

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Chemie Fachgebiet Organische Chemie

Strategien der katalytischen Aktivierung inerter Bindungen am Beispiel der asymmetrischen katalytischen Hydroalkoxylierung und der Addition von C–H Bindungen an Imine

Sebastian L. Helmbrecht

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Sebastian Günther

1. Prof. Dr. Lukas Hintermann

Prüfer der Dissertation:

2. apl. Prof. Dr. Wolfgang Eisenreich

Die Dissertation wurde am 11.03.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 20.04.2020 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2016 bis Dezember 2019 unter der Leitung von Prof. Dr. Lukas Hintermann im Fachgebiet Organische Chemie an der Technischen Universität München angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden vorab veröffentlicht:

Originalartikel:

S. L. Helmbrecht, J. Schlüter, M. Blazejak, L. Hintermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *14*, 2062–2076.

Vorträge:

S. L. Helmbrecht, 258th American Chemical Society National Meeting & Exposition, San Diego (USA), 25.-29. August 2019

"Synthesis of Axially Chiral Biaryl-Carboxylic Acids and their Evaluation as Ligands in Asymmetric Titanium-Catalyzed Hydroalkoxylation"

Danksagung

Ganz am Anfang möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Lukas Hintermann für die Überlassung des spannenden Promotionsthemas danken. In den letzten viereinhalb Jahren seit Beginn meiner Masterarbeit und der anschließenden Promotion durfte ich von seinem schier unendlichen OC-Wissensreichtum sowie den vielen hilfreichen praktischen Tipps zur Laborarbeit profitieren und sehr viel dazulernen – interessante Diskussionen, Präsentationen oder auch Geduld, um an dieser Stelle nur einiges zu nennen. In jedem Fall möchte ich die Zeit am AK Hintermann nicht missen!

Wenn aus Kollegen Freunde werden, fällt die Arbeit nicht schwer. Meinen Doktoranden-Kollegen Dr. Matthias Schreyer, Dr. Sebastian Koller, Philippe Klein, Katja Reinhardt und Nicolas Hilgert sowie den Post-Doktoranden Tanyu Cheng, Ph.D., Junlin Zhang, Ph.D. und Lianjie Zhai, Ph.D. und den Masteranden Michael Wiedemann, Corvin Lossin, Lukas Ochmann, Lukas Rast, Donato Pasculli, Theresa Appleson und Christian Weindl danke ich für die außerordentlich gute Arbeitsatmosphäre inner- und auch außerhalb des Labors. Ich bin wirklich jeden Tag gerne zur Arbeit gekommen; ganz besonders bemerkenswert fand ich, dass wir es geschafft haben, unsere äußerst verschiedenen Musik-Interessen in einer Labor-Playliste mit knapp 400 Liedern und einer Abspiellänge von 24 h zu vereinen – die Beatles, Eminem, Frank Sinatra, EDM und Coldplay innerhalb von 20 Minuten waren da keine Seltenheit... Ich hoffe wirklich sehr, dass wir uns auch in Zukunft nicht aus den Augen verlieren werden – Stichwort AK-Rumbles! Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Abzugsnachbarn bedanken, mit dem ich in den letzten Jahren mehr Zeit verbracht habe als mit wenigen anderen Personen; Philippe, es war mir eine Ehre, mit Dir in der wohl saubersten und aufgeräumtesten Laborreihe aller Zeiten zu arbeiten. Danke auch für Deine Hilfe bei den Kristallisationsansätzen sowie Abb. 1.21!

Ein besonderer Dank geht an Sabrina Nietsch und Verena Widhopf für die Unterstützung bei allen bürokratischen Hindernissen, die im Laufe einer Promotion anfallen.

Meinen Forschungs-Studentinnen und -Studenten Markus Müller, Juanita Ferreira, Anna Gradenegger, Kyra Lützel und Sandra Paßreiter möchte ich ganz herzlich für ihren Einsatz im Rahmen ihrer Praktika bei mir danken. Ihr alle hattet einen großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit! Ich hoffe, dass ihr einiges dazulernen konntet und trotz der harten Laborarbeit auch eine gute Zeit bei uns hattet.

Allen Mitarbeitern der Fakultät für Chemie und in der Zentralanalytik sei für ihren Einsatz bei der Messung von NMR und MS Spektren oder Elementaranalysen gedankt. Besonders möchte ich mich bei Prof. Dr. Wolfgang Eisenreich für die Unterstützung bei der Messung von DOSY NMR-Spektren und bei Patricia Heiß für die LIFDI-MS-Messungen bedanken.

Meinem professorischen Mentor und temporären Bandkollegen Prof. Dr. Richard Fischer danke ich für viele gute Gespräche, Diskussionen und Ratschläge.

Ein Chemiestudium mit anschließender Promotion hält man ohne gute Freundschaften nicht durch. Danke an Felix (wir kennen uns ja sogar schon seit der Schulzeit und gemeinsamen Praktika in Regensburg und Burghausen), Pauline, Markus, Verena, Philipp und all die anderen für die vielen schönen gemeinsamen Abende und Aktionen in den letzten mehr als neun Jahren, die unsere gemeinsame Studienzeit unvergesslich gemacht haben! Noch länger kenne ich viele "Hartler" Freunde aus meiner schönen Heimat und freue mich, dass wir immer noch in Kontakt sind. Herausheben möchte ich an dieser Stelle Bianca und Andy – es ist eine Freude, dass quasi kein Heimat-Wochenende vergeht, ohne dass wir uns treffen!

Ganz bestimmt unmöglich wäre das Studium ohne die vielschichtige Unterstützung meiner Familie gewesen. Neben der finanziellen Hilfe konnte und kann ich mich immer auf euch verlassen, was ich sehr zu schätzen weiß! Danke, dass ihr mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite steht und mich egal, mit welchem Anliegen ich auftauche, immer bedingungslos unterstützt. Auch, wenn die Besuche mit der Zeit immer weniger werden, freue ich mich jedes Mal unheimlich, "dahoam" zu sein. Danke Mama, Papa, Regina und Oma!

Nicht zuletzt ein riesiges Dankeschön an meine Freundin Caroline. Wir haben uns kurz nach Beginn meiner Promotion kennengelernt und Du hast in unseren drei gemeinsamen Jahren meine Promotion in all ihren Irrungen und Wirrungen miterlebt. Danke, dass Du Dich mit mir über gute Ergebnisse freuen konntest und immer interessiert zugehört und so auch das ein oder andere über die interessanteste Naturwissenschaft dazugelernt hast. Danke, dass Du mich auch in schwierigen Phasen wie der Entstehung von Veröffentlichungen kurz vor und noch an Heiligabend oder der Schreibphase dieser Arbeit, die bisweilen bis tief in die Nacht angedauert hat, immer unterstützt und aufgebaut hast. Ich freue mich schon sehr, mit Dir ab jetzt in den neuen gemeinsamen Abschnitt nach der Promotion zu starten!

Diese Arbeit wurde hauptsächlich in München, Forsthart und Oy zu Papier gebracht. Ein letzter Dank daher an alle, die mich in meinem Schreibexil unterstützt haben!

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Aktivierungsstrategien in der katalytischen Addition unreaktiver O–H und C–H Bindungen untersucht. Als Modellreaktionen dienten die Titankatalysierte, asymmetrische Hydroalkoxylierung sowie die katalytische Addition benzylischer C(sp³)–H Bindungen an Imine (CH-Transformation).

Im ersten Teil wurde ein vor wenigen Jahren etabliertes Katalysatorsystem aus äquimolaren Mengen Ti(OiPr)₄, dem axial-chiralen Liganden (aS)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (MeO-BINA-Cox; L1) und Wasser untersucht. Dieses katalysiert die asymmetrische Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol (S1) zu (S)-2-Methyl-2,3-dihydrobenzofuran ((S)-2-Methylcumaran; **P1**) bei hoher Temperatur (240 °C, Mikrowelle) als Beispiel einer asymmetrischen HOT-CAT Reaktion. Zur Untersuchung der Effekte von Strukturvariationen im Liganden auf Aktivität und Enantioselektivität in der Katalyse wurden Synthesewege entwickelt, um neue BINA-Cox Ligand-Derivate mit Substituenten in verschiedenen Positionen im Molekül zu synthetisieren und diese in der Hydroalkoxylierung zu testen. Am aussichtsreichsten waren dabei Gerüstfunktionalisierungen am fertigen MeO-BINA-Cox (L1) mit sterisch anspruchsvollen und elektronenreichen Substituenten in 6'-Position des Liganden. Zudem wurde die Struktur des katalytisch aktiven Titan-Komplexes durch NMR-Spektroskopie und LIFDI-Massenspektrometrie sowohl der in situ hergestellten als auch der isolierten Komplexe untersucht. Aus äquimolaren Mengen Ti(OiPr)₄, MeO-BINA-Cox (L1) und Wasser bildet sich eine tetranukleare Konnektivität, bei der jede Spezies vier Einheiten Titan, vier Einheiten µ-Oxo und vier Einheiten MeO-BINA-Cox-Carboxylat (L1') enthält: $Ti_4(L1')_4(O)_4(OiPr)_4$. Diese wurde im LIFDI-MS als protonierte tetranukleare Konnektivität $[Ti_4(L1')_4(O)_3(OH)(OiPr)_4]^+$ (berechnet: m/z = 1801.39, gemessen: m/z = 1801.44) detektiert. Durch weitere Umsetzung dieses Präkatalysators mit überschüssigem 2-Allylphenol (S1) bildet sich nach Austausch aller Isopropoxy-Einheiten gegen eine Phenoxid-Gruppe (S1') eine Ti₄O₄-Komplex-Konnektivität mit je einer Carboxylat- und einer Phenoxid-Einheit an jedem Titan. Diese Spezies wurde ebenfalls im LIFDI-MS nach Protonierung als $[Ti_4(L1')_4(O)_3(OH)(S1')_4]^+$ (berechnet: m/z = 2098.45, gefunden: m/z = 2098.30) nachgewiesen. In der Folge konnte ein konzertierter Mechanismus postuliert werden, bei dem das phenolische Substrat-Proton in einem sechsgliedrigen Übergangszustand endständig auf die Allyl-Seitenkette des Substrats übertragen wird. Dabei wird durch den Einfluss des chiralen Liganden im Komplex ein diastereotoper Übergangszustand bevorzugt ausgebildet, was die Bildung eines Enantiomers des Cyclisierungsprodukts begünstigt.

Im zweiten Teil wurde die CH-Transformation am Beispiel der katalytischen Addition benzylischer C(sp³)-H Bindungen an Imine bearbeitet. Hierfür wurden Reaktionsscreenings mit Verbindungen mit schwach aktivierten C-H Bindungen durchgeführt, um diese Basen-katalysiert an Imine (z.B. Benzalanilin) zu addieren. Das Ziel dieser Umsetzungen war die Synthese sekundärer Amine als Hauptprodukte ohne nachfolgende (Anilin)-Eliminierung zu Alken-Nebenprodukten. Mit Diphenylmethan als CH-Donor wurde im Lösungsmittel DMF mit der Base LiHMDS bei Raumtemperatur N-(1,2,2-Triphenylethyl)-anilin in einer Gleichgewichtsreaktion in ca. 50 mol% erhalten, während harschere Reaktionsbedingungen (KOtBu, DMF, 60 °C) die Eliminierung zu Triphenylethen förderten. Eduktverhältnis und Reaktionstemperatur konnten als Schlüssel-Reaktionsbedingungen dieser Katalyse identifiziert und in der Folge das sekundäre Amin N-(1,2,2-Triphenylethyl)-anilin in einer Ausbeute von > 90% isoliert werden. Das Substratspektrum wurde auf das Diphenylmethan-Derivat 1,1-Bis-(4-tert-butylphenyl)methan ausgeweitet. Weiterhin wurde bei Experimenten im Lösungsmittel Toluol die Entstehung von *N*-Phenyl-(1,2-diphenylethyl)-amin (Additionsprodukt von Toluol an Benzalanilin) beobachtet. Nach Optimierung dieser Reaktion konnte Toluol mit NaHMDS (110 °C) oder KHMDS (90 °C) aktiviert und in guten Ausbeuten an Benzalanilin addiert werden.

Abstract

Within the scope of this work, activation strategies in catalytic addition of unreactive O–H and C–H bonds were explored. For this purpose, the titanium-catalyzed, asymmetric hydroalkoxylation as well as the catalytic addition of benzylic C(sp³)–H bonds to imines (CH-transformation) served as model reactions.

In the first part, a catalyst system, developed a few years ago, made from equimolar amounts of $Ti(OiPr)_4$, the axially-chiral ligand (aS)-2'-methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2carboxylic acid (MeO-BINA-Cox; L1) and water, was explored. Said mixture catalyzes the asymmetric hydroalkoxylation of 2-allylphenol (S1) yielding (S)-2-methyl-2,3-dihydrobenzofuran ((S)-2-methylcoumaran; P1) at high temperature (240 °C, microwave heating) as an example of an asymmetric HOT-CAT reaction. In order to explore the effects of structure variations of the ligands on activity and enantioselectivity of this catalytic process, synthetic pathways were developed for synthesizing new BINA-Cox ligandderivatives with substituents in different positions of the molecule and for testing these ligands in the hydroalkoxylation reaction. The most promising functionalizations of ready MeO-BINA-Cox (L1) were found to be sterically demanding and electronically rich substituents in 6'-position of the ligand. Furthermore, the structure of the catalytically active titanium-complex was explored by NMR-spectroscopy and LIFDI-mass spectrometry of both in situ prepared and isolated complexes. From equimolar amounts of Ti(OiPr)₄, MeO-BINA-Cox (L1) and water, a tetranuclear connectivity is formed comprising four units of titanium, four units of µ-oxo and four units of MeO-BINA-Coxcarboxylate (L1') in each species: $Ti_4(L1')_4(O)_4(OiPr)_4$. This species war detected in LIFDI-MS as a protonated, tetranuclear connectivity $[Ti_4(L1')_4(O)_3(OH)(OiPr)_4]^+$ (calculated: m/z = 1801.39, measured: m/z = 1801.44). After subsequent reaction of this precatalyst with excess 2-allylphenol (S1), a Ti₄O₄-complex-connectivity comprising one carboxylateand one phenoxide-unit at each titanium is formed after the exchange of every isopropoxy-unit for a phenoxide-group (S1'). This species was also determined in LIFDI-MS after protonation as $[Ti_4(L1')_4(0)_3(OH)(S1')_4]^+$ (calculated: m/z = 2098.45, measured: m/z = 2098.30). Subsequently, a concerted mechanism could be postulated in which the phenolic substrate-proton is transferred to the terminal carbon atom of the allylic side chain of the substrate in a six-membered transition state. Due to the influence of the chiral ligand in the complex, one diastereotopic transition state is preferably formed, resulting in the favored formation of one enantiomer of the cyclization product.

The second part of this work focused on the investigation of the catalytic addition of benzylic C(sp³)–H bonds to imines (CH-transformation). For this purpose, reaction screenings with compounds comprising weakly activated C-H bonds were performed, in order to add these compounds base-catalyzed to imines (e.g. N-benzylideneaniline). Preferably, we aimed at yielding secondary amines as main products in these experiments without subsequent (aniline)-elimination to alkene-side products. Using diphenylmethane as CHdonor, N-(1,2,2-triphenylethyl)-aniline was obtained in about 50 mol% in solvent DMF with LiHMDS as a base at room temperature in an equilibrium reaction, whereas harsh reaction conditions (KOtBu, DMF, 60 °C) favored elimination yielding triphenylethene. Ratio of starting material and reaction temperature were found to be key reaction conditions of this catalytic process enabling isolation of the secondary amine N-(1,2,2-triphenylethyl)-aniline in a > 90% yield. The substrate scope could be extended to diphenylmethane-derivative 1,1-bis-(4-tert-butylphenyl)-methane. Furthermore, experiments in solvent toluene showed the formation of *N*-phenyl-(1,2-diphenylethyl)-amine (addition product of toluene and N-benzylideneaniline). After optimizing this reaction, toluene could be activated with NaHMDS (110 °C) or KHMDS (90 °C) and added to N-benzylideneaniline in good yields.

Für meine Eltern.

Ein Gelehrter in seinem Laboratorium ist nicht nur ein Techniker; er steht auch vor den Naturgesetzen wie ein Kind vor der Märchenwelt.

Marie Curie

Inhalt

1 Asymmetrische katalytische Hydroalkoxylierung	1
1.1 Einführung	1
1.1.1 Hydroalkoxylierung – Präzedenz in der Fachliteratur	1
1.1.2 Einsatz von chiralen Carbonsäuren als Liganden in der Katalyse	4
1.1.3 Asymmetrische, Titan-Carboxylat-katalysierte Hydroalkoxylierung	5
1.2 Aufgabenstellung	.10
1.3 Resultate und Diskussion	.12
1.3.1 FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von MeO-BINA-Cox-Vorläufern	.12
1.3.2 MeO-BINA-Cox-Menthylester-Dealkylierung	.17
1.3.3 Synthesestrategien zu Herstellung von MeO-BINA-Cox-Derivaten	.20
1.3.3.1 Verseifung gehinderter Menthylester mit der KOH/PEG-Methode	.20
1.3.3.2 Synthese von Na-MeO-BINA-Carboxylat (L2)	. 22
1.3.3.3 Synthese von MeO-BINAmin (L3)	.23
1.3.3.4 Hydrierung von MeO-BINA-Cox (L1)	.23
1.3.3.5 Synthese von 3-Phenyl-MeO-BINA-Cox (L5)	.24
1.3.3.6 <i>De novo</i> Synthesen zur 3'-Substitution von MeO-BINA-Cox (L1)	.25
1.3.3.7 Bromierung des MeO-BINA-Cox-Menthylesters 1	. 27
1.3.3.8 Synthesen ausgehend von 6'-Brom-MeO-BINA-Cox-Menthylester 26	. 28
1.3.4 Tests der neuen MeO-BINA-Cox-Derivate in der Hydroalkoxylierung	.30
1.3.4.1 Standardreaktion mit 2-Allylphenol (S1) als Substrat	.30
1.3.4.2 2-Allyl-3,5-dimethylphenol (S2) als Substrat	.34
1.3.4.3 Dimethyl-(2-vinylphenyl)-methanol (S3) als Substrat	.36
1.3.5 Untersuchung des Einflusses der Reaktionszeit auf die Katalyse	.37
1.3.5.1 Katalysen in der Mikrowelle	.37
1.3.5.2 Katalyse unter Schlenk-Bedingungen	.40
1.3.6 Untersuchung des katalytisch aktiven Titankomplexes	.41
1.3.6.1 Herstellung, Isolierung und Charakterisierung der Titankomplexe	.42
1.3.6.2 Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus	. 62
1.4 Zusammenfassung	.64

2 Katalytische Addition benzylischer C(sp ³)-H Bindungen an Imine	67
2.1 Einführung	67
2.1.1 Begriffsabgrenzung und Allgemeines zur C(sp ³)–H Transformation.	67
2.1.2 Die Siegrist-Reaktion	68
2.1.3 Aktuelle Arbeiten zur Addition von C(sp ³)-H Substraten an verbindungen und Imine	Carbonyl- 71
2.2 Aufgabenstellung	79
2.3 Resultate und Diskussion	82
2 3 1 Herstellung der Substrate	82
2 3 2 Einsatz von Chinaldin (D1) als CH-Donor	83
2 3 3 Allyl- und Pronenyl-Arene als CH-Donoren für Additionen an Imine	91
2.3.4 Arylmethyl-Substrate als CH-Donoren für Additionen an Imine	95
2 3 5 1 1-Dinhenvlalkene als CH-Donoren für Additionen an Imine	104
2.3.6 Diarylmethane als CH-Donoren für Additionen an Imine	107
2.3.7 Poaktionon woitoror CH-Akzontoron	107
2.3.9 Vorwondung von Toluol (D5) als CH-Donor für Additionon an Iming	127
2.4.7usammonfassung und Ausblick	120
2.4 Zusammemassung und Ausbrick	1/2
2 1 Allgemeiner Teil	143
2.1.1 Deservation and Lässa sourittel	143
3.1.1 Reagenzien und Losungsmittei	143
3.1.2 Arbeitstechniken	143
3.1.3 Analytik	
3.2 Experimente zu Kapitel 1	146
3.2.1 Beispielvorschriften für die FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung	146
3.2.1.1 FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen mit 1-Bromadamantan	146
3.2.1.2 FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen mit <i>tert</i> -Butylhalogeniden	147
3.2.2 Beispielvorschriften für die Menthylester-Dealkylierung	147
3.2.2.1 Reaktionen mit TMSCl und $InCl_3$ in CH_2Cl_2	147
3.2.2.2 Reaktionen mit TMSCl und InCl ₃	148
3.2.2.3 Reaktionen mit TMSOTf und InCl ₃ in CH ₂ Cl ₂	149

3.2.2.4 Reaktionen mit TMSBr und InCl ₃ 149
3.2.2.5 Reaktionen mit HBr-HOAc und $InCl_3$ in CH_2Cl_2 150
3.2.3 Vorschriften zur Synthese von MeO-BINA-Cox-Derivaten150
3.2.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur KOH/PEG-Verseifung150
3.2.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur <i>ee</i> -Bestimmung der Liganden151
3.2.3.3 Beispielvorschrift für die Verseifung mit der KOH/PEG-Methode151
3.2.3.4 Hydrierung von MeO-BINA-Cox (L1)152
3.2.3.5 Synthese von MeO-BINAmin (L3)155
3.2.3.6 Synthese von Na-MeO-BINA-Carboxylat (L2)155
3.2.3.7 Synthese von 3-Phenyl-MeO-BINA-Cox (L5)156
3.2.3.8 <i>De novo</i> Synthesen zur 3'-Substitution von MeO-BINA-Cox (L1)157
3.2.3.9 Bromierung des MeO-BINA-Cox-Menthylesters 1 und Verseifung163
3.2.3.10 Synthesen ausgehend von 6'-Brom-MeO-BINA-Cox-Menthylester 26 164
3.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) zur katalytischen Hydroalkoxy-
lierung
3.2.4.1 AAV 1.3: Standardreaktion mit 2-Allylphenol (S1) als Substrat
3.2.4.2 AAV 1.4: 2-Allyl-3,5-dimethylphenol (S2) als Substrat
3.2.4.3 AAV 1.5: Dimethyl-(2-vinylphenyl)-methanol (S3) als Substrat174
3.2.5 Vorschriften zur Untersuchung des Einflusses der Reaktionszeit auf die Katalyse
3.2.5.1 AAV 1.6: Katalysen in der Mikrowelle175
3.2.5.2 Vorschrift zur Katalyse unter Schlenk-Bedingungen bei Normaldruck 175
3.2.6 Vorschriften zu Synthesen zur Untersuchung des Titankomplexes176
3.2.6.1 Vorschriften zur Herstellung, Isolierung und Charakterisierung der Titankomplexe
3.2.6.2 Vorschriften für Katalysen mit erhöhter Katalysator-Beladung180
3.3 Experimente zu Kapitel 2
3.3.1 NaHMDS181
3.3.2 CuIPrCl
3.3.3 CH-Donor- und -Akzeptor-Substrate182
3.3.3.1 Methyl 4-Allylbenzoat (D3)182

3.3.3.2 1,1-Diphenylprop-1-en (D12)	
3.3.3.3 1,1-Diphenylpent-1-en (D11)	
3.3.3.4 Bis-(4- <i>tert</i> -Butylphenyl)-methan (D14)	
3.3.3.5 Benzalanilin (A1)	
3.3.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) zur Addition von CH	3indungen an 185
3.3.4.1 AAV 2.1a-b: Reaktionen mit KO <i>t</i> Bu als Base bei 60 °C	
3.3.4.2 AAV 2.2a-d: Reaktionen mit NaO <i>t</i> Bu als Base in Toluol	
3.3.4.3 AAV 2.3a-e: Reaktionen in Dioxan	
3.3.4.4 AAV 2.4a-r: Reaktionen mit LiHMDS als Base in DMF	
3.3.4.5 AAV 2.5a-e: Reaktionen mit LiHMDS als Base in Toluol	
3.3.4.6 AAV 2.6a-f: Reaktionen mit LiHMDS als Base und CuIPrCl al	s Additiv190
3.3.4.7 AAV 2.7a-h: Reaktionen mit Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ als Additiv	
3.3.4.8 AAV 2.8: Reaktionen mit LiHMDS als Base in THF	
3.3.4.9 AAV 2.9a-e: Reaktionen mit NEt ₃ /LDA/P ₁ - <i>t</i> Bu/NaH bzw. oh	ne Base193
3.3.4.10 AAV 2.10a-g: Reaktionen mit NaHMDS als Base	
3.3.4.11 AAV 2.11a-e: Reaktionen mit KHMDS als Base	
3.3.4.12 AAV 2.12a-d: Reaktionen mit Na/DMF	
3.3.4.13 AAV 2.13a-h: Reaktionen mit Toluol (D5) als Substrat of formation	ler CH-Trans- 197
3.3.5 Präparative Ansätze	
3.3.5.1 N-(1,2,2-Triphenylethyl)-anilin	
3.3.5.2 N-Phenyl-(1,2-diphenylethyl)-amin	
4 Anhang	
4.1 Abkürzungsverzeichnis	
4.2 Literaturverzeichnis	
4.3 Reaktionsprofil der Mikrowellenreaktionen	
4.4 Exemplarische Auswertung eines qNMR-Spektrums	

1 Asymmetrische katalytische Hydroalkoxylierung

1.1 Einführung

1.1.1 Hydroalkoxylierung – Präzedenz in der Fachliteratur

Unter dem Begriff der Hydroalkoxylierung wird die Addition eines aliphatischen Alkohols oder Phenols an eine C–C-Mehrfachbindung (Alken, Allen oder Alkin) verstanden, wobei Ether als Produkte entstehen.^[1-5] In der Literatur wurde eine Vielzahl an intra- und intermolekularen, oft Übergangsmetall-katalysierten Hydroalkoxylierungen mit Allen-^[6-11] und Alkin-Substraten^[12-32] beschrieben. Da in dieser Arbeit der Fokus auf nicht-aktivierten Alkenen als Substraten liegt, wird auf die Allen- und Alkin-Hydroalkoxylierungen an dieser Stelle nicht weiter eingegangen. Als nicht-aktivierte Alkene werden Verbindungen verstanden, die keine direkt an die Doppelbindung gebundene, elektronenziehende Gruppe tragen.^[33]

Für Alken-Substrate findet sich in der Literatur eine Vielzahl an Hydroalkoxylierungs-Reaktionen, wobei als Katalysatoren oder Additive (Co-Katalysatoren) oft Metalltriflate wie AgOTf^[34-36], Bi(OTf)₃^[37], Cu(OTf)₂^[38], In(OTf)₃^[39] Ln(OTf)₃^[40-41] oder Zr(OTf)₄^[42] eingesetzt wurden. Auch ionische Flüssigkeiten mit Triflat-Gegenionen^[43] oder in Kombination mit einem Metalltriflat^[41] wurden als Hydroalkoxylierungs-Katalysatoren entwickelt.

Bei vielen dieser Beispiele wurde allerdings nicht berücksichtigt, dass die eingesetzten, stark LEWIS-aziden Metalltriflat-Systeme unter den gewählten Reaktionsbedingungen zu Trifluormethansulfonsäure (TfOH) hydrolisieren können.^[44-45] Dabei ist aus der Literatur bekannt, dass die starke Brønsted-Säure TfOH selbst ein aktiver Hydroalkoxylierungs-Katalysator ist.^[46-48] HINTERMANN *et al* konnten nachweisen, dass TfOH unter den Reaktionsbedingungen der oben genannten Katalysen die Cyclisierung von 2-Allylphenol zu 2-Methylcumaran katalysieren kann (**Schema 1.1**); die in diesem Kontext von OHTA *et al* postulierte Cyclisierung von 2-Allylphenol mit einem chiralen Rutheniumkomplex als Katalysator konnte auf die Bildung von TfOH zurückgeführt und die enantioselektive Realisierung dieser Reaktion widerlegt werden.^[45,49]



Schema 1.1: Brønsted-Säure-katalysierte Cyclisierung von 2-Allylphenol zu 2-Methylcumaran.^[45]

Folglich kann bei vielen der oben genannten vermeintlich Metalltriflat-(co)-katalysierten Reaktionen tatsächlich von "versteckter Brønsted-Säure-Katalyse" ("Hidden Brønsted Acid Catalysis") ausgegangen werden.^[45]

Eine Auswahl weiterer Hydroalkoxylierungen aus der Literatur ist in **Schema 1.2** gezeigt. Es wurden sowohl aktivierte, als auch nicht aktivierte Alkene oder Diene als Substrate in intermolekularen Reaktionen verwendet. Außerdem wurden Alkenole in intramolekularen, entropisch begünstigten Cyclisierungen umgesetzt.



Schema 1.2: Weitere Beispiele für Hydroalkoxylierungen von aktivierten und nicht-aktivierten Alkenen, Dienen sowie Alkenolen.^[50-69] a) L = (–)-Spartein. b) PVP = Poly-(*N*-Vinyl-2-Pyrrolidon). c) Kat. = Photoredox-Katalysator 9-(2-Mesityl)-10-Methylacridiniumperchlorat–2-Phenylmalononitril.

Wie in **Schema 1.2** gezeigt, kommen sowohl Organo- (Phosphine^[50], Amine^[51], Imidazoliumsalze^[52], NBS^[53]) als auch Metall-Katalysatoren (Al-(III)^[54-55], Cu-(I)^[56], Fe-(III)^[57], Ni-(0)^[58-59], Ni-(II)^[60], Pd-(II)^[61-63]) zum Einsatz. Außerdem sind Gold-(0)-Nanocluster^[64] Katalysatoren für die intramolekulare Hydroalkoxylierung nichtaktivierter Alkene. NICEWICZ *et al* beschrieben eine Photoredox-Katalyse^[65] und die Gruppen von TIEFENBACHER und REBEK konnten Hydroalkoxylierungs-Reaktionen in selbstorganisierten enzymartigen Strukturen realisieren.^[66-67] Nicht zuletzt wurden Säurekatalysatoren (HI^[68] oder BF₃^[69]) eingesetzt.

Neben diesen symmetrischen Hydroalkoxylierungen wurden in der Literatur einige asymmetrische Hydroalkoxylierungen von Allenen unter Au-(I)-^[70-72], Pd-(0)-^[73-75] und Rh-(I)-^[76] bzw. Rh-(III)-Katalyse^[77] beschrieben. Erste asymmetrische photokatalytische Varianten der Alken-Hydroalkoxylierung wurden ab 2008 von INOUE *et al* veröffentlicht und führten zu moderaten Enantioselektivitäten.^[78-79] HARTWIG *et al* konnten mit einem chiralen Ir-(I)-Katalysator Phenol-Derivate an terminale Alkene mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 36% addieren (**Schema 1.3**).^[80]



Schema 1.3: Ir-(I)-katalysierte intermolekulare Alken-Hydroalkoxylierung nach HARTWIG et al.[80]

Ebenfalls mit DTBM-SEGPHOS als Ligand konnten SAWAMURA *et al* eine Kupfer-(I)-katalysierte Hydroalkoxylierung nicht-aktivierter Alkene realisieren (**Schema 1.4**).^[81]



Schema 1.4: Cu-(I)-katalysierte intramolekulare Alken-Hydroalkoxylierung nach SAWAMURA et al.[81]

Darüber hinaus wurde eine Enzym-katalysierte Cyclisierung von 2-Allylphenol-Derivaten beschrieben.^[82] LIST *et al* entwickelten chirale Imidodiphosphorimidat-(IDPi)-Brønsted-Säuren.^[83] Diese starken Säuren erwiesen sich als Hydroalkoxylierungs-Katalysatoren für die Cyclisierung von Alkenolen (**Schema 1.5**).^[84]



Schema 1.5: IDPi-Brønsted-Säure-katalysierte Cyclisierung von Alkenolen nach LIST et al.[84]

1.1.2 Einsatz von chiralen Carbonsäuren als Liganden in der Katalyse

(Axial)-chirale Carbonsäure-Liganden wurden bisher in keiner der in Kapitel 1.1.1 genannten Katalysen verwendet. Allgemein gibt es in der Literatur nur wenige Beispiele für den Einsatz von chiralen Carbonsäure-Liganden in Katalysen. Rhodium-Carboxylate wurden zur Funktionalisierung nicht-aktivierter CH-Bindungen sowie für symmetrische Cyclopropanierungen eingesetzt.^[85-87] Letztere konnten zudem mit Dirhodium-(II)-tetraprolinaten asymmetrisch katalysiert werden.^[88-89] Rhodium-Komplexe mit α-Amidocarbonsäuren, wie in Abbildung 1.1 gezeigt, wurden in asymmetrischen Metall-Carbenoid-induzierten CH-Insertionen verwendet.^[90-93] Außerdem wurden diese α-Amidocarbonsäuren in asymmetrischen Pd-(II)-katalysierten CH-Kupplungs-Reaktionen, wie der enantioselektiven Aktivierung von C(sp²) und C(sp³)-H Bindungen oder der CH-Olefinierung von Diphenylessigsäure, erfolgreich eingesetzt.^[94-96] Neben einigen Anwendungen bifunktioneller Aminocarbonsäuren als Enamin-Organokatalysatoren^[97-98] wurden auch unifunktionelle chirale Carbonsäuren als Metall-freie Brønsted-Säure-Katalysatoren entwickelt.^[99] Axial-chirale, in 3,3'-Position bi-arylierte 1,1'-Binaphthyl-2,2'dicarbonsäuren (BINA-DiCox) wurden als chirale Carbonsäure-Katalysatoren eingesetzt.^[100-106] Daneben wurden mit MeO-BINA-Cox^[107-108] und MNCB^{[109]1} (Abb. 1.1) weitere axial-chirale Carbonsäuren als Derivatisierungsreagenzien zur Bestimmung der Absolutkonfiguration in der NMR-Spektroskopie oder als Bausteine für chirale Liganden verwendet.^[104,110-118]

¹ (aS)-3,5-Dichlor-2-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-benzoesäure



Abbildung 1.1: Dirhodium-(II)-tetraprolinate, axial-chirale Binaphthyl-Mono- und Di-Carbonsäuren (BINA-DiCox, MeO-BINA-Cox) sowie MNCB.

1.1.3 Asymmetrische, Titan-Carboxylat-katalysierte Hydroalkoxylierung

HINTERMANN *et al* entwickelten eine intramolekulare, Aluminium-(III)-katalysierte Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol-Derivaten. Durch die Verwendung eines schwach elektrophilen Aluminiumalkoxid-Katalysators konnte bei den vorherrschenden Reaktionsbedingungen "versteckte Brønsted-Säure-Katalyse" ausgeschlossen werden (**Schema 1.6**).^[45,54-55]



Schema 1.6: Al(OiPr)₃-katalysierte Hydroalkoxylierung nach HINTERMANN et al.[54]

Nach diesen Erfolgen war das nächste Projektziel die Entwicklung einer asymmetrischen katalytischen Hydroalkoxylierung am Beispiel der Cyclisierung von 2-Allylphenol (**S1**), ebenfalls unter Ausschluss von "Hidden Brønsted Acid Catalysis". Hierfür sollte ein (Übergangs)-Metall-Katalysator-System entwickelt werden, bei dem ein (chiraler) Steuerligand die chirale Information zur Verfügung stellt. Im Rahmen seiner Promotion konnte J. SCHLÜTER zeigen, dass aus einer äquimolaren Mischung aus Tetraisopropylorthotitanat Ti $(OiPr)_4$, einer C1-symmetrischen, axial chiralen MeO-BINA-Cox Monocarbonsäure (1,1'-Biaryl-2'-alkoxy-2-carbonsäure, L1; Abb. 1.1) und Wasser ein neuer Typ eines aktiven chiralen Titan-Carboxylat-Katalysators für eine solche intramolekulare asymmetrische Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol-Derivaten hervorgeht.^[55,119] Als Modellreaktion zur Untersuchung der Reaktionsparameter wurde die Cyclisierung von 2-Allylphenol (**S1**) zu 2-Methylcumaran (**P1**) gewählt (**Schema 1.7**, R = H).



Schema 1.7: Ti(O*i*Pr)₄-katalysierte asymmetrische Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol **(S1)** zu 2-Methylcumaran **(P1)** nach HINTERMANN *et al.*^[119]

Bei der Untersuchung der obligatorischen Komponenten zur Generierung eines aktiven Katalysator-Systems konnte gezeigt werden, dass neben dem Metallvorläufer Ti(OiPr)₄ (5 mol%) und dem chiralen Liganden MeO-BINA-Cox (**L1**, 5 mol%; andere Verhältnisse waren weniger aktiv) co-katalytische Mengen an Wasser (5-10 mol%) essentiell sind. Die Zugabe größerer Wassermengen hatte negative Auswirkungen auf die katalytische Aktivität, da ein Teil des Metallvorläufers Ti(OiPr)₄ zu α -[Ti₁₂O₁₆](OiPr)₁₆ und weiter zu TiO₂ hydrolisiert.^[120-122] Experimentell wurde dies durch Trübung der Reaktionslösung beobachtet.^[55]

Anstelle von H₂O wurden mit MeOH, *t*BuOH und PhOH auch alternative ROH-Additive in der Modellreaktion (**Schema 1.7**) eingesetzt. Die Ergebnisse beim Einsatz von Wasser als Additiv (54% 2-Methylcumaran, 75% *ee*) konnten mit keinem der getesteten Alkohole erreicht werden (MeOH: 19%, 67% *ee*; *t*BuOH: 39%, 62% *ee*; PhOH: 13%, 59% *ee*).^[55]

Entscheidend für den Erfolg der Reaktion war die Wahl eines geeigneten Temperaturregimes. Vor der Zugabe des Substrats wurde ein in situ Präkatalysator aus Ti(OiPr)₄, MeO-BINA-Cox (**L1**) und Wasser (1:1:1) in Toluol hergestellt, der für 10 min bei 60 °C gerührt wurde (Präkomplexierungsschritt). Für einen aktiven Katalysator nach Substratzugabe waren jedoch sehr viel höhere Temperaturen nötig: Bei Temperaturen bis 180 °C wurde kein Produkt gebildet. Erst ab einer Reaktionstemperatur von 200 °C konnte das Cyclisierungsprodukt detektiert und isoliert werden. Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 240 °C führte zu höheren Ausbeuten unter leichter Verringerung der Enantioselektivität. Mit konventionellen Heizmethoden sind Experimente bei derart hoher Reaktionstemperaturen nur schwer durchführbar. Daher wurden die Reaktionen in einem Mikrowellensynthesereaktor mit kalibrierter Temperaturmessung durchgeführt, wobei eine Kalibrierung spätestens dann vorgenommen wurde, wenn es zu Abweichungen der Ergebnisse in der Modellreaktion (Ausbeute und/oder Enantioselektivität) kam, die zu Kontrollzwecken mit jeder Messreihe durchgeführt wurde. Generell sind in der asymmetrischen Katalyse derart hohe Reaktionstemperaturen äußerst ungewöhnlich; diese asymmetrische Katalyse unter thermisch extremem Bedingungen bei bis zu 240 °C kann somit als seltenes Beispiel einer HOT-CAT-("Homogeneous Thermal Catalysis")-Reaktion angesehen werden.^[55,119]

Der Erfolg von MeO-BINA-Cox (L1) als chiraler Steuerligand in der asymmetrischen katalytischen Hydroalkoxylierung weckte den Bedarf nach Derivaten dieses Liganden mit Substituten in verschiedenen Positionen im Molekül. Da für MeO-BINA-Cox (L1) nur wenige Methoden zur Derivatisierung bekannt waren, mussten Methoden zur Strukturvariation entwickelt werden. Im Rahmen seiner Promotion synthetisierte J. SCHLÜTER mehrere MeO-BINA-Cox-Derivate mit Substituenten in 3-, 2'-, 3'- und 6'-Position (Abb. 1.2).^[55,119,123]



Abbildung 1.2: Von J. SCHLÜTER synthetisierte und in der Modellreaktion eingesetzte MeO-BINA-Cox-Ligand-Derivate.^[55,119,123] a) *m*-An = *meta*-Anisyl = 3-(C₆H₄OMe).

Die in Abbildung 1.2 gezeigten Liganden wurden in der Katalyse-Modellreaktion (Cyclisierung von 2-Allylphenol) getestet. Dabei führte die Funktionalisierung von MeO-BINA-Cox (L1) in 3-Position (R³ = I, Me, Ph) zu verringerter Aktivität und Selektivität in der Modellreaktion; für R³ = Me wurde im Vergleich zu MeO-BINA-Cox (L1) eine geringere Enantioselektivität bei jedoch höherer Aktivität erzielt, was durch den σ-Donor-Effekt der sterisch wenig anspruchsvollen Methylgruppe erklärt werden kann. Mit 2'-subsituierten MeO-BINA-Cox-Derivaten (R^{2'} = Ph, m-An, OH, OEt, OAllyl, OPh, OBn) wurden ebenfalls keine besseren Ergebnisse erzielt als mit MeO-BINA-Cox (L1). In der Reihe $OEt \rightarrow OAllyl$ \rightarrow OPh \rightarrow OBn nahmen mit steigender Größe der Reste sowohl Aktivität als auch Enantioselektivität in der Modellreaktion ab. Diese Beobachtung unterstreicht, dass eine sterisch nicht anspruchsvolle und schwach koordinierende Methoxygruppe in 2'-Position im Liganden wichtig ist. Auch Substituenten in 3'-Position ($\mathbb{R}^{3} = \mathbb{P}h$) resultierten nicht in besseren Ergebnissen in der Katalyse. Schließlich wurden mit in 6'-Position funktionalisierten MeO-BINA-Cox-Derivaten ($R^{6'} = Br, tBu, Ph$) vielversprechende und teils bessere Ergebnisse im Vergleich zu MeO-BINA-Cox (L1) erzielt. Eine Ausnahme stellt die Substitution mit dem π-Akzeptor –COMe dar; dieser Ligand wies keine Aktivität auf.^[55,119,123]

Neben dem Ligand- war auch das Substratspektrum der Reaktion von Interesse. **Schema 1.8** fasst die Strukturen einiger bereits erfolgreich cyclisierter 2-Allylphenol-Substrate zusammen.^[119,123-124]



Schema 1.8: Erfolgreich cyclisierte 2-Allylphenol-Substrate.[119,123-124]

Von den getesteten 2-Allylphenol-Derivaten wurden einige Verbindungen in höheren Ausbeuten und Enantioselektivitäten im Vergleich zu 2-Allylphenol (**S1**) cyclisiert, z.B. das Dimethyl-Analogon (R₁, R₁ = Me, Me; **S2**). Auch Substrate mit Substituenten in *para*-Position zur Hydroxygruppe waren in der asymmetrischen katalytischen Hydroalkoxylierung aktiv (R₂ = Me, *i*Pr, Ph, F, Cl, Br), wobei mit steigendem sterischen Anspruch der Reste (Me \rightarrow *i*Pr \rightarrow Ph) Ausbeute und Enantioselektivität abnahmen. Die Aktivität bei Halogensubstituenten war vergleichbar mit der von 2-Allylphenol (**S1**) bei etwas geringeren Enantiomerenüberschüssen. Auch Substituenten in der Allyl-Seitenkette wurden toleriert und sowohl das geminale Dimethyl-Allylphenol-Substrat (R₃, R₃ = Me, Me) als auch die beiden spirocyclischen Verbindungen (R₃, R₃ = (CH₂)₄ oder (CH₂)₅) wurden in akzeptablen Ausbeuten und Enantioselektivitäten cyclisiert.^[119,123-124]

Außerdem wurden Substrate mit Substituenten an der Alken-Einheit toleriert, wobei bereits eine endständige Methylgruppe (Crotylphenol) stark verringerte Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse im Cyclisierungsprodukt zur Folge hatte. Überraschenderweise wurden für 2,3-Dimethylallyl-Substrate gute Ergebnisse erhalten. Auch der tertiäre Alkohol 2-(2-Vinylphenyl)-2-propanol (S3) konnte in einer 5-*exo-trig*-Cyclisierung erfolgreich zu **P3** umgesetzt werden (Schema 1.9).^[123-124]



Schema 1.9: Cyclisierung von 2-(2-Vinylphenyl)-2-propanol (S3).[123,126]

Limitierungen bei den Substraten wurden in Substituenten in direkter Nachbarschaft zur Hydroxygruppe von 2-Allylphenolen bzw. in polaren oder π -Akzeptor-Substituenten gefunden. Auch 2-Prop-1-enylphenol, ein mögliches Isomerisierungsprodukt von 2-Allylphenol (**S1**), konnte nicht cyclisiert werden. Während 2-(2-Vinylphenyl)-2-propanol (**S3**) erfolgreich umgesetzt wurde (**Schema 1.9**), sind im Vergleich hierzu bereits Substrate mit sterisch anspruchsvolleren Resten als Methylgruppen inaktiv.^[123-124]

1.2 Aufgabenstellung

Die Ergebnisse aus früheren Arbeiten am AK HINTERMANN^[55,119,123-124] dienen als Grundlage für die weitere Untersuchung der asymmetrischen katalytischen Hydroalkoxylierung im Rahmen dieser Arbeit. Dabei soll ein besonderer Fokus auf den Ligandeffekt gerichtet werden. Ziel war es, weitere Methoden zur Strukturvariation von MeO-BINA-Cox-Derivaten zu entwickeln und die synthetisierten Liganden in der Modellreaktion auf ihre Aktivität und Enantioselektivität zu untersuchen. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse mit in 6'-Position funktionalisierten Liganden soll vor allem der Einfluss verschiedener funktioneller Gruppen an dieser Position im Ligand untersucht werden. Einige Zielstrukturen sind in **Abbildung 1.3** zusammengefasst.



Abbildung 1.3: In der vorliegenden Arbeit hergestellte BINA-Cox-Derivate zur Untersuchung als Liganden in der asymmetrischen katalytischen Hydroalkoxylierung.

Vielversprechende Liganden sollen zusätzlich mit weiteren, erfolgreich cyclisierten Substraten wie 2-Allyl-3,5-dimethylphenol und 2-(2-Vinylphenyl)-2-propanol getestet werden.

Außerdem ist die Untersuchung der Identität des katalytisch aktiven Titankomplexes ein Ziel dieser Arbeit. Hierfür soll der Komplex synthetisiert, isoliert und mittels NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und Einkristall-Röntgendiffraktometrie charakterisiert werden, um so Hinweise über Konnektivität und Geometrie des katalytisch aktiven Titan-Komplexes und Hinweise auf den Mechanismus der Reaktion zu erhalten.

Nicht zuletzt sollen einige allgemeine Eigenschaften der Katalyse untersucht werden, wie z.B. der Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Katalyse.

1.3 Resultate und Diskussion

1.3.1 FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von MeO-BINA-Cox-Vorläufern²

In einer AlCl₃-katalysierten FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung wurde der MeO-BINA-Cox-Methylester **1'** mit *tert*-Butylchlorid in 6'-Position zu 6'-*t*Bu-MeO-BINA-Cox (**L11**) alkyliert. Ausgehend von MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** waren mit der Verseifung zu **L1** (**Schema 1.10** a), anschließender Herstellung des Methylesters **1'** (b), FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung zu **1''** (c)und Verseifung zu **L11** (d) vier Stufen nötig.^[55]



Schema 1.10: Synthese von 6'-tBu-MeO-BINA-Cox (L11) ausgehend von 1 nach J. SCHLÜTER.^[55]

Mit **L11** konnte in der Modellreaktion im Vergleich zur Verwendung von MeO-BINA-Cox (**L1**) sowohl die Aktivität als auch die Enantioselektivität gesteigert werden.^[55] Die Tatsache, dass durch Einführung eines *tert*-Butylrestes bessere Resultate in der Katalyse erzielt wurden, deutet darauf hin, dass Dispersionsenergie-Donoren (DEDs) wie *tert*-Butyl- oder 1-Adamantyl-Reste eine Rolle spielen könnten.^[125] Daher sollte ein in 6'-Position adamantylierter Ligand synthetisiert werden. Um die vierstufige Reaktionssequenz aus **Schema 1.10** um zwei Schritte zu verkürzen, sollte die Alkylierung auf Stufe des MeO-BINA-Cox-Menthylesters **1** ohne Umweg über Methylester **1'** durchgeführt werden. Zur Einführung des Adamantyl-Restes in 6'-Position wurde eine AlCl₃- sowie analog zu einer Literaturvorschrift^[126] auch die Indium-(III)-katalysierte FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von **1** untersucht (**Tab. 1.1**).

² Einige Synthesen wurden im Zuge der Masterarbeit des Autors durchgeführt. Um einen vollständigen Überblick über das Themenfeld zu ermöglichen, sind diese hier mit aufgeführt.

Tabelle 1.1: FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen mit 1-Bromadamantan.



a) Summe der Menge aller Verbindungen mit Methoxygruppen im qNMR-Rohspektrum. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan/Trichlorethen als interner Standard; isolierte Ausbeuten in Klammern. c) Ansatzgröße 100 µmol. d) (Methoxy-)Signale diverser Verbindungen überlappen, Einzelverbindung nicht bestimmbar (n. b.). e) Ansatzgröße 500 µmol. f) Isolierte Ausbeute erzielt in separatem Experiment mit gleichen Reaktionsbedingungen und 10 mmol Ansatzgröße.

Bei den AlCl₃-katalysierten FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen konnte am Ende der Reaktion weder Edukt **1**, noch Zwischenprodukt **2** nachgewiesen werden (**Tab. 1.1**, Einträge 1+2). Da eine Reihe (strukturell ähnlicher) Verbindungen entstand, kam es im qNMR-Spektrum zu Signalüberlagerungen (gerade auch im Bereich der Methoxysignale), was eine Identifizierung der verschiedenen Verbindungen und insbesondere **L12** deutlich erschwerte. Bei der Bestimmung der Summe aller Verbindungen mit Methoxysignalen wurden unter AlCl₃-Katalyse lediglich Wiederfindungswerte von weniger als 50 mol% erhalten. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass bei den gewählten Reaktionsbedingungen (Rühren bei Raumtemperatur über Nacht) mit der Spaltung der Methoxygruppe Dealkylierungs-

Nebenreaktionen auftreten können. Bei den Indium-(III)-katalysierten Reaktionen wurde als Hauptprodukt interessanterweise anstelle des erwarteten alkylierten Menthylesters 2 die 6'-alkylierte, freie Carbonsäure L12 detektiert. Auch hier war am Ende der Reaktion das Edukt komplett verbraucht, jedoch lagen die Werte für die Wiederfindung von Verbindungen mit Methoxygruppen bei 90%, was auf weniger Dealkylierungs-Nebenreaktionen hindeutet. Die Durchführung im Lösungsmittel Nitrobenzol anstelle von Dichlormethan hatte keine merklichen Verbesserungen zur Folge (Einträge 3-6). Als Nebenprodukt konnte bei den InCl₃-katalysierten Reaktionen MeO-BINA-Cox (L1) identifiziert werden (Eintrag 3: 7 mol%, Eintrag 4: 6 mol%, Eintrag 5: 4 mol%, Eintrag 6: 6 mol%), was zeigt, dass in der Reaktion die Kern-Alkylierung mit der eliminierenden Menthylester-Spaltung in Konkurrenz steht. Wird der Ester zuerst gespalten, steht ein Teil des eingesetzten Edukts der Alkylierung nicht mehr zur Verfügung. In einem präparativen Ansatz konnte L12 in 53% Ausbeute direkt aus dem MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** hergestellt werden (Eintrag 3b). Die geplante zweistufige Synthesesequenz für 6'-alkylierte MeO-BINA-Cox-Derivate konnte somit unter Umgehung der Verseifung auf einen Schritt verkürzt werden (Schema 1.11 a+b vs. c).



Schema 1.11: Synthese von 6'-Adamantyl-MeO-BINA-Cox (L12).

Die bei den vorherrschenden Reaktionsbedingungen als Nebenreaktion auftretende Menthylester-Spaltung kann auf im Alkylierungsschritt freigesetztes HBr zurückgeführt werden. Diese Vermutung wurde durch NMR-spektroskopische Detektion von Menthyl-(δ 3.99, td) und Neomenthyl-Bromid (δ 4.67, td) in der Reaktionsmischung bestätigt. Folglich liegt mit Menthylbromid in der Reaktion ein weiteres Elektrophil vor, das ebenfalls an der Reaktion teilnehmen und so zur Bildung von Nebenprodukten beitragen kann.
Neben den Alkylierungs-Nebenreaktionen ist außerdem die Bildung weiterer Ester denkbar. Daher sind zusätzlich zu verbliebenem Edukt und den erwarteten (Zwischen)-Produkten die Bildung weiterer Nebenprodukte vorstellbar (**Abb. 1.4**).



Abbildung 1.4: Strukturen möglicher Reaktionskomponenten in der FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung; Edukt, erwünschtes Zwischenprodukt und erwünschtes Produkt in blau.

