



HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen zum
Aufbau von 3-Pyrrolidinonen

Inaugural –Dissertation

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

vorgelegt von

Raphael Opitz
aus Düsseldorf

Düsseldorf, Juni 2015

aus dem Institut für Organische und Makromolekulare Chemie,
Abteilung Stereoselektive Synthesen
der Heinrich Heine Universität Düsseldorf

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

Referent: Prof. Dr. M. Braun

Korreferent: Prof. Dr. T.J.J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 14.07.2015

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

Düsseldorf, den 14.07.2015



Raphael Opitz

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum vom September 2011 bis Mai 2015 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich Heine Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt. Die Forschungsarbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des Projektes Br 604/19-1 gefördert.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Poster Präsentationen:

R. Opitz, B. Richrath, M. Braun

Posterbeitrag: 6th Heidelberg Forum of Molecular Catalysis (HFMC)

22. Juli 2011

„stereoselective Domino-Heck-Suzuki-Reactions“

R. Opitz, B. Richrath, M. Braun

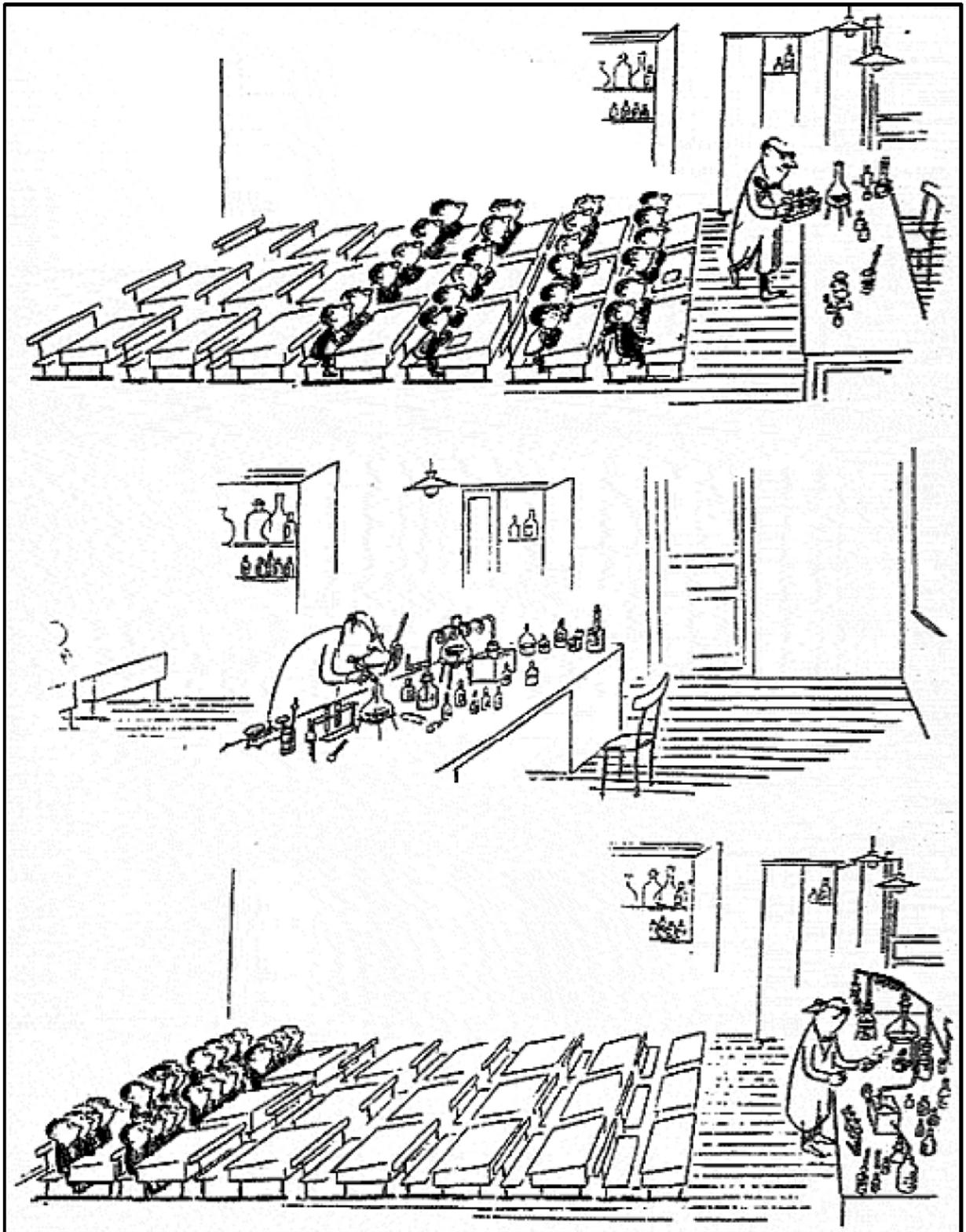
Posterbeitrag: 7th Heidelberg Forum of Molecular Catalysis (HFMC)

28. Juni 2013

„stereoselective Domino-Heck-Suzuki-Reactions“

Danksagung:

An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Manfred Braun, für die Aufnahme im Arbeitskreis und die interessante Themenstellung. Seine intensive Betreuung, sowie die stete Hilfs- und Diskussionsbereitschaft bildeten ein starkes Fundament, welches mir die Anfertigung dieser Arbeit erst ermöglichte.



Zeichnung von Jean-Jaques Sempe

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Stereochemie	1
1.2 Katalyse	3
1.3 Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen	5
1.4 Palladiumkatalysierte Reaktionen	7
1.4.1 Liganden	7
1.4.1.1 TADDOL	10
1.4.2 Heck-Kupplung	12
1.4.2.1 Asymmetrische Heck-Kupplung	14
1.4.3 Suzuki-Kupplung	16
1.4.4 Stille Kupplung	17
1.5 Definition von Domino-Reaktionen und Multi-Komponenten-Reaktionen	19
1.5.1 Domino-Heck-Reaktion	19
1.5.2 Domino-Heck-Suzuki Reaktion	20
1.6 Boronsäuren	23
1.7 Imidacloprid	25
1.8 Zielsetzung	27
2. Hauptteil	30
2.1 Untersuchungen zur enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion	30
2.1.1 Synthese der Edukte	30
2.1.2 Einfluss der Schutzgruppen auf den Umsatz in der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion	33
2.1.3 Enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen	35
2.1.3.1 Untersuchungen und Synthese monodentaler Liganden	40
2.1.3.2 Untersuchung des Temperatureinfluss auf die Enantioselektivität	51
2.1.3.3 Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Selektivität	52
2.1.3.4 Zeitabhängigkeit der Enantioselektivität	53
2.1.4 Mechanismus der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion	54
2.1.5 Variation der Boronsäure	55
2.1.6 Variation der Abbruchreaktion	57
2.1.7 Variation der verwendeten Base	59
2.1.8 Variation des Lösungsmittels	60

Inhaltsverzeichnis

2.1.9	Synthese Chiraler Boronsäuren	61
2.1.10	Suzuki-Reaktion	64
2.2	Synthese möglicher Imidacloprid Analoga	65
2.2.1	Synthesestrategie	65
2.2.2	Eduktsynthesen	67
2.2.3	Synthese der Furan-Derivate	68
2.2.4	Synthese der Pyrrolidinon-Derivate	71
3.	Zusammenfassung	75
4.	Summary	84
5.	Experimenteller Teil	93
5.1	Danksagung	93
5.2	Lösungsmittel	94
5.3	Kältemischungen	95
5.4	Analytik	96
5.5	Allgemeine Arbeitstechniken	97
5.6	Darstellungen	98
5.6.1	Darstellungen der Edukte	98
5.6.1.1	Synthese von <i>N</i> -Allyl-2-bromoprop-2-en-1-amin	74
5.6.1.2	Synthese von <i>tert</i> -Butyl allyl(2-bromoallyl)carbamat	77
5.6.1.3	Synthese von <i>N</i> -Allyl- <i>N</i> -(2-bromoallyl)acetamid	81
5.6.1.4	Synthese von <i>N</i> -Allyl-4-methylbenzolsulfonamid	83
5.6.1.5	Synthese von <i>N</i> -Allyl- <i>N</i> -(2-bromoallyl)-4-methylbenzolsulfon-amid	84
5.6.1.6	Synthese von <i>N</i> -Allyl- <i>N</i> -benzyl-2-bromoprop-2-en-1-amin	79
5.6.1.7	Synthese von 3-(Allyloxy)-2-bromoprop-1-en	130
5.6.2	Racemische Domino-Heck-Suzuki –Reaktionen	105
5.6.2.1	Synthese von 3-Benzyl-4-Methylen-1-Tosylpyrrolidin	86
5.6.2.2	Syntheseversuch von 1,3-Dibenzyl-4-methylenpyrrolidin	88
5.6.2.3	Synthese von <i>tert</i> -Butyl 3-Benzyl-4-Methylenpyrrolidin-1-carboxylat	87
5.6.3	Enantioselektive Domino-Heck-Suzuki Reaktionen	108
5.6.4	Synthese verwendeter Liganden	114
5.6.4.1	Synthese von 7,7-Dimethyl-1,1,5,5-tetraphenyl- <i>N,N</i> -bis((<i>R</i>)-1-phenylethyl)hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>e</i>][1,3,2]dioxaphosphepin-3-amin	RA-L1 114

Inhaltsverzeichnis

5.6.4.2	Synthese von (<i>S</i>)-3,3'-diphenyl-[1,1'-binaphthalen]-2,2'-diol 107	115
5.6.4.3	Synthese von (11 <i>bS</i>)-4-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,4-diphenylpentan-3-yl)-2,6-diphenyldinaphtho[2,1- <i>d</i> :1',2'- <i>f</i>][1,3]dioxepin RA-L2	116
5.6.4.4	Synthese von (<i>S</i>)-3,3'-diphenyl-[1,1'-binaphthalen]-2,2'-diol 108	118
5.6.4.5	5.6.3 Synthese von 2,6-diphenyl- <i>N,N</i> -bis((<i>S</i>)-1-phenylethyl)dinaphtho[2,1- <i>d</i> :1',2'- <i>f</i>][1,3,2]dioxaphosphepin-4-amin RA-L3	119
5.6.4.6	Synthese von 5-(Dichlorophosphanyl)-5 <i>H</i> -Dibenzo[<i>b,f</i>]azepin 101	121
5.6.4.7	Synthese von 5-(di(Naphthalen-2-yl)Phosphanyl)-5 <i>H</i> -Dibenzo[<i>b,f</i>]azepin RA-L5	122
5.6.4.8	Synthese von 5-(dinaphtho[2,1- <i>d</i> :1',2'- <i>f</i>][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,f</i>]azepin RA-L6	123
5.6.4.9	Synthese von 5-((11 <i>bS</i>)-2,6-diphenyldinaphtho[2,1- <i>d</i> :1',2'- <i>f</i>][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,f</i>]azepin RA-L7	124
5.6.5	Variation der Base	125
5.6.6	Variation der Temperatur	128
5.6.7	Variation des Lösungsmittels	130
5.6.8	NMR Versuche	132
5.6.9	Alternative Abbruchreaktionen	132
5.6.9.1	Syntheseversuch von <i>tert</i> -Butyl 3-Benzyl-4-Methylenpyrrolidin-1-carboxylat 87	132
5.6.9.2	Syntheseversuch Formiatabbruch 119	133
5.6.10	Synthese chiraler Boronsäuren	134
5.6.10.1	Synthese von (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (<i>R,R</i>)- 122	134
5.6.10.2	Verwendung des (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (<i>R,R</i>)- 122 mit <i>ortho</i> -Tolylphosphin	135
5.6.10.3	Verwendung des (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (<i>R,R</i>)- 122 mit (<i>R</i>)-SiphoS-PE	135
5.6.10.4	Synthese von (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (<i>S,S</i>)- 122	136
5.6.10.5	Verwendung des (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (<i>S,S</i>)- 122 mit <i>ortho</i> -Tolylphosphin	136
5.6.10.6	Verwendung des (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (<i>S,S</i>)- 122 mit (<i>R</i>)-SiphoS-PE	137
5.6.11	Synthese von Imidacloprid-Analoga	138
5.6.11.1	Synthese von 3-(Allyloxy)-2-bromoprop-1-en 130	138
5.6.11.2	Allgemeine Versuchsvorschrift AVS	139

Inhaltsverzeichnis

5.6.11.3	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-3-methyl-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat 160	139
5.6.11.4	Synthese von 4-((4-Methylentetrahydrofuran-3-yl)methyl)pyridin 143	140
5.6.11.5	Synthese von 3-((4-Methylentetrahydrofuran-3-yl)methyl)pyridin 140	141
5.6.11.6	Synthese von <i>tert</i> -Butyl 3-methylen-4-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat 154	142
5.6.11.7	Synthese von <i>tert</i> -Butyl 3-oxo-4-(pyridin-3-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylate 152	142
5.6.11.8	Syntheseversuch von 4-((4-Methylentetrahydrofuran-3-yl)methyl)-1 <i>H</i> -pyrazol 146	143
5.6.11.9	Synthese von <i>tert</i> -Butyl 3-((6-Methoxypyridin-3-yl)methyl)-4-methylenpyrrolidin-1-carboxylat 160	143
5.6.11.10	Allgemeine Versuchsvorschrift Ozonolyse AVO	144
5.6.11.11	Synthese von 4-(Pyridin-4-ylmethyl)dihydrofuran-3(2 <i>H</i>)-on 144	144
5.6.11.12	Synthese von 4-(Pyridin-3-ylmethyl)dihydrofuran-3(2 <i>H</i>)-on 141	145
5.6.11.13	Synthese von <i>tert</i> -Butyl-3-oxo-4-(pyridin-4-yl-methyl)pyrrolidin-1-carboxylat 155	146
5.6.11.14	Synthese von <i>tert</i> -Butyl 3-oxo-4-(pyridin-3-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat 153	147
5.6.11.15	Synthese von <i>tert</i> -Butyl 3-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-4-oxopyrrolidin-1-carboxylat 161	148
6.	<u>Anhang</u>	150
6.1	Abkürzungsverzeichnis	150
6.2	Abbildungsverzeichnis	151
6.3	Tabellenverzeichnis	154
6.4	Ausgewählte NMR-Spektren	155
6.5	Verzeichnis synthetisierter Liganden	159
7.	<u>Literaturverzeichnis</u>	161

1. Einleitung

1. Einleitung

1.1 Stereochemie

Die Stereochemie befasst sich mit dem räumlichen Aufbau und der dreidimensionalen Anordnung von Atomen im Molekül. Für die organische Chemie ist die Anordnung von Substituenten am Kohlenstoffatom von besonderer Bedeutung. So können zwei Verbindungen, dieselbe Summenformel haben, sich aber in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften deutlich unterscheiden. Sind die Kohlenstoff-Grundgerüste unterschiedlich aneinander geknüpft, so bezeichnet man diese Verbindungen als Konstitutionsisomere.

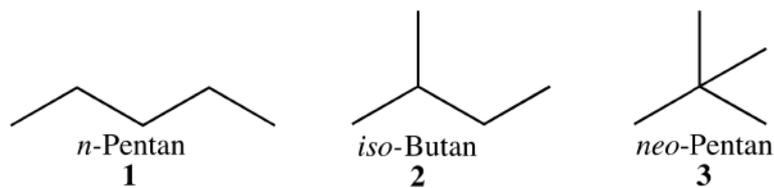


Abbildung 1-1: Konstitutionsisomere des Pentan

In Abbildung 1-1 ist dies am Beispiel des Pentans verdeutlicht. Links ist die langkettige Form, das *n*-Pentan **1**, abgebildet, welche sich durch unterschiedliche Knüpfungen der Kohlenstoffkette vom *iso*-Butan **2**, mit einem tertiären Kohlenstoffatom, und dem Neopentan **3**, mit einem quartären Kohlenstoffatom, unterscheidet.

Unterscheidet sich bei zwei Molekülen, mit gleicher Konstitution, die räumliche Anordnung der jeweiligen Substituenten, so lässt sich das zunächst unter dem Sammelbegriff der Stereoisomerie fassen. Der Begriff Stereoisomere umfasst die beiden Unterbegriffe Enantiomere und Diastereomere. Als Enantiomere werden Verbindungen bezeichnet, die sich zu einander wie Objekt und Spiegelbild verhalten. Ein einfaches Beispiel für enantiomere Gegenstände sind die menschlichen Hände. Die linke und rechte Hand verhalten sich spiegelbildlich zu einander, lassen sich jedoch nicht von ihrer Form her in einander überführen.^[1]

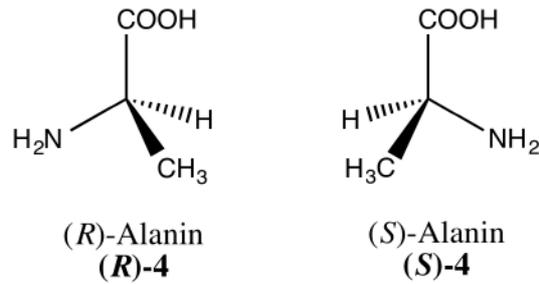


Abbildung 1-2 Enantiomere des Alanins

Im chemischen Bezug lässt sich der Begriff der Enantiomere am Beispiel des Alanins (**(R)-4**, **(S)-4**) (Abb. 1-2) erklären. Bei einem Kohlenstoffatom mit vier unterschiedlichen Substituenten (COOH, NH₂, CH₃ und H) sind nur zwei Verknüpfungsformen möglich. Am Beispiel des Alanins sind dies die (*R*)- und die (*S*)-Form (**(R)-4** und **(S)-4**). Durch ihr Verhalten wie Objekt und Spiegelbild lassen sie sich ebenfalls nicht in einander überführen. Das Kohlenstoffatom mit den vier unterschiedlichen Substituenten wird dabei als Stereozentrum bezeichnet. Besitzt eine Verbindung mehr als ein Stereozentrum, so ergeben sich hieraus unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten der Stereozentren zu einander.^[1]

1.2 Katalyse

Mit dem Begriff Katalyse wird oft die Beschleunigung oder Unterstützung einer chemischen Reaktion verstanden. Sprachgeschichtlich leitet sich das Wort von dem altgriechischen Wort *katálysis* (altgriechisch: *κατάλυσις*) ab, welches Auflösung bedeutet.^[2] Hiermit soll auf die Verringerung der benötigten Aktivierungsenergie bei einer katalysierten Reaktion hingewiesen werden. In Abbildung 1-3 ist der Energieunterschied zwischen einer katalysierten und einer unkatalysierten Reaktion gezeigt. Bei der katalysierten Reaktion wird durch die Bildung eines Substrat-Katalysator-Komplexes ein anderer Reaktionsmechanismus eingeschlagen als bei der unkatalysierten Reaktion. Der Energieunterschied zwischen Substrat und Produkt bleibt durch die Katalyse unverändert. Jedoch wird deutlich weniger Aktivierungsenergie für die Umsetzung benötigt.^[3]

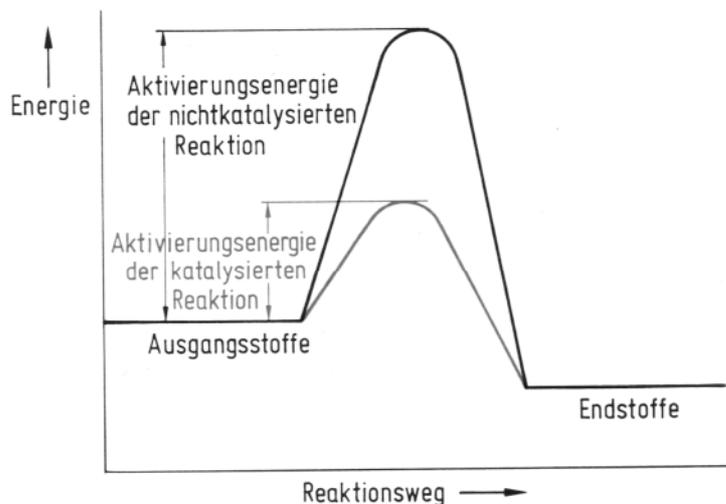


Abbildung 1-3: Energiediagramm einer katalysierten und einer nichtkatalysierten Reaktion^[4]

Katalysierte Prozesse lassen sich in zwei Unterkategorien einteilen, die sich durch die unterschiedlichen Aggregatzustände von Katalysator und Substrat und dessen Mischbarkeit ergeben. Bei der heterogenen Katalyse befinden sich der Katalysator und das Substrat in verschiedenen Phasen.

Ein weites Anwendungsgebiet der heterogenen Katalyse sind Reaktionen in der Gasphase, bei denen das gasförmige Substrat an einem festen Katalysator reagiert. Als Beispiel lassen sich Katalysatoren im Kraftfahrzeug-Bereich nennen. Der Katalysator besteht aus einem Metall

mit möglichst großer Oberfläche, an welcher die bei der Verbrennung des Treibstoffes entstehenden Kohlenwasserstoffe, Kohlenmonoxid und Stickstoffoxide, durch gezielte Oxidation bzw. Reduktion in Wasser, Kohlenstoffdioxid und Stickstoff überführt werden sollen. Ein weiteres Beispiel für die heterogene Katalyse ist das Haber-Bosch-Verfahren. An einem festen Eisenoxiddkatalysator wird aus den gasförmigen Edukten Stickstoff- und Wasserstoff Ammoniak erzeugt.^[5]

Durch die Immobilität des Katalysators eignet sich die heterogene Katalyse besonders für Durchflussreaktionen. Hierbei können die Substrate je nach Reaktion in gasförmiger oder flüssiger Form vorliegen. In der großtechnischen Synthese findet die heterogene Katalyse daher weite Verbreitung.

Die homogene Katalyse wird vor allem in der organischen Chemie angewandt. Namensgebend für diese Art der Katalyse ist die Homogenität zwischen Katalysator und Substrat, d.h. beide liegen in derselben Phase vor. Hauptsächlich handelt es sich hierbei um Reaktionen in der flüssigen Phase.

In biologischen Systemen wäre ohne die Hilfe von Katalysatoren fast kein Stoffwechsel, und somit Leben, möglich. Bei den in der Biologie auftretenden Katalysatoren handelt es sich um Enzyme. Enzyme sind Polypeptide, welche aus zahlreichen Aminosäuren aufgebaut sind. Wie in Abbildung 1-3 dargestellt beruht die Wirkungsweise von Enzymen auf der Umgehung des eigentlichen Reaktionsmechanismus. Zunächst wird zwischen Substrat und Enzym ein sogenannter Enzymsubstratkomplex eingegangen, welcher die Aktivierungsenergie der Reaktion absenkt. Nach der Bildung des Produktes wird das Enzym wieder freigesetzt und steht für weitere Katalysezyklen zur Verfügung.

Eine enzymatische Reaktion, die auch im großtechnischen Maßstab Anwendung findet ist die alkoholische Gärung durch Hefe. Hierbei werden Kohlenhydrate von der Hefe zu Ethanol und Kohlenstoffdioxid abgebaut. Neben der Darstellung von alkoholischen Getränken, vorwiegend der Gärung von Wein und dem Brauen von Bier, wird die alkoholische Gärung auch zur Darstellung von Bioethanol und Essigsäure verwendet. Bei Bioethanol handelt es sich um Ethanol, welches durch Fermentation von landwirtschaftlichen Abfällen und Pflanzenresten erzeugt wird.^[6] Dieser soll als Beimischung zu Kraftstoffen für PKWs zur Förderung von erneuerbaren Energien beitragen. So können seit 2006 alle Kraftstoffsorten bis zu 5 % Bioethanol enthalten. Seit dem Jahre 2011 gibt es in Deutschland entsprechend gekennzeichnete E10 Kraftstoffe die bis zu 10 % Bioethanol enthalten.^[7]

1.3 Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen

Im Bereich der homogenen Katalyse spielen vor allem die übergangsmetallkatalysierten Reaktionen eine wichtige Rolle. Hierbei besteht der Katalysator aus einem metallorganischen Übergangsmetallkomplex ML_n . Das Übergangsmetall M wird in diesem durch einen oder mehrere Liganden L stabilisiert. Die Zahl n stellt hierbei die Anzahl der Liganden dar. In industriellen Anwendungen finden häufig die Edelmetalle Palladium, Platin, und Rhodium Verwendung.^[8]

Die Bedeutung von übergangsmetallkatalysierten Reaktionen für industrielle Prozesse wird an dem in Abbildung 1-4 gezeigtem Beispiel verdeutlicht. Der linke Syntheseweg zeigt die konventionelle Darstellung des Wirkstoffes Ibuprofen **6** aus Isobutylbenzol **5**. Hier werden sechs Schritte zur Darstellung des Produktes benötigt. Auf der rechten Seite ist der Syntheseweg unter Verwendung effizienter Katalysen gezeigt. In nur drei Schritten kann Ibuprofen **6** synthetisiert werden. Bei zwei dieser Schritte handelt es sich um übergangsmetallkatalysierte Reaktionen. Durch die Einsparung der Hälfte der Reaktionsschritte kann nicht nur ein großer Zeitgewinn erreicht werden, sondern die Synthese auch deutlich ressourcenschonender gestaltet werden.^[8]

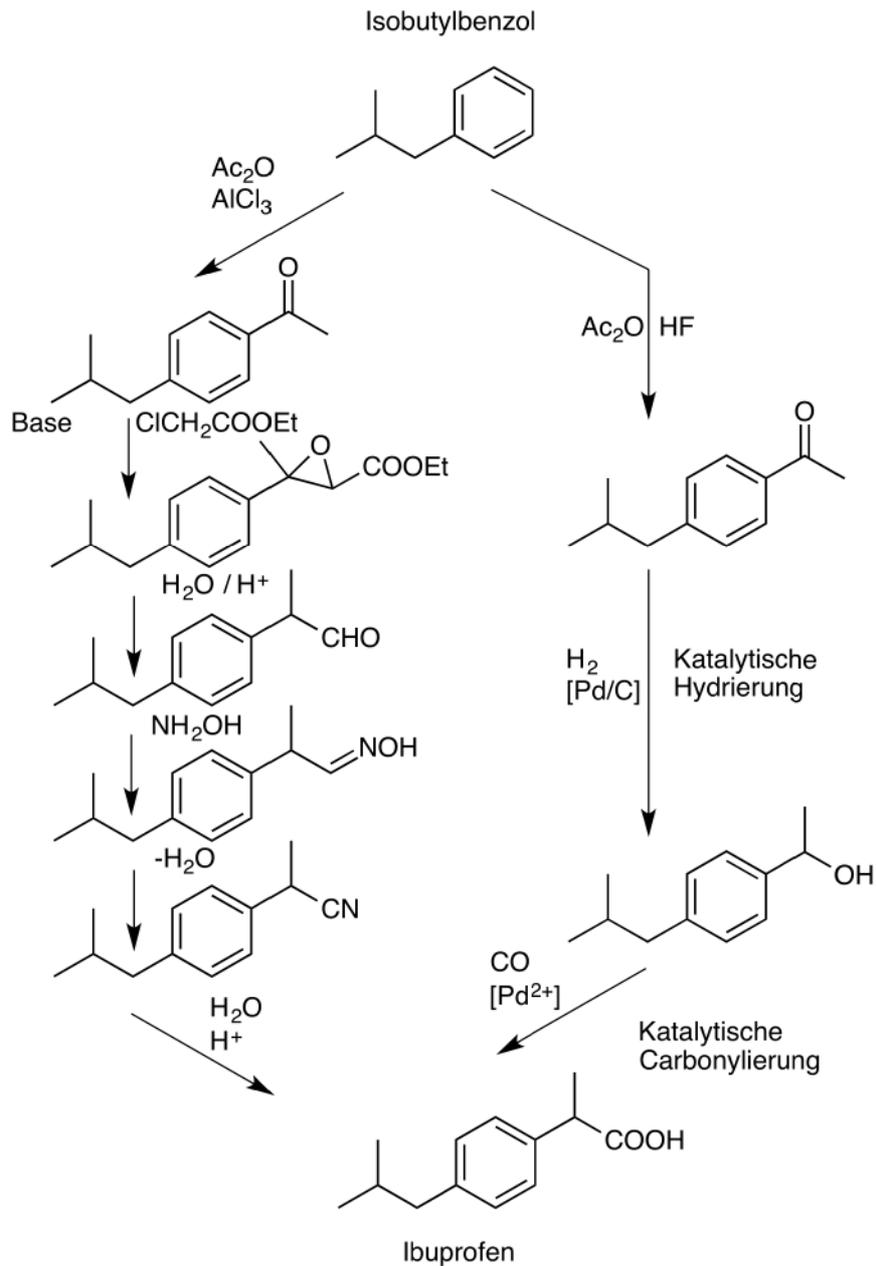


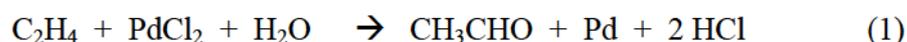
Abbildung 1-4: Synthesemöglichkeiten des Ibuprofen^[8]

Neben den Edelmetallen besitzen jedoch auch Metalle wie Nickel, Cobalt, Titan und Chrom große Bedeutung, wie zum Beispiel in der im Jahre 1980 von K. Barry Sharpless publizierten asymmetrischen Epoxidierung wobei ein Titankatalysator verwendet wird.^[9]

1.4 Palladiumkatalysierte Reaktionen

Nicht erst seit dem im Jahre 2010, als Richard Heck, Ei-ichi Negishi^[10] und Akio Suzuki^[11] für ihre Arbeiten auf dem Gebiet der Palladiumkatalyse mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurden, spielen palladiumkatalysierte Reaktion eine tragende Rolle in der organischen Chemie.

Das Gebiet der Palladiumkatalyse beinhaltet nicht nur bewährte Methoden für die Synthesen im Labormaßstab, sondern stellt auch einen wichtigen Zweig der chemischen Industrie dar.^[12,13] Einer der bedeutendsten großtechnischen palladiumkatalysierten Prozesse ist der Wacker-Höchst-Prozess. In diesem von der Firma Wacker Chemie AG entwickelten Verfahren ist es möglich, Alkene, wie z.B. Ethen zu den entsprechenden Aldehyden zu oxidieren. Diese können zu den entsprechenden Säuren weiteroxidiert, oder als Edukte in vielfältigen Folgereaktionen genutzt werden.^[14]



1.4.1 Liganden

Die Liganden üben bei der Palladiumkatalyse mehrere wichtige Funktionen aus. Zu einem dienen sie zur Stabilisierung des Metalls, in der für die Reaktion benötigten Oxidationsstufe. Hierfür wird zwischen dem Palladium und dem Liganden eine koordinative Bindung eingegangen. Liganden mit Sauerstoff-, Stickstoff- oder Phosphorgruppen finden daher häufig Verwendung in der Übergangsmetallkatalyse.^[15]

Für die in dieser Arbeit beschriebenen nicht enantioselektiven Synthesen wurde der Palladiumkomplex **9** verwendet. Im Jahre 1995 publizierten Herrmann und Mitarbeiter ihre Untersuchungen zu bimetallischen Komplexen, die aus Palladiumacetat **8** und *ortho*-

1. Einleitung

Tolylphosphin **7** erhalten wurden. Durch Kristallstrukturanalyse konnte der heute vielfach als Herrmanns-Katalysator bezeichnete Komplex **9** nachgewiesen werden. [16,17]

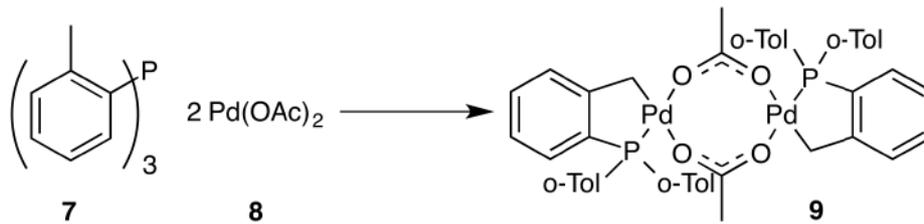


Abbildung 1-5: Bildung des „Herrmanns-Katalysators“ **9**

Ein weiteres, für die Palladiumkatalyse sehr wichtiges Katalysatorsystem, ist das Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium (Abk.: Tetrakis). Die Darstellung des Tetrakis, aus Triphenylphosphin und Palladiumnitrat, wird erstmals von L. Malatesta und M. Agoletta 1957 erwähnt.^[18] Durch das Ausfallen des Tetrakis liegen Palladium und Ligand bereits in den benötigten stöchiometrischen Mengen vor. Dies und seine kurzfristige Stabilität gegenüber Luft sorgten für die weite Verbreitung des Tetrakis in der Palladiumkatalyse. Bereits Suzuki verwendete für die von ihm 1979 publizierte Suzuki-Reaktion das Tetrakis als Katalysator.^[19] In der in Abbildung 1-6 gezeigten Kristallstruktur des Tetrakis kann deutlich der tetraedische Aufbau des Komplexes erkannt werden. Auch lässt sich der räumliche Aufbau und der damit verbundene Platzanspruch der vier Phosphinliganden gut erkennen.

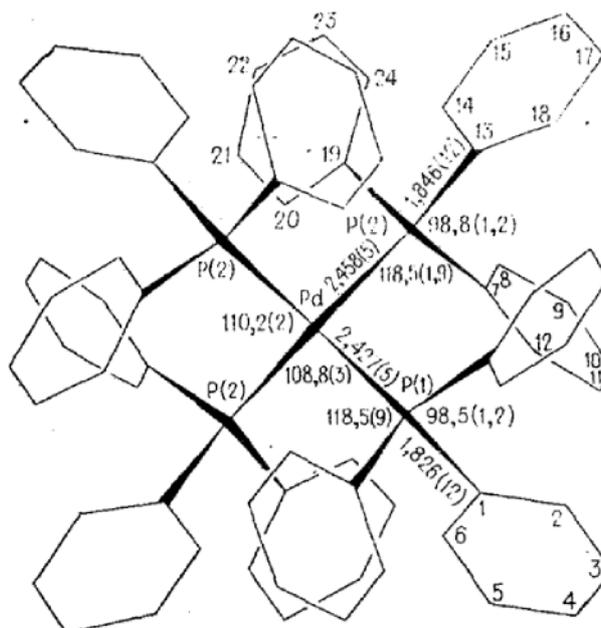


Abbildung 1-6: Kristallstruktur des Tetrakis^[20]

1. Einleitung

Eine entscheidende Bedeutung kommt den Liganden bei der stereoselektiven Synthese zu. Hier haben sie neben der Stabilisierung des Palladiums, die zusätzliche Aufgabe die Selektivität bei der Produktbildung zu steuern. Diese Steuerung erfolgt durch die räumliche Struktur der verwendeten Liganden. Am Beispiel des BINAPs (2,2'-bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphtyl), einem der verbreitetsten bidentalen Liganden, lässt sich dies erklären.

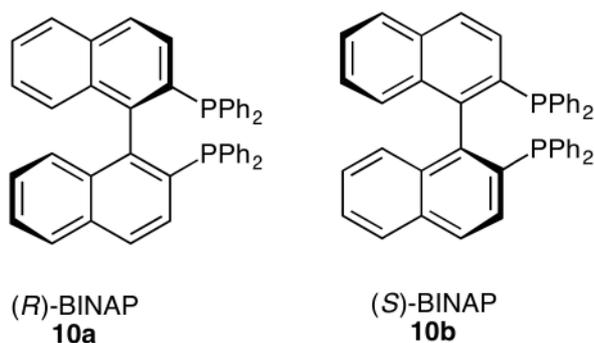


Abbildung 1-7: (R)- und (S)-BINAP 10

Aufgrund der C_2 -Symmetrie des 1,1'-Binaphtylgerüsts kann der BINAP Ligand in der (R)-((R)-10) und der (S)-Form ((S)-10) vorliegen. Im jeweiligen Katalysezyklus wird dann durch die räumliche Ausrichtung des Liganden bevorzugt die Bildung eines Enantiomers ermöglicht. Entwickelt wurde das BINAP 1980 von R. Noyori und Mitarbeitern als Rhodium-Komplex für die enantioselektive Hydrierung.^[21] Im Laufe der Zeit hat sich das BINAP zu einem der wichtigsten Ligandensysteme entwickelt. So wurde es im Gegensatz zu vielen anderen Liganden auch in technischen Prozessen eingesetzt. Auf Grund der hohen Turn-Over-Number (Abk.: TON) des Katalysatorkomplexes wurde das $Rh(BINAP)_2$ in der Takasago Menthol Synthese zur enantioselektiven Isomerisierung verwendet.^[22]

1.4.1.1 TADDOL

Häufig verwendete Liganden in der enantioselektiven Synthese sind die 1983 von Seebach und Mitarbeitern entwickelten TADDOLe, ein Akronym, dass sich von Tetraaryl-1,3-dioxalan,-4,5-dimethanol ableitet. [23,24]

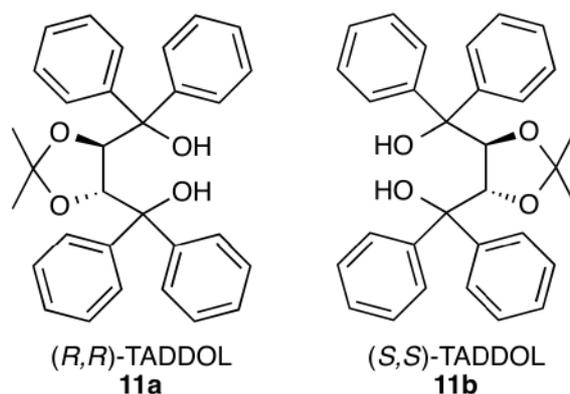


Abbildung 1-8: (*RR*)- und (*SS*)-TADDOL

Durch Derivatisierung der beiden OH-Gruppen können aus den TADDOLen auf einfache Weise weitere Liganden aufgebaut werden, darunter auch mono- und bidentale Stickstoff-, Sauerstoff-, Phosphor- und Schwefel haltige. Variationen der geminalen Arylgruppen sowie am Rückgrat der TADDOLe führen zu weiterer Derivatisierung des Ligandenpools.

