

Mechanochemische C–H-Bindungsfunktionalisierungen unter lösungsmittelfreien Bedingungen in Kugelmøhlen

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der RWTH Aachen University zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Master of Science

Gary N. Hermann

aus

Eupen, Belgien

Berichter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Carsten Bolm
 Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Dieter Enders

Tag der mündlichen Prüfung: 20. September 2018

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online verfügbar.

Die Arbeiten der vorliegenden Dissertation wurden im Zeitraum von Dezember 2014 bis Januar 2018 unter der Anleitung von Prof. Dr. Carsten Bolm am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen University angefertigt.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Carsten Bolm für die Möglichkeit meine Promotion in seinem Arbeitskreis zu absolvieren, die wissenschaftliche Freiheit, die exzellenten Arbeitsbedingungen und die fachlichen Diskussionen.

Herrn Prof. Dr. Dieter Enders danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

G. N. Hermann, M. T. Unruh, S.-H. Jung, M. Krings, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 10883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10723.

G. N. Hermann, C. Bolm, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4592.

G. N. Hermann, C. Jung, C. Bolm, *Green Chem.* **2017**, *19*, 2520.

G. N. Hermann, P. Becker, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 3845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3781.

Das Leben ist wie ein Fahrrad. Man muss sich vorwärts bewegen, um das Gleichgewicht nicht zu verlieren.

Albert Einstein

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 C–H-Funktionalisierungen von sp^2 -C–H-Bindungen	1
1.1.1 C–H-Alkylierungen	2
1.1.2 C–H-Alkenylierungen	8
1.1.3 C–H-Alkinylierungen	14
1.1.4 C–H-Aminierungen	19
1.1.5 C–H-Halogenierungen	28
1.1.6 C–H-Arylierungen	31
1.2 Mechanochemie	34
1.2.1 Anwendungsbereich des Kugelmahlens in der Chemie	35
1.2.2 Anwendungsbereich des Kugelmahlens in der Metall-Katalyse	36
2. Mechanochemische Indolsynthese	45
2.1 Vorhergehende Mechanochemische Indolsynthesen	46
2.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen	48
2.3 Untersuchungen hinsichtlich der Substratvariabilität	50
2.4 Mechanochemische Umsetzung zum freien Indol	52
2.5 Vorgeschlagener Mechanismus	52
2.6 Zusammenfassung	54
3. Mechanochemische C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden	55
3.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen	56
3.2 Untersuchungen hinsichtlich der Substratvariabilität	58
3.3 Mechanistische Untersuchungen	59
3.4 Vorgeschlagener Mechanismus	63
3.5 Zusammenfassung	64
4. Mechanochemische C–H-Amidierung mit Dioxazolonen	67
4.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen	67
4.2 Untersuchungen hinsichtlich der Substratvariabilität	69
4.3 Mechanistische Untersuchungen	72
4.4 Vorgeschlagener Mechanismus	73
4.5 Zusammenfassung	74
5. Mechanochemische C–H-Alkinylierungen	77
5.1 Vorhergehende mechanochemische Alkinylierungen	78
5.2 Optimierung der Rhodium-katalysierten C–H-Alkinylierung	79
5.3 Substratbreite der Rhodium-katalysierten C–H-Alkinylierung	81
5.4 Mechanistische Untersuchungen zur Rhodium-katalysierten C–H-Alkinylierung	83
5.5 Vorgeschlagener Mechanismus für die Rhodium-katalysierte C–H-Alkinylierung	84
5.6 Optimierung der Gold-katalysierten C–H-Alkinylierung	85
5.7 Substratbreite der Gold-katalysierten C–H-Alkinylierung	86
5.8 Zusammenfassung	88

6. Zusammenfassung und Ausblick	91
7. Experimenteller Teil	95
7.1 Allgemeine Informationen zur präparativen Arbeit	95
7.2 Allgemeine Informationen zur Analytik	96
7.3 Synthese der Substrate	97
7.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften	97
7.4.1 Mechanochemische Indolsynthese (AAV1).....	97
7.4.2 Mechanochemische Umsetzung zum freien Indol (AAV2).....	98
7.4.3 Mechanochemische C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden (AAV3).....	98
7.4.4 KIE-Bestimmung für die mechanochemische C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden (AAV4)	98
7.4.5 KIE-Bestimmung für die C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden in DCE (AAV5)..	99
7.4.6 Intermolekulare Konkurrenzreaktion mit unterschiedlichen Sulfonylaziden (AAV6).....	99
7.4.7 Intermolekulare Konkurrenzreaktion mit unterschiedlichen Benzamiden (AAV7)	100
7.4.8 Mechanochemische Synthese des Iridacyclus 248 (AAV8)	100
7.4.9 Mechanochemische C–H-Amidierung mit Iridacyclus 248 (AAV9).....	100
7.4.10 Mechanochemische C–H-Amidierung mit Dioxazolonen (AAV10).....	101
7.4.11 KIE-Bestimmung für die mechanochemische C–H-Amidierung mit Dioxazolonen (AAV11).....	101
7.4.12 KIE-Bestimmung für die C–H-Amidierung mit Dioxazolonen in DCE (AAV12).....	102
7.4.13 Mechanochemische C–H-Amidierung mit Dioxazolonen im Grammmaßstab (AAV13).....	102
7.4.14 Mechanochemische Synthese des Rhodacyclus 259 (AAV14)	102
7.4.15 Mechanochemische C–H-Amidierung mit Rhodacyclus 259 (AAV15).....	103
7.4.16 Mechanochemische Rhodium-katalysierte C–H-Alkinylierung (AAV16)....	103
7.4.17 Mechanochemische Synthese des Rhodacyclus 284 (AAV17)	104
7.4.18 Mechanochemische C–H-Alkinylierung mit Rhodacyclus 284 (AAV18).....	104
7.4.19 Mechanochemische Gold-katalysierte C–H-Alkinylierung (AAV19).....	104
7.5 Analytische Daten	105
8. Abkürzungsverzeichnis.....	151
9. Literaturverzeichnis.....	155
10. Danksagung.....	163
11. Lebenslauf.....	165
12. Publikationliste.....	167

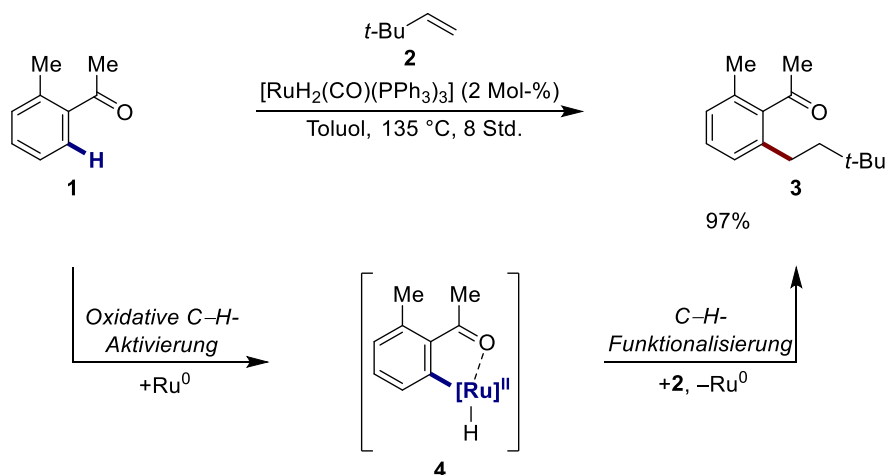
1. Einleitung

1.1 C–H-Funktionalisierungen von sp^2 -C–H-Bindungen

Die direkte Funktionalisierung von traditionell unreaktiven C–H-Bindungen stellt aus synthetischer und ökonomischer Sichtweise eine attraktive Methode zur Knüpfung von C–C- oder C–Heteroatom-Bindungen dar. Im Vergleich zu klassischen Kreuzkupplungen benötigen solche Reaktionen keine vorfunktionalisierten, meist halogenierten Substrate oder Organometallreagenzien.^[1] Dies erhöht nicht nur die Nachhaltigkeit des Gesamtprozesses, sondern ebenfalls die Zugänglichkeit der jeweiligen Ausgangsmaterialien. Die erwähnten Vorteile einer direkten C–H-Funktionalisierung bringen jedoch auch einige Herausforderungen mit sich. So ist zum einen die benötigte Energie für eine C–H-Bindungsspaltung (ca. 110 kcal·mol⁻¹ für C(Aryl)–H-Bindungen)^[1b, 2] relativ hoch und zum anderen erschwert die große Anzahl und Allgegenwärtigkeit von C–H-Bindungen in organischen Molekülen die selektive und gezielte Funktionalisierung dieser Einheit. Darüber hinaus stellt die Überfunktionalisierung zu unerwünschten Nebenprodukten eine weitere Herausforderung dar.^[1-3]

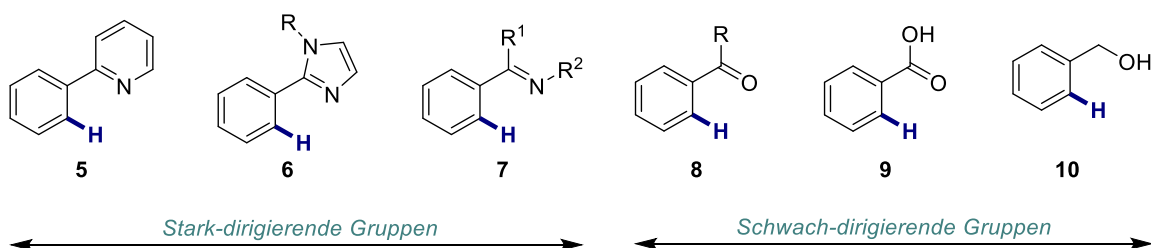
Zur Bewältigung dieser Anforderungen wurde in den letzten zwei Jahrzehnten intensiv an selektiven Methoden zur direkten Umwandlung von C–H-Bindungen zu synthetisch wertvollen funktionellen Gruppen geforscht. Dabei konnte eine Vielzahl an geeigneten Katalysatoren entwickelt werden, die in der Lage sind, geringe Reaktivitätsunterschiede spezifischer C–H-Bindungen innerhalb eines Moleküls ausnutzen.^[1b, 2-4]

Der heutzutage am meisten verwendete Ansatz zur selektiven C–H-Funktionalisierung wurde 1993 von Murai eingeführt.^[5] Dieser machte sich den dirigierenden Effekt eines Heteroatoms zu Nutze, um eine *ortho*-selektive Alkylierung mit einem Ruthenium-Katalysator zu erreichen. Dabei wurde in einem ersten Schritt der Ruthenium-Katalysator durch die koordinierende Ketofunktion des Substrats **1** in die Nähe der benachbarten *ortho*-C–H-Bindung gebracht, wodurch eine anschließende oxidative Addition unter Ausbildung eines Ruthenacyclus **4** erleichtert wurde. Eine nachfolgende Hydroarylierung an einem Olefin **2** lieferte schließlich selektiv und in hoher Ausbeute das gewünschte alkylierte Produkt **3** (Schema 1).^[1-3, 4a]



Schema 1: Erste dirigierte und katalytische C–H-Funktionalisierung nach Murai.^[4a, 5]

Dieser Bericht bildete einen Meilenstein im Bereich der katalytischen C–H-Funktionalisierung und war Ausgangspunkt für die Entwicklung einer Vielzahl an geeigneten dirigierenden Gruppen sowie Katalysatoren zur gezielten Umwandlung spezifischer C–H-Bindungen. Als dirigierende Gruppen konnten sowohl stark koordinierende funktionelle Einheiten, wie Pyridinyle **5**, Imidazolyle **6** oder Iminyle **7**, als auch schwach koordinierende Funktionen, wie Carbonyle **8** und **9** oder Hydroxymethyle **10** erfolgreich eingesetzt werden (Schema 2).^[3f, 4a, 6]



Schema 2: Ausgewählte Beispiele für stark- und schwach-dirigierende Gruppen zur selektiven C–H-Funktionalisierung.

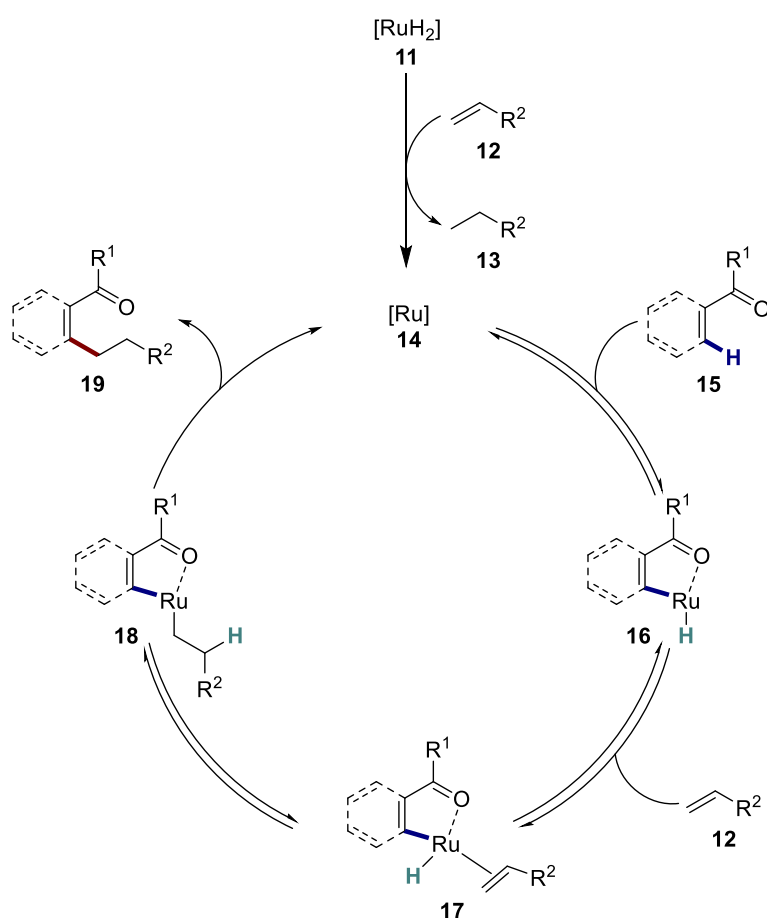
In den letzten Jahren hat sich das Forschungsfeld jedoch vermehrt auf schwach-dirigierende Funktionen fokussiert, da die *in situ* gebildeten Metallacyklen labiler i.V. zu den meist stickstoffhaltigen stark-dirigierenden Gruppen sind und dadurch eine anschließende C–H-Funktionalisierung begünstigt wird.^[3c, 3f, 4] Als Katalysatormetalle wurden vor allem die Übergangsmetalle, Palladium^[3a, 4a], Rhodium^[1b, 4b, 7], Ruthenium^[3e] und Iridium^[7b] genutzt.

1.1.1 C–H-Alkylierungen

Die erste dirigierte C–H-Alkylierung wurde 1993 von der Arbeitsgruppe um Murai beschrieben. In dieser Arbeit wurden aromatische Ketone als koordinierende Funktion genutzt,

um eine Ruthenium-katalysierte *ortho*-Alkylierung mit Olefinen zu ermöglichen (siehe Schema 1).^[5] Trotz der hohen Bedeutung dieser Arbeit sowie ihrer eleganten Problemlösung konnten jedoch auch einige Limitierungen identifiziert werden. So war der Ruthenium-katalysierte Prozess nicht nur auf terminale und nicht isomerisierbare Olefine begrenzt, sondern neigte außerdem zur unerwünschten Zweitolefinierung.^[1a]

Ein durch experimentelle Arbeiten und DFT-Rechnungen gestützter Mechanismus für die sogenannte Murai-Reaktion^[5] ist in Schema 3 dargestellt.



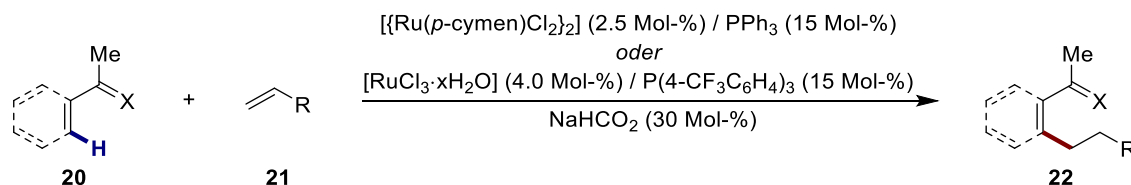
Schema 3: Vorgeschlagener Mechanismus für die Ruthenium-katalysierte *ortho*-Alkylierung von Ketonen.^[8]

In einem ersten Schritt wird der Ruthenium-Katalysator $\{[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3] = [\text{RuH}_2]\}$ durch Hydrierung des Alken **12** zu $[\text{Ru}]$ **14** reduziert. Anschließend koordiniert **14** an die Carbonylgruppe von **15**, wodurch eine nachfolgende C–H-Bindungsspaltung durch eine oxidative Addition und unter Ausbildung eines Ruthenium(II)-Hydrid Intermediates **16** begünstigt wird. Dieser Schritt ist reversibel und kann deswegen nicht den umsatzbestimmenden Schritt darstellen.^[9] Durch Koordination eines Alken **12** und anschließender Hydrid-Insertion wird Intermediat **18** gebildet. Mithilfe von

Isotopenmarkierungen mit Deuterium konnten alle Schritte bis hierhin als reversibel ausgemacht werden. Eine nachfolgende, geschwindigkeitsbestimmende, reduktive Eliminierung führt zum gewünschten Produkt **19** und schließt den Katalysezyklus.^[8]

In nachfolgenden Arbeiten fokussierten sich Murai und seine Mitarbeiter besonders auf die Erweiterung der Substratbreite von aromatischen Ketonen mit Hilfe des zuvor genutzten Ruthenium-Katalysators $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$. Murai demonstrierte, dass Vinylsilane hervorragende Kupplungspartner für diese Art von Reaktionen sind. Im Gegensatz dazu ergab die C–H-Alkylierung von aromatischen Ketonen mit unaktivierten und terminalen Olefinen^[10] in den meisten Fällen lediglich geringe Ausbeuten.^[8]

Der Arbeitsgruppe um Darses und Genet gelang es, robuste Alternativen zu dem von Murai verwendeten niedervalenten, luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Ruthenium-Katalysator $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ zu entwickeln. Dabei konnten die kommerziell erhältlichen und luftstabilen Ruthenium-Katalysatoren $[\{\text{Ru}(p\text{-cymen})\text{Cl}_2\}_2]$ ^[11] und $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ^[12] *in situ* mit NaHCO_2 und PPh_3 bzw. $\text{P}(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$ zu katalytisch aktiven $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PAr})_3]$ -Komplexen umgewandelt werden, um eine anschließende *ortho*-Alkylierung zu ermöglichen (Schema 4).^[8]

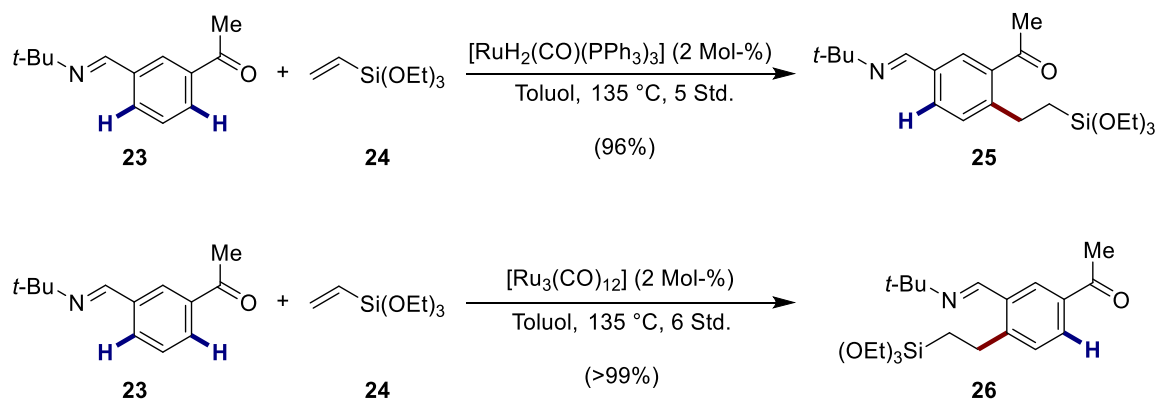


Schema 4: Nutzung von *in situ* generierten Ruthenium-Katalysatoren zur aromatischen C–H-Alkylierung.

Darüber hinaus ließ sich durch eine gezielte Modifizierung des Phosphans die Reaktivität der C–H-Alkylierung beeinflussen. So konnte bei der Kupplung von Styrolen die linear-zu-verzweigt-Selektivität i.V. zum teuren $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ -Katalysator durch die Verwendung von $\text{P}(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3$ anstelle von PPh_3 signifikant verbessern werden. Die Überalkylierung stellte jedoch nach wie vor ein Problem dar.^[8, 13]

Der Arbeitsgruppe um Murai gelang es durch einen Wechsel des Ruthenium-Katalysators zu $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, die C–H-Alkylierung auf stickstoffhaltige Iminylgruppen zu erweitern. Allerdings wurde neben der erwünschten Alkylierung auch eine ungewollte Alkenylierung als Nebenreaktion beobachtet.^[14] In einer weiteren Arbeit demonstrierte Murai, dass durch die gezielte Auswahl des Ruthenium-Katalysators die Regioselektivität Ruthenium-

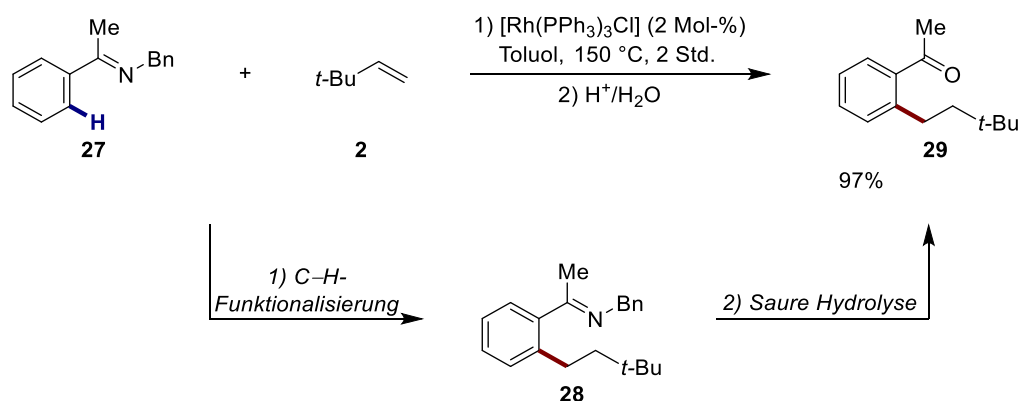
katalysierter C–H-Alkylierungen kontrolliert werden kann.^[15] Dazu nutzte er Substrat **23**, das sowohl eine Carbonyl- als auch eine Iminylfunktion enthielt. Mit $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ fand eine selektive Carbonyl- und mit $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ eine selektive stickstoff-dirigierte C–H-Alkylierung zu den Produkten **25** bzw. **26** statt (Schema 5).^[8, 16]



Schema 5: Katalysator-kontrollierte C–H-Alkylierung nach Murai.^[8]

Darüber hinaus gelang es Murai, die C–H-Alkylierung mit dem Ruthenium-Katalysator $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ auf Hydrazone zu erweitern.^[17] Mit dieser stark koordinierenden Funktion konnten jedoch nur geringe Ausbeuten erzielt werden. Zusätzlich dazu lief auch hier eine unerwünschte C–H-Alkenylierung als Nebenreaktion ab. Interessanterweise konnten auch einfache Benzonitrile als Ausgangsmaterialien in Ruthenium-katalysierten *ortho*-Alkylierung fungieren.^[18] Hierfür wurden zwar exzellente Ausbeuten der jeweiligen Produkte erhalten, die Überalkylierung stellte jedoch auch hier ein Problem dar.^[8, 16]

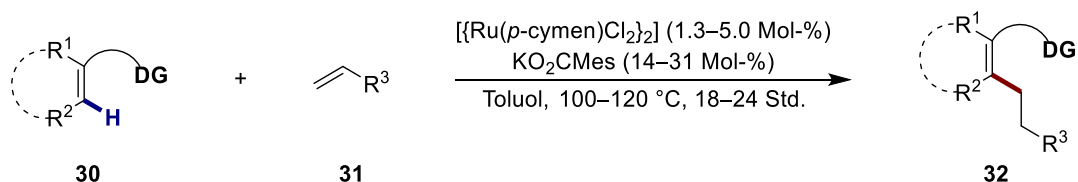
Durch einen Wechsel von Ruthenium zu Rhodium sowie durch die Nutzung einer Iminylgruppe, gelang es der Arbeitsgruppe um Jun die Überalkylierung als Nebenreaktion zu eliminieren. Das *ortho*-alkylierte Imin **28** konnte anschließend durch saure Hydrolyse zum Keton-Produkt **29** umgesetzt werden (Schema 6). Durch diese beiden Veränderungen wurden nicht nur unerwünschte Nebenreaktionen unterdrückt, sondern auch der Substratbereich der Kupplung signifikant erweitert. So konnten durch diese Methode auch elektronenarme Olefine, Alkene mit allylischen Wasserstoffatomen sowie interne Alkene (welche vor der Kupplung zu terminalen Alkenen isomerisierten), effektiv umgesetzt werden.^[19]



Schema 6: Rhodium-katalysierte C–H-Alkylierung von aromatischen Iminen.^[19]

Zusätzlich gelang es der Arbeitsgruppe um Bergman und Ellman die Rh(I)-katalysierte C–H-Alkylierung für intramolekulare Anellierungsreaktionen^[20] zu nutzen. Darüber hinaus konnte von derselben Gruppe ebenfalls eine asymmetrische Variante dieser Alkylierung^[21] durch die Verwendung chiraler Phosphoramidit-Liganden entwickelt werden.^[3b]

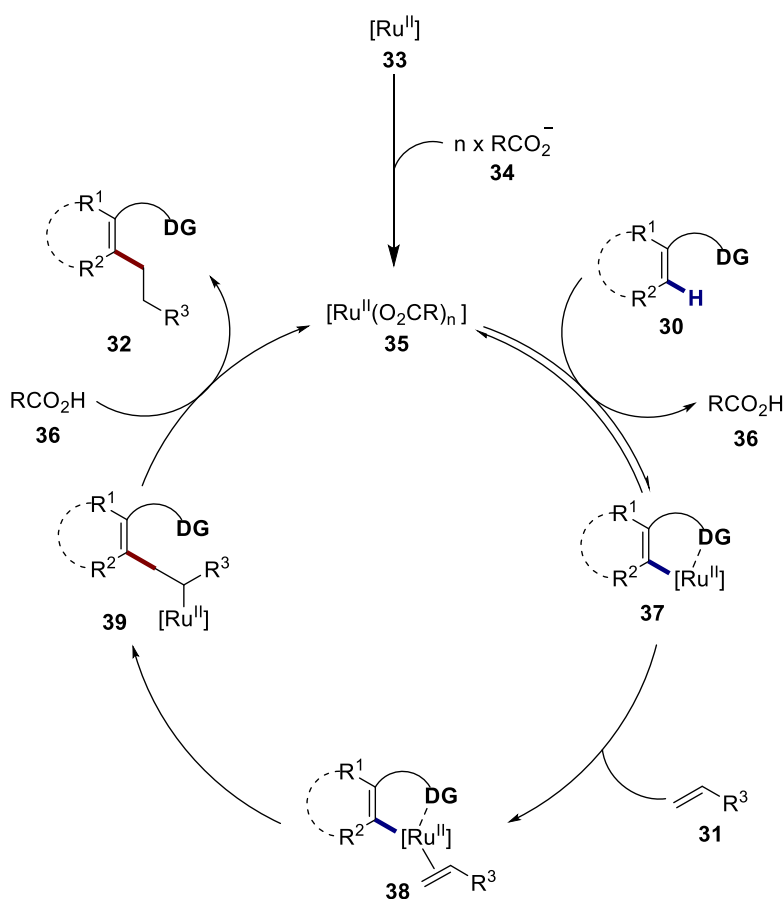
2013 revolutionierte die Arbeitsgruppe um Ackermann das Gebiet der Ruthenium-katalysierten aromatischen C–H-Alkylierung durch die Einführung einer neuartigen redox-neutralen Ru(II)-katalysierten Carboxylat-unterstützten C–H-Aktivierung (Schema 7). Dabei gelang es Ackermann ein großes Spektrum an dirigierenden Substraten **30**, wie Phenylpyridine, Phenylimidazole, Phenylpyrazole sowie pyrimidinierter oder pyridinierter Indole einzusetzen. Auch der Bereich der nutzbaren Olefine **31** war vielfältig, und es konnten sowohl aktivierte als auch unaktivierte sowie elektronenarme Alkene selektiv an das dirigierende Substrat **30** angebracht werden. Eine unerwünschte Überalkylierung oder C–H-Alkenylierung wurde unter diesen Bedingungen nicht beobachtet.^[8, 22]



Schema 7: Redox-neutrale Ru(II)-katalysierte Carboxylat-unterstützte C–H-Alkylierung.

Ein Mechanismus für die Carboxylat-unterstützte und redox-neutrale Ru(II)-katalysierte C–H-Alkylierung ist in Schema 8 veranschaulicht. In einem ersten Schritt wird der dimere Ruthenium-Komplex $[\{\text{Ru}(p\text{-cymen})\text{Cl}_2\}_2]$ durch Ligandenaustausch mit den eingesetzten Carboxylaten **34** in seine monomere und katalytisch aktive Form **35** umgewandelt. Daraufgehend koordiniert diese Ruthenium-Spezies zur dirigierenden Gruppe des Substrates

30, wodurch eine nachfolgende Carboxylat-unterstützende C–H-Bindungsspaltung zum Ruthenacyclus **37** begünstigt wird. Isotopen-Markierungen mit Deuterium^[23] und kinetische Studien^[24] wiesen diesen Schritt als relativ schnell und somit als nicht geschwindigkeitsbestimmend nach. Als nächstes koordiniert Alken **31** am Ruthenacyclus **37** und durch eine anschließende Carboruthenierung wird Intermediat **39** gebildet. Durch Protodemetallierung mit der *in situ* gebildeten Carbonsäure **36** wird schlussendlich das alkylierte Produkt **32** erhalten und der Katalysezyklus geschlossen. Die Carboxylat-unterstützende C–H-Aktivierung gilt als plausibel und wurde durch DFT-Rechnungen bestätigt. Dabei wird der Ruthenacyclus **37** vermutlich durch einen Carboxylat-unterstützten Übergangszustand gebildet.^[8, 25]



Schema 8: Vorgeschlagener Mechanismus für die redox-neutrale Ru(II)-katalysierte Carboxylat-unterstützte C–H-Alkylierung.^[22]

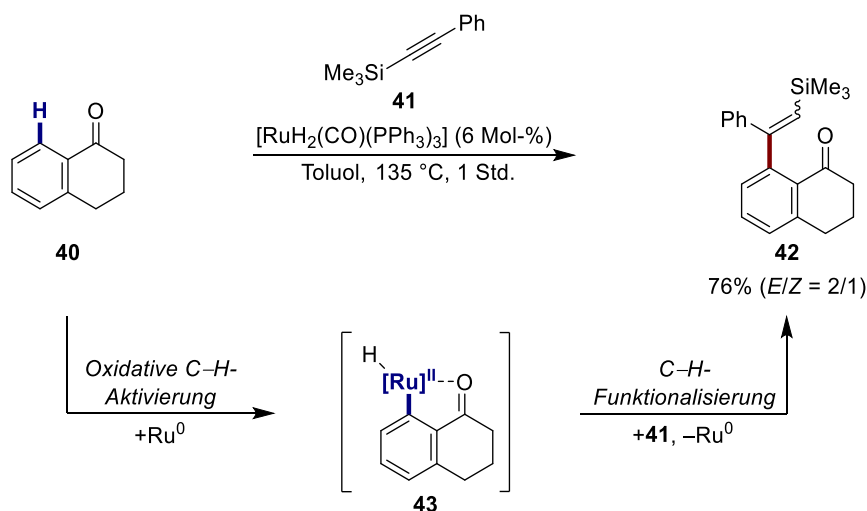
Darüber hinaus konnte der Umfang der redox-neutralen Ru(II)-katalysierten Carboxylat-unterstützten C–H-Alkylierung, unter anderem weiter auf Benzamide^[26], Triphenylphosphanoxide^[27] und Ketone^[28] als dirigierende Ausgangsmaterialien erweitert werden. Hervorzuheben ist hier besonders die hohe Selektivität dieser Kupplungen. So wurde

in allen Fällen keine Überalkylierung oder Alkenylierung als Nebenreaktionen beobachtet.^[8] Darüber hinaus konnte ebenfalls der häufig genutzte Rhodium-Katalysator [Cp^*RhCl_2]₂ zur redox-neutralen C–H-Alkylierung verschiedenster Substrate eingesetzt werden.^[29]

Neben Ruthenium und Rhodium wurde auch von Palladium-katalysierten dirigierten C–H-Alkylierungen berichtet. Dabei konnten sowohl Alkylboron-Reagenzien^[30] als auch metallorganische Zinn-Verbindungen^[31] als Alkylierungsmittel genutzt werden.^[4a]

1.1.2 C–H-Alkenylierungen

Auch im Bereich der katalytischen C–H-Alkenylierung gelang es Murai sein schon in der C–H-Alkylierung bewährtes Ruthenium-Katalysatorsystem $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ zu verwenden. Dabei lief der Mechanismus analog zu der von ihm entdeckten C–H-Alkylierung durch eine oxidative C–H-Aktivierung unter Ausbildung einer Ruthenium(II)-Hydrid-Spezies **43** ab. Diesmal nutzte Murai jedoch Alkine **41** anstelle von Alkenen als Kupplungspartner, wodurch ein alkenyliertes Produkt **42** erhalten wurde (Schema 9).^[32]

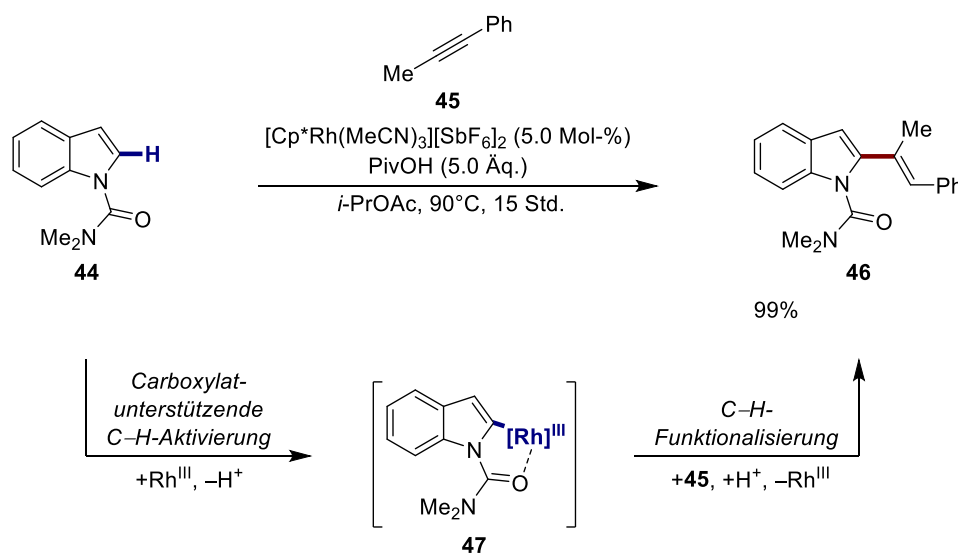


Schema 9: Ruthenium-katalysierte Hydroarylierung von aromatischen Ketonen mit Alkinen nach Murai.

Darauffolgend konnte die Anwendbarkeit der oxidativen Hydroarylierung weiter auf verschiedenste Heteroatom-substituierte Substrate mit Übergangsmetallkatalysatoren basierend auf Ruthenium, Rhodium, Palladium und Iridium erweitert werden. Allerdings führte die Verwendung von unsymmetrischen Alkinen bei dieser Art von C–H-Alkenylierung oft zur Bildung von Stereo- und Regioisomerenmischungen.^[32b]

Ebenso kann eine Hydroarylierung von Arenen mit Alkinen durch eine redox-neutrale Carboxylat-unterstützte C–H-Aktivierung erfolgen. Dies wurde beispielsweise von der

Arbeitsgruppe um Fagnou und Schipper mit der Rhodium(III)-katalysierten C–H-Alkenylierung von Indolen **44** mit Alkinen **45** demonstriert. Interessant hierbei war, dass durch den konzertierten Deprotonierungs-Metallierungsmechanismus nicht nur die Selektivitätsprobleme der oxidativen Hydroarylierung gelöst, sondern ebenfalls eine komplett umgekehrte Regioselektivität erhalten wurde (Schema 10).^[33]



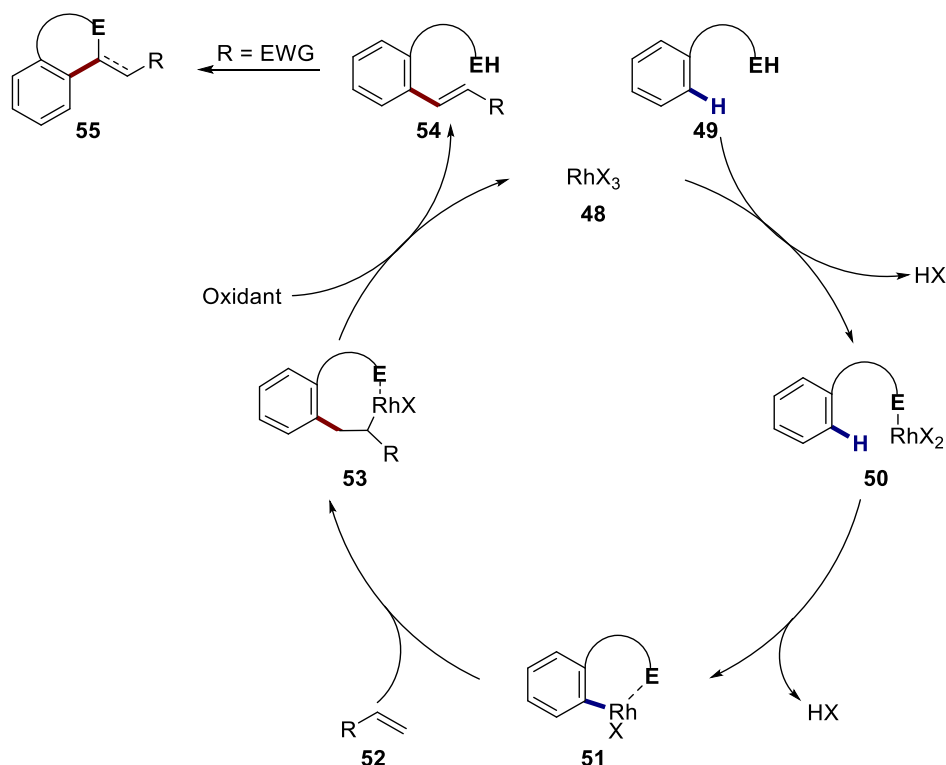
Schema 10: Redox-neutrale Carboxylat-unterstützte Hydroarylierung von Indolen **44** mit einem Alkin **45**.

Neben Indolen lassen sich durch diese redox-neutrale C–H-Aktivierung auch eine große Anzahl weiterer dirigierender Substrate alkenylieren. Zu den am häufigsten genutzten Übergangsmetallen in diesen Reaktionen gehört neben Rhodium vor allem Ruthenium.^[27, 32b, 34]

Eine der attraktivsten Methoden zur C–H-Alkenylierung wurde 1967 von Fujiwara und Moritani eingeführt. In dieser sogenannten oxidativen Heck-Reaktion^[35] wurde ein Styrol-Palladium(II)-Chlorid-Komplex mit verschiedenen Benzolen zu Styrol-Derivaten umgesetzt. Allerdings waren die Ausbeute der jeweiligen Produkte gering und durch die Verwendung von Essigsäure als Ko-Lösungsmittel wurde ebenfalls ein Nebenprodukt gebildet. Zusätzlich führte die Nutzung von monosubstituierten Benzolen als Substrat zu einer Mischung aus Regioisomeren. Dennoch war diese frühe Arbeit der Wegweiser für zahlreiche Untersuchungen hinsichtlich regioselektiver C–H-Olefinierungen.^[3f] Erst durch die Verwendung einer dirigierenden Gruppe gelang es, die Regioselektivität der oxidativen Heck-Reaktion gezielt zu kontrollieren. Dabei stellte sich nach umfangreicher Forschung heraus, dass die Reaktion durch eine Vielzahl von Übergangsmetallen, wie unter anderem durch Palladium, Ruthenium, Iridium oder Rhodium katalysiert werden kann. In diesem Kontext haben sich aber vor allem Rh(III)-

Katalysatoren aufgrund ihrer Effizienz, Selektivität und hohen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen bewährt.^[1b]

Bei der dirigierten Rhodium(III)-katalysierten oxidativen Heck-Reaktion zwischen Arenen **49** und Alkenen **52** wird ein *ortho*-olefiniertes Produkt **54** erhalten. Dabei können sowohl protische als auch nicht-protische dirigierende Strukturelemente genutzt werden. In Schema 11 ist ein Mechanismus für den ersten Fall veranschaulicht.^[1b]



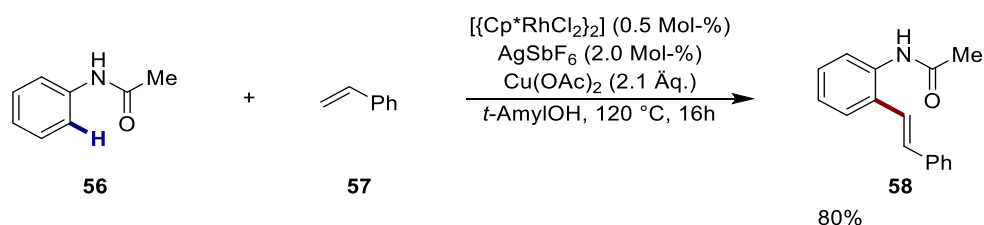
Schema 11: Allgemeiner Reaktionsmechanismus für die dirigierte oxidative Kupplung zwischen Arenen **49** und Olefinen **52**.^[1b]

Zunächst koordiniert der Rhodium(III)-Katalysator **48** zur dirigierenden Gruppe des Substrats **49**, wodurch eine nachfolgende C-H-Bindungsspaltung zum Rhodacyclus **51** erleichtert wird. Daraufhin koordiniert ein Olefin **52** zu diesem Intermediat und insertiert anschließend in die Rh-C-Bindung unter Ausbildung des erweiterten Rhodacyclus **53**. Durch reduktive Eliminierung wird dann das *ortho*-olefinierte Produkt **54** zusammen mit einer reduzierten Rh(I)-Spezies erhalten. Letztere wird anschließend durch das eingesetzte Oxidationsmittel wieder zurück zur katalytisch aktiven Rh(III)-Spezies **48** oxidiert. Im Falle einer protisch-dirigierenden Gruppe und einer elektronenziehenden Gruppe (EWG) am Olefin kann das Produkt **54** eine intramolekulare Michael-Typ-Reaktion zu einem cyclischen Produkt **55** eingehen. Darüber hinaus kann das *ortho*-olefinierte Produkt **54** ebenso durch eine weitere

formale oxidative C–E-Kupplung mit nachfolgender Michael-Typ-Reaktion zu einem weiteren cyclischen Derivat reagieren.^[1b]

Generell ist anzumerken, dass die Kupplung von aktivierten Alkenen zwar zu komplexen Strukturen führen kann, dass die Nutzung von unaktivierten Alkenen oder Arenen ohne protische dirigierende Gruppe jedoch unproblematischer ist, da hier nur eine C–H-Olefinierung ablaufen kann. Zusätzlich dazu kann in allen Fällen eine Dialkenylierung erfolgen.^[1b]

Ein repräsentatives Beispiel einer selektiven oxidativen Heck-Reaktion ist die im Jahre 2010 von der Arbeitsgruppe um Glorius eingeführte, dirigierte C–H-Alkenylierung von Acetaniliden **56**. Besonders attraktiv macht die Methode vor allem die geringe Katalysatormenge (0.5 Mol-%), die große Substratbreite und die hohe Regio- und Chemoselektivität (Schema 12).^[36]

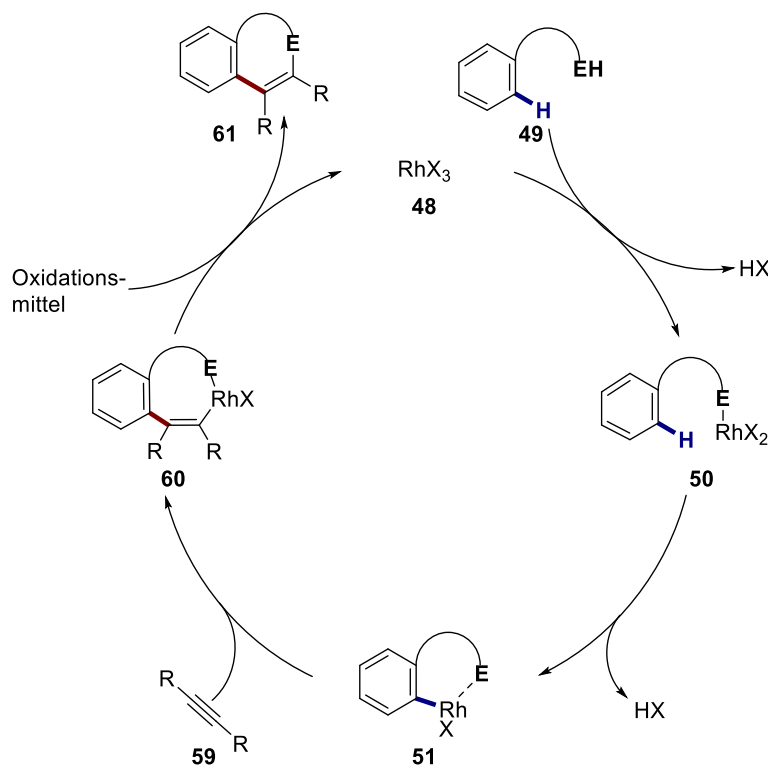


Schema 12: Rhodium(III)-katalysierte oxidative Heck-Reaktion von Acetaniliden mit Alkenen nach Glorius.

Fünf Jahre später gelang es der Arbeitsgruppe um Bolm eine mechanochemische Alternative zu diesem Prozess zu entwickeln. Diese Variante war lösungsmittelfrei und lieferte die *ortho*-olefinierten Produkte selektiv und ohne zusätzliches Erhitzen. Allerdings ist hier anzumerken, dass die Substratbreite i.V. zur Reaktion in *t*-AmylOH geringer war und signifikant höhere Katalysatormengen für synthetisch nutzbare Ausbeuten notwendig waren.^[37]

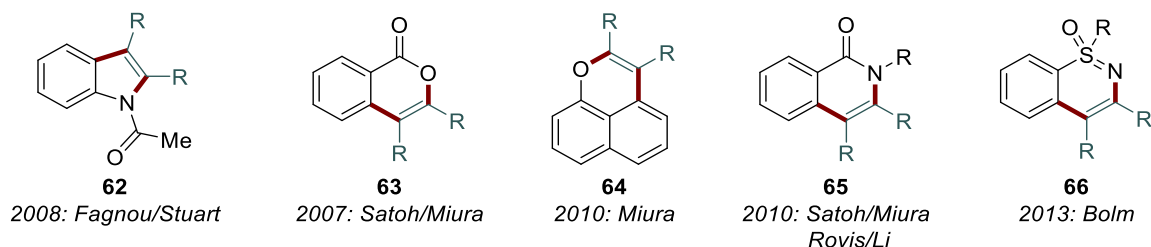
Neben der Rh(III)-katalysierten oxidativen Kupplung zwischen Arenen **49** und Alkenen **52** können ebenso Arene **49** mit Alkinen **59** oxidativ gekuppelt werden. Im Allgemeinen wird zwischen zwei unterschiedlichen Reaktionsmustern unterschieden. Wenn eine protische dirigierende Gruppe am Aren-Substrat vorhanden ist, wird typischerweise eine 1:1 Kupplung zwischen Aren **49** und Alkin **59** beobachtet (Schema 13). Dabei koordiniert der Rhodium(III)-Katalysator **48** zunächst, wie in der Reaktion mit dem Alken, an die dirigierende Einheit des Substrats **49** und bildet anschließend durch C–H-Aktivierung einen Rhodacyclus **51**. Daraufhin koordiniert ein Alkin **59** an diesen Metallacyclus und inseriert anschließend in die Rh–C-Bindung unter Ausbildung eines erweiterten Rhodacyclus **60**. Durch nachfolgende reduktive

Eliminierung entsteht anschließend das cyclische Produkt **61** und eine reduzierte Rh(I)-Spezies, welche durch das eingesetzte Oxidationsmittel wieder zu der katalytisch aktiven Rh(III)-Spezies **48** reoxidiert wird.^[1b]



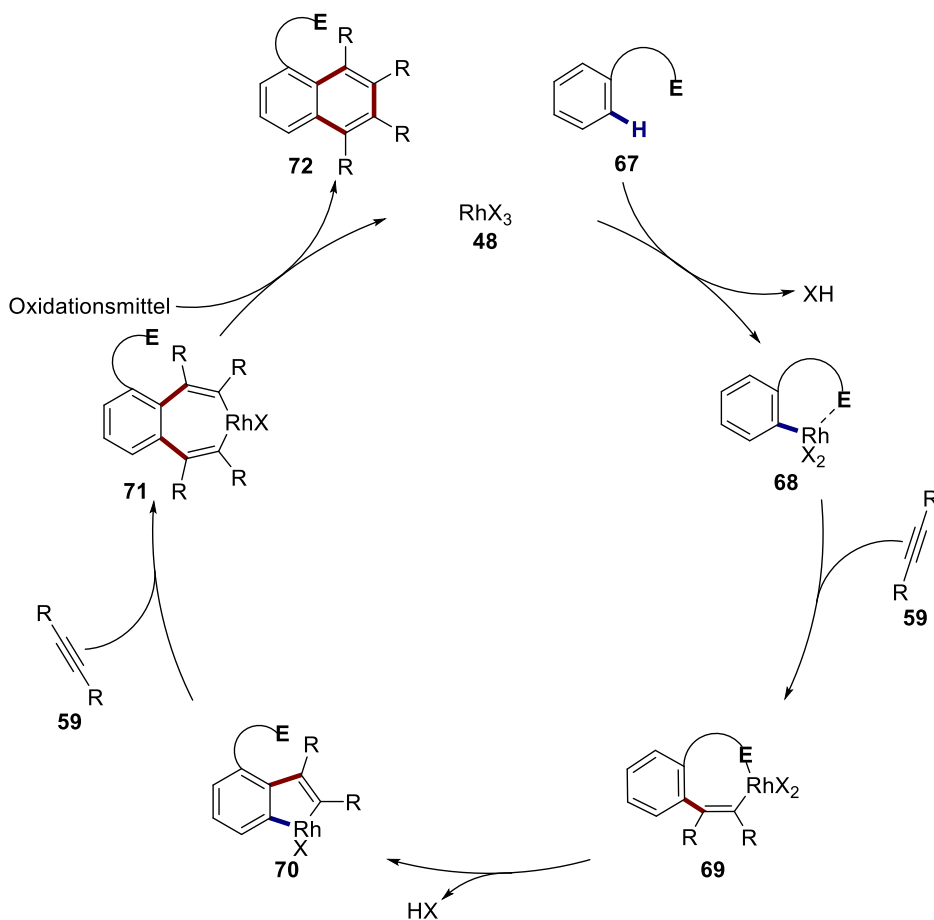
Schema 13: Allgemeiner Reaktionsmechanismus für die dirigierte oxidative Kupplung zwischen Arenen mit protischer Funktionalität **49** und Alkinen **59**.^[1b]

Die gezeigte Rhodium(III)-katalysierte oxidative 1:1-Kupplung von Arenen **49** mit Alkinen **59** eignet sich besonders zur Synthese interessanter Heterocyclen.^[1b] So konnten unter anderem bereits Indole **62**^[38], Isocoumarine **63**^[39], Naphtho[1,8-bc]pyrane **64**^[40], *N*-substituierte Isochinolinone **65**^[41] und 1,2-Benzothiazine **66**^[42] durch diese Methode synthetisiert werden (Schema 14).



Schema 14: Repräsentative Beispiele von möglichen Produkten aus einer oxidativen 1:1 Kupplung.

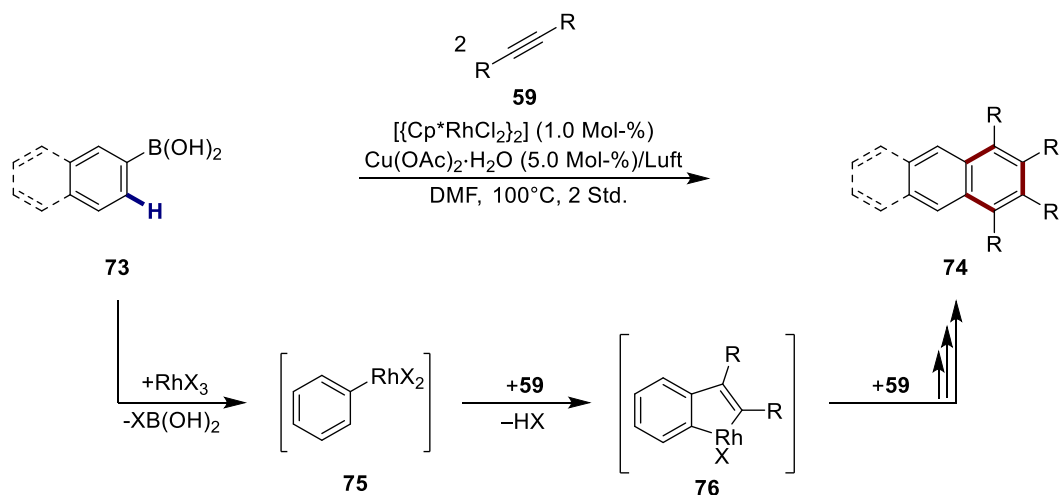
Bei der Abwesenheit einer protischen dirigierenden Gruppe wird üblicherweise eine 1:2 Kupplung zwischen Aren **67** und Alkin **59** beobachtet (Schema 15).^[1b]



Schema 15: Allgemeiner Reaktionsmechanismus für die dirigierte oxidative Kupplung zwischen Arenen ohne protischer Funktionalität **67** und Alkinen **59**.^[1b]

Dabei entsteht wie bei der 1:1 Kupplung zunächst durch C–H-Aktivierung ein Rhodacyclus **68**. Zu diesem Intermediat koordiniert dann ein Alkin **59**, welches nachfolgend in die Rh–C-Bindung unter Ausbildung eines erweiterten Rhodacyclus **69** insertiert. In diesem Intermediat kann dann die Vinylgruppe als koordinierende Funktion zur Generierung eines Metallinden **70** unter Abspaltung von HX fungieren. Anschließend koordiniert und insertiert nun ein zweites Alkin-Molekül **59** zur Ausbildung eines sieben-gliedrigen Rhodacyclus **71**. Durch reduktive Eliminierung dieses Intermediates entsteht schließlich das cyclisierte Produkt **72** und eine reduzierte Rh(I)-Spezies, welche in einem letzten Schritt wieder zur Rhodium(III)-spezies reoxidiert wird, um den Katalysezyklus zu schließen.^[1b]

Ein interessantes Beispiel für eine oxidative 1:2-Kupplung ist die von Miura vorgestellte Naphthalen- bzw. Anthracen-Synthese (Schema 16).^[43]

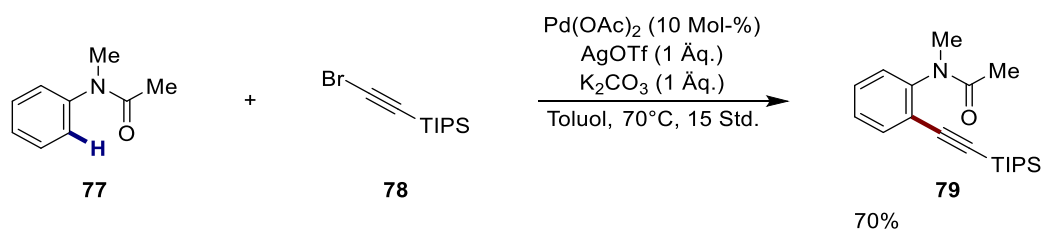


Schema 16: Synthese von Naphtalen- und Anthracen-Derivaten **74** durch oxidative 1:2 Kupplung von Aryl-Boronsäuren **73** mit Alkinen **59**.

Dabei wurden Arylboronsäuren **73** unter Rhodium(III)-Katalyse selektiv mit zwei Äquivalenten des Alkins **59** zu den cyclischen Produkten **74** umgesetzt. Mechanistisch gesehen geht die Arylboronsäure zunächst eine Transmetallierung mit dem Rh-Katalysator zu einer Rh(III)-Aryl-Spezies **75** ein. Durch Kupplung mit dem ersten Äquivalent an Alkin **59** entsteht dann ein Rhodium-Vinyl-Intermediat **76**, welches durch eine weitere Kupplung mit einem Alkin-Molekül und anschließender reduktiver Eliminierung zu den gewünschten Naphtalen- bzw. Anthracen-Derivaten **74** weiter reagiert.^[1b]

1.1.3 C–H-Alkinylierungen

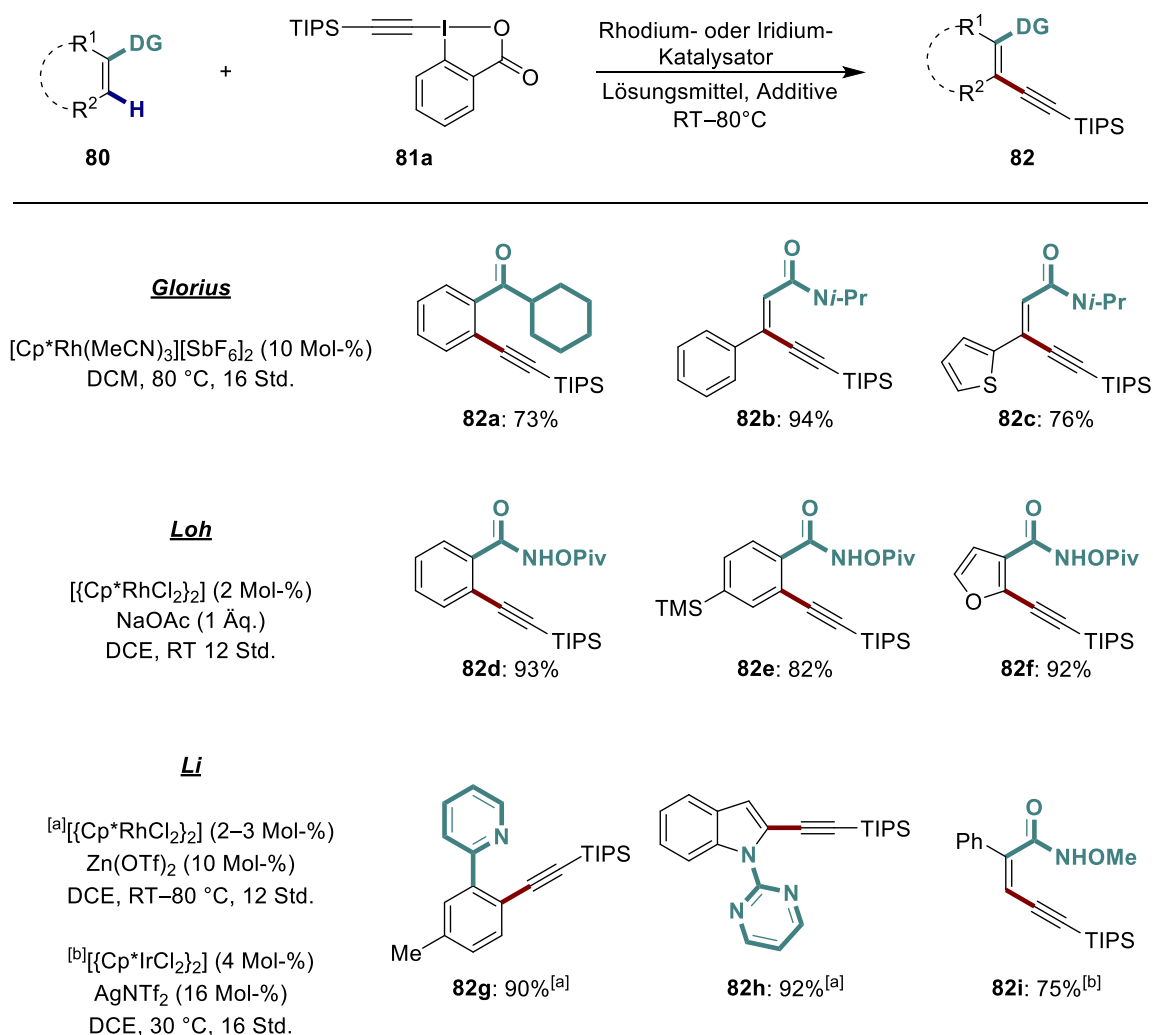
Im Vergleich zur ausgiebig erforschten C–H-Alkylierung und -Alkenylierung hat der Bereich der C–H-Alkinylierung nur relativ wenig Beachtung erhalten. Dies liegt unter anderem an der großen Anfälligkeit von terminalen Alkinen, unter den üblicherweise erforderlichen oxidativen Bedingungen Homokupplungen einzugehen. Der wohl meistgenutzte Ansatz um diese unerwünschte Nebenreaktion zu eliminieren, ist die sogenannte inverse Sonogashira-Kupplung zwischen unfunktionalisierten Arenen und elektrophilen, meist halogenierten Alkinen. In diesem Kontext berichtete Chatani 2009 von der ersten *ortho*-dirigierten C–H-Alkinylierung von Aniliden **77** mit Bromalkinen **78**.^[44] Dabei nutzte er $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysator, in Kombination mit stöchiometrischen Mengen an AgOTf und K_2CO_3 (Schema 17).^[45]



Schema 17: Palladium-katalysierte *ortho*-C–H-Alkinylierung von Aniliden **77** mit Bromalkinen **78** nach Chatani.

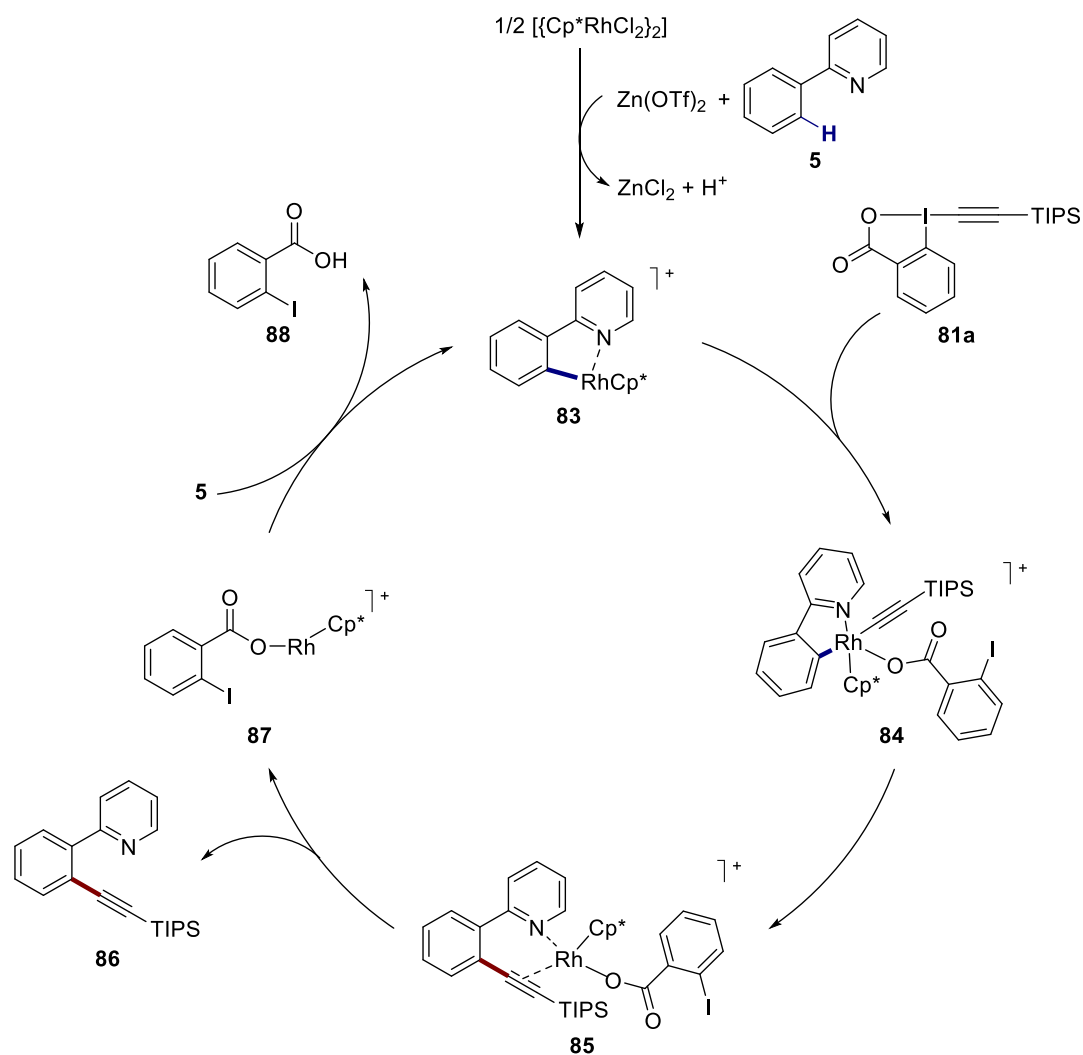
Außerdem gelang es der Arbeitsgruppe um Chatani im Jahre 2012, diese dirigierte inverse Sonogashira-Kupplung auf eine Ruthenium-katalysierte *ortho*-Alkinylierung von stickstoffhaltigen Heterocyclen auszuweiten.^[46] Allerdings ist die Substratbreite der inversen Sonogashira-Reaktionen, insbesondere im Hinblick auf die eingesetzten halogenierten Alkine, sehr begrenzt.^[45a]

2014 berichteten die Arbeitsgruppen um Loh^[45c], Li^[45b] und Glorius^[47] unabhängig voneinander von dirigierten Übergangsmetall-katalysierten C–H-Alkinylierungen von Arenen bzw. Alkenen **80** mit dem von Zhdankin^[48] eingeführten Alkinylierungsreagenz, 1-[(Triisopropylsilyl)-ethinyl]-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on (TIPS-EBX **81a**) [Schema 18]. Dabei verwendeten Glorius und seine Mitarbeiter einen kationischen Rhodium-Katalysator zur C–H-Alkinylierung von Benzamiden und Enamiden. Die Arbeitsgruppe um Loh alkinylierte *N*-(Pivaloyloxy)benzamide in *ortho*-Position mit einem dimeren Rhodium-Katalysator in Kombination mit einer stöchiometrischen Menge Natriumacetat. Analog dazu nutzte die Arbeitsgruppe um Li ein System bestehend aus demselben dimeren Rhodium-Katalysator in Kombination mit einer katalytischen Menge Zn(OTf)₂ bzw. CsOAc. Dabei gelang es Li, ein breites Spektrum an Substraten, wie beispielsweise Pyridine, Oxazoline, pyrimidinierete Indole, *N*-Methoxyimine, Azo-Verbindungen und *N*-(Pivaloyloxy)benzamide effektiv zu alkinylieren. Darüber hinaus konnte Li seine Methode durch einen Wechsel von Rhodium zu Iridium im Zusammenspiel mit einer katalytischen Menge AgNTf₂ auf *N*-Methoxycarboxamide erweitern.^[49]



Schema 18: Übergangsmetall-katalysierte C–H-Alkinylierungen von Arenen bzw. Alkenen **80** mit TIPS-EBX **81a**.

