diethylfumarat **93** und Diethylmaleat **94**, die durch die Dimerisierung des Metall-Carben-Komplexes entstehen. Durch eine langsame Zugabe des Ethyldiazoacetats **19** mittels einer Spritzenpumpe kann diese Nebenreaktion unterdrückt werden.



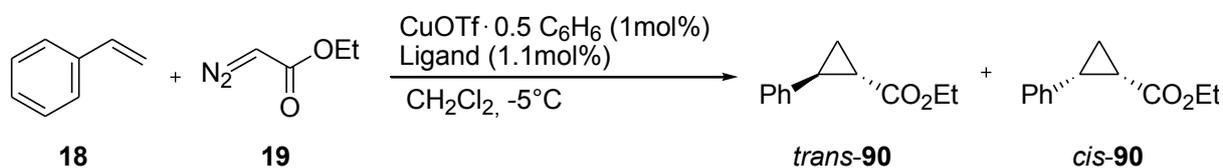
Schema 18: Mechanismus der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol **18** mit Ethyldiazoacetat **19**.

### 3.2.2 Asymmetrische Cyclopropanierung mit *alloBox*-Liganden

Die vier synthetisierten *alloBox*-Liganden wurden in der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol **18** mit Ethyldiazoacetat **19** eingesetzt. Dabei wurden 1 mol% des Katalysators und 1.1 mol% des Liganden eingesetzt. Bei der Reaktion wurden 5 eq. des Styrols vorgelegt und die Zugabe des Ethyldiazoacetat erfolgte mittels Spritzenpumpe, um die Bildung von Diethylfumarat **93** und Diethylmaleat **94** zu minimieren. Alle vier *alloBox*-Liganden lieferten die gewünschten Cyclopropanierungsprodukte **90** in guten bis sehr guten Ausbeuten (Tabelle 5). Es wurden keine großen Unterschiede bezüglich der *trans/cis*-Selektivitäten (*trans/cis*: ca. 70:30) beobachtet, wobei die Enantioselektivitäten jedoch

deutlich variierten. Der 3-*O*-Formyl *allo*Box-Ligand **83a** lieferte mit 75 % eine gute Gesamtausbeute, bewirkte jedoch keinerlei Stereoinduktion (Eintrag 1). Der 3-*O*-Acyl-modifizierte Ligand 3-*O*-Bz *allo*Box **83b** erzielte eine gute Ausbeute von 70 %. Die erhaltenen Enantioselektivitäten waren mit 21 %ee für das *trans*- und 7 %ee für das *cis*-Produkt jedoch niedrig (Eintrag 2). Die Cyclopropanierung lief auch mit den Ether-modifizierten *allo*-Liganden 3-*O*-Me **83c** und 3-*O*-Bn **83d** ab, jedoch wurden auch hier keine hohen Enantioselektivitäten erzielt. Der 3-*O*-Me **83c** lieferte 14 %ee für das *trans*- und 12 %ee für das *cis*-Produkt (Eintrag 3). Mit dem 3-*O*-Bn **83d** betrug der Enantiomerenüberschuss 22 % für *trans*-**90** und 15 % für *cis*-**90** (Eintrag 4).

**Tabelle 5: Ergebnisse der Cyclopropanierung mit *allo*Box-Liganden.**



	Ligand	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>[b]</sup>	ee <i>trans</i> [%] <sup>[b]</sup>	ee <i>cis</i> [%] <sup>[b]</sup>
1	3- <i>O</i> -Formyl <i>allo</i> Box <b>83a</b>	75	64:36	rac.	rac.
2	3- <i>O</i> -Bz <i>allo</i> Box <b>83b</b>	70	67:33	21	7
3	3- <i>O</i> -Me <i>allo</i> Box <b>83c</b>	98	68:32	14	12
4	3- <i>O</i> -Bn <i>allo</i> Box <b>83d</b>	56	66:34	22	15

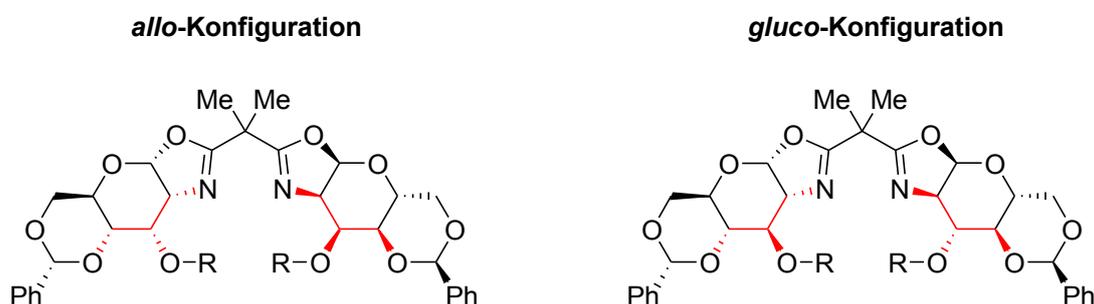
[a] Bestimmung nach Flash-Chromatographie; [b] Bestimmung durch chirale Gas-Chromatographie.

Der Vergleich der in Tabelle 5 zusammengefassten Ergebnisse der Cyclopropanierung zeigt, dass weder die 3-*O*-Acyl- noch die 3-*O*-Ether-modifizierten *allo*Box-Liganden hohes Potential zur Stereoinduktion haben.

MINUTH konnte in seiner Dissertation zeigen, dass die 3-*O*-Acyl-modifizierten *gluco*Liganden bessere Enantioselektivitäten erzielen als die 3-*O*-Ether-substituierten *gluco*Liganden.<sup>43</sup> Des Weiteren wurde ein Trend beobachtet, dass sowohl bei 3-*O*-Acyl- als auch bei 3-*O*-Ether-

modifizierten *gluco*Box-Liganden die Abnahme des sterischen Anspruchs der 3-*O*-Substituenten zu einer Steigerung des Enantiomerenüberschusses führt.

Der Unterschied der *allo*Box-Liganden zu den *gluco*Box-Liganden ist, dass die *allo*-konfigurierten Liganden eine *cis*-Beziehung zwischen den 3-*O*-Substituenten und den Oxazolin-Gruppen aufweisen (Abbildung 18). Somit befinden sich die 3-*O*-Substituenten räumlich näher zu den Oxazolin-Einheiten und somit auch zu den Metallzentren, die dort koordinieren. Daher könnten sterische Effekte der 3-*O*-Substituenten deutlich stärker ausgeprägt sein als bei *gluco*-konfigurierten Liganden, die eine *trans*-Beziehung zwischen den 3-*O*-Substituenten und den Oxazolin-Einheiten aufweisen.



**Abbildung 18:** Darstellung der *allo*- bzw. *gluco*-Konfiguration.

Um eine Aussage über den Einfluss der C3-Konfiguration des Pyranosidgerüsts auf die Stereoselektivität der Testreaktion treffen zu können, wurden die Ergebnisse der *allo*- bzw. *gluco*-konfigurierten Box-Liganden in Abbildung 19 graphisch dargestellt und miteinander verglichen. Hier wird deutlich, dass die *allo*Liganden wesentlich geringere Stereoselektivitäten erzielen als die *gluco*Liganden. Der bei den *gluco*-modifizierten Box-Liganden zu beobachtende Trend, dass sich die Zunahme des sterischen Anspruchs negativ auf die Selektivität aufweist, ist bei den *allo*Liganden jedoch nicht festzustellen. Hier führen sterisch anspruchsvollere Substituenten sogar zu verbesserten Selektivitäten. So wurden mit 3-*O*-Bz *allo*Box-Ligand 21 %ee für das *trans*- und 7 %ee für das *cis*-Produkt erhalten, während mit 3-*O*-Ac- und 3-*O*-Formyl *allo*Box-Liganden nur racemische Gemische erzielt wurden. Dieser Verlauf ist auch bei den Ether-modifizierten Liganden sichtbar; 3-*O*-Bn lieferte 22 %ee für das *trans*- und 15 %ee für das *cis*-Produkt, während mit 3-*O*-Me geringere Stereoselektivitäten mit 14 %ee für das *trans*- und 12 %ee für das *cis*-Produkt erhalten

wurden. Zudem entdeckte MINUTH, dass Acyl-modifizierte *gluco*Liganden wesentlich höhere Stereoinduktion aufweisen als die Ether-modifizierte *gluco*Liganden. Bei den *allo*-konfigurierten Box-Liganden wird jedoch der entgegengesetzte Verlauf beobachtet. Im Vergleich lieferte der 3-*O*-Me *allo*Box **83c** 12-14 %ee, wobei mit 3-*O*-Formyl *allo*Liganden **83a** nur racemische Gemische erhalten wurden.

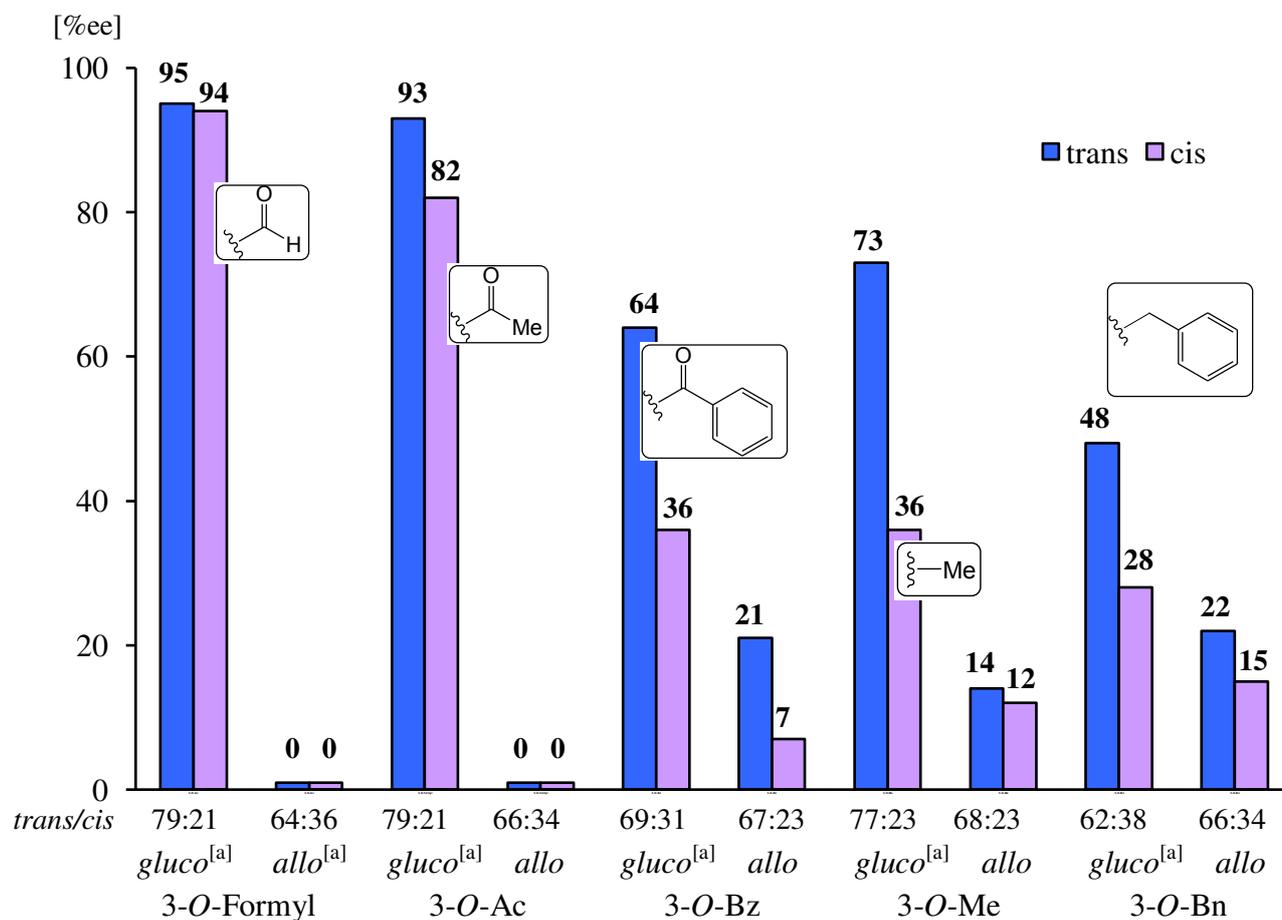


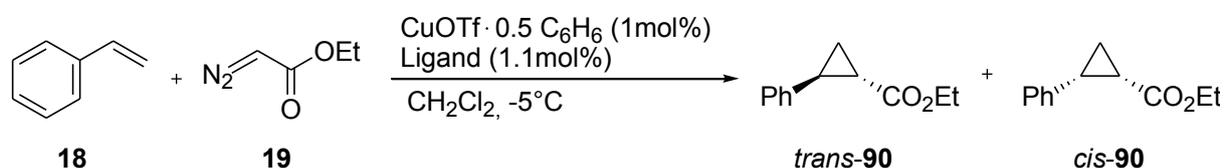
Abbildung 19: Einfluss der C3-Position des Pyranosidgerüsts auf die Stereoselektivität der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol. [a] Durchgeführt von MINUTH.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die C3-Position des Pyranosidgerüsts einen bedeutenden Einfluss auf die Stereoselektivität in der asymmetrischen Cyclopropanierung aufweist. Die *gluco*-konfigurierten Liganden liefern deutlich bessere Ergebnisse als die *allo*-konfigurierten Liganden. Somit scheint die *trans*-Beziehung zwischen den 3-*O*-Substituenten und der Oxazolineinheit notwendig zu sein, um hohe Enantiomerenüberschüsse zu erzielen.

### 3.2.3 Asymmetrische Cyclopropanierung mit *gluco*Box-Liganden

Für nähere Untersuchungen des positiven Effekts von Acylgruppen auf die Enantioselektivität wurden die zwei neu dargestellten *gluco*Liganden **61a,b** in der oben beschriebenen Testreaktion eingesetzt. Auch Ether-Derivat mit einer Acyleinheit in der Seitenkette **61c** wurde in der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung getestet, um zu überprüfen, ob die Acylfunktion direkt am Pyranosidgerüst gebunden vorliegen muss, oder ob die Anwesenheit der Acyleinheit in der Seitenkette für eine hohe Stereoselektivität ausreichend ist. Die drei *gluco*Liganden erbrachten gute bis sehr gute Ausbeuten für das Cyclopropanierungsprodukt **90** mit ähnlichen Diastereomerenverhältnissen von *trans/cis*  $\approx$  75:25 (Tabelle 6). Die Enantioselektivitäten zeigten dagegen deutliche Unterschiede. Der 3-*O*-AcOMe *gluco*Box-Ligand **61a** lieferte gute 86 %ee für das *trans*- und 74 %ee für das *cis*-Produkt (Eintrag 1). Mit dem 3-*O*-AcCl *gluco*Box **61b** wurden die besten Resultate erhalten. Dieser lieferte für das *trans*-**90** einen guten Enantiomerenüberschuss von 89 %ee. Für das Produkt *cis*-**90** dagegen wurde ein guter Enantiomerenüberschuss von 72 %ee erzielt (Eintrag 2). Mäßige Ergebnisse wurden mit dem Einsatz vom 3-*O*-acylierter Ether-Derivat **61c** erhalten. Dieser lieferte nur 51 %ee für das *trans*- und moderate 30 %ee für das *cis*-Produkt (Eintrag 3).

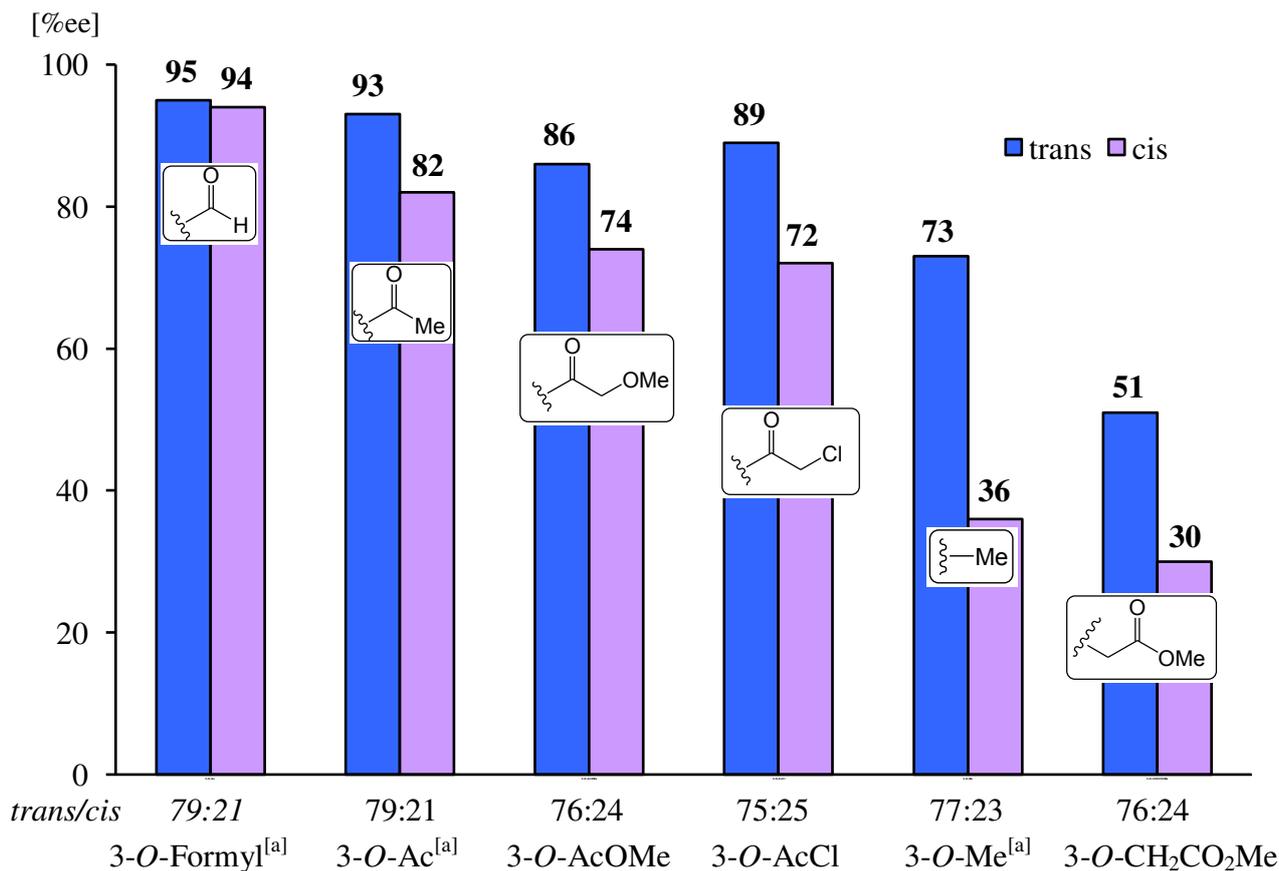
**Tabelle 6:** Ergebnisse der Cyclopropanierung mit *gluco*Box-Liganden **61a-c**.



	Ligand	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>[b]</sup>	ee ( <i>trans</i> ) [%] <sup>[b]</sup>	ee ( <i>cis</i> ) [%] <sup>[b]</sup>
1	3- <i>O</i> - AcOMe <i>gluco</i> Box <b>61a</b>	61	76:24	86	74
2	3- <i>O</i> -AcCl <i>gluco</i> Box <b>61b</b>	84	75:25	89	72
3	3- <i>O</i> -CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me <i>gluco</i> Box <b>61c</b>	77	76:24	51	30

[a] Bestimmung nach Flash-Chromatographie; [b] Bestimmung durch chirale Gas-Chromatographie.

Der Vergleich zwischen den Ergebnissen der neu dargestellten *glucoBox*-Liganden **61a-c** mit dem von MINUTH synthetisierten 3-*O*-Ac (**41a**) und 3-*O*-Formyl *glucoBox*-Liganden (**41g**) in der asymmetrischen Benchmarkreaktion wird in Abbildung 20 graphisch veranschaulicht. Im Vergleich zu 3-*O*-Ac *glucoBox* **41a** besitzen die neuen Liganden **61a-c** größere Substituenten, die sich untereinander im sterischen Anspruch ähneln, aber im Bezug auf ihre elektronenziehenden Eigenschaften Unterschiede aufweisen. Der Ligand 3-*O*-Formyl *glucoBox* trägt den kleinsten möglichen Acylrest und lieferte mit 95 %ee für das *trans*-Produkt das beste Ergebnis. Mit 3-*O*-Ac *glucoBox* **41a** wurden 93 %ee erzielt, während mit 3-*O*-AcCl **61b** 89 %ee und 3-*O*-AcOMe **61a** 86 %ee erhalten wurden. Hierbei wird deutlich, dass die Ergebnisse der neuen Liganden **61a,b** trotz ihrer sterisch anspruchsvollen Substituenten mit der Stereoselektivität des 3-*O*-Ac *glucoBox*-Liganden nahezu vergleichbar sind. So ist ersichtlich, dass sich die elektronenziehenden Effekte von Acylgruppen günstig auf die Stereoselektivität auswirken. Werden die Ergebnisse der Cyclopropanierung vom 3-*O*-AcOMe **61a** und dem 3-*O*-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me **61c** gegenübergestellt, so wird deutlich, dass die Stereoselektivitäten mit 51 %ee für das *trans*- und 30 %ee für das *cis*-Produkt mit **61c** deutlich geringer sind als die Ergebnisse mit dem 3-*O*-AcOMe **61a**. Hier wurden 86 %ee für *trans*-**90** und 74 %ee für *cis*-**90** erhalten. Durch diesen Vergleich zeigt sich, dass die Anwesenheit der Acylgruppe in der Seitengruppe nicht für eine hohe Stereoselektivität ausreicht. Um eine deutliche Steigerung der Enantioselektivität zu erzielen, muss die Acyleinheit direkt am Pyranosidgerüst gebunden vorliegen. Wird der neue 3-*O*-Ether-Ligand mit einer Acylfunktion in der Seitenkette **61c** mit 3-*O*-Me *glucoBox* **41d** verglichen, so wird deutlich, dass die Stereoselektivität mit 51 %ee für das *trans*-Produkt mit Ligand **61c** deutlich geringer ist als das Ergebnis mit 3-*O*-Me *glucoBox*-Ligand, der 73 %ee erzielte. Hier wird erneut gezeigt, dass bei Ether-modifizierten *glucoBox*-Liganden der Enantiomerenüberschuss mit einer Zunahme der sterischen Hinderung sinkt. Dabei besitzt die Anwesenheit der Acylfunktion in der Seitenkette keinen Einfluss auf die Stereoselektivität.



**Abbildung 20:** Einfluss der 3-O-Substituenten auf die Stereoselektivität der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol. [a] Durchgeführt von MINUTH.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass durch diese Untersuchungen bestätigt wurde, dass sich die elektronenziehenden Effekte der 3-O-Acyl-modifizierten *glucoBox*-Liganden positiv auf die Enantioselektivität in der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von Styrol auswirken. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Acylgruppe direkt am Pyranosidgerüst gebunden sein muss, um hohe Stereoselektivitäten zu erzielen. Die Anwesenheit der Acyleinheit in der Seitengruppe ist nicht ausreichend und führt zu deutlich geringeren Selektivitäten.

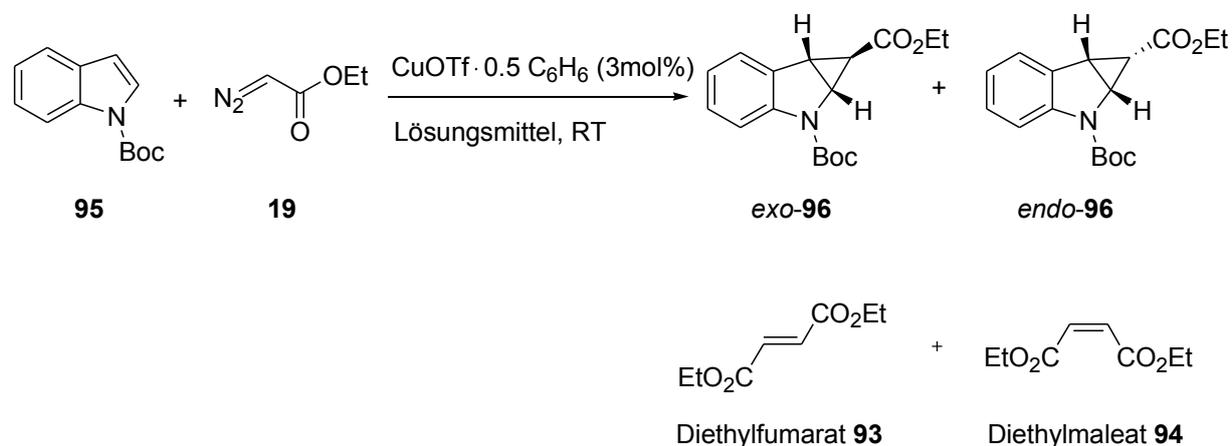
### 3.3 Evaluierung der Box-Liganden in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Indolen

#### 3.3.1 Untersuchung der Reaktionsbedingungen

Wie bereits unter Kapitel 1.4 beschrieben, wurden Cyclopropanierungen von achiralen Indolen bisher nur racemisch durchgeführt.<sup>49-52</sup> In den letzten Jahren wurden diastereoselektive Beispiele mit chiralen Indol-Substraten beschrieben<sup>56-57</sup>, jedoch sind enantioselektive Cyclopropanierungen bisher nicht literaturbekannt. Unter der Verwendung unserer Bis(oxazolin)-Liganden haben wir die ersten Experimente zur enantioselektiven Cyclopropanierung von Indolen durchgeführt. Hierbei wurden 3 mol% des Kupfer(I)-Katalysators und 3.3 mol% des Liganden eingesetzt. Bei der Reaktion wurden 1 eq. des Indols vorgelegt und 2.5 eq. des Ethyldiazoacetats mittels Spritzenpumpe langsam zugegeben.

Zur Ermittlung der optimalen Reaktionsbedingungen wurden racemische Cyclopropanierungen von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)indol **95** mit Ethyldiazoacetat **19** in verschiedenen Lösungsmitteln wie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DCE, Toluol, DMF und THF durchgeführt (Tabelle 7). Bei diesen Reaktionen fielen die Produkte *exo*- und *endo*-**96** im Gemisch mit Diethylfumarat **93** und Diethylmaleat **94** an. Während die Diastereomere **96** getrennt werden konnten, gelang es nicht *exo*-**96** vom Diethylfumarat und *endo*-**96** vom Diethylmaleat zu befreien. Die Reaktion in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lieferte das beste Ergebnis mit einer Gesamtausbeute von 88 % und einem *exo/endo*-Verhältnis von 85:15 (Eintrag 1). In DCE erfolgte die Reaktion mit 75 % Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 79:21 (Eintrag 2). Toluol erwies sich als deutlich weniger geeignet. Hier wurden eine mäßige Gesamtausbeute von 51 % und eine Diastereoselektivität von 76:24 erhalten (Eintrag 3). In polaren Lösungsmitteln wie DMF und THF fand keine Reaktion statt (Einträge 4+5).

**Tabelle 7: Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)indol mit Ethyldiazoacetat in verschiedenen Lösungsmitteln.**



	Lösungsmittel	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>[b]</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	88	85:15
2	DCE	75	79:21
3	Toluol	51	76:24
4	DMF	0	0
5	THF	0	0

[a] Isolierte Ausbeute von *exo*- und *endo*-**96** mit Diethylfumarat und Diethylmaleat nach Flash-Chromatographie; [b] Bestimmung nach Trennung der Diastereomere.

Mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als bestes Lösungsmittel wurden die weiteren Versuchsparameter wie die Zugaberate der Diazoverbindung und die Reaktionstemperatur untersucht. Da bei Cyclopropanierungen Diethylfumarat und Diethylmaleat als Nebenprodukte entstehen können (Schema 18), muss die Zugabe der Diazokomponente langsam erfolgen, um die Nebenreaktion zu unterdrücken. Es muss aber darauf geachtet werden, dass die Zugabe nicht zu langsam erfolgt, um die Reaktionsdauer nicht unnötig zu verlängern. Die durchgeführten Untersuchungen bezüglich der Zugaberate sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die erste Durchführung der Reaktion mit einer Zugabe von 0.5 mmol/h ergab eine Gesamtausbeute von 53 %, wobei 20 % des eingesetzten Indols reisoliert wurde. Dies bedeutet, dass bei dieser Zugaberate die Nebenprodukte Diethylmaleat und Diethylfumarat schneller gebildet werden und so dass eingesetzte *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)indol nicht vollständig umgesetzt werden kann (Eintrag 1). Mit der Reduzierung der Zugaberate auf 0.3 mmol/h steigerte sich die

Gesamtausbeute auf 82 %, wobei die Menge des reisolierten Edukts bei 8 % lag (Eintrag 2). Dadurch ist ersichtlich, dass sich die geringere Zugaberate positiv auf die Unterdrückung der Nebenproduktbildung auswirkt. Beim Versuch mit 0.18 mmol/h wurde ein quantitativer Umsatz mit einer Gesamtausbeute von 88 % erzielt (Eintrag 3). Die langsame Zugabe ermöglichte eine vollständige Umsetzung des Eduktes. Trotz allem wurden die Produkte *exo*- und *endo*-**96** im Gemisch mit Diethylfumarat und Diethylmaleat erhalten. Hiermit wird gezeigt, dass die Zugaberate zwar einen Einfluss auf den Umsatz des Eduktes besitzt, jedoch nicht auf die Bildung der Nebenprodukte.

**Tabelle 8: Untersuchung der Zugaberate.**

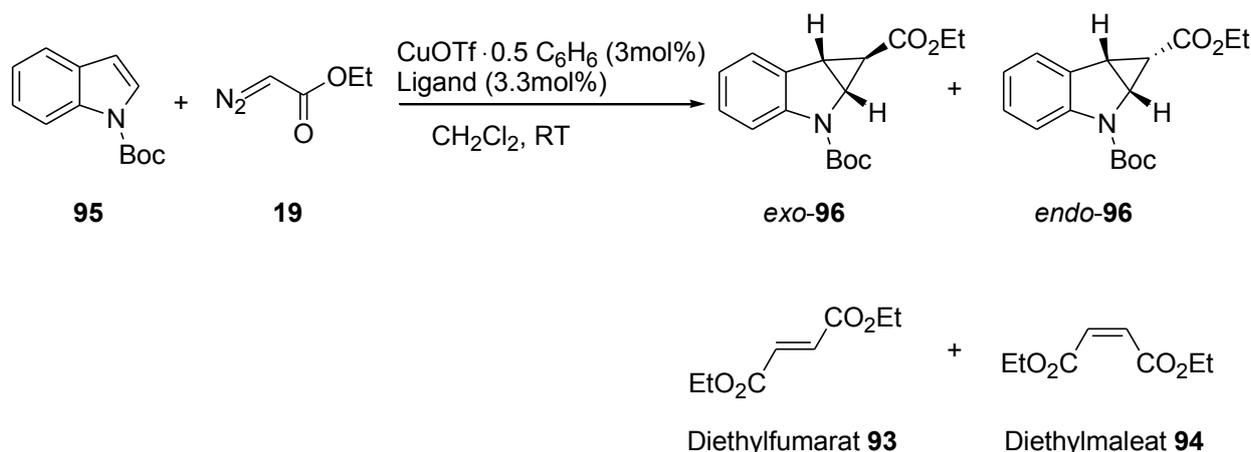
	<b>Zugaberate [mmol/h]</b>	<b>Ausb. Produkt [%]<sup>[a]</sup></b>	<b>Ausb. reisoliertes Edukt [%]<sup>[b]</sup></b>
1	0.5	53	20
2	0.3	82	8
3	0.18	88	0

[a] Isolierte Ausbeute von *exo*- und *endo*-**96** mit Diethylfumarat und Diethylmaleat nach Flash-Chromatographie; [b] Isolierte Ausbeute nach Flash-Chromatographie.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Zugabe der Diazoverbindung langsam (0.18 mmol/h) erfolgen muss, um eine vollständige Umsetzung des Eduktes zu erzielen.

