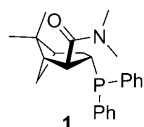


# Bestimmung der Konformation des Schlüsselintermediats einer enantioselektiven Palladium-katalysierten allylischen Substitution mithilfe dipolarer Restkopplungen\*\*

Benjamin Böttcher, Volker Schmidts, Jevgenij A. Raskatov und Christina M. Thiele\*

Übergangsmetallkatalysierte enantioselektive C-C-Bindungsknüpfungen, wie etwa die allylische Substitution, sind von herausragender Bedeutung in der Forschung und Entwicklung.<sup>[1]</sup> Will man die Ursache der Stereoselektion einer solchen Reaktion untersuchen, so ist ein entscheidender Schritt, Kenntnis über die wechselseitigen räumlichen Beziehungen der Liganden, des Übergangsmetalls und des Substrates zu erlangen.<sup>[2]</sup> Sofern sich ein Intermediat isolieren lässt, kann dessen räumliche Struktur prinzipiell durch Röntgenkristallographie oder NMR-Spektroskopie erhalten werden. Zu beachten ist allerdings, dass die Gleichgewichtskonformation des Intermediats nicht zu endgültigen Resultaten in Bezug auf Reaktivität und Selektivität führen muss, je nachdem ob ein früher oder später Übergangszustand beteiligt ist.<sup>[3,4]</sup>

Es gibt eine Vielzahl von Arbeiten, die darauf abzielen, den Ursprung der Stereoselektion der allylischen Substitution mit zweizähligen Liganden zu verstehen, und nur einige können hier genannt werden.<sup>[5–14]</sup> Für Systeme mit einzähligen Liganden, wie dem hier untersuchten (**1**), existieren einige Röntgenkristallstrukturen entsprechender Katalysator-Substrat-Komplexe.<sup>[15–21]</sup> Nach unserem Kenntnisstand liegen aber bislang keine detaillierten NMR-spektroskopischen Studien solcher Komplexe in Lösung vor. Die Konformation eines Intermediatkomplexes in Lösung muss aber nicht notwendigerweise der röntgenkristallographisch bestimmten Struktur entsprechen. Die Konformation in Lösung und insbesondere die

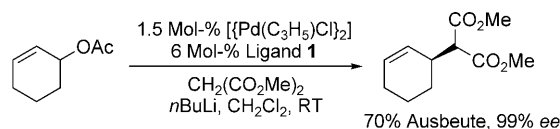


Dynamik der intermediären Spezies können aber wichtig sein, um Einblick in den stereoselektiven Schritt zu erhalten.

Die Bestimmung der vorherrschenden Konformation in Lösung ist nicht immer einfach, insbesondere wenn metallorganische Spezies betrachtet werden. Die konventionellen NMR-Parameter, wie <sup>3</sup>J-Kopplung und Kern-Overhauser-Verstärkung (NOE), können aufgrund von fehlenden Verknüpfungen zwischen Spins (sowohl für <sup>3</sup>J-Kopplungen als auch für NOE), fehlender Parametrisierung (für <sup>3</sup>J-Kopplungen, insbesondere bei Organometallverbindungen) oder konformativer Flexibilität versagen. Dies gilt auch für den hier beschriebenen Komplex.

Im Gegensatz zu den kurzreichweitigen Informationen der <sup>3</sup>J-Kopplungen und des NOE liefern dipolare Restkopplungen (RDCs, residual dipolar couplings) Strukturinformationen großer Reichweite, die es erlauben, auch nichtwechselwirkende Spins in Biomolekülen<sup>[22–30]</sup> und seit kurzem auch in organischen Molekülen in räumliche Beziehung zueinander zu setzen.<sup>[31–46]</sup>

Der hier mithilfe von RDCs untersuchte Komplex wurde von Helmchen et al. als ein selbstorganisiertes Palladium-Katalysatorsystem beschrieben. Er enthält zwei einzählige Liganden **1** und zeigt hohe Aktivität und Enantioselektivität in der allylischen Alkylierung (Schema 1).<sup>[47–50]</sup> Wegen der einzähligen Natur der Liganden kann für den entsprechenden Katalysator-Substrat-Komplex mit erheblicher Flexibilität gerechnet werden. Daher ist es sehr wichtig, Informationen über das konformative Verhalten des Katalysator-Substrat-Komplexes **2** in Lösung zu erhalten.