In Schema 19 ist ein vorgeschlagener Mechanismus für die Rhodium-katalysierte C–H-Alkinylierung von 2-Phenylpyridin (**5**) mit TIPS-EBX **81a** veranschaulicht.^[45b, 50] Im ersten Schritt wird der dimere Rhodium-Komplex $[\{Cp^*RhCl_2\}_2]$ durch Liganden-Austausch mit $Zn(OTf)_2$ in seine kationische und katalytisch aktive Form $[Cp^*Rh(OTf)]^+$ überführt. Durch C–H-Aktivierung entsteht dann ein Rhodacyclus **83**, welcher durch anschließende oxidative Addition an das hypervalenten Iod-Reagenz **81a** eine Rhodium(V)-Alkynyl-Spezies **84** ausbildet. Nachfolgende reduktive Eliminierung ergibt eine Rhodium(III)-Alkinbenzoat-Spezies **85**, die durch Alkin-Dissoziation zum *ortho*-alkinylierten Produkt **86**, zusammen mit einem Rhodium(III)-Benzoat Intermediat **87** führt. Durch eine nachfolgende Carboxylat-unterstützte C–H-Aktivierung wird anschließend der Katalysator regeneriert, dabei unterzieht sich ein koordinierendes Substrat (**5**) eine konzertierte Metallierung-Deprotonierung unter Ausbildung von **83** und 2-Iodbezoessäure (**88**).^[45b, 45c, 47, 50–51]



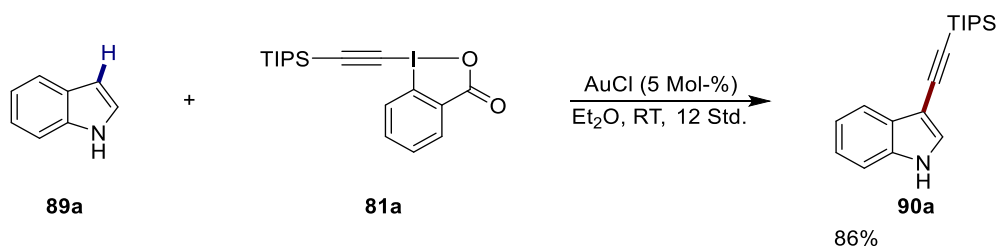
Schema 19: Vorgeschlagener Mechanismus für die Rhodium-katalysierte C–H-Alkinylierung von Arenen mit TIPS-EBX **81a**.

Alternativ könnte auch ein Mechanismus ablaufen, in dem **83** eine regioselektive migratorische Insertion in die Alkin-Funktion eingeht.^[45c, 47, 51]

Nach diesen drei innovativen Arbeiten von Loh, Li und Glorius konnte der Anwendungsbereich der dirigierten C–H-Alkinylierung mit dem hypervalenten Iod-Reagenz, TIPS-EBX **81a** weiter auf eine Vielfalt an Substraten erweitert werden. Dabei konnten unter anderem Azomethinylide^[50c], Acrylamide^[52], Chinolin-*N*-oxide^[53], Indoline^[51, 54], Vinyl-aniline^[55] und Vinylphenole^[56] genutzt werden. Als Katalysatoren wurden vorwiegend Rhodium^[45b, 45c, 47, 50c, 52-54, 56] und Iridium^[45b, 51, 55] basierende genutzt, es fanden aber auch Ruthenium-^[50b] und Cobalt-^[50a] haltige Katalysatoren Anwendung.

Der Arbeitsgruppe um Waser gelang es, elektronenreiche Heterocyclen, wie Indole **89a**^[57] mit dem hypervalenten Alkinylierungsreagenz TIPS-EBX **81a** und einem Gold-Katalysator zu alkinylieren. Dabei konnte eine exklusive C₃-Regioselektivität beobachtet

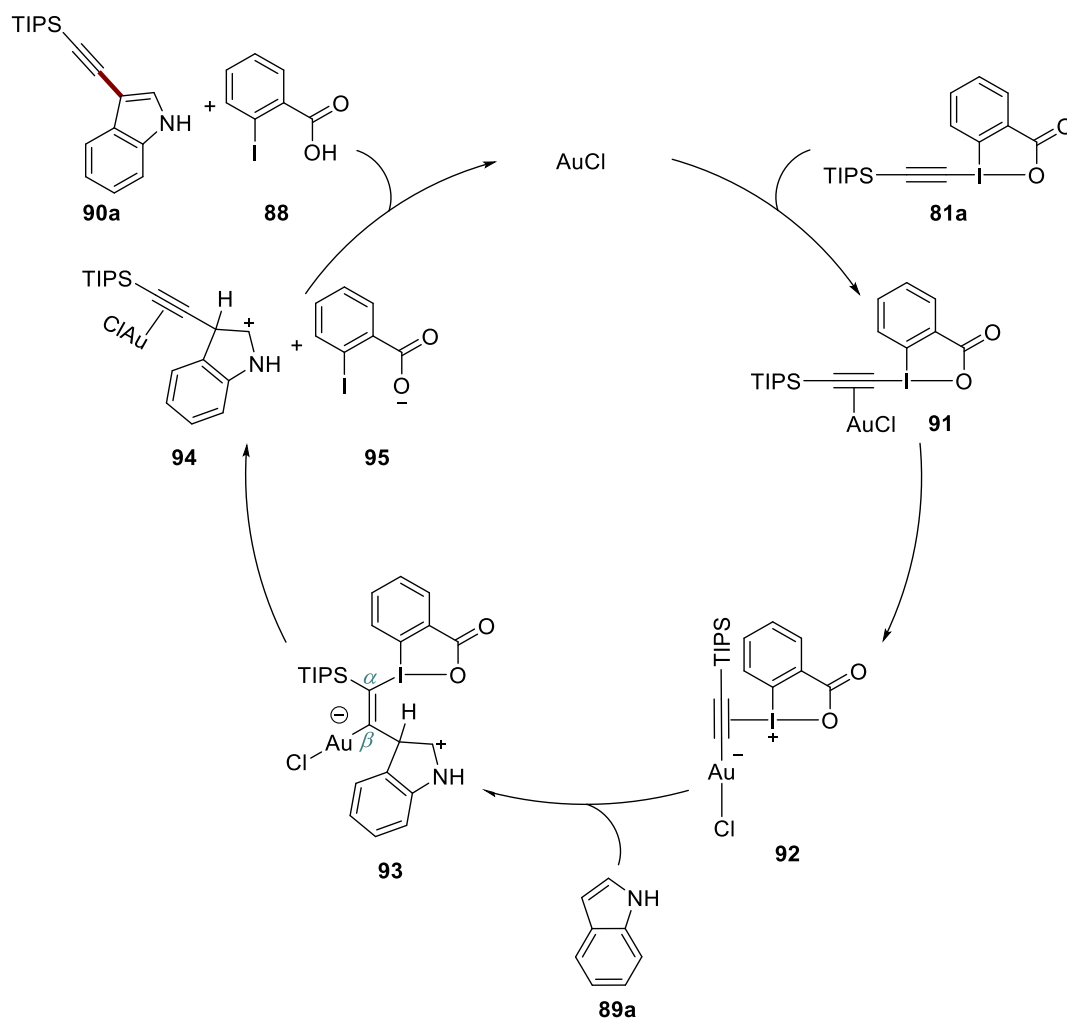
werden. Lediglich durch Blockierung der C₃-Position wurde ein C₂-alkinyliertes Indol erhalten (Schema 20).^[57-58]



Schema 20: Gold-katalysierte C–H-Alkylierung von Indolen mit TIPS-EBX **81a** nach Waser.

Auf Basis von mechanistischen DFT-Studien von Ariaferd^[59] ist in Schema 21 ein vorgeschlagener Mechanismus für die Gold-katalysierte C–H-Alkylierung abgebildet. Im ersten Schritt koordiniert dabei die Alkin-Funktion des Iod(III)-Reagenz **81a** zum Gold-Katalysator, wodurch ein Addukt **91** entsteht. Als nächstes wird die Alkingruppe vom Iod(III) auf das Gold(I) übertragen, was zum Intermediat **92** führt. Nachfolgend kommt es zu einem nukleophilen Angriff des Indols **89a** an das C_β-Atom des Iod(III)-aktivierten Alkins unter Ausbildung des Intermediates **93**. Dieser Schritt gilt aufgrund der DFT-Rechnungen von Ariaferd^[59] sowie experimentellen Studien von Waser^[58] als geschwindigkeitsbestimmend. Durch anschließende β -Eliminierung wird dann Intermediat **93** zum Addukt **94** und 2-Iodbenzoat (**95**) umgewandelt. Letzteres deprotoniert dann in einem letzten Schritt die kationische Pyrrolgruppe des Addukts **94** unter Bildung des gewünschten alkinylierten Indol-Produkts **90a**, 2-Iodbenzoesäure (**88**) und AuCl.^[59]

Waser berichtete ursprünglich von zwei anderen möglichen Mechanismen für die Gold-katalysierte C–H-Alkylierung von Indolen und Furanen, einem π -Aktivierungs- und einem oxidativen Mechanismus,^[57-58] diese sind jedoch im Vergleich zum vorgestellten Mechanismus nach Ariaferd^[59] energetisch ungünstiger und deswegen unwahrscheinlicher.



Schema 21: Vorgeschlagener Mechanismus für die Gold-katalysierte C–H-Alkinylierung.^[59]

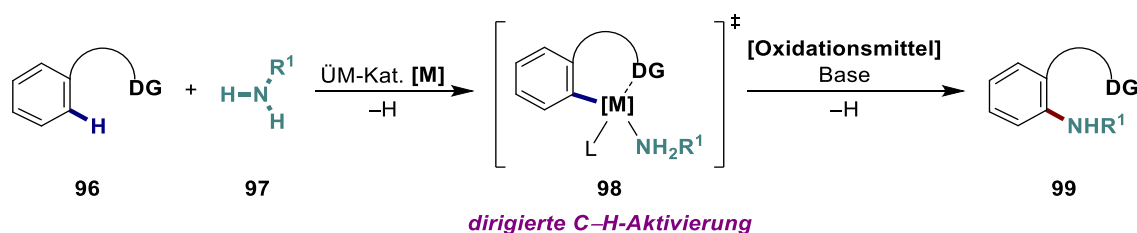
Neben Indolen konnte diese Gold-katalysierte Methode auch auf Pyrrole^[57-58], Aniline^[60], Methoxybenzole^[60], Thiophene^[61], Furane^[62] und Benzofurane^[63] erweitert werden.^[49]

1.1.4 C–H-Aminierungen

Durch das hohe Vorkommen von stickstoffhaltigen Funktionen in Naturstoffen, Agrochemikalien und pharmazeutisch-relevanten Verbindungen hat sich die Methodenentwicklung zur direkten Einführung dieser Einheiten in organische Moleküle zu einem der Hauptforschungsgebiete der modernen synthetischen Chemie entwickelt.^[64] Metall-katalysierte C–N-Kreuzkupplungen, wie die Ullmann-Goldberg- oder die Buchwald-Hartwig-Reaktion gehören zu den zuverlässigsten und synthetisch-nützlichsten C–N-Bindungsknüpfungen. Diese Kupplungen sind meistens hoch selektiv, benötigen jedoch vorfunktionalisierte, meist halogenierte Edukte und generieren deswegen auch

stöchiometrische Mengen an Halogensalzen als Nebenprodukte. Darüber hinaus kann die Synthese der benötigten vorfunktionalisierten Ausgangsmaterialien oft sehr komplex und langwierig werden, und es werden auch hier große Mengen an Abfall produziert. Zur Eliminierung dieser Defizite wurde in den letzten Jahren ausführlich an der übergangsmetallkatalysierten C–H-Aminierung geforscht.^[7b]

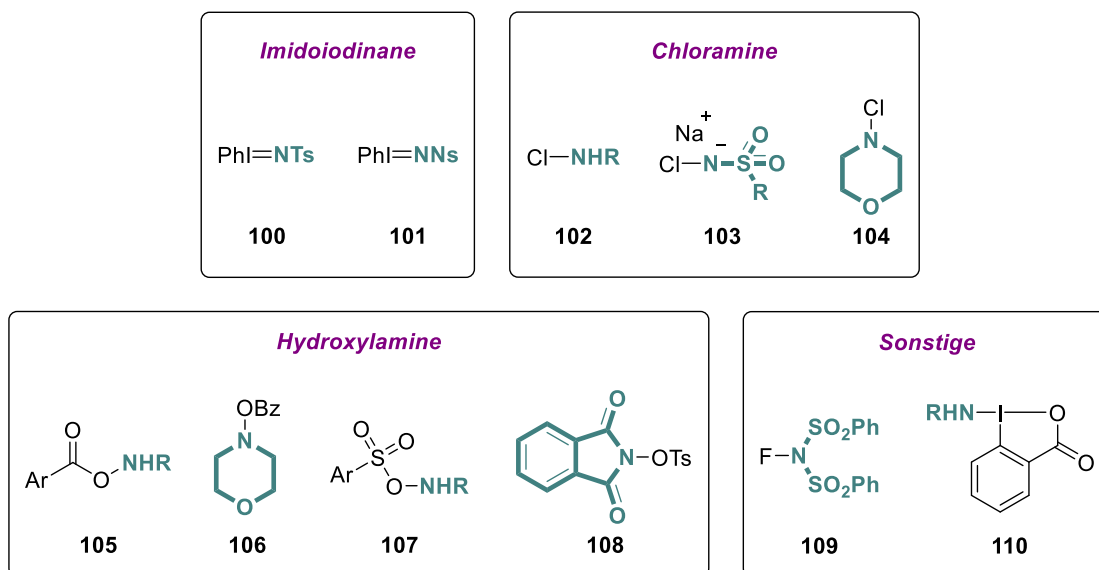
Zur regioselektiven Funktionalisierung von nicht-sauren aromatischen C–H-Bindungen hat sich besonders die dirigierte C–H-Aktivierung bewährt. In diesem Kontext konnte unter anderem von Palladium^[65]-, Kupfer^[66]-, Iridium^[67] und Rhodium^[68]-katalysierten oder vermittelten *ortho*-selektiven C–H-Aminierungen berichtet werden (Schema 22).^[7b, 69]



Schema 22: Übergangsmetall-katalysierte dehydrierende Kreuzkupplung zwischen Arenen mit dirigierender Gruppe **96** und Aminen **97**.^[69]

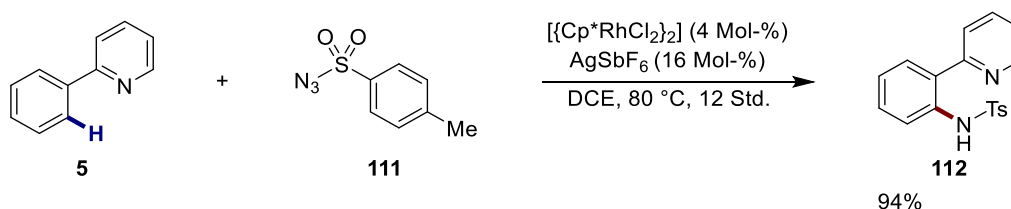
Neben dem erheblichen Fortschritt dieser Arbeiten auf eine vor Funktionalisierung der Edukte zu verzichten sind diese Methoden jedoch meistens auf stöchiometrische Mengen externer Oxidationsmittel, harsche Bedingungen oder komplexe dirigierende Strukturelemente beschränkt.^[7b, 69]

Ein weiterer Ansatz zur direkten übergangsmetallkatalysierten C–H-Aminierung ist die Nutzung von aktivierten Amino-Vorläufern als Stickstoffquelle. Diese besitzen eine polarisierte N–X-Bindung und können deswegen mit Hilfe von Übergangsmetallkatalysatoren oxidativ gespalten werden. Dadurch fungieren diese Reagenzien nicht nur als Stickstoffquelle, sondern ebenfalls als interne Oxidationsmittel, wodurch der Bedarf externer Oxidationsmittel entfällt. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass durch die Verwendung solcher Reagenzien in der Regel stöchiometrische Mengen an Nebenprodukten entstehen. In Schema 23 ist ein Überblick häufig verwendeter aktivierter Aminierungsreagenzien veranschaulicht. In den letzten Jahren fanden vor allem Derivate von Imidoiodinanen **100–101**^[71], Chloraminen **102–104**^[72], Hydroxylaminen **105–108**^[73], *N*-Fluorbenzolsulfonimid (**109**, NFSI)^[74] und Amidobenziodoxolonen **110**^[75] Anwendung.^[70]



Schema 23: Ein Überblick häufig eingesetzter aktivierter Aminierungsreagenzien.^[70a]

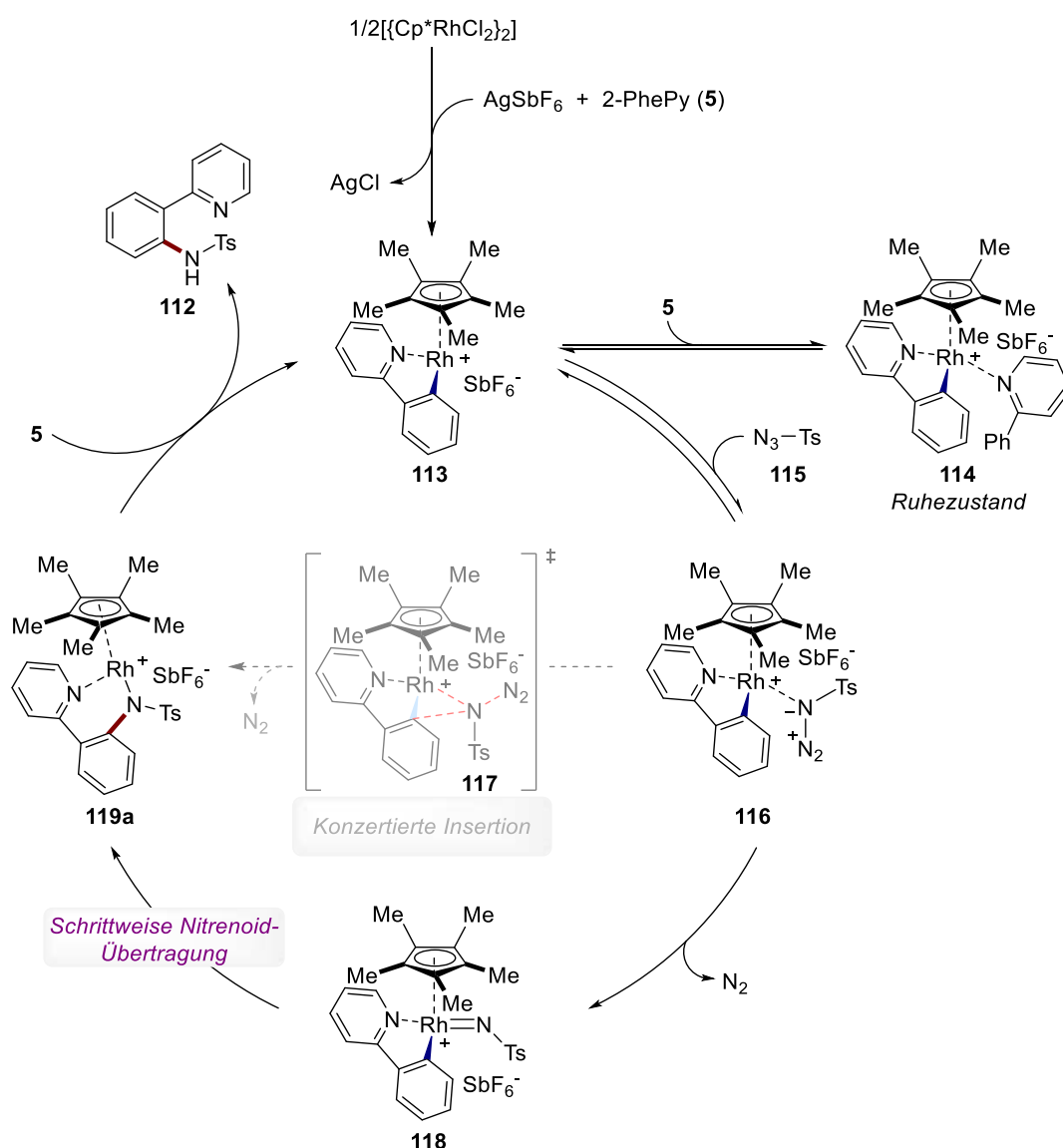
2012 berichtete die Arbeitsgruppe um Chang von einer Rhodium-katalysierten C–H-Amidierung von Arenen **5** mit Sulfonylaziden **111** als Stickstoffquelle. Dabei fungierten die eingesetzten Azide nicht nur als Aminquelle, sondern ebenfalls als interne Oxidationsmittel, wobei N_2 als einziges Nebenprodukt generiert wurde. Es waren also keine externen Oxidationsmittel in dieser Kupplung vonnöten (Schema 24).^[70b]



Schema 24: Dirigierte C–H-Amidierung von 2-Phenylpyridin (**5**) mit Tosylsulfonylazid (**111**) als Stickstoffquelle nach Chang.

Ein vorgeschlagener Mechanismus für die von Chang eingeführte C–H-Amidierung ist in Schema 25 veranschaulicht. Im ersten Schritt wird das Rhodium-Dimer $[\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2]$ durch Ligandenaustausch mit AgSbF_6 in seine monomere kationische Form, $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{SbF}_6)]^+$ umgewandelt. Durch den hohen elektrophilen Charakter des kationischen Metallzentrums koordiniert das Substrat 2-Phenylpyridin (**5**) zum Rhodium, und durch anschließende C–H-Bindungsspaltung wird ein Rhodacyclus **113** gebildet. Es wird angenommen, dass durch die Anwesenheit eines Überschusses an **5** eine Ruhezustandsspezies **114** gebildet werden kann. Durch Dissoziation eines Liganden (**5**) vom Rhodiumzentrum dieser Spezies wird der katalytisch-aktive Rhodacyclus **113** zurückerhalten, zu welchem ein Sulfonylazid **115** unter Ausbildung des Addukts **116** koordinieren kann. Von hier aus wird nun durch Insertion des

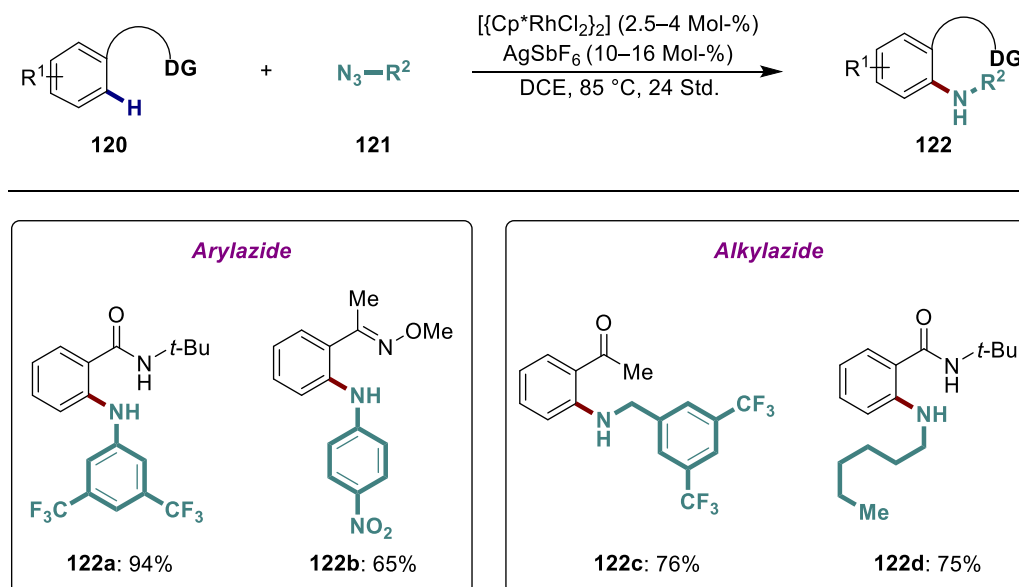
chelatisierenden Azids in die Rhodium–C-Bindung ein erweiterter Rhodacyclus **119a** unter Abspaltung von N₂ gebildet. Dies kann entweder durch eine konzertierte Insertion oder eine schrittweise Nitrenoid-Übertragung erfolgen. Der erstgenannte Verlauf scheint jedoch unwahrscheinlicher, da die schrittweise Nitrenoid-Übertragung durch DFT-Rechnungen als energetisch günstiger berechnet wurde. Zudem wurde auch der Doppelbindungscharakter zwischen dem Rhodium-Zentrum und dem N-Ts-Fragment durch NBO-Analysen bestätigt. Durch nachfolgende konzertierte Protodemetallierung mit dem Substrat **5** wird schließlich das *ortho*-amidierte Produkt **112** gebildet und der Katalysezyklus geschlossen.^[7b, 76]



Schema 25: Vorgeschlagener Mechanismus für die Rhodium-katalysierte C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden.^[7b, 76b]

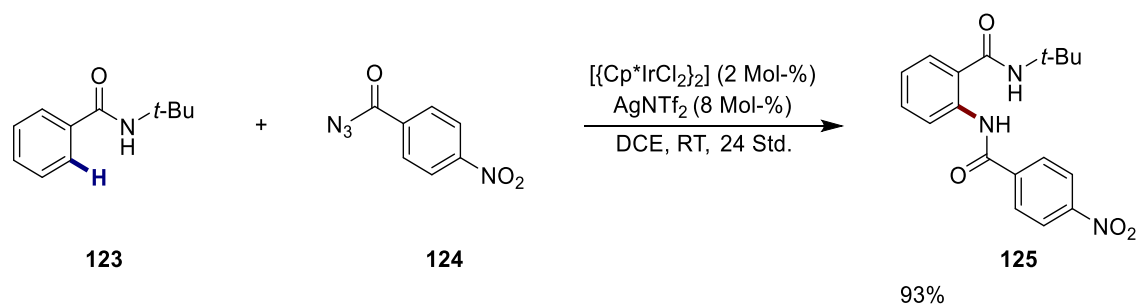
Neben Pyridinen konnten unter diesen Bedingungen ebenfalls Chinoline, Pyrazole, Ketoxime sowie komplexere 9-Alkyl-6-Arylpurine und 6-Arylpurinyl-Nukleoside effektiv amidiert werden.^[70b]

Darüber hinaus gelang es Chang, die C–H-Amidierungsmethode weiter auf Aryl^[77]- und Alkylazide^[78] zu erweitern. Dabei nutzte er erneut den Rhodium-Katalysator $[\{Cp^*RhCl_2\}_2]$ in Kombination mit dem Silbersalz $AgSbF_6$ (Schema 26).



Schema 26: Rhodium-katalysierte dirigierte C–H-Aminierungen von Arenen **120** mit Aryl- oder Alkylaziden **121**.^[70a]

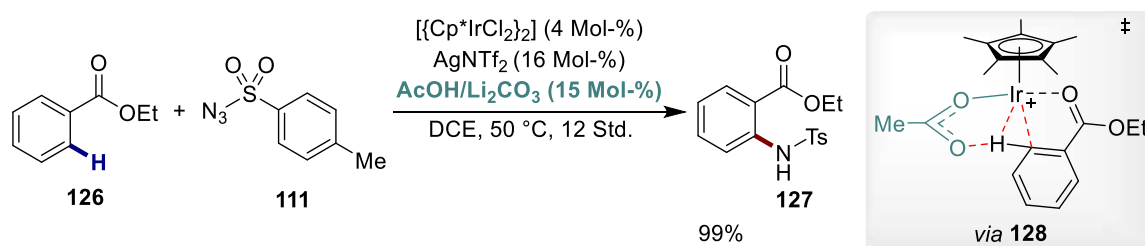
Als nächstes wurde versucht, die dirigierte C–H-Amidierung auf Acylazide **124** zu erweitern. Mit Rhodium als Katalysator konnten jedoch lediglich Spuren des gewünschten amidierten Produkts **125** erhalten werden. Erst durch einen Wechsel von Rhodium zu Iridium gelang es Chang, die Amidierung durchzuführen. Die hohe Reaktivität von Iridium spiegelte sich ebenfalls in den sehr milden Reaktionsbedingungen wider (Schema 27).^[7b, 79]



Schema 27: Iridium-katalysierte dirigierte C–H-Amidierung mit Acylaziden **124** als Stickstoffquelle.

Neben Benzamiden konnten ebenfalls dirigierende Substrate wie Acylamide, Pyrrolidone, Ketone, Lactame und Hydrazone in der Kupplung eingesetzt werden. Darüber hinaus war ebenfalls eine C–H-Amidierung von Alkenen sowie von *N*-Acylaminobenzamiden mit enthaltenen Peptiden unter Iridium-Katalyse möglich.^[79]

Motiviert durch die hohe Reaktivität von Iridium in der C–H-Amidierung von Arenen mit Acylaziden **124** untersuchte die Arbeitsgruppe um Chang Substrate mit schwach koordinierenden Funktionen in der Kupplung mit Sulfonylaziden **111**.^[80] Aus diesen Studien ging hervor, dass bei der C–H-Amidierung von Ethylbenzoaten **126** die Wahl der Additive für eine hohe Ausbeute essentiell war (Schema 28).

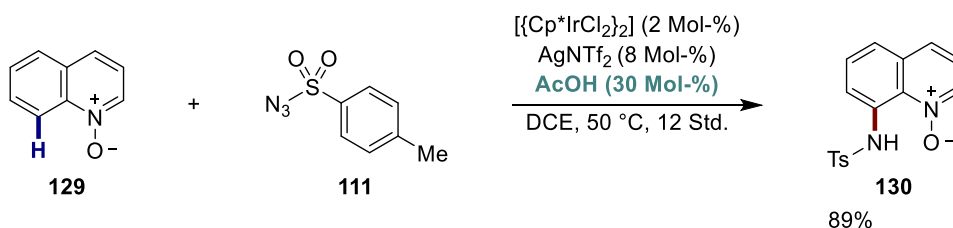


Schema 28: Iridium-katalysierte *ortho*-selektive C–H-Amidierung mit schwach dirigierender Estergruppe **126**.

Dabei konnte die höchste Ausbeute von 99% durch die Zugabe von Essigsäure in Kombination mit Lithium-Carbonat erzielt werden. Dabei wurde angenommen, dass *in situ* Lithium-Ionen gebildet werden, welche die Dissoziation von Acetat-Liganden am Iridium-Zentrum erleichtern, wodurch eine Koordination der Esterfunktion zum Iridium-Katalysator begünstigt wird. Darüber hinaus sollen ebenfalls Acetat-Ionen entstehen, und diese als eine lösliche basische Spezies fungieren, um eine Basen-unterstützende Cyclometallierung zu ermöglichen (*via* **128**). Schlussendlich sollen *in situ* gebildete Carbonat-Ionen als unlösliche Protonen-Empfänger dienen, wodurch die C–H-Spaltung einen irreversiblen Charakter erhalten und dadurch der C–H-Amidierungsprozess erleichtert werden soll.^[7b, 80]

Unter diesen Bedingungen konnte eine Vielzahl an Estern in *ortho*-Position amidiert werden. Zusätzlich war die Amidierung von Acetophenonen sogar bei Raumtemperatur möglich.^[7b, 80]

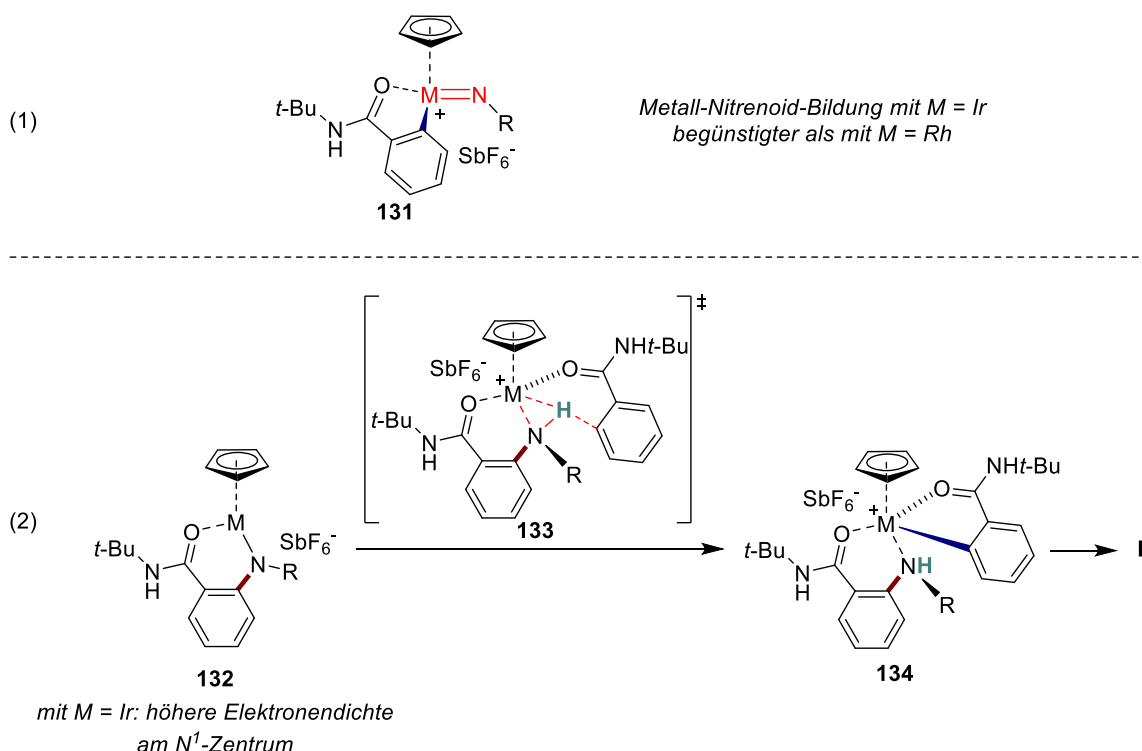
Auch bei der C–H-Amidierung von Chinolin-*N*-oxiden **129** mit Sulfonylaziden **111** konnte eine hohe Reaktivität von Iridium beobachtet werden.^[81] Während Rhodium unter den untersuchten Bedingungen gänzlich unreaktiv war, führte die Verwendung von Iridium in Kombination mit einem Säure-Additiv erneut zu hohen Ausbeuten. Dabei soll die Säure als Protonenquelle zur Erleichterung der Protodemetallierung fungieren (Schema 29).^[7b]



Schema 29: Iridium-katalysierte C–H-Amidierung von Chinolin-*N*-oxiden **129** mit Sulfonylaziden **111**.

Außerdem konnte mit Hilfe von Iridium ebenfalls das Spektrum der organischen Azide auf Phosphorylazide erweitert werden.^[82] Auch hier war die Wahl der Additive essentiell und die Verwendung von Natriumacetat in Kombination mit der kationischen Iridium-Spezies führte zu hohen Ausbeuten. Im Kontrast dazu führte die Nutzung von Rhodium als Katalysator zu keiner Produktbildung.^[7b]

Um die in den meisten Fällen beobachtete, höhere Reaktivität von Iridium i.V. zu Rhodium zu erklären, führte Chang zusammen mit Musaev DFT-Studien durch (Schema 30).^[7b, 76a]

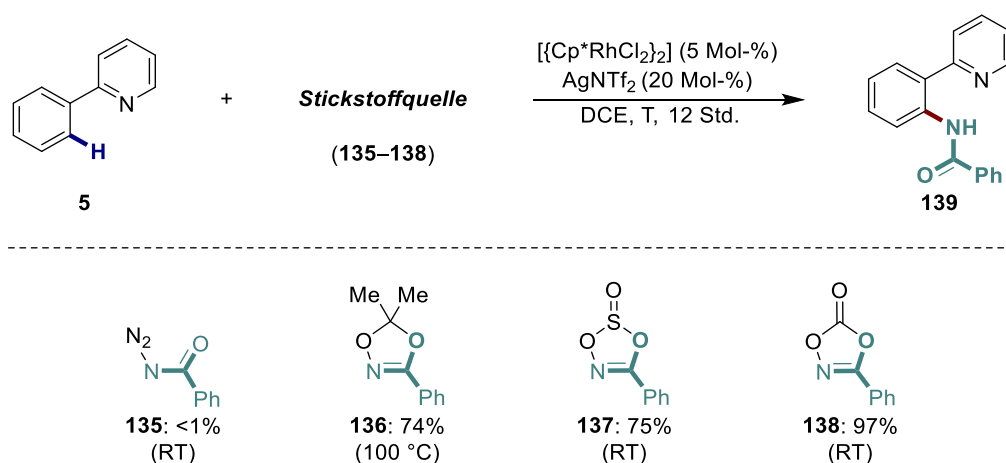


Schema 30: Beschreibung des Reaktivitätsunterschieds zwischen Iridium und Rhodium in der C–H-Amidierung mit organischen Aziden; P = Produkt.^[7b, 76a]

Dabei offenbarte der Vergleich der beiden Metalle, dass die Metall-Nitrenoid-Bildung (Struktur **131**) im Falle des CpIr -Katalysators thermodynamisch günstiger als mit dem analogen Rhodium-Katalysator ist [Schema 30, (1)]. Die unterschiedliche Aktivität der beiden

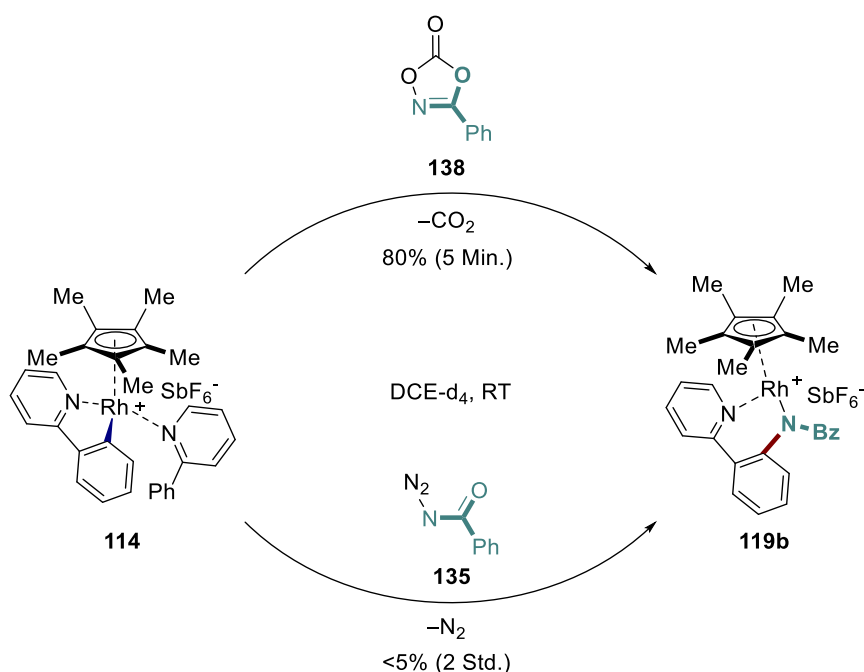
Katalysatoren wurde den starken relativistischen Effekten des Iridiums zugesprochen. Dabei führt die relativistische Kontraktion des 6s-Orbitals im Iridium zu einer stärkeren Teilnahme der p- oder d-Atomorbitale an der Metall-Nitrenoid-Bildung, wodurch eine stabilere Metall-Nitrenoid-Spezies **131** erhalten wird [Schema 30, (1)]. Darüber hinaus erhöhen die starken relativistischen Effekte im Iridium die Elektronendichte am N-Atom in der Metall-Stickstoffbindung (Struktur **132**). Dadurch wird die benötigte Energie für die nachfolgende konzertierte Protodemetallierung (*via* **133**) zu **134** reduziert und damit dieser Katalyseschritt vereinfacht [Schema 30, (2)].^[7b, 76a]

2015 berichtete die Arbeitsgruppe um Chang von einer neuen Klasse thermisch stabiler Amidierungsreagenzien **136–138** zur direkten Rhodium-katalysierten C–H-Amidierung von Arenen. Diese 1968 von Sauer^[83] eingeführten Dioxazole fanden bereits in der Synthese von *N*-Acylsulfimiden und -sulfoximiden^[83–84] sowie in der Herstellung von Isocyanaten^[85] Anwendung. In einer ersten Studie verglich Chang drei Dioxazole, 3-Phenyl-5,5-dimethyl-1,4,2-dioxazol (**136**), 3-Phenyl-1,4,2-dioxazol-5-thion (**137**) und 3-Phenyl-1,4,2-dioxazol-5-on (**138**) in der Rhodium-katalysierten *ortho*-Amidierung von 2-Phenylpyridin (**5**) miteinander (Schema 31). Interessanterweise konnte mit allen drei untersuchten Dioxazolen eine hohe Ausbeute des gewünschten amidierten Produkts **139** erzielt werden. Dabei wurde die höchste Ausbeute von 97% mit dem Dioxazolon **138** bei Raumtemperatur erhalten, wobei CO₂ als einziges Nebenprodukt gebildet wurde. Im Kontrast dazu führte die Verwendung von Benzoylazid (**135**) als Stickstoffquelle unter analogen Reaktionsbedingungen nicht zum amidierten Produkt.^[70a, 86]



Schema 31: Rhodium-katalysierte *ortho*-C–H-Amidierung mit Dioxazolonen als Stickstoffquelle.^[70a, 86]

Für die C–H-Amidierung mit Dioxazolonen schlug Chang einen ähnlichen Mechanismus i.V. zur Kupplung mit organischen Aziden vor, wobei das *ortho*-amidierte Produkt vermutlich über eine Rh(V)-Imido-Spezies^[87] gebildet wurde. Die erhöhte Reaktivität der Dioxazole **136–138** i.V. zum Benzoylazid (**135**) wurde der energetisch günstigeren Rh(V)-Nitrenoid-Bildung sowie der höheren Bindungsaffinität der Dioxazole zum kationischen Rhodium-Zentrum zugeschrieben. Letztere Aussage demonstrierte Chang anhand stöchiometrischer Reaktionen zwischen der Ruhezustandsspezies **114** und dem Dioxazon **138** bzw. dem Benzoylazid (**135**) [Schema 32].^[70a, 86-87]

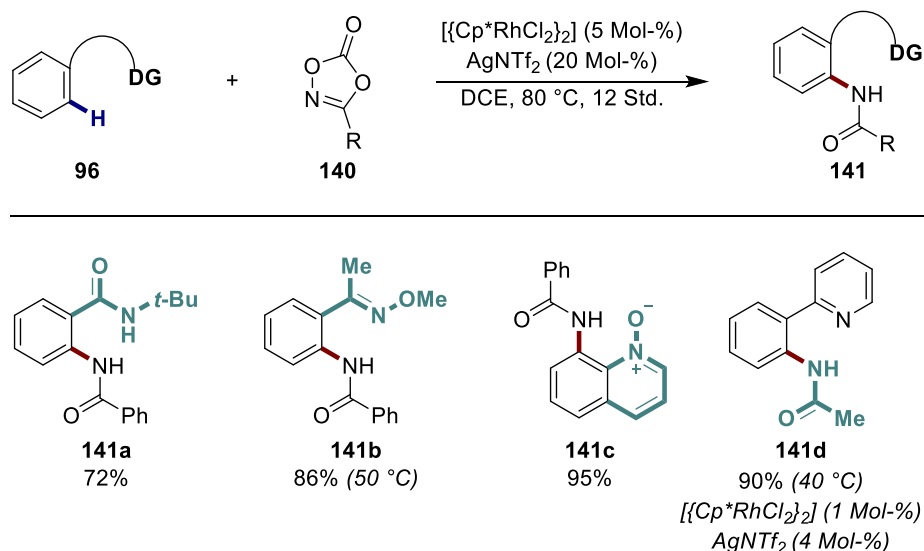


Schema 32: Ursprung der erhöhten Reaktivität des 1,4,2-Dioxazol-5-on (**138**) i.V. zum Benzoylazid (**135**).^[70a]

Während mit Dioxazon **138** bereits nach 5 Min. Reaktionszeit 80% des erweiterten Rhodacyclus **119b** erhalten wurde, führte Azids **135** in einer analogen Reaktion selbst nach zweistündiger Reaktionszeit lediglich zu Spuren des Produkts **119b**.^[70a, 86-87]

Darüber hinaus zeigte Chang, dass die C–H-Amidierung mit Dioxazolonen einen breiten Substratbereich hat. So konnten neben dem Modells substrat 2-Phenylpyridin (**5**) auch andere dirigierende Edukte wie Benzamide, Ketoximine und Chinolin-*N*-oxide selektiv amidiert werden. Auch im Hinblick auf die Stickstoffquelle demonstrierte Chang, dass neben einer Vielzahl aromatischer Reste am Dioxazon **140** auch aliphatische Gruppen toleriert werden (Schema 33). Dabei ist besonders die Synthese von **141d** mit dem relativ kleinen Methylrest hervorzuheben, da eine analoge Herstellung über das entsprechende Azetylazid

Sicherheitsrisiken mit sich bringen kann. Im Allgemeinen sollten Azide mit einem niedrigen Molekulargewicht ab einen Stickstoff-Anteil von mehr als 25% als Lösung (mit einem Azid-Anteil unter 10%) gehandhabt werden.^[85-86, 88]



Schema 33: Repräsentative Beispiele für die von Chang eingeführte C–H-Amidierung von Arenen **96** mit Dioxazolonen **140**.

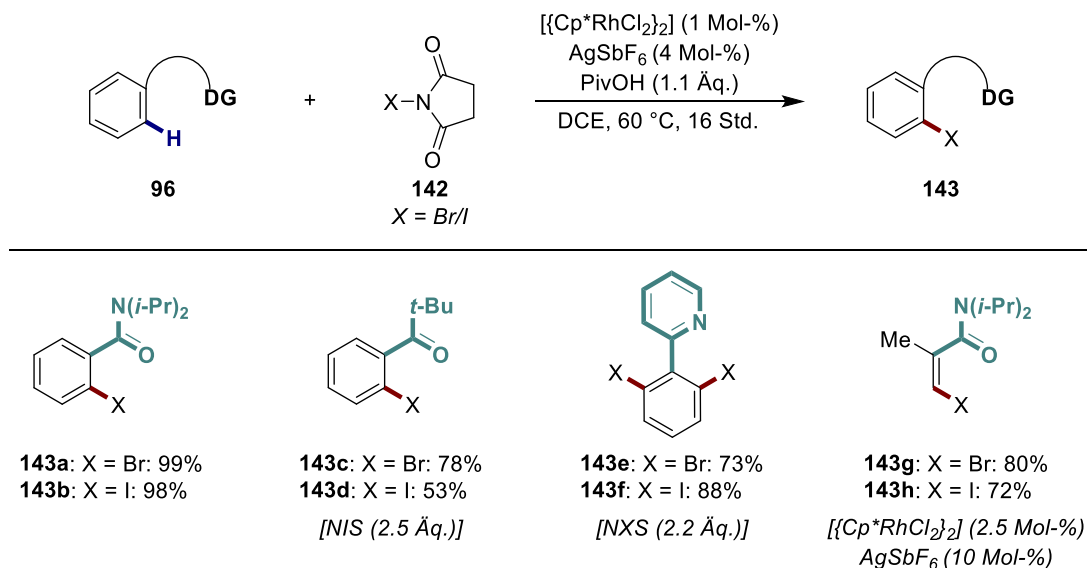
Spätere Studien von Chang, Li, Glorius, Ackermann und anderen zeigten, dass neben Rhodium^[86, 89] auch Ruthenium^[90], Iridium^[91] und Cobalt^[92] als Katalysatoren für diese Art von Reaktionen genutzt werden können. Darüber hinaus wurde erst kürzlich von zwei weiteren Amidierungsquellen, den Anthranilen^[93] und Nitrosobenzolen^[94] berichtet, wobei ebenfalls keine externe Oxidationsmittel benötigt werden oder organische Nebenprodukte entstehen.^[70a]

1.1.5 C–H-Halogenierungen

Halogenaromaten gehören durch ihre breite Anwendbarkeit als Vorläufer für die Synthese von Organometall-Reagenzien^[95], in nukleophilen Substitutionsreaktionen^[96] und in Kreuzkupplungen^[97] zu den wertvollsten und nützlichsten Bausteinen der synthetischen organischen Chemie. Als Konsequenz stellt die Methodenentwicklung zur selektiven Synthese dieser Verbindungen ein überaus wichtiges Forschungsgebiet dar.^[98] Während viele Heterocyclen selektiv an einer definierten Position, resultierend aus ihren inhärenten elektronischen Eigenschaften, halogeniert werden können, stellt die Halogenierung an anderen Positionen des Heterocyclen oder von unaktivierten Aromaten oft eine große Herausforderung dar. Da zur Bewältigung dieser Hürde meistens harsche Reaktionsbedingungen oder lange synthetische Routen benötigt werden, hat sich die Forschung in diesem Bereich besonders auf die Entwicklung nachhaltiger und direkter Methoden fokussiert.^[99]

In den letzten Jahren hat sich die dirigierte Metall-katalysierte C–H-Halogenierung als eine der leistungsfähigsten Methoden zur gezielten Einführung von Halogenen in sp²-hybridisierte C–H-Bindungen etabliert. In diesem Kontext hat sich vor allem Palladium als geeigneter Katalysator bewährt.^[100] Allerdings sind Palladium-katalysierte Kupplungen in den meisten Fällen auf spezielle dirigierende Gruppen, wie Heteroaromaten oder elektronenziehende koordinierende Funktionen beschränkt und häufig ist ebenfalls eine limitierte Aktivität vorhanden.^[99]

Im Jahre 2012 berichtete die Arbeitsgruppe um Glorius von der ersten dirigierte Rhodium(III)-katalysierten C–H-Halogenierung von unaktivierten Arenen.^[99a] Dabei gelang es Glorius, mit Hilfe von *N*-Halosuccinimiden **142** als Brom- bzw. Iodquelle eine Vielzahl an dirigierenden Substraten, wie Benzamiden (**143a/143b**), Ketonen (**143c/143d**), Acetaniliden und Carbonsäureestern selektiv in *ortho*-Position zu halogenieren. Bei der Verwendung von 2-Phenylpyridin, einem stark koordinierenden Substrat, konnte durch Erhöhung der Menge an NXS von 1.1 auf 2.2 Äquivalente selektiv eine Dihalogenierung (**143e/143f**) durchgeführt werden. Darüber hinaus konnte die Arbeitsgruppe um Glorius ihre Methode auf vinyllische C–H-Bindungen (**143g/143h**) erweitern (Schema 34).

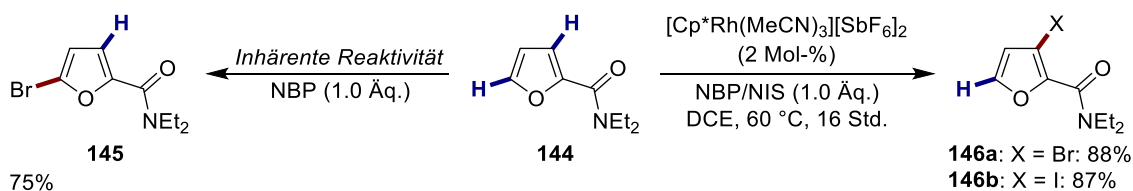


Schema 34: Rhodium-katalysierte dirigierte C–H-Halogenierungen von Arenen und Vinylamiden mit NXS nach Glorius.

2014 berichtete die Arbeitsgruppe um Chang von einer Rhodium-katalysierten C8-selektiven C–H-Iodierung von Chinolin-*N*-oxiden mit *N*-Iodsuccinimiden.^[81] Im selben Jahr publizierte die Arbeitsgruppe um Ackermann eine Ruthenium-katalysierte Variante zu der von Glorius^[99a] eingeführten Rhodium-katalysierten C–H-Halogenierung.^[101] Auch Hernández und

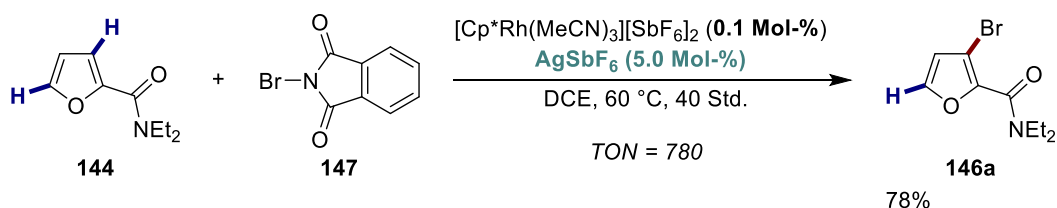
Bolm konnten einen Beitrag zu diesem Forschungsfeld leisten und zeigten, dass die von Glorius eingeführte Rhodium-katalysierte *ortho*-Halogenierung von 2-Phenylpyridinen auch mechanochemisch durchführbar ist.^[102]

2015 demonstrierte Glorius, dass der Rhodium(III)-Katalysator $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][\text{SbF}_6]_2$ eine regioselektive C3-Halogenierung von elektronenreichen fünf-gliedrigen Heterocyclen wie Furanen ermöglicht (Schema 35). Dabei wurde bei einer unkatalysierten Reaktion von **144** mit *N*-Bromphthalimid (NBP) durch die inhärente Reaktivität des Furans ein C5-bromiertes Derivat **145** erhalten. Im Kontrast dazu führte die Verwendung von Rhodium in analogen Reaktionen mit NBP oder NIS zur kompletten Unterdrückung der C5- und zur ausschließlichen C3-selektiven Halogenierungen zu **146a/b** in hohen Ausbeuten.^[99b]



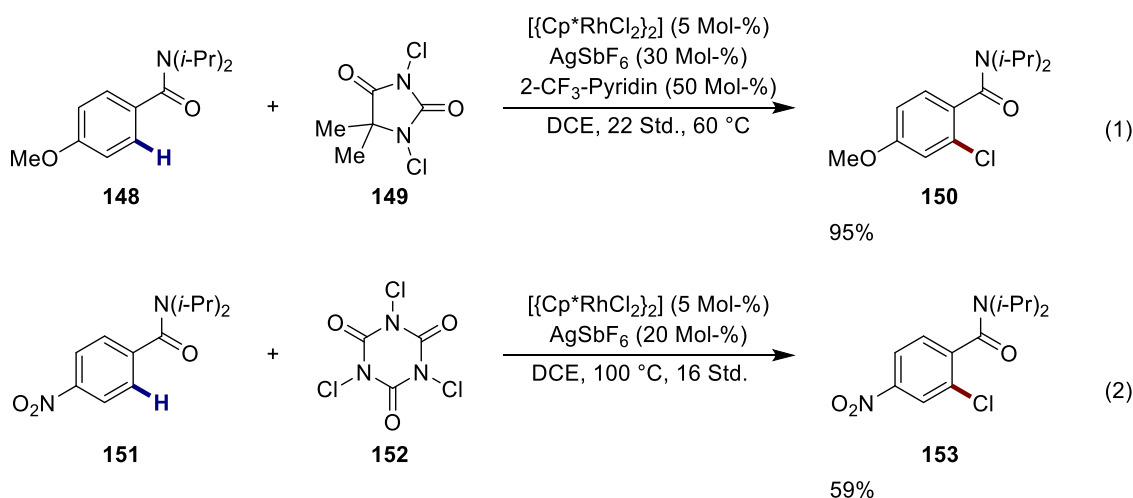
Schema 35: Regioselektive C–H-Halogenierung von elektronenreichen Heterocyclen.

Dabei wurde vermutet, dass die C5-selektive Reaktion des nukleophilen Furans nicht direkt mit NBP, sondern mit Br_2 , welches *in situ* durch die Reaktion von NBP mit HBr oder Br^- (entsteht unter den Reaktionsbedingungen) gebildet wird, abläuft. In diesem Kontext soll der Rhodium-Katalysator nicht nur eine C3-selektive Bromierung ermöglichen, sondern ebenfalls als ein Br_2 -Akzeptor zur Unterdrückung der unkatalysierten Nebenreaktion fungieren. Diese Hypothese wurde durch die Beobachtungen, dass die Zugabe von AgSbF_6 ebenfalls die C5-selektive Nebenreaktion unterdrückte sowie, dass die Zugabe von HBr die Reaktion beschleunigte, bestätigt. Darüber hinaus konnte der Rhodium-Katalysator $[\{\text{Cp}^*\text{RhBr}_2\}_2]$ durch Erhitzen von $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][\text{SbF}_6]_2$ mit HBr erhalten werden. Durch diese neuen Erkenntnisse gelang es den Autoren, über die Zugabe von AgSbF_6 (5 Mol-%) die Menge des Rhodium-Katalysators von 2.0 auf lediglich 0.1 Mol-% zu verringern, was einer TON von 780 entspricht (Schema 36).^[99b]



Schema 36: C3-selektive Rhodium-katalysierte C–H-Halogenierung mit $AgSbF_6$.

2016 konnte dieselbe Arbeitsgruppe den Bereich der Rhodium(III)-katalysierten C–H-Halogenierung weiter auf selektive und breitanwendbare C–H-Chlorierungen ausbreiten. Dabei führte Glorius gleich zwei unterschiedliche Protokolle ein, die eine Chlorierung von Arenen mit unterschiedlichen elektronischen und strukturellen Eigenschaften ermöglichten. Für elektronenreiche Substrate setzte Glorius das schwach reaktive Chlorierungsreagenz, 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (**149**, DCDMH) [Schema 37, (1)] und für elektronenarme Edukte die hochreaktive Trichlorisocyanursäure (**152**, TCC) ein [Schema 37, (2)]. Analog zur Rhodium-katalysierten Bromierung und Iodierung ermöglichte auch hier die Einführung einer dirigierenden Gruppe an elektronenreichen Thiophen-Derivaten eine C3-selektive Chlorierung.^[103]

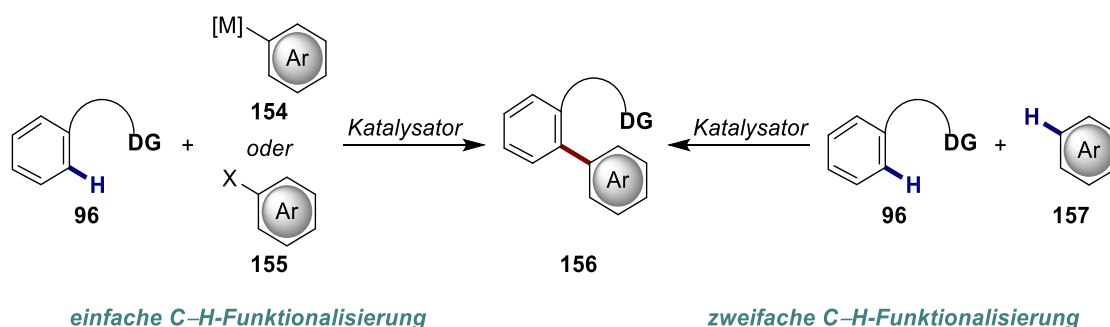


Schema 37: Rhodium-katalysierte *ortho*-selektive C–H-Chlorierung nach Glorius.

1.1.6 C–H-Arylierungen

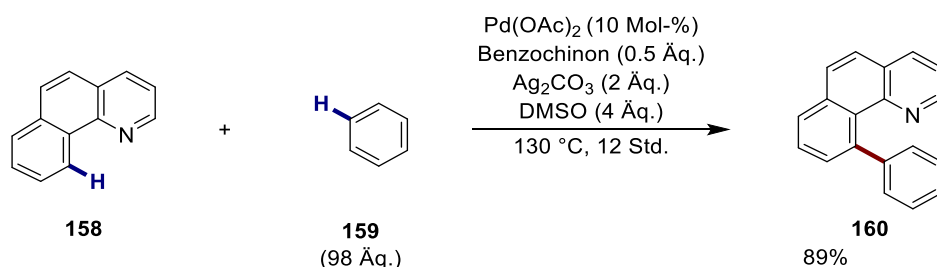
Durch das hohe Aufkommen des Biarylsystems in Naturstoffen, Agrochemikalien und organischen Materialien, stellt die Synthese dieses Strukturmotivs eine der wichtigsten Transformierungen der modernen synthetischen organischen Chemie dar.^[104]

Die wohl meistgenutzte Methoden zur $C_{\text{Aryl}}-C_{\text{Aryl}}$ -Bindungsknüpfung sind übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungen, wie die Suzuki-Miyaura-, Stille- oder Negishi-Kupplung.^[104b] Neben der hohen Leistungsfähigkeit und Selektivität dieser Reaktionen besteht jedoch im Hinblick auf die Nachhaltigkeit das große Defizit, dass beide Kupplungspartner einer Vorfunktionalisierung bedürfen. Als Alternative zu diesen etablierten Prozessen wurde von direkten C–H-Arylierungen berichtet, in denen nur ein vormodifizierter Kupplungspartner benötigt wurde. Die Selektivität dieser Reaktionen wurde durch die Einführung einer dirigierenden Gruppe gewährleistet (Schema 38, linke Seite). Trotz den signifikanten Fortschritten dieses Ansatzes entstehen jedoch auch in diesen Reaktionen stöchiometrische Mengen an anorganischen Salzen als Nebenprodukte. Ein atomeffizienteres Konzept zur Synthese von Biarylen ist die dehydrierende $C_{\text{Aryl}}-C_{\text{Aryl}}$ -Bindungsknüpfung. Hierbei entfällt die Vorfunktionalisierung beider Reaktionspartner und durch die zweifache C–H-Funktionalisierung entsteht lediglich Wasserstoff als Nebenprodukt. Auch hier hat sich die Einführung einer koordinierenden Funktion zur Selektivitätskontrolle bewährt (Schema 38, rechte Seite).^[104b, 105]



Schema 38: Biaryl-Synthese durch einfache oder zweifache C–H-Funktionalisierung.^[105d]

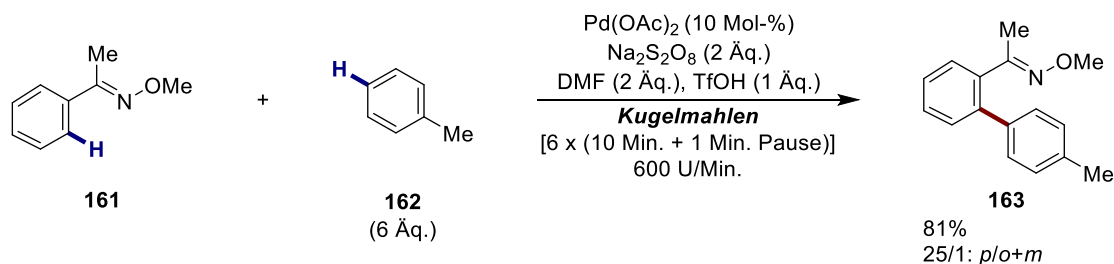
So gelang es beispielsweise bereits 2007 der Sanford-Gruppe, dieses Konzept zur direkten C–H-Arylierung von stickstoffhaltigen Substraten mit einfachen Arenen als Arylierungsquelle zu nutzen.^[106] Dabei konnte Sanford bei der Palladium-katalysierten Kupplung von Benzo[*h*]chinolin (**158**) mit Benzol (**159**) das gewünschte arylierte Produkt **160** in einer Ausbeute von 89% erhalten (Schema 39). Allerdings ist hier zu beachten, dass für einen hohen Umsatz große Mengen der Arylierungsquelle (98 Äq.) notwendig waren und es bei der Verwendung von mono-substituierten Arenen zu einer Mischung aus Regioisomeren (*o/m/p* in Bezug auf den Substituenten) kam.^[3f, 105b, 106-107]



Schema 39: Palladium-katalysierte oxidative Arylierung von Benzo[*h*]chinolin (**158**) mit unfunktionalisiertem Benzol (**159**).