Aus dieser Zusammenstellung wird ersichtlich, dass aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit und der damit verbundenen Signalüberlagerung (z.B. im Bereich der Methoxygruppen) eine (q)NMR-spektroskopische Zuordnung der Signale und Identifizierung aller gezeigten Verbindungen komplex wäre. Zur Auswertung der Ergebnisse wurde daher der Fokus auf die qNMR-spektroskopische Quantifizierung der in **Abbildung 1.4** in blau dargestellten Verbindungen gelegt; die Menthylester konnten in den meisten Fällen anhand ihres auffälligen hochfeldverschobenen Quartetts (z.B. **1**: δ –0.22, q) identifiziert werden. Für MeO-BINA-Cox (**L1**) diente entweder das Methoxysignal (δ 3.62, s) oder das Signal des am stärksten Tieffeld-verschobenen Protons (δ 8.12, s) als Referenz, da diese Signale die wenigsten Überlagerungen aufwiesen. Außerdem wurde in jedem Experiment die Wiederfindung aller Verbindungen mit Methoxygruppen bestimmt. Des Weiteren wurde die AlCl₃-katalysierte FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** mit einem *tert*-Butylrest untersucht (**Tab. 1.2**), da die Synthese zu **L11** bisher nur mit dem MeO-BINA-Cox-Methylester **1**' als Edukt realisiert worden war. Dabei wurde der alkylierte Methylester in 72% Ausbeute isoliert, musste anschließend jedoch noch verseift werden.^[55,119]

1 10 L11 ΣCM gBaX LA LM T t 1 10 L11 ∑OMe* [Åq.] [Åq.] LM CP t 1 10 L11 ∑OMe* [Åq.] AlCla CH2Cl2 50 °C 5 d 52 27 4.1 ŽOMe* 24 BuCl AlCla CH2Cl2 50 °C 5 d 52 27 4.1 ŽOMe* 24 BuCl AlCla CH2Cl2 50 °C 3 d 29 20.1 4.1 Parameter 34 BuCl AlCla CH2Cl2 BuCl 3 d° °C 3 d 29 20.1 16.1 83 34 BuCl AlCla CH2Cl2 BuCl 3 d° °C 3 dN 29 20 30 21 24 33 4 BuBr AlCla CH2Cl2 Bu °C Su °C 3 d 67 14 3 9 5 BuBr AlCla CH2Cl2 Bu °C Su °C 3 d 18 9 <			/ \		\sim	\checkmark	/ \		\sim \sim	
		1				10			L11	
IŘq.] IŘq.] I°C] I <	#	<i>t</i> BuX	LA	LM	Т	t	1	10	L11	∑ OMe ^a
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		[Äq.]	[Äq.]		[°C]			[m	ol%] ^b	1
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	1¢	<i>t</i> BuCl	AlCl ₃	CH_2Cl_2	50 °C	5 d	52	27	4	94
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		(4.00)	(1.00)							
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	2 ^d	<i>t</i> BuCl	AlCl ₃	CH_2Cl_2	60 °C	3 d	29	20	16	83
3^d $tBuCl$ AlCl ₃ CH_2Cl_2 RT \ddot{u} . N. 0 4 24 73 4^c $tBuBr$ AlCl ₃ CH_2Cl_2 $50 \circ C$ $5 d$ 67 14 3 92 5^d $tBuBr$ AlCl ₃ CH_2Cl_2 $50 \circ C$ $5 d$ 67 14 3 92 5^d $tBuBr$ AlCl ₃ CH_2Cl_2 $60 \circ C$ $3 d$ $n. b.^e$ $n. b.^e$ $n. b.^e$ $n. b.^e$ 47 6^d $tBuBr$ AlCl ₃ CH_2Cl_2 $60 \circ C$ $3 d$ $n. b.^e$ $n. b.^e$ $n. b.^e$ 10^{ch} 47 6^d $tBuBr$ AlCl ₃ CH_2Cl_2 RT \ddot{u} . N. 0 0 $n. b.^e$ 25 7^d $tBuBr$ InCl ₃ CH_2Cl_2 RT $2 d$ 0 2 81 96 8^d $tBuBr$ InCl ₃ $PhNO_2$ $50 \circ C$ $6 d$ 0 0 45 95 8^d $tBuBr$ $inCl$		(2.00)	(3.00)							
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	3q	<i>t</i> BuCl	AlCl ₃	CH_2Cl_2	RT	ü. N.	0	4	24	73
4c $tBuBr$ $AlCl_3$ CH_2Cl_2 $50 \circ C$ $5 d$ 67 14 3 92 5d $tBuBr$ $AlCl_3$ CH_2Cl_2 $60 \circ C$ $3 d$ $n. b.^e$ $n. b.^e$ $n. b.^e$ 47 5d $tBuBr$ $AlCl_3$ CH_2Cl_2 $60 \circ C$ $3 d$ $n. b.^e$ $n. b.^e$ $n. b.^e$ 47 6d $tBuBr$ $AlCl_3$ CH_2Cl_2 RT $"."$ 0 0 $n. b.^e$ $n. b.^e$ 25 f^d $tBuBr$ $alCl_3$ CH_2Cl_2 RT $"."$ 0 0 $n. b.^e$ 25 f^d $tBuBr$ $inCl_3$ CH_2Cl_2 RT $?.d$ 0 2 81 96 f^d $tBuBr$ $inCl_3$ $PhNO_2$ $50 \circ C$ $6 d$ 0 0 45 95 g^d $tBuBr$ $inCl_3$ $PhNO_2$ $50 \circ C$ $6 d$ 0 0 45 95		(4.00)	(3.00)							
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	4¢	<i>t</i> BuBr	AlCl ₃	CH_2Cl_2	50 °C	5 d	67	14	3	92
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		(4.00)	(1.00)							
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	5d	<i>t</i> BuBr	AlCl ₃	CH_2Cl_2	60 °C	3 d	n. b.e	n. b.e	n. b.e	47
		(2.00)	(3.00)							
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	6 ^d	<i>t</i> BuBr	AlCl ₃	CH_2Cl_2	RT	ü. N.	0	0	n. b.e	25
7d tBuBr InCl3 CH2Cl2 RT 2 d 0 2 81 96 (1.00) (0.30) -		(4.00)	(3.00)							
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	7d	<i>t</i> BuBr	InCl ₃	CH_2Cl_2	RT	2 d	0	2	81	96
8 ^d tBuBr InCl ₃ PhNO ₂ 50 °C 6 d 0 0 45 95 (1.00) (0.30)		(1.00)	(0.30)							
(1.00) (0.30)	8ď	<i>t</i> BuBr	$InCl_3$	PhNO ₂	50 °C	6 d	0	0	45	95
		(1.00)	(0.30)							

Tabelle 1.2: FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen mit *tert*-Butylhalogeniden.

a) Summe der Menge aller Verbindungen mit Methoxygruppen im qNMR-Rohspektrum. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan/Trichlorethen als interner Standard; isolierte Ausbeuten in Klammern. c) Ansatzgröße 500 µmol. d) Ansatzgröße 100 µmol. e) (Methoxy-)Signale diverser Verbindungen überlappen, Einzelverbindung nicht bestimmbar (n. b.).

Beim Einsatz von *tert*-Butylchlorid im Überschuss und (über)-stöchiometrischen Mengen AlCl₃ bei erhöhten Temperaturen wurde ein Gemisch aus nicht reagiertem Edukt, Alkylierungsprodukt 10 und geringen Mengen an freier Carbonsäure L11 erhalten (Tab. 1.2, Einträge 1+2). Bei Erhöhung der Menge an *t*BuCl auf 4 Äquivalente reagierte das Edukt komplett ab, allerdings kam es verstärkt zur Bildung von Nebenprodukten (Eintrag 3). Bei Verwendung von tert-Butylbromid und stöchiometrischen Mengen LEWIS-Säure wurde nur wenig Edukt umgesetzt (Eintrag 4), wohingegen es bei Erhöhung der Katalysatormenge auf 3 Äquivalente schon bei Raumtemperatur zu Dealkylierungs-Nebenreaktionen kam, was an den niedrigen Werten für die Wiederfindung von Verbindungen mit Methoxygruppen zu erkennen ist (Einträge 5+6). Beim Einsatz katalytischer Mengen InCl₃ als Katalysator im Lösungsmittel Dichlormethan konnte mit tert-Butylbromid analog zu den Adamantylierungs-Reaktionen direkt die freie Säure in akzeptablen Ausbeuten erhalten werden (Eintrag 7). In Nitrobenzol als Lösungsmittel wurden geringere Ausbeuten an L11 erzielt (Eintrag 8). Analog zu den Ergebnissen aus Tabelle 1.1, Einträge 3-6, wurde auch bei den InCl₃-katalysierten Reaktionen MeO-BINA-Cox (L1) als Nebenprodukt detektiert (Eintrag 7: 13 mol%, Eintrag 8: 39 mol%). Dies zeigt, dass Alkylierung und Esterspaltung auch hier konkurrieren, wobei im Lösungsmittel Dichlormethan die Alkylierung schneller abläuft als die Esterspaltung. Im Gegensatz dazu entsteht in Nitrobenzol annähernd ein 1:1-Gemisch aus MeO-BINA-Cox (L1) und L11.

1.3.2 MeO-BINA-Cox-Menthylester-Dealkylierung³

Der Zugang zu MeO-BINA-Cox-Derivaten erfolgt üblicherweise über die Verseifung ihrer sterisch gehinderten Menthylester mit überschüssigem KOH in kochendem Ethanol. Meist wurden die Ester hierfür mit überschüssigem Kaliumhydroxid in Ethanol refluxiert.^[55,119,123,127] Sterisch anspruchsvolle Reste in räumlicher Nähe zur Estergruppe erschwerten die Verseifung in manchen Fällen, wie z.B. bei der Synthese von **L5** (siehe oben).^[55] In Kapitel 1.3.1 und 1.3.2 wurde bei der InCl₃-katalyiserten Alkylierung eine vermutlich durch HBr induzierte Spaltung des Esters als Nebenreaktion beobachtet, wodurch die Verseifung eingespart werden konnte. In einer Versuchsreihe sollte nun geklärt werden, ob die Menthylgruppe aus MeO-BINA-Cox-Menthylestern unabhängig von der FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung durch Kombination von LEWIS-Säure und Halogenidquelle abgespalten werden kann. Hierfür wurde Menthylester **1** mit LEWIS-Säuren und katalytischen Mengen InCl₃ umgesetzt (**Tab. 1.3**). Im Erfolgsfall könnte diese Methode eine Alternative zur Verseifung gehinderter Ester sein.

³ Einige Synthesen wurden im Zuge der Masterarbeit des Autors durchgeführt. Um einen vollständigen Überblick über das Themenfeld zu ermöglichen, sind diese hier mit aufgeführt.

Tabelle 1.3: LEWIS-Säure-katalysierte Dealkylierungen von MeO-BINA-CoMen (1).



#	TMSX	Additiv	InCl ₃	LM	Т	t	1	L1	Σ OMe ^a
	[Äq.]	[Äq.]	[Äq.]		[°C]			[mol ^o	%] ^b
1¢	TMSCl		InCl ₃	CH_2Cl_2	RT	ü. N.	13	52	94
	(4.00)		(0.50)						
2 ^d	TMSCl	<i>m</i> -Ph(OMe) ₂	$InCl_3$	CH_2Cl_2	RT	3 d	49	22	99
	(4.00)	(2.00)	(0.50)						
3¢	TMSCl	(<i>i</i> Pr) ₃ SiH	$InCl_3$	CH_2Cl_2	RT	ü. N.	28	29	90
	(4.00)	(2.00)	(0.50)						
4¢	TMSCl	4-OMe-PhOH	$InCl_3$	CH_2Cl_2	RT	ü. N.	0	32	n. b. ^e
	(4.00)	(2.00)	(0.50)						
5¢	TMSCl	Toluol	$InCl_3$	CH_2Cl_2	RT	ü. N.	3	51	97
	(4.00)	(2.00)	(0.50)						
6 ^f	TMSCl	Anisol	$InCl_3$	CH_2Cl_2	RT	3 d	50	37	97
	(4.00)	(2.00)	(0.20)						
7¢	TMSCl	Anisol	$InCl_3$	CH_2Cl_2	RT	ü. N.	32	61	96
	(4.00)	(2.00)	(0.50)						
8¢	TMSCl		$InCl_3$	Toluol	60 °C	3 d	0	38	91
	(4.00)		(0.50)						
9¢	TMSCl	Anisol	$InCl_3$	$MeNO_2$	RT	ü. N.	0	75	100
	(4.00)	(2.00)	(0.50)						
10¢	TMSCl	Anisol	InCl ₃	PhCl	60 °C	3 d	12	70	97
	(4.00)	(2.00)	(0.50)						
11¢	TMSCl		InCl ₃	PhNO ₂	RT	ü. N.	0	40	93
	(4.00)		(0.50)						
12¢	TMSCl	Anisol	InCl ₃	$PhNO_2$	RT	3 d	0	76	86
	(4.00)	(2.00)	(0.20)						
13¢	TMSCl	Anisol	InCl ₃	$PhNO_2$	RT	ü. N.	0	84	96
	(4.00)	(2.00)	(0.50)						

14¢	TMSOTf (4.00)		InCl₃ (0.50)	CH_2Cl_2	RT	ü. N.	49	33	101
15¢	TMSOTf (4.00)	Anisol (2.00)	InCl ₃ (0.50)	CH_2Cl_2	RT	ü. N.	45	52	95
16¢	TMSBr (2.00)		InCl ₃ (0.20)	CH_2Cl_2	RT	3 d	6	64	92
17¢	TMSBr (4.00)		InCl₃ (0.50)	CH_2Cl_2	RT	ü. N.	0	63	96
18¢	TMSBr (4.00)		InCl₃ (0.50)	CH_2Cl_2	RT	6 h	0	68	97
19¢	TMSBr (4.00)	Anisol (2.00)	InCl₃ (0.50)	CH_2Cl_2	RT	ü. N.	0	72	97
20¢	TMSBr (2.00)		InCl₃ (0.20)	PhNO ₂	60 °C	9 d	0	40	95
21¢		HBr-HOAc (4.00)	InCl ₃ (0.50)	CH_2Cl_2	RT	3 d	79	25	104

a) Summe der Menge aller Verbindungen mit Methoxygruppen im qNMR-Rohspektrum. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan/Trichlorethen als interner Standard; isolierte Ausbeuten in Klammern. c) Ansatzgröße 100 µmol. d) Ansatzgröße 500 µmol. e) (Methoxy-)Signale diverser Verbindungen überlappen, Einzelverbindung nicht bestimmbar (n. b.). f) Ansatzgröße 250 µmol.

In einer ersten Testreaktion wurde **1** mit überstöchiometrischen Mengen der Halogenidquelle TMSCl und 50 mol% InCl₃ in Dichlormethan bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht (**Tab. 1.3**, Eintrag **1**). Dabei wurde ein Großteil des Edukts umgesetzt, jedoch kam es neben der Bildung von MeO-BINA-Cox (**L1**) auch zu Nebenreaktionen. Wie bei den Experimenten zur FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von MeO-BINA-Cox-Vorläufern (Kapitel 1.3.1) kann es auch hier durch Entstehung von (Neo)-Menthylhalogenid als potentielles Elektrophil zu Nebenreaktionen kommen. Daher wurden verschiedene nucleophile Additive (Abfangreagenzien) im Überschuss zugesetzt, um die reaktiven Elektrophile abzufangen und so aus der Reaktion zu entfernen (Einträge 2-7). Lediglich mit Anisol als Abfangreagens wurden vielversprechende Ergebnisse erzielt, wobei nur 50 mol% des Edukts **1** umgesetzt wurden (Eintrag 7). Die Reduzierung der Katalysator-Beladung von 50 auf 20 mol% resultierte in weiter verringertem Umsatz (Einträge 6+7). Bei Wechsel des Lösungsmittels (Einträge 8-13) wurde in Nitrobenzol in Kombination mit Anisol als Abfangreagens kein Edukt mehr detektiert und neben MeO-BINA-Cox (**L1**) nur eine weitere, nicht-identifizierte, freie Carbonsäure⁴ gebildet (Einträge 11-13, 20). Im Gegensatz hierzu kam es bei den weiteren Experimenten aus **Tabelle 1.3** meist zur Bildung mehrerer Nebenprodukte, deren Methoxysignale oft überlagerten. Beim Einsatz von TMSOTf anstelle von TMSCl wurden ebenfalls geringe Umsätze beobachtet (Einträge 14+15). Mit TMSBr konnten die bisher besten Resultate (Eintrag 13) nicht übertroffen werden (Einträge 15-20). Um einen Anhaltspunkt über Beitrag von HBr in dieser Reaktion zu erlangen, wurde ein Kontrollexperiment durchgeführt, bei dem versucht wurde, Menthylester **1** mit HBr–HOAc und InCl₃ zu spalten. Neben MeO-BINA-Cox (**L1**) wurde Edukt **1** als Hauptkomponente re-isoliert (Eintrag 21); jedoch ist bei diesem Experiment zu beachten, dass in HBr–HOAc das HBr durch Essigsäure solvatisiert wird und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch die Unterschiede der Polarität der Reaktionsmedien (CH₂Cl₂ *vs.* CH₂Cl₂–HOAc) beschränkt ist.

Zusammenfassend konnten die Reaktionsbedingungen nicht derart optimiert werden, dass der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** quantitativ bzw. ohne Bildung von Nebenprodukten zu MeO-BINA-Cox (**L1**) dealkyliert wird. Jedoch wurde **L1** mit TMSCl, dem Abfangreagens Anisol und katalytischen Mengen InCl₃ im Lösungsmittel Nitrobenzol in einer Ausbeute von bis zu 84% erhalten (**Tab. 1.3**, Eintrag 13).

1.3.3 Synthesestrategien zu Herstellung von MeO-BINA-Cox-Derivaten

1.3.3.1 Verseifung gehinderter Menthylester mit der KOH/PEG-Methode

MeO-BINA-Cox (L1)⁵

Die Verseifung zu MeO-BINA-Cox (L1) und dessen Derivaten wurde in Anlehnung an Literaturvorschriften stets mit überstöchiometrischen Mengen Kaliumhydroxid (50-70 Äq.) in heißem Ethanol durchgeführt.^[55,119,123,127] Für eine Skalierung der Verseifung ist die Verwendung von geringeren Mengen an Base wünschenswert. Bei geringeren Basenbeladungen kann die Effizienz der Synthese durch Steigerung der Reaktionstemperatur aufrechterhalten werden. Da bei der Verwendung von Ethanol aufgrund seines Siedepunkts die Temperatur nicht weiter erhöht werden konnte, fiel die Wahl auf Polyethylenglycol-200 (PEG-200) als hochsiedendes, billiges und nicht-toxisches Lösungsmittel. Als Base wurde festes Kaliumhydroxid verwendet, da andere feste Basen (LiOH \cdot H₂O, Ba(OH)₂ \cdot 8 H₂O, NaOH) oder wässrige Lösungen von Basen weniger gute Ausbeuten ergaben oder Probleme bei der Reaktionsführung mit sich brachten (Aufschäumen der Reaktionslösung). Bei der Umsetzung von **1** mit 5 Äquivalenten KOH in PEG-200 bei

⁴ Eintrag 11: 53 mol%, Eintrag 12: 6 mol%, Eintrag 13: 10 mol%, Eintrag 20: 55 mol%

⁵ Einige Vorarbeiten wurden im Zuge der Masterarbeit des Autors durchgeführt.

150 °C konnte die quantitative Bildung von MeO-BINA-Cox (**L1**) nach saurer Aufarbeitung qNMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

Mit diesem Verfahren ("KOH/PEG-Methode") wurde **1** schließlich im großen Maßstab (150 mmol, 70.0 g) zu MeO-BINA-Cox (**L1**) mit 86% Ausbeute nach (Um)-Kristallisation verseift. Der Enantiomerenüberschuss der chiralen Carbonsäure wurde mit der Nicotin-Methode nach FUKUSHI mittels ¹H NMR-Spektroskopie zu 99.8% bestimmt.^[109,128] Damit konnten ähnliche Ausbeuten im Vergleich zur Literatur unter deutlich ökonomischeren Bedingungen bei der Skalierung der Synthese erzielt werden (**Schema 1.12**).^[127]



Schema 1.12: Verseifung des MeO-BINA-Cox-Menthylesters 1 mit der KOH/PEG-Methode.

2-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-3,4,5,6-tetraphenylbenzoesäure (11; "HAPKE-Ester")⁶

HAPKE *et al* beschrieben die Synthese des chiralen Biarylcarbonsäure-Menthylesters **11**.^[129] Nach Verseifung des Menthylesters sollte die freie Carbonsäure **12** als Ligand in der asymmetrischen katalytischen Hydroalkoxylierung getestet werden. In früheren Arbeiten am AK HINTERMANN war es nicht gelungen, den sehr gehinderten Ester **11** zu verseifen.^[55] Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse mit der der KOH/PEG-Methode wurde versucht, **11** analog zum MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** zu verseifen **(Schema 1.13)**.

⁶ Menthylester **11** ("HAPKE-Ester") wurde im Zuge eines Forschungspraktikums des Autors im Rahmen der Dissertation von J. SCHLÜTER synthetisiert.^[55]



Schema 1.13: Versuchte Verseifung des "HAPKE-Esters" 11 mit der KOH/PEG-Methode.

Die Bildung der Carbonsäure konnte auch bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf bis zu 240 °C nicht detektiert werden. Nach säulenchromatographischer Trennung des Rohgemischs wurde neben verbliebenem Edukt **11** eine unbekannte Substanz isoliert, die jedoch keine Methoxygruppe mehr aufwies. Es wird daher angenommen, dass unter den harschen Reaktionsbedingungen bevorzugt die Methoxy-Ether-Gruppe gespalten wird, bevor es zur gewünschten Verseifung der Menthylester-Gruppe kommt. Beim Umsatz von **11** mit 100 Äquivalenten Kaliumhydroxid in 18-Krone-6 als Lösungsmittel bei 200 °C wurde lediglich das Edukt quantitativ re-isoliert. Bei erneuter Umsetzung bei 200-240 °C kam es zur Zersetzung des Edukts, ohne dass ein definiertes Produkt erhalten werden konnte.

1.3.3.2 Synthese von Na-MeO-BINA-Carboxylat (L2)

Zur Synthese des Natriumsalzes von MeO-BINA-Cox (**L1**) wurde die freie Carbonsäure mit verdünnter Natronlauge bis zum Farbumschlag des zugesetzten Indikators Phenolphthalein versetzt und die Lösung im Vakuum eingedampft (**Schema 1.14**).



Schema 1.14: Synthese von Na-MeO-BINA-Carboxylat (L2).

1.3.3.3 Synthese von MeO-BINAmin (L3)

Nach einer Literaturvorschrift^[113] konnte **L3** in einer CURTIUS-Umlagerung ausgehend von **L1** synthetisiert werden (**Schema 1.15**). Dabei entsteht bei der Reaktion von MeO-BINA-Cox (**L1**) und NaN₃ ein Carbonsäureazid. Beim Erhitzen wird Stickstoff abgespalten und das entstehende Acylnitren lagert zum Isocyanat um. Die nach Addition von H₂O entstehende labile Carbaminsäure decarboxyliert schließlich zum gewünschten Amin **L3**.



Schema 1.15: Synthese von MeO-BINAmin (L3).

1.3.3.4 Hydrierung von MeO-BINA-Cox (L1)⁷

In der Literatur wurde mit BINOL bereits ein MeO-BINA-Cox-ähnliches Binaphthylsystem unter Verwendung einer Ni–Al-Legierung ("Raney-Nickel") hydriert.^[130] Diese Reaktionsbedingungen sollten auf **L1** übertragen werden, um durch teilweise Hydrierung des Binaphthyl-Gerüstes einen elektronenreichen Biphenyl-Liganden zu erhalten. Die Hydrierung resultierte in der Bildung eines Gemischs zweier Hauptkomponenten im Verhältnis 1:1, die als gewünschte hydrierte Ligandspezies sowie eine nicht vollständig hydrierte Variante hiervon identifiziert wurden (**Schema 1.16**).



Schema 1.16: Hydrierung von MeO-BINA-Cox (L1).

⁷ Einige Vorarbeiten wurden im Zuge der Masterarbeit des Autors durchgeführt.

Ausgehend von diesem Ergebnis wurden in verschiedenen neuen Versuchen konsekutive Portionen an frischer Ni–Al-Legierung zugegeben oder das Gemisch L4/L4' isoliert und in einem neuen Ansatz hydriert; Ziel war es, die nicht vollständig hydrierte Spezies weiter zu hydrieren. Alle Versuche blieben jedoch erfolglos und es wurde stets ein Produktgemisch aus L4 und L4' im Verhältnis 1:1 isoliert. Aufgrund der schlechten säulenchromatographischen Trennbarkeit von Carbonsäuren wurde versucht, das Gemisch L4/L4' mit Methanol zu verestern, um die entsprechenden Methylester säulenchromatographisch zu trennen und separat zu verseifen. Jedoch konnten die Methylester von L4/L4' nicht getrennt werden. Da auch fraktionierte Kristallisations-Ansätze keinen Erfolg in der Trennung der beiden Verbindungen brachte, wurde schließlich das Gemisch L4/L4' in der Katalyse eingesetzt.

1.3.3.5 Synthese von 3-Phenyl-MeO-BINA-Cox (L5)

Die Synthese von 3-Phenyl-MeO-BINA-Cox (L5) war durch J. SCHLÜTER im Rahmen seiner Promotion realisiert worden (Schema 1.17, mehrstufige Synthese ausgehend von L1 *via* 13-17). Die nach Aktivierung von MeO-BINA-Cox (L1) mit *sec*-BuLi–TMEDA^[131] synthetisierte Iodo-Säure 13 konnte auf Stufe der freien Carbonsäure nicht in einer SUZUKI-Kreuzkupplung mit Phenylboronsäure umgesetzt werden. Erst auf Stufe des Methylesters 14 konnte die Kreuzkupplung realisiert werden. Jedoch war die Verseifung des gehinderten Esters 15 mit Kaliumhydroxid in Ethanol nicht möglich, weshalb L5 erst nach einem dreistufigen Umweg über Reduktion von 15 zu Alkohol 16 und dessen schrittweiser Oxidation *via* 17 erhalten wurde.^[55] In dieser Arbeit sollte L5 in Anlehnung an Literaturvorschriften^[132-133] nun direkt aus MeO-BINA-Cox (L1) durch eine Pd-(II)–*N*-Acetylglycinkatalysierte CH-Arylierung in einem Schritt hergestellt werden (Schema 1.17, blauer Syntheseweg). Dabei konnte im Vergleich zur sechsstufigen Syntheseroute mit einer Gesamtausbeute von 11% L5 nun in einem Schritt in 51% Ausbeute isoliert werden.



Schema 1.17: Synthese von 3-Phenyl-MeO-BINA-Cox (L5).

1.3.3.6 De novo Synthesen zur 3'-Substitution von MeO-BINA-Cox (L1)⁸

Aufgrund der direkten Nachbarschaft der 3'-Position zur Methoxygruppe von MeO-BINA-Cox (**L1**) kann durch Einführung von Resten in dieser Position erwartet werden, dass dadurch die Ligand-Metall-Koordination im Hydroalkoxylierungs-Katalysator beeinflusst wird. Bisher wurde im Rahmen der Promotion von J. SCHLÜTER ein Ligand mit einem 3'-Substituenten (Phenylrest) synthetisiert. Die 3'-Position konnte dabei auf Stufe der

⁸ L6 und L7 wurden im Zuge der Masterarbeit des Autors synthetisiert.

freien Säure **L1** oder des Menthylesters **1** nicht selektiv adressiert werden. Daher mussten neue Liganden in *de novo* S_NAr-Reaktionen nach der CRAM-MIYANO-Syntheseroute^[107,127,134] aufgebaut werden.^[119,123] Dabei wird die chirale Information in Form der Chiralitätsachse im Binaphthyl-System durch den Einfluss einer chiralen Menthoxy-Abgangsgruppe eingeführt.^[107,127,134] Ziel dieser Arbeit war es, Liganden mit 2',3'-Dimethoxy- (**L6**) bzw. 2',3'-Methylendioxy-Subsitutionsmuster (**L7**) herzustellen (**Schema 1.18**).



Schema 1.18: *De novo* Synthesen zur Herstellung von L6 und L7.

Die substituierten 1-Bromnaphthalene **20** und **22** wurden aus 2,3-Dihydroxynaphthalin (**18**) durch Methylierung mit Dimethylsulfat zu **19** bzw. durch Methylenierung mit Diiodmethan und dem Phasentransferkatalysator TBAB zu **21** und jeweils anschließender Bromierung mit elementarem Brom in Eisessig erhalten. Analog zur MeO-BINA-Cox-Synthese erfolgte der Aufbau des Binaphthylsystems von **24** und **25** in einer asymmetrischen nucleophilen aromatischen Substitutionsreaktion zwischen **23** und den GRIGNARD-Reagenzien aus **20** und **22**. Bei der S_NAr-Reaktion zu Menthylester **25** war die kinetische Selektivität gering und es wurde ein 1:1-Gemisch von **25** und dessen Diastereomer erhalten, das aufwendig säulenchromatographisch getrennt werden musste. Bei der anschließenden Verseifung von **25** mit der KOH/PEG-Methode kam es bei den harschen Reaktionsbedingungen zudem in einer Nebenreaktion zur Öffnung des Dioxolan-Rings durch S_N2-Reaktion mit Polyethylenglycol-Alkoholat am acetalischen Kohlenstoff. Die hochmolekularen Folgeprodukte konnten jedoch säulenchromatographisch vom gewünschten Ligand **L7** abgetrennt werden.

Die aufwändigen und teils problembehafteten Synthesewege zu **L6** und **L7** legten die weitere Durchführung von *de novo* Synthesen des Biarylgerüsts nicht nahe.

1.3.3.7 Bromierung des MeO-BINA-Cox-Menthylesters 1.

Zur Synthese des in 6'-Position bromierten Liganden **L8** hatte J. SCHLÜTER anstelle der Bromierung von **1** einen Umweg über den MeO-BINA-Cox-Methylester **1** gewählt.^[55] Die vierstufige Syntheseroute $\mathbf{1} \rightarrow \mathbf{L1} \rightarrow 6$ '-Brom-MeO-BINA-Cox-Methylester \rightarrow **L8** hatte eine Gesamtausbeute von 54%. Im Rahmen dieser Arbeit wurde direkt der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** in hervorragenden Ausbeuten bromiert und anschließend zu **L8** verseift, wodurch die Syntheseroute um zwei Stufen verkürzt werden konnte (**Schema 1.19**).



Schema 1.19: Bromierung des MeO-BINA-Cox-Menthylesters 1.

1.3.3.8 Synthesen ausgehend von 6'-Brom-MeO-BINA-Cox-Menthylester 26

Die selektive Bromierung von **1** in 6'-Position erlaubte die Synthese von Menthylester **26** im großen Maßstab und exzellenten Ausbeuten und machte die 6'-Position durch Substitutionen des Brom-Rests zugänglich für weitere Funktionalisierungen. Es wurde daher ausgehend von **26** eine Synthesestrategie zur Einführung weiterer Substituenten in 6'-Position entwickelt (**Schema 1.20**). Die Kupfer-(I)-katalysierte Kupplung von **26** in *n*-Butanol als Lösungsmittel ermöglichte die Synthese eines Alkoxy-substituierten Ligand-Vorläufers.^[135] Ein Amino-Rest konnte durch Pd-(II)-katalysierte Kreuzkupplung eingeführt werden.^[136] Die Verseifung der substituierten Ester mit der KOH/PEG-Methode führte zu **L9** und **L10**. Außerdem konnte eine Reihe von Ni-(II)-NHCkatalysierten KUMADA-Kreuzkupplungen nach HERRMANN *et al* realisiert werden, die die Einführung diverser sterisch anspruchsvoller Reste (Mesityl, Isityl, Triphenylphenyl, *meta*-Diisitylphenyl) erlaubte und nach KOH/PEG-Verseifungen zu **L13-L16** führte (**Schema 1.20**).^[137]



Schema 1.20: Synthesen ausgehend von 6'-Brom-MeO-BINA-Cox-Menthylester 26.

1.3.4 Tests der neuen MeO-BINA-Cox-Derivate in der Hydroalkoxylierung

1.3.4.1 Standardreaktion mit 2-Allylphenol (S1) als Substrat

Die synthetisierten, neuen Liganden wurden in der Modellreaktion der asymmetrischen katalytischen Hydroalkoxylierung (Cyclisierung von 2-Allylphenol zu 2-Methylcumaran) eingesetzt, um die Effekte der eingeführten Substituenten auf die katalytische Aktivität und Enantioselektivität der Reaktion zu bestimmen (**Tab. 1.4**). Als Vergleichsexperiment diente die Katalyse mit MeO-BINA-Cox (**L1**; Eintrag 3); bei jeder neuen Serie von Experimenten wurde ein Experiment mit **L1** wiederholt, um Aufschluss über die Integrität der Ergebnisse zu erhalten. Bei Abweichungen in Ausbeute oder Enantioselektivität wurden als mögliche Fehlerquellen in erster Linie die Reinheit der Edukte oder die Reaktionsführung im Mikrowellensynthesereaktor in Betracht gezogen. War letzteres der Fall, wurde eine Kalibrierung des Geräts durchgeführt, da vor allem die Temperatur sehr wichtig für eine reproduzierbare Durchführung der Experimente und so zur Erzielung belastbarer Ergebnisse war. Bei Einhaltung aller Rahmenbedingungen war es jedoch gut möglich, die Resultate der Standardreaktion im Bereich von 70-76% Ausbeute bei 70-72% *ee* zu reproduzieren.

			bluol	\checkmark	\checkmark	
		S1 M	W 240 °C,	50 min	P1	
#a	Ligand		Ln	S1	P1	ee
				[mol%] ^b	[mol%] ^b	[%] ^c
1			L3	72	13	0
		NH ₂			(13)	
2			L2	100	0	
		COONa				
3			L1	9	76	72
		Соон			(75)	

Fabelle 1.4: Asymmetrische	katalytische	Hydroalko	xylierung mit 2	2-Allylphenol	(S1) als Substrat.
----------------------------	--------------	-----------	-----------------	---------------	--------------------

Ti(O*i*Pr)₄ (0.05) Ligand (0.05) H₂O (0.05)

4	СООН	L4 L4' (1:1)	57	36 (32)	20
5d	СООН	L5 ⁹	82	2 (2)	5
6	COOH	L6 ¹⁰	23	68 (61)	46
7e	CTTO COOH	L7 ¹¹	38	56 (52)	43
8d	Br COOH	L8 ¹²	36	52	72
9	л-ВиО	L9	10	73 (72)	73
10 0	СООН	L10	34	55 (49)	70
11	/Bu COOH	L11 ¹³	2	79 (78)	78

- ¹¹ Siehe L6.
 ¹² Siehe L5.^[55]

 ⁹ L5 wurde im Zuge der Dissertation von J. SCHLÜTER synthetisiert und in der Hydroalkoxylierung getestet.
 ¹⁰ L6 wurde im Zuge der Masterarbeit des Autors in der Hydroalkoxylierung getestet.

¹³ Siehe L5.^[55]



a) Typische Reaktionsbedingungen: 2-Allylphenol (**S1**; 1.50 mmol), Toluol (3 mL); Zugabe von Ti(O*i*Pr)₄ als 0.15 M Stammlösung in Toluol. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit Tetradecan oder Trichlorethen als interner Standard; isolierte Ausbeuten in Klammern. c) *ee* bestimmt durch chirale HPLC des isolierten Produkts. d) Reaktionszeit 20 min. e) Ansatzgröße 750 μmol. f) Ansatzgröße 500 μmol.

Kontroll-Experimente ohne Titan-Vorläufer oder Ligand führten nur zu Spuren an Cyclisierungsprodukt oder wiesen keinerlei Aktivität auf (nicht gezeigt).^[55,119,123] Mit MeO-BINA-Cox (**L1**) konnte **P1** in 76% Ausbeute und 72% *ee* gebildet werden (**Tab. 1.4**, Eintrag 4). Mit MeO-BINAmin **L3** wurden geringe Mengen an racemischem Cyclisierungsprodukt gebildet (Eintrag 1). Das Natriumsalz **L2** wies keine katalytische Aktivität auf, was auf die wichtige Rolle mobiler Protonen im Reaktionssystem hindeutet, da strukturell kein wesentlicher Unterschied zu L1 besteht (Eintrag 2). Der Einsatz der partiell hydrierten Ligandmischung L4/L4' resultierte in geringer Aktivität und Enantioselektivität, weswegen von weiteren Anstrengungen zur problematischen Trennung der Mischung abgesehen wurde (Eintrag 3). Der im Rahmen dieser Arbeit in einem Schritt aus MeO-BINA-Cox (L1) synthetisierte Ligand L5 mit einer sterisch anspruchsvollen Phenylgruppe in räumlicher Nachbarschaft zur koordinierenden Carboxylgruppe reduzierte sowohl Aktivität als auch Stereoselektivität des Katalysators dramatisch (Eintrag 5).^[55,123] Im Vergleich zu L1 wurden auch für Liganden mit Substituenten in Nachbarschaft zur Methoxygruppe (L6 und L7) nur geringe Werte für Ausbeute und Enantiomerenüberschuss erhalten (Einträge 6+7), was darauf hindeutet, dass sich die Einschränkung der freien Anordnung der Methoxygruppe in diesen Liganden negativ auf die Ausbildung des katalytisch aktiven Komplexes auswirkt. Die Synthese diverser Liganden mit Substituenten in der abgelegenen 6'-Position ermöglichte die Untersuchung des Einflusses elektronenreicher und/oder sterisch aktiver Gruppen, ohne dabei die Ligand-Metall-Koordination über die Carboxylgruppe zu beeinflussen. 6'-Brom-Substituion (L8) wirkte sich im Vergleich zu MeO-BINA-Cox (L1) negativ auf die Katalyse aus (Eintrag 8),^[55,119,123] wohingegen mit Alkoxy- (L9) oder Amino-Substituenten (L10) ähnliche Werte im Vergleich zum Standard-Liganden L1 erzielt wurden (Einträge 9+10). Zudem wurden Liganden mit steigenden sterisch anspruchsvollen und elektronenreichen $+\sigma$ - und $+\pi$ -Substituenten in 6'-Position untersucht: In der Reihe H (L1) \rightarrow *tert*-Butyl (L11) \rightarrow 1-Adamantyl $(L12) \rightarrow Mesityl (L13) \rightarrow Isityl (L14) \rightarrow Triphenylphenyl (L15) \rightarrow m-Diisitylphenyl (L16)$ steigen mit Ausnahme von L16 sowohl Aktivität als auch Stereoselektivität an (Einträge 11-16). Der Blick auf die erfolgreichsten Liganden L13-L15 unterstreicht die positiven Effekte der Sterik und des elektronischen Donoreffekts auf die Katalyse. Außerdem war unter allen untersuchten Strukturvariationen die 6'-Substitution die synthetisch vorteilhafteste und gleichzeitig auch vielfältigste Position für eine systematische Untersuchung der Ligandeffekte.

1.3.4.2 2-Allyl-3,5-dimethylphenol (S2) als Substrat

Im Vergleich zur Modellreaktion mit **S1** wurden mit dem Dimethyl-Derivat 2-Allyl-3,5dimethylphenol (**S2**)¹⁴ bessere Werte bei katalytischer Aktivität und Enantioselektivität unter Verwendung von **L1** erzielt. Daher wurden die für **S1** besten Liganden **L11-L16** (**Tab. 1.4**) auch mit **S2** getestet (**Tab. 1.5**).

Tabelle 1.5: Asymmetrische katalytische Hydroalkoxylierung ausgewählter Liganden mit 2-Allyl-3,5dimethylphenol **(S2)** als Substrat.



 $^{^{14}}$ S2 wurde im Zuge der Dissertation von J. SCHLÜTER synthetisiert. $^{[55]}$



a) Typische Reaktionsbedingungen: 2-Allyl-3,5-dimethylphenol (**S2**; 750 μ mol), Toluol (1.25 mL); Zugabe von Ti(O*i*Pr)₄ als 0.15 μ Stammlösung in Toluol. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit Benzhydrol als interner Standard; isolierte Ausbeuten in Klammern. c) *ee* bestimmt durch chirale HPLC des isolierten Produkts. d) Ansatzgröße 500 μ mol.

Die in **Tabelle 1.4** beobachteten Tendenzen bei der Cyclisierung von **S1** konnten bei Verwendung von **S2** als Substrat bestätigt werden: Mit steigendem sterischen Anspruch der elektronenreichen $+\sigma$ - und $+\pi$ -Substituenten in 6'-Position steigen (mit Ausnahme von **L16**; **Tab. 1.5**, Eintrag 6) sowohl die katalytische Aktivität als auch die Enantioselektivität an (Einträge 1-5). Absolut gesehen wurden in den meisten Fällen für **S2** auch höhere Werte im Vergleich zu **S1** erhalten. Mit **L14** und **L15** wurde **S2** in exzellenten Ausbeuten bis zu 95% bei 88% *ee* cyclisiert (Einträge 4+5).

Diese Werte markieren die bisher besten Ergebnisse in der asymmetrischen katalytischen Hydroalkoxylierung von 2-Allylphenol-Derivaten.

1.3.4.3 Dimethyl-(2-vinylphenyl)-methanol (S3) als Substrat

Neben den 2-Allylphenol-Derivaten konnte auch der tertiäre Alkohol Dimethyl-(2-vinylphenyl)-methanol (**S3**)¹⁵ in einer 5-*exo-trig*-Cyclisierung erfolgreich umgesetzt werden und wurde nun mit weiteren Liganden getestet.^[123-124] **Tabelle 1.6** zeigt die Ergebnisse der Umsetzung von **S3** mit **L1**, **L12** und **L15**.

Tabelle 1.6: Asymmetrische katalytische Hydroalkoxylierung ausgewählter Liganden mit Dimethyl-
(2-vinylphenyl)-methanol (S3) als Substrat.



a) Typische Reaktionsbedingungen: Dimethyl-(2-vinylphenyl)-methanol (**S3**; 750 µmol), Toluol (1.25 mL); Zugabe von Ti(*Oi*Pr)₄ als 0.15 M Stammlösung in Toluol. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit Trichlorethen als interner Standard; isolierte Ausbeuten in Klammern. c) *ee* bestimmt durch chirale GC des isolierten Produkts.

 $^{^{15}}$ S3 wurde im Zuge der Dissertation von M. Blazejak synthetisiert. $^{[124]}$

Bei dieser Reaktion war die Wahl der Reaktionstemperatur von entscheidender Bedeutung, da bei der bisherigen Standard-Temperatur von 240 °C die Eliminierung von Wasser aus **P3** zu Propenylvinylbenzol **27** die Hauptreaktion war. Da bei 200 °C lediglich Edukt re-isoliert wurde, fiel die Wahl der Reaktionstemperatur auf 220 °C. Mit **L1** wurde hauptsächlich das Nebenprodukt **27** neben dem gewünschten Cyclisierungsprodukt **P3** gebildet (**Tab. 1.6**, Eintrag 1). Der Wechsel zu 6'-Adamantyl-MeO-BINA-Cox **L12** resultierte bei geringerem Umsatz an **S3** in der Bildung von weniger Nebenprodukt **27** bei einer vergleichbaren Menge **P3** mit jedoch höherem Enantiomerenüberschuss (Eintrag 2). Die besten Werte wurden auch für **S3** mit **L15** erhalten, mit dem **P3** in 50% Ausbeute bei 88% *ee* gebildet wurde (Eintrag 3).

1.3.5 Untersuchung des Einflusses der Reaktionszeit auf die Katalyse

1.3.5.1 Katalysen in der Mikrowelle

Beim Arbeiten mit Mikrowellensynthesereaktoren ergeben sich neben den vielen Vorteilen auch einige Nachteile. So ist z.B. die Probenahme aus einer laufenden Reaktion im Gegensatz zur Reaktion in (Schlenk)-Kolben aus praktischer Sicht unmöglich, da sich das unter Druck stehende Reaktionsgefäß in einer geschlossenen Kavität befindet. Eine weitere Problematik stellt die Unsicherheit des Beitrags der Heiz- und Abkühlphase auf die Reaktion dar. Konkret stellte sich im Fall der asymmetrischen katalytischen Hydroalkoxylierung die Frage, ob die Umsetzung tatsächlich bei den hohen, nominalen Reaktionstemperaturen stattfindet oder ob ein Großteil des Substrats schon während der Aufheizbzw. noch während der Abkühlphase umgesetzt wird. Um diese Fragestellung zu beantworten, wurde eine Reihe von Katalyse-Experimenten mit unterschiedlichen Reaktionszeiten durchgeführt (**Tab. 1.7**), wobei die Reaktionszeit als die Zeit nach Erreichen der Zieltemperatur bis zum Beginn des Abkühlvorgangs definiert ist ("holding time"). Die Ergebnisse sind außerdem grafisch im Diagramm in **Abbildung 1.5** gezeigt.

) ₄ (0.05)		
	ОН	H ₂ O (0	.05)	
ļ,		Toluol	-	
	S1	MW 24	0 °C, 0-75 min	P1
#a	t	S1	P1	ee
	[min]		[mol%] ^b	[%] ^c
1	0	93	4	
			(0)	
2	10	76	19	74
			(18)	
3	20	56	38	74
			(32)	
4	30	33	60	74
			(56)	
5	40	24	69	73
			(68)	
6	50	9	78	71
			(78)	
7	60	9	83	71
			(78)	
8	75	5	85	71
			(84)	

Tabelle 1.7: Einfluss der Reaktionszeit auf die asymmetrische katalytische Hydroalkoxylierung.

a) Typische Reaktionsbedingungen: 2-Allylphenol (**S1**; 1.50 mmol), Toluol (3 mL); Zugabe von Ti(OiPr)₄ als 0.15 M Stammlösung in Toluol. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit Tetradecan als interner Standard; isolierte Ausbeuten in Klammern. c) *ee* bestimmt durch chirale HPLC des isolierten Produkts.



Abbildung 1.5: Ausbeute und Enantiomerenüberschuss von 2-Methylcumaran (**P1**) in der asymmetrischen katalytischen Hydroalkoxylierung mit steigender Reaktionszeit.

Die Ergebnisse zeigen, dass bei einer Reaktionszeit von 0 min, also beim Abkühlen direkt nach Erreichen der Zieltemperatur, nur sehr geringe Mengen an Cyclisierungsprodukt **P1** gebildet werden, die nicht isoliert werden konnten (**Tab. 1.7**, Eintrag 1). Gleichzeitig ist dies die maximale Produktausbeute, die der Aufheiz- und Abkühlphase zugeschrieben werden kann (< 5%). Mit steigender Reaktionszeit nehmen der Umsatz des Substrats **S1** und die Ausbeute an **P2** kontinuierlich zu (Einträge 2-8). Die Ausbeute an Cyclisierungsprodukt **P2** erreicht nach etwa 50 min ein Plateau bei 75-80%, wobei der Enantiomerenüberschuss über den gesamten Zeitraum konstant bleibt bzw. leicht abnimmt (71-74%).

Die Ergebnisse unterstreichen, dass diese Cyclisierungs-Reaktion ein seltenes Beispiel einer HOT-CAT-Reaktion ist, bei der die Katalyse tatsächlich sehr hohe Temperaturlevel benötigt, während z.B. in früher mitgeteilten Arbeiten zur asymmetrischen Mikrowellenkatalyse der Großteil des Umsatzes in der Aufheizphase stattfand.^[138]

1.3.5.2 Katalyse unter Schlenk-Bedingungen

Da bisher die Reaktionen ausschließlich in der Mikrowelle durchgeführt wurden, sollte zusätzlich ein vergleichbares Experiment bei Standard-Schlenk-Bedingungen realisiert werden. Mit dem üblichen Lösungsmittel Toluol können außerhalb der Mikrowelle in drucklosen Gefäßen jedoch keine derart hohen Reaktionstemperaturen erreicht werden. Deshalb wurde für diese Reaktion *trans*-Decalin als hochsiedendes Lösungsmittel (Siedepunkt 190 °C) ausgewählt. Die Durchführung der Modellreaktion bei 210 °C über einen Zeitraum von 6 h resultierte in der Bildung des Cyclisierungsprodukts in 30% Ausbeute bei 76% *ee* (Schema 1.21).



Schema 1.21: Katalyse unter Standard-Schlenk-Bedingungen.

Dieses Ergebnis ist qualitativ vergleichbar mit der Durchführung der Reaktion in der Mikrowelle (vgl. **Tab. 1.4**, Eintrag 3: Toluol, 240 °C, 50 min: 76%, 72% *ee*). Dies unterstreicht, dass es zwischen Erhitzen in der Mikrowelle und herkömmlichen thermischen Bedingungen keine fundamentalen Unterschiede gibt und betont erneut die Wichtigkeit hoher Reaktionstemperaturen in dieser Reaktion (HOT-CAT).

1.3.6 Untersuchung des katalytisch aktiven Titankomplexes

Im Rahmen seiner Promotion beschäftigte sich J. SCHLÜTER mit der Identität des katalytisch aktiven Komplexes der Hydroalkoxylierung.^[55] In diesem Zusammenhang wurden anfangs Komplexbildungsstudien für in situ Mischungen aus Ti(OiPr)₄ und MeO-BINA-Cox (L1) durchgeführt und später der Einfluss der Zugabe von Wasser und Substrat untersucht. Dabei zeigte das ¹H NMR-Spektrum einer äquimolaren Mischung aus Ti(O*i*Pr)₄ und MeO-BINA-Cox (L1) verbreiterte Isopropoxy-Signale (δ 1.24, br. s und δ 4.47, d). Im Vergleich zum ¹H NMR-Spektrum des freien Liganden wird das MeO-BINA-Cox-Methoxy-Signal weiter Tieffeld-verschoben detektiert (δ 3.12, s \rightarrow δ 3.44, s). Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass ein dynamischer Komplex gebildet wird. Nach Zugabe von 1 Äquivalent H₂O zum 1:1-Gemisch aus Ti(OiPr)₄ und L1 zeigt das ¹H NMR-Spektrum scharfe Signal-Sets zweier Verbindungen im Verhältnis 1:3. Jede der beiden Verbindungen hat dabei zwei gleich intensive und charakteristische Methoxy-Signale. Eine Spezies zeigt außerdem scharfe Isopropoxy-Signale mit diastereotopen Methyl-Gruppen; die Isopropoxy-Signale der zweiten Spezies sind hingegen stark verbreitert und überlagern teilweise mit freiem iPrOH. Laut NMR-Integration liegt das Verhältnis von Isopropoxy-Gruppen zu L1 in diesen Verbindungen bei 1:1. FAB-MS-Untersuchung dieses Komplexes ergab ein Signal bei m/z = 1819.7, was auf einen vierkernigen Titankomplex $Ti_4(L1')_4(O)_2(OH)_4(Oi-Pr)_4$ hindeutet, wobei L1' für das Carboxylat-Anion von L1 steht. Der im FAB-MS detektierte Peak entspricht der Formel $[Ti_4(L1')_4(0)_2(OH)_3(OiPr)_4]^+$ (berechnet: m/z = 1819.4) und geht aus dem oben genannten Komplex durch Protonierung und Abspaltung von H₂O hervor.^{[55]16}

In Bezug auf den katalytisch aktiven Komplex gab es noch einige offene Fragestellungen:

Welche Reaktionsbedingungen sind für die Komplexbildung ideal? Ist der Titan-Komplex thermisch stabil? Auch in Lösung? Wenn ja, ist der katalytisch aktive Komplex nach der Reaktion noch vorhanden? Wenn ja, kann er zur weiteren Charakterisierung (NMR, MS, X-Ray) isoliert werden? Wenn ja, wie lauten Zusammensetzung, Konnektivität und Geometrie des Komplexes?

Auf diese Fragen soll in den folgenden Abschnitten näher eingegangen werden.

¹⁶ Ein weiterer FAB-MS Peak bei m/z = 1551.8 kann $[Ti_4(\mu-O)_2(\mu-OH)_4(OiPr)_5(L1')_3]^+$ zugeordnet werden und entsteht durch Protonierung und Verlust von H₂O bei einem Komplex, bei dem eine Verunreinigung durch unvollständigen Ligandaustausch mit L1 vorliegt.

1.3.6.1 Herstellung, Isolierung und Charakterisierung der Titankomplexe

a) In situ Komplex aus Ti(OiPr)₄ + MeO-BINA-Cox (L1) + Wasser

Im Rahmen dieses Projekts wurden weitere MS-Messungen durchgeführt, um komplementäre und detaillierte Hinweise auf die Identität der in dieser Katalyse relevanten Komplexe zu erhalten. In Messungen mit Standard-Ionisierungstechniken (EI, ESI) konnten keine Signale, die auf Komplexe hindeuteten, detektiert werden, was nahelegt, dass diese bei zu harscher Ionisierung zerstört werden. Daher war die Wahl einer möglichst schonenden Ionisierungsmethode wichtig. Durch Analyse mittels LIFDI-MS (Liquid Injection Field Desorption Ionization Massenspektrometrie) konnten vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. Bei dieser Ionisierungsmethode wird eine Lösung der zu analysierenden Verbindung (z.B. in Toluol) über eine Kapillare auf einen Wolfram-Draht aufgetragen, der sich in einer Kammer im Hochvakuum befindet. Bei vermindertem Druck wird das Lösungsmittel entfernt und nach mehrfachem Auftragen der Wolfram-Draht durch Anlegen einer Spannung bis zum Glühen erhitzt, was eine sanfte Ionisierung der Verbindung auf dessen Oberfläche zur Folge hat.

Das LIFDI-MS Spektrum der Toluol-Lösung eines Komplexes aus Ti(O*i*Pr)₄ + MeO-BINA-Cox (**L1**) + Wasser ist in **Abbildung 1.6** und **1.7** (Ausschnitt) gezeigt.



Abbildung 1.6: LIFDI-MS Spektrum der Toluol-Lösung eines Komplexes aus Ti(O*i*Pr)₄ + MeO-BINA-Cox (**L1**) + Wasser (1:1:1); oranger Ausschnitt: siehe **Abbildung 1.7**.



Abbildung 1.7: Relevanter Ausschnitt des LIFDI-MS Spektrums des Komplexes aus **Abbildung 1.6** mit Peaks bei 1683, 1741 und 1801.

Im LIFDI-MS Spektrum sind drei Signale bei m/z = 1683, 1741 und 1801 auffallend. Letzteres deutet analog zum FAB-MS-Signal (m/z = 1819.7, siehe oben)^[55] auf eine tetranukleare Konnektivität hin, bei der jede Spezies vier Einheiten Titan, vier Einheiten μ -Oxo und vier Einheiten **L1**['] (Ligand-Carboxylat) enthält: Ti₄(**L1**['])₄(O)₄(O*i*Pr)₄. Nach Ionisierung wird im LIFDI-MS die protonierte tetranukleare Konnektivität [Ti₄(**L1**['])₄(O)₃(OH)(O*i*Pr)₄]⁺ (berechnet: m/z = 1801.39) als Signal bei m/z = 1801.44 detektiert. Die Ergebnisse aus FAB- und LIFDI-MS deuten folglich auf zwei Spezies hin, die über 2 Äquivalente H₂O im Gleichgewicht stehen:

$$Ti_4(L1')_4(O)_4(OiPr)_4 + 2 H_2O = Ti_4(L1')_4(O)_2(OH)_4(Oi-Pr)_4$$
(I)
A B

Im Folgenden werden diese als Komplex-Spezies als **A** und **B** (bzw. als **A/B**-Komplex-Mischung) bezeichnet, wobei **A** die dehydratisierte Variante von **B** darstellt (**Schema 1.22**). Es ist denkbar, dass die Mess-Bedingungen im FAB-MS die Detektion von **B** fördern, während im LIFDI-MS Komplex **A** vorliegt bzw., dass Komplex **B** unter LIFDI-MS-Bedingungen bei Verdampfung und Erhitzen unter Verlust von Wasser in **A** umgewandelt wird. 4 Ti(O*i*Pr)₄ + 4 L1 + 4 H₂O



Schema 1.22: Synthese von A und B und postulierte Konnektivitäten. L1' = Carboxylat-Anion von L1.

Abbildung 1.8 zeigt eine Übereinstimmung des berechneten (orange) und gemessenen (blau) Isotopenmusters von Komplex [**A**+H]⁺. Die geringe Signalintensität (wenige counts im LIFDI-MS Spektrum) deutet auf eine schwierige Ionisation des Komplexes mit dieser sanften Methode hin, was eine reduzierte Auflösung des Isotopenmusters zur Folge hat.



Abbildung 1.8: Isotopenmuster des 1801-LIFDI-Peaks von Komplex A.

Die weiteren LIFDI-MS Signale ergeben sich aus Fragmentierungsprodukten von **A**. Nach Verlust einer Isopropoxy-Einheit aus $[A+H]^+$ erhält man $[Ti_4(L1')_4(\mu-0)_3(OH)(OiPr)_3]^+$ (berechnet: m/z = 1742.34), was mit dem LIFDI-MS Signal bei m/z = 1742.34 korreliert. Bei diesem Signal stimmen zudem aufgrund der höheren Intensität bei der Messung das berechnete und gemessene Isotopenmuster hervorragend überein (Abb. 1.9).



Abbildung 1.9: Isotopenmuster des 1741-LIFDI-Peaks von Komplex A.