**Schema 1.** Enantioselektive allylische Alkylierung nach Helmchen et al.<sup>[47,48]</sup>

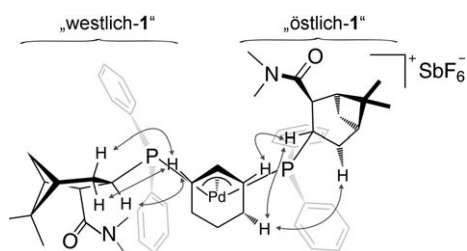
Um die Konformation in Lösung zu beschreiben, suchten wir zunächst mit theoretischen Methoden<sup>[51]</sup> nach möglichen diastereomorphen Komplexkonformationen. Anschließend bestimmten wir intramolekulare Abstände anhand von NOEs. Leider konnten wir nur sechs nichttriviale NOE-Kontakte mithilfe eindimensionaler transientser NOE-Spektroskopie quantifizieren (Abbildung 1).<sup>[52,53]</sup>

[\*] B. Böttcher, V. Schmidts, Dr. C. M. Thiele  
Clemens Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Technische Universität Darmstadt  
Petersenstraße 22, 64287 Darmstadt (Deutschland)  
Fax: (+49) 6151-165-531  
E-Mail: cmt@puk.oc.chemie.tu-darmstadt.de  
Homepage: [http://deepthought.oc.chemie.tu-darmstadt.de/cmt\\_htdocs/index.html](http://deepthought.oc.chemie.tu-darmstadt.de/cmt_htdocs/index.html)

Dr. J. A. Raskatov  
Organisch-Chemisches Institut  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg (Deutschland)

[\*\*] Wir danken Prof. G. Helmchen und Prof. M. Reggelin für ihre Unterstützung. B.B., V.S. und C.M.T. danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung (TH1115/2-1 und 3-1).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200903649> zu finden.



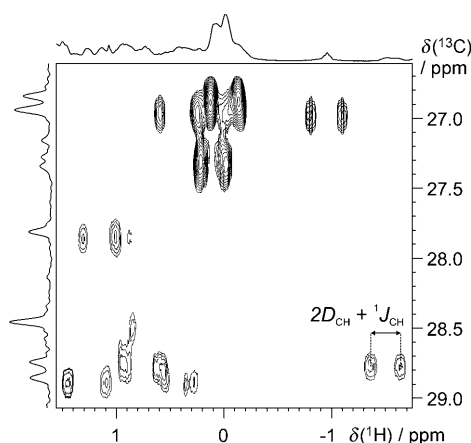
**Abbildung 1.** Untersucher Katalysator-Substrat-Komplex **2** und vorhandene nichttriviale NOE-Kontakte (gekennzeichnet durch Pfeile). Phenylringe sind zur besseren Übersicht schattiert.

Vergleicht man die Abstände aus den NOEs mit denjenigen aus den berechneten Strukturen, so lässt sich keine klare Bevorzugung eines der möglichen Konformere feststellen (siehe Hintergrundinformationen, Tabelle SI3). Vielmehr war es nur möglich, eine Vorauswahl diastereomorpher Komplexkonformationen auf Basis der NOEs zu treffen. Hierbei kommen drei mögliche Konformationen **A**, **B** und **C** in Betracht, deren intramolekulare Abstände in Einklang mit den NOEs sind (Abbildung 2). Die Aufgabe war daher zu bestimmen, welche der diastereomorphen Komplexkonformationen **A**, **B** und **C** das Intermediat **2** in Lösung einnimmt, oder aber ob konformative Flexibilität vorhanden ist, wodurch prinzipiell auch die gegenseitige Umwandlung der Konformere **A**, **B** und **C** möglich wäre. Um dies klären zu können, zogen wir RDC-Daten hinzu, da diese globale Informationen über die räumlichen Beziehungen von Molekülteilen enthalten.