### 3.3.2 Asymmetrische Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)indol mit Ethyldiazoacetat

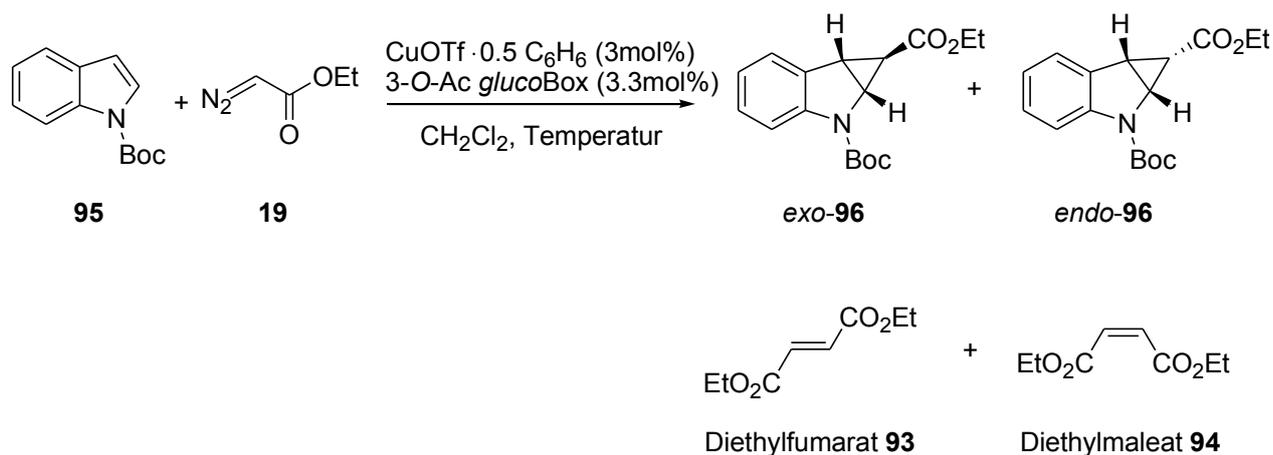
Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurden erste enantioselektive Cyclopropanierungen von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)indol **95** mit Ethyldiazoacetat **19** durchgeführt. Hierbei wurden die verschiedenen Box-Liganden, die in unserem Arbeitskreis dargestellt wurden, eingesetzt (Tabelle 9). Alle Liganden lieferten gute Ausbeuten, wobei generell das *exo*-Produkt als Hauptdiastereomer erhalten wurde. Trotz der langsamen Zugaberate von Ethyldiazoacetat **19** wurden größere Mengen an Diethylfumarat bzw. Diethylmaleat gebildet, die nicht von den Produkten abgetrennt werden konnten. Aufgrund dieser Nebenprodukte konnten die genauen *exolendo*-Verhältnisse nicht bestimmt werden. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf das *exo*-Produkt, die aus dem Verhältnis von *exo*-**96** und Diethylfumarat berechnet wurden, das über <sup>1</sup>H-NMR ermittelt wurde. Die Enantiomerenüberschüsse wurden per chiraler HPLC bestimmt. Für diese asymmetrische Cyclopropanierung wurden 3-*O*-Acyl-modifizierte *gluco*Box-Liganden, der Ligand 3-OH *gluco*Box, sowie 3-*O*-Acyl- und 3-*O*-Alkyl-modifizierte *allo*Box-Liganden eingesetzt. Der Ligand 3-OH *gluco*Box **88** lieferte eine Ausbeute von 51 %, bewirkte jedoch keinerlei Stereoinduktion (Eintrag 1). Mit 3-*O*-Ac *gluco*Box **41a** konnte eine Steigerung der Stereoselektivität auf 55 %ee und der Ausbeute auf 70 % erreicht werden (Eintrag 2). Mit 3-*O*-Piv *gluco*Box **41b** wurden 70 % Ausbeute und ein Enantiomerenüberschuss von 38 %ee für die *exo*-Verbindung erhalten (Eintrag 3). Mit den Liganden 3-*O*-Bz *gluco*Box **41c** und 3-*O*-Formyl *gluco*Box **41g** fand die Reaktion ebenfalls in guten Ausbeuten statt, bei der Enantioselektivitäten von 45 %ee erhalten wurden (Einträge 4+5). Mit den *allo*-konfigurierten Box-Liganden 3-*O*-Formyl *allo*Box **83a**, 3-*O*-Bz *allo*Box **83b** und 3-*O*-Bn *allo*Box **83d** wurden nahezu nur racemische Gemische erhalten, wobei die Ausbeuten geringer ausfielen (Einträge 6-8). Die von IRMAK und LEHNERT dargestellten Liganden Ac *gluco*Box **42a**<sup>43a,c</sup> und Piv *gluco*Box **42b**<sup>43c</sup> lieferten gute Ausbeuten für die *exo*-Verbindung, bewirkten jedoch keine Stereoinduktion (Einträge 9+10).

Tabelle 9: Cyclopropanierung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol (**95**) mit Ethyldiazoacetat.

	Ligand	Ausb. ( <i>exo</i> ) [%] <sup>[a]</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>[b]</sup>	ee ( <i>exo</i> ) [%] <sup>[c]</sup>
1	3-OH <i>gluco</i> Box <b>88</b>	51	n.d.	1
2	3-O-Ac <i>gluco</i> Box <b>41a</b>	70	n.d.	55
3	3-O-Piv <i>gluco</i> Box <b>41b</b>	70	n.d.	38
4	3-O-Bz <i>gluco</i> Box <b>41c</b>	54	n.d.	45
5	3-O-Formyl <i>gluco</i> Box <b>41g</b>	67	n.d.	45
6	3-O-Formyl <i>allo</i> Box <b>83a</b>	55	n.d.	2
7	3-O-Bz <i>allo</i> Box <b>83b</b>	47	n.d.	7
8	3-O-Bn <i>allo</i> Box <b>83d</b>	35	n.d.	3
9	Ac <i>gluco</i> Box <b>42a</b>	68	n.d.	1
10	Piv <i>gluco</i> Box <b>42b</b>	60	n.d.	1

[a] Ausbeute von *exo*-**96**; Produkt enthält Diethylfumarat. Berechnete Ausbeute aus dem über <sup>1</sup>H-NMR bestimmten Verhältnis von *exo*-**96**:Diethylfumarat; [b] n.d.: nicht detektierbar, da Produkte Diethylfumarat und Diethylmaleat beinhalten; [c] Bestimmt durch chirale HPLC an einer Chiralpak AD-H Säule.

Die erste enantioselektive Cyclopropanierung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol (**95**) mit Ethyldiazoacetat zeigt, dass mit 3-*O*-Ac *gluco*Box **41a** die besten Resultate für *exo*-**96** erreicht wurden.<sup>62</sup> Daher wurde dieser Ligand für die weiteren asymmetrischen Cyclopropanierungen von Indolen eingesetzt. Um eine eventuelle Steigerung der Stereoselektivität zu erreichen, wurde die Reaktion bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt (Tabelle 10), wobei die Temperatur in Schritten von 10 °C gesenkt wurde.

Tabelle 10: Cyclopropanierung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol **95** bei unterschiedlichen Temperaturen.

	Temperatur [°C]	Ausb. ( <i>exo</i> ) [%] <sup>[a]</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>[b]</sup>	ee ( <i>exo</i> ) [%] <sup>[c]</sup>
1	30	66	n.d.	59
2	20	70	n.d.	55
3	10	76	n.d.	69
4	0	57	n.d.	72
5	-10	62	n.d.	55
6	-20	45	n.d.	60

[a] Ausbeute von *exo*-**96**; Produkt enthält Diethylfumarat. Berechnete Ausbeute aus dem über <sup>1</sup>H-NMR bestimmten Verhältnis von *exo*-**96**:Diethylfumarat; [b] n.d.: nicht detektierbar, da Produkte Diethylfumarat und Diethylmaleat beinhalten; [c] Bestimmt durch chirale HPLC an einer Chiralpak AD-H Säule.

Die Temperaturstudien zeigten, dass sich mit abnehmender Temperatur von 30 °C bis 0 °C die Stereoselektivität der Reaktion verbessert und eine Steigerung von 55 %ee auf bis zu 72 %ee erzielt werden kann. Allerdings führten die niedrigen Temperaturen zu einer Abnahme der Ausbeute auf 57 %. Bei Temperaturen unter 0 °C kam es wiederum zu einer Abnahme der Stereoselektivität auf 55 %ee und der Ausbeute auf 45 %. Hierbei wurde die optimale Reaktionstemperatur mit 0 °C ermittelt.

### 3.3.2.1 $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Cyclopropanierungsprodukte *exo*- und *endo*-96

In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Cyclopropanierungsprodukten *exo*- und *endo*-96 wurden bei Raumtemperatur Koaleszenzphänomene beobachtet, weshalb Hochtemperaturspektren in  $\text{DMSO-d}_6$  aufgenommen wurden. Das Koaleszenzphänomen ist vermutlich durch die eingeschränkte Rotation um die Bindung zwischen dem N-Atom und dem Carbonyl-C-Atom der Boc-Gruppe aufgrund des Doppelbindungscharakters verantwortlich (Abbildung 21). Mit steigender Temperatur wird die Energiebarriere, welche zwischen den Konformationsgrundzuständen vorhanden ist, überwunden und die natürlichen Signale werden im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sichtbar.

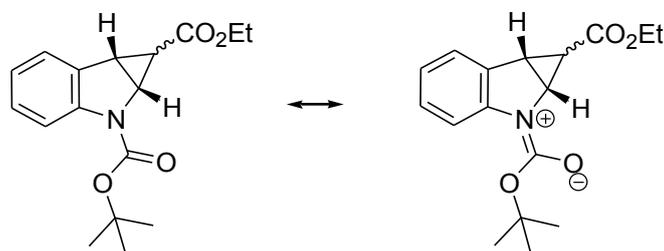
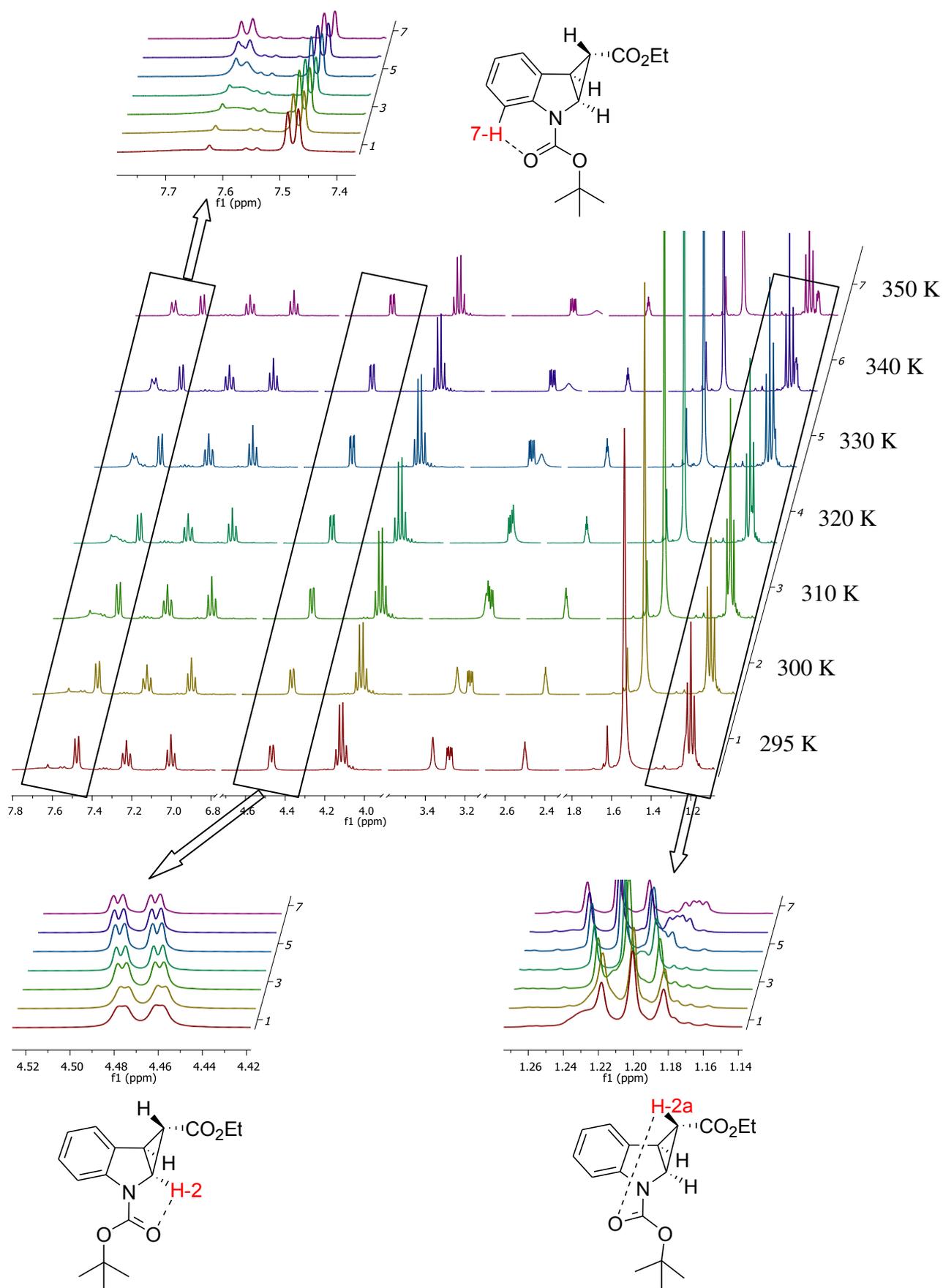


Abbildung 21: Doppelbindungscharakter der C-N-Bindung der Boc-Gruppe in Produkt 96.

Die Bestimmung der relativen Konfiguration der beiden Diastereomeren erfolgte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Daten. Bei dem *endo*-Diastereomer befindet sich die Estergruppe oberhalb des Aromatenrings des Indol. Aufgrund der hohen Elektronendichte, die durch das konjugierende  $\pi$ -System des Aromatrings hervorgerufen wird, kommt es bei den Protonen der Estergruppe zur Abschirmung. Diese bewirkt nun eine kleinere chemische Verschiebung bei den Protonen der Estergruppe im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum.

In Abbildung 22 ist die Hochtemperaturuntersuchung für das *exo*-96 dargestellt. Die einzelnen Spektren wurden bei steigenden Temperaturen mit einer Differenz von jeweils  $10\text{ }^\circ\text{C}$  aufgenommen. Bei Raumtemperatur (295 K) sind die meisten H-Signale sichtbar, lediglich die Signale für H-2, H-2a und H-7 gehen im Grundlinienrauschen unter.

## 3. Theoretischer Teil

Abbildung 22:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von *exo*-96 in  $\text{DMSO-d}_6$  bei unterschiedlichen Temperaturen.

Durch die gehinderte Rotation um die N-C-Bindung kann sich eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Proton H-7 und dem Carbonylsauerstoffatom ausbilden, wodurch sich ein sechsgliedriges Ringsystem ausbildet. Das Signal von H-7 wird ab einer Temperatur von 320 K im Bereich 7.55 - 7.65 ppm langsam in Form eines breiten Singulett sichtbar. Mit steigender Temperatur bis 350 K nimmt die koaleszenzbedingte Linienbreite ab und das Signal spaltet sich zu einem Dublett auf. Befindet sich die Carbonylfunktion der Boc-Gruppe auf der Seite des Cyclopropanrings, so kommt es zu Wechselwirkungen zwischen dem Carbonylsauerstoffatom und dem Proton H-2 bzw. H-2a (Abbildung 22). Das Signal von H-2 wird bei Raumtemperatur bei einer chemischen Verschiebung von 4.44 - 4.49 ppm als breites Dublett detektiert. Mit steigender Temperatur wird das Signalintervall schmaler und das Signal spaltet sich zu einem Dublett von Dubletts auf. Das Proton H-2a ist bei Raumtemperatur als linke Schulter vom Triplet der Ethylgruppe bei 1.20 ppm zu erkennen. Zwischen 300 K und 320 K liegt das Signal unter dem Triplet und kann nur mittels Integral dargestellt werden. Erst ab 330 K wird H-2a als rechte Schulter sichtbar. Mit zunehmender Temperatur verschiebt sich das NMR-Signal weiter in den kleineren Frequenzbereich. Erst bei 350 K wird es als Dublett von Dubletts detektiert. Bei der *exo*-Verbindung ist das Koaleszenzphänomen bei 350 K aufgehoben und alle Protonen sind im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sichtbar.

Bei dem *endo*-**96** reicht eine Temperatur von 350 K nicht aus, um die Signale von H-2 und H-7 zu detektieren. Bei dieser Verbindung mussten weitere NMR-Spektren bis 380 K aufgenommen werden. Auch bei dem *endo*-Diastereomer kommt es bei Raumtemperatur zu Wechselwirkungen zwischen dem Carbonylsauerstoffatom der Boc-Gruppe und den Protonen H-7 und H-2 (Abbildung 23). Das Signal von H-7 wird erst bei einer Temperatur von 355 K als breites Singulett sichtbar. Mit zunehmender Temperatur bis 380 K nimmt die Molekülbeweglichkeit stark zu und das Signal wird als Dublett detektiert. Bei einer Verschiebung von 4.40 - 4.47 ppm wird das Signal von H-2 erst bei einer Temperatur von 325 K in Form eines breiten Triplett deutlich. Bei weiterer Temperaturzunahme bis 380 K wird die Linienbreite schmaler und die Intensität nimmt zu. Da das Proton H-2a sich oberhalb der Ringebene (des Cyclopropan) befindet, kann keine Wechselwirkung zum Carbonylsauerstoffatom der Boc-Gruppe entstehen. Dieses Signal wird schon bei Raumtemperatur bei einer Verschiebung von  $\approx 2$  ppm als Dublett von Dubletts detektiert.

## 3. Theoretischer Teil

Die gehinderte Rotation zwischen dem N-Atom und dem Carbonyl-C-Atom der Boc-Gruppe wird bei der *exo*-Verbindung ab einer Temperatur von 350 K aufgehoben. Die Energiebarriere bei der *endo*-Verbindung liegt deutlich höher. Bei diesem Diastereomer wird die Rotation der N-C-Bindung der Boc-Gruppe durch die Estergruppe stark beeinträchtigt. Für die Überwindung dieser Rotationshinderung muss eine Temperaturerhöhung bis 380 K erfolgen.

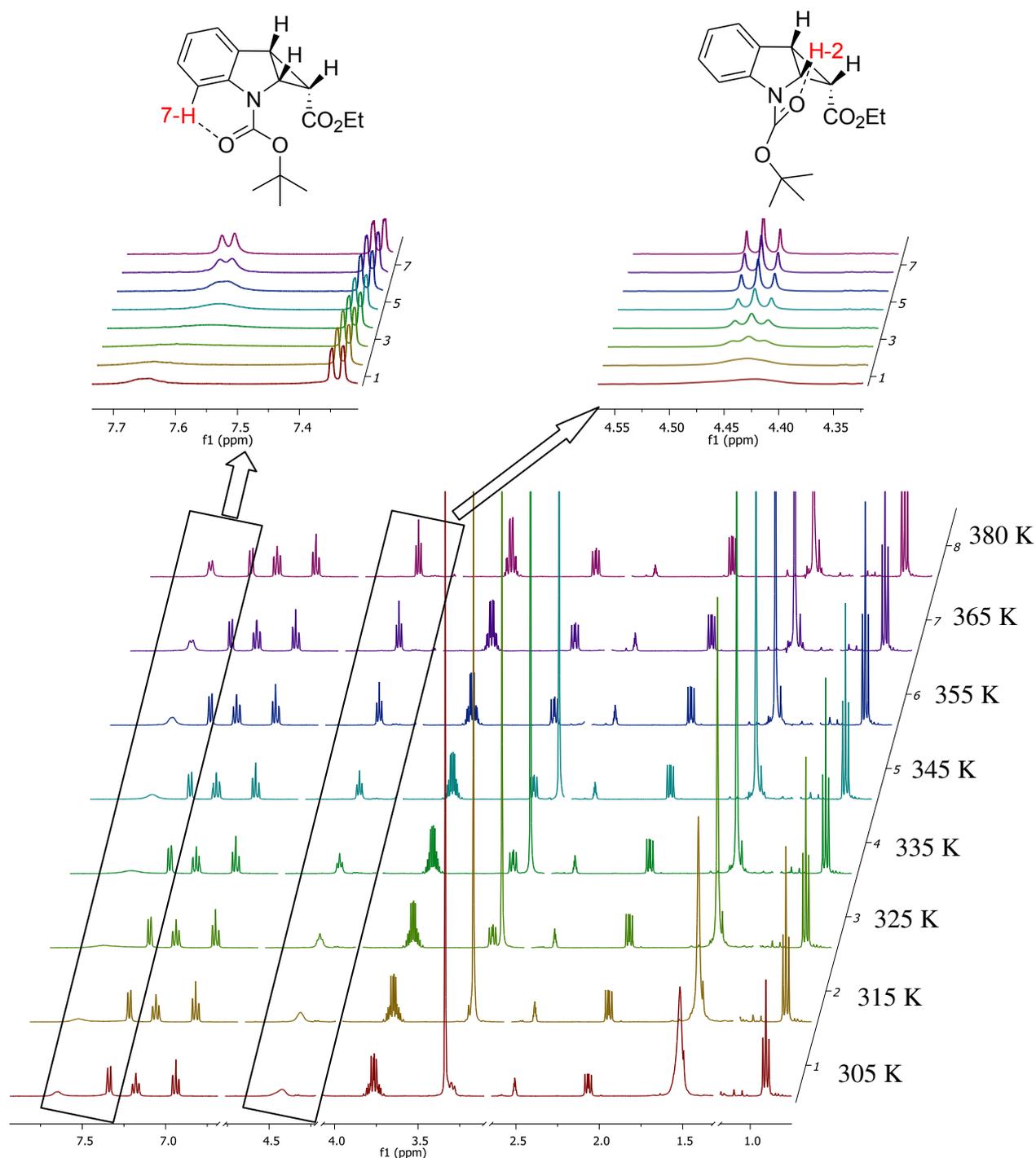
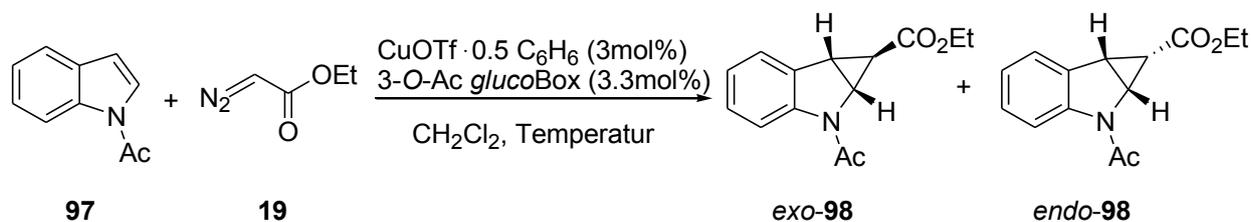


Abbildung 23: <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von *endo*-96 in DMSO-d<sub>6</sub> bei unterschiedlichen Temperaturen.

### 3.3.3 Asymmetrische Cyclopropanierung von *N*-Acetylundol mit Ethyldiazoacetat

Die asymmetrische Cyclopropanierung von *N*-Acetylundol **97** mit Ethyldiazoacetat **19** wurde unter der Verwendung von 3-*O*-Ac *gluco*Box **41a** bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt. Wie auch bei den vorangegangenen Cyclopropanierungen wurde das *exo*-Produkt als Hauptkomponente erhalten. Bei dieser Reaktion konnten die Nebenprodukte Diethylfumarat und Diethylmaleat entfernt und somit die *exo/endo*-Verhältnisse bestimmt werden. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte über chirale Gaschromatographie. Bei einer Reaktionstemperatur von 30 °C wurden eine gute Gesamtausbeute von 94 % und ein *exo/endo*-Verhältnis von 72:28 erzielt. Dabei wurde eine moderate Stereoselektivität von 37 %ee für die *exo*-Verbindung beobachtet (Eintrag 1). Die Temperaturstudie zeigte, dass sich das *exo/endo*-Verhältnis mit abnehmender Reaktionstemperatur zugunsten des *exo*-Produktes veränderte, bis bei -5 °C kein *endo*-Produkt isoliert wurde. Ebenfalls führte die abnehmende Reaktionstemperatur zu einer Steigerung der Enantioselektivität, so dass bei -5 °C ein Enantiomerenüberschuss von 61 %ee für die *exo*-Verbindung erhalten wurde (Eintrag 5). Bei einer Reaktionstemperatur von -10 °C wurde eine gute Ausbeute von 76 % für *exo*-**98** erhalten, jedoch führte diese Temperatur zu einer Abnahme der Stereoselektivität auf 45 %ee (Eintrag 6).

Tabelle 11: Cyclopropanierung von *N*-Acetylidol (97) bei unterschiedlichen Temperaturen.

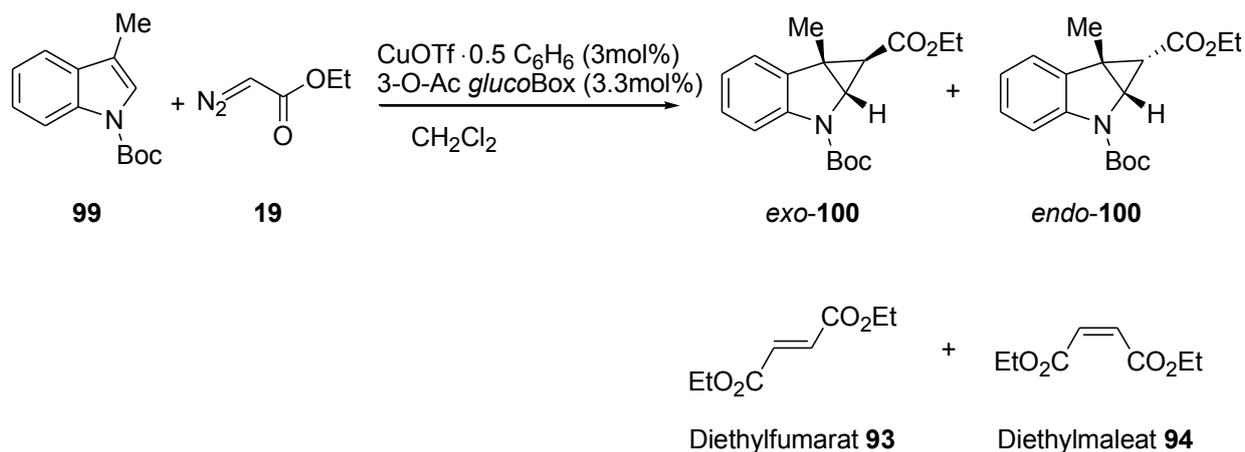
	Temperatur [°C]	Ausb. ( <i>exo</i> ) [%] <sup>[a]</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>[b]</sup>	ee ( <i>exo</i> ) [%] <sup>[c]</sup>
1	30	94	72:28	37
2	20	71	82:18	34
3	10	75	87:13	53
4	0	76	92:0	51
5	-5	71	100:0	61
6	-10	76	100:0	45

[a] Ausbeute von *exo*- und *endo*-98 nach Flash-Chromatographie; [b] Bestimmung nach Trennung der Diastereomere; [c] Bestimmt durch chirale Gaschromatographie.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Abnahme der Reaktionstemperatur die Stereoselektivität der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von *N*-Boc- und *N*-Ac-Indolen (95, 97) steigert. Die optimale Reaktionstemperatur liegt im Bereich von 0 °C bis -5 °C.

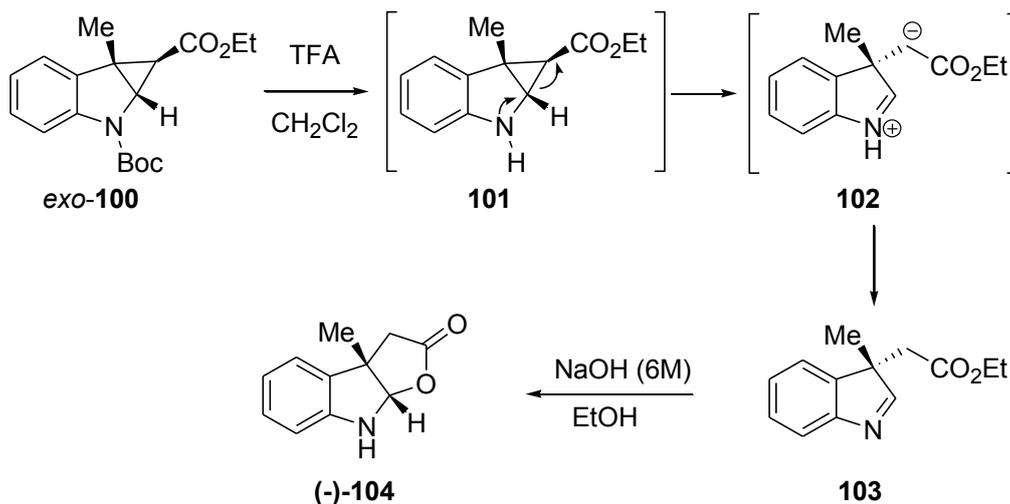
### 3.3.4 Asymmetrische Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-3-methylindol mit Ethyldiazoacetat

Die ersten enantioselektiven Untersuchungen der Cyclopropanierung von Indolen zeigten, dass mit 3-*O*-Ac glucoBox 41a vielversprechende Enantiomerenüberschüsse erzielt werden können. Daher wurden nun Cyclopropanierungen von 3-substituierten Indolen untersucht. Diese Reaktion ist interessant, da ein quartäres Stereozentrum aufgebaut wird. Die Konstruktion derartiger Stereozentren stellt nach wie vor eine große Herausforderung in der organischen Chemie dar.<sup>59</sup> Als Ausgangsverbindung wurde das *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-3-methylindol 99 eingesetzt (Schema 19).



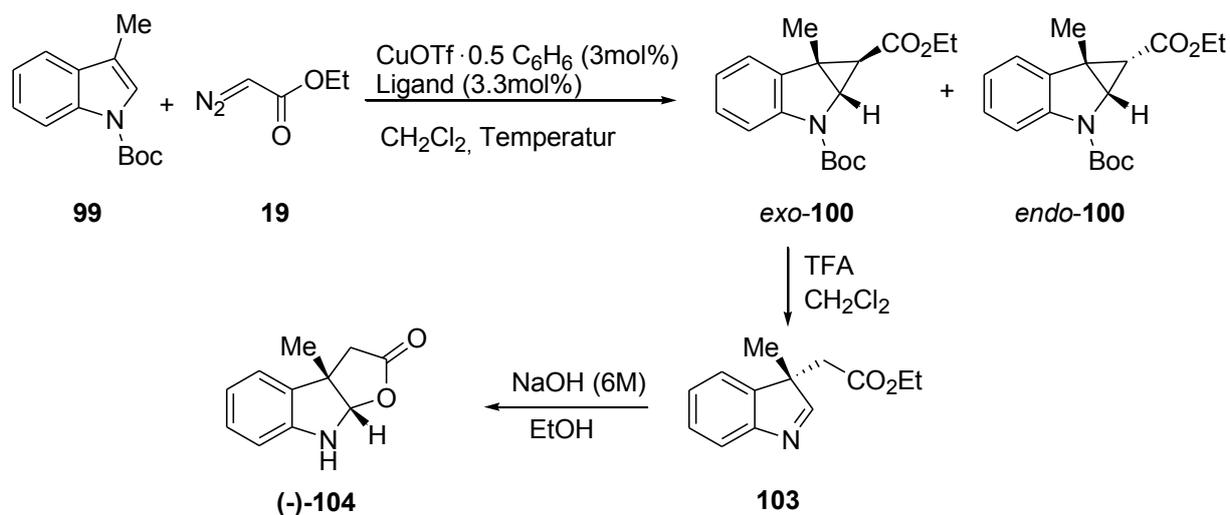
**Schema 19: Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-3-methylindol.**

Die Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-3-methylindol **99** unter Verwendung von 3-*O*-Ac glucoBox **41a** führte zu den gewünschten *exo*- und *endo*-Produkten. Die genaue Ausbeute und das *exo/endo*-Verhältnis konnten nicht bestimmt werden, da die Produkte *exo*- und *endo*-**100** als nicht trennbares Gemisch mit Diethylfumarat und Diethylmaleat isoliert wurden. Der Enantiomerenüberschuss von *exo*-**100** konnte aufgrund des Nebenproduktes **93** nicht direkt ermittelt werden, daher wurde das Produktgemisch (*exo*-**100** und **93**) der Reaktionssequenz zur Darstellung des gewünschten Halbaminalester **104** unterworfen. Zunächst wurde die Boc-Gruppe vom Hauptprodukt *exo*-**100** mit TFA entfernt, wobei sich ein instabiles Donor-Akzeptor-substituiertes Cyclopropan **101** bildete,<sup>63</sup> das unter Ringöffnung Imin **103** lieferte. Durch Verseifung des Ethylesters wurde nach einer spontanen Cyclisierung Halbaminalester **104** erhalten (Abbildung 24), der von WENKERT auf ähnlichem Weg racemisch dargestellt wurde.<sup>50,64</sup> Für **104** konnte der Enantiomerenüberschuss mittels chiraler Gaschromatographie bestimmt werden.



**Abbildung 24:** Boc-Entschützung von *exo*-100 und anschließende Verseifung und Cyclisierung zum Halbaminalester 104.

Nach den erfolgreichen Untersuchungen der asymmetrischen Cyclopropanierung mit 3-*O*-Ac *gluco*Box **41a** wurde die Reaktion mit dem 3-*O*-Formyl *gluco*Box **41g** und dem Evans-Box-Liganden **11b** durchgeführt (Tabelle 12). Die genauen *exolendo*-Verhältnisse konnten nicht ermittelt werden, da die Produkte trotz säulenchromatographischer Aufreinigung mit den Nebenprodukten Diethylmaleat und Diethylfumarat verunreinigt waren. Die Cyclopropanierungsreaktion lieferte mit allen drei Liganden gute Ergebnisse, wobei die anschließende Boc-Entschützung in moderaten Ausbeuten erfolgte. Die Umsetzung zum Halbaminalester **104** wurde in allen Fällen in sehr guten Ausbeuten erzielt. Bei Raumtemperatur konnten durch die Anwendung mit den im Arbeitskreis BOYSEN entwickelten Liganden **41a** und **41g** gute Enantiomerenüberschüsse erzielt werden; **41a** lieferte 87 %ee und **41g** 82 %ee für (-)-*exo*-100. Im direkten Vergleich wurde mit dem kommerziell erhältlichen Evans-Box **11b** 82 %ee für das entgegengesetzte Enantiomer erhalten. Die asymmetrischen Reaktionen wurden bei der optimalen Reaktionstemperatur von 0 °C wiederholt, wobei 3-*O*-Ac *gluco*Box **41a** mit 96 %ee für das (-)-*exo*-100 lieferte. Mit dem Evans-Box-Liganden **11b** wurden 97 %ee erhalten, wobei das (+)-Enantiomer gebildet wurde.

Tabelle 12: Testreaktion von **99** mit 3-*O*-Ac *gluco*Box **41a**, 3-*O*-Formyl *gluco*Box **41g** und Evans-Box **11b**.