Das 1683-LIFDI-MS Signal kann einem weiteren Fragment von **A** nach Verlust von Isopropoxy gefolgt von Verlust von Aceton aus $Ti_4(L1')_4(O)_4(OiPr)_4$ zugeordnet werden: $[Ti_4(L1')_4(\mu-O)_4(H)(OiPr)_2]^+$ (berechnet: m/z = 1683.29, gefunden: m/z = 1683.30). Auch hier wird eine sehr gute Übereinstimmung zwischen berechnetem und gemessenem Isotopenmuster beobachtet (**Abb. 1.10**).



Abbildung 1.10: Isotopenmuster des 1683-LIFDI-Peaks von Komplex A.

Die Untersuchung der LIFDI-MS-Ergebnisse zur Aufklärung der Identität der **A/B**-Komplex-Mischung deutet darauf hin, dass für die vollständige Bildung von **A** 1 Äquivalent H₂O nötig ist, für die Bildung von **B** dagegen 1.5 Äquivalente H₂O (**Schema 1.22**). Um die Bedingungen, unter denen **A** oder **B** bevorzugt erhalten und isoliert werden können, besser kennenzulernen, wurde die Bildung der **A/B**-Komplex-Mischung mit variierenden Ti:**L1**:H₂O-Verhältnissen von 1:1:1.5 und 1:1:2 mit und ohne Präkomplexierungsschritt bei 60 °C durchgeführt. Gemäß ¹H NMR wurden stets zwei Spezies erhalten, wobei das **A/B**-Verhältnis variierte und **A** jeweils im Überschuss vorlag (**A**:**B** = 1.1–1.8:1). Da unter keinen Bedingungen **A** oder **B** bevorzugt gebildet werden konnte, wurden die präparativen Ansätze zur Isolierung der Komplex-Spezies bei einem Ti:**L1**:H₂O-Verhältnis von 1:1:1.5 und mit einem Präkomplexierungsschritt (60 °C, 10 min) im Lösungsmittel Toluol durchgeführt. Nach Rühren bei RT über Nacht konnte die **A/B**-Komplex-Mischung durch Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum mit anschließender Präzipitierung aus CH₂Cl₂-Pentan analog **Schema 1.22** präparativ isoliert werden.

Ursprünglich waren **A** und **B** als Stereoisomere interpretiert worden.^[55] Die neuen LIFDI-MS-Ergebnisse legen jedoch nahe, dass **A** und **B** unterschiedlich hydratisiert sind und mit 2 Äquivalenten H₂O im Gleichgewicht stehen (siehe oben; **Schema 1.22**). Zur Unterstützung dieser Interpretation wurden zwei Proben der isolierten **A/B**-Komplex-Mischung in C₆D₆ gelöst, wobei eine Probe mit herkömmlichem C₆D₆ an Luft ("feuchte Probe") und die andere in trockenem und entgastem C₆D₆ in der Glovebox ("trockene Probe") bereitet wurde. Die ¹H NMR-Spektren der beiden Proben sind in **Abbildung 1.11** gezeigt.



Abbildung 1.11: Ausschnitt aus dem ¹H NMR-Spektrum der **A/B**-Komplex-Mischung in feuchtem C₆D₆ an Luft (oben) und in trockenem und entgastem C₆D₆ aus der Glovebox (unten).

Bei Ausschluss von Luftfeuchtigkeit durch Probenahme in der Glovebox wird eine der beiden Verbindungen bevorzugt gebildet (δ 2.95, s und δ 3.23, s; **Abb. 1.11**) und kann folglich der weniger hydratisierten Komplex-Spezies **A** zugeordnet werden (**Schema 1.22**), die bei LIFDI-MS-Messungen bevorzugt vorliegt. Umgekehrt kann die zweite Spezies (δ 3.36, s und δ 3.66, s) Komplex-Struktur **B** zugeschrieben werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass bereits sehr kleine Wassermengen im niedrigen ppm-Bereich, wie der

Restwassergehalt von deuterierten NMR-Lösungsmitteln an Luft oder ins NMR-Rohr eindringende Luftfeuchtigkeit, ausschlaggebend für das **A/B**-Verhältnis sein können und dass die Komplexe **A** und **B** als unterschiedlich hydratisierte Spezies vorliegen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass **A** und **B** die Schlüsselkomponenten des in situ gebildeten Präkatalysators aus äquimolaren Mengen Ti(OiPr)₄, MeO-BINA-Cox (**L1**) und H₂O (bzw. mit Ti:**L1**:H₂O 1:1:1.5) nach einem Präkomplexierungsschritt (60 °C, 10 min) in Toluol sind. Schließlich wurde die isolierte **A/B**-Präkatalysator-Mischung auch in der Modellreaktion eingesetzt (**Schema 1.23**) und katalysierte erfolgreich die asymmetrische Cyclisierung von 2-Allylphenol (**S1**) zu 2-Methylcumaran (**P1**) bei vergleichbaren Werten für Aktivität und Enantioselektivität von 74% Ausbeute bei 67% *ee* (vgl. **Tab. 1.4**, Eintrag 3: 76%, 72% *ee*).



Schema 1.23: Einsatz der isolierten A/B-Titankomplex-Mischung in der Katalyse.

Allerdings spielen wohl weder Komplex **A** noch **B** eine essentielle Rolle im eigentlichen Katalyse-Cyclus, was schon am Farbwechsel der Präkatalysatorlösung von gelb zu orange-rot bei der Zugabe des Substrats 2-Allylphenol (**S1**) erkannt werden kann (siehe dazu auch später **Abb. 1.19**). Dies deutet auf einen Ligandaustausch am Titan-Zentrum und Ausbildung von Phenoxid-Komplexen durch Substratzugabe hin.

b) Komplex aus Ti(OiPr)₄ + MeO-BINA-Cox (L1) + Wasser + 2-Allylphenol (S1)

Bei der Ausbildung des katalytisch aktiven Titankomplexes durch Zugabe von 2-Allylphenol (S1) ist wichtig, dass das Substrat im Überschuss eingesetzt wird (\geq 3 Äq. S1 bezogen auf Titan). In Vorversuchen wurde aus der A/B-Mischung mit 1 Äquivalent S1 der neue Komplex nicht sauber gebildet, sondern war laut ¹H NMR-Analyse mit diversen weiteren Verbindungen (u.a. Edukt-Komplexe A und B sowie freies 2-Allylphenol) verunreinigt.

Nach Zugabe überschüssigen Substrats **S1** zu einer Lösung der **A/B**-Komplex-Mischung in trockenem Toluol unter Argon erhält man ein vergleichsweise simples ¹H NMR-Spektrum, das die Bildung einer neuen Hauptspezies (Komplex **C**) zeigt (**Abb. 1.12**).



Abbildung 1.12: ¹H NMR-Spektrum des Titankomplexes C in C₆D₆.

Komplex **C** weist zwei symmetrisch nicht-äquivalente Ligandanion-(**L1**')-Einheiten mit charakteristischen Methoxy-Signalen (δ 3.12, s und δ 3.68, s) sowie zwei koordinierte, nicht-äquivalente Substratanion-(**S1**')-Einheiten (Phenoxid) auf, deren CH₂-Gruppen diastereotop aufspalten (δ 2.78, dd und δ 3.09, dd). Diese können von nicht-koordiniertem, freiem 2-Allylphenol (**S1**) unterschieden werden. Laut ¹H NMR-Integration liegt ein 1:1:1-Verhältnis von Ti:**L1:S1** in dieser Spezies vor, das allerdings wegen Vorhandenseins von nicht-äquivalenten Ligand-Einheiten und folglich aus Symmetriegründen zumindest auf 2:2:2 erhöht werden muss.

Zur Klärung der Frage, ob der katalytisch aktive Komplex nach der Katalyse noch vorhanden ist, wurde in einem weiteren Experiment eine Standard-Katalyse in der Mikrowelle bei einer erhöhten Katalysator-Beladung von 30 mol% durchgeführt (**Schema 1.24**). Ziel war es zu untersuchen, ob die Katalyse auch bei erhöhter Beladung vergleichbare Ergebnisse liefert und den Komplex ggf. direkt aus dem Rohgemisch zu isolieren.



Schema 1.24: Katalyse-Experiment bei erhöhter Katalysator-Beladung von 30 mol%.

Das Cyclisierungsprodukt **P1** wurde mit der erhöhten Katalysator-Beladung nach 15 min bei 240 °C in der Mikrowelle mit einer Ausbeute von 43% bei 60% ee gebildet (vgl. Tab. **1.4**, Eintrag 3: 50 min: 76%, 72% ee). Zur Isolierung des Komplexes wurde ein zweites Experiment durchgeführt, bei dem nach der Reaktion in der Mikrowelle die flüchtigen Bestandteile aus der Rohlösung im HV (10-2 mbar) entfernt und in einer Flüssigstickstoffgekühlten Kühlfalle aufgefangen wurden. Es verblieb ein zäh-roter, öliger Rückstand, der zur Kristallisation mit Pentan überschichtet und auf –25 °C gekühlt wurde. Bei niedrigen Temperaturen konnte ein Feststoff auskristallisiert werden, der mit Pentan-Et₂O gewaschen und durch Filtration gewonnen werden konnte. Bei diesem Feststoff handelte es sich jedoch hauptsächlich um den Isopropylester von MeO-BINA-Cox (28), einem bekannten Nebenprodukt der Katalyse. Ester 28 wird bei den vorherrschenden Reaktionsbedingungen aus (MeO-BINA-Co)Ti(OiPr)X₂ am Metallzentrum gebildet.^[55] Neben Ester 28 konnten im Feststoff allerdings weiterhin Signale im ¹H NMR-Spektrum detektiert werden, die Komplex C zugeschrieben werden (Abb. 1.13, grün markierte Signale). Die im Vergleich zum ¹H-NMR Spektrum aus Abbildung 1.12 weiter ins Hochfeld verschobenen Signallagen können auf die Verwendung unterschiedlicher NMR-Lösungsmittel zurückgeführt werden (C₆D₆ vs. CDCl₃).



Abbildung 1.13: ¹H NMR-Rohspektrum der nichtflüchtigen Anteile einer Katalysemischung bei 30 mol% Katalysator-Beladung in CDCl₃.

Dadurch konnte gezeigt werden, dass Komplex **C** während der Reaktion gebildet wird und thermisch auch in Lösung stabil ist. Außerdem ist er nach der Reaktion noch vorhanden und kann zumindest als Nebenprodukt zum MeO-BINA-Cox-Isopropylester **28** direkt aus der Reaktionslösung isoliert werden.
Die nachfolgenden Abschnitte sollen nun die Aufklärung der Identität des Komplexes detaillierter betrachten.

Analog zur **A/B**-Mischung wurden auch mit Komplex **C** LIFDI-MS-Messungen durchgeführt. Das LIFDI-MS Spektrum der Toluol-Lösung von Komplex C ist in **Abbildung 1.14** und **1.15** (Ausschnitt) gezeigt.



Abbildung 1.14: Gesamtes LIFDI-MS Spektrum von Titankomplex C; oranger Ausschnitt: Abbildung 1.15.



Abbildung 1.15: Relevanter Ausschnitt des LIFDI-MS Spektrums von Titankomplex **C** mit Peaks bei 1830, 1964 und 2098.

Für Komplex C konnten im LIFDI-MS Spektrum der Komplex-Toluol-Lösung Signale bei m/z = 1830, 1964 und 2098 detektiert werden. Diese Ergebnisse stützen die für die A/B-Mischung erhaltene tetranukleare Konnektivität. Abgeleitet von A erhält man nach Austausch aller Isopropoxy-Einheiten gegen Phenoxid-Gruppen Komplex C als $[Ti_4(L1')_4(0)_4(S1')_4].$ Im LIFDI-MS wird С nach Protonierung als $[Ti_4(L1')_4(0)_3(OH)(S1')_4]^+$ (berechnet: m/z = 2098.45, gefunden: m/z = 2098.30) detektiert. Dessen berechnetes (orange) und gemessenes (blau) Isotopenmuster ist in Abbildung 1.16 gezeigt, wobei die etwas grobe Übereinstimmung durch die geringe Signalintensität für diesen Peak bedingt ist.



Abbildung 1.16: Isotopenmuster des 2098-LIFDI-Peaks von Titankomplex C.

Mit höherer Signalintensität wurden auch zwei Folgekomplexe von **C** nach Verlust von je einer Phenoxid-(**S1'**)-Einheit im LIFDI-MS detektiert: $[Ti_4(L1')_4(0)_4(S1')_3]^+$ (berechnet: m/z = 1964.38, gefunden: m/z = 1964.39) bzw. $[Ti_4(L1')_4(0)_4(S1')_2]^+$ (berechnet: m/z = 1830.31, gefunden: m/z = 1830.29). Die entsprechenden Isotopenmuster sind in **Abbildung 1.17** und **1.18** gezeigt. Diese beiden Signale weisen im LIFDI-MS Spektrum eine höhere Intensität im Vergleich zum 2098-Peak auf, was eine bessere Übereinstimmung der berechneten und gemessenen Isotopenmuster zur Folge hatte.



Abbildung 1.17: Isotopenmuster des 1964-LIFDI-Peaks von Titankomplex C.



Abbildung 1.18: Isotopenmuster des 1830-LIFDI-Peaks von Titankomplex C.

Zusammenfassend ergibt sich aus den Ergebnissen eine Ti₄O₄-Komplex-Konnektivität mit einer Carboxylat- und einer Phenoxid-Einheit an jedem Titan. Dabei gilt es festzuhalten, dass Komplex **C** sowohl ausgehend von der isolierten **A/B**-Komplex-Mischung nach Zugabe von 3 Äquivalenten 2-Allylphenol (**S1**; siehe oben), als auch direkt aus einer in situ vier-Komponenten-Mischung aus Ti(O*i*Pr)₄, H₂O, MeO-BINA-Cox (**L1**) und 2-Allylphenol (**S1**; Überschuss) in Toluol mit einem anschließenden Präkomplexierungsschritt bei 60 °C synthetisiert werden konnte (**Schema 1.25**). Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und Präzipitierung aus CH₂Cl₂–Pentan konnte Komplex **C** als oranger Feststoff isoliert werden (**Abb. 1.19**).



Schema 1.25: Synthese des katalytisch aktiven Titankomplexes C.

Im isolierten Feststoff wurde nach Entfernung von Toluol im Vakuum noch verbliebenes, nicht-koordiniertes 2-Allylphenol (**S1**) NMR-spektroskopisch nachgewiesen. Die Verunreinigung des Komplexes mit freiem Substrat **S1** konnte weder durch Präzipitierung, noch durch Waschen oder Evakuieren bei erhöhten Temperaturen (10⁻² mbar, 100 °C, mehrere Stunden) entfernt werden. Diese Beobachtung deutet auf starke Interaktionen zwischen Substrat und Komplex hin. Erst durch starkes Erhitzen des isolierten, dunkel-orangen <u>Feststoffs</u> (**Abb. 1.19**) im Vakuum (10⁻² mbar, 150 °C, 2 h; Kugelrohrofen) konnte noch verbliebenes 2-Allylphenol (**S1**) entfernt werden. Interessanterweise wurde dabei nicht **S1** im Vakuum abgetrennt, sondern es sammelte sich in der Flüssigstickstoff-gekühlten Vakuum-Kühlfalle dessen Cyclisierungsprodukt 2-Methylcumaran (**P1**) an. Im Feststoff konnte also bei einer Temperatur von 150 °C überschüssiges Substrat umgesetzt und als niedrig-siedendes Cyclisierungsprodukt abgetrennt werden. Der daraus resultierende, nun heller orange Feststoff (**Abb. 1.19**) wies im ¹H NMR-Spektrum keine Signale mehr für freies 2-Allylphenol (**S1**) auf.



Abbildung 1.19: Isolierte Titankomplexe: A/B-Komplex-Mischung (links) Komplex C vor (Mitte) und nach (rechts) Entfernung von freiem, nicht koordiniertem 2-Allylphenol (S1).

Die synthetisierten Komplexe **A/B** und **C** sind als Feststoffe luftstabil. Lösungen sollten allerdings unter Schutzgas gehandhabt werden, auch Waschschritte sind bevorzugt mit trockenen Lösungsmitteln und unter Luftausschluss durchzuführen. Konkret wurde nach Luftkontakt einer Lösung von Substrat-freiem Komplex **C** im ¹H NMR-Spektrum anschließend wieder freies 2-Allylphenol (**S1**) detektiert, vermutlich entstanden durch Hydrolyse mit Luftfeuchtigkeit.

Analog zur **A/B**-Komplex-Mischung (**Schema 1.23**) wurde auch eine Probe des isolierten Komplexes **C** erfolgreich in der Cyclisierung von 2-Allylphenol (**S1**) zu 2-Methylcumaran (**P1**) eingesetzt (**Schema 1.26**). Verglichen mit der Modellreaktion konnte die Ausbeute auf 83% (korrigierte Ausbeute unter Berücksichtigung des zusätzlichen Substrat-Eintrags von 5 mol% **S1**['] durch **C**) bei konstanter Enantioselektivität von 72% *ee* gesteigert werden (vgl. **Tab. 1.4**, Eintrag 3: 76%, 72% *ee*).



Schema 1.26: Einsatz des isolierten Titankomplexes C in der Katalyse.

Um die Molekülmasse der postulierten Titankomplex-Konnektivität **C** (M = 2097 g/mol) auch in Lösung zu bestätigen, wurde eine Reihe von DOSY NMR-Messungen durchgeführt. Die Grundlage zur Berechnung von molaren Massen ungeladener Moleküle ausgehend von Diffusionskoeffizienten D bildet hierbei die EINSTEIN-SMOLUCHOWSKI-Gleichung (II).^[139]

$$D = \frac{k_B T}{f} = \frac{RT}{Nf} \tag{II}$$

mit k_B = BOLTZMANN-Konstante, T = Temperatur, f = hydrodynamischer Reibungskoeffizient, N = AvogADRO-Zahl, R = Gaskonstante.

Der hydrodynamische Reibungskoeffizient fist durch die STOKES-Gleichung (III) definiert.

$$f = 6\pi\eta r_h \tag{III}$$

mit η = Viskosität des Mediums, r_h = hydrodynamischer (STOKES-)Radius des Mediums.

Der Zusammenhang des STOKES-Radius mit dem partiellen spezifischen Volumen $\bar{\nu}$ und der molaren Masse M ist in Gleichung (IV) gezeigt.

$$r_h = \sqrt[3]{\frac{3M\bar{\nu}}{4\pi N}} \tag{IV}$$

mit M = molare Masse.

Aus II-IV ergibt sich ein einfacher Zusammenhang zwischen Diffusionskoeffizienten und molaren Massen zweier Moleküle 1 und 2 über die reziproke Kubikwurzel (V).^[139]

$$\frac{D_1}{D_2} = \sqrt[3]{\frac{M_2}{M_1}}$$
(V)

Für gemeinsame DOSY NMR-Messungen von isoliertem Komplex **C** wurden mit 2-Allylphenol (**S1**) und dem MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** zwei Verbindungen ausgewählt, die ähnlich zu Komponenten in **C** selbst sind und sich gut in gängigen NMR-Lösungsmitteln lösen. Anfänglich wurden DOSY NMR-Spektren von Lösungen je einer Kompetente **S1**, **1** oder **C** in C₆D₆ bei Raumtemperatur aufgenommen. In diesen Messungen wurden die Signale von **S1**, **1** und **C** bei unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten detektiert, was nahelegte, dass bei Messungen von Mehr-KomponentenMischungen keine nennenswerten Signal-Überlagerungen zu erwarten waren. Auch in Lösungen aller drei Komponenten konnte jede Verbindung unterschieden werden. Messungen bei 290 K oder 310 K resultierten hingegen in Signal-Überlagerung. Unter den erneut bei Raumtemperatur getesteten verschiedenen deuterierten Lösungsmitteln $(C_6D_6, [D_8]$ -THF, $[D_6]$ -Aceton, CD_2Cl_2 , $[D_6]$ -DMSO, CDCl₃) wurden die besten Ergebnisse mit CDCl₃ erhalten; mit den weiteren Lösungsmitteln traten vermehrt Signal-Überlagerungen auf. Als Qualitätskontrolle der Messungen diente die Berechnung der (bekannten) molaren Masse des MeO-BINA-Cox-Menthylesters **1** (M = 467 g/mol) aus den beiden gemessenen Diffusionskoeffizienten von **S1** und **1**. Es wurden folgende Diffusionskoeffizienten ermittelt:

- $D(S1) = 1.05 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{s}^{-1}$
- $D(1) = 6.83 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{s}^{-1}$
- $D(C) = 3.83 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2 \text{s}^{-1}$

Aus Gleichung V ergibt sich mit ${\bf S1}$ und ${\bf 1}$

$$\frac{D(\mathbf{S1})}{D(\mathbf{1})} = \sqrt[3]{\frac{M(\mathbf{1})}{M(\mathbf{S1})}}$$

und nach Umstellen

$$\left(\frac{D(\mathbf{S1})}{D(\mathbf{1})}\right)^3 \cdot M(\mathbf{S1}) = M(\mathbf{1}) = \left(\frac{1.05 \cdot 10^{-9} \frac{m^2}{s}}{6.83 \cdot 10^{-10} \frac{m^2}{s}}\right)^3 \cdot 134 \frac{g}{mol} = 487 \frac{g}{mol}$$

Die aus den Diffusionskoeffizienten ermittelte molare Masse für **1** von 487 g/mol liegt sehr nah an der tatsächlichen molaren Masse von 467 g/mol. Für den Titan-Komplex **C** ergibt sich mit D(**C**) = $3.83 \cdot 10^{-10}$ m²s⁻¹ analog eine molare Masse von 2765 g/mol, was auf eine tetranukleare Konnektivität mit M = 2097 g/mol hindeutet. Die Abweichung kann vermutlich auf den großen Unterschied im hydrodynamischen Radius von **1** und **C** zurückgeführt werden, wenn man bedenkt, dass neben dem Titan-Oxo-Kern in **C** weitere vier Substrat- und vier Ligand-Einheiten vorhanden sind. Bessere Ergebnisse könnten bei der Verwendung von Verbindungen mit ähnlichen molaren Massen (> 1500 g/mol) und folglich ähnlichen hydrodynamischen Radii erhalten werden.^[139] Um Protonen in räumlicher Nachbarschaft zu identifizieren und so Aufschlüsse über die Komplexgeometrie von C zu erhalten, wurde ein ROESY NMR-Spektrum von C aufgenommen (Abb. 1.20).



Abbildung 1.20: ROESY NMR-Spektrum des isolierten Titan-Komplexes C.

Für die Auswertung sind in erster Linie die markierten Kreuzpeaks 1-5 relevant, wobei nach Zuordnung der ¹H NMR-Spektren folgende Kopplungen zwischen räumlich benachbarten Protonen (fett gedruckt) festgestellt wurden:

Kreuzpeak 1: -O-Ph-CH₂-CH=CH₂ + MeO-BINA-COO-

Kreuzpeak 2/3: -O-Ph-CH₂-CH=CH₂ + MeO-BINA-COO-

Kreuzpeak 4/5: -O-Ph-CH₂-CH=CH₂ + MeO-BINA-COO-

Daraus ergeben sich folgende räumliche Nachbarschaften:

a) L1'-Methoxygruppe und S1'-Methylengruppe (Kreuzpeak 1)

b) beide nicht-äquivalenten L1'-Methoxygruppen und je ein terminales Allyl=CH $_2$ (2/3)

c) beide nicht-äquivalenten L1'-Methoxygruppen und je ein Allyl=CH (4/5)

Die intensivsten Kreuzpeaks 2 und 3 deuten auf räumliche Nähe der L1'-Methoxygruppe mit den Protonen des terminalen Allyl-Kohlenstoffatoms von S1' hin.

Da weder für die **A/B**-Komplex-Mischung noch für Komplex **C** trotz Durchführung von mehr als 200 Kristallisationsansätzen ein Einkristall erhalten wurde, war die Aufklärung der Struktur von **C** mittels Kristallstrukturanalyse (Einkristall-Röntgendiffraktometrie) nicht möglich. Um dennoch eine Vorstellung über die Komplex-Geometrie zu erhalten, wurde nach ähnlichen Komplexen in der Literatur recherchiert. Auf Grundlage der NMR und MS Daten konnte gezeigt werden, dass **A** und **C** tetranukleare Komplexe der Formel Ti₄(**L1**')₄(O)₄(O**R**)₄ sind (**A**: **R** = *i*Pr, **C**: **R** = 2-Allyl-C₆H₄). In der Literatur wurden einige Ti-(IV)-µ-oxo Cluster der Form Ti_aO_b(OR)_c(O₂CR')_d beschrieben, die aus Ti-(IV)-Alkoxiden und Carbonsäuren gebildet wurden.^[140-146] Darunter sind auch Ti₄O₄(OR)₄(O₂CR')₄ Cluster mit sterisch anspruchsvollen Carboxylat-Liganden (O₂CR').^[141,144-148] Für einen Alkoxid-Carboxylat Komplex der Form [Ti₄(µ₃-O)₄(OR)₄(Q₂CR)₄] gibt es auch Kristallstruktur-Präzedenz, wobei an jedem Titan des zentralen Ti₄O₄-Würfels je ein Alkoxid-Rest und ein verbrückter Carboxylat-Ligand gebunden ist (**Abb. 1.21**).^[146]



Abbildung 1.21: Kristallstruktur von $[Ti_4O_4(OtBu)_4(O_2CC(Me)_2Et)_4] \cdot 0.5$ Toluol; Titan-Atome in grün, Kohlenstoff-Atome in grau, Sauerstoff-Atome in rot; Methylgruppen, H-Atome sowie Toluol-Moleküle aus Gründen der Übersichtlichkeit (teilweise) nicht gezeigt.^[146]

Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass die im Rahmen dieser Arbeit im LIFDI-MS detektierten Komplexe **A** und **C** auf eine derartige Spezies zurückgeführt werden können. Für den im FAB-MS detektierten Komplex **B** der Form $Ti_4(L1')_4(\mu-O)_2(\mu-OH)_4(OiPr)_4$ kann analog zu Komplexen aus der Literatur ein Adamantan-artiger Ti_4O_6 -Kern vorgeschlagen werden, wie z.B. in [(Cp*Ti)_4O_6]^[149-150] oder [Ti_4(C_6H_{15}N_3)_4(\mu-O)_6]Br_4 \cdot 4 H_2O.^[151]

Zusammenfassend kann für Komplex C folgende Konnektivität postuliert werden:



Abbildung 1.22: Postulierte Konnektivität des katalytisch aktiven Titan-Komplexes C (Reste am rückseitigen Titan der Übersichtlichkeit halber mit OR abgekürzt).

Es konnte eine Vielzahl an Argumenten gesammelt werden, die auf Komplex **C** als katalytisch aktive Spezies hinweisen. So konnte durch NMR und LIFDI-MS Analyse gezeigt werden, dass in Toluol aus äquimolaren Mengen von Ti(O*i*Pr)₄, MeO-BINA-Cox (**L1**) und Wasser nach Zugabe von überschüssigem 2-Allylphenol (**S1**) ein Titan-Komplex **C** der Form Ti₄(**L1**')₄(O)₄(**S1**')₄ entsteht. Dabei kann **C** sowohl aus einer in situ vier-Komponenten-Mischung als auch durch konsekutive Zugabe von **S1** zu einer vorher isolierten **A/B**-Komplex-Mischung synthetisiert werden. Zwar konnte die räumliche Struktur von Komplex **C** final nicht bewiesen werden, aufgrund der Argumente für die summarische Zusammensetzung sowie der Literaturpräzedenz^[146] ist jedoch die Bildung eines zentralen Ti₄O₄-Würfels mit je einem Alkoxid-Rest und einem verbrückten Carboxylat-Liganden sehr wahrscheinlich. Die Modellreaktion der Cyclisierung von 2-Allylphenol (**S1**) zu 2-Methylcumaran (**P1**) konnte sowohl bei Zugabe der isolierten **A/B**-Komplex-Mischung (Präkatalysator) als auch mit isoliertem Komplex **C** erfolgreich katalysiert werden. Außerdem konnte die Anwesenheit von Komplex **C** am Ende der Katalyse im Rahmen von Experimenten bei erhöhter Katalysator-Beladung (30 mol%) nachgewiesen werden. Dies zeigt, dass **C** auch nach der Katalyse noch vorhanden ist und aus der Reaktionslösung isoliert werden kann. Basierend auf diesen Ergebnissen ist es sehr wahrscheinlich, dass Komplex **C** (**Abb. 1.22**) tatsächlich die katalytisch aktive Spezies der asymmetrischen, Titan-katalysierten Hydroalkoxylierung darstellt.

1.3.6.2 Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus

Auf Grundlage aller Ergebnisse und insbesondere der Erkenntnisse zur Struktur des katalytisch aktiven Titan-Komplexes **C** konnte ein plausibler Reaktionsmechanismus der asymmetrischen katalytischen Hydroalkoxylierung postuliert werden (**Schema 1.27**).



Schema 1.27: Vorgeschlagener Reaktionsmechanismus (–OR = MeO-BINA-CO–, **S1**' = 2-Allylphenolat; Reste am rückseitigen Titan der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt).

Postuliert wird ein Mechanismus konzertierter Natur: Die chelatisierende Carboxylgruppe des Titan-Komplexes wird vor der Bindung eines Substratmoleküls S1 geöffnet. Das aus 2-Allylphenolat (S1') freigesetzte, phenolische Proton bindet an die verbrückte, LEWIS-basische Oxo-Gruppe, was in Bildung einer Brønsted-azidifizierten OH-Gruppe resultiert. In einem sechsgliedrigen Übergangszustand wird dieses Proton dann endständig auf die Allyl-Seitenkette des Substrats transferiert. Dabei wird als Resultat des Einflusses der chiralen Ligand-Strukturen einer der beiden diastereotopen Übergangszustände gegenüber dem anderen bevorzugt ausgebildet, was die Bildung eines Enantiomers des Cyclisierungsprodukts P1 begünstigt. Im letzten Schritt wird das chirale Cyclisierungsprodukt 2-Methylcumaran (P1) freigesetzt und dadurch der katalytisch aktive Titan-Komplex regeneriert.

Dieser Mechanismus deckt sich auch mit der Beobachtung, dass sterische Anforderungen im Substrat von Bedeutung sind. Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass sterisch wenig anspruchsvolle Substrate in der Katalyse am erfolgreichsten waren. Außerdem erwiesen sich Substituenten im Liganden im räumlicher Nähe zur koordinierenden Carboxylat-Gruppe als nachteilig. Im Gegensatz dazu wurden Liganden mit sterisch sehr anspruchsvollen Resten in der abgelegenen 6'-Position toleriert bzw. die Ergebnisse für Aktivität und Enantioselektivität im Vergleich zu **L1** mit diesen Liganden sogar übertroffen. Die Ergebnisse der Ligand- und Substratbreite stehen daher im Einklang mit dem verdichteten Übergangszustand des postulierten Reaktionsmechanismus aus **Schema 1.27**.

1.4 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit erweitert die asymmetrische katalytische Cyclisierung von 2-Allylphenolen zu 2-Methylcumaranen bei hohen Reaktionstemperaturen (HOT-CAT).^[55,119] Dabei lag der Fokus hier einerseits auf der Rolle des chiralen Carbonsäure-Liganden im in situ generierten Titan-Alkoxid-Carbonsäure-Wasser-Katalysator und andererseits auf der Struktur der aus diesem Katalysatorsystem gebildeten Komplexe. Da MeO-BINA-Cox-Derivate nicht ohne Weiteres zur Verfügung stehen, wurden einige neue Synthesestrategien entwickelt, um Substituenten in verschiedenen Positionen des Moleküls einzuführen. Direkt aus L1 konnten das Natriumsalz L2, das Amin L3, die hydrierte Mischung L4/L4' sowie L5 (Phenylrest in 3-Position) synthetisiert werden. De novo Synthesen führten zu den 2',3'-Dimethoxy- und 2',3'-Methylendioxy-Derivaten von MeO-BINA-Cox (L6 und L7). Durch In-(III)-Katalyse gelang die Einführung eines 6'-Adamantylrestes (L12) und gleichzeitige Menthylester-Spaltung direkt aus dem MeO-BINA-Cox-Menthylester 1 in einem Schritt. Ausgehend vom in 6'-Position selektiv bromierten MeO-BINA-Cox-Menthylester (26) wurde diese abgelegene Position in verschiedenen Kupplungsreaktionen mit insgesamt sechs Resten funktionalisiert (*n*-Butoxy, Morpholino, Mesityl, Isityl, Triphenylphenyl, *m*-Diisitylphenyl; L9+L10, L13-L16). Alle synthetisierten Liganden wurden in der Modellreaktion (Cyclisierung von 2-Allylphenol zu 2-Methylcumaran) eingesetzt, wobei im Vergleich zu L1 vor allem mit den 6'-substituierten Liganden gute Ergebnisse in Aktivität und Enantioselektivität erzielt wurden. Während mit den Liganden mit *n*-Butoxy- (L9), Morpholino- (L10) oder tert-Butyl-Substituenten (L11) in 6'-Position ähnliche Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse erzielt wurden, konnten diese Ergebnisse mit den elektronenreichen und sterisch anspruchsvolleren 6'-Substituenten 1-Adamantyl- (L12), Mesityl- (L13), Isityl- (L14) oder Triphenylphenyl- (L15) sogar übertroffen werden. Die Beobachtung, dass sterisch anspruchsvolle Gruppen in räumlicher Nähe zu den polaren funktionellen Gruppen im Liganden (L5-L7) in der Katalyse nicht toleriert wurden, verdeutlicht die negativen Effekte einer Beeinträchtigung der Koordination zwischen Metall und Ligand. Die bisher besten Liganden L11-L16 wurden zusätzlich mit 2-Allyl-3,5-dimethylphenol (S2) und Dimethyl-(2-vinylphenyl)-methanol (S3) getestet, wobei das aus S2 resultierende Cyclisierungsprodukt P2 mit L14 und L15 in bis zu 95% Ausbeute bei 88% ee erhalten wurde. Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei dieser Katalyse tatsächlich die außergewöhnlich hohen Reaktionstemperaturen (240 °C, Mikrowelle) entscheidend sind und diese Cyclisierung somit ein seltenes Beispiel einer HOT-CAT Reaktion darstellt.

Im Rahmen der Untersuchung der Komplex-Strukturen konnte sowohl der Präkatalysator aus äquimolaren Mengen Ti(OiPr)₄, MeO-BINA-Cox (L1) und Wasser (A/B-Komplex-Mischung), als auch der katalytisch aktive Titan-Komplex nach Zugabe von 2-Allylphenol (S1) hergestellt und isoliert werden. Die Charakterisierung der Komplexe erfolgte mittels NMR-Spektroskopie und LIFDI-Massenspektrometrie. Es konnte gezeigt werden, dass die A/B-Komplex-Mischung eine tetranukleare Konnektivität darstellt, bei der jede Spezies vier Einheiten Titan, vier Einheiten µ-Oxo und vier Einheiten MeO-BINA-Cox-Carboxylat (L1') enthält: $Ti_4(L1')_4(O)_4(OiPr)_4$ (A). Diese wurde im LIFDI-MS als protonierte tetranukleare Konnektivität $[Ti_4(L1')_4(0)_3(OH)(0iPr)_4]^+$ (berechnet: m/z = 1801.39, gemessen: m/z = 1801.44) detektiert. Komplex **B** wurde als hydratisiertere Variante von **A** als $Ti_4(L1')_4(O)_2(OH)_4(Oi-Pr)_4$ identifiziert und nach Protonierung und Abspaltung von H₂O im FAB-MS als $[Ti_4(L1')_4(O)_2(OH)_3(OiPr)_4]^+$ detektiert (berechnet: m/z = 1819.4, gemessen: m/z = 1819.7).^[55] Durch weitere Umsetzung dieses Präkatalysators (A/B-Komplex-Mischung) mit überschüssigem 2-Allylphenol (S1) ergibt sich für Komplex C nach Austausch aller Isopropoxy-Einheiten gegen Phenoxid-Gruppen (S1') eine vierkernige Ti₄O₄-Einheit mit je einer Carboxylat- und einer Phenoxid-Einheit an jedem Titan: $Ti_4(L1')_4(0)_4(S1')_4$. Diese Spezies wurde ebenfalls im LIFDI-MS nach Protonierung als $[Ti_4(L1')_4(O)_3(OH)(S1')_4]^+$ (berechnet: m/z = 2098.45, gefunden: m/z = 2098.30) nachgewiesen. Auf Grundlage der NMR- und MS-Ergebnisse sowie Literaturpräzedenz zur Einkristall-Röntgendiffraktometrie von im Vergleich zu A/B oder C ähnlichen tetranuklearen Titan-(IV)-μ-oxo Komplexen konnte eine Komplex-Konnektivität für **C** postuliert werden.

In der Folge wurde außerdem eine mechanistische Hypothese mit einem verdichteten, konzertierten, sechsgliedrigen Übergangszustand postuliert, bei dem das aus 2-Allylphenolat (**S1**') freigesetzte, phenolische Proton als Brønsted-azidifizierte OH-Gruppe an eine verbrückte, LEWIS-basische Oxo-Gruppe des Komplexes bindet. Dieses Proton wird in einem sechsgliedrigen Übergangszustand auf das endständige Kohlenstoffatom der Allyl-Seitenkette des Substrats übertragen. Durch den Einfluss des chiralen Liganden im Komplex wird dabei ein diastereotoper Übergangszustand bevorzugt ausgebildet und die Bildung eines Enantiomers des Cyclisierungsprodukts **P1** begünstigt. Dieser Mechanismus deckt sich auch mit den experimentellen Beobachtungen, dass sterisch wenig anspruchsvolle Substrate in der Katalyse am erfolgreichsten waren und mit Liganden mit sterisch anspruchsvollen Resten in der abgelegenen 6'-Position im Vergleich zu **L1** bessere Ergebnisse für Aktivität und Enantioselektivität erzielt werden konnten. Im Gegensatz dazu erwiesen sich Substituenten im Liganden im räumlicher Nähe zur koordinierenden Carboxylat-Gruppe als nachteilig, da hierbei die Koordination zwischen Metall und Ligand beeinträchtigt wird.

2 Katalytische Addition benzylischer C(sp³)-H Bindungen an Imine

2.1 Einführung

2.1.1 Begriffsabgrenzung und Allgemeines zur C(sp³)-H Transformation

In der organischen Chemie stellt die CH-Einfachbindung eine der häufigsten und zugleich vielseitigsten Bindungen dar.^[152] Folglich ist es von großem Interesse, C(sp³)–H Gruppen gezielt zu aktivieren (CH-Aktivierung) und ausgehend von den aktivierten Spezies neue Bindungen zu knüpfen, um synthetisch wertvolle Bausteine zu erhalten (CH-Transformation). Diese Fragestellung stellt in der organischen Synthese bis heute eine große Herausforderung dar und ist in den letzten drei Jahrzehnten zu einem zentralen Gebiet aktueller Forschung geworden.^[153]

"The C–H activation reaction has become a powerful tool, especially for the construction of C–C bonds directly from poorly reactive C–H bonds."^[154]

In der Folge wurde eine große Anzahl an Übersichtsartikeln zur CH-Transformation veröffentlicht,^[153,155-158] wobei im Allgemeinen ein Fokus auf (Übergangs)-Metall-^[159-167] und speziell Eisen-^[168], Rhodium-^[169-170] oder Palladium-Katalyse^[171-172] gelegt wurde. Auch in der Organokatalyse konnten Erfolge erzielt werden.^[173-175] Oft wurde für schwer adressierbare CH-Bindungen der dirigierende Effekt einer benachbarten funktionellen Gruppe ausgenutzt; beispielsweise fasst CAMPOS die Erfolge in der Aktivierung von C(sp³)-H Gruppen in direkter Nachbarschaft zu Heterocyclen-Stickstoffatomen zusammen.^[176] Die katalytische, enantioselektive CH-Transformation mit speziellen Substraten wie Iminen wurde von KOBAYASHI zusammengestellt.^[177] Derartige Synthesen sind von besonderem Interesse, da sie unter anderem die Herstellung 1,2-disubstituierter Ethylamin-Derivate ermöglichen. Di-Aryl-Substitution führt dabei zu wichtigen Bausteinen für Naturstoffe oder pharmazeutisch aktiven Wirkstoffen bzw. Designerdrogen (z.B. Lefetamin oder Ephenidin).^[178]

2.1.2 Die SIEGRIST-Reaktion

Ein frühes Beispiel der CH-Transformation unter Addition an Imin-Bindungen wurde ab den 1960er-Jahren vom Schweizer Industriechemiker ADOLF EMIL SIEGRIST entwickelt. Durch Addition benzylischer C(sp³)–H Bindungen an Imine mit nachfolgender Eliminierung von Amin erhielt er zahlreiche Stilben-Derivate mit interessanten optischen Eigenschaften. Im Rahmen seiner Arbeit bei *Ciba* befasste er sich mehr als zwei Jahrzehnte lang mit der Synthese von Verbindungen, die optische Eigenschaften aufweisen.^[179]

So war ein erstes Ziel seiner Forschung die Synthese blau fluoreszierender organischer Verbindungen, die gelbliche Farbwirkung ausgleichen können. Durch die aufhellende Wirkung und zusätzliche Lichtausstrahlung eignen sich solche Verbindungen für den Einsatz als optische Aufheller, z.B. auf Textilien. Stilben-Derivate mit mindestens einem in 4-Position gebundenen Heterocyclus sind Vertreter von Verbindungen mit derartigen Eigenschaften. Solche Stilben-Derivate wurden bis dato über Kupplung aktivierter Stilbene mit heterocyclischen Ringsystemen, durch Stilben-Synthese mittels Toluol-Kondensation in Schwefel-Schmelze oder durch WITTIG- bzw. HWE-Reaktion realisiert. All diese Synthesen wiesen unterschiedliche Nachteile auf, wie den Rückgriff auf schwer zugängliche Ausgangsverbindungen, Probleme bei der Abtrennung von Nebenprodukten, aufwendige bzw. gefahrenträchtige Reaktionsführung oder die Bildung von stöchiometrischen Mengen an Abfallprodukten. Im Rahmen ihrer Arbeit untersuchten SIEGRIST und Mitarbeiter eine alternative Methode zur Stilben-Synthese durch Umsetzung von substituierten Toluol-Derivaten mit Aldehyd- oder Imin-Elektrophilen und Base (Schema 2.1). Als Resultat dieser Forschung wurde die Anil-Synthese entwickelt – ein Vertreter einer "einfach durchzuführenden und ausgedehnt anwendbaren Synthese".^[179-180]



Schema 2.1: Anil-Synthese nach SIEGRIST et al.[180]

Während mit Aldehyden in dieser Reaktion keine Umsätze erzielt wurden, konnte das gewünschte *trans*-Stilben bei der Verwendung von Imin-Elektrophilen mit überstöchiometrischen Mengen der Base KOH im Lösungsmittel DMF realisiert werden. Als Nebenprodukt wurde aus dem Amin-Additionsprodukt in einer E2-Eliminierung Anilin gebildet.^[179] Die Verwendung von DMF als Lösungsmittel erwies sich als alternativlos, da selbst in dipolar-aprotischen Solvenzien mit ähnlichen Dielektrizitätskonstanten (DMA, Phosphorsäure-tri-dimethylamid, Diethylformamid, Formamid, Monomethylformamid, Tetramethylharnstoff) keine Reaktivität bzw. Umsetzung erzielt wurde. Es wurde postuliert, dass DMF an der Reaktion beteiligt ist, indem es Basen-induziert mit dem Imin eine Produktbase bildet, die besser in DMF löslich ist als KOH selbst und die Deprotonierung weiterer Edukt-Moleküle begünstigt.^[180]

Neue Substrate wurden stets zuerst unter milden Bedingungen (KOH, 60 °C) umgesetzt. Bei geringer Reaktivität wurde die Reaktionstemperatur auf bis zu 95 °C gesteigert. Für Verbindungen mit schwach aktivierten CH-Bindungen konnte zum Teil auch unter diesen Reaktionsbedingungen keine Reaktion erzielt werden. In diesem Fall wurde anstelle von KOH die stärkere Base Kalium-*tert*-butoxid (KO*t*Bu) verwendet (**Schema 2.2**), ggf. bei erhöhten Reaktionstemperaturen oder Basenbeladungen.^[180]



Schema 2.2: Anil-Synthese mit KOtBu als Base.[180]

Auch andere Basen (NaOH, RbOH, CsOH, NaOMe, LiNH₂, NaNH₂) wurden getestet, wobei für Natrium- und Lithiumbasen stets höhere Temperaturen von 70 °C bzw. 130 °C nötig waren. Amid-Basen erwiesen sich als nachteilig, da bei deren Verwendung unter absolutem Wasserausschluss gearbeitet werden musste.^[180] Mit schwächeren Basen wie beispielsweise NaOMe wurde bevorzugt das Amin-Additionsprodukt erhalten. In diesem Fall war die Base zwar stark genug, um das primäre Carbanion zu bilden, aus dem das Additionsprodukt entsteht, jedoch zu schwach für die Bildung des sekundären Carbanions für die Eliminierung.^[179] Das Substratspektrum konnte auf eine Vielzahl an Heterocyclen ausgeweitet werden; auf Seite der SCHIFF-Basen erwiesen sich Imine aus aromatischen Aldehyden und Anilin aufgrund einfacher Zugänglichkeit und guter Reaktivität als besonders vielversprechend. Insgesamt konnten allein im Rahmen der ersten Veröffentlichung 230 Stilben-Verbindungen durch die Anil-Synthese hergestellt und isoliert werden.^[180] In den folgenden Arbeiten stand vor allem die Erweiterung des Substratspektrums der CH-Donoren im Fokus. So konnte die Synthese beispielsweise erfolgreich auf aromatische Sauerstoff- und Schwefel-Heterocyclen^[181-183], carbocyclische Aromaten^[184], Azobenzol-Derivate^[185], Benzo- oder Naphtho-Triazole^[186-189] bzw. Benzo-Bistriazole^[190] ausgeweitet werden. Weitere Beispiele für erfolgreiche CH-Donor-Substrate sind: *ortho*-Tolunitril (milde Reaktionsbedingungen mit NaOMe bei niedrigen Temperaturen, um Verseifung zu vermeiden)^[191], 2*H*-1,2,3-Triazole (milde Reaktionsbedingungen mit Bestrahlung durch UV-Licht bei Raumtemperatur, um Ringöffnung zu vermeiden)^[192-193], Imidazopyridine^[194], Triazolopyridine,^[195] (Benz)-Isoxazole^[196-197], Oxadiazole^[198], Pyrazole^[199], Pyridine^[200] sowie Pyrimidine^[201].

Als Nebenreaktionen der Anil-Synthese wurden zusätzlich zur Ringöffnung von Substrat-Heterocyclen und Nebenreaktionen durch erhöhte Aktivität bei Chlor-substituierten Substraten auch Oxidations-Nebenreaktionen nachgewiesen. So kann es beispielsweise zur Homokupplung zweier CH-Donor-Substrate oder auch Umlagerungs-Folgereaktionen bei den vorherrschenden Reaktionsbedingungen kommen, was jedoch bei Durchführung der Reaktion unter Luftausschluss vermieden werden kann.^[179]

Insgesamt umfasst die Arbeit von SIEGRIST^[179] 24 Veröffentlichungen^[180-203] und mehr als 250 Patente, von denen an dieser Stelle nur einige exemplarisch genannt seien.^[204-217] Im Rahmen seiner umfangreichen Tätigkeit wurden mehr als 4000 Stilben-Verbindungen mit der Anil-Synthese synthetisiert und zur Anwendung als optische Aufheller untersucht.

Bereits kurz vor der ersten SIEGRIST-Veröffentlichung^[180] untersuchten BREDERECK *et al* 1965 die Reaktion von elementaren Alkalimetallen mit *N*,*N*-Disubstituierten Formamiden. So fanden sie heraus, dass elementares Natrium mit DMF bei erhöhten Temperaturen das Natriumsalz von Formamid bildet, das dann hauptsächlich unter CO-Verlust zu Natriumdimethylamid weiterreagiert. Als Nebenprodukte können Glyoxylamid-Derivate entstehen.^[218] HAY *et al* nutzten in situ hergestelltes Na/DMF als starke Base bei der Synthese von 1,4-Diarylbutadienen in Anlehnung an die von SIEGRIST *et al* beschriebenen Bedingungen (**Schema 2.3**). Hierfür erhitzten sie elementares Natrium in DMF solange auf 105 °C, bis das Natrium komplett zu einer gelben Lösung abreagiert war und gaben dann die Edukte zur Lösung der Base.^[219]



Schema 2.3: Einsatz von Na/DMF als starke Base zur Synthese von 1,4-Diarylbutadienen nach HAY et al.[219]

2.1.3 Aktuelle Arbeiten zur Addition von C(sp³)–H Substraten an Carbonylverbindungen und Imine

Im Folgenden werden einige ausgewählte Beispiele von CH-Aktivierungs- und CH-Transformations-Reaktionen vorgestellt.

Wie bereits oben erwähnt, wurde eine Vielzahl an CH-Transformations-Experimenten mit Substraten beschrieben, deren C(sp³)–H (Methyl)-Gruppen durch direkte Nachbarschaft zu Heterocyclen-Stickstoffatomen selektiv adressiert werden konnten. Schon SIEGRIST *et al* realisierten die Anil-Synthese beispielsweise mit (substituierten) Pyridin- und Pyrimidin-Derivaten.^[200-201] So dienten 2-Picolin- und 2-Quinolin-Derivate als CH-Donoren und wurden mit verschiedenen CH-Akzeptoren wie Aldehyden, Ketonen, Iminen oder Enonen zur Reaktion gebracht.^[220-234] Auch die Addition von Indol-Derivaten an Ketone oder Imine wurde erfolgreich realisiert.^[235-238]

GLORIUS *et al* und KANAI *et al* entwickelten in den letzten Jahren unabhängig voneinander eine Methode zur CH-Aktivierung über den RRPCO ("reductive radical-polar crossover") Pfad.^[239-240] Die eingesetzten Allyl-Verbindungen wurden dabei durch Photoredox-Katalyse mit einem Organophotoredox-Acridinium-Katalysator in Allylradikale überführt und anschließend mit einem Chromsalz unter Bildung von Allylchrom-Nucleophilen abgefangen. Diese Organochrom-Carbanion-Spezies wurde dann nucleophil an CH-Akzeptoren (Aldehyde; **Schema 2.4**) addiert.^[240] Durch die Entstehung chiraler Allylchrom-Nucleophile konnte die Reaktion asymmetrisch mit exzellenten Enantiomerenüberschüssen durchgeführt werden.



Schema 2.4: Allyl-C(sp³)–H Funktionalisierung und Addition an Aldehyde durch Organo-Photoredox- und Chrom-Katalyse nach KANAI *et al* (L = Indan-Bisoxazolin-Ligand).^[240]

Erst kürzlich konnte das RRPCO-Prinzip erfolgreich auf nicht-aktivierte CH-Donoren ausgeweitet werden. Anstelle des Acridinium-Photoredox-Katalysators wurde der bekannte HAT-("hydrogen atom transfer")-Katalysator Tetrabutylammoniumdecawolframat zur photokatalytischen CH-Aktivierung mit UV-Licht eingesetzt. Nach Überführung der in großem Überschuss verwendeten CH-Donoren Dimethylacetamid, Cyclohexan oder Methoxybenzol in die jeweiligen Organochrom-Carbanion-Spezies wurden diese nucleophil an den Aldehyd-CH-Akzeptor addiert (**Schema 2.5**).^[241]



Schema 2.5: Kupplung nicht-aktivierter Kohlenwasserstoffe mit Aldehyden via RRPCO.[241]

Ebenfalls photoinduziert aktivierten MURAKAMI *et al* benzylische und aliphatische CH-Bindungen zur anschließenden Carboxylierung mit CO₂. Um ein katalytisch aktives System zu generieren, wurde neben UV-Licht ein aromatisches Keton (Xanthon), ein Nickel-Komplex sowie eine Base (KO*t*Bu) eingesetzt (**Schema 2.6**). Dabei abstrahiert das durch UV-Licht angeregte Xanthon ein benzylisches Proton des Substrats, woraufhin eine Benzyl-Nickel-(I)-Spezies gebildet wird, in die CO₂ insertieren kann. Nach Fixierung von gasförmigem CO₂ in den gezeigten Toluol-Derivaten entstanden Phenylessigsäure-Derivate. Auch aliphatische Verbindungen wie Cyclohexan konnten mit diesem Katalysator-System bei milden Bedingungen zu Cyclohexancarbonsäuren umgesetzt werden.^[242]



Schema 2.6: Carboxylierung allylischer CH-Bindungen mit UV-Licht/Keton/Cu-(I)-Katalysator/Base.[242]

Analog hierzu konnten bereits früher auch allylische Substrate über Homoallylalkohol-Intermediate mit einem ähnlichen Katalysator-System unter UV-Licht carboxyliert werden. Neben einem Xanthon-Derivat wurde hierfür ein Cu-(I)-Katalysator (CuIPrCl) und ebenfalls KO*t*Bu als Base eingesetzt.^[243]

TROST *et al* entwickelten 2017 eine Palladium-katalysierte, asymmetrische, allylische Alkylierung (AAA). Dabei wurden *N*-Allylimine mit Glycinaten zu chiralen, vicinalen 2,3-Diaminocarbonsäure-Derivaten umgesetzt (**Schema 2.7**). Ein Pd-(II)-DIOP-Komplex aktiviert die allylische C(sp³)–H Gruppe des *N*-Allylimin-Substrats, wobei zwei im Gleichgewicht stehende Komplexe ("all-carbon" π -Allylkomplex und 2-Aza- π -Allylkomplex) entstehen, die daraufhin vom Glycinat-Nucleophil unter Bildung eines delokalisierten Übergangszustands angegriffen werden. Entstehendes Pd(0) wird durch stöchiometrisch eingesetztes DMBQ re-oxidiert. Es konnte eine Vielzahl an 2,3-Diaminocarbonsäure-Derivaten mit guten Enantiomerenüberschüssen synthetisiert werden.^[244] Dieselben *N*-Allylimin-Substrate wurden außerdem mit Pd(OAc)₂ und PPh₃ in einer ähnlichen Katalyse mit α -Methylcyanoestern regioselektiv zu Aza-1,3-dienen umgesetzt.^[245]



Schema 2.7: Pd-(II)-katalysierte asymmetrische, allylische Alkylierung (AAA) *via* CH-Aktivierung von *N*-Allyl-Iminen.^[244]

SATO *et al* beschrieben eine Co-(II)-Xantphos-katalysierte Allyl-C(sp³)–H Aktivierung von Allylaren-Derivaten. Die Produkte nach nucleophiler Addition an Ketone sind Homoallylalkohole (**Schema 2.8**). Aus Co(acac)₂, Xantphos und AlMe₃ entsteht in dieser Reaktion eine niedervalente Methylcobalt-(I)-Spezies, die mit dem Substrat nach Spaltung der C(sp³)–H Bindung ein η^3 -Allylcobalt-(I)-Intermediat ausbildet. In diesem Intermediat ist der Xantphos-Ligand entscheidend, da zum einen dessen Sauerstoff an das Metallzentrum koordiniert und außerdem dessen Sterik beeinflusst, ob bevorzugt lineare oder verzweigte Produkte gebildet werden. Dabei entscheiden in erster Linie die sterischen und elektronischen Faktoren der Substituenten der Keton-Elektrophile, welches Produkt bevorzugt entsteht.^[154] Die Substratbreite konnte außerdem auf einfache, längerkettige Alkene ausgeweitet werden, die eine hohe Selektivität für lineare Produkte aufwiesen.^[246]



Schema 2.8: Co-(II)-Xantphos-katalysierte Addition von Allylbenzol an Ketone.[154]

Das Substratspektrum des in **Schema 2.8** gezeigten Katalysator-Systems konnte unter Basen-Zusatz auch auf CO₂ als Elektrophil ausgeweitet werden. Bei der katalytischen Carboxylierung der bekannten Allylarene entstanden Styrolessigsäure-Derivate in guten Ausbeuten und hoher Regioselektivität, wobei diverse funktionelle Gruppen im Substrat toleriert wurden (**Schema 2.9**).^[247]



Schema 2.9: Co-(II)-Xantphos-katalysierte Carboxylierung von Allylbenzol.[247]

Von MATSUZAKA *et al* wurde die erste katalytische dehydratisierende Kondensation einer benzylischen CH-Bindung von Toluol- oder *p*-Xylol-Derivaten mit aromatischen Aldehyden beschrieben. Bei dieser Reaktion entstehen neben dem einzigen Nebenprodukt Wasser als Produkte Stilbene und Distyrylbenzole (**Schema 2.10**). In dieser kooperativen Katalyse kommt ein Ru-(I)-Sulfonamid-Katalysator zum Einsatz, wobei der Schlüssel zum Erfolg dieser Katalyse die Verwendung eines Sulfonamid-Gegenions im Katalysator ist, das die Deprotonierung der benzylischen CH-Bindung vereinfacht und die Bildung der C-C-Bindung über ein elektrophiles Tosylimin-Intermediat begünstigt. Beim ersten Kontakt von Aldehyd-Substrat und Katalysator wird durch nucleophile Addition des NHTs-Anions ein Hemiaminolat-Anion gebildet. Daraus wird nach benzylischer Deprotonierung eines im kationischen Cp*Ru-Komplex η^6 -gebundenen Toluol- oder Xylol-Substrats Wasser abgespalten. Daraufhin greift das deprotonierte Intermediat nucleophil an Tosylimin an und nach 1,2-Eliminierung entsteht das gewünschte Produkt. Mit diesem Katalysatorsystem konnte eine Reihe substituierter Stilbene und Distyrylbenzole in teils hervorragenden Ausbeuten synthetisiert werden.^[248]



Schema 2.10: Ru-(I)-Sulfonamid-katalysierte Addition von Toluol an Aldehyde.^[248]

Kürzlich wurde außerdem eine organokatalytische C(sp³)–H Funktionalisierung von 5-Methyl-2,3-dihydrofuran-Derivaten mit Trifluoropyruvaten beschrieben (**Schema 2.11**). Bei diesem Metall-Katalysator-freien Beispiel kommt es durch Brønsted-Säure-Katalyse im thermodynamisch stabilen Enolether zu einer *exo*-Tautomerisierung. Das entstehende 2-Methylenoxolan-Intermediat reagiert dann mit einem protonierten Pyruvat-Substrat in einer Carbonyl-En-Reaktion zum gewünschten Produkt.^[249]



Schema 2.11: Organokatalytische C(sp³)-H Addition an Trifluoropyruvate.^[249]

Nach den gezeigten Metall- und organokatalytischen Beispielen zur CH-Transformation werden im folgenden Abschnitt Basen-katalysierte Reaktionen dieses Typs erläutert. Die Umsetzungen zeichnen sich im Gegensatz zu den oben gezeigten dadurch aus, dass die verwendeten Basen günstiger in der Anschaffung und meist weniger toxisch sind als Metallkatalysatoren.