Um RDCs zu erhalten, musste das luft- und feuchtigkeitsempfindliche Intermediat **2** in einem anisotropen Medium orientiert werden. An diesem Punkt waren zwei experimentelle Randbedingungen wesentlich, um Zersetzung zu verhindern: Sämtliche experimentellen Schritte mussten unter inerten Bedingungen durchgeführt werden, und der induzierte Orientierungsgrad musste genau kontrolliert werden können, um RDCs geeigneter Größe zu erhalten. Beide Anforderungen wurden von hochmolekularem Poly( $\gamma$ -benzyl-L-glutamat) (PBLG) in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  erfüllt, dessen im Vergleich zu kommerziellem niedermolekularem PBLG verbessertes Verhalten wir unlängst nachweisen konnten.<sup>[54]</sup> Die Probe wurde wie folgt präpariert: Der Komplex wurde direkt

in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , das zuvor über  $\text{CaH}_2$  getrocknet wurde, synthetisiert.<sup>[47–50]</sup> Diese Lösung wurde zu hochmolekularem PBLG, das zweimal aus Benzol lyophilisiert worden war, gegeben. Nach Präparation der flüssigkristallinen Phase wurden Stabilität und Homogenität der Probe durch  $^2\text{H}$ -NMR-Spektroskopie überprüft (Abbildung SI1) und die Identität des Komplexes durch  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektroskopie bestätigt (Abbildung SI2). Vollständige experimentelle Details können den Hintergrundinformationen entnommen werden.

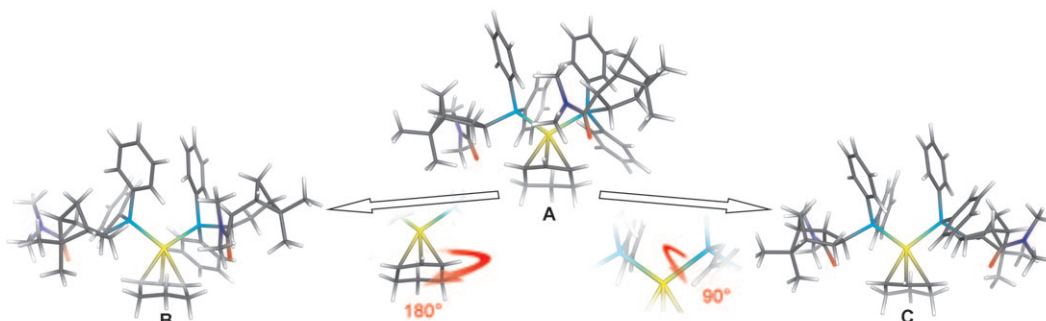
Die RDCs wurden aus CLIP-HSQC-Spektren<sup>[55]</sup> mit zusätzlicher Phosphorentkopplung in beiden Dimensionen entnommen (Abbildung 3) und anschließend nach Gleichung (1) berechnet.



**Abbildung 3.** Ausschnitt eines CLIP-HSQC $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrums von **2** in einer flüssigkristallinen Phase aus 9.5 Gew.-% PBLG/ $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  bei 300 K.

$$D = (T - J)/2 \quad (1)$$

Hierbei ist  $T$  die Gesamtkopplungskonstante, die Spektren in anisotroper Lösung entnommen wird, und  $J$  die entsprechende skalare Kopplungskonstante, die unter isotropen Bedingungen erhalten wird. Die Zuordnung der Resonanzen gestaltete sich auch in anisotroper Umgebung unproblema-