Die Synthese der TADDOLe geht von den Methylestern der Weinsäure **12** aus. Im ersten Schritt erfolgt eine Umacetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan **13**. Im nächsten Schritt erfolgt eine zweifache Grignardreaktion an die Estergruppen. Hierbei können verschiedene Arylgrignardreagenzien verwendet werden. Die entstehenden TADDOLe weisen fast alle eine hohe Kristallinität auf, so dass eine Aufarbeitung durch Umkristallisation aus Pentan erfolgen kann. [25]

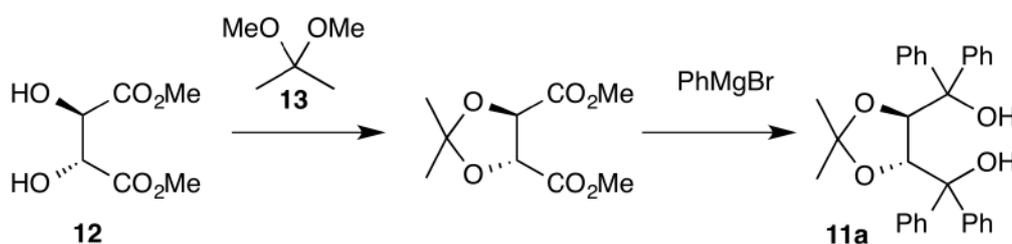


Abbildung 1-9: Darstellung von TADDOL [25]

Neben zahlreichen anderen Anwendungen dienen TADDOLe auch zur Darstellung chiraler titanorganischer Verbindungen. Hierzu werden die Dirole mit Chloro(triisopropoxy)titan unter Abspaltung von Isopropanol umgesetzt. Die hergestellten Titan-Reagenzien werden unter anderem dann in der Umsetzung von Methylolithium mit Benzaldehyd verwendet, einem frühen Beispiel einer enantioselektiven nucleophilen Addition.^[25]

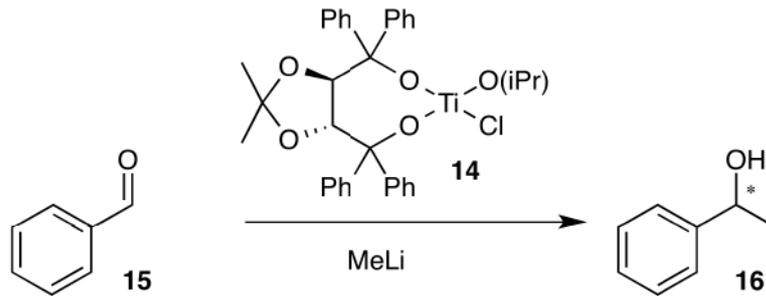


Abbildung 1-10: Anwendungen der TADDOLe in einer stereoselektiven nucleophilen Addition

Die hohe Neigung zur Kristallisation und die vielfältigen Variationsmöglichkeiten führen dazu, dass zahlreiche Kristallstrukturanalysen von TADDOLen bekannt sind. So gibt es mittlerweile über 120 bekannte Kristallstrukturen von TADDOL-Verbindungen.^[25]

1.4.2 Heck-Kupplung

Bereits im Jahre 1971 publizierten Mizoroki und Mitarbeiter ihre Untersuchungen zur palladiumkatalysierten Kupplung von Aryliodiden und Olefinen.^[26] Im Jahre 1972 berichteten Heck und Mitarbeiter unabhängig davon über die palladiumkatalysierte Kupplung von Arylhalogeniden und Olefinen.^[27] Im Gegensatz zu Mizoroki beschrieb Heck die Kupplung ohne Benutzung eines Autoklaven mit Überdruck. Somit konnte die Methode von Heck mit einfacheren Mitteln angewandt werden.

Bei der Heck-Kupplung von Benzylchlorid **17** mit Methylacrylat **18** können zwei verschiedene Regioisomere gebildet werden (**19** und **20**). Die Bildung der beiden Regioisomere lässt Rückschlüsse auf den Mechanismus zu.

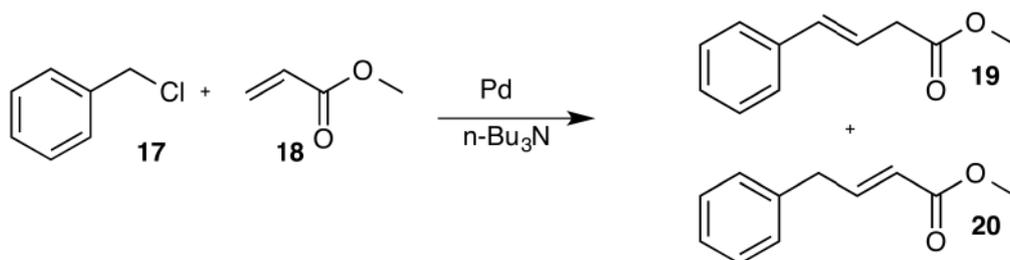


Abbildung 1-11: Heck-Kupplung

In Abbildung 1-12 ist der detaillierte Mechanismus der Heck-Reaktion gezeigt. Die oxidative Addition des Arylhalogenids **21** an den Palladiumkatalysator **22** stellt die erste Stufe des Katalysemechanismus dar. Im zweiten Schritt wird das Olefin **23** in die Kohlenstoff-Palladium-Bindung insertiert. Die β -Hydrideliminierung schließt sich an. Aufgrund der Struktur des Substrates sind zwei verschiedene Eliminierungen möglich. So kann das Hydridion zwischen den Resten R¹ und R², oder zwischen den Resten R³ und R⁴ eliminiert werden, wobei die beiden verschiedenen Produkte **24** und **25** abgespalten werden. Bei Verbindung **25** wird in der Reaktion zusätzlich ein neues Stereozentrum zwischen den Resten R¹ und R² gebildet, so dass hier zwei Enantiomere gebildet werden. Im Fall von Produkt **24** wird kein neues Stereozentrum gebildet, weil das Stereozentrum an dieser Stelle bereits in der Ausgangsverbindung **23** vorhanden ist und in der Reaktion nicht weiter verändert wird.

Im letzten Schritt des Zyklus wird die Palladium(II)-Spezies **22** mit Hilfe einer Base, unter reduktiver Eliminierung von **26**, wieder regeneriert und steht danach für einen weiteren Katalysezyklus zur Verfügung.

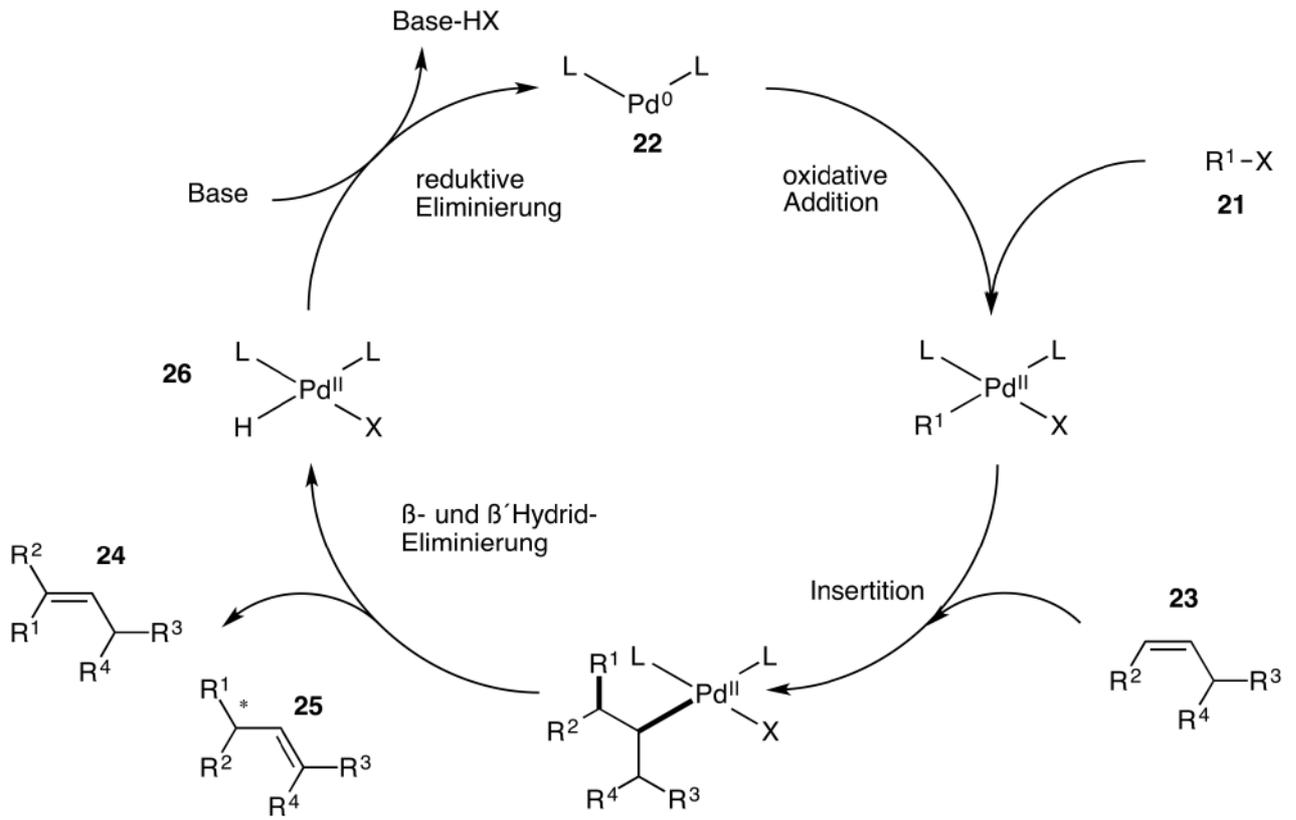


Abbildung 1-12: Katalysezyklus der Heck-Reaktion^[28]

1.4.2.1 Asymmetrische Heck-Kupplung

Wie schon in dem in Abbildung 1-12 dargestellten Katalysezyklus der Heck-Reaktion deutlich wird kann diese als gezieltes Werkzeug für die asymmetrische Synthese genutzt werden. ^[29,30] Asymmetrische Heck-Reaktionen (Abbildung 1-13) beruhen in der Regel darauf, dass, ausgehend von einem Alken **23**, im 3. Schritt des Synthesezyklus keine β -Eliminierung (die zum achiralen Alken **24** führt) sondern eine β' -Eliminierung stattfindet, die das chirale Produkt **25** bzw. (*ent*)-**25** liefert. ^[28]

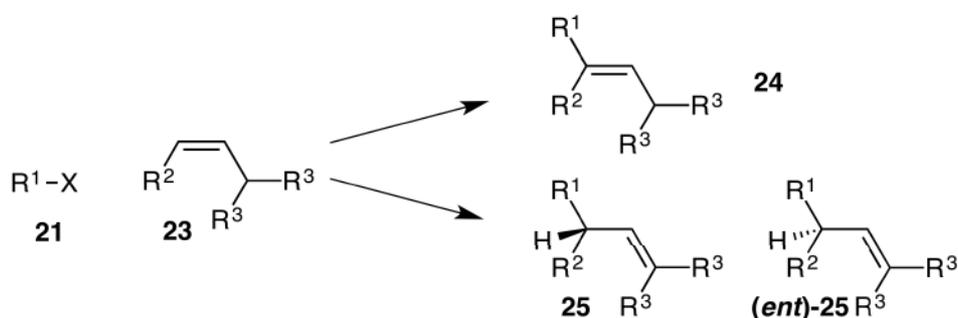
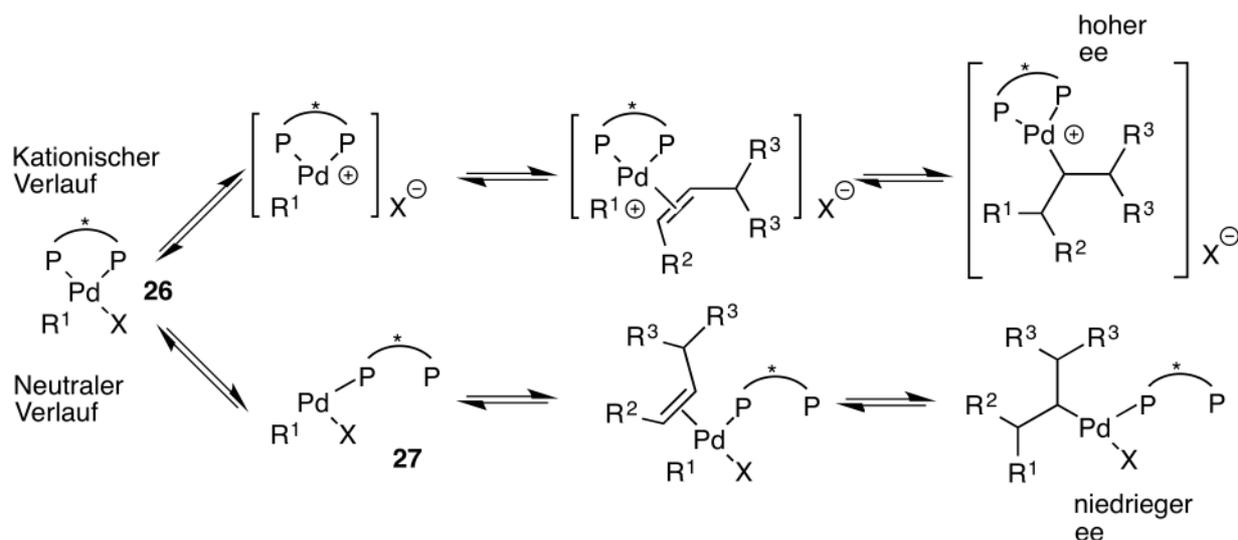


Abbildung 1-13: Asymmetrische Heck-Kupplung ^[31]

Nach Shibasaki sind die, die Stereoselektivität der Heck-Reaktion bestimmenden, Schritte des Katalysezyklus diejenigen, in welchen die Koordination des Metalls an das Alken und die Insertion in die Palladium-Kohlenstoff-Bindung erfolgt. Dieser Schritt kann je nach Ligand und Additiven auf zwei verschiedene Arten, einem kationischen oder einem neutralen Reaktionsweg, erfolgen.

Abbildung 1-14: Kationischer und Neutraler Reaktionsverlauf^[28]

In Abbildung 1-14 sind die beiden Reaktionswege zur Verdeutlichung dargestellt. Im kationischen Reaktionsweg erfolgt, vor der Insertion des Alkens, zunächst die Abspaltung des Halogenidions vom Palladiumkomplex **26**. Dieser Reaktionsweg soll zu hohen Selektivitäten führen da hier die Chelatisierung durch den bidentalen chiralen Liganden im selektivitätsbestimmenden Schritt erhalten bleibt. Beim neutralen Reaktionsweg erfolgt keine Abspaltung des Halogenidions vom Palladiumkomplex **26**. Statt dessen wird eine Bindung zum bidentalen Liganden gelöst und es entsteht der neutrale Komplex **27**. Durch die nur noch einseitige Bindung ist dessen Einfluss auf den weiteren Reaktionsverlauf deutlich geringer, so dass hier auch nur geringere Selektivitäten erreicht werden können.

Verschiedene Möglichkeiten die Art des eingeschlagenen Reaktionsweges zu beeinflussen wurden in der Literatur beschrieben. So soll durch die Zugabe von Silbersalzen ein Abfangen des Halogenids erfolgen und die Kupplung nach dem kationischen Reaktionspfad favorisiert werden. Die Verwendung von Triflaten ($X = CF_3SO_3$) an Stelle von Halogenverbindungen soll infolge einer leichter stattfindenden Dissoziation den kationischen Reaktionspfad begünstigen.^[28,32]

1.4.3 Suzuki-Kupplung

Suzuki von der Hokkaido Universität aus Japan publizierte 1979, zusammen mit seinem Doktoranden Miyaura, seine Untersuchungen auf dem Gebiet der palladiumkatalysierten Kupplung von Arylhalogeniden mit Alkylboranen.^[19] In ihren Arbeiten zeigten sie die erfolgreiche Kupplung von Arylhalogeniden, wie z.B. Brombenzol **28**, oder Iodbenzol, mit Butyl- bzw. Phenylboronsäure **29**. Als Katalysator wurde Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium verwendet, und die Reaktion erfolgte in siedendem Benzol. In Abbildung 1-15 ist die Reaktionsgleichung dieser, in der organischen Chemie als Suzuki-Kupplung bekannt gewordenen Reaktion, beispielhaft gezeigt.

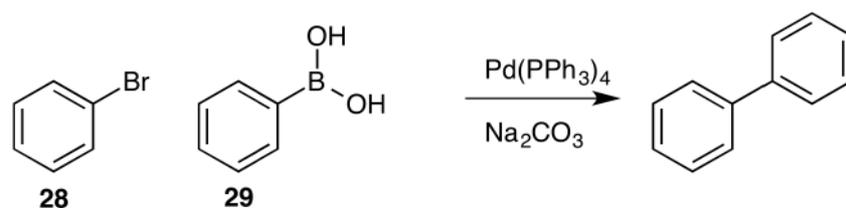


Abbildung 1-15: Suzuki-Kupplung von Brombenzol

Die Suzuki-Kupplung wurde in den folgenden Jahren immer weiter erforscht und etablierte sich, durch ihre ausgezeichnete Handhabbarkeit, als wichtiges Hilfsmittel in der organischen Synthese. Für seine Forschungen auf dem Gebiet der Palladiumkatalyse wurde Akiro Suzuki im Jahre 2010 zusammen mit Richard F. Heck und Egishi Negishi der Nobelpreis für Chemie verliehen.^[10,11]

Seit der ersten Publikation ist viel Aufwand zur weiteren Erforschung der Suzuki-Kupplung und ihres Mechanismus betrieben worden.^[33]

Wie bei den meisten palladiumkatalysierten Reaktionen besteht der erste Schritt des Katalysezyklus aus der oxidativen Addition des Arylhalogenids **21** an den Palladiumkomplex **30**. Im zweiten Schritt folgt daraufhin die Substitution des Halogenatoms durch die zugesetzte Base **31**. Neben dieser Substitution, sorgt die Base durch Reaktion mit der Boronsäure **32** auch für die Ausbildung des aktiven Borkomplexes **33**. Im dritten Schritt des Katalysezyklus, der Transmetallierung, wird der Rest R^1 des aktiven Borkomplexes **33** auf den Palladiumkatalysator übertragen. Die reduktive Eliminierung ist der letzte Schritt und es erfolgt die Freisetzung des Kupplungsproduktes **34** und die Regenerierung des Palladiumkatalysators **30**.

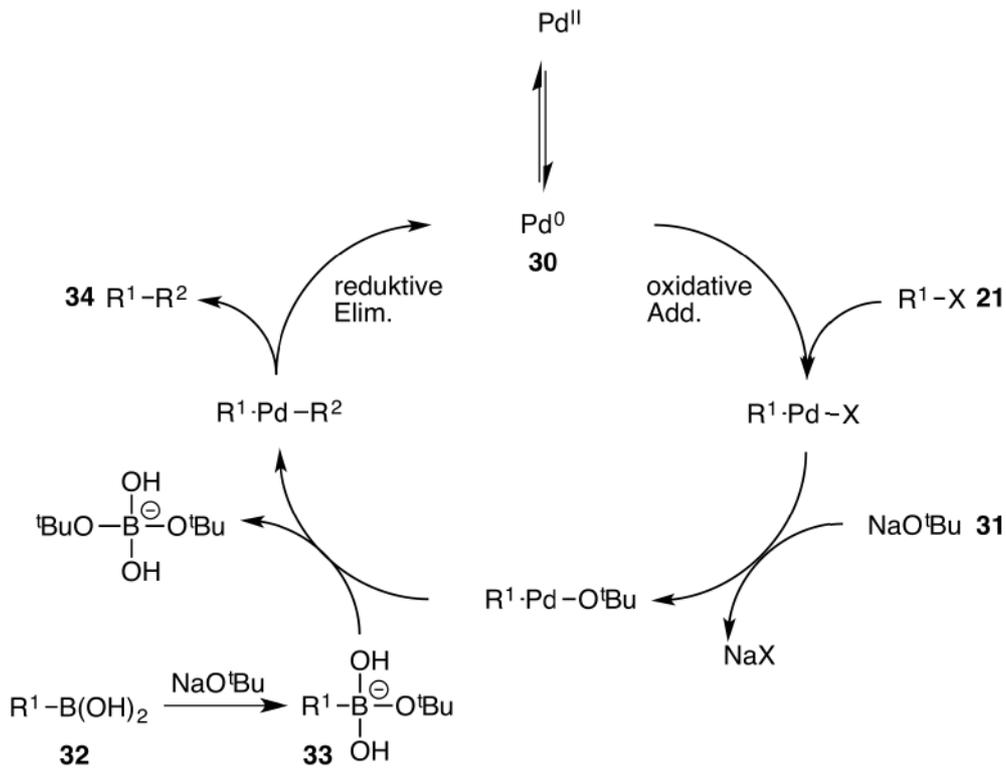


Abbildung 1-16: Mechanismus der Suzuki-Kupplung

1.4.4 Stille Kupplung

Im Jahre 1978 publizierten Stille und Milstein erstmals die palladiumkatalysierte Kupplung von Säurechloriden **35** mit Zinnorganyle **36** zu den entsprechenden Ketonen **37**. Die Reaktionsmischung wurde in Hexamethylphosphorsäure-triamid (HMPA) an Luft bei 65° C erhitzt, bis schwarzes kolloidales Palladium ausfiel.^[34]

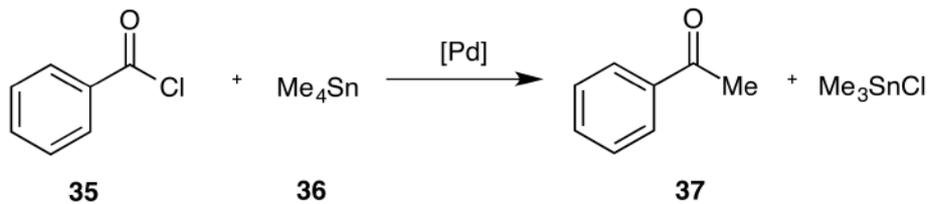


Abbildung 1-17: Stille-Kupplung

In den weiteren Forschungsjahren wurde der Mechanismus der Stille-Reaktion im Detail untersucht. Echavarren und Espinet veröffentlichten 1998 ihre Studien zum Mechanismus,

insbesondere zur Transmetallierung. Dieser wird bis heute als gültiger Mechanismus angesehen. In Abbildung 1-18 ist eine vereinfachte Version des Mechanismus gezeigt. Nach Reduktion der Palladium(II)spezies **38** mit zwei Molekülen der Zinnorganyle **39** zur aktiven Palladiumspezies **40** erfolgt die oxidative Addition des Halogenids **21** an den Katalysator. In der darauffolgenden Transmetallierung findet die Übertragung des Restes R^2 vom Zinnorganyl **39** an den Katalysatorkomplex **41** statt. Im letzten Schritt erfolgt in einer reduktiven Eliminierung die Abspaltung des Kupplungsproduktes **42** und die Regeneration des Palladiumkatalysators **40**.^[35-37]

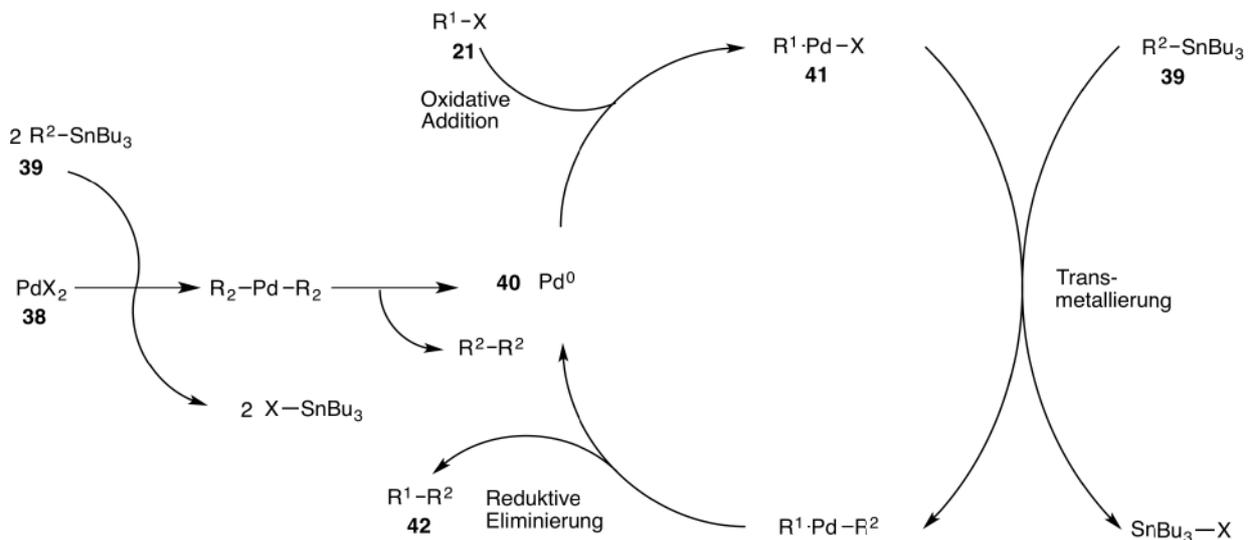


Abbildung 1-18: Mechanismus der Stille Kupplung^[36]

1.5 Definition von Domino-Reaktionen und Multi-Komponenten-Reaktionen

Nach der Definition von Tietze findet in Domino-Reaktionen die Knüpfung von mindestens zwei Kohlenstoff-Kohlenstoff oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen unter denselben Reaktionsbedingungen und ohne Zugabe weiterer Substrate bzw. Additive statt. Tietze grenzt hiermit eindeutig die Domino-Reaktionen von den sogenannten Eintopf-, bzw. Multi-Komponenten-Reaktionen ab. Bei den Domino-Reaktionen erfolgt eine kontinuierliche Reaktion, bei der die einzelnen Reaktionen unmittelbar auf die vorherigen folgen was durch die neu generierte Funktionalität im Molekül ermöglicht wird.^[38,39] Eine Multikomponenten-Reaktion hingegen stellt die Aneinanderreihung von verschiedenen Einzelreaktion dar. Die einzelnen Zwischenprodukte sind durchaus isolierbar, werden jedoch durch geschickte Abstimmung der jeweiligen Reaktionsbedingungen direkt weiter umgesetzt. Die hierdurch ersparten einzelnen Aufarbeitungsschritte stellen einen großen präparativen Vorteil gegenüber konventionellen Reaktionen dar.^[40]

1.5.1 Domino-Heck-Reaktion

In Laufe der letzten Jahre haben sich viele palladiumkatalysierte Reaktionen als Bestandteil von Domino-Reaktionen etabliert. Hierbei nimmt die Aneinanderreihung verschiedener palladiumkatalysierter Reaktionen einen besonderen Stellenwert ein. Durch Abfangen der Reaktion vor der reduktiven Eliminierung und den direkten Anschluss einer weiteren palladiumkatalysierten Reaktion kann der Katalysator am effizientesten genutzt werden. Dies stellt aber eine gewisse Herausforderung an die Konzipierung derartiger Reaktionen dar. So müssen die Teilreaktionen mit der selben Katalysator-Ligand-Spezies durchführbar sein. Auch müssen Lösemittel und gegebenenfalls verwendete Additive von beiden Reaktionen toleriert werden.

Neben diesen Domino-Reaktionen gibt es jedoch auch Domino-Reaktionen, bei welchen das durch eine palladiumkatalysierte Reaktion entstandene Zwischenprodukt durch eine unkatalysierte Reaktion abgefangen wird. Ein Beispiel für eine solche Reaktion ist die im Jahre 2001 von de Meijere publizierte Domino-Heck-Diels-Alder Reaktion. Im ersten Schritt dieser Reaktion erfolgt eine intramolekulare Heck-Reaktion eines Diens **43**. Das hierbei

erhaltene Zwischenprodukt **44** wird direkt in einer Diels-Alder Reaktion mit einem Alken **45** abgefangen. Hierbei ist durch die mögliche verschiedene Anordnung des Elektrophils die Bildung von zwei Regioisomeren **46a** und **46b** möglich.^[41]

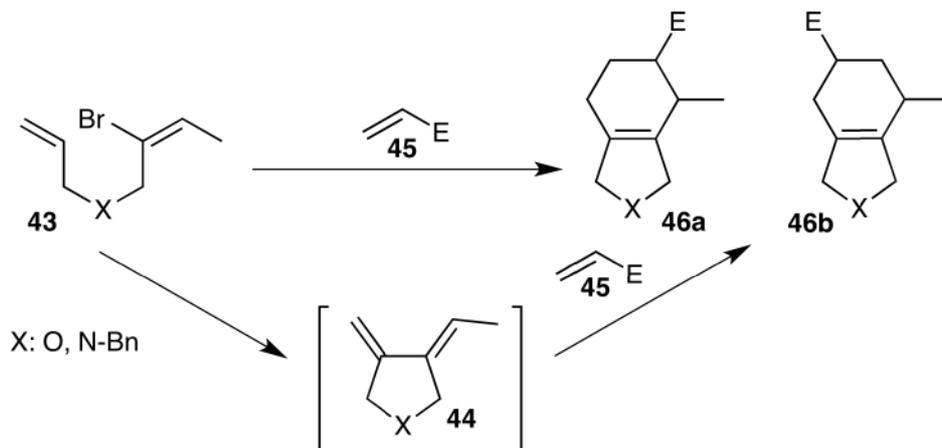


Abbildung 1-19: Domino-Heck-Diels Alder Reaktion^[41]

1.5.2 Domino-Heck-Suzuki Reaktion

Ahn und Mitarbeiter publizierten im Jahre 2000 eine Reaktionssequenz, bei der auf eine Heck-Reaktion an einem Diallylamin **47** direkt eine Suzuki-Reaktion folgt. Durch die gewählten Reaktionsbedingungen konnte eine β -Hydrideliminierung vollständig unterdrückt und ausschließlich die Bildung des Produktes **48** erreicht werden. Bei Verwendung von Phenylboronsäure traten die Nebenprodukte **49** und **50** nicht auf. Mit 2-Furanboronsäure und Ferrocenboronsäure wurden hingegen fast ausschließlich die Nebenprodukte gefunden.^[42]

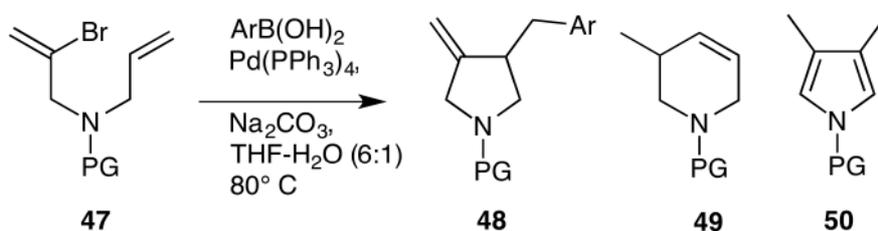


Abbildung 1-20 Unterdrückung der β -Eliminierung

In einer späteren Publikation derselben Arbeitsgruppe wurde die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion um die Substrate Diallyldiester **51** sowie Diallylether **52** erweitert.^[43]

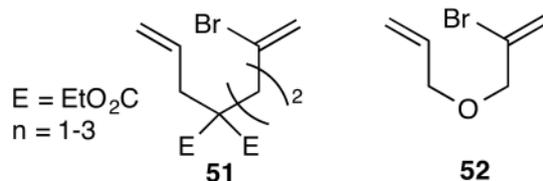


Abbildung 1-21: Erweiterung der Substrate

Aufbauend auf den Arbeiten von Ahn wurde die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion im Arbeitskreis Braun aufgegriffen und durch Einführung einer Seitengruppe an das Edukt im Sinne einer diastereoselektiven Variante erweitert. Diese erste diastereoselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion wurde von Braun und Richrath 2009 publiziert. Mit der Verwendung einer Phenylgruppe als Seitengruppe im Edukt **53** konnte eine Diastereoselektivität von 99:1 erreicht werden.^[44]

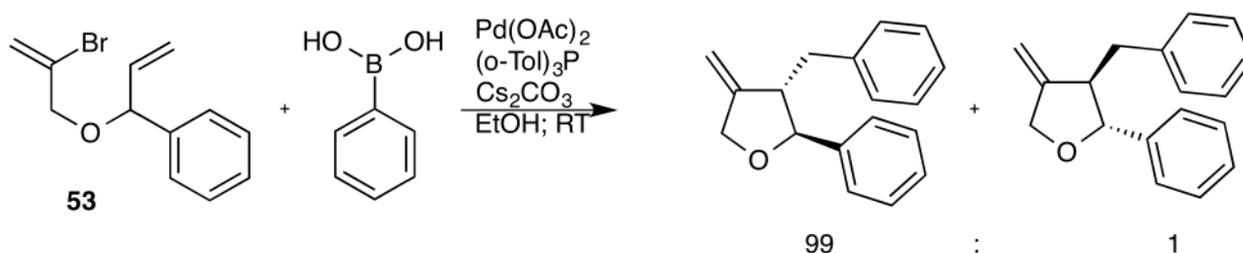


Abbildung 1-22: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Aus den ^{13}C NMR Spektren der Rohprodukte bzw. der aufgereinigten Produkte konnte die Diastereoselektivität ermittelt werden. Hierfür wurden die Signale der entsprechenden Kohlenstoffatome mit entsprechenden literaturbekannten Beispielen verglichen.^[44-46] Es zeigte, dass vorrangig das *trans*-Produkt gebildet wird. Bei Betrachtung der postulierten Übergangszustände **54** und **55** ist der Grund hierfür zu erkennen.^[47]

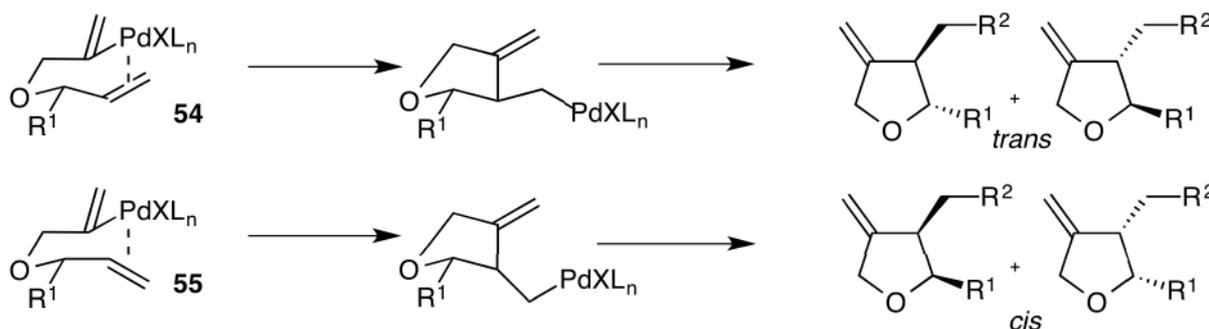


Abbildung 1-23: Übergangszustand der diastereoselektiven Variante

Nach der oxidativen Addition der aktiven Palladiumspezies an den Diallylether kann der Mechanismus nach zwei möglichen Varianten ablaufen. Hierbei wird für die Bildung des *trans*-Produkts **54** ein sechsgliedriger sesselförmiger Übergangszustand durchlaufen. Dieser ist bevorzugt gegenüber dem nicht sesselförmigen Übergangszustand des *cis*-Produkts **55**. Aus dem Mechanismus lässt sich vermuten, dass der sterische Anspruch des Restes R¹ einen großen Einfluss auf die Diastereoselektivität hat. Dies konnte durch Variation des Rests experimentell bestätigt werden. Wird an Stelle der Phenylgruppe eine Methylgruppe verwendet so sinkt die Diastereoselektivität auf 83:17.

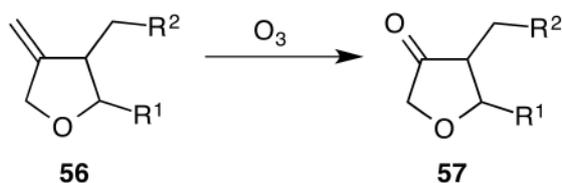


Abbildung 1-24: Ozonolyse zu substituierten Tetrahydrofuranderivaten

Die bei der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion erhaltenen Tetrahydrofuranerivate **56** lassen sich durch eine Ozonolyse leicht zu den entsprechenden Ketonderivaten **57** hochoxidieren. Somit lässt sich das Konzept der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion verwendet um schnell entsprechende heterozyklische Verbindungen zu synthetisieren. Dieses Konzept wird in dieser Arbeit aufgegriffen und entsprechend in Kapitel 2.2 diskutiert.