WALSH *et al* berichteten über eine Aminobenzylierung, bei der unter Amidbasen-Katalyse aus einfachen Toluol-Derivaten und Aldehyden in einer Eintopfreaktion Amine synthetisiert werden. Neben den eingesetzten Toluol-Derivaten ist auch die Ausweitung des Substratspektrums auf Xylole in dieser Reaktion denkbar; beide Substrat-Gruppen stellen günstige und häufig genutzte Lösungsmittel in der chemischen Industrie und folglich industriell interessante Edukte dar. In Aminobenzylierungs-Reaktion wurden die Substrate mit überstöchiometrischen Mengen der Amidbase NaHMDS in Kombination mit katalytischen Mengen an CsTFA (Cs(O₂CCF₃)) umgesetzt (**Schema 2.12**). Durch Kation- π -Wechselwirkungen zwischen Aren und Alkalimetall-Kation der Base werden die benzylischen C(sp³)–H Gruppen der Toluol-Derivate azidifiziert, was die Deprotonierung durch die Amidbase vereinfacht. In dieser Tandem-Katalyse wird sowohl eine C–C- als auch eine C–N-Bindung geknüpft, was einen schnellen und einfachen Zugang zu 1,2-Diarylethylaminen in guten bis hervorragenden Ausbeuten ermöglicht.^[178]



Schema 2.12: Addition von Toluol-Derivaten an aromatische Aldehyde zur Synthese von Ethylaminen mit überstöchiometrischen Mengen einer Amidbase.^[178]

Die in **Schema 2.12** gezeigte Katalyse wurde im Anschluss von den Autoren weiterentwickelt. Die Umsetzungen der gezeigten Substrate konnte auch mit verringerter Basenmenge (LiHMDS oder NaHMDS) und katalytischen Mengen an Cs₂CO₃ realisiert werden (**Schema 2.13**).^[250]



Schema 2.13: Addition von Toluol-Derivaten an aromatische Aldehyde zur Synthese von Ethylaminen mit stöchiometrischen Mengen Amidbase.^[250]

SCHNEIDER *et al* konnten mit katalytischen Mengen einer Natriumamid-Base (NaHMDS) allylische C(sp³)–H Bindungen unter milden Bedingungen aktivieren und mit Elektrophilen (PMP-Iminen) in einem Schritt zu Aminen umsetzen (**Schema 2.14**). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass zwei Spezies essentiell für eine erfolgreiche Katalyse sind: Aus der Base und einem Substratmolekül entsteht ein η^3 -koordiniertes Phenylallyl-Natrium-Nucleophil. Dieses knüpft mit einem Imin-Elektrophil eine C–C-Bindung und reagiert zu einer Na-*N*-Produktbase weiter. Letztere konnte im Rahmen einer mechanistischen Untersuchung NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden und ist folglich die Schlüsselkomponente in der Umsetzung weiterer katalytisch aktiver Allyl-M-Spezies. In dieser Reaktion wurden diverse funktionelle Gruppen toleriert.^[251]



Schema 2.14: Basen-katalysierte Allyl-Aktivierung und Addition an Imine.[251]

KOBAYASHI *et al* berichteten über die Aktivierung von (im Vergleich zu den Substraten aus **Schema 2.14**) schwächer aziden, nicht-aktivierten Alkylarenen (Toluol-Derivaten) an PMP-geschützte Imine unter Verwendung katalytischer, äquimolarer Mengen an KO*t*Bu und LiTMP (**Schema 2.15**). In diesem gemischten Basen-Katalysator-System bildet sich M-TMP, wobei M für eine Mischung aus Li- und K-Ionen steht. Diese Base ist bereits bei sehr niedrigen Temperaturen (–78 °C) in der Lage, benzylische Protonen zu deprotonie-ren.^[252-254] Daher wurde die hier vorliegende Reaktion bei milden Bedingungen (–40 °C) durchgeführt. Analog zu SCHNEIDER *et al*^[251] wird nach Deprotonierung und nucleophilem Angriff an ein Imin-Elektrophil auch hier eine Produktbase gebildet. Diese kann entweder zum Produkt reagieren oder alternativ eine M-TMP-Spezies durch Deprotonierung von H-TMP regenerieren. Neben Imin-Elektrophilen konnten die Reaktionsbedingungen auch auf Alken-Substrate ausgeweitet werden, wobei die gewünschten Produkte in teils quantitativen Ausbeuten und mit hoher Regio- und Stereoselektivität erhalten wurden.^[255]



Schema 2.15: Basen-katalysierte Addition von Alkylarenen an Imine.^[255]

2.2 Aufgabenstellung

Aufbauend auf dem in Kapitel 2.1 beschrieben Stand der Technik zu SIEGRIST-Reaktion und weiteren Beispielen der Addition von C(sp³)-H Substraten an Carbonylverbindungen und Imine soll im Rahmen dieser Arbeit eine Basen-katalysierte CH-Aktivierung/-Transformation an Imine entwickelt werden. Diese Arbeiten wurden im Rahmen eines allgemeinen Arbeitsprogramms mit der Zielsetzung der katalytischen Aktivierung unreaktiver Bindungen unter thermisch extremen Reaktionsbedingungen in der Mikrowelle (HOT-CAT) begonnen, entwickelten sich jedoch weg von extremen Reaktionsbedingungen, da diese sich im Verlauf der Arbeiten als nicht notwendig erwiesen. Während unter den harschen Reaktionsbedingungen der SIEGRIST-Reaktion stets Alken-Eliminierungs-Produkte erhalten wurden, lag das Ziel dieses Projekts in der Realisierung der Addition unter Bildung sekundärer Amine als Hauptprodukte. Neben Basen-Katalysatoren sollen zusätzlich ausgewählte Metall-Additive getestet werden. Für erste Untersuchungen wurde eine Reihe möglicher CH-Donoren und -Akzeptoren bestimmt, um sie auf ihre Eignung als Substrate zu untersuchen (Abb. 2.1 und 2.2). Als CH-Donoren fungierten Verbindungen mit aktivierten und nicht-aktivierten CH-Bindungen (Abb. 2.1): 2-Methylquinolin (D1), Aromaten mit Allyl-und Propenyl-Substituenten (D2-D4), Arylmethyl-Verbindungen (D5-**D10**), 1,1-Diphenylalkene (**D11+D12**) und Diphenylmethan-Derivate (**D13+D14**).



Abbildung 2.1: Im Rahmen dieses Projekts untersuchte CH-Donor-Verbindungen.

Als CH-Akzeptoren sollen neben Iminen (A1+A2) auch Nitrile (A3), Aldehyde (A4), und Diimine (A5+A6) getestet werden (Abb. 2.2).



Abbildung 2.2: Im Rahmen dieses Projekts eingesetzte CH-Akzeptoren.

Für die Untersuchung der CH-Transformation wurde eine Reihe von Reaktionsbedingungen gewählt, mit denen verschiedene Kombinationen an Substraten aus Abbildung 2.1 und 2.2 untersucht werden sollen (Tab. 2.1). Einige weitere Bedingungen wurden nur für einzelne Donor-Akzeptor-Systeme verwendet und werden an entsprechender Stelle separat eingeführt. Zur Verknüpfung der Tabelleneinträge mit den entsprechenden experimentellen Vorschriften sind die Nummern der verwendeten allgemeinen Arbeitsvorschriften (AAV) eines jeden Experiments unter der Tabelleneintragsnummer gezeigt (grau hinterlegt). Analog zu den harschen Bedingungen aus den SIEGRIST-Veröffentlichungen wurde jede Substrat-Kombination mit überstöchiometrischen Mengen KO*t*Bu in DMF umgesetzt (**Tab. 2.1**, Eintrag 1).^[179-217] Alle weiteren Ansätze wurden in Anlehnung an die oben gezeigten Literaturvorschriften^[178,250-255] mit katalytischen Mengen Base durchgeführt, wobei neben NaOtBu-Toluol (Eintrag 2) auch mit den Amid-Basen LiHMDS (Einträge 3-7) und NaHMDS-Toluol (Eintrag 8) gearbeitet wurde. LiHMDS wurde in drei verschiedenen Lösungsmitteln (Dioxan, DMF, Toluol) getestet (Einträge 3-5), wobei Dioxan anstelle von vergleichbaren etherischen Lösungsmitteln wie THF aufgrund seines höheren Siedepunkts von 101 °C ausgewählt wurde. Außerdem wurden mit LiHMDS-Toluol die Additive Ti(OiPr)₄ (LEWIS-Säure) und CuIPrCl verwendet (Einträge 6+7). Letzteres wurde bereits von MURAKAMI et al in einer deprotonierenden Carboxylierung zur

Aktivierung allylischer CH-Bindungen mit einem UV-Licht/Keton/Cu-(I)-Katalysator-System und Base erfolgreich eingesetzt (siehe oben).^[243] Die SIEGRIST-Reaktionen wurden stets analog zu den Literaturvorschriften bei 60 °C für 2 h (oder allenfalls über Nacht) durchgeführt.^[179-217] Alle anderen Reaktionen wurden bei Raumtemperatur angesetzt und für einige Stunden gerührt. War nach Überprüfung durch DC-Analyse noch Edukt vorhanden, wurde für einige Stunden auf 70 °C und nach erneuter DC-Überprüfung ggf. auf 110 °C geheizt.

0.1.5	0.1.41	Additiv	/		
CH-D	onor + CH-Akz	LM	Additionspi (sekundäres)	rodukt + Additions-Elimin s Amin) (Al	inerungs-Produkt ken)
#	Base	Additiv	LM	Т	t
AAV	[Äq.]	[Äq.]			
1	KO <i>t</i> Bu		DMF	60 °C	2 h
2.0x	(2.00)				
2	NaO <i>t</i> Bu		Toluol	$\mathbf{RT} \rightarrow 70 \ ^\circ\mathrm{C} \rightarrow 110 \ ^\circ\mathrm{C}$	ü. N.
2.0x	(0.50)				
3	LiHMDS		Dioxan	$\mathbf{RT} ightarrow 70\ ^\circ\mathrm{C} ightarrow 110\ ^\circ\mathrm{C}$	ü. N.
2.0x	(0.50)				
4	LiHMDS		DMF	$\mathbf{RT} ightarrow 70\ ^\circ\mathrm{C} ightarrow 110\ ^\circ\mathrm{C}$	ü. N.
2.0x	(0.50)				
5	LiHMDS		Toluol	$RT \rightarrow 70 \ ^\circ C \rightarrow 110 \ ^\circ C$	ü. N.
2.0x	(0.50)				
6	LiHMDS	CuIPrCl	Toluol	$RT \rightarrow 70 \ ^\circ C \rightarrow 110 \ ^\circ C$	ü. N.
2.0x	(0.20)	(0.10)			
7	LiHMDS	Ti(OiPr)4	Toluol	$RT \rightarrow 70 \ ^\circ C \rightarrow 110 \ ^\circ C$	ü. N.
2.0x	(0.40)	(0.20)			
8	NaHMDS		Toluol	$\mathbf{RT} \rightarrow 70 \ ^\circ\mathrm{C} \rightarrow 110 \ ^\circ\mathrm{C}$	ü. N.
2.0x	(0.25)				

Tabelle 2.1: Standard-Reaktionsbedingungen f
 f
 in die Untersuchung der CH-Transformation.

2.3 Resultate und Diskussion

2.3.1 Herstellung der Substrate

Mit Ausnahme von **D3**, **D11**, **D12** und **D14** waren alle in **Abbildung 2.1** gezeigten CH-Donoren kommerziell erhältlich oder bereits vorhanden.

D3 wurde analog zu einer Vorschrift aus der Literatur durch Zinkierung von 4-Iodbenzoesäuremethylester und Cu-(I)-katalysierte Kupplung mit Allylbromid hergestellt (**Schema 2.16**).^[256] Nach Destillation konnte **D3** in 53% Ausbeute gewonnen werden, wobei das Produkt mit Restmengen (ca. 3 mol%) des Edukts 4-Iodbenzoesäuremethylester verunreinigt war.



Schema 2.16: Synthese D3 aus 4-Iodbenzoesäuremethylester.^[256]

Die aus Ethyl- bzw. *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid und *n*-Butyllithium erhaltenen Ylide wurden in WITTIG-Reaktionen mit Benzophenon zu **D11** und **D12** in hervorragenden Ausbeuten umgesetzt (**Schema 2.17**).^[257]



Schema 2.17: WITTIG-Reaktionen zur Synthese von D11 und D12.[257]

Nach einer Methode aus der Literatur wurde **D14** durch FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von Diphenylmethan (**D1**) mit katalytischen Mengen Aluminium-(III)-chlorid in *tert*-Butyl-chlorid ohne Lösungsmittel (*neat*) synthetisiert (**Schema 2.18**).^[258]



Schema 2.18: FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von D13 zur Synthese von D14.^[258]

Mit Ausnahme von **A1** waren auch alle CH-Akzeptoren aus **Abbildung 2.2** entweder kommerziell erhältlich oder bereits vorhanden.

SCHIFF-Base **A1** wurde nach einer Literaturvorschrift aus Benzaldehyd und Anilin in 73% Ausbeute hergestellt (**Schema 2.19**).^[259]



Schema 2.19: Herstellung von Benzalanilin (A1).[259]

2.3.2 Einsatz von Chinaldin (D1) als CH-Donor

Picoline oder Methyl-Chinoline mit Methyl-Gruppen in *ortho*- oder *para*-Position zum Ring-Stickstoff können durch starke Basen wie *n*-BuLi oder LiHMDS deprotoniert und dann mit Elektrophilen zur Reaktion gebracht werden. In der Literatur ist die Umsetzung von 2-Methylchinolin (Chinaldin; **D1**) und Benzonitril (**A3**) mit *n*-BuLi als Base zur Synthese von Keton **31** und Enol **32** bekannt.^[260-261] Im Rahmen dieser Arbeit wurden erste Versuche mit **D1** als leicht deprotonierbares CH-Donor-Substrat durchgeführt (**Tab. 2.2**).

Tabelle 2.2: Standard-Screening mit Chinaldin (D1) als CH-Donor und Benzonitril (A3) als CH-Akzeptor.



a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol.

Bei Verwendung von NaO*t*Bu als Base wurden die Edukte nicht umgesetzt (**Tab. 2.2**, Eintrag 2). Sowohl unter SIEGRIST-Bedingungen (Eintrag 1) als auch beim Einsatz von LiHMDS als Base (Einträge 3-5) wurden Produkte gebildet. Es wurde jedoch nicht das wahrscheinlich anfänglich gebildete Ethanimin **29** oder Enamin **30** nach wässriger Aufarbeitung erhalten, sondern ein Gemisch aus Keton **31** und Enol **32** (δ 15.71, br. s). Das Gleichgewicht von **31** und **32** lag stark auf Seite von Enol **32**, was auf seine Sechsring-Wasserstoffbrücken-stabilisierte Struktur zurückgeführt werden kann. Die Ausbeuten waren bei Verwendung von überstöchiometrischen Mengen Base und erhöhter Temperatur (Eintrag 1) höher als mit katalytischen Mengen Base (Eintrag 3) und es wurden vergleichbare Ausbeuten in den verschiedenen Lösungsmitteln (Dioxan, DMF, Toluol) erzielt (Einträge 3-5). Keine bzw. stark verringerte Aktivität wurde beim Zusatz der Additive CuIPrCl und Ti(O*i*Pr)₄ bei verringerter Basenbeladung beobachtet (Einträge 6+7).

In der Literatur gibt es neben der Addition von **D1** an Nitrile auch Beispiele für Additionen an Imin-Akzeptoren (z.B. Tosylimin) unter Mn-(I)-^[262], *p*-TsOH-^[263] oder LEWIS-Säure-Katalyse.^[221-222] Auch Metallkatalysator-freie Reaktionen sind bekannt.^[264] Außerdem wurde Chinaldin (**D1**) erfolgreich an weitere CH-Akzeptoren wie Aldehyde^[232,265] oder Benzalanilin^[266] addiert. Daher wurde in einer nächsten Reaktionsreihe die Umsetzung von **D1** mit *N*-Benzylidenmethylamin (**A2**) als CH-Akzeptor untersucht (**Tab. 2.3**).





a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Menge an **33** angegeben in mol% an darin enthaltenen **D1**-Einheiten. c) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF.

Dabei wurde als Hauptprodukt jedoch Verbindung **33** erhalten, die durch zweifache Addition von **D1** erst an ein Molekül **A2**, dann an das Zwischenprodukt **34**, entsteht (**Tab. 2.3**). Die Ausbeute an **33** konnte bei Verwendung von Toluol bei RT (Eintrag 2) gegenüber THF bei 70 °C (Eintrag 1) auf bis zu 94 mol% gesteigert werden.

Aufgrund der hervorragenden Ergebnisse bei der Verwendung von Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor in den Untersuchungen von SIEGRIST *et al*^[179-217] wurde in einer nächsten Reaktionsreihe die Umsetzung von **D1** und **A1** mit verschiedenen Basen untersucht (**Tab. 2.4**).

Tabelle 2.4: Chinaldin (**D1**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor mit verschiedenen Basen.



#a	Base	Additiv	LM	Т	t	D1	A1	35	34
AAV	[Äq.]	[Äq.]				[mol%] ^b			
1 2.9a	NEt ₃ (0.10)		Toluol	RT	ü. N.	100	100	0	0
2 2.7d	DBU (0.40)	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ (0.20)¢	Dioxan	110 °C	6 d	91	85	0	0
3 2.9b	LDA (0.60) ^d		Toluol	RT	ü. N.	5	6	11	79
4 2.5d	LiHMDS (0.10)e		Toluol	RT	ü. N.	15	15	14	75
5 2.10a	NaHMDS (0.10)e		Toluol	RT	ü. N.	5	10	14	72
6 2.11a	KHMDS (0.10) ^f		Toluol	RT	ü. N.	9	10	16	80

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol. d) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF–Ethylbenzol–Hexan. e) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. f) Zugabe der Base als 0.5 M Lösung in Toluol.
Mit NEt₃ und DBU–Ti(O*i*Pr)₄ wurde bei Raumtemperatur bzw. 110 °C kein Umsatz erzielt (**Tab. 2.4**, Einträge 1+2). Mit den stärkeren Basen LDA, LiHMDS, NaHMDS und KHMDS wurde in Toluol bei Raumtemperatur jeweils Alken **34** als Hauptprodukt in hohen Ausbeuten gebildet (Einträge 3-6). Diese Ergebnisse zeigen, dass milde Basen wie Et₃N (pK_a 7 in THF) oder DBU (pK_a 11 in THF) zu schwach sind, um **D1** zu aktivieren und starke Basen wie LiHMDS, NaHMDS oder KHMDS (pK_a > 25 in THF) bzw. LDA (pK_a 36 in THF) nötig sind.^[267]

Außerdem wurde ein Experiment ohne Zugabe von Base durchgeführt um zu untersuchen, ob die Basizität des Heteroaromaten-Ringstickstoffs des Edukts bzw. eines möglicherweise in katalytischen Mengen gebildeten Zwischenprodukts (Produktbase) bereits ausreicht, um die Reaktion zu katalysieren (**Schema 2.20**). Jedoch wurden ohne Basen-Einsatz nur die Edukte re-isoliert.



Schema 2.20: Chinaldin (D1) als CH-Donor und Benzalanilin (A1) als CH-Akzeptor ohne Base.

Aufgrund der guten Ergebnisse mit LiHMDS als Base (**Tab. 2.4**, Eintrag 4) wurden weitere Experimente mit variierender Basenbeladung in den Lösungsmitteln THF und Toluol durchgeführt (**Tab. 2.5**). Eine Basenbeladung von 1 mol% war dabei nicht ausreichend, um die Edukte umzusetzen (Einträge 1+2). Vermutlich wurden derart geringe Basenmengen durch Restwassermengen oder sonstige Verunreinigungen, z.B. aus dem Lösungsmittel, zerstört. Bereits mit 10 mol% Base wurden sowohl in THF als auch in Toluol neben Additionsprodukt **35** auch große Mengen des Additions-Eliminierungs-Produkts **34** gebildet. Im Lösungsmittel THF war der Umsatz etwas höher und das Verhältnis der Produkte lag vermehrt auf Seite des Stilbens **34** (Einträge 3+4). Bei einer Erhöhung der Basenbeladung auf 30 mol% konnte in Toluol der Umsatz analog zur Reaktion in THF mit 10 mol% LiHMDS gesteigert werden (Eintrag 3 *vs.* 5).

Tabelle 2.5: Chinaldin (**D1**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor mit variierender Basen-beladung.



a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF.

Unter den bisher getesteten Reaktionsbedingungen wurde mit dem aktivierten CH-Donor **D1** bevorzugt das Additions-Eliminierungs-Produkt **34** gebildet. In einer weiteren Versuchsreihe sollte untersucht werden, ob durch Zugabe von Additiven (Ti(O*i*Pr)₄, CuIPrCl) Addukt **35** bevorzugt erhalten werden kann. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 2.6** gezeigt.

Tabelle 2.6: Chinaldin (**D1**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor mit variierendem Basen-Additiv-Verhältnis



#a	Raco	Additiv	IM	т	+	D1	۸1	25	21
#~				1	ι	DI	AI 	JJ	54
AAV	[Aq.]	[Aq.]					[mol	%] ^b	
1	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	THF	RT	ü. N.	41	38	52	5
2.7c	(0.10)¢	(0.05) ^d							
2	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	THF	RT	ü. N.	69	68	28	2
2.7c	(0.10)¢	(0.10) ^d							
3	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	THF	RT	ü. N.	26	25	63	9
2.7c	(0.20)¢	(0.10) ^d							
4	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	THF	RT	ü. N.	13	14	59	27
2.7c	(0.30)¢	(0.10) ^d							
5	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Toluol	RT	ü. N.	11	12	16	74
2.7c	(0.30)¢	(0.10) ^d							
6	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	THF	70 °C	ü. N.	4	6	7	90
2.7c	(0.30)¢	(0.10) ^d							
7	LiHMDS	CuIPrCl	THF	RT	ü. N.	5	6	7	89
2.6c	(0.10)¢	(0.05)							
8	LiHMDS	CuIPrCl	THF	RT	ü. N.	26	27	38	49
2.6d	(0.10)¢	(0.10)							

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. d) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol.

Mit LiHMDS–Ti(O*i*Pr)₄ (2:1) wurde im Vergleich zum Experiment ohne Additiv (**Tab. 2.5**, Eintrag 3) deutlich weniger Edukt umgesetzt, jedoch wurde das Additionsprodukt **35** als Hauptprodukt detektiert (**Tab. 2.6**, Eintrag 1). Bei doppelter Basen–Additiv-Beladung konnte die Ausbeute an **35** auf 63 mol% gesteigert werden (Eintrag 3). Die Veränderung des LiHMDS–Ti(O*i*Pr)₄-Verhältnisses auf 1:1 resultierte in verringertem Umsatz (Eintrag

2), während mit mehr Base (3:1) zwar mehr Edukt umgesetzt wurde, allerdings auch mehr Additions-Eliminierungs-Produkt **34** entstand (Eintrag 4). Im Lösungsmittel Toluol oder mit THF bei erhöhten Temperaturen war ebenfalls die Bildung von **34** bevorzugt (Einträge 5+6). Die bei Zugabe von Ti(O*i*Pr)₄ bevorzugte Bildung von **35** konnte jedoch nicht auf CuIPrCl als Additiv übertragen werden. Bei diesen Experimenten wurde Alken **34** als Hauptprodukt erhalten (Einträge 7+8).

Es wurden auch zwei Experimente ohne Base nur unter Zugabe von katalytischen Mengen an Ti(O*i*Pr)₄ durchgeführt (**Tab. 2.7**). Jedoch konnte das LEWIS-Säure-Additiv alleine die Reaktion nicht katalysieren.



Tabelle 2.7: Chinaldin (D1) als CH-Donor und Benzalanilin (A1) als CH-Akzeptor ohne Base.

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol.

Zusammenfassend konnten mit Chinaldin (**D1**) erste vielversprechende Ergebnisse zur CH-Aktivierung und -Transformation im Sinne der Addition an Imine, teils mit nachfolgender Eliminierung, erzielt werden. Da allerdings die zu aktivierende Methylgruppe in direkter Nachbarschaft zum Ringstickstoff steht, handelt es sich bei **D1** um ein sehr aktiviertes Substrat. Ein Ziel der nachfolgenden Arbeiten war daher, die Ergebnisse auf weniger aktivierte Substrate zu übertragen.

2.3.3 Allyl- und Propenyl-Arene als CH-Donoren für Additionen an Imine

Im folgenden Kapitel sind die Ergebnisse des Einsatzes von Allylbenzol (**D2**; **Tab. 2.8**) und weiterer Allyl- und Propenyl-Aren-Derivate zusammengestellt. Diese Verbindungen sind im Vergleich zu Chinaldin (**D1**) Vertreter weniger aktivierter Substrate.

Tabelle 2.8: Standard-Screening mit Allylbenzol (D2) als CH-Donor und Benzalanilin (A1) als CH-Akzeptor.



#a	Base	Additiv	LM	Т	t	D2	A1	36	37	
AAV	[Äq.]	[Äq.]					[mol%] ^b			
1 2.1a	KO <i>t</i> Bu (2.00)		DMF	60 °C	ü. N.	0	0	0	61	
2 2.2c	NaO <i>t</i> Bu (0.50) ^c		Toluol	110 °C	ü. N.	5	91	0	0	
3 2.3b	LiHMDS (0.50) ^d		Dioxan	110 °C	ü. N.	3	19	62	2	
4 2.4a	LiHMDS (0.50) ^d		DMF	RT	ü. N.	0	0	0	43	
5 2.5b	LiHMDS (0.50) ^a		Toluol	110 °C	ü. N.	4	19	67	3	
6 2.6e	LiHMDS (0.10) ^a	CuIPrCl (0.05)	Toluol	110 °C	ü. N.	31	93	0	0	
7 2.7g	LiHMDS (0.20) ^d	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ (0.10) ^e	Toluol	110 °C	ü. N.	17	73	26	0	

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in THF. Ähnliche Substrate, wie z.B. Diene, konnten in der Literatur bereits Ru-(II)-katalysiert an α -Iminoester addiert werden.^[268] Außerdem ist die Addition von Allylbenzol unter Co-(II)-Xantphos-Katalyse an Ketone bekannt (siehe oben), wobei die Reaktion 1 Äquivalent Trimethylaluminium erfordert und daher nicht atomökonomisch als reine CH-Addition verläuft.^[154] Unsere hier geplanten Experimente überschneiden sich in Bezug auf die reine Basenkatalyse zudem mit den Arbeiten von SCHNEIDER *et al*, die in ihren Untersuchungen zur NaHMDS-katalysierten Aktivierung von Allylbenzol und Umsetzung mit (PMP-geschützten) Iminen Additionsprodukt **36** in 96% Ausbeute synthetisieren konnten (**Schema 2.21**).^[251]



Schema 2.21: Literaturbekannte Umsetzung von D2 mit A1 unter Basen-Katalyse nach Schneider et al.[251]

Unter den im Rahmen dieser Versuchsreihe untersuchten Bedingungen konnte Amin **36** unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen mit LiHMDS in Toluol bei 110 °C in 67% Ausbeute hergestellt werden (**Tab. 2.8**, Eintrag 5). Ähnliche Ergebnisse wurden in Dioxan erzielt (Eintrag 3), während in DMF oder unter SIEGRIST-Bedingungen ausschließlich Additions-Eliminierungs-Produkt **37** erhalten wurde (Einträge 1+4). Mit NaO*t*Bu oder LiHMDS–CuIPrCl wurde keine Produktbildung beobachtet (Einträge 2+6), während der Zusatz des Additivs Ti(O*i*Pr)₄ in verringertem Umsatz, jedoch exklusiver Bildung von **36** resultierte (Eintrag 7). Als Nebenprodukt wurde mit *E*-1-Phenyl-1-propen (**38**) außerdem meist das Isomerisierungsprodukt von **D2** detektiert (Eintrag 1: 2 mol%, Eintrag 2: 37 mol%, Eintrag 3: 2 mol%, Eintrag 4: 12 mol%, Eintrag 5: 7 mol%, Eintrag 7: 1 mol%). Bei Verwendung von NaO*t*Bu entstand mit 37 mol% eine große Menge an **38**, was die reduzierte Wiederfindung in diesem Experiment erklärt (Eintrag 2). Mit **D3** wurde als nächstes ein Allylbenzol-Derivat mit einer aktivierenden Estergruppe untersucht (**Tab. 2.9**).

Tabelle 2.9: Reaktionsscreening mit Methyl 4-Allylbenzoat (**D3**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor.



a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF.

Unter den harschen SIEGRIST-Bedingungen konnten weder Edukte noch Produkte detektiert werden (**Tab. 2.9**, Eintrag 1). Auch die katalytischen SIEGRIST-Bedingungen (50 mol% LiHMDS in DMF) resultierten im Verlust etwa der Hälfte der Edukte oder Produkte, allerdings wurde hier ein Gemisch aus Additions- und Additions-Eliminierungs-Produkt (**39** und **40**) gebildet (Eintrag 2).

Neben den Allylbenzol-Substraten **D2** und **D3** wurde mit dem leicht zugänglichen *trans*-Anethol (**D4**) auch ein 1-Propenylbenzol-Derivat untersucht (**Tab. 2.10**). *E*-1-Phenyl-1propen war zuvor unter diesen Reaktionsbedingungen als Isomerisierungs-Nebenprodukt aus Allylbenzol (siehe oben) gebildet worden, wobei jedoch unklar war, ob es ein unreaktives Nebenprodukt darstellt oder nach Deprotonierung ebenfalls als Substrat für die CH-Addition an Imine dienen kann. **Tabelle 2.10**: Standard-Screening mit *E*-Anethol (**D4**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor.



#a	Base	Additiv	LM	Т	t	D4	A1	41	42
AAV	[Äq.]	[Äq.]					[mo	ol%]⁵	
1	KO <i>t</i> Bu		DMF	60 °C	ü. N.	19	22	0	35
2.1a	(2.00)								
2	NaO <i>t</i> Bu		Toluol	110 °C	ü. N.	97	99	0	0
2.2c	(0.50)¢								
3	LiHMDS		Dioxan	110 °C	ü. N.	98	76	0	0
2.3b	(0.50) ^d								
4	LiHMDS		DMF	110 °C	ü. N.	53	18	0	0
2.4c	(0.50) ^d								
5	LiHMDS		Toluol	110 °C	ü. N.	100	87	0	0
2.5b	(0.50) ^d								
6	LiHMDS	CuIPrCl	Toluol	110 °C	ü. N.	100	95	0	0
2.6b	(0.20) ^d	(0.10)							
7	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Toluol	110 °C	ü. N.	95	93	0	0
2.7b	(0.40) ^d	(0.20) ^e							
8	NaHMDS		Toluol	110 °C	ü. N.	64	38	20	15
2.10c	(0.25) ^d								
9	NaHMDS		Toluol	110 °C	3 d	51	18	2	47
2.10g	(0.50) ^d								
10	NaHMDS		Toluol	70 °C	2 d	50	8	27	23
2.10g	(2.00) ^d								
11	NaHMDS		Toluol	110 °C	ü. N.	59	7	0	45
2.10g	(2.00) ^d								

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol.

Die Werte in Tabelle 2.10 zeigen, dass unter SIEGRIST-Bedingungen Butadien-Derivat 42 gebildet wurde (Eintrag 1), während mit den Basen NaOtBu und LiHMDS nur Edukte reisoliert werden konnten (Einträge 2-7). Diese Resultate legen nahe, dass unter diesen Reaktionsbedingungen umgelagerte 1-Propenylarene aus 1-Allylarenen unreaktive Nebenprodukte der Reaktion ausgehend von letzteren darstellen, auch wenn nicht ganz ausgeschlossen werden kann, dass die para-Methoxy-Gruppe in **D4** die Reaktivität dieses Substrats zusätzlich verringert. Der niedrige Wert für die Wiederfindung mit LiHMDS-DMF deutet auf nicht identifizierte Abbaureaktionen der Substrate hin (Eintrag 4). In zwei Fällen konnte als Nebenprodukt im Lösungsmittel DMF 4-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-1-butanon (43) als Folgeprodukt detektiert werden (Eintrag 1: 18 mol%, Eintrag 4: 8 mol%). Dieses kann formal aus 41 durch Wasserstofftransfer von der sec-Amin- zur Styren-Einheit und Hydrolyse des resultierenden Imins bei wässriger Aufarbeitung entstehen. Mit der Base NaHMDS konnte sowohl Amin 41 als auch Butadien 42 detektiert werden (Einträge 8-11). Dabei fördern geringe Basenbeladungen oder niedrigere Temperaturen eher die Bildung von 41 (Einträge 8+10), während umgekehrt die Eliminierung zu Butadien 42 dominiert (Einträge 9+11).

Zusammenfassend konnten einige gute, wenn auch zum Teil literaturbekannte^[251], Ergebnisse beim Einsatz von Allylbenzol (**D2**) erzielt werden, während dessen *para*-Methylester-Derivat **D3** unter den vorherrschenden Reaktionsbedingungen hauptsächlich zersetzt wurde. Anethol (**D4**) konnte unter SIEGRIST-Bedingungen aktiviert und mit Benzalanilin (**A1**) in Additions-Eliminierungs-Produkt **42** in moderaten Ausbeuten überführt werden. Mit NaHMDS als Base entstand ein Produktgemisch, während mit LiHMDS keine Reaktivität beobachtet wurde. Anethol (**D4**) scheint daher als CH-Donor aufgrund seiner konjugativen Stabilisierung im Grundzustand nur mit Schwierigkeiten Reaktionen einzugehen.

2.3.4 Arylmethyl-Substrate als CH-Donoren für Additionen an Imine

SIEGRIST *et al* synthetisierten Stilben **45** aus 2-Methylnaphthalin (**D6**) und Benzalanilin (**A1**) mit überstöchiometrischen Mengen KO*t*Bu im Lösungsmittel DMF bei erhöhten Temperaturen in 79% Rohausbeute (67% isoliert).^[184] Die Ergebnisse der Reaktivitätstests dieser Donor-Akzeptor-Kombination unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen sind in **Tabelle 2.11** gezeigt.

Tabelle 2.11: Standard-Screening mit 2-Methylnaphthalin (D6) als CH-Donor und Benzalanilin (A1) alsCH-Akzeptor.



#a	Base	Additiv	LM	Т	t	D6	A1	44	45
AAV	[Äq.]	[Äq.]					[mol	%] ^b	
1	KO <i>t</i> Bu		DMF	60 °C	2 h	16	8	0	83
2.1a	(2.00)								
2	NaO <i>t</i> Bu		Toluol	110 °C	ü. N.	100	92	0	0
2.2c	(0.50)¢								
3	LiHMDS		Dioxan	110 °C	5 d	100	66	0	0
2.3b	(0.50) ^d								
4	LiHMDS		DMF	70 °C	4 d	56	22	19	23
2.4b	(0.50) ^d								
5	LiHMDS		Toluol	110 °C	5 d	99	69	0	0
2.5b	(0.50) ^d								
6	LiHMDS	CuIPrCl	Toluol	110 °C	5 d	100	99	0	0
2.6b	(0.20) ^d	(0.10)							
7	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Toluol	110 °C	5 d	100	96	0	0
2.7b	(0.40) ^d	(0.20) ^e							
8	NaHMDS		Toluol	110 °C	5 d	100	89	2	0
2.10c	(0.25) ^d								

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol.

Die Ergebnisse von SIEGRIST *et al* konnten gut reproduziert werden (**Tab. 2.11**, Eintrag 1). Unter diesen harschen Bedingungen wurde kein Amin **44** detektiert, sondern lediglich das nach Eliminierung von Anilin entstehende Stilben **45**. Mit NaHMDS–Toluol wurden sehr geringe Mengen des Additionsprodukts **44** gebildet (Eintrag 8) und unter katalytischen SIEGRIST-Bedingungen entstand ein Gemisch von Amin **44** und Stilben **45** bei einem Umsatz (bezüglich **D6**) von etwa 50% (Eintrag 4). Unter den übrigen Reaktionsbedingungen wurde keine Produktbildung beobachtet (Einträge 2+3, 5-7). Als Nebenprodukt bei dieser Umsetzung wurde in einigen Reaktionen *N*,*N*'-1,2-Tetraphenylethan-1,2-diimin (**46**) detektiert, das durch Dimerisierung und Dehydrierung aus Benzalanilin entsteht (Eintrag 3: 3 mol%, Eintrag 4: 9 mol%, Eintrag 5: 1 mol%). Eine mögliche Basenkatalysierte Bildung von **46** aus Benzalanilin (**A1**) ist in **Schema 2.22** gezeigt.



Schema 2.22: Bildung von *N*,*N*[']-1,2-Tetraphenylethan-1,2-diimin (**46**) aus **A1**.

In der Literatur wurde die Bildung von **46** aus Benzalanilin (**A1**) bei Einwirkung von NaCN beschrieben.^[269]

Mit den Nitrotoluol-Derivaten **D7** und **D8** wurden nun zwei im Vergleich zu **D6** stärker aktivierte Arylmethyl-Derivate untersucht. In der Literatur sind bereits einige Basenkatalysierte Kondensationen von 4-Nitrotoluol (**D8**) mit Benzaldehyd zur Synthese von **50** bekannt.^[270-274] Die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse sind in **Tabelle 2.12** und **2.13** gezeigt.

Tabelle 2.12: Standard-Screening mit 2-Nitrotoluol (**D7**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor.

	NO ₂	, N	Bas Add LM	se litiv → O ₂	NH N	+	O ₂ N		
	D7	A1			47		4	8	
#a	Base	Additiv	LM	Т	t	D7	A1	47	48
AAV	[Äq.]	[Äq.]					[mo	ol%]⁵	
1	KO <i>t</i> Bu		DMF	60 °C	2 d	0	27	0	0
2.1a	(2.00)								
2	NaO <i>t</i> Bu		Toluol	110 °C	2 d	16	87	0	0
2.2c	(0.50)¢								
3	LiHMDS		Dioxan	110 °C	2 d	31	94	0	0
2.3b	(0.50) ^d								
4	LiHMDS		DMF	110 °C	2 d	10	51	0	0
2.4c	(0.50) ^d								
5	LiHMDS		Toluol	110 °C	2 d	32	93	0	0
2.5b	(0.50) ^d								
6	LiHMDS	CuIPrCl	Toluol	110 °C	2 d	79	97	0	0
2.6b	(0.20) ^d	(0.10)							
7	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Toluol	110 °C	2 d	59	88	0	0
2.7b	(0.40) ^d	(0.20) ^e							

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol.

Tabelle 2.13: Standard-Screening mit 4-Nitrotoluol (**D8**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor.



#a

AAV	[Äq.]	[Äq.]					[mol%] ^b			
1	KO <i>t</i> Bu		DMF	60 °C	5 d	3	55	0	0	
2.1a	(2.00)									
2	NaOtBu		Toluol	70 °C	ü. N.	39	92	0	0	
2.2b	(0.50)¢									
3	LiHMDS		Dioxan	110 °C	ü. N.	64	93	0	0	
2.3b	(0.50) ^d									
4	LiHMDS		DMF	RT	ü. N.	21	89	0	0	
2.4a	(0.50) ^d									
5	LiHMDS		Toluol	110 °C	ü. N.	38	87	0	0	
2.5b	(0.50) ^d									
6	LiHMDS	CuIPrCl	Toluol	110 °C	ü. N.	91	99	0	0	
2.6e	(0.10) ^d	(0.05)								
7	LiHMDS	Ti(OiPr)4	Toluol	110 °C	ü. N.	74	93	0	0	
2.7g	(0.20) ^d	(0.10) ^e								

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in THF.

Keine der in **Tabelle 2.12** und **2.13** getesteten Reaktionsbedingungen resultierte in der Bildung an Additionsprodukt **47/49** oder Additions-Eliminierungs-Produkt **48/50**. Jedoch konnten einige Nebenprodukte identifiziert und quantifiziert werden. Beim Einsatz von 2-Nitrotoluol (**D7**) wurde dessen Homokupplungsprodukt 2,2'-Dinitrodibenzyl (**51**) gebildet (**Tab. 2.12**, Eintrag 1: 1 mol%, Eintrag 3: 16 mol%, Eintrag 5: 13 mol%, Eintrag 6: 4 mol%, Eintrag 7: 1 mol%). Die Basen-katalysierte Bildung von **51** ist auch literaturbekannt.^[275] Analog dazu wurde mit 4-Nitrotoluol (**D8**) 4,4'-Dinitrodibenzyl (**52**) erhalten (**Tab. 2.13**, Eintrag 1: 19 mol%, Eintrag 2: 6 mol%, Eintrag 3: 5 mol%, Eintrag 5: 4 mol%, Eintrag 6: 1 mol%, Eintrag 7: 2 mol%). Außerdem wurden unter SIEGRIST-Bedingungen das Benzalanilin-Dimerisierungsprodukt **46** (**Tab. 2.12**, Eintrag 1: 10 mol%) sowie Benzanilid (**52**; **Tab. 2.12**, Eintrag 1: 12 mol%) als Oxidationsprodukt von **A1** gebildet. Unter den ähnlichen Reaktionsbedingungen LiHMDS–DMF (**Tab. 2.12**, Eintrag 4) wurde **52** sogar in noch größeren Mengen detektiert (23 mol%).

Mit 4-Methylsulfon (**D9**) wurde eine Verbindung als CH-Donor eingesetzt, die mit einer Arylmethyl- und einer Methylsulfon-Gruppe zwei potentiell aktivierbare CH-Gruppen aufweist. Die Ergebnisse mit **D9** sind in **Tabelle 2.14** gezeigt.





#a	Base	Additiv	LM	Т	t	D9	53	54	55 ^b
AAV	[Äq.]	[Äq.]					[mo	ol%]¢	
1	KO <i>t</i> Bu		DMF	60 °C	ü. N.	13	0	0	0
2.1a	(2.00)								
2	NaOtBu		Toluol	110 °C	2 d	46	0	0	0
2.2c	(0.50) ^d								
3	LiHMDS		Dioxan	110 °C	2 d	13	0	6	9
2.3b	(0.50) ^e								
4	LiHMDS		DMF	RT	ü. N.	5	0	0	0
2.4a	(0.50) ^e								
5	LiHMDS		Toluol	110 °C	2 d	17	0	6	3
2.5b	(0.50) ^e								
6	LiHMDS	CuIPrCl	Toluol	110 °C	2 d	37	4	4	10
2.6b	(0.20) ^e	(0.10)							
7	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Toluol	110 °C	2 d	44	0	7	6
2.7b	(0.40) ^e	(0.20) ^f							
8	NaHMDS		Toluol	110 °C	2 d	37	4	4	10
2.10c	(0.25) ^e								

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Menge an **55** angegeben in mol% an darin enthaltenen **D9**-Einheiten. c) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. d) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. f) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol.

Keine der in **Tabelle 2.14** gezeigten Reaktionsbedingungen resultierte in der Aktivierung der Arylmethyl-Gruppe in **D9**. Jedoch konnte in einigen Fällen die Methylsulfon-Gruppe aktiviert und Additionsprodukt **53** oder Additions-Eliminierungs-Produkt **54** gebildet werden. Da im MICHAEL-artigen Akzeptor eine aktivierte Vinylsulfon-Einheit vorliegt, war außerdem eine zweite Addition des Donors **D9** an **54** möglich, wodurch MICHAEL-Addukt **55** entsteht. In dieser Reaktionsreihe sind die Wiederfindungs-Werte nicht sehr aussage-kräftig. Vermutlich wurde ein Teil an verbliebenem Edukt **D9** im Zuge der wässrigen Aufarbeitung in die Wasserphase verloren. Die Verbindungen **53/54/55** wurden mit LiHMDS in Dioxan und Toluol sowie unter Zusatz der Additive CuIPrCl und Ti(O/Pr)4 (**Tab. 2.14**, Einträge 3, 5-7) sowie mit NaHMDS–Toluol (Eintrag 8) detektiert. Mit NaO*t*Bu (Eintrag 2) sowie unter (katalytischen) SIEGRIST-Bedingungen (Einträge 1+4) wurde keine Produktbildung beobachtet, was darauf hindeutet, dass letztere zu harsch für dieses Substrat waren. Nicht ganz überraschend verhält sich Methylsulfon **D9** somit ähnlich wie ein Methylketon und reagiert wenig selektiv.

Ein früheres Beispiel der Aktivierung von **D9** mit KOH und Addition an Benzaldehyd ist zudem aus der Literatur bekannt.^[276]

Mit 4-Methylbenzoat (**D10**) wurde ein Toluol-Derivat mit einer Estergruppe in *para*-Position als π -Akzeptor-stabilisierter CH-Donor untersucht (**Tab. 2.15**).

Tabelle 2.15: Standard-Screening mit Methyl 4-Methylbenzoat (**D10**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**)als CH-Akzeptor.



a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol. Unter SIEGRIST-Bedingungen bzw. in DMF als Solvens wurden die Verbindungen **56/57** gebildet (**Tab. 2.15**, Einträge 1+4). Alle weiteren Reaktionsbedingungen resultierten jedoch nicht in Produktbildung; es wurden jeweils lediglich die Edukte re-isoliert (Einträge 2+3, 5-8). Bei den vorherrschenden Reaktionsbedingungen kann der Ester von **D10** verseift oder Benzalanilin (**A1**) gespalten werden. Durch Entfernung der Spaltungsprodukte bei der wässrigen Aufarbeitung oder durch Verluste bei der Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum können die Schwankungen bei der Wiederfindung der Edukte erklärt werden. Erneut wurde unter SIEGRIST-Bedingungen (Eintrag 1) das Benzalanilin-Dimerisierungsprodukt *N*,*N*'-1,2-Tetraphenylethan-1,2-diimin (**46**; 6 mol%) detektiert. Außerdem entstand in DMF durch Reaktion von **D10** mit Anilin 4-Methyl-*N*-phenylbenzamid (**58**) als Nebenprodukt (Eintrag 1: 4 mol%, Eintrag 4: 7 mol%).

Zusammenfassend konnte 2-Methylnaphthalin (**D6**), wie von SIEGRIST *et al* beschrieben,^[184] aktiviert und mit **A1** hauptsächlich zum entsprechenden Additions-Eliminierungs-Produkt **45** überführt werden. Die beiden Nitrotoluol-Derivate **D7** und **D8** erwiesen sich als zu reaktiv und führten nicht zu den gewünschten Produkten. Tolylsulfon **D9** konnte aktiviert und umgesetzt werden, wobei als Hauptprodukt interessanterweise ein MICHAEL-Addukt von **D9** an das Kondensationsprodukt aus **D9** und **A1** gebildet wurde. Methyl 4-Methylbenzoat (**D10**) konnte in DMF umgesetzt werden; jedoch kam es unter den vorherrschenden Reaktionsbedingungen zu Nebenreaktionen durch Verseifung.

2.3.5 1,1-Diphenylalkene als CH-Donoren für Additionen an Imine

Tabellen 2.16 und **2.17** zeigen die Ergebnisse der Untersuchung der Diphenylalken-Derivate **D11** und **D12** auf ihre Eignung als CH-Donor-Substrate. Bei der Reaktion mit **A1** ist neben den Aminen **59** und **61** die Bildung der (substituierten) 1,1,4-Triphenyl-Butadien-Derivate **60** und **62** (Additions-Eliminierungs-Produkte) denkbar.

Tabelle 2.16: Standard-Screening mit 1,1-Diphenylpent-1-en (**D11**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**)als CH-Akzeptor.



#a	Base	Additiv	LM	Т	t	D11	A1	59	60
AAV	[Äq.]	[Äq.]					[mol	%] ^b	
1	KO <i>t</i> Bu		DMF	60 °C	2 d	63	27	0	0
2.1a	(2.00)								
2	NaO <i>t</i> Bu		Toluol	110 °C	6 d	100	95	0	0
2.2c	(0.50) ^d								
3	LiHMDS		Dioxan	110 °C	2 d	100	66	0	0
2.3b	(0.50) ^e								
4	LiHMDS		DMF	110 °C	2 d	95	29	0	0
2.4c	(0.50) ^e								
5	LiHMDS		Toluol	110 °C	2 d	100	74	0	0
2.5b	(0.50) ^e								
6	LiHMDS	CuIPrCl	Toluol	110 °C	2 d	97	99	0	0
2.6b	(0.20) ^e	(0.10)							
7	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Toluol	110 °C	2 d	96	86	0	0
2.7b	(0.40) ^e	(0.20) ^f							
8	NaHMDS		Toluol	110 °C	2 d	91	27	0	0
2.10c	(0.25) ^e								

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe als 0.3 M Stammlösung in DMF. d) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. e) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. f) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol.

Tabelle 2.17: Standard-Screening mit 1,1-Diphenylprop-1-en (D12) als CH-Donor und Benzalanilin (A1) als CH-Akzeptor.



					V I			01	
#a	Base	Additiv	LM	Т	t	D12	A1	61	62
AAV	[Äq.]	[Äq.]					[mo	I%] ⁵	
1 2.1a	KO <i>t</i> Bu (2.00)		DMF	60 °C	ü. N.	0	0	0	100
2 2.2c	NaO <i>t</i> Bu (0.50)°		Toluol	110 °C	2 d	98	92	0	0
3 2.3b	LiHMDS (0.50) ^d		Dioxan	110 °C	2 d	94	60	0	0
4 2.4c	LiHMDS (0.50) ^d		DMF	110 °C	2 d	15	14	15	63
5 2.5b	LiHMDS (0.50) ^d		Toluol	110 °C	2 d	98	63	0	0
6 2.6e	LiHMDS (0.10) ^d	CuIPrCl (0.05)	Toluol	110 °C	2 d	100	92	0	0
7 2.7g	LiHMDS (0.20) ^a	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ (0.10) ^e	Toluol	110 °C	2 d	100	97	0	0

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in THF.

Neben der üblichen Beobachtung der Bildung des Benzalanilin-Dimerisierungsprodukts 46 (Tab. 2.16, Eintrag 3: 1 mol%, Eintrag 4: 6 mol%, Eintrag 5: 1 mol% und Tab. 2.17, Eintrag 3: 1 mol%, Eintrag 5: 1 mol%) zeigte D11 keinerlei Aktivität in der Reaktion (Tab. 2.16). Interessanterweise resultierte bereits die Verkürzung der Kohlenstoffkette um zwei Kohlenstoffatome (Penten $D11 \rightarrow$ Propen D12) zu einer gesteigerten Aktivität in der Reaktion beim Einsatz von D12. Dies deutet auf sterische Hinderung durch den Ethylrest in **D11** bzw. in den resultierenden Produkten **59** und **60**, die ein verzweigtes Kohlenstoffgerüst aufweisen würden, hin. Diphenylpropen **D12** konnte unter SIEGRIST-Bedingungen mit Benzalanilin (**A1**) quantitativ zu Triphenyl-Butadien **62** umgesetzt werden (**Tab. 2.17**, Eintrag 1). Das Additions-Eliminierungs-Produkt **62** war auch mit milderen Bedingungen (LiHMDS–DMF) neben Amin **61** und nicht reagierten Edukten das Hauptprodukt (Eintrag 4). Unter den übrigen Reaktionsbedingungen wurde kein Additionsprodukt **61** oder Additions-Eliminierungs-Produkt **62** gebildet; es wurden stets lediglich die Edukte re-isoliert (Einträge 2+3, 5-7).

Zusammenfassend konnte mit **D12** nur eines der beiden Diphenylalken-Derivate **D11** und **D12** aktiviert werden; jedoch wurde dann bevorzugt Butadien **62** anstelle des gewünschten Additionsprodukts **61** erhalten.