	Liganden	Temp. [°C]	Ausb. <b>103</b> [%] <sup>[a]</sup>	Ausb. <b>104</b> [%] <sup>[b]</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>[c]</sup>	ee ( <i>exo</i> ) [%] <sup>[d]</sup>
1	3- <i>O</i> -Ac <i>gluco</i> Box <b>41a</b> <sup>[e]</sup>	20	17	63	n.d.	87 (-)
2	3- <i>O</i> -Ac <i>gluco</i> Box <b>41a</b> <sup>[e]</sup>	0	61	86	n.d.	96 (-)
5	3- <i>O</i> -Formyl <i>gluco</i> Box <b>41g</b>	20	14	78	n.d.	82 (-)
6	3- <i>O</i> -Formyl <i>gluco</i> Box <b>41g</b>	0	19	99	n.d.	94 (-)
3	Evans-Box <b>11b</b>	20	24	94	n.d.	82 (+)
4	Evans-Box <b>11b</b>	0	78	58	n.d.	97 (+)

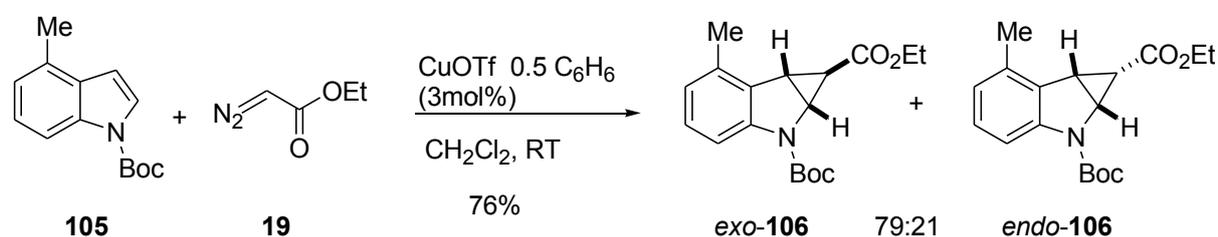
[a] Ausbeute von **103** nach zwei Stufen von **99**; [b] Ausbeute von **104** nach Flash-Chromatographie; [c] n.d.: nicht detektierbar, da Produkte Diethylfumarat und Diethylmaleat beinhalten; [d] Bestimmt durch chirale Gaschromatographie; [e] Durchgeführt von T. Schubach.

Unter dem Einsatz von 3-*O*-Ac *gluco*Box **41a** konnte das (-)-*exo*-**100** mit einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von bis zu 96 %ee erhalten werden. Ferner wurde der Zugang zum entgegengesetzten Enantiomer unter Verwendung des Evans-Box Liganden **11b** mit einem ee von 97 % dargestellt. Durch diese Untersuchungen wurde gezeigt, dass bei einer asymmetrischen Cyclopropanierung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-methylindol **99** das Hauptprodukt *exo*-**100** mit einem quartären Stereozentrum erhalten werden kann. Dieses Produkt kann als interessantes Startmaterial für die Synthese von Indolalkaloiden genutzt werden.

### 3.4 Racemische Cyclopropanierung von verschiedenen Indolen

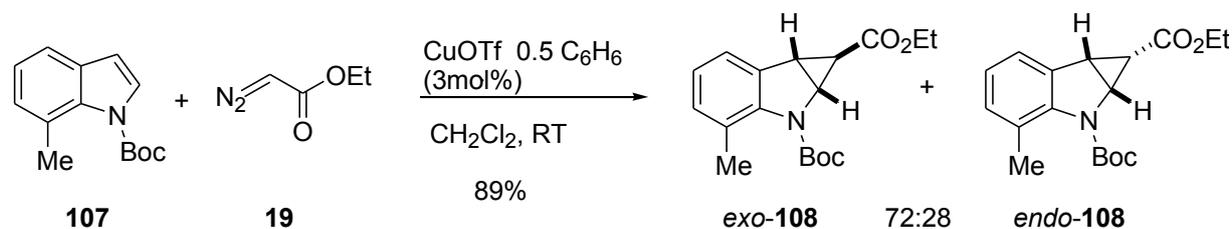
#### 3.4.1 Cyclopropanierung von 4-Methyl- (105) und 7-Methylindol (107)

Als nächster Schritt wurde die Analyse des Substratspektrums vorgesehen, um die Auswirkungen sterischer Effekte auf die Cyclopropanierung zu untersuchen. Hierzu wurden racemische Testreaktionen mit den Indolderivaten **105** und **107** durchgeführt, die einen Methyl-Substituenten in Position 4 bzw. 7 aufweisen. Diese Indolderivate sind von Interesse, da mit den Ergebnissen ein möglicher Übergangszustand ermittelt werden kann. Die Cyclopropanierung von **105** lieferte eine Gesamtausbeute von 76 % mit einem *exolendo*-Verhältnis von 79:21 (Schema 20).



Schema 20: Racemische Cyclopropanierung von **105**.

Das 7-Methyl-Derivat **107** führte zu einer Ausbeute von 89 % und einer *exolendo*-Selektivität von 72:28 (Schema 21). Im Vergleich zu den substituierten Indolen wurden bei der racemischen Cyclopropanierung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)indol **95** eine Ausbeute von 76 % und ein *exolendo*-Verhältnis von 71:29 erzielt.



Schema 21: Racemische Cyclopropanierung von **107**.

Das Produkt *exo*-**108** wurde in Form farbloser Kristalle erhalten. Mit diesen Kristallen konnte eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt werden. Anhand dieser Analyse wurde die Struktur der *exo*-Verbindung bestimmt und die *exo*-Verbindung als Hauptdiastereomer bestätigt (Abbildung 25).

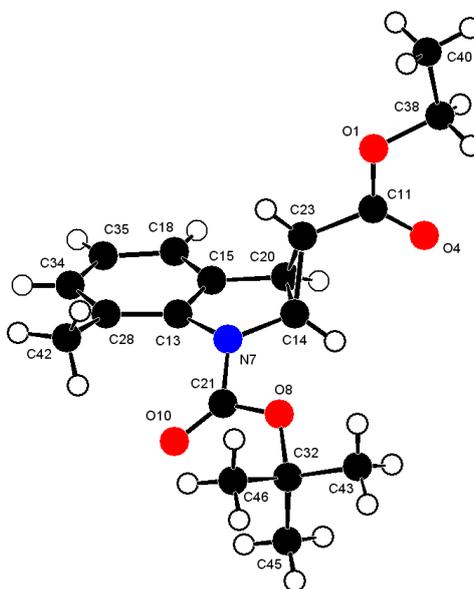
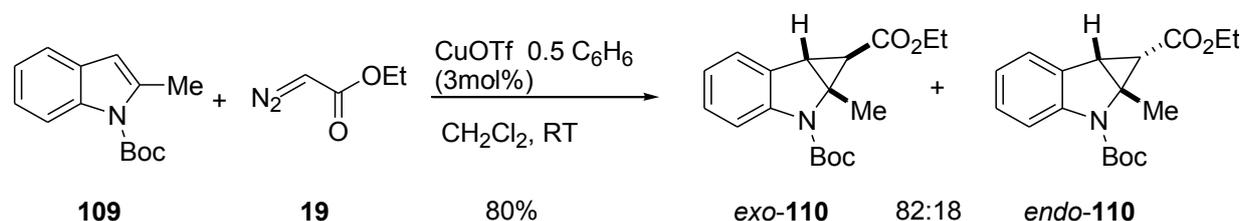


Abbildung 25: Kristallstruktur von *exo*-**108**.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die racemischen Testreaktionen von **105** und **107** nahezu vergleichbare Ergebnisse wie das unsubstituierte Indol **95** liefern. So konnte keine gezielte Aussage über den Übergangszustand getroffen werden.

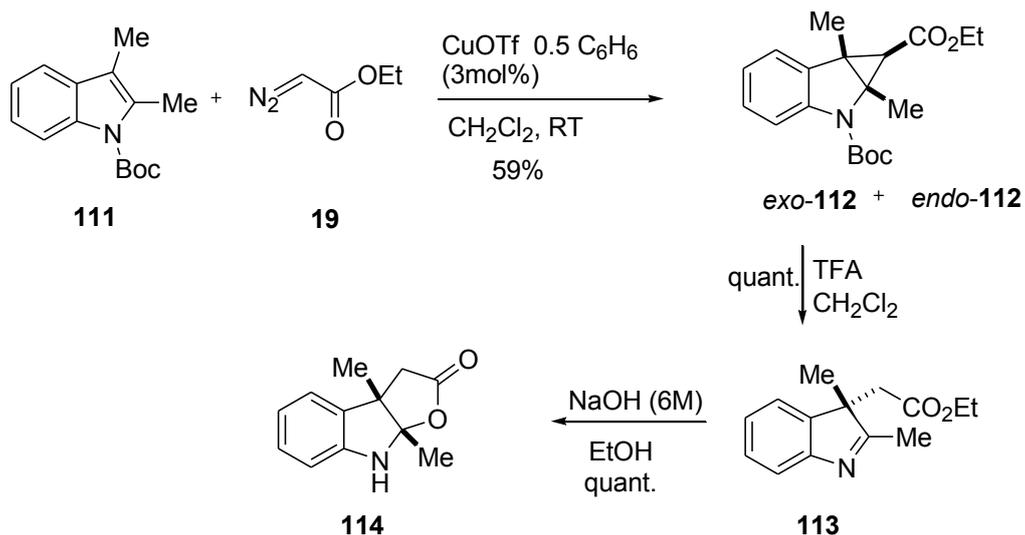
### 3.4.2 Cyclopropanierung weiterer Indolderivate

Ausgehend vom 3-Methyl-substituierten Indol **99** wurde der Aufbau eines quartären Stereozentrums gezeigt. Aufbauend auf dieses Ergebnis wurde die Untersuchung weiterer Indolderivate vorgenommen, bei denen Produkte mit quartären Stereozentren erhalten werden können. Hierzu wurden racemische Testreaktionen mit ausgewählten 2- und/oder 3-substituierten Indolen durchgeführt. Die Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-2-methylindol **109** lieferte eine sehr gute Gesamtausbeute von 80 % und einen *exo/endo*-Verhältnis von 82:18. Durch diese Reaktion wurde an Position 2 ein quartäres Zentrum aufgebaut (Schema 22).



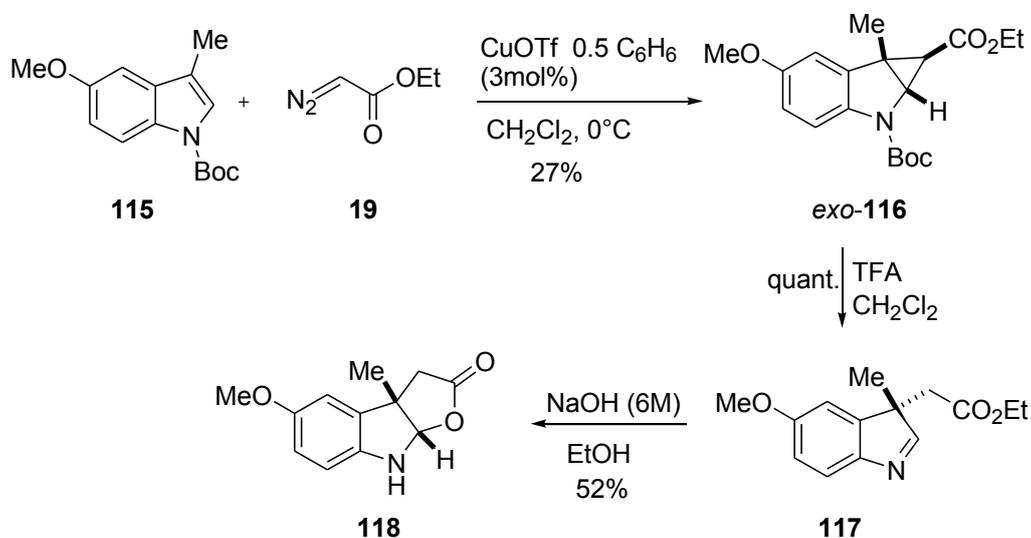
Schema 22: Racemische Cyclopropanierung von **109**.

Die Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-2,3-dimethylindol **111** als Substrat mit einer 4-fach substituierten Doppelbindung lieferte ein Produkt mit zwei quartären Stereozentren mit einer Gesamtausbeute von 59 % und geringer *exo/endo*-Selektivität von 57:43. Die Bestimmung der relativen Konfiguration der beiden Diastereomeren erfolgte mittels <sup>1</sup>H-NMR-Daten, da beim *endo*-Diastereomer Abschirmungsphänomene zwischen der Estergruppe und dem Aromatenring des Indols vorhanden sind, die charakteristische chemische Verschiebungen verursachen. Vom *exo*-Produkt *exo*-**112** wurde die Boc-Gruppe mit Trifluoressigsäure in quantitativer Ausbeute entschützt. Im Anschluss wurde das Imin **113** unter alkalischen Bedingungen zum Halbaminalester **114** quantitativ umgesetzt (Schema 23).



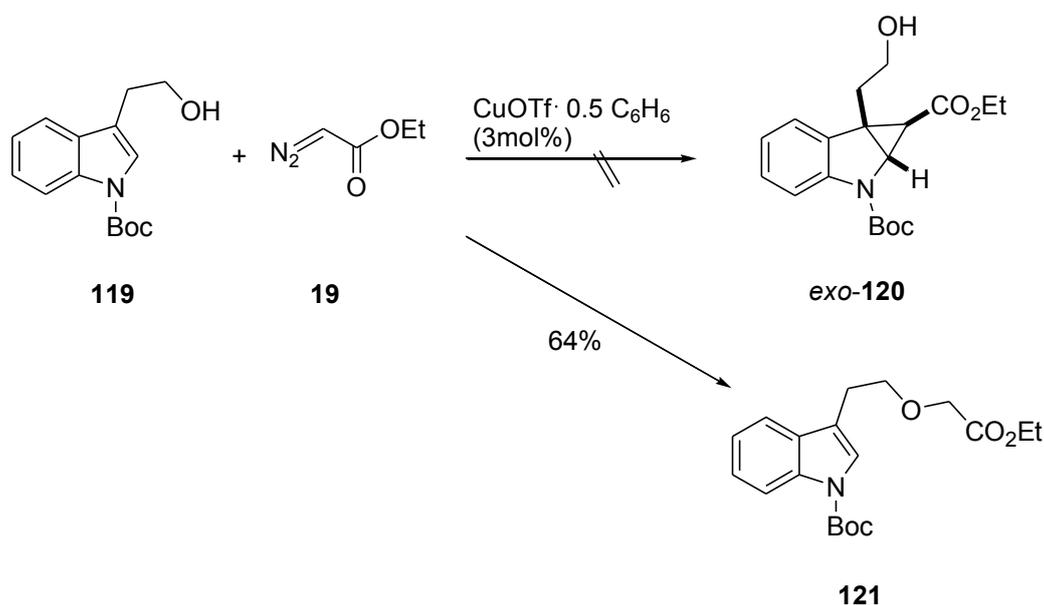
**Schema 23: Racemische Cyclopropanierung von 111 und anschließende Verseifung und Cyclisierung zum Halbaminalester 114.**

Die racemische Cyclopropanierung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-methoxy-3-methylindol **115** wurde bei 0 °C durchgeführt und lieferte ausschließlich das *exo*-**116** mit einer Ausbeute von 27 %. Das *exo*-**116** konnte in quantitativer Ausbeute zum Imin **117** umgesetzt werden. Bei der anschließenden Umsetzung zu Verbindung **118** wurde eine Ausbeute von 52 % erhalten (Schema 24).



**Schema 24: Racemische Cyclopropanierung von 115 und anschließende Verseifung und Cyclisierung zum Halbaminalester 118.**

Die Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-3-(2-hydroxyethyl)indol **119** führte nicht zum Cyclopropanierungsprodukt **120**, sondern zu Verbindung **121**, die durch die OH-Insertion gebildet wurde (Schema 25). Die bevorzugte Insertion von Kupfer-Carbonylkomplexen in OH-Bindungen in Gegenwart von Doppelbindungen wurde zuvor auch von NOELS berichtet.<sup>65</sup>



Schema 25: Bevorzugte OH-Insertion von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-3-(2-hydroxyethyl)indol **119**.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Cyclopropanierungsreaktion von 2- bzw. 3-substituierten Indolen eine elegante Variante darstellt, um quartäre Stereozentren aufzubauen. Mit dem Einsatz von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-2,3-dimethylindol **111** konnte gezeigt werden, dass sogar die tetrasubstituierte Doppelbindung dieses Derivates umgesetzt werden kann.

### 3.5 Darstellung von (-)- und (+)-Desoxyeserolin

Die neu entwickelte enantioselektive Kupfer(I)-katalysierte Cyclopropanierung von Indolen wurde nun als Schlüsselschritt in der Synthese eines kleinen Indolalkaloids genutzt. Als Zielverbindung wurde (-)-Desoxyeserolin ((-)-**62**) ausgewählt (Abbildung 26), welches in den Samen der Kalabarrbohne vorkommt.<sup>60</sup> Für die Darstellung des (-)-Desoxyeserolins sind einige Beispiele in der Literatur bekannt, wie die enantioselektive Synthese von OVERMAN über eine Heck-Reaktion,<sup>60c</sup> oder die Durchführung von RAJANBABU über eine Ni-katalysierte Hydrovinylierung.<sup>60d</sup>

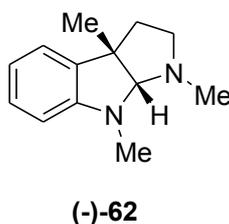
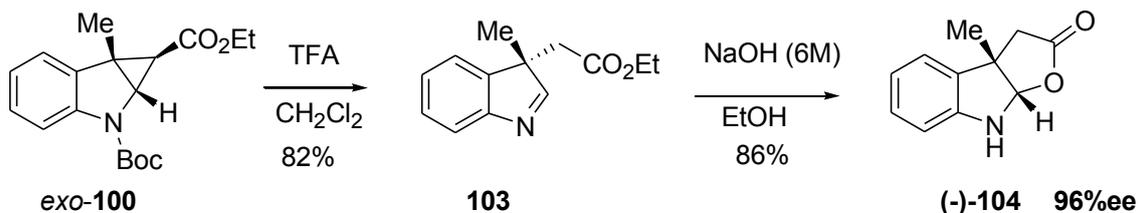


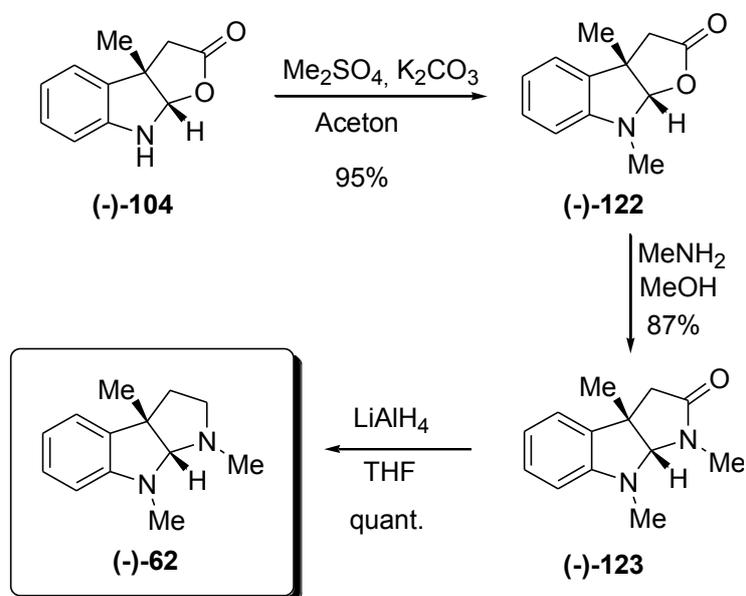
Abbildung 26: Struktur des (-)-Desoxyeserolins ((-)-**62**).

Die Synthese des (-)-Desoxyeserolins startete mit der Kupfer(I)-katalysierten Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-3-methylindol **99** mit Ethyldiazoacetat **19** in Gegenwart von CuOTf und 3-*O*-Ac *gluco*Box **41a** (Schema 19). Die entstehenden Diastereomere (*exo*- und *endo*-**100**) konnten säulenchromatographisch getrennt werden, wobei es nicht gelang, das Hauptdiastereomer *exo*-**100** vom Diethylfumarat **93** zu befreien. Die Synthese wurde mit diesem Gemisch fortgesetzt. Im nächsten Schritt erfolgte die Boc-Entschützung von *exo*-**100** mit Trifluoressigsäure,<sup>63</sup> wobei unter Ringöffnung das Imin **103** in 82 % Ausbeute erhalten wurde. Die anschließende Verseifung des Ethylesters führte nach einer spontanen Cyclisierung zum gewünschten Halbaminalester (-)-**104** in einer guten Ausbeute von 86 % (Schema 26). Für diese Verbindung wurde per chiraler Gaschromatographie ein Enantiomerenüberschuss von 96 %ee bestimmt.



**Schema 26:** Boc-Entschützung von *exo*-100 und anschließende Verseifung und Cyclisierung zum Halbaminalester (-)-104.

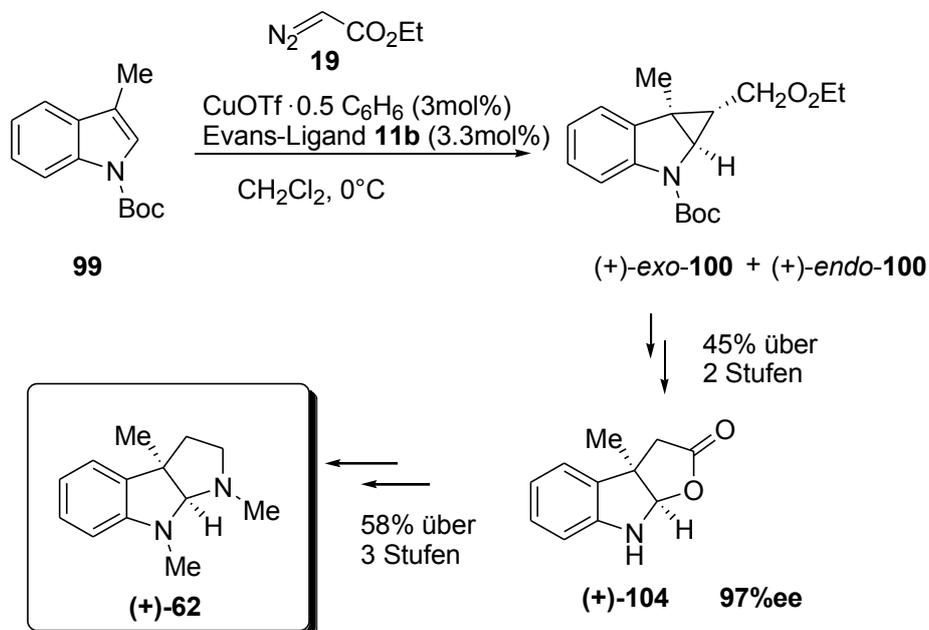
Ausgehend vom Halbaminalester (-)-104 wurde das Indolalkaloid ((-)-62) über eine dreistufige Reaktionssequenz dargestellt (Schema 27). Zunächst wurde Halbaminalester (-)-104 *N*-methyliert, wobei verschiedene Methylierungsmethoden erprobt wurden. Die Reaktion mit NaH und MeI<sup>66</sup> führte entweder zur Zersetzung oder zu einem geringen Umsatz von 24 %. Die Verwendung von AgO als Base und die anschließende Methylierung mit MeI<sup>67</sup> lieferte ebenfalls nur eine moderate Ausbeute von 38 %. Die Methylierung mit Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton<sup>68</sup> lieferte schließlich eine sehr gute Ausbeute von 95 %. Anschließend wurde Verbindung (-)-122 mit Methylamin in das Lactam (-)-123 überführt.<sup>69</sup> Im letzten Schritt erfolgte die Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> in THF zum Indolalkaloid (-)-Desoxyeserolin (-)-62 in quantitativer Ausbeute.<sup>66</sup>



**Schema 27:** Synthese von (-)-Desoxyeserolin ((-)-62) aus Halbaminalester (-)-104.

Somit konnte das Indolalkaloid (-)-Desoxyeserolin ((-)-**62**) in sechs Stufen ausgehend vom *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-3-methylindol **99** mit einer Gesamtausbeute von 43 % synthetisiert werden. Der spezifische Drehwert für (-)-**62** wurde in der Literatur mit  $[\alpha]_D^{20}$ :  $\approx -74$  angegeben. Wir bestimmten jedoch  $[\alpha]_D^{20} = -51.2$  für (-)-**62**. Wegen dieser Abweichung wurde der Enantiomerenüberschuss von (-)-Desoxyeserolin mit Hilfe der Dirhodium-Methode<sup>70</sup> NMR-spektroskopisch bestimmt. Nach dieser Bestimmung wurde (-)-Desoxyeserolin ((-)-**62**) mit einem Enantiomerenüberschuss von 92 %ee erhalten.

Analog zu dieser Naturstoffsynthese wurde unter Verwendung des Evans-Liganden **11b** das (+)-Desoxyeserolin ((+)-**62**) in einer Gesamtausbeute von 26 % erzielt.

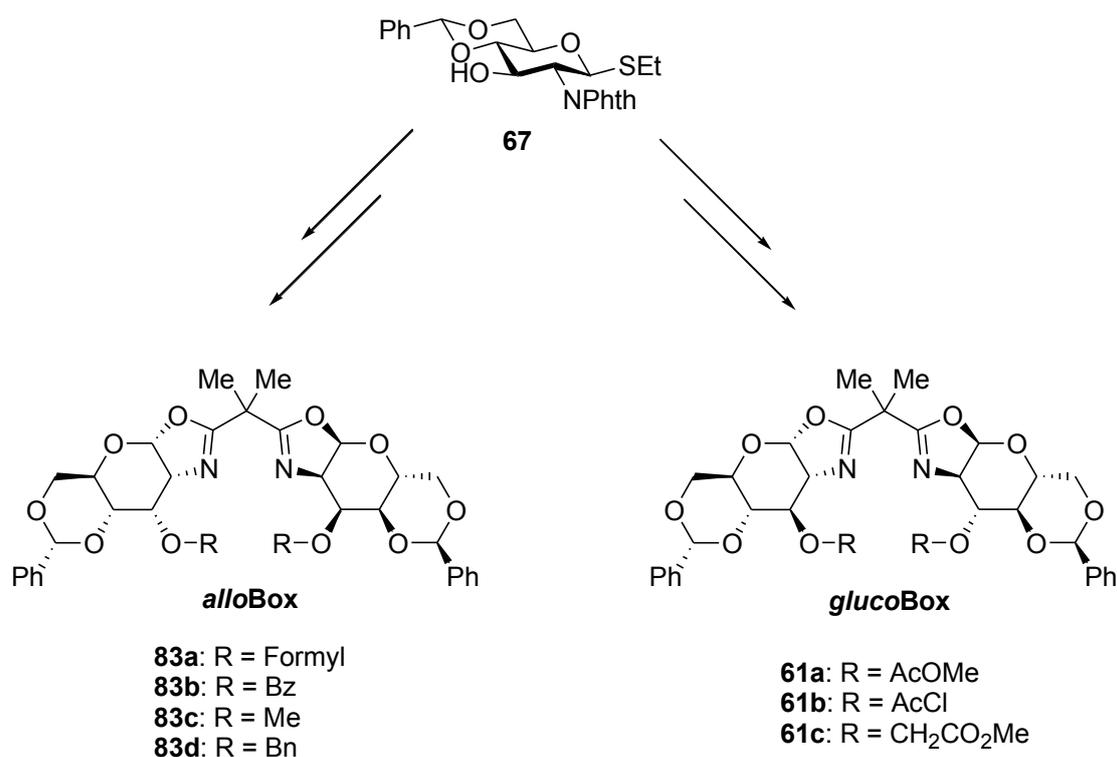


Schema 28: Synthese von (+)-Desoxyeserolin ((+)-**62**) ausgehend von **99**.

Abschließend kann gesagt werden, dass die neu entwickelte asymmetrische Cyclopropanierung von 3-substituierten Indolen als Schlüsselschritt in der Synthese des Indolalkaloids (-)-Desoxyeserolin erfolgreich eingesetzt werden kann. Die Verwendung des konventionellen Box-Liganden **11b** ermöglicht die Synthese des (+)-Enantiomers von Desoxyeserolin.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Dissertation wurden zunächst erfolgreich neue *allo*- und *gluco*-konfigurierte Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von D-Glucosamin in guten Ausbeuten dargestellt, wobei Verbindung **67** als Schlüsselintermediat diente (Schema 29). Diese neuen Liganden wurden in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Styrol **18** mit Ethyldiazoacetat **19** eingesetzt, um ihre Fähigkeit zur Stereoinduktion zu überprüfen.

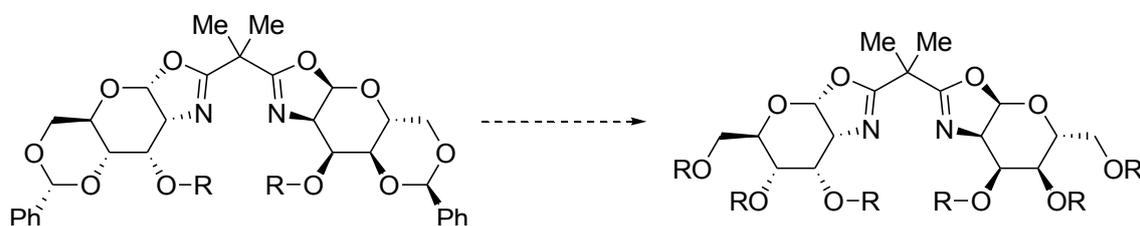


Schema 29: Synthese neuer *allo*- und *gluco*Box-Liganden.

In der Benchmarkreaktion lieferten die *allo*-konfigurierten Box-Liganden gute Gesamtausbeuten, jedoch nur moderate Enantiomerenüberschüsse (Tabelle 5). MINUTH konnte in vorhergehenden Arbeiten zeigen, dass unter Einsatz der *gluco*-konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden gute bis sehr gute Enantiomerenüberschüsse erhalten werden können.<sup>43</sup> Der direkte Vergleich der Ergebnisse von *allo*- und *gluco*Box-Liganden mit gleichen Substituenten an der 3 Position zeigt, dass die C3-Konfiguration einen starken

Einfluss auf die Stereoselektivität ausübt. Da nur mit den *glucoBox*-Liganden gute Stereoselektivitäten erzielt wurden, scheint eine 2,3-*trans*-Beziehung zwischen den 3-*O*-Substituenten und der Oxazolineinheit eine Voraussetzung für hohe Enantiomerenüberschüsse zu sein. Abschließend bleibt jedoch die Ursache für den Einfluss der C3-Position und die genaue Konformation zu klären. Mittels Molecular Modelling besteht die Möglichkeit eine genaue Untersuchung der Konformation der *allo*- bzw. der *glucoBox*-Liganden im Komplex durchzuführen.

Des Weiteren sollte untersucht werden, ob die Fixierung der Sesselkonformation durch das 4,6-*O*-Benzylidenacetal bei den *allo*-konfigurierten Box-Liganden einen Einfluss auf die Stereoselektivität besitzt (Schema 30).



**Schema 30:** Entschützung der 4,6-*O*-Benzylidenacetal-Schutzgruppe.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Synthese ausgewählter 3-*O*-modifizierter *glucoBox*-Liganden **61a-c** (Abbildung 27) und die Untersuchung ihrer Fähigkeit zur Stereoinduktion. Im Vergleich zu 3-*O*-Ac *glucoBox* **41a** besitzen die neuen Liganden **61a-c** größere Substituenten, die sich untereinander im sterischen Anspruch ähneln, aber in ihrer elektronenziehenden Eigenschaften deutlich unterscheiden. Die Ergebnisse von **61a,b** wurden mit dem von 3-*O*-Ac *glucoBox* **41a** verglichen, um zu überprüfen, ob sich die elektronenziehenden Effekte der 3-*O*-Acylgruppen günstig auf die Stereoselektivität auswirken. Die mit **61a,b** erhaltenen Stereoselektivitäten liegen in einer vergleichbaren Größenordnung mit dem für **41a** erhaltenen Wert. Mit dieser Untersuchung wurde die Annahme bestätigt, dass sich elektronenziehende Effekte von 3-*O*-Acyl-Gruppen positiv auf die Enantioselektivität implizieren.

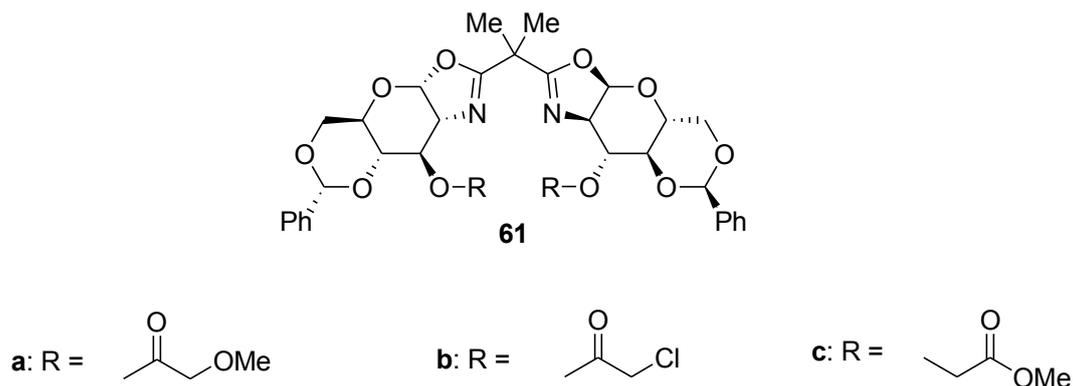
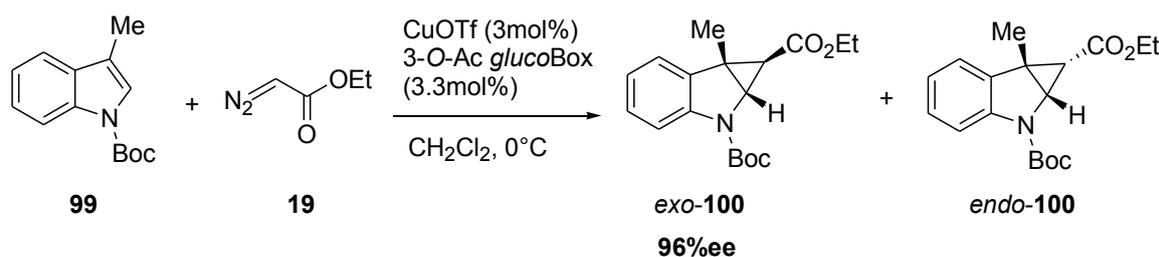


Abbildung 27: Ausgewählte 3-*O*-modifizierte *glucoBox*-Liganden **61a-c**.