1.6 Boronsäuren

Boronsäuren sind durch ihre Verwendung in der Suzuki-Kupplung ein wichtiges Ausgangsprodukt für viele organische Synthesen geworden. Daher wird im Weiteren auch kurz auf ihre Synthese eingegangen. Phenylboronsäure, welche für viele der in dieser Arbeit beschriebenen Kupplungen verwendet wurde, lässt sich einfach aus Phenylmagnesiumbromid **58** darstellen. Dieses käuflich erhältliche Grignard-Reagenz wird bei einer Temperatur von -60°C mit Trimethylborat **59** umgesetzt. Das hierbei entstehende Dimethylphenylborat **60** wird anschließend hydrolysiert und die Phenylboronsäure **29** gewonnen.^[48]

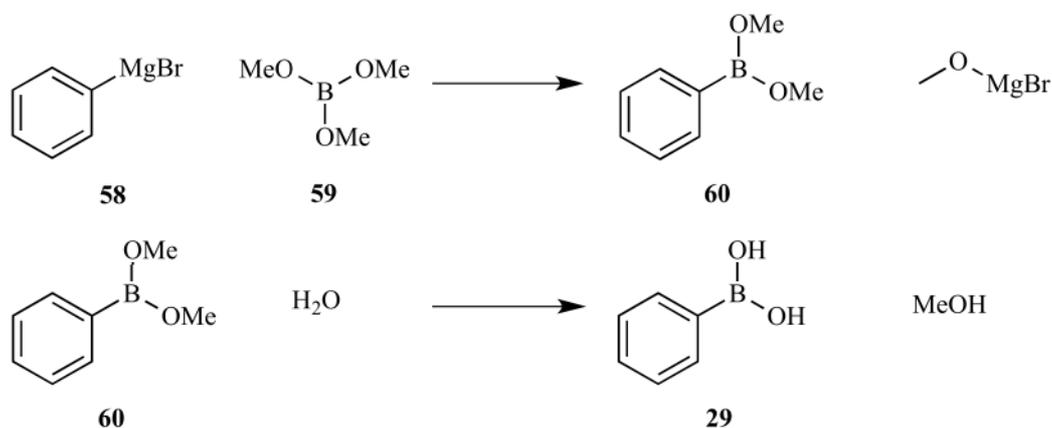


Abbildung 1-25 Darstellung von Phenylboronsäure

Auf diese Weise lassen sich zahlreiche Boronsäuren einfach darstellen und ihre Verwendung in verschiedenen industriellen Prozessen führt zu einem breiten Angebot an käuflich erhältlichen Boronsäuren. Viele heterozyklische Boronsäuren sind jedoch aufgrund ihrer Empfindlichkeit gegenüber Luft und Feuchtigkeit nur in geschützter Form, als Boronsäureester, erhältlich. Die Darstellung dieser Ester erfolgt meist durch Kondensationen mit Diolen, wie in Abbildung 1-26 am Beispiel des Phenylboronsäurepinakolesters **61** gezeigt ist.^[49]

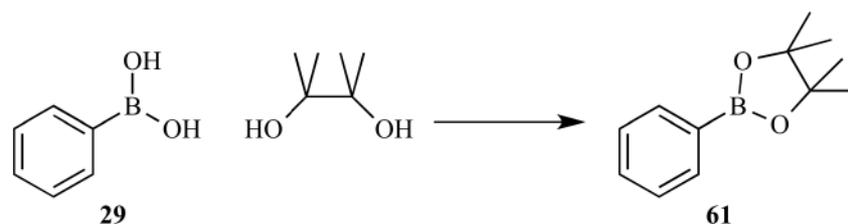
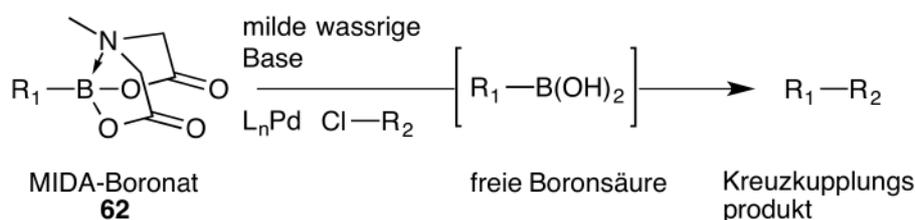


Abbildung 1-26 Darstellung von Phenylboronsäurepinakolester

Eine weitere Art zur Schützung von Boronsäuren stellen die MIDA-Boronate dar. Hierbei handelt es sich um N-Methylamindiessigsäure-boronate. **62** Die MIDA-Boronate zeigen neben einer sehr hohen Toleranz gegenüber Luft auch eine besonders gute in-situ Freisetzung der freien Boronsäure. Burke konnte mit seiner Arbeitsgruppe zeigen, dass die MIDA-Boronate in Anwesenheit einer milden wässrigen Base langsam in die freie Boronsäure umgewandelt werden (Abbildung 1-27). Durch diese langsame Freisetzung kann die freie Boronsäure direkt in einer Kreuzkupplungsreaktion umgesetzt werden. Bei der direkten Verwendung der freien Boronsäure würde hingegen deren Zersetzung in direkter Konkurrenz zur Kreuzkupplung stehen.^[50]

Abbildung 1-27 In-situ Zersetzung von MIDA-Boronaten^[50]

Die Stabilität der MIDA-Boronate ist besonders bei heterozyklischen Boronsäuren von Vorteil. Burke und Mitarbeiter konnten zeigen, dass MIDA-geschützte heterozyklische Boronsäuren deutlich luftstabiler sind. So bleiben am Beispiel der 2- oder 3-Furanboronsäure nach 15 Tagen unter Atmosphärendruck nur noch 7 % erhalten. Von der MIDA-geschützten Boronsäure hingegen sind nach 107 Tagen noch über 95 % erhalten. Des weiteren konnten mit Hilfe dieser Schutzgruppen die Ausbeuten der entsprechenden Kreuzkupplungsreaktionen deutlich verbessert werden, am Beispiel der Furanboronsäure konnte unter gleichen Reaktionsbedingungen die Ausbeute von 68 % auf 94 % gesteigert werden.^[50]

1.7 Imidacloprid

Im Jahre 1991 wurde Imidacloprid **63** von der Bayer AG als Insektizid auf den Markt gebracht und gehört seitdem mit zu den umsatzstärksten Agrarwirkstoffen.^[51]

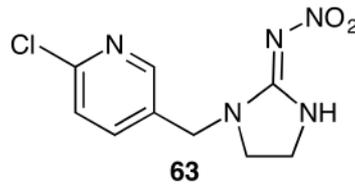


Abbildung 1-28: Imidacloprid

Imidacloprid gehört zur Wirkungsklasse der Neonikotinoide. Die Wirkungsweise der Neonikotinoide beruht auf dem Ansprechen des nikotinischen Acetylcholin Rezeptors. Dieser Rezeptor spielt eine zentrale Rolle im vegetativen Nervensystem. Er kann sowohl durch Acetylcholin **64** als auch durch Nikotin **65** angesprochen werden.

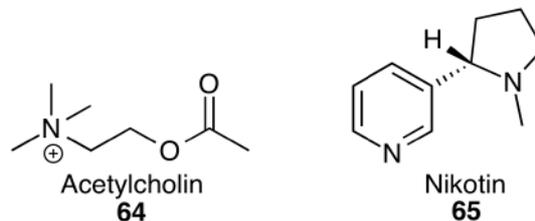


Abbildung 1-29: Acetylcholin und Nikotin

Seine hohe Wirksamkeit und die vielfältige Anwendbarkeit führten unter anderem dazu, dass Imidacloprid zu einem der meist verwendeten Insektizide geworden ist. So kann es zu einem zur direkten Behandlung des Saatgutes verwendet werden, als auch zum Besprühen der Pflanzenblätter. Es kann weiterhin in Tablettenform direkt zu den Pflanzenwurzeln gegeben werden oder zum bestreichen von Pflanzen- bzw. Baumstämmen verwendet werden. Hieraus ergeben sich zahlreiche Applikationsformen in denen Imidacloprid Anwendung findet. Die Handelsnamen von Imidacloprid enthaltenen Erzeugnissen sind unter anderem Admire®, Gaucho®, Confidor® und Provado®.^[51]

Die technische Synthese des Imidacloprids erfolgt wie in Abbildung 1-30 dargestellt. Zuerst wird 2-Amino-5-methylpyridin **66** zum entsprechenden Chlorid **67** umgesetzt. Im zweiten

1. Einleitung

Schritt wird die Seitenkette des Pyridins zu **68** chloriert. Danach folgt die Umsetzung mit Diethylamin **69** zum sekundären Amin **70**. Im letzten Schritt wird durch die Reaktion mit 2-Nitroguanidin **71** unter Ringschluss der Wirkstoff **63** gebildet.^[51]

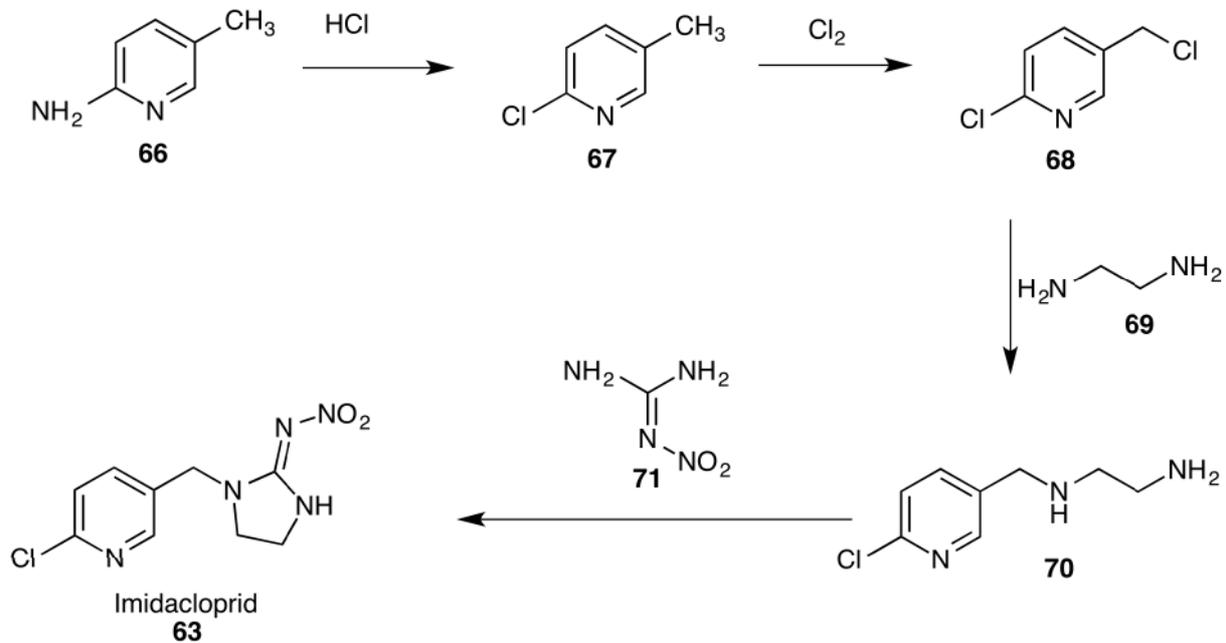


Abbildung 1-30: Darstellung von Imidacloprid

Obwohl Imidacloprid schon seit mehr als zwanzig Jahren als Insektizid auf dem Markt erhältlich ist, so ist in den letzten Jahren auch immer wieder negativ in den Fokus der Öffentlichkeit geraten. So wird es mit dem seit einigen Jahren beobachteten Bienensterben in Zusammenhang gebracht. In seinen Untersuchungen zeigt Lu den Zusammenhang zwischen dem Bienensterben und der Behandlung des Saatgutes mit Imidacloprid auf. Besonders der zeitliche Zusammenhang zwischen der Saatgutbehandlung und dem Auftreten des Bienensterbens sei ein deutlicher Beweis.^[52] Der Orientierungssinn der Bienen sei durch das Insektizid stark beeinträchtigt, wodurch die kontaminierten Tiere nicht mehr in ihren Bienenstock zurückfinden und außerhalb sterben. Die könnte eine Erklärung für das lange ungeklärte Verschwinden der Bienenbestände sein. Jedoch sind in diesem Zusammenhang noch weitere Untersuchungen notwendig, da das Bienensterben erst seit einigen Jahren in Erscheinung getreten ist, Imidacloprid jedoch seit mehr als 20 Jahren verwendet wird.

1.8 Zielsetzung

Nachdem Brigitte Richrath in ihrer Dissertation^[47] eine diastereoselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion gelungen war ist nun das Ziel dieser Arbeit erstmals eine enantioselektive Variante zu entwickeln. In orientierenden Versuchen konnte eine leichte erhöhte Enantioselektivität bei Verwendung eines Stickstoff-geschützten Diallylamins **72** gegenüber dem Diallylether beobachtet werden. Daher beginnen diese Arbeiten auf dem Gebiet der Diallylether und wurden dann auf die Stickstoff-geschützten Diallylamine ausgeweitet. Durch eine gezielte Variation der verwendeten Liganden und der Reaktionsbedingungen sollte eine möglichst hohe Enantioselektivität erzielt werden. Die Substrattoleranz der Reaktion sollte durch Variation der Schutzgruppe am Diallylamin **72** untersucht werden.

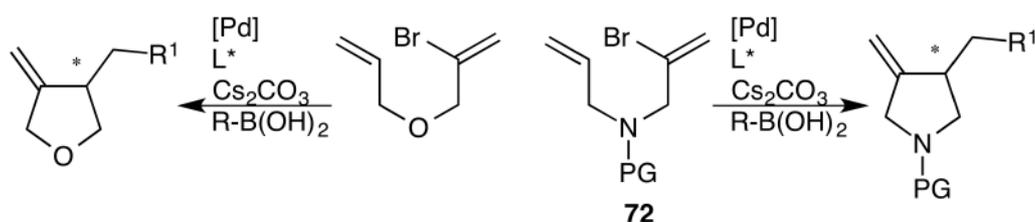


Abbildung 1-31 Enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Neben Entwicklung einer enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion ist die gezielte Synthese heterozyklisch-substituierter Furane, bzw. Pyrrolidine **73** ein weiteres Ziel dieser Arbeit. Durch die Verwendung heterozyklischer Boronsäuren sollen im ersten Schritt die Domino-Produkte synthetisiert werden. In einer anschließenden Ozonolyse soll die exoständige Doppelbindung in eine Ketogruppe überführt werden.

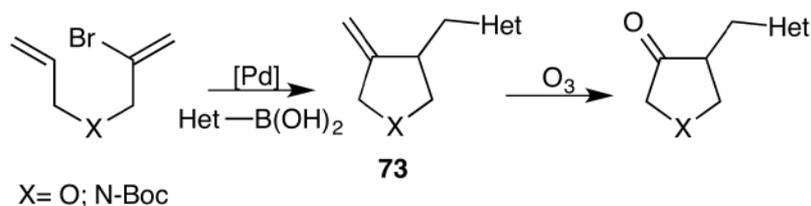


Abbildung 1-32 Synthese heterozyklischer Domino-Heck-Suzuki-Produkte

Durch die gebildete Ketogruppe besitzen die Verbindungen nun zwei verschiedene polare Gruppen. Zu einem der elektronegative Sauerstoff und zum anderem die positive Stelle am

1. Einleitung

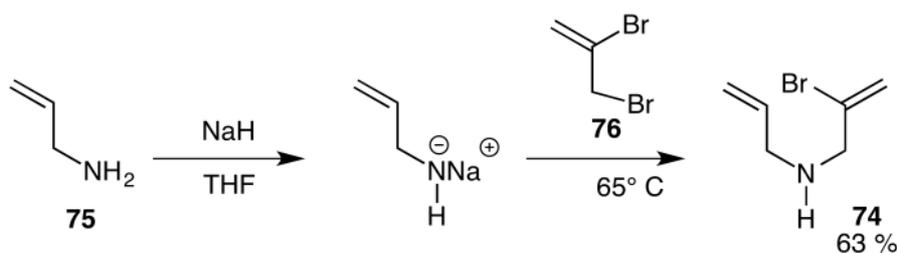
protonierten Heterozyklus (bei Verwendung N-heterozyklischer Boronsäuren). Hierdurch soll eine Analogie zum bekannten Insektizid Imidacloprid erzeugt werden, weil der Abstand der beiden Gruppen etwa gleich groß ist. Ob die erzeugten heterozyklischen Produkte eine biologische Wirksamkeit haben, soll durch Kooperation mit Dr. Jeschke bei Bayer Crop Science untersucht werden.

2. Hauptteil

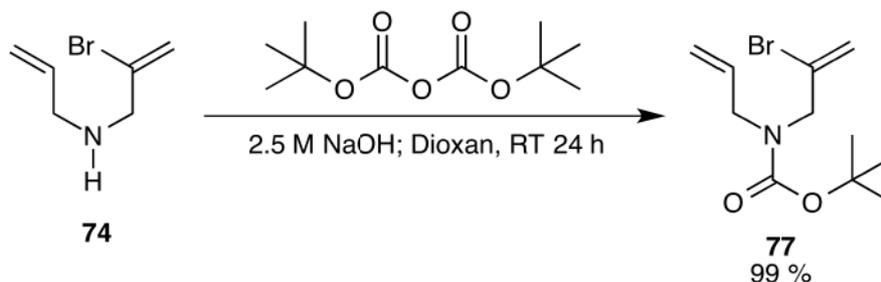
2. Hauptteil

2.1 Untersuchungen zur enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion2.1.1 Synthese der Edukte

Die in dieser Arbeit benutzten Edukte wurden analog zu den Vorschriften von Heck^[53] und Ahn^[42] hergestellt. Zur Darstellung des Diallylamins **74** wurde Allylamin **75** langsam zu einer Suspension von Natriumhydrid in THF getropft und anschließend mit Dibrompropen **76** zur Reaktion gebracht.

Abbildung 2-1 Darstellung des Diallylamins **74**

Die Umwandlung des Amins **74** in das Boc-geschützte Derivat **77** erfolgte in Anlehnung an eine Versuchsvorschrift von Kibayashi^[54] mit einer Ausbeute von 99 %.

Abbildung 2-2 Boc-Schätzung des Diallylamins **74**

Neben der Boc wurden auch andere Schutzgruppen in das Allylamin **74** eingeführt. So ließ sich das Diallylamin **74** in je einem Schritt durch eine Benzyl- oder eine Acetyl-Gruppe schützen. Die Einführung der Benzyl-Schutzgruppe erfolgte durch Umsetzung mit

2. Hauptteil

Benzylbromid **78** und Triethylamin in Diethylether, und lieferte das Amin **79** in einer Ausbeute von 54 %.

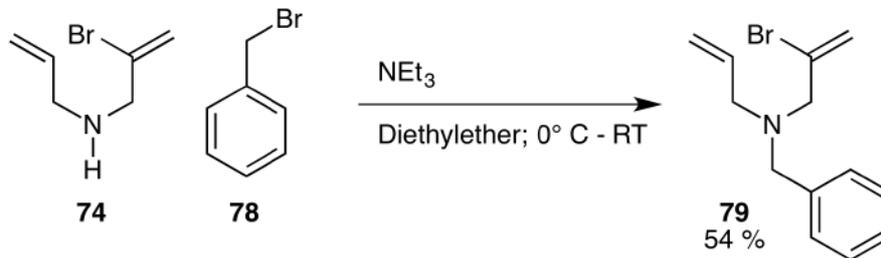


Abbildung 2-3: Benzyl-Schützung des Diallylamins **74**

Die Acetyl-Schutzgruppe wurde in das Diallylamin **74** mit Essigsäureanhydrid **80** in Diethylether eingeführt und das Produkt **81** in einer Ausbeute von 90 % erhalten.

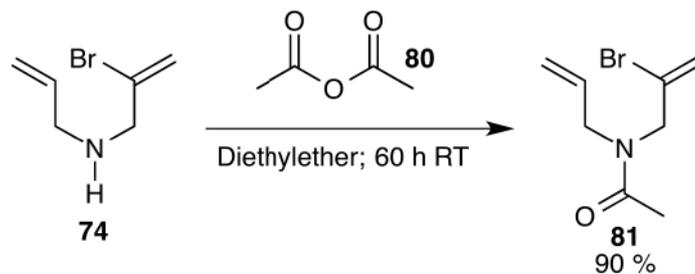


Abbildung 2-4: Acetyl-Schützung des Diallylamins **74**

Zur Tosyl-Schützung wurde ein anderer Syntheseweg verwendet. Es wurde zunächst das Allylamin **75** mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid **82** und Triethylamin umgesetzt. Dies geschah durch langsames zu tropfen von Allylamin **75** zu einer Lösung von *para*-Toluolsulfonsäurechlorid **82**.

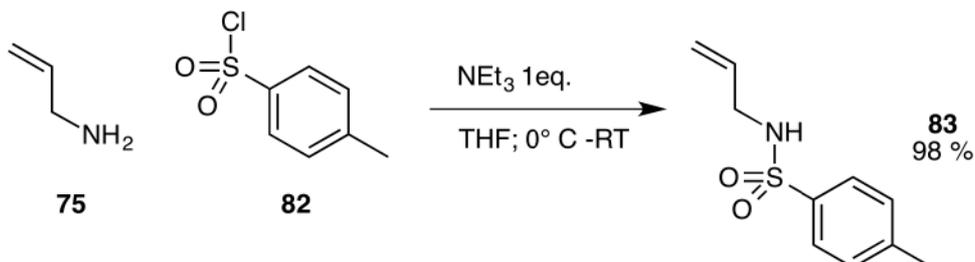


Abbildung 2-5: Tosyl-Schützung des Allylamins **74**

2. Hauptteil

Das so erhaltene Tosyl-geschützte Allylamin **83** wurde, analog zum ungeschützten Allylamin **75**, zunächst mit Natriumhydrid deprotoniert und dann mit Dibrompropen **76** in THF erhitzt. Nach zweifacher säulenchromatographischer Reinigung erhält man das Diallylamin **84** in einer Ausbeute von 11 %.

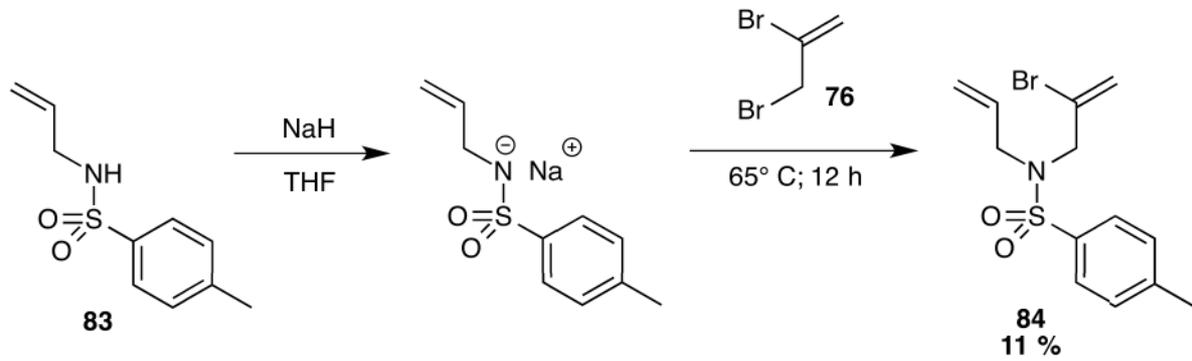


Abbildung 2-6: Darstellung des Tosyl-geschützten Diallylamins **84**

2.1.2 Einfluss der Schutzgruppen auf den Umsatz in der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Um zu prüfen, ob die von Richrath optimierten Reaktionsbedingungen auf die Amine übertragen werden konnten, wurde zunächst versucht, dass ungeschützte Diallylamin **74** in einer Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zu zyklisieren. Hierfür wurde das Diallylamin **74** mit Phenylboronsäure, Palladiumacetat, *ortho*-Tolylphosphin und Cäsiumcarbonat in abs. Ethanol bei Raumtemperatur gerührt.

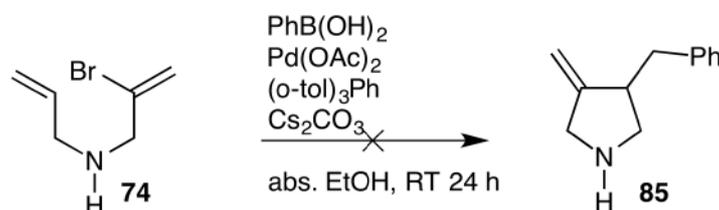


Abbildung 2-7: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion des ungeschützten Diallylamins **74**

Dabei fand jedoch keine Umsetzung zum gewünschten Domino-Produkt **85** statt. Eventuell besitzt das freie Amin zu viele Freiheitsgrade, welche die Zyklisierung erschweren könnten. Möglich wäre auch, dass das Stickstoffatom mit seinem freien Elektronenpaar an den Katalysator bindet und somit die Katalyse inhibieren könnte. Dass neben dem Domino-Produkt auch keine Spuren des direkten Suzuki-Produktes beobachtet wurden, können ein Indiz für die Vergiftung des Katalysator sein. Bei der Umsetzung des Tosyl-geschützten Amin **84**, unter den gleichen Reaktionsbedingungen, erhält man das gewünschte Domino-Produkt **86** in einer Ausbeute von 32 %.

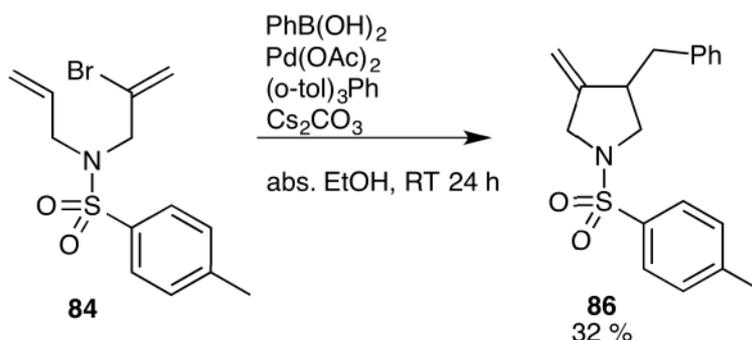


Abbildung 2-8: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion des Tosyl-geschützten Diallylamins **84**

Im Gegensatz zu den von Ahn verwendeten Reaktionsbedingungen ist es mit dieser Versuchsvorschrift möglich die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion ohne Nebenproduktbildung bei Raumtemperatur durchzuführen. Setzt man das Boc-geschützte Diallylamin **77**, unter denselben Reaktionsbedingungen, um so erhält man das Domino-Produkt **87** in einer isolierten Ausbeute von 48 %.

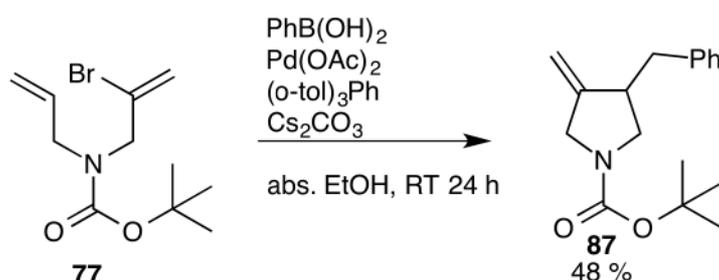


Abbildung 2-9: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion des Boc-geschützten Diallylamins **77**

Die Umsetzung des Benzyl-geschützten Diallylamins **79** führte nicht zur Bildung des gewünschten Domino-Produktes. Trotz längerer Reaktionszeit konnte hier keine Umsetzung festgestellt werden. Auch dies deutet darauf hin, dass freie (sekundäre oder tertiäre) Amine als Substrate die palladiumkatalysierte Reaktion nicht geeignet sind.

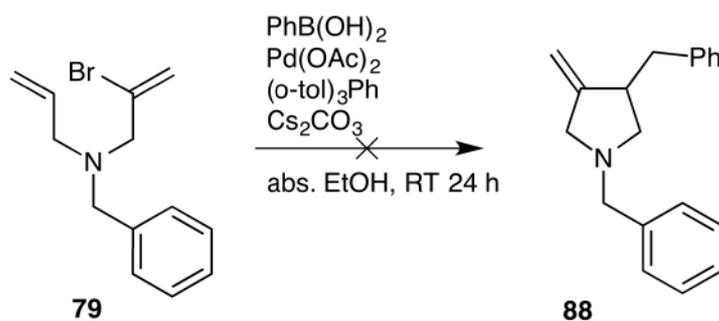


Abbildung 2-10: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion des Benzyl-geschützten Diallylamins **79**

Bei Umsetzung des Acyl-geschützten Diallylamins **81** konnte zwar die Bildung des Domino-Produktes beobachtet werden, jedoch nur in einer Ausbeute von 10 %. In den weiteren Untersuchungen zur Enantioselektivität der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion wurde daher das Boc-geschützte Diallylamin **77** als Edukt verwendet.

Ein besonderer Vorteil der Boc-Variante liegt, neben der höheren Ausbeute, in ihrer Analytik. So lässt sich das Racemat des Boc-Domino-Produktes **87** mit der chiralen DN-Beta 2 Säule gaschromatographisch auftrennen. Das Tosyl-Domino-Produkt **86** besitzt hingegen ein zu hohes Molekulargewicht und lässt sich nicht mehr durch Gaschromatographie auftrennen.

2.1.3 Enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen

Für die Entwicklung einer enantioselektiven Variante, die im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht, wurde das N-Boc-geschützte Amin **77** als Test-Substrat ausgewählt. Es bietet den Vorteil, dass die Enantiomerenanalytik der Produkte leicht durch chirale Gaschromatographie möglich ist.

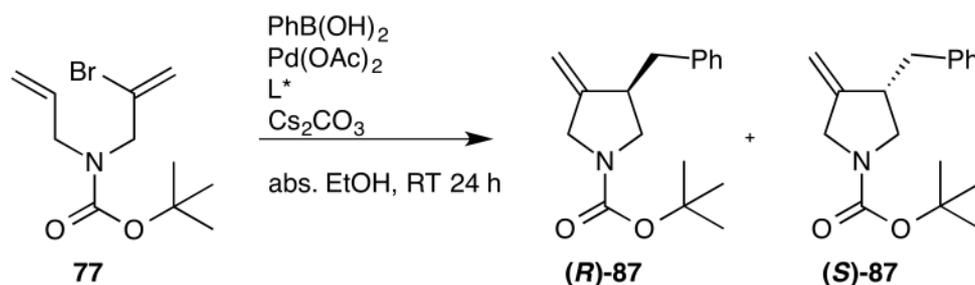
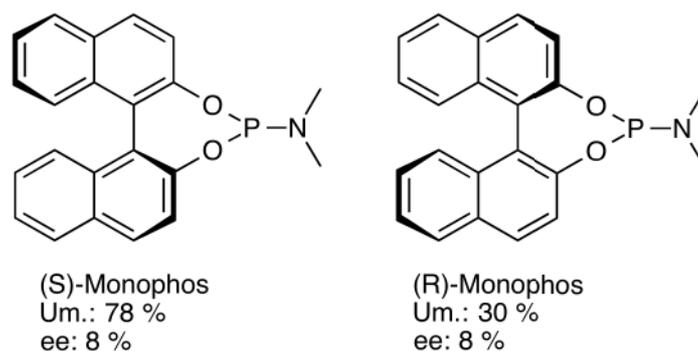


Abbildung 2-11: Synthesestrategie zur Enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Als Referenz für die Umsetzung wurde das Diallylamin **77** zunächst mit Phenylboronsäure in Anwesenheit von *ortho*-Tolylphosphin, als achiralen Ligand, getestet. Nach einer Reaktionsdauer von 24 Stunden konnte durch gaschromatographische Untersuchung ein Umsatz von 100 % festgestellt werden.

Ausgehend von ersten Voruntersuchungen von Brigitte Richrath an Diallylethern^[47] wurde die Reaktion mit dem Monophos Liganden in seiner (*S*)- und (*R*)- Form getestet. In den Untersuchungen von Brigitte Richrath konnte bei der entsprechenden Umsetzung mit einem Diallylether ein Enantiomerenüberschuss von 7 % erreicht werden. Bei der Umsetzung des Diallylamin **77** konnte ein Enantiomerenüberschuss von 8 % erreicht werden, wenn die Reaktion mit (*R*)- oder (*S*)-Monophos katalysiert wird. Dass der Umsatz bei beiden Reaktionen sehr unterschiedlich ist (Abbildung 2-12), ist eigentlich nicht zu erwarten, könnte seine Ursache aber in Verunreinigungen im Fall des (*R*)-Monophos-Ansatzes haben.

In der weiteren Beschreibung der Untersuchungen zur Enantioselektivität wurde hier im Hauptteil zur besseren Vergleichbarkeit der Umsatz der jeweiligen Reaktionen nach 24 Stunden angegeben. Die Werte für die jeweiligen isolierten Ausbeuten, sofern diese zu bestimmen waren, sind dem Experimental Teil in Kapitel 5.6.3 zu entnehmen.

Abbildung 2-12: (*S*)- und (*R*)-Monophos-Ligand

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss
			[%]
(<i>S</i>)-Monophos	RT	78 %	8 %
(<i>R</i>)-Monophos	RT	30 %	8 %

Erste Umsetzungen mit gebräuchlichen bidentalen Liganden wiesen nur eine sehr schlechte bis gar keine Enantioselektivität auf. So konnte bei der Verwendung des BINAP Liganden kein Enantiomerenüberschuss erreicht werden. In Abbildung 2-13 sind die Ergebnisse der ersten Untersuchungen der bidentalen Liganden zusammengestellt.

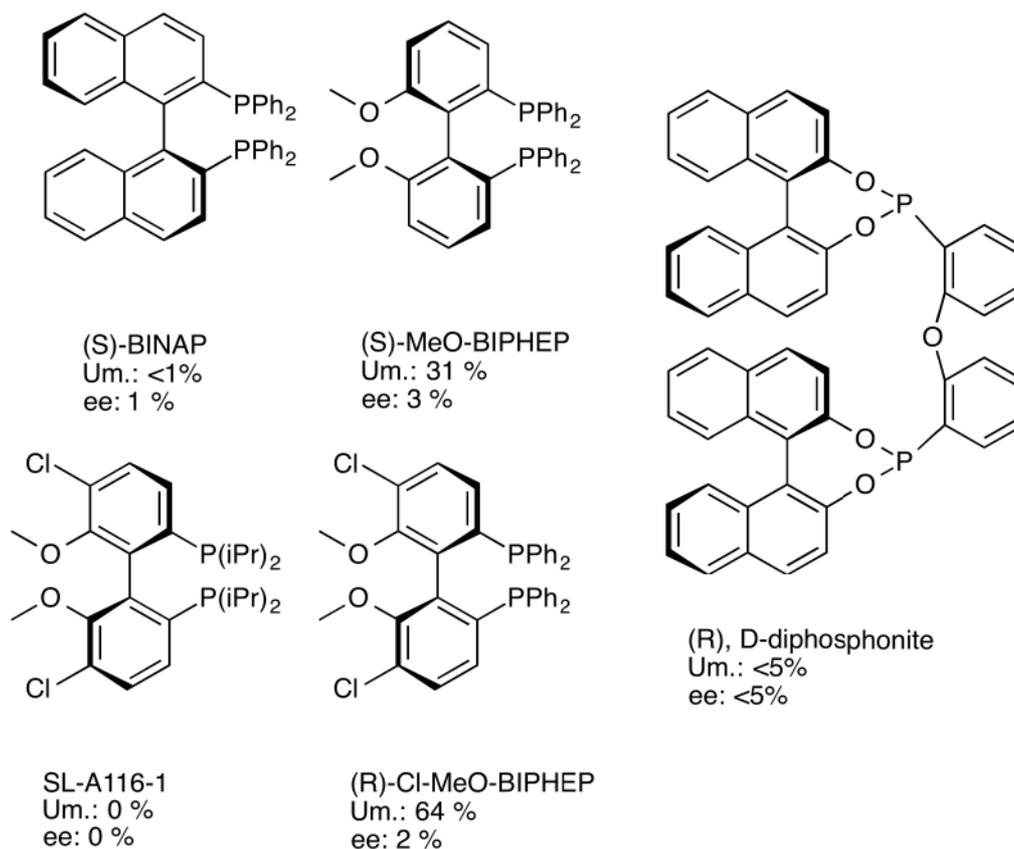


Abbildung 2-13: Übersicht der untersuchten bidentalen Liganden

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
(S)-BINAP	RT	<1 %	1 %
(S)-MeO-BIPHEP	RT	31 %	3 %
SL-A116-1	RT	0 %	0 %
(R)-Cl-MeO-BIPHEP	RT	64 %	2 %
(R), D-diphosphonite	RT	<5 %	<5 %

Der Hauptteil der in Abbildung 2-13 vorgestellten Liganden verfügt über Biphenylposphingruppen als Frontgruppe. Daher wurde im nächsten Schritt untersucht ob durch die Verknüpfung von Xylylgruppen anstelle der Phenylgruppen eine Veränderung erreicht werden kann. Im weiteren sollte die Auswirkung der elektronischen Änderung, durch die beiden Stickstoffatome, im Grundgerüst des Liganden untersucht werden. Bei der

2. Hauptteil

Umsetzung des Liganden **88** konnte der Enantiomerенüberschuss aber lediglich auf 8 % gesteigert werden.

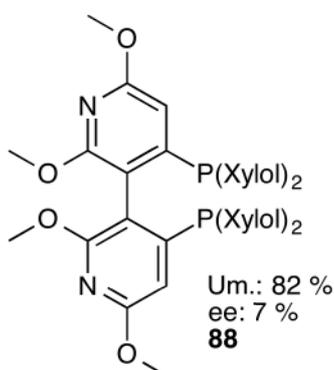


Abbildung 2-14: Ligand **88**

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerенüberschuss [%]
88	RT	82 %	8%

Ferner wurde auch die Katalyse mit dem Ferrocen-Liganden **89** untersucht. In den Arbeiten von Schmalz^[55] konnte durch die Verwendung dieses Ligandentypes, bzw. im speziellen bei der Verwendung dieses Liganden, die Enantioselektivität der von ihm untersuchten Domino-Allylstannylierungs-Heck Reaktion von moderaten Ergebnissen bei üblichen Liganden, wie BINAP, auf 96 % ee gesteigert werden.^[55] Trotz eines hohen Umsatzes bei der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion erbrachte dieser Ligand nur einen Enantiomerенüberschuss von 8 %.

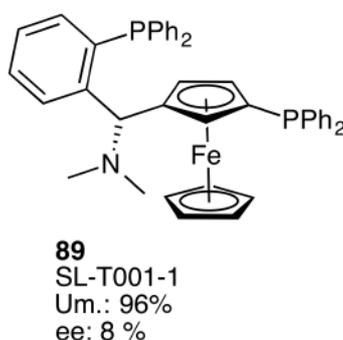


Abbildung 2-15: Ferrocen-Ligand **89**

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerенüberschuss [%]
SL-T001-1 89	RT	96 %	8 %

2. Hauptteil

Trotz der niedrigen Selektivität des Ferrocen-Liganden **89** wurde ein weiterer Ligand, dieser Art, das Diphosphin **60**, getestet. Durch eine unterschiedliche Verknüpfung der zweiten Diphenylphosphingruppe sollte überprüft werden ob die Selektivität verbessert werden kann, oder die Klasse der Ferrocen-Liganden generell für die Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen ungeeignet ist. Im Experiment konnte allerdings nur ein Enantiomerenüberschuss von 2 % erreicht werden.

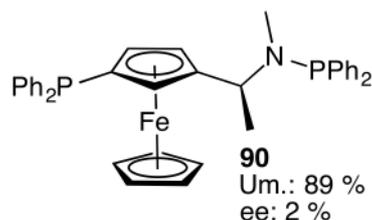


Abbildung 2-16: Ferrocen-Ligand **90**

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
90	RT	89 %	2 %

Mit dem P,N-Liganden **91** wurde ein weiterer bidentaler Ligand getestet, wobei jedoch keinerlei Umsatz beobachtet werden konnte. Die ursprüngliche Idee, durch die chirale Seitengruppe und durch eine Koordination des freien Elektronenpaar des Stickstoffes eine Enantioselektivität zu ermöglichen, brachte somit nicht den gewünschten Erfolg.

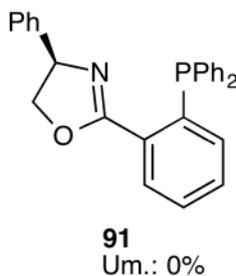


Abbildung 2-17: Ligand **91**

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
91	RT	0 %	X

2.1.3.1 Untersuchungen und Synthese monodentaler Liganden

In Anbetracht der schlechten Selektivitäten der bidentalen Liganden gegenüber dem monodentalen Monophos Liganden wurde im Weiteren der Fokus auf die monodentalen Liganden gelegt. Um eine mögliche Nebenreaktion oder eine ligandenfreie Katalyse in der Domino-Reaktion auszuschließen, wurde dies zunächst durch eine Umsetzung ohne Ligand überprüft. Besonders die schlechten Selektivitäten bei hohen Umsätzen lassen auf eine solche Hintergrundreaktion schließen. Bei der Umsetzung ohne Liganden wurde jedoch kein Umsatz beobachtet, so dass eine Hintergrundreaktion ausgeschlossen werden kann.

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
ohne	RT	0 %	X

In den weiteren Untersuchungen zeigt sich dass die Klasse der spirozyklischen Liganden einen besonderen Stellenwert innerhalb der monodentalen Liganden einnimmt. Mit dem (*R*)-Siphos-PE Liganden **92** konnte mit einem Wert von 45 % der höchste Enantiomerenüberschuss der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion erreicht werden.