2.3.6 Diarylmethane als CH-Donoren für Additionen an Imine

Nach den Erfolgen mit 1,1-Diphenylprop-1-en (**D12**) als CH-Donor sollte mit Diphenylmethan (**D13**) eine Verbindung eingesetzt werden, deren benzhydrylische CH₂-Gruppe aufgrund der direkten Nachbarschaft zu zwei Phenylresten verstärkt azidifiziert ist. Bereits 1923 hatten BERGMANN *et al* Diphenylmethylnatrium, das aus Benzhydrylmethylether und elementarem Natrium hergestellt wurde, mit Benzalanilin in einer stöchiometrischen Reaktion zu Amin **63** umgesetzt (**Schema 2.23**).^[277]



Schema 2.23: Synthese von N-(1,2,2-Triphenylethyl)-anilin (63) nach BERGMANN et al.[277]

Neben den in **Tabelle 2.1** definierten Reaktionsbedingungen wurden mit diesem Substrat auch LDA und NaH als Basen getestet. BANDAR *et al* setzten die sehr starke Schwesinger-Phosphazen-Base P₄-*t*Bu zur Addition von Alkoholen an Arylalkene ein.^[278] In Anlehnung hierzu wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, **D13** mit der Schwesinger-Base P₁-*t*Bu zu aktivieren. Außerdem wurden Versuche mit einem Gemisch aus NaNH₂ und NaO*t*Bu durchgeführt, welches in Lösungsmitteln mit geringer Polarität (THF, DME, Dioxan, Methyl Triglycol etc.) eine solubilisierte Form von NaNH₂ gibt. Mit diesen "komplexen Basen" konnten Tri- und Diphenylmethan-Derivate deprotoniert werden.^[279] Auch die starke Base aus elementarem Natrium in DMF (HAY *et al*) wurde getestet.^[219] **Tabelle 2.18** zeigt das Reaktionsscreening der Addition von **D13** an **A1**.

Tabelle 2.18: Reaktionsscreening mit Diphenylmethan (**D13**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor.

	D13	+ + A	1	Base Additiv	H		+		
					63	D 40		64	
#a	Base	Additiv	LM	Т	t	D13	A1	63	64
AAV	[Aq.]	[Aq.]					Įmo	0 1 %] ⁰	
1	KO <i>t</i> Bu		DMF	60 °C	ü. N.	10	4	0	89
2.1a	(2.00)								
2	NaO <i>t</i> Bu		Toluol	110 °C	2 d	99	91	1	0
2.2c	(0.50)¢								
3	LiHMDS		Dioxan	110 °C	2 d	96	63	1	0
2.3b	(0.50) ^d								
4	LiHMDS		Toluol	110 °C	2 d	99	55	0	0
2.5b	(0.50) ^d								
5	LiHMDS	CuIPrCl	Toluol	110 °C	2 d	99	85	0	0
2.6e	(0.10) ^d	(0.05)							
6	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Toluol	110 °C	2 d	100	83	0	0
2.7g	(0.20) ^d	(0.10) ^e							
7	LiHMDS		DMF	RT	ü. N.	51	51	47	0
2.4a	(0.50) ^d								

8 2.10d	NaHMDS (0.50) ^d		DMF	RT	ü. N.	47	35	39	14
9 2.11c	KHMDS (0.50) ^f		DMF	RT	ü. N.	51	10	9	33
10 2.9c	P ₁ - <i>t</i> Bu ^g (0.50)		Toluol	70 °C	ü. N.	100	100	0	0
11 2.3d	NaNH ₂ (0.50)	NaO <i>t</i> Bu (0.25)	Dioxan	110 °C	6 d	99	24	2	0
12 2.3e	NaNH ₂ (0.50)	Methyl Triglycol ^h (0.25)	Dioxan	110 °C	6 d	100	52	2	0
13 2.12b	Na (0.50)		DMF	110 °C	6 d	28	30	1	62
14 2.9d	NaH (0.50) ⁱ		DMF	110 °C	6 d	18	35	0	49
15 2.9d	NaH (1.00) ⁱ		DMF	110 °C	2 d	3	20	0	63
16 2.9b	LDA (0.50) ^j		DMF	RT	ü. N.	60	42	37	0

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in THF. f) Zugabe der Base als 0.5 M Lösung in Toluol. g) *tert*-Butylimino-tris(dimethylamino)phosphoran. h) Triethylenglycolmonomethylether. i) 60% in Paraffinöl. j) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF– Ethylbenzol–Hexan.

Als Nebenprodukt wurde auch in dieser Reaktionsreihe das Benzalanilin-Dimerisierungsprodukt **46** gebildet (**Tab. 2.18**, Eintrag 1: 1 mol%, Eintrag 3: 2 mol%, Eintrag 4: 1 mol%, Eintrag 6: 1 mol%). Unter SIEGRIST-Bedingungen wurde 1,1,2-Triphenylethen (**64**) in sehr hohen Ausbeuten erhalten (Eintrag 1), während mit NaO*t*Bu–Toluol keine Aktivität erzielt wurde (Eintrag 2). Mit LiHMDS wurde mit oder ohne Additiv in Dioxan oder Toluol keine Produktbildung beobachtet (Einträge 3-6), während mit LiHMDS–DMF bereits bei Raumtemperatur etwa die Hälfte der Edukte zu Amin **63** umgesetzt wurde (Eintrag 7). In der Reihe LiHMDS \rightarrow NaHMDS \rightarrow KHMDS nimmt bei konstantem Umsatz an **D13** die Eliminierung zum Additions-Eliminierungs-Produkt **64** von 0 auf 33 mol% zu (Einträge 7-9). Mit der Schwesinger-Base P₁-*t*Bu wurde kein Umsatz erzielt (Eintrag 10) und nur sehr geringe Aktivität konnte beim Einsatz von NaNH₂ erzielt werden (Einträge 11+12). Sowohl mit Na als auch mit NaH in DMF entstand bei erhöhten Temperaturen hauptsächlich Alken **64** (Einträge 13-15). Mit LDA wurde im Vergleich zu LiHMDS unter ähnlichen Reaktionsbedingungen Additionsprodukt **63** in etwas geringerer Ausbeute gebildet (Eintrag 7 *vs.* 16). Da **D13** im Gegensatz zu vielen bisherigen Subtraten auch mit Na–DMF (HAY-Bedingungen, Eintrag 13) umgesetzt werden konnte, wurden weitere Experimente mit dieser Base durchgeführt (**Tab. 2.19**).

 Tabelle 2.19: Diphenylmethan (D13) als CH-Donor und Benzalanilin (A1) als CH-Akzeptor nach HAY-Bedingungen.^[219]



a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe als 0.3 M Stammlösung in DMF.

Während mit katalytischen Mengen Na–DMF bei Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur das Amin-Addukt **63** als Hauptprodukt detektiert wurde (**Tab. 2.19**, Eintrag 1), war bei erhöhten Temperaturen die Eliminierung zu Triphenylethen **64** vorherrschend (Eintrag 3). Mit stöchiometrischen Mengen der Base entsteht auch bei Raumtemperatur bereits eine größere Menge an Alken **64** (Eintrag 2), während bei 110 °C interessanterweise nur geringe Aktivität erzielt wurde (Eintrag 4). Die gleichzeitig niedrige Wiederfindung an Benzalanilin (A1) in diesem Experiment deutet auf die Zersetzung des Edukts unter den vorherrschenden harschen Reaktionsbedingungen hin.

Zusammenfassend wurde für **D13** nach ersten Screening-Ergebnissen mit katalytischen Mengen LiHMDS in DMF bei Raumtemperatur mit der Bildung des Additionsprodukts **63** in 47% Ausbeute bei Abwesenheit von Eliminierungs-Produkt **64** ein vielversprechendes Ergebnis erzielt, indem hier eine klare Trennung von Addition und Eliminierung möglich scheint (**Tab. 2.18**, Eintrag 7 und **Schema 2.24**). Neben **63** wurden lediglich je 51 mol% der beiden Edukte **D13** und **A1** re-isoliert.



Schema 2.24 Selektive Addition von Diphenylmethan (D13) an Benzalanilin (A1) ohne Eliminierung.

Dieses Experiment diente als Ausgangspunkt für die Untersuchung weiterer Reaktionsparameter mit dem Ziel der exklusiven Synthese des Additionsprodukts **63** in hohen Ausbeuten.

Die Beobachtung, dass beim Einsatz von 50 mol% Base etwa die Hälfte der Edukte umgesetzt wird, während die andere Hälfte unreagiert zurückbleibt, legte in einer ersten Versuchsreihe die Variierung der Basenbeladung nahe (**Tab. 2.20**).

 Tabelle 2.20:
 Addition von Diphenylmethan (D13) an Benzalanilin (A1) bei variierenden Basenbeladungen.

		+ N	Base LM			+		
	D13	A1		63			64	
#a	Base	LM	Т	t	D13	A1	63	64
AAV	[Äq.]					[mo	l%] ⁵	
1	LiHMDS	DMF	RT	ü. N.	45	45	44	0
2.4d	(0.30)¢							
2	LiHMDS	DMF	RT	4 d	46	46	46	0
2.4d	(0.30) ^c							
3	LiHMDS	DMF	RT	ü. N.	48	50	44	0
2.4e	(2 x 0.25) ^c							
4	LiHMDS	DMF	RT	ü. N.	51	51	47	0
2.4a	(0.50)¢							
5	LiHMDS	DMF	70 °C	ü. N.	65	58	34	0
2.4b	(0.50)¢							
6	LiHMDS	DMF	110 °C	ü. N.	87	19	12	0
2.4c	(0.50)¢							
7	LiHMDS	DMF	RT	ü. N.	45	45	45	0
2.4f	(1.00)¢							

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF.

Man fand sowohl mit 30 mol% als auch mit 50 mol% oder mit stöchiometrischen Mengen Base bei vergleichbaren Reaktionsbedingungen stets 44-47 mol% Additionsprodukt **63** (**Tab. 2.20**, Einträge 1, 4, 7). Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit (Eintrag 2) oder die konsekutive Zugabe von insgesamt 50 mol% Base in zwei Portionen von je 25 mol% (Eintrag 3) vermochte die Ausbeute nicht zu erhöhen. Die Durchführung der Reaktion bei höherer Temperatur resultierte in verringerten Ausbeuten, vermutlich zurückzuführen auf Zersetzung von **A1** (Einträge 5+6). Diese Ergebnisse deuten auf eine Gleichgewichtseinstellung in dieser Reaktion hin, mit einer Gleichgewichtskonzentration entsprechend 44-47 mol% an **63** unter den Bedingungen der Modellreaktion. Zur Untersuchung dieser Vermutung wurden Experimente mit unterschiedlichen Reaktionszeiten durchgeführt, um die Kinetik der Reaktion zu charakterisieren (1 min \rightarrow 24 h; **Tab. 2.21** und **Abb. 2.3**).

		+		Base M		+		
	D13		A1	6	3		64	
#a	Base	LM	Т	t	D13	A1	63	64
AAV	[Äq.]					[mo	ol%] ^b	
1	LiHMDS	DMF	RT	1 min	85	62	16	0
2.4d	(0.30)¢							
2	LiHMDS	DMF	RT	5 min	48	45	53	0
2.40	(0.30) ^c		57			0 -		0
3 2.4d	L_1HMDS	DMF	RT	10 min	51	35	55	0
<u>л</u> .		DMF	рт	15 min	50	<i>1</i> .1	55	0
- 2.4d	(0.30) ^c		K1	15 1111	50	TI	55	0
5	LiHMDS	DMF	RT	30 min	48	45	53	0
2.4d	(0.30)¢							
6	LiHMDS	DMF	RT	1 h	50	45	54	0
2.4d	(0.30)¢							
7	LiHMDS	DMF	RT	2 h	47	47	50	0
2.4d	(0.30)¢							
8	LiHMDS	DMF	RT	4 h	53	48	48	0
2.4d	(0.30)¢							
9	LiHMDS	DMF	RT	8 h	56	43	47	0
2.4d	(0.30)°		5-				. –	0
10 2 4d	LIHMDS	DMF	RT	ü. N.	51	46	45	0
2.10	(0.30)							

Tabelle 2.21: Addition von Diphenylmethan (D13) an Benzalanilin (A1) bei variablen Reaktionszeiten.

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. Die Ergebnisse aus **Tabelle 2.21** bestätigen die Vermutung, dass die Reaktion einen Gleichgewichtszustand erreicht. Nach 1 min wurden bereits 16 mol% **63** gebildet (**Tab. 2.21**, Eintrag 1) und die Menge an gebildetem Additionsprodukt **63** steigt in den nächsten 10-15 min auf ein Maximum von 55 mol% an (Einträge 2-4). Innerhalb der nächsten Stunden stellt sich schließlich ein Gleichgewicht bei 47 mol% an Additionsprodukt **63** nach 8 h (Einträge 5-9) bzw. bei 45 mol% an **63** über Nacht ein (Eintrag 10).

Der zeitliche Verlauf der in **Tabelle 2.21** gezeigten Reaktionsreihe ist außerdem in **Abbildung 2.3** grafisch dargestellt.



Abbildung 2.3: Zeit-Ausbeute-Diagramm beim Einsatz von Diphenylmethan (**D13**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor.

Im nächsten Schritt wurde der Einfluss des Lösungsmittels auf die Reaktion untersucht. Bisher hatte die Reaktion nur im dipolar-aprotischen Lösungsmittel DMF gute Resultate gezeigt. Neben einem einfachen höhersiedenden Kohlenwasserstoff (Methylcyclohexan) wurden weitere dipolar-aprotische Lösungsmittel (MeCN, NMP, DMSO, DMA, Sulfolan, PhCl, Aceton) getestet. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 2.22** gezeigt. Tabelle 2.22: Addition von Diphenylmethan (D13) an Benzalanilin (A1) in verschiedenen Lösungsmitteln.

	D13	+ N	Base LM			+	64	
#a	Base	LM		t	D13	A1	63	64
AAV	[Äq.]					[mo	l%] ^b	
1 2.4g	LiHMDS (0.50)¢	MeCN	RT	2 d	99	0	0	0
2 2.4g	LiHMDS (0.50)¢	NMP	RT	2 d	100	0	0	0
3 2.4g	LiHMDS (0.50)¢	DMSO	70 °C	2 d	87	0	0	0
4 2.4g	LiHMDS (0.50)¢	DMA	110 °C	2 d	98	0	0	0
5 2.4g	LiHMDS (0.50)¢	Sulfolan	RT	ü. N.	48	0	0	0
6 2.4g	LiHMDS (0.50)¢	Methyl- cyclohexan	110 °C	2 d	100	37	0	0
7 2.4g	LiHMDS (0.50)¢	PhCl	110 °C	2 d	100	65	0	0
8 2.4g	LiHMDS (0.50)¢	Aceton	70 °C	ü. N.	99	92	0	0

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF.

Die Ergebnisse in **Tabelle 2.22** zeigen, dass in keinem der getesteten Lösungsmittel die gewünschten Produkte **63** oder **64** gebildet wurden. Die niedrigen Werte der Wiederfindung für Benzalanilin (**A1**) deuten auf Spaltung des Edukts hin (Einträge 1-8). Die Spaltungsprodukte Benzaldehyd und Anilin können bei der wässrigen Aufarbeitung bzw. der Entfernung der flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer leicht verloren gehen. Die Beobachtung, dass die Reaktion von **D13** mit **A1** bis zur Gleichgewichtseinstellung abläuft, legt nahe, dass sich nach LE CHATELIER der Einsatz einer Edukt-Komponente im Überschuss positiv auf die Bildung des Reaktionsprodukts **63** auswirkt. **Tabelle 2.23** zeigt eine Reihe von Versuchen, bei denen jeweils ein Edukt im Überschuss eingesetzt wurde.

	D13	+	Ň A1	Base LM			+	64	
#	Base	$n_1:n_2^a$	LM	Т	t	D13	A1	63	64
AAV	[Äq.]						[mol	%] ^b	
1¢	LiHMDS	12:1	neat ^e	RT	ü. N.	1193	100	0	0
2.4h	(0.30) ^d								
2¢	LiHMDS	3:1	DMF	RT	ü. N.	240	31	65	0
2.4h	(0.30) ^d								
3¢	LiHMDS	1:1	DMF	RT	ü. N.	45	45	44	0
2.4h	(0.30) ^d								
4¢	LiHMDS	1:1.5	DMF	RT	ü. N.	42	91	56	0
2.4h	(0.30) ^d								
5¢	LiHMDS	1:2	DMF	RT	ü. N.	36	136	64	0
2.4h	(0.30) ^d								
6¢	LiHMDS	1:3	DMF	RT	ü. N.	22	224	72	0
2.4h	(0.30) ^d								
7f	LiHMDS	1:10	DMF	RT	ü. N.	4	478	47	0
2.4h	(0.30) ^d								

 Tabelle 2.23: Variierende Edukt-Verhältnisse von Diphenylmethan (D13) und Benzalanilin (A1).

a) n_1 = Stoffmenge **D13**, n_2 = Stoffmenge **A1**. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Ansatzgröße 1.00 mmol Benzalanilin. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Lösungsmittel Diphenylmethan (**D13**). f) Ansatzgröße 0.50 mmol Benzalanilin.

Abgesehen von der Reaktion in Diphenylmethan (**D13**) als Lösungsmittel (*neat* ohne DMF, zwölffacher Überschuss; **Tab. 2.23**, Eintrag 1) wurde in allen Reaktionen Additionsprodukt **63** gebildet. Dabei konnte im Vergleich zum Einsatz äquimolarer Eduktmengen (Eintrag 3) die Produktmenge an **63** mit steigendem Überschuss einer Eduktkomponente bis zum Verhältnis 3:1 bzw. 1:3 gesteigert werden (Einträge 2-6). Die etwas niedrigere Produktmenge beim Einsatz eines Überschusses an Diphenylmethan (**D13**) im Vergleich zum Überschuss an Benzalanilin (**A1**) kann vermutlich auf die verringerte Polarität des Reaktionsmediums zurückgeführt werden (Einträge 2+6). Die geringere Ausbeute mit einem zehnfachen Überschuss des Feststoffs Benzalanilin liegt wahrscheinlich an der schlechten Rührbarkeit der zähen Reaktionslösung (Eintrag 7). Als praktisches Optimum wurde ein Verhältnis von **D13** zu **A1** von 1:3 bestimmt (Eintrag 6).

Da in Gleichgewichtsreaktionen auch die Gesamtkonzentration von großer Bedeutung ist, wurden im nächsten Schritt einige Experimente mit **A1** im Überschuss (3:1) unter Variierung der Anfangskonzentration (bezogen auf **A1** in DMF) durchgeführt (**Tab. 2.24**).

Tabelle 2.24: Addition von Diphenylmethan (**D13**) an Benzalanilin (**A1**) bei variierenden Anfangskon-zentrationen.

	D13	+	N –	Base LM	HN 63		+	64	
#a	Base	LM	C0 ^b	Т	t	D13	A1	63	64
AAV	[Äq.]		[М]				[mol	%] ¢	
1 2.4i	LiHMDS (0.30) ^d	DMF	0.25	RT	ü. N.	31	225	69	0
2 2.4i	LiHMDS (0.30) ^d	DMF	0.50	RT	ü. N.	22	224	72	0
3 2.4i	LiHMDS (0.30) ^d	DMF	1.00	RT	ü. N.	22	220	81	0
4 2.4i	LiHMDS (0.30) ^d	DMF	2.00	RT	ü. N.	20	217	82	0

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 3.00 mmol Akzeptor. b) Anfangskonzentration $c_0 = n(A1)/V(LM)$. c) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF.

Die Ergebnisse in **Tabelle 2.24** zeigen, dass durch Erhöhung der Anfangskonzentration die Bildung an Additionsprodukt **63** von 70 mol% (Einträge 1+2) auf mehr als 80 mol% gesteigert werden kann (Einträge 3+4). Diese Beobachtung ergibt für Gleichgewichtsreaktionen der Form A + B = C durchaus Sinn, da sich in Reaktionen mit hoher Anfangskonzentration die Geschwindigkeit der Hinreaktion zweiter Ordnung quadratisch erhöht, während die Rückreaktion erster Ordnung nur linear zunimmt.

Die bisher besten Reaktionsbedingungen (LiHMDS, DMF, RT, 15 min, **D13:A1** 1:3, hohe Anfangskonzentration) wurden kombiniert und zwei Experimente mit einer Basenbeladung von 10 mol% bzw. 30 mol% durchgeführt (**Schema 2.25**). Mit höherer Basenbeladung konnten 90 mol% Additionsprodukt **63** erhalten werden. Dabei wurde in keinem Fall Additions-Eliminierungs-Produkt **64** gebildet.



Schema 2.25: Experimente mit Kombination aus bisher besten Reaktionsparametern beim Einsatz von Diphenylmethan (**D13**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor.

In den bisherigen Experimenten war die Base LiHMDS stets als Lösung in THF eingesetzt worden. Um zu überprüfen, ob das zusätzliche Lösungsmittel THF neben dem eigentlichen Lösungsmittel DMF einen Einfluss auf die Katalyse hat, wurden Experimente durchgeführt, bei denen die Base entweder als Lösung oder als Feststoff bei sonst gleichen Bedingungen zugegeben wurde (**Tab. 2.25**).

Tabelle 2.25: Addition von Diphenylmethan (D13) an Benzalanilin (A1) bei Zugabe der Base als Feststoff*vs.* Lösung in THF.

	D13	+ N A1		Base	HN		+		
	D	h			. 63	D10		64	<u> </u>
₩ ^a AAV	Base [Äq.]	n ₁ : n ₂ ⁵	LM	I	t	D13	AI [mo	63 [%]¢	64
1 2.4a	LiHMDS _(THF) (0.50) ^d	1:1	DMF	RT	ü. N.	51	51	47	0
2 2.4j	LiHMDS _(s) (0.50) ^e	1:1	DMF	RT	ü. N.	47	35	51	0
3 2.4k	LiHMDS _(THF) (0.30) ^d	1:3	DMF	RT	ü. N.	22	224	72	0
4 2.41	LiHMDS _(s) (0.30) ^e	1:3	DMF	RT	ü. N.	15	191	85	0

a) Ansatzgröße 1.00 mmol Benzalanilin. b) n₁ = Stoffmenge **D13**, n₂ = Stoffmenge **A1**. c) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe der Base als Feststoff.

Beim Einsatz der Base als Feststoff im Vergleich zur Zugabe einer Basenlösung wurden jeweils etwa 10% mehr Additionsprodukt **63** gebildet (**Tab. 2.25**, Eintrag 1 *vs.* 2 und 3 *vs.* 4), was auf geringfügig negative Effekte von zusätzlichem THF neben DMF in der Katalyse hindeutet.

Schließlich wurde noch der Einfluss der Temperatur auf die Katalyse untersucht (**Tab. 2.26**).

Tabelle 2.26: Addition von Diphenylmethan (**D13**) an Benzalanilin (**A1**) bei variierenden Reaktionstem-
peraturen.



a) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. Isolierte Ausbeuten in Klammern.
b) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. c) Ansetzen unter Rühren, dann Reaktion ohne Rühren.
d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Ansetzen unter Rühren, dann Rühren für 30 min und Fortsetzung der Reaktion ohne Rühren für 2 h. f) Eduktverhältnis 3.00 mmol Donor – 3.00 mmol Akzeptor.

Ausgangspunkt für Untersuchung des Temperatureinflusses stellten zwei Experimente dar, die unter Rühren angesetzt und anschließend ohne Rühren fortgesetzt wurden (Stehen lassen für 2.5 h/über Nacht). Bei unterschiedlichen Basenbeladungen und Reaktionszeiten konnten 53-54 mol% an Amin **63** synthetisiert werden (**Tab. 2.26**, Einträge 1+2). Etwas höhere Ausbeuten konnten bei 5 °C bzw. –25 °C erzielt werden, wobei auch hier nach dem Ansetzen unter Rühren bei bereits niedrigen Temperaturen der Rührvorgang anschließend gestoppt wurde (Einträge 4+7). Schließlich wurden drei Ansätze durchgeführt, die bei Raumtemperatur angesetzt und anschließend für 30 min gerührt wurden, bevor die Reaktionen weitere 2 h ohne Rühren bei 5 °C bzw. –25 °C fortgesetzt wurden (Einträge 3, 5+6). Innerhalb dieser Reihe wurden beim Experiment mit 10 mol% Basenbeladung 94 mol% Additionsprodukt **63** erhalten und dies sogar beim Einsatz äquimolarer Mengen von **D13** und **A1** (Eintrag 5). Dies deutet auf einen stark positiven Einfluss niedriger Reaktionstemperaturen auf die Katalyse hin, die möglicherweise auf eine entropische Begünstigung der Addition gegenüber der Eliminierung in der Gleichgewichtsreaktion zurückgeführt werden kann.

Dieses Experiment wurde auch präparativ durchgeführt (**Schema 2.26**). Amin **63** konnte in 91% Ausbeute isoliert werden.



Schema 2.26: Präparatives Experiment mit Diphenylmethan (**D13**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor.

Aufgrund der guten Ergebnisse mit Diphenylmethan (**D13**) wurde zur weiterführenden Untersuchung des Substratspektrums dessen Di-*tert*-Butyl-Derivat **D14** hergestellt und analog **Tabelle 2.18** im Screening eingesetzt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 2.27** gezeigt.





#a	Base	Additiv	LM	Т	t	D14	A1	65	64
AAV	[Äq.]	[Äq.]					[mo	l%] ^b	
1	KO <i>t</i> Bu		DMF	60 °C	ü. N.	28	8	0	70
2.1a	(2.00)								
2	NaOtBu		Toluol	110 °C	2 d	99	89	0	0
2.2c	(0.50)¢								
3	LiHMDS		Dioxan	110 °C	4 d	99	47	0	0
2.3b	(0.50) ^d								
4	LiHMDS		DMF	RT	ü. N.	56	53	42	0
2.4a	(0.50) ^d								
5	LiHMDS		Toluol	110 °C	4 d	100	45	0	0
2.5b	(0.50) ^d								
6	NaHMDS		Toluol	110 °C	4 d	100	15	0	0
2.10c	(0.25) ^d								
7	NaHMDS		DMF	RT	ü. N.	65	39	35	2
2.10e	(1.00) ^d								
8	KHMDS		Toluol	110 °C	3 d	100	7	0	0
2.11d	(0.50) ^e								
9	KHMDS		DMF	RT	ü. N.	97	2	0	0
2.11e	(1.00) ^e								
10	LiHMDS	CuIPrCl	Toluol	110 °C	4 d	100	83	0	0
2.6b	(0.20) ^d	(0.10)							
11	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Toluol	110 °C	4 d	98	85	0	0
2.7b	(0.40) ^d	(0.20) ^f							

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe der Base als 0.5 M Lösung in Toluol. f) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol.
Die Ergebnisse aus **Tabelle 2.27** stehen im Einklang mit dem Reaktionsscreening zur Addition von Diphenylmethan (**D13**) an Benzalanilin (**A1**; vergleiche **Tab. 2.18**). Unter SIEGRIST-Bedingungen wurde das Additions-Eliminierungs-Produkt **66** gebildet (**Tab. 2.27**, Eintrag 1) und die katalytischen SIEGRIST-Bedingungen LiHMDS–DMF führten zu Additionsprodukt **65** in 42 mol% (Eintrag 4). Mit NaO*t*Bu, LiHMDS–Dioxan/Toluol oder LiHMDS–CuIPrCl/Ti(O*i*Pr)₄–Toluol wurde jeweils keine Aktivität beobachtet (Einträge 2+3, 5, 10+11). Katalytische Mengen NaHMDS und KHMDS führten bei erhöhten Temperaturen von 110 °C zur Zersetzung von **A1** und es wurde keine Produktbildung beobachtet (Einträge 6+8). Auch der stöchiometrische Einsatz von KHMDS bei Raumtemperatur führte zur Spaltung von **A1** in Benzaldehyd und Anilin ohne Produktbildung (Eintrag 9), während mit NaHMDS unter diesen Bedingungen Amin **65** als Hauptprodukt identifiziert wurde (Eintrag 7, vergleiche **Tab. 2.18**, Eintrag 8). Auch in dieser Reaktionsreihe wurde das Benzalanilin-Dimerisierungsprodukt **46** als Nebenprodukt gebildet (Eintrag 3: 3 mol%, Eintrag 5: 1 mol%, Eintrag 6: 1 mol%).

Zusammenfassend ergibt sich mit Diphenylmethan (**D13**) ein erstes, sehr vielversprechendes CH-Donor-Substrat für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte CH-Transformation. Die anfänglich moderate Bildung an Additionsprodukt **63** konnte durch gezielte Untersuchung und Variierung der Reaktionsparameter (Base, Basenbeladung, Reaktionszeit, Lösungsmittel, Edukt-Verhältnis, Anfangskonzentration, Temperatur) auf bis zu 94 mol% gesteigert werden, wozu die Schlüssel-Parameter identifiziert und optimal festgelegt wurden. Außerdem konnte das Substratspektrum auf das Di-*tert*-Butyl-Diphenylmethan-Derivat **D14** erweitert werden.

2.3.7 Reaktionen weiterer CH-Akzeptoren

Unter den vorherrschenden harschen Reaktionsbedingungen – starke Basen, polare Reaktionsmedien, ggf. erhöhte Temperaturen – können Restmengen an Wasser im Lösungsmittel zur Spaltung des Standard-CH-Akzeptors Benzalanilin (A1) zu Benzaldehyd (A4) und Anilin führen. Auch eine Spaltung von A1 bei der wässrigen Aufarbeitung ist denkbar. In einigen Experimenten wurde die Spaltung von A1 beobachtet (niedrige Wiederfindung im qNMR-Rohspektrum), wodurch das Edukt nicht mehr zur Verfügung stand.

Bei der Untersuchung weiterer CH-Akzeptoren sollte nun direkt Benzaldehyd (A4) eingesetzt werden, um zu untersuchen, ob auch A4 als CH-Akzeptor fungieren kann. Hierfür wurden äquimolare Mengen an D13 und A4 mit katalytischen Mengen an HMDS und der Base LiHMDS in DMF umgesetzt (Schema 2.27). Es sollte so getestet werden, ob Benzaldehyd (A4) mit HMDS-Basen in situ ein Imin und damit einen CH-Akzeptor ausbilden kann, der nach Addition von D13 HMDS aus einem möglichen Produkt wieder freisetzt.



Schema 2.27: Diphenylmethan (D13) als CH-Donor und Benzaldehyd (A4) als CH-Akzeptor.

Jedoch wurden die gewünschten Produkte **67** und **64** nicht detektiert und lediglich Edukt **D13** (97 mol%) re-isoliert. Diese Beobachtung legt nahe, dass unter den vorherrschenden Reaktionsbedingungen kein in situ-Imin gebildet werden konnte und Benzaldehyd (**A4**) in dieser Reaktion nicht als CH-Akzeptor fungieren kann.

Es bleibt festzuhalten, dass in der Literatur die Addition von Diphenylmethan (**D1**) an Benzaldehyd (**A4**) mit NH₃–NaNH₂ realisiert werden konnte.^[280] Als weitere CH-Akzeptoren wurden nach dem erfolgreichen Einsatz von Imin **A1** die Diimine **A5** und **A6** in Betracht gezogen. Als mögliches Additions-Eliminierungs-Produkt in der Reaktion mit Diphenylmethan (**D13**) könnte so Tetraphenylbutadien **68** als interessanter Synthesebaustein zugänglich gemacht werden (**Tab. 2.28** und **2.29**).

Tabelle 2.28: Standard-Screening mit Diphenylmethan (**D13**) als CH-Donor und *N*,*N*-Di-*tert*-butylethan-1,2-diimin (**A5**) als CH-Akzeptor.



#a	Base	Additiv	LM	Т	t	D13	A5	68
AAV	[Äq.]	[Äq.]				[mol%] ^b		
1 2.1b	KO <i>t</i> Bu (2.00)		DMF	60 °C	ü. N.	192	22	0
2 2.2d	NaO <i>t</i> Bu (0.50)¢		Toluol	110 °C	2 d	200	78	0
3 2.3c	LiHMDS (0.50)ª		Dioxan	110 °C	2 d	200	19	0
4 2.4p	LiHMDS (0.50) ^d		DMF	110 °C	2 d	200	53	0
5 2.5e	LiHMDS (0.50) ^d		Toluol	110 °C	2 d	200	23	0
6 2.6f	LiHMDS (0.20) ^d	CuIPrCl (0.10)	Toluol	110 °C	2 d	200	73	0
7 2.7h	LiHMDS (0.40) ^d	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄ (0.20) ^e	Toluol	110 °C	2 d	200	57	0

a) Eduktverhältnis 2.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol. **Tabelle 2.29**: Standard-Screening mit Diphenylmethan (**D13**) als CH-Donor und *N*,*N*-Di-IPr-ethan-1,2diimin (**A6**) als CH-Akzeptor.



A6

#a	Base	Additiv	LM	Т	t	D13	A6	68
AAV	[Äq.]	[Äq.]				[mol%] ^b		
1	KO <i>t</i> Bu		DMF	60 °C	3 d	104	28	0
2.1b	(2.00)							
2	NaOtBu		Toluol	110 °C	ü. N.	200	90	0
2.2d	(0.50)¢							
3	LiHMDS		Dioxan	110 °C	3 d	200	27	0
2.3c	(0.50) ^d							
4	LiHMDS		DMF	110 °C	3 d	173	25	0
2.4p	(0.50) ^d							
5	LiHMDS		Toluol	110 °C	3 d	200	25	0
2.5e	(0.50) ^d							
6	LiHMDS	CuIPrCl	Toluol	110 °C	3 d	200	90	0
2.6f	(0.20) ^d	(0.10)						
7	LiHMDS	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	Toluol	110 °C	3 d	200	82	0
2.7h	(0.40) ^d	(0.20) ^e						
8	NaHMDS		Toluol	110 °C	3 d	195	69	0
2.10f	(0.25) ^d							

a) Eduktverhältnis 2.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe als 0.2 M Stammlösung in Toluol.

Jedoch wurde mit den üblichen Screening-Bedingungen Butadien **68** nicht gebildet; es wurden stets lediglich die eingesetzten Edukte re-isoliert (**Tab. 2.28** und **2.29**).

In diesem Projekt eigneten sich Aldehyd A4 und Diimine A5 und A6 nicht als Substrate.

2.3.8 Verwendung von Toluol (D5) als CH-Donor für Additionen an Imine

Beim Einsatz von *E*-Anethol (**D4**) als CH-Donor (**Tab. 2.10**) wurden bei einigen Reaktionen Nebenprodukte im qNMR-Rohspektrum detektiert. Es stellte sich heraus, dass mit der Base NaHMDS in Toluol neben *E*-Anethol (**D4**) auch das Lösungsmittel von der starken Base deprotoniert wird und dann selbst als CH-Donor an der Reaktion teilnimmt. **Tabelle 2.30** zeigt die Experimente, bei denen neben den erwarteten *E*-Anethol-Addukten **41** und **42** auch die Toluol-Addukte **69** und **70** entstanden.

Tabelle 2.30: Beobachtung von Nebenprodukten bei der Reaktion von *E*-Anethol (**D4**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor.



#a	Base	LM	Т	t	41	42	69	70
AAV	[Äq.]					[mo	ol%]⁵	
1 2.5b	LiHMDS (0.50)¢	Toluol	110 °C	ü. N.	0	0	0	0
2 2.10c	NaHMDS (0.25)¢	Toluol	110 °C	ü. N.	20	15	24	0
3 2.10g	NaHMDS (0.50)¢	Toluol	110 °C	3 d	2	47	20	8
4 2.10g	NaHMDS (2.00)¢	Toluol	70 °C	2 d	27	23	30	0
5 2.10g	NaHMDS (2.00)¢	Toluol	110 °C	ü. N.	0	45	13	21

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. c) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. Mit LiHMDS als Base fand keine CH-Aktivierung statt (**Tab. 2.30**, Eintrag 1). Mit katalytischen Mengen NaHMDS wurden bei 110 °C bis zu 24 mol% Amin **69** neben geringen Mengen an Stilben **70** detektiert (Einträge 2+3). Niedrigere Temperaturen (70 °C) förderten die Bildung des Toluol-Additionsprodukts **69** (Eintrag 4), während mit überstöchiometrischen Mengen NaHMDS bei 110 °C Stilben **70** das Hauptprodukt war (Eintrag 5).

Ähnliche Resultate wurden beim Einsatz weiterer CH-Donoren beobachtet. Exemplarisch seien einige Beispiele genannt: Bei der Umsetzung von 1,1-Diphenylpent-1-en (D11) mit NaHMDS-Toluol (Tab. 2.16, Eintrag 8) wurden anstelle von Amin 59 und Alken 60 lediglich die Toluol-Addukte 69 (52 mol%) und 70 (8 mol%) detektiert. Mit Diphenylmethan (D13) in KHMDS–DMF/Toluol (Zugabe der Base als Lösung in Toluol; Tab. 2.18, Eintrag 9) wurde ebenfalls anstelle der erwarteten Produkte das Toluol-Additionsprodukt 69 in 27 mol% erhalten. Auch mit Diphenylmethan-Derivat **D14** wurden die Toluol-Addukte gebildet: Tabelle 2.27, Eintrag 6 (NaHMDS-Toluol): 27 mol% Amin 69, 31 mol% Stilben 70; Eintrag 8 (KHMDS-Toluol): 29 mol% Amin 69, 54 mol% Stilben 70; Eintrag 9 (KHMDS–DMF/Toluol): 31 mol% Amin 69, 51 mol% Stilben 70. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass NaHMDS und KHMDS im Gegensatz zu LiHMDS in der Lage sind, Toluol (D5) zu aktivieren und in der Reaktion zugänglich zu machen. Die gezielte Aktivierung und Addition von Toluol (D5) an den Standard-CH-Akzeptor Benzalanilin (A1) soll in diesem Abschnitt genauer untersucht werden. Dadurch, dass Toluol als Lösungsmittel eingesetzt wird, kommt diese Reaktionsreihe ohne separate Zugabe eines CH-Donors aus und kann als elegante Methode gesehen werden, sekundäre Amine 69 zu synthetisieren. Die Eliminierung von Anilin aus 69 zum synthetisch weniger interessanten Stilben 70 soll dabei idealerweise nicht stattfinden.

Tabelle 2.31 zeigt die Ergebnisse der Experimente, Toluol durch LiHMDS, NaO*t*Bu und KO*t*Bu (SIEGRIST-Bedingungen in Toluol) zu aktivieren.

Tabelle 2.31: Toluol (**D5**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor mit LiHMDS und NaO*t*Bu als Base sowie bei SIEGRIST-Bedingungen.



a) Ansatzgröße 1.00 mmol Benzalanilin. b) Anfangskonzentration $c_0 = n(A1)/V(LM)$. c) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF. e) Zugabe der Base als 2 M Lösung in THF.

Die Beobachtung, dass LiHMDS nicht in der Lage ist, Toluol zu deprotonieren, konnte bestätigt werden, da weder mit katalytischen noch mit stöchiometrischen Mengen dieser Base die Toluol-Addukte **69** oder **70** gebildet wurden (**Tab. 2.31**, Einträge 1-4). Auch NaOtBu zeigte keine Aktivität (Eintrag 5), während mit KOtBu (SIEGRIST-Bedingungen in Toluol) beide Addukte **69** oder **70** detektiert wurden (Eintrag 6). Die folgenden Experimente fokussierten auf die Base NaHMDS bei verschiedenen Beladungen und erhöhter Temperatur (**Tab. 2.32**).

Tabelle 2.32: Toluol (**D5**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor bei variierenden Basenbe-ladungen.



#a	Base	LM	C0 ^b	Т	t	A1	69	70
AAV	[Äq.]		[М]				[mol%)] ^c
1 2.13b	NaHMDS (0.25) ^d	Toluol	0.50	110 °C	ü. N.	17	61	15
2 2.13b	NaHMDS (0.50) ^d	Toluol	0.50	110 °C	3 d	9	43	36
3 2.13b	NaHMDS (1.00) ^a	Toluol	0.50	110 °C	3 d	9	40	30
4 2.13b	NaHMDS (2.00) ^d	Toluol	0.50	110 °C	3 d	8	23	34

a) Ansatzgröße 1.00 mmol Benzalanilin. b) Anfangskonzentration $c_0 = n(A1)/V(LM)$. c) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF.

Tabelle 2.32 zeigt, dass die Toluol-Addukte **69** und **70** sowohl mit katalytischen, als auch mit (über)-stöchiometrischen Mengen an NaHMDS gebildet werden. Als Tendenz ist erkennbar, dass beim Einsatz niedriger (katalytischer) Mengen NaHMDS die Bildung des gewünschten Amins **69** gegenüber Stilben **70** bevorzugt ist (Eintrag 1). Bei steigender Basenbeladung nimmt mit der Eliminierung und der damit verbundenen Bildung von Stilben **70** die unerwünschte Nebenreaktion zu (Einträge 2-4).

Analog zum Einsatz von Diphenylmethan (**D13**) wurde auch mit Toluol (**D5**) als CH-Donor der Einfluss der Anfangskonzentration (bezogen auf **A1** in Toluol) untersucht (**Tab. 2.33**, vergleiche **Tab. 2.24**).

Tabelle 2.33: Toluol (**D5**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor bei variierenden Anfangs-
konzentrationen.



a) Ansatzgröße 1.00 mmol Benzalanilin. b) Anfangskonzentration $c_0 = n(A1)/V(LM)$. c) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. d) Zugabe der Base als 1 M Lösung in THF.

Die Ergebnisse aus **Tabelle 2.33** deuten darauf hin, dass in dieser Reaktion geringere Anfangskonzentrationen an Imin besser sind als konzentrierte Reaktionslösungen. Da in diesem Fall Toluol sowohl Edukt als auch Lösungsmittel ist, ist eine geringe Konzentration an Imin gleichbedeutend mit einem großen Überschuss an Toluol, was den positiven Einfluss auf die Produktbildung erklärt. Bisher lag die Menge an maximal gebildetem Toluol-Additionsprodukt **69** bei etwa 60 mol%. Da NaHMDS als Lösung in THF zugegeben wurde, sollte auch für die Toluol-Addition untersucht werden (vergleiche **Tab. 2.25**), ob zugegebenes THF die Katalyse stört. Hierfür wurde eine Reihe an Experimenten durchgeführt, bei denen die Base NaHMDS als Feststoff zugegeben wurde (**Tab. 2.34**).

Tabelle 2.34: Toluol (**D5**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor mit Zugabe der Base alsFeststoff.



a) Ansatzgröße 1.00 mmol Benzalanilin. b) Anfangskonzentration $c_0 = n(A1)/V(LM)$. c) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. d) Zugabe der Base als Feststoff.

Während bei einer Basenbeladung von 25 mol% keine signifikanten Unterschiede zwischen Zugabe einer Basenlösung oder fester Base festgestellt wurden (**Tab. 2.34**, Eintrag 1, vergleiche **Tab. 2.32**, Eintrag 1), wurde mit 50 mol% fester Base deutlich mehr

Amin **69** gebildet als bei Zugabe der THF-Lösung von NaHMDS (**Tab. 2.34**, Eintrag 2, vergleiche **Tab. 2.32**, Eintrag 2). Interessanterweise setzte sich diese Beobachtung auch bei der Verwendung von (über)-stöchiometrischen Mengen an NaHMDS fort (**Tab. 2.34**, Einträge 4+5, vergleiche **Tab. 2.32**, Einträge 3+4) und es konnten schließlich annähernd 90 mol% Amin **69** detektiert werden (**Tab. 2.34**, Einträge 5+6). Die Verringerung der Konzentration resultierte nicht in einer weiteren Verbesserung (Eintrag 5 *vs.* 6). Bei einer kürzeren Reaktionszeit von 1 h wurde hingegen deutlich weniger Amin **69** gebildet (Eintrag 3). Der Ausschluss von THF oder anderen störenden Lösungsmitteln scheint in der Reaktion zwischen Toluol (**D5**) und Benzalanilin (**A1**) ein Schlüssel zur gezielten Bildung des Toluol-Additionsprodukts **69** in hohen Ausbeuten zu sein.

Die bisher diskutierten Reaktionen waren alle unter Argon-Schutzgasatmosphäre durchgeführt worden. Um den Einfluss von Sauerstoff (und Feuchtigkeit aus der Luft) auf die Reaktion zu untersuchen, wurde ein Experiment in einem ausgeheizten Glasgefäß durchgeführt, das vor Verwendung mehrere Male evakuiert und mit Luft geflutet wurde (**Schema 2.28**, vergleiche **Tab. 2.34**, Eintrag 2). Es konnten neben 83 mol% verbliebenem Edukt Benzalanilin (**A1**) nur sehr geringe Mengen an Amin **69** detektiert werden, was unterstreicht, dass Luftsauerstoff und -feuchtigkeit die Reaktivität negativ beeinflusst und die Durchführung der Reaktionen unter Standard-Schlenk-Techniken unerlässlich ist.



Schema 2.28: Reaktion von Toluol (D5) als CH-Donor und Benzalanilin (A1) als CH-Akzeptor an Luft.

Die bevorzugte Reaktionstemperatur von 110 °C liegt knapp unterhalb des Siedepunkts von Toluol (110 °C), jedoch konnte auch bei niedrigeren Temperaturen Aktivität beobachtet werden (**Tab. 2.30**, Eintrag 4). Um den Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Katalyse zu untersuchen, wurde eine Reihe von Experimenten bei unterschiedlichen Temperaturen durchführt (**Tab. 2.35**).

Tabelle 2.35: Toluol (**D5**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor bei variierenden Reaktionstemperaturen.



#a	Base	LM	C0 ^b	Т	t	A1	69	70
AAV	[Äq.]		[M]			[mol%] ^c		
1 2.13f	NaHMDS (0.50) ^d	Toluol	0.50	RT	ü. N.	97	0	0
2 2.13f	NaHMDS (0.50) ^d	Toluol	0.50	50 °C	ü. N.	98	0	0
3 2.13f	NaHMDS (0.50) ^d	Toluol	0.50	80 °С	ü. N.	82	12	0
4 2.13f	NaHMDS (0.50) ^d	Toluol	0.50	90 °C	ü. N.	51	35	0
5 2.13f	NaHMDS (0.50) ^d	Toluol	0.50	100 °C	ü. N.	23	59	0
6 2.13f	NaHMDS (0.25) ^d	Toluol	0.50	110 °C	ü. N.	24	61	5
7 2.13f	NaHMDS (0.50) ^d	Toluol	0.50	110 °C	ü. N.	12	70	5
8 2.13f	NaHMDS (0.50) ^d	Toluol	0.50	120 °Ce	ü. N.	8	67	11
9 2.13f	NaHMDS (0.50) ^d	Toluol	0.50	130 °Ce	ü. N.	9	68	11

a) Ansatzgröße 1.00 mmol Benzalanilin. b) Anfangskonzentration $c_0 = n(A1)/V(LM)$. c) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. d) Zugabe der Base als Feststoff. e) Durchführung in einem verschlossenen Schlenk-Gefäß bei schwachem Überdruck.



Die Ergebnisse aus Tabelle 2.35 sind außerdem in Abbildung 2.4 grafisch dargestellt.

Abbildung 2.4: Temperatur-Ausbeute-Diagramm beim Einsatz von Toluol (**D5**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor; mittlere Reaktionszeit 16 h.

Die Ergebnisse zeigen, dass zumindest eine Reaktionstemperatur über 80 °C nötig ist, um Additionsprodukt **69** zu bilden (**Tab. 2.35**, Einträge 1-3). Bis 100 °C wird kein Stilben **70**, sondern ausschließlich Amin **69** gebildet (Einträge 3-5). Bei einer Temperatur von 110 °C ist die Bildung von Amin **69** maximal (Eintrag 7) und wird bei weiterer Temperaturerhöhung auf 120 °C und 130 °C zugunsten der Bildung von **70** reduziert (Einträge 8+9). Die Reduzierung der Basenbeladung von 50 mol% auf 25 mol% resultiert in verringerter Bildung des Additionsprodukts (Eintrag 6 *vs.* 7), was unterstreicht, dass die Basenbeladung nicht zu niedrig gewählt werden sollte. Die zuvor gewählte Temperatur von 110 °C konnte somit als ideale Reaktionstemperatur dieser Umsetzung unter Verwendung von NaHMDS als Base bestätigt werden und ist auch im Hinblick auf den Siedepunkt von Toluol (111 °C) vorteilhaft.

Die bevorzugte Reaktionsdurchführung verwendet Toluol gleichzeitig als Edukt und Solvens. Um den Einfluss von Co-Solvenzien zu untersuchen, wurde eine Reihe von Experimenten in Lösungsmitteln durchgeführt, denen Toluol (**D5**) und Benzalanilin (**A1**) in äquimolaren Mengen zugegeben wurde (**Tab. 2.36**). Neben dem einfachen Kohlenwasserstoff Methylcyclohexan wurden die dipolar-aprotischen Lösungsmittel MeCN, NMP, DMSO, DMA, Sulfolan sowie PhCl getestet. **Tabelle 2.36**: Toluol (**D5**) als CH-Donor und Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor mit verschiedenenLösungsmitteln.

 \wedge

 \land

		+	Ba	se 1	HN HN	+		
	D5	A1			69	70)	
#a	Base	LM	C0 ^b	Т	t	A1	69	70
AAV	[Äq.]		[М]				[mol%]	С
1 2.13g	NaHMDS (0.50) ^d	MeCN	0.50	110 °C	2 d	1	5	1
2 2.13g	NaHMDS (0.50)ª	NMP	0.50	110 °C	2 d	0	31	0
3 2.13g	NaHMDS (0.50) ^d	DMSO	0.50	110 °C	2 d	0	15	2
4 2.13g	NaHMDS (0.50)ª	DMA	0.50	110 °C	2 d	0	0	0
5 2.13g	NaHMDS (0.50) ^d	Sulfolan	0.50	110 °C	2 d	0	0	0
6 2.13g	NaHMDS (0.50)ª	Methyl- cyclohexan	0.50	110 °C	2 d	60	3	0
7 2.13g	NaHMDS (0.50) ^d	PhCl	0.50	110 °C	2 d	95	0	3

a) Eduktverhältnis 1.00 mmol Donor – 1.00 mmol Akzeptor. b) Anfangskonzentration $c_0 = n(A1)/V(LM)$. c) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. d) Zugabe der Base als Feststoff.

Die Ergebnisse in **Tabelle 2.36** zeigen, dass in den getesteten Lösungsmitteln das Toluol-Additionsprodukt in maximal 31 mol% (NMP; Eintrag 2) gebildet wurde, während für die weiteren Lösungsmittel keine (DMA, Sulfolan, PhCl; Einträge 4+5, 7) bzw. nur geringe Aktivität (MeCN, DMSO, Methylcyclohexan; Einträge 1, 3, 6) bezogen auf die Bildung des Additionsprodukts **69** beobachtet wurde. Toluol ist somit nicht nur hinsichtlich seiner guten Verfügbarkeit als billiges und nicht-toxisches Lösungsmittel vorteilhaft, sondern auch im Sinne der Reaktivität den getesteten Solvenzien überlegen. Abschließend wurden einige Experimente zur Aktivierung von Toluol (D5) mit KHMDS als Base durchgeführt (Tab. 2.37).

			Bas Tolu		+			
		AI			69	70		
#	Base	LM	C ₀ ^a	Т	t	A1	69	70
AAV	[Äq.]		[M]				[mol%]	b
1¢ 2.13h	KHMDS (0.25) ^d	Toluol	0.50	90 °C	ü. N.	26	53	18
2¢ 2.13h	KHMDS (0.25) ^d	Toluol	0.50	110 °C	3 d	20	38	33
3c 2.13h	KHMDS (0.50)ª	Toluol	0.50	70 °C	ü. N.	31	69	0
4¢ 2.13h	KHMDS (0.50) ^d	Toluol	0.50	80 °C	ü. N.	26	69	5
5e 2.13h	KHMDS (0.50) ^d	Toluol	0.50	90 °C	ü. N.	15	71 (60)	16 (12)
6¢	KHMDS	Toluol	0.50	110 °C	2 d	4	9	74

2.13h

7¢

2.13h

8c

2.13h

 $(0.50)^{d}$

KHMDS

(1.00)^d

KHMDS

 $(2.00)^{d}$

Toluol

Toluol

0.50

0.25

Tabelle 2.37: Toluol (D5) als CH-Donor und Benzalanilin (A1) als CH-Akzeptor mit KHMDS als Base.

ſ

2

1

8

9

65

69

a) Anfangskonzentration $c_0 = n(A1)/V(LM)$. b) Ausbeuten bestimmt durch qNMR mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan als interner Standard. Isolierte Ausbeuten in Klammern. c) Ansatzgröße 1.00 mmol Benzalanilin. d) Zugabe der Base als 0.5 M Lösung in Toluol. e) Ansatzgröße 3.00 mmol Benzalanilin.

110 °C

110 °C

3 d

3 d

Bei Durchführung der KHMDS-katalysierten Reaktionen bei 110 °C wurden stets große Mengen an (unerwünschtem) Stilben **70** durch Eliminierung von Anilin gebildet (**Tab. 2.37**, Einträge 2, 6-8). Für KHMDS musste also die Reaktionstemperatur niedriger gewählt werden. Bei einer Basenbeladung von 50 mol% wurden zwischen 70 °C und 90 °C stets etwa 70 mol% des Toluol-Additionsprodukts **69** gebildet. Mit steigender Reaktionstemperatur nahm die Eliminierung zu Stilben **70** konstant zu (Einträge 3-5). Mit einer niedrigeren Basenbeladung von 25 mol% wurde analog zum Einsatz von NaHMDS als Base weniger Amin **69** erhalten (Eintrag 1 *vs.* 5), was erneut unterstreicht, dass die Basenbeladung nicht zu niedrig gewählt werden sollte.

Ein KHMDS-katalysiertes Experiment wurde außerdem präparativ durchgeführt, um die Reaktionsprodukte isolieren und charakterisieren zu können (**Schema 2.29**). Bei einer KHMDS-Beladung von 50 mol% konnte bei einer Reaktionstemperatur von 90 °C Amin **69** in 60% Ausbeute neben *trans*-Stilben (**70**) mit 12% Ausbeute isoliert werden.



Schema 2.29: Präparatives Experiment mit Toluol (D5) als CH-Donor und Benzalanilin (A1) als CH-Akzeptor

Zusammenfassend konnte mit Toluol (**D5**) ein günstiges und industriell häufig genutztes Lösungsmittel als weiterer schwach CH-azider Kohlenwasserstoff als Donor für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten CH-Transformation etabliert werden. Durch Untersuchung der Reaktionsparameter (Base, Basenbeladung, Anfangskonzentration, Lufteinfluss, Temperatur, Lösungsmittel) konnten Schlüsselparameter identifiziert und die Ausbeute an Toluol-Additionsprodukt **69** auf präparativ interessante Werte gesteigert werden.