Zudem wurde mit den *gluco*Liganden **61a** und **61c** überprüft, ob die Acyleinheit direkt am Pyranosidgerüst gebunden vorliegen muss, um hohe Stereoselektivitäten zu erzielen oder ob die Anwesenheit einer Acylgruppe in der Seitenkette eines 3-*O*-Restes ausreichend ist. Durch den Einsatz vom 3-*O*-AcOMe *glucoBox* **61a** wurden 86 %ee für *trans*-**90** erhalten. Mit dem 3-*O*-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me *glucoBox* **61c**, bei der sich die Acylgruppe in der Seitenkette befindet, wurden mit 51 %ee für das *trans*-**90** nur eine geringe Stereoselektivität erzielt. Dieser Vergleich zeigt, dass die Acyleinheit direkt am Pyranosidgerüst gebunden vorliegen muss, um eine hohe Stereoselektivität zu erhalten. Die Anwesenheit der Acylgruppe in der Seitenkette ist nicht ausreichend und führt zu deutlich schlechteren Ergebnissen.

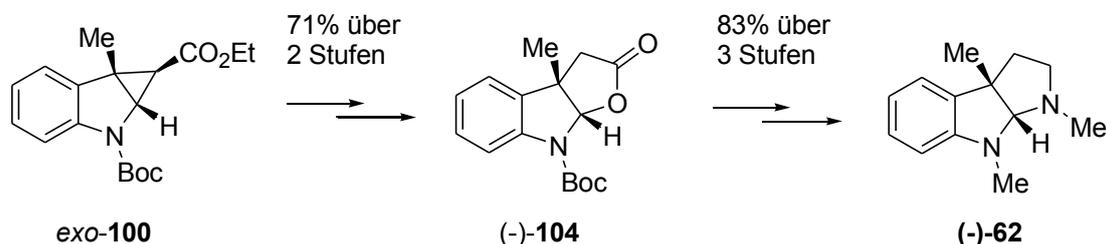
Ein weiterer Schwerpunkt dieser Dissertation beschäftigte sich mit der Entwicklung einer Methode zur enantioselektiven Cyclopropanierung von Indolen, wobei unsere Box-Liganden auf Basis von Kohlenhydraten eingesetzt wurden.<sup>62</sup> Bei der Ermittlung der optimierten Reaktionsbedingungen stellte sich  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als bestes Lösungsmittel dar. Die optimale Reaktionstemperatur wurde mit  $0\text{ }^\circ\text{C}$  ermittelt. Durch den Einsatz des 3-*O*-Ac *gluco*Box-Liganden **41a** wurden die besten Enantiomerenüberschüsse erhalten.



**Schema 31: Optimierte asymmetrische Cyclopropanierung von Indol **99**.**

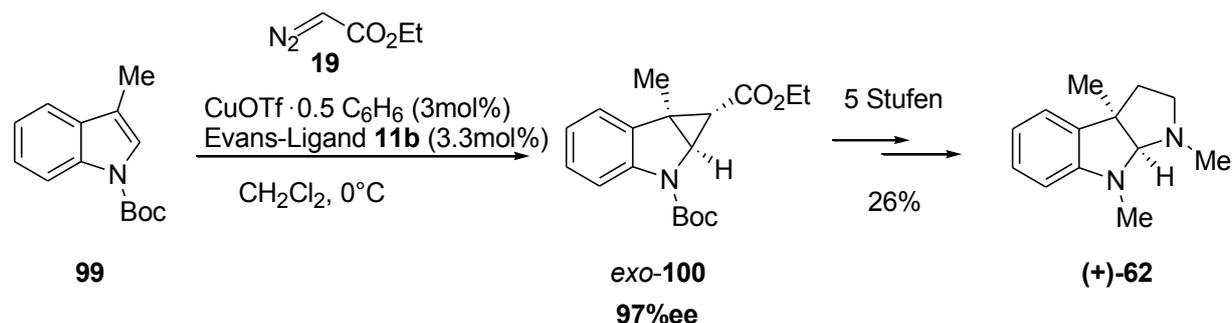
Der Einsatz vom 3-Methyl-substituierten Indol **99** zeigte die Möglichkeit für den selektiven Aufbau eines quartären Stereozentrums. Unter den optimalen Reaktionsbedingungen wurde das (-)-Enantiomer des Produktes *exo*-**100** mit einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von bis zu 96 %ee erhalten. Dieser wurde am Folgeprodukt (-)-**104** bestimmt, da bei der Reaktion Diethylfumarat als unerwünschtes Nebenprodukt gebildet wurde, welches sich nicht von *exo*-**100** abtrennen ließ. Im Vergleich lieferte der kommerziell erhältliche Evans-Box Ligand **11b** das entgegengesetzte (+)-Enantiomer des *exo*-**100** in 97 %ee.

Mit *exo*-**100** als Schlüsselintermediat wurde das Indolalkaloid (-)-Desoxyeserolin (-)-**62** erfolgreich in einer Gesamtausbeute von 43 % über sechs Stufen synthetisiert.



Schema 32: Synthese des Indolalkaloids (-)-Desoxyeserolin (-)-**62**.

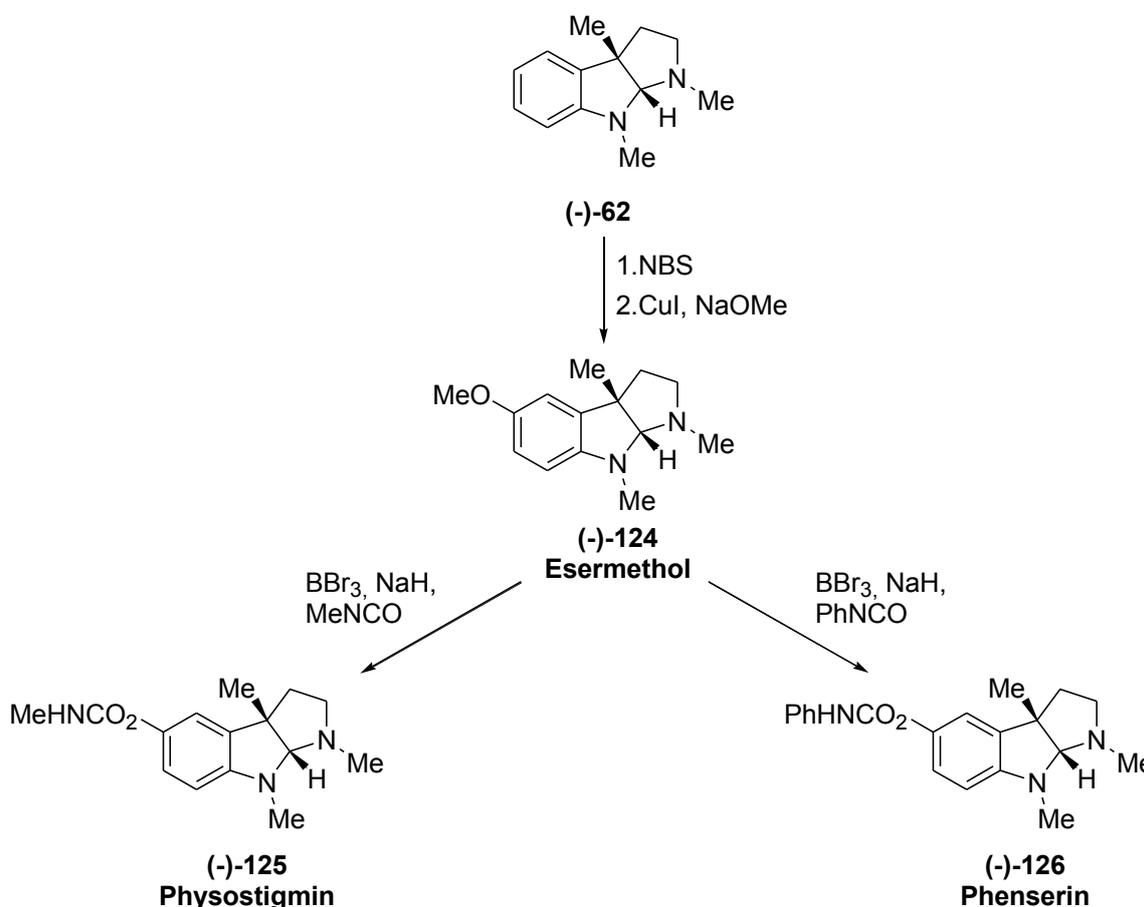
Zudem konnte auch die Synthese des (+)-Desoxyeserolins (+)-**62** durch die Verwendung des Evans-Liganden **11b** erfolgreich dargestellt werden (Schema 33). Hier wurde eine Gesamtausbeute von 26 % über sechs Stufen erhalten.



Schema 33: Synthese des Indolalkaloids (+)-Desoxyeserolin unter Einsatz von Evans-Liganden.

Auf diese Ergebnisse aufbauend können weitere Indolalkaloide synthetisiert werden (Schema 34). Ausgehend von (-)-Desoxyeserolin ((-)-**62**) kann in zwei einfachen Reaktionsschritten (-)-Esermethol ((-)-**124**) hergestellt werden, welches in den Samen der Kalarbarbohne vorkommt.<sup>71</sup> Zuerst wird Verbindung (-)-**62** an Position 5 durch die Behandlung mit *N*-Bromsuccinimid bromiert und nach Reaktion mit Natriummethanolat in Gegenwart von Kupferiodid wird (-)-Esermethol erhalten.<sup>72,73</sup> Im Anschluss kann die Syntheseroute durch einen weiteren Reaktionsschritt zum Indolalkaloid (-)-Physostigmin

((-)-**125**) oder zum (-)-Phenserin ((-)-**126**) fortgesetzt werden. Durch die O-Demethylierung mit  $\text{BBr}_3$  und Methylisocyanat wird (-)-Esermethol in (-)-Physostigmin überführt.<sup>72,74</sup> Bei der Behandlung von (-)-**124** mit  $\text{BBr}_3$  und Phenylisocyanat wird (-)-Phenserin erhalten.<sup>75,76</sup> Physostigmin ist ein Indolalkaloid aus der Kalabarbohne (*Physostigma venenosum*, *Fabaceae*)<sup>60b</sup> und wirkt als Acetylcholinesteraseinhibitor. Phenserin ist ein synthetisch dargestelltes Derivat von Physostigmin, das auch als Acetylcholinesteraseinhibitor wirkt. Phenserin besitzt zusätzlich die Eigenschaft die Bildung des  $\beta$ -Amyloid-Präkursorproteins zu hemmen.<sup>77</sup> **125** und **126** dienen als Leitstruktur für Präparate gegen frühe Stadien von Alzheimerschen Krankheiten.<sup>78</sup>

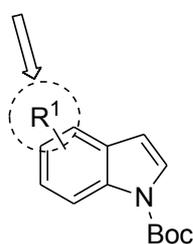


Schema 34: Synthese von (-)-Esermethol (-)-**124**, (-)-Physostigmin (-)-**125** und (-)-Phenserin (-)-**126**.

Eine weitere und elegantere Möglichkeit für die Synthese des (-)-Esermethols wäre die direkte asymmetrische Cyclopropanierung vom 5-Methoxyindol Derivat **115**. Die ersten racemischen Cyclopropanierungen von **115** und die anschließenden Folgereaktionen zum Halbaminalester **118** lieferten hervorragende Ausbeuten (Schema 24). Ausgehend von **118** kann (-)-Esermethol über eine dreistufige Sequenz (Schema 27) dargestellt werden.

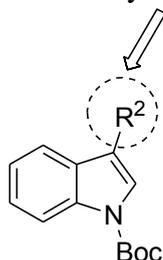
Da die Arbeiten zur enantioselektiven Cyclopropanierung von Indolen erst am Anfang stehen, ist ein enormes Potential zur Erweiterung der Untersuchungsmöglichkeiten vorhanden. Ferner kann das Substratspektrum mit substituierten Indolderivaten untersucht werden (Abbildung 28). Zudem sollte anhand dieser Reaktionen der Einfluss von elektronenziehenden (Br, Cl, F) und elektronenschiebenden Resten (OMe) auf die Stereoselektivität analysiert werden. Zusätzlich wäre es von Interesse mit sperrigen Resten in den Positionen 4 und 7 (Br, MeO) den Einfluss sterischer Effekte auf die Stereoselektivität zu untersuchen. Im weiteren Verlauf kann die Cyclopropanierung mit komplexeren 3-Alky lindolen bzw. 2,3-disubstituierten Indolen getestet werden, die als Ausgangsverbindungen für die Synthese verschiedener Indolalkaloide und Wirkstoffe genutzt werden können.

Substituenten am  
Aromaten



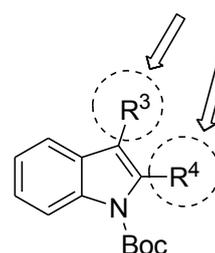
$R^1 = \text{Me, MeO, Br, Cl, F, I}$

Komplexere  
3-Alky lindole



$R^2 = \text{diverse Alkylreste}$

2,3-disubstituierte  
Indole



$R^3, R^4 = \text{diverse Alkylreste}$

**Abbildung 28: Untersuchung des Substratspektrums.**

Die Cyclopropanierung von Indolen erfolgte nur mit Etyldiazoacetat **19**. In Folgeuntersuchungen können auch verschiedene Diazoverbindungen eingesetzt und ihr Einfluss auf die asymmetrische Induktion analysiert werden. Es bietet sich an weitere

Methoden im Zugabeprozess mittels Spritzenpumpe zu entwickeln, um die Bildung der Nebenprodukte Dietylfumarat **93** und Diethylmaleat **94** zu unterdrücken. In einigen Fällen der *N*-Boc-geschützten Indolderivate konnten diese Nebenprodukte nicht von den Cyclopropanierungsprodukten abgetrennt werden, wodurch sich die Bestimmung der exakten Gesamtausbeuten und der *exo/endo*-Verhältnisse dieser Produkte erschwerte.

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Hinweise

Die **Reaktionen** mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Chemikalien wurden unter Anwendung der Schlenk-Technik in zuvor ausgeheizten Glasgefäßen unter Argonatmosphäre durchgeführt. Spritzen und Kanülen wurden bei 80 °C getrocknet und ebenfalls mit Argon gespült.

#### 5.1.1 Verwendete Chemikalien

**Dünnschichtchromatographien** wurden mit kieselgelbeschichteten DC-Fertigfolien des Typs Alugram<sup>®</sup> Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Hilfe von UV-Licht der Wellenlänge 254 nm, sowie durch Benetzen der Chromatographie-Karten mit Cer(IV)-sulfat/Molybdätophosphorsäure in 8%iger Schwefelsäure oder p-Anisaldehyd in Ethanol mit 20 vol.% Essigsäure und 1 vol.% Schwefelsäure mit anschließender Wärmebehandlung.

**Flash-Chromatographie** wurden mit Kieselgel der Firma Macherey-Nagel (Korngröße 0.04-0.063 mm) bei leichtem Überdruck durchgeführt. Die verwendeten Laufmittel sind in den jeweiligen Versuchsvorschriften angegeben.

**Trockene Lösungsmittel** wurden durch Destillation über geeigneten Trockenmitteln erhalten. Dabei wurde Dichlormethan über Calciumhydrid, THF über Natrium/Benzophenonketyl und Methanol über Magnesiumspänen getrocknet. Weitere trockene Lösungsmittel wurden direkt bei den Firmen Acros (Toluol, Diethylether, DMF, Pyridin und Acetonitril) und Fischer Scientific (Ethanol) bezogen. Größere Mengen an trockenem Lösungsmittel (Dichlormethan, Toluol, Diethylether, Acetonitril und THF) wurden aus einer Lösungsmittel-Trocknungsanlage der Firma M. Braun erhalten.

**Deuterierte Lösungsmittel** für die NMR-spektroskopischen Untersuchungen (Chloroform-d<sub>1</sub>, Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub>, Methanol-d<sub>4</sub>) wurden von der Firma Deutero GmbH bezogen.

### 5.1.2 Instrumentelle Analytik

**NMR-Spektren** wurden mit einem Avance 400-Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden bei einer Frequenz von 400 MHz und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren bei einer Frequenz von 100 MHz aufgenommen. Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe der zweidimensionalen NMR-Methoden  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY, HMBC und HSQC. Die chemische Verschiebungen  $\delta$  werden in ppm und die Kopplungskonstanten  $J$  in Hz angegeben. Als Lösungsmittel wurden Chloroform- $\text{d}_1$ , Dimethylsulfoxid- $\text{d}_6$  und Methanol- $\text{d}_4$  verwendet. Die NMR-Spektren wurden durch den Restprotonengehalt der deuterierten Lösungsmittel verursachten Signale kalibriert:

**Tabelle 13: Signale der Restprotonen der deuterierten Lösungsmittel.**

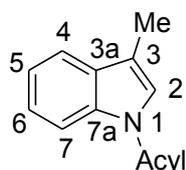
Lösungsmittel	$^1\text{H}$ -NMR	$^{13}\text{C}$ -NMR
$\text{CDCl}_3\text{-d}_1$	$\delta = 7.24$ ppm	$\delta = 77.0$ ppm
$\text{DMSO-d}_6$	$\delta = 2.50$ ppm	$\delta = 39.7$ ppm
$\text{MeOH-d}_4$	$\delta = 3.35$ ppm	$\delta = 49.3$ ppm

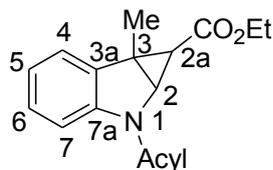
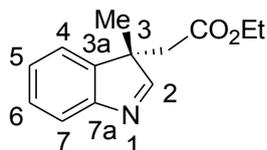
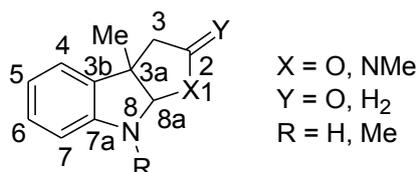
Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett; d = Dublett; t = Triplet; q = Quartett; m = Multipllett; dd = Dublett von Dubletts; ddd = Dublett von Dublett von Dubletts; dt = Dublett von Triplets; bs = breites Singulett.

**Nummerierung der Moleküle:** Für die Auswertung der  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren wurde folgende Nummerierung für die Bestimmung der Signale verwendet.

***N*-Acyl 3-methylindole (Acyl = Ac, Boc)**



**Ethyl-3-methyl-cyclopropano(*N*-acyl-2,3-dihydroindol)-2a-carboxylat (Acyl = Ac, Boc)****Ethyl (3-methyl-3*H*-indol-3-yl) acetat****3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a-methylfuro[2,3-*b*]-indol-2-on (X, Y = O, R = H)****3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethylfuro[2,3-*b*]-indol-2-on (X, Y = O, R = Me)****3,3a,8,8a-Tetrahydro-1,3a,8-trimethylpyrrolo[2,3-*b*]-indol-2-on (X = NMe, Y = O, R = Me)****Desoxyeseroline (X = NMe, Y = H<sub>2</sub>, Z = Me)**

**Massenspektren** wurden mit dem Micromass LCT der Firma Waters aufgenommen. Die Injektionen für das Elektronenspray-Verfahren (ESI) wurden im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695) durchgeführt.

**Spezifische Drehwerte**  $[\alpha]$  wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 589.3$  nm bestimmt. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur mit abs. Chloroform der Firma Merck in einer 1 mL Quarzglaszelle. Die Konzentrationen sind in g/100 mL angegeben.

**Chirale Gaschromatogramme** wurden mit dem Gerät HP 5890 II der Firma Hewlett-Packard aufgenommen. Hierbei wurde eine Säule mit chiraler stationärer Phase des c Typs

Hydrodex- $\beta$  PM capillary column (50 m, 0.25 nm, 723370, Macherey-Nagel) verwendet. Als Trägergas diente Wasserstoff und die Messung wurde mit einem Flammenionisationsdetektor durchgeführt.

**Chirale HPLC** wurde mit einem Gerät der Firma Beckmann (System Gold, 125 solvent modul, 166 Detector) gemessen. Die verwendeten chiralen Säulen und die jeweiligen Laufmittelgemische sind bei den Versuchsvorschriften angegeben.

**Enantiomerenüberschüsse** der Verbindungen wurden mittels Gaschromatographie oder HPLC an chiraler stationärer Phase bestimmt. Des Weiteren erfolgte die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen mittels der Dirhodium-Methode von DUDDECK *et al.*<sup>70</sup>. Für alle analytischen Methoden wurde eine racemische Probe für die zu untersuchende Verbindung synthetisiert und als Referenz verwendet. Die jeweils verwendete Methode ist für jedes Experiment angegeben.

### 5.1.3 Dirhodium-Methode zur Bestimmung der Enantioselektivität

Der chirale zweikernige Dirhodiumkomplex  $\text{Rh}_2^{(\text{II})}[\text{R-(+)-MTPA}]_4$  (Abbildung 29) wurde erstmals 1994 von DUDDECK<sup>79</sup> als ein neues chirales Solvatisierungsreagenz vorgestellt. Von DUDDECK *et al.*<sup>70</sup> wurde die Dirhodium-Methode als eine einfache Methode zur chiralen Erkennung von Ethern, Estern, Alkoholen oder Amiden durch NMR-Spektroskopie entwickelt. Seine Anwendung ist eine komplementäre Methode zu der von den Lanthanoid Shift-Reagenzien (LSR), die vorwiegend harte LEWIS-Basen koordinieren. Der Dirhodiumkomplex komplexiert zusätzlich auch die weichen Lewis-Basen wie z. B. Ether und Ester.

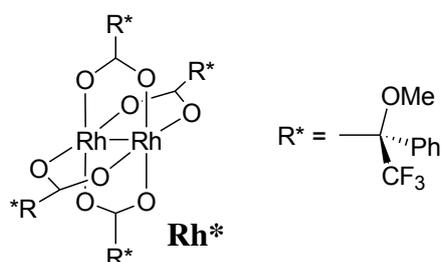


Abbildung 29: Strukturformel des Rhodium-Komplexes  $\text{Rh}_2^{(\text{II})}[\text{R-(+)-MTPA}]_4$ .

Im Vergleich zu den Messungen mit Lanthanoiden-Verschiebungsreagenzien sind für die Komplexierung bei der Dirhodium-Methode äquimolare Mengen des Dirhodium-Komplexes **Rh\*** und dem zu untersuchenden Substrat **S** (**Rh\*:****S** = 1:1) notwendig; hieraus kann der Enantiomeren-überschuss durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie ermittelt werden. Die Komplexierung von **Rh\*** mit dem Substrat **S** erfolgt am Metallatom in der äquatorialen Position. Hierbei werden die Protonen des Substrats, die sich in der Nähe der Komplexierungsstelle befinden, entschirmt und es kommt zu einer Signalverschiebung ( $\Delta\delta$ ). Zwischen den freien und den im Addukt gebundenen Substraten **S** liegt ein dynamisches Gleichgewicht vor, so dass Austauschprozesse stattfinden (Abbildung 30). Bei Standardbedingungen (T = 298 K und p = 1013 hPa) kommt es zu einem schnellen Ligandenaustausch und es werden im NMR-Spektrum nur Durchschnittssignale beobachtet.

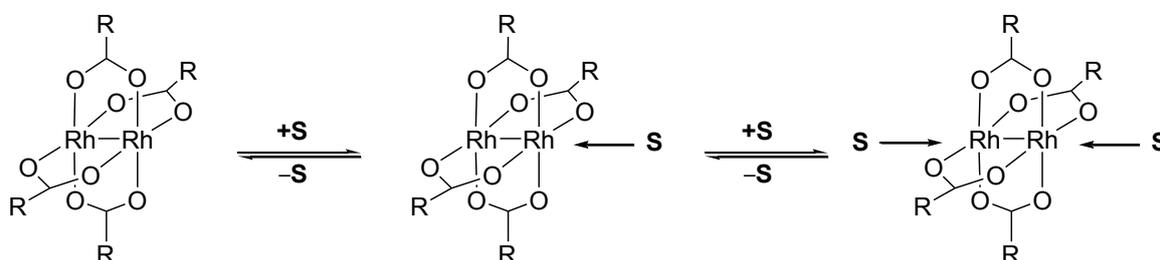


Abbildung 30: Gleichgewichtsreaktion bei der Adduktbildung des **Rh\***; 1:1 (mitte); 2:1 (rechts).

Die Enantiomerenreinheit wird aus der Flächenintegration der beobachteten Signale ermittelt, dabei wird der Enantiomerenüberschuss aus folgender Formel bestimmt:

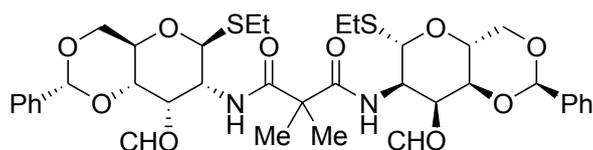
$$ee [\%] = \frac{I_M - I_m}{I_M + I_m} * 100$$

Hierbei sind  $I_M$  und  $I_m$  relative Integraler der NMR-Signale, die die Mengenverhältnisse der Enantiomere widerspiegeln.

## 5.2 Darstellung von Bis(oxazolin)-Liganden auf Basis von D-Glucosamin

### 5.2.1 Synthese der *allo*-konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden

*N,N'*-Bis(ethyl-3-*O*-formyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-allopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (**76a**)

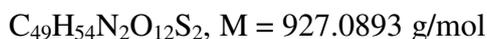
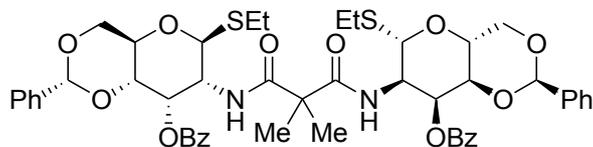


$C_{37}H_{46}N_2O_{12}S_2$ ,  $M = 742.8985$  g/mol

Bis(amid) **72** (300 mg, 420  $\mu$ mol) wurde in trockenem Pyridin (20 mL) gelöst und die Mischung auf  $-30$  °C gekühlt. Anschließend wurde **75** (620 mg, 7.00 mmol) langsam zutropft und für 3 h gerührt. Die Lösung wurde über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt und im Anschluss mit  $CH_2Cl_2$  verdünnt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1). Das Produkt **76a** wurde (300 mg, 390  $\mu$ mol, 93 %) in Form eines farblosen Schaums erhalten.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.19$  (s, 2 H, OC(O)H), 7.35 - 7.42 (m, 4 H, Ph), 7.28 - 7.34 (m, 6 H, Ph), 6.72 (d,  $^3J_{2,NH} = 8.6$  Hz, 2 H, NH), 5.66 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{2,3} \approx ^3J_{3,4} = 2.5$  Hz, 2 H, H-3), 5.54 (s, 2 H, CHPh), 4.77 (d,  $^3J_{1,2} = 10.6$  Hz, 2 H, H-1), 4.36 (dd,  $^3J_{5,6} = 4.1$  Hz,  $^2J_{6,6'} = 9.5$  Hz, 2 H, H-6), 4.28 - 4.34 (m, 2 H, H-2), 3.92 (ddd  $\approx$  td,  $^3J_{4,5} \approx ^3J_{5,6'} = 9.9$  Hz,  $^3J_{5,6} = 4.9$  Hz, 2 H, H-5), 3.63 - 3.78 (m, 4 H, H-4, H-6'), 2.63 - 2.78 (m, 4 H,  $SCH_2CH_3$ ), 1.43 [s, 6 H,  $(CH_3)_2C$ ], 1.27 (t,  $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.4$  Hz, 6 H,  $SCH_2CH_3$ ) ppm.  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.7$  (C, CONH), 160.1 (CH, OC(O)H), 136.7 (C, Ph), 126.0, 128.2, 129.1 (CH, Ph), 101.6 (CH, PhCH), 82.0 (CH, C-1), 76.6 (CH, C-4), 69.5 (CH, C-3), 68.9 (CH<sub>2</sub>, C-5), 67.4 (CH, C-6), 50.5 (CH, C-2), 49.5 [C,  $(CH_3)_2C$ ], 23.9 [CH<sub>3</sub>,  $(CH_3)_2C$ ], 23.8 (CH<sub>2</sub>,  $SCH_2CH_3$ ), 15.0 (CH<sub>3</sub>,  $SCH_2CH_3$ ) ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>): berechnet für  $C_{39}H_{51}N_2O_{12}S_2$  [M + H]<sup>+</sup> 775.2492; gefunden 775.2570.  $[\alpha]_D^{20} = +108.5$  ( $c = 0.13$ ,  $CHCl_3$ ).