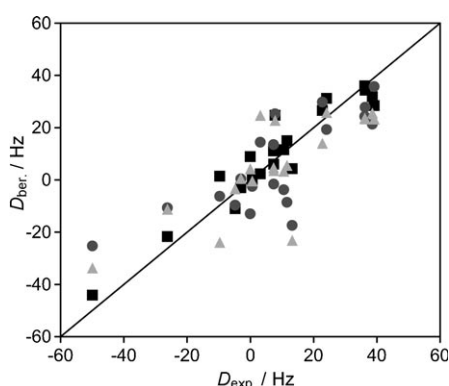


**Abbildung 2.** Diastereomorphe Komplexkonformationen von **2**, die die aus den NOEs erhaltenen Abstände nicht verletzen. Die Konformere unterscheiden sich im Wesentlichen durch eine Rotation des Cyclohexenylsubstrats in **A** um  $180^\circ$  ( $\rightarrow$ **B**) oder um eine Rotation von „östlich-1“ um die Pd-P-Bindung ( $\rightarrow$ **C**). Die Atomkoordinaten der Gleichgewichtsstrukturen können den Hintergrundinformationen entnommen werden.

tisch, mit Ausnahme der diastereotopen Protonen 58 und 59 (Nummerierung der Atome in den Hintergrundinformationen). Dies sind die Protonen in der 4-Position des Cyclohexenylrings. Da die entsprechenden RDCs identisch sind, ist eine Zuordnung allerdings nicht nötig.

Um herauszufinden, ob das Orientierungsmedium das konformative Gleichgewicht beeinflusst, haben wir die chemischen Verschiebungen der isotropen mit denen der anisotropen Phase verglichen (Tabellen SI1 und SI2). Abgesehen von einer konstanten Verschiebung der Resonanzen ( $\Delta\delta = 0.6$  ppm in  $^{13}\text{C}$  und  $\Delta\delta = 1$  ppm in  $^1\text{H}$ ) sind diese identisch. Zusätzlich haben wir die langreichweitigen Kopplungskonstanten aus isotroper Phase mit den entsprechenden Kopplungskonstanten verglichen, die in anisotroper Phase unter MAS-Bedingungen (magic angle sample spinning) gemessen wurden (Tabellen SI5 und SI6). In diesem Experiment werden isotrope Kopplungen im anisotropen Medium beobachtet. Die erhaltenen Werte waren identisch. Wir haben somit keine Hinweise erhalten, die auf eine Beeinflussung des Konformerengleichgewichts durch die flüssigkristalline Phase hinweisen. Dies ist auch in Übereinstimmung mit unseren aktuellen Untersuchungen zum konformativen Gleichgewicht eines  $\alpha$ -Methylen- $\gamma$ -butyrolactons.<sup>[46]</sup>

Um die diastereomorphen Komplexkonformationen **A**, **B** und **C** zu unterscheiden, wurden diese und die RDC-Daten einer Anpassungsprozedur mit einem bei uns programmierten Modul von hotFCHT<sup>[56,57]</sup> unterworfen (Abbildung 4).



**Abbildung 4.** Vergleich der gemessenen RDCs ( $D_{\text{exp.}}$ ) mit den zurückgerechneten RDCs ( $D_{\text{ber.}}$ ). Quadrate: **A**, Kreise: **B**, Dreiecke: **C**. Der vollständige Datensatz der Anpassungsprozedur mit allen gemessenen RDCs befindet sich in den Hintergrundinformationen (Tabelle SI 7).

Die Übereinstimmung für die vorgeschlagene Struktur **A** ist signifikant besser als die für **B** und **C**, wodurch letztere ausgeschlossen werden können. Dennoch ist die Übereinstimmung für Konformer **A** mit einer Abweichung des quadratischen Mittels von 6.77 Hz nicht befriedigend. Dies könnte ein Indiz für Flexibilität entweder in einzelnen Teilen oder in Bezug auf den ganzen Komplex sein.