Nachfolgend hat sich die Forschung in diesem Gebiet besonders auf die Verbesserung der Regioselektivität^[108] sowie auf die Reduzierung der eingesetzten Aren-Menge fokussiert. Dabei berichteten beispielsweise die Arbeitsgruppen um Shi^[109] und Buchwald^[105d] unabhängig voneinander von C–H-Arylierungen an Aniliden, in denen die Aren-Mengen auf bis zu sechs bzw. vier Äquivalente herabgesetzt werden konnten. Allerdings war die Regioselektivität bei mono-substituierten Arenen in beiden Fällen gering. Im Kontrast dazu gelang es der Gruppe um Yu, die Regioselektivität bei der Kupplung von mono-substituierten Arenen durch den Zusatz von F⁺-Reagenzien^[110] oder Pyridin-Liganden^[111] signifikant zu verbessern. Allerdings wurde hier in beiden Fällen das unaktivierte Aren in hohen Mengen (als Lösungsmittel) verwendet.

2016 gelang es der Arbeitsgruppe um Xu eine hochselektive mechanochemische C–H-Arylierung von Oximen **161** und Aniliden mit mono-substituierten und unaktivierten Arenen **162** zu entwickeln. Dabei konnte Xu beispielsweise das arylierte Produkt **163** durch die Palladium-katalysierte Kupplung des unsubstituierte Oxims **161** mit lediglich 6 Äquivalenten Toluol in 81% Ausbeute und hoher Selektivität (25/1: *p/o+m*) erhalten (Schema 40).^[112]



Schema 40: Mechanochemische Palladium-katalysierte C–H-Arylierung nach Xu.

Neben Palladium-katalysierten dehydrierenden C_{Aryl}–C_{Aryl}-Kupplungen wurde auch von einer Rhodium-katalysierten Alternative berichtet. Hierbei wurde jedoch das unaktivierte Aren in hohem Überschuss verwendet und es konnten nur geringe Regioselektivitäten bei der Kupplung mit mono-substituierten Arenen erzielt werden.^[105a]

1.2 Mechanochemie

Eine mechanochemische Reaktion ist definiert als eine Reaktion, die durch direkte Absorption von mechanischer Energie induziert wird.^[113] Die ersten mechanochemischen Reaktionen wurden in Mörsern mit Stößel durchgeführt.^[114] Dieses Handmahlen bringt jedoch einige Limitierungen mit sich. So ist die jeweilige mechanochemische Reaktion abhängig vom mahlenden Individuum, worunter vor allem die Reproduzierbarkeit leidet. Weiterhin sind Reaktionen in Mörsern mit Stößel auf einen relativ kleinen Maßstab sowie auf kurze Reaktionszeiten beschränkt und können bei der Verwendung von toxischen Chemikalien zu einem Sicherheitsrisiko für die agierende Person werden.^[115]

Um diese Defizite zu eliminieren, wurden elektronische Kugelmøhlen entworfen und es sind inzwischen verschiedenste Ausführungen solcher Geräte bekannt. So existieren unter anderem Trommel-, Strahl-, Perl-, horizontale Rotor-, Vibrations- und Planetenmøhlen. All diese Møhlen funktionieren nach dem gleichen Prinzip. Die Ausgangsmaterialien werden zwischen zwei Oberflächen platziert und durch Schlag- und/oder Reibungskräfte, welche aus Zusammenstøßen zwischen diesen Oberflächen resultieren, zerkleinert. Neben der Zerkleinerung kommt es durch die Kollisionen ebenfalls zu einem Energietransfer, der eine Temperatur- und Druckerhöhung mit sich bringt. Zur Kontrolle dieser Faktoren besitzen einige Kugelmøhlen Kühl- bzw. Heizvorrichtungen. Generell sind Kugelmøhlen fähig, Materialien auf eine Partikelgrøße ≤ 100 nm zu zermahlen. Im Labormaßstab werden vor allem Vibrations- und Planetenkugelmøhlen verwendet.^[115-116]

In einer Vibrationskugelmøhle werden die Mahlbehälter mit den Reagenzien zusammen mit einer oder mehreren Mahlkugeln beladen und durch horizontale oder „∞“-förmige Bewegungen bei der eingestellten Frequenz geschüttelt. Durch diese Vibrationen kommt es zu Kollisionen zwischen den Kugeln und der Wand sowie den Kugeln und den enthaltenen Reagenzien. Dadurch wird eine gute Durchmischung erreicht und die Reagenzien befinden sich in unmittelbarer Nähe zueinander. Die bei dieser Kugelmøhle hauptsächlich vorliegende mechanische Energie ist die Stoß- bzw. Aufprallkraft (Abbildung 1, linke Seite). In einer Planetenmøhle werden die Mahlbehälter analog zu den Gefäßen der Vibrationskugelmøhle befüllt, die Bewegung dieser ist jedoch gänzlich anders. In diesen Møhlen werden die Mahlbehälter auf eine Hauptdrehzscheibe befestigt, die sich im Uhrzeigersinn dreht, während sich die Mahlgefäße in umgekehrter Richtung um ihre eigene Achse drehen (Abbildung 1, rechte Seite). Die maßgebliche mechanische Energie ist hier die Scherkraft.^[115]

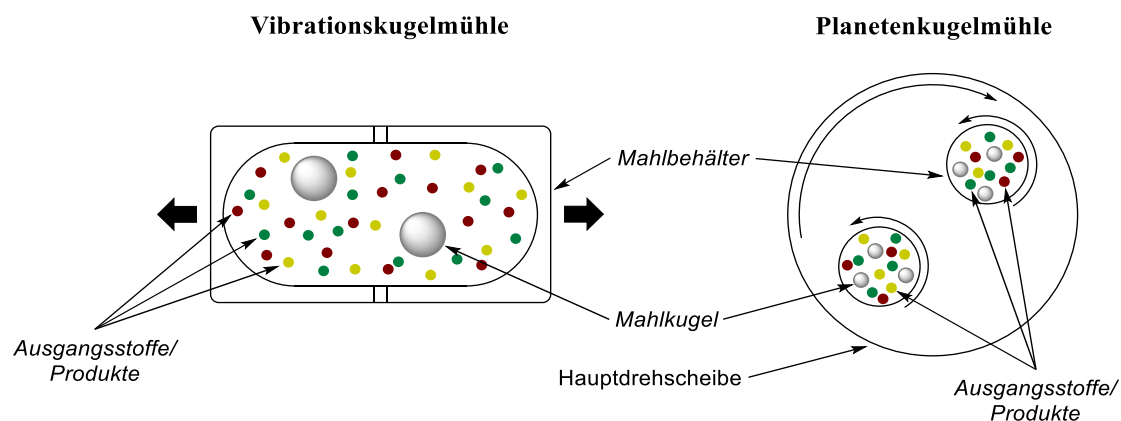


Abbildung 1: Schematischer Aufbau einer Vibrations- und Planetenkugelmøhle.^[115a, 117]

Neben Parametern wie der Frequenz und der Dauer kann ebenfalls die Beschaffenheit der Mahlkugeln und Behälter auf die jeweilige Reaktion abgestimmt werden. Dadurch kann zum einen die Bildung unerwünschter Nebenprodukte sowie der Abrieb der eingesetzten Materialien verhindert werden und zum anderen die Energiezufuhr durch die Dichte des Mahlmaterials kontrolliert werden. Darüber hinaus wurde von einigen Reaktionen berichtet in denen durch eine geeignete Materialwahl der Mahlkugeln und Behälter diese als Katalysator benutzt werden konnten (siehe Kapitel 1.2.2).^[118] Zu den am häufigsten genutzten Mahlmaterialien gehören Zirkonoxid, gehärteter Stahl, Achat, Teflon und Wolframcarbid.^[115-117, 119]

1.2.1 Anwendungsbereich des Kugelmahlens in der Chemie

In den letzten Jahren hat sich das Kugelmahlen in unterschiedlichsten Bereichen der Chemie, wie der Organik^[116, 119d, 120], Anorganik^[121], Metallorganik^[122], Polymer-^[123] und supramolekularen^[124] Chemie sowie in der Enzym-Katalyse^[117] und der Aufwertung von Biomasse^[125] etabliert. Dies ist nicht verwunderlich, da das Kugelmahlen einige Vorteile mit sich bringt. So können die meisten mechanochemischen Reaktionen ohne Lösungsmittel und externem Erhitzen durchgeführt werden, was besonders vorteilhaft für die Nachhaltigkeit der Prozesse ist. Zusätzlich dazu kommt es zu einer exzellenten Vermischung der Ausgangsstoffe und daraus resultierend auch zu einer großen Oberfläche, was sich häufig in einer erhöhten Reaktivität i.V. zu lösungsmittelvermittelten Reaktionen widerspiegelt. Dadurch werden beim Kugelmahlen oft kurze Reaktionszeiten, hohe Ausbeuten und niedrige Katalysatorbeladungen beobachtet. Darüber hinaus spielen bei mechanochemischen Reaktionen Löslichkeitsprobleme keine Rolle, was Reaktionen mit schwer- oder unlöslichen Substraten ermöglicht.^[115, 117, 119]

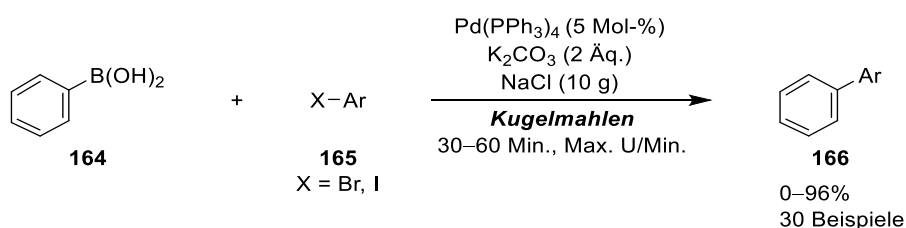
Neben lösungsmittelfreien Reaktionen hat sich auch die Zugabe von geringen Mengen (Tropfen) von Flüssigkeiten, bekannt unter dem Begriff: „liquid-assisted grinding (LAG)“ zur Beschleunigung oder Ermöglichung mechanochemischer Reaktionen bewährt. Dabei wurde der Parameter η eingeführt^[126], der das Verhältnis der hinzugefügten Flüssigkeit zum Gewicht der verwendeten Feststoffe definiert. In den meisten Fällen liegt η zwischen 0.1 und 0.5 $\mu\text{l}\cdot\text{mg}^{-1}$. Zusätzlich zum LAG werden oft für eine bessere Vermischung chemisch inerte Feststoffe (z.B. Seesand oder Silica) zur Reaktionsmischung hinzugegeben.^[115, 117, 119]

In der organischen Synthese fand das Kugelmahlen bereits im Bereich der stöchiometrischen und Metall-katalysierten bzw. -vermittelten Reaktionen^[119d, 120b] sowie in der Organokatalyse^[116], asymmetrischen Synthese^[115a, 116-117, 119d, 120b] und der Synthese von Liganden, Calixarenen, Rotaxanen und Fullerenen^[127] Anwendung.^[116, 119d, 120]

1.2.2 Anwendungsbereich des Kugelmahlens in der Metall-Katalyse

Ein wichtiges Anwendungsgebiet des Kugelmahlens ist die Metall-Katalyse. Im Folgenden soll ein Überblick über die wichtigsten mechanochemischen Metall-katalysierten Reaktionen die in Kugelmøhlen durchgeführt wurden, gemacht werden.

Eine der wichtigsten und weitverbreitetsten Methoden zur Synthese von Biarylen ist die Suzuki-Kupplung.^[128] Im Jahre 2000 berichtete die Arbeitsgruppe um Peters vom ersten Beispiel einer mechanochemischen Suzuki-Kupplung unter lösungsmittelfreien Bedingungen in einer Kugelmøhle.^[129] Dabei setzte Peters die Phenylboronsäure (**164**) mit Chlor- und Bromarylen **165**, mit Hilfe des Palladium(0)-Katalysators $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und überstöchiometrischen Menge der Base K_2CO_3 , um. Zur besseren Vermischung wurden der Reaktionsmischung 10 g NaCl hinzugegeben (Schema 41).^[119d, 120]

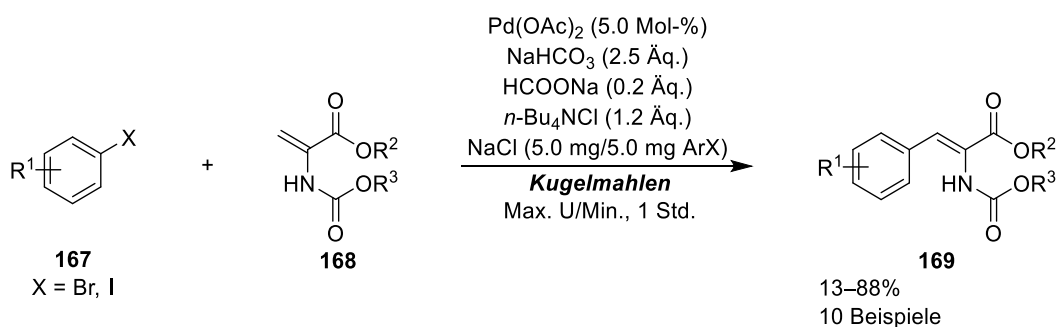


Schema 41: Erste mechanochemische Suzuki-Kupplung in der Kugelmøhle.

2003 berichteten Leadbeater und seine Mitarbeiter, eine Liganden-freie Suzuki-Kupplung mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysator in Kombination mit Triethylamin als Base.^[130] Interessanterweise konnte Leadbeater seine Methode ebenfalls auf eine Homokupplung von Arylboronsäuren mit

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in Kombination mit stöchiometrischen Mengen des Silbersalzes AgNO_3 erweitern. Darüber hinaus berichteten die Arbeitsgruppen um Ondruschka und Stolle von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -katalysierten Suzuki-Kupplungen in Anwesenheit des anorganischen Feststoffs $\text{KF} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$.^[131] 2012 gelang es Cravotto und seinen Mitarbeitern, den Umfang der mechanochemischen Suzuki-Kupplung weiter auf (Hetero)Arylchloride auszuweiten.^[132] Als Katalysator nutzte Cravotto einen vernetzten Chitosan/ $\text{Pd}(\text{II})$ -Katalysator in Kombination mit der Base K_2CO_3 . Mit 86% war die Katalysatormenge zwar sehr hoch, es wurde jedoch demonstriert, dass der Palladium-Katalysator mindestens dreimal wiederverwendet werden kann.^[119d, 120]

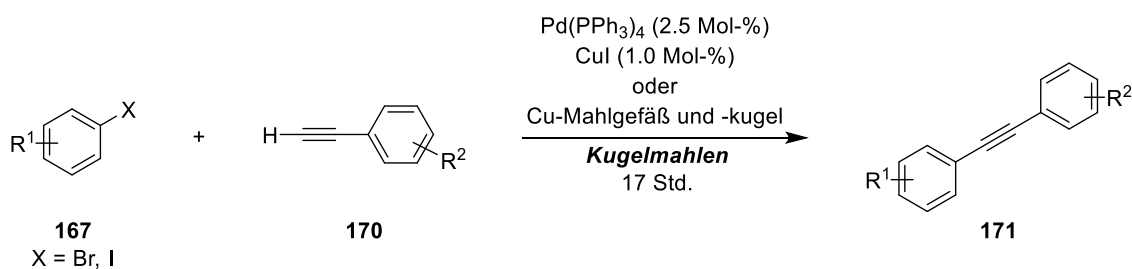
Eine weitere wichtige C–C-Bindungsknüpfung, die ebenfalls, wie die Suzuki-Kupplung, 2010 mit dem Nobelpreis gewürdigt wurde, ist die Heck-Reaktion.^[133] Im Jahre 2004 berichtete die Arbeitsgruppe um Frejd von der ersten mechanochemischen Heck-Reaktion.^[134] Dabei kuppelte Frejd Arylhalogene **167** mit geschützten Amino-Acrylaten **168** unter Palladium-Katalyse in einer Planetenkugelmühle (Schema 42).^[119d, 120]



Schema 42: Erste mechanochemische Heck-Reaktion in einer Kugelmühle.

Im Jahr 2012 gelang es den Arbeitsgruppen um Su und Lamaty den Anwendungsbereich der mechanochemischen Heck-Reaktion auf Styrol-Derivate^[135] und Acrylsäureester^[136] zu erweitern.^[119d, 120b]

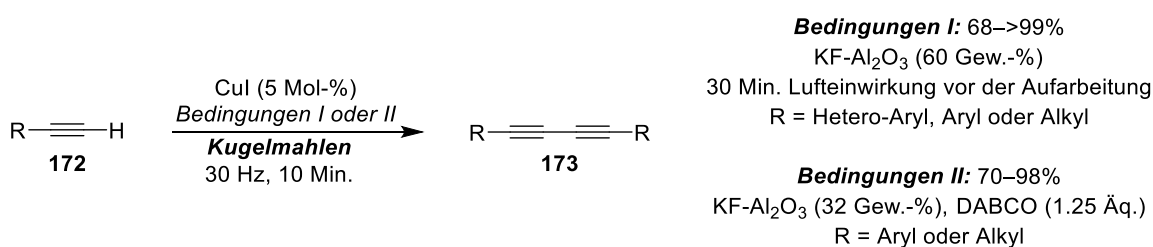
Die erste mechanochemische Sonogashira-Kupplung wurde 2009 von der Arbeitsgruppe um Mack publiziert.^[137] Dabei wurden Arylhalogenide **167** selektiv mit terminalen Alkinen **170** unter Palladium- und Kupfer-Katalyse ohne Lösungsmittel in einer Kugelmühle umgesetzt. Interessanterweise konnte die mechanochemische Reaktion ebenfalls durch die Nutzung eines Mahlbehälters und einer Mahlkugel aus Kupfer, ohne den sonst für eine hohe Ausbeute benötigten Co-Katalysator CuI mit gleichbleibender Effizienz durchgeführt werden (Schema 43).^[119d, 120]



Schema 43: Erste mechanochemische Sonogashira-Kupplung in einer Kugelmühle.

Nur ein Jahr später berichtete die Arbeitsgruppe um Stolle von einer mechanochemischen und kupferfreien Alternative dieser Reaktion.^[138] In dieser lösungsmittelfreien Kupplung wurde Pd(OAc)₂ oder Pd(PPh₃)₄ als Katalysator, zusammen mit der Base DABCO (1.25 Äq.), verwendet. Besonders hervorzuheben ist hier die sehr breite Anwendbarkeit der Methode. So konnten neben Arylazetylenen auch aliphatische Alkine und bis-ethynilierte Substrate (zur Bildung des doppelten Sonogashira-Produkts) effizient mit 2-Iodbenzolen umgesetzt werden.^[119d, 120]

Bei der Reaktionsoptimierung der oben erwähnten mechanochemischen Sonogashira-Kupplung nach Stolle^[138] wurde bei der Zugabe von CuI als Additiv (in Gegenwart von DABCO als Base) eine Alkin-Homokupplung als Nebenreaktion beobachtet. In einer nachfolgenden Arbeit gelang es der Arbeitsgruppe um Stolle, zwei CuI-katalysierte Protokolle zur mechanochemischen Glaser-Kupplung zu entwickeln.^[139] In beiden Fällen wurde KF·Al₂O₃ als Base genutzt, entweder in Kombination mit 30-minütiger Lufteinwirkung vor dem Aufarbeiten oder mit Zusatz von DABCO (Schema 44).^[119d, 120b]

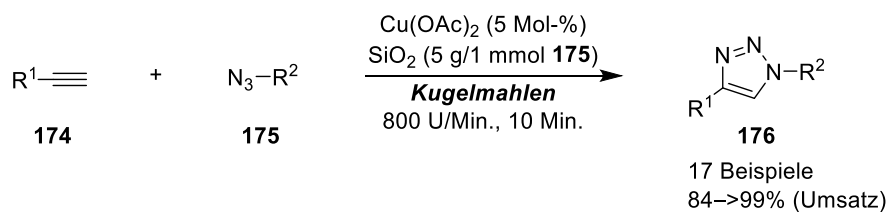


Schema 44: Mechanochemische Kupfer-katalysierte Glaser-Kupplung nach Stolle.

Weiterhin berichtete die Arbeitsgruppe um Mack von einer mechanochemischen Palladium-katalysierten Variante der von Stolle vorgestellten Glaser-Kupplung.^[140] Dabei konnte das Homokupplungsprodukt **173** in hohen Ausbeuten, ohne externes Oxidationsmittel und mit Pd(PPh₃)₄ in Kombination mit K₂CO₃ erhalten werden. Interessanterweise führte die

Substitution des Palladium-Katalysators $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ durch $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ selektiv zur Entstehung eines *trans*-Enins als Hauptprodukt mit nur geringen Spuren des Glaser-Diin-Produkts **173**.^[119d]

Die 2002 vom Nobelpreisträger Sharpless eingeführte Kupfer-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC)^[141] ist das meistgenutzte und weitverbreitetste Beispiel einer „Click-Reaktion“^[142] und findet Anwendungen im Bereich der organischen Synthese, der Polymerchemie, in der Synthese von Dendrimeren sowie in der medizinischen Chemie.^[143] Im Jahr 2011 berichtete die Arbeitsgruppe um Stolle von der ersten mechanochemischen „Click-Reaktion“ in einer Kugelmühle.^[144] Diese Kupfer-katalysierte Huisgen 1,3-dipolare Cycloaddition bildete Triazol-Derivate **176** selektiv und in hohen Ausbeuten unter liganden- und lösungsmittelfreien Bedingungen innerhalb von 10-minütigem Mahlen (Schema 45).^[119d, 120b]



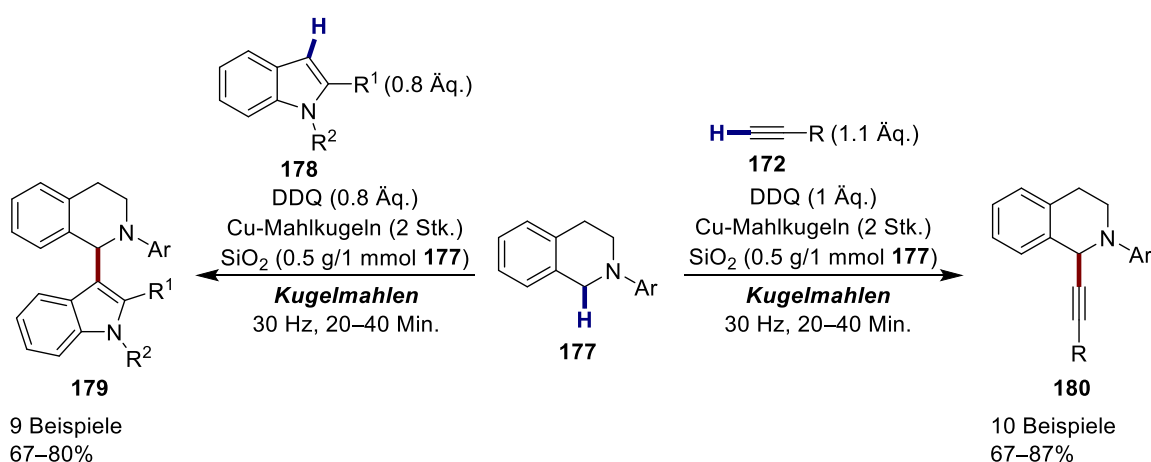
Schema 45: Erste mechanochemische Click-Reaktion in einer Kugelmühle.

Neben verschiedensten Alkinen **174** und Aziden **175** konnte ebenfalls ein Propargyl-funktionalisiertes Polymer zum entsprechenden Triazol-Derivat umgewandelt werden. Zusätzlich war auch eine Click-Polymerisation unter diesen Bedingungen in der Kugelmühle möglich.^[119d]

2013 berichteten Mack und seine Mitarbeiter von einer analogen mechanochemischen Kupfer-katalysierten „Click-Reaktion“ zwischen Benzylaziden und terminalen Alkinen.^[118] Dabei verwendete Mack anstelle eines üblichen Kupfer-Katalysators einen Mahlbehälter und eine Mahlkugel aus Kupfer, um die lösungsmittelfreie Reaktion zu ermöglichen. Darüber hinaus demonstrierten die Autoren ebenfalls eine Mehrkomponentenreaktion, in der das benötigte Benzylazid vor der „Click-Reaktion“ mit dem Alkin *in situ* durch eine nukleophile Substitution zwischen dem jeweiligen Benzylbromid und NaN_3 gebildet wird. Im gleichen Jahr berichtete die Gruppe um Ranu^[145] von einer ähnlichen mechanochemischen Multikomponentenreaktion mit CuSO_4 auf Al_2O_3 als heterogenem Katalysator.^[119d]

Eine weitere Methode zur C–C-Bindungsknüpfung ist die oxidative Kupplung von zwei unterschiedlichen C–H-Bindungen. Diese so genannte dehydrierende Kreuzkupplung^[146] ist

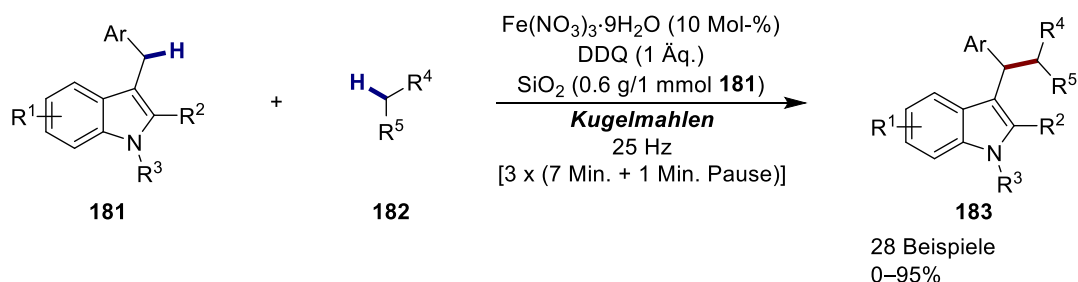
besonders attraktiv, da eine Vorfunktionalisierung der Ausgangsstoffe entfällt und lediglich Wasserstoff als Nebenprodukt generiert wird. Im Jahre 2011 berichtete die Arbeitsgruppe um Su von zwei mechanochemischen Kupfer-katalysierten dehydrierenden Kreuzkupplungen unter lösungsmittelfreien Bedingungen in Kugelmøhlen.^[147] Dabei gelang es den Autoren, sowohl eine sp^2 - sp -Kupplung zwischen Tetrahydroisochinolin **177** und Indolen **178**, als auch eine sp^3 - sp -Kupplung zwischen **177** und terminalen Alkinen **172** durchzuführen. In beiden Fällen wurden Mahlkugeln aus elementarem Kupfer als Katalysator in Kombination mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-*p*-benzoquinon (DDQ) als Oxidationsmittel genutzt (Schema 46).^[119d, 120b]



Schema 46: Mechanochemische dehydrierende Kreuzkupplung unter lösungsmittelfreien Bedingungen in Kugelmøhlen.

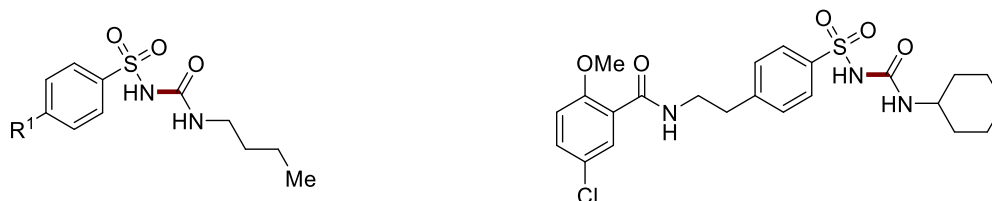
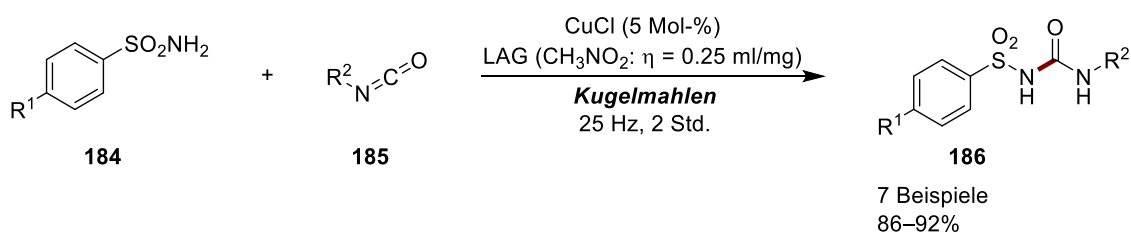
Kurze Zeit später gelang es Su und seinen Mitarbeitern^[148], die mechanochemische Kupplung zwischen **177** und **172** mit Hilfe eines chiralen Box-Liganden asymmetrisch mit moderater bis guter Enantioselektivität (10–79% ee) durchzuführen. Darüber hinaus berichtete dieselbe Gruppe von einer mechanochemischen enantioselektiven (bis zu 99% ee) Drei-Komponenten-Reaktion^[149] zwischen Aldehyden, Alkinen und Aminen.^[119d]

Im Jahre 2016 erweiterte die Arbeitsgruppe um Su den Umfang der mechanochemischen dehydrierenden Kreuzkupplungen auf eine Eisen-katalysierte Methode.^[150] Dabei setzte Su Indole mit einer benzylicsen Gruppe in C3-Position **181** selektiv mit Indolen oder Verbindungen, die eine nukleophile Methylengruppe enthalten **182** unter lösungsmittelfreien Bedingungen in einer Kugelmøhle um. Interessanterweise führte, im Kontrast zur Kugelmøhlenreaktion, eine analoge Reaktion von **181** mit einem Indol **182** in DCE bei 100 °C und unter Schutzgas lediglich zur Bildung von Spuren des gewünschten Bisindoles **183** (Schema 47).^[115a, 151]



Schema 47: Mechanochemische Eisen-katalysierte dehydrierende Kreuzkupplung in einer Kugelmühle.

2014 berichteten Frišić und seine Mitarbeiter von einer mechanochemischen Route zu pharmazeutisch relevanten Sulfonyl-(thio)harnstoff-Derivaten **186**.^[152] Dabei setzte Frišić Sulfonamide **184** mit Isocyanaten **185** unter Kupfer-Katalyse und mit katalytischen Mengen Nitromethan um. Neben CuCl konnte auch einfaches Kupfer-Pulver oder eine Kupfer-legierte Mahlkugel als Katalysator fungieren. Durch diese C–N-Kupplung konnten unter anderem die Antidiabetika Tolbutamid (**186a**), Chlorpropamid (**186b**) und Gilbenclamid (**186c**) in hohen Ausbeuten hergestellt werden (Schema 48).^[115, 119a, 119b, 119d]



186a: R¹ = Me (87%) **Tolbutamid**

186b: R¹ = Cl (92%) **Chlorpropamid**

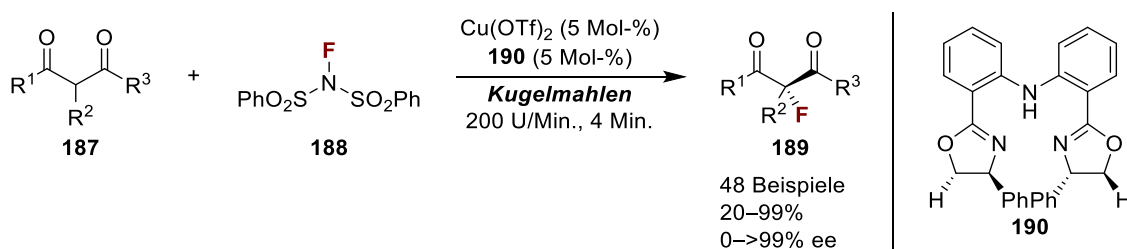
186c: (83% über zwei Schritte) **Gilbenclamid**

Schema 48: Mechanochemische Synthese pharmazeutisch relevanter Sulfonyl-(thio)harnstoffe **186** durch Kupfer-katalysierte C–N-Kupplungen in einer Kugelmühle.

Im selben Jahr gelang es derselben Gruppe, die Kupfer-katalysierte C–N-Kupplung weiter auf eine Kupplung zwischen Sulfonamiden und Carbodiimiden zur Synthese von Sulfonylguanidinen auszudehnen.^[153] Interessanterweise führten analoge Reaktionen in Aceton oder DCM, unter Refluxieren und über Nacht, zu keinem oder nur geringen Mengen des gewünschten Guanidins. Darüber hinaus konnte erst kürzlich von einer mechanochemischen

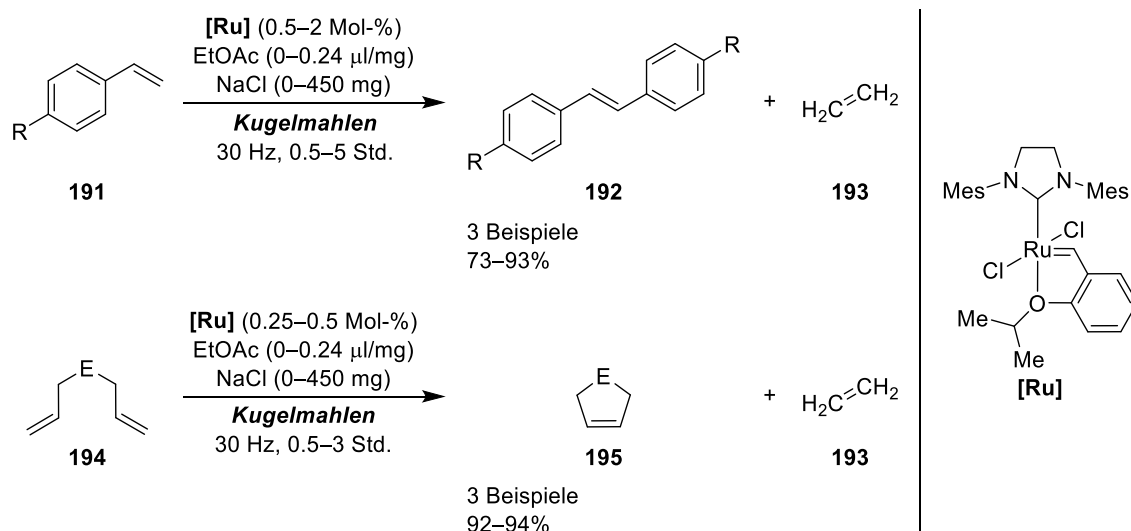
Synthese von Azepin-Derivaten^[154] durch eine Kupfer-katalysierte direkte Ringerweiterung von Saccharinen mit Carbodiimiden berichtet werden.^[115, 119a, 119b, 119d]

Trotz der hohen Bedeutung von Fluor in der pharmazeutischen^[155] und Agrarindustrie^[156] wurde das erste Beispiel einer mechanochemischen Fluorierung erst im Jahre 2017 von der Arbeitsgruppe um Browne vorgestellt.^[157] Noch im selben Jahr gelang es Xu und seinen Mitarbeitern die erste asymmetrische Fluorierung in einer Kugelmühle zu entwickeln.^[158] Dabei fluoridierte Xu β -Ketoester **187** enantioselektiv mit *N*-Fluorbenzolsulfonimid (**188**, NFSI) unter Kupfer-Katalyse und mit Hilfe eines chiralen Bisoxazolin-Liganden **190**. Hervorzuheben ist bei diesem Prozess nicht nur der, in den meisten Fällen erhaltene, hohe Enantiomerenüberschuss (bis zu <99% ee), sondern ebenfalls die extrem kurzen Mahlzeiten von lediglich 4 Min. (Schema 49).^[115a, 119b, 151b, 158]



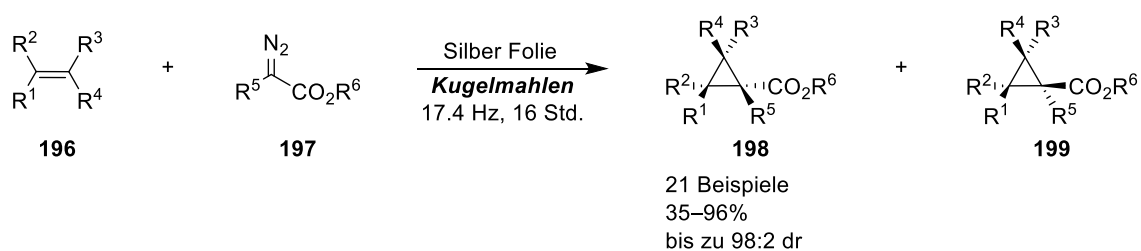
Schema 49: Mechanochemische Kupfer-katalysierte und enantioselektive Fluorierung in einer Kugelmühle.

Eine der wichtigsten Transformationen der modernen synthetischen Chemie ist die 2005 mit dem Nobelpreis gewürdigte Olefin-Metathese.^[159] Das erste mechanochemische Beispiel dieser Reaktion wurde 2015 von der Arbeitsgruppe um Frišić beschrieben.^[160] In dieser Arbeit konnten die Autoren in einer Vibrationskugelmühle sowohl Kreuz-, als auch Ringschlussmetathesen in hohen Ausbeuten und in kurzen Reaktionszeiten durchführen. Als Katalysator wurde der kommerziell erhältliche Ruthenium-basierte Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation genutzt (Schema 50).^[115b, 119]



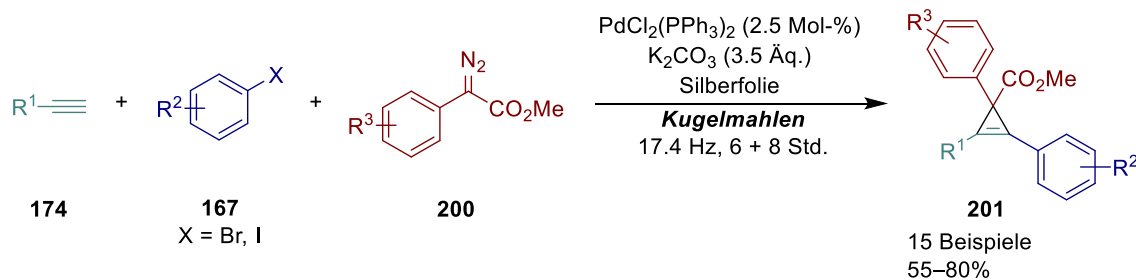
Schema 50: Mechanochemische Ruthenium-katalysierte Olefin-Metathesen in Kugelmøhlen.

2015 demonstrierten Mack und seine Mitarbeiter, dass eine kommerziell erhåltliche Silberfolie als effizienter heterogener Katalysator in einer mechanochemischen Cyclopropanierung von Alkenen **196** mit Diazoacetaten **197** in einer Kugelmøhle genutzt werden kann. Dabei konnte die genutzte Silberfolie ohne einen Aktivitåts- oder Selektivitåtsverlust bis zu fñnfmal wiederverwendet werden. Darüber hinaus wurden die jeweiligen Cyclopropanierungsprodukte **198/199** in hohen Ausbeuten und exzellenten Diastereoselektivitåten erhalten (Schema 51).^[161]



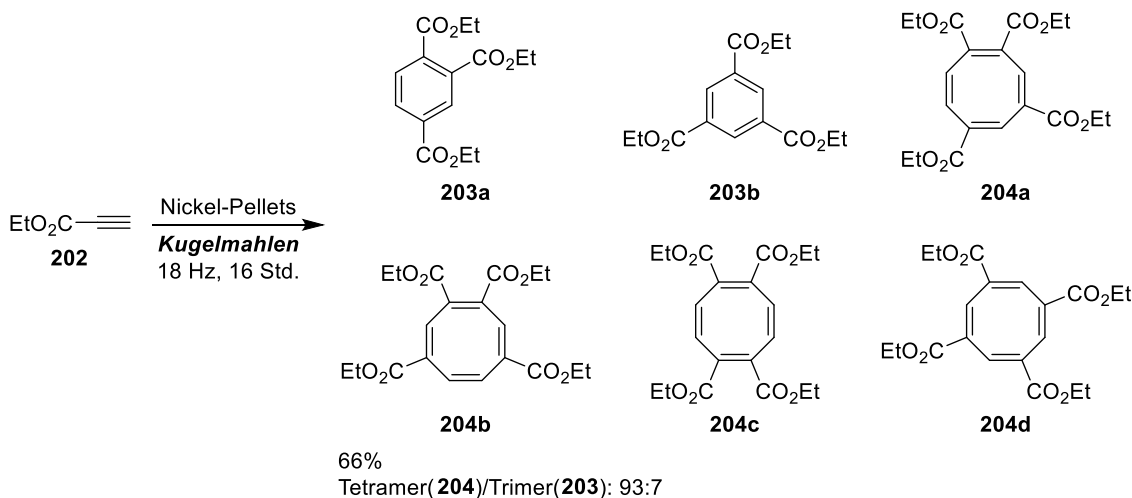
Schema 51: Mechanochemische Cyclopropanierung von Alkenen **196** mit Diazoacetaten **197** katalysiert durch eine Silberfolie.

Im Jahr 2018 berichtete dieselbe Forschungsgruppe von einer Cyclopropanierung von Alkinen mit Diazoacetaten **197** katalysiert durch eine Metall-Folien in einer Kugelmøhle. Dabei nutzte die Arbeitsgruppe um Mack eine Kupfer-Folie, um terminale und eine Silber-Folie, um interne Alkine selektiv zu funktionalisieren. Darüber hinaus demonstrierten die Autoren eine mechanochemische sequentielle Eintopfsynthese zur Synthese von Cyclopropen-Produkten **201**. Dazu wurde zunåchst das benötigte terminale Alkin durch eine Palladium-katalysierte Sonogashira-Kupplung hergestellt und anschließend unter direkter Zugabe des jeweiligen Diazoacetats **200** zum Cyclopropen-Produkt **201** umgewandelt (Schema 52).^[162]



Schema 52: Mechanochemische Eintopf-Domino Sonogashira Kupplung/Cyclopropanierung in einer Kugelmühle.

Weiterhin gelang es der Arbeitsgruppe um Mack eine mechanochemische Nickel-katalysierte Cycloaddition von Alkinen in einer Kugelmühle durchzuführen.^[163] Dabei nutzten die Autoren Nickel-Pellets als Katalysator, welche nach der Reaktion durch die ferromagnetischen Eigenschaften des Nickels mit Hilfe eines Neodym-Magneten von der Reaktionsmischung abgetrennt und wiederverwendet werden konnten. Während unter mechanochemischen Bedingungen Cyclotetraene (**204**) als Hauptprodukte (**204/203**: 93:7) gebildet wurden, führte eine analoge Reaktion in Toluol mit $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ oder $\text{Ni}(\text{COD})_2$ und PPh_3 ausschließlich zu trisubstituierten Benzolen (90%, **203a/b**: 97/3) [Schema 53].^[115, 119c]

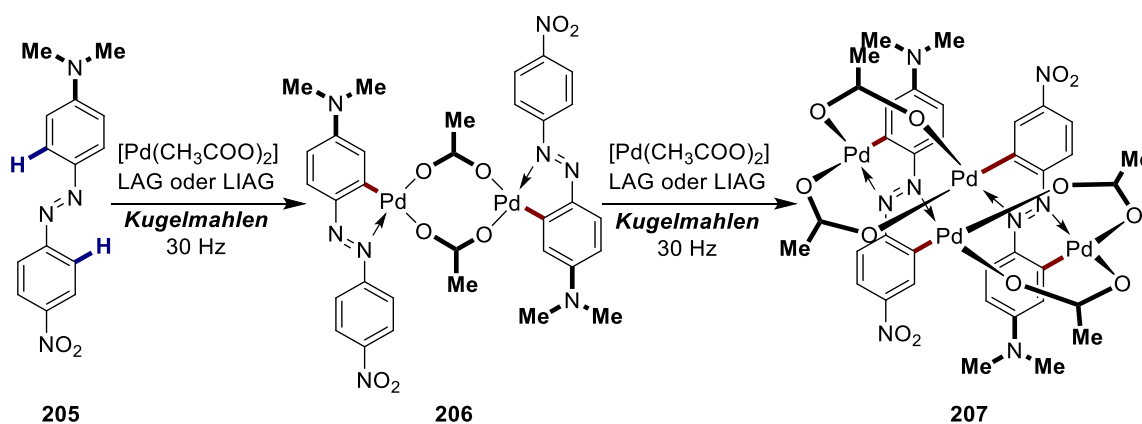


Schema 53: Mechanochemische Cycloaddition von Alkinen **202** zur Synthese substituierter Cyclooctatetraene **204** katalysiert durch Nickel-Pellets.

Zusätzlich zu Palladium, Kupfer, Eisen, Ruthenium, Silber, und Nickel wurde ebenfalls von Zink^[164]- und Indium^[165]-katalysierten mechanochemischen Reaktionen in Kugelmühlen berichtet.^[119d, 120b, 151b]

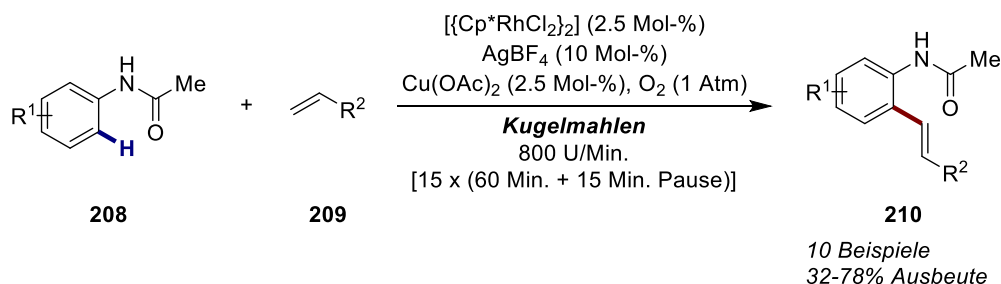
2. Mechanochemische Indolsynthese

Wie bereits in Kapitel 1.2.2 beschrieben hat die mechanochemische Metallkatalyse in den letzten Jahren enorm an Aufmerksamkeit gewonnen. Im Jahre 2014 wurde die erste mechanochemisch-induzierte C–H-Aktivierung von der Arbeitsgruppe um Ćurić mittels Festkörper Raman-Spektroskopie beobachtet und nachgewiesen (Schema 54). Der dimere Palladium-Komplex **206** konnte nach viereinhalb stündigem Mahlen einer äquimolaren Menge des Azobenzols **205** zusammen mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ unter LAG (mit Essigsäure als Additiv)- oder LIAG („liquid- and ion-assisted grinding“, mit Essigsäure und NaOAc als Additiv)-Bedingungen in einer Schwingmühle erhalten werden. Zusätzlich dazu war der in Lösungsmittel unzugängliche, zweifach cyclometallierte Palladium-Komplex **207** unter mechanochemischen Bedingungen (mit einem Überschuss an $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und Essigsäure) nach siebeneinhalb stündigem Mahlen zugänglich. Dieser Bericht verdeutlichte eindrucksvoll das Potenzial der Mechanochemie, da der Prozess nicht nur sehr viel schneller als in Lösung ablief (4.5 Stunden i. V. zu 3 Tagen), sondern ebenfalls die Möglichkeit zur Synthese neuer, in Lösung unzugänglicher, Organometallkomplexe mittels Kugelmahlens hervorhebt.^[166]



Schema 54: Erste mechanochemische C–H-Aktivierung in der Kugelmühle.

Nur einige Monate später berichtete die Arbeitsgruppe um Bolm von der ersten mechanochemisch induzierten und katalytischen C–H-Funktionalisierung. In dieser lösungsmittelfreien oxidativen Heck-Reaktion konnten Acetanilide **208** selektiv mit Olefinen **209** unter Rhodium-Katalyse gekuppelt werden. Als Oxidationsmittel wurde hierbei eine Kombination aus katalytischen Mengen Kupferacetat und atmosphärischen Sauerstoff genutzt (Schema 55).^[37]

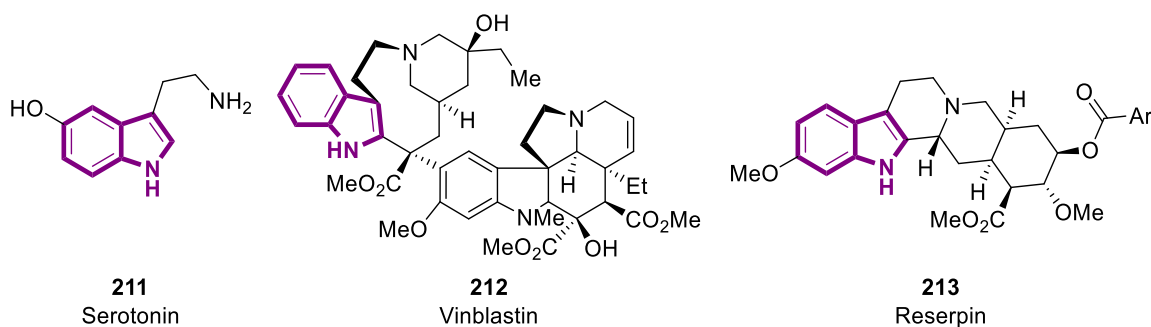


Schema 55: Erste mechanochemische und katalytische C–H-Funktionalisierung in der Kugelmühle.

Im Folgenden wurde die oxidative Kupplung von Acetaniliden **208** mit Alkinen statt Olefinen unter mechanochemischen Bedingungen untersucht. Dies erschien besonders attraktiv, da zum einen die Kupplung dieser Substrate einen direkten Weg zu Indol-Heterocyclen aufzeigen würde und zum anderen die mechanochemische Synthese von Indolen bis zu diesem Zeitpunkt extrem limitiert war.

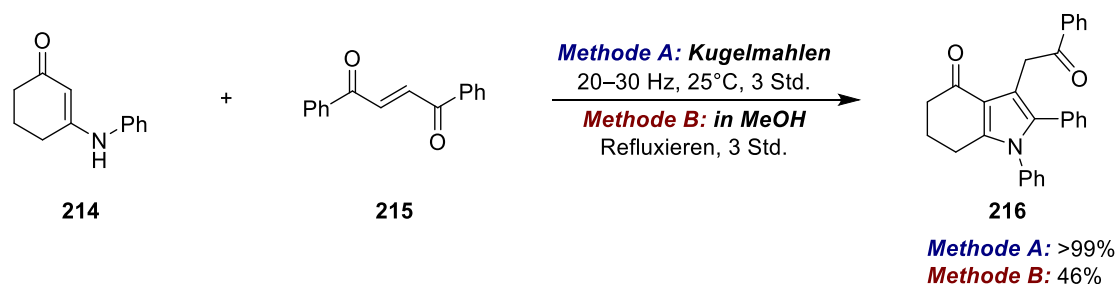
2.1 Vorhergehende Mechanochemische Indolsynthesen

Indole gehören zu den am weitesten verbreiteten Heterocyclen in Naturstoffen, Agrochemikalien und modernen Werkstoffen. Besonders hervorzuheben, im Bereich der Naturstoffe sind hier beispielsweise Serotonin **211**, ein Neurotransmitter, Vinblastin **212**, ein klinisch genutzter Antikrebs-Wirkstoff oder Reserpin **213**, ein Antihypertensivum (Schema 56).^[167]



Schema 56: Wichtige bioaktive Verbindungen, denen eine Indolstruktur zugrunde liegt. Ar = 3,4,5-OMeC₆H₂.

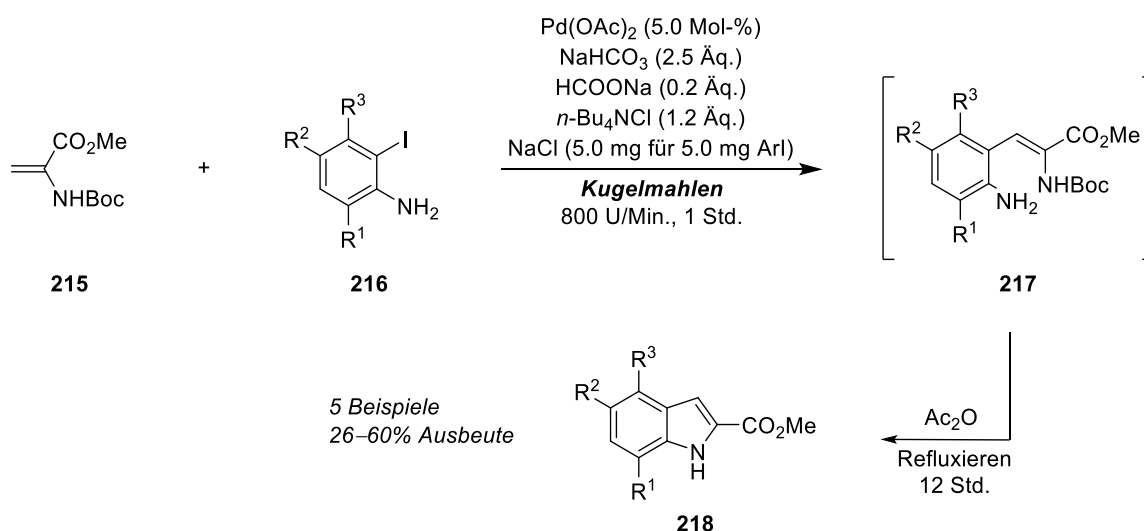
Da Indole eine privilegierte heterocyclische Struktur aufweisen, war es umso erstaunlicher, dass bis *dato* lediglich von drei mechanochemischen Indolsynthesen berichtet worden war. Die erste mechanochemische Indolsynthese demonstrierten 1999 Kaup und Atfeh. Es handelte sich dabei um eine Eintopf-Kaskaden-Reaktion zur Synthese eines hochfunktionellen Indol-Derivats **216** ausgehend von Keto-Enamin **214** und *trans*-1,2-Dibenzoyl-ethen (**215**) [Schema 57].^[168]



Schema 57: Eintopf-Kaskaden-Reaktion nach Kaup und Atfeh.

Bemerkenswert hierbei war das Faktum, dass unter lösungsmittelfreien Bedingungen in der Kugelmühle eine signifikant höhere Ausbeute i.V. zur analogen Reaktion in Methanol erhalten werden konnte (>99% i.V. zu 46%). Die Autoren führten diesen Effekt auf die Tatsache zurück, dass die Kugelmühlen-Reaktion bei sehr viel geringerer Temperatur realisiert werden konnte, da die Reaktivität nicht, wie in der Reaktion in Lösung, durch Solvatisierung abgeschwächt wurde.^[168]

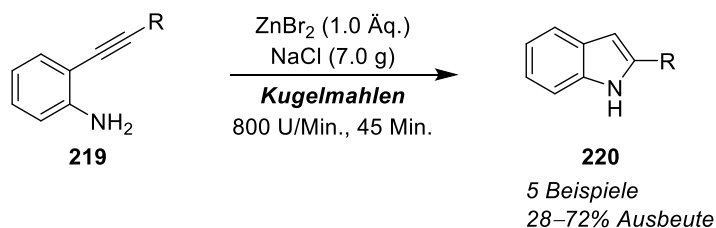
Im Jahre 2006 konnte die Arbeitsgruppe um Frejd von einer mechanochemischen Palladium-katalysierten Jeffery-Heck-Reaktion zwischen Amido-Acrylat **215** und 2-Iodanilinen **216** unter lösungsmittelfreien Bedingungen berichten (Schema 58). Die in der Kugelmühle erhaltenen α -Amino-dehydrophenylalanin-Derivate **217** konnten anschließend durch Erhitzen in Essigsäureanhydrid zum jeweiligen Indol-Produkt **218** umgesetzt werden.^[169]



Schema 58: Indolsynthese nach Frejd durch eine mechanochemische Jeffery-Heck Reaktion.

Die bis *dato* aktuellste mechanochemische Indol-Synthese wurde 2014 von der Arbeitsgruppe um Stolle publiziert. Diese lösungsmittelfreie intramolekulare Hydroaminierung setzte 2-

alkinylierte Aniline **219**, mit Hilfe eines in stöchiometrischen Mengen eingesetzten Zinkkatalysators, zu C₂-substituierten Indolen **220** in der Kugelmühle um (Schema 59).^[170]



Schema 59: Mechanochemische Zink-vermittelte Indolsynthese nach Stolle.

Außerdem gelang es Bolm und seinen Mitarbeitern im Jahre 2018 von einer Iod-vermittelten 5-endo-dig-Cyclisierung von 2-alkinylierten Anisolen zur Synthese von Benzo[*b*]furanen zu berichten.^[171]

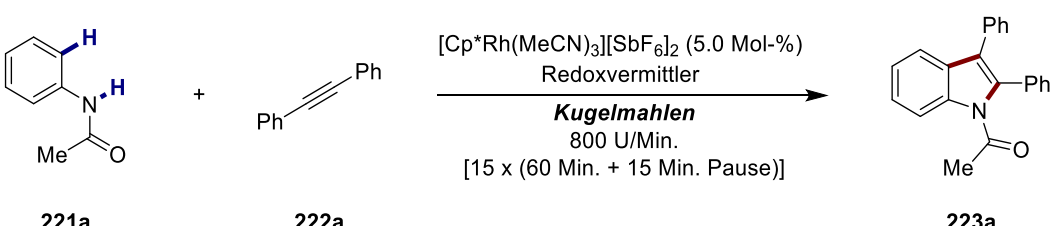
Neben den Fortschritten und positiven Aspekten der drei vorgestellten Indol-Synthesen konnte eine prägnante Limitierung identifiziert werden: Alle drei Beispiele sind auf hochmodifizierte Substrate beschränkt. Dies verringert nicht nur die Nachhaltigkeit der Gesamtsynthese, sondern schränkt ebenfalls den Substratbereich der Reaktionen signifikant ein. Diese Fakten bestätigten die Signifikanz, eine nachhaltigere, mechanochemische Indolsynthese ausgehend von einfach zugänglichen Substraten zu entwickeln.

2.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Als Ausgangspunkt für die Untersuchungen hinsichtlich der mechanochemischen Indolsynthese wurden leicht abgewandelte Reaktionsbedingungen zu den von Fagnou und Stuart berichteten Bedingungen (60 °C, *t*-AmylOH) verwendet.^[38, 172] Als Modellsubstrate wurden hierzu das unsubstituierte Acetanilid (**221a**) und Diphenylethin (**222a**) verwendet, da beide Substrate bei RT als Feststoff vorliegen. Diese Ausgangsmaterialien wurden in einer Stöchiometrie von 1/3: **221a/222a** eingesetzt und zusammen mit 5.0 Mol-% des Katalysators [Cp*Rh(MeCN)₃][SbF₆]₂, und 2.1 Äq. des Redoxvermittlers Cu(OAc)₂, in einer Planetenmühle (Mahlbehälter aus ZrO₂, Volumen: 20 mL) mit 30 Mahlkugeln (ZrO₂, Durchmesser: 5 mm) bei 800 U/Min. ohne Lösungsmittel gemahlen. Das gewünschte Produkt **223a** konnte nach 15 x (60 Min. + 15 Min. Pause) Mahlzeit in einer Ausbeute von 37% (nach NMR) erhalten werden (Tabelle 1, Nr. 1). Als Nächstes wurde der Einfluss der Mahlkugeln untersucht, da diese einen maßgeblichen Einfluss auf die Homogenität der Reaktionsmischung haben. Durch eine Erhöhung der Mahlkugelnzahl von 16 auf 30 Kugeln mit gleichbleibendem Durchmesser (5 mm)

konnte die Ausbeute auf 42% erhöht werden (Tabelle 1, Nr. 2). Eine weitere Erhöhung der Mahlkugelnzahl (Anzahl: 50, Durchmesser: 5 mm) oder die Verwendung größerer Mahlkugeln (Anzahl: 7, Durchmesser: 10 mm) führte zu geringfügig verminderten Ausbeuten, da die Durchmischung vermutlich vermindert wurde (Tabelle 1, Nr. 3 und 4). Durch einen Wechsel des limitierenden Substrates von **221a** zu **222a** konnte die Ausbeute von **223a** auf 48% erhöht werden (Tabelle 1, Nr. 5). Im nächsten Schritt wurde der Einfluss des Redoxvermittlers untersucht. Ein Wechsel von Cu(OAc)₂ zu Fe(OAc)₂ oder NaOAc hatte einen negativen Effekt auf die Kupplung und die Ausbeute von **223a** sank signifikant (Tabelle 1, Nr. 6 und 7). Durch die Verwendung einer Sauerstoff-Atmosphäre im Kugelmühlenbehälter gelang es die notwendige Menge an Cu(OAc)₂ auf lediglich 2.5 Mol-% herabzusetzen und ebenfalls die Ausbeute von **223a** auf 59% zu erhöhen (Tabelle 1, Nr. 8). Nachfolgend wurde erneut die Stöchiometrie der Reaktion untersucht, wobei die Ausbeute durch ein Verhältnis von 1.0/2.0: **221a/222a** auf 68% erhöht werden konnte (Tabelle 1, Nr. 10).

Tabelle 1: Reaktionsoptimierung der mechanochemischen Indolsynthese.^[a]

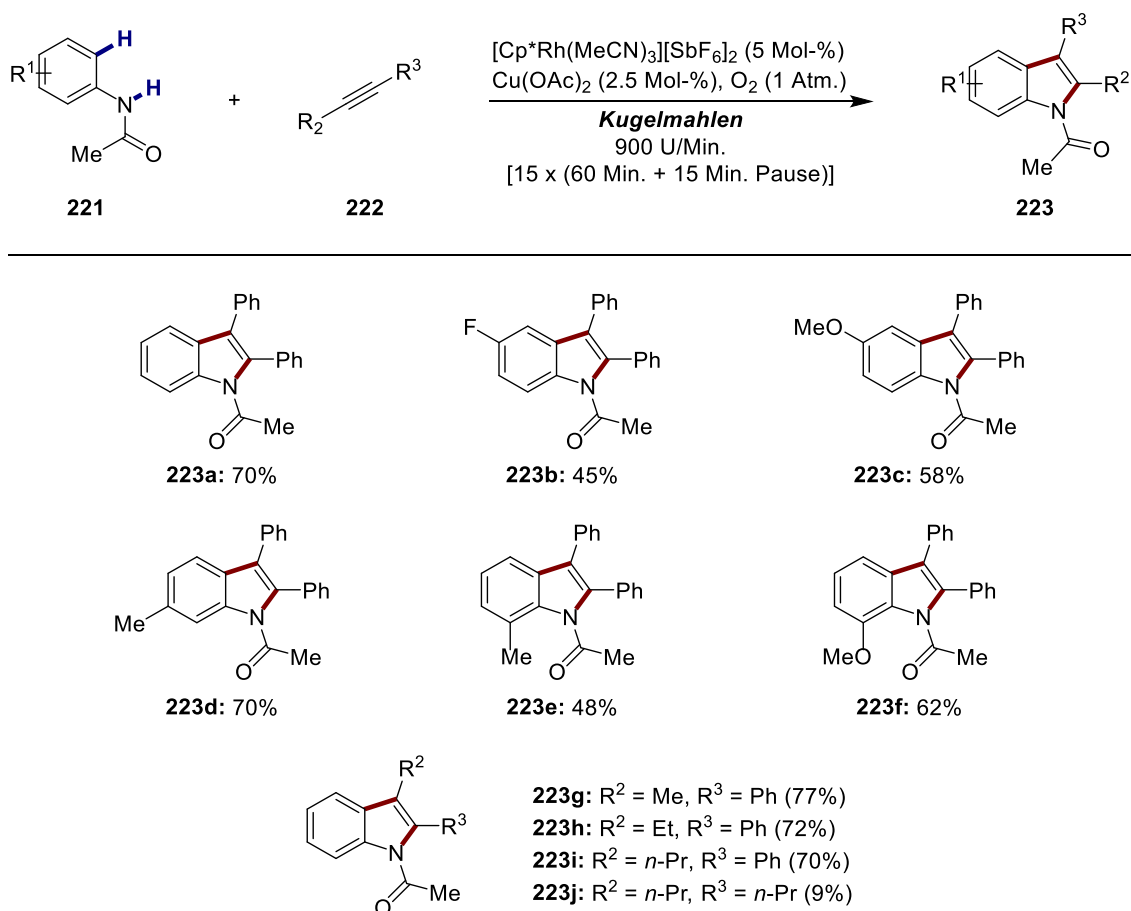
					
Nr.	221a (Äq.)	222a (Äq.)	Redoxvermittler (Mol-%)	Kugelanzahl (mm)	Ausbeute (%) ^[b]
1	1.0	3.0	Cu(OAc) ₂ (210)	16 (5)	37
2	1.0	3.0	Cu(OAc) ₂ (210)	30 (5)	42
3	1.0	3.0	Cu(OAc) ₂ (210)	50 (5)	36
4	1.0	3.0	Cu(OAc) ₂ (210)	7 (10)	24
5	3.0	1.0	Cu(OAc) ₂ (210)	30 (5)	48
6	3.0	1.0	Fe(OAc) ₂ (210)	30 (5)	5
7	3.0	1.0	NaOAc (210)	30 (5)	9
8	3.0	1.0	Cu(OAc) ₂ (2.5) / O ₂ (1 Atm.)	30 (5)	59
9	2.0	1.0	Cu(OAc) ₂ (2.5) / O ₂ (1 Atm.)	30 (5)	60
10	1.0	2.0	Cu(OAc) ₂ (2.5) / O ₂ (1 Atm.)	30 (5)	68
11^[c]	1.0	2.0	Cu(OAc)₂ (2.5) / O₂ (1 Atm.)	30 (5)	76

^[a]Reaktionsbedingungen: Planetenmühle: „Pulverisette 7 premium line“; Mahlbehälter (20 mL) und Mahlkugeln aus ZrO₂, 800 U/Min.; ^[b]Ausbeuten wurden mit ¹H-NMR-Spektroskopie unter Verwendung von 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard bestimmt; ^[c]900 U/Min.