2.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der Untersuchung der CH-Transformation wurde eine Reihe von Verbindungen auf ihre Eignung als CH-Donoren und -Akzeptoren untersucht, indem verschiedene Substrat-Kombinationen unter Bedingungen der Basen-Katalyse umgesetzt wurden. Ziel war es, CH-Gruppen im Substrat Basen-katalysiert zu aktivieren und mit Elektrophilen (vor allem Iminen) abzufangen (CH-Transformation), um so Amin-Additionsprodukte bevorzugt gegenüber Alken-Eliminierungs-Produkten zu erhalten. Dabei kamen einerseits harsche, aus der Literatur bekannte (SIEGRIST)-Bedingungen (KO*t*Bu, DMF, 60 °C)^[179-217] sowie eine davon abgewandelte, mildere, katalytische Version (LiHMDS, DMF, RT) zum Einsatz, meist unter Verwendung von 50 mol% Base. Die milderen Reaktionsbedingungen wurden auf weitere Lösungsmittel (Dioxan, Toluol) ausgeweitet oder um Metall-Verbindungen als Additive erweitert (CuIPrCl, Ti(O*i*Pr)₄). Außerdem wurde NaO*t*Bu als Base in Toluol eingesetzt.

Erste Experimente wurden mit Chinaldin (**D1**) als CH-Donor durchgeführt; die zu adressierende Methylgruppe dieses Substrats war aufgrund ihrer direkten Nachbarschaft zum Ringstickstoff stark aktiviert. Sowohl mit Nitril- als auch Imin-CH-Akzeptoren konnten die gewünschten Produkte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen erhalten werden.

Alle weiteren CH-Donor-Substrate wurden mit Benzalanilin (**A1**) als CH-Akzeptor umgesetzt. Dabei konnten folgende Substrate im Lösungsmittel DMF aktiviert werden, zeigten jedoch unter den übrigen Reaktionsbedingungen nur geringe oder keinerlei Aktivität: Allylbenzol (**D2**), Methyl 4-Allylbenzoat (**D3**), *E*-Anethol (**D4**), 2-Methylnaphthalin (**D6**), Methyl 4-Methylbenzoat (**D10**) und 1,1-Diphenylprop-1-en (**D12**). Eine Reihe weiterer Substrate konnte nicht zu den gewünschten Produkten umgesetzt werden: 2-Nitrotoluol (**D7**), 4-Nitrotoluol (**D8**) und 1,1-Diphenylpent-1-en (**D11**).

Ein besonderer Fokus wurde aufgrund vielversprechender Ergebnisse bei der initialen Screening-Reihe auf Diphenylmethan (**D13**) als CH-Donor gelegt, das unter SIEGRIST-Bedingungen in hohen Ausbeuten zum Additions-Eliminierungs-Produkt umgesetzt wurde, während unter milderen Bedingungen (LiHMDS, DMF, RT) etwa 50 mol% des Amin-Additionsprodukts gebildet wurden, daneben aber kein Eliminierungs-Produkt. Unabhängig von der Basenbeladung wurde bei dieser Reaktion ein Umsatz von 50 mol% unter Bildung von ca. 50 mol% Additionsprodukt detektiert. Es konnte durch zeitliche Verfolgung des Umsatzes und durch Experimente mit variablen Edukt-Verhältnissen gezeigt werden, dass bei dieser Reaktion eine Gleichgewichtseinstellung auftritt. Nach erfolgloser Untersuchung weiterer dipolar-aprotischer Lösungsmittel wurden zwei Schlüssel-Bedingungen identifiziert, um die Ausbeute des Additionsprodukts zu steigern: Einsatz der Akzeptor-Komponente im dreifachen Überschuss bzw. Durchführung der Reaktion bei niedrigen Temperaturen, was beides im Einklang mit dem beobachteten Reaktionsgleichgewicht steht. Ein präparatives Experiment ergab das Amin-Additionsprodukt in 91% isolierter Ausbeute. Das Substratspektrum konnte außerdem auf das Di*para-tert*-butylierte Diphenylmethan-Derivat **D14** ausgeweitet werden.

Im Rahmen der Untersuchung der verschiedenen CH-Donor-Substrate wurde bei einigen Reaktionen ein Nebenprodukt detektiert, das sich als Additionsprodukt von Toluol (**D5**) an Benzalanilin (**A1**) herausstellte. In weiteren Experimenten wurde diese Verbindung gezielt aus Benzalanilin (**A1**) in Toluol als Lösungsmittel synthetisiert. Die Base LiHMDS ist nicht stark genug, um Toluol (**D5**) zu aktivieren, jedoch bildet sich sowohl mit NaHMDS als auch mit KHMDS das Toluol-Additionsprodukt. THF stört diese Reaktion, denn bei Zugabe der Base als Feststoff im Vergleich zu Basen-Lösungen in THF erzielt man deutlich höhere Ausbeuten. Mit NaHMDS als Base wurde eine Reaktionstemperatur von 100-110 °C als ideal für die Addition von Toluol (**D5**) an Benzalanilin (**A1**) gefunden. Bei Verwendung des Substrats Toluol (**D5**) in lediglich stöchiometrischen Mengen in diversen dipolar-aprotischen Lösungsmitteln wurde kein Produkt gebildet. Ein präparatives Experiment der Addition von Toluol an Benzalanilin mit der Base KHMDS bei 90 °C erlaubte die Isolierung von 60% Additionsprodukt neben 12% Stilben (Additions-Eliminierungs-Produkt).

In zukünftigen Projekten sollte ein Fokus auf der Untersuchung weiterer Substrate auf ihre Eignung als CH-Donoren in der CH-Transformation gelegt werden. Als mögliche CH-Donoren sind Verbindungen, wie in **Abbildung 2.5** gezeigt, denkbar.



Abbildung 2.5: Mögliche weitere CH-Donoren.

Auch weitere CH-Akzeptoren sollten im Mittelpunkt weiterer Untersuchungen stehen (**Abb. 2.6**).



Abbildung 2.6: Mögliche weitere CH-Akzeptoren.

Gerade im Hinblick auf die vielversprechenden Ergebnisse der Addition von Diphenylmethan (**D13**) und Toluol (**D5**) an Benzalanilin (**A1**) ist ein besonderer Fokus auf die Erweiterung des Substratspektrums auf Benzalanilin-Derivate wünschenswert (**Abb. 2.6**, links), da die exploratorischen Studien im Rahmen dieser Arbeit aus Zeitgründen noch nicht auf variabel substituierte Donoren und Akzeptoren ausgedehnt und damit auf ihre Allgemeinheit geprüft werden konnten.

Nicht zuletzt stellt außerdem die weitere, gezielte Betrachtung der Reaktionsparameter eine wichtige Aufgabe für zukünftige Projekte dar mit der Zielsetzung, diverse traditionell als unreaktiv angesehene CH-Donoren mittels katalytischer Aktivierung als wertvolle Substrate für die organische Synthese zu etablieren.

3 Experimenteller Teil

3.1 Allgemeiner Teil

3.1.1 Reagenzien und Lösungsmittel

Sofern nicht anders erwähnt, wurden kommerziell erhältliche **Reagenzien** und **Lösungsmittel** ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

Lösungsmittel für säulenchromatographische Trennungen, Extraktionen und Umkristallisationen wurden durch einfache Destillation am Rotationsverdampfer gereinigt.

Lösungsmittel für luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden durch Filtration über Aluminiumoxid (neutral, Brockmann I) und Lagerung über Molekularsieb (3 Å oder 4 Å) und Argon getrocknet und durch Einleiten eines Argonstroms über eine Kanüle (15 min) entgast. Der Restwassergehalt trockener Lösungsmittel wurde durch KARL-FISCHER-Titration (Titroline KF trace, Firma *Schott Instruments*) überprüft.

KOH wurde vor Verwendung gemörsert.

Hydrolyseempfindliche Chemikalien wurden unter Argonatmosphäre aufbewahrt.

2-Allylphenol (S1) wurde vor Verwendung im Kugelrohrofen destilliert und unter Argonatmosphäre in der Dunkelheit gelagert.

3.1.2 Arbeitstechniken

Luft- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre durch Anwendung von **Standard-Schlenk-Techniken** durchgeführt.

Die Konzentration von **GRIGNARD-Reagenzien** wurde durch Titration mit Hydroxybenzaldehydphenylhydrazon bestimmt.^[281]

Als **Heiz- und Kühlmedien** für Reaktionen ober- und unterhalb der Raumtemperatur dienten Siliconölbäder oder Metallblöcke sowie Kühl- bzw. Gefrierschrank (5 °C bzw. –25 °C) oder Kühlbäder mit Kältemischungen (0 °C: Eis/H₂O, –15/–10 °C: NaCl/Eis oder Trockeneis/Aceton, –78 °C: Trockeneis/Aceton). Die Temperaturen wurden mit digitalen Kontaktthermometern überwacht.

Mikrowellen-assistierte Reaktionen wurden in einem Mikrowellensynthese-Reaktor (Monowave 300 mit Autosampler MAS-24, Firma *Anton Paar*; Leistung: max. 850 W, Temperatur: max. 300 °C, Betriebsdruck: max. 30 bar) mit fokussierter MikrowellenStrahlung und variabler Heizleistung durchgeführt. Als Reaktionsgefäße dienten Borosilicat-Gefäße (10 mL), die durch eine PEEK-Kappe mit PTFE-beschichtetem Septum verschlossen wurden. Die Innentemperatur wurde durch ein externes Infrarotthermometer gemessen, welches in regelmäßigen Abständen gegen ein faseroptisches Rubinthermometer kalibriert wurde. Ein typisches Temperatur- und Druckprofil einer mikrowellenunterstützten Reaktion ist im Anhang (Kapitel 4.3) gezeigt.

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Partikeldurchmesser: 40-63 μ m) als stationäre Phase und Druckluft (ca. 0.1-0.3 bar) zur schnelleren Elution durchgeführt.

3.1.3 Analytik

Qualitative Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Kieselgelplatten mit Fluoreszenzindikator (Glas, Kieselgel 60, F₂₅₄) durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch UV-Licht ($\lambda = 254/366$ nm) und Anfärben mit Mostain (10 g (NH₄)₆[Mo₇O₂₄] · 4 H₂O, 0.2 g Ce(SO₄)₂ · 4 H₂O, 12 mL konz. H₂SO₄ in 190 mL H₂O).

NMR-Spektroskopie: Die NMR-Spektren wurden auf Geräten der Firma *Bruker* (AV-250, AV-360, AV-500, AVHD300, AVHD400, AVHD500 sowie AV-500c) bei Raumtemperatur gemessen. Für die Aufnahme der NMR-Spektren wurde ein Delay von d₁ = 20 s zwischen den Pulsen verwendet. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben. ¹H NMR-Spektren in CDCl₃ wurden auf die interne Referenz Tetramethylsilan (TMS; δ = 0.00 ppm) oder das Restprotononensignal des deuterierten Lösungsmittels (δ = 7.26 ppm) kalibriert. Bei Messungen in anderen deuterierten Lösungsmitteln wurde auf das jeweilige Restprotononensignal des deuterierten Lösungsmittels referenziert. Im ¹³C NMR diente das deuteriumgekoppelte Multiplett des Lösungsmittels als Referenz. Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hz angegeben. Für die Bezeichnung der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s – Singulett, d – Dublett, t – Triplett, q – Quartett, p – Pentett, sext – Sextett, sept – Septett, m – Multiplett, br. – breites Signal, ψ – pseudo.

Quantitative NMR-Spektroskopie (qNMR): Durch Vergleich der Integrale charakteristischer Signale im ¹H NMR-Spektrum mit dem Referenzintegral eines internen Standards konnte die Zusammensetzung von Reaktionslösungen analysiert werden. Dafür wurde das Rohprodukt (z.B. nach Extraktion und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum) in möglichst wenig CH_2Cl_2 gelöst und zu dieser Lösung eine exakt definierte Menge eines internen Standards zugegeben. Anschließend wurde eine Probe für die ¹H NMR-Analyse entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Als interne Standards wurden folgende Substanzen und zur Integration deren charakteristische Signale verwendet:

Tetradecan:	¹ H NMR	(400 MHz, CDCl ₃):	δ 0.85 (t, J = 6.5 Hz, 6 H).
1,1,2,2-Tetrachlorethan:	¹ H NMR	(400 MHz, CDCl ₃):	δ 5.95 (s, 2 H).
Trichlorethen:	¹ H NMR	(400 MHz, CDCl ₃):	δ 6.45 (s, 1 H).
1,3-Dinitrobenzol:	¹ H NMR	(400 MHz, CDCl ₃):	δ 9.08 (s, 1 H).

Eine exemplarische qNMR-Auswertung ist im Anhang (Kapitel 4.4) gezeigt.

Liquid injection field desorption ionization Massenspektrometrie (LIFDI-MS) Messungen wurden auf einem Gerät der Firma *Waters* (Micromass LCT TOF Massenspektrometer) mit einer Ionenquelle (LIFDI 700) der Firma *Linden CMS* durchgeführt. Die Proben wurden hierfür unter Argon in trockenem Toluol gelöst und über einen Spritzenfilter filtriert.

Fast Atom Bombardement Massenspektrometrie (FAB-MS) Messungen wurden auf einem Gerät der Firma *Finnigan MAT* (MAT 90 doppelfokussierendes Hochleistungsmassenspektrometer) durchgeführt. Als Matrix diente 3-Nitrobenzylalkohol (NBA).

Hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden von Mitarbeitern der Zentralanalytik an der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München aufgenommen. ESI-HRMS wurden an einem LTQ FT Ultra Massenspektrometer mit einem Fouriertransformations-Ionenzyklotronresonanz (FT-ICR) MS-Detektor der Firma *Thermo Fisher Scientific* gemessen. EI-HRMS wurden an einem DFS High Resolution Massenspektrometer (EI, 70 eV) der Firma *Thermo Fisher Scientific* aufgenommen.

Analytische chirale Hochleistungsflüssigchromatographie (analytische HPLC) wurde auf einem Gerät der Firma *Agilent* durchgeführt (1260 Infinity Standard Autosampler, 1260 Infinity Quaternäre Pumpe, 1290 Infinity Thermostatierbarer Säulenofen, 1260 Infinity Diode-Array-Detektor). Dabei wurde als chirale stationäre Phase eine ChiralCell OJ-Säule (250 × 4.6 mm) oder eine ChiralCell OD-Säule (250 × 4.6 mm) der Firma *Chiral Technologies* verwendet. Gemische aus *n*-Hexan oder *iso*-Hexan und Isopropanol dienten dabei als mobile Phase.

Chirale GC wurde auf einem Gerät der Firma *Agilent* (GC-7890B) mit einer β -Cyclodextrin-Säule (Cyclosil-B, 30 m, 0.25 mm, 0.25 μ m) der Firma *Agilent* isokratisch bei 120 °C mit Stickstoff (0.9 mL/min) als Trägergas und mit einem Flammen-ionisationsdetektor gemessen.

Elementaranalysen (EA) wurden von Mitarbeitern des mikroanalytischen Labors der Zentralanalytik an der Fakultät für Chemie der Technischen Universität München durchgeführt.

3.2 Experimente zu Kapitel 1

- 3.2.1 Beispielvorschriften für die FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung
- 3.2.1.1 FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen mit 1-Bromadamantan.

Vorschrift für Experimente mit Ansatzgröße 100 µmol im Lösungsmittel CH₂Cl₂:

Unter Argon wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (46.7 mg, 100 µmol, 1.00 Äq.), 1-Bromadamantan (1.00/2.00/4.00 Äq.) und Aluminium-(III)-chlorid/Indium-(III)chlorid (0.05/0.30/3.00 Äq.) bei RT in trockenem CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst und bei RT/60 °C gerührt (siehe **Tab. 1.1** für jeweilige Reaktionsparameter). Nach Ende der Reaktion wurden H_2O (2 mL), 2 M aq HCl (2 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H_2O (2 x 10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH_2Cl_2 gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan/ Trichlorethen zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

Sollte das Produkt zusätzlich isoliert werden, wurde das Rohgemisch nach Entfernung des Lösungsmittels und nach Möglichkeit des internen Standards im Vakuum durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc-Hexan 1:10 \rightarrow EtOAc-Hexan 1:10 + 1% HOAc) gereinigt.

Vorschrift für Experimente im Lösungsmittel PhNO2:

Unter Argon wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (46.7 mg, 100 µmol, 1.00 Äq.), 1-Bromadamantan (21.5 mg, 100 µmol, 1.00 Äq.) und Indium-(III)-chlorid (6.60 mg, 30.0 µmol, 0.30 Äq.) bei RT in trockenem PhNO₂ (1 mL) gelöst und für 6 d bei 60 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde PhNO₂ säulenchromatographisch von der Reaktionslösung abgetrennt (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:5 \rightarrow EtOAc–Hexan 1:5 + 1% HOAc), wobei das Lösungsmittel schon in den ersten Fraktionen eluierte und anschließend durch Zugabe von HOAc zum Laufmittelgemisch die weiteren Reaktionskomponenten gewonnen wurden. Dieses Rohgemisch wurde in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

3.2.1.2 FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen mit *tert*-Butylhalogeniden

Vorschrift für Experimente mit Ansatzgröße 100 µmol im Lösungsmittel CH₂Cl₂:

Unter Argon wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (46.7 mg, 100 µmol, 1.00 Äq.) und Aluminium-(III)-chlorid/Indium-(III)-chlorid (0.30/1.00/3.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (1 mL) vorgelegt und bei RT *tert*-Butylchlorid/*tert*-Butylbromid (1.00/2.00/4.00 Äq.) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei RT/50/60 °C gerührt (siehe **Tab. 1.2** für jeweilige Reaktionsparameter). Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (2 mL), 2 M aq HCl (2 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (2 x 10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan/Trichlorethen zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

Vorschrift für Experimente im Lösungsmittel PhNO2:

Unter Argon wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (46.7 mg, 100 µmol, 1.00 Äq.) und Indium-(III)-chlorid (6.60 mg, 30.0 µmol, 0.30 Äq.) in trockenem PhNO₂ (1 mL) vorgelegt und *tert*-Butylbromid (12.0 µL, 100 µmol, 1.00 Äq.) bei RT zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 6 d bei 50 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde PhNO₂ säulenchromatographisch von der Reaktionslösung abgetrennt (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:5 \rightarrow EtOAc–Hexan 1:5 + 1% HOAc), wobei das Lösungsmittel schon in den ersten Fraktionen eluierte und anschließend durch Zugabe von HOAc zum Laufmittelgemisch die weiteren Reaktionskomponenten gewonnen wurden. Dieses Rohgemisch wurde in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

3.2.2 Beispielvorschriften für die Menthylester-Dealkylierung

3.2.2.1 Reaktionen mit TMSCl und InCl₃ in CH_2Cl_2

Unter Argon wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (46.7 mg, 100 µmol, 1.00 Äq.) und Indium-(III)-chlorid (0.20/0.50 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (0.5/1/5 mL) vorgelegt und bei RT Trimethylsilylchlorid (50.8 µL, 400 µmol, 4.00 Äq.) und ggf. ein Abfangreagens (1,3-Dimethoxybenzol/Triisopropylsilan/4-Methoxyphenol/Toluol/Anisol; je 200 µmol, 2.00 Äq.) zugetropft (siehe **Tab. 1.3** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Reaktionslösung wurde bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (2 mL), 0.1 M aq HCl (5 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (2 x 10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan/Trichlorethen zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 μ L), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

3.2.2.2 Reaktionen mit TMSCl und $InCl_3$

Vorschrift für Experimente im Lösungsmittel CH₂Cl₂:

Unter Argon wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (46.7 mg, 100 µmol, 1.00 Äq.) und Indium-(III)-chlorid (11.1 mg, 50.0 µmol, 0.50 Äq.) im jeweiligen trockenen Lösungsmittel (Toluol/Nitromethan/Chlorbenzol; 1 mL) vorgelegt und bei RT Trimethylsilyl-chlorid (50.8 µL, 400 µmol, 4.00 Äq.) und ggf. Anisol (22.0 µL, 200 µmol, 2.00 Äq.) als Abfangreagens zugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei RT/60 °C (siehe **Tab. 1.3** für jeweilige Reaktionsparameter) gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (2 mL), 2 M aq HCl (2 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (2 x 10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

Vorschrift für Experimente im Lösungsmittel PhNO2:

Unter Argon wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (46.7 mg, 100 µmol, 1.00 Äq.) und Indium-(III)-chlorid (0.20/0.50 Äq.) in trockenem PhNO₂ (1 mL) vorgelegt und bei RT Trimethylsilylchlorid (50.8 µL, 400 µmol, 4.00 Äq.) und ggf. Anisol (22.0 µL, 200 µmol, 2.00 Äq.) als Abfangreagens zugetropft (siehe **Tab. 1.3** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Reaktionslösung wurde bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde PhNO₂ säulenchromatographisch von der Reaktionslösung abgetrennt (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:5 \rightarrow EtOAc–Hexan 1:5 + 1% HOAc), wobei das Lösungsmittel schon in den ersten Fraktionen eluierte und anschließend durch Zugabe von HOAc zum Laufmittelgemisch die weiteren Reaktionskomponenten gewonnen wurden. Dieses Rohgemisch wurde in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

3.2.2.3 Reaktionen mit TMSOTf und $InCl_3$ in CH_2Cl_2

Unter Argon wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (46.7 mg, 100 µmol, 1.00 Äq.) und Indium-(III)-chlorid (11.1 mg, 50.0 µmol, 0.50 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (1 mL) vorgelegt und bei RT Trimethylsilyltriflat (72.4 µL, 400 µmol, 4.00 Äq.) und ggf. Anisol (22.0 µL, 200 µmol, 2.00 Äq.) als Abfangreagens zugetropft (siehe **Tab. 1.3** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (2 mL), 0.1 M aq HCl (5 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (2 x 10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH_2Cl_2 gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

3.2.2.4 Reaktionen mit TMSBr und $InCl_3$

Vorschrift für Experimente im Lösungsmittel CH₂Cl₂:

Unter Argon wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (46.7 mg, 100 μ mol, 1.00 Äq.) und Indium-(III)-chlorid (0.20/0.50 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (1 mL) vorgelegt und bei RT Trimethylsilylbromid (2.00/4.00 Äq.) und ggf. Anisol (22.0 μ L, 200 μ mol, 2.00 Äq.) als Abfangreagens zugetropft (siehe **Tab. 1.3** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Reaktionslösung wurde bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (2 mL), 0.1 M aq HCl (5 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (2 x 10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 μ L) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 μ L), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

Vorschrift für Experimente im Lösungsmittel PhNO2:

Unter Argon wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (46.7 mg, 100 µmol, 1.00 Äq.) und Indium-(III)-chlorid (4.40 mg, 20.0 µmol, 0.20 Äq.) in trockenem PhNO₂ (1 mL) vorgelegt und bei RT Trimethylsilylbromid (26.4 µL, 200 µmol, 2.00 Äq.) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei 60 °C für 9 d gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde PhNO₂ säulenchromatographisch von der Reaktionslösung abgetrennt (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:5 \rightarrow EtOAc–Hexan 1:5 + 1% HOAc), wobei das Lösungsmittel schon in den ersten Fraktionen eluierte und anschließend durch Zugabe von HOAc zum Laufmittelgemisch die weiteren Reaktionskomponenten gewonnen wurden. Dieses Rohgemisch wurde in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

3.2.2.5 Reaktionen mit HBr–HOAc und $InCl_3$ in CH_2Cl_2

Unter Argon wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (46.7 mg, 100 µmol, 1.00 Äq.) und Indium-(III)-chlorid (11.1 mg, 50.0 µmol, 0.50 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (1 mL) vorgelegt und bei RT HBr–HOAc (33%, 70.0 µL, 400 µmol, 4.00 Äq.) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (2 mL), 0.1 M aq HCl (5 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (2 x 10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH_2Cl_2 gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

3.2.3 Vorschriften zur Synthese von MeO-BINA-Cox-Derivaten

3.2.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur KOH/PEG-Verseifung

AAV 1.1:

Ester (1.00 Äq.) und festes Kaliumhydroxid (85%; 5.00 Äq.) wurden bei RT in Polyethylenglycol-200 (PEG-200; ca. 5 mL/mmol) gelöst und bei 150 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT und Zugabe von H₂O (ca. 3 mL/mmol), 6 M aq HCl (ca. 3 mL/mmol) und EtOAc (ca. 3 mL/mmol) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 3 mL/mmol) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (5 x 3 mL/mmol) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt erhalten.

3.2.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur ee-Bestimmung der Liganden

AAV 1.2:

Methode nach einer Literaturvorschrift.^[109,128] Der chirale Ligand (15-30 µmol, 1.00 Äq.) wurde in CDCl₃ (0.5 mL) gelöst. Nach Zugabe von (–)-Nicotin (10.0 µL, 60.0 µmol, 2.00-4.00 Äq.) wurde von der Lösung ein ¹H NMR-Spektrum aufgenommen (Relaxationsdelay 20 s). Die Methoxysignale des Haupt- und Nebenenantionmers der MeO-BINA-Cox-Derivate treten nun bei unterschiedlichen chemischen Verschiebungen auf und können unterschieden werden ($\Delta \delta \approx 0.05$ ppm für L1). Durch Integration der Methoxysignale konnten die relativen Mengen der diastereomeren Ionenpaare bestimmt werden, von denen der Enantiomerenüberschuss (*ee*) der Säure abgeleitet wird. Für eine sichere Bestimmung ist ein Referenzexperiment mit racemischem oder wenig enantiomerenangereichertem Material notwendig, um die Methoxysignale zu identifizieren.

3.2.3.3 Beispielvorschrift für die Verseifung mit der KOH/PEG-Methode

MeO-BINA-Cox (L1)

In einem Rundkolben wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (70.0 g, 150 mmol, 1.00 Äq.) und festes, fein pulverisiertes Kaliumhydroxid (85%; 49.5 g, 750 mmol, 5.00 Äq.) in PEG-200 (750 mL) gelöst und für 5 h nach AAV 1.1 zur Reaktion gebracht. Nach Kristallisation des Rohprodukts aus MeOH (150 mL) und Umkristallisation aus siedendem EtOH (ca. 90 mL) wurden 44.2 g (86%) **L1** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten (> 99.8% *ee*; AAV 1.2).



R_f 0.17 (EtOAc–Hexan 1:10 + 1% HOAc).

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 3.62 (s, 3 H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.14 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.20–7.27 (m, 2 H), 7.29 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1, 6.1, 1.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.94–7.98 (m, 2 H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 10.93 (br. s, 1 OH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 56.72, 113.72, 121.55, 123.61, 124.92, 126.62, 126.60, 126.85, 127.81, 127.87, 128.03, 128.08 (2 C), 128.13, 129.06, 129.73, 133.05, 133.88, 135.63, 138.13, 154.28, 171.87.

Die Verbindung ist literaturbekannt, CAS-Nr. 80317-69-7. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[127]

2-(2-Methoxynaphthalin-1-yl)-3,4,5,6-tetraphenylbenzoesäure

a) In einem Rundkolben wurden (1*R*)-Menthyl 2-(2methoxynaphthalin-1-yl)-3,4,5,6-tetraphenylbenzoat (**11**; 3.60 mg, 5.00 μmol, 1.00 Äq.) und festes Kaliumhydroxid (85%; 165 mg, 2.50 mmol, 500 Äq.) in PEG-200 (1 mL) gelöst und nach AAV 1.1 zur Reaktion gebracht, wobei die Temperatur schrittweise auf 250 °C erhöht wurde. Aufreinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:10



 \rightarrow EtOAc–Hexan 1:10 + 1% HOAc) zeigte, dass das gewünschte Produkt **12** nicht gebildet wurde.

b) In einem Rundkolben wurden (1*R*)-Menthyl 2-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-3,4,5,6tetraphenylbenzoat (7.21 mg, 10.0 μmol, 1.00 Äq.) und festes Kaliumhydroxid (85%; 56.1 mg, 1.00 mmol, 100 Äq.) in 18-Krone-6 (2 mL) gelöst und nach AAV 1.1 zur Reaktion gebracht, wobei die Temperatur schrittweise auf 240 °C erhöht wurde. Auswertung des qNMR-Spektrums zeigte, dass das gewünschte Produkt **12** nicht gebildet wurde.

3.2.3.4 Hydrierung von MeO-BINA-Cox (L1)

a) In einem Rundkolben wurde eine Suspension von MeO-BINA-Cox (**L1**; 3.28 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) und Ni–Al (RANEY-Nickel-Legierung; 10.0 g, 85.0 mmol, 17.0 Äq.) in H₂O (800 mL) und *i*PrOH (120 mL) auf 90 °C erhitzt und 1% aq Natriumhydroxid (800 mL, 200 mmol, 20.0 Äq.) innerhalb von 2 h tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 90 °C über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde



L4/L4'

durch Zugabe von 6 M aq HCl (150 mL) und EtOAc (100 mL) beendet und gerührt, bis die festen Bestandteile in Lösung waren. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit EtOAc (250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (2 x 200 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurden 3.01 g (ca. 90%) einer Mischung des Octahydro- (L4) und Tetrahydro-Produkts (L4') erhalten (L4:L4' = 1:1). Zur weiteren Analyse und zum Einsatz im Katalyseexperiment wurde eine Probe des Rohprodukts aus einer Mischung von siedendem MeOH–Hexan (1:20) umkristallisiert, wobei ein Isomer angereicht wurde (L4:L4' = 2.7:1; > 95% *ee*; AAV 1.2). NMR-Daten der 1:1-Mischung (L4/L4'):

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.54–1.80 (m, 12 H), 1.84–2.01 (m, 2 H), 2.08–2.31 (m, 4 H), 2.69–2.95 (m, 6 H), 3.55 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.37–7.44 (m, 2 H), 7.55 (ddd, *J* = 8.1, 6.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 11.13 (br. s, 2 OH).

¹³C APT NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.60 (CH₂), 23.16 (CH₂), 23.19 (CH₂), 23.24 (CH₂), 23.28 (CH₂), 23.32 (CH₂), 27.11 (CH₂), 27.42 (CH₂), 27.52 (CH₂), 29.45 (2 CH₂), 30.60 (CH₂), 56.02 (CH₃), 56.11 (CH₃), 108.71 (CH), 108.87 (CH), 126.46 (CH), 126.58 (C), 126.81 (CH), 126.99 (C), 127.04 (C), 127.13 (CH), 127.58 (CH), 127.89 (C), 127.93 (CH), 128.06 (CH), 128.13 (CH), 128.37 (CH), 128.90 (CH), 129.50 (CH), 129.78 (C), 129.81 (C), 132.44 (C), 135.54 (C), 135.64 (C), 136.69 (C), 136.86 (C), 139.34 (2 C), 142.95 (C), 154.00 (C), 154.87 (C), 171.83 (CO₂H), 172.07 (CO₂H).

Aus dem ¹H NMR-Spektrum einer angereichertem Probe konnten <u>ausgewählte Signale</u> für beide Isomere zugeordnet werden (s.u.):

(a*S*)-2'-Methoxy-(5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro)-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**L4**):

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 3.66 (s, 3 H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.93 (br. s, 1 OH).

EI-HRMS berechnet für [C₂₂H₂₄O₃]⁺: 336.1720, gefunden: 336.1717.

(a*S*)-2'-Methoxy-(5',6',7',8'-tetrahydro)-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure (**L4**'):

¹**H** NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.58 (s, 3 H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.35–7.43 (m, 2 H), 7.55 (ddd, *J* = 8.1, 5.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 2 H), 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.93 (br. s, 1 OH).

EI-HRMS berechnet für [C₂₂H₂₀O₃]⁺: 332.1407, gefunden: 332.1405.

b) Veresterung des Rohprodukts aus a) mit MeOH zur säulenchromatographischen Trennung der Isomere:

In einem Rundkolben wurde ein Teil des Produkts aus a) (300 mg, 0.90 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (5 mL) vorgelegt und einige Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbadtemperatur 80 °C). Anschließend wurde Trimethylorthoformiat (ca. 0.50 mL) zugegeben und für 1 h weiter refluxiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (10 mL) und EtOAc (10 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. aq NaHCO₃ (10 mL) und H₂O (10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurden 271 mg (86%) Rohprodukt erhalten. Jedoch konnten die Isomere auch nach mehreren Säulenchromatographien (Kieselgel, CH₂Cl₂; Kieselgel, CH₂Cl₂–Hexan 2:1; Kieselgel EtOAc–Hexan 1:30) und Umkristallisationen (MeOH, MeOH–Toluol 40:1) nicht vollständig getrennt werden. Die Verseifung wurde daher nicht weiter verfolgt.

Mittels 2D-NMR wurde eine Zuordnung der Signale zur Octahydro- (**L4**) oder Tetrahydro-Verbindung (**L4**') vorgenommen. Aufgrund von Signalüberlappung und limitierter Auflösung der 2D-Spektren konnten einige Signale nicht eindeutig zugeordnet werden.



3.2.3.5 Synthese von MeO-BINAmin (L3)

Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[113] In einem 500 mL Rundkolben wurden MeO-BINA-Cox (**L1**; 16.4 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) und Triethylamin (7.67 mL, 55.0 mmol, 1.10 Äq.) in Aceton (250 mL) vorgelegt und auf –15 °C gekühlt. In der Kälte wurde jeweils tropfenweise erst innerhalb von 30 min Isobutylchlorformiat (7.83 mL, 60.0 mmol, 1.20 Äq.) und anschließend innerhalb von 30 min 3 M aq Natriumazid



(9.75 g, 150 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde für weitere 1.5 h bei –15 °C fortgesetzt. Nach Zugabe von H₂O (400 mL) und kaltem Toluol (300 mL) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit kaltem Toluol (3 x 300 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit kaltem ges. aq NaCl (900 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Zum Filtrat wurde MS 4 Å (ca. 7 g) gegeben und anschließend für 2 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbadtemperatur 85 °C). Nach Abkühlen auf RT wurde das Trocknungsmittel abfiltriert und das Filtrat unter starkem Rühren auf 10 M aq Kaliumhydroxid (85%; 165 g, 2.50 mol, 50.0 Äq.) gegossen. Nach Rühren bei RT über Nacht wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Toluol (2 x 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der erhaltene Feststoff aus siedendem EtOH (ca. 2 mL/mmol) umkristallisiert. Es wurden 10.4 g (70%) L3 in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

¹**H NMR** (500 MHz, C₆D₆): δ 3.48 (br. s, 2 NH), 3.77 (s, 3 H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.08–7.29 (m, 6 H), 7.33 (ddd, *J* = 8.1, 6.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 8.4, 4.9 Hz, 2 H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H).

Die Verbindung ist literaturbekannt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[113]

3.2.3.6 Synthese von Na-MeO-BINA-Carboxylat (L2)

In einem Rundkolben wurde MeO-BINA-Cox (**L1**; 150 mg, 457 μ mol, 1.00 Äq.) in EtOH (3 mL) vorgelegt und Phenolphthalein (1% in EtOH, 3 Tropfen) zugegeben. Zu dieser Lösung wurde 0.1 M aq NaOH zugegeben, bis ein Farbumschlag von farblos nach pink zu erkennen war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der resultierende Feststoff in Et₂O (2 x 5 mL) suspendiert und filtriert. Nach



Entfernung verbliebener Lösungsmittelreste im Vakuum wurden 139 mg (87%) **L2** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

¹**H NMR** (500 MHz, [D₆]-DMSO): δ 3.65 (s, 3 H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.09 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.16 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.20–7.27 (m, 1 H), 7.32–7.43 (m, 1 H), 7.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.85 (ψ -t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.88–7.93 (m, 2 H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H).

3.2.3.7 Synthese von 3-Phenyl-MeO-BINA-Cox (L5)

Synthese abgeleitet von Literaturvorschriften.^[132-133] Unter Argon wurden MeO-BINA-Cox (**L1**; 328 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), Silber-(II)-carbonat (303 mg, 1.10 mmol, 1.10 Äq.), Kaliumcarbonat (138 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), Palladium-(II)-acetat (22.5 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.) und *N*-Acetylglycin (23.4 mg, 0.20 mmol, 0.20 Äq.) vorgelegt und jeweils in einer Portion bei RT Iodbenzol (1.30 mL, 12.0 mmol, 12.0 Äq.) und Eisessig (1.00 mL, 18.0 mmol, 18.0 Äq.) zugegeben. Die



Reaktionsmischung wurde für 3 d bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde 1 M aq HCl (5 mL) zugegeben, über Celite filtriert und mit EtOAc (3 x 25 mL) nachgespült. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 25 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. aq NaCl (10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard Trichlorethen (30 μ L) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 μ L), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Nach Entfernung des Lösungssmittels und internen Standards im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:10 + 3% HOAc) gereinigt und aus MeOH (1.5 mL) auskristallisiert. Es wurden 206 mg (51%) L5 in Form eines gelben Feststoffs erhalten (> 95% *ee*; AAV 1.2).

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 3.59 (s, 3 H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.15–7.39 (m, 8 H), 7.45–7.59 (m, 3 H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.88–8.04 (m, 3 H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 56.84, 113.75, 120.33, 123.86, 125.56, 126.86, 126.90, 126.96, 127.48, 127.51, 127.86, 128.38, 128.47, 128.82, 128.89, 129.01, 130.31, 131.73, 132.17, 133.50, 133.85, 134.23, 137.16, 140.77, 154.95, 172.85.

Die Verbindung ist literaturbekannt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[55]

Synthesen zu 2',3'-Dimethoxy-MeO-BINA-Cox (L6)

Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[282-283] In einem Rundkolben wurde zu einer Lösung von 2,3-Dihydroxynaphthalin (**18**; 20.0 g, 125 mmol, 1.00 Äq.) in Aceton (200 mL) unter Rühren fein gepulvertes Kaliumcarbonat (51.8 g, 375 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben und anschlie-

ßend bei RT Dimethylsulfat (25.0 mL, 263 mmol, 2.10 Äq.) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 6 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde 25% aq NH₃ (20 mL) zugetropft und die Suspension für 30 min bei RT gerührt. Nach Filtration und Waschen verbliebener fester Bestandteile mit Aceton wurde das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, die organische Phase mit ges. aq NaCl, 2 M aq NaOH und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und Trocknung des Feststoffs im Abzug wurden 21.1 g (90 %) **19** in Form eines hellgelben Feststoffs erhalten.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 3.95 (s, 6 H), 7.08 (s, 2 H), 7.26–7.43 (m, 2 H), 7.55–7.72 (m, 2 H).

Die Verbindung ist literaturbekannt, CAS-Nr. 10103-06-7. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[283]

In einem Rundkolben wurde zu einer Suspension von 2,3-Dimethoxynaphthalin (**19**; 4.71 g, 25.0 mmol, 1.00 Äq.) in Eisessig (20 mL) bei RT eine Lösung von Brom (1.28 mL, 25.0 mmol, 1.00 Äq.) in Eisessig (10 mL) innerhalb von 30 min zugetropft und die Reaktionslösung für 30 min weiter gerührt. Anschließend wurde EtOAc zugegeben und die



19

Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 M aq NaOH (2 x) und H₂O (2 x) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard Trichlorethen (1.01 g) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Nach Entfernung des Lösungsmittels und internen Standards im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Et₂O–Pentan 1:20) gereinigt. Es wurden 4.28 g (64%) **20** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 3.95 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 7.15 (s, 1 H), 7.39–7.48 (m, 2 H), 7.66–7.44 (m, 1 H), 8.13–8.16 (m, 1 H).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 56.07, 60.89, 107.06, 116.55, 125.28, 126.19, 126.86, 126.88, 128.02, 131.70, 147.36, 152.61.

Die Verbindung ist literaturbekannt, CAS-Nr. 222555-02-4. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[284]

Unter Argon wurde zu einer Suspension von Magnesium (851 mg, 35.0 mmol, 1.75 Äq.) in trockenem THF (7 mL) eine Lösung von 1-Brom-2,3-dimethoxynaphthalin (**20**; 8.01 g, 30.0 mmol, 1.50 Äq.) in trockenem Toluol (23 mL) portionsweise zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 2 h bei 60 °C gerührt. Die resultierende GRIGNARD-Lösung wurde langsam zu einer Lösung von 1-(1*R*)-Menthoxynaphtyl-2-



carbonsäure-(1*R*)-menthylester (**23**; 9.29 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Toluol (10 mL) bei RT zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionslösung auf die Hälfte eingeengt und für 2 d bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von 6 M aq HCl (7 mL), ges. aq NH₄Cl (20 mL) und H₂O (20 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 M aq HCl (2 x), ges. aq Na₂CO₃ (2 x) und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard Trichlorethen (1.64 g) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Nach Entfernung des Lösungsmittels und internen Standards im Vakuum wurde der Rückstand in MeOH (50 mL) aufgenommen und über Nacht bei RT ein farbloser Feststoff auskristallisiert, der aus einer Mischung von siedendem EtOH–Toluol (30:1, ca. 6 mL/mmol) umkristallisiert wurde. Nach Waschen des Feststoffs mit kaltem EtOH und Trocknung im HV wurden 5.62 g (57%) **24** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten (> 99.5% *de*).

R_f 0.26 (EtOAc-Hexan 1:10).

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 0.06 (q, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 0.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.60–0.67 (m, 1 H), 0.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 0.73–0.89 (m, 2 H), 1.20–1.32 (m, 1 H), 1.35–1.58 (m, 4 H), 3.56 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 4.54 (td, *J* = 10.6, 4.3 Hz, 1 H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.07 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.27–7.37 (m, 3 H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H).
¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 15.76, 20.94, 22.03, 22.91, 25.67, 31.23, 34.23, 39.87, 46.74, 55.70, 60.35, 74.70, 107.09, 124.19, 125.22, 125.43, 126.30, 126.59, 126.83, 127.76, 127.85, 128.00, 128.19, 129.01, 129.37, 129.72, 131.30, 133.00, 135.07, 136.05, 146.40, 152.26, 167.45.

EI-HRMS berechnet für [C₃₃H₃₆O₄]⁺: 496.2608, gefunden: 496.2601.

In einem Rundkolben wurden **24** (4.97 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) und festes Kaliumhydroxid (85%; 3.30 g, 50.0 mmol, 5.00 Äq.) in PEG-200 (50 mL) gelöst und für 5 h nach AAV 1.1 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:4 + 5% HOAc) gereinigt. Es wurden 1.83 g (51%) **L6** in Form eines beigen Feststoffs erhalten (> 99.7% *ee*; AAV 1.2).



R_f 0.13 (EtOAc–Hexan 1:10 + 1% HOAc).

¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.50 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 6.82 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1 H), 7.04 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.1 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 7.32 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.52 (dt, *J* = 8.2, 3.8 Hz, 1 H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 10.76 (br. s, 1 OH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 55.75, 60.55, 107.44, 124.25, 125.24, 125.26, 126.48, 126.71, 126.99, 127.52, 127.97, 128.06, 128.21, 128.33, 128.45, 128.98, 131.23, 133.04, 135.50, 137.67, 146.28, 152.18, 171.36.

¹³C APT NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 55.69 (CH₃), 60.47 (CH₃), 107.39 (CH), 124.17 (CH), 125.15 (CH), 125.20 (CH), 126.45 (CH), 126.67 (CH), 126.92 (CH), 127.46 (C), 127.94 (CH), 128.01 (CH), 128.18 (CH), 128.24 (CH), 128.44 (C), 128.95 (C), 131.18 (C), 133.00 (C), 135.49 (C), 137.84 (C), 146.23 (C), 152.13 (C), 172.24 (CO₂H).

EI-HRMS berechnet für [C₂₃H₁₈O₄]⁺: 358.1200, gefunden: 358.1199.

Synthesen zu 2',3'-Methylendioxy-MeO-BINA-Cox (L7)

Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[285] In einem Rundkolben wurden Kaliumcarbonat (38.8 g, 281 mmol, 3.00 Äq.) und Tetrabutylammoniumbromid (1.50 g, 4.65 mmol, 0.05 Äq.) in DMF (40 mL) vorgelegt. Zu dieser Suspension wurde eine Lösung von 2,3-Dihydroxy-



naphthalin (**18**; 15.0 g, 96.3 mmol, 1.00 Äq.) und Diiodmethan (8.31 mL, 103 mmol, 1.10 Äq.) in DMF (40 mL) bei RT innerhalb von 30 min zugetropft. Die resultierende Reaktionslösung wurde für 24 h bei 60 °C gerührt. Nach Zugabe von EtOAc und H₂O wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (2 x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. aq NaCl (2 x), 2 M aq NaOH (2 x) und H₂O (6 x) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der resultierende braune Feststoff in CH₂Cl₂–Hexan aufgenommen. Unlösliche Feststoff-Reste wurden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Es wurden 11.5 g (71%) **21** in Form eines hellgelben Feststoffs erhalten.

R_f 0.49 (EtOAc-Hexan 1:10).

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 5.96 (s, 2 H), 7.08 (s, 2 H), 7.28–7.33 (m, 2 H), 7.60–7.67 (m, 2 H).

Die Verbindung ist literaturbekannt, CAS-Nr. 269-43-2. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[286]

In einem Rundkolben wurde zu einer Suspension von 2,3-Methylendioxynaphthalin (**21**; 8.61 g, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) in Eisessig (50 mL) bei RT innerhalb von 3 h eine Lösung von Brom (2.57 mL, 50.0 mmol, 1.00 Äq.) in Eisessig (30 mL) zugetropft und die Reaktionslösung für 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von EtOAc und H₂O wurden die Phasen



getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O neutral gewaschen (pH 7), getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der resultierende Rückstand in EtOH (100 mL) aufgenommen. Über Nacht kristallisierte ein Feststoff aus, der filtriert und aus einer Mischung von siedendem CH₂Cl₂–EtOH–Hexan (1:1:6, ca. 2 mL/mmol) umkristallisiert wurde. Es wurden 8.04 g eines hellbraunen Feststoffs erhalten, der als Gemisch von **22** und dessen 1,4-dibromiertem Nebenprodukt **22**' identifiziert wurde (**22:22'** = 85:15).

R_f 0.45 (EtOAc-Hexan 1:10).

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 6.11 (s, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.37 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.44 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H).

Unter Argon wurde zu einer Suspension von Magnesium (595 mg, 24.5 mmol, 1.75 Äq.) in trockenem THF (5 mL) eine Lösung von 1-Brom-2,3-methylendioxynaphthalin (Rohgemisch **22/22'**; 5.27 g, 21.0 mmol, 1.50 Äq.) in trockenem Toluol (16 mL) portionsweise zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 1 h bei 80 °C gerührt. Die resultierende GRIGNARD-Lösung wurde langsam zu einer Lösung von 1-(1*R*)-



Menthoxynaphtyl-2-carbonsäure-(1*R*)-menthylester (**23**; 6.51 g, 14.0 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Toluol (7 mL) bei RT zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 4 d bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 M aq HCl (40 mL) und ges. aq NH₄Cl (20 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 M aq HCl (2 x), ges. aq Na₂CO₃ (2 x) und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard Trichlorethen (1.34 g) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Nach Entfernung des Lösungsmittels und internen Standards im Vakuum wurde der Rückstand in Cyclohexan (70 mL) aufgenommen und über Nacht bei -20 °C ein schwarzer Feststoff auskristallisiert, der filtriert und säulenchromatographisch (Et₂O-Pentan 1:30 → 1:10) gereinigt wurde. Nach Trocknung im HV wurden 677 mg (10 %) **25** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

R_f 0.44 (EtOAc–Hexan 1:10).

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ –0.18 (td, *J* = 12.2, 10.9 Hz, 1 H), 0.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.54– 0.61 (m, 1 H), 0.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.70–0.78 (m, 1 H), 0.74 (d, *J*= 6.9 Hz, 3 H), 0.80– 0.91 (m, 1 H), 1.08–1.32 (m, 1 H), 1.39–1.45 (m, 1 H), 1.37–1.58 (m, 3 H), 4.54 (td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1 H), 5.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 5.96 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 7.01 (d × m, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.10 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.25–7.26 (m, 1 H), 7.29 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.37 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.56 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J* = 8.2, Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H). ¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 15.90, 20.92, 21.99, 22.98, 25.90, 31.13, 34.17, 39.64, 46.81, 74.82, 101.30, 103.68, 114.77, 124.49, 124.72, 124.90, 126.54, 127.17, 127.23, 127.37, 127.95, 128.31, 128.82, 130.22, 130.73, 130.88, 132.57, 133.27, 135.27, 145.25, 146.94, 167.25.

EI-HRMS berechnet für [C₃₂H₃₂O₄]⁺: 480.2295, gefunden: 480.2296.

In einem Rundkolben wurden **25** (721 mg, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) und festes Kaliumhydroxid (85%; 495 mg, 7.50 mmol, 5.00 Äq.) in PEG-200 (8 mL) gelöst und für 20 h nach AAV 1.1 zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:10 + 1% HOAc) gereinigt. Es wurden 107 mg (21%) **L7** in Form eines beigen Feststoffs erhalten (> 99.4% *ee*; AAV 1.2).



R_f 0.20 (EtOAc-Hexan 1:10 + 1% HOAc).

Smp. 248–251 °C (Zersetzung).

¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.87 (ψ -d, J = 1.1 Hz, 1 H), 5.90 (ψ -d, J = 1.1 Hz, 1 H), 6.92 (d × m, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.08 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.27–7.37 (m, 2 H), 7.37–7.42 (m, 1 H), 7.57 (ddd, J = 8.1, 6.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.75 (d × m, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.95 (d × m, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 10.75 (br. s, 1 OH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 101.27, 104.00, 113.72, 124.41, 124.64, 124.83, 126.63, 127.32, 127.43, 127.73, 127.75, 128.29, 128.44, 128.94, 130.38, 130.62, 132.63, 135.14, 135.68, 145.33, 147.00, 171.23.

¹³C APT NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 101.26 (CH₂), 104.00 (CH), 113.76 (C), 124.41 (CH), 124.64 (CH), 124.86 (CH), 126.63 (CH), 127.30 (CH), 127.43 (CH), 127.77 (CH), 127.83 (C), 128.29 (CH), 128.42 (CH), 128.91 (CH), 130.42 (C), 130.65 (C), 132.67 (C), 135.17 (C), 135.70 (C), 145.37 (C), 147.03 (C), 171.46 (CO₂H).

EI-HRMS berechnet für [C₂₂H₁₄O₄]⁺: 342.0887, gefunden: 342.0889.

<u>6'-Bromo-MeO-BINA-Cox-Menthylester (26)</u>

In einem Rundkolben wurde der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (9.33 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) in Eisessig (170 mL) suspendiert und innerhalb von 4 h bei RT Brom (0.2 M in Eisessig, 1.33 mL, 26.0 mmol, 1.30 Äq.) zugetropft. Nach Zugabe von H₂O (200 mL), 0.2 M aq Na₂SO₃ (100 mL), ges. aq NaCl (100 mL) und EtOAc (150 mL) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 150 mL) extrahiert



und die vereinigten organischen Phasen mit 2 M aq NaOH (2 x 100 mL) und H₂O (2 x 100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard Trichlorethen (1.78 g) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Nach Entfernung des Lösungsmittels und internen Standards im Vakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:6 \rightarrow 1:4) gereinigt. Es wurden 10.6 g (98%) **26** in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten (> 95% *ee*; AAV 1.2).

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ -0.09 (q, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 0.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.59 (qd, *J* = 12.6, 3.3 Hz, 1 H), 0.65–0.75 (m, 1 H), 0.73 (ψ -t, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 0.85 (qd, *J* = 12.6, 3.3 Hz, 1 H), 1.19–1.36 (m, 1 H), 1.38–1.61 (m, 4 H), 3.74 (s, 3 H), 4.52 (td, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.23 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1 H), 7.27–7.32 (m, 2 H), 7.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.51–7.57 (m, 1 H), 7.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 15.84, 21.04, 22.02, 22.96, 25.77, 31.16, 34.21, 39.93, 46.79, 56.50, 74.50, 114.30, 117.39, 122.68, 126.45, 126.83, 126.87, 127.35, 127.72, 128.19, 128.23, 128.48, 129.70, 129.87, 129.97, 130.14, 132.81, 132.89, 135.16, 135.77, 154.65, 167.34.

6'-Bromo-MeO-BINA-Cox (L8)

In einem Rundkolben wurden (1*R*)-Menthyl (a*S*)-6'-Brom-2'methoxy-[1,1'-binaphthyl]-2-carboxylat (**26**; 273 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) und festes Kaliumhydroxid (85%; 165 mg, 2.50 mmol, 5.00 Äq.) in PEG-200 (1 mL) gelöst und für 1.5 h nach AAV 1.1 zur Reaktion gebracht. Nach Kristallisation des Rohprodukts aus Cyclohexan (1.50 mL) und Umkristallisation aus einer Mischung



von siedendem EtOH–Cyclohexan (1:10, ca. 2 mL/mmol) wurden 111 mg (55%) **L8** in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 3.67 (s, 3 H), 6.75 (dt, *J* = 9.1, 0.6 Hz, 1 H), 7.18 (d × m, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (ddd, *J* = 8.6, 6.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.55 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.94 (d × m, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 8.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 9.72 (br. s, 1 OH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 56.72, 114.63, 117.44, 121.95, 126.60, 126.79, 127.05, 127.59, 127.61, 128.24, 128.25, 128.38, 128.82, 129.91, 129.99, 130.09, 132.43, 132.92, 135.66, 137.47, 154.52, 170.56.

Die Verbindung ist literaturbekannt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[55]

n-BuO

°O′

L9

соон

3.2.3.10 Synthesen ausgehend von 6'-Brom-MeO-BINA-Cox-Menthylester 26

<u>6'-n-BuO-MeO-BINA-Cox (L9)</u>

Synthese abgeleitet von einer Literaturvorschrift.^[135] Unter Argon wurden (1*R*)-Menthyl (a*S*)-6'-Brom-2'-methoxy-(1,1'binaphthyl)-2-carboxylat (**26**; 546 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), Kupfer-(I)-iodid (19.0 mg, 100 μ mol, 0.10 Äq.), 8-Hydroxyquinolin (29.0 mg, 200 μ mol, 0.20 Äq.) und Kaliumphosphat (425 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) bei RT in *n*-BuOH (2.00 mL,

22.0 mmol, 22.0 Äq.) gelöst. Die resultierende braune Reaktionsmischung wurde für 2 d bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (5 mL), EtOAc (10 mL) und 2 M aq HCl (10 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 M aq HCl (15 mL), H₂O (20 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung mit festem Kaliumhydroxid (330 mg, 5.00 mmol, 5.00 Äq.) in PEG-200 (2 mL) für 2 h nach AAV 1.1 verseift. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:3 + 1% HOAc) und Präzipitierung durch Zugabe einer Lösung des Rohprodukts in wenig CH₂Cl₂ zu stark rührendem Pentan (Überschuss) wurden 81 mg (20%) **L9** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten (> 95% *ee*; AAV 1.2). ¹**H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.41–1.60 (m, 2 H), 1.67–1.88 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 6.77 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.20–7.29 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, J = 8.1, 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.86–7.96 (m, 1 H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 10.41 (br. s, 1 OH).

¹³**C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 14.03, 19.49, 31.52, 56.95, 67.80, 106.80, 114.42, 119.82, 121.91, 126.43, 126.57, 126.85, 127.89 (2 C), 128.07 (2 C), 128.10, 128.31, 129.21, 130.11, 133.07, 135.58, 138.04, 152.79, 155.65, 171.54.

¹³C APT NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 14.03 (CH₃), 19.49 (CH₂), 31.53 (CH₂), 56.94 (CH₃), 67.80 (CH₂), 106.80 (CH), 114.43 (CH), 119.79 (CH), 121.93 (C), 126.44 (CH), 126.57 (CH), 126.84 (CH), 127.90 (1 CH + 1 C)¹⁷, 128.06 (2 CH), 128.10 (CH), 128.29 (CH), 129.21 (C), 130.11 (C), 133.07 (C), 135.58 (C), 138.07 (C), 152.79 (C), 155.64 (C), 171.73 (CO₂H).