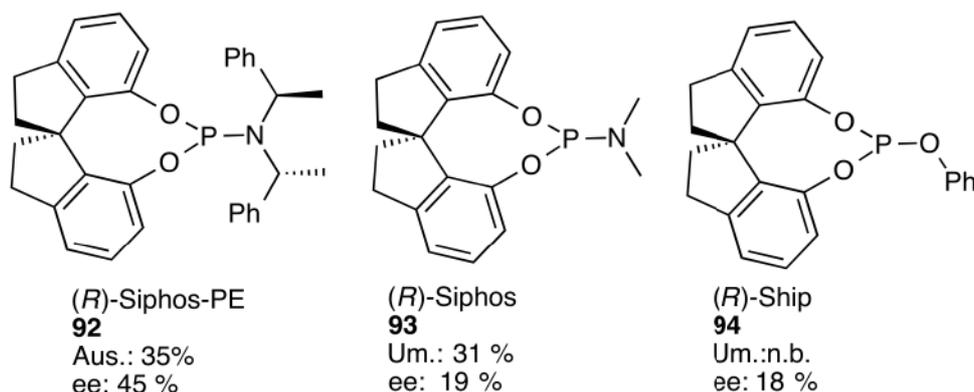


Abbildung 2-18: Spirozyklische Liganden

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
(<i>R</i>)-Siphos-PE 92	RT	28 % (35 %) ¹	45 %
(<i>R</i>)-Siphos 93	RT	31 %	19 %
(<i>R</i>)-Ship 94	RT	n.b.	18 %

¹ Isolierte Ausbeute nach 48 Stunden

2. Hauptteil

Zur Untersuchung des positiven Einflusses des spirozyklischen Grundgerüsts wurde im Weiteren auch ein bidentaler Ligand dieser Klasse untersucht. Dieser erbrachte zwar einen vollständigen Umsatz, wies jedoch leider keinerlei Selektivität auf. Die erhöhte Selektivität des (*R*)-Siphos-PE Liganden beruht somit auf einem kooperativen Effekt des chiralen Amins in der Frontgruppe und dem spirozyklischen Grundgerüst.

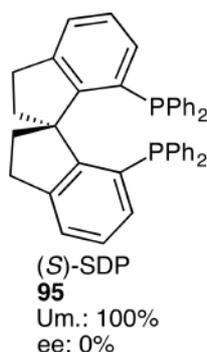


Abbildung 2-19: Bidentaler spirozyklischer Ligand 95

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
(<i>S</i>)-SDP 95	RT	100 %	0 %

Bei der Auswahl an spirozyklischen Liganden konnte in dieser Arbeit nur auf kommerziell erhältliche Quellen zurück gegriffen werden. Die Synthese eigener Spiro-Liganden ist aufgrund des nicht erhältlichen Diols nur erschwert möglich. Eine Synthese des Spiro-Diols ist in der Literatur von Birman beschrieben, jedoch stellt dies eine sechsstufige Synthese mit anschließender Trennung des Racemates dar.^[56] Die Synthese weiterer spirozyklischer Liganden ist daher im Rahmen dieser Arbeit nicht unternommen worden.

Die TADDOL-artigen Liganden, welche bereits in Kapitel 1.4.1.1 beschrieben wurden, gehören durch ihr ausgeprägtes chirales Grundgerüst zu einer besonders interessanten Klasse von Liganden. Durch eine entsprechende Verknüpfung können diese zu vielversprechenden Liganden modifizieren. Als Ausgangsbasis wurden zunächst käuflich erhältliche TADDOL-Liganden getestet.

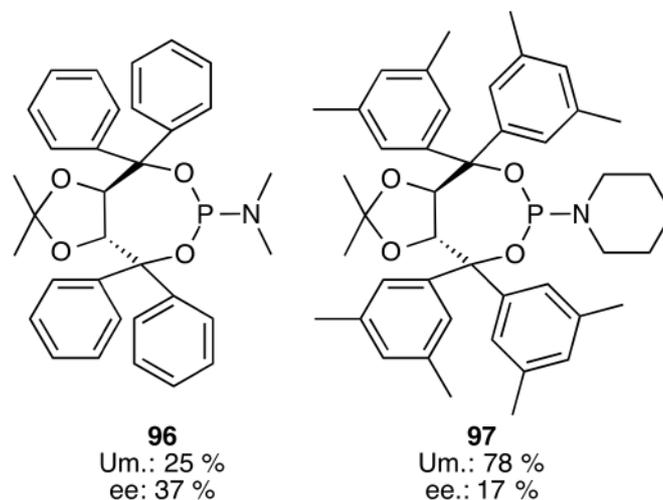


Abbildung 2-20: kommerziell erhältliche TADDOL-Liganden

Bei der Umsetzung zeigte besonders der TADDOL-Ligand **96** mit einem ee-Wert von 37 % eine erhöhte Selektivität. Der Ligand **97** zeigte zwar einen deutlich höheren Umsatz jedoch war die Enantioselektivität mit 17 % deutlich niedriger.

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
96	RT	25 %	37 %
97	RT	78 %	17 %

Ausgehend von den verbesserten Selektivitäten durch Verwendung monodentaler Liganden wurde versucht, durch gezieltes Ligandendesign, die Selektivitäten weiter zu erhöhen. Dabei galt dem chiralen Amin **98**, als Frontgruppe, ein besonderes Interesse. Die erhöhte Selektivität des TADDOL-Liganden **96** macht eine Verknüpfung desamins **98** an das TADDOL Grundgerüst **11a** sehr vielversprechend.

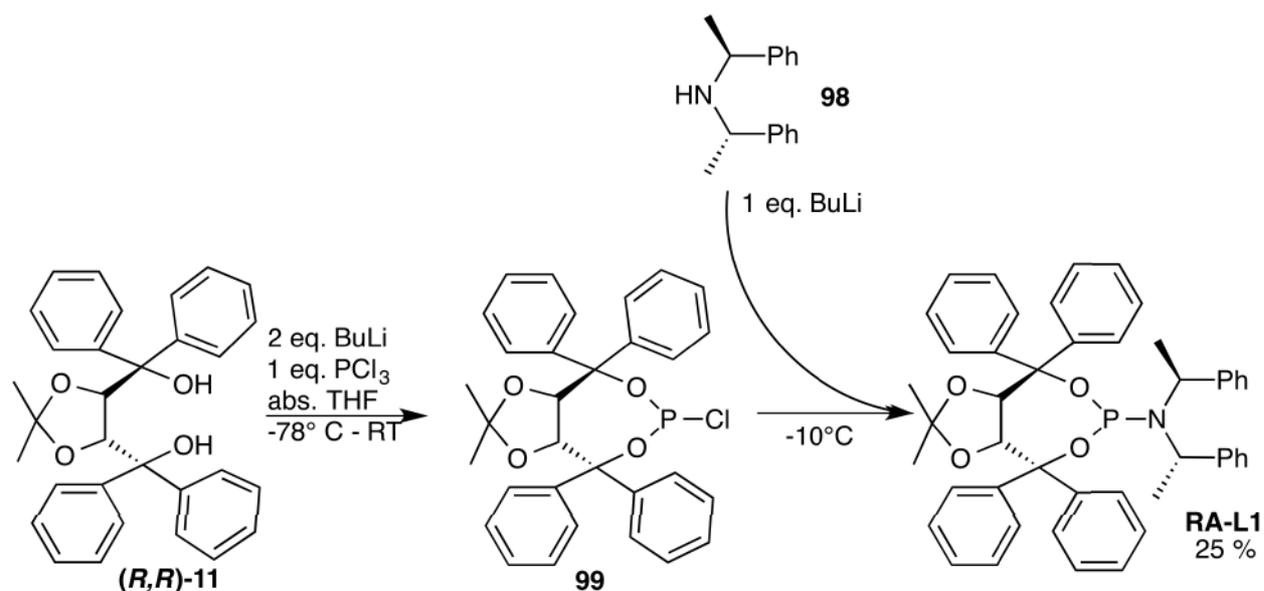


Abbildung 2-21: Synthese des TADDOL-Liganden RA-L1

Für die Synthese des Liganden, nach einer Vorschrift von Alexakis^[57], wurde das käuflich erhältliche TADDOL-Grundgerüst (**R,R**)-11 zunächst mit *n*-BuLi deprotoniert und dann mit Phosphortrichlorid zum Zwischenprodukt **99** umgesetzt. Anschließende Behandlung mit dem, ebenfalls mit *n*-BuLi deprotonierten, chiralen Amin **98** lieferte den Liganden **RA-L1** als feinen weißen Schaum, in einer Ausbeute von 25 %. In der Umsetzung mit dem Boc-geschützten Diallylamin **77** konnte mit dem Liganden **RA-L1** ein Enantiomerenüberschuss von 15 % erreicht werden.

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
RA-L1	RT	82 %	15 %

Um den Einfluss weiterer Amin-Frontgruppen auf die Selektivität der TADDOL-Liganden zu untersuchen, wurde das Aminostilben **100** nach der Vorschrift von Mariz^[58] mit dem TADDOL-Grundgerüst (**R,R**)-11 verknüpft. Im ersten Schritt erfolgte die Bildung des Zwischenprodukts **100** mit Hilfe von Phosphortrichlorid. Anschließende Umsetzung mit dem TADDOL (**R,R**)-11 in Gegenwart von Triethylamin ergab den Liganden **RA-L2** in 31 % Ausbeute.

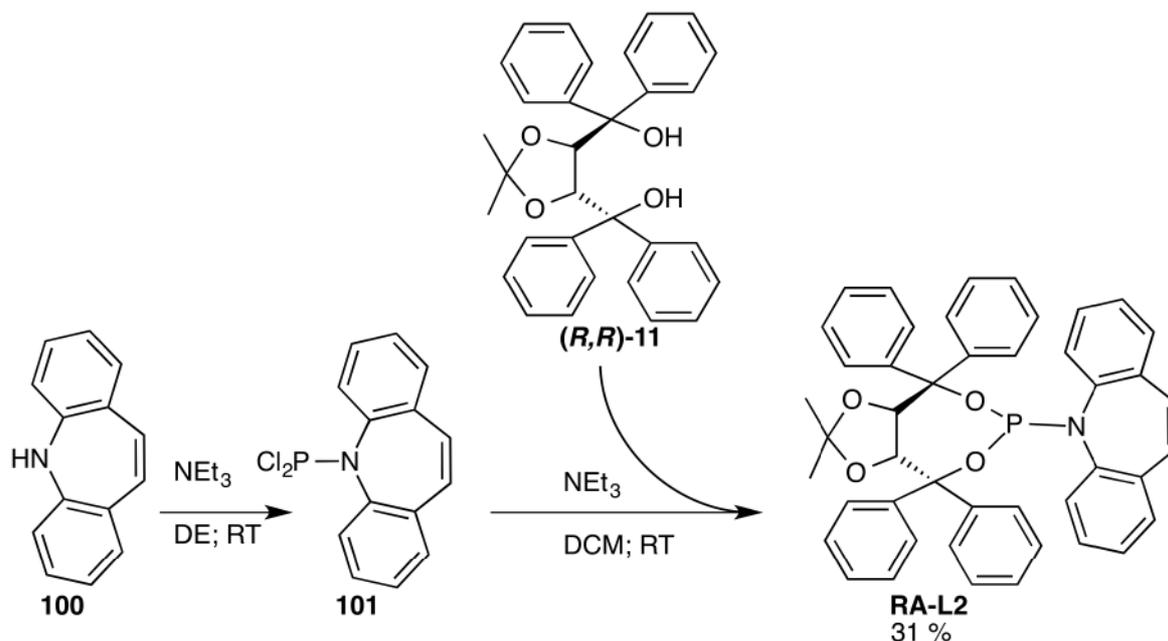


Abbildung 2-22: Synthese des Liganden RA-L2

In der anschließenden Umsetzung des Liganden **RA-L2** mit dem Boc-geschützten Diallylamin **77** konnte nur ein Enantiomerenüberschuss von 7 % erreicht werden.

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
RA-L2	RT	66 %	7 %

Vergleicht man alle vier verwendeten TADDOL-Liganden miteinander so lässt sich ein Trend erkennen. Mit der N-Dimethyl-Frontgruppe konnte die höchste Enantioselektivität erreicht werden. Diese Selektivität der Liganden nimmt im Weiteren mit steigendem Raumanspruch der Frontgruppe ab. Somit ist durch eine weitere Modifikation mit weiteren sterischen Frontgruppen eine weitere Steigerung der Enantioselektivität unwahrscheinlich. Eine Minimierung der Frontgruppe ist hingegen auch nicht möglich, so dass weitere Untersuchungen an TADDOL Liganden wenig aussichtsreich scheinen.

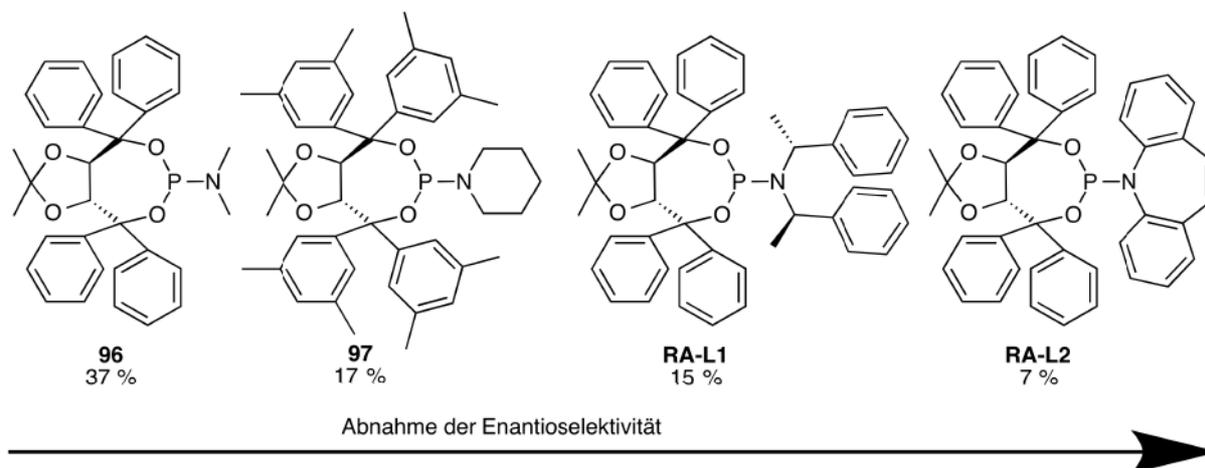
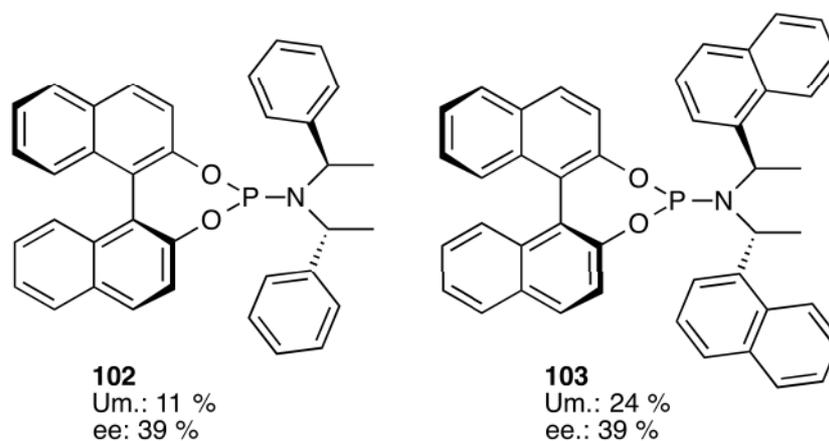


Abbildung 2-23: Abnahme der Selektivität mit dem sterischen Anspruch der Frontgruppe

Im Versuch zur Steigerung der Enantioselektivität wurden weitere Liganden mit dem chiralen Amin **98** als Frontgruppe getestet. Hierfür wurden die beiden kommerziell erhältlichen Liganden **102** und **103** mit dem Boc-geschützten Diallylamin **77** umgesetzt.

Abbildung 2-24: Umsetzung der BINOL-Liganden **102** und **103**

Mit beiden Liganden konnte in der Umsetzung ein Enantiomerenüberschuss von 39 % erreicht werden. Durch den erhöhten sterischen Anspruches des Liganden **103**, infolge der Substitution der Phenylgruppen durch Naphthylgruppen, konnte zwar die Selektivität nicht erhöht werden aber der Umsatz konnte von 11 auf 24 % etwa verdoppelt werden.

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
102	RT	11 %	39 %
103	RT	24 %	39 %

2. Hauptteil

Im Vergleich der beiden Liganden **102** und **103** mit den am Anfang der Untersuchungen verwendeten Monophos Liganden (*R*)- und (*S*)-Monophos ist eine deutliche Steigerung der Selektivität zu vermerken. Zwar ist der erreichte Enantiomerenüberschuss immer noch weit von einer guten Selektivität entfernt, jedoch konnte dieser durch das chirale Amin **98** zumindest verfünffacht werden. In der Umsetzung wurden ausgehend von den oben genannten Ergebnissen weitere monodentale BINOL-Liganden auf ihre Selektivität in der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion untersucht.

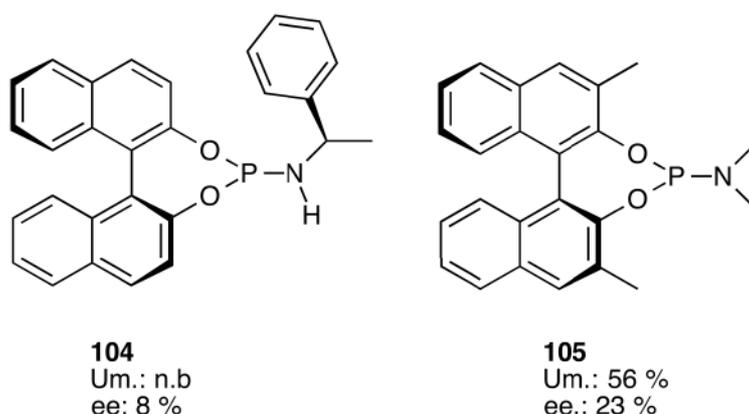
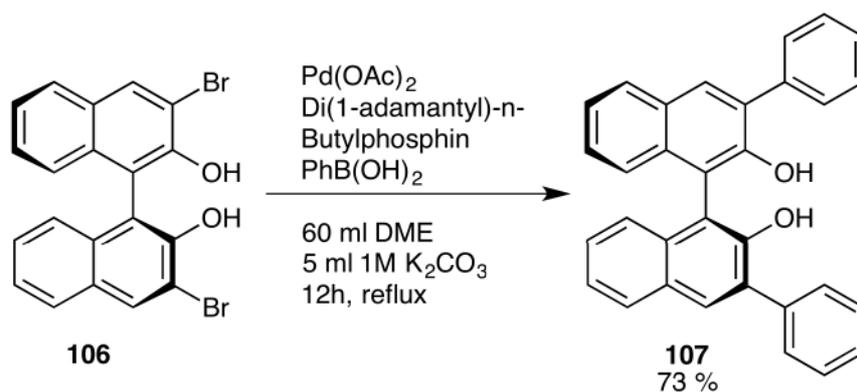


Abbildung 2-25: Umsetzung der BINOL-Liganden **104** und **105**

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
104	RT	n.b.	8 %
105	RT	56 %	23 %

Besonders die Umsetzung des Liganden **105** zeigte eine relativ hohe Selektivität. Mit dem Monophos-Liganden konnte nur ein Enantiomerenüberschuss von 8 % erreicht werden. Der Ligand **105** ist eine Modifikation des (*S*)-Monophos Liganden. Durch die Einführung von Methylgruppen an die 3, und 3' Position des BINOLs wurde eine Veränderung des Grundgerüst erreicht und der erreichte Enantiomerenüberschuss konnte auf 23 % gesteigert werden.

Um den sterischen Anspruch des BINOL-Grundgerüsts noch zu vergrößern wurde dies, angelehnt an die Arbeiten von Beller^[59] und Cheon^[60], an der 3 und der 3'-Position durch Phenylgruppen vergrößert. Hierfür wurde das (*S*)-3,3'-Dibrombinol **106** in einer Suzuki-Kupplung umgesetzt und ergab das BINOL-Derivat **107** in 73 % Ausbeute.

Abbildung 2-26: Suzuki-Kupplung des (S)-3,3'-Dibrombinols **106**

Dieses kann durch weitere Derivatisierung an den beiden Diol-Gruppen zur Synthese weiterer Liganden genutzt werden. Da die besten Selektivitäten durch den (*R*)-Siphos-PE Liganden erreicht wurden, erschien es aussichtsreich, durch Kombination des chiralen Amins **98** mit dem Diol **107** die positiven Eigenschaften der Frontgruppe mit dem erweiterten BINOL-Grundgerüst zu verknüpfen.

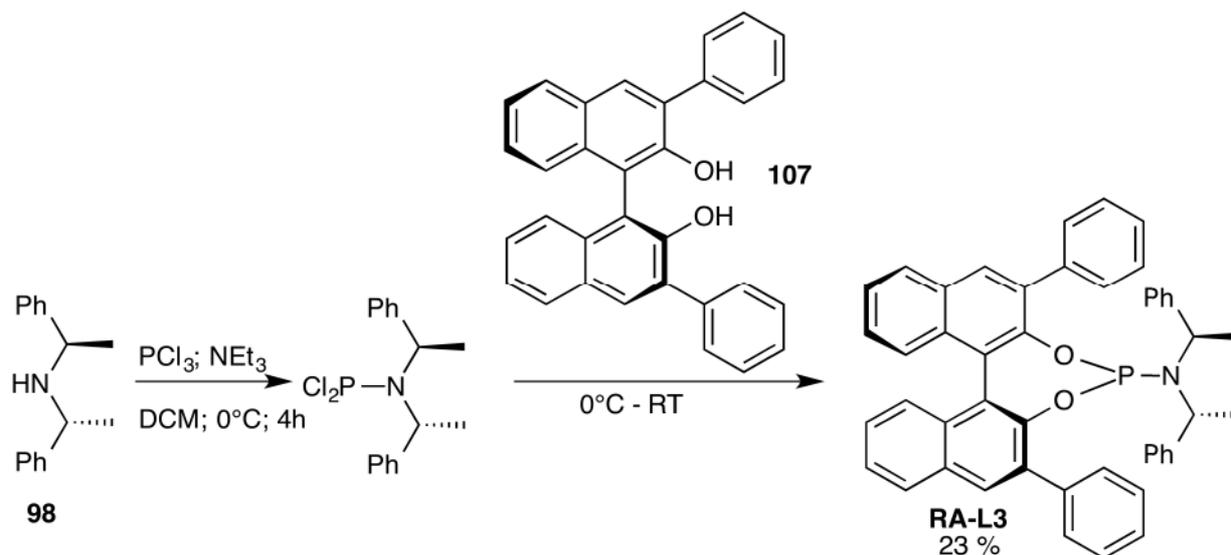


Abbildung 2-27: Synthese des Phenyl-(S)-BINOL Liganden

Anders als bei der Synthese der TADDOL-Liganden wurde zunächst das Amin **98** im Eisbad in eine vorgelegte Lösung aus Triethylamin und Phosphortrichlorid getropft. Anschließende Zugabe des Diols **107** lieferte den Liganden **RA-L3** mit einer Ausbeute von 23 % als weißen Schaum.

In der Umsetzung in der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zeigte der Ligand **RA-L3** zwar einen Umsatz von 100 %. Die Selektivität war jedoch mit 2 % ee wiederum nur marginal.

2. Hauptteil

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
RA-L3	RT	100 %	2 %

Das (*R*)-konfigurierte Diol (**R**)-**107**, das in einer Suzuki-Kupplung (vgl. Abbildung 2-26) aus (*R*)-Dibrombenzol erhalten wurde, diente als Rückgrat des Liganden **RA-L4**. Hierzu wurde das BINOL-Derivat (**R**)-**107** mit Phosphorsäuretrichlorid und dem Amin **98** umgesetzt. Das Produkt **RA-L4** wurde in 23 % Ausbeute erhalten. In der Katalyse konnte mit dem Liganden **RA-L4** jedoch auch nur ein Enantiomerenüberschuss von 2 % erreicht werden, auch der Umsatz ist mit 11 % deutlich niedriger als beim Liganden **RA-L3**. Eine längere Reaktionszeit brachte keine weitere Erhöhung des Umsatzes.

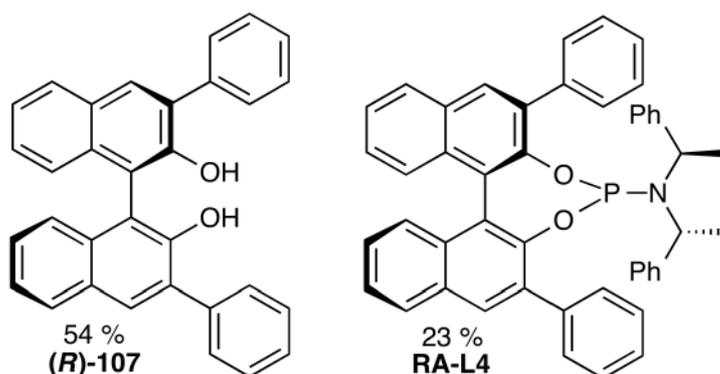


Abbildung 2-28: (*R*)-3,3'-Diphenylbinol (**R**)-**107** und der daraus synthetisierte Ligand **RA-L4**

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
RA-L4	RT	11 %	2 %

Der Ligand **RA-L3** wurde bereits von Kündig^[61,62] in der Literatur beschrieben, jedoch nicht die diastereomere Form **RA-L4**. Somit stellt die Synthese des Liganden **RA-L4** die Synthese eines literaturunbekannten Liganden dar.

Durch den Vergleich der beiden Liganden **RA-L3** und **RA-L4** sollte untersucht werden, ob eventuell ein matched/mismatched^[63,64] Fall zwischen den chiralen Einheiten (Binaphthyl und Amin im Ligand) vorliegt.^[65] In der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion ergaben jedoch beide Diastereomere des Liganden **RA-L3** und **RA-L4** die gleiche Enantioselektivität.

Analog zu den Synthesen der Liganden **RA-L3** und **RA-L4** wurde in den weiteren Untersuchungen ein zyklisches Amin **109** mit BINOL verknüpft. Die zyklische Struktur desamins und der damit verbundene größere sterische Anspruch könnte die Selektivität der Liganden beeinflussen. Die Synthese aus dem Amin **109** und (*S*)-BINOL **110** erfolgte analog zu der der Liganden **RA-L3** und **RA-L4** und lieferte den Liganden **RA-L5** in einer Ausbeute von 58 %.

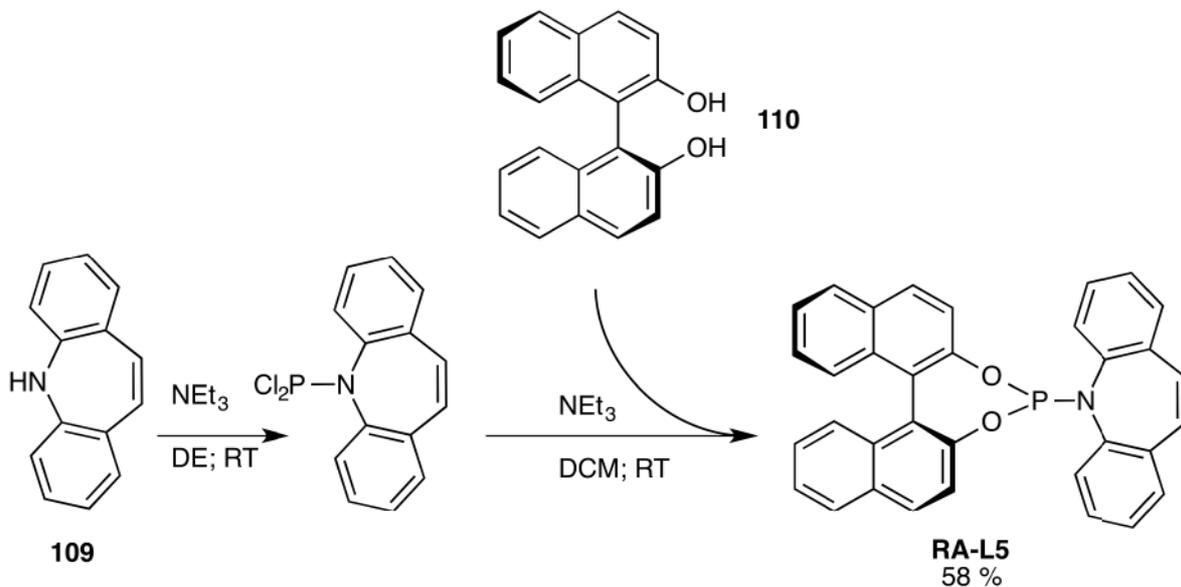


Abbildung 2-29: Synthese von Ligand **RA-L5**

Analog zur Synthese des Liganden **RA-L5** wurde diese auch mit (*R*)-BINOL durchgeführt. Nach Aufarbeitung über Säulenchromatographie konnte der Ligand **RA-L6** in einer Ausbeute von 38 % erhalten werden. Wie beim Ligandenpaar **RA-L3** und **RA-L4** ist ein Ligand (**RA-L5**) bereits in der Literatur^[58] beschrieben worden. Die enantiomere Form **RA-L6** jedoch nicht. Somit stellt die Synthese von Ligand **RA-L6** die Synthese eines literaturunbekannten Liganden dar.

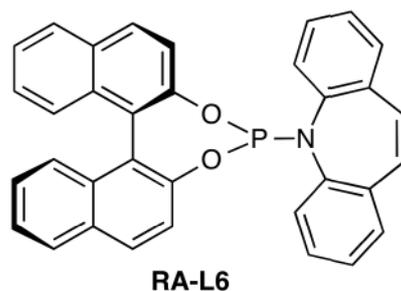


Abbildung 2-30: Ligand RA-L6

In der Katalyse mit beiden Liganden konnte jeweils ein Enantiomerenüberschuss von 40 % erreicht werden. Damit konnte die Selektivität durch die weiteren neuen Liganden nicht auf ein deutlich höheres Niveau angehoben werden. Die erreichten Selektivitäten liegen allerdings nahe an dem mit dem (*R*)-Siphos-PE Liganden erreichten ee Wert.

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
RA-L5	RT	93 %	40 %
RA-L6	RT	29 %	40 %

Die Einführung des zyklischen Aminostilbens **109** als Frontgruppe konnte die Selektivitäten des BINOL-Grundgerüsts bei der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion deutlich erhöhen. Daher lag die Verknüpfung des Aminostilbens **109** mit dem BINOL-Derivat (*S*)-**107** nahe. Dies wurde wieder analog zur Synthese des Liganden **RA-L3** durchgeführt. Aus dem Amin **109** und dem Diol **107** wurde der Ligand **RA-L7** in 35 % Ausbeute erhalten. In der Katalyse zeigte der neu synthetisierte Ligand **RA-L7** jedoch nur eine marginale Enantioselektivität von 3 % ee. Wie die beiden Liganden **RA-L4** und **RA-L6** ist auch dieser Ligand noch nicht in der Literatur beschrieben.

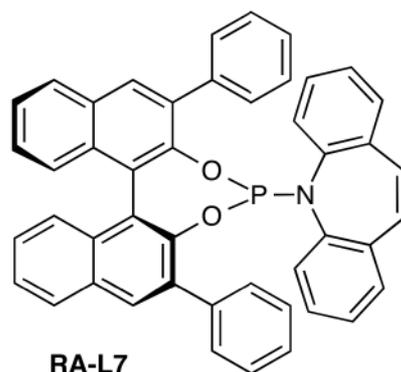


Abbildung 2-31: Ligand RA-L7

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
RA-L7	RT	n.b.	3 %

2.1.3.2 Untersuchung des Temperatureinfluss auf die Enantioselektivität

Als Möglichkeit zur weiteren Erhöhung der Enantioselektivität der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion wurde im Weiteren der Einfluss der Temperatur untersucht. Bislang konnte durch die Verwendung des (*R*)-Siphos-PE Liganden der höchste Enantiomerenüberschuss erreicht werden. Daher wurde dieser Ligand für die Untersuchung der Temperaturabhängigkeit ausgewählt. Zu einem wurde die Reaktion im Eisbad, bei 0° C, und zu anderem in der Siedehitze durchgeführt. Der teilweise nicht vollständige Umsatz der Katalysereaktionen ließ vermuten, dass eine längere Reaktionsdauer oder eine erhöhte Reaktionstemperatur benötigt wurden. Die Durchführung der Reaktion in der Siedehitze führte erwartungsgemäß zu einem deutlichen Absinken der Selektivität. So konnte nur ein Enantiomerenüberschuss von 27 % erreicht werden. Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur bewirkte zwar eine Minimierung des Umsatzes, sollte jedoch zu einer Verbesserung der Selektivität führen. Der Rückgang des Umsatzes konnte sowohl am Beispiel des (*R*)-Siphos-PE Liganden als auch am Beispiel des (*R*)-Siphos Liganden beobachtet werden. In beiden Fällen sank allerdings überraschenderweise auch die Selektivität.

2. Hauptteil

Tabelle 2-1: Untersuchung des Temperatureinflusses auf die Enantioselektivität

Ligand	Temperatur	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
(<i>R</i>)-Siphos-PE Referenz	RT	22% (35 %) ¹	46 %
(<i>R</i>)-Siphos-PE	Eisbad (0°C)	22 %	19 %
(<i>R</i>)-Siphos-PE	Siedehitze (78°; 3h)	100 % (81%) ¹	27 %
(<i>R</i>)-Siphos Referenz	RT	31 %	19 %
(<i>R</i>)-Siphos	Eisbad (0°C)	28 %	14 %

¹ isolierte Ausbeute nach 48 Stunden

2.1.3.3 Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Selektivität

Besitzt das Katalysatorsystem einer Reaktion eine hohe Turn-Over-Number (Abk.: TON) so kann die verwendete Katalysatormenge sehr klein gewählt werden. Um zu überprüfen, ob die verwendete Katalysatormenge einen Einfluss auf die Selektivität der Domino-Heck-Suzuki Reaktion hat, wurden unterschiedliche Katalysatorbeladungen untersucht. Bei den Untersuchungen lag ein besonderer Fokus auf dem Mengenverhältnis von Katalysator zu Ligand.

Ligand	Verhältnis Pd : L	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
(<i>R</i>)-Siphos-PE Referenz	1:1 [5 Mol% : 5 Mol%]	22 % (35 %) ¹	46 %
(<i>R</i>)-Siphos-PE	2:1 [5 Mol% : 2.5 Mol%]	23 %	42 %
(<i>R</i>)-Siphos-PE	1:2	26 %	45 %

¹ isolierte Ausbeute nach 48 Stunden

Als Referenz wurde die Umsetzung mit dem (*R*)-Sipos-PE Ligand gewählt. Bei einem Verhältnis von Palladium zu Ligand von 1:1 und einer Katalysatorbeladung von 5 Mol% konnte mit dem Liganden bereits ein Enantiomerenüberschuss von 46 % erreicht werden. Bei einer Halbierung der Ligandenmenge, zu einem Verhältnis von Palladium zu Ligand von 2:1, konnte eine leichte Verschlechterung des Enantiomerenüberschusses beobachtet werden. Eine Erhöhung der Katalysatorbeladung auf das Verhältnis 2:1 bewirkte keine Verbesserung der Selektivität. Die Abweichung auf 45 % liegt innerhalb der Standardabweichung der GC-Messung.

2.1.3.4 Zeitabhängigkeit der Enantioselektivität

Um zu überprüfen, ob nicht eine Konkurrenz oder Nebenreaktion als Erklärung für die nur mäßigen Enantiomerenüberschüsse verantwortlich sein kann, wurde bereits ein Blindversuch durchgeführt. Hierbei wurde bei der Umsetzung ohne Ligand auch kein Umsatz beobachtet. In weiteren Untersuchungen wurde überprüft ob nicht eine zeitliche Veränderung des Enantiomerenüberschusses vorliegen kann. Dazu wurde in Abständen von jeweils 12 Stunden eine Probe aus der Reaktionsmischung entnommen und analysiert. Bei dieser Umsetzung wurde wie in den in Kapiteln 2.1.3.2 und 2.1.3.3 der (*R*)-Siphos-PE verwendet.

Ligand	Zeit [h]	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
(<i>R</i>)-Siphos-PE	12 h	17 %	46 %
(<i>R</i>)-Siphos-PE	24 h	22 %	46 %
(<i>R</i>)-Siphos-PE	36 h	26 %	45 %
(<i>R</i>)-Siphos-PE	48 h	35 % ¹	46 %

¹ isolierte Ausbeute nach 48 Stunden

In der Auswertung der Versuchsergebnisse wurde jedoch keine Änderung des Enantiomerenüberschusses mit der Reaktionsdauer beobachtet. Mit der zunehmenden Reaktionsdauer stieg der Umsatz, jedoch mit gleichbleibender Selektivität. Die leichte Veränderung des Enantiomerenüberschusses liegt im Bereich der Standardabweichung der GC-Messung.

2.1.4 Mechanismus der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Die Mechanismen der Einzelreaktionen, der Heck- und der Suzuki-Kupplung, wurden bereits in Kapitel 1.4.3 erläutert. Im Weiteren wird daher hier auf den vermuteten Mechanismus der Domino-Heck-Suzuki Reaktion eingegangen.