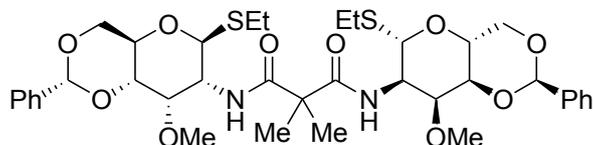
***N,N'*-Bis(ethyl-3-*O*-benzoyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-allopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (76b)**



Zu einer Lösung von **72** (250 mg, 350  $\mu$ mol) und DMAP (100 mg) in trockenem Pyridin (5 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise Benzoylchlorid (260  $\mu$ L, 300 mg, 2.08 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit  $CH_2Cl_2$  verdünnt, mit verdünnter Salzsäure (1.2 N), gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 2:1) und lieferte Verbindung **76b** (196 mg, 211  $\mu$ mol, 60 %) in Form eines farblosen Schaums.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.97 - 8.06$  (m, 4 H, Ph), 7.53 - 7.59 (m, 2 H, Ph), 7.27 - 7.42 (m, 8 H, Ph), 7.19 - 7.26 (m, 6 H, Ph), 6.65 (d,  $^3J_{2,NH} = 8.9$  Hz, 2 H, NH), 5.88 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4} = 2.6$  Hz, 2 H, H-3), 5.53 (s, 2 H, CHPh), 4.85 (d,  $^3J_{1,2} = 10.6$  Hz, 2 H, H-1), 4.39 (m, 4 H, H-2, H-6), 4.01 - 4.13 (m, 2 H, H-5), 3.71 - 3.80 (m, 4 H, H-4, H-6'), 2.67 (dq,  $^2J_{CHH'CH_3} = 12.4$  Hz,  $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.4$  Hz, 2 H,  $SCH_2CH_3$ ), 2.53 (dq,  $^2J_{CHH'CH_3} = 12.4$  Hz,  $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.5$  Hz, 2 H,  $SCH_2CH_3$ ), 1.31 [s, 6 H,  $(CH_3)_2C$ ], 1.12 (t,  $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.5$  Hz, 6 H,  $SCH_2CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.8$  (C, CONH), 166.9 (C, PhCO), 134.4, 136.8 (C, Ph), 126.0, 128.2, 128.6, 129.0, 129.7, 129.8, 130.6 (CH, Ph), 101.6 (CH, PhCH), 82.2 (CH, C-1), 76.8 (CH, C-4), 69.8 (CH, C-3), 69.0 (CH, C-6), 67.9 (CH, C-5), 50.6 (CH, C-2), 50.5 [C,  $(CH_3)_2C$ ], 23.6 [ $CH_3$ ,  $(CH_3)_2C$ ], 23.5 ( $CH_2$ ,  $SCH_2CH_3$ ), 14.9 ( $CH_3$ ,  $SCH_2CH_3$ ) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $C_{49}H_{55}N_2O_{12}S_2$   $[M + H]^+$  927.3100; gefunden 927.2966.  $[\alpha]_D^{20} = -72.0$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

***N,N'*-Bis(ethyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-3-*O*-methyl-1-thio- $\beta$ -D-allopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (**76d**)**

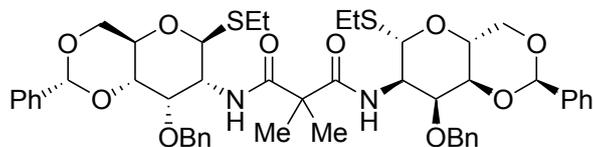


$C_{37}H_{50}N_2O_{10}S_2$ ,  $M = 746.9303$  g/mol

Zu einer Mischung von **72** (250 mg, 350  $\mu$ mol) in trockenem THF (5 mL) wurde Natriumhydrid (60 %ige Dispersion in Mineralöl, 84 mg, entsprechen 2.10 mmol NaH) zugegeben. Im Anschluss wurde tropfenweise Methyljodid (200 mg, 87  $\mu$ L, 1.40 mmol) hinzugefügt. Die Lösung wurde 3.5 h refluxiert und anschließend mit  $CH_2Cl_2$  verdünnt. Die Reaktionsmischung wurde mit Salzsäure (1.2 N) und gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über  $Na_2SO_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 2:1) und lieferte **72d** (202 mg, 270  $\mu$ mol, 77 %) in Form eines farblosen Schaums.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.41 - 7.48$  (m, 4 H, Ph), 7.31 - 7.38 (m, 6 H, Ph), 6.91 (d,  $^3J_{2,NH} = 9.4$  Hz, 2 H, NH), 5.47 (s, 2 H, CHPh), 4.67 (d,  $^3J_{1,2} = 10.5$  Hz, 2 H, H-1), 4.35 (dd,  $^3J_{5,6} = 5.1$  Hz,  $^2J_{6,6'} = 10.4$  Hz, 2 H, H-6), 4.20 - 4.28 (m, 2 H, H-2), 3.97 (ddd  $\approx$  td,  $^3J_{4,5} \approx ^3J_{5,6'} = 10.0$  Hz,  $^3J_{5,6} = 5.1$  Hz, 2 H, H-5), 3.76 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{2,3} \approx ^3J_{3,4} = 2.4$  Hz, 2 H, H-3), 3.72 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{5,6'} \approx ^2J_{6,6'} = 10.4$  Hz, 2 H, H-6'), 3.67 (dd,  $^3J_{3,4} = 2.1$  Hz,  $^3J_{4,5} = 9.5$  Hz, 2 H, H-4), 3.58 (s, 6 H,  $OCH_3$ ), 2.70 (q,  $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.4$  Hz, 4 H,  $SCH_2CH_3$ ), 1.48 [s, 6 H,  $(CH_3)_2C$ ], 1.25 (t,  $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.5$  Hz, 6 H,  $SCH_2CH_3$ ) ppm.  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.8$  (C, CONH), 137.3 (C, Ph), 126.1, 128.3, 129.1 (CH, Ph), 101.9 (CH, PhCH), 82.7 (CH, C-1), 80.2 (CH, C-4), 77.7 (CH, C-3), 69.1 (CH, C-6), 66.6 (CH<sub>2</sub>, C-5), 61.2 (CH<sub>3</sub>,  $OCH_3$ ), 51.1 (CH, C-2), 50.0 [C,  $(CH_3)_2C$ ], 24.2 [CH<sub>3</sub>,  $(CH_3)_2C$ ], 23.8 (CH<sub>2</sub>,  $SCH_2CH_3$ ), 14.8 (CH<sub>3</sub>,  $SCH_2CH_3$ ) ppm. HRMS (ESI+): berechnet für  $C_{37}H_{50}N_2O_{10}NaS_2$  [ $M + Na$ ]<sup>+</sup> 769.2805; gefunden 769.2806.  $[\alpha]_D^{20} = -80.3$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

***N,N'*-Bis(ethyl-3-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-allopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (76e)**

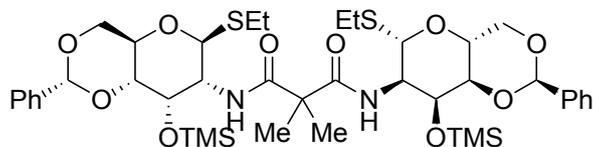


$C_{49}H_{58}N_2O_{10}S_2$ ,  $M = 899.1222$  g/mol

Bis(amid) **72** (125 mg, 175  $\mu$ mol) und Tetrabutylammoniumiodid (12.5 mg, 35  $\mu$ mol) wurden in trockenem DMF (5 mL) gelöst. Anschließend wurde bei 0 °C Natriumhydrid (60 %ige Dispersion in Mineralöl, 17.5 mg, entsprechen 600  $\mu$ mol NaH) zugefügt und für 30 min gerührt. Zu dieser Reaktionslösung wurde langsam Benzylbromid (125  $\mu$ L, 180 mg, 1.05 mmol) zugegeben und für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Essigsäure beendet und mit Et<sub>2</sub>O verdünnt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10 mL) und gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 2:1) aufgereinigt und lieferte **76e** (144 mg, 160  $\mu$ mol, 92 %) in Form eines farblosen Schaums.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.43 - 7.49$  (m, 4 H, Ph),  $7.25 - 7.40$  (m, 16 H, Ph), 6.89 (d,  $^3J_{2,NH} = 9.5$  Hz, 2 H, NH), 5.49 (s, 2 H, CHPh), 4.92 (d,  $^2J_{CHHPh} = 11.1$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.70 (d,  $^3J_{1,2} = 10.5$  Hz, 2 H, H-1), 4.52 (d,  $^2J_{CHHPh} = 11.1$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.35 (dd,  $^2J_{6,6'} = 10.4$  Hz,  $^3J_{5,6} = 5.1$  Hz, 2 H, H-6), 4.23 (ddd  $\approx$  td,  $^3J_{1,2} \approx ^3J_{2,NH} = 10.1$  Hz,  $^3J_{2,3} = 2.9$  Hz, 2 H, H-2), 4.04 (td,  $^3J_{4,5} \approx ^3J_{5,6'} = 10.0$  Hz,  $^3J_{5,6} = 5.2$  Hz, 2 H, H-5), 3.94 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{2,3} \approx ^3J_{3,4} = 2.3$  Hz, 2 H, H-3), 3.73 (t,  $^3J_{5,6'} \approx ^2J_{6,6'} = 10.4$  Hz, 2 H, H-6'), 3.65 (dd,  $^3J_{4,5} = 9.5$  Hz,  $^3J_{3,4} = 2.0$  Hz, 2 H, H-4), 2.51 - 2.66 (m, 4 H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 1.14 (t,  $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.5$  Hz, 6 H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.6$  (C, CONH), 137.7, 137.3 (C, Ph), 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 139.7 (CH, Ph), 102.1 (CH, PhCH), 82.7 (CH, C-1), 80.3 (CH, C-4), 78.8 (CH, C-3), 75.3 (CH<sub>2</sub>, PhCH<sub>2</sub>), 69.1 (CH<sub>2</sub>, C-6), 66.7 (CH, C-5), 51.0 (CH, C-2), 50.9 [C, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 24.1 [CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 23.9 (CH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.9 (CH<sub>3</sub>, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C<sub>49</sub>H<sub>59</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 899.3611; gefunden 899.3611.  $[\alpha]_D^{20} = -83.0$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

***N,N'*-Bis(ethyl-3-*O*-TMS-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-allopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (76f)**



Zu einer Mischung von **72** (300 mg, 420  $\mu$ mol) in trockenem  $CH_2Cl_2$  (25 mL) wurde bei  $-78$  °C langsam  $Et_3N$  (590  $\mu$ L, 430 mg, 4.20 mmol) gegeben. Im Anschluss wurde TMSOTf (650  $\mu$ L, 750 mg, 3.36 mmol) zugetropft und die Lösung für 2 h bei  $-78$  °C gerührt. Die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung des Rohproduktes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc, 3:1) wurde die Verbindung **76f** (251 mg, 291  $\mu$ mol, 69 %) in Form eines farblosen Schaums erhalten.

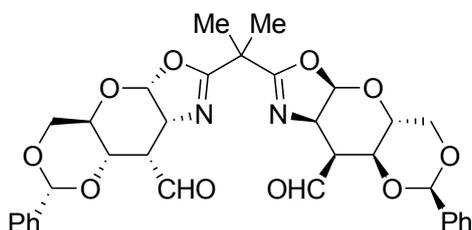
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.41 - 7.47$  (m, 4 H, Ph), 7.30 - 7.37 (m, 6 H, Ph), 6.87 (d,  $^3J_{2,NH} = 9.4$  Hz, 2 H, NH), 5.52 (s, 2 H, CHPh), 4.74 (d,  $^3J_{1,2} = 10.0$  Hz, 2 H, H-1), 4.35 (dd,  $^3J_{5,6} = 5.1$  Hz,  $^2J_{6,6'} = 10.3$  Hz, 2 H, H-6), 4.20 - 4.27 (m, 4 H, H-2, H-3), 3.94 (ddd  $\approx$  td,  $^3J_{5,6} = 5.1$  Hz,  $^3J_{4,5} \approx ^3J_{5,6'} = 10.0$  Hz, 2 H, H-5), 3.71 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{5,6'} \approx ^2J_{6,6'} = 10.4$  Hz, 2 H, H-6'), 3.57 (dd,  $^3J_{4,5} = 9.4$  Hz,  $^3J_{3,4} = 2.0$  Hz, 2 H, H-4), 2.70 (q,  $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.4$  Hz, 2 H,  $SCH_2CH_3$ ), 1.47 [s, 6 H,  $(CH_3)_2C$ ], 1.26 (t,  $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.5$  Hz, 6 H,  $SCH_2CH_3$ ), 0.09 (s, 18 H, SiCH<sub>3</sub>) ppm.  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.6$  (C, CONH), 137.2 (C, Ph), 126.2, 128.1, 128.9 (CH, Ph), 101.9 (CH, PhCH), 82.2 (CH, C-1), 79.4 (CH, C-4), 70.2 (CH, C-3), 69.1 (CH<sub>2</sub>, C-6), 65.9 (CH, C-5), 51.6 (CH, C-2), 49.7 [C,  $(CH_3)_2C$ ], 24.4 [CH<sub>3</sub>,  $(CH_3)_2C$ ], 23.9 (CH<sub>2</sub>,  $SCH_2CH_3$ ), 14.9 (CH<sub>3</sub>,  $SCH_2CH_3$ ), 0.7 (CH<sub>3</sub>, SiCH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $C_{41}H_{63}N_2O_{10}Si_2S_2$   $[M + H]^+$  863.3463; gefunden 863.3431.  $[\alpha]_D^{20} = -67.4$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclisierung von 3-*O*-geschützten-Kohlenhydrat-Bis(amiden) zu Bis(oxazolinen):

Die 3-*O*-geschützten Bisamide **76a-f** (1 eq.) und 4 Å MS (1 mg Molsieb auf 1 mg Bis(amid)) wurden unter einer Schutzgasatmosphäre in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL für 400 µmol Bis(amid)) suspendiert und für 1 h in einem ausgeheizten Kolben gerührt. Anschließend wurde NIS (2.4 eq.) zugegeben und die Reaktionsmischung auf –30 °C gekühlt. Es wurde TfOH (0.14 eq.) zugetropft und bis zum Abschluss der Reaktion bei –30 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Et<sub>3</sub>N (100 µL für 400 µmol Bis(amid)) beendet und über Celite® filtriert. Im Anschluss wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Reinigung des Rückstandes erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem dem Trennproblem angepassten Laufmittel.

#### 3-*O*-Formyl *allo*Box (**83a**)

(2'',2''-Bis-{4',5'-(3-*O*-formyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-1,2-dideoxy-β-D-allopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan)



C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>, M = 618.6305 g/mol

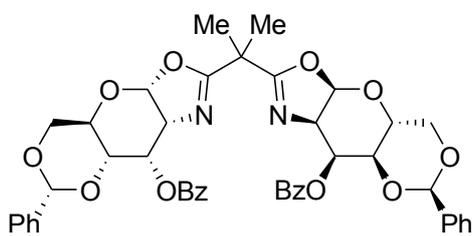
Ausgehend von **76a** (300 mg, 390 µmol) wurde Verbindung **83a** (90 mg, 138 µmol, 35 %) als farbloser Schaum erhalten.

**Laufmittel:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 20:1. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ = 8.16 (s, 2 H, OC(O)H), 7.39 - 7.47 (m, 4 H, Ph), 7.27 - 7.36 (m, 6 H, Ph), 5.97 (d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 6.7 Hz, 2 H, H-1), 5.68 (s, 2 H, CHPh), 5.61 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 5.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 2.1 Hz, 2 H, H-3), 4.37 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 5.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub> = 10.3 Hz, 2 H, H-6), 4.22 - 4.32 (m, 4 H, H-2, H-5), 3.95 (dd, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 2.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> =

9.4 Hz, 2 H, H-4), 3.78 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{5,6'} \approx ^2J_{6,6'} = 10.2$  Hz, 2 H, H-6'), 1.50 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):  $\delta = 172.5$  (C, O-C=N), 162.0 (C, PhCO), 138.7, 139.1 (C, Ph), 127.3, 127.4, 127.5, 129.1, 129.2, 130.1 (CH, Ph), 105.1 (CH, C-1), 103.0 (CH, PhCH), 74.7 (CH, C-4), 69.8 (CH<sub>2</sub>, C-6), 66.1 (CH, C-3), 61.3 (CH, C-2), 61.1 (CH, C-5), 40.5 [C, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 23.3 [CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C] ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>): berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 673.2009; gefunden 673.2004.  $[\alpha]_D^{20} = +19.5$  (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

### 3-O-Bz alloBox (83b)

(2'',2''-Bis-{4',5'-(3-O-benzoyl-2-amino-4,6-O-benzyliden-1,2-dideoxy- $\beta$ -D-allopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan)



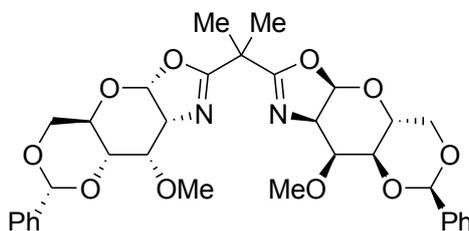
C<sub>45</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>, M = 802.8212 g/mol

Ausgehend von **76b** (180 mg, 200  $\mu$ mol) wurde Verbindung **83b** (140 mg, 174  $\mu$ mol, 90 %) als farbloser Schaum erhalten.

**Laufmittel:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 20:1. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.93 - 8.02$  (m, 4 H, Ph), 7.50 - 7.58 (m, 2 H, Ph), 7.35 - 7.48 (m, 6 H, Ph), 7.25 - 7.34 (m, 8 H, Ph), 5.83 (dd,  $^3J_{2,3} = 5.7$  Hz,  $^3J_{3,4} = 2.4$  Hz, 2 H, H-3), 5.78 (d,  $^3J_{1,2} = 6.8$  Hz, 2 H, H-1), 5.57 (s, 2 H, CHPh), 4.43 (dd,  $^3J_{5,6} = 5.4$  Hz,  $^2J_{6,6'} = 10.5$  Hz, 2 H, H-6), 4.33 (ddd  $\approx$  td,  $^3J_{5,6} = 5.3$  Hz,  $^3J_{4,5} \approx ^3J_{5,6'} = 9.9$  Hz, 2 H, H-5), 4.12 (dd,  $^3J_{2,3} = 5.8$  Hz,  $^3J_{1,2} = 6.7$  Hz, 2 H, H-2), 3.70 - 3.82 (m, 4 H, H-4, H-6'), 0.91 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C] ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.7$  (C, O-C=N), 165.1 (C, PhCO), 133.1, 136.7 (C, Ph), 126.0, 128.2, 128.5, 129.1, 129.7, 129.9 (2 CH, Ph), 103.2 (CH, PhCH), 101.8 (CH, C-1), 78.7 (CH, C-4), 74.2 (CH, C-3), 68.6 (CH<sub>2</sub>, C-6), 68.2 (CH, C-2), 62.8 (CH, C-5), 39.9 [C, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 22.3 [CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C] ppm. HRMS (ESI<sup>+</sup>): berechnet für C<sub>45</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> [M + H]<sup>+</sup> 803.2816; gefunden 803.2817.  $[\alpha]_D^{20} = +198$  (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**3-O-Me alloBox (83c)**

**(2'',2'''-Bis-{4',5'-(2-amino-4,6-O-benzyliden-1,2-dideoxy-3-O-methyl-β-D-allopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan)**



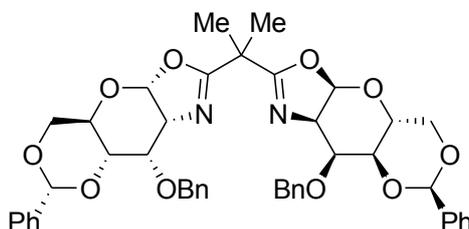
$C_{33}H_{38}N_2O_{10}$ ,  $M = 622.6622$  g/mol

Ausgehend von **76d** (140 mg, 190  $\mu$ mol) wurde Verbindung **83c** (50 mg, 80  $\mu$ mol, 43 %) als farbloser Feststoff erhalten.

**Laufmittel:**  $CH_2Cl_2/MeOH$ , 20:1.  **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.42 - 7.51$  (m, 4 H, Ph), 7.30 - 7.39 (m, 6 H, Ph), 5.79 (d,  $^3J_{1,2} = 7.5$  Hz, 2 H, H-1), 5.53 (s, 2 H, CHPh), 4.33 - 4.41 (m, 2 H, H-6), 3.93 (dd,  $^3J_{1,2} = 6.5$  Hz,  $^3J_{2,3} = 5.1$  Hz, 2 H, H-2), 3.74 (dd,  $^3J_{3,4} = 2.1$  Hz,  $^3J_{2,3} = 5.0$  Hz, 2 H, H-3), 3.52 - 3.70 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6'), 3.47 (s, 6 H,  $OCH_3$ ), 1.59 [s, 6 H,  $(CH_3)_2C$ ] ppm.  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 170.4$  (C,  $O-C=N$ ), 137.3 (C, Ph), 126.2, 128.3, 129.1 (CH, Ph), 103.9 (CH, C-1), 101.9 (CH, PhCH), 77.6 (CH, C-4), 74.0 (CH, C-3), 69.2 ( $CH_2$ , C-6), 62.8 (CH, C-2), 61.4 (CH, C-5), 59.4 ( $CH_3$ ,  $OCH_3$ ), 40.1 [C,  $(CH_3)_2C$ ], 23.3 [ $CH_3$ ,  $(CH_3)_2C$ ] ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $C_{33}H_{39}N_2O_{10}$   $[M + H]^+$  623.2605; gefunden 623.2573.  $[\alpha]_D^{20} = +158.4$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

**3-O-Bn glucoBox (83d)**

**(2'',2''-Bis-{4',5'-(2-amino-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden-1,2-dideoxy-β-D-glucopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan)**



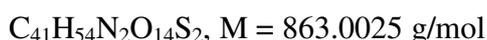
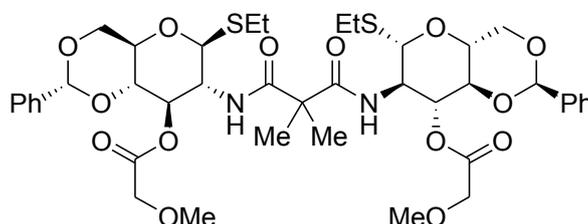
$C_{45}H_{46}N_2O_{10}$ ,  $M = 774.8541$  g/mol

Ausgehend von **76e** (180 mg, 200 μmol) wurde Verbindung **83d** (78 mg, 101 μmol, 50 %) als farbloser Schaum erhalten.

**Laufmittel**  $CH_2Cl_2/MeOH$ , 30:1.  **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 7.19 - 7.48 (m, 20 H, Ph), 5.78 (d,  $^3J_{1,2} = 6.7$  Hz, 2 H, H-1), 5.68 (s, 2 H, CHPh), 4.64 (d,  $^2J_{CHHPh} = 12.3$  Hz, 2 H,  $CH_2Ph$ ), 4.53 (d,  $^2J_{CHHPh} = 12.3$  Hz, 2 H,  $CH_2Ph$ ), 4.30 (dd,  $^3J_{5,6} = 5.4$  Hz,  $^2J_{6,6'} = 10.1$  Hz, 2 H, H-6), 4.21 (ddd  $\approx$  td,  $^3J_{4,5} \approx ^3J_{5,6} = 9.8$  Hz,  $^3J_{5,6} = 5.9$  Hz, 2 H, H-5), 4.08 (dd,  $^3J_{1,2} = 6.7$  Hz,  $^3J_{2,3} = 5.2$  Hz, 2 H, H-2), 3.97 (dd,  $^3J_{2,3} = 5.1$  Hz,  $^3J_{3,4} = 2.1$  Hz, 2 H, H-3), 3.77 (dd,  $^3J_{3,4} = 2.1$  Hz,  $^3J_{4,5} = 9.4$  Hz, 2 H, H-4), 3.69 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{5,6'} \approx ^2J_{6,6'} = 10.2$  Hz, 2 H, H-6'), 1.21 [s, 6 H,  $(CH_3)_2C$ ] ppm.  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 168.8$  (C, O-C=N), 137.9, 138.9 (C, Ph), 126.4, 127.4, 127.5, 128.1, 128.3, 129.1 (CH, Ph), 101.0 (CH, PhCH), 76.4 (CH, C-4), 74.3 ( $CH_2$ , Ph $CH_2$ ), 72.2 (CH, C-3), 68.3 ( $CH_2$ , C-6), 61.9 (CH, C-2), 59.4 (CH, C-5), 39.4 [C,  $(CH_3)_2C$ ], 22.7 [ $CH_3$ ,  $(CH_3)_2C$ ] ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $C_{45}H_{47}N_2O_{10}$  [ $M + H$ ]<sup>+</sup> 775.3231; gefunden 775.3226.  $[\alpha]_D^{20} = +206.7$  ( $c = 0.45$ ,  $CHCl_3$ ).

### 5.2.1 Synthese der *gluco*-konfigurierten Bis(oxazolin)-Liganden

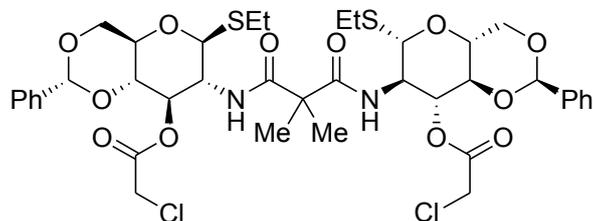
#### *N,N'*-Bis(ethyl-3-*O*-methoxyacetyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (**86a**)



Zu einer Lösung von **85** (150 mg, 209  $\mu\text{mol}$ ) in trockenem Pyridin (5 mL) wurde tropfenweise Methoxyacetylchlorid (21  $\mu\text{L}$ , 25 mg, 222  $\mu\text{mol}$ ) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die Lösung wurde anschließend mit 1 M Salzsäure und gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet und eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) und lieferte **86a** (140 mg, 162  $\mu\text{mol}$ , 78 %) in Form eines farblosen Schaums.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39 - 7.45$  (m, 4 H, Ph),  $7.29 - 7.37$  (m, 6 H, Ph), 4.90 (d,  $^3J_{1,2} = 10.5$  Hz, 2 H, H-1), 4.33 - 4.37 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 4.31 (dd,  $^3J_{5,6} = 4.9$  Hz,  $^2J_{6,6'} = 10.5$  Hz, 2 H, H-6), 4.14 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{2,3} \approx ^3J_{3,4} = 9.5$  Hz, 2 H, H-3), 3.66 - 3.83 (m, 6 H, H-2, H-4, H-6'), 3.63 (s, 6 H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 3.48 (ddd  $\approx$  td,  $^3J_{4,5} \approx ^3J_{5,6'} = 9.8$  Hz,  $^3J_{5,6} = 5.0$  Hz, 2 H, H-5), 2.71 (q,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7.5$  Hz, 4 H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.43 [s, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 1.25 (t,  $^3J_{\text{CH}_2,\text{CH}_3} = 7.4$  Hz, 6 H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.2$  (C, CONH), 171.7 (C,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 137.0 (C, Ph), 126.0, 128.3, 129.1 (CH, Ph), 101.3 (CH, PhCH), 84.2 (CH, C-1), 81.7 (CH, C-4), 78.6 (CH, C-3), 70.2 (CH, C-5), 68.6 (CH<sub>2</sub>,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 67.3 (CH<sub>2</sub>, C-6), 54.1 (CH, C-2), 51.9 (CH<sub>3</sub>,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ), 50.9 [C,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 24.3 [CH<sub>3</sub>,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ], 23.9 (CH<sub>2</sub>,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ), 14.9 (CH<sub>3</sub>,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}_2\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  885.2914; gefunden 885.2912.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -84.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

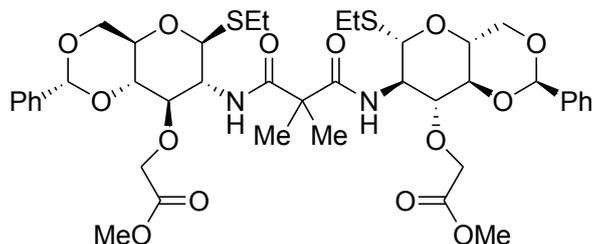
***N,N'*-Bis(ethyl-3-*O*-chloracetyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (**86b**)**



Die Verbindung **85** (100 mg, 139  $\mu$ mol) wurde in trockenem  $CH_2Cl_2$  (20 mL) und trockenem Pyridin (1 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde tropfenweise Chloracetylchlorid (12  $\mu$ L, 17 mg, 153  $\mu$ mol) zugegeben, für 3 h gerührt und mit Toluol (5 mL) verdünnt. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, erfolgte die Flash-Chromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) und Verbindung **86b** (121 mg, 139  $\mu$ mol, quant.) wurde in Form eines gelben Schaums erhalten.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.44 - 7.50$  (m, 4 H, Ph),  $7.33 - 7.38$  (m, 6 H, Ph), 6.23 (d,  $^3J_{2,NH} = 9.0$  Hz, 2 H, NH), 5.52 (s, 2 H, CHPh), 5.46 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{2,3} \approx ^3J_{3,4} = 9.3$  Hz, 2 H, H-3), 4.91 (d,  $^3J_{1,2} = 10.6$  Hz, 2 H, H-1), 3.98 - 4.28 (m, 8 H, H-2, H-6,  $COCH_2Cl$ ), 3.73 - 3.84 (m, 4 H, H-4, H-6'), 3.54 - 3.69 (m, 2 H, H-5), 2.69 (q,  $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.5$  Hz 4 H,  $SCH_2CH_3$ ), 1.36 [s, 6 H,  $(CH_3)_2C$ ], 1.23 (t,  $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.5$  Hz, 6 H,  $SCH_2CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 173.2$  (C, CONH), 169.6 (C,  $COCH_2Cl$ ), 136.7 (C, Ph), 126.2, 126.3, 128.3, 129.3 (CH, Ph), 101.8 (CH, PhCH), 84.3 (CH, C-1), 78.1 (CH, C-4), 76.7 (CH, C-3), 70.1 (CH, C-5), 68.6 ( $CH_2$ , C-6), 53.8 (CH, C-2), 51.7 [C,  $(CH_3)_2C$ ], 41.3 ( $CH_2$ ,  $COCH_2Cl$ ), 24.4 [ $CH_3$ ,  $(CH_3)_2C$ ], 24.2 ( $CH_2$ ,  $SCH_2CH_3$ ), 14.9 ( $CH_3$ ,  $SCH_2CH_3$ ) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $C_{39}H_{48}N_2O_{12}S_2Cl_2Na$   $[M + Na]^+$  893.1923; gefunden 893.1931.  $[\alpha]_D^{20} = -91.0$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

***N,N'*-Bis(ethyl-3-*O*-methoxycarbonylmethyl-4,6-*O*-benzyliden-2-deoxy-1-thio- $\beta$ -D-glucopyranosido-2-yl)dimethylmalonamid (**86c**)**



$C_{41}H_{54}N_2O_{14}S_2$ ,  $M = 863.0025$  g/mol

Bis(amid) **85** (100 mg, 139  $\mu$ mol) wurde in trockenem DMF (5 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden Tetrabutylammoniumiodid (10 mg, 28  $\mu$ mol) und Natriumhydrid (60 %ige Dispersion in Mineralöl, 23 mg, entsprechen 556  $\mu$ mol NaH) zugefügt und für 1.5 h gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde langsam Methylbromacetat (0.11 mL, 170 mg, 1.11 mmol) zugetropft und die Lösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Essigsäure beendet und mit Diethylether verdünnt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter wässriger  $NH_4Cl$ -Lösung und gesättigter wässriger  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) aufgereinigt und lieferte **86c** (63 mg, 73  $\mu$ mol, 53 %) in Form eines farblosen Schaums.

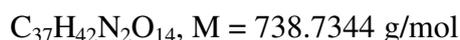
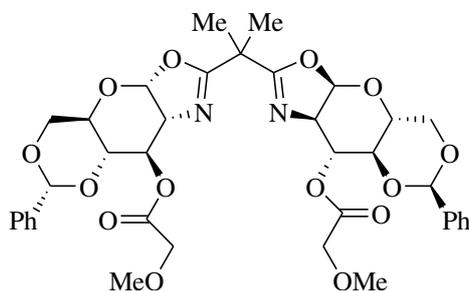
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.40 - 7.48$  (m, 4 H, Ph), 7.30 - 7.38 (m, 6 H, Ph), 6.40 (d,  $^3J_{2,NH} = 9.1$  Hz, 2 H, NH), 5.52 (s, 2 H, CHPh), 5.47 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{2,3} \approx ^3J_{3,4} = 9.3$  Hz, 2 H, H-3), 4.91 (d,  $^3J_{1,2} = 10.6$  Hz, 2 H, H-1), 4.37 (dd,  $^3J_{5,6} = 4.9$  Hz,  $^2J_{6,6'} = 10.6$  Hz, 2 H, H-6), 4.15 - 4.26 (m, 2 H, H-2), 4.00 - 4.13 (m, 4 H,  $COCH_2OCH_3$ ), 3.78 (m, 4 H, H-4, H-6'), 3.66 - 3.57 (m, 2 H, H-5), 3.39 (s, 6 H,  $COCH_2OCH_3$ ), 2.63 - 2.76 (m, 4 H,  $SCH_2CH_3$ ), 1.35 [s, 6 H,  $(CH_3)_2C$ ], 1.24 (t,  $^3J_{CH_2,CH_3} = 7.4$  Hz, 6 H,  $SCH_2CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 173.1$  (C, CONH), 172.3 (C,  $COCH_2OCH_3$ ), 136.8 (C, Ph), 128.3, 129.0, 129.7 (CH, Ph), 101.6 (CH, PhCH), 85.6 (CH, C-1), 84.3 (CH, C-4), 78.2 (CH, C-3), 70.2 (CH, C-5), 69.6 (CH<sub>2</sub>,  $COCH_2OCH_3$ ), 68.6 (CH<sub>2</sub>, C-6), 59.5 (CH<sub>3</sub>,  $COCH_2OCH_3$ ), 53.7 (CH, C-2), 51.6 [C,  $(CH_3)_2C$ ], 24.4 [CH<sub>3</sub>,  $(CH_3)_2C$ ], 24.0 (CH<sub>2</sub>,  $SCH_2CH_3$ ), 14.9 (CH<sub>3</sub>,  $SCH_2CH_3$ ) ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $C_{41}H_{54}N_2O_{12}S_2Na$   $[M + Na]^+$  885.2914; gefunden 885.2913.  $[\alpha]_D^{20} = -33.0$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclisierung von 3-*O*-geschützten-Kohlenhydrat-Bis(amiden) zu Bis(oxazolinen):

Die 3-*O*-geschützten Bis(amide) **86a,c** (1 eq.) und 4 Å MS (1 mg Molsieb auf 1 mg Bis(amid)) wurden unter einer Schutzgasatmosphäre in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL für 400 μmol Bis(amid)) suspendiert und für 1 h in einem ausgeheizten Kolben gerührt. Anschließend wurde NIS (2.4 eq.) zugegeben und die Reaktionsmischung auf –30 °C gekühlt. Es wurde TfOH (0.14 eq.) zugetropft und bis zum Abschluss der Reaktion bei –30 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Et<sub>3</sub>N (100 μL für 400 μmol Bis(amid)) beendet und über Celite® filtriert. Im Anschluss wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Reinigung des Rückstandes erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem dem Trennproblem angepassten Laufmittel.

#### 3-*O*- AcOMe *gluco*Box (**61a**)

(2'',2''-Bis-{4',5'-(3-*O*-methoxyacetyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-1,2-dideoxy-β-D-glucopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan)



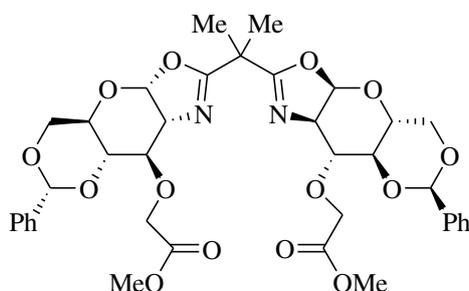
Ausgehend vom Bis(amid) **86a** (130 mg, 150 μmol) wurde Verbindung **61a** (85 mg, 115 μmol, 77 %) als farbloser Feststoff erhalten.

**Laufmittel:** EtOAc. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.41 - 7.47 (m, 4 H, Ph), 7.30 - 7.37 (m, 6 H, Ph), 6.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 7.3 Hz, 2 H, H-1), 5.50 (s, 2 H, CHPh), 5.34 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 3.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 7.6 Hz, 2 H, H-3), 4.38 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 5.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>6,6'</sub> = 10.2 Hz, 2 H, H-6), 4.16 (dd, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> =

7.3 Hz,  $^3J_{2,3} = 3.1$  Hz, 2 H, H-2), 4.08 (s, 4 H, COCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 3.83 (dd,  $^3J_{3,4} = 7.7$  Hz,  $^3J_{4,5} = 9.7$  Hz, 2 H, H-4), 3.75 (ddd  $\approx$  td,  $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 10.0$  Hz,  $^3J_{5,6} = 5.1$  Hz, 2 H, H-5), 3.62 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{5,6} \approx ^2J_{6,6'} = 10.0$  Hz, 2 H, H-6'), 3.43 (s, 6 H, COCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 1.53 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C] ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 169.8$  (C, COCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 169.2 (C, O-C=N), 136.8 (C, Ph), 126.1, 128.3, 129.1 (CH, Ph), 101.7 (CH, C-1), 101.5 (CH, PhCH), 78.2 (CH, C-4), 74.2 (CH, C-3), 69.8 (CH<sub>2</sub>, COCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 68.6 (CH<sub>2</sub>, C-6), 67.6 (CH, C-2), 63.0 (CH, C-5), 59.4 (CH<sub>3</sub>, COCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 39.1 [C, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 23.4 [CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C] ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub> [M + Na]<sup>+</sup> 739.2714; gefunden 739.2713. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +59.7 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

### 3-*O*-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me *gluco*Box (**61c**)

(2'',2''-Bis-{4',5'-(3-*O*-methoxycarbonylmethyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-1,2-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl]-propan)



C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>, M = 738.7344 g/mol

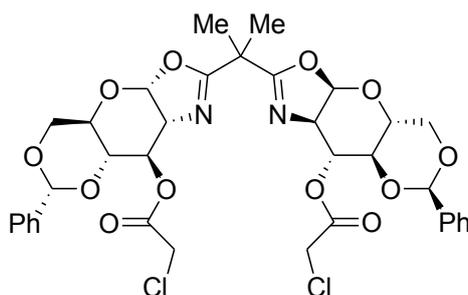
Ausgehend vom Bis(amid) **86c** (90 mg, 100  $\mu$ mol) wurde Verbindung **61c** (27 mg, 45  $\mu$ mol, 37 %) als farbloser Feststoff erhalten.