Um die Ursache der relativ schlechten Übereinstimmung für **A** zu finden und um zu entscheiden, ob **A** die Konformation von **2** in Lösung gut repräsentiert, unterteilen wir **2** im Rahmen unserer Analyse in drei Einheiten. Die drei Reste („östlich-1“, „westlich-1“ und das Cyclohexenylfragment) am

Pd wurden als diskrete Einheiten betrachtet, und die Anpassungsprozedur wurde für jede individuelle Einheit wiederholt. Da nur eine geringe Zahl von RDCs für jede Einheit zur Verfügung steht (sechs bzw. sieben), ist es sehr wichtig sicherzustellen, dass die verwendeten RDCs linear unabhängig sind. Dies kann durch Prüfung des Ranges (=5 für nichtplanare Fragmente) und der Konditionszahl der Cosinusmatrix des Orientierungstensors erfolgen.<sup>[28,62]</sup> Je niedriger die Konditionszahl ist, umso besser ist die Matrix definiert (wobei 1 die bestmögliche Konditionszahl ist). Wie in Tabelle 1 gezeigt ist, sind die Konditionszahlen der einzelnen Matrizen sehr klein (2.5–3.7). Die jeweiligen Orientierungstensoren können somit zuverlässig bestimmt werden.

**Tabelle 1:** Statistische Analyse der gemessenen RDCs der diskreten Fragmente in Bezug auf die zurückgerechneten Kopplungen.<sup>[a]</sup>

	„westlich-1“	„östlich-1“	allylischer Ligand
$n^{[b]}$	7	6	7
RMSE <sup>[c]</sup> [Hz]	0.36	0.08	5.59
$Q^{[d]}$	0.01	0.01	0.23
$\vartheta^{[e]}$ [ $\times 10^{-3}$ ]	2.52	2.28	2.39
Konditionszahl	3.71	2.69	2.52

[a] Der vollständige Datensatz ist in den Hintergrundinformationen hinterlegt (Tabellen SI8–SI10). [b] Anzahl verwendeter RDCs. [c] Abweichung des quadratischen Mittels. [d] Qualitätsfaktor, wie von Cornilescu et al. definiert.<sup>[59]</sup> [e] Generalisierter Orientierungsgrad:

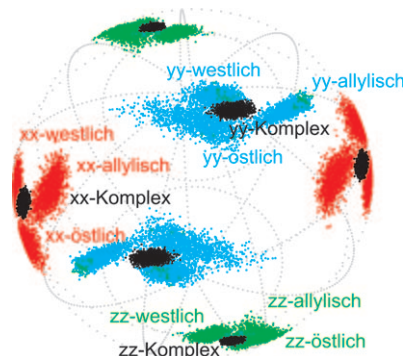
$$\vartheta = \sqrt{\frac{2}{3} \left( S_{xx}^2 + S_{yy}^2 + S_{zz}^2 \right)}^{[58]}$$

Wie erwartet, zeigen die RDCs der starren, von Myrthen abgeleiteten Reste des Liganden **1** eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit den zurückgerechneten Werten (Tabelle 1). Das allylische Fragment zeigt hingegen eine ziemlich schlechte Übereinstimmung. Dies kann auf konformative Flexibilität zurückgeführt werden, die sich bereits durch die identischen RDCs der Protonen 58 und 59 angedeutet hatte. Dieser Befund wird weiter durch die Röntgenkristallstruktur bestätigt, die eine Fehlordnung im aliphatischen Teil des Cyclohexenylrings aufweist.<sup>[48]</sup>

Bei der hier beschriebenen Vorgehensweise sind die Werte, die die Anpassungsgüte beschreiben, nicht mehr empfindlich für die räumliche Orientierung der Reste. Somit muss untersucht werden, ob die Flexibilität des allylischen Fragments die einzige Ursache für die schlechte Anpassung ist, oder ob die relative Orientierung der Liganden in Lösung nicht korrekt durch Struktur **A** wiedergegeben wird. Der generalisierte Orientierungsgrad  $\vartheta$  jeder Einheit und des vollständigen Komplexes (Anpassung aller Daten an **A** ergibt  $\vartheta = 2.23 \times 10^{-3}$ ) ist von gleicher Größenordnung. Daraus lässt sich schließen, dass die (Zeitskalen der) Bewegungen der Fragmente relativ zueinander nicht unterschiedlich sind. Daher konnten wir die Orientierungen der einzelnen Fragmente der Struktur **A** untereinander vergleichen. Sollten die räumlichen Orientierungen der Fragmente im Strukturvorschlag korrekt wiedergegeben sein, so müssen die Orientierungen der einzelnen Alignmentstensoren, die im Folgenden lokale Orientierungstensoren genannt werden, gleich sein. Die Anwendbarkeit dieser Methode der lokalen Tensoren auf