Zuletzt wurde der Einfluss der Drehgeschwindigkeit untersucht. Durch eine Erhöhung von 800 zu 900 U/Min. gelang es die Ausbeute von **223a** weiter auf 76% zu erhöhen (Tabelle 1, Nr. 11). Diese Reaktionsbedingungen ergaben die besten Ergebnisse und wurden deswegen in der nachfolgenden Untersuchung hinsichtlich der Substratvariabilität verwendet.

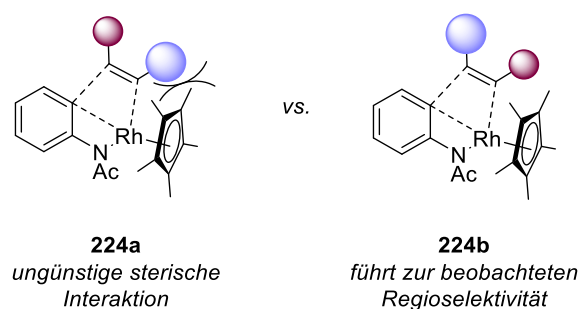
2.3 Untersuchungen hinsichtlich der Substratvariabilität

Nach Bestimmung der optimalen Reaktionsbedingungen wurden verschieden substituierte Acetanilide **221** hinsichtlich ihrer Reaktivität in der mechanochemischen Kupplung untersucht (Schema 60). Die Verwendung von unsubstituierten Acetanilid **221a** in der Rhodium-katalysierten Kupplung ergab dabei eine Ausbeute von 70% des Indol-Produkts **223a**. Die Gegenwart einer elektronenziehenden- (**221b**: F) oder elektronenschiebenden Gruppe (**221c**: OMe) in *para*-Position des Acetanilides verringerte die Ausbeuten geringfügig (**223b**: 45%, **223c**: 58%). Bei der oxidativen Kupplung von *meta*-Methylacetanilid **221d** mit **222a**, wurde das Indol-Produkt **223d** als einziges Regioisomer in einer Ausbeute von 70% erhalten. Dieser intrinsischen Selektivität liegen wahrscheinlich sterische Ursachen zu Grunde.



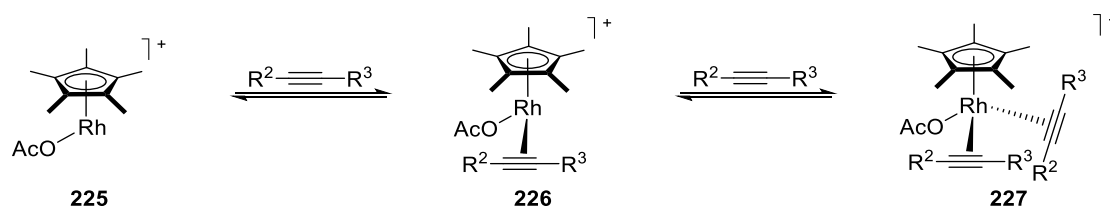
Schema 60: Substratbereich der mechanochemischen Indolsynthese.

Die Verwendung von *ortho*-substituierten Acetaniliden **221e/221f** in der Kupplung mit **222a** erwies sich ebenfalls als möglich und die beiden Indol-Produkte **223e** (7-Me) und **223f** (7-OMe) konnten in 48 bzw. 62% Ausbeute erhalten werden. Als nächstes wurde der Einfluss des Alkins **222** auf die Selektivität und Ausbeute untersucht, als repräsentativer Kupplungspartner wurde hierzu das unsubstituierte Acetanilid **221a** verwendet. Erfreulicherweise führte die Nutzung verschiedener Aryl/Alkyl disubstituierter Alkine **222g–222i** nicht nur zu hohen Ausbeuten (bis zu 77%), sondern auch zum jeweiligen Indol-Produkt **223g–223i** mit exklusiver Regioselektivität. Der aromatische Rest war hierbei in allen Fällen in C₂-Position des erhaltenen Indols lokalisiert. Diese Regiochemie ist in guter Übereinstimmung mit der von Fagnou und Stuart beobachteten Selektivität in *t*-AmylOH und wird wahrscheinlich durch den sterisch anspruchsvollen Pentamethylcyclopentadienyl(Cp*)-Liganden am Rhodium-Zentrum hervorgerufen.^[172] Durch diesen sperrigen Liganden wird der größere Rest am Alkin (Blaue Kugel) so weit wie möglich vom Cp*-Liganden weggedrängt, da ansonsten (i.V. zum kleineren Rest an dieser Position; rote Kugel) eine ungünstige sterische Interaktion vorliegen würde (Schema 61).



Schema 61: Vorgeschlagene Illustration der Regioselektivität der Alkin-Insertion nach Fagnou und Stuart.^[172]

Im Kontrast zu der hohen Effizienz von Aryl/Alkyl-substituierten Alkinen führte die Verwendung eines Dialkyl-substituierten Alkins **222j** in der mechanochemischen Kupplung mit **221a** zu einer Ausbeute von lediglich 9%. Diese verminderte Eignung von Dialkyl-substituierten Alkinen in der oxidativen Kupplung wurde ebenfalls von Fagnou und Stuart in *t*-AmylOH beobachtet und wird wahrscheinlich durch eine verstärkte Katalysator-Deaktivierung bei der Verwendung dieser Alkine hervorgerufen. Dialkyl-substituierte Alkine koordinieren stärker an den Rhodium-Katalysator **225** und dadurch kann die aktive Rhodium-Spezies leichter zu katalytisch inaktiven Organometall-Komplexen **226** und **227** umgewandelt werden, was zu einer geringeren Effizienz des Prozesses führt (Schema 62).^[172]



Schema 62: Vorgeschlagene Inhibierungsquelle des Katalysators nach Fagnou und Stuart.^[172]

Um diesen Effekt in der mechanochemischen Indolsynthese abzuschwächen wurde die eingesetzte Menge an 4-Oktin (**222j**) von 2.0 auf 1.1 Äq. herabgesetzt. Leider konnte die Ausbeute von **223j** dadurch lediglich um einen Prozent (auf 10%) erhöht werden. Die Präferenz von Diaryl- gegenüber Dialkyl-substituierten Alkinen in oxidativen Kupplungen ist kein Einzelfall und wurde ebenfalls von Rovis in einer ähnlichen Rhodium-katalysierten oxidativen Cycloaddition beobachtet.^[41a]

2.4 Mechanochemische Umsetzung zum freien Indol

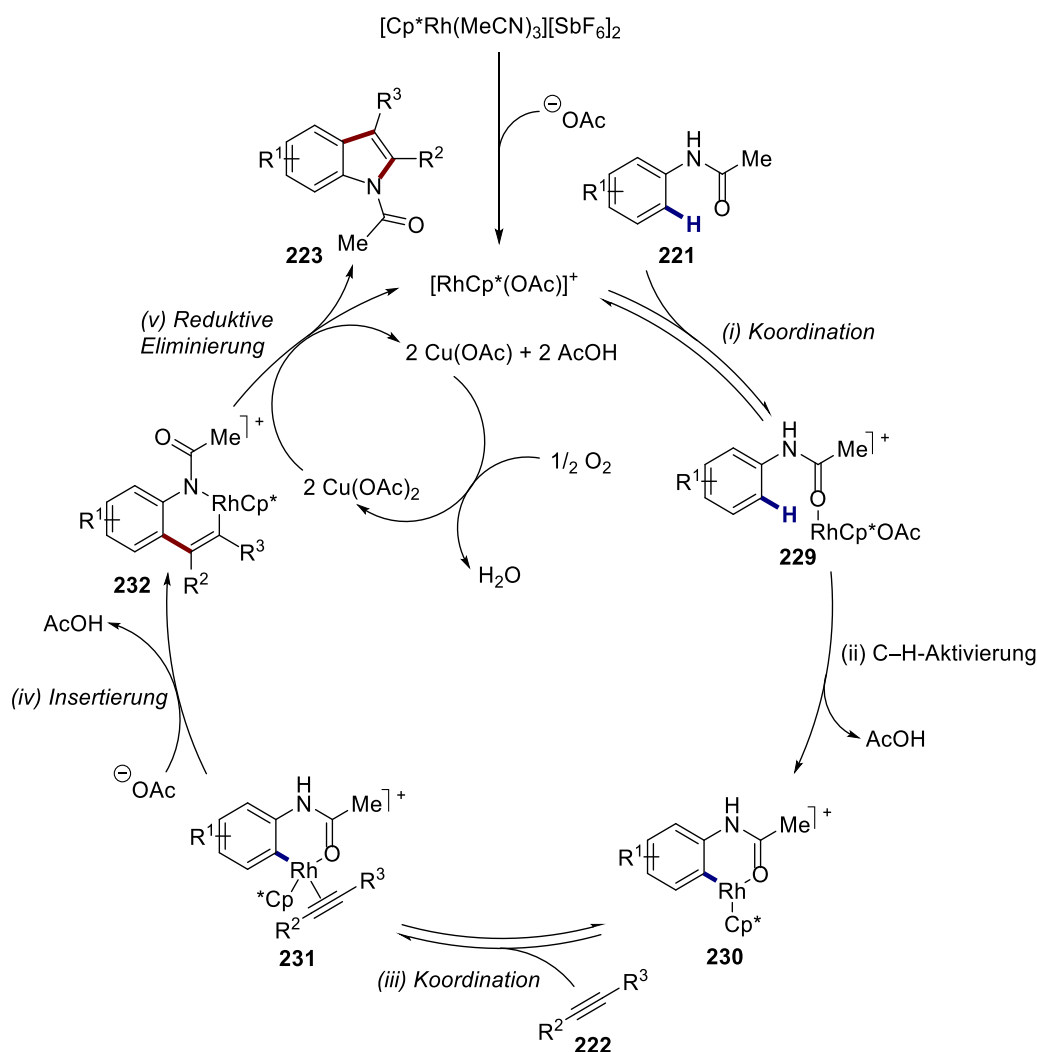
Als nächstes wurde die mechanochemische Spaltung der dirigierenden Azetylgruppe in der Kugelmühle untersucht, als Modells substrat wurde hierzu 1-Azetyl-2,3-Diphenylindol (**223a**) verwendet. Nach nur 60-minütigem Mahlen dieses Substrates zusammen mit 2.0 Äq. KOH bei 600 U/Min. konnte das freie 2,3-Diphenylindol (**228**) in einer sehr guten Ausbeute von 90% erhalten werden (Schema 63). Bemerkenswert hierbei war, dass i.V. zur analogen Reaktion im Zweiphasengemisch MeOH/DCM eine signifikant geringere Menge an KOH (2.0 i.V. zu 5.0 Äq.) für eine vergleichbare Ausbeute benötigt wurde.^[38]



Schema 63: Mechanochemische Spaltung der dirigierenden Gruppe am Indol **223a**.

2.5 Vorgeschlagener Mechanismus

Ein vorgeschlagener Mechanismus für die mechanochemische Rhodium-katalysierte Indolsynthese ist in Schema 64 dargestellt. Dabei reagiert der Rhodium-Katalysator $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][\text{SbF}_6]_2$ zunächst mit einem Äquivalent Acetat zur Generierung der aktiven Rhodium-Spezies $[\text{RhCp}^*(\text{OAc})]^+$.^[172]



Schema 64: Vorgeschlagener Mechanismus für die Rhodium-katalysierte Indolsynthese.^[172]

Als nächstes koordiniert dieser kationische Rhodium-Komplex an das Lewis-basische Amid-Sauerstoffatom des Acetanilides. Dadurch wird die nachfolgende Insertion in die *ortho*-C-H-Bindung begünstigt und ein Rhodacyclus **230** gebildet. Durch eine nachfolgende Koordination und anschließende Insertion des Alkins **222** in die Rh-C-Bindung entsteht dann der erweiterter Rhodacyclus **232**, welcher nach reduktiver C-N-Bindungseliminierung das Indol-Produkt **223** bildet. Die ebenfalls erhaltene reduzierte Rhodium(I)-Spezies wird anschließend durch $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ wieder zur aktiven Rhodium(III)-Spezies oxidiert, wobei das reduzierte Kupferacetat wiederum durch Sauerstoff und Essigsäure, welche während der Reaktion gebildet wird, reoxidiert wird.^[172]

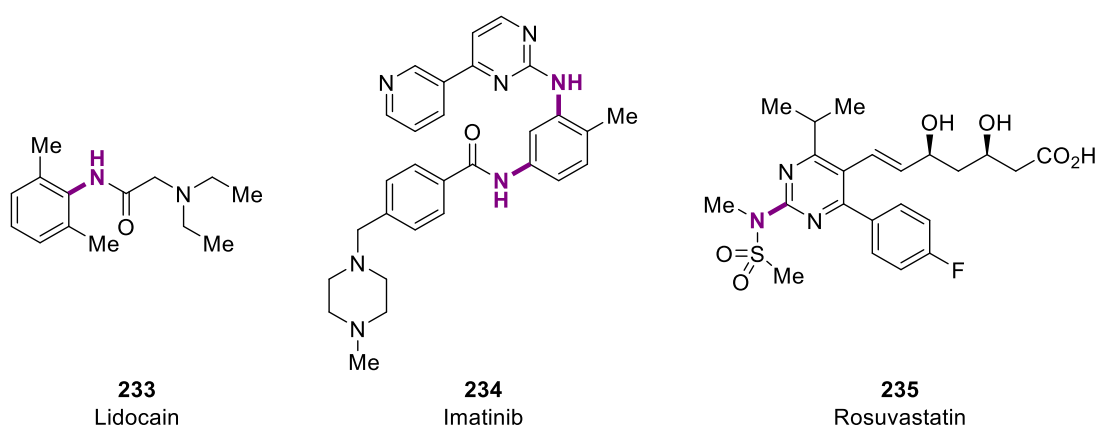
2.6 Zusammenfassung

Die in diesem Kapitel vorgestellte mechanochemisch-induzierte Indolsynthese stellt eine effektive Methode zur direkten Umwandlung von Acetaniliden **221** mit Alkinen **222** in der Kugelmühle dar. Im Vergleich zur klassischen Rhodium-katalysierten C–H-Funktionalisierung konnte hier vollständig auf die Verwendung organischer Lösungsmittel sowie auf zusätzliches Erhitzen verzichtet werden. Darüber hinaus gelang es durch die Nutzung einer Sauerstoff-Atmosphäre im Kugelmühlenbehälter, die benötigte Menge des $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ auf lediglich 2.5 Mol-% herabzusetzen. Der Prozess toleriert elektronenziehende- und elektronenschiebende-Gruppen am Acetanild **221** und ist zudem komplett regioselektiv im Bezug auf *meta*-substituierte Acetanilde sowie unsymmetrisch-substituierte Alkine. Eine Limitierung der mechanochemischen C–H-Funktionalisierung stellt die Kupplung von Dialkyl-substituierten Alkinen **222j** dar. Eine effiziente Methode zur mechanochemischen Spaltung der dirigierenden Funktion wurde ebenfalls vorgestellt, womit freie N–H-Indole **228** erhalten werden können.

Durch die Vorteile dieses Prozesses und die Einfachheit des mechanochemischen Protokolls stellt diese lösungsmittelfreie Indolsynthese eine attraktive Alternative zur klassischen Synthese in Lösung dar.

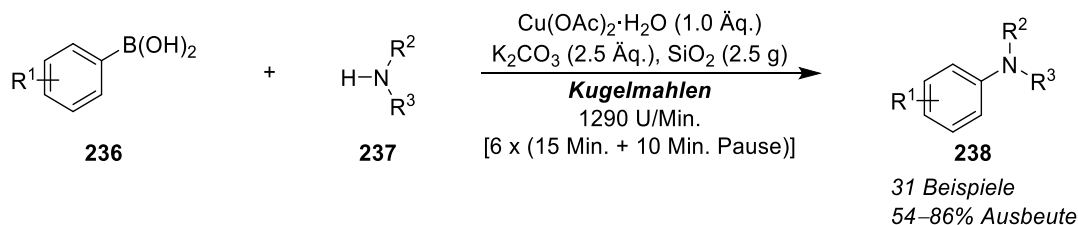
3. Mechanochemische C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden

Basierend auf den zuvor gewonnenen Erfahrungen sollte nun der Umfang der mechanochemisch induzierten C–H-Funktionalisierungen auf eine direkte aromatische C–H-Amidierung erweitert werden. Dies erschien besonders attraktiv, da das Arylamin-Gerüst in einer hohen Anzahl biologisch aktiven Wirkstoffen, Agrochemikalien und hochfunktionellen Materialien gegenwärtig ist.^[64b, 173] Im Bereich der pharmazeutischen Wirkstoffe sind hier besonders Lidocain **233**, ein Lokalanästhetikum^[174], Imatinib **234**, ein Wirkstoff der gegen Leukämie eingesetzt wird^[175] sowie Rosuvastatin **235**, ein Cholesterinsenker^[176], hervorzuheben (Schema 65).



Schema 65: Wichtige bioaktive Wirkstoffe, denen eine Arylamin-Struktur zu Grunde liegt.

Ein weiterer Grund, der in der Entwicklung einer mechanochemischen sp^2 -C–H-Amidierung bestätigte, war die Tatsache, dass bis zu diesem Zeitpunkt von nur einer einzigen direkten mechanochemisch induzierten aromatischen C–N-Kupplung berichtet worden war. Diese Kupfer-vermittelte Chan-Lam-Kupplung setzte Arylboronsäuren **236** direkt mit Aminen **237** zum jeweiligen Produkt **238** um (Schema 66).^[177]



Schema 66: Mechanochemische Chan-Lam Kupplung nach Su.

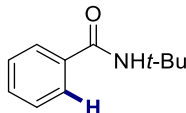
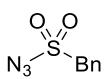
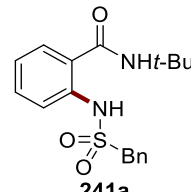
Besonders hervorzuheben bei diesem Prozess ist der sehr große Substratbereich, wobei sowohl aromatische, als auch aliphatische Amine mit Boronsäuren **236** unter lösungsmittelfreien Bedingungen umgesetzt werden konnten. Ein Nachteil dieser Methode lag jedoch in der großen Menge an benötigtem $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.0 Äq.).

3.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Da Sulfonylazide als eine der vielseitigsten und meist eingesetzten Amidierungsquellen für eine direkte C–H-Amidierung verschiedenster Substrate gelten, wurde zunächst die Verwendung dieser Stickstoffquelle unter mechanochemischen Bedingungen untersucht. Als Ausgangspunkt für diese Untersuchungen wurden zunächst die zuvor berichteten Reaktionsbedingungen von der Arbeitsgruppe um Chang genutzt. Diese amidierten Benzamide mit Hilfe von Sulfonylaziden unter Iridium-Katalyse in DCE bei 50 °C.^[178] Als Modellsubstrate für die mechanochemische C–H-Amidierung wurde das unsubstituierte Benzamid **239a** und Benzylsulfonylazid (**240a**) ausgewählt. Diese wurden zusammen mit 2.5 Mol-% des Katalysators [$\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{Cl})_2$]₂, 10 Mol-% des Silbersalzes AgBF_4 und 20 Mol-% der Base AgOAc in einer Schwingmühle (Mahlbehälter: 25 mL, ZrO_2) für 99 Min. mit zwei Mahlkugeln (ZrO_2 , Durchmesser: 0.5 cm) bei 30 Hz gemahlen. Das gewünschte Produkt **241a** konnte dabei in einer Ausbeute von 38% (nach NMR) erhalten werden (Tabelle 2, Nr. 1). Da die Größe und Anzahl der Mahlkugeln einen erheblichen Einfluss auf die Homogenität der Reaktionsmischung sowie auf die generierte kinetische Energie hat, wurde auch hier die Relevanz dieser untersucht (Tabelle 2, Nr. 1–4). Dabei konnte festgestellt werden, dass die Erhöhung des Mahlkugeldurchmessers tatsächlich einen erheblichen Einfluss auf die Kupplung hatte. Optimal für eine hohe Ausbeute war hier die Verwendung von nur einer Mahlkugel mit einem Durchmesser von 1.5 cm. Dies führte zu einer Ausbeute von 80% (Tabelle 2, Nr. 3). Als nächstes wurde der Einfluss der Stöchiometrie auf die mechanochemische Kupplung untersucht (Tabelle 1, Nr. 5–7). Durch einen Wechsel des limitierenden Substrates von **239a** zu **240a** sowie durch eine Erhöhung der eingesetzten Menge an **239a** auf 1.7 Äq. gelang es die Ausbeute von **241a** auf 87% zu erhöhen (Tabelle 2, Nr. 6). Zuletzt wurde der Einfluss der eingesetzten Acetatquelle untersucht (Tabelle 2, Nr. 8–13). Dabei konnte festgestellt werden, dass die Verwendung einer Acetatquelle essentiell für eine hohe Ausbeute von **241a** ist (Tabelle 2, Nr. 8). Diese Beobachtung steht im Einklang mit Beobachtungen von Ackermann und anderen, welche ebenfalls von der hohen Bedeutung des Acetats in C–H-Funktionalisierungen berichteten.^[24b, 179] Eine Halbierung der Menge an AgOAc von 20 auf 10 Mol-% hatte keinen Einfluss auf die Reaktion und **241a** konnte erneut in 87% erhalten werden (Tabelle 2, Nr. 9).

Eine weitere Absenkung auf 5 Mol-% hatte jedoch einen negativen Effekt auf die C–H-Amidierung und die Ausbeute von **241a** sank auf 60% (Tabelle 2, Nr. 10). Auch der Wechsel von AgOAc auf NaOAc oder CsOAc hatte einen negativen Effekt auf die Reaktion, sodass lediglich Spuren des gewünschten Produkts **241a** erhalten werden konnten (Tabelle 2, Nr. 11 und 12). Im Kontrast dazu führte der Gebrauch von Cu(OAc)₂ anstelle von AgOAc zu einer guten Ausbeute von 79% (Tabelle 2, Nr. 13). Die optimalen Reaktionsbedingungen entsprechen den in Nr. 9 verdeutlichten Bedingungen (Tabelle 2), diese wurden für die nachfolgenden Untersuchungen hinsichtlich der Substratbreite genutzt.

Tabelle 2: Reaktionsoptimierung der mechanochemischen C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden.^[a]

 239a +  240a →  241a [[Cp*Ir(Cl)₂]₂] (2.5 Mol-%) AgBF₄ (10 Mol-%) Additiv Kugelmahlen 30 Hz, 99 Min.					
Nr.	239a (Äq.)	240a (Äq.)	Additiv (Mol-%)	Kugelgröße (cm)	Ausbeute (%) ^[b]
1	1.0	1.5	AgOAc (20)	2 x 0.5	38
2	1.0	1.5	AgOAc (20)	2 x 1.5	77
3	1.0	1.5	AgOAc (20)	1.5	80
4	1.0	1.5	AgOAc (20)	2.0	72
5	1.5	1.0	AgOAc (20)	1.5	82
6	1.7	1.0	AgOAc (20)	1.5	87
7	1.8	1.0	AgOAc (20)	1.5	83
8	1.7	1.0	-	1.5	24
9	1.7	1.0	AgOAc (10)	1.5	87
10	1.7	1.0	AgOAc (5)	1.5	60
11	1.7	1.0	NaOAc (10)	1.5	1
12	1.7	1.0	CsOAc (10)	1.5	3
13	1.7	1.0	Cu(OAc) ₂ (10)	1.5	79

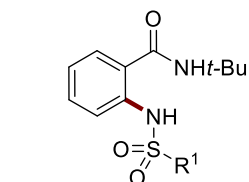
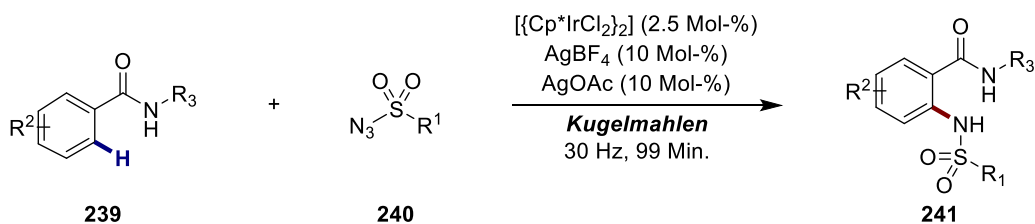
^[a]Reaktionsbedingungen: [[Cp*IrCl₂]₂] (12.0 mg, 0.015 mmol, 2.5 Mol-%), AgBF₄ (12.0 mg, 0.06 mmol, 10 Mol-%), 30 Hz, RETSCH „cryo mill“, Mahlbehälter (25 mL) und Mahlkugeln aus ZrO₂; ^[b]Ausbeuten wurden mit ¹H-NMR-Spektroskopie unter Verwendung von 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard bestimmt.

3.2 Untersuchungen hinsichtlich der Substratvariabilität

Nach Bestimmung der optimalen Reaktionsbedingungen wurde nun der Substratbereich der mechanochemischen C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden untersucht (Schema 67). Zunächst wurde der Einfluss des Sulfonylazids **240** in der Kupplung mit dem unsubstituierten Benzamid **239a** analysiert. Dabei führte die Verwendung von Benzylsulfonylazid (**240a**) zu einer Ausbeute von 87% (Schema 67, **241a**). Substituierte Phenylsulfonylazide mit einer elektronenschiebenden Gruppe (*p*-Me: **240b**) oder elektronenziehenden Gruppen (*p*-F: **240c**, *p*-Br: **240d**) in *para*-Position des Phenylrings konnten ebenfalls in der mechanochemischen Reaktion eingesetzt werden und führten zu ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 67, **241b**–**241d**, bis zu 97%). Dieselbe Beobachtung konnte ebenfalls bei der Kupplung von Tosylazid (**240b**) mit *p*-Methylbenzamid gemacht werden (Schema 67, **241o**, 92%). Darüber hinaus war es möglich, eine *n*-Butyl-Kette oder einen 2-Naphthylrest am Sulfonylazid einzuführen und ebenfalls in der mechanochemischen Kupplung einzusetzen (Schema 67, **241e** und **241f**: 66%).

Nachfolgend wurde der Einfluss von funktionellen Gruppen am Benzamidkern in der Reaktion mit **240a** untersucht. Benzamide mit elektronenschiebenden Gruppen (*p*-Me: **239g** oder *p*-OMe: **239h**) in *para*-Position führten in exzellenten Ausbeuten zu den jeweiligen Produkten (Schema 67, **241g** und **241h**, bis zu 90%). Die Verwendung eines *meta*-methoxylierten Benzamids **239i** führte zu einer nur moderaten Ausbeute (57%) und einer Regioisomerenmischung von 1.28:1.00 (Schema 67, **241i**/**241i'**). Im Gegensatz dazu führte dieselbe Reaktion mit *meta*-Brombenzamid (**239j**) selektiv zum Produkt **241j** in einer Ausbeute von 42% (Schema 67). Mit in *para*-Position halogenierten Benzamiden (*p*-Cl: **241k**, *p*-F: **241l** und *p*-Br: **241m**) konnten ebenfalls gute bis sehr gute Ausbeuten erhalten werden (Schema 67, **241k**–**241m**, bis zu 83%). Die Verwendung einer CF₃-Gruppe in *para*-Position des Benzamids **239n** führte hingegen lediglich zu einer Ausbeute von 49%, was wahrscheinlich durch den stark-elektronenziehenden Charakter dieser Gruppe erklärt werden kann (Schema 67, **241n**).

Als letztes wurde das Substitutionsmuster am Amidstickstoffatom des Benzamids **239** variiert. Dabei konnte festgestellt werden, dass eine Substitution des *t*-Bu-Restes mit einer *n*-Bu- (**239p**), *i*-Pr- (**239q**) oder einem Cyclohexylrest (**239r**) problemlos möglich war. Die entsprechenden amidierten Produkte konnten in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten werden (Schema 67, **241p**–**241r**, bis zu 87%).



241a: $\text{R}^1 = \text{Bn}$ (87%)

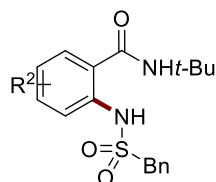
241b: $\text{R}^1 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ (90%)

241c: $\text{R}^1 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$ (97%)

241d: $\text{R}^1 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$ (87%)

241e: $\text{R}^1 = n\text{-Bu}$ (66%)

241f: $\text{R}^1 = 2\text{-Naphthyl}$ (66%)



241g: $\text{R}^2 = 5\text{-Me}$ (90%)

241h: $\text{R}^2 = 5\text{-OMe}$ (87%)

241i: $\text{R}^2 = 4\text{-OMe}$

241i': $\text{R}^2 = 2\text{-OMe}$ (57%)*

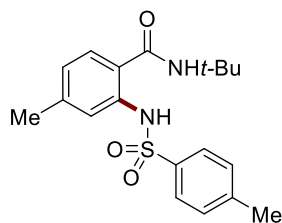
241j: $\text{R}^2 = 4\text{-Br}$ (42%)

241k: $\text{R}^2 = 5\text{-Cl}$ (72%)

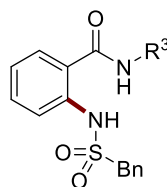
241l: $\text{R}^2 = 5\text{-F}$ (79%)

241m: $\text{R}^2 = 5\text{-Br}$ (83%)

241n: $\text{R}^2 = 5\text{-CF}_3$ (49%)



241o (92%)



241p: $\text{R}^3 = n\text{-Bu}$ (71%)

241q: $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$ (87%)

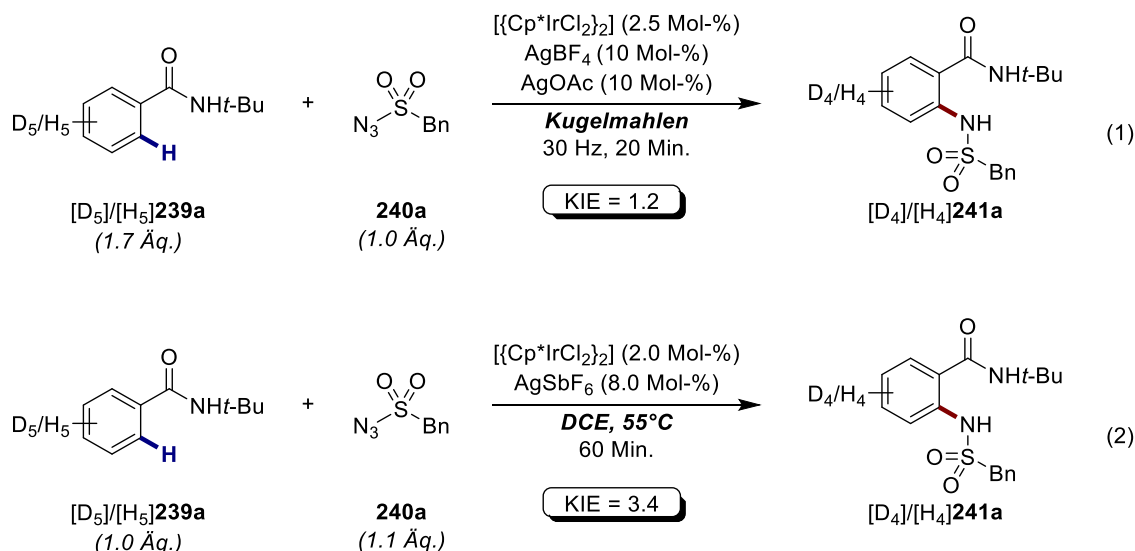
241r: $\text{R}^3 = \text{Cyclohexyl}$ (65%)

Schema 67: Substratbreite der mechanochemischen C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden; * Wurde als 1.28:1.00 (**241i**/**241i'**) Regioisomerengemisch erhalten.

3.3 Mechanistische Untersuchungen

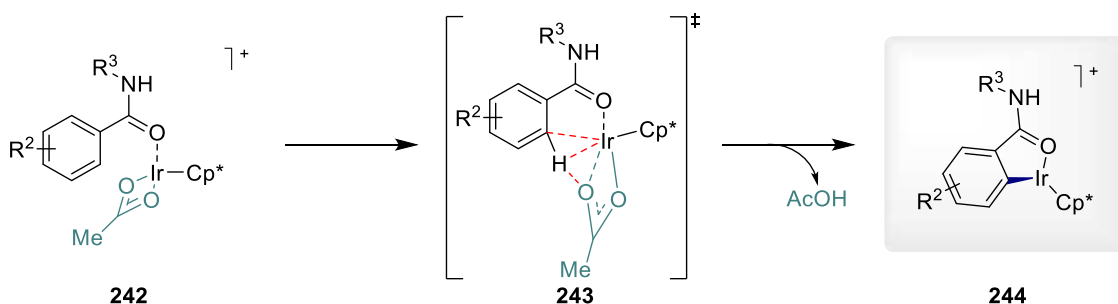
Um einen besseren Einblick in die mechanochemische C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden als Stickstoffquelle zu erlangen, wurden mechanistische Untersuchungen durchgeführt. Als erstes wurde der kinetische Isotopeneffekt (KIE), der sich aus den Geschwindigkeitsunterschieden der C–H-Spaltung i.V. zur C–D-Spaltung zusammensetzt, bestimmt. Dabei kann im Allgemeinen angenommen werden, dass beim Fehlen eines Isotopeneffekts (kleiner KIE-Wert) die C–H-Bindungsspaltung nicht im umsatzlimitierenden Schritt ablaufen kann.^[180] Zur Absolvierung dieser ersten mechanistischen Untersuchung wurde der KIE-Wert sowohl unter mechanochemischen (lösungsmittelfreien), als auch unter lösungsmittelvermittelten Bedingungen (in DCE) durch intermolekulare Konkurrenzreaktionen zwischen $[\text{D}_5]\mathbf{239a}$ und $[\text{H}_5]\mathbf{239a}$ mit $\mathbf{240a}$ bestimmt. Für beide Reaktionen wurden hierbei die jeweils berichteten Standard-Reaktionsbedingungen verwendet. Unter mechanochemischen Bedingungen [Schema 68, (1)] konnte hier durch den Vergleich der nicht umgesetzten Substrate

ein KIE-Wert von 1.2 erhalten werden. Interessanterweise führte eine analoge Reaktion in DCE mit den von Chang berichteten Standardbedingungen^[178], zu einem signifikant höheren KIE-Wert von 3.4 [Schema 68, (2)].



Schema 68: Bestimmung des KIE durch intermolekulare Konkurrenzreaktionen.

In der Reaktion in DCE scheint also die C–H-Bindungsspaltung, im Gegensatz zur mechanochemischen Kupplung, umsatzlimitierend zu sein. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte jedoch beachtet werden, dass lediglich beide Standardbedingungen miteinander verglichen wurden und diese signifikant voneinander abweichen (siehe Schema 68). So wird die Veränderung des KIE-Wertes in der mechanochemischen Reaktion womöglich nicht durch die verwendeten lösungsmittelfreien Bedingungen, sondern durch die eingesetzte externe Base AgOAc hervorgerufen (Schema 69).^[7b, 24b, 80, 179, 181]

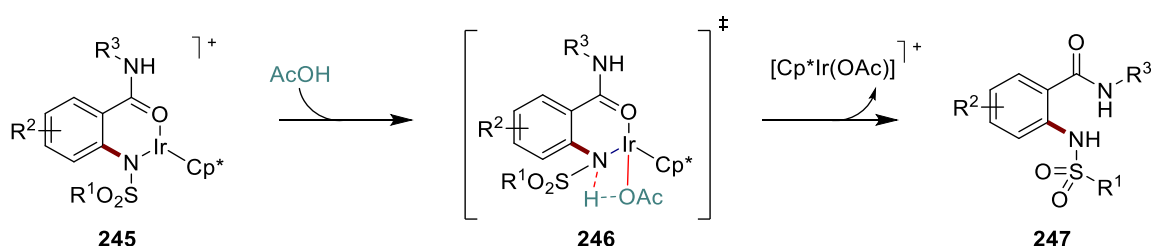


Schema 69: Mögliche Funktion der verwendeten Base AgOAc.

Das Acetatanion des Silbersalzes kann sich dabei mit einem der SbF_6^- -Liganden am kationischen Iridium-Komplex austauschen, was zur Bildung von **242** führt. Nachfolgend kann durch das, am Iridiumzentrum koordinierende Acetat eine Bildung des Iridacyclus **244**

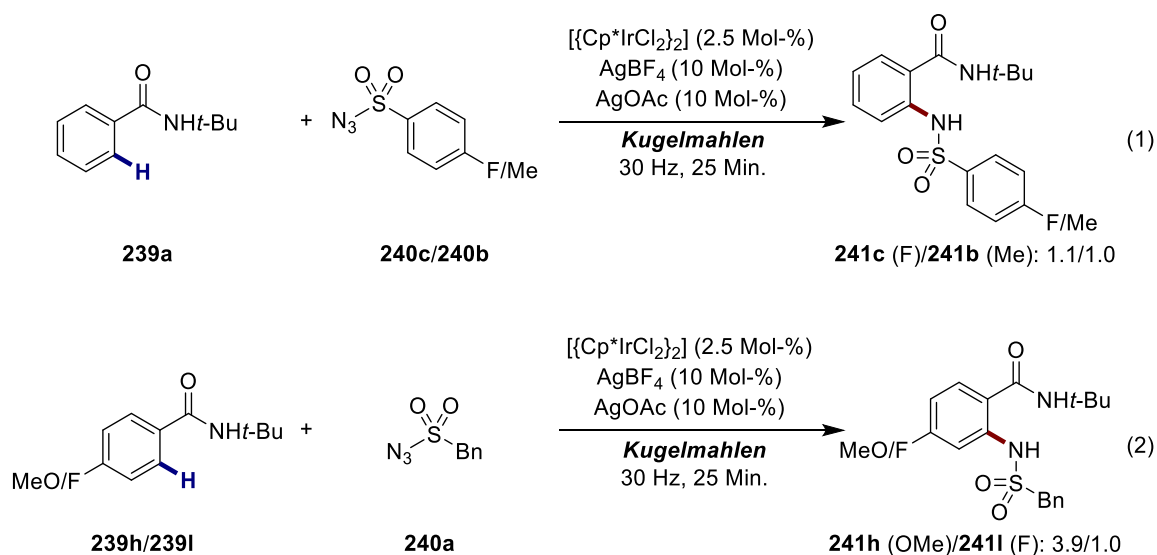
(via **243**) durch Abspaltung von Essigsäure (AcOH) begünstigt werden. Durch diesen Baseneffekt wurde womöglich die mechanochemische C–H-Bindungsspaltung deutlich beschleunigt. Dies wird ebenfalls durch Berichte in der Literatur bekräftigt, in welcher häufig auf beschleunigende Einflüsse externer Basen, wie Acetate oder Carbonate, auf die Cyclometallierung verwiesen wird.^[7b, 24b, 80, 179, 181]

Wie bereits oben beschrieben, kann die Addition von AgOAc unter den vorliegenden Bedingungen zur Bildung von Essigsäure *in situ* führen, diese hat wahrscheinlich einen signifikanten Einfluss auf die nachfolgende Protodemetallierung der mechanochemischen C–H-Amidierung (Schema 70). Dies spiegelt sich ebenfalls in den angegebenen Daten in Tabelle 2 wieder. So führte eine mechanochemische Reaktion ohne externe Base lediglich zur einer Ausbeute von 24% (Tabelle 2, Nr. 8). Die hohe Basenabhängigkeit der Reaktion legt nahe, dass die Protodemetallierung unter den verwendeten mechanochemischen Bedingungen den umsatzlimitierenden Schritt ausmacht.^[76a] In Schema 70 ist jedoch zu beachten, dass neben der Protodemetallierung durch die Essigsäure ebenfalls eine Produktextrusion durch ein weiteres Benzamid-Substrat oder anderen *in situ* gebildeten Protonenquellen erfolgen kann.^[76a]



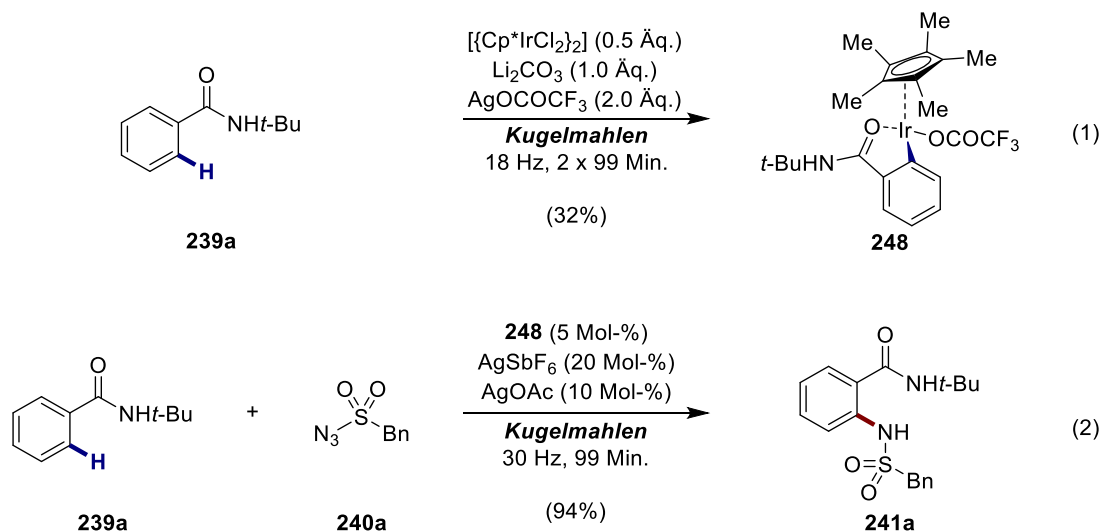
Schema 70: Möglicher Einfluss der wahrscheinlich *in situ* gebildeten Essigsäure auf die Protodemetallierung.

Als nächstes wurden intermolekulare Konkurrenzreaktionen mit unterschiedlich substituierten Sulfonylaziden **240c/240b** bzw. Benzamiden **239h/239i** zur genaueren Analyse des verwendeten katalytischen Systems durchgeführt (Schema 71). Dabei führte die Konkurrenzreaktion zwischen den Sulfonylaziden **240c** (F)/**240b** (Me) mit **239a** zu einer leicht höheren Umsetzung des elektronenärmeren Sulfonylazids **240c** [Schema 71, (1), **241c** (F)/**241b** (Me): 1.1:1.0]. In einer weiteren Konkurrenzreaktion zwischen den Benzamiden **239h** (OMe) und **239i** (F) mit **240a** wies das elektronenreichere Benzamid (**239h**, OMe) eine deutlich höhere Reaktivität gegenüber dem elektronenärmeren Benzamid (**239i**, F) auf [Schema 71, (2), **241h** (OMe)/**241i** (F): 3.9:1.0]. Diese beiden Beobachtungen legen nahe, dass die kationische Iridium-Spezies als Elektrophil im mechanochemischen Aktivierungsprozess agiert.^[182]



Schema 71: Intermolekulare Konkurrenzreaktionen mit unterschiedlich substituierten Sulfonylaziden **240** bzw. Benzamiden **239**.

Zuletzt wurde die Zuständigkeit einer cyclometallierten Iridium-Spezies unter mechanochemischen Bedingungen untersucht (Schema 72). Dazu wurde zunächst der Iridacyclus **248** ausgehend von einem zuvor veröffentlichten Protokoll^[183] unter lösungsmittelfreien Bedingungen in einer Schwingmühle synthetisiert [Schema 72, (1), 32%]. Anschließend wurde dieser Iridacyclus als Katalysator (5.0 Mol-%) zusammen mit 20 Mol-% des Silbersalzes AgSbF_6 und 10 Mol-% des Additivs AgOAc in der mechanochemischen Reaktion zwischen **239a** und **240a** eingesetzt [Schema 72, (2)].

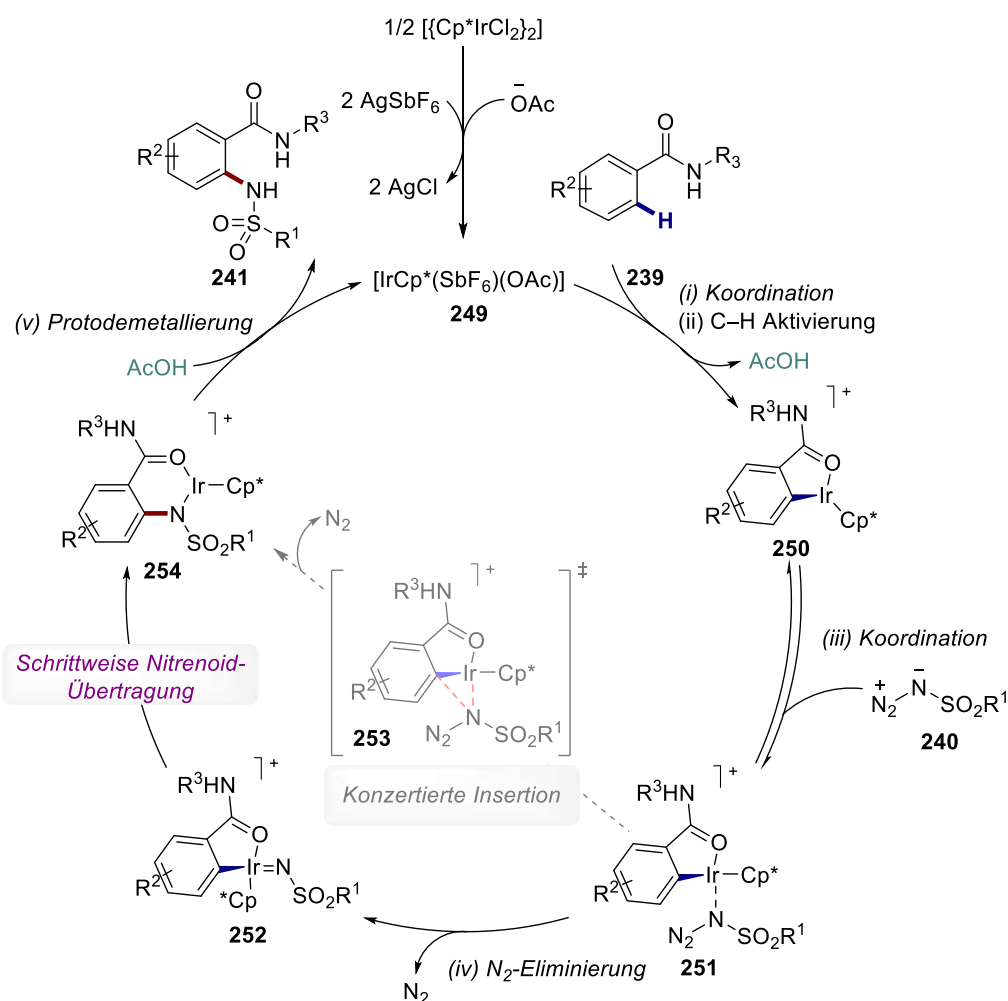


Schema 72: Mechanochemische Synthese des Iridacyclus **248** und Untersuchungen bezüglich seiner katalytischen Reaktivität.

Da das entsprechende amidierte Produkt **241a** dabei in einer exzellenten Ausbeute (94%) isoliert werden konnte, fungiert Iridacyclus **248** (in seiner kationischen Form) mit großer Wahrscheinlichkeit als Intermediat in der mechanochemischen C–H-Amidierung.

3.4 Vorgeschlagener Mechanismus

Auf Basis der zuvor durchgeführten mechanistischen Untersuchungen sowie vorhergehender Berichte^[7b, 76a, 79-80] ist in Schema 73 ein vorgeschlagener Mechanismus für die mechanochemische C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden als Stickstoffquelle dargestellt.



Schema 73: Vorgeschlagener Mechanismus für die mechanochemische C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden

Zunächst wird der neutrale dimere Iridium-Katalysator $[\{\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{Cl})_2\}_2]$ durch Liganden-Austausch mit den Silbersalzen AgSbF_6 und AgOAc in seine kationische monomere und katalytisch aktive Spezies **249** überführt. Durch Basen-unterstützte Cyclometallierung (siehe Schema 69) und unter Abspaltung von Essigsäure entsteht dann der elektrophile Iridacyclus **250**, an welchen anschließend ein Sulfonylazid **240** koordiniert unter Bildung von **251**.

Daraufhin erfolgt die oxidative Bildung einer Iridium-Nitrenoid-Spezies **252** unter Abspaltung von N₂, durch welche die Oxidationszahl des Iridiums von +III auf +V erhöht wird. Nachfolgend finden eine intramolekulare Insertion der Nitrenoid-Einheit in die Iridium–C_{Aryl}-Bindung unter Ausbildung des erweiterten Iridacyclus **254** statt. Dabei wird die Oxidationszahl des Iridiums wieder von +V zu +III reduziert. Das Vorliegen einer Nitrenoid-Spezies gilt als plausibel und wurde von Chang und Musaev ausgiebig mechanistisch untersucht. Durch NBO-Analysen sowie Strukturuntersuchungen gelang es beiden, den Doppelbindungscharakter zwischen dem Metallzentrum und dem Stickstoffatom zu bestätigen.^[76a] Durch diese Untersuchungen ist das Vorliegen eines konzertierten Insertionsablaufes (*via* **253**) sehr unwahrscheinlich. Im finalen Schritt des Katalysezyklus erfolgt eine Protodemetallierung durch die *in situ* gebildete Essigsäure zur Bildung des amidierten Produkts **241**.

3.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel konnte eine direkte Methode zur lösungsmittelfreien Synthese von Arylaminen beschrieben werden. Diese mechanochemische C–H-Amidierung funktionalisiert Benzamide effizient in *ortho*-Position mit Sulfonylaziden als Stickstoffquelle und unter Iridium-Katalyse. Im Vergleich zur herkömmlichen C–H-Amidierungen in DCE konnte die hier vorgestellte mechanochemische Reaktion komplett auf den Gebrauch toxischer Lösungsmittel sowie auf zusätzliches Erhitzen verzichten. Zusätzlich hervorzuheben sind die viel kürzeren Reaktionszeiten (99 Min.) i.V. zur analogen Reaktion in DCE (12 Std.).

Die Ausbeuten waren in den meisten Fällen sehr gut und die Reaktion tolerierte eine breite Anzahl an verschiedenen Funktionalitäten sowie strukturellen Substitutionsmustern. Die Reaktion hat eine leichte Bevorzugung für elektronenreiche Benzamide und die Verwendung von *meta*-substituierten Benzamiden führte, wahrscheinlich durch sterische Effekte, zu leicht verminderten Ausbeuten. Darüber hinaus konnte die Reaktion auf Benzamide mit unterschiedlichen Substitutionsmustern am Amidstickstoffatom erweitert werden. Im Kontrast zu den Benzamiden reagierten elektronenärmere Sulfonylazide leicht bevorzugt in der Kupplung und auch *n*-Butyl- und 2-Naphtyl-substituiertes Sulfonylazid konnten ebenfalls zu den entsprechenden Produkten umgesetzt werden.

Anschließend wurden mechanistische Untersuchungen hinsichtlich der mechanochemischen C–H-Amidierung durchgeführt. Aus diesen ging hervor, dass unter den vorliegenden lösungsmittelfreien Bedingungen der Iridacyclus **248** (in seiner kationischen Form) mit großer Wahrscheinlichkeit ein reaktives Intermediat ist, welches als Elektrophil im

Aktivierungsprozess fungiert. Zusätzlich konnte durch intermolekulare Konkurrenzreaktionen eine signifikant schnellere C–H-Bindungsspaltung unter mechanochemischen Bedingungen i.V. zur analogen Reaktion in DCE festgestellt werden. Dies hängt wahrscheinlich mit der unter mechanochemischen Bedingungen verwendeten Base AgOAc zusammen wodurch die Bildung des entsprechenden Iridacyclus **244** (siehe Schema 69) womöglich beschleunigt wurde. Da die Ausbeute der Reaktion in einem hohen Maße von der verwendeten Base AgOAc abhängig war und durch die Verwendung dieser Base voraussichtlich Essigsäure *in situ* gebildet wurde, lässt sich vermuten, dass der umsatzlimitierende Schritt unter den hier verwendeten mechanochemischen Bedingungen die Protodemetallierung ist.

4. Mechanochemische C–H-Amidierung mit Dioxazolenen

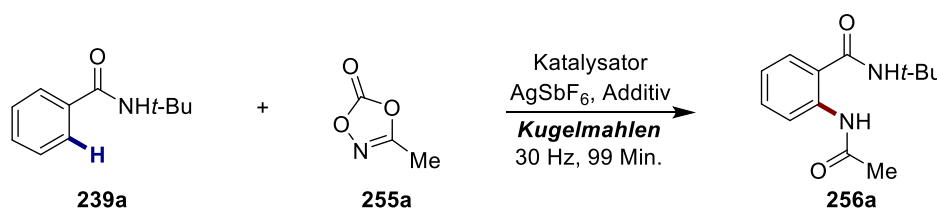
Nach Etablierung der ersten mechanochemischen C–H-Amidierung unter lösungsmittelfreien Bedingungen wurde nun der Umfang dieses Reaktionstyps erweitert. Dies erschien besonders vielversprechend, da die direkte aromatische Amidierung unter mechanochemischen Bedingungen bis zu diesem Zeitpunkt extrem limitiert war und das Arylamingerüst von hoher Relevanz in verschiedensten Bereichen ist (siehe Kapitel 3). Als geeignete Amidierungsquelle wurde hier Dioxazon identifiziert, da diese Stickstoffquelle in Lösung eine höhere Reaktionseffizienz i.V. zu organischen Aziden aufwies (siehe Kapitel 1.1.4). Weitere Vorteile dieses Amidierungsreagenzes liegen in der vereinfachten Synthese und in der höheren Stabilität dieser Stickstoffquelle. Darüber hinaus kann durch diese Stickstoffquelle eine sichere Funktionalisierung durch kurze aliphatische Amidketten mit niedrigen Molekulargewichten erfolgen. Dies könnte durch den explosiven Charakter der entsprechenden organischen Azide sicherheitstechnische Probleme verursachen.

4.1 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Als Ausgangspunkt für die mechanochemische C–H-Amidierung mit Dioxazolenen wurden ähnliche Reaktionsbedingungen zu den von uns zuvor berichteten Konditionen für die mechanochemische *ortho*-Amidierung von Benzamiden mit Sulfonylaziden genutzt.^[184] Als Modells substrat wurde hier erneut *N*-*tert*-Butylbenzamid (**239a**) in einem Überschuss von 1.7 Äq. verwendet. Dieses Substrat wurde zusammen mit 1.0 Äq. des Dioxazolons **255a**, 2.5 Mol-% des Katalysators [Cp^*IrCl_2]₂, 10 Mol-% des Silbersalzes AgSbF₆ und 10 Mol-% der Base AgOAc in einer Schwingmühle (Mahlbehälter: 25 mL, ZrO₂) für 99 Min. mit einer Mahlkugel (ZrO₂, Durchmesser: 1.5 cm) bei 30 Hz gemahlen. Leider konnte unter diesen Bedingungen kein gewünschtes Produkt gebildet werden (Tabelle 3, Nr. 1). Der Austausch von [Cp^*IrCl_2]₂ gegen [$\text{Ru}(p\text{-cymen})\text{Cl}_2$]₂ führte ebenfalls zu keiner Produktbildung (Tabelle 3, Nr. 2). Die geringe Reaktivität von Iridium und Ruthenium wurde ebenfalls von Kim und Chang in einer analogen Reaktion in DCE beobachtet.^[86] Das erste positive Ergebnis wurde durch einen Wechsel zu einem Rhodium-basierten Katalysator erhalten. Dabei führte die Verwendung von 2.5 Mol-% [Cp^*RhCl_2]₂ zu einer guten Ausbeute von 76% nach NMR (Tabelle 3, Nr. 3). Als nächstes wurde der Einfluss der Acetatquelle untersucht (Tabelle 3, Nr. 4–7). Es konnte festgestellt werden, dass die Nutzung einer Acetatquelle einen positiven Effekt auf die mechanochemische Kupplung hatte, da eine Reaktion ohne AgOAc zu einer verminderten Ausbeute von **256a** führte (Tabelle 3, Nr. 4, 66%). Allerdings war dieser

Baseneffekt schwächer ausgeprägt als in der zuvor beschriebenen mechanochemischen C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden.^[184] Die Substitution von AgOAc mit NaOAc oder CsOAc hatte einen negativen Effekt auf die Kupplung und die Ausbeuten von **256a** verminderten sich auf 53 bzw. 30% (Tabelle 3, Nr. 5 und 6). Im Kontrast dazu führte die Verwendung von Cu(OAc)₂ zu einer guten Ausbeute von 69% (Tabelle 3, Nr. 7). Als letztes wurde der Einfluss der Katalysatormenge auf die mechanochemische Reaktion untersucht (Tabelle 3, Nr. 8 und 9), und es konnte festgestellt werden, dass eine Erhöhung der Menge eine signifikante Auswirkung auf die Ausbeute der Reaktion hatte. Das beste Ergebnis konnte mit 5 Mol-% [{Cp*RhCl₂}]₂, 20 Mol-% AgSbF₆ und 20 Mol-% AgOAc erhalten werden. Hierbei wurde eine nahezu quantitative Ausbeute von **256a** erreicht (Tabelle 3, Nr. 9, 97%). Im Kontrast dazu führte die Verwendung von **239a** als limitierendes Reagenz zu einer Verminderung der Ausbeute (Tabelle 3, Nr. 10, 64%).

Tabelle 3: Reaktionsoptimierung der mechanochemischen C–H-Amidierung mit Dioxazolonen.^[a]

				
Nr.	Katalysator (Mol-%)	AgSbF ₆ (Mol-%)	Additiv (Mol-%)	Ausbeute (%) ^[b]
1	[{Cp*IrCl ₂ }] ₂ (2.5)	10	AgOAc (10)	-
2	[{Ru(<i>p</i> -cymen)Cl ₂ }] ₂ (2.5)	10	AgOAc (10)	-
3	[{Cp*RhCl ₂ }] ₂ (2.5)	10	AgOAc (10)	76
4	[{Cp*RhCl ₂ }] ₂ (2.5)	10	-	66
5	[{Cp*RhCl ₂ }] ₂ (2.5)	10	NaOAc (10)	53
6	[{Cp*RhCl ₂ }] ₂ (2.5)	10	CsOAc (10)	30
7	[{Cp*RhCl ₂ }] ₂ (2.5)	10	Cu(OAc) ₂ (10)	69
8	[{Cp*RhCl ₂ }] ₂ (4.0)	16	AgOAc (16)	91
9	[{Cp*RhCl₂}]₂ (5.0)	20	AgOAc (20)	97
10 ^[c]	[{Cp*RhCl ₂ }] ₂ (5.0)	20	AgOAc (20)	64

^[a]Reaktionsbedingungen: **239a** (1.7 Äq.), **255a** (0.5–0.8 mmol), AgSbF₆ (10 Mol-%), Additiv (10 Mol-%), 30 Hz, RETSCH „cryo mill“, Mahlbehälter (25 mL) und die Mahlkugel (eine Mahlkugel, Durchmesser: 15 mm) aus ZrO₂; ^[b]Ausbeuten wurden mit ¹H-NMR-Spektroskopie und 1,3,5-Trimethoxybenzol als internem Standard bestimmt; ^[c]**239a** (1.0 Äq.), **255a** (1.7 Äq.).

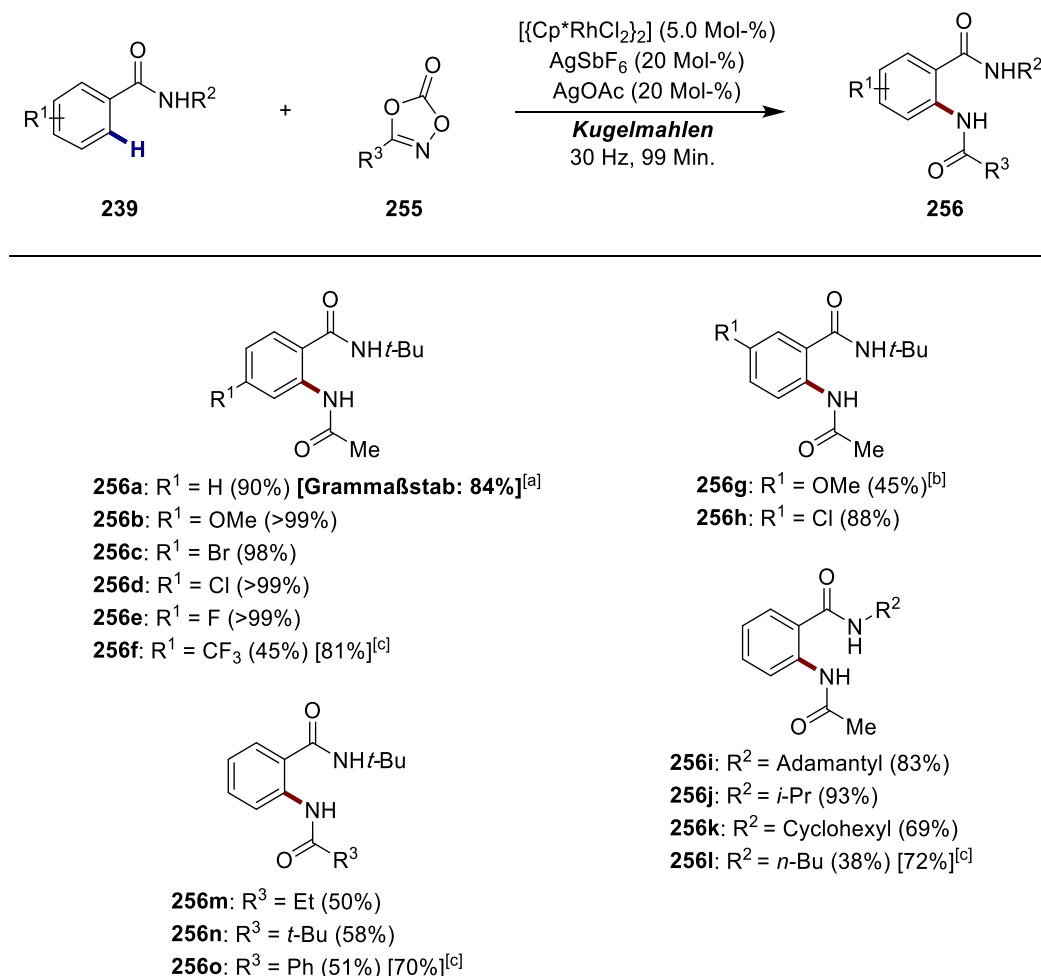
Die in Nr. 9 verdeutlichten Bedingungen entsprechen den optimalen Reaktionsbedingungen, diese wurden für die nachfolgenden Untersuchungen hinsichtlich der Substratbreite genutzt.

4.2 Untersuchungen hinsichtlich der Substratvariabilität

Nach Bestimmung der optimalen Reaktionsbedingungen wurde nun der Substratbereich der mechanochemischen Kupplung untersucht (Schema 74 und 75). Dabei führte die Nutzung von unsubstituiertem *N*-*tert*-Butylbenzamid (**239a**) in der Kupplung mit 3-Methyl-1,4,2-dioxazol-5-on (**255a**) zu einer Ausbeute von 90% (Schema 74, **256a**). Diese Reaktion konnte ebenfalls in einem Grammaßstab, mit lediglich 2.5 Mol-% des Rhodium-Katalysators und nahezu gleichbleibender Aktivität, durchgeführt werden (Schema 74, **256a**, 84%). Als nächstes wurde der Einfluss verschiedener Substituenten am Benzamidkern auf die Reaktion analysiert. Dazu wurden Benzamide mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen synthetisiert und in der lösungsmittelfreien Kupplung mit **255a** eingesetzt. Es konnte beobachtet werden, dass sowohl eine elektronenschiebende Gruppe (*p*-OMe) als auch elektronenziehende Gruppen (*p*-Br, *p*-Cl, *p*-F) in *para*-Position des Benzamidrings in der Kupplung mit **255a** gut anwendbar sind. In allen Fällen konnte eine quantitative Ausbeute der entsprechenden amidierten Produkte erhalten werden (Schema 74, **256b–256e**, 98–>99%). Im Kontrast dazu führte die Nutzung einer *p*-CF₃-Einheit am Benzamidkern zu einer signifikant verminderten Ausbeute, was wahrscheinlich durch den elektronenziehenden Charakter dieser Gruppe ausgelöst wurde (Schema 74, **256f**, 45%). Diese moderate Ausbeute konnte jedoch durch eine Verdopplung der Menge an [{Cp*RhCl₂}₂], AgSbF₆ und AgOAc auf 81% erhöht werden (Schema 74, **256f**). Die Verwendung eines *meta*-methoxylierten Benzamids führte zu einer Ausbeute von 45% und einem Regioisomerengemisch von 1.1:1.0 (Schema 74, Hauptisomer **256g** ist abgebildet). Im Gegensatz dazu führte die analoge Reaktion mit einem *meta*-Chlor substituierten Benzamid zu einem einzigen Regioisomer in einer Ausbeute von 88% (Schema 74, **256h**).