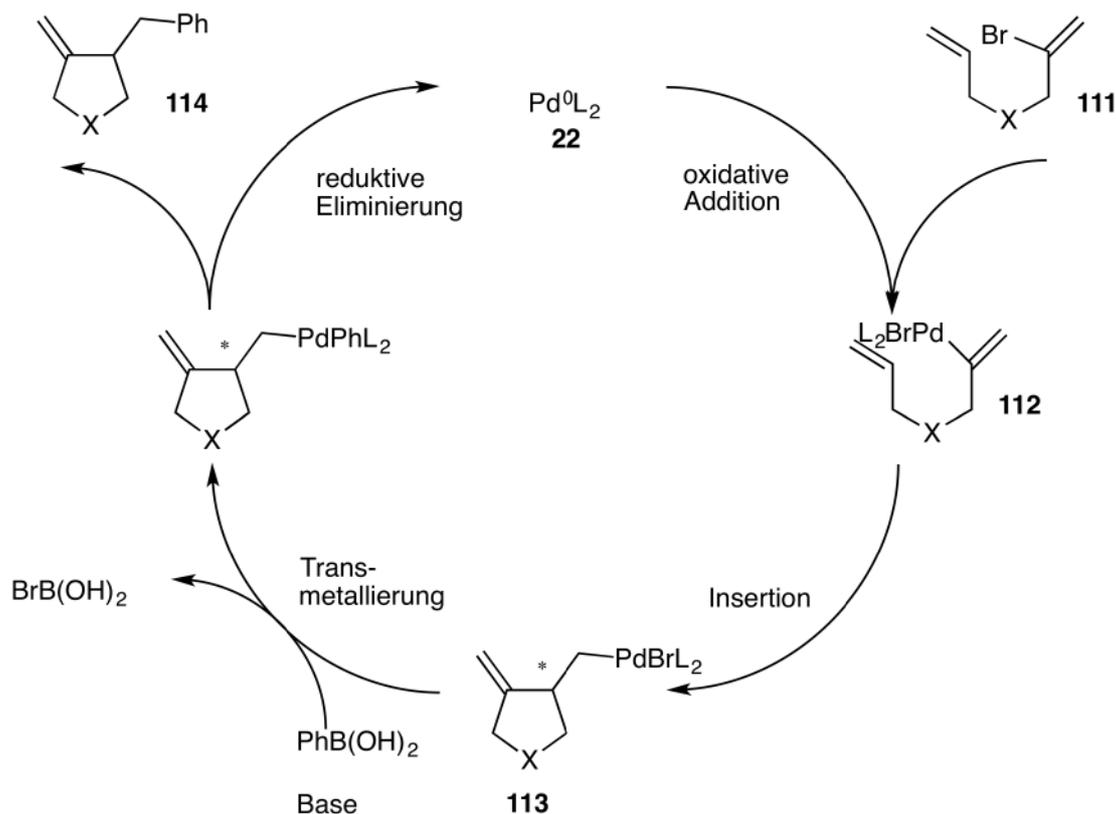


Abbildung 2-32: Mechanismus der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Im ersten Schritt erfolgt wie bei allen Kreuzkupplungsreaktionen zunächst die oxidative Addition des Substrates **111** an den Palladium-Katalysator-Komplex **22**. Im zweiten Schritt folgt daraufhin durch intramolekulare Insertion die Heck-Kupplung zur zyklischen Zwischenstufe **113**. Dies ist der enantioselektivitätsbestimmende Schritt der Domino-Reaktion, da hier die Ausbildung des Stereozentrums erfolgt. An der Zwischenstufe **113** könnte der Katalysezyklus durch eine β -Hydrid bzw. β' -Hydrid Eliminierung unterbrochen werden. Dies kann jedoch, wie die Untersuchungen von Ahn zeigen^[42], durch die Wahl geeigneter Basen unterdrückt werden.

Die Transmetallierung stellt den dritten Schritt dar, in welcher die Phenylgruppe der Boronsäure mittels der Base auf die Verbindung **113** übertragen wird. In diesem Schritt, der

Suzuki-Kupplung, wird kein weiteres Stereozentrum generiert. Somit beruht die Selektivität der Gesamtreaktion ausschließlich aus dem Heck-Kupplungs-Schritt. Als letzter Schritt erfolgt die reduktive Eliminierung und die Freisetzung des Produkts **114**. Hierbei wird auch der Katalysator-Komplex regeneriert und steht für einen weiteren Durchgang zur Verfügung.

2.1.5 Variation der Boronsäure

Die Ausbildung des Stereozentrums erfolgt nach dem für die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion postulierten Mechanismus in der Zyklisierung während der Heck-Reaktion. Erst nach dieser Zyklisierung erfolgt die Suzuki-Kupplung und die Boronsäure tritt in den Mechanismus ein. Jedoch zeigte sich bei den in dieser Arbeit untersuchten Reaktionen, dass die Boronsäure einen Einfluss auf die Enantioselektivität hat. Wird die Umsetzung mit Phenylboronsäure und dem (*R*)-Siphos-PE Liganden als Referenz genommen, so ist mit der Verwendung anderer Boronsäuren bzw. Boronsäurederivaten ein Abfall der Enantioselektivität beobachtet worden. So sank der Enantiomerenüberschuss bei Umsetzung der Phenylpinakolboronsäureester auf 30 %. Bei der Umsetzung von Kaliumtrifluorophenylborat sank der Enantiomerenüberschuss sogar auf 10 %.

In der Umsetzung der MIDA-Phenylboronsäure konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Ursache hierfür könnten für diese Boronsäurederivate ungeeignete Bedingungen sein. Nach den Untersuchungen von Burke^[50] erfolgt die Freisetzung der aktiven Boronsäure unter milden wässrig basischen Bedingungen. Die Umsetzung erfolgt jedoch analog zu den übrigen Umsetzungen in abs. Ethanol. Vor einer weiteren Variation der Reaktionsbedingungen und der Temperatur wurde an dieser Stelle aber abgesehen, um den Fokus der Untersuchungen auf dem Einfluss der Boronsäuren zu belassen.

Boronsäure	Ligand	Umsatz	Enantiomerenüberschuss [%]
Phenylboronsäure Referenz	(<i>R</i>)-Siphos-PE	22 % / 35 % ¹	46 %
Phenylpinakolboronsäureester	(<i>R</i>)-Siphos-PE	41 %	30 %
PhBF ₃ K ⁺	(<i>R</i>)-Siphos-PE	22 %	10 %
MIDA-Phenylboronsäure	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0 %	0 %
Isopropylboronsäure	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0 %	0 %
Isopropylboronsäure	<i>ortho</i> - Tolylphosphin	0 %	0 %

¹isolierte Ausbeute nach 48 Stunden

2. Hauptteil

Der beobachtete Einfluss der Boronsäure auf die Selektivität lässt auf eine frühzeitige Interaktion im Katalysezyklus schließen. Dies steht im Widerspruch zu dem in Abbildung 2-32 postulierten Mechanismus der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion. Sollte die Boronsäure schon vor der Transmetallierung an den Katalysatorkomplex koordiniert sein, so würde eine Variation dieser auch den Raumanspruch des Liganden im Katalysezyklus schmälern.

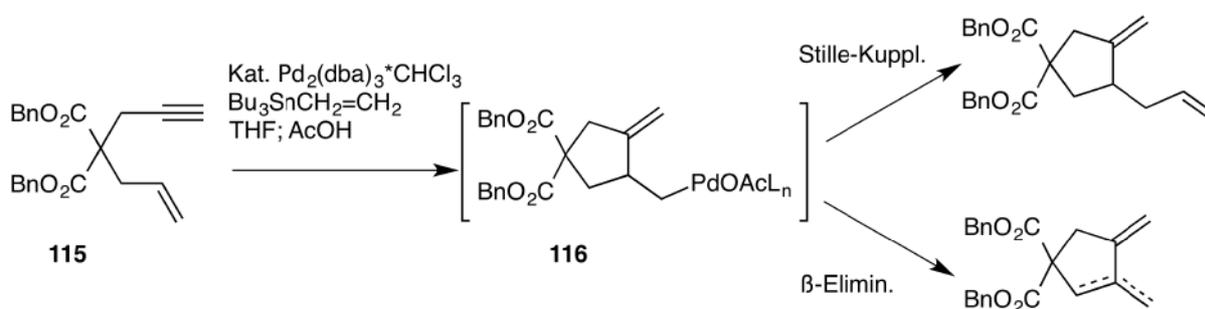
Zur ersten Überprüfung dieser Hypothese erfolgte die Zugabe von Trimethoxyboran zur Reaktion. Sollte die Boronsäure zum Beispiel durch eine frühe Koordination an den Katalysatorkomplex die Selektivität beeinflussen, so müsste das verwendete Additiv ebenfalls fähig sein an den Katalysatorkomplex zu koordinieren.

Ligand	Additiv	Umsatz nach 48 h [%]	Enantiomerentüberschuss [%]
(<i>R</i>)-Siphos-PE	B(OMe) ₃	50 %	45 %

Die Tatsache, dass weder die Selektivität der Reaktion noch der Umsatz der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion durch die Verwendung des Additives negativ beeinflusst wurden, lässt nicht auf eine frühe Koordination der Boronsäure an den Liganden schließen. Ein weiterer Punkt der gegen diese mögliche Koordination spricht ist das Fehlen des direkten Suzuki-Produktes. Würde die Boronsäure bereits zu Beginn des Katalysezykluses an den Katalysator komplexiert sein, so wäre doch theoretisch die direkte Suzuki-Reaktion leichter ermöglicht. Jedoch wurde die Bildung des direkten Suzuki-Produktes nicht beobachtet.

2.1.6 Variation der Abbruchreaktion

Zur weiteren Überprüfung des Einflusses der Boronsäure auf die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion wurde die Abfang- bzw. Abbruchreaktion variiert. Nach der Heck-Reaktion befindet sich der Palladium-Ligandkomplex immer noch an das Substrat gebunden. Durch die Suzuki-Reaktion wird in der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion dann die β -Hydrid-Eliminierung umgangen. Dies sollte aber auch durch weitere Reaktionen, insbesondere Kreuzkupplungsreaktionen, möglich sein. Um dies zu prüfen wurde zunächst eine Domino-Heck-Stille-Reaktion versucht. Die Möglichkeit, die Stille-Kupplung als abschließenden Schritt einer Domino-Reaktion zu nutzen, wurde von Kibayashi anhand der Domino-Carbopalladierung-Vinylierung untersucht.^[66] In dem von ihm untersuchten Reaktionen wird ausgehend von einem Alkin-Alkensubstrat **115** in der Carbopalladierung eine Zwischenstufe **116** mit einem Fünfring und einer exo-ständigen Doppelbindung gebildet. Der Palladium-Ligandkomplex ist weiterhin an die Zwischenstufe gebunden und kann im weiteren durch eine Stille-Kupplung, oder durch die eigentlich ungewünschte β -Hydrid-Eliminierung, abgefangen werden.^[67,68]

Abbildung 2-33: Domino-Carbopalladierung-Vinylierung^[66]

Die Übertragung dieses Konzeptes, mit dem Abfangen der Zwischenstufe durch eine Stille-Kupplung, wurde untersucht. Durch die Verwendung eines tri-Butylphenylstannans sollte es zur Bildung des selben Produkts **87**, wie bei der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit Phenylboronsäure, kommen. Jedoch konnte bei der Reaktion keine Umsetzung zum Produkt beobachtet werden.

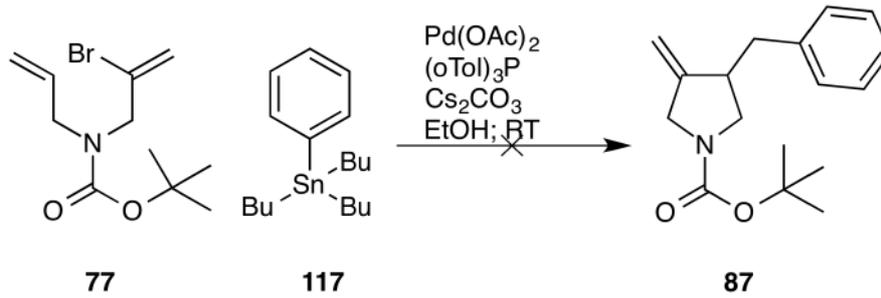


Abbildung 2-34: Domino-Heck-Stille-Reaktion

Das Abfangen der Domino-Heck-Reaktion mit einer Stille-Kupplung brachte keinen Fortschritt zur Untersuchung der Domino-Reaktion. Im Weiteren wurde versucht die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion durch einen gezielten Abbruch zu beenden.

Durch die Zugabe von Natriumformiat **118** zur Domino-Reaktion sollte ein gezielter Abbruch nach der Cyclisierung erfolgen. Die Verwendung eines achiralen Liganden sollte der Überprüfung der Reaktionsbedingungen dienen. Trotz weiterer Temperaturanpassungen der Reaktion wurde keine Umsetzung beobachtet.

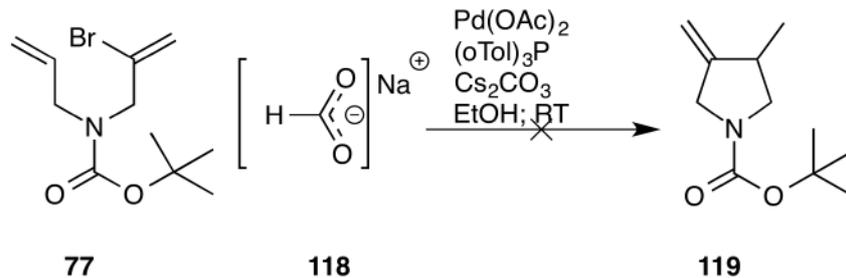


Abbildung 2-35: Versuch zum Abbruch der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit Natriumformiat

Somit trugen die Untersuchungen zu alternativen Abbruchreaktionen keine neuen Erkenntnisse zur Erforschung des Mechanismus der Domino-Heck-Reaktion bei.

2.1.7 Variation der verwendeten Base

In palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen spielen die verwendeten Basen eine tragende Rolle. Daher wurde für Domino-Heck-Suzuki-Reaktion auch untersucht, welchen Einfluss diese auf die Selektivität haben. In der von Brigitte Richrath untersuchten diastereoselektiven Domino-Heck-Reaktion konnten mit Cäsiumcarbonat als Base die besten Ergebnisse erzielt werden.^[47] In der Umsetzung wurde zunächst Cäsiumfluorid mit *ortho*-Tolylphosphin, als racemischer Ligand, getestet. Über den Umsatz sollte eine erste Abschätzung der Reaktivität gewonnen werden. Hierbei zeigte sich zunächst eine deutliche Abnahme des Umsatzes. Bei der racemischen Umsetzung mit Cäsiumcarbonat konnte nach 24 Stunden eine Ausbeute von 48 % erreicht werden. Hingegen wurde bei der Verwendung von Cäsiumfluorid nur ein Umsatz von 16 % erreicht. In der Umsetzung mit dem (*R*)-Siphos-PE Ligand konnte nur ein Umsatz von 6 % und ein Enantiomerenüberschuss von 40 % erreicht werden. Auch die Verwendung anderer Basen, wie Natriumphosphat, Kaliumphosphat und Kaliumcarbonat lieferte keine Verbesserung der Selektivität.

Nach den Untersuchungen zum Mechanismus der Heck-Reaktion von Shibasaki^[28] kann durch die Verwendung von Silbersalzen als Base eine Verschiebung der Reaktion auf den neutralen Reaktionsverlauf erreicht werden (vgl. Abbildung 1-14). Daher wurde Silbercarbonat als Base untersucht. In der Umsetzung mit dem (*R*)-Siphos Liganden zeigte das Silbersalz jedoch keine Verbesserung der Enantioselektivität. Der Enantiomerenüberschuss sank von 46 % (mit Cäsiumcarbonat) auf 39 % ab.

Base	Ligand	Umsatz nach 24 h [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
Cs ₂ CO ₃ Referenz	(<i>R</i>)-Siphos-PE	22 % (35 %) ¹	46 %
Cs ₂ CO ₃ Referenz	(<i>o</i> -tol) ₃ P	48 % ²	0 %
CsF	(<i>o</i> -tol) ₃ P	16 %	0 %
CsF	(<i>R</i>)-Siphos-PE	6 %	40 %
Na ₂ PO ₄	(<i>R</i>)-Siphos-PE	20 %	35 %
K ₃ PO ₄	(<i>R</i>)-Siphos-PE	100 %	37 %
K ₂ CO ₃	(<i>R</i>)-Siphos-PE	70 %	43 %
AgCO ₃	(<i>R</i>)-Siphos-PE	13 %	39 %

¹isolierte Ausbeute nach 48 Stunden

²isolierte Ausbeute nach 24 Stunden

2.1.8 Variation des Lösungsmittels

Neben dem Einfluss der Base wurde auch der Einfluss des Lösungsmittels auf die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion untersucht. In den Ergebnissen der Vorarbeiten zu diesem Thema zeigte sich das Ethanol einen positiven Einfluss auf den Reaktionsverlauf hat. Für die weiteren Untersuchungen wurden daher verschiedene Alkohole untersucht. Die jeweiligen Umsetzung wurden mit den (*R*)-Siphos-PE Liganden durchgeführt, weil dieser in den bisherigen Umsetzungen die höchste Enantioselektivität aufwies. Mit Methanol als Lösungsmittel konnte zwar ein leicht höherer Umsatz von 28 % erreicht werden. Der Enantiomerenüberschuss sank jedoch um fünf Prozent auf 41 % ab. In der Umsetzung mit Propanol blieb unter gleichen Reaktionsbedingungen der Umsatz fast gleich. Allerdings sank der Enantiomerenüberschuss um fast zehn Prozent auf 37 % ab.

Insgesamt konnte durch die Variation des Lösungsmittels keine Verbesserung der Selektivität erreicht werden.

Lösungsmittel	Ligand	Umsatz nach 24 h [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
Ethanol Referenz	(<i>R</i>)-Siphos-PE	22 % (35 %) ¹	46 %
Methanol	(<i>R</i>)-Siphos-PE	28 %	41 %
Propanol	(<i>R</i>)-Siphos-PE	20 %	37 %

¹isolierte Ausbeute nach 48 Stunden

2.1.9 Synthese Chiraler Boronsäuren

Zur Überprüfung der Beteiligung der Boronsäure am selektivitätsbestimmenden Schritt wurde ein weiteres Konzept verfolgt: an Stelle der Steuerung der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion durch chirale Liganden wurde ihre Steuerung durch chirale Boronsäuren untersucht. Hierzu wurde die Phenylboronsäure **120** mit dem (*R,R*)-Butandiol **121** zum Boronat **122** geschützt, das in quantitativer Rohausbeute erhalten und ohne weitere Reinigung weiter verwendet wurde.

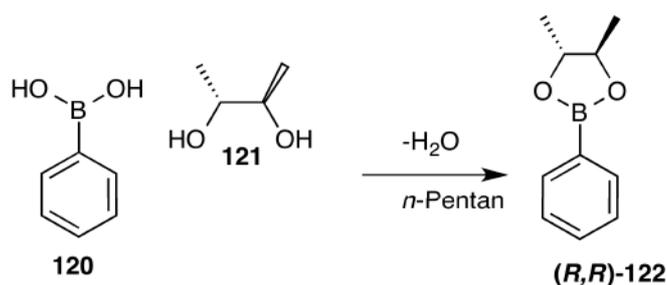


Abbildung 2-36: Synthese von (*4R,5R*)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (*R,R*)-122

Das Boronat **122** wurde mit dem Boc-geschützten Diallylamin **77** umgesetzt, wobei der achirale Hermanns-Katalysator zum Einsatz kam. Sollte bei dieser Reaktion eines der Enantiomere bevorzugt gebildet werden, würde dies stark auf einen Einfluss der Boronsäure auf den selektivitätsbestimmenden Schritt hindeuten.

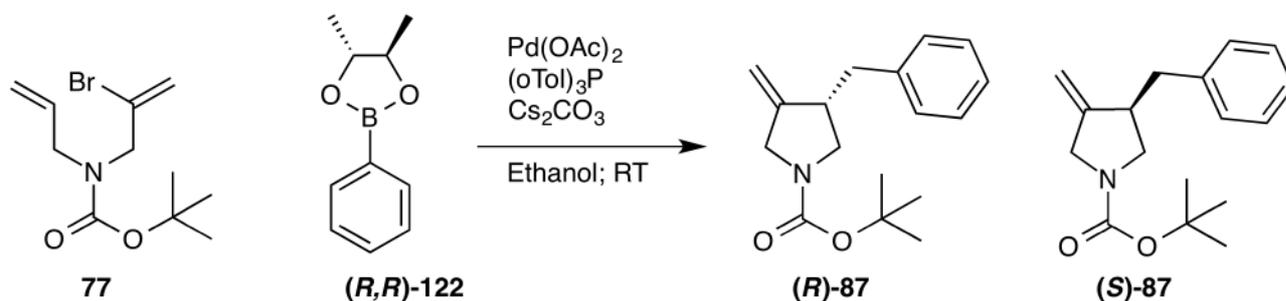


Abbildung 2-37: Umsetzung der Chiralen Boronsäure (*R,R*)-122

2. Hauptteil

Ligand	Boronsäure	Umsatz [%]	Enantioselektivität [%]
(<i>o</i> -tol) ₃ P	(<i>R,R</i>)-122	100 %	1.2 %
(<i>o</i> -tol) ₃ P	(<i>S,S</i>)-123	n. b.	2 %

Die Messung der Umsetzung der chiralen Boronsäure **(*R,R*)-122** ergab einen Enantiomerenüberschuss von 1 %. Das chirale Boronat **(*R,R*)-122** übt offenbar keine enantioselektive Steuerung aus. Ob dies nun daran liegt, dass die Boronsäure bzw. ihre Ester nicht am selektivitätsbestimmenden Schritt der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion beteiligt sind, oder daran, dass die Steuerung durch die chirale Boronkomponente zu gering ist (1 % ee) lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden.

Zur Überprüfung dieses Einflusses wurde die enantiomere Boronsäure **(*S,S*)-122** analog durch Verwendung des (*S,S*)-Diols synthetisiert. In der anschließenden Umsetzung in der Domino-Heck-Suzuki Reaktion konnte allerdings ebenfalls nur ein niedriger Enantiomerenüberschuss von 2 % erreicht werden.

Des Weiteren wurden die beiden chiralen Boronsäuren **(*R,R*)-122** und **(*S,S*)-122** unter Verwendung des (*R*)-Siphos-PE Liganden umgesetzt. Hierbei sollte überprüft werden ob der Einfluss der chiralen Boronsäuren auf die Selektivität unter Verwendung von chiralen Liganden einen positiven Effekt zeigt. Jedoch trat eine deutliche Verschlechterung der Selektivität auf. So sank der Enantiomerenüberschuss von 46 %, bei Verwendung der Phenylboronsäure, auf 13 %, und bei Verwendung der (*S,S*)-Boronsäure **(*S,S*)-122** auf 14 %, bzw. auf 13 % bei der (*R,R*)-Boronsäure **(*R,R*)-122**.

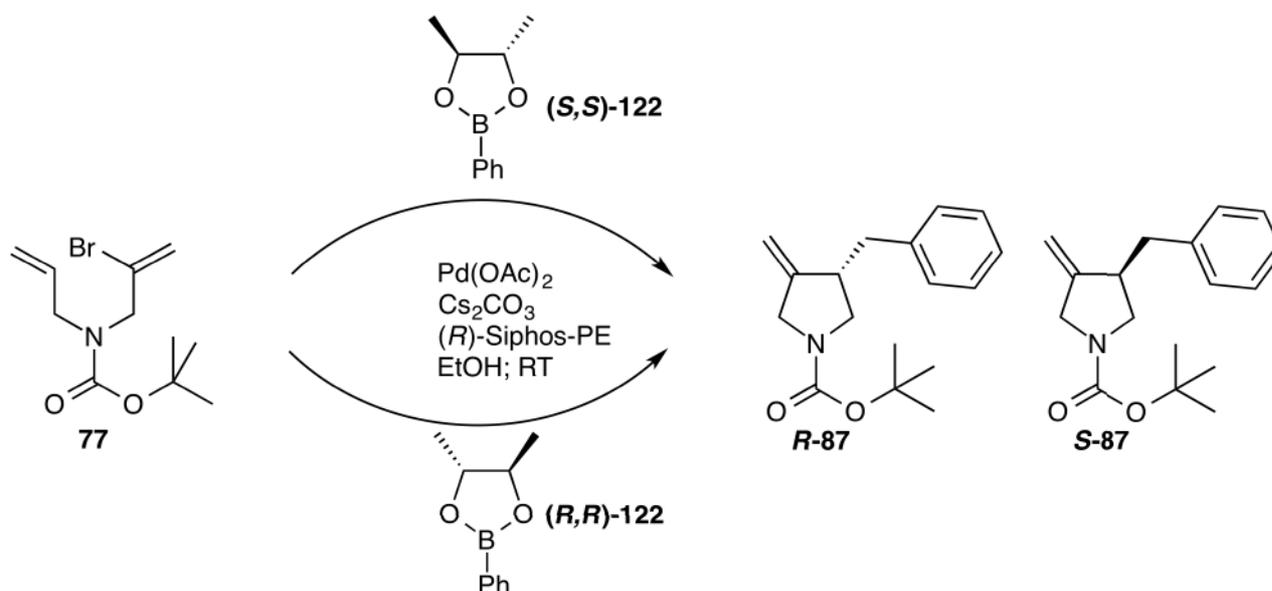


Abbildung 2-38: Umsetzung der chiralen Boronsäuren **(*R,R*)-122** und **(*S,S*)-122** mit dem (*R*)-Siphos-PE Liganden

2. Hauptteil

Ligand	Boronsäure	Umsatz [%]	Enantioselektivität [%]
(<i>R</i>)-Siphos-PE Referenz	Phenylboronsäure	22 % (35 %) ¹	46 %
(<i>R</i>)-Siphos-PE	(<i>R,R</i>)-122	36 %	14 %
(<i>R</i>)-Siphos-PE	(<i>S,S</i>)-122	17 %	13 %

¹Isolierte Ausbeute nach 48 Stunden

2.1.10 Suzuki-Reaktion

Die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion steht in Konkurrenz zur direkten Suzuki-Reaktion der Diallylverbindung. Aus der mechanistischen Sicht betrachtet kann direkt nach der oxidativen Addition des Palladiumkatalysators an das Halogenalken eine Suzuki-Reaktion stattfinden. Diese Reaktion tritt jedoch bei der Durchführung bei Raumtemperatur nicht auf und wurde in der von Brigitte Richrath entwickelten diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion^[44,47] ebenfalls nicht beobachtet. Wird die Reaktion jedoch in der Siedehitze durchgeführt, so ist die direkte Suzuki-Kupplung teilweise als Nebenreaktion zu beobachten.

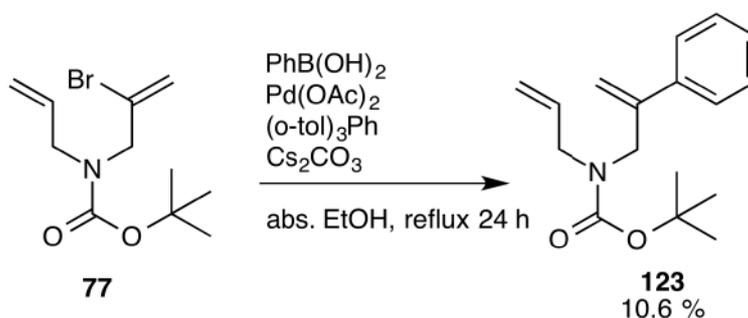


Abbildung 2-39: Direkte Suzuki-Reaktion

Anscheinend ist die Aktivierungsenergie der direkten Suzuki-Reaktion deutlich höher als die der Heck-Reaktion der Domino-Sequenz. So stehen diese Domino-Heck-Suzuki-Reaktion und die direkte Suzuki-Reaktion erst bei höheren Temperaturen in direkter Konkurrenz. Bei Raumtemperatur scheint nach der oxidativen Addition des Palladium-Komplexes an das Diallylsubstrat die zyklisierende Heck-Reaktion schneller zu erfolgen. Auch scheint die Aktivierungsenergie für die folgende Suzuki-Reaktion deutlich niedriger zu sein, als für die direkte Suzuki-Reaktion, sonst würde die Ausbildung des Domino-Heck-Suzuki-Produkts bei Raumtemperatur nicht erfolgen.

In der Analytik unterscheidet sich das direkte Suzuki-Produkt **123** signifikant vom zyklischen Domino-Produkt **87**. Beim Domino-Produkt **87** ist in der Gaschromatographie-Massenspektroskopie-Analyse (Abk.: GC/MS) eindeutig die Fragmentierung in die jeweiligen zyklischen Bausteine, die Benzylgruppe und das Pyrrolidinderivat zu beobachten. In der Analyse des direkten Suzuki-Produktes **123** tritt, durch das Fehlen derartiger zyklischer Strukturen, eine ganz andere Fragmentierung auf. In der $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie lässt besonders das Signal des allylischen Protons eine rasche Analyse zu. Beim Domino-Produkt **87** tritt dieses Signal, durch die Zyklisierung an dieser Stelle nicht mehr auf. Beim Substrat, sowie beim direkten Suzuki-Produkt, ist dieses charakteristische Signal deutlich erkennbar.

2.2 Synthese möglicher Imidacloprid Analoga

2.2.1 Synthesestrategie

Die Wirkungsweise des Imidacloprids als Wirkstoff in der Agrarwirtschaft beruht auf dem Ansprechen des nikotinischen Rezeptors. Dieser kann sowohl durch das Alkaloid Nikotin als auch durch Acetylcholin angesprochen werden. Beim Vergleich des Acetylcholin **64** mit dem Domino-Heck-Suzuki Produkt **124**, wird deutlich, dass beide Verbindungen über je zwei entgegengesetzte polarisierte Gruppen verfügen.

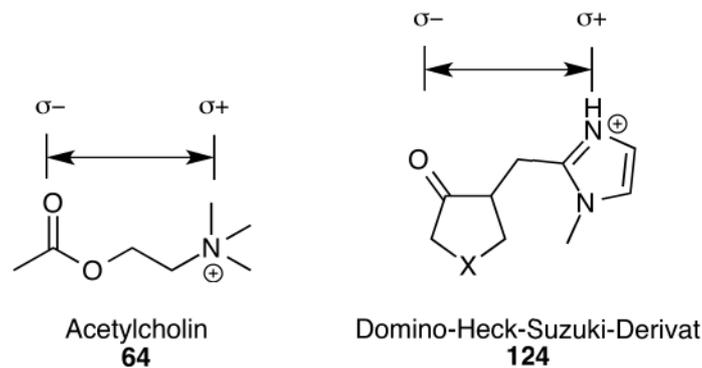


Abbildung 2-40: Vergleich zwischen Acetylcholin und dem Domino-Produkt

So besitzt das Acetylcholin auf der einen Seite eine Carbonylgruppe und auf der anderen ein quartäres Amin. Der Abstand zwischen den beiden funktionellen Gruppen erstreckt sich über vier kovalente Bindungen. Das in Abbildung 2-40 gezeigte Domino-Produkt **124** besitzt ebenfalls zwei funktionelle Gruppen, die exo-ständige Ketogruppe und auf der anderen Seite die Imin-Gruppe. Der Abstand zwischen den beiden funktionellen Gruppen erstreckt sich ebenfalls über vier Bindungen. Diese scheinbare Ähnlichkeit im strukturellen Aufbau führte zu der Überlegung ob das Domino-Produkt nach ozonolytischer Spaltung der olefinischen Doppelbindung eine biologische Wirksamkeit aufweist. Damit könnte die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion auch als Werkzeug in der Wirkstoffsynthese dienen.

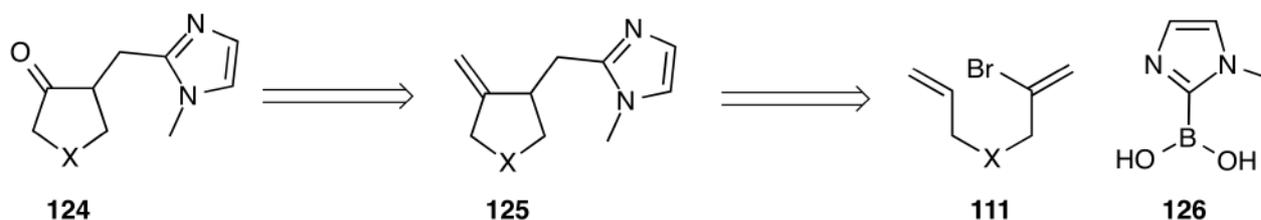
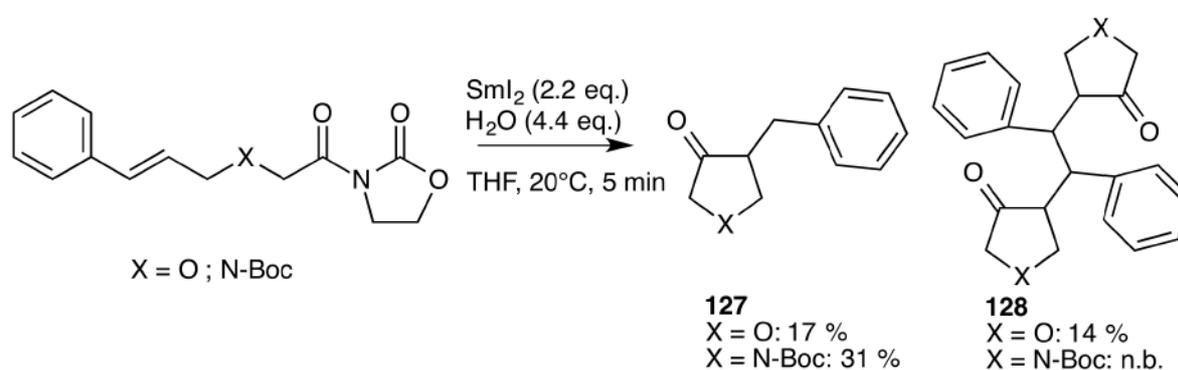


Abbildung 2-41: Retrosynthetische Betrachtung

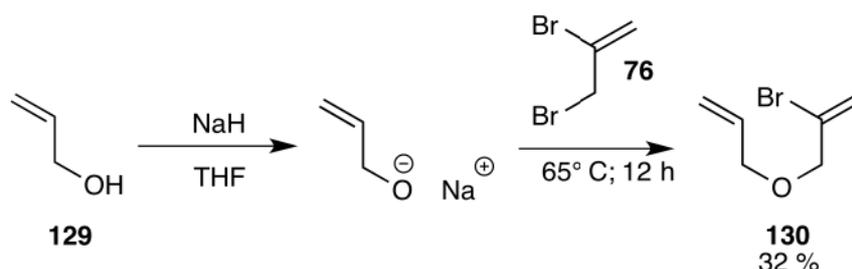
Bei retrosynthetischer Betrachtung des Domino-Produktes **124** ergibt sich folgende Synthesemöglichkeit. Die Ketogruppe wird durch Ozonolyse der *exo*-ständigen Doppelbindung des Domino-Produktes **125** aufgebaut. Das Domino-Produkt selbst wird in einer Domino-Heck-Suzuki Reaktion eines Diallylethers, bzw. Diallylamins **111** mit einer Methylimidazolboronsäure **126** erhalten.

Skrydstrup veröffentlichte 2008 bereits eine Samariumiodid-gesteuerte Synthese von Benzyl-substituierten Furanonen **127**. Jedoch sind die Ausbeuten niedrig, benötigte Substrate müssen zunächst aufwendig in mehreren Schritten hergestellt werden und als Nebenprodukt entsteht infolge von Homokupplung das Dimer **128**. Die Synthese in einer Domino-Heck-Reaktion greift auf schnell, aus kommerziell erhältlichen Produkten, darstellbare Substrate zu und stellt eine insgesamt viel effizientere Synthese dar. Des weiteren beschreibt Skrydstrup, dass die Synthese N-heterozyklischer Verbindungen noch erschwerter verläuft.^[69]

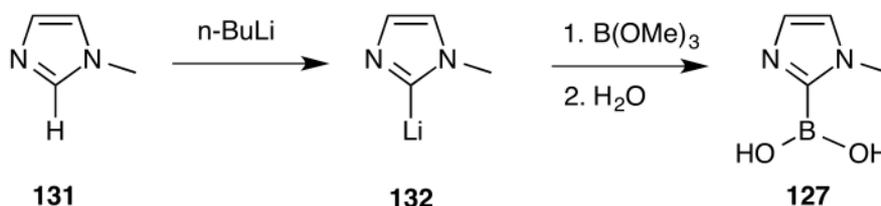
Abbildung 2-42: Literaturbekannte Synthese von Benzylfuranonen **128**

2.2.2 Eduktsynthesen

Für die Synthese der Wirkstoff-Analoga wurden als Edukte ebenfalls Diallylverbindungen verwendet, zu einem werden Diallylamine **77** zum anderen Diallylether **130**, die aus dem Allylalkohol **129** mit Natriumhydrid und 2,3-Dibrompropen **76** erhältlich sind. Durch zweimaliges Destillieren im Vakuum wurde der Diallylether **130** in 32 % Ausbeute erhalten.

Abbildung 2-43: Synthese des Diallylethers **130**

Die Methylimidazolboronsäure wurde zuerst im Zuge der Bachelorarbeit von Alexander Kraus im Arbeitskreis Braun synthetisiert.^[70] Im Zuge zweier weiterer Bachelorarbeiten im Arbeitskreis wurde diese Synthese aufgenommen und die Kupplung der Methylimidazolboronsäure in einer Domino-Heck-Suzuki Reaktion überprüft.^[71,72] Zunächst wurde hierfür Methylimidazol **131** mit *n*-Butyllithium lithiiert. Anschließend erfolgte die Umsetzung des Zwischenprodukts **132** mit Methylborat, und nach wässriger Aufarbeitung wurde die Boronsäure **127** als weißes Pulver gewonnen.

Abbildung 2-44: Synthese der Methylimidazolboronsäure **127**

Jedoch enthielt die aufgearbeitete Methylimidazolboronsäure **127** trotz Aufarbeitung noch Verunreinigungen an Methylimidazol. Versuche diese Verunreinigungen durch Extraktion mit verschiedenen Lösemitteln oder längere Trocknung im Vakuum zu entfernen brachten

keinen Erfolg. Durch Vergleich der entsprechenden $^1\text{H-NMR}$ Signale konnte eine verbleibende Methylimidazol-Verunreinigung von 13 % ausgemacht werden.

2.2.3 Synthese der Furan-Derivate

Die Methylimidazolboronsäure **127** wurde mit dem Diallylether **130** analog zu den racemischen Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen mit Palladiumacetat und *ortho*-Tolylphosphin umgesetzt. Das gewünschte Produkt ist hierbei jedoch nicht gebildet worden.

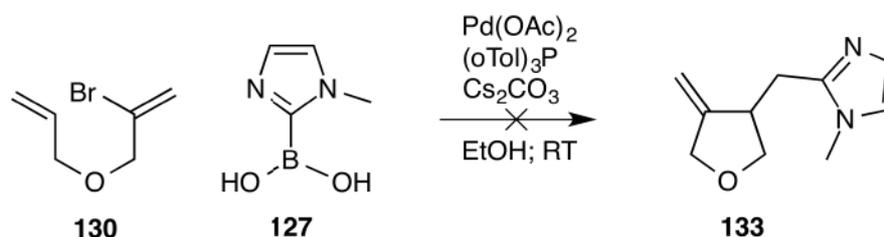


Abbildung 2-45: Umsetzung der Methylimidazolboronsäure **127**

Um eine Interaktion der Methylimidazol Verunreinigung mit dem Palladiumkatalysator auszuschließen wurden entsprechende Kontrollexperimente durchgeführt. Hierfür wurde ein Äquivalent Methylimidazol zu einer Kupplung der Phenylboronsäure und dem Diallylether **130** gegeben. Eine Inhibierung der Reaktion wurde hierbei nicht beobachtet und das Kupplungsprodukt konnte ohne Ausbeuteverluste isoliert werden.