die Bestimmung der relativen Konfiguration kleiner Moleküle wurde kürzlich demonstriert.<sup>[45]</sup>

Die lokalen Orientierungstensenoren sind als Schnittpunkte ihrer Eigenvektoren mit der Oberfläche der Einheitskugel dargestellt (Abbildung 5). Zusätzlich wurden Monte-Carlo-



**Abbildung 5.** Schnittpunkte der Eigenvektoren der lokalen Orientierungstensenoren für **A** mit der Oberfläche der Einheitskugel. Es ist zu beachten, dass jede Komponente am Ursprung gespiegelt wird, um der Unempfindlichkeit des Orientierungstensors gegenüber Achseninversion Rechnung zu tragen.

Simulationen eingesetzt, um Informationen über die mögliche Verteilung der Eigenvektoren auf Basis eines experimentellen Fehlers von 3 Hz zu erhalten. Wie in Abbildung 5 klar zu erkennen ist, sind die jeweiligen Eigenvektoren der lokalen Orientierungstensenoren nahezu kollinear, was bestätigt, dass **2** die gleichen Orientierungen der Fragmente zeigt, wie sie in Struktur **A** vorgeschlagen werden.<sup>[60]</sup>

Mit dem Wissen, dass die Orientierungen der Fragmente von **2** durch **A** korrekt repräsentiert werden, untersuchten wir die Flexibilität des Cyclohexenylrings näher. Es gibt mehrere Möglichkeiten, um Flexibilität in organischen Verbindungen bei Verwendung von dipolaren (Rest)kopplungen zu beschreiben.<sup>[46,57,61]</sup> Unsere Methode der Wahl war eine Überlagerung des Konformers  $\mathbf{A}^{\text{Sessel}} = \mathbf{A}$ , in der der allylische Ligand eine sesselähnliche Konformation zeigt, mit einer bootähnlichen Konformation ( $\mathbf{A}^{\text{Boot}}$ ) unter Eckart-Bedingungen. Anschließend wurde ein Populationsscan durchgeführt, wobei für beide Konformere der gleiche Orientierungstensor verwendet wurde (multi-conformer single-tensor fit). Die beste Übereinstimmung entspricht in etwa 57 %  $\mathbf{A}^{\text{Sessel}}$  und 43 %  $\mathbf{A}^{\text{Boot}}$  (siehe Abbildung SI5). Dies ist in Einklang mit den aus DFT-Rechnungen ermittelten, vernachlässigbaren Energiedifferenzen zwischen diesen Konformeren (Tabelle SI12).<sup>[51]</sup>

Zusammenfassend ist es uns gelungen, die räumliche Struktur des Schlüsselintermediats einer enantioselektiven Pd-katalysierten allylischen Substitution, dessen Konformation mit konventionellen NMR-Methoden bislang nicht bestimmt werden konnte, anhand von dipolaren Restkopplungen aufzuklären. Das empfindliche Intermediat konnte hierbei in hochmolekularem PBLG orientiert werden. Neben den Standardauswertungsmethoden für RDCs haben wir lokale Orientierungstensenoren genutzt, um die Orientierungen der Fragmente untereinander zu bestimmen. Auf diese Weise

konnten wir feststellen, dass die Konformation in Lösung derjenigen der Struktur **A** sehr ähnlich ist. Außerdem waren wir in der Lage, die Flexibilität des Cyclohexenylrings mit in etwa gleichbesetzten sessel- und bootähnlichen Konformationen zu bestätigen.