Als nächstes wurde der Einfluss des Substitutionsmusters am Amidstickstoffatom des Benzamids **239** untersucht. Dabei führte der Austausch der *t*-Butylgruppe mit einer Adamantyl-, *i*-Pr- oder Cyclohexyl-Einheit zu keinen Problemen und die jeweiligen amidierten Produkte konnten in hohen Ausbeuten isoliert werden (Schema 74, **256i–256k**, 69–93%). Lediglich der Wechsel zu einem *n*-Butyl-Rest verminderte die Leistungsfähigkeit der mechanochemischen Methode und **256l** wurde in 38% erhalten. Diese Ausbeute konnte jedoch erneut durch Verdopplung der Menge an [{Cp*RhCl₂}₂], AgSbF₆ und AgOAc auf 72% erhöht werden (Schema 74, **256l**).

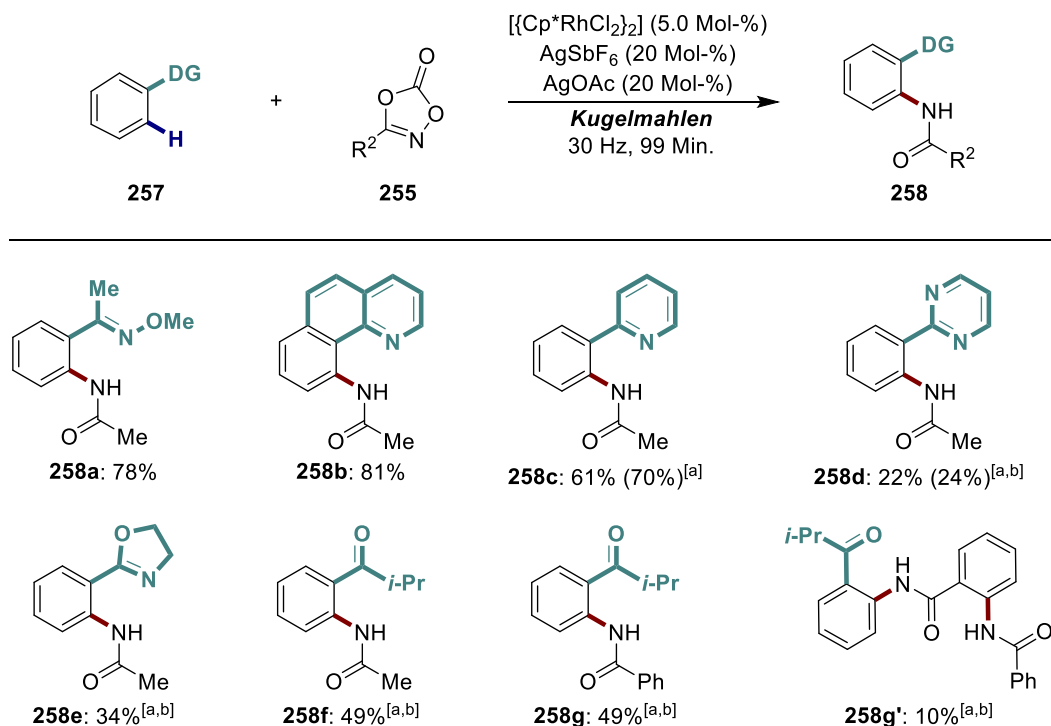
Anschließend wurden verschiedene substituierte Dioxazolone synthetisiert und in der C–H-Amidierung mit **239a** untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Struktur des Dioxazolons einen erheblichen Einfluss auf die Reaktion hat. So führte die Verwendung eines Ethyl-, *t*-Bu- oder Phenylrests am Dioxazon **255** zu lediglich moderaten Ausbeuten (Schema 74, **256m–256o**, 51–58%). Leider konnte nur im Falle des 3-Phenyl-1,4,2-dioxazol-5-on (**255o**) eine Erhöhung der Ausbeute durch die Verwendung größerer Mengen des Rhodium-Katalysators erreicht werden (Schema 74, **256o**, 70%).



Schema 74: Substratbreite der mechanochemischen C–H-Amidierung von Benzamiden; ^[a]Verwendung von $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (2.5 Mol-%), AgBF_4 (20 Mol-%), AgOAc (10 Mol-%); ^[b]Wurde als 1.1:1.0 Regioisomerengemisch erhalten; ^[c]Verwendung von $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (10 Mol-%), AgSbF_6 (40 Mol-%), AgOAc (40 Mol-%).

Nach Etablierung der mechanochemischen C–H-Amidierung von Benzamiden **239** wurde zuletzt die Anwendbarkeit verschiedener dirigierender Gruppen **257** im vorliegenden Prozess untersucht (Schema 75). Die Reaktion war nicht nur auf Benzamide **239** limitiert, sondern es konnte ein großes Spektrum an dirigierenden Substraten unter den vorliegenden lösungsmittelfreien Bedingungen verwendet werden. So führte zum Beispiel die Kupplung von

Ketoximin **257a** oder Benzo[*h*]chinolin (**257b**) mit **255a** zu sehr guten Ausbeuten (Schema 75, **258a**: 78%, **258b**: 81%). Mit 2-Phenylpyridin als Startmaterial wurde unter den Standardbedingungen eine leicht verminderte Ausbeute von 61% erhalten. Die Ausbeute konnte jedoch durch die Nutzung einer höheren Katalysatormenge auf eine synthetisch sinnvolle Ausbeute von 70% gesteigert werden (Schema 75, **258c**). Im Kontrast dazu erwies sich die Nutzung einer Pyrimidin- **257d** oder Oxazolin-basierten dirigierenden Gruppe **257e** in der Reaktion mit **255a** als weniger geeignet. Die jeweiligen amidierten Produkte **258d** und **258e** konnten trotz längerer Reaktionszeit und höherer Katalysatormengen lediglich in moderaten Ausbeuten erhalten werden (Schema 75, **258d**: 24%, **258e**: 34%). Interessanterweise konnte die vorliegende mechanochemische C–H-Amidierung auch auf ein schwach koordinierendes Keton erweitert werden. So führte die Verwendung von Isobutyrophenon (**257f**), einem Substrat, dass sich unter den von Kim und Chang berichteten Bedingungen in DCE als unreaktiv erwies^[86], in der mechanochemischen Kupplung mit **255a** zu einer Ausbeute von 49% (Schema 75, **258f**). In einer analogen Reaktion mit dem Amidierungsreagenz 3-Phenyl-1,4,2-dioxazol-5-on (**255o**) konnte ebenfalls eine Ausbeute von 49% des entsprechenden *ortho*-amidierten Produkts **258g** erhalten werden. Allerdings wurde hier zusätzlich zum gewünschten Produkt **258g** 10% eines diaminierten Nebenprodukts **258g'** isoliert (Schema 75).

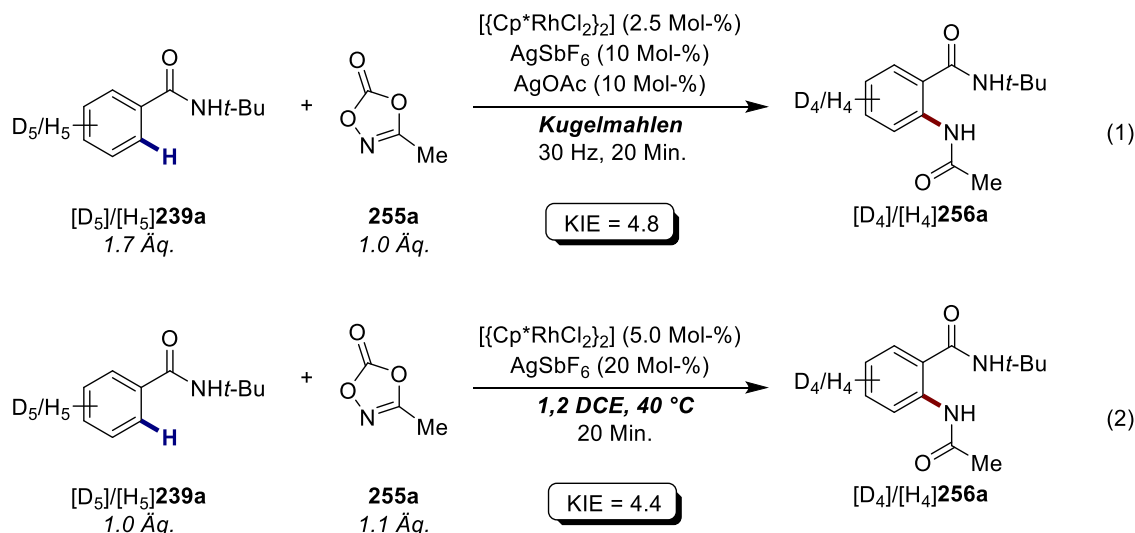


Schema 75: Substratbreite der mechanochemischen C–H-Amidierung mit verschiedenen dirigierenden Gruppen;

^[a]Verwendung von $[Cp^*RhCl_2]_2$ (10 Mol-%), AgSbF₆ (40 Mol-%), AgOAc (40 Mol-%); ^[b]2 x 99 Min. Reaktionszeit.

4.3 Mechanistische Untersuchungen

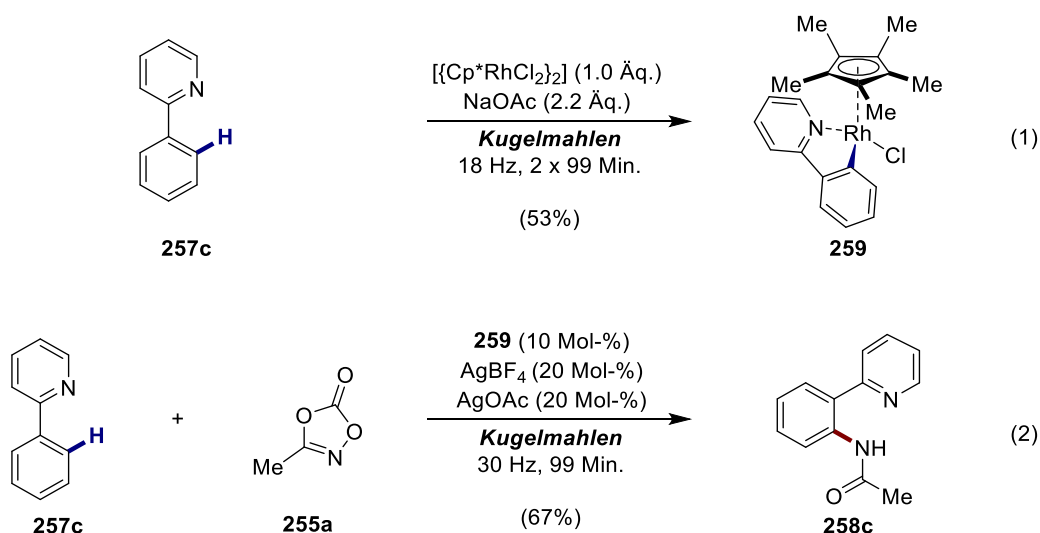
Um einen besseren Einblick in die mechanochemische C–H-Amidierung mit Dioxazolonen zu gewinnen, wurden mechanistische Untersuchungen durchgeführt. Als erstes sollte der umsatzlimitierende Schritt der Kupplung bestimmt werden (Schema 76).^[180]



Schema 76: Bestimmung des KIE-Wertes für die mechanochemische C–H-Amidierung mit Dioxazolonen.

Dazu wurden intermolekulare Konkurrenzreaktionen zwischen $[\text{D}_5]\mathbf{239a}$ und $[\text{H}_5]\mathbf{239a}$ mit $\mathbf{255a}$ sowohl in Lösung^[86], als auch unter mechanochemischen Bedingungen mit den jeweiligen Standardbedingungen durchgeführt. Da in beiden Reaktionen ein hoher KIE-Wert erhalten wurde (4.8 bzw. 4.4), macht die C–H-Bindungsspaltung in beiden Fällen mit großer Wahrscheinlichkeit den umsatzlimitierenden Schritt aus.

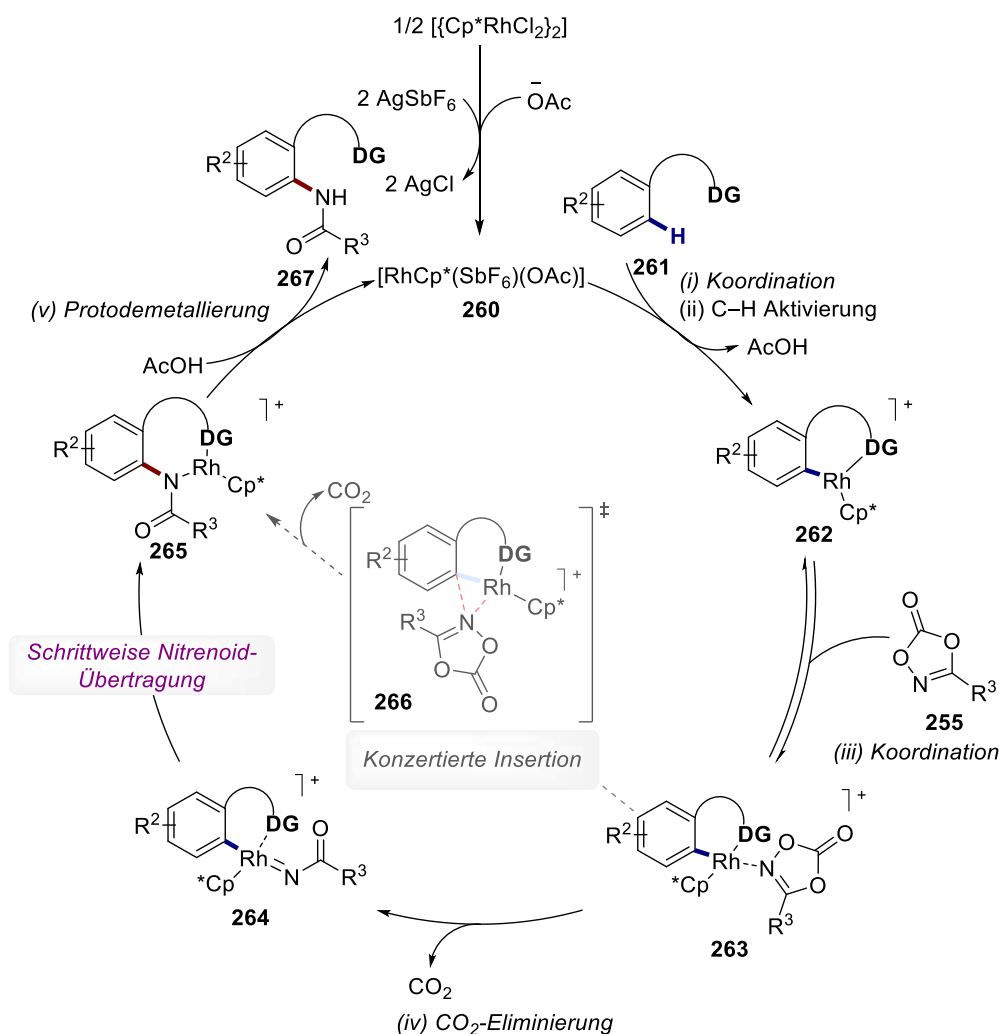
Als letztes wurde die mögliche Reaktivität einer cyclischen Rhodium-Spezies unter mechanochemischen Bedingungen untersucht. Dazu wurde Rhodacyclus $\mathbf{259}$ ausgehend von einem zuvor publizierten Protokoll^[102] in der Kugelmühle dargestellt [Schema 77, (1), 53%]. Anschließend wurde Rhodacyclus $\mathbf{259}$ als Katalysator (10 Mol-%) zusammen mit 20 Mol-% AgBF_4 und 20 Mol-% AgOAc in der lösungsmittelfreien Kupplung von 2-Phenylpyridin ($\mathbf{257c}$) mit Dioxazon $\mathbf{255a}$ eingesetzt [Schema 77, (2)]. Da das entsprechende amidierte Produkt $\mathbf{258c}$ dabei in einer Ausbeute von 67% erhalten wurde, agiert der Rhodacyclus $\mathbf{259}$ (in seiner kationischen Form) mit großer Sicherheit als ein reaktives Intermediat in der vorgestellten mechanochemischen C–H-Amidierung.



Schema 77: Mechanochemische Synthese des Rhodacyclus **259** und Untersuchungen bezüglich seiner katalytischen Aktivität.

4.4 Vorgeschlagener Mechanismus

Auf Basis der zuvor durchgeführten mechanistischen Untersuchungen und zuvor veröffentlichten Arbeiten^[86, 90, 91b, 92c, 185] ist in Schema 78 ein vorgeschlagener Mechanismus für die mechanochemische C–H-Amidierung von Arenen **261** mit Dioxazolen **255** als Stickstoffquelle abgebildet. In einem ersten Schritt wird der dimere Rhodium-Komplex $[\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2]$ durch Ligandenaustausch mit AgSbF_6 und AgOAc in seine monomere und katalytischaktive Form **260** überführt. Anschließend wird diese Rhodium-Spezies durch die dirigierende Gruppe des Substrats **261** in die Nähe einer *ortho*-C–H-Bindung gebracht, wodurch eine Basen-unterstützte C–H-Aktivierung unter Ausbildung des Rhodacyclus **262** begünstigt wird. Daraufhin koordiniert ein Dioxazon-Molekül **255** zum erhaltenen elektrophilen Rhodacyclus **262** wodurch ein Addukt **263** gebildet wird. Ausgehend von diesem Addukt wird angenommen, dass wie bei der Amidierung mit den Sulfonylaziden eine schrittweise Nitrenoid-Übertragung unter Freisetzung von CO_2 und Bildung einer Rhodacyclischen-Nitren-Spezies **264** erfolgt. Dabei wird zusätzlich angenommen, dass die Rhodium-Spezies von Rh(III) zu Rh(V) oxidiert wird. Durch anschließende migratorische Insertion und Reduktion des Rhodium-Zentrums von Rh(V) zu Rh(III) bildet sich dann der erweiterte Rhodacyclus **265**. Alternativ könnte dieser Rhodacyclus **265** auch durch eine konzertierte Insertion gebildet werden. Dieser Reaktionsverlauf ist jedoch durch vorherige mechanistische Untersuchungen mit Aziden als Stickstoffquelle unwahrscheinlich.^[76a] Im letzten Schritt erfolgt durch die *in situ* gebildete Essigsäure eine Protodemetallierung zum gewünschten Produkt **267** und Rückgewinnung der aktiven Katalysatorspezies **260**.



Schema 78: Vorgeschlagener Mechanismus für die mechanochemische C–H-Amidierung mit Dioxazolenen.

4.5 Zusammenfassung

In diesem Abschnitt wurde eine effiziente Methode für die direkte mechanochemische *ortho*-C–H-Amidierung von Arenen mit Dioxazolenen als Stickstoffquelle vorgestellt. Im Vergleich zum Standardprotokoll in DCE^[86] konnte bei der hier vorgestellten Reaktion komplett auf die Verwendung von organischen Lösungsmitteln und auf zusätzliches Erhitzen verzichtet werden. Zusätzlich dazu konnten die entsprechenden Produkte in signifikant kürzeren Reaktionszeiten (in den meisten Fällen lediglich 99 Min.) i.V. zur Reaktion in DCE (12 Std. Reaktionszeit)^[86] erhalten werden.

Die vorgestellte Reaktion erwies sich sowohl als skalierbar (Grammmaßstab), als auch umfangreich Anwendbar in Bezug auf Benzamid-basierte Substrate. Dabei konnten sowohl Benzamide mit einer elektronenschiebenden Gruppe (*p*-OMe) als auch elektronenziehenden Gruppen (*p*-Br, *p*-Cl, *p*-F) in *para*-Position des Benzamidkerns in quantitativen Ausbeuten zu

den jeweiligen Produkten umgesetzt werden. Lediglich bei der Verwendung einer *p*-CF₃-Gruppe am Benzamidgerüst wurde eine erhöhte Katalysatorbeladung zur Darstellung einer synthetisch sinnvollen Ausbeute benötigt. Im Kontrast dazu führte die Verwendung einer Methoxygruppe in *meta*-Position des Benzamids zu einer moderaten Ausbeute und einem 1.1/1.0-Regioisomerengemisch. Interessanterweise führte eine analoge Reaktion mit einem *meta*-chlorierten Benzamid zu einem einzigen Regioisomer in einer hohen Ausbeute.

Darüber hinaus konnte das Substitutionsmuster am Amidstickstoffatom breit variiert werden, wobei ein Adamantyl-, *i*-Pr oder Cyclohexylrest problemlos als Austauschgruppe zur Standard-*t*-Bu-Funktion genutzt werden konnte. Bei der Verwendung einer *n*-Bu-Kette musste für eine ertragreiche Ausbeute die Katalysatorbeladung auf 10 Mol-% erhöht werden.

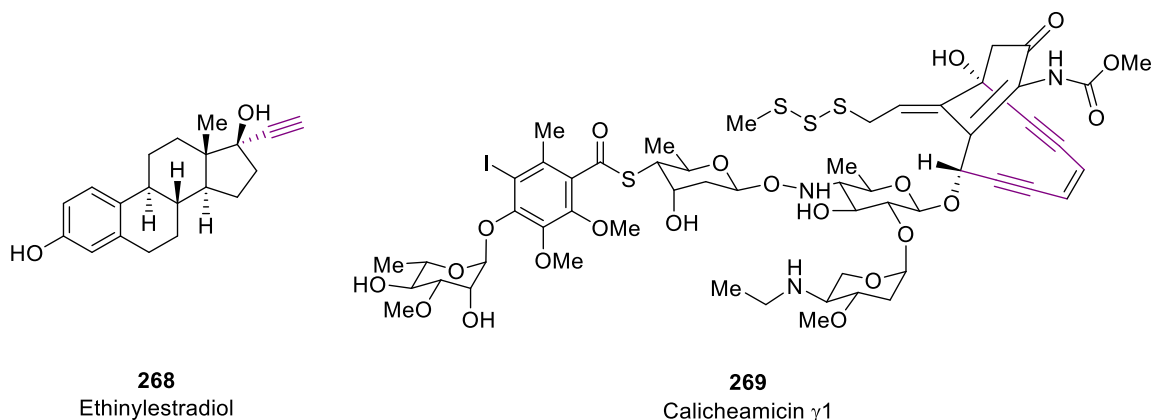
Die wohl größte Limitierung der vorgestellten mechanochemischen C–H-Amidierung liegt im Substratbereich der eingesetzten Dioxazolone. Hier führte der Austausch der Methylgruppe durch eine Ethyl-, *t*-Butyl oder Phenylgruppe lediglich zu moderaten Ausbeuten. Ausschließlich beim Phenyl-substituierten Dioxazon führte die Verdopplung der Katalysatormenge zu einer höheren Ausbeute.

Zudem ließ sich die vorgestellte mechanochemische C–H-Amidierung ebenfalls auf eine große Anzahl an dirigierenden Substraten übertragen. Dabei konnte sowohl ein Ketoximin, als auch Benzo[*h*]chinolin und 2-Phenylpyridin unter den mechanochemischen Bedingungen selektiv amidiert werden. Im Gegensatz dazu führte die Verwendung einer Pyrimidinyl- oder Oxazolinylgruppe nur zu geringen Ausbeuten. Außerdem konnte der Umfang der anwendbaren Substrate ebenfalls auf Isobutyrophenon erweitert werden, einem schwach dirigierenden Keton, dass sich unter den zuvor untersuchten Bedingungen von Kim und Chang in DCE^[86] als gänzlich unreaktiv erwies.

Als letztes wurden mechanistische Studien durchgeführt. Durch intermolekulare Konkurrenzreaktionen zwischen [D₅]**239a** und [H₅]**239a** mit **255a** konnte sowohl in DCE, als auch unter mechanochemischen Bedingungen die C–H-Bindungsspaltung mit großer Wahrscheinlichkeit als umsatzlimitierender Schritt ausgemacht werden. Außerdem konnte die Zuständigkeit einer cyclischen Rhodium-Spezies durch eine mechanochemische Synthese dieses Komplexes und anschließender Verwendung als Katalysator (zusammen mit AgSbF₆ und AgOAc) bestätigt werden.

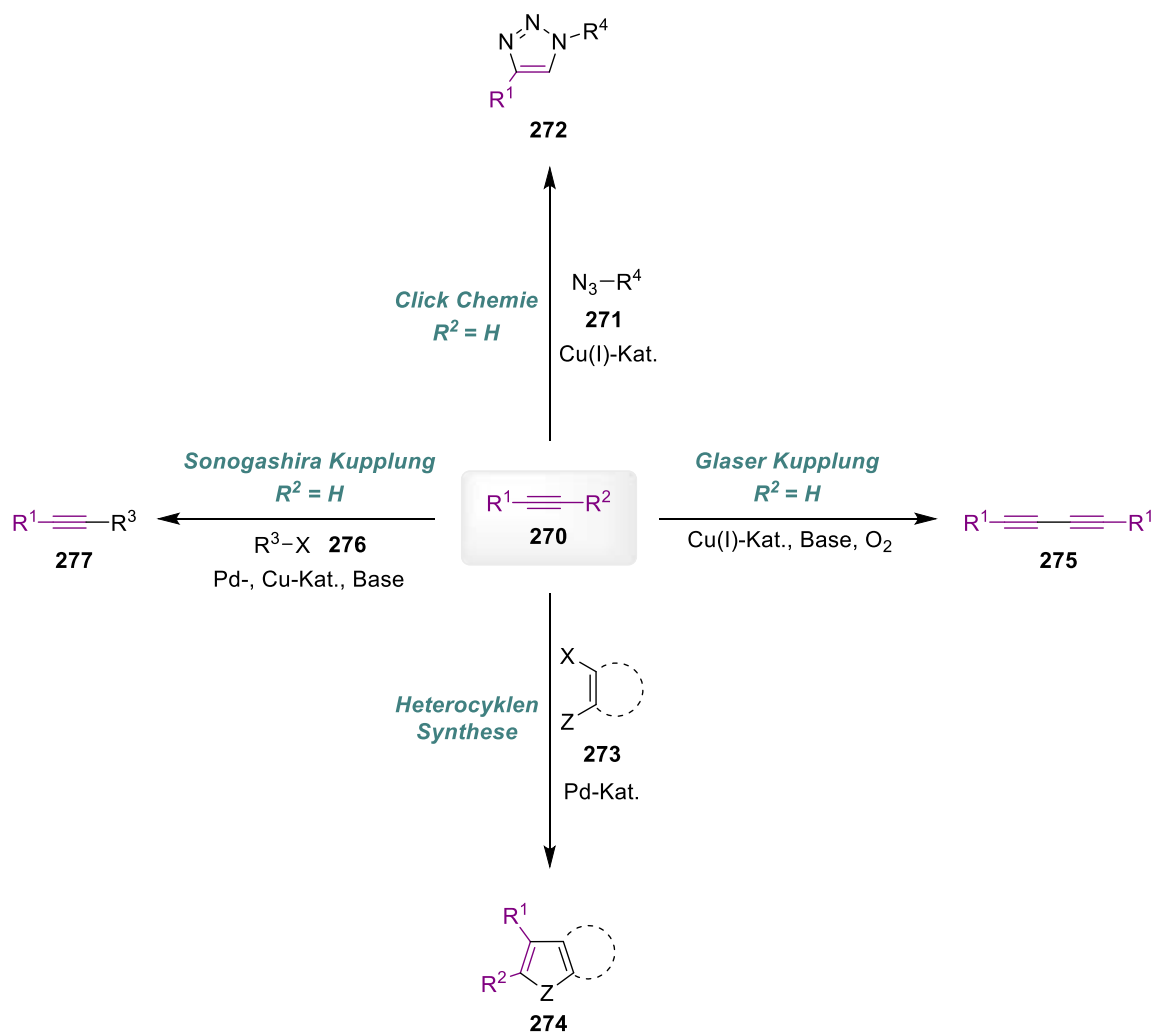
5. Mechanochemische C–H-Alkinylierungen

Nach der Entwicklung einer direkten mechanochemischen Indolsynthese sowie der Etablierung direkter lösungsmittelfreier C–H-Amidierungen sollte nun der Fokus auf eine direkte Übertragungsmethode von Alkinen mittels mechanochemischer C–H-Funktionalisierung gelegt werden. Dies erschien als besonders relevant, da Alkine in einer Vielzahl bioaktiver Wirkstoffe und moderner Materialien gegenwärtig sind. So kommt die Alkin-Funktion beispielsweise in Ethinylestradiol (**268**)^[186], einem von Östrogen abgeleiteten synthetischen Arzneistoff vor, der zusammen mit Progestin zur Empfängnisverhütung eingesetzt wird. Ein weiterer Wirkstoff, in dem Alkin-Funktionen enthalten sind, ist Calicheamicin γ 1 (**269**)^[187], ein Antibiotikum der Endiin-Familie, das in der Krebstherapie Anwendung gefunden hat (Schema 79).^[188]



Schema 79: Wichtige Arzneistoffe mit Alkin-Funktion.

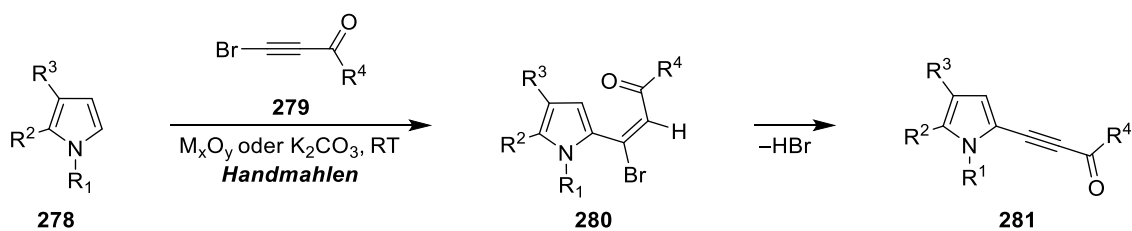
Ein weiterer Punkt, der in der Entwicklung einer neuartigen mechanochemischen C–H-Alkinylierung bekräftigte, war die Tatsache, dass die Alkin-Funktion durch ihre starre Struktur und ihr konjugiertes π -System zu einem der wichtigsten Bausteine der organischen Synthese zählt.^[45c, 188] Neben der Reduktion und Oxidation dieser Einheit sind eine Vielzahl von Modifikationen möglich (Schema 80). So kann das Alkin-Gerüst **270** beispielsweise durch Kupfer-katalysierte „Click Reaktionen“ mit Aziden **271** zu 1,2,3-Triazolen **272**^[142, 143b, 189] oder durch intermolekulare Palladium-katalysierte Cyclisierungen mit **273** zu anderen interessanten Heterocyclen **274** umgewandelt werden.^[190] Außerdem können terminale Alkine durch Palladium-katalysierte Sonogashira-^[191] oder Kupfer-katalysierte Glaser Kupplungen^[192] weiter strukturell verändert werden.



Schema 80: Mögliche Modifikationen des Alkin-Gerüsts.

5.1 Vorhergehende mechanochemische Alkinylierungen

Auch im Bereich der Mechanochemie wurde das Potential der Alkinylierung erkannt, und es konnte bereits unter anderem von mechanochemischen Glaser^[140, 193]- und dehydrierenden Kreuzkupplungen^[147-148] von terminalen Alkinen berichtet werden. Auch Trofimov leistete einen großen Beitrag zu diesem Forschungsfeld und berichtete von mechanochemischen, formal-inversen Sonogashira-Kupplungen zwischen nukleophilen Pyrrolen **278** und elektronenarmen Alkinylketonen oder -estern **279** auf aktiven Oberflächen (Schema 81).^[194] Mechanistisch gesehen fungieren die Alkinylketone oder -ester dabei als Michael-Akzeptoren für die nukleophile *trans*-Addition des Pyrrol-Heterocyclus **278** unter Ausbildung des Intermediates **280**. Anschließende Dehydrobromierung liefert dann das alkinylierte Pyrrol-Produkt **281**.^[45a, 151b] Hinsichtlich der aktiven Oberfläche konnten hier sowohl Metalloxide wie Al_2O_3 , ZnO , BaO , MgO oder CaO als auch K_2CO_3 genutzt werden.^[194]



Schema 81: Mechanochemisch formal-inverse Sonogashira-Kupplung.

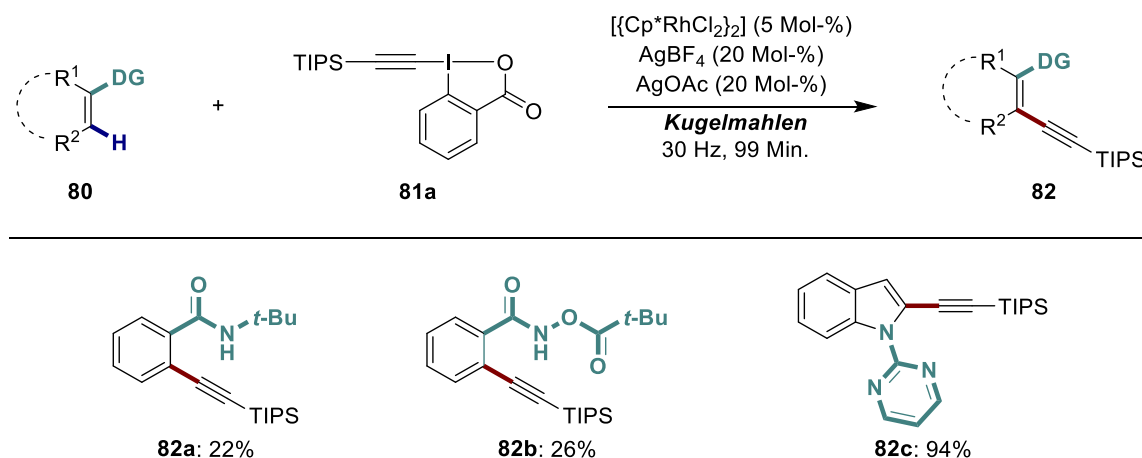
Darüber hinaus gelang es der Arbeitsgruppe um Trofimov die mechanochemische Methode weiter auf Polyine als Kupplungspartner in Reaktionen mit nukleophilen Pyrrolen auszuweiten.^[195]

Zusätzlich dazu gelang es, wie bereits in Kapitel 1.2.2 (s.o.) beschrieben, den Arbeitsgruppen um Mack^[137] und Stolle^[138] Sonogashira-Kupplungen mechanochemisch in Kugelmøhlen durchzuführen.

5.2 Optimierung der Rhodium-katalysierten C–H-Alkinylierung

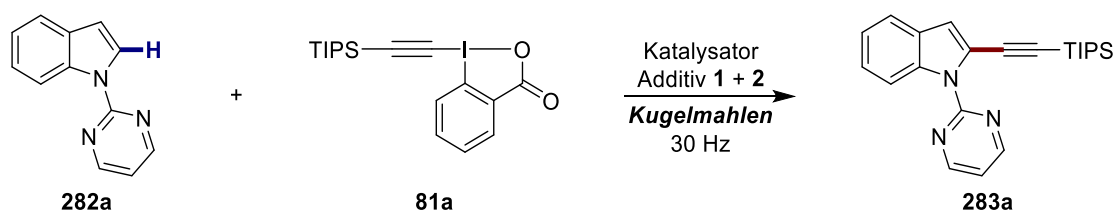
In einem ersten Schritt wurde nach einem geeigneten dirigierenden Substrat **80** für die angestrebte mechanochemische C–H-Alkinylierung gesucht. Als Alkinylierungs-reagenz wurde hierfür das 1-[(Triisopropylsilyl)-ethynyl]-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on (TIPS-EBX, **81a**) genutzt, da dieses bereits (wie in Kapitel 1.1.3 beschrieben) vermehrt in C–H-Alkinylierungen in Lösung Anwendung fand.^[45b, 47, 53, 56] Inspiriert durch unsere vorigen Arbeiten wurde ein katalytisches System bestehend aus: $[Cp^*RhCl_2]_2$ (5 Mol-%), $AgBF_4$ (20 Mol-%) und $AgOAc$ (20 Mol-%) genutzt und in einer Schwingmøhle (Mahlbehälter: 10 mL, gehärteter Stahl) zusammen mit den Substraten **80** und **81a** sowie einer Mahlkugel (gehärteter Stahl, Durchmesser: 1.0 cm) bei 30 Hz für 99 Min. gemahlen (Schema 82). Dabei führte die Verwendung von *N*-*tert*-Butylbenzamid (**80a**) als dirigierendes Substrat in der Reaktion mit TIPS-EBX (**81a**) zu einer Ausbeute von 22%. Interessanterweise berichteten die Gruppen um Loh und Li, unabhängig voneinander, von Rhodium-katalysierten C–H-Alkinylierungen von *N*-(Pivaloyloxy)benzamid (**80b**) mit **81a** bei RT und in DCE^[45c] bzw. in MeOH.^[45b] Diese Bedingungen erschienen uns ideal, da sie nicht nur sehr mild waren, sondern **80b** auch eine erhebliche strukturelle Ähnlichkeit mit dem von uns zuvor eingesetzten *N*-*tert*-Butylbenzamid (**80a**) hatte. Leider konnte die Ausbeute durch die Nutzung von **80b** in der mechanochemischen Alkinylierung jedoch nur leicht erhöht werden (Schema 82, **82b**: 26%). Inspiriert von einer weiteren DCE-vermittelten C–H-Alkinylierung von der Arbeitsgruppe um Li wurde als nächstes Substrat ein Indol mit stark-dirigierender Pyrimidinylgruppe am Stickstoffatom

untersucht.^[45b] Glücklicherweise konnte durch den Wechsel zu dieser stark-koordinierenden Funktion die Ausbeute auf 94% erhöht werden (Schema 82, **82c**).



Schema 82: Reaktionsoptimierung des dirigierenden Substrates in der Reaktion mit TIPS-EBX **81a**.

Nach der Ermittlung eines geeigneten dirigierenden Substrates, 1-(Pyrimidin-2-yl)-1H-indol, wurde anschließend eine Reaktionsoptimierung der mechanochemischen C–H-Alkinylierung durchgeführt (Tabelle 4). Zunächst wurde der Einfluss der Menge des Rhodium-Katalysators $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, des Silbersalzes AgBF_4 und der Base AgOAc auf die lösungsmittelfreie Reaktion untersucht (Tabelle 4, Nr. 1–4). Hieraus ging hervor, dass für eine effiziente C–H-Alkinylierung lediglich 0.5 Mol-% des Rhodium-Katalysators zusammen mit 2.0 Mol-% des Silbersalzes AgBF_4 und 2.0 Mol-% der Base AgOAc notwendig sind (Tabelle 4, Nr. 4, 97%). Eine Substitution des Rhodium-Katalysators mit $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$, $[\text{Ru}(p\text{-cymen})\text{Cl}_2]_2$ oder $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$ führte zu keinem Umsatz zum gewünschten Produkt (Tabelle 4, Nr. 5–7). Ebenso führten Kontrollexperimente ohne $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ oder AgBF_4 zu keiner Produktbildung und verdeutlichten deren Notwendigkeit für die mechanochemische Reaktion (Tabelle 4, Nr. 8 und 9). Im Kontrast dazu führte eine Reaktion ohne die in vorherigen mechanochemischen C–H-Funktionalisierungen essentielle Base AgOAc ^[184] zu einem nur unerheblichen Ausbeuteverlust von 2% (Tabelle 4, Nr. 10, 95%). Da für eine erfolgreiche Reaktion AgBF_4 (zur *in situ* Generierung der aktiven Rhodium-Spezies) essentiell ist, wurden verschieden Silbersalze auf ihre Anwendbarkeit in der mechanochemischen C–H-Alkinylierung untersucht (Tabelle 4, Nr. 11–13). Dabei konnte die höchste Ausbeute von 99%, mit AgNTf_2 erhalten werden (Tabelle 4, Nr. 13). Zuletzt wurde der Einfluss der Reaktionszeit untersucht (Tabelle 4, Nr. 14 und 15), wobei festgestellt werden konnte, dass 60 Min. Mahlzeit für eine nahezu quantitative Ausbeute von **283a** ausreichend sind (Tabelle 4, Nr. 14, 98%).

Tabelle 4: Reaktionsoptimierung der mechanochemischen Rhodium-katalysierten C–H-Alkinylierung.^[a]


Nr.	Katalysator (Mol-%)	Additiv 1 (Mol-%)	Additiv 2 (Mol-%)	Ausbeute (%) ^[b]
1	[{Cp [*] RhCl ₂ } ₂] (5)	AgBF ₄ (20)	AgOAc (20)	94
2	[{Cp [*] RhCl ₂ } ₂] (2.5)	AgBF ₄ (10)	AgOAc (10)	98
3	[{Cp [*] RhCl ₂ } ₂] (1.0)	AgBF ₄ (4)	AgOAc (4)	97
4	[{Cp [*] RhCl ₂ } ₂] (0.5)	AgBF ₄ (2)	AgOAc (2)	97
5	[{Cp [*] IrCl ₂ } ₂] (0.5)	AgBF ₄ (2)	AgOAc (2)	-
6	[{Ru(<i>p</i> -cymen)Cl ₂ } ₂] (0.5)	AgBF ₄ (2)	AgOAc (2)	-
7	[Cp [*] Co(CO)I ₂] (5.0)	AgF (40)	Li ₃ PO ₄ (300)	-
8	-	AgBF ₄ (10)	AgOAc (10)	-
9	[{Cp [*] RhCl ₂ } ₂] (0.5)	-	AgOAc (2)	-
10	[{Cp [*] RhCl ₂ } ₂] (0.5)	AgBF ₄ (2)	-	95
11	[{Cp [*] RhCl ₂ } ₂] (0.5)	AgSbF ₆ (2)	-	93
12	[{Cp [*] RhCl ₂ } ₂] (0.5)	AgOCl ₄ (2)	-	90
13	[{Cp [*] RhCl ₂ } ₂] (0.5)	AgNTf ₂ (2)	-	99
14^[c]	[{Cp[*]RhCl₂}₂] (0.5)	AgNTf₂ (2)	-	98
15 ^[d]	[{Cp [*] RhCl ₂ } ₂] (0.5)	AgNTf ₂ (2)	-	75

^[a]Reaktionsbedingungen: **282a** (0.6 mmol, 1.0 Äq.), **81a** (0.66 mmol, 1.1 Äq.), 30 Hz, 99 Min., RETSCH Schwingmühle „MM 400“, Mahlbehälter (10 mL) und die Mahlkugel (eine Mahlkugel, Durchmesser: 1.0 cm) aus gehärteten Stahl; ^[b]Ausbeuten beziehen sich auf das isolierte Produkt; ^[c]60 Min. Reaktionszeit; ^[d]30 Min. Reaktionszeit.

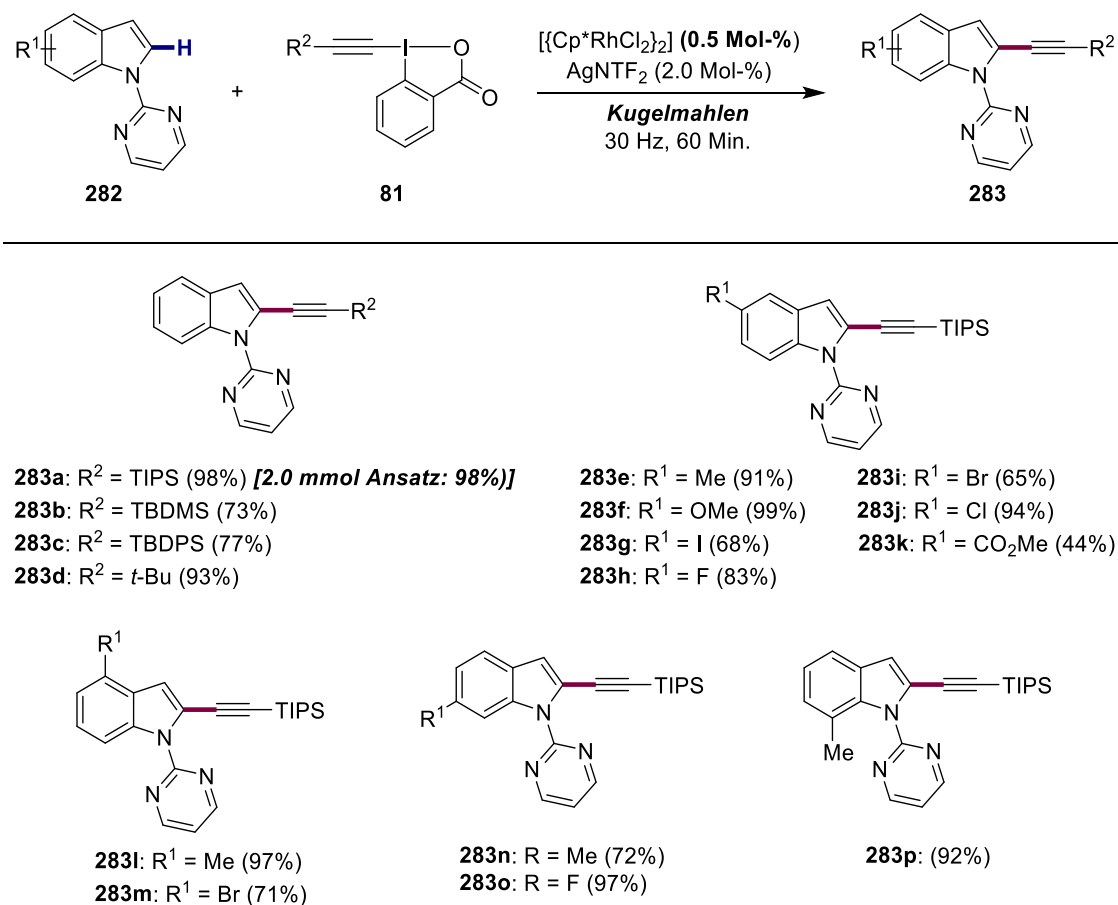
Die optimalen Reaktionsbedingungen entsprechen den in Nr. 14 aufgeführten, diese wurden für die nachfolgenden Untersuchungen bezüglich der Substratvariabilität verwendet.

5.3 Substratbreite der Rhodium-katalysierten C–H-Alkinylierung

Nach Bestimmung der optimalen Reaktionsbedingungen wurde nun die Substratbreite der mechanochemischen Rhodium-katalysierten C–H-Alkinylierung untersucht (Schema 83). Als erstes wurde der Einfluss der funktionellen Gruppe am hypervalenten Alkinylierungsreagenz **81** in der Reaktion mit dem unsubstituierten 1-(Pyrimidin-2-yl)-1H-

indol (**282a**) untersucht. Dabei führte die Verwendung einer TIPS-Gruppe am EBX-Molekül **81**, wie schon zuvor beschrieben, zu einer nahezu quantitativen Ausbeute von **283a** (Schema 83, 98%). Der Prozess ist reproduzierbar, was durch drei individuell durchgeführte Reaktionen verdeutlicht wurde, in denen jeweils eine vergleichbare Ausbeute von **283a** (98–99%) erhalten wurde. Zusätzlich dazu konnte der Maßstab der Reaktion problemlos von 0.6 auf 2.0 mmol mit gleichbleibender Effektivität (98% Ausbeute) vergrößert werden (Schema 83, **283a**). Eine Änderung der TIPS (Triisopropylsilan)-Gruppe zu einer TBDMS (*t*-Butyldimethylsilan)-, TBDPS (*t*-Butyldiphenylsilan)- oder *t*-Bu-Gruppe war ebenfalls unproblematisch und die jeweiligen Produkte **283b–283d** konnten in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten isoliert werden (Schema 83, **283b**: 73%, **283c**: 77%, **283d**: 93%).

Als nächstes wurde der Einfluss von Substituenten am Indol-Gerüst **282** untersucht. Dabei führte die Verwendung von elektronenschiebende Gruppen in 5-Position des Indols **282**, wie einer Methyl- (**282e**) oder Methoxygruppe (**282f**) zu ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 83, **283e**: 91%, **283f**: 99%).



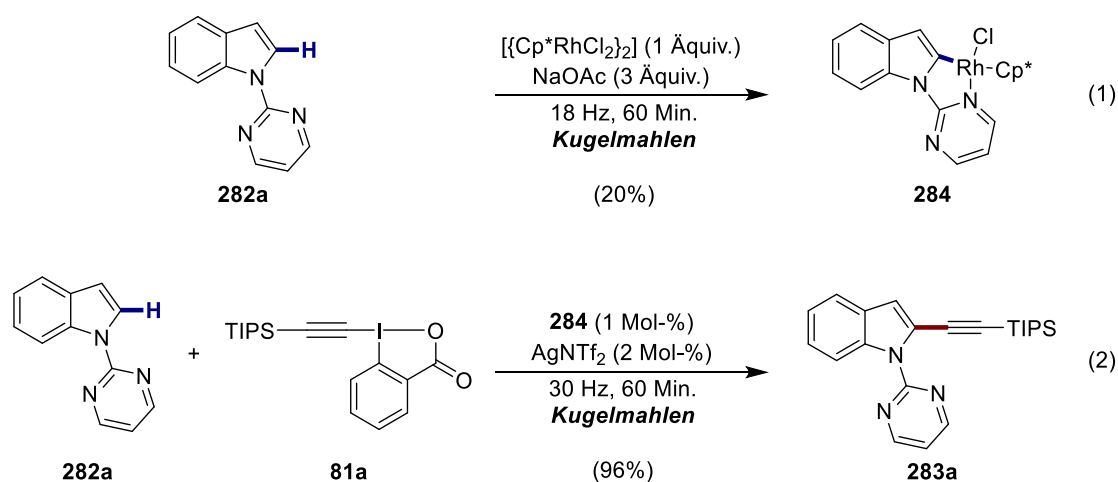
Schema 83: Substratbereich der mechanochemischen Rhodium-katalysierten C–H-Alkinylierung.

Eine geringfügige Verminderung der Aktivität konnte bei der Nutzung von Indolen **282** mit elektronenziehenden Funktionen in 5-Position beobachtet werden. Hier führte beispielsweise der Einsatz einer Iod- (**282g**), Fluor- (**282h**), Brom- (**282i**) oder Chlorgruppe (**282j**) zu Ausbeuten im guten bis ausgezeichneten Bereich (Schema 83, **283g–283j**, 65–94%). Im Kontrast dazu führte der Einsatz einer Esterfunktion (CO₂Me) in 5-Position des Indols **282** zu einer lediglich moderaten Ausbeute von 44%, was wahrscheinlich durch den koordinierenden Charakter dieser Gruppe hervorgerufen wurde (Schema 83, **283k**).

Darüber hinaus war es möglich, *N*-pyrimidylindole **282** mit Substituenten in 4- (**282l**: Me, **282m**: Br), 6- (**282n**: Me, **282o**: F) und 7-Position (**282p**: Me) unter den mechanochemischen Bedingungen zu alkinylieren. Die jeweiligen Produkte **283l–283p** konnten dabei in guten bis nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten werden (Schema 83, 71–97%).

5.4 Mechanistische Untersuchungen zur Rhodium-katalysierten C–H-Alkinylierung

Um die Zuständigkeit und Reaktivität einer cyclometallierten Spezies in der vorgestellten mechanochemischen C–H-Alkinylierung zu bestätigen, wurde der Rhodacyclus **284** ausgehend von einer zuvor berichteten Arbeitsvorschrift^[197] in einer Schwingmühle ohne Lösungsmittel synthetisiert [Schema 84, (1), 20%]. Anschließend wurde dieser Rhodacyclus als Katalysator (1 Mol-%) zusammen mit dem Silbersalz AgNTf₂ (2 Mol-%; zur Bildung der reaktiven, kationischen Spezies) in der mechanochemischen Reaktion eingesetzt [Schema 84, (2)].

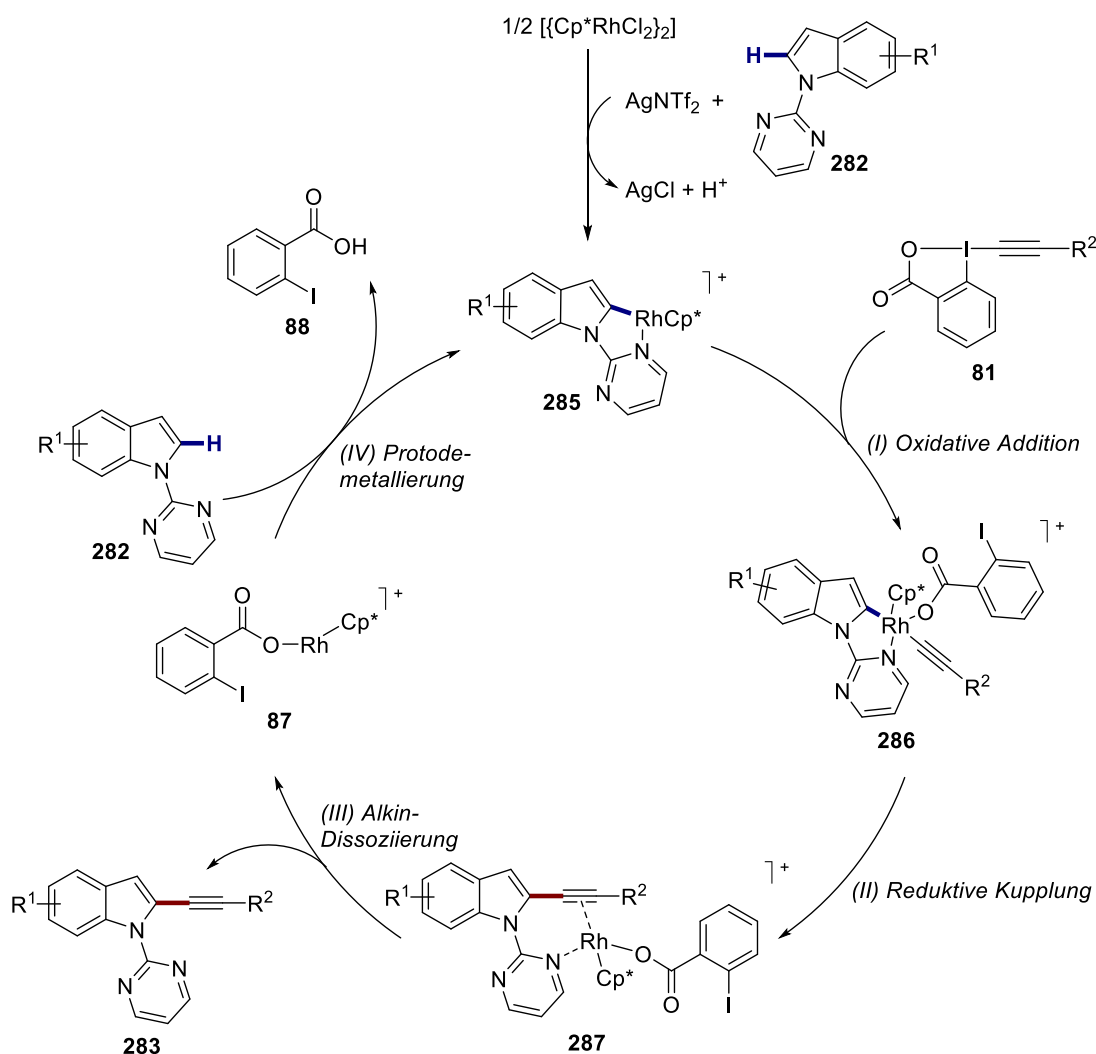


Schema 84: Mechanochemische Synthese des Rhodacyclus **284** und Untersuchungen bezüglich seiner katalytischen Aktivität.

Da das erwünschte Produkt **283a** in einer ausgezeichneten Ausbeute von 96% erhalten werden konnte, ist es sehr wahrscheinlich, dass **284** ein reaktives Intermediat (in seiner kationischen Form) im vorliegenden Reaktionsmechanismus ist.

5.5 Vorgeschlagener Mechanismus für die Rhodium-katalysierte C–H-Alkinylierung

Auf Basis der zuvor gewonnenen Erkenntnisse sowie von vorherigen Berichten^[45b, 50] ist in Schema 85 ein vorgeschlagener Mechanismus für die mechanochemische Rhodium-katalysierte C–H-Alkinylierung abgebildet. Dabei wird in einem ersten Schritt der dimere Rhodium-Komplex $[\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2]$ durch Ligandenaustausch mit AgNTf_2 in seine monomere und katalytisch aktive Form, $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{NTf}_2)_2]$ überführt.^[45c, 47, 51]



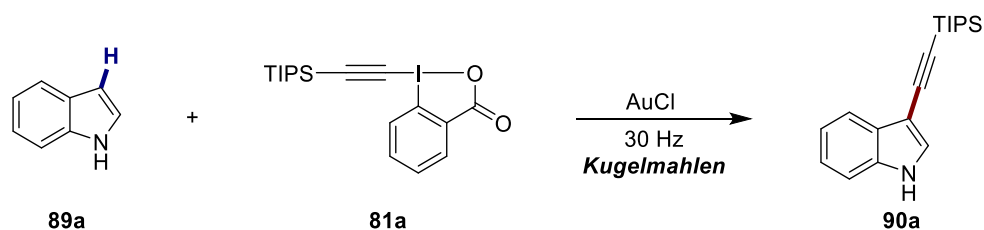
Schema 85: Vorgeschlagener Mechanismus für die mechanochemische Rhodium-katalysierte C–H-Alkinylierung.

Anschließend koordiniert dieser Rhodium-Komplex an die dirigierende Pyrimidinylgruppe des Indols **282**, wodurch eine C–H-Insertion in die am C₂-lokalisierte C–H-Bindung des Indols **282** begünstigt wird und sich ein Rhodacyclus **285** ausbildet. Die Zuständigkeit dieser Spezies gilt als plausibel und wurde durch mechanistische Experimente unter mechanochemischen Bedingungen bekräftigt. Durch oxidative Addition des hypervalenten Alkinylierungsreagenzes **81** entsteht ein Rhodium-(V)-Alkynyl-Komplex **286**, welcher durch anschließende reduktive Kupplung wiederum zu einer Rhodium-(III)-Alkin-Benzoat-Spezies **287** reduziert wird. Das erwünschte Produkt **283** wird anschließend durch Alkin-Dissoziation zusammen mit einem Rhodium-(III)-Benzoat-Intermediat **87** freigesetzt. Im letzten Schritt wird dieses Intermediat dann durch Protodemetallierung mit **282** zurück zum Rhodacyclus **285** umgewandelt, wobei 2-Iodbenzoesäure (**88**) als Nebenprodukt entsteht. Alternativ könnte auch ein Mechanismus ablaufen, in dem sich **285** einer regioselektiven migratorischen Insertion in die Alkin-Funktion unterzieht.^[45c, 47, 51]

5.6 Optimierung der Gold-katalysierten C–H-Alkinylierung

Mit dem Ziel den Umfang der mechanochemischen C–H-Alkinylierung weiter auszuweiten, wurde in diesem Abschnitt nach einer direkten Methode zur lösungsmittelfreien C–H-Alkinylierung von Indolen in C₃-Position gesucht (Tabelle 5). Als Startpunkt für dieses Vorhaben verwendeten wir ähnliche Reaktionsbedingungen wie die von Waser vorgestellten Bedingungen für die Gold-katalysierte C–H-Alkinylierung von Indolen und Furanen mit dem Alkinylierungsreagenz, TIPS-EBX **81a** in Diethylether.^[57] Für die mechanochemische Variante wurden dazu 1*H*-Indol (**89a**, 1.0 Äq.), TIPS-EBX (**81a**, 1.2 Äq.) und der Katalysator AuCl (5 Mol-%) zusammen mit einer Mahlkugel (gehärteter Stahl, Durchmesser: 1.0 cm) in einer Schwingmühle (Mahlbehälter: 10 mL, gehärteter Stahl) bei 30 Hz geschüttelt. Das gewünschte C₃-alkinylierte Indol-Produkt **90a** konnte bereits nach 99 Min. Mahlzeit in einer Ausbeute von 72% isoliert werden (Tabelle 5, Nr. 1). Darüber hinaus war es möglich, die Katalysatormenge von 5 auf 2 Mol-%, mit essentiell gleichbleibender Aktivität zu verringern (Tabelle 5, Nr. 2, 75%). Ein weiteres Herabsetzen der Katalysatorbeladung auf 1.0 Mol-% führte jedoch zu einer Verringerung der Ausbeute von **90a** (Tabelle 5, Nr. 3, 60%).

Schließlich wurde der Einfluss der Reaktionszeit auf die mechanochemische C–H-Alkinylierung untersucht (Tabelle 5, Nr. 2 und 4–6) und es konnte festgestellt werden, dass eine Reaktionszeit von 99 Min. optimal für eine hohe Ausbeute von **90a** ist (Tabelle 5, Nr. 2, 75%).

Tabelle 5: Reaktionsoptimierung der mechanochemischen Gold-katalysierten C–H-Alkinylierung.^[a]


Nr.	AuCl (Mol-%)	Mahlzeit (Min.)	Ausbeute (%) ^[b]
1	5	99	72
2	2	99	75
3	1	99	60
4	2	60	68
5	2	30	47
6	2	2 x 99	68

^[a]Reaktionsbedingungen: **89a** (0.6 mmol, 1.0 Äq.), **81a** (0.72 mmol, 1.2 Äq.), 30 Hz, RETSCH Schwingmühle “MM 400”, Mahlbehälter (10 mL) und die Mahlkugel (eine Mahlkugel, Durchmesser: 1 cm) aus gehärteten Stahl; ^[b]Ausbeuten beziehen sich auf das isolierte Produkt.

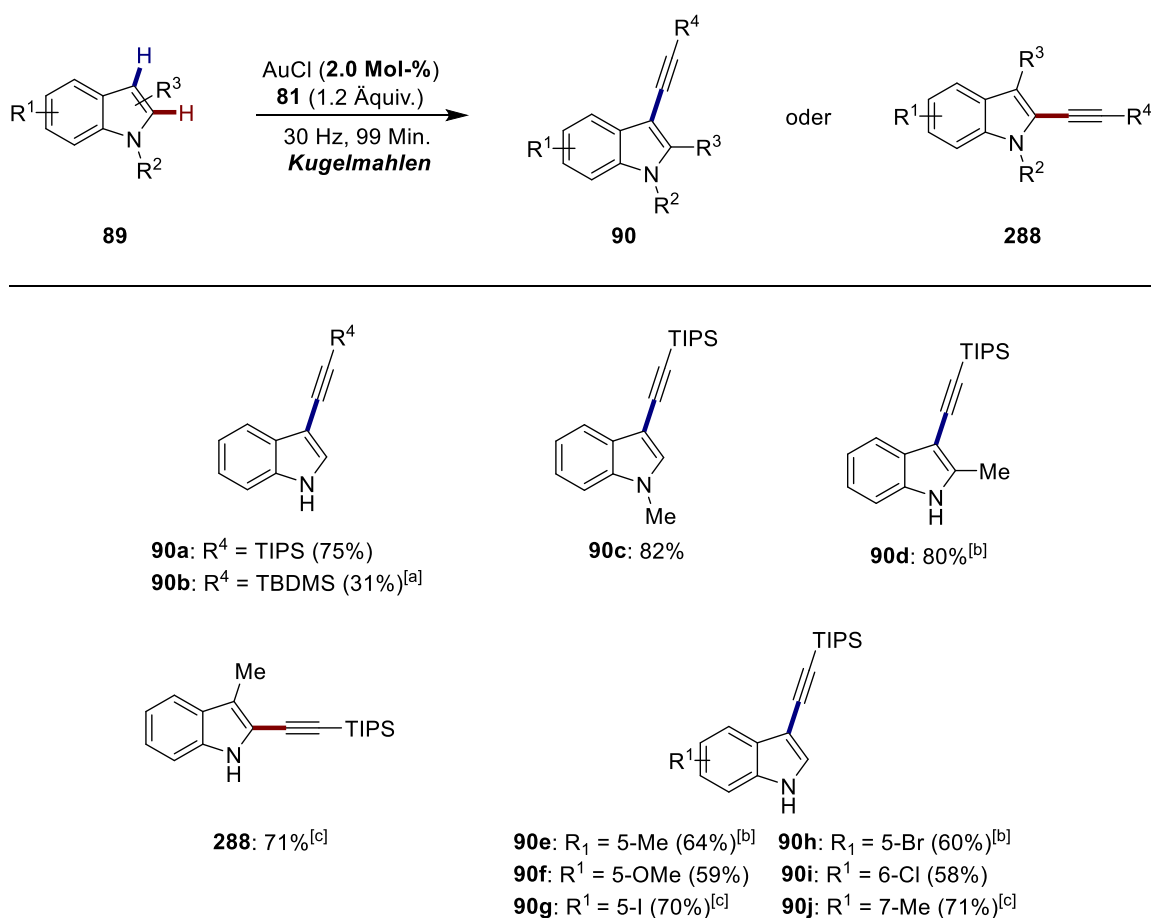
Die in Nr. 2 abgebildeten Reaktionsbedingungen entsprechen den optimalen Bedingungen und wurden deswegen auch für die anschließenden Untersuchungen hinsichtlich der Substratvariabilität verwendet.