**Laufmittel:** EtOAc. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.38 - 7.47$  (m, 4 H, Ph), 7.29 - 7.37 (m, 6 H, Ph), 5.98 (d,  $^3J_{1,2} = 7.7$  Hz, 2 H, H-1), 5.51 (s, 2 H, CHPh), 4.39 (d,  $^2J_{\text{CHH}^{\text{CO}_2}} = 16.4$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>), 4.34 - 4.37 (m, 2 H, H-6'), 4.31 (d,  $^2J_{\text{CHH}^{\text{CO}_2}} = 16.4$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>), 4.22 (dd,  $^3J_{1,2} = 7.7$  Hz,  $^3J_{2,3} = 3.4$  Hz, 2 H, H-2), 3.86 (dd,  $^3J_{5,6} = 6.1$  Hz,  $^2J_{6,6'} = 10.8$  Hz, 2 H, H-6), 3.79 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.5$  Hz,  $^3J_{3,4} = 7.9$  Hz, 2 H, H-3), 3.61 - 3.68 (m, 4 H, H-4, H-5), 3.58 (s, 6 H, CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>), 1.51 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C] ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.7$  (C, CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>), 169.0 (C, O-C=N), 137.0 (C, Ph), 126.0, 128.2, 129.1 (CH, Ph), 102.3 (CH, C-1), 101.2 (CH, PhCH), 82.1 (CH, C-4), 79.7 (CH, C-3),

68.8 (CH<sub>2</sub>, C-6), 68.6 (CH, C-2), 67.8 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>), 62.6 (CH, C-5), 51.7 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>), 39.1 [C, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 23.4 [CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C] ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 761.2534; gefunden 761.2537. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +65.5 (*c* = 0.2, CHCl<sub>3</sub>).

### 3-*O*-AcCl *gluco*Box (**61b**)

**(2'',2''-Bis-{4',5'-(3-*O*-chloracetyl-2-amino-4,6-*O*-benzyliden-1,2-dideoxy- $\beta$ -D-glucopyranosido)-[2',1'-d]-oxazolin-2'-yl}-propan)**



C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>, M = 747.5725 g/mol

3-OH *gluco*Box **88** (27 mg, 45  $\mu$ mol) wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Pyridin-Gemisch (20:1) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, tropfenweise mit Chloracetylchlorid (8  $\mu$ L, 11 mg, 100  $\mu$ mol) versetzt und für 3 h gerührt. Im Anschluss wurde mit Toluol verdünnt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Nach Flash-chromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (Laufmittel: EtOAc) wurde Verbindung **61b** (34 g, 45  $\mu$ mol, quant.) als farbloser Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.41 - 7.46 (m, 4 H, Ph), 7.32 - 7.36 (m, 6 H, Ph), 6.01 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 7.3 Hz, 2 H, H-1), 5.51 (s, 2 H, CHPh), 5.32 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 3.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 7.6 Hz, 2 H, H-3), 4.39 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 5.0 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>6,6'</sub> = 10.2 Hz, 2 H, H-6), 4.16 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>1,2</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 3.2 Hz, 2 H, H-2), 4.09 (s, 4 H, ClCH<sub>2</sub>CO), 3.84 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>3,4</sub> = 7.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = 9.8 Hz, 2 H, H-4), 3.75 (ddd  $\approx$  td, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> = <sup>3</sup>*J*<sub>5,6'</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6</sub> = 5.0 Hz, 2 H, H-5), 3.63 (dd  $\approx$  t, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6'</sub>  $\approx$  <sup>2</sup>*J*<sub>6,6'</sub> = 10.0 Hz, 2 H, H-6'), 1.53 [s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C] ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.9 (C, O-C=N), 166.2 (C, ClCH<sub>2</sub>CO), 136.7 (C, Ph), 126.1, 128.3, 129.2 (CH, Ph), 101.7 (CH, C-1), 101.5 (CH, PhCH), 77.9 (CH, C-4), 75.5 (CH, C-3), 68.5 (CH, C-2), 67.3 (CH<sub>2</sub>, C-6), 62.9 (CH, C-5), 40.8 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>ClCO), 39.1 [C, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C], 23.4 [CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C] ppm. **HRMS (ESI+)**:

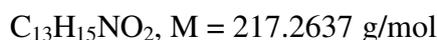
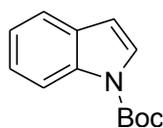
berechnet für  $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Cl}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  747.1724; gefunden 747.1713.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +81.4$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 5.3 Synthese *N*-geschützter Indole

#### Allgemeine Vorschrift zur Boc-Schätzung von Indolen

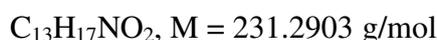
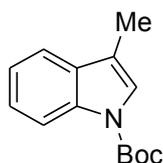
Unter Argonatmosphäre wurde das jeweilige Indol (1.0 eq.) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Anschließend wurden DMAP (0.2 eq.) und Triethylamin (3.0 eq.) hinzugefügt. Boc-Anhydrid (1.1 eq.) wurden in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen (Konzentration des Boc-Anhydrids  $c = 2.5$  mmol/mL) und langsam zur Reaktionslösung getropft. Es wurde bis zum Abschluss der Reaktion bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit dest. Wasser gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie mit einem dem Trennproblem angepassten Laufmittel.

#### *N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-indol (**95**)



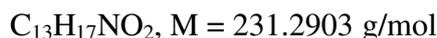
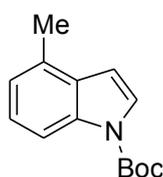
Ausgehend von Indol (2.50 g, 21.35 mmol) wurde Verbindung **95** (4.56 g, 20.98 mmol, 98 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**Laufmittel:** PE/EE, 10:1. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.10$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.61 (d,  $^3J_{2,3} = 3.7$  Hz, 1 H, H-2), 7.58 (ddd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.2$  Hz,  $^4J_{3,4} = 0.8$  Hz, 1 H, H-4\*), 7.33 (ddd,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1 H, H-6\*), 7.20 - 7.29 (m, 1 H, H-5\*), 6.58 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.7$  Hz,  $^4J_{3,4} = 0.7$  Hz, 1 H, H-3), 1.69 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 149.8$  (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 135.1, 130.5 (C, C-3a, C-7a), 125.9 (CH, C-2), 124.2, 122.6, 120.9, 115.1 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 107.2 (CH, C-3), 83.6 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. \* Signale austauschbar.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-methylindol (**99**)**

Ausgehend von 3-Methylindol (1.00 g, 7.62 mmol) wurde Verbindung **99** (1.76 g, 7.61 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**Laufmittel:** PE/EE, 10:1. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.10$  (d,  $J = 6.6$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.48 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, H-4\*), 7.34 (s, 1 H, H-2), 7.27 - 7.32 (m, 1H, H-6\*), 7.20 - 7.25 (m, 1 H, H-5\*), 2.25 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.65 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 149.8$  (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 135.4, 131.4 (C, C-3a, C-7a), 124.2, 122.8, 122.3, 118.9, 116.3, 115.1 (CH, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7), 83.2 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 9.6 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+):** berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>Na[M+Na]<sup>+</sup> 254.1157; gefunden: 254.1162.

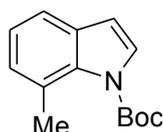
***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-methylindol (**105**)**

Ausgehend von 4-Methylindol (500 mg, 3.80 mmol) wurde Verbindung **105** (849 mg, 3.67 mmol, 97 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**Laufmittel:** PE/EE, 20:1. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.96$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.57 (d,  $^3J_{2,3} = 3.7$  Hz, 1 H, H-2), 7.15 - 7.22 (m, 1 H, H-6\*), 6.98 - 7.04 (m, 1H, H-5\*), 6.58 (d,  $^3J_{2,3} = 3.8$  Hz, 1 H, H-3), 2.51 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.66 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR**

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 149.9 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 134.9, 130.1 (C, C-3a, C-7a), 130.3 (C, C-4), 125.3 (CH, C-2), 124.2, 123.0, 112.7 (CH, C-5, C-6, C-7), 105.6 (CH, C-3), 83.5 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>) ppm. \* Signale austauschbar.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-7-methylindol (107)**

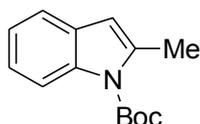


C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>, M = 231.2903 g/mol

Ausgehend von 7-Methylindol (500 mg, 3.80 mmol) wurde Verbindung **107** (859 mg, 3.71 mmol, 98 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

**Laufmittel:** PE/EE, 20:1. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 3.7 Hz, 1 H, H-2), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H-4\*), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, H-5\*), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, H-6\*), 6.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> = 3.7 Hz, 1 H, H-3), 2.62 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.62 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 149.5 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 134.7, 131.9 (C, C-3a, C-7a), 128.1 (CH, C-2), 127.5, 123.1, 118.5 (CH, C-4, C-5, C-6), 125.3 (C, C-7), 107.3 (CH, C-3), 83.2 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>) ppm. \* Signale austauschbar.

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-methylindol (109)**

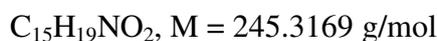
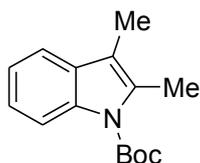


C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>, M = 231.2903 g/mol

Ausgehend von 2-Methylindol (500 mg, 3.80 mmol) wurde Verbindung **109** (786 mg, 3.40 mmol, 89 %) als farblose Flüssigkeit erhalten.

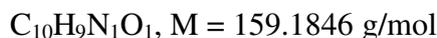
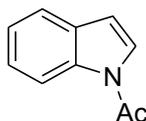
**Laufmittel:** PE/EE, 20:1.  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.06 - 8.10$  (m, 1 H, H-7\*), 7.41 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 1.6$  Hz 1 H, H-4\*), 7.13 - 7.23 (m, 2 H, H-6\*, H-5\*), 6.30 (s, 1 H, H-3), 2.58 (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3$ ), 1.67 (s, 9 H,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 150.7$  (C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 137.8, 129.4 (C, C-3a, C-7a), 136.5 (C, C-2), 123.1, 122.6, 119.5, 115.4 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 107.9 (CH, C-3), 83.6 (C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$ ), 17.1 ( $\text{CH}_3$ , 2- $\text{CH}_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar.

***N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-2,3-dimethylindol (111)**



Ausgehend von 2,3-Dimethylindol (1.00 g, 6.89 mmol) wurde Verbindung **111** (1.23 g, 5.02 mmol, 73 %) als farblosen Feststoff erhalten.

**Laufmittel:** PE/EE, 10:1.  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.05 - 8.20$  (m, 1 H, H-7\*), 7.35 - 7.47 (m, 1 H, H-4\*), 7.16 - 7.30 (m, 2 H, H-6\*, H-5\*), 2.55 (s, 3 H, 2- $\text{CH}_3$ ), 2.21 (s, 3 H, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.70 (s, 9 H,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 150.8$  (C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 135.6, 130.8 (C, C-3a, C-7a), 132.8 (C, C-2), 123.2, 122.3, 117.8, 115.3 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 113.7 (C, C-3), 83.2 (C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2(\text{CH}_3)_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ , 2- $\text{CH}_3$ ), 8.7 ( $\text{CH}_3$ , 3- $\text{CH}_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar.

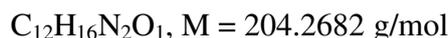
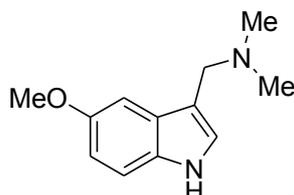
**N-Acetylintol (97)**

Das Indol (1.00 g, 8.54 mmol) und  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0.01 eq.) wurden in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) gelöst mit NaOH (2.5 eq.) versetzt. Zu dieser Mischung wurden über 30 min. Acetylchlorid (1.5 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) zugegeben. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung abfiltriert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EE, 2:1) gereinigt. Verbindung **97** (1.06 g, 6.68 mmol, 67 %) wurde als gelber Feststoff erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.43$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.55 (ddd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 0.8$  Hz 1 H, H-5\*), 7.40 (d,  $^3J_{2,3} = 3.7$  Hz, 1 H, H-2), 7.34 (ddd,  $J = 8.4$  Hz, 7.4 Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1 H, H-6\*), 7.24 - 7.28 (m, 1 H, H-4\*), 6.63 (dd,  $^3J_{2,3} = 3.8$  Hz,  $^4J_{3,4} = 0.7$  Hz, 1 H, H-3), 2.63 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.6$  (C,  $\text{COCH}_3$ ), 135.5, 130.4 (C, C-3a, C-7a), 125.2 (CH, C-2), 125.1, 123.6, 120.8, 116.5 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 109.2 (CH, C-3), 24.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{COCH}_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_1\text{O}_1[\text{M}+\text{H}]^+$  160.0762; gefunden: 160.0755.

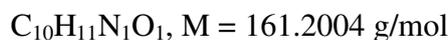
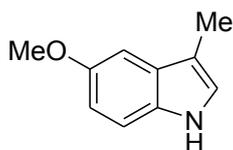
### 5.3.1 Synthese von *N*-(*tert*.-Butoxycarbonyl)-5-Methoxy-3-methylindol

#### 3-(Dimethylaminomethyl)-indol (115a)



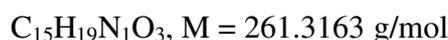
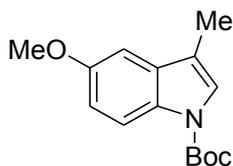
Formaldehyd (37 % in H<sub>2</sub>O; 1.44 mL, 1.08 g, 18.20 mmol) wurde in Dioxan/AcOH/H<sub>2</sub>O (18 mL/18 mL/1 mL) gelöst und unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wurde Dimethylamin (3.41 mL, 5.6 M in EtOH, 19.1 mmol) zugegeben. Zu der Reaktionslösung wurde langsam 5-Methoxyindol (2.55 g, 17.4 mmol) gegeben und für 2 h bei 0 °C und weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 220 mL H<sub>2</sub>O zugegeben und die Suspension mit 2.5 g Celite® für 10 min gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt. Die Verbindung **115a** (1.60 g, 7.83 mmol, 43 %) wurde in Form eines braunroten Feststoffs erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.16 (bs, 1 H, NH), 7.20 (s, 1 H, H-2), 7.03 - 7.13 (m, 2 H, H-7\*, H-6\*), 6.78 - 6.90 (m, 1 H, H-4\*), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.59 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.27 (s, 6 H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.2 (C, C-5), 131.3, 128.3 (C, C-3a, C-7a), 124.7 (CH, C-2), 112.2, 111.8, 101.0 (CH, C-4, C-6, C-7), 111.9 (C, C-3), 55.9 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 45.0 (CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. \* Signale austauschbar.

**5-Methoxy-3-methylindol (115b)**

Die Verbindung **115a** (1.30 g, 10.10 mmol) wurde in EtOH/H<sub>2</sub>O (10 mL/10 mL) gelöst und mit Ammoniumformiat (6.40 g, 101 mmol) versetzt. Anschließend wurde Pd/C (250 mg) zugegeben und die Reaktionsmischung bei 80 °C für 18 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension über Celite® filtriert und mit EtOH und EtOAc gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. Die Lösung wurde mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und die Verbindung **115b** (733 mg, 4.55 mmol, 45 %) in Form eines braunen Öls erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.78 (s, 1 H, NH), 7.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8.7 Hz, 1 H, H-7), 6.99 (d, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 2.4 Hz, 1 H, H-4), 6.93 (s, 1 H, H-2), 6.83 (dd, <sup>4</sup>J<sub>4,6</sub> = 2.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8.7 Hz, 1 H, H-6), 3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.9 (C, C-5), 131.4, 128.6 (C, C-3a, C-7a), 122.4 (CH, C-2), 112.0, 111.6, 100.6 (CH, C-4, C-6, C-7), 111.4 (C, C-3), 55.9 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 9.7 (CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (ESI+): berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> [M + H]<sup>+</sup> 162.0919; gefunden 162.0918.

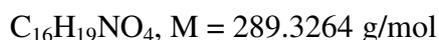
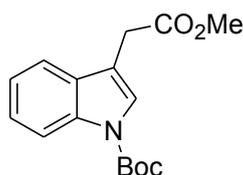
**N-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-methoxy-3-methylindol (115)**

Unter Argonatmosphäre wurde das Indol **115b** (720 mg, 4.47 mmol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Anschließend wurden DMAP (0.2 eq.) und Triethylamin (3.0 eq.) hinzugefügt. Boc-Anhydrid (1.1 eq.) wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen (Konzentration des Boc-Anhydrids  $c = 2.5$  mmol/mL) und langsam zur Reaktionslösung getropft. Es wurde bis zum Abschluss der Reaktion bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit dest. Wasser gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 10:1) und lieferte **115** (730 mg, 2.80 mmol, 63 %) in Form eines farblosen Feststoffs.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.97$  (s, 1 H, H-7\*), 7.31 (s, 1 H, H-2), 6.75 - 7.02 (m, 2 H, H-4\*, H-6\*), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3 H, 3-CH<sub>3</sub>), 1.65 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 155.7$  (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 123.5 (CH, C-2), 115.8, 112.6, 101.8 (CH, C-4, C-6, C-7), 116.1 (C, C-3), 55.7 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 9.7 (CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>) ppm. (wegen der geringen Probenmenge konnten die Signale der quartären Kohlenstoffatome C-3a, C-7a, C-5 und CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> nicht detektiert werden.) \* Signale austauschbar.

### 5.3.2 Synthese von *N*-(*tert*.-Butoxycarbonyl)-3-(2-hydroxyethyl)indol

#### Ethyl-*N*-(*tert*.-Butoxycarbonyl)indol-3-yl-acetat (**119a**)

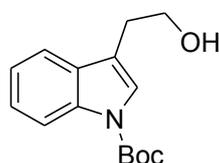


Indolessigsäure (2.00 g, 11.4 mmol) wurde in 100 mL MeOH gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Reaktionslösung wurde tropfenweise SOCl<sub>2</sub> (4.14 mL, 1.64 g, 57.1 mmol) gegeben und für 4 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit EtOAc (100 mL) aufgenommen. Die Lösung wurde mit H<sub>2</sub>O,

gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und *in vacuo* eingeengt. Das Rohprodukt wurde in MeCN (10 mL) gelöst, mit DMAP (278 mg, 2.28 mmol) und Boc<sub>2</sub>O (3.73 g, 17.1 mmol) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in EtOAc (50 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 9:1) und lieferte **119a** (3.20 g, 11.1 mmol, 97 %) in Form eines orangen Öls.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.12 (bs, 1 H, H-7\*), 7.55 (s, 1 H, H-2), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H-4\*), 7.27 – 7.34 (m, 1 H, H-6\*), 7.19 - 7.27 (m, 1 H, H-5\*), 3.71 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.64 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.5 (C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 149.6 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 135.4, 130.0 (C, C-3a, C-7a), 124.4 (CH, C-2), 124.5, 122.6, 119.0, 115.3 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 113.0 (CH, C-3), 83.4 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.1 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 312.1212; gefunden 312.1214.

#### *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(2-hydroxyethyl)indol (**119**)



C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, M = 261.3163 g/mol

LiAlH<sub>4</sub> (546 mg, 14.40 mmol) wurde in trockenem THF (25 mL) suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Nach 30 min. wurde die Verbindung **119a** (3.20 g, 11.10 mmol) gelöst in THF (10 mL) mittels Spritzenpumpe innerhalb von 30 min. zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei -78 °C gerührt, auf -45 °C erwärmt und mit 1 N HCl beendet. Die Lösung wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl- und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt

und nach Flash-chromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 5:1) wurde Verbindung **119** (2.20 g, 8.44 mmol, 76 %) in Form eines gelben Öls erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.12 (bs, 1 H, H-7\*), 7.53 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, H-4\*), 7.45 (s, 1 H, H-2), 7.31 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1 H, H-6\*), 7.23 (dd,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 4.9 Hz, 1 H, H-5\*), 3.91 (t,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 6.4$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.95 (t,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 6.4$  Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.65 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 149.7 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 135.6, 130.4 (C, C-3a, C-7a), 124.4 (CH, C-2), 123.6, 122.4, 118.9, 115.3 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 117.0 (CH, C-3), 83.5 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 62.0 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 28.4 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 28.2 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 284.1263; gefunden 284.1267.

## 5.4 Asymmetrische Cyclopropanierung von Styrol

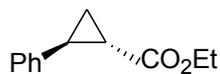
### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cu(I)-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 1.0 mol% (CuOTf) · 0.5 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 1.1 mol% des entsprechenden 3-*O*-geschützten Box-Liganden eingewogen und in 2 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Zur Bildung des Metall-Ligand-Komplexes wurde die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Styrol (5 eq.) zugegeben und auf -5 °C gekühlt. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde Ethyldiazoacetat (1 eq. gelöst in 2 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) zugetropft (Flussrate 0.4 mL/h). Nach Ende der Zugabe wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 30:1) gereinigt. Die Enantiomerenüberschüsse von *trans*- und *cis*-**90** konnten ungetrennt über die chirale Gaschromatographie aufgrund ihrer unterschiedlichen Retentionszeiten bestimmt werden.

Tabelle 14: Cyclopropanierung von Styrol mit Ethyldiazoacetat.

	Ligand	Ausb. [%] <sup>[a]</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>[b]</sup>	ee <i>trans</i> [%] <sup>[b]</sup>	ee <i>cis</i> [%] <sup>[b]</sup>
1	3- <i>O</i> -Formyl <i>allo</i> Box ( <b>83a</b> )	75	64:36	rac.	rac.
2	3- <i>O</i> -Bz <i>allo</i> Box ( <b>83b</b> )	70	67:33	21	7
3	3- <i>O</i> -Me <i>allo</i> Box ( <b>83c</b> )	98	68:32	14	12
4	3- <i>O</i> -Bn <i>allo</i> Box ( <b>83d</b> )	56	66:34	22	15
5	3- <i>O</i> -AcOMe <i>gluco</i> Box ( <b>61a</b> )	61	76:24	86	74
6	3- <i>O</i> -AcCl <i>gluco</i> Box ( <b>61b</b> )	84	75:25	89	72
7	3- <i>O</i> -CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me <i>gluco</i> Box ( <b>61c</b> )	77	76:24	51	30

[a] Ausbeute von *trans*- und *cis*-**90** nach Säulenchromatographie.; [b] Bestimmung durch chirale Gaschromatographie.

***trans*-(1*S*,2*S*)-2-Phenylcyclopropancarbonsäureethylester (*trans*-90)<sup>17,43d</sup>**

$C_{12}H_{14}O_2$ ,  $M = 190.2384$  g/mol

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.07 - 7.28$  (m, 5 H, Ph), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $OCH_2CH_3$ ), 2.50 (ddd,  $J = 4.2, 6.5, 9.3$  Hz, 1 H, PhCH), 1.89 (ddd,  $J = 4.2, 5.3, 8.4$  Hz, 1 H,  $CHCO_2CH_2CH_3$ ), 1.58 (ddd,  $J = 4.6, 5.3, 9.3$  Hz, 1 H,  $CH_2$ ), 1.29 (ddd,  $J = 4.7, 6.2, 8.6$  Hz, 1 H,  $CH_2$ ), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $OCH_2CH_3$ ) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 173.3$  (C,  $CHCO_2CH_2CH_3$ ), 140.0 (C, Ph), 128.3, 126.3, 126.0 (CH, Ph), 60.6 ( $CH_2$ ,  $OCH_2CH_3$ ), 26.1 (CH, PhCH), 24.1 (CH,  $CHCO_2CH_2CH_3$ ), 17.0 ( $CH_2$ ,  $CH_2$ ), 14.2 ( $CH_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ) ppm. **MS (EI)**: berechnet für  $C_{12}H_{14}O_2$   $[M]^+$  190.0994; gefunden 190.0980.  $[\alpha]_D^{20} = +223$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).<sup>17</sup> Farbloses Öl.

**Chirale GC:**

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch<sup>43d</sup>:  $t_R = 67.45$  min (Nebenkomponente),  
 $t_R = 68.28$  min (Hauptkomponente).  
 Produkt:  $t_R = 67.56$  min (Nebenkomponente),  $t_R = 68.10$  min  
 (Hauptkomponente).  
 Starttemperatur: 50 °C, Aufheizrate: 1.1 °C/min.

***cis*-(1*S*,2*R*)- 2-Phenylcyclopropancarbonsäureethylester (*cis*-90)<sup>17,43d</sup>**

$C_{12}H_{14}O_2$ ,  $M = 190.2384$  g/mol

**Laufmittel:** (PE/EtOAc, 20:1); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.17 - 7.26$  (m, 5 H, Ph), 3.86 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $OCH_2CH_3$ ), 2.54 - 2.61 (m, 1 H, PhCH), 2.07 (ddd,  $J = 5.6, 7.8, 9.3$  Hz, 1 H,  $CHCO_2CH_2CH_3$ ), 1.70 (ddd,  $J = 5.2, 5.5, 7.5$  Hz, 1 H,  $CH_2$ ), 1.26 (ddd,  $J = 5.1, 7.9, 8.6$  Hz, 1 H,  $CH_2$ ), 0.96 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $OCH_2CH_3$ ) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 170.9$  (C,  $CHCO_2CH_2CH_3$ ), 136.5 (C, Ph), 126.6, 127.8, 129.2 (CH, Ph), 60.1

(CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH, PhCH), 21.7 (CH, CHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.0 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>) ppm. **MS (EI):** berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 190.0994; gefunden 190.0980.  $[\alpha]_D^{20} = +26$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).<sup>17</sup> Farbloses Öl.

**Chirale GC:**

Retentionszeiten: Racemisches Gemisch<sup>43d</sup>:  $t_R = 63.53$  min (Hauptkomponente),  
 $t_R = 65.67$  min (Nebenkomponekte).  
Produkt:  $t_R = 63.42$  min (Hauptkomponente),  $t_R = 65.69$  min  
(Nebenkomponekte).  
Starttemperatur: 50 °C, Aufheizrate: 1.1 °C/min.

## 5.5 Asymmetrische Cyclopropanierung von Indolen

### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cu(I)-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-butoxycarbonyl)indol mit Ethyldiazoacetat:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 3.0 mol% (CuOTf) · 0.5 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 3.3 mol% des entsprechenden 3-*O*-geschützten Box-Liganden eingewogen und in 2 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Zur Bildung des Metall-Ligand-Komplexes wurde die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde *N*-(*tert.*-butoxycarbonyl)indol (1 eq.) zugegeben. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde Ethyldiazoacetat (2.5 eq. gelöst in 3 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) zugetropft (Flussrate 0.18 mmol/h). Nach Ende der Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 10:1) gereinigt, wodurch Verbindungen *exo*-**96** und *endo*-**96** mit Spuren von Diethylfumarat und Diethylmaleat erhalten wurden. Das <sup>1</sup>H-Spektrum von *exo*-**96** wurde bei 350 K und das von *endo*-**96** bei 380 K aufgenommen, da bei Raumtemperatur Koaleszenzphänome auftreten.

Tabelle 15: Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-butoxycarbonyl) indol (**95**) mit Ethyldiazoacetat.

	Ligand	Ansatzgröße	Ausbeute ( <i>exo</i> ) <sup>[a]</sup>	Ausb. ( <i>exo</i> ) [%] <sup>[a]</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>[b]</sup>	ee ( <i>exo</i> ) [%] <sup>[c]</sup>
1	3-OH <i>gluco</i> Box <b>88</b>	100 mg (460 $\mu$ mmol)	71.3 mg (235 $\mu$ mmol)	51	n.d.	1
3	3-O-Ac <i>gluco</i> Box <b>41a</b>	100 mg (460 $\mu$ mmol)	97.7 mg (322 $\mu$ mmol)	70	n.d.	55
4	3-O-Piv <i>gluco</i> Box <b>41b</b>	100 mg (460 $\mu$ mmol)	97.7 mg (322 $\mu$ mmol)	70	n.d.	38
5	3-O-Bz <i>gluco</i> Box <b>41c</b>	100 mg (460 $\mu$ mmol)	75.4 mg (248 $\mu$ mmol)	54	n.d.	45
2	3-O-Formyl <i>gluco</i> Box <b>41g</b>	150 mg (690 $\mu$ mmol)	140 mg (462 $\mu$ mmol)	67	n.d.	45
6	3-O-Formyl <i>allo</i> Box <b>83a</b>	100 mg (460 $\mu$ mmol)	76.4 mg (253 $\mu$ mmol)	55	n.d.	2
8	3-O-Bz <i>allo</i> Box <b>83b</b>	100 mg (460 $\mu$ mmol)	65.6 mg (216 $\mu$ mmol)	47	n.d.	7
7	3-O-Bn <i>allo</i> Box <b>83d</b>	100 mg (460 $\mu$ mmol)	48.8 mg (161 $\mu$ mmol)	35	n.d.	3
9	Ac <i>gluco</i> Box <b>42a</b>	100 mg (460 $\mu$ mmol)	94.9 mg (313 $\mu$ mmol)	68	n.d.	1
10	Piv <i>gluco</i> Box <b>42b</b>	100 mg (460 $\mu$ mmol)	83.7 mg (276 $\mu$ mmol)	60	n.d.	1

[a] Ausbeute von *exo*-**96**; Produkt enthält Diethylfumarat. Berechnete Ausbeute aus dem über <sup>1</sup>H-NMR bestimmten Verhältnis von *exo*-**96**:Diethylfumarat; [b] n.d.: nicht detektierbar, da Produkte Diethylfumarat und Diethylmaleat beinhalten; [c] Bestimmt durch chirale HPLC an einer Chiralpak AD-H Säule.

### Asymmetrische Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-butoxycarbonyl) indol **95** mit 3-*O*-Ac *gluco*Box in verschiedenen Reaktionstemperaturen:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 3.0 mol% (CuOTf) · 0.5 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 3.3 mol% 3-*O*-Ac *gluco*Box eingewogen und in 2 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Zur Bildung des Metall-Ligand-Komplexes wurde die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde *N*-(*tert.*-butoxycarbonyl) indol (1 eq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf die jeweilige Temperatur gebracht. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde Ethyldiazoacetat (2.5 eq.) gelöst in 3 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugetropft (Flußrate 0.18 mmol/h). Nach Ende der Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 10:1) gereinigt, wodurch Verbindungen *exo*-**96** und *endo*-**96** mit Spuren von Diethylfumarat und Diethylmaleat erhalten wurden. Das <sup>1</sup>H-Spektrum von *exo*-**96** wurde bei 350 K und das von *endo*-**96** bei 380 K aufgenommen, da bei Raumtemperatur Koaleszenzphänomene auftreten.

**Tabelle 16:** Cyclopropanierung *N*-(*tert.*-butoxycarbonyl) indol (**95**) mit 3-*O*-Ac *gluco*Box bei verschiedenen Reaktionstemperaturen.

	Temperatur [%]	Ansatzgröße	Ausbeute ( <i>exo</i> ) <sup>[a]</sup>	Ausbeute ( <i>exo</i> )[%] <sup>[a]</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>[b]</sup>	ee ( <i>exo</i> ) [%] <sup>[c]</sup>
1	30	100 mg (460 μmol)	92 mg (304 μmol)	66	n.d.	59
2	RT	100 mg (460 μmol)	97.7 mg (322 μmmol)	70	n.d.	55
3	10	100 mg (460 μmol)	106 mg (350 μmol)	76	n.d.	69
4	0	100 mg (460 μmol)	79.5 mg (262 μmol)	57	n.d.	72
5	-10	100 mg (460 μmol)	86.5 mg (285 μmol)	62	n.d.	55
6	-20	100 mg (460 μmol)	62.8 mg (207 μmol)	45	n.d.	60

[a] Ausbeute von *exo*-**96**; Produkt enthält Diethylfumarat. Berechnete Ausbeute aus dem über <sup>1</sup>H-NMR bestimmten Verhältnis von *exo*-**96**:Diethylfumarat; [b] n.d.: nicht detektierbar, da Produkte Diethylfumarat und Diethylmaleat beinhalten; [c] Bestimmt durch chirale HPLC an einer Chiralpak AD-H Säule..

### Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-butoxycarbonyl)indol **95** in verschiedenen Lösungsmitteln:

Unter Schutzgasatmosphäre wurde 3.0 mol% (CuOTf) · 0.5 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> in 2 mL trockenem Lösungsmittel bei Raumtemperatur gelöst und für 15 min. gerührt. Anschließend wurde *N*-(*tert.*-butoxycarbonyl)indol (1 eq.) zugegeben. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde Ethyldiazoacetat (2.5 eq.) gelöst in 3 mL des trockenen Lösungsmittels zugetropft (Flussrate 0.18 mmol/h). Nach Ende der Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 10:1) gereinigt, wodurch Verbindungen *exo*-**96** und *endo*-**96** mit Spuren von Diethylfumarat und Diethylmaleat erhalten wurden. Das <sup>1</sup>H-Spektrum von *exo*-**96** wurde bei 350 K und das von *endo*-**96** bei 380 K aufgenommen, da bei Raumtemperatur Koaleszenzphänomene auftreten.