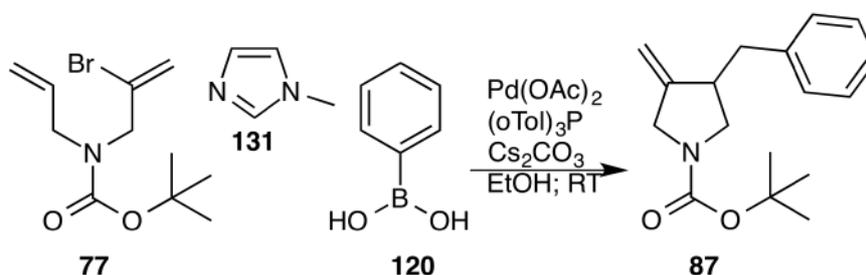
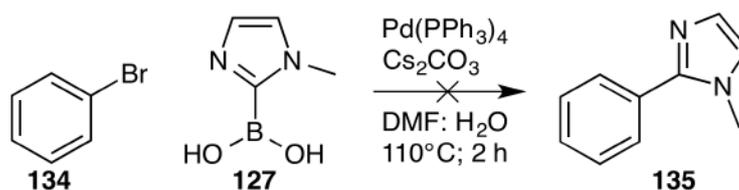


Abbildung 2-46: Einfluss des Methylimidazols auf die Domino-Heck-Suzuki Reaktion

Maxi Hof untersuchte in ihrer Bachelorarbeit weitere Bedingungen zur Kupplung der Methylimidazolboronsäure **127**.^[71] So ist in einem Patent der Firma Böring Ingelheimer^[73] die Kreuzkupplung der Methylimidazolboronsäure beschrieben.

Abbildung 2-47: Umsetzung der Methylimidazolboronsäure **127** mit Brombenzol **134**

Doch auch unter den in dem Patent beschriebenen Bedingungen mit Tetrakis als Palladiumquelle und DMF als Lösungsmittel konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Da auch weitere Versuche die Methylimidazolboronsäure, mit Standardsubstraten wie Brombenzol **134**, umzusetzen keinen Erfolg brachten, wurden im weiteren käuflich erhältliche N-heterozyklische Boronsäuren eingesetzt.

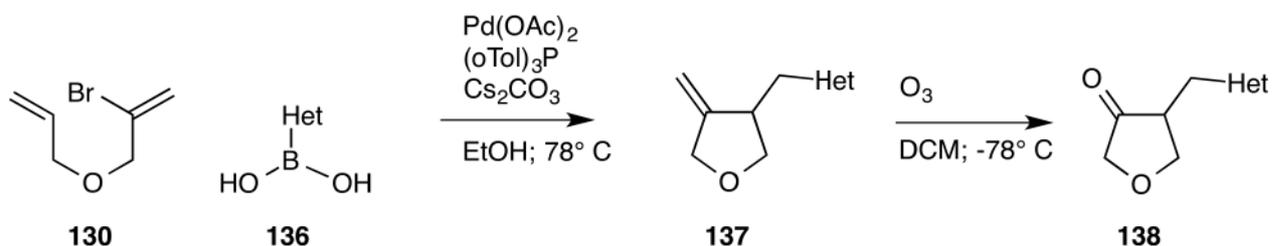


Abbildung 2-48: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit heterozyklischen Boronsäuren

Die käuflichen Boronsäuren **136** wurden mit dem Diallylether **130**, Palladiumacetat, *ortho*-Tolylphosphin und Caesiumcarbonat in abs. Ethanol umgesetzt. Die Reinigung des Domino-Produktes **137** wurde nicht durchgeführt. Statt dessen wurde das erhaltene Rohprodukt direkt weiter in einer Ozonolyse umgesetzt. Nach der Ozonolyse wurde das erhaltene Keton **138** durch Säulenchromatographie auf gereinigt.

Die beiden einfachsten käuflichen N-heterozyklischen Boronsäuren sind die 3- und 4-Pyridinboronsäure. Diese versuchte bereits Maxi Hof in ihrer Bachelorarbeit in der Domino-Heck-Suzuki Reaktion umzusetzen, doch gelang die Isolierung der Produkte nur in analytischen Mengen.^[71] Beim Upscaling der Reaktion wurden 20 mMol der 3-Pyridinboronsäure **139** umgesetzt und das erhaltene Rohprodukt wurde direkt weiter in einer Ozonolyse unterzogen. Auf diese Weise wurde das Keton **141** in einer Gesamtausbeute von 63 % erhalten.

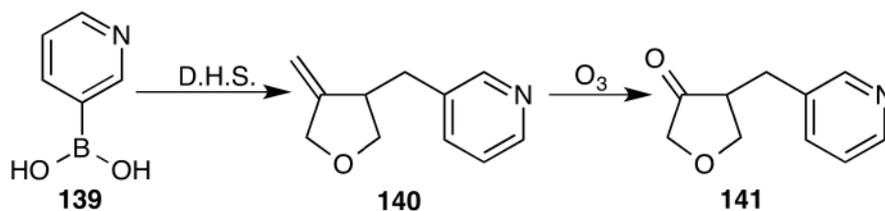


Abbildung 2-49: Umsetzung der 3-Pyridinboronsäure 139

Analog hierzu wurde die 4-Pyridinboronsäure **142**, ebenfalls in einem 20 mMol Ansatz, umgesetzt. Im direkten Anschluss an die Domino-Reaktion wurde auch hier das Zwischenprodukt **143** in einer direkten Ozonolyse umgesetzt. Nach Aufarbeitung durch Säulenchromatographie wurde das Produkt **144** mit einer Gesamtausbeute von 61 % isoliert.

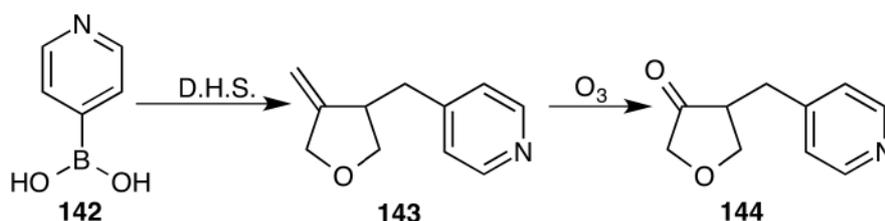


Abbildung 2-50: Umsetzung der 4-Pyridinboronsäure 142

Die Anwendung der Domino-Heck-Suzuki-Vorschrift auf das Pinakolboronat **145** führte jedoch nicht zum gewünschten Produkt **146**.

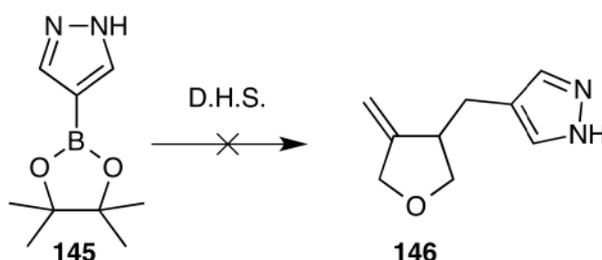


Abbildung 2-51: Umsetzung der Pinakolboronsäure 145

Mit dem 3-Pyridinboronsäurederivat **147** wurde eine weitere käufliche Pyridinboronsäure umgesetzt. Bei dieser Umsetzung wurde das erhaltene Zwischenprodukt **148** ebenfalls nicht weiter aufgereinigt, sondern direkt in einer Ozonolyse umgesetzt.

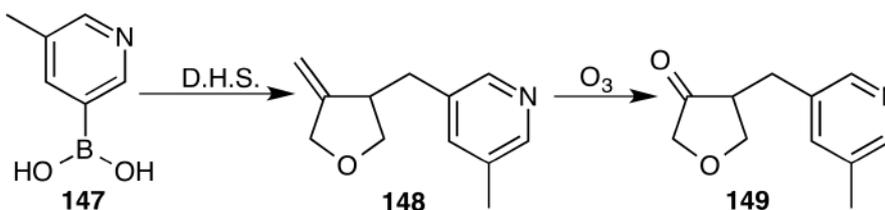


Abbildung 2-52: Umsetzung der 3-Pyridin-5-Methylboronsäure

2.2.4 Synthese der Pyrrolidinon-Derivate

Analog zur Umsetzung der heterozyklischen Boronsäuren mit dem Diallylether **130** wurden diese auch mit dem Boc-geschützten Diallylamin **77** umgesetzt. Die Reaktion erfolgte ebenfalls mit Palladiumacetat, *ortho*-Tolylphosphin und Caesiumcarbonat unter Erhitzen in abs. Ethanol. Das erhaltene Rohprodukt wurde auch hier in einer Ozonolyse direkt weiter verarbeitet.

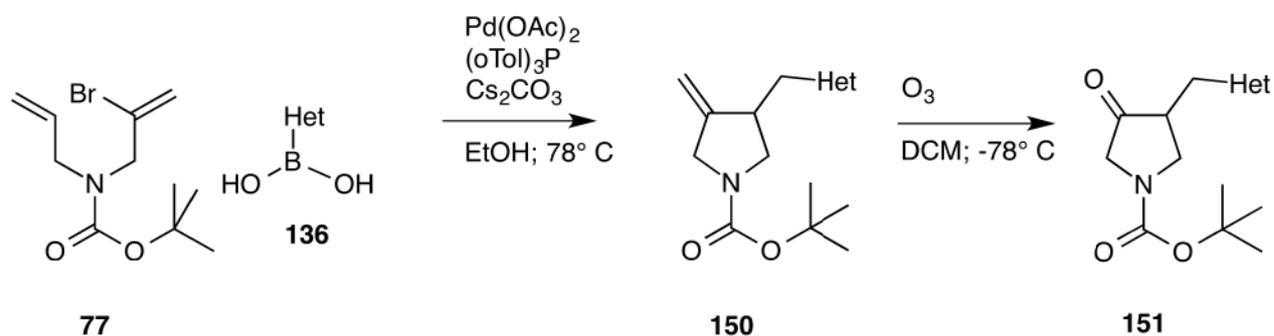


Abbildung 2-53: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion des Diallylamines mit heterocyclischen Boronsäuren

Zunächst wurde die Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen mit den Pyridinboronsäuren **139** und **142** durchgeführt. Das Domino-Produkt **153** aus der Umsetzung der 3-Pyridinboronsäure **139** konnte durch Säulenchromatographie aufgereinigt und in einer Ausbeute von 32 % isoliert werden.

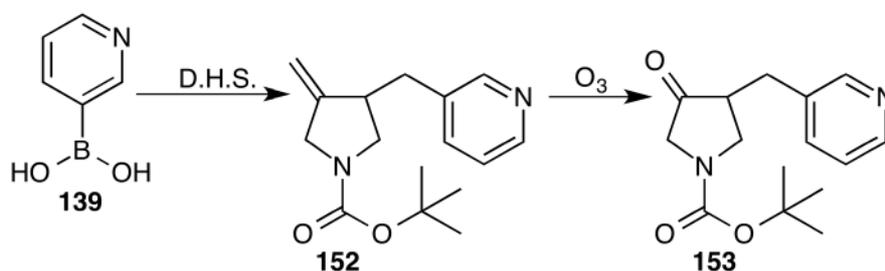


Abbildung 2-54: Umsetzung der 3-Pyridinboronsäure mit dem Diallylamin **77**

Analog hierzu wurde die 4-Pyridinboronsäure **142** mit dem Diallylamin **77** umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt **154** wurde ebenfalls direkt in einer Ozonolyse weiter umgesetzt.

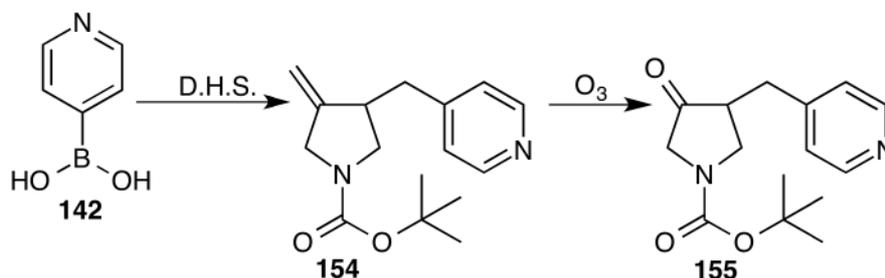


Abbildung 2-55: Umsetzung der 4-Pyridinboronsäure **142** mit dem Diallylamin **77**

Bei der Umsetzung des 3-Pyridinboronsäurederivates **156** wurde in der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion jedoch nicht das zu erwartende Domino-Produkt gebildet. An Stelle des Domino-Produkts ist das direkte Suzuki-Produkt **157** gebildet worden. Dieses konnte nach der Ozonolyse des Rohprodukts den Ketoaldehyd **158** liefern, der in einer Ausbeute von 30 % isoliert werden konnte.

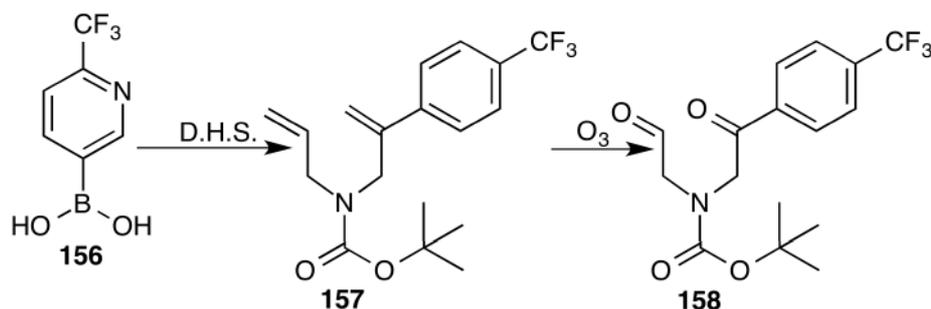


Abbildung 2-56: Umsetzung der 3-Pyridinboronsäure **156** mit dem Diallylamin **77**

In den weiteren Untersuchungen wurde mit der Boronsäure **159**, ein weiteres 3-Pyridinboronsäurederivat, umgesetzt. Nach der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit dem Diallylamin **77**, wurde das erhaltene Rohprodukt **160**, wie in den übrigen Synthesen auch, ohne Aufarbeitung weiter ozonolysiert. Nach Aufarbeitung durch Säulenchromatographie konnte das Domino-Produkt **161** in einer Ausbeute von 37 % erhalten werden.

Bei der Einreichung dieser Arbeit sind die Tests der Verbindungen auf ihre biologische Wirksamkeit bei der Firma Bayer Crop Science noch nicht abgeschlossen.

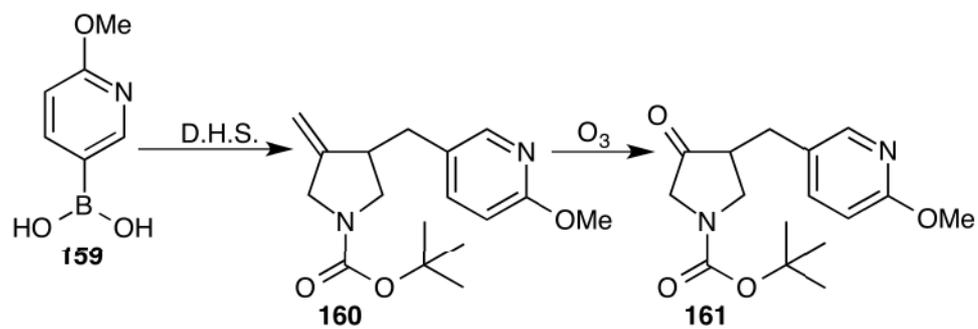


Abbildung 2-57: Umsetzung der 3-Pyridin-4-Methoxy-Boronsäure mit dem Diallylamin 77

3. Zusammenfassung

3. Zusammenfassung

Ausgehend von den Untersuchungen von Ahn^[42,43] und den Vorarbeiten im Arbeitskreis Braun^[44,47] wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion entwickelt. Als azyklische, achirale Edukte dienten dabei die Diene, die jeweils ausgehend vom Allylamin **75** und Dibrompropen **76** synthetisiert wurden. Bei der Synthese des Tosyl-geschützten Amins **84**, wurde zuerst das Allylamin **75** mit Tosylchlorid und anschließend mit Dibrompropen umgesetzt. Bei den restlichen Diallylaminen **77**, **79** und **81** erfolgte zuerst die Umsetzung des Allylamins **75** mit Dibrompropen **76** und anschließend die Einführung der jeweiligen Schutzgruppe. Die in Abbildung 3-1 angegebenen Ausbeuten beziehen sich hierbei über alle an der Synthese beteiligten Schritte.

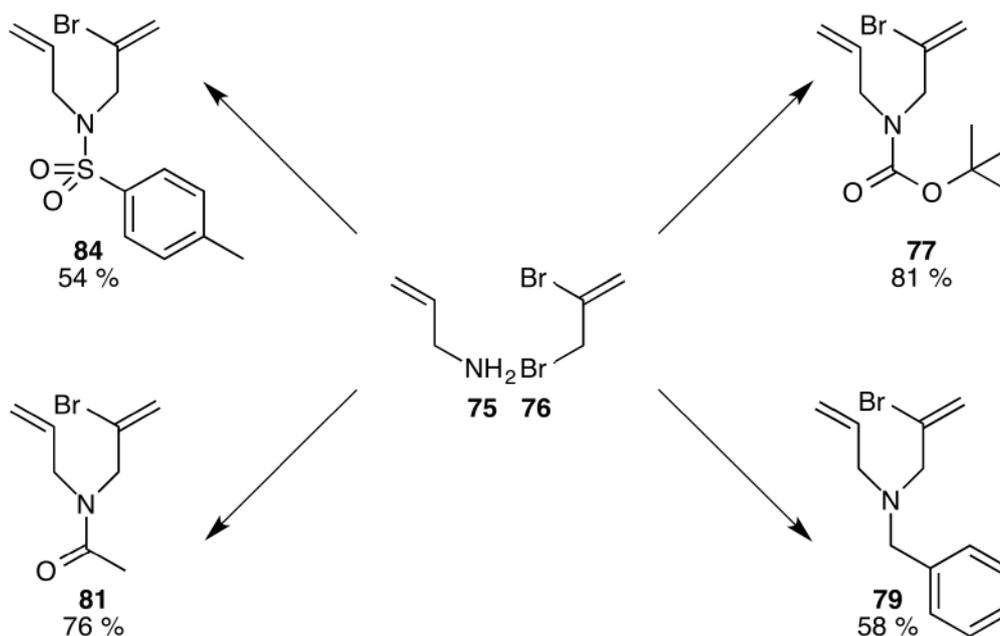


Abbildung 3-1: Einführung der verschiedenen Schutzgruppen des Diallylamins

Zunächst wurde die nicht enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit dem achiralen Herrmanns-Katalysator untersucht. Hierbei wurde im Fall des ungeschützten sowie des Benzyl-geschützten Amins **79** keine Umsetzung beobachtet. Beim Acetyl-geschützten Diallylamin **81** konnte nur eine Ausbeute von 10 % an Zyklisierungsprodukt festgestellt werden. Das Tosyl-geschützte Amin **84** und das Boc-geschützte Amin **77** konnten beide erfolgreich in der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion umgesetzt werden und lieferten das Boc-geschützte Domino-Produkt **77** in 48 % Ausbeute und das Tosyl-geschützte Amin **84** in 32 % Ausbeute. Wegen der höheren Ausbeute und der leichteren Trennbarkeit des Racemates,

3. Zusammenfassung

mittels chiraler Gaschromatographie, wurde in den weiteren Untersuchungen nur das Boc-geschützte Amin **77** verwendet.

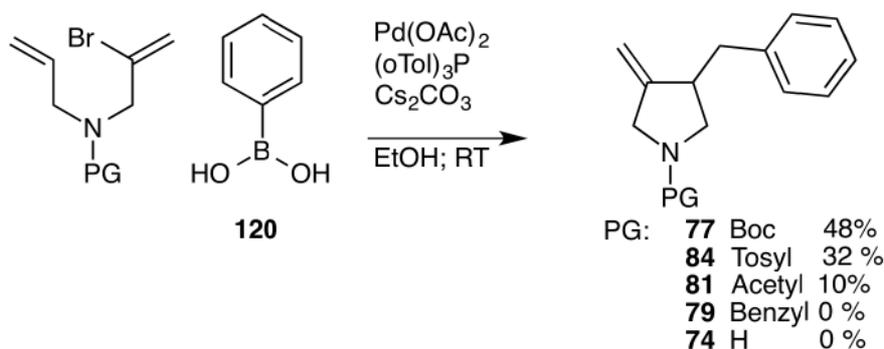


Abbildung 3-2: nicht-enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion der verschiedenen geschützten Diallylamine

Anfänglich wurden zur enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion gängige bidentale Liganden eingesetzt. Hierbei konnten aber nur marginale Enantiomerenüberschüsse erreicht werden, z.B. 3 % ee mit (*S*)-MeO-Biphep. Erst durch den Einsatz monodentaler Liganden konnten signifikante Enantiomerenüberschüsse im Bereich von bis zu 46 % ee erreicht werden. In Tabelle 3-1 sind einige ausgewählte der hier verwendeten Liganden aufgeführt, die die höchsten Enantioselektivitäten erbrachten.

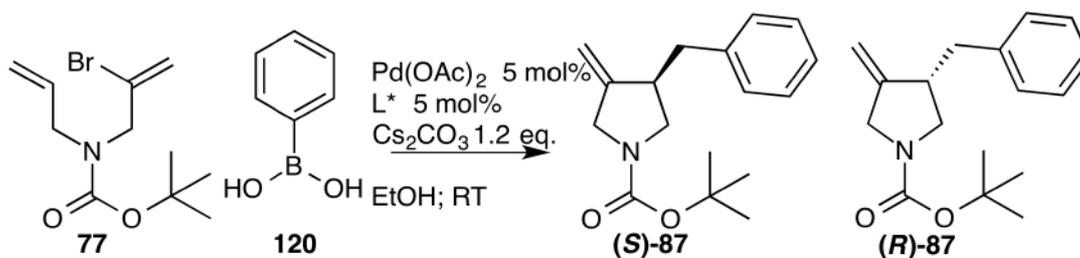
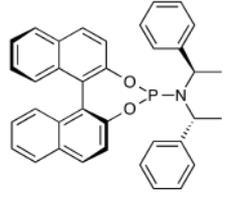
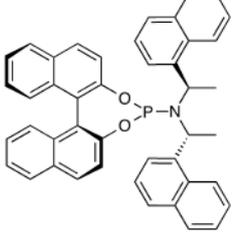
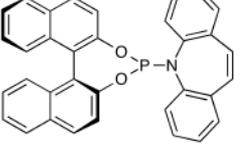
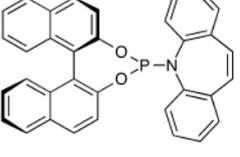


Abbildung 3-3: Enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Liganden mit der höchsten Enantioselektivität

Ligand	Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
(<i>R</i>)-Siphos-PE	35 %	46 %
96	35 %	37 %

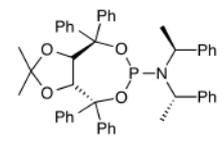
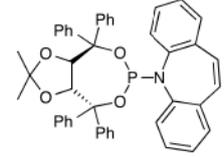
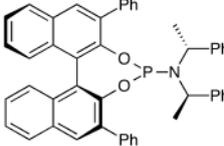
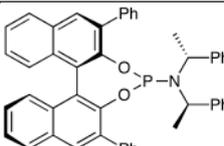
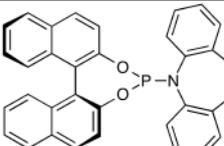
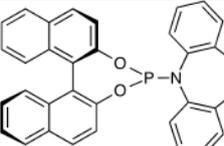
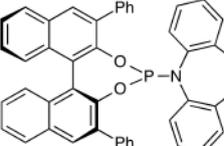
102		11 %	39 %
103		24 %	39 %
RA-L5		93 %	40 %
RA-L6		29 %	40 %

Der (*R*)-Siphos-PE Ligand weist die höchste untersuchte Selektivität in der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion auf. Um die Eigenschaften seines chiralen Amins als Frontgruppe auch auf andere Ligandenklassen zu übertragen wurden die Liganden **RA-L1**, **RA-L3** und **RA-L3** analog zur Literatur synthetisiert. Mit dem TADDOL-Liganden **96** konnte bereits ein Enantiomerenüberschuss von 37 % erreicht werden. Auch die Phosphoramidite **RA-L2**, **RA-L5** und **RA-L6** mit der Azepinstruktureinheit ergaben keine Erhöhung der Enantioselektivität, gegenüber dem (*R*)-Siphos-PE Liganden.

Mit dem enantiomeren Liganden **RA-L5** und **RA-L6**, die aus dem Azepin-Derivat **101** und (*R*)- bzw. (*S*)-BINOL erhalten wurden, ergaben in der asymmetrischen Domino-Heck-Suzuki-Reaktion eine Enantioselektivität von 40 % ee.

Schließlich wurde versucht durch Modifikation des BINOL-Grundgerüsts die Selektivität zu steigern. Hierzu wurden die diastereomeren Ligand **RA-L3** und **RA-L4** synthetisiert; allerdings ergaben diese nur geringe Enantiomerenüberschüsse in der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion. In Tabelle 3-2 sind die synthetisierten Liganden mit den erzielten Enantiomerenüberschüssen abgebildet.

Tabelle 3-2: Synthetisierte Liganden

Ligand		Umsatz [%]	Enantiomerenüberschuss [%]
RA-L1		82 %	15 %
RA-L2		31 %	7 %
RA-L3		23 %	2 %
RA-L4		23 %	2 %
RA-L5		58 %	40 %
RA-L6		38 %	40 %
RA-L7		31 %	3 %

Als Fazit aus dem ausgedehnten Liganden-Screening ergibt sich, dass die höchste Enantioselektivität mit dem (*R*)-Siphos-PE Liganden erreicht wurde. Leider wurden keine höheren ee-Werte als 46 % erreicht. Eine weitere Variation der Base und des Lösungsmittels erbrachte auch keine Verbesserung der Selektivität.

Bei einer Veränderung der in der Reaktion verwendeten Borkomponente war ein sehr drastisches Absinken der Selektivität zu beobachten. So sank der Enantiomerenüberschuss bei Verwendung des Pinakolboronats **162** auf 30 % und bei Verwendung des Trifluorborats **163** auf 10 % ab. Dies ist sehr ungewöhnlich da die Boronsäure nach dem in Kapitel 2.1.4 beschriebenen Mechanismus erst nach dem Zyklisierungsschritt in der Domino-Heck-

Suzuki-Reaktion in Erscheinung tritt. Somit dürfte mit unterschiedlichen Boronsäurederivaten keine Veränderung der Enantioselektivität auftreten.

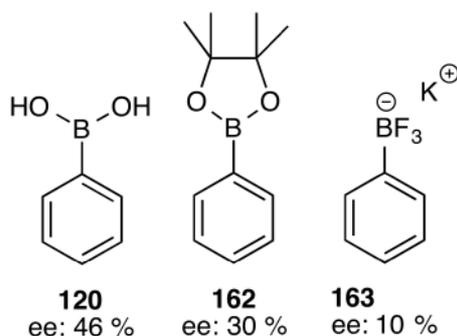


Abbildung 3-4 Variation der Boronsäuren

Dieser Einfluss der Boronsäure auf die Selektivität der Reaktion legt die Vermutung nahe, dass die Boronsäure bereits vor der Suzuki-Reaktion in den Reaktionsverlauf eingreift. In der Literatur wurde ein solcher Fall bisher noch nicht beschrieben. Zur Überprüfung dieses Einflusses wurde zunächst ein möglicher Abbruch der Domino-Reaktion direkt nach der Heck-Reaktion untersucht. Leider führte der Abbruch der Reaktion, durch Zugabe von Natriumformiat, ebenso wenig zu einer Umsetzung, wie der Austausch der Suzuki-Kupplung gegen eine Stille-Kupplung. Ferner wurde daher der Einfluss der Borkomponente durch Umsetzung der enantiomeren Boronate (*R,R*)-122 und (*S,S*)-122 untersucht.

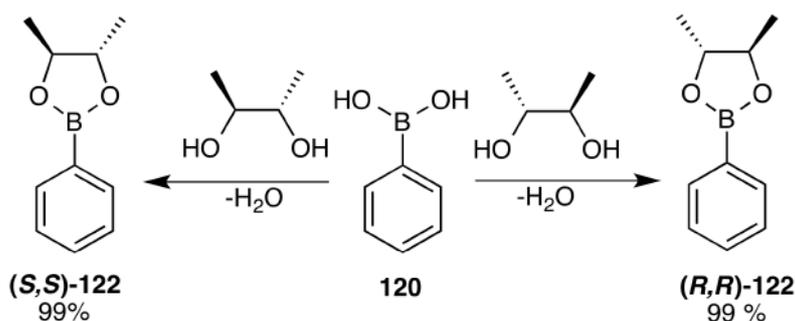


Abbildung 3-5: Chirale Schützung der Phenylboronsäure 120

In der Umsetzung der beiden chiralen Boronsäuren mit *ortho*-Tolylphosphin als Ligand konnte ein minimaler Enantiomerenüberschuss festgestellt werden, der innerhalb der Fehlergrenze liegen dürfte (2 bzw. 1.2 % ee). Schließlich wurden die beiden chiralen Boronsäureester in einer enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit (*R*)-Siphos-PE als Ligand umgesetzt.

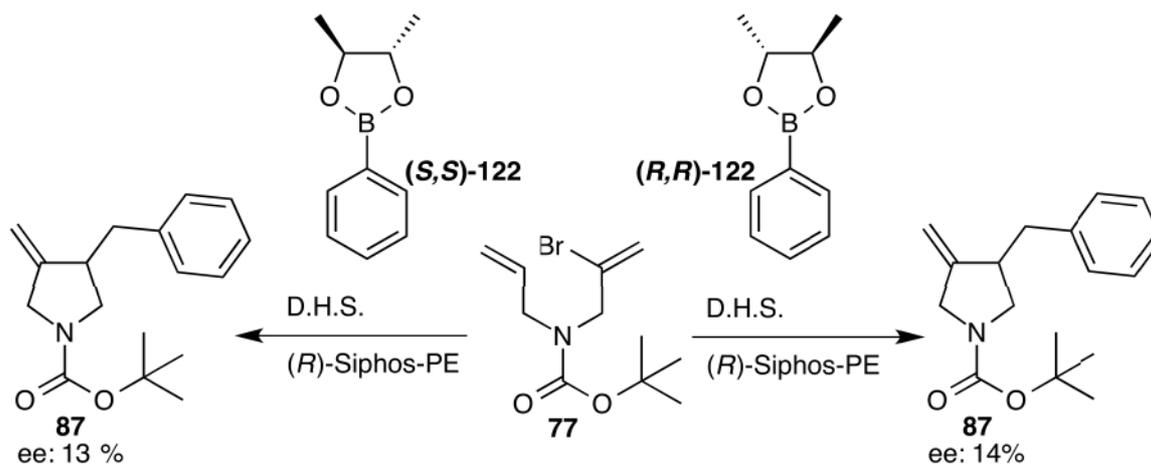


Abbildung 3-6: Enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit den chiralen Boronsäuren 122 und 123

Die Enantiomerenüberschüsse, von nur 13 %, bzw. 14 %, sind genau wie die Enantiomerenüberschüsse in der racemischen Umsetzung ein eindeutiger Beweis für den Einfluss der Boronsäure in den Reaktionsmechanismus der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion. Die Enantiomerenüberschüsse sind bei beiden Kombinationen gleich (13 bzw. 14 % ee) und es wird bei beiden Kombinationen bevorzugt dasselbe Enantiomer gebildet. Dies zeigt, dass der chirale Rest des Boronats keinerlei Einfluss auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion hat. Dass aber die Borkomponente am selektivitätsbestimmenden Schritt beteiligt sein könnte, zeigt der Einbruch der Selektivität beim Übergang von Phenylboronsäure zum Boronat **(R,R)-122** bzw. **(S,S)-122**. Dies lässt an der Gültigkeit des in Abbildung 2-32 gezeigten Katalysezyklus der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zweifeln.

Den zweiten Teil dieser Arbeit stellte die Verwendung der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion als Mittel zur Herstellung neuer Wirkstoff-Analoga dar, die eine Ähnlichkeit zu dem Neonicotinoid Imidacloprid der Firma Bayer Crop Science aufweisen. Die Wirkungsweise des Imidacloprids **63** beruht auf dem Ansprechen des nikotinischen Rezeptors. Dieser Rezeptor kann ebenfalls durch Acetylcholin angesprochen werden. Beim Vergleich des Imidacloprids mit dem Acetylcholin und dem Furanon **125** kann eine Ähnlichkeit der funktionellen Gruppen erkannt werden.

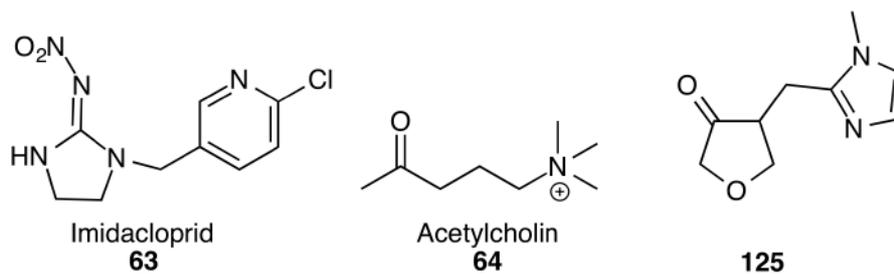


Abbildung 3-7: Vergleich Imidacloprid, Acetylcholin, Domino-Heck-Suzuki-Produkt

Der ähnliche Abstand zwischen den polaren Gruppen des Acetylcholin **64** und des Furanons **125** legte die Idee nahe das Domino-Produkt auf eine mögliche biologische Wirksamkeit zu überprüfen. Das Furanon **125** sollte durch Domino-Heck-Suzuki-Reaktion aus dem Diallylether **130** und der Methylimidazolboronsäure **127** synthetisiert werden. Anschließend sollte die exo-ständige Doppelbindung durch eine Ozonolyse in eine Keto-Gruppe überführt werden. In Abbildung 3-8 ist der Synthesepfad des Domino-Produktes **125** dargestellt.

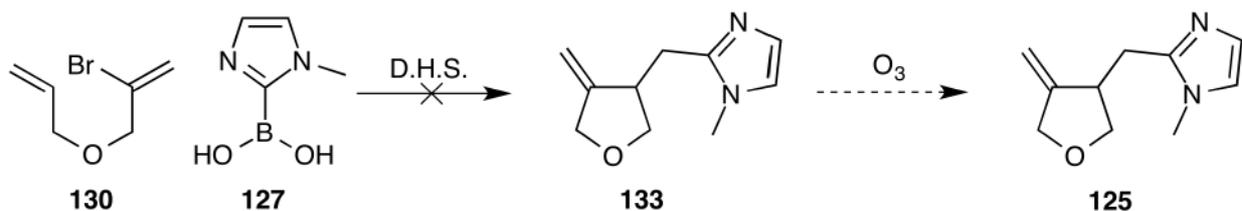


Abbildung 3-8: Synthesepfad zur Darstellung von Imidacloprid-Analoga **125**

Die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit der Imidazolboronsäure gelang nicht, daher wurden verschiedene andere heterozyklische Boronsäuren zu diesem Zweck eingesetzt.

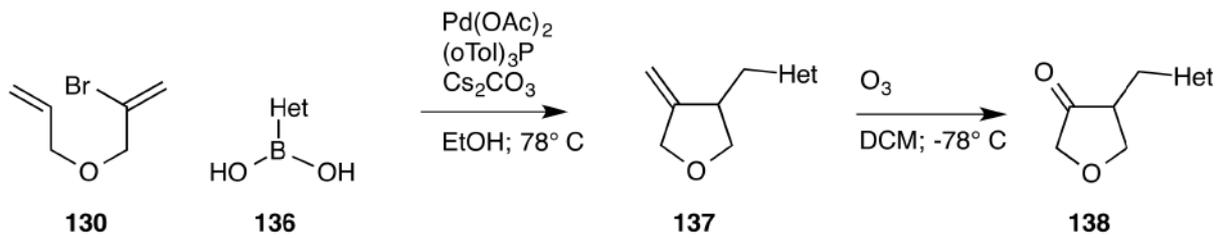


Abbildung 3-9: Umsetzung N-heterozyklischer Boronsäure mit dem Diallylether **130**

Auf diese Weise wurden wie in Abbildung 3-9 dargestellt, die 3-Pyridinboronsäure **139**, die 4-Pyridinboronsäure **142** und die 3-Pyridin-5-Methylboronsäure **147** umgesetzt und nach der Ozonolyse die Furanone **141**, **144** und **149** erhalten.

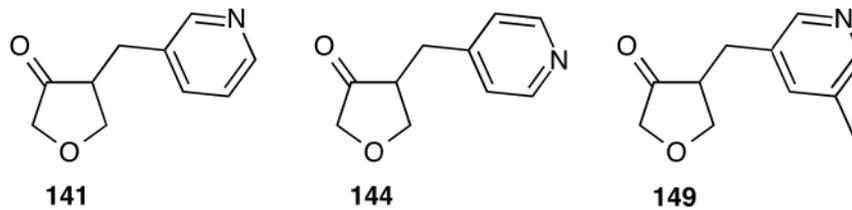


Abbildung 3-10: Synthetisierte Furanderivate möglicher Wirkstoff-Analoga

Analog zu den Domino-Produkten **141**, **144**, und **149** wurden auch Umsetzungen mit dem Boc-geschützten Diallylamin **77** durchgeführt. Hier wurden ebenfalls die 3-Pyridinboronsäure **139**, die 4-Pyridinboronsäure **142** und die 3-Pyridin-4-Methoxyboronsäure **159** umgesetzt. Die erhaltenen Rohprodukte wurden ebenfalls ohne vorherige Aufarbeitung direkt in einer Ozonolyse weiter umgesetzt und ergaben die Pyrrolidinone **153**, **155** und **161**.

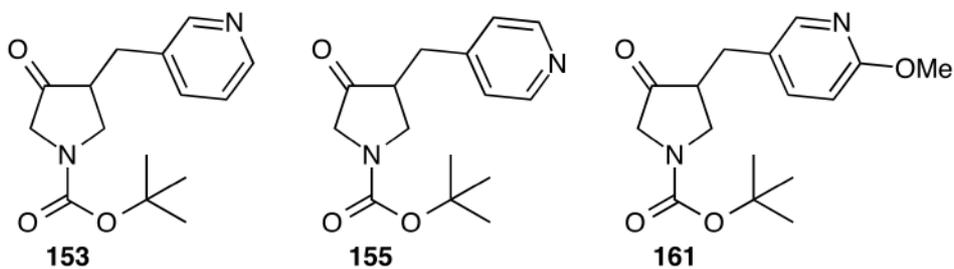


Abbildung 3-11: Synthetisierte Pyrrolidinonderivate möglicher Wirkstoff-Analoga

Auch diese Stickstoff-Analoga der Furanone sollten in etwa dem kritischen Dipolabstand des Acetylcholins aufweisen. Das Ergebnis der biologischen Tests lag bei der Niederschrift dieser Arbeit noch nicht vor.