5.7 Substratbreite der Gold-katalysierten C–H-Alkinylierung

Nach Bestimmung der idealen Reaktionsbedingungen wurde nun der Substratbereich der mechanochemischen Gold-katalysierten C–H-Alkinylierung untersucht (Schema 86). Dabei führte die Verwendung eines unsubstituierten Indols **89a** in der Kupplung mit **81a** zu einer guten Ausbeute von 75% zusammen mit einer geringen Menge (ca. 6%) eines undefinierbaren Nebenprodukts (Schema 86, **90a**). Der Prozess erwies sich als reproduzierbar, was anhand von drei individuellen Reaktionen zwischen **89a** und **81a**, in welcher das gewünschte Produkt **90a** jedes Mal in einer vergleichbaren Ausbeute (73–77%) isoliert werden konnte, demonstriert wurde. Leider führte eine Maßstabsvergrößerung von 0.6 auf 2.0 mmol, selbst nach Verdopplung der Reaktionszeit, lediglich zu einer Ausbeute von 42% des Produkts **90a**. Darüber hinaus erwies sich die Änderung der TIPS-Gruppe am hypervalenten EBX-Reagenz **81** zu einer TBDMS-Gruppe in der Reaktion mit **89a** ebenfalls als anspruchsvoll und das entsprechende Produkt **90b** konnte lediglich in 31% Ausbeute (nach doppelter

Reaktionszeit) erhalten werden. Im Kontrast dazu führte die Verwendung von *N*-Methylindol (**89c**) in der Kupplung mit TIPS-EBX **81a** zu einer sehr guten Ausbeute von 82% (Schema 86).

Als nächstes wurde der Einfluss von Substituenten in C₂- und C₃-Position des Indols auf die Reaktion mit TIPS-EBX **81a** untersucht. Dabei führte eine Methylgruppe in C₂-Position des Indols (mit 3 Mol-% AuCl) zu einer exzellenten Ausbeute von 80% (Schema 86, **90d**). Die Blockierung der C₃-Position am Indol durch einen Methyl-Substituenten führte selektiv und in hoher Ausbeute (71%) zu einem C₂-alkinylierten Produkt **288**. Hierfür wurden jedoch leicht modifizierte Bedingungen (3 Mol-% AuCl, 2 x 99 Min. Mahlzeit) genutzt.



Schema 86: Substratbereich der mechanochemischen Gold-katalysierten C–H-Alkinylierung; ^[a]2 x 99 Min. Reaktionszeit; ^[b]AuCl (3 Mol-%); ^[c]AuCl (3 Mol-%) und 2 x 99 Min. Reaktionszeit.

Nachfolgend wurde der Einfluss von Substituenten in 5-Position des Indolrings in der Kupplung mit TIPS-EBX **81a** untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass sowohl elektronenschiebende (**89e**: Me, **89f**: OMe) als auch elektronenziehende Gruppen (**89g**: I, **89h**: Br) gut toleriert werden. Die jeweiligen Produkte konnten dabei, teilweise unter leicht

modifizierten Bedingungen (siehe Schema 86), in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 86, **90e–90h**, 59–70%).

Die Verwendung eines Restes in 6- (**89i**: Cl) oder 7-Position (**89j**: Me) des Indols in der Kupplung mit **2a** war ebenfalls möglich und die entsprechenden Produkte **90i** und **90j** wurden in 58 bzw. 71% Ausbeute erhalten (Schema 86). Hierzu wurden für die Umsetzung des Substrats **89j** leicht abgewandelte Reaktionsbedingungen genutzt (3 Mol-% AuCl, 2 x 99 Min. Mahlzeit).

5.8 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte in diesem Kapitel der Umfang der lösungsmittelfreien Alkinylierungsmethoden auf direkte mechanochemische C–H-Alkinylierungsreaktionen mit Hilfe des hypervalenten Alkinylierungsreagenzes EBX erweitert werden. Es wurden zwei mechanochemische Methoden zur direkten Alkinylierung von Indolen vorgestellt: ein Rhodium-katalysierter C₂- und ein Gold-katalysierter C₃- bzw. C₂-selektiver Prozess.

In der Rhodium-katalysierten Methode erwies sich die Nutzung einer Pyrimidin-dirigierenden Funktion am Stickstoff-Atom der eingesetzten Indole für eine C₂-selektive Alkinylierung als ideal. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung von Kugelmahlen die Reaktion nicht nur lösungsmittelfrei, sondern auch mit erhöhter Effizienz i.V. zum Standard-Protokoll in Lösung durchgeführt werden konnte. So benötigte die mechanochemische Reaktion i.V. zur Standard-Reaktion in DCE lediglich ein Viertel des Rhodium-Katalysators und ein Sechszehntel der Reaktionszeit, um sogar eine höhere Ausbeute (98% i.V. zu 92% in DCE^[45b]) zu generieren. Eine Maßstabsvergrößerung der mechanochemischen Reaktion von 0.6 auf 2.0 mmol war ebenfalls mit gleichbleibender Ausbeute (98%), möglich.

Der Rhodium-katalysierten Prozess ist breit anwendbar und es konnten verschiedenste Indole und EBX-Substrate effektiv in der Kupplung eingesetzt werden. So war beispielsweise der Austausch der funktionellen Gruppe am hypervalenten Alkinylierungsreagenz von der TIPS-Schutzgruppe zu einer TBDMS-, TBDPS- oder *t*-Bu-Funktion problemlos möglich und die jeweiligen Produkte konnten in hohen Ausbeuten erhalten werden (**283b–283d**). Ebenso wurden sowohl elektronenschiebende als auch elektronen-ziehende Gruppen in der 5-Position des *N*-pyrimidinierten Indols, wie etwa eine Methyl-, Methoxy-, Fluor-, Brom-, Chlor-, oder Iod-Einheit in der Reaktion toleriert und führten zu hohen Erträgen der jeweiligen Produkte (**283e–283j**). Lediglich die Verwendung einer Ester-Funktion (5-CO₂Me) am *N*-pyrimidi-

nierten Indol führte zu einer Verminderung der Aktivität (**283k**). Darüber hinaus war es möglich, *N*-pyrimidinierte Indole mit Substituenten in 4- (Me- oder Br-Gruppe), 6- (Me- oder F-Gruppe) und 7- (Me-Gruppe) Position in der mechanochemischen C–H-Alkinylierung einzusetzen (**283l–283p**).

Zusätzlich konnte das Vorliegen eines Rhodacyclus **284** im lösungsmittelfreien Prozess durch die mechanochemische Synthese sowie die Verwendung dieser Spezies als Katalysator (zusammen mit AgNTf₂) in der Kupplung bestätigt werden.

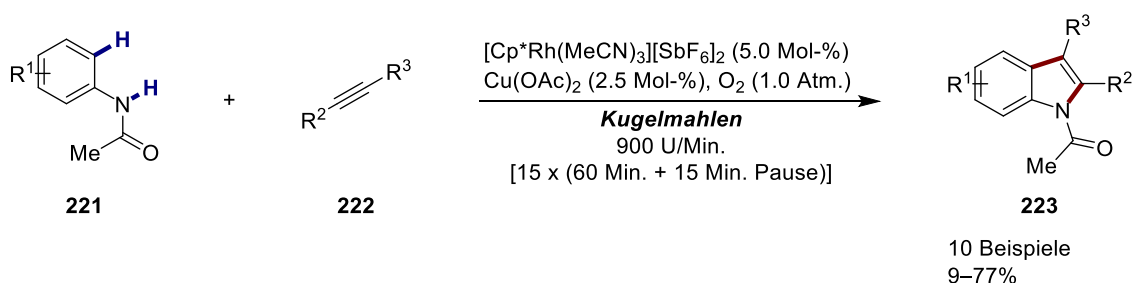
Außerdem konnte der Umfang der mechanochemischen C–H-Alkinylierungen weiter auf einen Gold-katalysierten Prozess erweitert werden. Die Vorteile i.V. zum Standard-Protokoll in Et₂O lagen erneut in den lösungsmittelfreien Bedingungen, den kürzeren Reaktionszeiten (99–198 Min. i.V. zu 12 Std. in Et₂O^[57]) und den geringeren Katalysatormengen (2–3 Mol-% i.V. zu 5 Mol-% in Et₂O^[57]).

Eine Maßstabvergrößerung des Gold-katalysierten Prozesses von 0.6 zu 2.0 mmol (mit doppelter Mahlzeit) führte zu einer Verringerung der Ausbeute von **90a**. Eine weitere Limitierung lag im Bereich der tolerierten nutzbaren funktionellen Gruppe am Alkin, hier führte der Austausch der TIPS-Funktion durch einen TBDMS-Rest (nach doppelter Mahlzeit) zu einer geringen Ausbeute des alkinylierten Produkts **90b**. Hinsichtlich des eingesetzten Indols hatte die Gold-katalysierte C–H-Alkinylierung jedoch einen breiteren Substratbereich. So war eine Methylgruppe am Stickstoff-, am C₂- oder am C₃-Atoms des Indol-Substrats unproblematisch und führte zu hohen Ausbeuten (**90c–90d** und **288**). Im Falle des C₃-methylierten Indols wurde dabei eine Alkinylierung in C₂-Position beobachtet. Zusätzlich dazu wurden sowohl elektronenschiebende (5-OMe, 5-Me) als auch elektronenziehende Gruppen (5-I, 5-Br) in 5-Position des Indolgerüsts toleriert und führten in der Kupplung mit TIPS-EBX **81a** zu synthetisch wertvollen Ausbeuten (**90e–90h**). Darüber hinaus war die C–H-Alkinylierung von 6-Cl- und 7-Me-Indolen ebenfalls unter mechanochemischen Bedingungen möglich (**90i** und **90j**).

6. Zusammenfassung und Ausblick

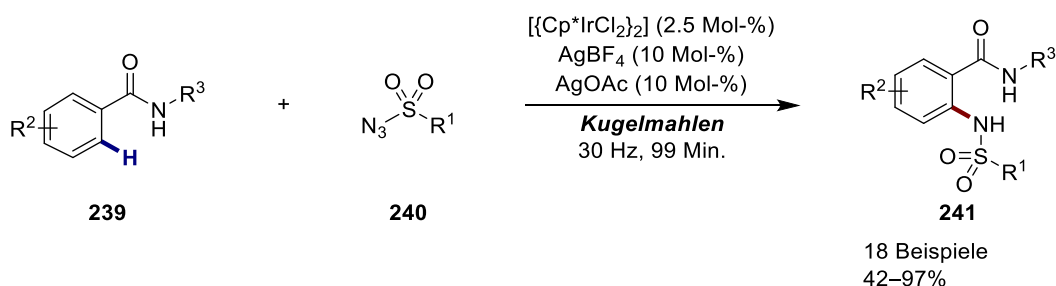
Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Entwicklung neuartiger mechanochemischer C–H-Funktionalisierungen in Kugelmøhlen. Dabei wurde bei allen vorgestellten Reaktionen auf die Verwendung von organischen und oft toxischen Lösungsmitteln sowie auf zusätzliches Erhitzen verzichtet.

Das erste Projekt befasste sich mit einer mechanochemisch induzierten Rhodium-katalysierten oxidativen Kupplung von Acetaniliden **221** mit Alkinen **222** zur Synthese von Indolen **223**. Als Oxidationsmittel wurde hier Sauerstoff in Kombination mit katalytischen Mengen an $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ genutzt (Schema 87).



Schema 87: Mechanochemische Indolsynthese mittels Rhodium-katalysierter C–H-Funktionalisierung.

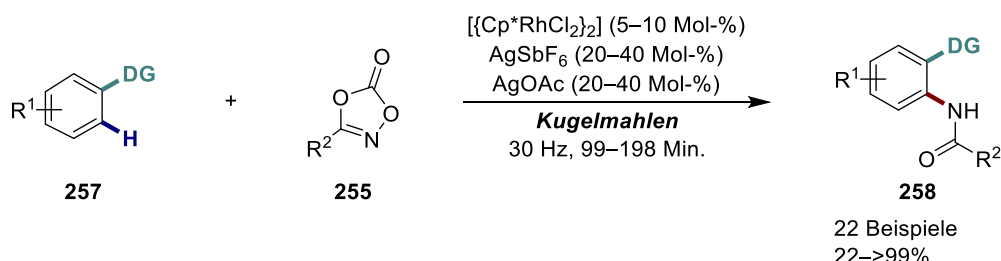
Das zweite Projekt umfasst eine mechanochemische Iridium-katalysierte C–H-Amidierung von Benzamiden **239** mit Sulfonylaziden **240** als Stickstoffquelle. Die entsprechenden amidierten Benzamide **241** wurden nach kurzen Reaktionszeiten (99 Min.) und in hohen Ausbeuten erhalten. Als einziges Nebenprodukt wurde hier N_2 gebildet (Schema 88).



Schema 88: Mechanochemische C–H-Amidierung von Benzamiden **239** mit Sulfonylaziden **240** als Stickstoffquelle.

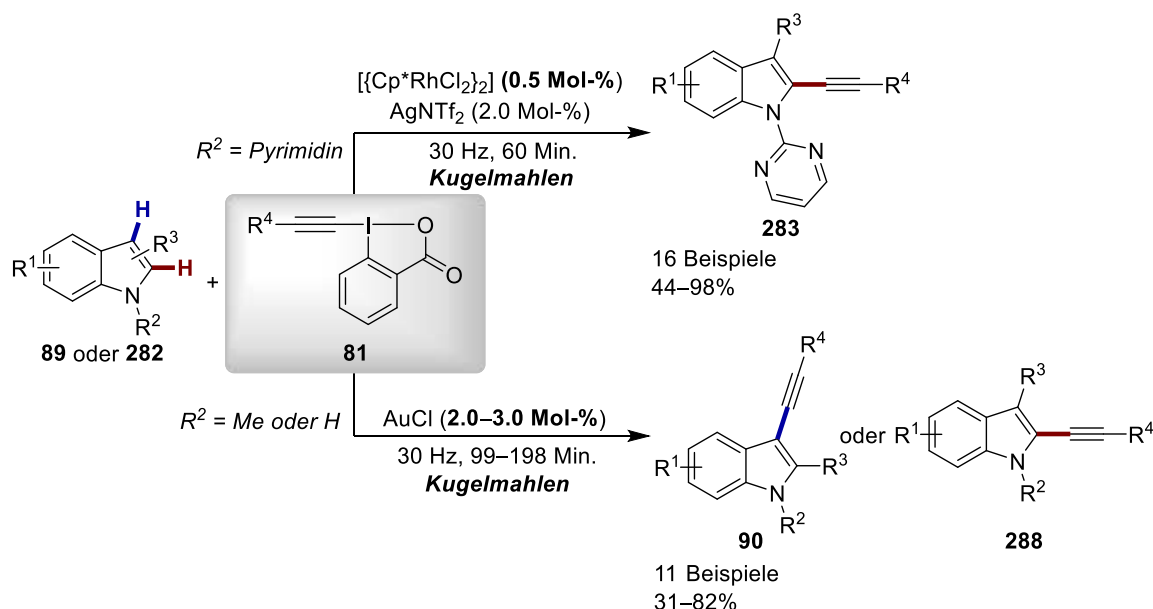
Im dritten Projekt wurde der Umfang der mechanochemischen C–H-Amidierungen auf Dioxazolone **255** als Stickstoffquelle erweitert. Auch hier waren nur kurze Mahlzeiten (99–198 Min.) notwendig, um die entsprechenden Produkte in hohen Ausbeuten zu erhalten.

Hervorzuheben ist hier besonders die breite Anwendbarkeit von verschiedensten dirigierenden Substraten. So konnten neben Benzamiden auch ein Ketoximin, Benzo[*h*]chinolin, 2-Phenylpyridin, 2-Phenylpyrimidin, Oxazolin sowie einfaches Isobutyrophenon, mechanochemisch mit **255** amidiert werden. Als einziges Nebenprodukt wurde hier CO₂ gebildet (Schema 89).



Schema 89: Mechanochemische C–H-Amidierung von Arenen mit Dioxazolonen **255** als Stickstoffquelle.

Im letzte Projekt der vorliegenden Arbeit wurde eine mechanochemische C–H-Alkinylierung mit hypervalenten EBX-Reagenzien **81** als Alkinquelle in der Kugelmühle untersucht. Dabei konnte, sowohl eine Rhodium-katalysierte C₂-, als auch eine Gold-katalysierte C₃- bzw. C₂-selektive Alkinylierung von Indolen **89/282** realisiert werden. Beide Prozesse sind nicht nur durch kurze Reaktionszeiten, sondern auch durch geringe Katalysatormengen äußerst ansprechend (Schema 90).



Schema 90: Mechanochemische Rhodium- und Gold-katalysierte C–H-Alkinylierung mit EBX **81** als Alkinylierungs-quelle.

Die hier vorgestellte Arbeit befasste sich mit direkten mechanochemischen C–H-Funktionalisierungen von sp²-C–H-Bindungen in Abwesenheit organischer Lösungsmittel. Zur

Erweiterung dieses Forschungsgebietes wäre es interessant zu überprüfen, ob sich ähnliche C–H-Funktionalisierungen auch an den weniger reaktiven sp^3 -hybridisierten C–H-Bindungen unter mechanochemischen Bedingungen realisieren lassen.^[198]

Darüber hinaus bietet das Kugelmahlen die einzigartige Möglichkeit schwer- oder sogar unlösliche Ausgangsmaterialien miteinander zu vermischen und dadurch eine chemische Reaktion zwischen diesen Substraten zu ermöglichen. So wäre es vorstellbar, dass die mechanochemische C–H-Funktionalisierung ebenfalls als geeignete Methode zur Derivatisierung schwerlöslicher Substrate, wie zum Beispiel Polymeren, metallorganischen Gerüsten oder Peptiden, genutzt werden könnte.^[151a, 199]

7. Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Informationen zur präparativen Arbeit

Allgemeine Information

Alle Reaktionen in Lösung wurden in getrockneten Glasgeräten und mit PTFE-beschichteten Magnetrührern durchgeführt. Alle feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden mittels Standard-Schlenktechnik und unter Argon durchgeführt.

Die Lösungsmittel für Reaktionen unter Feuchtigkeitsausschluss wurden entweder kommerziell erworben (MeCN, DMF) oder, wie nachfolgend beschrieben, gereinigt und getrocknet. THF wurde unter Stickstoffatmosphäre über Solvona[®] mit Benzophenon als Indikator getrocknet und anschließend destilliert. DCM wurde über CaH₂ getrocknet und anschließend abdestilliert.

Ab 2017 wurden getrocknetes MeCN, THF und DCM über eine Lösungsmittelreinigungsanlage (MBraun SPS5) bezogen.

Alle mechanochemischen Reaktionen wurden in einer FRITSCH Planeten-Mikromühle „Pulverisette 7 premium line“, einer RETSCH „Cryo mill“ oder einer RETSCH „MM400“ durchgeführt. Die Mahlbehälter und Kugeln bestanden dabei aus inertem ZrO₂ oder gehärtetem Stahl.

Reaktionskontrolle

Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel-Fertigplatten der Firma Merck-Schuchardt (DC Kieselgel 60 F₂₅₄) verfolgt. UV-aktive Substanzen wurden unter einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) detektiert und nicht UV-aktive Substanzen wurden mit Hilfe einer KMnO₄-Lösung durch Oxidation sichtbar gemacht.

Säulenchromatographie

Zur chromatographischen Aufreinigung kamen Glassäulen mit unterschiedlichem Durchmesser zum Einsatz. Zur Trennung wurde ein leichter Überdruck (0.1–0.5 bar) angelegt. In allen Fällen wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.040–0.063 mm) der Firma Merck-Schuchardt verwendet.

Kommerziell erhältliche Reagenzien

Alle verwendeten Chemikalien wurden bei den Firmen *Acros*, *Fluka*, *Merck*, *ABCR*, *Sigma Aldrich*, *Alfa Aesar*, *Chempur*, *Strem* und *TCI* bezogen und direkt eingesetzt. Die Lagerung erfolgte, wenn notwendig, im Kühlschrank bei 4 °C.

7.2 Allgemeine Informationen zur Analytik

NMR Spektroskopie

¹H NMR Spektroskopie

Geräte: Varian Inova 400 (400 MHz), Varian Inova 600 (600 MHz).

¹³C NMR Spektroskopie

Geräte: Varian Inova 400 (101 MHz), Varian Inova 600 (151 MHz).

Die NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur gemessen und die chemische Verschiebung ist in parts per million (ppm) relativ zu CDCl₃ ($\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.16$ ppm) oder DMSO-d₆ ($\delta_{\text{H}} = 2.50$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 39.52$ ppm) angegeben. Die Kopplungskonstanten sind in Hertz (Hz) aufgeführt. Folgende Abkürzungen wurden für die Spinmultiplizitäten benutzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multiplett, dd = Dublett von Dubletts, dt = Dublett von Triplets, ddd = Dublett von Dubletts von Dubletts.

Massenspektrometrie

Gerät: Finnigan SSQ 7000 (Standard Bedingungen: EI: 70 eV; CI: 100 eV) für niedrigauflösende Massenspektrometrie-Messungen.

Gerät: Thermo Fisher Scientific LTQ-Orbitrap XL (HR-ESI-MS) oder Finnigan MAT 95 (HR-EI-MS) für hochauflösende Messungen.

Die Ergebnisse sind durch Darstellung der Fragment-Masse (m/z) als Verhältnis zur Intensität zum Basis-Peak (100%) in Prozent angegeben. Es sind ausschließlich Signale mit einer hohen Intensität (>10%) oder charakteristische Signale (Allgemein M⁺, [M+Na]⁺ oder [M+K]⁺) angegeben.

IR-Spektroskopie

Gerät: Perkin-Elmer FT-IR Spektrum 100 mit einer Diamant/KRS5 ATR Einheit.

Die Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in cm^{-1} . Signale mit einer Transmission größer als 90% sind nicht angegeben.

Schmelzpunkte

Gerät: Tottoli-Schmelzpunkt Gerät Büchi 540.

Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren gemessen.

7.3 Synthese der Substrate

Die nachfolgenden Verbindungen wurden analog zu literaturbekannten Vorschriften hergestellt:

- i. $[\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2]^{[200]}$
- ii. $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][\text{SbF}_6]_2^{[201]}$
- iii. Acetanilide^[202]
- iv. Sulfonylazide^[203]
- v. Benzamide^[203]
- vi. *N*-(Pivaloyloxy)benzamid^[204]
- vii. 1,4,2-Dioxazol-5-one^[84c]
- viii. Pyrimidinierte Indole^[205]
- ix. Hypervalente Alkynyliodinreagenzien^[58]
- x. $\text{AgNTf}_2^{[206]}$

7.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften

7.4.1 Mechanochemische Indolsynthese (AAV1)

Das jeweilige Acetanilid (**221**, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), Alkin (**222**, 2.0 Äq.), $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][\text{SbF}_6]_2$ (5.0 Mol-%) und $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2.5 Mol-%) wurden in ein Kugelmühlengefäß (ZrO_2 , 20 mL), zusammen mit 30 Mahlkugeln (ZrO_2 , Durchmesser: 5 mm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter mit Sauerstoff befüllt, verschlossen, in die Kugelmühle platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 60 Min. bei 900 U/Min., gefolgt von 15 Min. Pause; 14 Wiederholungen). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc (5 x 20 mL) von den Kugeln und dem Mahlgefäß gelöst und durch eine dünne Schicht SiO_2 filtriert (Gebrauch von 5 x 10 mL

EtOAc). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt **223** mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O) isoliert.

7.4.2 Mechanochemische Umsetzung zum freien Indol (AAV2)

1-(2,3-Diphenyl-1*H*-indol-1-yl)ethan-1-on (**223a**, 186.8 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.) und KOH (67.3 mg, 1.2 mmol, 2.0 Äq.) wurden in ein Kugelmühlengefäß (ZrO₂, 20 mL), zusammen mit 30 Mahlkugeln (ZrO₂, Durchmesser: 5 mm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter in die Kugelmühle platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 60 Min. bei 600 U/Min.). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc (5 x 20 mL) von den Kugeln und dem Mahlgefäß gelöst. Die organische Phase wurde mit einer wässrigen gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt **228** mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O) isoliert.

7.4.3 Mechanochemische C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden (AAV3)

Benzamid **239** (1.02 mmol, 1.7 Äq.), Sulfonylazid **240** (0.6 mmol, 1.0 Äq.), [$\{\text{Cp}^*\text{IrCl}_2\}_2$] (12.0 mg, 0.015 mmol, 2.5 Mol-%), AgBF₄ (12.0 mg, 0.06 mmol, 10 Mol-%), und AgOAc (10.0 mg, 0.016 mmol, 10 Mol-%) wurden in einen Kugelmühlenbehälter (ZrO₂, 25 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (ZrO₂, Durchmesser: 1.5 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „Cryo mill“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 99 Min. bei 30 Hz). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc (5 x 20 mL) von den Kugeln und dem Mahlgefäß gelöst und durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Gebrauch von 5 x 10 mL EtOAc). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt **241** mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc) isoliert.

7.4.4 KIE-Bestimmung für die mechanochemische C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden (AAV4)

N-(*tert*-Butyl)benzamid ([H₅]**239a**, 181.0 mg, 1.02 mmol, 1.7 Äq.), Benzylsulfonylazid (**240a**, 118.0 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), *N*-(*tert*-Butyl)benzamid-2,3,4,5,6-d₅ ([D₅]**239a**, 186.0 mg, 1.02 mmol, 1.7 Äq.), [$\{\text{Cp}^*\text{IrCl}_2\}_2$] (12.0 mg, 0.015 mmol, 2.5 Mol-%), AgBF₄ (12.00 mg, 0.06 mmol, 10 Mol-%) und AgOAc (10.0 mg, 0.06 mmol, 10 Mol-%) wurden in einen Kugelmühlenbehälter (ZrO₂, 25 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (ZrO₂, Durchmesser: 1.5 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter verschlossen, in die

Kugelmühle (RETSCH „Cryo mill“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 20 Min. bei 30 Hz). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde zu der Reaktionsmischung SiO₂ (3 x 1 g) hinzugegeben und nochmal jeweils für eine Minute bei 30 Hz gemahlen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Gebrauch von 5 x 10 mL EtOAc) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der KIE-Wert von 1.2 wurde durch Integration von Edukt-Signalen im ¹H-NMR erhalten.

7.4.5 KIE-Bestimmung für die C–H-Amidierung mit Sulfonylaziden in DCE (AAV5)

N-(*tert*-Butyl)benzamid ([H₅]**239a**, 35.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.), *N*-(*tert*-butyl)benzamid-2,3,4,5,6-d₅ ([D₅]**239a**, 36.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 Äq.), Benzylsulfonylazid (**240a**, 43.0 mg, 0.22 mmol, 1.1 Äq.), [{Cp*IrCl₂}₂] (3.2 mg, 4.0 µmol, 2.0 Mol-%), AgSbF₆ (5.5 mg, 0.016 mmol, 8 Mol-%) und DCE (0.5 mL, 0.4 M) wurden zusammen mit einem Rührfisch in einen Kolben gegeben und für eine Stunde bei 50 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT abgekühlt, durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der KIE-Wert von 3.4 wurde durch Integration von Edukt-Signalen im ¹H-NMR erhalten.

7.4.6 Intermolekulare Konkurrenzreaktion mit unterschiedlichen Sulfonylaziden (AAV6)

N-(*tert*-Butyl)benzamid (**239a**, 106.4 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), 4-Fluorbenzolsulfonylazid (**240c**, 120.7 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), 4-Methylbenzolsulfonylazid (**240b**, 118.3 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), [{Cp*IrCl₂}₂] (12.0 mg, 0.025 mmol, 2.5 Mol-%), AgBF₄ (12.0 mg, 0.06 mmol, 10 Mol-%) und AgOAc (10.0 mg, 0.06 mmol, 10 Mol-%) wurden in einen Kugelmühlenbehälter (ZrO₂, 25 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (ZrO₂, Durchmesser: 1.5 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „Cryo mill“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 99 Min. bei 30 Hz). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde zu der Reaktionsmischung SiO₂ (3 x 1 g) hinzugegeben und nochmal jeweils für eine Minute bei 30 Hz gemahlen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Gebrauch von 5 x 10 mL EtOAc) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Verhältnis von 1.1/1.0 der beiden Produkte **241c**/**241b** wurde durch Integration von Signalen im ¹H-NMR erhalten.

7.4.7 Intermolekulare Konkurrenzreaktion mit unterschiedlichen Benzamiden (AAV7)

N-(*tert*-Butyl)-4-methoxybenzamid (**239h**, 124.4 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), *N*-(*tert*-Butyl)-4-fluorbenzamid (**239l**, 117.1 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), Benzylsulfonylazid (**240a**, 118.3 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), [Cp^*IrCl_2]₂ (12.0 mg, 0.025 mmol, 2.5 Mol-%), AgBF₄ (12.0 mg, 0.06 mmol, 10 Mol-%) und AgOAc (10.0 mg, 0.06 mmol, 10 Mol-%) wurden in einen Kugelmühlenbehälter (ZrO₂, 25 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (ZrO₂, Durchmesser: 1.5 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „Cryo mill“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 99 Min. bei 30 Hz). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde zu der Reaktionsmischung SiO₂ (3 x 1 g) hinzugegeben und nochmal jeweils für eine Minute bei 30 Hz gemahlen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Gebrauch von 5 x 10 mL EtOAc) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Verhältnis von **241h**/**241l** wurde durch Integration von Signalen im ¹H-NMR erhalten.

7.4.8 Mechanochemische Synthese des Iridacyclus **248** (AAV8)

N-(*tert*-Butyl)benzamid (**239a**, 177.3 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.), [Cp^*IrCl_2]₂ (199.2 mg, 0.25 mmol, 0.5 Äq.), Li₂CO₃ (37.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und AgOCOCF₃ (110.44 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) wurden in einen Kugelmühlenbehälter (ZrO₂, 25 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (ZrO₂, Durchmesser: 1.5 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „Cryo mill“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 99 Min. bei 18 Hz). Nachfolgend wurde eine weitere Portion AgOCOCF₃ (110.44 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und die Mischung erneut gemahlen (Mahlzyklus: 99 Min. bei 18 Hz). Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (5 x 20 mL) von dem Mahlbehälter und der Kugel gelöst, durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Gebrauch von 5 x 10 mL EtOAc) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dann wurde EtOAc (2 mL) zur Reaktionsmischung hinzugegeben, der erhaltene Niederschlag abfiltriert und zur Erhaltung des Iridacyclus **248** erneut mit EtOAc (2 mL) gewaschen.

7.4.9 Mechanochemische C–H-Amidierung mit Iridacyclus **248** (AAV9)

N-(*tert*-Butyl)benzamid (**239a**, 179.8 mg, 1.02 mmol, 1.7 Äq.), **240a** (118.3 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), Iridacyclus **248** (18.5 mg, 0.03 mmol, 5 Mol-%), AgSbF₆ (41.2 mg, 0.06 mmol, 20 Mol-%) und AgOAc (10.0 mg, 0.06 mmol, 10 Mol-%) wurden in einen

Kugelmöhlenbehälter (ZrO₂, 25 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (ZrO₂, Durchmesser: 1.5 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmöhlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „Cryo mill“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 99 Min. bei 30 Hz). Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (5 x 20 mL) von dem Mahlbehälter und der Kugel gelöst, durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Gebrauch von 5 x 10 mL EtOAc) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **241a** wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc) isoliert.

7.4.10 Mechanochemische C–H-Amidierung mit Dioxazolonen (AAV10)

Das dirigierende Substrat **239/257** (1.7 Äq.), 1,4,2-Dioxazol-5-on **255** (0.53-0.83 mmol, 1.0 Äq.),* [$\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2$] (5.0 Mol-%), AgSbF₆ (20 Mol-%) und AgOAc (20 Mol-%) wurden in einen Kugelmöhlenbehälter (ZrO₂, 25 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (ZrO₂, Durchmesser: 1.5 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmöhlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „Cryo mill“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 99 Min. bei 30 Hz). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde zu der Reaktionsmischung Seesand (2 x 1 g) hinzugegeben und nochmal jeweils für fünf Minuten bei 30 Hz gemahlen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Gebrauch von 5 x 10 mL EtOAc), das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt **256/258** mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc) isoliert.

*Hinweis: Da die Verbindungen **255a**, **255m** und **255n** viskose Flüssigkeiten waren, wurden diese Substrate direkt in den Kugelmöhlenbehälter eingewogen. Die benötigte Menge der anderen Reaktionskomponenten wurde ausgehend von der genau eingewogenen Menge von **255a**, **255m** oder **255n** berechnet. Als Konsequenz variiert der Reaktionsmaßstab zwischen 0.53 und 0.83 mmol, das Verhältnis aller Reaktanden blieb jedoch unverändert.

7.4.11 KIE-Bestimmung für die mechanochemische C–H-Amidierung mit Dioxazolonen (AAV11)

1,4,2-Dioxazol-5-on **255a** (54.5 mg, 0.54 mmol, 1.0 Äq.), *N*-(*tert*-butyl)benzamid ([H₅]**239a**, 167.0 mg, 0.9 mmol, 1.7 Äq.), *N*-(*tert*-butyl)benzamid-2,3,4,5,6-d₅ ([D₅]**239a**, 162.4 mg, 0.9 mmol, 1.7 Äq.), [$\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2$] (8.3 mg, 0.014 mmol, 2.5 Mol-%), AgSbF₆ (18.5 mg, 0.05 mmol, 10 Mol-%) und AgOAc (9.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol-%) wurden in einen Kugelmöhlenbehälter (ZrO₂, 25 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (ZrO₂, Durchmesser: 1.5 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmöhlenbehälter verschlossen, in die

Kugelmühle (RETSCH „Cryo mill“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 20 Min. bei 30 Hz). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde zu der Reaktionsmischung SiO₂ (3 x 1 g) hinzugegeben und nochmal jeweils für eine Minute bei 30 Hz gemahlen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Gebrauch von 5 x 10 mL EtOAc) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der KIE-Wert von 4.8 wurde durch Integration von Produkt-Signalen im ¹H-NMR erhalten.

7.4.12 KIE-Bestimmung für die C–H-Amidierung mit Dioxazolonen in DCE (AAV12)

N-(*tert*-Butyl)benzamid ([H₅]**239a**, 90.4 mg, 0.51 mmol, 1.0 Äq.), *N*-(*tert*-butyl)benzamid-2,3,4,5,6-d₅ ([D₅]**239a**, 93.0 mg, 0.51 mmol, 1.0 Äq.), **255a** (56.7 mg, 0.56 mmol, 1.1 Äq.), [{Cp*RhCl₂}₂] (15.8 mg, 0.03 mmol, 5.0 Mol-%), AgSbF₆ (35.1 mg, 0.10 mmol, 20 Mol-%) und DCE (0.5 mL, 1.0 M) wurden zusammen mit einem Rührfisch in einen Kolben gegeben und für 20 Min. bei 40 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf RT herunter gekühlt, durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Gebrauch von 5 x 10 mL DCM) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der KIE-Wert von 4.4 wurde durch Integration von Produkt-Signalen im ¹H-NMR erhalten.

7.4.13 Mechanochemische C–H-Amidierung mit Dioxazolonen im Grammmaßstab (AAV13)

N-(*tert*-Butyl)benzamid (**239a**, 1.84 g, 10.40 mmol, 1.7 Äq.), 3-Methyl-1,4,2-dioxazol-5-on (**255a**, 0.618 g, 6.12 mmol, 1.0 Äq.), [{Cp*RhCl₂}₂] (94.6 mg, 0.15 mmol, 2.5 Mol-%), AgBF₄ (238.3 mg, 1.2 mmol, 20 Mol-%) und AgOAc (102.2 mg, 0.61 mmol, 10 Mol-%) wurden in einen Kugelmühlenbehälter (ZrO₂, 25 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (ZrO₂, Durchmesser: 1.5 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „Cryo mill“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 99 Min. bei 30 Hz). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde zu der Reaktionsmischung Seesand (3 x 1 g) hinzugegeben und nochmal jeweils für fünf Minuten bei 30 Hz gemahlen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Gebrauch von 5 x 10 mL EtOAc) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt **256a** wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc) isoliert.

7.4.14 Mechanochemische Synthese des Rhodacyclus 259 (AAV14)

2-Phenylpyridin (**257c**, 85.4 mg, 0.6 mmol, 2.2 Äq.), [{Cp*RhCl₂}₂] (154.4 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) und NaOAc (123.0 mg, 1.5 mmol, 6.0 Äq.) wurden in einen Kugelmühlenbehälter

(ZrO₂, 25 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (ZrO₂, Durchmesser: 1.5 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „Cryo mill“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 99 Min. bei 18 Hz, eine Wiederholung). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde die Reaktionsmischung mit DCM (5 x 20 mL) von der Kugel und dem Mahlgefäß gelöst und durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rhodacyclus **259** mittels Säulenchromatographie (Al₂O₃, DCM/MeOH: 100:1) isoliert.

7.4.15 Mechanochemische C–H-Amidierung mit Rhodacyclus **259** (AAV15)

2-Phenylpyridin (**257c**, 126.9 mg, 0.8 mmol, 1.7 Äq.), **255a** (48.6 mg, 0.48 mmol, 1.0 Äq.), Rhodacyclus **259** (21.0 mg, 0.05 mmol, 10 Mol-%), AgBF₄ (18.7 mg, 0.10 mmol, 20 Mol-%) und AgOAc (16.1 mg, 0.10 mmol, 20 Mol-%) wurden in einen Kugelmühlenbehälter (ZrO₂, 25 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (ZrO₂, Durchmesser: 1.5 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „Cryo mill“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 99 Min. bei 30 Hz). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde zu der Reaktionsmischung SiO₂ (2 g) und Seesand (2 g) hinzugegeben und nochmal jeweils für fünf Minuten bei 30 Hz gemahlen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Gebrauch von 5 x 10 mL EtOAc), das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt **258c** wurde mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc) isoliert.

7.4.16 Mechanochemische Rhodium-katalysierte C–H-Alkinylierung (AAV16)

Das Indol (**282**, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), das hypervalente Alkynyliodreagenz (**81**, 1.1 Äq.), [{Cp*RhCl₂}₂] (0.5 Mol-%) und AgNTf₂ (2 Mol-%) wurden in einen Kugelmühlenbehälter (gehärteter Stahl, 10 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (gehärteter Stahl, Durchmesser: 1.0 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „MM 400“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 60 Min. bei 30 Hz). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc oder DCM (5 x 10 mL) von der Kugel und dem Mahlgefäß gelöst und durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Verwendung von 5 x 15 mL DCM). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt **283** mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc) isoliert. Alternativ konnte die Reaktionsmischung nach dem Mahlvorgang durch die Zugabe von SiO₂ (2 x 1 g) und anschließendem Mahlen (2 x 5 Min.) vom Kugelmühlenbehälter und der Kugel gelöst werden.

7.4.17 Mechanochemische Synthese des Rhodacyclus 284 (AAV17)

1-(Pyrimidin-2-yl)-1*H*-indol (**282a**, 244.0 mg, 1.25 mmol, 2.5 Äq.), [Cp^*RhCl_2]₂ (309.0 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und NaOAc (123.1 mg, 1.5 mmol, 3.0 Äq.) wurden in einen Kugelmühlenbehälter (gehärteter Stahl, 10 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (gehärteter Stahl, Durchmesser: 1.0 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „MM 400“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 60 Min. bei 30 Hz). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde zu der Reaktionsmischung SiO₂ (1 g) und Seesand (1 g) hinzugegeben und nochmal jeweils für fünf Minuten bei 30 Hz gemahlen. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Gebrauch von 5 x 15 mL DCM) und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rhodacyclus **284** wurde nach Umkristallisierung (DCM/Hexan) isoliert.

7.4.18 Mechanochemische C–H-Alkinylierung mit Rhodacyclus 284 (AAV18)

1-(Pyrimidin-2-yl)-1*H*-indol (**282a**, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), das hypervalente Alkinyliodreagenz (**81a**, 1.1 Äq.), Rhodacyclus **284** (1.0 Mol-%) und AgNTf₂ (2 Mol-%) wurden in einen Kugelmühlenbehälter (gehärteter Stahl, 10 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (gehärteter Stahl, Durchmesser: 1.0 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „MM 400“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 60 Min. bei 30 Hz). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc oder DCM (5 x 10 mL) von der Kugel und dem Mahlgefäß gelöst und durch eine dünne Schicht SiO₂ filtriert (Verwendung von 5 x 15 mL DCM). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt **283a** mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc) isoliert.

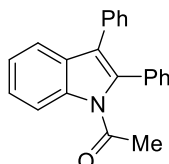
7.4.19 Mechanochemische Gold-katalysierte C–H-Alkinylierung (AAV19)

Das Indol (**89**, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), das hypervalent Alkinyliodreagenz (**81**, 1.2 Äq.) und AuCl (2–3 Mol-%) wurden in einen Kugelmühlenbehälter (gehärteter Stahl, 10 mL), zusammen mit einer Mahlkugel (gehärteter Stahl, Durchmesser: 1.0 cm), gegeben. Anschließend wurde der Kugelmühlenbehälter verschlossen, in die Kugelmühle (RETSCH „MM 400“) platziert und der Mahlvorgang gestartet (Mahlzyklus: 99–198 Min. bei 30 Hz). Nach Absolvierung des Mahlvorganges wurde die Reaktionsmischung mit Et₂O (5 x 10 mL) von der Kugel und dem Mahlgefäß gelöst, die organische Phase mit NaOH (0.1 M, 2 x 50 mL) gewaschen und die kombinierten wässrigen Phasen mit Et₂O (50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden

nachfolgend mit einer gesättigten NaHCO₃- (50 mL) und NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Produkte **90** bzw. **288** wurden anschließend mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/Et₂O) isoliert.

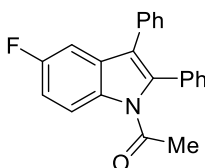
7.5 Analytische Daten

1-(2,3-Diphenyl-1*H*-indol-1-yl)ethan-1-on (223a)



Die Titelverbindung wurde der AAV1 folgend als gelber Feststoff erhalten (131.0 mg, 0.42 mmol, 70%). **Summenformel:** C₂₂H₁₇NO. **Molmasse:** 311.38 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46–7.24 (m, 12H), 2.03 (s, 3H). **¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 171.6, 136.9, 135.1, 133.1, 133.0, 130.9, 130.1, 129.3, 128.7, 128.7, 128.3, 127.0, 125.6, 123.9, 123.4, 119.6, 116.3, 28.0. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%):** 312 (22), 311 (76), 270 (25), 269 (100), 268 (24), 267 (26). **MS (CI⁺, Methan) *m/z* (%):** 340 (12), 313 (24), 312 (100), 311. **IR:** ν = 3050, 2930, 2324, 2091, 1691, 1604, 1442, 1366, 1300, 1181, 1021, 927, 748, 690 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[38]

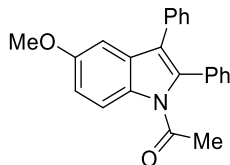
1-(5-Fluor-2,3-diphenyl-1*H*-indol-1-yl)ethan-1-on (223b)



Die Titelverbindung wurde der AAV1 folgend als farbloser Feststoff erhalten (89.4 mg, 0.27 mmol, 45%). **Summenformel:** C₂₂H₁₆FNO. **Molmasse:** 329.37 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.42 (dd, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.37–7.15 (m, 11H), 7.10 (td, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H). **¹³C{¹⁹F}-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 171.4, 160.0, 136.6, 133.3, 132.8, 132.7, 130.9, 130.5, 130.0, 129.0, 128.8, 128.5, 127.3, 123.2, 117.7, 113.2, 105.2, 27.9. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%):** 330 (16), 329 (56), 288 (22), 287 (100), 286 (28), 285 (33), 284 (12). **MS (CI⁺, Methan) *m/z* (%):** 358 (29), 331 (23), 330 (100), 329 (22). **IR:** ν = 3061, 2923, 2855,

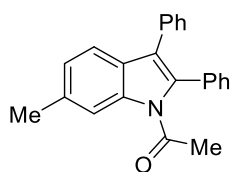
2103, 1695, 1605, 1445, 1365, 1304, 1227, 1179, 1152, 1103, 1073, 1024, 955, 926, 861, 808, 774, 751, 722, 698 cm^{-1} . Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[207]

1-(5-Methoxy-2,3-diphenyl-1*H*-indol-1-yl)ethan-1-on (223c)



Die Titelverbindung wurde der AAV1 folgend als gelber Feststoff erhalten (117.8 mg, 0.35 mmol, 58%). **Summenformel:** $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. **Molmasse:** $341.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.08$ (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 – 7.18 (m, 10H), 6.94 (dd, $J = 8.6, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 172.0, 158.9, 138.0, 133.8, 133.4, 133.3, 130.9, 130.1, 128.7, 128.6, 128.4, 127.0, 123.3, 120.2, 113.2, 100.4, 56.0, 28.2$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 342 (17), 341(62), 300 (24), 299 (100), 298 (13), 285 (16), 284 (73), 267 (13), 256 (12), 255 (12), 254 (35), 253 (10), 152 (12), 151 (13), 126.0 (12), 57.3 (12). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 370 (12), 343 (24), 342 (100), 341 (26). **IR:** $\nu = 3057, 3009, 2922, 2854, 2328, 2103, 1896, 1687, 1603, 1568, 1479, 1437, 1374, 1348, 1311, 1271, 1225, 1188, 1155, 1104, 1073, 1027, 977, 952, 922, 848, 823, 775, 748, 698 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[208]

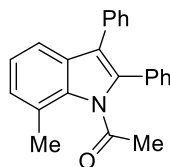
1-(6-Methyl-2,3-diphenyl-1*H*-indol-1-yl)ethan-1-on (223d)



Die Titelverbindung wurde der AAV1 folgend als weißer Feststoff erhalten (136.5 mg, 0.42 mmol, 70%). **Summenformel:** $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$. **Molmasse:** $325.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.31$ (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 5H), 7.30 – 7.21 (m, 5H), 7.15 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 171.8, 137.3, 135.8, 134.5, 133.4, 133.3, 130.9, 130.1, 128.7, 128.6, 128.3, 127.1, 127.0, 125.3, 123.5, 119.3, 116.5, 28.1, 22.2$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 326 (13), 325 (55), 284 (24), 283 (100), 282 (17), 267 (16). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 366 (10), 354 (27), 327 (24), 326 (100), 325 (21). **IR:** $\nu = 3059, 3026, 2924, 2858, 2323, 2109, 1990, 1891, 1691, 1608, 1571,$

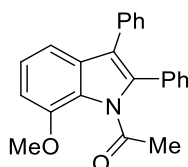
1481, 1439, 1368, 1342, 1306, 1220, 1192, 1110, 1070, 975, 944, 923, 879, 851, 816, 753, 698 cm^{-1} . Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[208]

1-(7-Methyl-2,3-diphenyl-1*H*-indol-1-yl)ethan-1-on (223e)

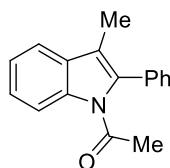


Die Titelverbindung wurde der AAV1 folgend als gelber Feststoff erhalten (93.1 mg, 0.29 mmol, 48%). **Summenformel:** $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}$. **Molmasse:** $325.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.46$ (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.38–7.33 (m, 5H), 7.30–7.16 (m, 7H), 2.45 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3):** $\delta = 173.3, 135.7, 135.2, 133.6, 132.5, 131.0, 130.3, 130.2, 128.8, 128.7, 128.3, 127.7, 126.8, 124.7, 123.3, 121.4, 117.7, 28.8, 21.5$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 325 (35), 283 (100), 282 (12), 267 (20). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 354 (20), 327 (24), 326 (100), 325 (34). **IR:** $\nu = 3058, 2957, 2924, 2858, 2325, 2082, 1897, 1767, 1706, 1606, 1492, 1442, 1412, 1363, 1274, 1187, 1156, 1073, 1019, 955, 920, 881, 848, 816, 783, 747, 697, 666 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[208]

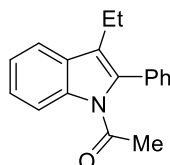
1-(7-Methoxy-2,3-diphenyl-1*H*-indol-1-yl)ethan-1-on (223f)



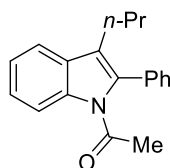
Die Titelverbindung wurde der AAV1 folgend als orangener Feststoff erhalten (127.1 mg, 0.37 mmol, 62%). **Summenformel:** $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. **Molmasse:** $341.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.40$ –7.15 (m, 12H), 6.85 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3):** $\delta = 173.9, 147.2, 136.3, 133.8, 131.7, 131.3, 131.1, 130.1, 128.4, 128.3, 128.1, 166.5, 125.4, 123.3, 120.0, 112.8, 105.7, 55.9, 29.0$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 341 (44), 300 (21), 299 (100), 256 (41), 254 (12). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 371 (17), 344 (24), 343 (100), 342 (21). **IR:** $\nu = 3026, 2935, 2844, 2324, 2107, 1728, 1602, 1577, 1492, 1433, 1360, 1292, 1222, 1126, 1069, 1023, 979, 917, 851, 790, 732, 697, 668 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[208]

1-(3-Methyl-2-phenyl-1*H*-indol-1-yl)ethan-1-on (223g)

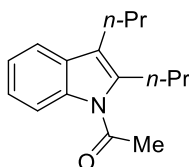
Die Titelverbindung wurde der AAV1 folgend als weißer Feststoff erhalten (115.0 mg, 0.46 mmol, 77%). **Summenformel:** C₁₇H₁₅NO. **Molmasse:** 249.31 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 8.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55–7.52 (m, 1H), 7.51–7.48 (m, 2H), 7.47–7.43 (m, 1H), 7.41–7.37 (m, 3H), 7.33 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 171.2, 136.9, 135.0, 133.8, 130.4, 128.8, 128.6, 125.5, 123.6, 118.7, 118.3, 116.5, 27.8, 9.4. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 250 (14), 249 (64), 208 (17), 207 (100), 206 (59), 204 (17), 130 (18), 128 (11). **MS (CI⁺, Methan) m/z (%):** 500 (14), 499 (31), 457 (14), 278 (15), 251 (17), 250 (100), 249 (29), 236 (10), 208 (17). **IR:** ν = 3054, 2922, 2861, 2329, 2104, 1905, 1696, 1600, 1491, 1448, 1368, 1304, 1201, 1159, 1076, 1025, 932, 851, 799, 749, 700, 658 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[38, 209]

1-(3-Ethyl-2-phenyl-1*H*-indol-1-yl)ethan-1-on (223h)

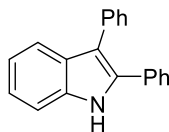
Die Titelverbindung wurde der AAV1 folgend als brauner Feststoff erhalten (113.2 mg, 0.43 mmol, 72%). **Summenformel:** C₁₈H₁₇NO. **Molmasse:** 263.34 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.52–8.43 (m, 1H), 7.60 (ddd, J = 7.5, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.53–7.46 (m, 3H), 7.43–7.32 (m, 4H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H). **¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 171.2, 137.1, 134.5, 133.7, 130.3, 129.4, 128.8, 128.7, 125.3, 124.4, 123.5, 118.8, 116.7, 27.8, 17.7, 15.1. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 264 (34), 263 (100), 221 (21), 206 (34), 204 (15). **MS (CI⁺, Methan) m/z (%):** 527 (14), 292 (19), 265 (19), 264 (100), 263 (30), 222 (11). **IR:** ν = 3054, 2963, 2869, 1680, 1601, 1447, 1368, 1308, 1201, 1154, 1016, 919, 822, 756, 702 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[210]

1-(2-Phenyl-3-propyl-1*H*-indol-1-yl)ethan-1-on (223i)

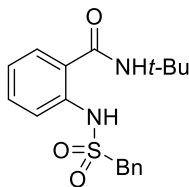
Die Titelverbindung wurde der AAV1 folgend als weißer Feststoff erhalten (116.1 mg, 0.42 mmol, 70%). **Summenformel:** C₁₉H₁₉NO. **Molmasse:** 277.37 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51–7.44 (m, 3H), 7.42–7.36 (m, 3H), 7.34–7.30 (m, 1H), 2.57–2.49 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.66–1.60 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 171.2, 137.0, 135.0, 133.8, 130.5, 129.8, 128.8, 128.7, 125.3, 123.5, 121.9, 119.0, 116.6, 27.8, 26.5, 23.6, 14.4. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 278 (40), 277 (100), 236 (13), 235 (40), 207 (14), 206 (86), 204 (20). **MS (CI⁺, Methan) m/z (%):** 318 (15), 306 (27), 279 (26), 278 (100), 277 (24), 236 (10). **IR:** ν = 3054, 2956, 2869, 1693, 1598, 1447, 1370, 1303, 1201, 1157, 1084, 1016, 928, 752, 698 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[38]

1-(2,3-Dipropyl-1*H*-indol-1-yl)ethan-1-on (223j)

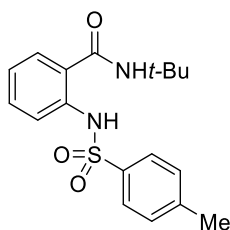
Die Titelverbindung wurde der AAV1 folgend als weißer Feststoff erhalten (12.8 mg, 0.05 mmol, 9%). **Summenformel:** C₁₆H₂₁NO. **Molmasse:** 243.35 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 7.82–7.70 (m, 1H), 7.53–7.43 (m, 1H), 7.25–7.21 (m, 2H), 3.04–2.92 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.72–2.59 (m, 2H), 1.70–1.57 (m, 4H), 1.03–0.95 (m, 6H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 170.0, 138.3, 135.8, 131.1, 123.5, 122.7, 120.2, 118.9, 114.6, 29.1, 27.8, 26.2, 23.7, 23.6, 14.5, 14.3. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 244 (19), 243 (83), 201 (32), 173 (16), 172 (100), 144 (17), 143 (16). **MS (CI⁺, Methan) m/z (%):** 260 (23), 245 (16), 244 (100), 243 (21). **IR:** ν = 2958, 2930, 2868, 1700, 1577, 1457, 1367, 1305, 1202, 1067, 1032, 926, 799, 742, 702 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[38, 208]

2,3-Diphenyl-1*H*-indol (228)

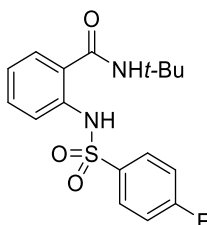
Die Titelverbindung wurde der AAV2 folgend als gelber Feststoff erhalten (145.0 mg, 0.54 mmol, 90%). **Summenformel:** C₂₀H₁₅N. **Molmasse:** 269.35 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54–7.48 (m, 2H), 7.48–7.41 (m, 5H), 7.38–7.28 (m, 5H), 7.23–7.20 (m, 1H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 136.0, 135.2, 134.2, 132.8, 130.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 127.8, 126.4, 122.8, 120.6, 119.8, 115.2, 111.0. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 270 (43), 269 (100), 268 (47), 267 (44), 266 (12), 254 (15), 239 (11), 165 (33), 135 (17), 134 (30), 133 (15), 127 (19), 121 (11). **MS (CI⁺, Methan) m/z (%):** 298 (16), 271 (26), 270 (100), 269 (31). **IR:** ν = 3406, 3055, 2332, 2090, 1600, 1501, 1446, 1371, 1321, 1250, 1179, 1152, 1069, 1026, 965, 909, 826, 743 693 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[38, 211]

***N*-(*tert*-Butyl)-2-[(phenylmethyl)sulfonamid]benzamid (241a)**

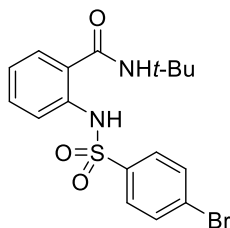
Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als weißer Feststoff erhalten (179.8 mg, 0.52 mmol, 87%). **Summenformel:** C₁₈H₂₂N₂O₃S. **Molmasse:** 346.45 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 10.80 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.39–7.33 (m, 2H), 7.31–7.24 (m, 5H), 7.06–7.00 (m, 1H), 6.08–5.91 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 1.42 (s, 9H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 168.1, 139.8, 132.6, 130.9, 128.9, 128.9, 128.6, 126.9, 122.7, 121.0, 119.3, 58.8, 52.4, 28.9. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 347 (12), 345 (21), 255 (13), 209 (24), 208 (55), 199 (35), 192 (70), 181 (30), 180 (37), 136 (11), 135 (11), 120 (15), 92 (17), 91 (100), 65 (17), 58 (12). **MS (CI⁺, Methan) m/z (%):** 347 (13), 91 (40), 87 (13), 85 (74), 83 (100). **IR:** ν = 3369, 3157, 4067, 2970, 2923, 2297, 2092, 1632, 1534, 1493, 1454, 1396, 1328, 1268, 1213, 1131, 1029, 943, 865, 792, 743, 699, 665 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[203]

***N*-(*tert*-Butyl)-2-[(4-methylphenyl)sulfonamid]benzamid (241b)**

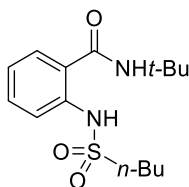
Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als weißer Feststoff erhalten (186.8 mg, 0.54 mmol, 90%). **Summenformel:** C₁₈H₂₂N₂O₃S. **Molmasse:** 346.45 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 10.82 (s, 1H), 7.67–7.58 (m, 3H), 7.34–7.30 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.02–6.96 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 168.1, 143.5, 138.7, 136.8, 132.2, 129.6, 127.2, 126.9, 123.6, 123.0, 121.5, 52.2, 28.7, 21.6. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 348 (11), 347 (42), 346 (100), 331 (25), 290 (23), 274 (37), 273 (37), 118 (11), 91 (23), 58 (20). **MS (CI⁺, Methan) m/z :** 375 (16), 348 (18), 347 (100). **IR:** ν = 3403, 3055, 2966, 2923, 2873, 1636, 1595, 1525, 1486, 1452, 1393, 1360, 1266, 1213, 1159, 1090, 1044, 948, 889, 860, 808, 769, 738, 703 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[203]

***N*-(*tert*-Butyl)-2-[(4-fluorophenyl)sulfonamid]benzamid (241c)**

Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als weißer Feststoff erhalten (202.9 mg, 0.58 mmol, 97%). **Summenformel:** C₁₇H₁₉FN₂O₃S. **Molmasse:** 350.41 g·mol⁻¹. **Smp.:** 158–159 °C. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 10.96 (s, 1H), 7.81–7.71 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.38–7.31 (m, 2H), 7.07–7.01 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 1.38 (s, 9H). **¹³C{¹⁹F}-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 168.0, 165.1 (J = 1.6 Hz), 138.5, 135.8, 132.4, 129.9, 126.9, 123.9, 122.9, 121.7, 116.2, 52.3, 28.7. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 351 (41), 350 (100), 335 (27), 294 (20), 278 (37), 277 (59). **MS (CI⁺, Methan) m/z :** 391 (11), 379 (29), 352 (24), 351 (100). **IR:** ν = 3383, 3174, 2974, 2114, 1629, 1592, 1528, 1490, 1451, 1395, 1339, 1266, 1220, 1159, 1092, 1046, 1014, 931, 867, 836, 766, 711, 671 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für [C₁₇H₁₉FN₂O₃S+K]⁺: 389.0737, beobachtet: 389.0747.

2-[(4-Bromphenyl)sulfonamid]-*N*-(*tert*-butyl)benzamid (241d)

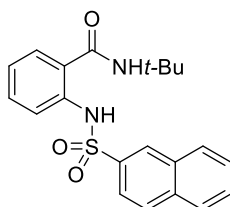
Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als weißer Feststoff erhalten (214.9 mg, 0.52 mmol, 87%). **Summenformel:** C₁₇H₁₉BrN₂O₃S. **Molmasse:** 411.31 g·mol⁻¹. **Smp.:** 151–152 °C. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 17.7, 8.2 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 1.37 (s, 9H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 168.0, 138.7, 138.3, 132.4, 132.3, 128.7, 127.7, 127.0, 124.1, 123.0, 121.9, 52.3, 28.7. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%):** 413 (16), 412 (40), 411 (19), 410 (58), 397 (13), 395 (11), 355 (18), 354 (17), 340 (18), 339 (34), 337 (22), 336 (26), 194 (24), 156 (14), 154 (14), 120 (27), 119 (20), 118 (22), 107 (14), 105 (10), 92 (26), 91 (15), 87 (11), 85 (69), 83 (100), 65 (11), 58 (79), 57 (25), 48 (15), 47 (31). **MS (CI⁺, Methan) *m/z* (%):** 441 (12), 439 (11), 414 (19), 413 (100), 412 (24), 411 (81). **IR:** ν = 3350, 3150, 3090, 2969, 2923, 1633, 1602, 1574, 1535, 1480, 1452, 1376, 1331, 1263, 1216, 1159, 1086, 1008, 924, 864, 818, 747, 708, 660 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für [C₁₇H₁₉BrN₂O₃S+H]⁺: 411.0378, beobachtet: 411.0373.

***N*-(*tert*-butyl)-2-(butylsulfonamido)benzamid (241e)**

Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als weißer Feststoff erhalten (123.1 mg, 0.39 mmol, 66%). **Summenformel:** C₁₅H₂₄N₂O₃S. **Molmasse:** 312.43 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 10.65 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.42–7.37 (m, 1H), 7.07 (td, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.07–3.04 (m, 2H), 1.78–1.72 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40–1.33 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 168.2, 139.2, 132.5, 127.1, 122.9, 121.5, 119.6, 52.3, 51.7, 28.7, 25.3, 21.4, 13.5. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%):** 314 (10), 313 (48), 312 (100), 297 (15), 240 (21), 192 (25), 166 (18), 147 (12), 136 (60), 120 (32), 119 (44), 107 (10), 92 (19), 58 (64), 57 (25). **MS (CI⁺,**

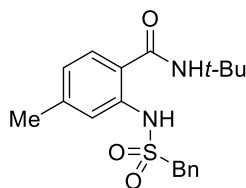
Methan) m/z : 384 (22), 353 (22), 341 (45), 315 (12), 314 (16), 313 (100). **IR:** ν = 3375, 3068, 2963, 2873, 1634, 1599, 1532, 1489, 1455, 1378, 1324, 1262, 1228, 1140, 1094, 939, 864, 763 cm^{-1} . Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[203]

***N*-(*tert*-Butyl)-2-(naphthalen-2-sulfonamido)benzamid (241f)**



Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als weißer Feststoff erhalten (151.1 mg, 0.40 mmol, 66%). **Summenformel:** $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. **Molmasse:** $382.48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 105–106 °C. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 10.99 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.86–7.79 (m, 3H), 7.76–7.68 (m, 2H), 7.60–7.52 (m, 2H), 7.35–7.31 (m, 1H), 7.28–7.25 (m, 1H), 6.98 (td, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 1.30 (s, 9H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** δ = 168.1, 138.6, 136.7, 134.9, 132.3, 132.1, 129.3, 128.9, 128.6, 127.9, 127.5, 126.8, 123.7, 123.1, 122.3, 121.8, 52.2, 28.6. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 384 (11), 383 (36), 382 (100), 367 (19), 326 (18), 310 (20), 309 (14), 246 (14), 245 (19), 127 (57), 120 (14), 119 (13), 118 (21), 92 (11), 58 (17), 57 (10). **MS (CI^+ , Methan) m/z :** 411 (11), 384 (24), 383 (100). **IR:** ν = 3396, 3057, 2974, 2929, 1636, 1594, 1527, 1494, 1453, 1364, 1332, 1267, 1206, 1153, 1069, 953, 928, 864, 805, 753 cm^{-1} . **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{Na}]^+$: 405.1249, beobachtet: 405.1260.

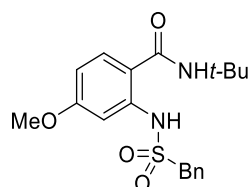
***N*-(*tert*-Butyl)-4-methyl-2-[(phenylmethyl)sulfonamid]benzamid (241g)**



Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als weißer Feststoff erhalten (194.9 mg, 0.54 mmol, 90%). **Summenformel:** $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. **Molmasse:** $360.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 137–138 °C. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 11.06 (s, 1H), 7.30–7.22 (m, 7H), 6.81 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** δ = 168.2, 143.4, 139.8, 130.8, 128.7, 128.7, 128.5, 126.9, 123.6, 119.5, 117.9, 58.5, 52.2, 28.8, 21.7. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 360 (10), 223 (10), 222 (21), 213 (18), 206 (13), 195 (10), 194 (15), 180 (11), 134 (12), 121 (10), 106 (11), 91 (100), 65 (17), 57 (10). **MS (CI^+ ,**

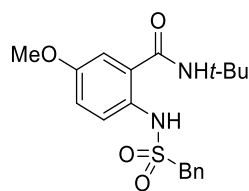
Methan) m/z (%): 389 (13), 362 (15), 361 (100), 360 (10). **IR:** ν = 3377, 3036, 2971, 2927, 1742, 1636, 1610, 1530, 1455, 1388, 1325, 1267, 1217, 1145, 1097, 1021, 970, 925, 867, 823, 782, 735, 695 cm^{-1} . **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{Na}]^+$: 383.1405, beobachtet: 383.1412.