EI-HRMS berechnet für [C₂₆H₂₄O₄]⁺: 400.1669, gefunden: 400.1651.

<u>6'-Morpholino-MeO-BINA-Cox (L10)</u>

Unter Argon wurde Morpholin (105 µL, 1.20 mmol, 1.20 Äq.) zu einer Suspension von (1*R*)-Menthyl (a*S*)-6'-Brom-2'methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carboxylat (**26**; 546 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), Palladium-(II)-acetat (11.2 mg, 50.0 µmol, 0.05 Äq.), XPhos¹⁸ (47.7 mg, 100 µmol, 0.10 Äq.) und Natrium-*tert*-butoxid (135 mg, 1.40 mmol, 1.40 Äq.) in trockenem Toluol (5 mL) bei RT zugegeben. Die resultierende



dunkle Reaktionsmischung wurde für 1 h bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von EtOAc (6 mL) und 2 M aq HCl (6 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 M aq HCl (20 mL), H₂O (20 mL) und ges. aq NaCl (20 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung mit festem Kaliumhydroxid (330 mg, 5.00 mmol, 5.00 Äq.) in PEG-200 (2 mL) für 8 h nach AAV 1.1 verseift. Durch Zugabe einer Lösung des Rohgemischs in wenig CH₂Cl₂ zu stark rührendem Pentan (Überschuss) wurden 321 mg (78%) L10 in Form eines gelblichen Feststoffs präzipitiert.

¹⁷ Signal für (CH) und Signal für (C) überlappen.

¹⁸ 2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 2.97–3.24 (m, 4 H), 3.62 (s, 3 H), 3.77–3.89 (m, 4 H), 6.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 6.93 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1 H), 7.18 (br. s, 1 H), 7.21–7.29 (m, 2 H), 7.31 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1, 5.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H).¹⁹

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 50.12, 56.93, 66.98, 110.70, 114.47, 119.98, 121.79, 126.06, 126.54, 126.82, 127.87, 128.00, 128.06, 128.10, 128.14, 128.52, 129.28, 129.99, 133.05, 135.51, 137.78, 153.01, 171.28.

¹³**C APT NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 50.12 (CH₂), 56.94 (CH₃), 66.99 (CH₂), 110.69 (br., CH), 114.47 (CH), 119.98 (CH), 121.78 (C), 126.06 (CH), 126.54 (CH), 126.82 (CH), 127.87 (CH), 128.01 (CH), 128.07 (CH), 128.10 (CH), 128.14 (C), 128.53 (CH), 129.28 (br., C), 130.00 (C), 133.05 (C), 135.52 (C), 137.78 (C), 153.01 (C), 171.21 (CO₂H).

EI-HRMS berechnet für [C₂₆H₂₃O₄N]⁺: 413.1622, gefunden: 413.1613.

<u>6'-Adamantyl-MeO-BINA-Cox (L12)</u>

Unter Argon wurden der MeO-BINA-Cox-Menthylester **1** (4.67 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.), 1-Bromadamantan (2.15 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) und Indium(III)-chlorid (111 mg, 500 µmol, 0.05 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (20 mL) unter Rühren für 14 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbadtemperatur 60 °C). Nach Abkühlen auf RT und Entfernung des Lösungsmittels im



L12

Vakuum wurde das Rohgemisch säulenchromatographisch (EtOAc–Hexan 1:10 \rightarrow EtOAc– Hexan 1:10 + 1% HOAc) gereinigt. Der resultierende gelbe Feststoff wurde in Et₂O gelöst und die organische Phase mit 2 M aq NaOH (3 x) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Et₂O (2 x) gewaschen, mit 6 M aq HCl angesäuert und mit Et₂O (2 x) extrahiert. Nach Trocknung über MgSO₄ wurde das Trocknungsmittel abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der resultierende Feststoff im HV getrocknet. Es wurden 2.46 g (53%) **L12** in Form eines hellgelben Feststoffs erhalten (> 99.7% *ee*; AAV 1.2).

R_f 0.22 (EtOAc–Hexan 1:10 + 1% HOAc).

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.70–1.85 (m, 6 H), 1.96 (d, *J* = 2.9 Hz, 6 H), 2.10 (m, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.18–7.28 (m, 3 H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1, 6.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.88–8.05 (m, 3 H), 8.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.58 (br. s, 1 OH).

¹⁹ (OH) nicht detektiert.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 29.10, 36.21, 37.01, 43.20, 56.82, 113.56, 121.07, 122.91, 124.59, 125.08, 126.59, 126.81, 127.93, 128.00, 128.02, 128.04, 128.09, 129.17, 129.86, 132.16, 133.07, 135.58, 138.06, 146.42, 153.94, 171.20.

¹³C APT NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 29.09 (CH), 36.19 (C), 37.00 (CH₂), 43.20 (CH₂), 56.78 (CH₃), 113.57 (CH), 121.18 (C), 122.88 (CH), 124.59 (CH), 124.98 (CH), 126.58 (CH), 126.77 (CH), 127.89 (C), 127.97 (CH), 128.00 (CH), 128.01 (CH), 128.07 (CH), 129.15 (C), 129.74 (CH), 132.14 (C), 133.08 (C), 135.58 (C), 138.25 (C), 146.32 (C), 153.93 (C), 171.97 (CO₂H).

EI-HRMS berechnet für [C₃₂H₃₀O₃]⁺: 462.2189, gefunden: 462.2187.

<u>6'-Mesityl-MeO-BINA-Cox (KUMADA-Kupplung; L13)</u>

Unter Argon wurde Mesitylmagnesiumbromid (1.70 M in THF, 890 μ L, 1.50 mmol, 1.50 Äq.)²⁰ zu einer Suspension von (1*R*)-Menthyl (a*S*)-6'-Brom-2'-methoxy-(1,1'-binaph-thyl)-2-carboxylat (**26**; 546 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), Nickel-(II)-acetylacetonat (12.8 mg, 50.0 μ mol, 0.05 Äq.) und 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)-imidazoliumchlorid (42.5 mg, 100 μ mol, 0.10 Äq.) in trockenem Toluol (5 mL)



bei RT zugegeben. Die resultierende Reaktionsmischung wurde für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 M aq HCl (5 mL) und EtOAc (5 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 M aq HCl (15 mL), H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung mit festem Kaliumhydroxid (330 mg, 5.00 mmol, 5.00 Äq.) in PEG-200 (2 mL) für 3 h nach AAV 1.1 verseift. Durch Zugabe einer Lösung des Rohgemischs in wenig CH₂Cl₂ zu stark rührendem Pentan (Überschuss; Präzipitierung) und anschließender säulenchromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:10 + 1% HOAc) wurden 110 mg (25%) **L13** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

¹**H** NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.00 (s, 6 H), 2.33 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.86–7.02 (m, 4 H), 7.29–7.36 (m, 2 H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.52–7.60 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 2 H), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.66 (br. s, 1 OH).

²⁰ Hergestellt aus Ar-Br (1.00 Äq.) und Mg (1.20 Äq.) in trockenem THF.

¹³**C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 21.03, 21.07, 21.18, 56.93, 113.78, 121.52, 124.86, 126.60, 126.88, 127.86, 127.90, 128.07 (2 C), 128.13, 128.18 (2 C), 128.20, 128.86, 129.13, 129.75, 132.70, 133.04, 135.56, 136.29, 136.36, 136.55, 136.70, 137.84, 138.87, 154.20, 171.03.

¹³C APT NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 21.01 (CH₃), 21.05 (CH₃), 21.17 (CH₃), 56.95 (CH₃), 113.87 (CH), 121.64 (C), 124.89 (CH), 126.60 (CH), 126.87 (CH), 127.90 (CH), 127.92 (CH), 128.06 (CH), 128.15 (2 CH), 128.17 (CH), 128.22 (CH), 128.86 (CH), 129.19 (C), 129.74 (CH), 132.74 (C), 133.10 (C), 135.60 (C), 136.33 (C), 136.34 (C), 136.54 (C), 136.68 (C), 137.93 (C), 138.90 (C), 154.26 (C), 171.25 (CO₂H).²¹

EI-HRMS berechnet für [C₃₁H₂₆O₃]⁺: 446.1876, gefunden: 446.1868.

<u>6'-Isityl-MeO-BINA-Cox (KUMADA-Kupplung; L14)</u>

Unter Argon wurde 2,4,6-Triisopropylphenylmagnesiumbromid (0.77 M in THF, 2.00 mL, 1.50 mmol, 1.50 Äq.)²² zu einer Suspension von (1*R*)-Menthyl (a*S*)-6'-Brom-2'-methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carboxylat (**26**; 546 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), Nickel-(II)-acetylacetonat (12.8 mg, 50.0 μ mol, 0.05 Äq.) und 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)-imidazoliumchlorid (42.5 mg, 100 μ mol, 0.10 Äq.) in trockenem Toluol (5 mL) bei RT zugegeben.



Die resultierende rote Reaktionsmischung wurde für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 M aq HCl (5 mL) und EtOAc (5 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 M aq HCl (15 mL), H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung mit festem Kaliumhydroxid (330 mg, 5.00 mmol, 5.00 Äq.) in PEG-200 (2 mL) für 3 h nach AAV 1.1 verseift. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:10 + 3% HOAc) und Umkristallisation aus einer Mischung von siedendem EtOAc–Hexan (1:4) wurden 210 mg (40%) **L14** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

²¹ 1 (C) nicht detektiert (Überlappung bei ±128.1).

²² Hergestellt aus Ar-Br (1.00 Äq.) und Mg (1.20 Äq.) in trockenem THF.

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 0.95–1.03 (m, 6 H), 1.10 (t, *J* = 8.1, 6.8 Hz, 6 H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 2.62 (sept, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 2.94 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.05 (s, 2 H), 7.32–7.41 (m, 2 H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.55–7.60 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.94–8.00 (m, 2 H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 9.70 (br. s, 1 OH).

¹³**C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 24.24, 24.24, 24.33, 24.35, 24.55, 24.57, 30.34, 30.36, 34.41, 56.97, 113.81, 120.62, 120.73, 121.39, 124.33, 126.61, 126.90, 127.95 (2 C), 128.13, 128.19, 128.20 128.24, 128.83, 129.55, 129.92, 132.67, 133.05, 135.60, 136.10, 136.95, 137.84, 146.84, 147.08, 147.97, 154.16, 170.48.

¹³C APT NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 24.23 (CH₃), 24.24 (CH₃), 24.33 (CH₃), 24.36 (CH₃), 24.56 (CH₃), 24.57 (CH₃), 30.37 (CH), 30.39 (CH), 34.43 (CH), 57.02 (CH₃), 113.88 (CH), 120.64 (CH), 120.75 (CH), 121.40 (C), 124.36 (CH), 126.63 (CH), 126.93 (CH), 127.94 (CH), 128.03 (C), 128.12 (CH), 128.22 (CH), 128.24 (CH), 128.29 (CH), 128.90 (C), 129.65 (CH), 130.03 (CH), 132.73 (C), 133.09 (C), 135.61 (C), 136.23 (C), 136.95 (C), 137.67 (C), 146.86 (C), 147.09 (C), 148.01 (C), 154.23 (C), 169.69 (CO₂H).

ESI-HRMS berechnet für [C₃₇H₃₇O₃]⁻: 529.2748, gefunden: 529.2745.

<u>6'-Triphenylphenyl-MeO-BINA-Cox (KUMADA-Kupplung; L15)</u>

Unter Argon wurde 2,4,6-Triphenylphenylmagnesiumbromid (0.33 M in THF, 4.60 mL, 1.50 mmol, 1.50 Äq.)²³ zu einer Suspension von (1*R*)-Menthyl (a*S*)-6'-Brom-2'-methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carboxylat (**26**; 546 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), Nickel-(II)-acetylacetonat (12.8 mg, 50.0 μ mol, 0.05 Äq.) und 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)-imidazoliumchlorid (42.5 mg, 100 μ mol, 0.10 Äq.) in trockenem Toluol (5 mL) bei RT



zugegeben. Die resultierende rote Reaktionsmischung wurde für 5 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 M aq HCl (5 mL) und EtOAc (5 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 M aq HCl (15 mL), H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung mit festem Kaliumhydroxid (330 mg, 5.00 mmol, 5.00 Äq.) in

²³ Hergestellt aus Ar-Br (1.00 Äq.) und Mg (1.20 Äq.) in trockenem THF.

PEG-200 (2 mL) für 3 h nach AAV 1.1 verseift. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:10 \rightarrow EtOAc–Hexan 1:10 + 3% HOAc) und Umkristallisation aus einer Mischung von siedendem EtOAc–Hexan (1:2) wurden 213 mg (34%) **L15** in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten. Das Rohprodukt wurde in heißem Toluol (3 x 5 mL) gelöst und das Lösungsmittel jeweils im Vakuum entfernt, um chlathrierte aliphatische Kohlenwasserstoffe gegen Toluol zu ersetzen (7 Gew% Toluol im Feststoff verbleibend).

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 3.62 (s, 3 H), 6.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 6.70 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.01–7.14 (m, 10 H), 7.20–7.29 (m, 3 H), 7.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 7.36–7.41 (m, 1 H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.52–7.57 (m, 1 H), 7.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.69–7.75 (m, 4 H), 7.87–7.97 (m, 2 H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 9.80 (br. s, 1 OH).

¹³**C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 56.72, 113.38, 121.15, 123.86, 126.45 (2 C), 126.50, 126.64, 127.32 (2 C), 127.63, 127.72 (4 C), 127.80, 127.93, 128.05, 128.08, 128.26, 128.40 (2 C), 128.42, 128.97 (2 C), 129.67, 130.04 (4 C), 130.58, 130.92, 132.21, 132.95, 134.65, 135.48, 137.64, 138.07, 140.26, 140.61, 141.81 (2 C), 142.79 (2 C), 154.05, 171.47.²⁴

¹³C APT NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 56.75 (CH₃), 113.47 (CH), 121.22 (C), 123.88 (CH), 126.46 (br., 2 CH), 126.52 (CH), 126.64 (CH), 127.33 (2 CH), 127.64 (CH), 127.72 (br., 4 CH), 127.82 (CH), 127.92 (CH), 128.06 (CH), 128.09 (CH), 128.26 (br., C), 128.40 (2 CH), 128.47 (C), 128.98 (2 CH), 129.70 (CH), 130.05 (4 CH), 130.61 (CH), 130.94 (CH), 132.26 (C), 133.00 (C), 134.73 (C), 135.51 (C), 137.63 (br., C), 138.11 (C), 140.28 (C), 140.65 (C), 141.87 (br., 2 C), 142.83 (br., 2 C), 154.12 (C), 171.32 (CO₂H).

ESI-HRMS berechnet für [C₄₆H₃₃O₃]⁺: 633.2424, gefunden: 633.2417.

ESI-HRMS berechnet für [C₄₆H₃₁O₃]⁻: 631.2279, gefunden: 631.2268.

²⁴ Signale für Toluol: 21.62 (CH₃), 125.43 (CH), 128.36 (CH), 129.17 (CH), 138.01 (C).

<u>6'-m-Diisitylphenyl-MeO-BINA-Cox (KUMADA-Kupplung; L16)</u>

Unter Argon wurde 3,5-Bis-(2,4,6-tri-*iso*propylphenyl)phenylmagnesiumbromid (0.24 M in THF, 3.15 mL, 0.76 mmol, 1.50 Äq.)²⁵ zu einer Suspension von (1*R*)-Menthyl (a*S*)-6'-Brom-2'-methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carboxylat (**26**; 273 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.), Nickel-(II)-acetylacetonat (6.42 mg, 25.0 μ mol, 0.05 Äq.) und 1,3-Bis-(2,6diisopropylphenyl)-imidazoliumchlorid (21.3 mg, 50.0 μ mol, 0.10 Äq.) in trockenem

Toluol (3 mL) bei RT zugegeben. Die resultierende dunkle Reaktionsmischung wurde für 2 h



bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 M aq HCl (5 mL) und EtOAc (5 mL) beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 M aq HCl (15 mL), H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung mit festem Kaliumhydroxid (330 mg, 5.00 mmol, 10.0 Äq.) in PEG-200 (1 mL) für 20 h bei 150 °C und für weitere 6 h bei 170 °C nach AAV 1.1 verseift. Durch säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, EtOAc–Hexan 1:10 \rightarrow EtOAc–Hexan 1:4) wurden 55 mg (13%) **L16** in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten. Das Rohprodukt wurde in heißem Toluol (2 x 5 mL) gelöst und das Lösungsmittel jeweils im Vakuum entfernt, um chlathrierte aliphatische Kohlenwasserstoffe gegen Toluol zu ersetzen (3 Gew% Toluol im Feststoff verbleibend).

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 12 H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 12 H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 12 H), 2.81 (sept, *J* = 6.9 Hz, 4 H), 2.95 (sept, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 6.93–7.02 (m, 2 H), 7.06 (s, 4 H), 7.24–7.30 (m, 2 H), 7.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.49–7.58 (m, 4 H), 7.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 8.12–8.23 (m, 2 H), 9.77 (br. s, 1 OH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 24.25, 24.31, 24.47, 30.58, 34.44, 56.69, 114.12, 120.64, 121.44, 125.56, 125.71, 126.10, 126.32, 126.64, 126.94, 127.79 (2 C), 128.11, 128.19, 128.22, 129.34, 130.17, 130.44, 133.02, 133.20, 135.63, 135.64, 137.06, 137.77, 139.68, 141.19, 146.64, 148.02, 154.47, 170.53.²⁶

²⁵ Hergestellt aus Ar-Br (1.00 Äq.) und Mg (1.20 Äq.) in trockenem THF.

²⁶ Signale für Toluol: 21.61 (CH₃), 125.45 (CH), 128.38 (CH), 129.19 (CH), 138.02 (C).

¹³**C APT NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ24.25 (CH₃), 24.31 (CH₃), 24.47 (CH₃), 30.58 (CH), 34.44 (CH), 56.69 (CH₃), 114.12 (CH), 120.64 (CH), 121.44 (C), 125.56 (CH), 125.71 (CH), 126.10 (CH), 126.32 (CH), 126.64 (CH), 126.94 (CH), 127.78 (CH), 127.79 (C), 128.11 (CH), 128.19 (CH), 128.22 (CH), 129.34 (C), 130.17 (CH), 130.44 (CH), 133.02 (C), 133.20 (C), 135.63 (C), 135.64 (C), 137.06 (C), 137.77 (C), 139.68 (C), 141.19 (C), 146.64 (C), 148.02 (C), 154.47 (C), 170.53 (CO₂H).

ESI-HRMS berechnet für [C₂₆H₂₄O₄]⁺: 400.1669, gefunden: 400.1651.

3.2.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) zur katalytischen Hydroalkoxylierung

3.2.4.1 AAV 1.3: Standardreaktion mit 2-Allylphenol (S1) als Substrat

Vorschrift für Katalysen mit Ansatzgröße 1.50 mmol:

Unter Argon wurden Tetraisopropylorthotitanat (0.15 M in Toluol, 0.50 mL, 75.0 μ mol, 0.05 Äq.) und der chirale Ligand (75.0 μ mol, 0.05 Äq.) in einem Mikrowellengefäß vorgelegt. H₂O (1.40 μ L, 75.0 μ mol, 0.05 Äq.) wurde als Tropfen an die Glaswand im unteren Drittel des Reaktions-



gefäßes gegeben und mit trockenem Toluol (2.5 mL) heruntergespült. Nach Rühren für 10 min bei 60 °C wurde 2-Allylphenol (**S1**; 196 µL, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung im Mikrowellensynthesereaktor auf 240 °C erhitzt, wobei die Zieltemperatur für 50 min gehalten wurde. Nach Abkühlen auf RT wurde Tetradecan/Trichlorethen als interner Standard zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (Pentan \rightarrow Et₂O–Pentan 1:50) getrennt und der Enantiomerenüberschuss durch chirale HPLC des chromatographisch gereinigten Reaktionsproduktes bestimmt. **P1** wurde als farbloses Öl erhalten.

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 2.82 (dd, *J* = 15.4, 7.7 Hz, 1 H), 3.31 (dd, *J* = 15.4, 8.8 Hz, 1 H), 4.86–4.97 (m, 1 H), 6.71–6.79 (m, 1 H), 6.79–6.87 (m, 1 H), 7.07–7.13 (m, 1 H), 7.13–7.19 (m, 1 H).

HPLC (OD, *i*PrOH–*iso*-Hexan 1:500, 0.6 mL/min, 15 °C): $t_R = 11.1$ min, Nebenenantiomer; 12.1 min, Hauptenantiomer.

Die Verbindung ist literaturbekannt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[119]

3.2.4.2 AAV 1.4: 2-Allyl-3,5-dimethylphenol (S2) als Substrat

Vorschrift für Katalysen mit Ansatzgröße 750 µmol:

Unter Argon wurden Tetraisopropylorthotitanat (0.15 M in Toluol, 0.25 mL, 37.5 µmol, 0.05 Äq.) und der chirale Ligand (37.5 µmol, 0.05 Äq.) in einem Mikrowellengefäß vorgelegt. H₂O (0.70 µL, 37.5 µmol, 0.05 Äq.) wurde als Tropfen an die Glaswand im unteren Drittel des Reaktionsgefäßes gegeben und mit trockenem Toluol (1.25 mL) heruntergespült. Nach Rühren für 10 min bei 60 °C wurde 2-Allyl-3,5-dimethylphenol (**S2**; 122 mg, 750 µmol, 1.00 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung im Mikrowellensynthesereaktor auf 240 °C erhitzt, wobei die Zieltemperatur für 50 min gehalten wurde. Nach Abkühlen auf RT wurde Benzhydrol als interner Standard zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (Pentan \rightarrow Et₂O–Pentan 1:50) getrennt und der Enantiomerenüberschuss durch chirale HPLC des chromatographisch gereinigten Reaktionsproduktes bestimmt. **P2** wurde als farbloses Öl erhalten.

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.68 (dd, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 1 H), 3.20 (dd, *J* = 15.2, 8.9 Hz, 1 H), 4.80–5.04 (m, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H).

HPLC (OD, *i*PrOH–*iso*-Hexan 1:500, 0.4 mL/min, 10 °C): $t_R = 18.8$ min, Nebenenantiomer; 20.4 min, Hauptenantiomer.

Die Verbindung ist literaturbekannt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[119]

3.2.4.3 AAV 1.5: Dimethyl-(2-vinylphenyl)-methanol (S3) als Substrat

Unter Argon wurden Tetraisopropylorthotitanat (0.15 M in Toluol, 0.25 mL, 37.5 µmol, 0.05 Äq.) und der chirale Ligand (37.5 µmol, 0.05 Äq.) in einem Mikrowellengefäß vorgelegt. H₂O (0.70 µL, 37.5 µmol, 0.05 Äq.) wurde als Tropfen an die Glaswand im unteren Drittel des Reaktionsgefäßes gegeben und mit trockenem Toluol (1.25 mL) heruntergespült. Nach Rühren für



10 min bei 60 °C wurde Dimethyl-(2-vinylphenyl)-methanol (**S3**; 122 mg, 750 µmol, 1.00 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung im Mikrowellensynthesereaktor auf 220 °C erhitzt, wobei die Zieltemperatur für 30/50 min gehalten wurde (siehe **Tab. 1.6** für jeweilige Reaktionsparameter). Nach Abkühlen auf RT wurde Trichlorethen als interner Standard zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (Pentan \rightarrow Et₂O–Pentan 1:50) getrennt und der Enantiomerenüberschuss durch chirale GC des chromatographisch gereinigten Reaktionsproduktes bestimmt. **P3** wurde als farbloses Öl erhalten.

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (s, 3 H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 5.30 (q, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.07–7.15 (m, 2 H), 7.24–7.30 (m, 2 H).

GC (Cyclosil-B, Stickstoff, 0.9 mL/min, 120 °C): $t_R = 8.33$ min, Hauptenantiomer; 8.55 min, Nebenenantiomer.

Die Verbindung ist literaturbekannt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[124]

3.2.5 Vorschriften zur Untersuchung des Einflusses der Reaktionszeit auf die Katalyse

3.2.5.1 AAV 1.6: Katalysen in der Mikrowelle

Unter Argon wurden Tetraisopropylorthotitanat (0.15 M in Toluol, 0.50 mL, 75.0 μmol, 0.05 Äq.) und MeO-BINA-Cox (L1; 24.6 mg, 75.0 μmol, 0.05 Äq.) in einem Mikrowellengefäß vorgelegt. H₂O (1.40 μL, 75.0 μmol, **P1** 0.05 Äq.) wurde als Tropfen an die Glaswand im unteren Drittel des Reaktionsgefäßes gegeben und mit trockenem Toluol (2.5 mL) heruntergespült. Nach Rühren für 10 min bei 60 °C wurde 2-Allylphenol (**S1**; 196 µL, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung im Mikrowellensynthesereaktor auf 240 °C erhitzt, wobei die Zieltemperatur für unterschiedlich lange Reaktionszeiten (0/10/20/30/40/ 50/60/75 min) gehalten wurde (siehe Abb. 1.5 und Tab. 1.7 für jeweilige Reaktionsparameter). Nach Abkühlen auf RT wurde Tetradecan (100 µL) als interner Standard zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 μL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (Pentan \rightarrow Et₂O-Pentan 1:50) getrennt und der Enantiomerenüberschuss durch chirale HPLC des chromatographisch gereinigten Reaktionsproduktes bestimmt. **P1** wurde als farbloses Öl erhalten.

3.2.5.2 Vorschrift zur Katalyse unter Schlenk-Bedingungen bei Normaldruck

Unter Argon wurde MeO-BINA-Cox (L1; 82.1 mg, 250 µmol, 0.05 Äq.) in trockenem *trans*-Decalin (5 mL) vorgelegt und Tetraisopropylorthotitanat (74.0 µL, 250 µmol, 0.05 Äq.) zugegeben. Unter starkem Rühren wurde H₂O (4.50 µL, 250 µmol, 0.05 Äq.) zugegeben und die resultierende gelbe Lösung für 10 min bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde 2-Allylphenol (**S1**; 651 µL, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und ein Rückflusskühler mit Septum und Ballon zum Druckausgleich aufgesetzt. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei 210 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden Rückstände aus dem Rückflusskühler mit Toluol heruntergespült. Das Rohgemisch wurde mit dem internen Standard Trichlorethen (462 mg) versetzt und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Anschließend wurde das Rohgemisch säulenchromatographisch (Pentan \rightarrow Et₂O-Pentan 1:50) getrennt und der Enantiomerenüberschuss durch chirale HPLC des chromatographisch gereinigten Reaktionsproduktes bestimmt. Es wurden 203 mg (30%) 2-Methylcumaran (**P1**) als farbloses Öl mit 76% *ee* erhalten.

3.2.6 Vorschriften zu Synthesen zur Untersuchung des Titankomplexes

3.2.6.1 Vorschriften zur Herstellung, Isolierung und Charakterisierung der Titankomplexe

<u>a) In situ Komplex aus Ti(OiPr)₄ + MeO-BINA-Cox (L1) + H₂O:</u>

Vorschrift zur Synthese und Isolierung der A/B-Komplex-Mischung:

Unter Argon wurde MeO-BINA-Cox (**L1**; 3.28 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Toluol (30 mL) vorgelegt. Zur gelben Suspension wurde Tetraisopropylorthotitanat (2.96 mL, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben, woraufhin der Feststoff in Lösung ging. Unter starkem Rühren wurde H₂O



(270 µL, 15.0 mmol, 1.50 Äq.) zugegeben und mit trockenem Toluol (10 mL) nachgespült. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im HV entfernt (Flüssigstickstoff-gekühlte Kühlfalle, 10⁻² mbar, 40 °C) und der Feststoff weiter im HV getrocknet (10⁻² mbar, 50 °C, 1 h). Der resultierende Feststoff wurde unter Argon mit trockenem Pentan (15 mL) zum Waschen versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach Filtration wurde der Waschvorgang wiederholt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in trockenem CH₂Cl₂ (8 mL) gelöst und mit trockenem Pentan (50 mL) überschichtet. Nach Filtration des entstandenen Feststoffs wurde mit trockenem Pentan (20 mL) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 3.58 g (78%; bezogen auf **B** = Ti₄C₁₀₀H₉₂O₂₂ mit M = 1837.28 g/mol) eines hellgelben Feststoffs erhalten.

¹**H NMR** (400 MHz, C₆D₆; ausgewählte Signale für Komplex A^{27}): δ 0.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 12 H), 0.87 (d, *J* = 6.2 Hz, 12 H), 3.36 (s, 6 H), 3.67 (s, 6 H), 3.94 (sept, *J* = 6.2 Hz, 4 H), 8.00–8.11 (m, 2 H), 8.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H).

LIFDI-MS berechnet für $[C_{94}H_{75}O_{18}Ti_4]^+$: 1683.29, gefunden: 1683.30, berechnet für $[C_{97}H_{81}O_{19}Ti_4]^+$: 1741.33, gefunden: 1741.36, berechnet für $[C_{100}H_{89}O_{20}Ti_4]^+$: 1801.39, gefunden: 1801.44.

FAB-MS berechnet für [C₁₀₀H₉₁O₂₁Ti₄]⁺: 1819.4, gefunden: 1819.7.

EA berechnet für Komplex B = $[Ti_4C_{100}H_{92}O_{22}]$: C 65.37%, H 5.05% gefunden: C 64.90%, H 4.72%

²⁷ Aufgrund von Überlagerungen, v.a. im aromatischen Bereich, konnten nicht alle Signale der **A/B**-Komplex-Mischung zugeordnet werden.

<u>Vorschrift zur Untersuchung des Einflusses Restwassergehalts im NMR-Solvens auf das</u> <u>A/B-Verhältnis der A/B-Komplex-Mischung:</u>

Je eine Probe der **A/B**-Komplex-Mischung (10 mg) wurde an Luft in C_6D_6 ("nasse Probe") oder in der Glovebox in trockenem und entgastem C_6D_6 ("trockene Probe") aufgenommen und ein ¹H NMR gemessen.

Ausschnitt aus dem ¹H NMR-Spektrum im Bereich der Methoxysignale:

¹**H** NMR (500 MHz, C₆D₆): δ 2.95 (s, 3 H; **A**), 3.23 (s, 3 H; **A**), 3.36 (s, 3 H; **B**), 3.66 (s, 3 H; **B**).

Die Zuordnung von **A** und **B** resultiert aus dem Vergleich der Integral-Verhältnisse der Methoxysignale. Unter "trockenen Bedingungen" wurde eine Spezies (δ 2.95, s und δ 3.23, s) bevorzugt gebildet ("nass" 1.9:1 \rightarrow "trocken" 2.5:1) und entspricht folglich dem weniger hydratisierten Komplex **A**.

Vorschrift für Katalysen mit der isolierten A/B-Komplex-Mischung:

Unter Argon wurde die isolierte **A/B**-Komplex-Mischung (34.5 mg, 18.8 μmol, 0.01 Äq.) in einem Mikrowellengefäß in trockenem Toluol (2 mL) vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde 2-Allylphenol (**S1**; 196 μL, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und mit trockenem Toluol (1 mL)



nachgespült. Die Reaktionslösung wurde im Mikrowellensynthesereaktor auf 240 °C erhitzt, wobei die Zieltemperatur für 50 min gehalten wurde. Nach Abkühlen auf RT wurde Tetradecan (100 µL) als interner Standard zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Anschließend wurde das Rohgemisch säulenchromatographisch (Pentan \rightarrow Et₂O–Pentan 1:50) getrennt und der Enantiomerenüberschuss durch chirale HPLC des chromatographisch gereinigten Reaktionsproduktes bestimmt. Es wurden 149 mg (74%) 2-Methylcumaran (**P1**) als farbloses Öl mit 67% *ee* erhalten.

<u>b) Komplex C</u> = [Ti₄(L1')₄(0)₄(S1')₄]:

Vorschrift zur Synthese und Isolierung des katalytisch aktiven Komplexes C:

Unter Argon wurde MeO-BINA-Cox (**L1**; 3.28 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Toluol (30 mL) vorgelegt. Zur hellgelben Suspension wurde Tetraisopropylorthotitanat (2.96 mL, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben, woraufhin der Feststoff in Lösung ging. Unter starkem Rühren wurden H₂O (270 μ L, 15.0 mmol, 1.50 Äq.) und 2-Allylphenol (**S1**; 3.91 mL, 30.0 mmol, 3.00 Äq.) zugegeben und mit trockenem Toluol (10 mL) nachgespült. Die Reaktionslösung wurde für 6 h bei 60 °C und daraufhin für 3 d bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im HV



entfernt (Flüssigstickstoff-gekühlte Kühlfalle, 10⁻² mbar, 40 °C) und der Feststoff weiter im HV getrocknet (10⁻² mbar, 100 °C, 3 h). Es wurden 5.17 g (99%) eines orange-roten Feststoffs erhalten. Zur Entfernung von Resten an nicht-koordiniertem 2-Allylphenol (**S1**) wurde ein Teil des Rohprodukts (2.00 g) im Kugelrohrofen im Vakuum erhitzt (10⁻² mbar, 150 °C, 2 h). Der resultierende Feststoff (1.82 g von 2.00 g) wurde unter Argon in trockenem CH₂Cl₂ (4 mL) gelöst und mit trockenem Pentan (50 mL) überschichtet. Nach Filtration des entstandenen Feststoffs wurde mit Pentan (20 mL) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Vom resultierenden orangen Feststoff (1.69 g von 2.00 g) wurde unter Argon ein NMR in trockenem NMR-Solvens aufgenommen.

¹**H NMR** (400 MHz, C_6D_6): δ 2.78 (dd, J = 16.5, 7.2 Hz, 4 H), 3.08 (dd, J = 16.5, 7.2 Hz, 4 H), 3.12 (s, 6 H), 3.68 (s, 6 H), 4.70 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 4 H), 4.79 (dd, J = 10.0, 2.2 Hz, 4 H), 5.50–5.69 (m, 4 H), 6.51–6.60 (m, 6 H), 6.63–6.71 (m, 6 H), 6.81–6.96 (m, 14 H), 7.03–7.10 (m, 2 H), 7.12–7.28 (m, 12 H), 7.32–7.39 (m, 4 H), 7.43–7.48 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.71–7.83 (m, 8 H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 2 H).

LIFDI-MS berechnet für $[C_{106}H_{78}O_{18}Ti_4]^+$: 1830.31, gefunden: 1830.29, berechnet für $[C_{115}H_{87}O_{19}Ti_4]^+$: 1964.38, gefunden: 1964.39, berechnet für $[C_{124}H_{97}O_{20}Ti_4]^+$: 2098.45, gefunden: 2098.30.

EA berechnet für Komplex **C** = [Ti₄C₁₂₄H₉₆O₂₀]: C 71.00%, H 4.61% gefunden: C 69.21%, H 4.71%

Vorschrift für Katalysen mit dem isolierten Komplex C:

Unter Argon wurde der isolierte Komplex **C** (39.3 mg, 18.8 µmol, 0.01 Äq.) in einem Mikrowellengefäß in trockenem Toluol (2 mL) vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde 2-Allylphenol (**S1**; 196 µL, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und mit trockenem Toluol (1 mL) nachgespült. Die Reaktions-



lösung wurde im Mikrowellensynthesereaktor auf 240 °C erhitzt, wobei die Zieltemperatur für 50 min gehalten wurde. Nach Abkühlen auf RT wurde Tetradecan (100 µL) als interner Standard zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Anschließend wurde das Rohgemisch säulenchromatographisch (Pentan → Et₂O–Pentan 1:50) getrennt und der Enantiomerenüberschuss durch chirale HPLC des chromatographisch gereinigten Reaktionsproduktes bestimmt. Es wurden 176 mg (83%; korrigierte Ausbeute unter Berücksichtigung des zusätzlichen Substrat-Eintrags von 5 mol% **S1**' durch **C**) 2-Methylcumaran (**P1**) als farbloses Öl mit 72% *ee* erhalten.

3.2.6.2 Vorschriften für Katalysen mit erhöhter Katalysator-Beladung

Vorschrift für Experimente zur Isolierung des in situ Katalysators C als Feststoff:

Unter Argon wurden Tetraisopropylorthotitanat (137 mg, 480 µmol, 0.30 Äq.) und MeO-BINA-Cox (**L1**; 158 mg, 480 µmol, 0.30 Äq.) in einem Mikrowellengefäß vorgelegt. H₂O (8.70 µL, 480 µmol, 0.30 Äq.) wurde als Tropfen an die Glaswand im unteren Drittel des Reaktionsgefäßes gegeben und mit trockenem Toluol (3.2 mL) heruntergespült. Nach Rühren für 10 min bei 60 °C wurde 2-Allylphenol (**S1**; 225 µL, 1.60 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung im Mikrowellensynthesereaktor auf 240 °C erhitzt, wobei die Zieltemperatur für 15 min gehalten wurde. Nach Abkühlen auf RT wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit trockenem Pentan (4 mL) überschichtet und der zähe rote Bodensatz zerstoßen. Nach Lagerung bei –25 °C für 3 d wurde das Lösungsmittel abfiltriert und der resultierende Feststoff mit trockenem Pentan (2 x 3 mL) und trockenem Et₂O–Pentan (1:3, 6 mL) gewaschen. Nach Trocknung des rötlichen Feststoffs im Vakuum wurde eine Probe für ein ¹H NMR entnommen.

Vorschrift für Katalysen bei erhöhter Katalysator-Beladung (Bestimmung von Aktivität und Enantioselektivität):

Unter Argon wurden Tetraisopropylorthotitanat (139 mg, 470 μ mol, 0.30 Äq.) und MeO-BINA-Cox (**L1**; 154 mg, 470 μ mol, 0.30 Äq.) in einem Mikrowellengefäß vorgelegt. H₂O (8.50 μ L, 470 μ mol, 0.30 Äq.) wurde als Tropfen an die Glaswand im unteren Drittel des Reaktionsgefäßes gegeben



und mit trockenem Toluol (3.1 mL) heruntergespült. Nach Rühren für 10 min bei 60 °C wurde 2-Allylphenol (**S1**; 204 µL, 1.56 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung im Mikrowellensynthesereaktor auf 240 °C erhitzt, wobei die Zieltemperatur für 15 min gehalten wurde. Nach Abkühlen auf RT wurde Tetradecan (100 µL) als interner Standard zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (Pentan \rightarrow Et₂O–Pentan 1:50) getrennt und der Enantiomerenüberschuss durch chirale HPLC des chromatographisch gereinigten Reaktionsproduktes bestimmt. Es wurden 90.8 mg (43%) 2-Methylcumaran (**P1**) als farbloses Öl mit 60% *ee* erhalten.

3.3 Experimente zu Kapitel 2

3.3.1 NaHMDS

Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[287] In einer mit Argon gespülten Apparatur wurden Hexamethyldisilazan (22.8 mL, 110 mmol, 1.10 Äq.) und Natriumamid (3.90 g, 100 mmol, 1.00 Äq.) in Toluol

(50 mL) suspendiert. Die hellgelbe Suspension wurde refluxiert (Ölbadtemperatur 115 °C), bis keine Gasentwicklung mehr sichtbar war (3 h), wobei entstehendes NH_3 durch Einleiten in 2 M aq HCl neutralisiert wurde. Nach Filtration unter Argon und Entfernen der flüchtigen Anteile im Vakuum (50 °C) wurden 10.0 g (55%) festes NaHMDS als farbloser Feststoff erhalten.

¹**H NMR** (400 MHz, C₆D₆): δ 0.11 (s, 18 H).

Die Verbindung ist literaturbekannt, CAS-Nr. 1070-89-9. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[288]

3.3.2 CuIPrCl

a) Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[289] Unter Argon wurden 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid (10.5 g, 24.7 mmol, 1.00 Äq.) und Kupfer-(I)-oxid (2.30 g, 16.0 mmol, 0.65 Äq.) in entgastem H_2O (60 mL) suspendiert.



Die Reaktionsmischung wurde für 4 d bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in CH₂Cl₂ (100 mL) aufgenommen. Die unlöslichen Bestandteile wurden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Nach Umkristallisation des Rohprodukts aus einer Mischung von siedendem CH₂Cl₂–EtOH–Hexan (1:8:9, ca. 30 mL/mmol) wurden 460 mg (94%) CuIPrCl als farbloser Feststoff erhalten.

b) Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[290] Im Rundkolben wurden IPr · HCl (425 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), Kupfer-(I)-chlorid (99.0 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und Kaliumcarbonat (276 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) in Aceton (4 mL) vorgelegt und über Nacht bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert und der Filterkuchen mit CH_2Cl_2 (2 x 25 mL) gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde CuIPrCl als farbloser Feststoff erhalten, der mit Pentan (5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde (5.97 g, 50%). ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 12 H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 12 H), 2.56 (sept, *J* = 6.9 Hz, 4 H), 7.13 (s, 2 H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 4 H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 2 H).

Die Verbindung ist literaturbekannt, CAS-Nr. 578743-87-0. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[290]

3.3.3 CH-Donor- und -Akzeptor-Substrate

3.3.3.1 Methyl 4-Allylbenzoat (D3)

Synthese abgeleitet von einer Literaturvorschrift.^[256] Unter Argon wurden Lithiumchlorid (1.06 g, 25.0 mmol, 1.00 Äq.) und Zink (2.29 g, 35.0 mmol, 1.40 Äq.) in einem Schlenkkolben vorgelegt und bei 170 °C im HV für 1 h getrocknet. Nach Abkühlen auf RT wurde trockenes THF (25 mL) zugegeben. Zur rührenden Suspension



wurden bei RT Dibromethan (110 µL, 1.27 mmol, 0.05 Äq.) und Trimethylsilylchlorid (32.0 µL, 250 µmol, 0.01 Äq.) zugetropft und anschließend 4-Iodbenzoesäuremethylester (6.55 g, 25.0 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3 d bei RT gerührt, anschließend überschüssiges Zink durch Filtration von der Suspension abgetrennt und das Filtrat unter Argon auf –10 °C gekühlt. In einer Portion wurden Allylbromid (3.24 mL, 37.5 mmol, 1.50 Äq.) und CuCN \cdot 2 LiCl (1 M in THF, ca. 500 µL, 500 µmol, 0.02 Äq.) zugegeben und die Reaktionslösung bei 0 °C für 1 h gerührt. Anschließend wurde auf RT erwärmt und die Reaktion über Nacht bei 70 °C fortgesetzt. Nach Abkühlen auf RT wurden ges. aq NH₄Cl (25 mL) und EtOAc (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. aq NaCl (100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Destillation (Dampftemperatur 114 °C) gereinigt. Es wurden 2.33 g (53%) **D3** als schwach gelbliches Öl erhalten (Reinheit 97 mol%, Verunreinigung 4-Iodbenzoesäuremethylester).

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 3.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 5.05–5.15 (m, 2 H), 5.96 (ddt, *J* = 16.9, 10.4, 6.6 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H).

Die Verbindung ist literaturbekannt, CAS-Nr. 20849-84-7. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[291]

3.3.3.2 1,1-Diphenylprop-1-en (D12)

Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[257] Unter Argon wurde Ethyltriphenylphosphoniumbromid (11.1 g, 30.0 mmol, 1.20 Äq.) in trockenem THF (50 mL) vorgelegt und die Suspension auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 18.8 mL, 30.0 mmol, 1.20 Äq.) innerhalb von 1 h zugetropft. Zur entstandenen roten Lösung



wurde innerhalb von 1.5 h eine Lösung von Benzophenon (4.56 g, 25.0 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (25 mL) zugegeben und die Reaktionslösung anschließend auf RT erwärmt. Nach Zugabe von ges. aq NH₄Cl (25 mL) und Et₂O (100 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (100 mL) und ges. aq NaCl (100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt zur Abtrennung des Nebenprodukts Ph₃P=O säulenchromatographisch (Kieselgel, Pentan) gereinigt. Es wurden 4.52 g (93%) **D12** als farbloser Feststoff erhalten.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 6.17 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 7.16–7.25 (m, 7 H), 7.25–7.32 (m, 1 H), 7.32–7.41 (m, 2 H).

Die Verbindung ist literaturbekannt, CAS-Nr. 778-66-5. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[257]

3.3.3.3 1,1-Diphenylpent-1-en (D11)

Synthese nach einer Literaturvorschrift^[257] und analog zur Synthese von 1,1-Diphenylprop-1-en (Kapitel 3.3.3.2) mit Butyltriphenylphosphoniumbromid (12.0 g, 30.0 mmol, 1.20 Äq.), *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 18.8 mL, 30.0 mmol, 1.20 Äq.) und Benzophenon (4.56 g, 25.0 mmol, 1.00 Äq.). Es wurden 5.22 g (94%) **D11** als farbloses Öl erhalten.



¹**H** NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.46 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.09 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 6.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.14–7.33 (m, 8 H), 7.33–7.45 (m, 2 H).

Die Verbindung ist literaturbekannt, CAS-Nr. 1530-11-6. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[257]

3.3.3.4 Bis-(4-*tert*-Butylphenyl)-methan (**D14**)

Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[258] In einem Rundkolben wurden Diphenylmethan (16.7 mL, 100 mmol, 1.00 Äq.) und *tert*-Butylchlorid (27.6 mL, 250 mmol, 2.50 Äq.) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. In der Kälte wurde in einer Por-



tion Aluminium-(III)-chlorid (667 mg, 5.00 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben, wobei entstehendes HCl durch Einleiten in 3 M aq NaOH neutralisiert wurde. Nach Rühren bei 0 °C für 30 min wurde die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Der entstandene Feststoff wurde aus siedendem *i*PrOH (ca. 1 mL/mmol) umkristallisiert und mit kaltem *i*PrOH gewaschen. Es wurden 18.4 g (65%) **D14** als farbloser Feststoff erhalten.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (s, 18 H), 3.98 (s, 2 H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H).

Die Verbindung ist literaturbekannt, CAS-Nr. 19099-48-0. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[258]

3.3.3.5 Benzalanilin (A1)

Synthese nach einer Literaturvorschrift.^[259] Im 500 mL Rundkolben wurden Benzaldehyd (20.4 mL, 200 mmol, 1.00 Äq.) und Anilin (18.3 mL, 200 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (200 mL) gelöst. Zur roten Reaktionslösung wurde MgSO₄ (10.0 g) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe einer weiteren Portion MgSO₄ (10.0 g) wurde für eine weitere Nacht bei RT gerührt, dann das Trocknungsmittel



abfiltriert und der Filterkuchen mit CH₂Cl₂ (50 mL) gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt mit Pentan (250 mL) überschichtet und zur Kristallisation über Nacht auf –25 °C gekühlt. Die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert und die Mutterlauge wurde für eine zweite Kristallisation mit Pentan (150 mL) versetzt. Nach Trocknung im Vakuum wurden 26.5 g (73%) **A1** als gelblicher Feststoff erhalten.

¹**H NMR** (500 MHz, C₆D₆): δ 6.97–7.09 (m, 1 H), 7.09–7.23 (m, 7 H), 7.72–7.91 (m, 2 H), 8.13 (s, 1 H).

Die Verbindung ist literaturbekannt, CAS-Nr. 538-51-2. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[292]

3.3.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) zur Addition von CH Bindungen an Imine

3.3.4.1 AAV 2.1a-b: Reaktionen mit KOtBu als Base bei 60 °C

AAV 2.1a:

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und KO*t*Bu (224 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) bei RT in trockenem DMF (4 mL) gelöst und bei 60 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde auf RT abgekühlt, H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 μ L) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 μ L), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

AAV 2.1b:

Analog AAV 2.1a mit CH-Donor (2.00 mmol, 2.00 Äq.) und CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.).

3.3.4.2 AAV 2.2a-d: Reaktionen mit NaOtBu als Base in Toluol

<u>AAV 2.2a:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und NaOtBu (2 M in THF, 0.25 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2 mL) gelöst und bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

<u>AAV 2.2b:</u>

Analog AAV 2.2a bei 70 °C.

AAV 2.2c:

Analog AAV 2.2a bei 110 °C.

<u>AAV 2.2d:</u>

Analog AAV 2.2c mit CH-Donor (2.00 mmol, 2.00 Äq.) und CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.).

3.3.4.3 AAV 2.3a-e: Reaktionen in Dioxan

<u>AAV 2.3a:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.50 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) bei RT in trockenem Dioxan (2 mL) gelöst und bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 μ L) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 μ L), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

AAV 2.3b:

Analog AAV 2.3a bei 110 °C.

AAV 2.3c:

Analog AAV 2.3b mit CH-Donor (2.00 mmol, 2.00 Äq.) und CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.).

AAV 2.3d:

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), NaNH₂ (19.5 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und NaO*t*Bu (24.0 mg, 0.25 mmol, 0.25 Äq.) bei RT in trockenem Dioxan (2 mL) gelöst und bei 110 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.3a.

AAV 2.3e:

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), NaNH₂ (19.5 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und Methyl Triglycol (40.0 μ L, 0.25 mmol, 0.25 Äq.) bei RT in trockenem Dioxan (2 mL) gelöst und bei 110 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.3a.

3.3.4.4 AAV 2.4a-r: Reaktionen mit LiHMDS als Base in DMF

<u>AAV 2.4a:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.50 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) bei RT in trockenem DMF (2 mL) gelöst und bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

AAV 2.4b:

Analog AAV 2.4a bei 70 °C.

AAV 2.4c:

Analog AAV 2.4a bei 110 °C.

<u>AAV 2.4d:</u>

Analog AAV 2.4a mit LiHMDS (1 м in THF, 0.30 mL, 0.30 mmol, 0.30 Äq.).

<u>AAV 2.4e:</u>

Analog AAV 2.4a, wobei die Base LiHMDS (1 M in THF; gesamt: 0.50 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) in zwei konsekutiven Portionen zugegeben wurde: Portion 1 (0.25 mL, 0.25 mmol, 0.25 Äq.) bei Reaktionsbeginn und Portion 2 (0.25 mL, 0.25 mmol, 0.25 Äq.) nach Rühren über Nacht.

<u>AAV 2.4f:</u>

Analog AAV 2.4a mit LiHMDS (1 M in THF, 1.00 mL, 1.00 mmol, 1.00 Äq.).

<u>AAV 2.4g:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.50 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) bei RT im jeweiligen trockenen Lösungsmittel (MeCN/NMP/DMSO/DMA/Sulfolan/Methylcyclohexan/PhCl/Aceton; 2 mL) gelöst und bei RT/70/110°C gerührt (siehe **Tab. 2.22** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.4a.

<u>AAV 2.4h:</u>

Unter Argon wurden bei einer Ansatzgröße von 0.50/1.00 mmol CH-Donor, CH-Akzeptor und LiHMDS (1 M in THF, 0.30 mmol, 0.30 Äq.) bei RT in trockenem DMF (2 mL) gelöst und bei RT gerührt, wobei die CH-Donor und -Akzeptor-Verhältnisse variierten (12:1 = *neat* in Diphenylmethan ohne DMF/3:1/1:1/1:1.5/1:2/1:3/1:10; siehe **Tab. 2.23** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.4a.

<u>AAV 2.4i:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (3.00 mmol, 3.00 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.30 mL, 0.30 mmol, 0.30 Äq.) bei RT in trockenem DMF (0.5/1/2/4 mL) gelöst und bei RT gerührt (siehe **Tab. 2.24** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.4a.

<u>AAV 2.4j:</u>

Analog AAV 2.4a mit Zugabe der Base als Feststoff.

AAV 2.4k:

Analog AAV 2.4d mit CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und CH-Akzeptor (3.00 mmol, 3.00 Äq.).

AAV 2.41:

Analog AAV 2.4k mit Zugabe der Base als Feststoff.

<u>AAV 2.4m:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.10/0.50 mL, 0.10/0.50 mmol, 0.10/0.50 Äq.) unter Rühren bei RT in trockenem DMF (2 mL) gelöst und anschließend ohne Rühren stehen gelassen (siehe **Tab. 2.26** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.4a.

<u>AAV 2.4n:</u>

Unter Argon wurden bei einer Ansatzgröße von 1.00/3.00 mmol CH-Donor (1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.10/0.30 mmol, 0.10/0.30 Äq.) unter Rühren bei RT in trockenem DMF (2 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde bei RT für 30 min gerührt und anschließend auf –25/5 °C gekühlt und ohne Rühren für 2 h stehen gelassen (siehe **Tab. 2.26** für jeweilige Reaktionsparameter). In noch kaltem Zustand wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben. Die weitere Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.4a.

AAV 2.40:

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und LiHMDS (1 \bowtie in THF, 0.50 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) unter Rühren bei –25/5 °C in trockenem DMF (2 mL) gelöst. Anschließend wurde die Reaktionslösung ohne Rühren stehen gelassen (siehe **Tab. 2.26** für jeweilige Reaktionsparameter). In noch kaltem Zustand wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben. Die weitere Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.4a.

<u>AAV 2.4p:</u>

Analog AAV 2.4c mit CH-Donor (2.00 mmol, 2.00 Äq.) und CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.).

<u>AAV 2.4q:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (3.00 mmol, 3.00 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.10/0.30 mL, 0.10/0.30 mmol, 0.10/0.30 Äq.) in trockenem DMF (0.5 mL) gelöst und für 15 min bei RT gerührt (siehe **Schema 2.25** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.4a.

<u>AAV 2.4r:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), HMDS (103 μ L, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.50 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) in trockenem DMF (2 mL) gelöst und bei 110 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.4a.

3.3.4.5 AAV 2.5a-e: Reaktionen mit LiHMDS als Base in Toluol

AAV 2.5a:

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.50 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2 mL) gelöst und bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

AAV 2.5b:

Analog AAV 2.5a bei 110 °C.

AAV 2.5c:

Analog AAV 2.5a mit LiHMDS (1 м in THF, 0.30 mL, 0.30 mmol, 0.30 Äq.).

AAV 2.5d:

Analog AAV 2.5a mit LiHMDS (1 м in THF, 0.10 mL, 0.10 mmol, 0.10 Äq.).

<u>AAV 2.5e:</u>

Analog AAV 2.5b mit CH-Donor (2.00 mmol, 2.00 Äq.) und CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.).

3.3.4.6 AAV 2.6a-f: Reaktionen mit LiHMDS als Base und CuIPrCl als Additiv

<u>AAV 2.6a:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CuIPrCl (48.8 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.20 mL, 0.20 mmol, 0.20 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2 mL) gelöst und bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 μ L) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 μ L), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

<u>AAV 2.6b:</u>

Analog AAV 2.6a bei 110 °C.

AAV 2.6c:

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CuIPrCl (24.4 mg, 50.0 μ mol, 0.05 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.10 mL, 0.10 mmol, 0.10 Äq.) bei RT in trockenem THF (2 mL) gelöst und bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.6a.

<u>AAV 2.6d:</u>

Analog AAV 2.6c mit CuIPrCl (48.8 mg, 0.10 mmol, 0.10 Äq.).

AAV 2.6e:

Analog AAV 2.6b mit LiHMDS (1 м in THF, 0.10 mL, 0.10 mmol, 0.10 Äq.) und CuIPrCl (24.4 mg, 50.0 μmol, 0.05 Äq.).

<u>AAV 2.6f:</u>

Analog AAV 2.6b mit CH-Donor (2.00 mmol, 2.00 Äq.) und CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.).