4. Summary

4. Summary

Based on studies of Ahn and coworkers and the previous work in the Braun group, an enantioselective domino-Heck-Suzuki-reaction was developed in this thesis. Acyclic, achiral substrates, synthesized from diallylamine **75** and dibromopropene **76**, the acyclic dienes **77** and **79**, were used. For the synthesis of the tosyl-protected amine **84**, allylamine **75** was first treated with tosyl-chloride and afterwards with dibromopropene. The other allylamines **77**, **79** and **81** were synthesized by the reaction of allylamine **75** with dibromopropene **76**. The protecting groups were introduced in the last step. In Figure 4-1 the overall yields are shown.

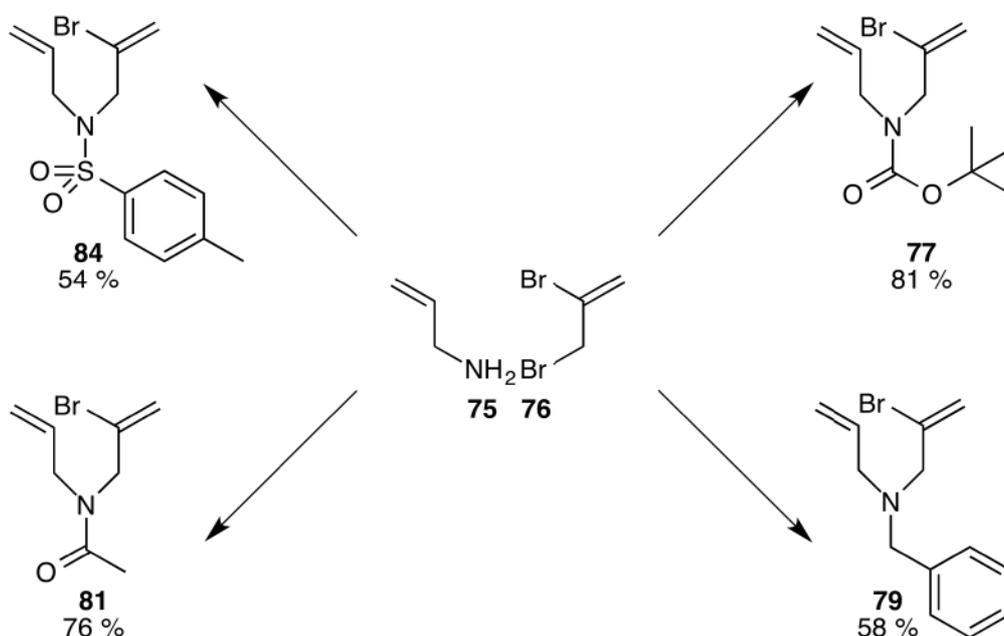


Figure 4-1: Introduction of the different protective groups of the allylamine

At first the non-enantioselective domino-Heck-Suzuki-reaction with the achiral Herrmanns-catalyst was investigated. In the case of the unprotected and the benzyl protected amine **79** no conversion was observed. The acetyl-protected amine **81** gave the cyclic domino-product in 10 % conversion only. The tosyl- and boc-protected amines **84** and **77** both could be successfully used in the domino-Heck-Suzuki-reaction. The boc-protected amine **77** was obtained in 48 % yield and the tosyl-amide **84** in 32 % yield. Because of the easier enantiomer analysis of the boc-protected amine **77**, by chiral gas-chromatography, this substrate was used for further investigation of the domino-Heck-Suzuki-reaction

4. Summary

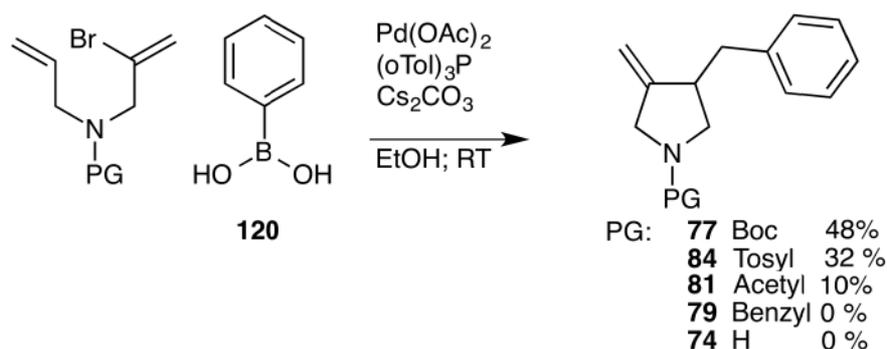


Figure 4-2: Non enantioselective Domino-Heck-Suzuki-reactions of the protected amines

With the bidentate ligands first used for the domino-Heck-Suzuki-reaction, only low enantiomeric excesses could be achieved. However, by the means of monodentate ligands, the enantiomeric excess could be raised significant to a level of 46%. The ligands provided the highest excesses as shown in table 4-1.

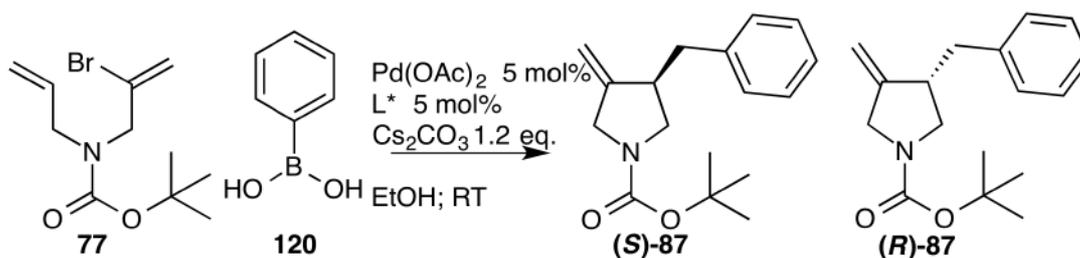
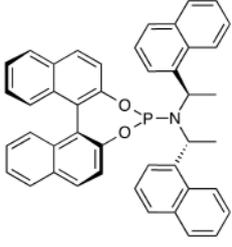
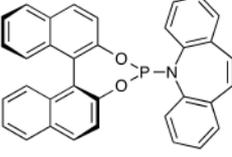
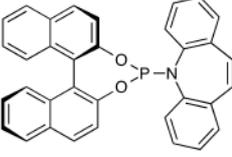


Figure 4-3: Enantioselective Domino-Heck-Suzuki-reaction

Table 4-1: Summary of the ligands with the highest enantioselectivity

ligand	conversion [%]	Enantiomeric excess [%]
(<i>R</i>)-Siphos-PE	35 %	46 %
96	35 %	37 %
102	11 %	39 %

4. Summary

103		24 %	39 %
RA-L5		93 %	40 %
RA-L6		29 %	40 %

The (*R*)-Siphos-PE ligand shows the highest observed selectivity in the domino-Heck-Suzuki-reaction. To transfer the positive effect of the amine front group to different ligand classes, the ligands **RA-L1**, **RA-L3** and **RA-L3** were synthesized according to literature. With the TADDOL-ligand **96** an enantiomeric excess of 37 % could be achieved. The ligands **RA-L2**, **RA-L5** and **RA-L6**, with an azepin unit, as well gave no increase of the enantioselectivity, compared to the (*R*)-Siphos-PE.

With the enantiomeric ligands **RA-L5** and **RA-L6**, synthesized from the azepin **101** and (*R*)- or the (*S*)-BINOL, an enantiomeric excess of 40 % in the domino-Heck-Suzuki-reaction was achieved. In the next step it was tried to increase the selectivity by modifying the backbone. For this purpose the diastereomeric ligands **RA-L3** and **RA-L4** were synthesized for the first time, but they led only to a minor enantiomeric excess. The synthesized ligands and the corresponding enantiomeric excesses are shown in table 4-2.

4. Summary

Table 4-2: Synthesized ligands

ligand	conversion [%]	ee [%]
RA-L1	82 %	15 %
RA-L2	31 %	7 %
RA-L3	23 %	2 %
RA-L4	23 %	2 %
RA-L5	58 %	40 %
RA-L6	38 %	40 %
RA-L7	31 %	3 %

As a result of the intensive ligand-screening an enantiomeric excess of 46 % was the highest achieved. A further variation of the base or the solvent did not lead to an increase of the enantioselectivity.

The variation of the boronic-component, used in the reaction, caused a dramatic decrease of the selectivity. The enantiomeric excess dropped to 30 % with pinacol-boronate **162** and 10 % with the trifluoro-boronate. This is striking because in the mechanism, described in chapter 2.1.4 the boronic acid is not involved in the selectivity-determining step of the Domino-Heck-Suzuki-reaction. According to that mechanism, different boronic components should not cause a variation in the enantioselectivity.

4. Summary

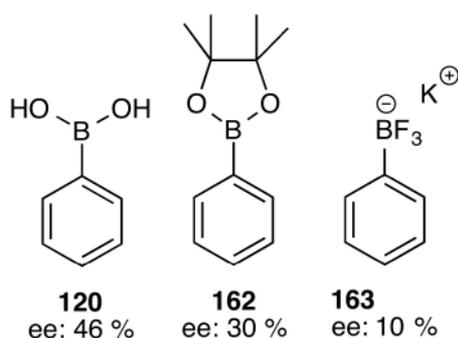


Figure 4-4: Variation of the boronic-component

The influence of the boronic component on the selectivity of the reaction suggests that the boronic component takes part in the reactions mechanism prior to the Suzuki-step, an observation not described in the literature so far. To verify this influence, a quenching of the domino-reaction right after the Heck-step was tried. Unfortunately the termination of the reaction by the addition of sodium format failed. The replacement of the Suzuki-step by a Stille-reaction was also not successful. Furthermore the influence of the boronic compound was explored by the use of the enantiomeric boronates (*R,R*)-122 and (*S,S*)-122.

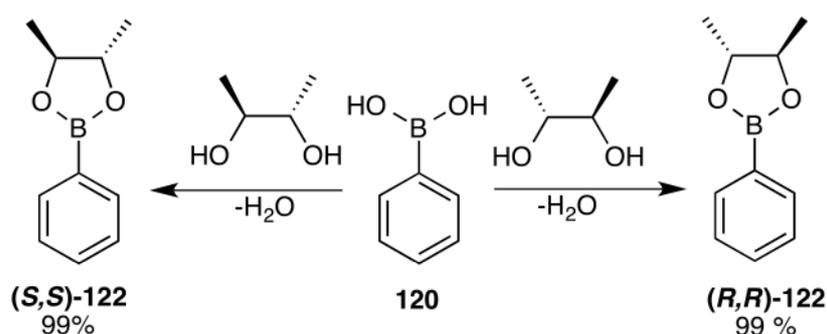


Figure 4-5: Chiral protection of the phenylboronic acid 120

In the domino-Heck-Suzuki-reaction with the enantiomeric chiral boronic acids using Herrmann's catalyst only a low enantiomeric excess could be obtained (2 or 1.2 %), which may be within the error limit of the analysis. Finally both chiral boronic ester were used in an enantioselective domino-Heck-Suzuki-reaction with (*R*)-Siphos-PE as a ligand.

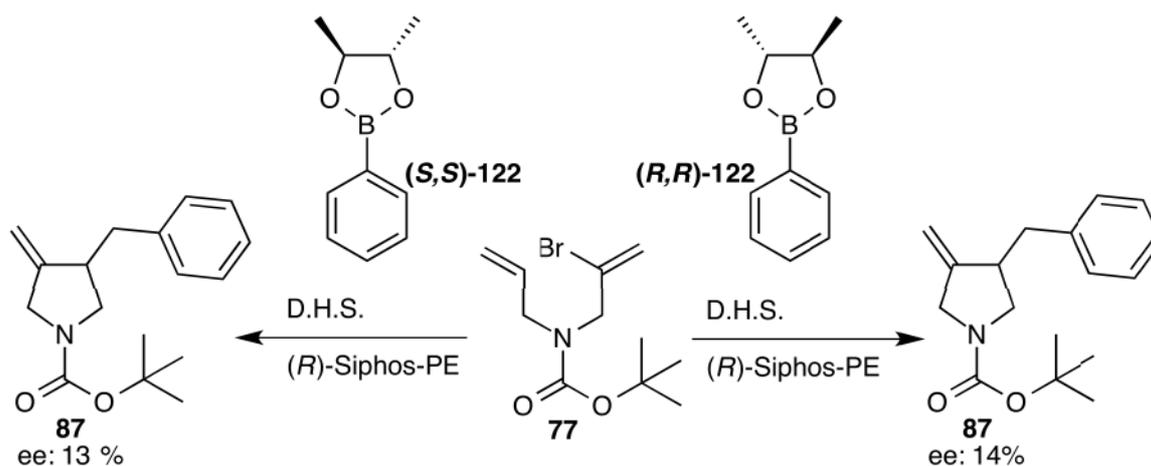


Figure 4-6: Enantioselective Domino-Heck-Suzuki-reaction with the chiral boronic acids (*R,R*)-122 and (*S,S*)-122

The enantiomeric excess in both combinations are similar (13 and 14 % ee) and in both cases the same enantiomer is favored. This shows that the chiral part of the boronate does not contribute to stereoselectivity. Nevertheless the involvement of the boronic component in the selectivity-controlling step is shown by the decrease of enantioselectivity, the change from phenylboronic acid to the boronate (*R,R*)-122 or (*S,S*)-122 encounters. This leads to doubts on the mechanism shown in Figure 2-32.

In the second part of this thesis the Domino-Heck-Suzuki-reaction was used as a method for synthesizing new potential agricultural agents. The designed compounds should show a similarity to the Imidacloprid **63**, a known neonicotinoide developed by Bayer Crop Science. Similar to acetylcholine **64**, Imidacloprid addresses the nicotinic receptor. This receptor can also be addressed by the acetylcholine **64**. The furanone **125** has similar structure as the Imidacloprid.

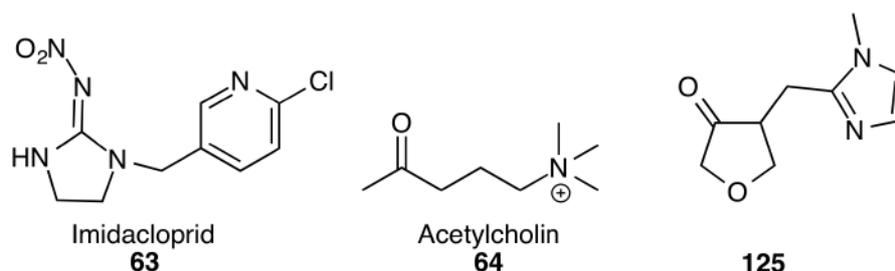


Figure 4-7: Comparison of the Imidacloprid, Acetylcholin and the domino-Heck-Suzuki-product

The distance between the polar groups of the Imidacloprid **63** and the furanone **125** seems similar. This makes the domino-products interesting for testing its biologic activity. The furanone **125** was planned to be synthesized by a domino-Heck-Suzuki-reaction of the diallyl ether **130** and the methylimidazole boronic acid **127**. In the second step the exo-cyclic double bond should be transformed into a keto group by ozonolysis, as shown in Figure 4-8.

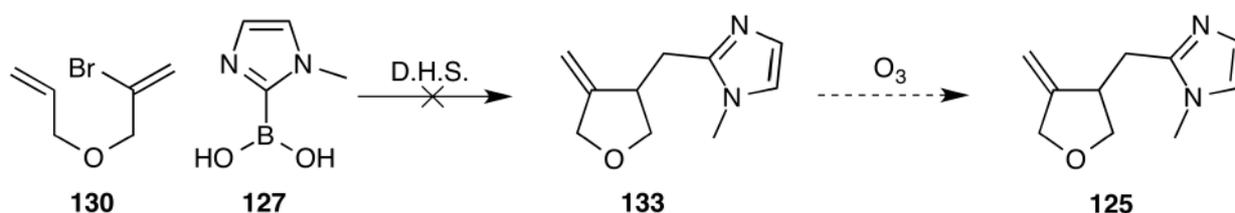


Figure 4-8: Synthesis strategy for the furanone **125**

Unfortunately the domino-Heck-Suzuki-reaction of the imidazole boronic acid did not succeed. Thus, other commercially available heterocyclic boronic acids were used for this purpose. By this method, the furanones **141**, **144** and **149** shown in Figure 4-9 were synthesized.

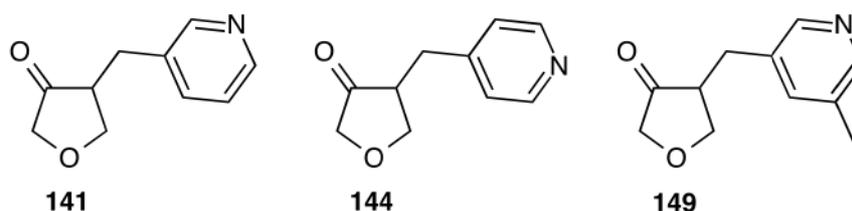


Figure 4-9: Synthesized furane derivatives

4. Summary

The analogues domino-reaction was carried out with Boc-protected Diallylamin 77, using 3-pyridine, 4-pyridin and the 3-pyridine-4-methoxy boronic acids. The crude products were directly ozonolyzed without further purification. The resulting pyrrolidones are shown in Figure 4-10.

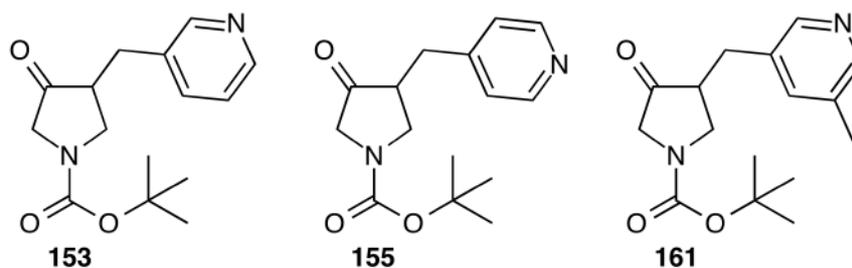


Figure 4-10: Synthesized pyrrolidone derivatives

These nitrogen-analoga of the furanones show a similar distance between the two polar groups. When this thesis was submitted the results of the biological test were not yet available.

5. Experimenteller Teil

5. Experimenteller Teil

5.1 Danksagung

Mein großer Dank geht an Prof. Dr. Manfred Braun für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die interessante Themenstellung dieser Arbeit. Für seine stete Diskussion Bereitschaft und die zahlreichen Hilfestellungen und Anregungen, sowie das angenehme Arbeitsklima im Arbeitskreis möchte ich mich besonders bedanken.

Für die Annahme des Zweitgutachtens möchte ich Herrn Prof. Dr. Thomas J.J. Müller danken.

Für die Messung der zahlreichen Massenspektren möchte ich Herrn R. Bürgel und Dr. P. Tommes danken. Frau M. Beuer möchte ich für die Messungen der NMR-Spektren danken.

Für die freundlichen Aufnahme in den Arbeitskreis, ihre Unterstützung und das gute Arbeitsklima möchte ich mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises bedanken. Bei Robin Visse bedanke ich mich für die vielen chemischen und philosophischen Streitgespräche und die zahlreichen Anregungen für diese Arbeit. Dr. Andreas Fischer möchte ich für die zahlreichen Hilfen und Gespräche danken, bei Dr. Katja Weimann für das gute Laborklima. Mein weiterer Dank geht an Dr. Thomas Hediger, Anke Doman, Dr. Mark Derks, Dr. Fabian Kruska, Dr. Brigitte Richrath, Dr. Panos Melitis und Dr. Mesut Fidan. Einen besonderen Dank möchte ich an Sabine Houben richten, die die zahlreichen Abläufe im Hintergrund des Arbeitskreises leitete und immer ein offenes Ohr für Fragen oder Nöte hatte.

Auch möchte ich mich bei Herrn Eric Schönstein für die netten Kaffeepausen bedanken, bei denen man immer mit frischen Heißgetränken und druckfrischen Nachrichten aus der Express verwöhnt wurde.

Meinen Eltern möchte ich an dieser Stelle für ihre Unterstützung danken, ohne ihre Hilfe wäre das Chemiestudium und damit auch die Promotion nicht möglich gewesen. Meiner Frau Jenni möchte ich für ihre Unterstützung und Motivation danken. Auch möchte ich für die vielen Korrekturlesungen dieser Arbeit und dafür, dass sie mich beim Verfassen dieser Arbeit unterstützt hat herzlich danken.

5.2 Lösungsmittel

Tetrahydrofuran:

Zur Entfernung möglicher Peroxide und Vortrocknung wird das technische THF für mehrere Stunden über Kaliumhydroxid unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Zum abdestilliertem THF wird Natriumdraht gepresst und Benzophenon gegeben. An einem Dephlegmator wird dieser anschließend unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt. Hierbei zeigt eine starke dunkelblaue Verfärbung, die durch das Benzophenylketylradikal entsteht, die Abwesenheit von Wasser an. Die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert.

Ethanol:

Zur Trocknung wird das technische Ethanol mit etwa 5 g Magnesiumspäne pro Liter Lösungsmittel versetzt und für einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Mischung für mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt wurde, wird das Ethanol über eine Destillationsbrücke abdestilliert und mit Molsieb 4A unter Stickstoffatmosphäre aufbewahrt.

n-Hexan:

Zur Entfernung von Verunreinigungen wird das technische Hexan über eine Füllkörper-Kolonie abdestilliert.

Toluol:

Zur Trocknung wird das technische Toluol zunächst mit Natriumdraht und Benzophenon versetzt. In einem Dephlegmator wird das Toluol unter Stickstoffatmosphäre dann für mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt, bis sich die Lösung dunkelblau gefärbt hat. Die benötigten Mengen werden jeweils frisch abdestilliert.

Dichlormethan:

Zur Trocknung wird das technische Dichlormethan an einem Dephlegmator unter Stickstoffatmosphäre mit Calciumhydrid für mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert.

Diethylether:

Zur Trocknung wird der technische Diethylether für mehrere Stunden mit Natriumhydroxid unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Ethers wird dieser mit Natriumdraht und Benzophenon versehen. An einem Dephlegmator wird der Ether anschließend unter Stickstoffatmosphäre solange zum Rückfluss erhitzt, bis die stark dunkelblaue Färbung eintritt. Die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert und kurzfristig über Molsieb gelagert.

Methanol:

Für die angegebenen Reaktionen wurde soweit nicht anders erwähnt, käuflich erhältliches absolutes Methanol verwendet. Nach dem erstmaligen Öffnen der Flasche wird Molsieb hinzu gefügt.

5.3 Kältemischungen

Aceton / Trockeneis:

In einem geeigneten Dewar-Gefäß wird Aceton durch die Zugabe von Trockeneis herunter gekühlt. Somit lässt sich eine Kältemischung von -70° bis -78° C erreichen.

Eis / Gewerbesalz:

In einem Dewar- oder Glasgefäß wird durch Zugabe von Gewerbesalz auf Eis, eine Kältemischung von bis zu -10° C erreicht.

5.4 Analytik

NMR

Die für diese Arbeit vermessenen NMR Spektren wurden auf folgenden Spektrometern aufgenommen:

Bruker Avance III	300 MHz	^1H
	75 MHz	^{13}C
Bruker Avance III	600 MHz	^1H
	150 MHz	^{13}C

Für die Proben wurde deuteriertes Chloroform(CDCl_3) als Lösungsmittel verwendet. Die Spektren wurden jeweils auf die Signale des Chloroforms normiert, 7.26 ppm (^1H) und 77.0 (^{13}C). Alle genannten Kopplungskonstanten sind in Hertz [Hz] angegeben.

GC/MS

Die für diese Arbeit vermessenen Massenspektren wurden an einem gekoppelten Gaschromatographie Massenspektrometer, der Firma Thermo Finnigan Trace DQS aufgenommen.

Enantiomerenüberschüsse

Die für diese Arbeit vermessenen Enantiomerenüberschüsse, wurden auf einer DANI Master GC aufgenommen. Als chirale Trennsäulen wurden hierfür die Säule DN-GAMMA und DN-BETA 2 verwendet.

Massenfeinbestimmung

Die für diese Arbeit verwendeten hochaufgelösten Massenspektren wurden an einem UHR-QTOF maXis 4G der Firma Bruker Daltonics aufgenommen.

5.5 Allgemeine Arbeitstechniken

Sämtliche in dieser Arbeit beschriebenen Reaktionen wurden, sofern nicht anders beschrieben, inert, d.h. unter Luft und Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt. Durch die Verwendung einer Stickstoff-Vakuum-Linie konnten diese Bedingungen gewährleistet werden.

Hierfür wird der durch die Hausinterne Stickstoffleitung zur Verfügung gestellte Stickstoff über ein mit Sicapent® gefülltes Trockenrohr geleitet. Das Sicapent® zeigt den Grad der Absorbierten Feuchtigkeit durch einen Farbwechsel von weiß nach blau an. Durch eine Vakuumpumpe der Firma Vacuumbrand GmbH & Co. wird das benötigte Vakuum erzeugt. Zum Schutz der Pumpe vor leicht flüchtigen Verbindungen sind dieser zwei mit flüssigem Stickstoff gekühlte Kühlfallen vorgeschaltet.

Alle für dieses Arbeit verwendete Glaskolben wurden, sofern nicht anders beschrieben, vor Verwendung sekuriert. Hierfür wurden sie zuerst im Trockenschrank getrocknet, danach mit einem Magnetrührer versehen und dreimal evakuiert und mit einem Heißluft Föhn ausgeheizt. Flüssige Substanzen wurden über ein Septum mit einer dreimal stickstoffgespülten Spritze zu gegeben. Feste Substanzen wie Katalysatoren und Liganden zum Beispiel wurden im Stickstoff-Gegenstrom zu gegeben.

Die Vereinigung zweier Flüssigkeiten unter inerten Bedingungen erfolgte mit Hilfe einer Doppelkanüle. Vor Verwendung wurde die Doppelkanüle ausreichend im Trockenschrank getrocknet. Die Doppelkanüle wird durch die Septen der beiden Kolben gestochen. Die zu überführende Flüssigkeit wird mit Hilfe eines leichten Unterdrucks in den weiteren Kolben überführt. Dieser Unterdruck kann mit Hilfe einer Spritze oder der Pumpe erzeugt werden.

5.6 Darstellungen

5.6.1 Darstellungen der Edukte

5.6.1.1 Synthese von *N*-Allyl-2-bromoprop-2-en-1-amin **74**

In einem sekurierten 250 ml Zweihalskolben, mit Rückflusskühler, Magnetprüher und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 100 mMol Natriumhydrid (4 g) vorgelegt und im Vakuum getrocknet. Das Natriumhydrid wird danach in 120 ml abs. THF suspendiert und vorsichtig 50 mMol des Allylamins(3.75 ml; 2.853 g), vorgelöst in 5 ml abs. THF, zu gespritzt. Die Reaktionsmischung wird zum abreagieren für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt wird. Nachdem das Reaktionsgemisch wieder abgekühlt ist, werden 51 mMol Dibromopropen(5 ml; 10.23 g), vorgelöst in 5 ml abs. THF zu gespritzt. Anschließend wird 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit ges. Natriumchlorid Lösung versetzt und mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene bräunliche Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie auf gereinigt. Als Laufmittelgemisch wird Hexan Ethylacetat, im Verhältnis 1:1, verwendet.

Ausbeute: 5.595 g / 31.7 mMol / 63 %

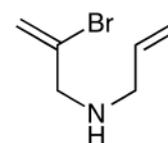
GC/MS:

(RT: 3.04 min) m/z (%): 176 (5) [M]⁺, 148 (10), 121 (7.5), 96 (77), 70 (100), 41 (45)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 5.66(m, 1H, CH₂CHCH₂), 5.59(s, 1H, CH₂CBr), 5.35(s, 1H, CH₂CBr), 4.98(dd, J = 1.7 Hz, J = 17 Hz, 1H, CHCH₂), 4.89(d, J = 9 Hz, 1H, CHCH₂), 3.24(s, 2H, CH₂CBr), 3.00(dt, J = 1.5 Hz, J = 6 Hz, 2H, NHCH₂CH), 1.63(s, 1H, NH)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):



C₆H₁₀BrN
176,06

$\delta = 135.22$ (H_2CCH), 132.32 (H_2CCBr), 116.74 (H_2CCH), 115.4 (H_2CCBr), 55.47 (BrCCH_2N), 49.31 (NCH_2CH)

Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit der Literatur überein.^[53]

5.6.1.2 Synthese von *tert*-Butyl allyl(2-bromoallyl)carbamat **77**

In einem ausgeheizten 250 ml Standkolben, mit Magnetrührer werden 65 mMol des *N*-Allyl-2-bromoprop-2-en-1-Amins (11.19 g) vorgelegt und in 150 ml Dioxan gelöst. Zur Lösung werden 65 mMol Boc-anhydrid (14.1 g) zugegeben, und mit eine wenig Dioxan nachgespült. Anschließend werden 20 ml einer 2.5 molaren Natriumhydroxid-Lösung zugeben und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit etwas dest. Wasser versetzt und in einen Scheidetrichter filtriert. Nach dem dreimaligen Ausschütteln mit Diethylether, werden die organischen Phasen vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das erhaltene Produkt kann ohne weitere Aufarbeitung weiter verwendet werden.

Ausbeute: 17.5 g / 63.7 mMol / 98 %

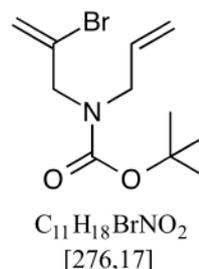
GC/MS:

(RT: 5.97 min) m/z (%): 221 (17), 219 (17), 140 (100), 96 (11), 70 (11), 57 (60), 41 (17)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 5.7$ (m, 1H, CH_2CHCH_2), 5.66 (m, 1H, CH_2CBr), 5.51 (s, 1H, CH_2CBr), 5.11 (m, 2H, CHCH_2), 3.99 (m, 2H, CH_2), 3.81 (m, 2H, CH_2), 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):



$\delta = 154.99$ (NCOO), 133.39 (CHCH₂), 129.71 (H₂CCBr), 117.33 (H₂CCBr), 116.73 (H₂CCH), 80.3 (C(CH₃)₃), 67.11 (CBrCH₂N), 53.62 (NCH₂CH), 28.3 (C(CH₃)₃)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. [42,47]

5.6.1.3 Synthese von *N*-Allyl-*N*-(2-bromoallyl)acetamid **81**

In einem sekurierten 250 ml Standkolben, mit Magnetrührer und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 8 mMol des ungeschützten Allylamins(1.4 g) **74** vorgelegt und in 60 ml abs. Diethylether gelöst. Langsames zu spritzen von 1.4 eq. Triethylamin(12 mMol / 1.21 g / 1.6 ml) und 1.2 eq. Essigsäureanhydrid(10 mMol / 1.02 g). Anschließend wird die Reaktionsmischung für 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Überführen in einen Scheidetrichter wird die organische Phase mit Diethylether versetzt und dreimal mit Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird dann mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 1.5571 g / 7.139 mMol / 90 %

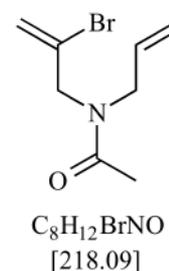
GC/MS:

(RT: 5.70 min) m/z (%): 176 (1), 148 (2), 138 (100), 119 (1), 96 (27), 70 (15), 56 (20), 43 (32), 41 (25)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5.69$ (m, 1H, H₂CCHCH₂), 5.66-5.47(m, 2H, H₂CCBr), 5.22-5.01(m, 2H, H₂CCH), 4.2-3.97(m, 2H, BrCCH₂N), 3.95-3.84(m, 2H, HCCH₂N), 2.06(s, 3H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):



$\delta = 170.49$ (CH_3CON); 131.49 (CHCH_2); 128.41 (CBrCH_2); 117.86 (H_2CCBr); 116.77 (H_2CCH); 54.84 (CBrCH_2N); 49.83 (NCH_2CH); 21.04 (CCH_3)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur^[53] überein.

5.6.1.4 Synthese von *N*-Allyl-4-methylbenzolsulfonamid **83**

In einem sekurierten 250 ml Zweihalskolben, mit Magnetrührer, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 100 mMol Tosylchlorid (19 g) vorgelegt und in 100 ml abs. THF suspendiert. Nachdem die Mischung mit einem Eisbad abgekühlt wurde, wird langsam eine Mischung aus 110 mMol Allylamin (6.27 g; 8.25 ml) und 110 mMol Triethylamin (11.19 g; 15.23 ml) in 10 ml abs. THF zu getropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird danach filtriert und die Rückstände mit Dichlormethan ausgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch mehrstündiges Trocknen an der Vakuumpumpe werden weitere Lösemittelreste entfernt.

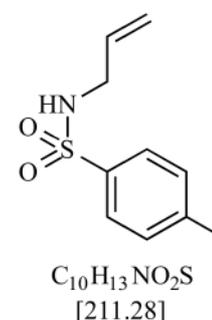
Ausbeute: 20.7 g / 98 mMol / 98 %

GC/MS:

(RT: 8.43 min) m/z (%): 211 (5) $[\text{M}]^+$, 155 (32) , 147 (21) , 139 (5), 120 (5) , 105 (4) , 91 (100) , 65 (18) , 56 (73)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.30$ (s, 3H, CH_3), 3.42 (s, 2H, NHCH_2), 4.94 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.05 (d, $J = 17$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.63 (m, 1H, CHCH_2), 5.85 (s, breit, 1H,



NH), 7.18 (d, $J = \text{Hz}$, 1H, **Tos**), 7.68(d, $J = \text{Hz}$, 1H, **Tos**)

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 143.5$ (C-Ar.), 137.4 (C-Ar.), 133.7 (H_2CCH), 129.9 (C-Ar.), 127.5 (C-Ar.), 117.6 (CH_2CH), 46.2 (NHCH_2), 21.8 (CCH_3)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[42]

5.6.1.5 Synthese von *N*-Allyl-*N*-(2-bromoallyl)-4-methylbenzolsulfonamid **84**

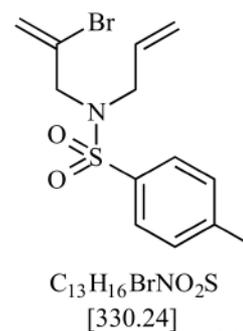
In einem sekurierten 100 ml Zweihalskolben, mit Magnetrührer, Septum, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 70 mMol Kaliumcarbonat(2 eq. ; 9.67 g) vorgelegt. Hierzu werden 35 mMol des Amin-Tos **83** (7.39 g), vorgelöst in 65 ml trockenem Toluol gegeben. Unter Rühren bei Raumtemperatur werden langsam 45 mMol des Dibrompropens(8.99 g ; 4.39 ml), vorgelöst in 5 ml abs. Toluol gegeben. Nachdem die Reaktionsmischung 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt hat, wird diese für 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird destillativ entfernt und das Rohprodukt in Dichlormethan aufgenommen. Nach dem Ausschütteln mit dest. Wasser, werden die organischen Phasen vereinigt und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Ethylacetat, Hexan als Laufmittel auf gereinigt.

Ausbeute: 1.3052 g / 3.95 mMol / 11 %

GC/MS:

(RT: 9.98 min) m/z (%): 250 (100), 155 (50), 139 (10), 91 (86), 65 (15), 41 (13)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.66(\text{d}, J= 2\text{H}, \text{Tos}), 7.23(\text{d}, J= 2\text{H}, \text{Tos}), 5.78(\text{d}, J= , 1\text{H}, \text{H}_2\text{CCBr}), 5.51(\text{m}, 1\text{H}, \text{H}_2\text{CCBr}), 5.08(\text{m}, 2\text{H}, \text{H}_2\text{CCH}), 3.95(\text{s}, 2\text{H}, \text{BrCCH}_2), 3.78(\text{d}, J= 1.4\text{Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{CH}), 2.36(\text{s}, 3\text{H}, \text{TosCH}_3)$

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[42]

5.6.1.6 Synthese von *N*-Allyl-*N*-benzyl-2-bromoprop-2-en-1-amin **79**

In einem sekurierten 100 ml Schnorchelkolben mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 10 mMol Benzylbromid(1.71g; 1.2 ml) vorgelegt und in 25 ml abs. Diethylether gelöst. Anschließend wird eine Mischung aus 10 mMol des ungeschützten Amins(1.78 g) **74** und 10 mMol Triethylamin(1.4 ml), gelöst in 25 ml abs. Diethylether, langsam zur auf 0° C aufgetauten Lösung getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht auf Raumtemperatur auftauen lassen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand durch Säulenchromatographie weiter aufgearbeitet. Es wird eine Laufmittel aus Hexan verwendet, welches im Lauf der Chromatographie mit Ethylacetat polarer gestellt wurde

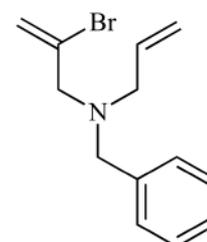
Ausbeute: 1443 mg / 54 % / 5.4 mMol

GC/MS:

(RT: 7.39 min) m/z (%): 266 [M+] (2), 238 (6), 186 (13), 174 (7), 160 (10), 146(2), 119 (5), 91 (100), 65 (7), 41 (7)

 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.18 (\text{m}, 2 \text{H}, \text{CH}_2), 3.33 (\text{m}, 2 \text{H}, \text{CH}_2), 3.7 (\text{m}, 2 \text{H}, \text{CH}_2), 5.18\text{-}5.32 (\text{m}, 2 \text{H}, \text{H}_2\text{CCH}), 5.64 (\text{m}, 1 \text{H}, \text{H}_2\text{CCBr}), 5.87\text{-}5.96(\text{m}, 1 \text{H}, \text{HCCH}_2), 7.29 (\text{m},$



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}$
[266.18]

1 H, Ar-**H**), 7.36(m, 2 H, Ar-H), 7.43 (m, 2 H, Ar-**H**)

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3):

$\delta = 139.$ (C-Ar.), 135.3 (CBr CH_2), 132.2 (CH CH_2), 128.7(C-Ar.), 128.3 (C-Ar.), 127.0 (C-Ar.), 118.1 (H $_2$ CCBr), 117.8 (H $_2$ CCH), 61.4 (CBr CH_2 N), 57.4 (NCH $_2$ Ar.), 56.0 (NCH $_2$ CH)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[53]

5.6.1.7 Synthese von 3-(Allyloxy)-2-bromoprop-1-en **130**

In einem sekurierten 250 ml Zweihalskolben mit Magnetrührer, Septum, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 150 mMol Natriumhydrid(6 g) vorgelegt. Nach Trocknen unter Vakuum wird das Natriumhydrid in 150 ml abs. THF suspendiert. Es werden langsam 100 mMol Allylalkohol(5.83 g; 6.86 ml) zu getropft und die Lösung zum Abreagieren für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 100 mMol 2,3 Di-brom-propen(20.45 g; 10 ml), vorgelöst in 10 ml abs. THF langsam zu getropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionslösung für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

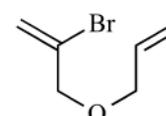
Die Reaktionslösung wird danach vorsichtig mit ges. Natriumchlorid-Lösung versetzt und in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation auf gereinigt.