***N*-(*tert*-Butyl)-4-methoxy-2-[(phenylmethyl)sulfonamid]benzamid (241h)**



Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als gelber Feststoff erhalten (196.0 mg, 0.52 mmol, 87%). **Summenformel:** $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. **Molmasse:** $376.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 135–136 °C. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 11.42 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30–7.19 (m, 5H), 7.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** δ = 168.1, 162.7, 142.1, 130.8, 128.8, 128.7, 128.5, 128.5, 117.7, 109.0, 103.5, 58.5, 55.5, 52.1, 28.9. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 377 (13), 376 (58), 285 (11), 239 (22), 238 (27), 229 (49), 222 (29), 211 (12), 210 (22), 165 (11), 150 (24), 149 (13), 91 (100), 65 (12). **MS (CI^+ , Methan) m/z :** 377 (43), 251 (11), 224 (13), 223 (100), 222 (15), 150 (79), 120 (11), 93 (32), 92 (24), 91 (19). **IR:** ν = 3386, 2967, 1631, 1529, 1505, 1454, 1385, 1330, 1282, 1214, 1145, 1102, 1034, 973, 919, 867, 779, 732, 697 cm^{-1} . **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{Na}]^+$: 399.1354, beobachtet: 399.1363.

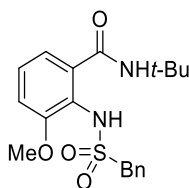
***N*-(*tert*-Butyl)-5-methoxy-2-[(phenylmethyl)sulfonamid]benzamid (241i)**



Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als weißer Feststoff erhalten [Hauptisomer in der Reaktion von *N*-(*tert*-Butyl)-3-methoxybenzamid und Phenylmethansulfonylazid] (72.2 mg, 0.19 mmol, 32%). **Summenformel:** $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. **Molmasse:** $376.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 147–148 °C. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 10.02 (s, 1H), 7.49–7.42 (m, 1H), 7.32–7.22 (m, 5H), 6.94–6.87 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** δ = 167.8, 155.8, 132.0, 130.8, 128.8, 128.8, 128.6, 124.1, 122.5,

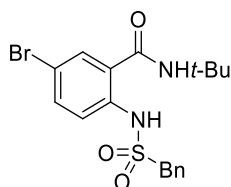
116.8, 113.3, 58.4, 55.9, 52.4, 28.8. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%):** 91 (100), 65 (16). **MS (CI⁺, Methan) *m/z* (%):** 378 (11), 377 (52), 224 (14), 223 (100), 222 (22), 195 (16), 167 (13), 150 (25), 120 (14), 93 (23). 92 (18), 91 (17), 65 (18), 61 (26). **IR:** ν = 3388, 2967, 2932, 2186, 2108, 1992, 1640, 1606, 1532, 1496, 1457, 1398, 1367, 1330, 1261, 1200, 1154, 1121, 1074, 1036, 954, 923, 834, 783, 698 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für [C₁₉H₂₄N₂O₄S+H]⁺: 377.1535, beobachtet: 377.1530.

***N*-(*tert*-Butyl)-3-methoxy-2-[(phenylmethyl)sulfonamido]benzamid (241i')**



Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als leicht brauner Feststoff erhalten [Minderisomer in der Reaktion von *N*-(*tert*-Butyl)-3-methoxybenzamid und Phenylmethansulfonylazid] (56.3 mg, 0.15 mmol, 25%). **Summenformel:** C₁₉H₂₄N₂O₄S. **Molmasse:** 376.47 g·mol⁻¹. **Smp.:** 168–169 °C. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 8.12 (s, 1H), 7.54–7.44 (m, 2H), 7.37–7.34 (m, 3H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 167.8, 154.0, 133.1, 131.3, 129.5, 128.7, 128.7, 126.8, 125.3, 119.8, 114.0, 59.9, 56.1, 52.4, 28.8. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%):** 91 (100), 65 (15). **MS (CI⁺, Methan) *m/z* (%):** 377 (6), 223 (21), 172 (179), 150 (12), 108 (16), 92 (12), 91 (100), 61 (11). **IR:** ν = 3393, 3062, 2968, 2929, 2829, 2754, 2112, 1631, 1576, 1540, 1451, 1394, 1363, 1323, 1265, 1223, 1148, 1066, 919, 819, 780, 756, 737, 697, 662 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für [C₁₉H₂₄N₂O₄S+Na]⁺: 399.1354, beobachtet: 399.1343.

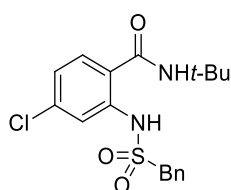
5-Brom-*N*-(*tert*-butyl)-2-[(phenylmethyl)sulfonamid]benzamid (241j)



Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als weißer Feststoff erhalten (106.7 mg, 0.25 mmol, 42%). **Summenformel:** C₁₈H₂₁BrN₂O₃S. **Molmasse:** 425.34 g·mol⁻¹. **Smp.:** 157–158 °C. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 10.62 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd,

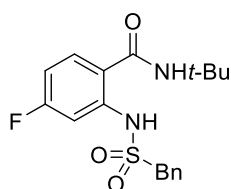
$J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.34–7.20 (m, 6H), 5.98 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.8, 138.8, 135.2, 130.9, 129.7, 129.0, 128.9, 128.2, 122.6, 120.9, 115.3, 59.1, 52.7, 28.8$. MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 288 (10), 286 (11), 91 (100), 65 (15), 57 (12). MS (CI^+ , Methan) m/z (%): 427 (27), 425 (29), 348 (16), 347 (83), 283 (17), 273 (12), 271 (13), 194 (12), 193 (100), 192 (16), 184 (12), 137 (26), 120 (35), 93 (26), 92 (23), 91 (22), 65 (15), 61 (39). IR: $\nu = 3326, 2974, 2932, 2873, 1624, 1590, 1545, 1484, 1378, 1328, 1263, 1212, 1153, 1103, 1076, 1026, 935, 884, 811, 781, 700$ cm^{-1} . HRMS (ESI-MS): berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}+\text{K}]^+$: 463.0093, beobachtet: 463.0088.

***N*-(*tert*-Butyl)-4-chlor-2-[(phenylmethyl)sulfonamid]benzamid (241k)**



Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als gelber Feststoff erhalten (164.6 mg, 0.43 mmol, 72%). **Summenformel:** $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. **Molmasse:** 380.89 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 144–145 °C. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.10$ (s, 1H), 7.40 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.32–7.23 (m, 6H), 6.93 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 1.41 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.5, 141.1, 138.5, 130.9, 129.1, 128.9, 128.1, 128.1, 122.7, 118.7, 118.5, 59.2, 52.6, 28.8$. MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 382 (14), 381 (13), 380 (36), 242 (11), 91 (100), 65 (12), 58 (14), 57 (13). MS (CI^+ , Methan) m/z : 409 (18), 383 (34), 382 (21), 381 (100), 380 (10). IR: $\nu = 3382, 2971, 2924, 2872, 1636, 1590, 1530, 1488, 1457, 1381, 1328, 1247, 1209, 1146, 1079, 950, 916, 867, 790, 729, 692$ cm^{-1} . HRMS (ESI-MS): berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}+\text{Na}]^+$: 403.0859, beobachtet: 403.0872.

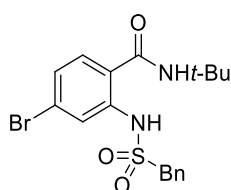
***N*-(*tert*-Butyl)-4-fluor-2-[(phenylmethyl)sulfonamid]benzamid (241l)**



Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als orangener Feststoff erhalten (173.1 mg, 0.48 mmol, 79%). **Summenformel:** $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$. **Molmasse:** 364.44 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 94–95 °C. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.24$ (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1H), 7.28–7.16 (m,

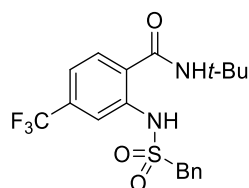
6H), 6.64 (ddd, $J = 8.7, 7.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 1.39 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^{19}\text{F}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.5, 164.7$ ($J = 1.8$ Hz), 142.2, 130.8, 129.1, 129.0, 128.9, 128.1, 116.3, 109.6, 105.9, 59.0, 52.5, 28.8. MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 365 (12), 364 (19), 91 (100), 65 (17), 58 (13), 57 (13). MS (CI^+ , Methan) m/z : 471 (19), 470 (90), 456 (12), 455 (53), 405 (16), 393 (37), 366 (24), 365 (100), 347 (12), 301 (12), 91 (18). IR: $\nu = 3390, 2972, 2930, 1640, 1596, 1529, 1502, 1456, 1392, 1332, 1270, 1205, 1147, 1089, 997, 912, 868, 824, 777, 731, 695$ cm^{-1} . HRMS (ESI-MS): berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}+\text{H}]^+$: 365.1335, beobachtet: 365.1343.

4-Brom-*N*-(*tert*-butyl)-2-[(phenylmethyl)sulfonamid]benzamid (241m)



Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als gelber Feststoff erhalten (211.5 mg, 0.50 mmol, 83%). **Summenformel:** $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$. **Molmasse:** 425.34 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 110–111 $^{\circ}\text{C}$, ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.07$ (s, 1H), 7.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.32–7.22 (m, 6H), 7.08 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.40 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.6, 141.0, 130.8, 129.1, 128.9, 128.2, 128.0, 126.8, 125.6, 121.6, 118.9, 59.3, 52.6, 28.7$. MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 426 (29), 424 (20), 288 (18), 286 (19), 272 (13), 270 (13), 91 (100). MS (CI^+ , Methan) m/z : 511 (11), 509 (25), 507 (14), 427 (15), 426 (37), 425 (79), 424 (20), 410 (20), 409 (100), 408 (20), 407 (93), 363 (26), 362 (10), 361 (31), 347 (31), 85 (41), 83 (61). IR: $\nu = 3389, 2972, 2929, 1637, 1584, 1528, 1488, 1457, 1387, 1329, 1253, 1206, 1151, 1076, 1030, 941, 871, 824, 775, 733, 696$ cm^{-1} . HRMS (ESI-MS): berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}+\text{Na}]^+$: 447.0354, beobachtet: 447.0370.

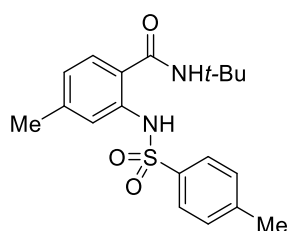
N-(*tert*-Butyl)-2-[(phenylmethyl)sulfonamid]-4-(trifluormethyl)benzamid (241n)



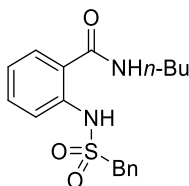
Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als weißer Feststoff erhalten (120.5 mg, 0.29 mmol, 49%). **Summenformel:** $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. **Molmasse:** 414.44 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 156–

157 °C. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 10.88 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27–7.20 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 1.42 (s, 9H). **¹³C{¹⁹F}-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 167.2, 140.4, 134.0, 130.9, 129.2, 128.9, 127.9, 127.5, 123.2, 123.1, 119.0, 115.9, 59.9, 52.8, 28.7. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 415 (15), 414 (34), 293 (26), 277 (10), 276 (35), 267 (10), 260 (24), 91 (100), 58 (19), 57 (11). **MS (CI⁺, Methan) m/z :** 443 (13), 416 (21), 415 (100), 395 (13), 351 (10). **IR:** ν = 3353, 2972, 1642, 1611, 1541, 1513, 1458, 1409, 1329, 1257, 1220, 1123, 1073, 950, 893, 871, 834, 783, 746, 694 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für [C₁₉H₂₁O₃N₂F₃S+Na]⁺: 437.1123, beobachtet: 437.1117.

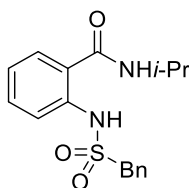
***N*-(*tert*-Butyl)-4-methyl-2-[(4-methylphenyl)sulfonamid]benzamid (241o)**



Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als gelber Feststoff erhalten (199.3 mg, 0.55 mmol, 92%). **Summenformel:** C₁₉H₂₄N₂O₃S. **Molmasse:** 360.47 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 10.94 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 19.1, 8.0 Hz, 3H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 168.2, 143.4, 143.0, 138.8, 136.9, 129.6, 127.1, 126.7, 124.4, 122.1, 120.1, 52.1, 28.7, 21.7, 21.6. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 361 (26), 360 (85), 346 (10), 345 (13), 304 (25), 290 (10), 289 (21), 288 (100), 287 (93), 278 (10), 277 (14), 274 (11), 273 (11), 224 (11), 223 (28). **MS (CI⁺, Methan) m/z :** 389 (21), 362 (21), 361 (100). **IR:** ν = 3395, 2965, 2922, 2871, 2117, 1639, 1612, 1530, 1456, 1381, 1329, 1269, 1221, 1162, 1121, 1120, 1088, 955, 873, 807, 707, 656 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[203]

N-Butyl-2-[(phenylmethyl)sulfonamid]benzamid (241p)

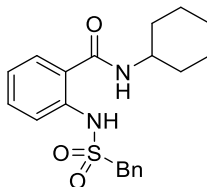
Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als brauner Feststoff erhalten (147.1 mg, 0.43 mmol, 71%). **Summenformel:** $C_{18}H_{22}N_2O_3S$. **Molmasse:** $346.45 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 94–95 °C. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 10.88 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.38–7.33 (m, 1H), 7.32–7.18 (m, 5H), 7.06–7.02 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.37–3.30 (m, 2H), 1.59–1.53 (m, 2H), 1.42–1.34 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** δ = 168.4, 139.8, 132.8, 130.8, 128.8, 128.8, 128.5, 127.0, 121.9, 120.0, 119.1, 58.6, 39.9, 31.5, 20.3, 13.9. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 348 (22), 347 (67), 346 (100), 282 (24), 281 (12), 257 (10), 256 (24), 255 (82), 210 (18), 209 (60), 208 (20), 193 (13), 192 (71), 181 (51), 180 (60), 120 (15), 92 (10), 91 (57). **MS (CI^+ , Methan) m/z :** 347 (5), 194 (13), 193 (100), 192 (11), 120 (33), 107 (11), 106 (13), 94 (11), 93 (44), 92 (17), 91 (29), 75 (10), 65 (33), 61 (88). **IR:** ν = 3391, 3066, 2958, 2931, 2869, 2111, 1717, 1632, 1596, 1535, 1493, 1451, 1377, 1332, 1262, 1204, 1149, 1071, 933, 848, 779, 753, 696 cm^{-1} . **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[C_{18}H_{22}O_3N_2S+Na]^+$: 369.1249, beobachtet: 369.1243.

N-Isopropyl-2-[(phenylmethyl)sulfonamid]benzamid (241q)

Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als gelber Feststoff erhalten (173.7 mg, 0.52 mmol, 87%). **Summenformel:** $C_{17}H_{20}N_2O_3S$. **Molmasse:** $332.42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 114–115 °C. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 10.98 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.31–7.22 (m, 3H), 7.23–7.16 (m, 2H), 7.05–7.00 (m, 1H), 6.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.16–4.06 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** δ = 167.6, 139.7, 132.7, 130.7, 128.8, 128.7, 128.4, 127.2, 122.9, 119.8, 118.9, 58.5, 42.2, 22.5. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 181 (11), 180 (17), 120 (13), 92 (16), 91 (100), 65 (14). **MS (CI^+ , Methan) m/z :** 361 (18), 334 (17), 333 (100). **IR:** ν = 3376, 3088, 2971, 2884, 2816, 1630, 1532, 1491, 1410, 1329, 1265, 1217, 1159, 1130, 1062, 940,

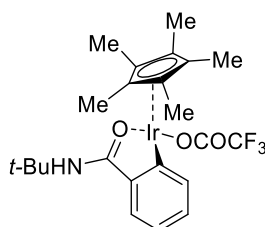
871, 793, 746, 701 cm^{-1} . **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}+\text{Na}]^+$: 355.1092, beobachtet: 355.1104.

N-Cyclohexyl-2-[(phenylmethyl)sulfonamid]benzamid (**241r**)



Die Titelverbindung wurde der AAV3 folgend als weißer Feststoff erhalten (144.2 mg, 0.39 mmol, 65%). **Summenformel:** $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. **Molmasse:** $372.48 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 122–123 $^{\circ}\text{C}$. **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ = 10.91 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.39–7.29 (m, 1H), 7.28–7.18 (m, 5H), 7.06–6.95 (m, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.86–3.73 (m, 1H), 1.97–1.89 (m, 2H), 1.77–1.69 (m, 2H), 1.67–1.58 (m, 1H), 1.42–1.30 (m, 2H), 1.27–1.11 (m, 3H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3):** δ = 167.5, 139.8, 132.7, 130.8, 128.8, 128.8, 128.4, 127.0, 122.8, 119.9, 119.0, 58.6, 49.1, 32.9, 25.2, 25.0. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 372 (13), 281 (14), 218 (27), 217 (11), 209 (11), 199 (15), 181 (22), 180 (25), 120 (33), 92 (20), 91 (100), 65 (16). **MS (CI^+ , Methan) m/z :** 373 (6), 247 (11), 220 (14), 219 (100), 218 (11), 120 (25), 107 (10), 94 (12), 93 (46), 92 (18), 91 (18), 65 (41), 61 (26). **IR:** ν = 3778, 3700, 3307, 2930, 2856, 2320, 2166, 2112, 2056, 2009, 1971, 1938, 1620, 1593, 1546, 1490, 1451, 1372, 1338, 1259, 1205, 1150, 1071, 1026, 929, 848, 762, 725, 693 cm^{-1} . **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}^+\text{Na}]^+$: 395.1405, beobachtet: 395.1400.

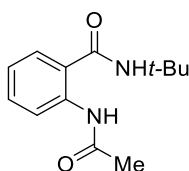
Iridacyclus **248**



Die Titelverbindung wurde der AAV8 folgend als gelber Feststoff erhalten (97.7 mg, 0.16 mmol, 32%). **Summenformel:** $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{IrNO}_3$. **Molmasse:** $616.70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 8.01 (dd, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 7.27–7.23 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99–6.93 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 1.71 (s, 15H), 1.48 (s, 9H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz,**

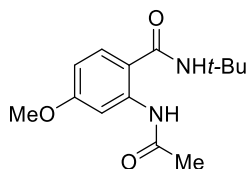
CDCl₃): δ = 181.1, 168.3, 162.1 (q, J = 35.3 Hz), 140.4, 136.7, 132.4, 124.1, 122.2, 115.5 (q, J = 291.5 Hz), 85.4, 52.9, 29.0, 9.6. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%)**: 617 (11), 505 (11), 504 (55), 503 (80), 502 (32), 501 (49), 448 (18), 447 (19), 446 (15), 445 (13), 405 (33), 404 (26), 403 (29), 402 (16), 325 (15), 324 (10), 323 (27), 322 (12), 321 (14), 177 (28), 162 (20), 122 (18), 119 (11), 105 (100), 83 (12), 77 (28), 69 (16), 57 (75), 51 (10), 45 (10). **MS (CI⁺, Methan) m/z** : 617 (3), 505 (12), 504 (37), 502 (27), 355 (10), 206 (11), 179 (13), 178 (100), 122 (23), 115 (68). **IR**: ν = 3326, 2931, 1693, 1565, 1363, 1186, 1032, 905, 841, 731 cm⁻¹. **HRMS (EI-MS)**: berechnet für [C₂₃H₂₉F₃IrNO₃]⁺: 617.1729, beobachtet: 617.1728. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[183]

2-Acetamido-*N*-(*tert*-butyl)benzamid (256a)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.63 mmol von **255a**) als gelber Feststoff erhalten (132.6 mg, 0.57 mmol, 90%). **Summenformel**: C₁₃H₁₈N₂O₂. **Molmasse**: 234.30 g·mol⁻¹. **Smp.**: 158–159 °C. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ = 10.80 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37–7.32 (m, 2H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃)**: δ = 169.0, 168.9, 139.1, 131.9, 126.8, 122.5, 122.1, 121.4, 52.1, 28.8, 25.3. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%)**: 236 (12), 235 (67), 234 (100), 217 (27), 193 (10), 192 (51), 178 (18), 163 (12), 162 (69), 161 (19). **MS (CI⁺, Methan) m/z** : 308 (16), 263 (19), 236 (14), 235 (83), 234 (13), 162 (72), 74 (100). **IR**: ν = 3340, 3222, 2924, 2331, 2070, 1646, 1598, 1517, 1437, 1365, 1300, 1220, 1039, 954, 876, 755 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS)**: berechnet für [C₁₃H₁₈N₂O₂+K]⁺: 273.1005; beobachtet: 273.0995.

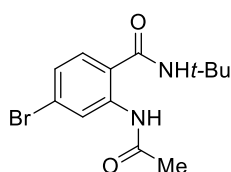
2-Acetamido-*N*-(*tert*-butyl)-4-methoxybenzamid (256b)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.63 mmol von **255a**) als weißer Feststoff erhalten (166.2 mg, 0.63 mmol, >99%). **Summenformel**: C₁₄H₂₀N₂O₃. **Molmasse**: 264.33 g·mol⁻¹. **Smp.**: 142–143 °C. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ = 11.43 (s, 1H), 8.22 (d,

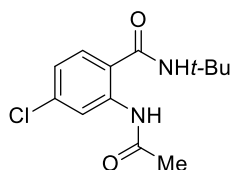
$J = 2.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.1, 168.7, 162.3, 141.6, 127.9, 113.4, 109.0, 105.2, 55.3, 51.9, 28.8, 25.5$. MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 266 (12), 265 (82), 264 (100), 247 (22), 222 (27), 192 (51), 191 (10), 176 (12), 166 (76), 150 (64), 149 (29), 148 (11), 122 (12). MS (CI^+ , Methan) m/z : 338 (16), 293 (20), 266 (14), 265 (100), 264 (25), 220 (16), 192 (60). IR: $\nu = 3310, 2967, 2312, 1684, 1539, 1442, 1232, 1032, 962, 860, 775$ cm^{-1} . HRMS (ESI-MS): berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 287.1372, beobachtet: 287.1361.

2-Acetamido-4-brom-*N*-(*tert*-butyl)benzamid (256c)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.64 mmol von **255a**) als weißer Feststoff erhalten (197.3 mg, 0.63 mmol, 98%). **Summenformel:** $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$. **Molmasse:** 313.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 162–163 °C. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.02$ (s, 1H), 8.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.1, 168.2, 140.4, 127.8, 126.4, 125.6, 124.1, 120.2, 52.4, 28.8, 25.4$. MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 372 (13), 370 (13), 316 (12), 315 (81), 314 (95), 313 (80), 312 (100), 297 (33), 295 (39), 272 (30), 270 (35), 264 (10), 242 (19), 241 (13), 240 (22), 239 (11), 216 (55), 214 (68), 200 (28), 199 (16), 198 (36), 197 (17). MS (CI^+ , Methan) m/z : 343 (25), 342 (12), 341 (24), 316 (13), 315 (91), 314 (25), 313 (86), 312 (16), 308 (12), 297 (30), 295 (11), 273 (10), 271 (36), 270 (23). IR: $\nu = 3337, 3215, 2965, 1699, 1515, 1420, 1228, 1010, 878, 754$ cm^{-1} . HRMS (ESI-MS): berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 335.0371, beobachtet: 335.0337.

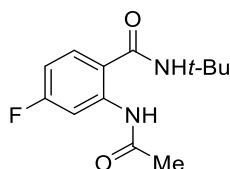
2-Acetamido-*N*-(*tert*-butyl)-4-chlorbenzamide (256d)



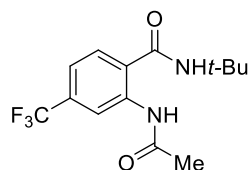
Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.60 mmol von **255a**) als gelber Feststoff erhalten (161.2 mg, 0.60 mmol, >99%). **Summenformel:** $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$. **Molmasse:**

268.74 g·mol⁻¹. **Smp.:** 139–140 °C. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 11.05 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). **¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 169.1, 168.2, 140.5, 138.1, 127.9, 122.6, 121.2, 119.8, 52.4, 28.8, 25.4. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 270 (40), 269 (13), 268 (70), 258 (18), 256 (22), 242 (40), 241 (12), 240 (47), 234 (12), 226 (23), 224 (12), 216 (65), 214 (83), 212 (24), 200 (43), 199 (46), 198 (74), 197 (52), 196 (68), 180 (12), 171 (11), 170 (100), 168 (11), 156 (16), 155 (17), 154 (48), 153 (41), 152 (10). **MS (CI⁺, Methan) m/z :** 297 (24), 271 (28), 269 (100), 268 (19), 251 (10), 233 (24), 196 (29). **IR:** ν = 3340, 3224, 2963, 2303, 1721, 1517, 1420, 1229, 880, 774, 711 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für [C₁₃H₁₇ClN₂O₂+Na]⁺: 291.0876, beobachtet: 291.0866.

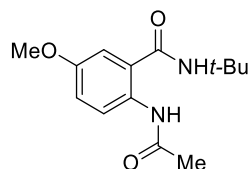
2-Acetamido-*N*-(*tert*-butyl)-4-fluorbenzamid (256e)



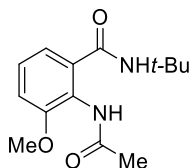
Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.64 mmol von **255a**) als weißer Feststoff erhalten (161.3 mg, 0.64 mmol, >99%). **Summenformel:** C₁₃H₁₇FN₂O₂. **Molmasse:** 252.29 g·mol⁻¹. **Smp.:** 156–157 °C. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 11.22 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 6.72 (ddd, J = 8.7, 7.5, 2.6 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). **¹³C{¹⁹F}-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 169.3, 168.3, 164.7, 141.8, 128.3, 117.5, 109.5, 108.7, 52.4, 28.9, 25.5. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 253 (27), 252 (69), 210 (16), 196 (16), 181 (11); 180 (63), 179 (10), 164 (15), 154 (100), 138 (90), 137 (72), 136 (11), 110 (20), 58 (18). **MS (CI⁺, Methan) m/z :** 326 (16), 281 (20), 253 (100), 252 (29), 235 (13), 233 (20), 208 (10), 180 (23). **IR:** ν = 3329, 2932, 2182, 2063, 1635, 1526, 1432, 1227, 973, 865, 774 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für [C₁₃H₁₇FN₂O₂+Na]⁺: 275.1172, beobachtet: 275.1167.

2-Acetamido-*N*-(*tert*-butyl)-4-(trifluormethyl)benzamid (256f)

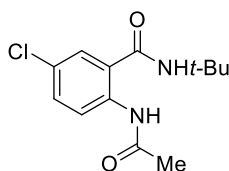
Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.62 mmol von **255a**) mit [$\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2$] (10 Mol-%), AgSbF_6 (40 Mol-%) und AgOAc (40 Mol-%) als gelber Feststoff erhalten (152.0 mg, 0.50 mmol, 81%). **Smp.:** 140–141 °C. **Summenformel:** $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$. **Molmasse:** $302.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 10.91$ (s, 1H), 8.95–8.76 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.25–7.22 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). **$^{13}\text{C}\{^{19}\text{F}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3):** $\delta = 169.3, 167.8, 139.8, 133.8, 127.1, 124.5, 123.5, 119.2, 118.5, 52.7, 28.8, 25.4$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 304 (11), 303 (76), 302 (92), 285 (33), 260 (27), 246 (15), 230 (34), 229 (19), 205 (11), 204 (100), 188.1 (40), 187 (31), 160 (17), 58 (25). **MS (CI^+ , Methan) m/z :** 385 (14), 331 (19), 304 (18), 303 (100), 302 (23), 285 (25), 283 (14). **IR:** $\nu = 3263, 2968, 1737, 1640, 1547, 1329, 1139, 902, 841, 762 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 325.1140; beobachtet: 325.1131.

2-Acetamido-*N*-(*tert*-butyl)-5-methoxybenzamid (256g)

Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.64 mmol von **255a**) als gelber Feststoff [Hauptisomer in der Reaktion von *N*-(*tert*-Butyl)-3-methoxybenzamid und 3-Methyl-1,4,2-dioxazol-5-on] erhalten (40.2 mg, 0.15 mmol, 24%). **Summenformel:** $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. **Molmasse:** $264.33 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 165–166 °C. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 10.37$ (s, 1H), 8.33 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J = 9.1, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 168.8, 168.5, 154.9, 132.1, 124.3, 123.4, 116.0, 113.1, 55.8, 52.2, 28.8, 25.1$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 265 (26), 264 (96), 222 (31), 192 (32), 191 (16), 166 (82), 151 (15), 150 (27), 149 (100), 148 (80), 122 (15), 106 (20). **MS (CI^+ , Methan) m/z :** 338 (22), 293 (22), 266 (19), 265 (100), 264 (49), 247 (18). **IR:** $\nu = 3296, 2929, 2319, 2090, 1750, 1641, 1510, 1224, 1035, 816 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 287.1372; beobachtet: 287.1366.

2-Acetamido-*N*-(*tert*-butyl)-3-methoxybenzamid (256g')

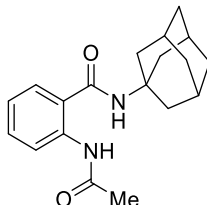
Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.64 mmol von **255a**) als weißer Feststoff [Minderisomer in der Reaktion von *N*-(*tert*-Butyl)-3-methoxybenzamid und 3-Methyl-1,4,2-dioxazol-5-on] erhalten (36.3 mg, 0.14 mmol, 22%). **Summenformel:** C₁₄H₂₀N₂O₃. **Molmasse:** 264.33 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 8.04 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 171.0, 168.1, 154.6, 136.9, 127.9, 122.7, 119.5, 112.6, 56.0, 51.8, 28.7, 23.5. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%):** 267 (54), 264 (50), 248 (11), 223 (10), 223 (65), 204 (11), 192 (75), 191 (15), 166 (94), 150 (37), 149 (51), 148 (100), 121 (30), 74 (14), 58 (23). **MS (CI⁺, Methan) *m/z*:** 294 (3), 267 (11), 266 (68), 265 (14), 248 (13), 223 (22), 194 (12), 193 (100), 192 (17), 166 (16), 148 (18). **IR:** ν = 3275, 2968, 2243, 1655, 1528, 1461, 1372, 1318, 1268, 1219, 1068, 915, 812, 734 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für [C₁₄H₂₀N₂O₃+Na]⁺: 287.1372, beobachtet: 287.1349.

2-Acetamido-*N*-(*tert*-butyl)-5-chlorbenzamide (256h)

Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.69 mmol von **255a**) als weißer Feststoff erhalten (162.4 mg, 0.60 mmol, 88%). **Summenformel:** C₁₃H₁₇ClN₂O₂. **Molmasse:** 268.74 g·mol⁻¹. **Smp.:** 129–130 °C. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 11.04 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 169.1, 168.1, 140.4, 138.0, 127.8, 122.6, 121.1, 119.8, 52.4, 28.8, 25.4. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%):** 326 (10), 271 (27), 270 (50), 269 (82), 268 (100), 253 (11), 251 (29), 228 (14), 226 (37), 212 (11), 198 (14), 197 (10), 196 (38), 195 (12), 172 (20), 170 (66), 154 (25), 153 (17). **MS (CI⁺, Methan) *m/z*:** 342 (15), 299 (10), 297 (26), 271 (32), 270 (22), 269 (100), 268 (21), 251 (12), 233 (25), 224 (11), 198 (11), 196 (32). **IR:** ν = 3345, 3202, 2970, 2925, 2198, 2103, 2025, 1952, 1696, 1629, 1583, 1553,

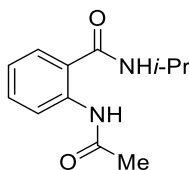
1513, 1440, 1404, 1363, 1324, 1267, 1220, 1121, 1082, 1007, 958, 906, 872, 825, 778, 702 cm^{-1} . **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2+\text{H}]^+$: 269.1057, beobachtet: 269.1050.

2-Acetamido-*N*-[adamantan-1-yl]benzamid (**256i**)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.68 mmol von **255a**) als weißer Feststoff erhalten (177.2 mg, 0.57 mmol, 83%). **Summenformel:** $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. **Molmasse:** $312.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 10.85 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45–7.35 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.16–2.09 (m, 9H), 1.77–1.70 (m, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** δ = 169.1, 168.7, 139.3, 132.1, 126.7, 122.6, 122.2, 121.6, 53.0, 41.6, 36.4, 29.6, 25.4. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 313 (28), 312 (76), 270 (31), 269 (28), 252 (14), 162 (48), 152 (11), 151 (28), 150 (15), 136 (18), 135 (100), 133 (17), 120 (76), 119 (13), 107 (12), 94 (59), 93 (30), 92 (42), 91 (18), 79 (20), 77 (12), 66 (12), 48 (44). **MS (CI^+ , Methan) m/z :** 464 (21), 447 (12), 341 (22), 314 (18), 313 (100), 312 (42), 295 (15), 162 (21), 152 (68), 135 (34). **IR:** ν = 3320, 3215, 2317, 2102, 1744, 1679, 1637, 1593, 1517, 1430, 1356, 1290, 1023, 869, 797, 750 cm^{-1} . Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[212]

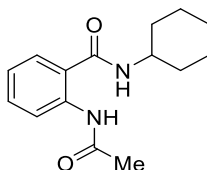
2-Acetamido-*N*-isopropylbenzamid (**256j**)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.77 mmol von **255a**) als weißer Feststoff erhalten (156.7 mg, 0.71 mmol, 93%). **Summenformel:** $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. **Molmasse:** $220.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 136–137 °C. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 10.98 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 1H), 6.96 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22–4.11 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** δ = 169.1, 168.3, 139.2, 132.1, 126.8, 122.5, 121.3, 120.8, 42.0, 25.3, 22.6. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 280 (14), 278 (28), 222 (21), 221 (100), 220 (100), 204

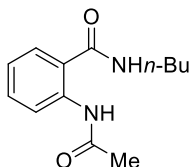
(12), 203 (75), 179 (24), 178 (89), 162 (30), 160 (11), 120 (35), 119 (10). **MS (CI⁺, Methan)** *m/z*: 281 (11), 280 (69), 249 (12), 222 (14), 221 (100), 220 (52), 203 (23). **IR**: ν = 3305, 3072, 2974, 2877, 2293, 2098, 1693, 1594, 1512, 1437, 1364, 1287, 1233, 1143, 1032, 950, 874, 748, 690 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS)**: berechnet für [C₁₂H₁₆N₂O₂+H]⁺: 221.1290, beobachtet: 221.1270.

2-Acetamido-*N*-cyclohexylbenzamid (256k)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.55 mmol von **255a**) als weißer Feststoff erhalten (99.9 mg, 0.38 mmol, 69%). **Summenformel**: C₁₅H₂₀N₂O₂. **Molmasse**: 260.34 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ = 11.00 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51–7.31 (m, 2H), 7.04–6.98 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.93–3.85 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.04–1.98 (m, 2H), 1.81–1.73 (m, 2H), 1.68–1.63 (m, 1H), 1.46–1.37 (m, 2H), 1.31–1.18 (m, 3H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃)**: δ = 169.1, 168.3, 139.4, 132.3, 126.6, 122.6, 121.5, 120.9, 49.0, 33.1, 25.6, 25.4, 25.0. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%)**: 261 (21), 260 (51), 218 (11), 178 (22), 163 (13), 162 (100), 146 (10), 136 (59), 120 (79), 119 (29), 99 (10), 98 (44), 92 (29), 65 (13), 56 (28). **MS (CI⁺, Methan) *m/z***: 360 (13), 289 (29), 262 (17), 261 (100), 260 (23), 243 (24), 219 (10), 162 (15). **IR**: ν = 3279, 2920, 2325, 2087, 1689, 1527, 1432, 1259, 1002, 846, 743 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[212]

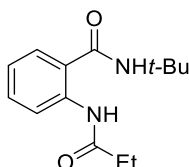
2-Acetamido-*N*-butylbenzamid (256l)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.64 mmol von **255a**) mit [{Cp*RhCl₂}₂] (10 Mol-%), AgSbF₆ (40 Mol-%) und AgOAc (40 Mol-%) als weißer Feststoff erhalten (107.8 mg, 0.46 mmol, 72%). **Summenformel**: C₁₃H₁₈N₂O₂. **Molmasse**: 234.30 g·mol⁻¹. **Smp.**: 126–127 °C. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ = 11.02 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46–7.40 (m, 2H), 7.05 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.43 (td, *J* = 7.2, 5.9 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.64–1.59 (m, 2H), 1.43 (dq, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

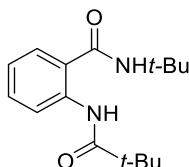
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ = 169.2, 169.1, 139.6, 132.5, 126.5, 122.8, 121.6, 120.7, 39.9, 31.6, 25.5, 20.3, 13.9. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 235 (26), 234 (100), 192 (60), 163 (11), 162 (62), 150 (18), 146 (13), 136 (19), 120 (35), 119 (12). **MS (CI^+ , Methan) m/z :** 308 (31), 263 (19), 236 (15), 235 (100), 234 (29), 217 (33). **IR:** ν = 3241, 2930, 2866, 2323, 2188, 2100, 1661, 1625, 1541, 1484, 1434, 1371, 1308, 1219, 1152, 1009, 961, 875, 796, 757, 673 cm^{-1} . **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2+\text{Na}]^+$: 257.1266, beobachtet: 257.1256.

N-(*tert*-Butyl)-2-propionamidobenzamid (256m)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.59 mmol von **255m**) als farblosen Feststoff erhalten (73.4 mg, 0.30 mmol, 50%). **Summenformel:** $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. **Molmasse:** 248.33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 160–161 °C. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 10.86 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.41 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** δ = 172.8, 169.0, 139.3, 132.1, 126.6, 122.6, 122.2, 121.6, 52.2, 31.6, 28.8, 9.8. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 249 (31), 248 (100), 192 (46), 177 (11), 176 (51), 163 (15), 146 (23), 136 (43), 120 (14), 119 (13), 57 (16). **MS (CI^+ , Methan) m/z :** 322 (17), 277 (21), 250 (17), 249 (100), 248 (23), 231 (16), 176 (21). **IR:** ν = 3311, 2972, 2926, 2321, 2111, 1681, 1642, 1593, 1518, 1439, 1366, 1293, 1195, 1064, 921, 877, 803, 755 cm^{-1} . **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2+\text{Na}]^+$: 271.1422, beobachtet: 271.1400.

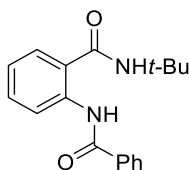
N-(*tert*-Butyl)-2-pivalamidobenzamid (256n)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.57 mmol von **255n**) als weißer Feststoff erhalten (91.1 mg, 0.33 mmol, 58%). **Summenformel:** $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. **Molmasse:** 276.38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 180–181 °C. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 10.96 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43–7.40 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.31 (s, 9H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** δ = 177.6,

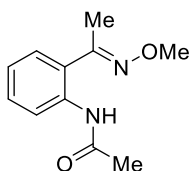
169.0, 139.1, 131.8, 126.2, 123.0, 122.5, 121.7, 52.1, 40.0, 28.7, 27.6. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%)**: 278 (38), 277 (100), 276 (86), 260 (11), 259 (60), 220 (13), 219 (84), 204 (45), 203 (12), 163 (86), 161 (10), 146 (52), 57 (15). **MS (CI⁺, Methan) *m/z***: 350 (11), 278 (18), 277 (100), 276 (13), 259 (17), 219 (12), 204 (38). **IR**: ν = 3325, 3190, 3067, 2967, 2101, 1643, 1593, 1515, 1435, 1363, 1303, 1219, 1168, 1097, 1041, 926, 875, 751 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS)**: berechnet für [C₁₆H₂₄N₂O₂+H]⁺: 277.1916, beobachtet: 277.1896.

2-Benzamido-*N*-(*tert*-butyl)benzamid (256o)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.60 mmol von **255o**) mit [{Cp^{*}RhCl₂}₂] (10 Mol-%), AgSbF₆ (40 Mol-%) und AgOAc (40 Mol-%) als weißer Feststoff erhalten (124.2 mg, 0.42 mmol, 70%). **Summenformel**: C₁₈H₂₀N₂O₂. **Molmasse**: 296.37 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ = 11.88 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.07–7.98 (m, 2H), 7.57–7.48 (m, 3H), 7.47–7.40 (m, 2H), 7.02–6.96 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 1.50 (s, 9H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃)**: δ = 169.2, 165.6, 139.4, 134.9, 132.2, 131.9, 128.8, 127.5, 126.8, 122.9, 122.5, 121.6, 52.3, 28.8. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%)**: 297 (36), 296 (100), 279 (11), 225 (14), 224 (89), 223 (17), 196 (45), 118 (11), 105 (47), 77 (14). **MS (CI⁺, Methan) *m/z***: 370 (10), 325 (22), 298 (19), 297 (100), 296 (21), 252 (15), 225 (12), 224 (79). **IR**: ν = 3300, 3071, 2968, 2920, 2309, 2108, 1740, 1645, 1520, 1483, 1318, 1231, 1071, 1030, 918, 749, 708 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[79]

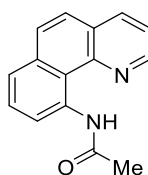
N-{2-[1-(methoxyimino)ethyl]phenyl}acetamid (258a)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.73 mmol von **255a**) als gelber Feststoff erhalten (117.2 mg, 0.57 mmol, 78%). **Summenformel**: C₁₁H₁₄N₂O₂. **Molmasse**: 206.25 g·mol⁻¹. **Smp.**: 48–50 °C. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ = 11.04 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃)**:

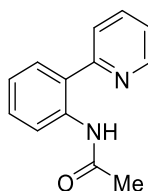
δ = 168.6, 157.0, 137.0, 129.9, 128.4, 123.1, 122.4, 121.1, 62.3, 25.3, 13.8. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%)**: 206 (4), 85 (61), 83 (100), 54 (11), 53 (13), 53 (27), 52 (56), 48 (49). **MS (CI⁺, Methan) *m/z***: 235 (15), 208 (13), 206 (16), 205 (10), 189 (18), 177 (43), 175 (13), 161 (15), 160 (13), 159 (16), 133 (54). **IR**: ν = 3092, 2934, 2318, 2100, 1917, 1684, 1604, 1532, 1443, 1361, 1290, 1171, 1033, 907, 748 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS)**: berechnet für [C₁₁H₁₄N₂O₂+Na]⁺: 229.0953; beobachtet: 229.0944.

N-(Benzo[*h*]chinolin-10-yl)acetamid (258b)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.73 mmol von **255a**) als gelber Feststoff erhalten (139.2 mg, 0.59 mmol, 81%). **Summenformel**: C₁₅H₁₂N₂O. **Molmasse**: 236.27 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ = 14.70 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 4.5, 1.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃)**: δ = 169.3, 147.6, 145.6, 139.4, 136.5, 134.8, 129.3, 128.8, 127.4, 125.0, 122.8, 120.6, 118.0, 117.2, 26.0. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%)**: 236 (14), 221 (17), 194 (10), 166 (14), 48 (100). **MS (CI⁺, Methan) *m/z***: 265 (21), 238 (17), 237 (100), 236 (24). **IR**: ν = 2899, 2304, 2102, 1931, 1677, 1615, 1547, 1495, 1350, 1292, 1174, 1120, 1004, 927, 826, 714 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[213]

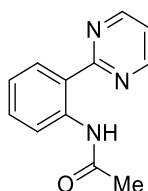
N-[2-(Pyridin-2-yl)phenyl]acetamid (258c)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.60 mmol von **255a**) mit [{Cp*RhCl₂}₂] (10 Mol-%), AgSbF₆ (40 Mol-%) und AgOAc (40 Mol-%) als farblose Flüssigkeit erhalten (88.6 mg, 0.42 mmol, 70%). **Summenformel**: C₁₃H₁₂N₂O. **Molmasse**: 212.25 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ = 12.10 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H),

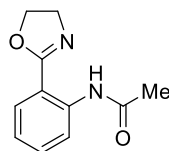
7.42–7.38 (m, 1H), 7.29–7.25 (m, 1H), 7.17–7.13 (m, 1H), 2.17 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ = 168.7, 158.4, 147.5, 137.8, 137.6, 130.1, 128.9, 125.7, 123.5, 123.2, 122.0, 25.3. MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 212 (49), 198 (15), 197 (100), 170 (19), 169 (75). MS (CI^+ , Methan) m/z : 241 (15), 214 (19), 213 (100), 212 (13), 195 (12). IR: ν = 3054, 1682, 1586, 1524, 1472, 1429, 1366, 1305, 1239, 1160, 1000, 956, 796, 748 cm^{-1} . Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[214]

N-[2-(Pyrimidin-2-yl)phenyl]acetamid (258d)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.63 mmol von **255a**) mit [$\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2$] (10 Mol-%), AgSbF_6 (40 Mol-%), AgOAc (40 Mol-%) und 2 x 99 Min. Reaktionszeit als gelbe Flüssigkeit erhalten (32.7 mg, 0.15 mmol, 24%). **Summenformel:** $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. **Molmasse:** 213.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 12.50 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 1H), 7.23 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.20–7.15 (m, 1H), 2.25 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ = 168.9, 165.2, 156.6, 139.8, 132.2, 130.7, 123.1, 122.6, 121.1, 118.6, 25.7. MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 214 (29), 213 (66), 198 (49), 172 (16), 171 (100), 170 (15), 118 (18). MS (CI^+ , Methan) m/z : 243 (4), 216 (14), 215 (100), 214 (36), 199 (10), 197 (24), 173 (44), 172 (20). IR: ν = 3034, 2324, 2098, 1689, 1578, 1525, 1452, 1394, 1282, 1158, 1090, 1008, 818, 758 cm^{-1} . HRMS (ESI-MS): berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}+\text{Na}]^+$: 236.0800; beobachtet: 236.0782.

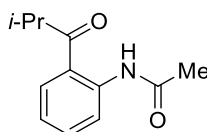
N-[2-(4,5-Dihydrooxazol-2-yl)phenyl]acetamid (258e)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.57 mmol von **255a**) mit [$\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2$] (10 Mol-%), AgSbF_6 (40 Mol-%), AgOAc (40 Mol-%) und 2 x 99 Min. Reaktionszeit als weißer Feststoff erhalten (39.4 mg, 0.19 mmol, 34%). **Summenformel:** $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. **Molmasse:** 204.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 131–132 °C. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 12.17 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.8, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.06

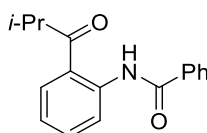
(td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 9.3$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.4, 164.8, 140.1, 132.6, 129.3, 122.3, 119.7, 113.0, 66.3, 54.9, 25.6$. MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 205 (31), 204 (57), 190 (13), 189 (100), 187 (26), 162 (22), 146 (78), 131 (18), 118 (17), 90 (21), 48 (25). MS (CI^+ , Methan) m/z : 233 (12), 206 (13), 205 (100), 204 (19), 189 (13), 187 (17). IR: $\nu = 2924, 2327, 2096, 1915, 1760, 1685, 1618, 1527, 1439, 1362, 1296, 1247, 1153, 1046, 939, 772, 679$ cm^{-1} . HRMS (ESI-MS): berechnet für $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$: 227.0796; beobachtet: 227.0788.

N-(2-Isobutyrylphenyl)acetamid (258f)



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.67 mmol von **255a**) mit $[\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2]$ (10 Mol-%), AgSbF_6 (40 Mol-%), AgOAc (40 Mol-%), Seesand (500 mg) und 2 x 99 Min. Reaktionszeit als gelbe Flüssigkeit erhalten (67.6 mg, 0.33 mmol, 49%). **Summenformel:** $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. **Molmasse:** 205.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.73$ (s, 1H), 8.74 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 8.7, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 3.65 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.4, 169.6, 141.6, 134.9, 130.7, 122.4, 121.2, 120.7, 36.4, 25.7, 19.7$. MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 205 (8), 163 (11), 162 (100), 144 (12), 120 (56), 92 (13). MS (CI^+ , Methan) m/z : 234 (11), 208 (14), 207 (100), 164 (55), 162 (21). IR: $\nu = 3252, 2974, 2932, 2874, 2329, 2113, 1998, 1815, 1698, 1650, 1582, 1519, 1446, 1365, 1299, 1239, 1209, 1158, 1084, 1042, 976, 874, 836, 756, 700$ cm^{-1} . Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[215]

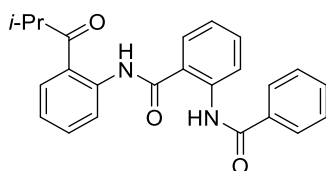
N-(2-Isobutyrylphenyl)benzamid (258g)



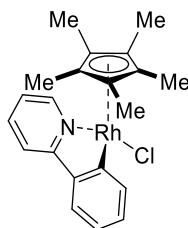
Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.59 mmol von **255o**) mit $[\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2]$ (10 Mol-%), AgSbF_6 (40 Mol-%), AgOAc (40 Mol-%) und 2 x 99 Min. Reaktionszeit als weißer Feststoff (Hauptprodukt in der Reaktion von 2-Methyl-1-phenylpropan-1-on und 3-Phenyl-1,4,2-dioxazol-5-on) erhalten (77.2 mg, 0.29 mmol, 49%). **Summenformel:** $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$.

Molmasse: 267.33 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 12.72 (s, 1H), 8.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59–7.51 (m, 3H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.70 (hept, J = 6.5 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 209.7, 166.2, 141.9, 135.1, 135.0, 132.1, 130.9, 128.9, 127.6, 122.6, 121.4, 121.1, 36.4, 19.7. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 268 (21), 225 (16), 224 (100), 146 (22), 105 (89), 77 (51). **MS (CI⁺, Methan) m/z :** 297 (7), 270 (20), 269 (100), 251 (37), 225 (34). **IR:** ν = 3202, 2964, 2869, 2330, 2097, 1739, 1655, 1585, 1519, 1439, 1367, 1295, 1210, 1160, 1080, 972, 884, 805, 750, 698 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[216]

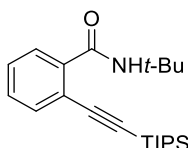
2-Benzamido-*N*-(2-isobutyrylphenyl)benzamid (258g')



Die Titelverbindung wurde der AAV10 folgend (0.59 mmol von **255o**) mit [{Cp*RhCl₂}₂] (10 Mol-%), AgSbF₆ (40 Mol-%), AgOAc (40 Mol-%) und 2 x 99 Min. Reaktionszeit als gelber Feststoff (Nebenprodukt in der Reaktion von 2-Methyl-1-phenylpropan-1-on und 3-Phenyl-1,4,2-dioxazol-5-on) erhalten (23.3 mg, 0.06 mmol, 10%). **Smp.:** 158–160 °C. **Summenformel:** C₂₄H₂₂N₂O₃. **Molmasse:** 386.45 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 12.79 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.09–8.05 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.7, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.57–7.50 (m, 3H), 7.29 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.70 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 209.7, 168.6, 165.8, 141.1, 141.0, 135.2, 135.0, 133.4, 131.9, 131.0, 128.9, 127.6, 127.6, 123.6, 123.3, 121.8, 121.7, 120.8, 36.6, 19.7. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 387 (2), 344 (3), 224 (32), 164 (12), 163 (100), 146 (13), 120 (83), 105 (99), 92 (11), 77 (51). **MS (CI⁺, Methan) m/z :** 416 (2), 388 (6), 226 (18), 225 (100), 165 (26), 163 (20), 146 (33). **IR:** ν = 3148, 2928, 2328, 2098, 1741, 1642, 1586, 1521, 1423, 1302, 1214, 1085, 1030, 972, 901, 754, 691 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für [C₂₄H₂₂N₂O₃+Na]⁺: 409.1528; beobachtet: 409.1503.

Rhodacyclus 259

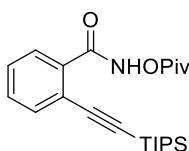
Die Titelverbindung wurde der AAV14 folgend als gelber Feststoff erhalten (113.9 mg, 0.27 mmol, 53%). **Summenformel:** $C_{21}H_{23}ClNRh$. **Molmasse:** $427.78 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.72$ (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.24 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 7.1, 5.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 1.62 (s, 15H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 178.7$ (d, $J = 31.9$ Hz), 165.4 , 151.3 , 143.8 , 137.1 , 136.9 , 130.5 , 123.5 , 122.8 , 122.0 , 119.1 , 96.0 (d, $J = 6.4$ Hz), 9.3 . **MS (EI^+ , 70 eV) m/z :** 429 (34), 428 (24), 427 (100), 392 (43), 391 (89), 390 (19), 389 (41), 376 (38), 257 (15), 237 (22), 236 (33), 235 (25), 234 (20), 233 (12), 232 (14), 230 (11), 190 (20), 155 (13), 154 (17), 119 (14), 105 (11), 103 (10), 91 (11), 46 (15). **IR:** $\nu = 3455, 2937, 2305, 2089, 1902, 1739, 1577, 1445, 1373, 1220, 1018, 739 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[217]

***N*-(*tert*-Butyl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]benzamid (82a)**

N-(*tert*-Butyl)benzamid (**80a**, 106.4 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), TIPS-EBX (**81a**, 282.7 mg, 0.7 mmol, 1.1 Äq.), [Cp^*RhCl_2]₂ (18.5 mg, 0.03 mmol, 5.0 Mol-%), AgBF_4 (23.4 mg, 0.12 mmol, 20.0 Mol-%) und AgOAc (20.0 mg, 0.12 mmol, 20.0 Mol-%) wurden in ein Schwingmühlengefäß (gehärteter Stahl, 10 mL) zusammen mit einer Kugel (gehärteter Stahl, Durchmesser: 1 cm) gegeben, in die Schwingmühle platziert und 99 Min. bei 30 Hz gemahlen. Danach wurde die Reaktionsmischung durch Waschen des Gefäßes und der Kugel mit DCM (3 x 30 mL) überführt, über eine dünne Schicht aus SiO_2 abfiltriert (Gebrauch von 5 x 10 mL DCM) und im Vakuum eingengt. **82a** wurde anschließend mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Pentan/EtOAc 100:3) als weißer Feststoff (55.4 mg, 0.15 mmol, 26%) erhalten.

Summenformel: C₂₂H₃₅NOSi. **Molmasse:** 357.61 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.96 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dtd, J = 20.2, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.22–1.11 (m, 21H). **¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 165.5, 136.6, 134.9, 129.9, 129.5, 128.9, 119.5, 105.6, 98.4, 51.9, 28.7, 18.7, 11.3. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 359 (14), 316 (27), 315 (72), 260 (24), 159 (100), 129 (16), 122 (13), 115 (11), 57 (17). **MS (CI⁺, Methan) m/z (%):** 387 (15), 360 (41), 359 (100), 316 (18), 315 (59), 303 (15), 249 (62), 248 (11), 231 (47), 200 (18), 197 (14), 173 (39), 158 (13), 132 (34). **IR (ATR):** ν = 3253, 2929, 2148, 1739, 1644, 1545, 1456, 1353, 1218, 1015, 875, 753, 683 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS):** Berechnet für [C₂₂H₃₅NOSi+K]⁺: 396.2125, beobachtet: 396.2120.

***N*-(Pivaloyloxy)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]benzamid (82b)**

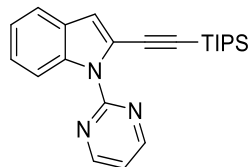


N-(Pivaloyloxy)benzamid (**80b**, 132.8 mg, 0.6 mmol, 1.0 Äq.), TIPS-EBX (**81a**, 282.7 mg, 0.7 mmol, 1.1 Äq.), [{Cp*RhCl₂}₂] (18.5 mg, 0.03 mmol, 5.0 Mol-%), AgBF₄ (23.4 mg, 0.12 mmol, 20.0 Mol-%) und AgOAc (20.0 mg, 0.12 mmol, 20.0 Mol-%) wurden in ein Schwingmühlengefäß (gehärteter Stahl, 10 mL) zusammen mit einer Kugel (gehärteter Stahl, Durchmesser 1.0 cm) gegeben, in die Schwingmühle platziert und 99 Min. bei 30 Hz gemahlen. Danach wurde die Reaktionsmischung durch Waschen des Gefäßes und der Kugel mit DCM (3 x 30 mL) überführt, über eine dünne Schicht aus SiO₂ abfiltriert (Gebrauch von 5 x 10 mL DCM) und im Vakuum eingengt. **82b** wurde anschließend mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Pentan/EtOAc 100:3) als weißer Feststoff (63.7 mg, 0.16 mmol, 26 %) erhalten.

Summenformel: C₂₃H₃₅NO₃Si. **Molmasse:** 401.62 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 10.85 (s, 1H), 8.12–8.05 (m, 1H), 7.60–7.55 (m, 1H), 7.49–7.43 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.12 (m, 21H). **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 175.9, 164.2, 134.3, 132.3, 131.6, 130.6, 129.3, 120.1, 105.7, 99.7, 38.5, 27.2, 18.7, 11.3. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 359 (14), 301 (11), 275 (13), 257 (16), 231 (11), 229 (11), 217 (11), 216 (66), 215 (11), 200 (12), 187 (11), 186 (27), 129 (14), 115 (10), 105 (11), 85 (21), 75 (10), 57 (100). **MS (CI⁺, Methan) m/z (%):** 404 (11), 403 (32), 402 (100), 359 (12), 358 (42), 302 (41), 301 (25), 300 (92), 285 (22), 264 (13), 258 (18), 256 (14), 223 (12), 222 (86), 216 (11), 215 (29), 204 (11), 136 (10), 122 (11), 120 (12), 105 (30), 103 (57), 85 (25). **IR (ATR):** ν = 2944, 2869, 1775, 1694, 1467, 1270, 1226, 1080,

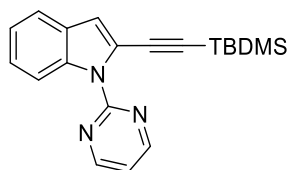
1020, 884, 756 cm^{-1} . Alle analytischen Daten sind in Übereinstimmung mit der Literatur.^[45b, 45c]

1-(Pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (283a)



Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als gelbes Öl erhalten (224.0 mg, 0.60 mmol, 99%). **Summenformel:** $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{Si}$. **Molmasse:** $375.59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.78$ (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.30 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.1 \text{ Hz}$, 1H), $7.26\text{--}7.22$ (m, 1H), 7.15 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 (s, 1H), $1.20\text{--}1.12$ (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 158.2, 157.4, 136.2, 128.6, 124.9, 122.5, 121.0, 120.8, 117.7, 115.8, 114.2, 98.9, 97.9, 18.8, 11.5$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 377 (16), 376 (53), 334 (30), 333 (73), 305 (15), 291 (20), 277 (33), 263 (28), 261 (13), 248 (13), 247 (24), 224 (10), 223 (30), 168 (16), 167 (13), 80 (14), 79 (100), 77 (15), 70 (16), 69 (28), 67 (17), 59 (26), 58 (22), 56 (11), 55 (27), 54 (11), 53 (45), 52 (16), 45 (20). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 404 (21), 377 (32), 376 (100), 375 (55), 374 (12), 333 (14), 332 (33). **IR:** $\nu = 2941, 2864, 1568, 1427, 1322, 1251, 1219, 878, 804, 718, 668 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[45b]

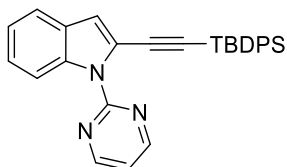
2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)ethynyl]-1-(pyrimidin-2-yl)-1*H*-indol (283b)



Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als roter Feststoff erhalten (145.4 mg, 0.44 mmol, 73%). **Summenformel:** $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{Si}$. **Molmasse:** $333.51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** $96\text{--}97 \text{ }^\circ\text{C}$. **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.79$ (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.30 (dd, $J = 8.4, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 0.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.21 (s, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3):** $\delta = 158.2, 157.4, 136.3, 128.6, 125.0, 122.5, 120.9, 120.8, 117.7, 115.8, 114.2, 99.7, 97.7, 26.3, 17.0, -4.6$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 335 (20), 334 (72), 333 (99), 332 (13), 319 (11), 318 (41), 278 (44), 277 (92), 276 (100), 260 (13), 250 (20), 246 (11), 237 (10),

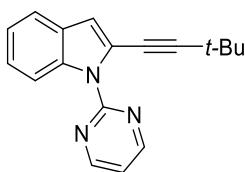
223 (28), 222 (18). **MS** (CI^+ , **Methan**) m/z (%): 362 (22), 335 (27), 334 (100), 333 (69), 318 (19), 276 (17). **IR**: $\nu = 2938, 2859, 2146, 1568, 1417, 1325, 1248, 1005, 937, 807 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (**ESI-MS**): berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{Si}+\text{Na}]^+$: 356.1559, beobachtet: 356.1547.

2-[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)ethynyl]-1-(pyrimidin-2-yl)-1*H*-indol (283c)



Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als weißer Feststoff erhalten (211.7 mg, 0.46 mmol, 77%). **Summenformel**: $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{Si}$. **Molmasse**: $457.65 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.76$ (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.44 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), $8.02\text{--}7.94$ (m, 4H), 7.68 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), $7.49\text{--}7.41$ (m, 7H), 7.31 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.22 (s, 9H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.2, 157.4, 136.4, 135.8, 133.5, 129.6, 128.6, 127.8, 125.3, 122.7, 121.0, 120.6, 117.7, 116.6, 114.5, 101.3, 96.5, 27.2, 19.0$. **MS** (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 457 (23), 402 (10), 401 (38), 400 (100). **MS** (CI^+ , **Methan**) m/z (%): 486 (17), 459 (36), 458 (100), 457 (36), 401 (10), 400 (26), 380 (20). **IR**: $\nu = 3059, 2940, 2854, 2151, 1736, 1569, 1422, 1322, 1257, 1210, 1104, 1008, 938, 863, 817, 699 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[50a]

2-(3,3-Dimethylbut-1-yn-1-yl)-1-(pyrimidin-2-yl)-1*H*-indol (283d)

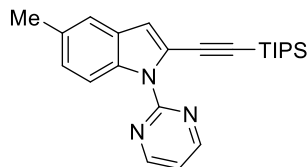


Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als gelber Feststoff erhalten (153.9 mg, 0.56 mmol, 93%). **Summenformel**: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3$. **Molmasse**: $275.36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.**: $96\text{--}97^\circ\text{C}$. **^1H -NMR** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.79$ (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.24 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), $7.33\text{--}7.29$ (m, 1H), 7.22 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.93 (s, 1H), 1.33 (s, 9H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.0, 157.4, 136.1, 128.7, 124.2, 122.2, 121.6, 120.6, 117.7, 113.8, 113.1, 104.1, 72.0, 30.7, 28.4$. **MS** (EI^+ , 70 eV) m/z (%): 276 (35), 275 (95), 274 (100), 261 (15), 260 (67), 259 (10), 258 (20), 245 (55), 244 (71). **MS** (CI^+ , **Methan**) m/z (%): 304 (21), 277 (20), 276 (100), 275 (70), 274 (21), 260 (12). **IR**:

$\nu = 3093, 2967, 2070, 1731, 1565, 1422, 1328, 1272, 1218, 1136, 1078, 910, 826, 738 \text{ cm}^{-1}$.

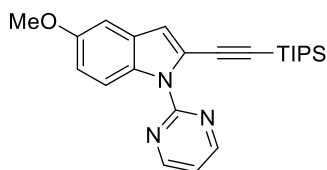
HRMS (ESI-MS): berechnet für $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3+\text{H}]^+$: 276.1501, beobachtet: 276.1496.