3.3.4.7 AAV 2.7a-h: Reaktionen mit Ti(OiPr)4 als Additiv

<u>AAV 2.7a:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), Ti(OiPr)₄ (0.2 M in Toluol, 1.00 mL, 0.20 mmol, 0.20 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.40 mL, 0.40 mmol, 0.40 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (1 mL) gelöst und bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

<u>AAV 2.7b:</u>

Analog AAV 2.7a bei 110 °C.

<u>AAV 2.7c:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), Ti(O*i*Pr)₄ (0.2 M in Toluol/THF) und LiHMDS (1 M in THF) bei RT in trockenem Toluol/THF (1/1.5 mL, sodass das Gesamtvolumen an Lösungsmittel = 2 mL) gelöst und bei RT/70 °C gerührt, wobei die LiHMDS–Ti(O*i*Pr)₄-Verhältnisse variierten (0.10–0.05/ 0.10–0.10/0.20–0.10/0.30 Äq.–0.10 Äq.; siehe **Tab. 2.6** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.7a.

<u>AAV 2.7d:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), Ti(OiPr)₄ (0.2 M in Dioxan, 1.00 mL, 0.20 mmol, 0.20 Äq.) und DBU (59.7 µL, 0.40 mmol, 0.40 Äq.) bei RT in trockenem Dioxan (1 mL) gelöst und bei 110 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.7a.

<u>AAV 2.7e:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und Ti(O*i*Pr)₄ (0.1 M in THF, 1.00 mL, 0.10 mmol, 0.10 Äq.) bei RT in trockenem THF (1 mL) gelöst und bei 110 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.7a.

AAV 2.7f:

Analog AAV 2.7e mit Ti(O*i*Pr)₄ (1 м in THF, 0.50 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) und THF (1.5 mL).

AAV 2.7g:

Analog AAV 2.7b mit LiHMDS (1 м in THF, 0.20 mL, 0.20 mmol, 0.20 Äq.), Ti(O*i*Pr)₄ (0.1 м in THF, 1.00 mL, 0.10 mmol, 0.10 Äq.) und Toluol (1 mL).

AAV 2.7h:

Analog AAV 2.7b mit CH-Donor (2.00 mmol, 2.00 Äq.) und CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.).

3.3.4.8 AAV 2.8: Reaktionen mit LiHMDS als Base in THF

<u>AAV 2.8:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF, 0.01/0.10/0.30 mL, 0.01/0.10/0.30 mmol, 0.01/0.10/0.30 Äq.) bei RT in trockenem THF (2 mL) gelöst und bei 0 °C/RT/70 °C gerührt (siehe **Tab. 2.3** und **2.5** für jeweilige Reaktionsparameter). Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

3.3.4.9 AAV 2.9a-e: Reaktionen mit NEt₃/LDA/P₁-*t*Bu/NaH bzw. ohne Base

<u>AAV 2.9a:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und NEt₃ (13.9 μ L, 0.10 mmol, 0.10 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2 mL) gelöst und bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 μ L) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 μ L), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

AAV 2.9b:

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und LDA (2 M in THF–Ethylbenzol–Hexan, 0.25/0.30 mL, 0.50/0.60 mmol, 0.50/0.60 Äq.) bei RT in trockenem DMF/Toluol (2 mL) gelöst und bei RT gerührt (siehe **Tab. 2.4** und **2.18** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.9a.

<u>AAV 2.9c:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und P_1 - tBu^{28} (153 µL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2 mL) gelöst und bei 70 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.9a.

<u>AAV 2.9d:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und NaH (60% in Paraffinöl, 20.0/40.0 mg, 0.50/1.00 mmol, 0.50/1.00 Äq.) bei RT in trockenem DMF (2 mL) gelöst und bei 110 °C gerührt (siehe **Tab. 2.18** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.9a.

AAV 2.9e:

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2 mL) gelöst und bei 120 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.9a.

²⁸ tert-Butylimino-tris(dimethylamino)phosphoran.

3.3.4.10 AAV 2.10a-g: Reaktionen mit NaHMDS als Base

<u>AAV 2.10a:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und NaHMDS (1 \mbox{M} in THF, 0.10 mL, 0.10 mmol, 0.10 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2 mL) gelöst und bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 $\mbox{\muL}$) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 $\mbox{\muL}$), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

AAV 2.10b:

Analog AAV 2.10a bei 110 °C.

AAV 2.10c:

Analog AAV 2.10b mit NaHMDS (1 м in THF, 0.25 mL, 0.25 mmol, 0.25 Äq.).

<u>AAV 2.10d:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und NaHMDS (1 M in THF, 0.50 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) bei RT in trockenem DMF (2 mL) gelöst und bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.10a.

AAV 2.10e:

Analog AAV 2.10d mit NaHMDS (1 M in THF, 1.00 mL, 1.00 mmol, 1.00 Äq.).

AAV 2.10f:

Analog AAV 2.10c mit CH-Donor (2.00 mmol, 2.00 Äq.) und CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.).

AAV 2.10g:

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und NaHMDS (1 M in THF, 0.50/2.00 mL, 0.50/2.00 mmol, 0.50/2.00 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2 mL) gelöst und bei 70/110 °C gerührt (siehe **Tab. 2.30** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.10a.
3.3.4.11 AAV 2.11a-e: Reaktionen mit KHMDS als Base

<u>AAV 2.11a:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und KHMDS (0.5 M in Toluol, 0.20 mL, 0.10 mmol, 0.10 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2 mL) gelöst und bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 μ L) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 μ L), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

AAV 2.11b:

Analog AAV 2.11a bei 110 °C.

<u>AAV 2.11c:</u>

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.), CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und KHMDS (0.5 M in Toluol, 1.00 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) bei RT in trockenem DMF (2 mL) gelöst und bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.11a.

<u>AAV 2.11d:</u>

Analog AAV 2.11b mit KHMDS (0.5 м in Toluol, 1.00 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.).

AAV 2.11e:

Analog AAV 2.11c mit KHMDS (0.5 м in Toluol, 2.00 mL, 1.00 mmol, 1.00 Äq.).

3.3.4.12 AAV 2.12a-d: Reaktionen mit Na/DMF

Herstellung einer 0.3 м Na/DMF-Stammlösung:

Unter Argon wurde Na (150 mg, 6.52 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem DMF (25 mL) unter starkem Rühren auf 110 °C erhitzt, bis alles Natrium in Lösung gegangen war (2.5 h). Es wurde eine gelbliche Lösung erhalten, die sich nach einigen Stunden rötlich verfärbte.

Anmerkung: Na/DMF-Stammlösungen sollten trotz Lagerung unter Argon und im Kühlschrank innerhalb von ca. zwei Wochen aufgebraucht werden.

AAV 2.12a:

Unter Argon wurden CH-Donor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) und CH-Akzeptor (1.00 mmol, 1.00 Äq.) bei RT in Na/DMF (0.3 \mbox{M} in DMF, 2.00 mL, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) gelöst und mit trockenem DMF (1 mL) nachgespült. Die Reaktionslösung wurde bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

AAV 2.12b:

Analog AAV 2.12a bei 110 °C.

AAV 2.12c:

Analog AAV 2.12a mit Na (0.3 M in DMF, 4.00 mL, 1.00 mmol, 1.00 Äq.).

AAV 2.12d:

Analog AAV 2.12c bei 110 °C.

3.3.4.13 AAV 2.13a-h: Reaktionen mit Toluol (D5) als Substrat der CH-Transformation

<u>AAV 2.13a:</u>

Unter Argon wurden Benzalanilin (181 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und LiHMDS (1 M in THF)/NaOtBu (2 M in THF)/KOtBu (0.25/0.50/1.00/2.00 mmol, 0.25/0.50/1.00/2.00 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2/4 mL) gelöst und bei 60/110 °C gerührt (siehe **Tab. 2.31** für jeweilige Reaktionsparameter). Nach Ende der Reaktion wurden H₂O (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (15 mL) und ges. aq NaCl (15 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (30 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde.

<u>AAV 2.13b:</u>

Unter Argon wurden Benzalanilin (181 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und NaHMDS (1 м in THF, 0.25/0.50/1.00/2.00 mL, 0.25/0.50/1.00/2.00 mmol, 0.25/0.50/1.00/2.00 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2 mL) gelöst und bei 110 °C gerührt (siehe **Tab. 2.32** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.13a.

AAV 2.13c:

Unter Argon wurden Benzalanilin (181 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und NaHMDS (1 м in THF, 0.25 mL, 0.25 mmol, 0.25 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (0.5/1/2/4 mL) gelöst und bei 110 °C gerührt (siehe **Tab. 2.33** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.13a.

AAV 2.13d:

Unter Argon wurden Benzalanilin (181 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und NaHMDS (45.8/91.7/183/367 mg, 0.25/0.50/1.00/2.00 mmol, 0.25/0.50/1.00/2.00 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2/4 mL) gelöst und bei 110 °C gerührt (siehe **Tab. 2.34** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.13a.

AAV 2.13e:

In einem ausgeheizten Schlenkrohr, das drei Mal evakuiert und mit Luft geflutet wurde, wurden Benzalanilin (181 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und NaHMDS (91.7 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2 mL) gelöst und bei 110 °C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.13a.

AAV 2.13f:

Unter Argon wurden Benzalanilin (181 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und NaHMDS (45.8/ 91.7 mg, 0.25/0.50 mmol, 0.25/0.50 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2 mL) gelöst und bei RT/50/80/90/100/110/120/130 °C gerührt (siehe **Tab. 2.35** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.13a.

AAV 2.13g:

Unter Argon wurden Benzalanilin (181 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), Toluol (106 μL, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und NaHMDS (91.7 mg, 0.50 mmol, 0.50 Äq.) bei RT im jeweiligen trockenen Lösungsmittel (MeCN/NMP/DMSO/DMA/Sulfolan/Methylcyclohexan/PhCl; 2 mL) gelöst und bei 110 °C gerührt (siehe **Tab. 2.36** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.13a.

AAV 2.13h:

Unter Argon wurden Benzalanilin (181/544 mg, 1.00/3.00 mmol, 1.00/3.00 Äq.) und KHMDS (0.5 M in Toluol, 0.50/1.00/2.00/4.00 mL, 0.25/0.50/1.00/2.00 mmol, 0.25/0.50/1.00/2.00 Äq.) bei RT in trockenem Toluol (2/4 mL) gelöst und bei 70/80/90/110 °C gerührt (siehe **Tab. 2.37** für jeweilige Reaktionsparameter). Die Aufarbeitung erfolgte analog AAV 2.13a.

3.3.5 Präparative Ansätze

3.3.5.1 N-(1,2,2-Triphenylethyl)-anilin

Unter Argon wurden Diphenylmethan (**D1**; 500 μ L, 3.00 mmol, 1.00 Äq.) und Benzalanilin (**A1**; 544 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem DMF (3 mL) vorgelegt. Bei RT wurde LiHMDS (1 M in THF, 0.30 mL, 0.30 mmol, 0.10 Äq.) zugegeben und mit trockenem DMF (3 mL) nachgespült. Nach Rühren bei RT für 30 min wurde das Reaktionsgefäß auf –25 °C gekühlt und für 2 h ohne Rühren stehen gelassen. In noch kaltem Zustand wurden H₂O (50 mL) und EtOAc



(50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (50 mL) und ges. aq NaCl (50 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan \rightarrow EtOAc-Hexan 1:4) gereinigt. Es wurden 951 mg (91%) **63** als hellgelber Feststoff erhalten.

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 4.19 (br. s, 1 NH), 4.28 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.03 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 2 H), 6.67 (tt, J = 7.3, 1.1 Hz, 1 H), 7.02–7.11 (m, 4 H), 7.12–7.21 (m, 8 H), 7.24–7.31 (m, 3 H), 7.31–7.37 (m, 2 H).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 59.69, 61.52, 113.79, 117.68, 126.56, 127.02, 127.14, 127.55, 128.19, 128.32, 128.82, 128.84, 129.14, 129.15, 140.66, 142.11, 142.49, 147.26.

¹³C APT NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 59.69 (CH), 61.52 (CH), 113.79 (CH), 117.68 (CH), 126.56 (CH), 127.02 (CH), 127.14 (CH), 127.55 (CH), 128.19 (CH), 128.32 (CH), 128.82 (CH), 128.84 (CH), 129.14 (CH), 129.15 (CH), 140.66 (C), 142.11 (C), 142.49 (C), 147.26 (C).

ESI-HRMS berechnet für [C₂₆H₂₄N]⁺: 350.1903, gefunden: 350.1903.

Die Verbindung ist literaturbekannt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[293]

3.3.5.2 N-Phenyl-(1,2-diphenylethyl)-amin

Unter Argon wurde Benzalanilin (A1; 544 mg, 3.00 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Toluol (D5; 3 mL) vorgelegt. Bei RT wurde KHMDS (0.5 M in Toluol, 3.00 mL, 1.50 mmol, 0.50 Äq.) zugegeben und mit trockenem Toluol (3 mL) nachgespült. Die Reaktionslösung wurde bei 90 °C über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurden H₂O (50 mL) und EtOAc (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc

(2 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O **69** (50 mL) und ges. aq NaCl (50 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohgemisch in wenig CH₂Cl₂ gelöst, der interne Standard 1,1,2,2-Tetrachlorethan (100 µL) zugegeben und eine Probe für ein qNMR entnommen (ca. 30 µL), die mit ca. 0.5 mL CDCl₃ verdünnt wurde. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Hexan \rightarrow EtOAc–Hexan 1:10) gereinigt. Um noch verbliebene Verunreinigungen abzutrennen, wurde das Rohprodukt in Et₂O (20 mL) gelöst und 1 M HCl–Et₂O (5 mL) zugegeben. Der resultierende weiße Feststoff wurde abfiltriert und anschließend portionsweise in 1 M aq NaOH (30 mL) gelöst. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2 x 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Trocknungsmittel abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurden 496 mg (60%) **69** als leicht gelbliches Öl erhalten.

¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 3.00 (dd, *J* = 14.0, 8.2 Hz, 1 H), 3.12 (dd, *J* = 14.0, 5.7 Hz, 1 H), 4.10 (s, 1 H), 4.57 (dd, *J* = 8.2, 5.7 Hz, 1 H), 6.35–6.50 (m, 2 H), 6.57–6.68 (m, 1 H), 6.91–7.07 (m, 2 H), 7.07–7.14 (m, 2 H), 7.16–7.40 (m, 8 H).

¹³**C NMR** (101 MHz, CDCl₃): *δ* 45.29, 59.34, 113.76, 117.61, 126.58, 126.83, 127.18, 128.66, 128.69, 129.14, 129.33, 137.81, 143.55, 147.40.

¹³C APT NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 45.29 (CH₂), 59.34 (CH), 113.76 (CH), 117.61 (CH), 126.58 (CH), 126.83 (CH), 127.18 (CH), 128.66 (CH), 128.69 (CH), 129.14 (CH), 129.33 (CH), 137.81 (C), 143.55 (C), 147.40 (C).

ESI-HRMS berechnet für [C₂₀H₂₀N]⁺: 274.1590, gefunden: 274.1590.

Die Verbindung ist literaturbekannt, CAS-Nr. 38924-78-6. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.^[294]

4 Anhang

4.1 Abkürzungsverzeichnis

#	Nummer
Α	Akzeptor
Å	Angström
AAA	asymmetrische, allylische Alkylierung
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
acac	Acetylaceton
Ad	Adamantyl
An	Anisyl
APT	attached proton test
aq	aquatisiert
Äq.	Äquivalent
Ar	Aryl
atm	physikalische Atmosphäre
В	Base
BINA	Binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Bn	Benzyl
br	breit
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
C ₀	Anfangskonzentration

ca.	circa
CAS-Nr.	Chemical Abstracts Service Registrierungsnummer
cod	Cyclooctadien
Ср	Cyclopentadienyl
δ	chemische Verschiebung
d	Tag
D	Diffusionskoeffizient
D	Donor
DBU	Diazabicycloundecen
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
de	Diastereomerenüberschuss
DED	Dispersionsenergie-Donor
DiCox	Di-Carbonsäure
DIOP	O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan
DMA	N,N-Dimethylacetamid
DMBQ	2,6-Dimethoxybenzoquinon
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOSY	diffusion ordered spectroscopy
DTBM-SEGPHOS	(–)-5,5'-Bis[di(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-methoxyphenyl)phosphino]- 4,4'-bi-1,3-benzodioxol
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
202	

et al	et altera
etc.	et cetera
eV	Elektronenvolt
FAB	fast atom bombardment
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
Gew%	Gewichtsprozent
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
НАТ	hydrogen atom transfer
Hex	Hexyl
HMDS	Hexamethyldisilazan
HOT-CAT	Homogene, thermische Katalyse
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	Hochaufgelöste Massenspektrometrie
HV	Hochvakuum (< 10 ⁻² mbar)
Hz	Hertz
i	iso
<i>i</i> Bu	Isobutyl
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IDPi	Imidodiphosphorimidat
IMes	1,3-Dimesitylimidazol-2-yliden
iPr	Isopropyl
IPr	1,3-Di-(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden
J	Kopplungskonstante
К	Kelvin

Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
L	Liter
L	Ligand
LA	Lewis-Säure
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LED	Leuchtdiode
LIFDI	liquid injection field desorption ionization
LM	Lösungsmittel
μL	Mikroliter
μm	Mikrometer
μmol	Mikromol
m	Masse
т	meta
М	Molare Masse
Μ	molar
max.	maximal
mbar	Millibar
Me	Methyl
MeO-BINA-Cox	(aS)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-carbonsäure
MeO-BINAmin	(aS)-2'-Methoxy-(1,1'-binaphthyl)-2-amin
Mes	Mesityl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
mL	Milliliter
mm	Millimeter
204	

mmol	Millimol
Mn*	Menthyl = (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexanol
MNCB	(aS)-3,5-Dichlor-2-(2-methoxynaphthalin-1-yl)-benzoesäure
MS	Molsieb
MW	Mikrowelle
m/z	Masse/Ladung
n. b.	nicht bestimmt
NBS	N-Bromsuccinimid
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
NHC	N-Heterocyclisches Carben
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -Hexyl
nm	Nanometer
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Propyl
0	ortho
p	para
Р	Produkt
P ₁ - <i>t</i> Bu	tert-Butylimino-tris(dimethylamino)phosphoran
РЕЕК	Polyetheretherketon
PEG	Polyethylenglycol
Ph	Phenyl
РМР	para-Methoxyphenyl
ppm	parts per million
PTFE	Polytetrafluoroethylen
Ру	Pyridin
qNMR	quantitative Kernspinresonanzspektroskopie

R	(organischer) Rest
ROESY	rotating frame OVERHAUSER enhancement spectroscopy
RRPCO	reductive radical-polar crossover
RT	Raumtemperatur
S	Substrat
sec	sekundär
Smp	Schmelzpunkt
S _N 2	nucleophile Substitution 2. Ordnung
S _N Ar	nucleophile aromatische Substitution
t	Zeit
t	tert
Т	Temperatur
Tab.	Tabelle
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
Tf	Triflyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
ТМР	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
TMS	Trimethylsilyl
Triglycol	Triethylenglycolmonomethylether
Ts	Tosyl
UV	Ultraviolett
ü. N.	über Nacht
V	Volt
206	

VS.	versus
W	Anteil
W	Watt
XPHOS	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
X-Ray	Röntgenstrahlung
z.B.	zum Beispiel

4.2 Literaturverzeichnis

- [1] K. Tani, Y. Kataoka, *Catalytic Heterofunctionalization*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [2] L. Hintermann, in *C-X Bond Formation* (Ed.: A. Vigalok), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2010**.
- [3] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079–3160.
- [4] C. J. Weiss, T. J. Marks, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 6576–6588.
- [5] M. D. Greenhalgh, A. S. Jones, S. P. Thomas, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 190–222.
- [6] D.-M. Cui, Z.-L. Zheng, C. Zhang, J. Org. Chem. **2008**, 74, 1426–1427.
- Y. Horino, Y. Takata, K. Hashimoto, S. Kuroda, M. Kimura, Y. Tamaru, *Org. Biomol. Chem.* 2008, *6*, 4105–4107.
- [8] M. Paz Muñoz, M. C. de la Torre, M. A. Sierra, *Adv. Synth. Catal.* 2010, *352*, 2189–2194.
- [9] S. Kim, P. H. Lee, J. Org. Chem. **2012**, 77, 215–220.
- [10] J. H. Kim, S. W. Kim, M. S. Jung, K.-H. Ahn, E. J. Kang, Bull. Korean Chem. Soc. 2015, 36, 2846–2850.
- [11] O. El-Sepelgy, A. Brzozowska, J. Sklyaruk, Y. K. Jang, V. Zubar, M. Rueping, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 696–699.
- [12] D. H. Camacho, S. Saito, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1085–1088.
- [13] E. Genin, S. Antoniotti, V. Michelet, J. P. Genet, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4949–4953.
- [14] J. Barluenga, A. Fernandez, A. Satrustegui, A. Dieguez, F. Rodriguez, F. J. Fananas, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 4153–4156.
- [15] A. Dieguez-Vazquez, C. C. Tzschucke, W. Y. Lam, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 209–212.
- [16] S. Seo, X. Yu, T. J. Marks, J. Am. Chem. Soc. **2008**, 131, 263–276.
- [17] A. Diéguez-Vázquez, C. C. Tzschucke, J. Crecente-Campo, S. McGrath, S. V. Ley, *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 2009, 1698–1706.
- [18] M. Kondo, T. Kochi, F. Kakiuchi, J. Am. Chem. Soc. **2010**, 133, 32–34.
- [19] M. J. Pouy, S. A. Delp, J. Uddin, V. M. Ramdeen, N. A. Cochrane, G. C. Fortman, T. B. Gunnoe, T. R. Cundari, M. Sabat, W. H. Myers, ACS Catal. 2012, 2, 2182–2193.
- [20] M. S. Reddy, Y. K. Kumar, N. Thirupathi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 824–827.

- [21] S. D. Wobser, T. J. Marks, *Organometallics* **2012**, *32*, 2517–2528.
- [22] Q. Chen, C. Zhang, C. Wen, J. Fang, Z. Du, D. Wu, *Catal. Commun.* **2014**, *56*, 101–105.
- [23] R. H. Lam, D. B. Walker, M. H. Tucker, M. R. D. Gatus, M. Bhadbhade, B. A. Messerle, Organometallics 2015, 34, 4312–4317.
- [24] R. M. P. Veenboer, S. Dupuy, S. P. Nolan, ACS Catal. 2015, 5, 1330–1334.
- [25] S. Biswas, A. Dagar, S. M. Mobin, S. Samanta, Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 1940– 1945.
- [26] E. Casals-Cruanas, O. F. Gonzalez-Belman, P. Besalu-Sala, D. J. Nelson, A. Poater, *Org. Biomol. Chem.* 2017, *15*, 6416–6425.
- [27] A. Sarbajna, P. Pandey, S. M. W. Rahaman, K. Singh, A. Tyagi, P. H. Dixneuf, J. K. Bera, *ChemCatChem* 2017, 9, 1397–1401.
- [28] L. Alonso-Maranon, M. M. Martinez, L. A. Sarandeses, E. Gomez-Bengoa, J. Perez Sestelo, J. Org. Chem. 2018, 83, 7970–7980.
- [29] K. Iio, S. Sachimori, T. Watanabe, H. Fuwa, Org. Lett. 2018, 20, 7851–7855.
- [30] F. Kakiuchi, S. Takano, T. Kochi, ACS Catal. 2018, 8, 6127–6137.
- [31] M. Shibuya, M. Okamoto, S. Fujita, M. Abe, Y. Yamamoto, *ACS Catal.* 2018, *8*, 4189–4193.
- [32] Z. Sun, Z. Li, W.-W. Liao, Green Chem. 2019, 21, 1614–1618.
- [33] D. C. Silva Costa, Arab. J. Chem. **2020**, *13*, 799–834.
- [34] T. Hirai, A. Hamasaki, A. Nakamura, M. Tokunaga, Org. Lett. **2009**, *11*, 5510–5513.
- [35] B. Chandrasekhar, J.-S. Ryu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4805–4812.
- [36] T. Sato, Y. Hirose, D. Yoshioka, S. Oi, *Organometallics* **2012**, *31*, 6995–7003.
- [37] B. D. Kelly, J. M. Allen, R. E. Tundel, T. H. Lambert, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1381–1383.
- [38] L. A. Adrio, K. K. Hii, *Chem. Commun.* **2008**, 2325–2327.
- [39] J. J. Yun, M. L. Zhi, W. X. Shi, X. Q. Chu, Z. L. Shen, T. P. Loh, Adv. Synth. Catal. 2018, 360, 2632–2637.
- [40] A. Dzudza, T. J. Marks, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1523–1526.
- [41] A. Dzudza, T. J. Marks, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3403–3422.
- [42] D. B. G. Williams, M. S. Sibiya, P. S. van Heerden, *Fuel Process. Technol.* 2012, 94, 75–79.
- [43] Y. Jeong, D. Y. Kim, Y. Choi, J. S. Ryu, Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 374–378.
- [44] M. J. L. Tschan, C. M. Thomas, H. Strub, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* 2009, 351, 2496–2504.

- [45] T. T. Dang, F. Boeck, L. Hintermann, J. Org. Chem. **2011**, 76, 9353–9361.
- [46] L. Coulombel, E. Duñach, *Green Chem.* **2004**, *6*, 499–501.
- [47] D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4179–4182.
- [48] B. Zhou, Y.-Q. Zhang, K. Zhang, M.-Y. Yang, Y.-B. Chen, Y. Li, Q. Peng, S.-F. Zhu, Q.-L.
 Zhou, L.-W. Ye, *Nature* 2019, *10*, 1–11.
- [49] T. Ohta, Y. Oe, Y. Ito, *Synlett* **2004**, *2005*, 179–181.
- [50] I. C. Stewart, R. G. Bergman, F. D. Toste, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 8696–8697.
- [51] J. E. Murtagh, S. H. McCooey, S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2005**, 227–229.
- [52] E. M. Phillips, M. Riedrich, K. A. Scheidt, J. Am. Chem. Soc. **2010**, 132, 13179–13181.
- [53] S. K. Talluri, A. Sudalai, Org. Lett. 2005, 7, 855–857.
- [54] J. Schlüter, M. Blazejak, L. Hintermann, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3309–3315.
- [55] J. Schlüter, Dissertation, Technische Universität München, Garching bei München2015.
- [56] C. Munro-Leighton, S. A. Delp, E. D. Blue, T. B. Gunnoe, *Organometallics* 2007, *26*, 1483–1493.
- [57] J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, G. Narasimhulu, K. V. Purnima, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5783–5785.
- [58] G. Tran, C. Mazet, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9124–9127.
- [59] A. Mifleur, D. S. Mérel, A. Mortreux, I. Suisse, F. Capet, X. Trivelli, M. Sauthier, S. A. Macgregor, ACS Catal. 2017, 7, 6915–6923.
- [60] S. Bigot, M. S. El Alami, A. Mifleur, Y. Castanet, I. Suisse, A. Mortreux, M. Sauthier, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9785–9788.
- [61] K. M. Gligorich, M. J. Schultz, M. S. Sigman, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 2794–2795.
- [62] Y. Zhang, M. S. Sigman, Org. Lett. 2006, 8, 5557–5560.
- [63] S. M. Podhajsky, M. S. Sigman, *Organometallics* **2007**, *26*, 5680–5686.
- [64] I. Kamiya, H. Tsunoyama, T. Tsukuda, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 646–647.
- [65] D. S. Hamilton, D. A. Nicewicz, J. Am. Chem. Soc. **2012**, 134, 18577–18580.
- [66] L. Catti, K. Tiefenbacher, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 892–894.
- [67] Y. Zhu, J. Rebek Jr, Y. Yu, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3573–3577.
- [68] S. Fujita, M. Abe, M. Shibuya, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3822–3825.
- [69] S. Sultana, N. R. Devi, A. K. Saikia, *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 1281–1288.
- [70] Z. Zhang, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 283–285.

- [71] K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3131–3135.
- [72] W. Zi, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14447–14451.
- [73] W. Lim, J. Kim, Y. H. Rhee, J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 13618–13621.
- [74] L. Jiang, T. Jia, M. Wang, J. Liao, P. Cao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1070–1073.
- [75] S. Lee, Y. H. Rhee, J. Org. Chem. 2019, 84, 9353–9357.
- [76] T. Kawamoto, S. Hirabayashi, X. X. Guo, T. Nishimura, T. Hayashi, *Chem. Commun.***2009**, 3528–3530.
- [77] Z. Liu, B. Breit, Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, 55, 8440–8443.
- [78] Y. Nishiyama, T. Wada, S. Asaoka, T. Mori, T. A. McCarty, N. D. Kraut, F. V. Bright, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, *130*, 7526–7527.
- [79] Y. Nishiyama, T. Wada, K. Kakiuchi, Y. Inoue, J. Org. Chem. 2012, 77, 5681–5686.
- [80] C. S. Sevov, J. F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc. **2013**, 135, 9303–9306.
- [81] H. Murayama, K. Nagao, H. Ohmiya, M. Sawamura, Org. Lett. **2015**, *17*, 2039–2041.
- [82] S. S. Gao, M. Garcia-Borras, J. S. Barber, Y. Hai, A. Duan, N. K. Garg, K. N. Houk, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 3639–3642.
- [83] L. Schreyer, R. Properzi, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12761–12777.
- [84] N. Tsuji, J. L. Kennemur, T. Buyck, S. Lee, S. Prévost, P. S. Kaib, D. Bykov, C. Farès, B. List, *Science* **2018**, *359*, 1501–1505.
- [85] F. G. Adly, M. G. Gardiner, A. Ghanem, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3447–3461.
- [86] K. Liao, S. Negretti, D. G. Musaev, J. Bacsa, H. M. Davies, *Nature* **2016**, *533*, 230–234.
- [87] L. Lin, S. Fukagawa, D. Sekine, E. Tomita, T. Yoshino, S. Matsunaga, Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 12048–12052.
- [88] H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, M. J. Fall, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4133–4136.
- [89] H. M. L. Davies, S. A. Panaro, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5287–5290.
- [90] S. Hashimoto, N. Watanabe, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173–5174.
- [91] T. Ye, M. A. McKervey, B. D. Brandes, M. P. Doyle, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7269–7272.
- [92] H. M. Davies, R. E. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2904.
- [93] P. Müller, G. Bernardinelli, Y. F. Allenbach, M. Ferri, H. D. Flack, Org. Lett. 2004, 6, 1725–1728.
- [94] B.-F. Shi, N. Maugel, Y. H. Zhang, J.-Q. Yu, Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4882–4886.

- [95] B.-F. Shi, Y.-H. Zhang, J. K. Lam, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, J. Am. Chem. Soc. 2009, 132, 460–461.
- [96] D. G. Musaev, T. M. Figg, A. L. Kaledin, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5009–5031.
- [97] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [98] D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, in *Asymmetric Organocatalysis* (Ed.: B. List), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2009**.
- [99] C. Min, D. Seidel, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5889–5902.
- [100] T. Hashimoto, K. Maruoka, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 10054–10055.
- [101] T. Hashimoto, K. Maruoka, *Synthesis* **2008**, *22*, 3703–3706.
- [102] T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 3489–3492.
- [103] S. Shirakawa, K. Maruoka, Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 4312–4348.
- [104] H. Egami, J. Asada, K. Sato, D. Hashizume, Y. Kawato, Y. Hamashima, J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 10132–10135.
- [105] Y. Ota, Y. Kawato, H. Egami, Y. Hamashima, *Synlett* **2017**, *28*, 976–980.
- [106] H. Egami, T. Niwa, H. Sato, R. Hotta, D. Rouno, Y. Kawato, Y. Hamashima, J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 2785–2788.
- [107] J. M. Wilson, D. J. Cram, J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 881–884.
- [108] S. Miyano, S. Okada, T. Suzuki, S. Handa, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2044–2046.
- [109] Y. Fukushi, C. Yajima, J. Mizutani, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 599–602.
- [110] H. J. Knölker, H. Hermann, Angew. Chem. Int. Ed. 1996, 35, 341–344.
- [111] G. Reginato, L. D. Bari, P. Salvadori, R. Guilard, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1165–1171.
- [112] Y. Hoshino, N. Murase, M. Oishi, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2000, 73, 1653–1658.
- [113] J. J. van Veldhuizen, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc.
 2002, 124, 4954–4955.
- [114] H. Brunner, M. Weber, M. Zabel, Z. Naturforsch., B 2003, 58, 821–826.
- [115] J. J. Van Veldhuizen, D. G. Gillingham, S. B. Garber, O. Kataoka, A. H. Hoveyda, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12502–12508.
- [116] F. Narumi, T. Hattori, W. Yamabuki, C. Kabuto, H. Kameyama, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 793–800.

- [117] E. Studentsov, O. Piskunova, A. Skvortsov, N. Skvortsov, Russ. J. Gen. Chem. 2009, 79, 962–966.
- [118] J. Lam, B. A. Günther, J. M. Farrell, P. Eisenberger, B. P. Bestvater, P. D. Newman, R.
 L. Melen, C. M. Crudden, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* 2016, 45, 15303–15316.
- [119] J. Schlüter, M. Blazejak, F. Boeck, L. Hintermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 4014–4017.
- [120] V. Day, T. Eberspacher, W. Klemperer, C. Park, F. Rosenberg, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 8190–8192.
- [121] V. Day, T. Eberspacher, W. Klemperer, C. Park, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 8469– 8470.
- [122] E. Turevskaya, M. Yanovskaya, N. Y. Turova, *Inorg. Mater.* **2000**, *36*, 260–270.
- [123] S. L. Helmbrecht, J. Schlüter, M. Blazejak, L. Hintermann, Eur. J. Org. Chem. 2020, 14, 2062–2076.
- [124] M. Blazejak, Dissertation, Technische Universität München, Garching bei München 2015.
- [125] J. P. Wagner, P. R. Schreiner, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 12274–12296.
- [126] P. Mosset, R. Grée, *Synlett* **2013**, *24*, 1142–1146.
- [127] T. Hattori, H. Hotta, T. Suzuki, S. Miyano, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1993, 66, 613–622.
- [128] Y. Fukushi, PhD thesis, Hokkaido University, Sapporo **1996**.
- [129] M. Hapke, A. Gutnov, N. Weding, A. Spannenberg, C. Fischer, C. Benkhäuser-Schunk,
 B. Heller, *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 509–514.
- [130] H. Guo, K. Ding, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10061–10064.
- [131] B. Hungerhoff, P. Metz, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14941–14946.
- [132] K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, Acc. Chem. Res. 2012, 45, 788–802.
- [133] D. Kossler, N. Cramer, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1862–1866.
- [134] T. Hattori, T. Suzuki, N. Hayashizaka, N. Koike, S. Miyano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 3034–3040.
- [135] J. Niu, P. Guo, J. Kang, Z. Li, J. Xu, S. Hu, J. Org. Chem. 2009, 74, 5075–5078.
- [136] C. Zarate, M. Nakajima, R. Martin, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 1191–1197.
- [137] V. P. Böhm, T. Weskamp, C. W. Gstöttmayr, W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 1602–1604.
- [138] N. F. K. Kaiser, U. Bremberg, M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 3595–3598.

- [139] A. R. Waldeck, P. W. Kuchel, A. J. Lennon, B. E. Chapman, Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 1997, 30, 39–68.
- [140] U. Schubert, S. Tewinkel, F. Möller, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 995–997.
- [141] P. Piszczek, A. Grodzicki, M. Richert, A. Wojtczak, *Inorg. Chim. Acta* 2004, 357, 2769–2775.
- [142] P. Piszczek, M. Richert, A. Grodzicki, T. Głowiak, A. Wojtczak, *Polyhedron* 2005, 24, 663–670.
- [143] P. Piszczek, M. Richert, A. Wojtczak, *Polyhedron* **2008**, *27*, 602–608.
- [144] P. Piszczek, M. Richert, A. Radtke, T. Muzioł, A. Wojtczak, *Polyhedron* 2009, 28, 3872–3880.
- [145] P. Piszczek, A. Radtke, T. Muziol, M. Richert, J. Chojnacki, *Dalton Trans.* 2012, 41, 8261–8269.
- [146] A. Radtke, P. Piszczek, T. Muziol, A. Wojtczak, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 10803–10810.
- [147] X. Lei, M. Shang, T. P. Fehlner, Organometallics **1996**, *15*, 3779–3781.
- [148] X. Lei, M. Shang, T. P. Fehlner, Organometallics 1997, 16, 5289–5301.
- [149] L. M. Babcock, V. Day, W. Klemperer, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 858–859.
- [150] M. Björgvinsson, S. Halldorsson, I. Arnason, J. Magull, D. Fenske, J. Organomet. Chem. 1997, 544, 207–215.
- [151] K. Wieghardt, D. Ventur, Y. Tsai, C. Krüger, Inorg. Chim. Acta 1985, 99, 25–27.
- [152] W. D. Jones, *Science* **2000**, *287*, 1942–1943.
- [153] P. H. Dixneuf, H. Doucet, CH Bond Activation and Catalytic Functionalization I, Springer International Publishing, Switzerland, 2016.
- [154] T. Mita, S. Hanagata, K. Michigami, Y. Sato, Org. Lett. 2017, 19, 5876–5879.
- [155] F. Kakiuchi, N. Chatani, Adv. Synth. Catal. 2003, 345, 1077–1101.
- [156] K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67–72.
- [157] M. Tobisu, N. Chatani, Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 1683–1684.
- [158] S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626–2704.
- [159] V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731–1770.
- [160] F. Kakiuchi, T. Kochi, *Synthesis* **2008**, 3013–3039.
- [161] O. Daugulis, A. Kulkarni, *Synthesis* **2009**, 4087–4109.
- [162] R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 2654–2672.
- [163] J. Wencel-Delord, T. Droge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761.

- [164] G. Yan, X. Wu, M. Yang, Org. Biomol. Chem. **2013**, *11*, 5558–5578.
- [165] T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* 2016, 45, 2900–2936.
- [166] J. R. Hummel, J. A. Boerth, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9163–9227.
- [167] C. G. Newton, S. G. Wang, C. C. Oliveira, N. Cramer, *Chem. Rev.* 2017, 117, 8908– 8976.
- [168] C. L. Sun, B. J. Li, Z. J. Shi, Chem. Rev. 2011, 111, 1293–1314.
- [169] D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624–655.
- [170] D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, Acc. Chem. Res. 2012, 45, 814– 825.
- [171] X. Chen, K. M. Engle, D. H. Wang, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 5094–5115.
- [172] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169.
- [173] Y.-L. Zhao, Y. Wang, Y.-C. Luo, X.-Z. Fu, P.-F. Xu, *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 3703–3714.
- [174] C. Borie, L. Ackermann, M. Nechab, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1368–1386.
- [175] Y. Qin, L. Zhu, S. Luo, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9433–9520.
- [176] K. R. Campos, Chem. Soc. Rev. 2007, 36, 1069–1084.
- [177] S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094.
- [178] Z. Wang, Z. Zheng, X. Xu, J. Mao, P. J. Walsh, *Nature* **2018**, *9*, 3365.
- [179] I. J. Fletcher, A. E. Siegrist, Adv. Heterocycl. Chem. 1979, 23, 171–261.
- [180] A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 906–957.
- [181] A. E. Siegrist, H. R. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1282–1323.
- [182] J. Garmatter, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 945–979.
- [183] A. de Bunman, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1352–1382.
- [184] A. E. Siegrist, P. Liechti, H. R. Meyer, K. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 2521– 2554.
- [185] B. Weickhardt, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 138–172.
- [186] M. Brunold, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 818–851.
- [187] A. E. Siegrist, R. Zweidler, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2300–2329.
- [188] A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 81–103.
- [189] A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 662–680.
- [190] A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 2893–2919.

- [191] V. Coviello, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 819–834.
- [192] A. E. Siegrist, G. Kormány, G. Kabas, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2469–2491.
- [193] A. E. Siegrist, G. Kormány, G. Kabas, H. Schläpfer, *Helv. Chim. Acta* 1977, *60*, 2334–2370.
- [194] J.-P. Pauchard, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 129–141.
- [195] J.-P. Pauchard, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 142–170.
- [196] B. F. S. E. de Sousa, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* 1978, 61, 2904–2940.
- [197] H. Berger, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* 1979, 62, 779–806.
- [198] H. Berger, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1411–1428.
- [199] R. B. Palmberg, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1816–1853.
- [200] A. E. Siegrist, H. R. Meyer, P. Gassmann, S. Moss, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1311– 1334.
- [201] K. Burdeska, H. Fuhrer, G. Kabas, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 113–152.
- [202] B. Weickhardt, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 173–184.
- [203] V. Coviello, A. E. Siegrist, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 802–819.
- [204] A. E. Siegrist, E. Maeder, L. Guglielmetti, P. Liechti, US3413233, 1968.
- [205] A. E. Siegrist, P. Liechti, E. Maeder, L. Guglielmetti, US3546217, 1970.
- [206] A. E. Siegrist, P. Liechti, E. Maeder, H. R. Meyer, DE1594834, **1971**.
- [207] A. E. Siegrist, US3697513, **1972**.
- [208] A. E. Siegrist, P. Liechti, E. Maeder, L. Guglielmetti, H. R. Meyer, K. Weber, US3711472, **1973**.
- [209] A. E. Siegrist, P. Liechti, E. Maeder, L. Guglielmetti, H. R. Meyer, K. Weber, US3725395, **1973**.
- [210] A. E. Siegrist, P. Liechti, E. Maeder, L. Guglielmetti, H. R. Meyer, K. Weber, US3781278, 1973.
- [211] A. E. Siegrist, US3804773, **1974**.
- [212] A. E. Siegrist, US3793315, **1974**.
- [213] A. E. Siegrist, US3819615, **1974**.
- [214] A. E. Siegrist, US3830848, **1974**.
- [215] A. E. Siegrist, J. Garmatter, US3796707, **1974**.
- [216] A. E. Siegrist, P. Liechti, E. Maeder, L. Guglielmetti, H. R. Meyer, K. Weber, US3849163, 1974.
- [217] A. E. Siegrist, P. Liechti, H. R. Meyer, K. Weber, US3991049, **1974**.

- [218] H. Bredereck, F. Effenberger, R. Gleiter, Angew. Chem. Int. Ed. 1965, 4, 951–951.
- [219] I. A. Abu-yousef, A. S. Hay, Synth. Commun. 1999, 29, 2915–2922.
- [220] B. Qian, S. Guo, J. Shao, Q. Zhu, L. Yang, C. Xia, H. Huang, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 3650–3651.
- [221] B. Qian, S. Guo, C. Xia, H. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3195–3200.
- [222] B. Qian, X. Pan, X. Yinjun, H. Hanmin, Org. Lett. **2011**, *13*, 2580–2583.
- [223] M. Rueping, C. Vila, R. M. Koenigs, K. Poscharny, D. C. Fabry, *Chem. Commun.* 2011, 47, 2360–2362.
- [224] D. Best, S. Kujawa, H. W. Lam, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 18193–18196.
- [225] M. Kanai, S. Matsunaga, H. Komai, T. Yoshino, *Synthesis* **2012**, *44*, 2185–2194.
- [226] R. Niu, J. Xiao, T. Liang, X. Li, Org. Lett. 2012, 14, 676–679.
- [227] A. I. Lansakara, D. P. Farrell, F. C. Pigge, Org. Biomol. Chem. 2014, 12, 1090–1099.
- [228] S. Lai, X. Ren, J. Zhao, Z. Tang, G. Li, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2957–2961.
- [229] X. Bai, G. Zeng, T. Shao, Z. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3684–3688.
- [230] I. Bastida, M. S. Segundo, R. Lopez, C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13332–13336.
- [231] J. Kaur, N. Islam, A. Kumar, S. S. Chimni, Asian J. Org. Chem. 2017, 6, 575–582.
- [232] M. Meazza, F. Tur, N. Hammer, K. A. Jorgensen, Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 1634–1638.
- [233] J. Izquierdo, N. Demurget, A. Landa, T. Brinck, J. M. Mercero, P. Diner, M. Oiarbide,
 C. Palomo, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12431–12438.
- [234] N. Parveen, A. Muthukumar, G. Sekar, Adv. Synth. Catal. 2019, 361, 4255–4277.
- [235] Y. Suzuki, M. Kanai, S. Matsunaga, Chem. Eur. J. 2012, 18, 7654–7657.
- [236] T. Yoshino, H. Ikemoto, S. Matsunaga, M. Kanai, Chem. Eur. J. 2013, 19, 9142–9146.
- [237] K. Kumari, B. K. Allam, K. N. Singh, *RSC Advances* **2014**, *4*, 19789–19793.
- [238] D. Ma, Z. Zhang, M. Chen, Z. Lin, J. Sun, Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 15916– 15921.
- [239] J. L. Schwarz, F. Schafers, A. Tlahuext-Aca, L. Luckemeier, F. Glorius, J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 12705–12709.
- [240] H. Mitsunuma, S. Tanabe, H. Fuse, K. Ohkubo, M. Kanai, *Chem. Sci.* 2019, *10*, 3459–3465.
- [241] K. Yahata, S. Sakurai, S. Hori, S. Yoshioka, Y. Kaneko, K. Hasegawa, S. Akai, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1199–1203.

- [242] N. Ishida, Y. Masuda, Y. Imamura, K. Yamazaki, M. Murakami, J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 19611–19615.
- [243] N. Ishida, Y. Masuda, S. Uemoto, M. Murakami, Chem. Eur. J. 2016, 22, 6524–6527.
- [244] B. M. Trost, X. Li, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6815–6821.
- [245] B. M. Trost, S. Mahapatra, M. Hansen, Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 6032–6036.
- [246] T. Mita, M. Uchiyama, K. Michigami, Y. Sato, *Beilstein J. Org. Chem.* 2018, 14, 2012–2017.
- [247] K. Michigami, T. Mita, Y. Sato, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 6094–6097.
- [248] S. Takemoto, E. Shibata, M. Nakajima, Y. Yumoto, M. Shimamoto, H. Matsuzaka, J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 14836–14839.
- [249] Y. B. Shen, S. S. Li, Y. M. Sun, L. Yu, Z. H. Hao, Q. Liu, J. Xiao, J. Org. Chem. 2019, 84, 2779–2785.
- [250] G. Liu, P. J. Walsh, J. Mao, Org. Lett. 2019, 21, 8514–8518.
- [251] W. Bao, H. Kossen, U. Schneider, J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 4362–4365.
- [252] P. Fleming, D. F. O'Shea, J. Am. Chem. Soc. **2011**, 133, 1698–1701.
- [253] M. Blangetti, P. Fleming, D. F. O'Shea, J. Org. Chem. 2012, 77, 2870–2877.
- [254] A. Manvar, P. Fleming, D. F. O'Shea, J. Org. Chem. 2015, 80, 8727–8738.
- [255] Y. Yamashita, H. Suzuki, I. Sato, T. Hirata, S. Kobayashi, Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 6896–6900.
- [256] A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 6040–6044.
- [257] M. Brown, R. Kumar, J. Rehbein, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4030–4035.
- [258] A. Konishi, Y. Hirao, M. Nakano, A. Shimizu, E. Botek, B. Champagne, D. Shiomi, K. Sato, T. Takui, K. Matsumoto, H. Kurata, T. Kubo, J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 11021–11023.
- [259] Z. W. Xi, L. Yang, D. Y. Wang, C. D. Pu, Y. M. Shen, C. D. Wu, X. G. Peng, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11886–11895.
- [260] M. Graser, H. Kopacka, K. Wurst, T. Müller, B. Bildstein, *Inorg. Chim. Acta* 2013, 401, 38–49.
- [261] P. Wang, X. Hao, J. Cheng, J. Chao, X. Chen, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 9088–9096.
- [262] G. Zhang, T. Irrgang, T. Dietel, F. Kallmeier, R. Kempe, Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 9131–9135.

- [263] J.-J. Jin, D.-C. Wang, H.-Y. Niu, S. Wu, G.-R. Qu, Z.-B. Zhang, H.-M. Guo, *Tetrahedron* 2013, 69, 6579–6584.
- [264] Y. Yan, K. Xu, Y. Fang, Z. Wang, J. Org. Chem. 2011, 76, 6849–6855.
- [265] L. Xu, Z. Shao, L. Wang, H. Zhao, J. Xiao, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6856–6860.
- [266] Y.-G. Zhang, J.-K. Xu, X.-M. Li, S.-K. Tian, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3648–3652.
- [267] A. Kütt, S. Selberg, I. Kaljurand, S. Tshepelevitsh, A. Heering, A. Darnell, K. Kaupmees, M. Piirsalu, I. Leito, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3738-3748.
- [268] S. Zhu, X. Lu, Y. Luo, W. Zhang, H. Jiang, M. Yan, W. Zeng, Org. Lett. 2013, 15, 1440– 1443.
- [269] G. Singh, K. N. Mehrotra, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1341–1344.
- [270] L. Chardonnens, P. Heinrich, Helv. Chim. Acta 1939, 22, 1471–1482.
- [271] X.-B. Li, L. Wang, X.-Q. Zhang, H.-M. Gu, J. Guo, B.-L. Li, *J. Chem. Res.* 2010, 34, 489–492.
- [272] L.-C. Wang, J. Li, X.-Q. Zhang, H.-M. Gu, B.-L. Li, J. Chem. Res. 2012, 36, 231–234.
- [273] F. Panahi, M. Bahmani, N. Iranpoor, Adv. Synth. Catal. 2015, 357, 1211–1220.
- [274] P. Sharma, Y. Sasson, *RSC Advances* **2017**, *7*, 25589–25596.
- [275] W. Moormann, D. Langbehn, R. Herges, Synthesis 2017, 49, 3471–3475.
- [276] E. Kohler, H. Potter, J. Am. Chem. Soc. 1935, 57, 1316–1321.
- [277] E. Bergmann, W. Rosenthal, J. Prakt. Chem. 1932, 135, 267–281.
- [278] C. Luo, J. S. Bandar, J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 3547–3550.
- [279] P. Caubère, G. Coudert, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 6, 2234–2238.
- [280] P. J. Hamrick, C. R. Hauser, J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 2096–2099.
- [281] B. E. Love, E. G. Jones, J. Org. Chem. 1999, 64, 3755–3756.
- [282] S. Göksu, C. Kazaz, Y. Sütbeyaz, H. Seçen, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3310–3313.
- [283] A. Kirste, B. Elsler, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 3571–3576.
- [284] H. Brunner, G. Olschewski, B. Nuber, *Synthesis* **1999**, 429–434.
- [285] R. E. Zelle, W. J. McClellan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2461–2464.
- [286] Y.-C. Hsu, S. Datta, C.-M. Ting, R.-S. Liu, Org. Lett. 2008, 10, 521–524.
- [287] U. Wannagat, H. Niederprüm, Chem. Ber. 1961, 94, 1540–1547.
- [288] A. I. Ojeda-Amador, A. J. Martinez-Martinez, A. R. Kennedy, C. T. O'Hara, *Inorg. Chem.* 2016, 55, 5719–5728.

- [289] C. A. Citadelle, E. Le Nouy, F. Bisaro, A. M. Slawin, C. S. Cazin, *Dalton Trans.* 2010, 39, 4489–4491.
- [290] O. Santoro, A. Collado, A. M. Slawin, S. P. Nolan, C. S. Cazin, *Chem. Commun.* 2013, 49, 10483–10485.
- [291] S. Wu, W. Zeng, Q. Wang, F. X. Chen, Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 9334–9337.
- [292] F. Loose, M. Schmidtmann, W. Saak, R. Beckhaus, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2015, 5171– 5187.
- [293] A. R. Katritzky, M. Qi, J. Org. Chem. **1997**, 62, 4116–4120.
- [294] H. H. Zhang, S. Yu, J. Org. Chem. **2017**, 82, 9995–10006.

4.3 Reaktionsprofil der Mikrowellenreaktionen

Eine wesentliche Anforderung an die Durchführung einer asymmetrischen Katalyse im Mikrowellensynthesereaktor bei sehr hohen Temperaturen ist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. In **Abbildung 4.1** ist das typische Reaktionsprofil einer derartigen Katalyse gezeigt. Dabei wird die Reaktionslösung im adiabatischen Reaktor (Druck in der geschlossenen Kavität: grüne Kurve) innerhalb einer Aufheizphase von ca. 5 min auf die Zieltemperatur von 240 °C erhitzt (Temperatur: orange Kurve) und diese Temperatur für 50 min gehalten (Heizleistung: blaue Kurve). Während der Aufheizphase steigt der Druck stetig auf ca. 14 bar an. Die tatsächliche Reaktionszeit ist dabei die Zeit, während der die Reaktionslösung bei der Zieltemperatur von 240 °C gehalten wird (hier: 50 min). Anschließend wird der Heizvorgang gestoppt und die Reaktionslösung in einem Druckluftstrom abgekühlt. Dabei hat die Abkühlphase einen geringeren Einfluss auf den Reaktionsfortschritt als die Aufheizphase, bei der die Edukt-Konzentration maximal ist. Moni Ernst-Otto-Fischer Str. 1 85748 Garching Deutschland



Anton Paar Monowave 300

Serial Number: 80707851 Autosampler Serial Number: 10090001 Instrument Software Version: 3.30.8548.5





Processing Protocol

- Experiment Name: SH-389
- Experiment Date:
- User:
- 4/2/2019 11:10:39 AM Administrator IR

Glass vial G10

Temperature Control:
 Vial Type:

viai Type.

Steps

<u> </u>					
Step	Program	Temperature	Time	Cooling	Stirrer
					Speed
		°C	hh:mm:ss		rpm
1	Heat as fast as possible	240	-	Off	600
2	Hold	-	00:50:00	Off	600
3	Cool down	55	-	On	600

Experiment Result

Result: OK



Raw data is accessible for download from the "Browse Results" dialog on Monowave 300 (see serial number above)

Adjustment Information

Date of last IR sensor adjustment:
 User name of last IR sensor adjustment:
 Administrator

Abbildung 4.1: Typisches Mikrowellenreaktionsprofil (Cyclisierung von S2 mit L15).

4.4 Exemplarische Auswertung eines qNMR-Spektrums



Abbildung 4.2: qNMR-Spektrum (Cyclisierung von S3 mit L15).

#	Verbindung	δ	Integral	хH	n	Anteil (w)
		[ppm]	(: xH)		[µmol]	[mol%]
1	Trichlorethen (V = 30.0 μL)ª	6.48	100.00 (100.00)	1	333.36	
2	Edukt (S3)	5.55	64.54 (32.27)	2	107.57 ^b	14.3°
3	Produkt (P3)	1.49	334.70 (111.57)	3	371.92	49.6
4	Nebenprodukt (27)	4.92	35.63 (35.63)	1	118.78	15.8

Tab. 4.1: Exemplarische Auswertung des qNMR-Spektrums aus Abbildung 4.2.

a) m = $\rho \cdot V$ = 1.46 mg/ μ L · 30.0 μ L = 43.8 mg \rightarrow n = m : M = 43.8 mg : 131.39 mg/mmol = 333.36 μ mol. b) n = 333.36 μ mol · 64.54 : 2 : 100 = 107.57 μ mol. c) Ansatzgröße: 750 μ mol; w = 107.57 μ mol : 750 μ mol = 0.143 = **14 mol%** an **S3**.