Die Bestimmung der Konformation des Intermediats ist der erste Schritt, um Reaktivität und Enantioselektivität dieser Pd-katalysierten allylischen Substitution zu verstehen. Die erhaltenen Strukturinformationen werden nun für detaillierte theoretische Studien verwendet, die die Ursachen der Enantioselektion ermitteln sollen.<sup>[50]</sup>

Eingegangen am 3. Juli 2009,

veränderte Fassung am 20. August 2009

Online veröffentlicht am 26. November 2009

**Stichwörter:** Allylische Substitutionen · Dipolare Restkopplungen · Enantioselektive Katalyse · Konformationsanalyse · NMR-Spektroskopie

- [1] B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395–422.
- [2] A. S. C. Chan, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 838–840.
- [3] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 334–338.
- [4] J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, 83, 83–134.
- [5] B. M. Trost, B. Breit, M. G. Organ, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5817–5820.
- [6] J. Sprinz, M. Kiefer, G. Helmchen, M. Reggelin, G. Huttner, O. Walter, L. Zsolnai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1523–1526.
- [7] J. M. Brown, D. I. Hulmes, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4493–4506.
- [8] B. M. Trost, B. Breit, S. Peukert, J. Zambrano, J. W. Ziller, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2577–2579; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2386–2388.
- [9] P. G. Andersson, A. Harden, D. Tanner, P.-O. Norrby, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 12–16.
- [10] H. C. L. Abbenhuis, U. Burckhardt, V. Gramlich, C. Koellner, P. S. Pregosin, R. Salzmänn, A. Togni, *Organometallics* **1995**, 14, 759–766.
- [11] P. V. Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rüegger, P. S. Pregosin, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 265–284.
- [12] H. Steinhagen, M. Reggelin, G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2199–2202; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2108–2110.
- [13] G. Helmchen, S. Kudis, P. Sennhenn, H. Steinhagen, *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 513–518.
- [14] C. P. Butts, E. Filali, G. C. Lloyd-Jones, P.-O. Norrby, D. A. Sale, Y. Schramm, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9945–9957.
- [15] Y. Hamada, N. Seto, H. Ohmori, K. Hatano, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7565–7568.
- [16] S. Breeden, M. Wills, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9735–9738.
- [17] T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 354–362.
- [18] D. Smyth, H. Tye, C. Eldred, N. W. Alcock, M. Wills, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2840–2849.
- [19] P. Dotta, P. G. A. Kumar, P. S. Pregosin, A. Albinati, S. Rizzato, *Organometallics* **2004**, 23, 2295–2304.
- [20] I. S. Mikhel, G. Bernardinelli, A. Alexakis, *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 1826–1836.
- [21] M.-N. Birkholz, N. V. Dubrovina, I. A. Shuklov, J. Holz, R. Paciello, C. Waloch, B. Breit, A. Börner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2055–2060.
- [22] N. Tjandra, A. Bax, *Science* **1997**, 278, 1111–1114.
- [23] J. H. Prestegard, A. I. Kishore, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 584–590.