5-Methyl-1-(pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (283e)



Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als weißer Feststoff erhalten (211.8 mg, 0.54 mmol, 91%). **Summenformel:** $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{Si}$. **Molmasse:** $389.62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.77$ (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.17 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 0.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.14 – 1.12 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 158.1, 157.5, 134.6, 131.8, 128.9, 126.5, 120.9, 120.5, 117.4, 115.7, 114.0, 99.1, 97.7, 21.4, 18.8, 11.5$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 391 (21), 390 (58), 389 (97), 374 (11), 348 (39), 347 (74), 346 (100), 319 (11), 318 (39), 305 (30), 304 (63), 303 (11), 302 (22), 290 (12), 289 (11), 288 (14), 276 (32), 263 (13), 262 (14), 261 (11), 260 (23), 237 (12), 236 (47), 145 (14), 145 (26), 138 (16). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 418 (14), 390 (100), 389 (86), 388 (15), 347 (23), 346 (59). **IR:** $\nu = 3033, 2938, 2862, 2144, 1735, 1572, 1422, 1322, 1256, 1074, 997, 879, 798, 721, 668 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[50a]

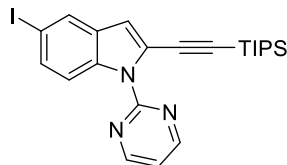
5-Methoxy-1-(pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (283f)



Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als weißer Feststoff erhalten (242.0 mg, 0.60 mmol, 99%). **Summenformel:** $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OSi}$. **Molmasse:** $405.62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.76$ (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.23 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 9.1, 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.13 – 1.12 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 158.2, 157.5, 155.8, 131.3, 129.4, 121.4, 117.5, 115.8, 115.4, 114.6, 102.3, 99.0, 98.0, 55.8, 18.8, 11.6$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 406 (27), 405 (72), 363 (36), 362 (100), 320 (20). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 434 (14), 407 (30), 406 (100), 405 (55), 404 (13), 363 (14), 362 (40). **IR:** $\nu = 2934, 2326, 2141, 1743, 1570, 1425,$

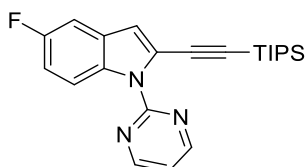
1337, 1207, 1002, 882, 805, 741, 676 cm^{-1} . Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[50a]

5-Iod-1-(pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (283g)



Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als weißer Feststoff erhalten (205.1 mg, 0.41 mmol, 68%). **Summenformel:** $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{IN}_3\text{Si}$. **Molmasse:** $501.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.76$ (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.06 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), $1.16\text{--}1.10$ (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 158.2, 157.1, 135.3, 133.1, 131.0, 129.3, 121.8, 118.0, 116.3, 114.4, 98.9, 98.2, 86.3, 18.8, 11.5$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 502 (25), 501 (74), 460 (16), 459 (53), 458 (100), 430 (14), 417 (11), 416 (26), 388 (11). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 530 (15), 503 (29), 502 (100), 501 (88), 500 (12), 459 (19), 458 (44), 376 (37), 375 (87). **IR:** $\nu = 2938, 2862, 2143, 1729, 1568, 1424, 1312, 1251, 1213, 1066, 1000, 927, 879, 799, 722, 665 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[218]

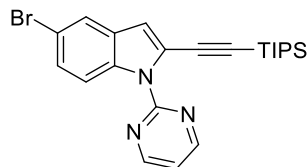
5-Fluor-1-(pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (283h)



Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als weißer Feststoff erhalten (196.9 mg, 0.50 mmol, 83%). **Summenformel:** $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{Si}$. **Molmasse:** $393.58 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.78$ (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.26 (dd, $J = 9.1, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), $7.22\text{--}7.19$ (m, 2H), 7.05 (td, $J = 9.1, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), $1.13\text{--}1.12$ (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 159.3$ (d, $J = 238.4 \text{ Hz}$), $158.3, 157.3, 132.7, 129.3$ (d, $J = 9.9 \text{ Hz}$), $122.5, 117.9, 115.4$ (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$), 115.4 (d, $J = 1.4 \text{ Hz}$), 113.0 (d, $J = 25.5 \text{ Hz}$), 105.7 (d, $J = 23.6 \text{ Hz}$), $98.8, 98.5, 18.8, 11.5$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 394 (14), 393 (52), 352 (11), 351 (42), 350 (100), 322 (14), 308 (25), 280 (15), 264 (11), 240 (21). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 422 (21), 395 (29), 394 (100), 393 (70), 392 (13), 351 (15), 350 (38). **IR:** $\nu = 2941, 2862, 2326, 2146,$

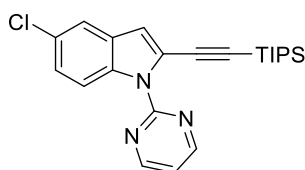
1714, 1567, 1428, 1323, 1267, 1183, 1108, 997, 958, 879, 790, 722 cm^{-1} . Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[218]

5-Brom-1-(pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (283i)



Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als gelber Feststoff erhalten (177.0 mg, 0.39 mmol, 65%). **Summenformel:** $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{Si}$. **Molmasse:** $454.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.78$ (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.17 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.9, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 1.14 – 1.11 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3):** $\delta = 158.3, 157.2, 134.9, 130.4, 127.6, 123.2, 122.2, 118.0, 115.9, 115.7, 114.7, 99.0, 98.3, 18.8, 11.5$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 456 (13), 455 (41), 454 (14), 453 (37), 414 (11), 413 (40), 412 (100), 411 (38), 410 (87), 384 (12), 382 (11), 370 (19), 368 (21), 342 (10), 340 (11), 302 (12), 300 (12). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 457 (28), 456 (91), 455 (81), 454 (100), 453 (57), 413 (15), 412 (31), 411 (14), 410 (29). **IR:** $\nu = 2940, 2863, 2142, 1568, 1425, 1315, 1251, 1212, 1062, 990, 929, 879, 797, 723, 668 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[50a, 218]

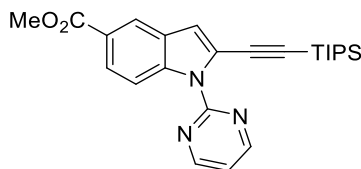
5-Chlor-1-(pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (283j)



Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als weißer Feststoff erhalten (230.1 mg, 0.56 mmol, 94%). **Summenformel:** $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{Si}$. **Molmasse:** $410.03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.77$ (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 2H), 8.22 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.9, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.99 (s, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 158.2, 157.2, 134.5, 129.7, 128.0, 125.0, 122.3, 120.1, 118.0, 115.5, 114.8, 99.0, 98.3, 18.8, 11.5$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 411 (32), 410 (28), 409 (82), 369 (14), 368 (42), 367 (42), 366 (100), 338 (11), 324 (16). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 438 (17), 412 (33), 411 (44), 410 (100), 409 (58), 394 (13), 374 (30), 368 (14), 367 (13), 366

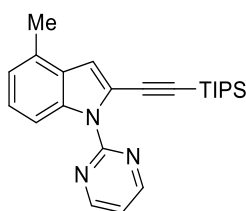
(31). **IR:** $\nu = 2941, 2864, 2144, 1569, 1425, 1317, 1253, 1212, 1069, 991, 933, 878, 799, 726, 666 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[50a]

Methyl 1-(pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indole-5-carboxylat (283k)



Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als weißer Feststoff erhalten (111.3 mg, 0.26 mmol, 44%). **Summenformel:** $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$. **Molmasse:** $433.63 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.81$ (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.31 (d, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.9, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.16 – 1.09 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3):** $\delta = 167.7, 158.4, 157.1, 138.7, 128.2, 126.0, 124.4, 123.4, 122.6, 118.3, 116.0, 113.8, 99.1, 98.1, 52.1, 18.8, 11.5$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 434 (12), 433 (32), 392 (11), 391 (39), 390 (100), 362 (13), 348 (21), 320 (11), 280 (13). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 462 (17), 435 (32), 434 (100), 433 (67), 406 (14), 405 (54), 404 (18), 391 (11), 390 (26), 386 (12), 385 (51), 183 (22), 182 (19), 91 (10). **IR:** $\nu = 2936, 2329, 2132, 1727, 1566, 1423, 1230, 1083, 995, 891, 800, 762, 721, 680 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[50a]

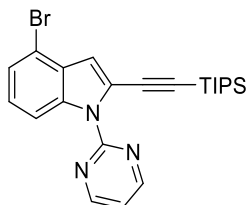
4-Methyl-1-(pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indole (283l)



Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als weißer Feststoff erhalten (226.5 mg, 0.58 mmol, 97%). **Summenformel:** $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{Si}$. **Molmasse:** $389.62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.79$ (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.09 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.18 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.14 – 1.11 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 158.2, 157.5, 136.1, 130.3, 128.4, 125.1, 122.7, 120.5, 117.7, 114.4, 111.7, 99.1, 97.7, 18.8, 11.6$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 390 (24), 389 (75), 348 (10), 347 (39), 346 (100), 304 (21), 236 (12). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 391 (13), 390 (49), 389 (100), 347 (11), 346 (35), 276 (17), 275 (10), 79 (39), 69 (13). **IR:** $\nu = 2915, 2138, 1746$,

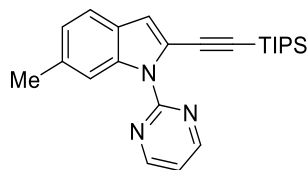
1565, 1414, 1012, 811, 687 cm^{-1} . Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[50a]

4-Brom-1-(pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (283m)

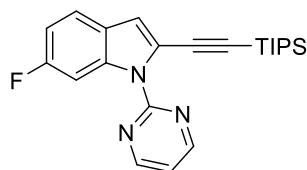


Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als gelbes Öl erhalten (192.2 mg, 0.42 mmol, 71%). **Summenformel:** $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{Si}$. **Molmasse:** $454.49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 76–78 °C. **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ = 8.79 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21–7.14 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 1.15–1.11 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3):** δ = 158.3, 157.2, 136.4, 129.3, 125.7, 125.3, 121.8, 118.2, 115.2, 114.4, 113.4, 99.1, 98.2, 18.8, 11.5. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 456 (20), 455 (71), 454 (24), 453 (73), 413 (33), 412 (98), 411 (34), 410 (100), 370 (10), 368 (12). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 484 (11), 482 (11), 457 (26), 456 (86), 455 (45), 454 (100), 453 (19). **IR:** ν = 2937, 2861, 2143, 1912, 1570, 1424, 1323, 1255, 1172, 1071, 995, 958, 879, 776, 729, 667 cm^{-1} . **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{Si}+\text{H}]^+$: 454.1314, beobachtet: 454.1303.

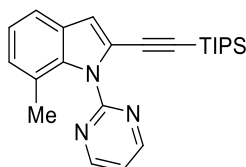
6-Methyl-1-(pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (283n)



Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als weißer Feststoff erhalten (167.7 mg, 0.43 mmol, 72%). **Summenformel:** $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{Si}$. **Molmasse:** $389.62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.09–7.05 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.19–1.13 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** δ = 158.1, 157.4, 136.6, 135.0, 126.4, 124.2, 120.4, 117.5, 115.8, 114.0, 99.1, 97.4, 22.2, 18.7, 11.5. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 390 (30), 389 (92), 348 (11), 347 (41), 346 (100), 318 (10), 304 (21), 236 (16). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 390 (22), 389 (13). **IR:** ν = 2940, 2863, 2145, 1613, 1527, 1425, 1339, 1318, 1265, 1223, 1129, 1073, 994, 919, 878, 815, 719, 671 cm^{-1} . Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[50a]

6-Fluor-1-(pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1H-indol (283o)

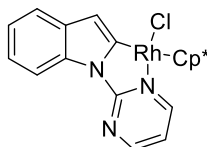
Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als gelbes Öl erhalten (229.1 mg, 0.58 mmol, 97%). **Summenformel:** $C_{23}H_{28}FN_3Si$. **Molmasse:** $393.58 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 55–57 °C. **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** δ = 8.78 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.08 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (td, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 1.17–1.12 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3):** δ = 161.6 (d, J = 240.2 Hz), 158.2, 157.3, 136.4 (d, J = 13.1 Hz), 125.0 (d, J = 1.0 Hz), 121.6, 121.5 (d, J = 10.0 Hz), 117.9, 115.6 (d, J = 1.2 Hz), 111.2 (d, J = 24.6 Hz), 101.6 (d, J = 28.8 Hz), 98.6, 98.1, 18.8, 11.5. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 394 (30), 393 (86), 351 (32), 350 (100), 308 (16). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 422 (18), 395 (31), 394 (100), 393 (48), 374 (18), 350 (24). **IR:** ν = 2942, 2865, 2149, 1572, 1427, 1348, 1267, 1213, 1149, 1103, 1075, 994, 873, 811, 720, 669 cm^{-1} . **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[C_{23}H_{28}FN_3Si+H]^+$: 394.2115, beobachtet: 394.2102.

7-Methyl-1-(pyrimidin-2-yl)-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1H-indol (283p)

Die Titelverbindung wurde der AAV16 folgend als weißer Feststoff erhalten (216.0 mg, 0.55 mmol, 92%). **Summenformel:** $C_{24}H_{31}N_3Si$. **Molmasse:** $389.62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** δ = 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.02–1.00 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** δ = 158.6, 158.4, 136.3, 128.6, 126.9, 122.8, 122.0, 121.9, 119.8, 119.2, 112.4, 97.9, 97.7, 19.8, 18.7, 11.3. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 390 (45), 389 (45), 348 (10), 347 (33), 346 (100), 305 (11), 304 (29), 276 (11), 260 (10), 236 (18), 232 (23). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 391 (16), 390 (63), 389 (100), 388 (10), 347 (10), 346 (22), 318 (13), 303 (10), 302 (11), 291 (16), 290 (62), 289 (11), 288 (13), 277 (10), 276 (33), 275 (18), 274 (14), 261 (14), 260 (13), 259 (10), 250 (11), 236 (16), 235 (33), 234 (11), 233 (14), 232 (39), 231 (10), 208 (11), 207 (10), 206 (10), 182 (11), 181 (13), 180 (14), 157 (12), 154

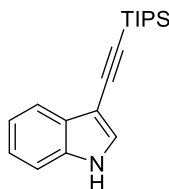
(10), 152 (10). **IR:** $\nu = 3050, 2942, 2867, 2149, 1930, 1734, 1562, 1418, 1306, 1233, 1162, 1070, 999, 881, 796, 743, 670 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[50a]

Rhodacyclus 284



Die Titelverbindung wurde der AAV17 folgend als oranger kristalliner Feststoff erhalten (95.2 mg, 0.20 mmol, 20%). **Summenformel:** $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{Rh}$. **Molmasse:** $467.80 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.69\text{--}8.63$ (m, 2H), 8.43 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.16–7.13 (m, 1H), 7.08–7.05 (m, 1H), 6.95–6.93 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 1.74 (s, 15H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 163.7$ (d, $J = 39.3 \text{ Hz}$), 159.8, 159.5, 158.9, 136.6, 135.2, 122.6, 120.6, 118.2, 114.5, 113.6, 110.9, 96.7 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 9.6. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 469 (17), 468 (12), 467 (46), 432 (34), 431 (57), 430 (13), 417 (13), 416 (55), 237 (14), 236 (13), 235 (22), 234 (12), 233 (11), 232 (11), 230 (14), 196 (17), 195 (100), 194 (32), 142 (16), 134 (33), 133 (10), 119 (74), 117 (11), 116 (13), 115 (17), 105 (13), 98 (14), 91 (28), 89 (18), 79 (17), 77 (12), 63 (11), 57 (10), 55 (12), 53 (15), 51 (11). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 468 (1), 224 (22), 197 (14), 196 (100), 195 (37), 136 (10), 135 (52), 134 (41), 133 (20), 119 (10). **IR:** $\nu = 3458, 3049, 2976, 2911, 2325, 2105, 1879, 1736, 1577, 1486, 1373, 1239, 1158, 1067, 1025, 917, 834, 777, 663 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{Rh}+\text{K}]^+$: 506.0273, beobachtet: 506.0288. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[197]

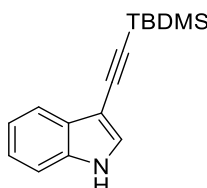
3-[(Triisopropylsilyl)ethynyl]-1H-indol (90a)



Die Titelverbindung wurde der AAV19 folgend als brauner Feststoff erhalten (134.0 mg, 0.45 mmol, 75%). **Summenformel:** $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NSi}$. **Molmasse:** $297.52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.08$ (s, 1H), 7.83–7.71 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.36–7.31 (m, 1H), 7.27–7.22 (m, 2H), 1.24–1.17 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):**

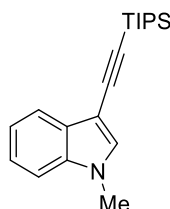
$\delta = 135.0, 128.9, 128.2, 123.1, 120.7, 120.0, 111.4, 100.3, 99.3, 91.9, 18.8, 11.4$. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%)**: 553 (12), 552 (21), 299 (13), 298 (34), 297 (100), 255 (22), 254 (91), 226 (19), 212 (36), 198 (23), 184 (27). **MS (CI⁺, Methan) *m/z* (%)**: 299 (15), 298 (50), 297 (100). **IR**: $\nu = 3384, 3057, 2940, 2865, 2722, 2146, 1916, 1733, 1639, 1527, 1456, 1416, 1379, 1323, 1233, 1072, 997, 918, 823, 771, 738, 667 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[57]

3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (90b)



Die Titelverbindung wurde der AAV19 folgend mit 198 Min. Reaktionszeit als brauner Feststoff erhalten (47.6 mg, 0.19 mmol, 31%). **Summenformel**: C₁₆H₂₁NSi. **Molmasse**: 255.44 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 8.16$ (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.23 (s, 6H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 135.1, 128.9, 128.5, 123.3, 120.9, 120.2, 111.4, 99.3, 99.2, 94.1, 26.4, 16.9, -4.2$. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%)**: 255 (19), 199 (11), 198 (51), 87 (11), 85 (64), 83 (100), 49 (11), 48 (20), 47 (37). **MS (CI⁺, Methan) *m/z* (%)**: 496 (10), 495 (25), 454 (23), 453 (57), 284 (16), 257 (24), 256 (100), 255 (97), 240 (20), 198 (20). **IR**: $\nu = 3420, 2929, 2888, 2855, 2151, 1625, 1531, 1456, 1413, 1322, 1237, 1125, 1095, 1069, 1006, 936, 823, 772, 740, 674 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[58]

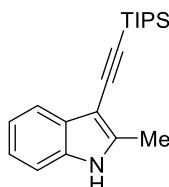
1-Methyl-3-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (90c)



Die Titelverbindung wurde der AAV19 folgend als farbloser Feststoff erhalten (153.7 mg, 0.49 mmol, 82%). **Summenformel**: C₂₀H₂₉NSi. **Molmasse**: 311.54 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 7.84\text{--}7.73$ (m, 1H), 7.34–7.26 (m, 3H), 7.27–7.21 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.25–1.18 (m, 21H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 136.2, 132.7, 129.7, 122.7, 120.4, 120.3, 109.6, 100.6, 97.6, 91.6, 33.1, 18.9, 11.6$. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%)**:

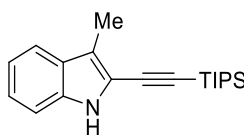
312 (19), 311 (68), 269 (14), 268 (57), 240 (11), 226 (28), 212 (15), 198 (22), 106 (12), 87 (10), 85 (65), 83 (100), 47 (16). **MS (CI⁺, Methan) *m/z* (%)**: 580 (11), 313 (15), 312 (60), 311 (100), 268 (20), 212 (16). **IR**: ν = 3828, 2926, 2364, 2134, 1740, 1459, 1367, 1234, 1126, 1010, 883, 801, 694 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[57]

2-Methyl-3-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (90d)



Die Titelverbindung wurde der AAV19 folgend mit AuCl (3 Mol-%) als brauner Feststoff erhalten (149.2 mg, 0.48 mmol, 80%). **Summenformel**: C₂₀H₂₉NSi. **Molmasse**: 311.54 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ = 7.85 (s, 1H), 7.69–7.59 (m, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.20–7.13 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.20–1.18 (m, 21H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃)**: δ = 140.3, 134.7, 129.6, 122.3, 120.7, 119.5, 110.6, 100.7, 97.3, 93.3, 19.0, 12.9, 11.6. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z***: 313 (24), 312 (100), 311 (82), 268 (34), 226 (31), 212 (11), 198 (28), 184 (12), 182 (14), 145 (24), 75 (26), 65 (19), 59 (14), 47 (100). **MS (CI⁺, Methan) *m/z* (%)**: 313 (11), 312 (48), 311 (100), 268 (34), 226 (12), 213 (19), 212 (86), 198 (46), 197 (11), 196 (10), 184 (12), 182 (18), 155 (15), 154 (32), 87 (12), 73 (21), 70 (14), 69 (26), 67 (12). **IR**: ν = 3395, 3061, 2941, 2865, 2142, 1616, 1550, 1457, 1310, 1238, 1156, 1070, 997, 919, 881, 746, 669 cm⁻¹. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[57]

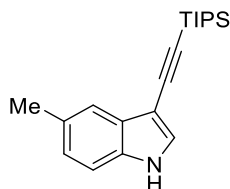
3-Methyl-2-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (288)



Die Titelverbindung wurde der AAV19 folgend mit AuCl (3 Mol-%) und 2 x 99 Min. Reaktionszeit als oranger Feststoff erhalten (132.1 mg, 0.42 mmol, 71%). **Summenformel**: C₂₀H₂₉NSi. **Molmasse**: 311.54 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)**: δ = 7.96 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28–7.24 (m, 2H), 7.18–7.12 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.22–1.18 (m, 21H). **¹³C{¹H}-NMR (151 MHz, CDCl₃)**: δ = 135.7, 127.9, 123.8, 119.9, 119.4, 119.1, 117.0, 110.8, 98.5, 97.5, 18.8, 11.4, 9.7. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%)**: 313 (15), 312 (54), 311 (100), 269 (26), 268 (87), 240 (13), 226 (41). **MS (CI⁺, Methan) *m/z* (%)**: 361 (12), 340 (13), 313 (29), 312

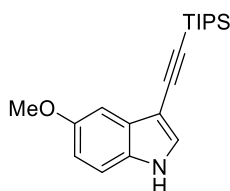
(95), 311 (100), 268 (12). **IR:** $\nu = 3414, 3058, 2941, 2865, 2144, 1456, 1338, 1239, 1151, 1069, 1001, 879, 733, 667 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[57]

5-Methyl-3-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1H-indol (90e)



Die Titelverbindung wurde der AAV19 folgend mit AuCl (3 Mol-%) als schwarzer Feststoff erhalten (118.8 mg, 0.38 mmol, 64%). **Summenformel:** $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NSi}$. **Molmasse:** $311.54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Smp.:** 102–104 °C, **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.01$ (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.3, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.22–1.20 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3):** $\delta = 133.5, 130.3, 129.2, 128.5, 124.8, 119.8, 111.1, 100.7, 98.8, 91.7, 21.7, 18.9, 11.6$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 312 (32), 311 (100), 269 (22), 268 (91), 240 (18), 226 (41), 212 (24), 198 (29), 182 (12), 106 (13). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 580 (19), 579 (37), 313 (16), 312 (63), 311 (100), 268 (17). **IR:** $\nu = 3375, 2937, 2866, 2724, 2143, 1636, 1524, 1459, 1294, 1235, 1188, 1075, 994, 879, 817, 727, 669 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für $[\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NSi}+\text{H}]^+$: 312.2148, beobachtet: 312.2158.

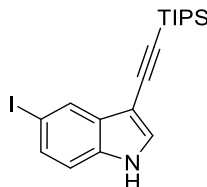
5-Methoxy-3-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1H-indol (90f)



Die Titelverbindung wurde der AAV19 folgend als brauner Feststoff erhalten (115.3 mg, 0.35 mmol, 59%). **Summenformel:** $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NOSi}$. **Molmasse:** $327.54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.10$ (s, 1H), 7.36 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.25–7.20 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.8, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.23–1.17 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 155.0, 130.2, 129.8, 128.7, 113.5, 112.3, 101.6, 100.6, 99.1, 92.2, 55.8, 18.9, 11.5$. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 328 (28), 327 (100), 285 (24), 284 (100), 256 (18), 242 (51), 228 (20), 214 (32), 114 (18), 107 (12). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 612 (15), 611 (30), 356 (12), 329 (25), 328 (90), 327 (100), 284 (24). **IR:** $\nu = 3322, 2938, 2865, 2144, 1613, 1458, 1240, 1064,$

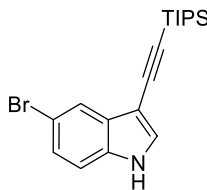
1012, 922, 886, 830, 730, 668 cm^{-1} . Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[57]

5-Iod-3-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (90g)



Die Titelverbindung wurde der AAV19 folgend mit AuCl (3 Mol-%) und 2 x 99 Min. Reaktionszeit als brauner Feststoff erhalten (178.5 mg, 0.42 mmol, 70%). **Summenformel:** $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{INSi}$. **Molmasse:** $423.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.24$ (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 1.21–1.15 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 134.2$, 131.6, 131.3, 129.1, 129.0, 113.4, 99.4, 98.9, 92.6, 84.6, 18.9, 11.5. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 424 (27), 423 (94), 381 (24), 380 (100), 369 (61), 352 (15), 338 (27), 324 (12), 310 (21), 253 (10), 242 (14), 211 (11), 210 (27), 168 (13), 162 (10), 115 (14). **MS (CI^+ , Methan) m/z (%):** 425 (42), 424 (35), 382 (12), 381 (51), 379 (21), 378 (16), 377 (20), 376 (12), 334 (15), 333 (17), 326 (16), 300 (11), 299 (44), 298 (100), 254 (23), 243 (48), 157 (37), 117 (12). **IR:** $\nu = 3384$, 2937, 2863, 2720, 2147, 1729, 1641, 1453, 1330, 1239, 1061, 997, 877, 791, 676, 660 cm^{-1} . Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[57]

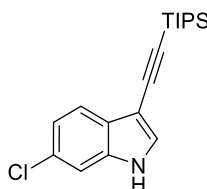
5-Brom-3-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (90h)



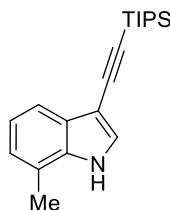
Die Titelverbindung wurde der AAV19 folgend mit AuCl (3 Mol-%) als gelber Feststoff erhalten (134.4 mg, 0.36 mmol, 60%). **Summenformel:** $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrNSi}$. **Molmasse:** $376.41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.20$ (s, 1H), 7.84 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.6$, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.19–1.17 (m, 21H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, CDCl_3):** $\delta = 133.8$, 130.6, 129.4, 126.2, 122.8, 114.3, 112.9, 99.4, 99.3, 92.7, 18.9, 11.5. **MS (EI^+ , 70 eV) m/z (%):** 378 (14), 377 (56), 376 (14), 375 (59), 335 (19), 334 (100), 333 (18), 332 (88), 306 (17), 304 (16), 292 (28), 290 (29), 278 (23), 276 (20),

264 (27), 262 (29), 253 (18), 248 (17), 238 (10), 211 (11), 210 (18), 182 (19), 168 (26), 167 (25), 154 (15), 140 (11), 139 (15), 138 (13), 138 (13), 131 (10). **MS (CI⁺, Methan) *m/z* (%)**: 380 (18), 379 (68), 378 (22), 377 (71), 334 (20), 333 (17), 326 (10), 324 (27), 322 (29), 300 (12), 299 (32), 298 (28), 254 (10), 243 (23), 214 (15), 212 (18), 199 (12), 198 (52), 197 (31), 196 (58), 195 (27), 175 (27), 171 (12), 169 (10), 158 (13), 157 (77), 155 (14), 149 (21), 145 (23), 143 (28), 141 (13), 134 (16), 131 (20), 129 (15), 127 (14), 125 (11), 123 (34), 117 (30), 115 (18), 114 (13), 113 (21), 112 (10), 111 (19), 105 (10), 103 (10), 101 (24), 100 (24), 99 (44), 98 (15), 97 (17), 89 (21), 88 (14), 87 (29), 86 (24), 85 (29), 84 (11), 83 (28), 81 (19), 75 (38), 74 (30), 73 (56), 72 (28), 71 (33), 70 (21), 69 (42), 67 (16), 62 (10), 61 (100), 60 (29). **IR**: $\nu = 3388, 2935, 2865, 2722, 2145, 1454, 1237, 1061, 998, 877, 791, 673 \text{ cm}^{-1}$. Die Titelverbindung wurde bereits in der Literatur beschrieben.^[57]

6-Chlor-3-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1*H*-indol (90i)



Die Titelverbindung wurde der AAV19 folgend als brauner Feststoff erhalten (115.9 mg, 0.35 mmol, 58%). **Smp.:** 77–78 °C. **Summenformel:** C₁₉H₂₆ClNSi. **Molmasse:** 331.96 g·mol⁻¹. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.12 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 1.19–1.16 (m, 21H). **¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 135.4, 129.1, 128.9, 127.6, 121.7, 121.1, 111.4, 99.8, 99.6, 92.6, 18.9, 11.5. **MS (EI⁺, 70 eV) *m/z* (%)**: 334 (10), 333 (37), 332 (32), 331 (100), 290 (22), 289 (14), 288 (62), 260 (12), 246 (21), 232 (19), 218 (17), 157 (12). **MS (CI⁺, Methan) *m/z* (%)**: 621 (12), 619 (15), 360 (21), 334 (34), 333 (44), 332 (100), 331 (64), 312 (12), 311 (12), 296 (15), 290 (14), 288 (31). **IR**: $\nu = 3351, 2942, 2864, 2142, 1618, 1527, 1451, 1396, 1323, 1240, 1130, 1105, 1065, 1014, 993, 904, 882, 850, 801, 772, 676 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS (EI-MS):** berechnet für [C₁₉H₂₆ClNSi]⁺: 331.1523, beobachtet: 331.1520.

7-Methyl-3-[(triisopropylsilyl)ethynyl]-1H-indol (90j)

Die Titelverbindung wurde der AAV19 folgend mit AuCl (3 Mol-%) und 2 x 99 Min. Reaktionszeit als schwarzer Feststoff erhalten (132.2 mg, 0.42 mmol, 71%). **Summenformel:** C₂₀H₂₉NSi. **Molmasse:** 311.54 g·mol⁻¹. **Smp.:** 95–97 °C. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.98 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.24–1.19 (m, J = 1.6 Hz, 21H). **¹³C{¹H}-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 134.8, 128.6, 128.0, 123.7, 121.0, 120.6, 117.9, 100.6, 99.9, 91.9, 18.9, 16.6, 11.6. **MS (EI⁺, 70 eV) m/z (%):** 312 (30), 311 (100), 269 (19), 268 (78), 240 (13), 226 (32), 212 (18), 198 (20). **MS (CI⁺, Methan) m/z (%):** 340 (19), 313 (27), 312 (100), 311 (39), 296 (10), 270 (10), 269 (17), 268 (72), 157 (11). IR: ν = 3402, 2941, 2863, 2143, 1732, 1658, 1614, 1531, 1495, 1457, 1424, 1380, 1345, 1319, 1228, 1162, 1130, 1095, 1065, 997, 928, 881, 832, 770, 745, 662 cm⁻¹. **HRMS (ESI-MS):** berechnet für [C₂₀H₂₉NSi+Na]⁺: 334.1967, beobachtet: 334.1958.

8. Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström	
λ	Wellenlänge	
δ	Chemische Verschiebung	
AAC	Azid-Alkin Cycloaddition	
Ac	Azetyl- (<i>Acetyl</i> -)	
Äq.	Äquivalent	
Ar	Aryl-	
Atm.	Atmosphäre	
ATR	Abgeschwächte Totalreflektion	
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	
Bn	Benzyl-	
Bu	Butyl-	
CI	Chemische Ionisation	
COD	Cyclooctadien	
Cp	Cyclopentadienyl-	
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl-	
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	
DC	Dünnschichtchromatographie	
DCE	1,2-Dichlorethan	
DCDMH	1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin	
DCM	Dichlormethan	
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	(2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzo-quinone)

DFT	Dichtefunktionaltheorie
DG	Dirigierende Gruppe
DMF	Dimethylformamid
EBX	Ethynylbenziodoxolon
EI	Elektronenstoßionisierung
ESI	Elektrosprayionisierung
Et	Ethyl-
EtOAc	Ethylacetat
eV	Elektronenvolt
EWG	Elektronenziehende Gruppe (<i>electron withdrawing group</i>)
FT	Fourier-Transform
g	Gramm
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>high performance liquid chromatography</i>)
HR	Hochauflösend (<i>high resolution</i>)
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso-
IR	Infrarotspektroskopie
i.V.	im Vergleich
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
Kcal	Kilokalorie
KIE	Kinetischer Isotopeneffekt
LAG	Flüssigkeitsunterstützendes Mahlen (<i>liquid-assisted grinding</i>)

LIAG	Flüssigkeits- und Ion-unterstützendes Mahlen (<i>liquid- and ion-assisted grinding</i>)
<i>m</i>	<i>metha-</i>
M	Molar
Me	Methyl-
Min.	Minute
mL	Milliliter
mm	Millimeter
MS	Massenspektrometrie
NBO	Natürliches Bindungsortital
NBP	<i>N</i> -Bromphthalimid
NFSI	<i>N</i> -Fluorbenzolsulfonimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
nm	Nanometer
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (<i>nuclear magnetic resonance</i>)
Nr.	Nummer
Ns	Nosyl
<i>o</i>	<i>ortho-</i>
<i>p</i>	<i>para-</i>
PEG	Polyethylenglycol
Ph	Phenyl-
PhePy	Phenylpyridin
Piv	Pivaloyl
ppm	Teile einer Million (<i>parts per million</i>)
Pr	Propyl
PTFE	Polytetrafluorethylen

Rf	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
Std.	Stunde
<i>t</i>	tertiär-
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TCC	Trichlorisocyanursäure
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilan
TON	Kat. Produktivität (<i>turnover number</i>)
Tf	Triflat
Ts	Tosyl
U	Umdrehungen
ÜM	Übergangsmetall
UV	Ultraviolett

9. Literaturverzeichnis

- [1] a) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624; b) G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651.
- [2] T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900.
- [3] a) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936; b) D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814; c) G. Shi, Y. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1419; d) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67; e) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879; f) X. Chen, K. M. Engle, D. H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5196; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
- [4] a) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788; b) Y. Yang, K. Li, Y. Cheng, D. Wan, M. Li, J. You, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2872.
- [5] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529.
- [6] Z. Chen, B. Wang, J. Zhang, W. Yu, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107.
- [7] a) N. Kuhl, N. Schröder, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1443; b) K. Shin, H. Kim, S. Chang, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1040.
- [8] D. J. Burns, S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, in *Catalytic Hydroarylation of Carbon-Carbon Multiple Bonds* (Eds.: L. Ackermann, B. T. Gunnoe, L. G. Habgood), Wiley-VCH, Weinheim, **2017**, pp. 49–82.
- [9] J. Chatt, J. M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 843.
- [10] a) S. Murai, N. Chatani, F. Kakiuchi, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 589; b) K. Fumitoshi, S. Shinya, T. Yasuo, K. Asayuki, S. Motohiro, C. Naoto, M. Shinji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 62.
- [11] a) R. Martinez, R. Chevalier, S. Darses, J. P. Genet, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8412; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8232; b) R. Martinez, M.-O. Simon, R. Chevalier, C. Pautigny, J.-P. Genet, S. Darses, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7887; c) M.-O. Simon, R. Martinez, J.-P. Genet, S. Darses, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 208.
- [12] a) M. O. Simon, G. Ung, S. Darses, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1045; b) M.-O. Simon, J.-P. Genet, S. Darses, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3038.
- [13] R. Martinez, J.-P. Genet, S. Darses, *Chem. Commun.* **2008**, 3855.
- [14] K. Fumitoshi, Y. Masakazu, C. Naoto, M. Shinji, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 111.
- [15] K. Fumitoshi, S. Taisuke, T. Takuya, Y. Masakazu, C. Naoto, M. Shinji, *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 1053.
- [16] F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826.
- [17] F. Kakiuchi, T. Tsujimoto, M. Sonoda, N. Chatani, S. Murai, *Synlett* **2001**, 948.
- [18] K. Fumitoshi, S. Motohiro, T. Takuya, C. Naoto, M. Shinji, *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 1083.
- [19] C. H. Jun, J. B. Hong, Y. H. Kim, K. Y. Chung, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3440.
- [20] R. K. Thalji, K. A. Ahrendt, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9692.
- [21] R. K. Thalji, J. A. Ellman, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7192.
- [22] M. Schinkel, I. Marek, L. Ackermann, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4069; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3977.
- [23] a) A. Prades, M. Poyatos, E. Peris, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1155; b) L. Ackermann, R. Vicente, H. K. Potukuchi, V. Pirovano, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5032.

- [24] a) I. Fabre, N. v. Wolff, G. L. Duc, E. F. Flegeau, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7595; b) E. Ferrer Flegeau, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10161.
- [25] A. Gray, A. Tsybizova, J. Roithova, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5544.
- [26] J. Li, L. Ackermann, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1035.
- [27] M. Itoh, Y. Hashimoto, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8098.
- [28] K. R. Bettadapur, V. Lanke, K. R. Prabhu, *Org Lett.* **2015**, *17*, 4658.
- [29] Z. Zhang, M. Tang, S. Han, L. Ackermann, J. Li, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 664.
- [30] a) X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634; b) P. S. Thuy-Boun, G. Villa, D. Dang, P. Richardson, S. Su, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17508; c) R. Giri, N. Mangel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510.
- [31] X. Chen, J.-J. Li, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78.
- [32] a) K. Fumitoshi, Y. Yoshimi, C. Naoto, M. Shinji, *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 681; b) R. Manikandan, M. Jeganmohan, *Org Lett.* **2014**, *16*, 912; c) S. Murai, N. Chatani, F. Kakiuchi, *Catal. Surv. Asia.* **1997**, *1*, 35.
- [33] D. J. Schipper, M. Hutchinson, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6910.
- [34] a) M. C. Reddy, M. Jeganmohan, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 481; b) P. Zhao, R. Niu, F. Wang, K. Han, X. Li, *Org Lett.* **2012**, *14*, 4166; c) Y. Hashimoto, K. Hirano, T. Satoh, F. Kakiuchi, M. Miura, *Org Lett.* **2012**, *14*, 2058; d) C. Suzuki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org Lett.* **2013**, *15*, 3990.
- [35] I. Moritanl, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119.
- [36] F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9982.
- [37] G. N. Hermann, P. Becker, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 7522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7414.
- [38] D. R. Stuart, M. Bertrand-Laperle, K. M. N. Burgess, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474.
- [39] a) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org Lett.* **2007**, *9*, 1407; b) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5362.
- [40] S. Mochida, M. Shimizu, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 847.
- [41] a) T. K. Hyster, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10565; b) G. Song, D. Chen, C.-L. Pan, R. H. Crabtree, X. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7487; c) M. Satoshi, U. Nobuyoshi, H. Koji, S. Tetsuya, M. Masahiro, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 744.
- [42] W. Dong, L. Wang, K. Parthasarathy, F. Pan, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11787; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11573.
- [43] T. Fukutani, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org Lett.* **2009**, *11*, 5198.
- [44] a) M. Tobisu, Y. Ano, N. Chatani, *Org Lett.* **2009**, *11*, 3250; b) Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *Org Lett.* **2012**, *14*, 354.
- [45] a) A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2140; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2096; b) F. Xie, Z. Qi, S. Yu, X. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4780; c) C. Feng, T. P. Loh, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2722.
- [46] Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *Synlett* **2012**, *23*, 2763.
- [47] K. D. Collins, F. Lied, F. Glorius, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4459.
- [48] V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. P. Krasutsky, J. T. Bolz, A. J. Simonsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6547.
- [49] Y. Li, D. P. Hari, M. V. Vita, J. Waser, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4512; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4436.
- [50] a) Z.-Z. Zhang, B. Liu, C.-Y. Wang, B.-F. Shi, *Org Lett.* **2015**, *17*, 4094; b) R. Boobalan, P. Gandeepan, C.-H. Cheng, *Org Lett.* **2016**, *18*, 3314; c) X. Zhang, Z. Qi, J. Gao, X. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9329; d) H. Wang, F. Xie, Z. Qi, X. Li, *Org Lett.* **2015**, *17*, 920.

- [51] Y. Wu, Y. Yang, B. Zhou, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1946.
- [52] C. Feng, D. Feng, Y. Luo, T.-P. Loh, *Org Lett.* **2014**, *16*, 5956.
- [53] J. Jeong, P. Patel, H. Hwang, S. Chang, *Org Lett.* **2014**, *16*, 4598.
- [54] N. Jin, C. Pan, H. Zhang, P. Xu, Y. Cheng, C. Zhu, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1149.
- [55] L. D. Caspers, P. Finkbeiner, B. J. Nachtsheim, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 2748.
- [56] P. Finkbeiner, U. Kloeckner, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5033; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4949.
- [57] J. P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9510; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346.
- [58] J. P. Brand, C. Chevalley, R. Scopelliti, J. Waser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5655.
- [59] A. Ariafard, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2896.
- [60] J. P. Brand, J. Waser, *Org Lett.* **2012**, *14*, 744.
- [61] J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7462; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7304.
- [62] Y. Li, J. P. Brand, J. Waser, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6875; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6743.
- [63] Y. Li, J. Waser, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1763.
- [64] a) C. Airoidi, P. Dauban, R. Ballini, A. Doemling, S. Chiba, R. H. Dodd, A. Córdova, B. La Ferla, A. Mann, M. Petrini, E. Marcantoni, R. Rios, K. Narasaka, U. Scholz, F. Nicotra, F. L. van Delf, in *Amino group chemistry: from synthesis to the life sciences* (Ed.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 1–394; b) R. Hili, A. K. Yudin, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 284; c) J. Bariwal, E. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283.
- [65] a) B. Xiao, T.-J. Gong, J. Xu, Z.-J. Liu, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1466; b) H.-Y. Thu, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048.
- [66] a) M. Shang, S.-Z. Sun, H.-X. Dai, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3354; b) L. D. Tran, J. Roane, O. Daugulis, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6159; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6043; c) A. John, K. M. Nicholas, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4158; d) U. Takeshi, I. Shinya, C. Naoto, *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 842.
- [67] a) H. Kim, S. Chang, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6665; b) H. Kim, K. Shin, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5904.
- [68] H. W. Wang, Y. Lu, B. Zhang, J. He, H. J. Xu, Y. S. Kang, W. Y. Sun, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 7557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7449.
- [69] H. Kim, S. Chang, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2341.
- [70] a) Y. Park, Y. Kim, S. Chang, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247; b) J. Y. Kim, S. H. Park, J. Ryu, S. H. Cho, S. H. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9110.
- [71] A. R. Dick, M. S. Remy, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *Organometallics* **2007**, *26*, 1365.
- [72] T. Kawano, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6900.
- [73] K.-H. Ng, A. S. C. Chan, W.-Y. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12862.
- [74] K. Sun, Y. Li, T. Xiong, J. Zhang, Q. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1694.
- [75] X.-H. Hu, X.-F. Yang, T.-P. Loh, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5930.
- [76] a) T. M. Figg, S. Park, J. Park, S. Chang, D. G. Musaev, *Organometallics* **2014**, *33*, 4076; b) S. H. Park, J. Kwak, K. Shin, J. Ryu, Y. Park, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2492.
- [77] J. Ryu, K. Shin, S. H. Park, J. Y. Kim, S. Chang, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10042; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9904.
- [78] K. Shin, Y. Baek, S. Chang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8189; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8031.
- [79] J. Ryu, J. Kwak, K. Shin, D. Lee, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12861.
- [80] J. Kim, S. Chang, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2235; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2203.

- [81] H. Hwang, J. Kim, J. Jeong, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10770.
- [82] H. Kim, J. Park, J. G. Kim, S. Chang, *Org Lett.* **2014**, *16*, 5466.
- [83] J. Sauer, K. K. Mayer, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 319.
- [84] a) V. Bizet, C. Bolm, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2854; b) L. Buglioni, V. Bizet, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2209; c) V. Bizet, L. Buglioni, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5745; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5639.
- [85] P. Dubé, N. F. F. Nathel, M. Vetelino, M. Couturier, C. L. Aboussafy, S. Pichette, M. L. Jorgensen, M. Hardink, *Org Lett.* **2009**, *11*, 5622.
- [86] Y. Park, K. T. Park, J. G. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4534.
- [87] Y. Park, J. Heo, M.-H. Baik, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14020.
- [88] P. Urben, M. J. Pitt, in *Bretherick's Handbook of Reactive Chemical Hazards, Vol. 1* (Ed.: P. Urben), Butterworth-Heinemann, Oxford, **1999**, p. 1160.
- [89] a) J. Wang, S. Zha, K. Chen, F. Zhang, C. Song, J. Zhu, *Org Lett.* **2016**, *18*, 2062; b) B. Jeon, U. Yeon, J.-Y. Son, P. H. Lee, *Org Lett.* **2016**, *18*, 4610.
- [90] J. Park, J. Lee, S. Chang, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 4320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4256.
- [91] a) S. Y. Hong, Y. Park, Y. Hwang, Y. B. Kim, M.-H. Baik, S. Chang, *Science* **2018**, *359*, 1016; b) Y. Hwang, Y. Park, S. Chang, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11147.
- [92] a) X. Wang, A. Lerchen, F. Glorius, *Org Lett.* **2016**, *18*, 2090; b) H. Wang, M. M. Lorion, L. Ackermann, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 10542; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10386; c) R. Mei, J. Loup, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 793; d) Y. Liang, Y. F. Liang, C. Tang, Y. Yuan, N. Jiao, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16395; e) J. Park, S. Chang, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 14309; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14103.
- [93] S. Yu, G. Tang, Y. Li, X. Zhou, Y. Lan, X. Li, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 8838; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8696.
- [94] a) B. Zhou, J. Du, Y. Yang, H. Feng, Y. Li, *Org Lett.* **2013**, *15*, 6302; b) J. Du, Y. Yang, H. Feng, Y. Li, B. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5727.
- [95] N. Sotomayor, E. Lete, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 275.
- [96] A. Decker, R. Dembinski, A. A. Gakh, D. Gundapuneni, J. Hayakawa, E. Heath, J. Iskra, T. Kosjek, Y. Li, S. Minakata, S. Pazenok, G. Sandford, M. Schnürch, Y. Shermolovich, Y. Takeda, in *Halogenated Heterocycles: Synthesis, Application and Environment, Vol. 27* (Ed.: J. Iskra), Springer, Berlin, **2012**, pp. 1–306.
- [97] I. J. S. Fairlamb, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1036.
- [98] R. C. Larock, L. Zhang, in *Comprehensive Organic Transformations, Vol. 1* (Ed.: R. C. Larock), Wiley-VCH, Weinheim, **2018**, pp. 1247–1268.
- [99] a) N. Schröder, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8298; b) N. Schröder, F. Lied, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1448.
- [100] a) X. Zhao, E. Dimitrijević, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3466; b) F. Kakiuchi, T. Kochi, H. Mutsutani, N. Kobayashi, S. Urano, M. Sato, S. Nishiyama, T. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11310; c) X. Wan, Z. Ma, B. Li, K. Zhang, S. Cao, S. Zhang, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7416; d) R. B. Bedford, M. F. Haddow, C. J. Mitchell, R. L. Webster, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5638; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5524; e) R. Giri, X. Chen, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112; f) T. S. Mei, R. Giri, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5293; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5215; g) J. J. Li, T. S. Mei, J.-Q. Yu, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6552; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6452; h) S. R. Whitfield, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15142; i) D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *Org Lett.* **2006**, *8*, 2523; j) D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11483.
- [101] L. Wang, L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1083.
- [102] J. G. Hernández, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12582.

- [103] F. Lied, A. Lerchen, T. Knecht, C. Mück-Lichtenfeld, F. Glorius, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7839.
- [104] a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359; b) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447.
- [105] a) J. Wencel-Delord, C. Nimphius, F. W. Patureau, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2290; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2247; b) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215; c) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172; d) G. Brasche, J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207.
- [106] K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904.
- [107] L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.
- [108] T. W. Lyons, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4455.
- [109] B. J. Li, S. L. Tian, Z. Fang, Z. J. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1131; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115.
- [110] X. Wang, D. Leow, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13864.
- [111] H. Xu, M. Shang, H.-X. Dai, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3830.
- [112] S.-J. Lou, Y.-J. Mao, D.-Q. Xu, J.-Q. He, Q. Chen, Z.-Y. Xu, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3890.
- [113] A. McNaught, A. Wilkinson, in *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, ("The Gold Book")* (Eds.: A. McNaught, A. Wilkinson), Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1997**, p. 903.
- [114] a) P. Baláz, in *Mechanochemistry in Nanoscience and Minerals Engineering*, Springer, Berlin, **2008**, pp. 1–413; b) L. Takacs, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7649; c) S. Kipp, V. Šepelák, K. D. Becker, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, *39*, 384.
- [115] a) J. Howard, Q. Cao, D. L. Browne, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3080; b) J. G. Hernández, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4007.
- [116] B. Rodríguez, A. Bruckmann, T. Rantanen, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2213.
- [117] C. Bolm, J. G. Hernández, *ChemSusChem* **2018**, *11*, 1410.
- [118] T. L. Cook, J. A. Walker, J. Mack, *Green. Chem.* **2013**, *15*, 617.
- [119] a) D. Tan, L. Loots, T. Friscic, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7760; b) D. Tan, T. Frišćić, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 18; c) J.-L. Do, T. Frišćić, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 13; d) J. G. Hernández, T. Frišćić, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4253.
- [120] a) S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friscic, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413; b) G.-W. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7668.
- [121] a) V. Sepelak, A. Duvel, M. Wilkening, K.-D. Becker, P. Heitjans, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7507; b) A. L. Garay, A. Pichon, S. L. James, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 846.
- [122] N. R. Rightmire, T. P. Hanusa, *Dalton. Trans.* **2016**, *45*, 2352.
- [123] a) J. B. Ravnsbæk, T. M. Swager, *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 305; b) N. Ohn, J. Shin, S. S. Kim, J. G. Kim, *ChemSusChem* **2017**, *10*, 3529.
- [124] T. Friscic, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3493.
- [125] a) S. Dabral, H. Wotruba, J. G. Hernández, C. Bolm, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 3242; b) T. Kleine, J. Buendia, C. Bolm, *Green. Chem.* **2013**, *15*, 160.
- [126] T. Friscic, S. L. Childs, S. A. A. Rizvi, W. Jones, *CrystEngComm* **2009**, *11*, 418.
- [127] S.-E. Zhu, F. Li, G.-W. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7535.
- [128] a) N. Miyaara, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 866; b) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047.
- [129] S. F. Nielsen, D. Peters, O. Axelsson, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3501.
- [130] L. M. Klingensmith, N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 765.

- [131] a) F. Schneider, T. Szuppa, A. Stolle, B. Ondruschka, H. Hopf, *Green. Chem.* **2009**, *11*, 1894; b) F. Schneider, A. Stolle, B. Ondruschka, H. Hopf, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 44; c) F. Schneider, B. Ondruschka, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 622; d) F. Bernhardt, R. Trotzki, T. Szuppa, A. Stolle, B. Ondruschka, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 7.
- [132] G. Cravotto, D. Garella, S. Tagliapietra, A. Stolle, S. Schüßler, S. E. S. Leonhardt, B. Ondruschka, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1304.
- [133] a) C. C. C. J. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062; b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- [134] E. Tullberg, D. Peters, T. Frejd, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3778.
- [135] X. Zhu, J. Liu, T. Chen, W. Su, *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 145.
- [136] V. Declerck, E. Colacino, X. Bantreil, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11778.
- [137] D. A. Fulmer, W. C. Shearouse, S. T. Medonza, J. Mack, *Green. Chem.* **2009**, *11*, 1821.
- [138] R. Thorwirth, A. Stolle, B. Ondruschka, *Green. Chem.* **2010**, *12*, 985.
- [139] R. Schmidt, R. Thorwirth, T. Szuppa, A. Stolle, B. Ondruschka, H. Hopf, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8129.
- [140] L. Chen, B. E. Lemma, J. S. Rich, J. Mack, *Green. Chem.* **2014**, *16*, 1101.
- [141] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- [142] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- [143] a) G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278; b) L. Liang, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933; c) J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.
- [144] R. Thorwirth, A. Stolle, B. Ondruschka, A. Wild, U. S. Schubert, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4370.
- [145] N. Mukherjee, S. Ahammed, S. Bhadra, B. C. Ranu, *Green. Chem.* **2013**, *15*, 389.
- [146] C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335.
- [147] W. Su, J. Yu, Z. Li, Z. Jiang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9144.
- [148] J. Yu, Z. Li, K. Jia, Z. Jiang, M. Liu, W. Su, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2006.
- [149] Z. Li, Z. Jiang, W. Su, *Green. Chem.* **2015**, *17*, 2330.
- [150] J.-B. Yu, Y. Zhang, Z.-J. Jiang, W.-K. Su, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11514.
- [151] a) J. G. Hernández, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17157; b) S. Zhao, Y. Li, C. Liu, Y. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 317.
- [152] D. Tan, V. Strukil, C. Mottillo, T. Friscic, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5248.
- [153] D. Tan, C. Mottillo, A. D. Katsenis, V. Štrukil, T. Frišćić, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 9475; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9321.
- [154] D. Tan, T. Friscic, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 901.
- [155] a) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320; b) Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422.
- [156] T. Fujiwara, D. O'Hagan, *J. Fluor. Chem.* **2014**, *167*, 16.
- [157] a) J. L. Howard, Y. Sagatov, D. L. Browne, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3118; b) J. L. Howard, Y. Sagatov, L. Repousseau, C. Schotten, D. L. Browne, *Green. Chem.* **2017**, *19*, 2798.
- [158] Y. Wang, H. Wang, Y. Jiang, C. Zhang, J. Shao, D. Xu, *Green. Chem.* **2017**, *19*, 1674.
- [159] a) R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760; b) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117.
- [160] J.-L. Do, C. Mottillo, D. Tan, V. Štrukil, T. Frišćić, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2476.

- [161] L. Chen, M. O. Bovee, B. E. Lemma, K. S. M. Keithley, S. L. Pilson, M. G. Coleman, J. Mack, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 11236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11084.
- [162] L. Chen, D. Leslie, M. G. Coleman, J. Mack, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4650.
- [163] R. A. Haley, A. R. Zellner, J. A. Krause, H. Guan, J. Mack, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 2464.
- [164] a) H. Sharma, N. Singh, D. O. Jang, *Green. Chem.* **2014**, *16*, 4922; b) G.-P. Fan, Z. Liu, G.-W. Wang, *Green. Chem.* **2013**, *15*, 1659.
- [165] a) Y.-W. Dong, G.-W. Wang, L. Wang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10148; b) V. Kumar, N. Taxak, R. Jangir, P. V. Bharatam, K. P. R. Kartha, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3427.
- [166] M. Juribasic, K. Uzarevic, D. Gracin, M. Curic, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10287.
- [167] M. Inman, C. J. Moody, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29.
- [168] G. Kaupp, J. Schmeyers, A. Kuse, A. Atfeh, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3074; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2896.
- [169] E. Tullberg, F. Schacher, D. Peters, T. Frejd, *Synthesis* **2006**, 1183.
- [170] M. Zille, A. Stolle, A. Wild, U. S. Schubert, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 13126.
- [171] A. C. Mantovani, J. G. Hernández, C. Bolm, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2458.
- [172] D. R. Stuart, P. Alsabeh, M. Kuhn, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18326.
- [173] J. Jiao, K. Murakami, K. Itami, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 610.
- [174] K. A. Collinsworth, S. M. Kalman, D. C. Harrison, *Circulation* **1974**, *50*, 1217.
- [175] X. Zhang, J. Sun, T. Chen, C. Yang, L. Yu, *Synlett* **2016**, *27*, 2233.
- [176] F. McTaggart, L. Buckett, R. Davidson, G. Holdgate, A. McCormick, D. Schneck, G. Smith, M. Warwick, *Am. J. Cardiol.* **2001**, *87*, 28.
- [177] X. Zhu, Q. Zhang, W. Su, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 22775.
- [178] D. Lee, Y. Kim, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11102.
- [179] a) S. De Sarkar, W. Liu, S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1461; b) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.
- [180] E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066.
- [181] L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281.
- [182] V. S. Thirunavukkarasu, K. Raghuvanshi, L. Ackermann, *Org Lett.* **2013**, *15*, 3286.
- [183] K. Shin, S.-W. Park, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8584.
- [184] G. N. Hermann, P. Becker, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 3845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3781.
- [185] Y. Park, S. Jee, J. G. Kim, S. Chang, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1024.
- [186] H. Kuhl, *Climacteric* **2005**, *8*, 3.
- [187] A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2103.
- [188] R. R. Tykwinski, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1566.
- [189] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
- [190] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783.
- [191] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- [192] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422.
- [193] R. Schmidt, R. Thorwirth, T. Szuppa, A. Stolle, B. Ondruschka, H. Hopf, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8129.
- [194] a) L. N. Sobenina, O. V. Petrova, D. N. Tomilin, M. D. Gotsko, I. A. Ushakov, L. V. Klyba, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9506; b) B. A. Trofimov, L. N. Sobenina, Z. V. Stepanova, T. I. Vakulskaya, O. N. Kazheva, G. G. Aleksandrov, O. A. Dyachenko, A. I. Mikhaleva, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5541; c) B. A. Trofimov, L. N. Sobenina, Z. V. Stepanova, O. V. Petrova, I. A. Ushakov, A. I.

- Mikhaleva, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3946; d) B. A. Trofimov, Z. V. Stepanova, L. N. Sobenina, A. I. Mikhaleva, I. A. Ushakov, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6513.
- [195] a) B. Pigulski, A. Arendt, D. N. Tomilin, L. N. Sobenina, B. A. Trofimov, S. Szafert, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9188; b) D. N. Tomilin, B. Pigulski, N. Gulia, A. Arendt, L. N. Sobenina, A. I. Mikhaleva, S. Szafert, B. A. Trofimov, *RSC Adv.* **2015**, 5, 73241.
- [196] G. N. Hermann, C. Bolm, *ACS Catal.* **2017**, 7, 4592.
- [197] X. Qin, H. Liu, D. Qin, Q. Wu, J. You, D. Zhao, Q. Guo, X. Huang, J. Lan, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 1964.
- [198] a) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2654; b) J. He, M. Wasa, K. S. L. Chan, Q. Shao, J.-Q. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8754.
- [199] a) S. Sengupta, G. Mehta, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1357; b) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, 5, 369.
- [200] Y. Miyano, H. Nakai, Y. Hayashi, K. Isobe, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 122.
- [201] C. White, S. J. Thompson, P. M. Maitlis, *Dalton Trans.* **1977**, 1654.
- [202] B. S. Kim, C. Jang, D. J. Lee, S. W. Youn, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 2336.
- [203] J. Kim, J. Kim, S. Chang, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7328.
- [204] N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6449.
- [205] M. Nishino, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 7099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6993.
- [206] M. Weiss, J. Holz, R. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 210.
- [207] Y. Shibata, K. Tanaka, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 11109; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10917.
- [208] Y. Hoshino, Y. Shibata, K. Tanaka, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1577.
- [209] R. C. Larock, E. K. Yum, M. D. Refvik, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7652.
- [210] Y. Wang, L. Liu, L. Zhang, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 739.
- [211] F. Zhou, D.-S. Wang, T. G. Driver, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3463.
- [212] K. D. Hesp, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11430.
- [213] H.-W. Tseng, T.-C. Lin, C.-L. Chen, T.-C. Lin, Y.-A. Chen, J.-Q. Liu, C.-H. Hung, C.-M. Chao, K.-M. Liu, P.-T. Chou, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16099.
- [214] B. Zhou, J. Du, Y. Yang, H. Feng, Y. Li, *Org. Lett.* **2014**, 16, 592.
- [215] Y. Wu, B. Li, F. Mao, X. Li, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3258.
- [216] A. Alberti, P. Astolfi, P. Carloni, D. Döpp, L. Greci, C. Rizzoli, P. Stipa, *Tetrahedron* **2011**, 67, 6889.
- [217] L. Li, W. W. Brennessel, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12414.
- [218] N. Sauermann, M. J. González, L. Ackermann, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5316.

10. Danksagung

Einen ganz besonderen Dank möchte ich an meinen Betreuer, Herrn Prof. Dr. Carsten Bolm aussprechen, für die Möglichkeit meine Promotion in seinem Arbeitskreis durchzuführen, dass entgegengebrachte Vertrauen, die hilfreichen Diskussionen und die Forschungsfreiheit. Darüber hinaus möchte ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei der Bewerbung für Stipendien sowie für die hilfreichen Ratschläge zu meiner weiteren Zukunft bedanken.

Dem DAAD danke ich für die Vergabe des DAAD-Stipendiums, dass mir den Forschungsaufenthalt in Cambridge ermöglicht hat. Bei Prof. Dr. Matthew J. Gaunt bedanke ich mich für die freundliche Aufnahme in seinem Arbeitskreis während dieses Zeitraums und für die fachlichen Diskussionen. Chloe Barker danke ich für die Unterstützung bei administrativen Angelegenheiten. Bei William G. Whitehurst bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit während meines Forschungsaufenthalts in der Gaunt-Gruppe. Den Mitgliedern der Arbeitskreis Gaunt danke ich für die Aufnahme in den Arbeitskreis, den interessanten Gesprächen und den netten Abenden außerhalb des Labors. Besonders bedanke ich mich bei Dr. Manuel Nappi, Dr. Chuan He, Dr. Jaime Cabrera-Pardo und William G. Whitehurst.

Den Mitgliedern des Arbeitskreis Bolm danke ich für die tolle Zeit während meiner Promotion! Vielen Dank für die fachlichen und außerfachlichen Diskussionen, den netten Bier- und Grillabenden sowie den unvergesslichen Feiern. Meinen Laborkollegen, Dr. Manuel Jörres, Dr. Laura Buglioni und Marc Calin danke ich für das Teilen des Labors 5.02. Dabei möchte ich mich besonders bei Dr. Manuel Jörres für die gute Stimmung, die tollen Gespräche und die Hilfestellung am Anfang meiner Forschung bedanken. Du hast mir das Kugelmahlen nahegebracht und einen großen Anteil an meiner wissenschaftlichen Entwicklung. Dr. José G. Hernández und Dr. Peter Becker danke ich für zahlreiche fachliche Diskussionen. Darüber hinaus danke ich Dr. Christoph Räuber für hilfreiche Diskussionen zu komplexeren NMR-Fragestellungen.

Für die tatkräftige Unterstützung bei experimentellen Arbeiten danke ich meinen Studenten Celine Jung, Marvin Unruh, Se-Hyeong Jung, Max Kliemann und Frederic Muller sowie meinen Auszubildenden Maik Krings. Bei Susi Grünebaum bedanke ich mich für die Synthese von Substraten. Darüber hinaus danke ich Susi Grünebaum und Pierre Winandy für die Zurverfügungstellung von Labormaterialien. Dr. Laura Buglioni danke ich für die

Zurverfügungstellung zahlreicher Substrate. Bei Ingo Schiffers, Ingrid Voss, Daniela Gorissen und Ina Groß bedanke ich mich für die Unterstützung bei administrativen Fragen.

Für die Korrektur dieser Arbeit bedanke ich mich bei Nils Knop, Torsten Rinesch und Anne-Katrin Bachon.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Carina Mayer, Nils Knop, Felix Klauck und Kevin Roskamp für die vielseitige Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion bedanken. Ihr habt mich in allen Lebenssituationen unterstützt und ohne euch wäre ich nie so weit gekommen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion bedanken. Ich danke besonders meinen Eltern Dieter und Christine Hermann, meiner Schwester Jenny Hermann, meinem Bruder Sascha Hermann und meiner Oma, Alwine Chantraine.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Gary Norbert Hermann
Geburtstag/-ort	13. Juli 1990 / Eupen (Belgien)
Familienstand	Ledig
Staatsangehörigkeit	Belgisch

Ausbildung

Seit 12/2014	Promotion, Arbeitsgruppe von <i>Prof. Dr. C. Bolm</i> , Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen University, Deutschland
09/2017 – 11/2017	Forschungsaufenthalt, Arbeitsgruppe von <i>Prof. Dr. M. J. Gaunt</i> , „Department of Chemistry“ der University of Cambridge, Vereinigtes Königreich
04/2013 – 11/ 2014	Studium der Chemie, RWTH Aachen University, Deutschland; <i>Abschluss: Master of Science</i>
10/2009 – 03/2013	Studium der Chemie, RWTH Aachen University, Deutschland; <i>Abschluss: Bachelor of Science</i>
09/2002 – 06/2009	Robert-Schuman-Institut Eupen, Belgien; <i>Abschluss: Abitur mit Schwerpunkt Chemie–Biochemie</i>
09/1998 – 09/2002	César-Franck-Athenäum, Kelmis, Belgien

Preise und Auszeichnungen

2017	DAAD Kurzstipendium für Doktoranden
------	-------------------------------------

12. Publikationliste

- I. „*Mechanochemical Rhodium(III)- and Gold(I)-Catalyzed C–H Bond Alkynylations of Indoles under Solventless Conditions in Mixer Mills*“ **G. N. Hermann**, M. T. Unruh, S.-H. Jung, M. Krings, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2018**, 130, 10883; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10723.
- II. „*Mechanochemical Rhodium(III)-Catalyzed C–H Bond Amidation of Arenes with Dioxazolones under Solventless Conditions in a Ball Mill*“ **G. N. Hermann**, C. Bolm, *ACS Catal.* **2017**, 7, 4592.
- III. „*Mechanochemical Indole Synthesis by Rhodium-Catalysed Oxidative Coupling of Acetanilides and Alkynes under Solventless Conditions in a Ball*“ **G. N. Hermann**, C. Jung, C. Bolm, *Green Chem.* **2017**, 19, 2520.
- IV. „*Mechanochemical Iridium(III)-Catalyzed C–H Bond Amidation of Benzamides with Sulfonyl Azides under Solvent-free Conditions in a Ball Mill*“ **G. N. Hermann**, P. Becker, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2016**, 128, 3845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3781. (Ausgewählt als “Very important Paper – VIP”).
- V. „*Mechanochemical Rhodium(III)-Catalyzed C–H Bond Functionalization of Acetanilides under Solventless Conditions in a Ball Mill*“ **G. N. Hermann**, P. Becker, C. Bolm, *Angew. Chem.* **2015**, 127, 7522; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7414.
- VI. „*Combining Silver Catalysis and Organocatalysis: A Sequential Michael Addition/Hydroalkoxylation One-Pot Approach to Annulated Coumarins*“ D. Hack, P. Chauhan, K. Deckers, **G. N. Hermann**, L. Mertens, G. Raabe, D. Enders, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5188.