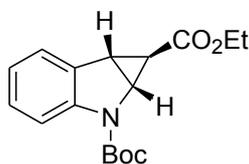
Tabelle 17: Cyclopropanierung *N*-(*tert.*-butoxycarbonyl)indol (**95**) in unterschiedlichen Lösungsmitteln.

	Lösungsmittel	Ansatzgröße	Ausbeute <sup>[a]</sup>	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>[b]</sup>
1	DCM	100 mg (460 µmol)	123 mg (405 µmol)	88	85:15
2	DCE	100 mg (460 µmol)	105 mg (345 µmol)	75	79:21
3	Toluol	100 mg (460 µmol)	71 mg (236 µmol)	51	76:24
4	DMF	100 mg (460 µmol)	0	0	0
5	THF	100 mg (460 µmol)	0	0	0

[a] Isolierte Ausbeute von *exo*- und *endo*-**96** mit Diethylfumarat und Diethylmaleat nach Säulenchromatographie; [b] Bestimmt nach Trennung der Diastereomere.

***exo*- und *endo*-Ethyl-cyclopropa(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2,3-dihydroindol)-2a-carboxylat (*exo*-96 und *endo*-96)**

***exo*-96:**



$C_{17}H_{21}NO_4$ ,  $M = 303.3529$  g/mol

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 350 K):  $\delta = 7.61$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.47 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, H-4\*), 7.18 - 7.26 (m, 1 H, H-6\*), 7.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, H-5\*), 4.48 (dd,  $^3J_{2,3} = 6.8$  Hz,  $^3J_{2,2a} = 1.7$  Hz, 1 H, H-2), 4.15 (q,  $^3J_{CH_2, CH_3} = 7.0$  Hz, 2 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 3.28 (dd,  $^3J_{2,3} = 6.8$  Hz,  $^3J_{2a,3} = 3.0$  Hz, 1 H, H-3), 1.56 (s, 9 H,  $(CH_3)_3CO$ ), 1.23 (t,  $^3J_{CH_2, CH_3} = 7.1$  Hz, 3 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 1.18 (dd,  $^3J_{2a,3} = 3.0$  Hz,  $^3J_{2,2a} = 1.7$  Hz, 1 H, H-2a) ppm.  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.2$  (C,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 152.0 (C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 133.6, 130.4 (C, C-3a, C-7a), 127.7, 124.5, 122.4, 115.5 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 82.4 (C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 60.9 ( $CH_2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 45.6 (CH, C-2), 28.3 ( $CH_3$ ,  $(CH_3)_3CO$ ), 28.2 (CH, C-3), 24.2 (CH, C-2a), 14.2 ( $CH_3$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $C_{17}H_{21}N_1O_4Na$   $[M + Na]^+$  326.1368; gefunden: 326.1370.  $[\alpha]_D^{20}$ : +116.2 ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ) for 72%ee; (Verhältnis *exo*-96 : Diethylfumarat 1 : 0.27).

**Chirale HPLC:**

Retentionszeiten: *exo* (Racemat):  $t_R = 26.67$  min (Nebenkomponente),  $t_R = 30.83$  min (Hauptkomponente).

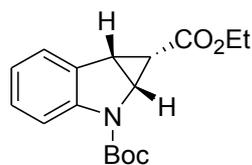
*exo* (Produkt):  $t_R = 26.70$  min (Nebenkomponente),  $t_R = 30.80$  min (Hauptkomponente).

Diethylfumarat:  $t_R = 20.55$  min

Säule: Chiralpak AD-H.

Laufmittel: *n*-Hexan/*i*-Propanol, 99:1.

Flussrate: 0.4 mL/min

**endo-96:**

$C_{17}H_{21}NO_4$ ,  $M = 303.3529$  g/mol

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 380 K):  $\delta = 7.56$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.29 - 7.35 (m, 1 H, H-4\*), 7.13 - 7.21 (m, 1 H, H-6\*), 6.93 (td,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1 H, H-5\*), 4.44 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{2,2a} \approx J_{2,3} = 6.1$  Hz, H-2), 3.71 - 3.85 (m, 2 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 3.27 (dd,  $^3J_{2a,3} = 9.0$  Hz,  $^3J_{2,3} = 6.3$  Hz, 1 H, H-3), 2.04 (dd,  $^3J_{2a,3} = 9.0$  Hz,  $^3J_{2,2a} = 5.9$  Hz, 1 H, H-2a), 1.55 (s, 9 H,  $(CH_3)_3CO$ ), 0.91 (t,  $^3J_{CH_2, CH_3} = 7.1$  Hz, 3 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 172.3$  ( $CO_2CH_2CH_3$ ), 152.1 ( $CO_2C(CH_3)_3$ ), 144.4 125.5 (C, C-3a, C-7a), 127.4, 125.3, 122.1, 114.1 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 80.7 (C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 59.6 ( $CH_2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 39.7 (CH, C-2), 28.1 ( $CH_3$ ,  $(CH_3)_3CO$ ), 27.2 (CH, C-3), 17.6 (CH, C-2a), 14.0 ( $CH_3$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $C_{17}H_{21}N_1O_4Na$   $[M + Na]^+$  326.1368; gefunden: 326.1376.

### Asymmetrische Cycloproponierung von *N*-Acetylintol **97** mit 3-*O*-Ac *gluco*Box in verschiedenen Reaktionstemperaturen:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 3.0 mol% (CuOTf) · 0.5 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 3.3 mol% 3-*O*-Ac *gluco*Box eingewogen und in 2 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Zur Bildung des Metall-Ligand-Komplexes wurde die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde *N*-Acetylintol **97** (1 eq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf die jeweilige Temperatur gebracht. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde Ethyldiazoacetat (2.5 eq. gelöst in 3 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) zugegeben (Flussrate 0.18 mmol/h). Nach Ende der Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 2:1) gereinigt.

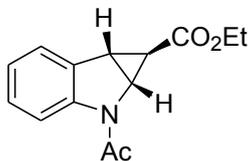
**Tabelle 18:** Asymmetrische Cycloproponierung von *N*-Acetyl indol (**97**) mit 3-*O*-Ac *gluco*Box in verschiedenen Reaktionstemperaturen.

	Temperatur [°C]	Ansatzgröße	Ausbeute <sup>[a]</sup>	Ausbeute [%] <sup>[a]</sup>	<i>exolendo</i> <sup>[b]</sup>	ee( <i>exo</i> ) [%] <sup>[c]</sup>
1	30	50 mg (314 μmol)	72 mg (294 μmol)	94	72:28	37
2	RT	100 mg (628 μmol)	109 mg (444 μmol)	71	82:18	34
3	10	50 mg (314 μmol)	58 mg (236 μmol)	75	87:13	53
4	0	92 mg (578 μmol)	108 mg (440 μmol)	76	92:8	51
5	-5	100 mg (628 μmol)	86 (351 μmol)	56	>99:1	61
6	-10	50 mg (314 μmol)	7 (29 μmol)	9	>99:1	45

[a] Ausbeute von *exo*- und *endo*-**98** nach Säulenchromatographie; [b] Bestimmung nach Trennung der Diastereomere; [c] Bestimmt durch chirale Gaschromatographie.

***exo*- und *endo*-Ethyl-cyclopropa(*N*-acetyl-2,3-dihydroindol)-2a-carboxylat (*exo*-98 und *endo*-98)**

***exo*-98:**



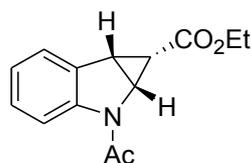
$C_{14}H_{15}NO_3$ ,  $M = 245.2738$  g/mol

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ , 350 K):  $\delta = 8.14$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.37 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, H-4\*), 7.22 (dt,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1 H, H-6\*), 7.04 (td,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1 H, H-5\*), 4.38 (dd,  $^3J_{2,3} = 6.9$  Hz,  $^3J_{2,2a} = 1.5$  Hz, 1 H, H-2), 4.14 - 4.23 (m, 2 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 3.28 (dd,  $^3J_{2,3} = 6.9$  Hz,  $^3J_{2a,3} = 3.1$  Hz, 1 H, H-3), 2.39 (s, 3 H,  $CH_3CO$ ), 1.39 (dd,  $^3J_{2a,3} = 2.8$  Hz,  $^3J_{2,2a} = 1.8$  Hz, 1 H, H-2a), 1.28 (t,  $^3J_{CH_2, CH_3} = 7.1$  Hz, 3 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ) ppm.  
 **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 171.7$  (C,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 169.0 (C,  $COCH_3$ ), 142.0, 130.3 (C, C-3a, C-7a), 128.2, 124.4, 123.8, 117.5 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 61.3 ( $CH_2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 46.3 (CH, C-2), 29.6 (CH, C-3), 25.2 ( $CH_3$ ,  $CH_3CO$ ), 24.4 (CH, C-2a), 14.2 ( $CH_3$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $C_{14}H_{16}N_1O_3$   $[M + H]^+$  246.1130; gefunden: 246.1131.  $[\alpha]_D^{20}$ : +90.8 ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ) für 61%ee.

**Chirale GC:**

Starttemperatur: 80 °C, Aufheizrate: 0.6 °C/min

Retentionszeiten: *exo* (Racemat):  $t_R = 148.98$  min (Hauptkomponente),  
 $t_R = 149.82$  min (Nebenkomponekte).  
*exo* (Produkt):  $t_R = 148.91$  min (Hauptkomponente),  
 $t_R = 149.70$  min (Nebenkomponekte).

**endo-98:**

$C_{14}H_{15}NO_3$ ,  $M = 245.2738$  g/mol

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8.11$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.29 - 7.33 (m, 1 H, H-4\*), 7.19 - 7.25 (m, 1 H, H-6\*), 7.01 (td,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1 H, H-5\*), 4.28 (dd,  $^3J_{2,3} = 6.6$  Hz,  $J_{2,2a} = 5.8$  Hz, 1 H, H-2), 3.84 (q,  $^3J_{CH_2, CH_3} = 7.1$  Hz, 2 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 3.26 (dd,  $^3J_{2a,3} = 9.2$  Hz,  $^3J_{2,3} = 6.7$  Hz, 1 H, H-3), 2.36 (s, 3 H,  $CH_3CO$ ), 2.02 (dd,  $^3J_{2a,3} = 9.2$  Hz,  $^3J_{2,2a} = 5.7$  Hz, 1 H, H-2a), 0.90 (t,  $^3J_{CH_2, CH_3} = 7.1$  Hz, 3 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 171.5$  (C,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 166.7 (C,  $COCH_3$ ), 133.6, 127.2 (C, C-3a, C-7a\*), 128.2, 124.9, 123.4, 116.6 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 60.6 ( $CH_2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 44.3 (CH, C-2), 27.7 (CH, C-3), 24.4 ( $CH_3$ ,  $CH_3CO$ ), 20.1 (CH, C-2a), 13.8 ( $CH_3$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $C_{14}H_{15}N_1O_3Na$  [ $M + Na$ ] $^+$  268.0950; gefunden: 268.0953.

### Asymmetrische Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-butoxycarbonyl)-3-methylindol **99** mit verschiedenen Liganden:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 3.0 mol% (CuOTf) · 0.5 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> und 3.3 mol% des entsprechenden 3-*O*-geschützte Box-Ligand eingewogen und in 2 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Zur Bildung des Metall-Ligand-Komplexes wurde die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde *N*-(*tert.*-butoxycarbonyl)-3-methylindol **99** (1 eq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch auf die jeweilige Temperatur gebracht. Mit Hilfe einer Spritzenpumpe wurde Ethyldiazoacetat (2.5 eq. gelöst in 3 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) zugetropft (Flussrate 0.18 mmol/h). Nach Ende der Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 10:1) gereinigt, wodurch Verbindungen *exo*-**100** und *endo*-**100** mit Spuren von Diethylfumarat und Diethylmaleat erhalten wurden. Das <sup>1</sup>H-Spektrum von *exo*-**100** wurde bei 350 K und das von *endo*-**100** bei 380 K aufgenommen, da bei Raumtemperatur Koaleszenzphänome auftreten. Die Enantiomerenüberschüsse wurden nach der Umsetzung in Verbindungen **104** bestimmt.

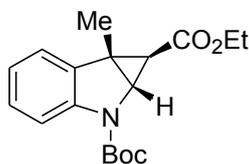
**Tabelle 19:** Cyclopropanierung von *N*-(*tert.*-butoxycarbonyl)-3-methylindol (**99**) mit verschiedenen Liganden.

	Liganden	Temp. [°C]	Ausb. <b>103</b> [%] <sup>[a]</sup>	Ausb. <b>104</b> [%] <sup>[b]</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>[c]</sup>	ee ( <i>exo</i> ) [%] <sup>[d]</sup>
1	3- <i>O</i> -Ac <i>gluco</i> Box <b>41a</b> <sup>[e]</sup>	20	17	63	n.d.	87 (-)
2	3- <i>O</i> -Ac <i>gluco</i> Box <b>41a</b> <sup>[e]</sup>	0	61	86	n.d.	96 (-)
5	3- <i>O</i> -Formyl <i>gluco</i> Box <b>41g</b>	20	14	78	n.d.	82 (-)
6	3- <i>O</i> -Formyl <i>gluco</i> Box <b>41g</b>	0	19	99	n.d.	94 (-)
3	Evans-Box <b>11b</b>	20	24	94	n.d.	82 (+)
4	Evans-Box <b>11b</b>	0	75	58	n.d.	97 (+)

[a] Ausbeute von **103** nach zwei Stufen von **99**; [b] Ausbeute von **104** nach Säulenchromatographie; [c] n.d.: nicht detektierbar, da Produkte Diethylfumarat und Diethylmaleat beinhalten; [d] Bestimmt durch chirale Gaschromatographie; [e] Durchgeführt von T. Schubach.

***exo*- und *endo*-Ethyl-3-methyl-cyclopropa(*N*-*tert*.-butoxycarbonyl-2,3-dihydroindol)-2a-carboxylat (*exo*-100 und *endo*-100)**

***exo*-100:**



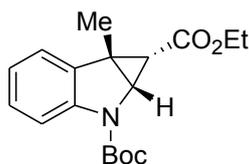
$C_{18}H_{23}NO_4$ ,  $M = 317.3795$  g/mol

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 350 K):  $\delta = 7.62$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.45 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1 H, H-4\*), 7.19 - 7.29 (m, 1 H, H-6\*), 7.06 (td,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1 H, H-5\*), 4.43 (d,  $^3J_{2,2a} = 2.3$  Hz, 1 H, H-2), 4.16 (q,  $^3J_{CH_2, CH_3} = 6.9$  Hz, 2 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 1.65 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1.56 (s, 9 H,  $(CH_3)_3CO$ ), 1.20 - 1.25 (m, 3 H, H-2a +  $CO_2CH_2CH_3$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 170.9$  (C,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 151.6 (C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 140.3, 135.4 (C, C-3a, C-7a), 128.2, 123.8, 123.0, 115.3 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7) 82.3 (C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 60.9 ( $CH_2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 49.6 (CH, C-2), 33.7 (C, C-3), 28.6 (CH, C-2a), 28.3 ( $CH_3$ ,  $(CH_3)_3CO$ ), 14.6 ( $CH_3$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 11.4 ( $CH_3$ ,  $CH_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar.

**HRMS (ESI+)**: berechnet für  $C_{18}H_{23}N_1O_4Na$   $[M+Na]^+$  340.1525; gefunden: 340.1527.  $[\alpha]_D^{20}$ : -118.4 für 96%ee ( $c = 0.95$ ,  $CHCl_3$ ) (Verhältnis *exo*-100 : Diethylfumarat = 1 : 1).

***endo*-100:**



$C_{18}H_{23}NO_4$ ,  $M = 317.3795$  g/mol

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 380 K):  $\delta = 7.62$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.31 (ddd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.3$  Hz,  $J = 0.5$  Hz, 1 H, H-4\*), 7.18 (ddd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, H-6\*), 7.06 (td,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1 H, H-5\*), 4.25 (d,  $^3J_{2,2a} = 6.0$  Hz, 1 H, H-2), 3.69 - 3.80 (m, 2 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 2.02 (d,  $^3J_{2,2a} = 6.1$  Hz, 1 H, H-2a), 1.63 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1.55 (s, 9

H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ), 0.89 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167.1$  (C,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 152.3 (C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 144.0, 133.7 (C, C-3a, C-7a), 130.5, 127.8, 122.4, 114.3 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 80.9 (C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 59.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 49.4 (CH, C-2), 34.1 (C, C-3), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ), 24.0 (CH, C-2a), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  340.1525; gefunden: 340.1524.

## 5.6 Racemische Cyclopropanierung von Indolen

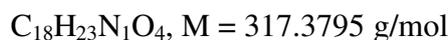
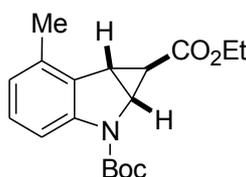
### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cu(I)-katalysierte racemische Cyclopropanierung von Indolen mit Ethyldiazoacetat:

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 3.0 mol% (CuOTf) · 0.5 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> eingewogen, in 2 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das entsprechende Indol (1 eq.) zugegeben. Das Ethyldiazoacetat (2.5 eq. wurde in 2 mL trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) aufgenommen und mittels einer Spritzenpumpe (Flussrate 0.18 mmol/h) zugegeben. Nach Ende der Zugabe wurde die Reaktionslösung weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem dem Trennproblem angepassten Laufmittel gereinigt.

### *exo*- und *endo*-Ethyl-4-methyl-cyclopropa(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2,3-dihydroindol)-2a-carboxylat (rac-*exo*-106 und rac-*endo*-106)

Ausgehend von **105** (50 mg, 216 μmol) wurde Verbindung **106** (51. mg, 163 μmol, 76%) mit einem *exo/endo*-Verhältnis von 79:21 als farbloser Feststoff erhalten.

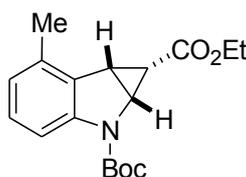
#### rac-*exo*-106:



**Laufmittel:** PE/EE 10:1. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 350 K): δ = 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, H-7\*), 7.11 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, H-6\*), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H-5\*), 4.45 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2,2a</sub> = 1.7 Hz, 1 H, H-2), 4.15 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub></sub> = 7.1 Hz, 2 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.25 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2,3</sub> = 6.9 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>2a,3</sub> = 3.1 Hz, 1 H, H-3), 2.37 (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.55 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 1.23 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub></sub> = 7.1 Hz, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.15 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>2a,3</sub> = 3.1 Hz, *J*<sub>2,2a</sub> = 1.8 Hz, 1 H, H-2a) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 171.7$  (C,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 151.5 (C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 134.4 131.7 (C, C-3a\*, C-7a\*), 124.6 (C, C-4\*), 127.9, 124.6, 112.6 (CH, C-5, C-6, C-7), 81.8 (C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 60.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 45.3 (CH, C-2), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ), 26.5 (CH, C-3), 23.3 (CH, C-2a), 18.4 ( $\text{CH}_3$ , 4- $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  340.1525; gefunden: 340.1523.

**rac-endo-106:**



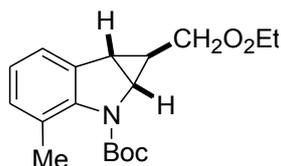
$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_4$ ,  $M = 317.3795$  g/mol

**Laufmittel:** PE/EE 10:1.  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 380 K):  $\delta = 7.39$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.05 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, H-6\*), 6.77 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, H-5\*), 4.39 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{2,2a} \approx J_{2,3} = 6.2$  Hz, H-2), 4.76 (q,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.23 (dd,  $^3J_{2a,3} = 9.0$  Hz,  $^3J_{2,3} = 6.5$  Hz, 1 H, H-3), 2.32 (s, 3 H, 4- $\text{CH}_3$ ), 2.09 (dd,  $^3J_{2a,3} = 9.0$  Hz,  $^3J_{2,2a} = 5.9$  Hz, 1 H, H-2a), 1.55 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ), 0.89 (t,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 172.0$  ( $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 152.5 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 144.9 133.9 (C, C-3a, C-7a), 126.7, 122.4, 111.3 (CH, C-5, C-6, C-7), 126.4 (C, C-4), 80.7 (C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 58.9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 43.0 (CH, C-2), 27.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ), 24.5 (CH, C-3), 17.6 ( $\text{CH}_3$ , 4- $\text{CH}_3$ ), 17.5 (CH, C-2a), 13.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  340.1525; gefunden: 340.1528.

***exo*- und *endo*-Ethyl-7-methyl-cyclopropa(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2,3-dihydroindol)-2a-carboxylat (*rac-exo*-108 und *rac-endo*-108)**

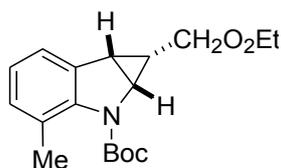
Ausgehend von **107** (100 mg, 432  $\mu$ mol) wurde Verbindung **108** (121 mg, 382  $\mu$ mol, 89%) in einem *exo/endo*-Verhältnis von 72:28 als farbloser Feststoff erhalten.

***rac-exo*-108:**



$C_{18}H_{23}N_1O_4$ ,  $M = 317.3795$  g/mol

**Laufmittel:** PE/EE, 10:1.  **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.21$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, H-4\*), 7.03 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, H-6\*), 6.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, H-5\*), 4.59 (dd,  $^3J_{2,3} = 6.4$  Hz,  $^3J_{2,2a} = 1.9$  Hz, 1 H, H-2), 4.09 - 4.16 (m, 2 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 3.17 (dd,  $^3J_{2,3} = 6.4$  Hz,  $^3J_{2a,3} = 2.9$  Hz, 1 H, H-3), 2.28 (s, 3 H, 7- $CH_3$ ), 1.54 (s, 9 H,  $(CH_3)_3CO$ ), 1.25 (t,  $^3J_{CH_2, CH_3} = 7.1$  Hz, 3 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 1.05 (dd,  $^3J_{2a,3} = 2.9$  Hz,  $J_{2,2a} = 2.0$  Hz, 1 H, H-2a) ppm.  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.1$  (C,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 153.1 (C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 139.7, 132.6 (C, C-3a, C-7a), 130.5, 124.0, 121.6 (CH, C-4, C-5, C-6), 128.1 (C, C-7), 81.8 (C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 60.9 (CH<sub>2</sub>,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 46.7 (CH, C-2), 28.7 (CH, C-3), 28.2 (CH<sub>3</sub>,  $(CH_3)_3CO$ ), 25.7 (CH, C-2a), 20.7 (CH<sub>3</sub>, 7- $CH_3$ ), 14.3 (CH<sub>3</sub>,  $CO_2CH_2CH_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+):** berechnet für  $C_{18}H_{23}N_1O_4Na$   $[M + Na]^+$  340.1525; gefunden: 340.1527.

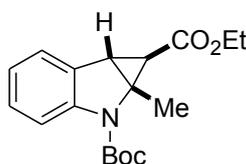
**rac-endo-108:**

$C_{18}H_{23}N_1O_4$ ,  $M = 317.3795$  g/mol

**Laufmittel:** PE/EE, 10:1.  **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.11$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, H-4\*), 7.02 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, H-6\*), 6.93 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H, H-5\*), 4.46 (dd  $\approx$  t,  $^3J_{2,2a} \approx ^3J_{2,3} = 6.3$  Hz, H-2), 3.77 - 3.93 (m, 2 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 3.10 (dd,  $^3J_{2a,3} = 8.9$  Hz,  $^3J_{2,3} = 6.4$  Hz, 1 H, H-3), 2.32 (s, 3 H, 7- $CH_3$ ), 1.89 (dd,  $^3J_{2a,3} = 8.8$  Hz,  $^3J_{2,2a} = 6.2$  Hz, 1 H, H-2a), 1.51 (s, 9 H,  $(CH_3)_3CO$ ), 0.95 (t,  $^3J_{CH_2, CH_3} = 7.1$  Hz, 3 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 167.7$  (C,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 153.8 (C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 144.1, 129.0 (C, C-3a, C-7a), 130.7, 123.6, 122.2 (CH, C-4, C-5, C-6), 129.0 (C, C-7), 81.3 (C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 60.2 ( $CH_2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 46.9 (CH, C-2), 28.3 (CH, C-3), 28.2 ( $CH_3$ ,  $(CH_3)_3CO$ ), 21.2 ( $CH_3$ , 7- $CH_3$ ), 20.1 (CH, C-2a), 13.8 ( $CH_3$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+):** berechnet für  $C_{18}H_{23}N_1O_4Na$   $[M + Na]^+$  340.1525; gefunden: 340.1523.

**exo- und endo-Ethyl-2-methyl-cyclopropa(*N*-tert.-butoxycarbonyl-2,3-dihydroindol)-2a-carboxylat (rac-exo-110 und rac-endo-110)**

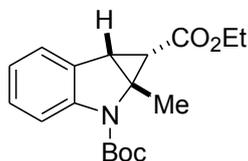
Ausgehend von **109** (100 mg, 432  $\mu$ mol) wurde Verbindung **110** (110 mg, 347  $\mu$ mol, 80%) in einem *exo/endo*-Verhältnis von 82:18 als gelbes Öl erhalten.

**rac-exo-110:**

$C_{18}H_{23}NO_4$ ,  $M = 317.3795$  g/mol

**Laufmittel:** PE/EE, 10:1. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.65 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1 H, H-7\*), 7.28 (dd,  $J$  = 7.4 Hz,  $J$  = 1.1 Hz, 1 H, H-4\*), 7.16 (td,  $J$  = 7.9 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H, H-6\*), 6.95 (td,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 1.0 Hz, 1 H, 5-H\*), 4.13 - 4.21 (m, 2 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.00 (d,  $^3J_{2a,3}$  = 4.1 Hz, 1 H, H-3), 1.83 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.57 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 1.51 (d,  $^3J_{2a,3}$  = 4.1 Hz, 1 H, H-2a), 1.25 - 1.29 (m, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.5 (C, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 152.5 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 143.4, 130.5 (C, C-3a, C-7a), 127.5, 124.0, 122.5, 115.7 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 81.9 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 35.2 (CH, C-3), 31.6 (CH, C-2a), 28.4 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 15.6 (C, C-2), 14.3 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+):** berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 340.1525; gefunden 340.1520.

**rac-endo-110:**



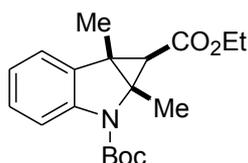
C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>, M = 317.3795 g/mol

**Laufmittel:** PE/EE, 10:1. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.30 - 7.85 (m, 1 H, H-7\*), 7.12 - 7.23 (m, 2 H, H-6\*, H-4\*), 6.93 (td,  $J$  = 7.4 Hz,  $J$  = 0.9 Hz, 1 H, H-5\*), 3.74 - 3.96 (m, 2 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.85 (d,  $^3J_{2a,3}$  = 8.9 Hz, 1 H, H-3), 1.92 (d,  $^3J_{2a,3}$  = 8.4 Hz, 1 H, H-2a), 1.76 - 1.83 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 0.97 (bs, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.1 (C, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 152.5 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 147.5, 133.5 (C, C-3a, C-7a), 127.8, 124.5, 122.2, 115.0 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 82.1 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 36.6 (CH, C-3), 28.3 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 24.7 (CH, C-2a), 21.9 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.8 (C, C-2) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+):** berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 340.1525; gefunden 340.1525.

***exo*- und *endo*-Ethyl-2,3-dimethyl-cyclopropa(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2,3-dihydroindole)-2a-carboxylat (*rac-exo*-112 und *rac-endo*-112)**

Ausgehend von **111** (200 mg, 815  $\mu$ mol) wurde Verbindung **112** (160 mg, 483  $\mu$ mol, 59%) in einem *exo/endo*-Verhältnis von 57:43 als weißer Feststoff erhalten.

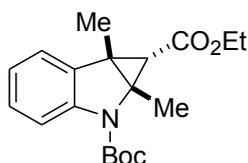
***rac-exo*-112:**



$C_{19}H_{25}NO_4$ ,  $M = 331.4061$  g/mol

**Laufmittel:** PE/EE, 10:1.  **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.65 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.25 (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1 H, H-4\*), 7.16 (td,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, H-6\*), 6.98 (td,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1 H, 5-H\*), 4.05 - 4.19 (m, 2 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 1.80 (s, 3 H, 2- $CH_3$ ), 1.64 (s, 3 H, 3- $CH_3$ ), 1.56 (s, 9 H,  $(CH_3)_3CO$ ), 1.47 (s, 3 H, 2a-H), 1.24 (t,  $^3J_{CH_2, CH_3} = 7.1$  Hz, 3 H,  $CO_2CH_2CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 170.9$  (C,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 152.7 (C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 142.4, 135.4 (C, C-3a, C-7a), 127.6, 122.7, 122.5, 115.6 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 81.8 (C,  $CO_2C(CH_3)_3$ ), 60.3 ( $CH_2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 54.8 (C, C-2), 37.7 (C, C-3), 33.9 (CH, C-2a), 28.4 ( $CH_3$ ,  $(CH_3)_3CO$ ), 14.3 ( $CH_3$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 12.4 ( $CH_3$ , 2- $CH_3$ ), 8.8 ( $CH_3$ , 3- $CH_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+):** berechnet für  $C_{19}H_{25}N_1O_4Na$   $[M + Na]^+$  354.1681; gefunden 354.1677.

***rac-endo*-112:**



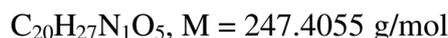
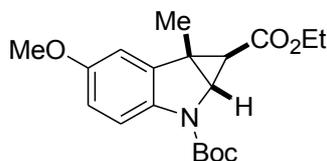
$C_{19}H_{25}NO_4$ ,  $M = 331.4061$  g/mol

**Laufmittel:** PE/EE, 10:1. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.65 (bs, 1 H, H-7\*), 7.31 (dd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 0.7$  Hz, 1 H, H-4\*), 7.17 (td,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, H-6\*), 6.97 (td,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1 H, 5-H\*), 3.67 - 3.87 (m, 2 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.95 (s, 3 H, 2a-H), 1.64 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.54 (s, 3 H, 3-CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 0.95 (t,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 167.2$  (C, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 152.5 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 145.6, 131.1 (C, C-3a, C-7a), 127.4, 123.8, 122.3, 114.4 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 82.0 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 59.5 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.0 (CH, C-2a), 28.0 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 15.5 (CH<sub>3</sub>, 2-CH<sub>3</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+):** berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 354.1681; gefunden 354.1685.

**exo-Ethyl-3-methyl-5-methoxy-cyclopropa(*N*-tert.-butoxycarbonyl-2,3-dihydroindol)-2a-carboxylat (rac-*exo*-116)**

Ausgehend von **115** (100 mg, 382  $\mu$ mol) wurde bei 0 °C die Verbindung **116** (37.2 mg, 103  $\mu$ mol, 27 %) in einem *exolendo*-Verhältnis von >99:1 als farbloses Öl erhalten.

**rac-*exo*-116:**

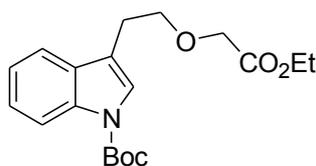


**Laufmittel:** PE/EE, 10:1. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 350 K):  $\delta = 7.49$  (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.04 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1 H, H-4\*), 6.81 (dd,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1 H, H-6\*), 4.40 (d,  $^3J_{2,2a} = 2.3$  Hz, 1 H, H-2), 4.15 (q,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.0$  Hz, 2 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.63 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 1.24 (d,  $^3J_{2,2a} = 2.1$  Hz, 1 H, H-2a), 1.22 (t,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 170.6$  (C, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 155.5 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 153.4 (C, C-5\*) 136.5, 130.5 (C, C-3a\*, C-7a\*), 115.7, 113.4, 109.4 (CH, C-4, C-6, C-7), 81.3 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.7 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

55.7 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 49.7 (CH, C-2), 33.6 (C, C-3), 28.8 (CH, C-2a), 28.1 (CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO), 14.4 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.0 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>1</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 370.1630; gefunden 370.1627.

### Ethyl-2-[2-(*N*-*tert*.-Butoxycarbonyl-indol-3-yl)ethoxy]-acetat (**rac-121**)

Ausgehend von **119** (100 mg, 383 μmol) wurde Verbindung **121** (85 mg, 245 μmol, 64%) als gelbes Öl erhalten.



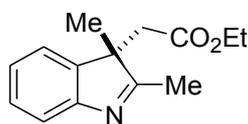
C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>, M = 347.4055 g/mol

**Laufmittel:** PE/EE, 3:1. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.10 (bs, 1 H, H-7\*), 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H, H-4\*), 7.48 (s, 1 H, H-2), 7.25 - 7.33 (m, 1 H, H-6\*), 7.19 - 7.24 (m, 1 H, H-5\*), 4.16 - 4.26 (m, 2 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.09 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et) 3.83 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub></sub> = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.02 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub></sub> = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.64 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.22 - 1.32 (m, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 170.4 (C, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 152.7 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 124.3 (CH, C-2), 123.3, 122.4, 118.9, 115.2 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 117.0 (C, C-3), 83.4 (C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 71.0 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 68.5 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et), 28.2 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 14.2 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. (wegen der geringen Probenmenge konnten die Signale der quartären Kohlenstoffatome C-3a, C-7a, nicht detektiert werden.). \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> 284.1263; gefunden 284.1267.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Boc-Entschützung von *exo*-Cyclopropanierungsprodukten:

Das jeweilige *N*-Boc-geschützte Cyclopropanierungsprodukt (1 eq.) wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) gelöst. TFA (3 eq. in 1 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde langsam zugetropft und die Lösung bis Reaktionsende (ca. 4 h) bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit Ether verdünnt, mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dest. H<sub>2</sub>O sowie gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem dem Trennproblem angepassten Laufmittel gereinigt.