- [24] A. Bax, A. Grishaev, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, *15*, 563–570.
- [25] J. H. Prestegard, C. M. Bougault, A. I. Kishore, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3519–3540.
- [26] M. Blackledge, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2005**, *46*, 23–61.
- [27] J. R. Tolman, K. Ruan, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1720–1736.
- [28] A. Annala, P. Permi, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2004**, *23*, 22–37.
- [29] G. Bouvignies, P. R. L. Markwick, M. Blackledge, *ChemPhys-Chem* **2007**, *8*, 1901–1909.
- [30] M. Getz, X. Sun, A. Casiano-Negroni, Q. Zhang, H. M. Al-Hashimi, *Biopolymers* **2007**, *86*, 384–402.
- [31] C. M. Thiele, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2007**, *30*, 65–80.
- [32] C. M. Thiele, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5673–5685.
- [33] G. Kummerlöwe, B. Luy, *TrAC Trends Anal. Chem.* **2009**, *28*, 483–493.
- [34] C. M. Thiele, S. Berger, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 705–708.
- [35] C. M. Thiele, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7403–7413.
- [36] L. Verdier, P. Sakhaei, M. Zweckstetter, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 353–359.
- [37] C. Aroulanda, V. Boucard, F. Guibé, J. Courtieu, D. Merlet, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4536–4539.
- [38] J. C. Freudenberger, P. Spiteller, R. Bauer, H. Kessler, B. Luy, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14690–14691.
- [39] J. Yan, F. Delaglio, A. Kaerner, A. D. Kline, H. Mo, M. J. Shapiro, T. A. Smitka, G. A. Stephenson, E. R. Zartler, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5008–5017.
- [40] A. Schuetz, J. Junker, A. Leonov, O. F. Lange, T. F. Molinski, C. Griesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15114–15115.
- [41] A. Schuetz, T. Murakami, N. Takada, J. Junker, M. Hashimoto, C. Griesinger, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2062–2064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2032–2034.
- [42] C. Farès, J. Hassfeld, D. Menche, T. Carlomagno, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3782–3786; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3722–3726.
- [43] R. S. Stoll, M. V. Peters, A. Kuhn, S. Heiles, R. Goddard, M. Bühl, C. M. Thiele, S. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 357–367.
- [44] C. M. Thiele, A. Marx, R. Berger, J. Fischer, M. Biel, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4566–4571; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4455–4460.
- [45] C. M. Thiele, A. Maliniak, B. Stevensson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12878–12879.
- [46] C. M. Thiele, V. Schmidts, B. Böttcher, I. Louzao, R. Berger, A. Maliniak, B. Stevensson, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6836–6840; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6708–6712.
- [47] H. Steinhagen, Dissertation, Universität Heidelberg, **1998**.
- [48] B. Laursen, Dissertation, Universität Heidelberg, **2005**.
- [49] G. Knühl, P. Sennhenn, G. Helmchen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1845–1846.
- [50] G. Helmchen et al., unveröffentlichte Ergebnisse.
- [51] Die Geometrieoptimierungen wurden mit dem B3LYP-Funktional und dem kombinierten Basissatz BS2, bestehend aus SDD für Pd und dem 6-31G(d)-Basissatz für die übrigen Atome, durchgeführt. Weitere Details, relative Energien und Literaturangaben können den Hintergrundinformationen entnommen werden.
- [52] H. Hu, K. Krishnamurthy, *J. Magn. Reson.* **2006**, *182*, 173–177.
- [53] Abstände sind in Tabelle SI3 angegeben. NOESY liefert keine weiteren Informationen.
- [54] A. Marx, C. M. Thiele, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 254–260.
- [55] A. Enthart, J. C. Freudenberger, J. Furrer, H. Kessler, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, *192*, 314–322.
- [56] R. Berger, C. Fischer, M. Klessinger, *J. Phys. Chem.* **1998**, *102*, 7157–7167.
- [57] V. Schmidts, R. Berger, C. M. Thiele, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [58] Eine hilfreiche Zusammenstellung von Eigenschaften der Orientierungstensenoren: F. Kramer, M. V. Deshmukh, H. Kessler, S. J. Glaser, *Concepts Magn. Reson. Part A* **2004**, *21*, 10–21.
- [59] G. Cornilescu, J. L. Marquardt, M. Ottiger, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6836–6837.
- [60] Die entsprechenden Darstellungen für die Konformere **B** und **C** können den Hintergrundinformationen entnommen werden (Abbildungen SI3 und SI4).
- [61] E. E. Burnell, C. A. de Lange, *J. Magn. Reson.* **1980**, *39*, 461–480.
- [62] J. A. Losonczi, M. Andrec, M. W. F. Fischer, J. H. Prestegard, *J. Magn. Reson.* **1999**, *138*, 334–342.