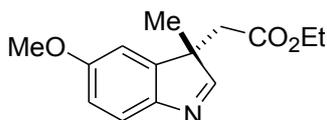
### Ethyl-(2,3-Dimethyl-3*H*-indol-3-yl)-acetat (*rac*-113)



C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub>, M = 231.2903 g/mol

Ausgehend von *exo*-**112** (90 mg, 272 μmol) wurde Verbindung **113** (63 mg, 272 μmol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

**Laufmittel:** PE/EE, 3:1. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, H-7\*), 7.28 (m, 2 H, H-5\*, H-6\*), 7.16 (dd, *J* = 10.8 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1 H, H-4\*), 3.84 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub></sub> = 7.1 Hz, 2 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.83 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CHH'-CO<sub>2</sub></sub> = 14.5 Hz, 1 H, CHH'-CO<sub>2</sub>), 2.69 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CHH'-CO<sub>2</sub></sub> = 14.5 Hz, 1 H, CHH'-CO<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3 H, 3-CH<sub>3</sub>), 0.96 (t, <sup>3</sup>*J*<sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub></sub> = 7.1 Hz, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 185.6 (C, C-2), 169.3 (C, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 154.2, 142.3 (C, C-3a, C-7a), 128.1, 125.1, 121.9, 120.0 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 60.5 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.2 (C, C-3), 41.0 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>3</sub>, 2-CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+):** berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 232.1338; gefunden 232.1341.

**Ethyl-(5-Methoxy-3-methyl-3*H*-indol-3-yl)-acetat (rac-117)**

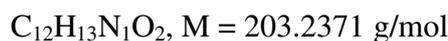
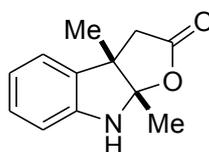
$C_{14}H_{17}N_1O_3$ ,  $M = 247.2897$  g/mol

Ausgehend von *exo*-**116** (37.2 mg, 103  $\mu$ mol) wurde Verbindung **117** (26 mg, 103  $\mu$ mol, quant.) als farbloses Öl erhalten.

**Laufmittel:** PE/EE, 2:1.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.14$  (s, 1H, H-2), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H, H-7\*), 6.77 - 6.90 (m, 2 H, H-4\*, H-6\*), 4.06 (q,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.81 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.76 (d,  $^2J_{\text{CHH}'\text{-CO}_2} = 15.2$  Hz, 1 H,  $\text{CHH}'\text{-CO}_2$ ), 2.50 (d,  $^2J_{\text{CHH}'\text{-CO}_2} = 15.2$  Hz, 1 H,  $\text{CHH}'\text{-CO}_2$ ), 1.37 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (t,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1$  Hz, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.6$  (CH, C-2), 170.1 (C,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 158.7, 148.0 (C, C-3a\*, C-7a\*), 144.3 (C, C-5), 121.7, 112.8, 108.3 (CH, C-4, C-6, C-7), 60.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 54.6 (C, C-3), 40.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}_2$ ), 20.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+):** berechnet für  $C_{14}H_{18}N_1O_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  248.1287; gefunden 248.1286.

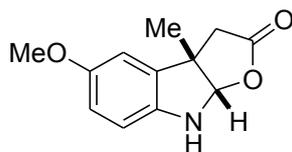
**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Cyclisierung von Iminen zum Hemiaminalester:**

Das Imin (1 eq.) wurde in EtOH (2 mL) gelöst und mit wässriger NaOH-Lösung (8 eq.) versetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur für 16 h gerührt und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in dest. Wasser aufgenommen und mit HCl (6 M) angesäuert. Die Reaktionsmischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die Lösung eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit einem dem Trennproblem angepassten Laufmittel gereinigt.

**3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8a-dimethylfuro[2,3-b]indol-2-on (rac-114)**

Ausgehend von **113** (64 mg, 280  $\mu\text{mol}$ ) wurde Verbindung **114** (57 mg, 280  $\mu\text{mol}$ , quant.) als farbloses Öl erhalten.

**Laufmittel:** CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 20:1. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.06 - 7.13 (m, 2 H, H-6\*, H-4\*), 6.84 (td,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 0.9 \text{ Hz}$ , 1 H, H-5\*), 6.65 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1 H, H-7\*), 4.89 (bs, 1 H, NH), 2.98 (d,  $^2J_{3,3'} = 17.4 \text{ Hz}$ , 1 H, H-3), 2.76 (d,  $^2J_{3,3'} = 17.7 \text{ Hz}$ , 1 H, H-3'), 1.66 (s, 3 H, 8a-CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3 H, 3a-CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.6 (C, C-2), 145.6, 133.4 (C, C-3b, C-7a), 128.9, 123.5, 120.6, 109.8 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 107.2 (C, C-8a), 51.2 (C, C-3a), 42.1 (CH<sub>2</sub>, C-3), 21.8 (CH<sub>3</sub>, 3a-CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>, 8a-CH<sub>3</sub>) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+):** berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 204.1025; gefunden 204.1023.

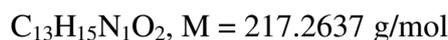
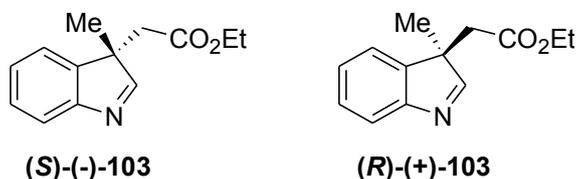
**3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a-dimethylfuro[2,3-b]-5-methoxy-indol-2-on (rac-118)** $C_{12}H_{13}N_1O_3$ ,  $M = 219.2365$  g/mol

Ausgehend von **117** (26 mg, 103  $\mu$ mol) wurde Verbindung **118** (11.7 mg, 53.4  $\mu$ mol, 52%) als farbloses Öl erhalten.

**Laufmittel:** PE/EE, 1:1.  **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 6.68$  (m, 2 H, H-4\*, H-6\*), 6.60 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1 H, H-7\*), 5.66 (s, 1 H, H-8a), 4.74 (bs, 1 H, NH), 3.74 (s, 3 H,  $OCH_3$ ), 2.96 (d,  $^2J_{3,3'} = 17.6$  Hz, 1 H, H-3), 2.79 (d,  $^2J_{3,3'} = 17.6$  Hz, 1 H, H-3'), 1.45 (s, 3 H,  $CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 174.6$  (C, C-2), 154.7 (C, C-5), 139.7, 134.2 (C, C-3b, C-7a), 113.9, 110.5, 110.0 (CH, C-4, C-6, C-7), 101.0 (CH, C-8a), 56.0 ( $CH_3$ ,  $OCH_3$ ), 50.4 (C, C-3a), 41.9 ( $CH_2$ , C-3), 23.6 ( $CH_3$ ,  $CH_3$ ), ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+):** berechnet für  $C_{12}H_{14}N_1O_3$   $[M + H]^+$  220.0974; gefunden 220.0971.

## 5.5 Synthese von (-)- und (+)-Desoxyeserolin

### Ethyl-(3-Methyl-3*H*-indol-3-yl)-acetat (**103**)

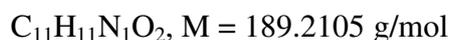
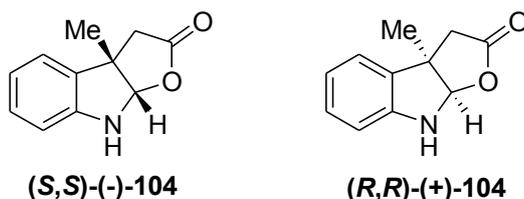


Die Verbindung (-)-*exo*-**100** (30 mg, 95  $\mu\text{mol}$ ) oder (+)-*exo*-**100** (130 mg, 410  $\mu\text{mol}$ ) wurde in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) gelöst. TFA (3eq. wurde in 1 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgenommen) wurde langsam zugetropft und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether verdünnt, mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, dest.  $\text{H}_2\text{O}$  sowie gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, erfolgte die Reinigung des Rohproduktes durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 3:1).

Das Produkt **(S)-(-)-103** (17 mg, 78  $\mu\text{mol}$ , 82 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -150.4 ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) für 96%ee.

Das Produkt **(R)-(+)-103** (70 mg, 320  $\mu\text{mol}$ , 78 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +147.8 ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) für 97%ee.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.20$  (s, 1H, H-2), 7.54 (dd,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ , 1 H, H-7\*), 7.21 - 7.29 (m, 2 H, H-5\*, H-6\*), 7.17 (dd,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1 H, H-4\*), 3.98 (q,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.74 (d,  $^2J_{\text{CHH}'\text{-CO}_2} = 15.2 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CHH}'\text{-CO}_2$ ), 2.45 (d,  $^2J_{\text{CHH}'\text{-CO}_2} = 15.2 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CHH}'\text{-CO}_2$ ), 1.32 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.06 (t,  $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7.1 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177.7$  (CH, C-2), 170.1 (C,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 154.3, 142.5 (C, C-3a, C-7a), 128.2, 126.3, 121.6, 121.3 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 60.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 54.6 (C, C-3), 40.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CO}_2$ ), 19.8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  218.1181; gefunden 218.1182.

**3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a-methylfuro[2,3-b]indol-2-on (104)**

Zu einer Lösung von **(S,S)-(-)-103** (100 mg, 460  $\mu\text{mol}$ ) oder **(R,R)-(+)-103** (70 mg, 320  $\mu\text{mol}$ ) in EtOH (2 mL) wurde wässrige 6 M NaOH-Lösung (8eq.) zugegeben und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, wurde der Rückstand in dest. Wasser aufgenommen und mit HCl (6 M) angesäuert. Die Mischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (5 x 5 mL) und das Lösungsmittel eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 2:1) aufgereinigt.

Das Produkt **(S,S)-(-)-104** (75 mg, 396  $\mu\text{mol}$ , 86 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -118.4 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) für 96%ee.

Das Produkt **(R,R)-(+)-104** (35 mg, 184  $\mu\text{mol}$ , 58 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +110.5 ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) für 97%ee.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.06 - 7.18$  (m, 2 H, H-7\*, H-4\*), 6.84 (td,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1 H, H-5\*), 6.67 (dd,  $J = 4.6$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1 H, H-6\*), 5.66 (s, 1 H, H-8a). 4.95 (s, 1 H, NH), 2.98 (d,  $^2J_{3,3'} = 17.6$  Hz, 1 H, H-3), 2.80 (d,  $^2J_{3,3'} = 17.7$  Hz, 1 H, H-3'), 1.46 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.8$  (C, C-2), 146.0, 132.7 (C, C-3b, C-7a), 129.1, 123.1, 120.6, 109.8 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 100.1 (CH, C-8a), 54.0 (C, C-3a), 41.9 (CH<sub>2</sub>, C-3), 23.8 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>), ppm. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_1\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  190.0868; gefunden 190.0871. \* Signale austauschbar.

**Chirale GC:**

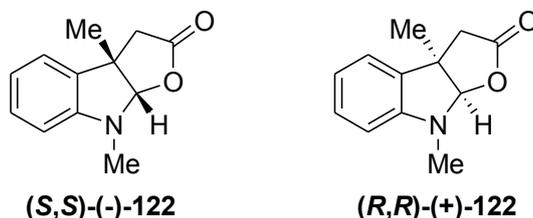
Starttemperatur: 160 °C, Aufheizrate: 0.5 °C/min

Retentionszeiten: *exo* (Racemat):  $t_{\text{R}} = 32.70$  min,  $t_{\text{R}} = 35.15$  min

*exo* (Produkt) mit 3-O-Ac *glucoBox* (**41a**):  $t_{\text{R}} = 32.66$  min  
(Nebenkomponente),  $t_{\text{R}} = 34.95$  min (Hauptkomponente).

*exo* (Produkt) mit (*S*)-Evans Box (**11b**):  $t_R = 32.54$  min (Hauptkomponente),  $t_R = 35.18$  min (Nebenkomponente).

### 3,3a,8,8a-Tetrahydro-3a,8-dimethylfuro[2,3-b]indol-2-on (**122**)



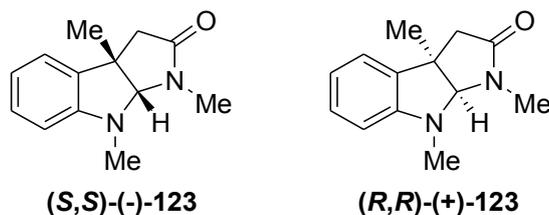
$C_{12}H_{13}N_1O_2$ ,  $M = 203.2371$  g/mol

Zu einer Lösung von (*S,S*)-(-)-**104** (30 mg, 159  $\mu$ mol) oder (*R,R*)-(+)-**104** (35 mg, 184  $\mu$ mol) in trockenem Aceton (4 mL) wurde  $K_2CO_3$  (1.3 eq) und anschließend Dimethylsulfat (1.23 eq.) zugegeben und für 6 h refluxiert. Das Lösungsmittel wurde eingengt, der Rückstand in dest. Wasser aufgenommen und mit EtOAc (3x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, unter vermindertem Druck eingengt und durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) aufgereinigt.

Das Produkt (*S,S*)-(-)-**122** (30 mg, 151  $\mu$ mol, 95 %) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $[\alpha]_D^{20}$ : -29.0 ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

Das Produkt (*R,R*)-(+)-**122** (37 mg, 184  $\mu$ mol, quant.) wurde als farbloser Feststoff erhalten.  $[\alpha]_D^{20}$ : +29.1 ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.17$  (td,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.06 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H, H-4\*), 6.80 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1 H, H-5\*), 6.50 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, H-6\*), 5.52 (s, 1 H, H-8a), 3.00 (s, 3 H,  $NCH_3$ ), 2.96 (d,  $^2J_{3,3'} = 17.7$  Hz, 1 H, H-3), 2.79 (d,  $^2J_{3,3'} = 17.7$  Hz, 1 H, H-3'), 1.45 (s, 3 H,  $CH_3$ ) ppm.  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 175.0$  (C, C-2), 148.0, 133.6 (C, C-3b, C-7a), 129.2, 122.7, 119.5, 107.3 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 105.6 (CH, C-8a), 48.6 (C, C-3a), 42.2 ( $CH_2$ , C-3), 31.3 ( $CH_3$ ,  $NCH_3$ ), 23.8 ( $CH_3$ ,  $CH_3$ ) + ppm. \* Signale austauschbar. HRMS (ESI+): berechnet für  $C_{12}H_{14}N_1O_2$   $[M + H]^+$  204.1025; gefunden 204.1022.

**3,3a,8,8a-Tetrahydro-1,3a,8-trimethylpyrrolo[2,3-b]indol-2-on (123)**

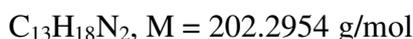
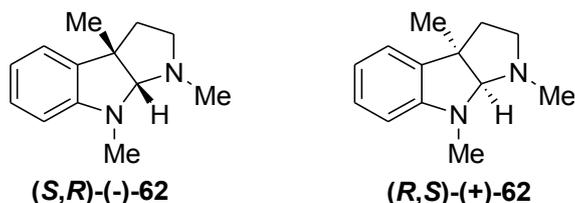
$C_{13}H_{16}N_2O_1$ ,  $M = 216.2789$  g/mol

Die Verbindung **(S,S)-(-)-122** (3.5 mg, 17.2  $\mu$ mol) oder **(R,R)-(+)-122** (37 mg, 184  $\mu$ mol) wurde in trockenem MeOH (2 mL) gelöst, mit Methylamin (15 eq.) versetzt und bei Raumtemperatur für 5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE/EtOAc, 1:1) aufgereinigt.

Das Produkt **(S,S)-(-)-123** (3.2 mg, 14.9  $\mu$ mol, 87 %) wurde als farbloses Öl erhalten.  $[\alpha]_D^{20}$ : -114.8 ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

Das Produkt **(R,R)-(+)-123** (23.4 mg, 108  $\mu$ mol, 59 %) wurde als farbloses Öl erhalten.  $[\alpha]_D^{20}$ : +119.0 ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.12$  (td,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1 H, H-7\*), 7.02 (dd,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1 H, H-4\*), 6.73 (dt,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, 1 H, H-5\*), 6.45 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, H-6\*), 4.60 (s, 1 H, H-8a). 3.06 (s, 3 H,  $NCH_3$ ), 2.92 - 2.95 (m, 3 H,  $NCH_3$ ), 2.71 - 2.78 (m, 1 H, H-3'), 2.49 - 2.57 (m, 1 H, H-3), 1.43 (s, 3 H,  $CH_3$ ) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 173.4$  (C, C-2), 149.3, 135.5 (C, C-3b, C-7a), 128.6, 122.6, 118.8, 107.5 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 92.4 (CH, C-8a), 45.8 (C, C-3a), 44.3 ( $CH_2$ , C-3), 35.7 ( $CH_3$ ,  $NCH_3$ ), 28.7 ( $CH_3$ ,  $NCH_3$ ), 26.8 ( $CH_3$ ,  $CH_3$ ) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für  $C_{13}H_{17}N_2O_1$   $[M + H]^+$  217.1341; gefunden 217.1344.

**(-)-und (+)-Desoxyeserolin (62)**

LiAlH<sub>4</sub> (8 eq.) wurde in trockenem THF (4 mL) vorgelegt. Die Verbindung **(S,S)-(-)-123** (29 mg, 134 μmol) oder **(R,R)-(+)-123** (23.4 mg, 108 μmol) wurde in 2 mL trockenem THF aufgenommen und tropfenweise in die Lösung gegeben und für 2 h refluxiert. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und durch Zugabe von EtOAc (40 mL) die Reaktion abgebrochen. Die Lösung wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt.

Das Produkt **(S,R)-(-)-62** (27 mg, 134 μmol, quant.) wurde als hellgelbes Öl erhalten.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -51.2 ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

Das Produkt **(R,S)-(+)-62** (22 mg, 108 μmol, quant.) wurde als hellgelbes Öl erhalten.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +51.3 ( $c = 1.00$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.07$  (td,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1 H, H-7\*), 6.98 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H, H-4\*), 6.66 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H, H-5\*), 6.40 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, H-6\*), 4.13 (s, 1 H, H-8a), 2.93 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 2.69 - 2.77 (m, 1 H, H-2), 2.56 - 2.65 (m, 1 H, H-2'), 2.54 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>), 1.91 - 2.02 (m, 2 H, H-3, H-3'), 1.42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 151.9$ , 136.6 (C, C-3b, C-7a), 127.7, 122.2, 117.6, 106.7 (CH, C-4, C-5, C-6, C-7), 97.3 (CH, C-8a), 53.2 (CH<sub>2</sub>, C-2), 52.7 (C, C-3a), 40.7 (CH<sub>2</sub>, C-3), 38.2 (CH<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 36.6 (CH<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 27.3 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>) ppm. \* Signale austauschbar. **HRMS (ESI+)**: berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup> 203.1548; gefunden 203.1545.

Die <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C NMR Daten stimmen mit den Literaturdaten von NAKAGAWA *et al.*<sup>60f</sup> RAINIER *et al.*<sup>60e</sup> und RAJANBABU *et al.*<sup>60d</sup> überein. Der spezifische Drehwert wird mit  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} \approx -74$  angegeben; wir bestimmten jedoch  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.2$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>) für (-)-Desoxyeserolins ((-)-**62**) und  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +51.0$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>) für (+)-Desoxyeserolins ((+)-**62**). Wegen dieser Abweichung wurde der Enantiomerenüberschuss des (-)-Desoxyeserolins mittels der

Dirhodium-Methode<sup>70</sup> NMR-spektroskopisch bestimmt. Nach dieser Bestimmung wurde (*S,R*)-(-)-**62** in 92 %ee erhalten.

## 6. Lebenslauf

### Persönliche Daten

<b>Name</b>	Gülsüm Özüdüru, geb. Demirtas
<b>Geburtsdatum</b>	07.04.1985
<b>Geburtsort</b>	Gehrden
<b>Familienstand</b>	verheiratet
<b>Staatsangehörigkeit:</b>	türkisch

### Ausbildung

<b>Dez. 2009 - März 2013</b>	Promotion am Institut für Organische Chemie an der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Professor Dr. Mike M. K. Boysen Thema: „ <i>Kohlenhydrat-Bis(oxazolin)-Liganden in der asymmetrischen Cyclopropanierung von Indolen</i> “
<b>Jan. 2009 - Juli 2009</b>	Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie an der Leibniz Universität Hannover unter der Leitung von Professor Dr. Helmut Duddeck Thema: „ <i>Konkurrenzverhalten von Ether-, Ester- und Alkoholfunktionen im Dirhodium-Experiment</i> “
<b>Okt. 2004 - Dez. 2008</b>	Studium im Fachbereich Chemie an der Leibniz Universität Hannover
<b>Juni 2004</b>	Abitur, Kooperative Gesamtschule Ronnenberg
<b>August 1991 - Juni 2004</b>	Schulausbildung

## 7. Publikationen

### Zeitschriften

- [1] T. Lehnert, G. Özüdüru, H. Grugel, F. Albrecht, S. M. Telligmann, M. M. K. Boysen, „*More than just sweet – sugar-derived stereodifferentiating agents for asymmetric synthesis*“, *Synthesis* **2011**, 2685.
- [2] J. T. Mattiza, V. Meyer, G. Özüdüru, T. Heine, J. Fohrer, H. Duddeck, „*Competition of Ester, Amide, Ether, Carbonate, Alcohol and Epoxide Ligands in the Dirhodium Experiment (Chiral Discrimination by NMR Spectroscopy)*“, *Nat. Prod. Commun.* **2012**, 7, 359.
- [3] G. Özüdüru, T. Schubach, M. M. K. Boysen, „*Enantioselective cyclopropanation of indoles: construction of all-carbon quaternary stereocentres*“, *Org. Lett.* **2012**, published on the web.

### Posterbeiträge

- [1] G. Özüdüru, T. Minuth, M. M. K. Boysen, „*Structural Modifications of Carbohydrate Bis(oxazoline) Ligands and the Synthesis of (+)-Grenadamide*“, 25th International Carbohydrate Symposium (ICS 2010), **2010**, Tokio-Japan.
- [2] G. Özüdüru, T. Minuth, M. M. K. Boysen, „*Carbohydrate Bis(oxazoline) Ligands in the Cyclopropanation of Indoles*“, 16th European Carbohydrate Symposium (Eurocarb 2011), 2011, Sorrento-Italien.
- [3] G. Özüdüru, T. Schubach, M. M. K. Boysen, „*First Enantioselective Cyclopropanation of Indoles using glucoBox Ligands*“, International Conference-Catalysis in Organic Synthesis (ICCOS 2012), **2012**, Mosaku-Russland.
- [4] G. Özüdüru, T. Schubach, M. M. K. Boysen, „*Cyclopropanation of Indoles with Carbohydrate Bis(oxazoline) Ligands*“, ORCHEM 2012 – 18th Lecture Conference, **2012**, Weimar-Deutschland.

## 8. Literatur

---

- 1 a) J.-B. Biot, *Bull. Soc. Philomath. Paris*, **1815**, 190; b) J.-B. Biot, *Mem. Acad. Sci. Inst. Fr.*, **1817**, 2, 41.
- 2 G. M. Richardson, *The Foundation of Stereochemistry: Memoirs by Pasteur, Van't Hoff, Le Bel and Wislicenus*, 1. Aufl., Am. Book Co., New York, **1901**.
- 3 K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, 5. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, **2004**.
- 4 K. Roth, *Chemie in unserer Zeit*, **2005**, 39, 212.
- 5 J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, 68, 77.
- 6 E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551.
- 7 E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925.
- 8 K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768.
- 9 H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 316, C1.
- 10 a) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Capiello, *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, 9, 1; b) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 4151; c) G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3561, d) S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1402; e) C. C. Bausch, A. Pfaltz, *Priv. Chiral Lig. And Cat.* **2011**, 221.
- 11 P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566.
- 12 a) J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769; b) H. Rieck, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2687.
- 13 G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3149.
- 14 C. García-Yebra, J. P. Janssen, F. Rominger, G. Helmchen, *Organometallics* **2004** 23, 5459.
- 15 L. Ripa, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 595.
- 16 S. P. Smidt, F. Menges, A. Pfaltz, *Organic Letters* **2004** 6, 2023.
- 17 D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726.

- 
- 18 P. v. Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Ruegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Ac.*, **1995**, *78*, 265.
  - 19 A. S. Gokhale, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831; (b) M. B. Andrus, A. B. Argade, X. Chen, M. G. Pammet, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2945.
  - 20 a) E. J. Corey, N. Imai, H. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728; b) E. J. Corey, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807; c) D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460; d) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7481; e) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Capiello, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3815; f) G. Desimoni, G. Faita, P. P. Righetti, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3027.
  - 21 a) D. A. Evans, J. A. Murry, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5814; b) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7893.
  - 22 a) R. E. Lowenthal, A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005; b) R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373; c) D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232; d) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726; e) D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. J. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 430; f) R. Tokunoh, H. Tomiyama, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2449.
  - 23 a) E. J. Corey, Z. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4001, b) S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797.
  - 24 G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.
  - 25 a) H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, *Organometallics*, **1989**, *8*, 846; b) H. Nishiyama, S. Yamaguchi, M. Kondo, K. Itoh, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4306; c) H. Nishiyama, S.-B. Park, K. Itoh, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 1029. d) H. Nishiyama, S. Yamaguchi, S.-B. Park, K. Itoh, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 143;
  - 26 a) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7481; b) D. A. Evans, J. A. Murry, P. von Matt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 798; c) S. Fukuzawa, H. Matsuzawa, K. Metoki, *Synlett* **2001**, 709; d) G. Desimoni, G. Faita, M. Guala, C. Pratelli, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2929.
  - 27 H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991**, *10*, 500.

- 
- 28 a) H. Nishiyama, Y. Itoh, H. Matsumoto, S.-B. Park, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223; b) H. Nishiyama, H. Matsumoto, S.-B. Park, K. Itoh, *Chiral React. Heterog. Catal.* **1995**, 197; c) H. Nishiyama, Y. Itoh, Y. Sugawara, H. Matsumoto, K. Aoki, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1247; d) S.-B. Park, K. Murata, H. Matsumoto, H. Nishiyama, *Tetrahedron: Asymm.* **1995**, *6*, 2487; e) H. Nishiyama, *Russ. J. Org. Chem.* **1996**, *32*, 158; f) I. W. Davies, L. Gerena, D. Cai, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1145; g) H. Nishiyama, N. Soeda, T. Naito, Y. Motoyama, *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*, 2865; h) H. Nishiyama, *Enantiomer* **1999**, *4*, 569; i) A. Cornejo, J. M. Fraile, J.-I. García, E. García-Verdugo, M. J. Gil, G. Lagarreta, S. V. Luis, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3927.
- 29 R. E. Lowenthal, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373.
- 30 D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. J. Scott, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 430.
- 31 a) T. Lehnert, G. Özüdüru, H. Grugel, F. Albrecht, S. M. Telligmann, M. M. K. Boysen, *Synthesis* **2011**, 2685, b) M. M. K. Boysen, *Chemistry - A European Journal* **2007**, *13*, 8648, S. Woodward, M. Diéguez, O. Pàmies, *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, 254,.
- 32 a) H. Kunz, W. Sager, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557; b) H. Kunz, W. Sager, W. Pfrengle, D. Schatzenbach, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4397. c) H. Kunz, W. Sager, D. Schatzenbach, M. Decker, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 649.
- 33 a) R. O. Duthaler, A. Hafner, M. Riediker, *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 631; b) R. O. Duthaler, A. Hafner, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807.
- 34 R. Selke, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1979**, *10*, 135.
- 35 W. R. Cullen, Y. Sugi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1635.
- 36 R. Jackson, D. J. Thompson, *J. Organomet. Chem.*, **1978**, *159*, C29
- 37 D. Sinou, G. Descotes, *React. Kinet. Catal. Lett.*, **1980**, *14*, 463.
- 38 R. Selke, *J. Prakt. Chem.* 1987, 329, 717.
- 39 B. Gläser, H. Kunz, *Synlett* 1998, 53.
- 40 K. Yonehara, T. Hasizume, K. Mori, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374.
- 41 Y. Mata, M. Diéguez, O. Pàmies, C. Claver, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5597.
- 42 Ch. G. Hartinger, A. A. Nazarov, M. Galanski, M. Reithofer, B. K. Keppler, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3301.
- 43 a) M. Irmak, A. Groschner, M. M. K. Boysen, *Chem. Comm.* **2007**, 177. b) T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synlett* **2008**, 1483. c) T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M.

- 
- M. K. Boysen, *Eur. J. of Org.Chem.* **2009**, 997. d) T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6.
- 44 M. Irmak, M. M. K. Boysen, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 40.
- 45 a) C. Wei, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5638; b) C. Wei, J. T. Mague, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad.Sci. USA* **2004**, 101, 5749.
- 46 T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Synthesis* **2010**, 2799.
- 47 a) A. R. Maguire, S. J. Plunkett, S. Papot, M. Clynes, R. O`Connor, S. Touhey, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 745; b) M Arisawa, Y. Kasaya, T. Obata, T. Sasaki, T. Nakamura, T. Araki, K. Yamamoto, A. Sasaki, A. Yamano, M. Ito, A. Shuto, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8152.
- 48 H. M. L. Davis, S. Hedley, *J. Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1109.
- 49 W. J. Welstead Jr., H. F. Stauffer Jr., L. F. Sancilio, *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 544.
- 50 E. Wenkert, M. E. Alonso, H. E. Gottlieb, E. L. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3945.
- 51 H. Keller, E. Langer, H. Lehnert, *Monatsh. Chem.* **1977**, 108, 123.
- 52 F. Gnad, M. Poleschak, O. Reiser, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4277.
- 53 D. Zhang, H. Song; Y. Qin, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 447.
- 54 L. Shen, M. Zhang, Y. Wu, Y. Qin, *Angew. Chem.* **2008**, 47, 3618.
- 55 a) J. Yang, H. Song, X. Xiao, J. Wang, Y. Qin, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2187. b) J. Yang, H. Wu, L. Shen, Y. Qin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13794.
- 56 a) H. Song, J. Yang, W. Chen, Y. Qin, *Org. Lett.* **2006**, 8, 6011. b) B. He, H. Song, Y. Du, Y. Qin, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 298.
- 57 D. Gagnon, C. Spino, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6035.
- 58 Thea Schubach, Masterarbeit, Universität Hannover und Universität Braunschweig, **2012**.
- 59 J. P. Das, I. Marek, *Chem. Commun.* **2011**, 4593.
- 60 a) A. Padwa, S. Nara, Q. Wang, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8538; b) P. F. Santos, N. Srinivasan, P. S. Almeida, A. M. Lobo, S. Prabhakar, *Tetrahedron* **2005**, 61, 9147; c) A. Ashimori, B. Bachand, M. A. Calter, S. P. Govek, L. E. Overman, D. J. Pon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6488. d) H. J. Lim, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6596; e) V. R. Espejo, J. D. Rainier, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8282; f) M. Kawahara, A. Nishida, M. Nakagawa, *Org. Lett.* **2000**, 2, 675.
- 61 A. A. Sherman, O. N. Yudine, Y. V. Mironov, E. V. Sukhove, A. S. Shashkov, V. M. Menshov, N. E. Nifantiev, *Carbohydr. Res.* **2001**, 336, 13.
- 62 G. Özüduru, T. Scuhbach, M. M.K. Boysen, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4990.

- 
- 63 a) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321; b) H. U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151; c) H. N. C. Wong, M. Y. Hon, C. W. Tse, Y. C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165.
- 64 H. Ishibashi, N. Mita, N. Matsuba, T. Kubo, M. Nakanishi, M. Ikeda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2821.
- 65 A. F. Noels, A. Demonceau, N. Petiniot, A. J. Hubert, P. Teyssié, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2733.
- 66 M. Ikeda, S. Matsugashita, Y. Tamura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1977**, 1770.
- 67 a) D. R. Williams, M. P. Clark, U. Emde, M. A. Berliner, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3023; b) Dirk Landsberg, Dissertation, Universität Hannover, **2012**.
- 68 M. S Morales-Rios, N. F. Santos-Sánchez, P. Joseph-Nathan, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 136.
- 69 M. S Morales-Rios, O. R. Suárez-Castillo, J. J. Trujillo-Serrato, P. Joseph-Nathan, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1186.
- 70 a) E. Diaz Gomez, T. Brotin, H. Duddeck, *Tetrahedron Asymm.* **2007**, *18*, 2155; b) E. Diaz Gomez, D. Albert, H. Duddeck, S. I. Kozhushkov, A. De Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2278. c) J. T. Mattiza, V. Meyer, G. Özüdüru, T. Heine, J. Fohrer, H. Duddeck, *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 359.
- 71 Q. S. Yu, W. M. Luo, Y. Q. Li, A. Brossi, *HeteroCycles* **1993**, *6*, 1279.
- 72 M. Node, A. Itoh, Y. Masaki, K. Fuji, *Heterocycles* 1991, *32*, 1705.
- 73 M. G. Kulkarni, A. P. Dhondge, A. S. Borhade, D. D. Gaiwad, S. W. Chavhan, Y. B. Shaikh, V. B. Ningdale, M. P. Desai, D. R. Birhade, M. P. Shinde, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2411.
- 74 S. Takano, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara, *Chem. Pharm. Bull.* 1982, *30*, 2641.
- 75 B. M. Trost, J. Quancard, *J. Am Chem. Soc.* 2006, *126*, 6314.
- 76 Q. S. Yu, A. Brosse, *Heterocycles* 1988, *27*, 745.
- 77 J. Klein, *Expert Opin Investig Drugs.* **2007**, *7*, 1087
- 78 N. H. Greig, X. F. Pei, T. T. Soncrant, D. K. Ingram, A. Brossi, *Med. Res. Rev.* **1995**, *15*, 3.
- 79 K. Wypchlo, H. Duddeck, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 27.