Ausbeute: 954 mg / 6.48 mMol / 64 %

GC/MS:

(RT: 2.56 min) m/z (%): 148 (2), 137 (2), 134 (2), 121 (25), 97 (27), 79 (10) 69 (30), 57 (32), 41(100)



$\text{C}_6\text{H}_9\text{BrO}$
[177.04]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 5.82(\text{m}, 2\text{H}, \text{H}_2\text{CCBr}), 5.52(\text{m}, 1\text{H}, \text{H}_2\text{CCH}),$
 $5.17(\text{m}, 2\text{H}, \text{H}_2\text{CCH}_2), 4.0 (\text{t}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{CBr}),$
 $3.94(\text{dt}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{CHCH}_2)$

 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 134.5 (\text{CBrCH}_2), 129.9(\text{CHCH}_2), 117.9$
 $(\text{CH}_2\text{CBr}), 117.8 (\text{CHCH}_2), 74.3 (\text{OCH}_2\text{CBr}), 71.6$
 (OCH_2CH)

Die Spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[47,53]

5.6.2 Racemische Domino-Heck-Suzuki –Reaktionen

5.6.2.1 Synthese von 3-Benzyl-4-Methylen-1-Tosylpyrrolidin **86**

In einem sekurierten 50 ml Schnorchelkolben, mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie, werden 5 Mol% Palladiumacetat(11.2 mg, 0.05 mMol), 5 Mol% *ortho*-Tolyphosphin(15.2 mg, 0.05 mMol), 1.2eq. Phenylboronsäure(146.3 mg, 1.2 mMol) und 1.2 eq. Caesiumcarbonat(390.9 mg, 1.2 mMol) vorgelegt und für 4 Stunden im Vakuum getrocknet. Nach suspendieren in 10 ml abs. Ethanol, werden 1 mMol des XX(330.2 mg) zuegspritzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird mit ein wenig dest. Wasser gequench und die Reaktionsmischung über einen Filtern in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Hexan und Ethylacetat, im Verhältnis 9:1 auf gereinigt.

Ausbeute: 104.9 mg / 0.32 mMol / 32 %

GC/MS:

(RT:13.86 min) m/z (%): 249 (55), 155 (2), 94 (100), 93 (76), 91(60), 67 (76),

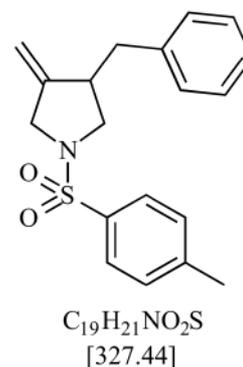
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 7.59 (d, 2H, **Tos**), 7.16 (m, 5H, **Ph**), 7.02 (d, 2H, **Tos**), 4.86 (s, 1H, CCH₂), 4.79 (, 1H, CCH₂), 3.78 (s, 2H, CH₂Ph), 3.17 (m, 1H, CH), 2.83(m, 4H, CH₂NCH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 147.38 (H₂CCCH); 143.74 (C-Tos) ; 139.23 (C-Ar.); 132.73 (C-Tos); 129.76 (C-Tos); 128.8 (C-Ar.); 128.81 (C-Ar.) ; 127.86 (C-Ar.) ; 126.5 (C-Ar.) ; 107.31 (H₂CCCH); 53.03 (NCH₂C) ; 52.31 (NCH₂CH) ; 44.62 (H₂CCH) ; 38.71 (CHCH₂) ; 21.62 (Tos-CH₃)

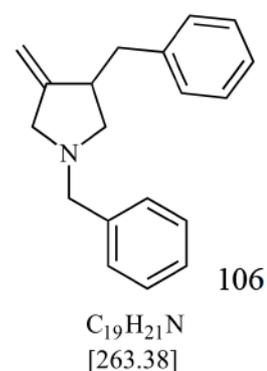
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[42]

5.6.2.2 Syntheseversuch von 1,3-Dibenzyl-4-methylenpyrrolidin **88**

In einem sekurierten 100 ml Schnorchelkolben, mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.05 mMol Palladiumacetat(5 Mol%; 11.2 mg), ortho-Tolylphosphin(5 Mol%; 15.2 mg), Phenylboronsäure(1.2 eq., 146.3 mg) und Caesiumcarbonat(1.2 eq., 390.0 mg) vorgelegt. Die Feststoffe werden für vier Stunden im Vakuum getrocknet. Anschließend werden 133.2 mg des *N*-Allyl-*N*-(2,-bromoallyl)anilin und 40 ml abs. Ethanol zugegeben und die Reaktionsmischung für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute:

kein Umsatz



5.6.2.3 Synthese von *tert*-Butyl 3-Benzyl-4-Methylenpyrrolidin-1-carboxylat **87**

In einem sekurierten 100 ml Schnorchelkolben werden 5 Mol% Palladiumacetat(0.025 mMol; 5.6 mg), *ortho*-Tolylphosphin(0.025 mMol; 15.2 mg), 1.2 eq. Phenylboronsäure(73 mg; 0.6 mMol) und 1.2 eq. Caesiumcarbonat(0.6 mMol; 82.9 mg) vorgelegt. Die Feststoffe werden für vier Stunden im Vakuum getrocknet. Anschließend werden 0.5 mMol *tert*-Butyl Allyl(2-bromallyl)carbammat und 40 ml abs. Ethanol zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung mit ein wenig dest. Wasser gequenchet wird, wird sie über einen Filter in einen Scheidetrichter überführt. Es wird mit Diethylether ausgeschüttelt und die organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie, mit einem Laufmittelgemisch aus Hexan 9:1 Ethylacetat im Verhältnis 4:3 auf gereinigt.

Ausbeute: 66 mg / 0.24 mMol / 48 %

GC/MS:

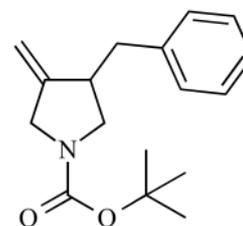
(RT: 9.25 min) m/z (%): 217 (4), 200 (9), 182 (16), 172 (3), 157 (2), 143 (2), 126 (100), 91(25), 82(48), 57 (86),

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 7.26-7.14(m, 5H, ArH), 4.99(d, J=2.1 Hz, 1H, H₂CC), 4.91(d, J=2.1 Hz, 1H, H₂CC), 4.0(d, J=13.4 Hz, 2H, CCH₂N), 3.48(m, 1H, CH), 3.16(m, 1H, NCH₂CH), 2.97(m, 2H, CH₂Ph), 2.6(m, 1H, NCH₂CH), 1.45(9H, C(CH₃)₃)

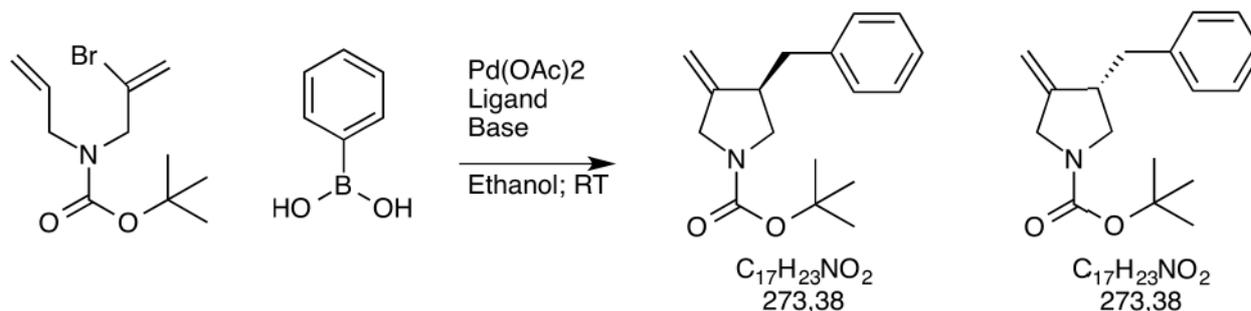
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 154.5 (NCOO), 149.2 (H₂CC), 139.6 (C-Ar.), 128.9 (C-Ar.); 128.5 (C-Ar.), 126.3 (C-Ar.), 106.5 (H₂CC), 79.4 (C(CH₃)₃), 51.1 (NCH₂CH), 50.5 (NCH₂CCH₂), 44.8 (CHCH₂), 38.6 (CHCH₂Ar.) 28.6 (C(CH₃)₃)



C₁₇H₂₃NO₂
[273.38]

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[42]

5.6.3 Enantioselektive Domino-Heck-Suzuki Reaktionen

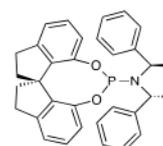
In einem sekurierten 100 ml Schnorchelkolben mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.6 mMol der Base vorgelegt und unter Ausheizen mit der Heißluft-Pistole im Vakuum getrocknet. Danach wird im Stickstoff-Gegenstrom 5 mMol% Palladiumacetat, 5 mMol% Ligand und Phenylboronsäure zugegeben. Alle Feststoffe werden für 4 Stunden im Vakuum getrocknet. Nach Zugabe von 0.5 mMol des Eduktes, vorgelöst in 20 ml abs. Ethanol wird die Reaktionsmischung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit ges. Natriumchlorid Lösung versetzt und dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene gelblich ölige Rückstand wird durch Säulenchromatographie auf gereinigt. Das hierfür verwendete Laufmittelgemische ist Hexan Ethylacetat.

(R)-Siphos-PE:

Ligand:	(R)-Siphos-PE	5 Mol % / 12.6 mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		35 %
Ausbeute:		22 %
Enantiomerenüberschuss:		46 %

Ligandenfrei:

Ligand:	ohne als Referenz	
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol



5. Experimenteller Teil

Boronsäure: Phenylboronsäure 1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
 Umsatz: 0 %

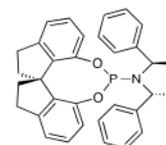
(S)-Siphos-PE:

Ligand: (S)-Siphos-PE 5 Mol % / mg / 0.025 mMol
 Katalysator: Palladiumacetat 5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
 Base: Caesiumcarbonat 1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
 Boronsäure: Phenylboronsäure 1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol

Umsatz:

Ausbeute:

Enantiomerenüberschuss:



(R)-Siphos:

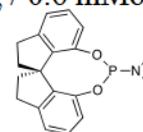
Ligand: (R)-Siphos 5 Mol % / mg / 0.025 mMol
 Katalysator: Palladiumacetat 5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
 Base: Caesiumcarbonat 1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
 Boronsäure: Phenylboronsäure 1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol

Umsatz:

Enantiomerenüberschuss:

78 %

8 %



(R)-Monophos:

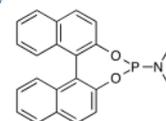
Ligand: (R)-Monophos 5 Mol % / mg / 0.025 mMol
 Katalysator: Palladiumacetat 5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
 Base: Caesiumcarbonat 1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
 Boronsäure: Phenylboronsäure 1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol

Umsatz:

Enantiomerenüberschuss:

30 %

8 %

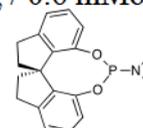


(S)-Siphos:

Ligand: (S)-Siphos-PE 5 Mol % / mg / 0.025 mMol
 Katalysator: Palladiumacetat 5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
 Base: Caesiumcarbonat 1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
 Boronsäure: Phenylboronsäure 1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol

Umsatz:

<1 %

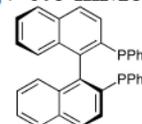


5. Experimenteller Teil

Enantiomerenüberschuss: 1 %

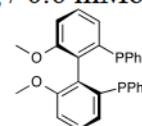
(S)-Binap:

Ligand:	(S)-Binap	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		< 1 %
Enantiomerenüberschuss:		1 %



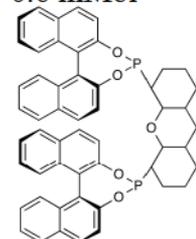
(S)-MeO-Biphep:

Ligand:	(S)-MeO-Biphep	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		31 %
Enantiomerenüberschuss:		3 %



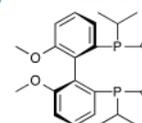
Reetz-dip:

Ligand:	Reetz-dip	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		5 %
Enantiomerenüberschuss:		5 %



SL-A116-1:

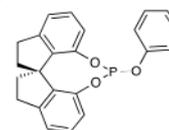
Ligand:	SL-A116-1	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		0 %



5. Experimenteller Teil

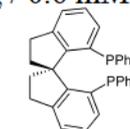
(R)-Ship:

Ligand:	(R)-Ship	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		n.b.
Enantiomerenüberschuss:		18 %



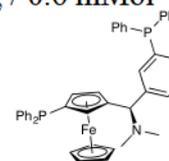
(S)-SDP:

Ligand:	(S)-SDP	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		100 %
Enantiomerenüberschuss:		0 %



SL-T001-1:

Ligand:	SL-T001-1	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		96 %
Enantiomerenüberschuss:		8 %



RA-L1:

Ligand:	RA-L1	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		82 %
Ausbeute:		15 %

RA-L2:

Ligand:	RA-L2	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
---------	--------------	---------------------------

5. Experimenteller Teil

Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		66 %
Enantiomerenüberschuss		7 %

RA-L3:

Ligand:	RA-L3	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		100 %
Enantiomerenüberschuss		2 %

RA-L4:

Ligand:	RA-L4	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		11 %
Enantiomerenüberschuss		2 %

RA-L5:

Ligand:	RA-L5	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		93 %
Enantiomerenüberschuss		40 %

RA-L6:

Ligand:	RA-L6	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol

5. Experimenteller Teil

Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		29 %
Enantiomerenüberschuss		40 %

RA-L7:

Ligand:	RA-L7	5 Mol % / mg / 0.025 mMol
Katalysator:	Palladiumacetat	5 Mol% / 5.6 mg / 0.025 mMol
Base:	Caesiumcarbonat	1.2 eq. / 196 mg / 0.6 mMol
Boronsäure:	Phenylboronsäure	1.2 eq. / 73.6 mg / 0.6 mMol
Umsatz:		n.b.
Enantiomerenüberschuss		3 %

5.6.4 Synthese verwendeter Liganden

5.6.4.1 Synthese von 7,7-Dimethyl-1,1,5,5-tetraphenyl-*N,N*-bis((*R*)-1-phenylethyl)hexahydro-1*H*-cyclopenta[*e*][1,3,2]dioxaphosphepin-3-amin **RA-L1**

In einem sekurierten 50 ml Schnorchelkolben mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1 mMol des Diols(466 mg) (***R,R***-11) vorgelegt und in 5 ml abs. THF gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -78° C werden langsam 1.2 ml *n*-BuLi(2 mMol) zu getropft. Die Lösung wird zuerst für 10 Minuten bei -78° C gerührt, bevor sie für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wird. Im nächsten Schritt werden langsam 90 µl Phosphortrichlorid(1 mMol) zu getropft und die zunächst für 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Parallel hierzu werden in einem 25 ml Spitzkolben 1 mMol des Amins **98** (225 mg ; 1 mMol) vorgelegt und in 2 ml abs. THF gelöst. Bei einer Temperatur von -10° C werden 0.63 ml *n*-BuLi(1 mMol) hinzu getropft und für 30 Minuten bei dieser Temperatur rühren gelassen. Anschließend wird diese Reaktionsmischung mittels einer Doppelkanüle zur ersten Reaktionsmischung getropft. Nachdem die gesamte Reaktionsmischung für 14 Stunden bei -78° C gerührt hat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 ml Toluol aufgenommen und für 2 Stunden gerührt. Das Rohprodukt wird über eine mit Celite gepackte Fritte filtriert.

Das Rohprodukt wird über Säulenchromatographie mit einem Laufmittel aus Hexan, Ethylacetat, Triethylamin, im Verhältnis 95:5:1, auf gereinigt.

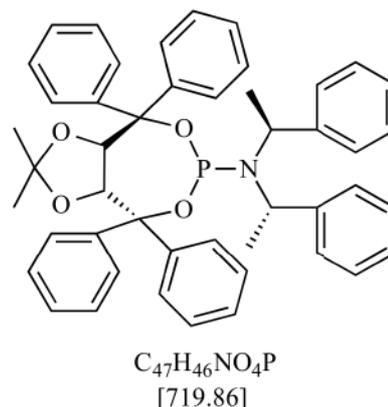
Ausbeute: 182.5 mg / 0.25 mMol / 25 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6DC_6):

$\delta = 0.32(\text{s}, 3 \text{ H}, \text{TADDOL-CH}_3)$, $1.39(\text{s}, 3 \text{ H}, \text{TADDOL-CH}_3)$, $1.63(\text{d}, J = 7.05 \text{ Hz}, 6 \text{ H}, \text{CH}_3\text{CHN})$, $5.29(\text{d}, J = 8.59 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, \text{CHCH}_3)$, $5.66(\text{d}, J = 8.57 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, \text{CHCH}_3)$, $6.98\text{-}7.16 \text{ (m, } 10\text{H, ArH)}$, $7.18\text{-}7.5 \text{ (m, } 20\text{H, ArH)}$

 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, C_6DC_6):

$\delta = 147.5 \text{ (C-Ar.)}$; 143.0 (C-Ar.) ; 142.7 (C-Ar.) , 142.0 (C-Ar.) , 129.6 (C-Ar.) , 129.0 (C-Ar.) , 128.5 (C-Ar.) , 127.97 (C-Ar.) , 127.93 (C-Ar.) , 127.1 (C-Ar.) , $112.0 \text{ (C(CH}_3)_2)$, 83.5 (OCCO) , $53.1 \text{ (NCCH}_3)$, $52.9 \text{ (NCCH}_3)$, $27.5 \text{ (C(CH}_3)_2)$, $21.1 \text{ (NCCH}_3)$



Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. ^[57]

5.6.4.2 Synthese von (*S*)-3,3'-diphenyl-[1,1'-binaphthalen]-2,2'-diol **107**

In einem sekurierten 100 ml Zweihalskolben, mit Rückflusskühler, Magnetrührer, Septum, und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1 mMol (*S*)-BINOL(444.1 mg), 2 Mol% Palladiumacetat(0.02 mMol, 5 mg), 2.5 Mol% Di(1-adamantyl)-*n*-Butylphosphin(0.025 mMol; 10 mg) und 3 mMol Phenylboronsäure(365 mg; 1.5 eq.) vorgelegt und für 1 Stunde im Vakuum getrocknet. Nach Zugabe von 60 ml DME werden noch 5 ml einer 1 molaren Kaliumcarbonat-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch für 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wird in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Vereinigung werden die organischen Phasen mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit einem Laufmittelgemisch aus Hexan und Dichlormethan, im Verhältnis 1:1 auf gereinigt.

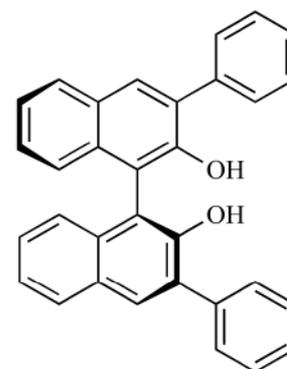
Ausbeute: 326 mg / 0.73 mMol / 73 %

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):

$\delta = 5.4$ (s, 2 H; OH), 7.3(t, $J = 7.5$ Hz; 2 H, Ar.-H), 7.37(m, 2 H; BINOL-H), 7.46(m, 4 H; Ar.-H), 7.55(t, $J = 7.8$ Hz, 4 H; Ar.-H), 7.8(d, $J = 7.6$ Hz; 4 H; Ar.-H); 7.98(d, $J = 8.2$ Hz; 2 H; BINOL-H) 8.08 (s, H 2; BINOL-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 150.32$ (COH), 137.66 (C-Ph), 133.15 (C-BINOL), 131.59 (C-BINOL), 130.07 (C-Ph), 129.8 (C-Ar.), 129.65 (C-Ar.), 128.68 (C-Ar.), 128.65 (C-Ar.), 127.96 (C-Ar.), 127.53 (C-BINOL), 124.53 (C-BINOL), 124.48 (C-BINOL)



$\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_2$
[438.53]

ESI:

439.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Die Spektroskopischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^{[59], [59,60]}

5.6.4.3 Synthese von (11bS)-4-((2S,4S)-2,4-diphenylpentan-3-yl)-2,6-diphenyldinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3]dioxepin **RA-L2**

In einem sekurierten 25 ml Schlenkkolben, mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 7 ml abs. Dichlormethan vorgelegt. Es werden 0.25 mMol Phosphortrichlorid und 1.5 mMol Triethylamin zu gespritzt und die Mischung mit einem Eisbad auf 0° C gekühlt. Nachdem die Reaktionsmischung 30 Minuten im Eisbad gerührt hat werden langsam 0.25 mMol des chiralen Amins **98** (55.8 mg) zu getropft. Die Reaktionsmischung wird dann für 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor Sie erneut

5. Experimenteller Teil

auf 0° C abgekühlt wird und 0.25 mMol des (*S,S*)-Diols (109.54 mg) **107** zu gegeben werden. Die Reaktionsmischung wird über Nacht langsam auftauen gelassen.

Anschließend wird mit etwas Dichlormethan versetzt und in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird mit dest. Wasser gewaschen und die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit einem Laufmittel aus Hexan und Toluol, im Verhältnis 1:1 auf gereingt. Man erhält als Produkt einen weißen Schaum.

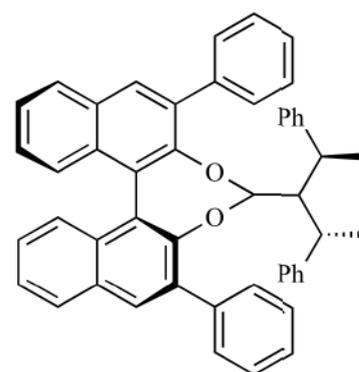
Ausbeute: 40.2 mg / 0.058 mMol / 23 %

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃):

δ = 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, 2xCHCH₃), 4.15(m, 2H, 2xCHCH₃), 7.27 (m, 2H, Ar.-H) 7.35-7.48 (m, 6H, BINOL-H) 7.5-7.8 (m, 8H, Ar.-H) 7.95 (m, 2H, BINOL-H) 8.06 (s, 2H, BINOL-H)

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃):

δ = 148.8 (C-BINOL) ; 148.6 (C-BINOL); 143.0 (b-Ph); 138.3 (C-Ar.); 138.1 (C-Ar.); 135.4 (C-Ar.); 134.3 (C-Ar.); 132.8 (C-Ar.); 131.3 (C-Ar.); 130.6 (C-Ar.); 130.5 (C-Ar.); 130.4 (C-Ar.); 130.3 (C-Ar.); 130.2 (C-Ar.); 128.5 (C-Ar.); 128.3 (C-Ar.); 127.6 (C-Ar.); 127.4(C-Ar.) ; 127.1 (C-Ar.); 126.2 (C-Ar.); 126.0 (C-Ar.); 125.5 (C-Ar.); 125.2 (C-Ar.); 124.76 (C-Ar.); 122.4 (C-BINOL); 55.05 (NCCH₃); 54.8 (NCCH₃) ; 22.2 (NCCH₃)



C₃₂H₂₂O₂
[438.53]

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[74]

5.6.4.4 Synthese von (*S*)-3,3'-diphenyl-[1,1'-binaphthalen]-2,2'-diol **108**

In einem sekurierten 100 ml Zweihalskolben, mit Rückflusskühler, Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1 mMol (*R*)-Binol(444 mg), 5 Mol% Palladiumacetat(0.05 mMol; 5 mg), 5 Mol% Adamantylphosphin(0.05 mMol; 10 mg) und 3 eq. Phenylboronsäure(3 mMol; 365 mg) vorgelegt und für 4 Stunden im Vakuum getrocknet. Nach zu spritzen von 60 ml Dimethoxyethan (Abk.: DME) wird das Reaktionsgemisch für 12 Stunden bei 95° C erhitzt. Anschließend wird mit ein wenig dest. Wasser gequench und die Lösung in einen Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wird nun mit insgesamt 300 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach dem Ausschütteln mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Rohprodukt: 689.9 mg

Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie, mit einem Laufmittelgemisch aus Hexan und Dichlormethan im Verhältnis 1:1, auf gereinigt.

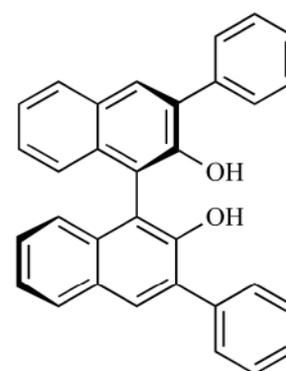
Ausbeute: 239 mg / 54 mMol / 54 %

ESI:

439.1 [M+H⁺]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 5.4 (s, 2 H; OH), 7.3(t, J = 7.5 Hz; 2 H, Ar.-H), 7.37(m, 2 H; BINOL-H), 7.46(m, 4 H; Ar.-H), 7.55(t, J = 7.8 Hz, 4 H; Ar.-H), 7.8(d, J = 7.6 Hz; 4 H; Ar.-H); 7.98(d, J = 8.2 Hz; 2 H; BINOL-H) 8.08 (s, H 2; BINOL-H)



C₃₂H₂₂O₂
[438.53]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.21$ (d, $J = 6.3$ Hz 6H, CHCH_3), 4.14 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H, CHCH_3), $7.27-7.40$ (m, 18H, BINOL-**H**), $7.42-7.51$ (m, 6H, Ar-**H**), $7.98-8.05$ (m, 4H, BNIOL-**H**), $8.07-8.13$ (m, 2H BINOL-**H**)

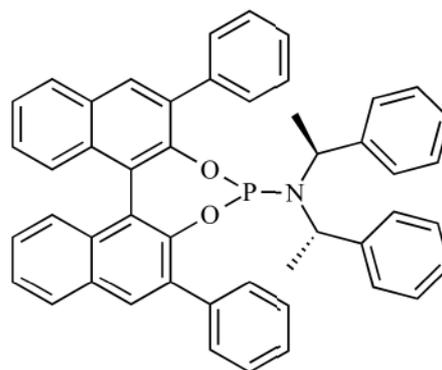
 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz; CDCl_3):

$\delta = 148.7$ (C-BINOL); 148.5 (C-BINOL); 143.1 (C-Ph); 138.3 (C-Ph); 138.1 (C-Ph); 135.3 (C-Ar.); 134.3 (C-Ar.); 132.8 (C-Ar.); 131.5 (C-Ar.); 130.6 (C-Ar.); 130.5 (C-Ar.); 130.4 (C-Ar.); 130.3 (C-Ar.); 130.1 (C-Ar.); 128.5 (C-Ar.); 128.3 (C-Ar.); 127.5 (C-Ar.); 127.4 (C-Ar.); 127.1 (C-Ar.); 126.1 (C-Ar.); 126.0 (C-Ar.); 125.5 (C-Ar.); 125.3 (C-Ar.); 124.78 (C-BINOL); 122.4 (C-BINOL); 55.0 (NCCH_3); 54.8 (NCCH_3); 21.2 (NCCH_3)

HRMS:

Berechnet: 692.27129

Gemessen: 692.27111



$\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{NO}_2\text{P}$
[691.81]

5.6.4.6 Synthese von 5-(Dichlorophosphanyl)-5*H*-Dibenzo[*b,f*]azepin **101**

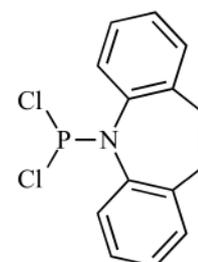
In einem sekurierten 100 ml Schlenkkolben, mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 5 mMol Aminostilben(800 mg) vorgelegt und für eine Stunde im Vakuum getrocknet. Danach wird das Aminostilben in 60 ml abs. Diethylether suspendiert(orange-farbene Lösung) und 15 mMol Triethylamin zu gespritzt. Die Mischung wird für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 mMol Phosphor-trichlorid(1.37 mg) wird das Reaktionsgemisch für 90 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird über eine Fritte filtriert und so vom ausgefallenen Niederschlag befreit. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann das erhaltene Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung weiter verwendet werden.

Ausbeute: quantitativ

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7.52-7.25(\text{m}, 8\text{H}, \text{Ar-H}), 6.9 (\text{m}, 2\text{H}, \text{CHCH})$



C₁₄H₁₀Cl₂NP
[294.11]

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[58]

5.6.4.7 Synthese von 5-(di(Naphthalen-2-yl)Phosphanyl)-5H-Dibenzo[*b,f*]azepin **RA-L5**

In einem sekurierten 100 ml Schlenkkolben, mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1 mMol des, mit Phosphotrichlorid gefällten, Aminostilbens **101** vorgelegt und in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 4 mMol Triethylamin(400 mg; 0.56 ml) werden 1 mMol (*R*)-BINOL (286.3 mg; 1 mMol), vorgelöst in 5 ml abs. Dichlormethan zu gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt für mehrere Stunden im Vakuum getrocknet.

Zur Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie mit Chloroform als Laufmittel auf gereinigt.

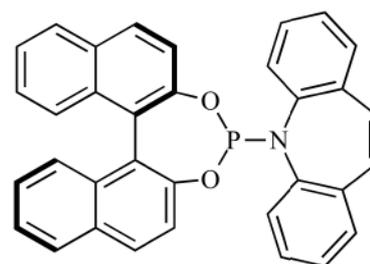
Ausbeute: 195 mg / 38 % / 0.38 mMol

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 6.85(\text{m}, 2\text{H}, \text{CHCH}), 7.26-7.49 (\text{m}, 8\text{H}, \text{Ar-H}), 7.51-7.78 (\text{m}, 8\text{H}, \text{BINOL-H}), 7.96 (\text{d}, J = 8 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{BINOL-H}), 8.04 (\text{s}, 2\text{H}, \text{BINOL-H})$

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

$\delta = 151.1 (\text{C-BINOL}), 149.1 (\text{C-BINOL}), 143.1 (\text{C-BINOL}), 143.0 (\text{C-BINOL}), 142.9 (\text{C-BINOL}), 136.6 (\text{C-BINOL}), 136.1 (\text{C-BINOL}), 133.9 (\text{C-BINOL}), 133.3 (\text{C-BINOL}), 131.7 (\text{C-Ar.}), 131.7-131.5 (\text{C-Ar.}), 130.3-130.1 (\text{C-Ar.}), 128.1 (\text{C-Ar.}), 127.4 (\text{C-Ar.}), 127.0 (\text{C-Ar.}), 125.5 (\text{C-Ar.}), 125.0 (\text{C-Ar.}), 124.6 (\text{C-Ar.}), 122.3 (\text{C-BINOL}), 120.4 (\text{C-BINOL}), 120.1 (\text{C-BINOL}),$



$\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{P}$
[507.53]

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[58]

5.6.4.8 Synthese von 5-(dinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin **RA-L6**

Die Synthese erfolgt analog zu Ligand **RA-L5**, jedoch mit 1 mMol (*S*)-BINOL (286.3 mg; 1 mMol).

Ausbeute: 195 mg / 38 % / 0.38 mMol

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 6.89(m, 2H, **CHCH**), 7.23-7.50 (m, 8H, **Ar-H**), 7.52-7.80 (m, 8H, **BINOL-H**), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, **BINOL-H**), 8.08 (s, 2H, **BINOL-H**)

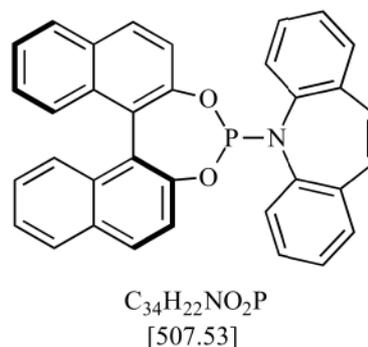
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 151.4 (C-BINOL), 148.7 (C-BINOL), 143.5 (C-BINOL), 142.9 (C-BINOL), 136.7 (C-BINOL), 135.8 (C-BINOL), 133.8 (C-BINOL), 133.6 (C-BINOL), 131.5-131.4 (C-Ar.), 130.1-129.8 (C-Ar.), 127.9 (C-Ar.), 127.6 (C-Ar.), 126.9 (C-Ar.), 126.2 (C-Ar.), 125.4 (C-Ar.), 125.1 (C-Ar.), 124.4 (C-Ar.), 121.7 (C-BINOL), 120.2 (C-BINOL), 119.8 (C-BINOL)

HRMS:

Berechnet: 508.14609

Gemessen: 508.14585



5.6.4.9 Synthese von 5-((11b*S*)-2,6-diphenyldinaphtho[2,1-*d*:1',2'-*f*][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin **RA-L7**

In einem sekurierten 50 ml Schlenkkolben mit Magnetrührer und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1 mMol des Aminostilben-derivates **101** vorgelegt und 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 560 mg Triethylamin wird das BINOL-Derivat (*S*)-**107**, vorgelöst in 10 ml Dichlormethan zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der erhaltene gelbe Feststoff mit Toluol extrahiert. Die Lösung wird über einen Spritzenfilter vom Rückstand befreit und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt.

Produkt: 204 mg / 0.31 mMol / 31 %

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ = 6.85 (m, 2H, **CHCH**), 7.0-7.08 (m, 6H, **Ar.-H**)
7.23-7.44 (m, 10H, **Ar.-H**), 7.45-7.54 (m, 4H, **BINOL-H**), 7.74 (m, 4H, **BINOL-H**), 7.93 (m, 2H, **BINOL-H**), 8.03 (s, 2H, **BINOL-H**),

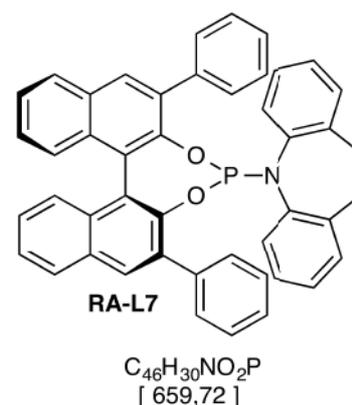
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3):

δ = 154.2 (**C-BINOL**), 142.2 (**NCCC**), 136.8 (**C-Ph.**), 135.3 (**C-Ar.**), 133.1 (**C-Ar.**), 132.4 (**C-Ar.**), 131.3 (**C-Ar.**), 129.4 (**C-Ar.**), 129.2 (**C-Ar.**), 128.1 (**C-Ar.**), 127.4-126.9 (**C-Ar.**), 125.5 (**C-Ar.**), 125.0 (**C-Ar.**), 121.8 (**C-BINOL**)

HRMS:

berechnet: 659.2014

gemessen: 659.2003



5.6.5 Variation der Base

In einem sekurierten 100 ml Schnorchelkolben, mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie wird die Base vorgelegt. Mit Hilfe eines Heissluftföhns wird die Base unter Vakuum ausgeheizt und mehrfach sekuriert. Im Stickstoffgegenstrom erfolgt danach die Zugabe von Palladiumacetat, Phenylboronsäure und des Liganden (*R*)-Siphos PE. Die Stoffe werden weiter für 4 Stunden im Vakuum getrocknet. Anschließend wird das Edukt, vorgelöst in 20 ml Abs. Ethanol zu gespritzt und die Reaktionsmischung für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Ablauf der Zeit wird das Reaktionsgemisch mit ges. Natriumchlorid Lösung versetzt und dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Kaliumphosphat:

Base:	$K_3PO_4 \cdot n H_2O$	0.6 mMol / 1.2 eq.	132 mg
Palladium:	$Pd(OAc)_2$	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	$PhB(OH)_2$	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg

Umsatz nach 24 h: 100 %

Enantiomerenüberschuss: 37 %

Kaliumcarbonat:

Base:	K_2CO_3	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg
Palladium:	$Pd(OAc)_2$	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	$PhB(OH)_2$	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg

Umsatz nach 24 Stunden: 70 %

Enantiomerenüberschuss: 43 %

5. Experimenteller Teil

Caesiumfluorid

Base:	CsF	0.6 mMol / 1.2 eq.	132 mg
Palladium:	Pd(OAc) ₂	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	PhB(OH) ₂	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg

Umsatz nach 24 h:	6 %
Enantiomerenüberschuss:	40 %

Caesiumfluorid

Base:	CsF	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg
Palladium:	Pd(OAc) ₂	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	<i>ortho</i> -Tolylphosphin	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	PhB(OH) ₂	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg

Umsatz nach 24 Stunden:	16 %
-------------------------	------

Natriumcarbonat:

Base:	AgCO ₃	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg
Palladium:	Pd(OAc) ₂	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	PhB(OH) ₂	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg

Umsatz nach 24 Stunden:	13 %
Enantiomerenüberschuss:	39 %

Caesiumcarbonat:

Base:	Cs ₂ CO ₃	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg
Palladium:	Pd(OAc) ₂	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	PhB(OH) ₂	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg

Umsatz nach 24 Stunden:	22 %
Enantiomerenüberschuss:	46 %

5. Experimenteller Teil

Caesiumcarbonat:

Base:	Cs_2CO_3	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg
Palladium:	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	<i>ortho</i> -Tolylphosphin	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	$\text{PhB}(\text{OH})_2$	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg

Umsatz nach 24 Stunden: 48 %

5.6.6 Variation der Temperatur

In einem sekurierten 100 ml Schnorchelkolben, mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie wird die Base vorgelegt. Mit Hilfe eines Heissluftföhns wird die Base unter Vakuum ausgeheizt und mehrfach sekuriert. Im Stickstoffgegenstrom erfolgt danach die Zugabe von Palladiumacetat, Phenylboronsäure und des Liganden (*R*)-Siphos PE. Die Stoffe werden für 4 Stunden weiter im Vakuum getrocknet. Anschließend wird das Edukt, vorgelöst in 20 ml Abs. Ethanol zu gespritzt und die Reaktionsmischung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Ablauf der Zeit wird das Reaktionsgemisch mit ges. Natriumchlorid Lösung versetzt und dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Referenz:

Temperatur:	Raumtemperatur / Referenz		
Base:	Cs ₂ CO ₃	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg
Palladium:	Pd(OAc) ₂	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	PhB(OH) ₂	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg

Umsatz nach 12 Stunden:	22 %
Ausbeute nach 48 Stunden:	35 %
Enantiomerenüberschuss:	46 %

Referenz:

Temperatur:	Raumtemperatur / Referenz		
Base:	Cs ₂ CO ₃	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg
Palladium:	Pd(OAc) ₂	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos	0.025 mMol / 5 Mol%	8.1 mg
Phenylboronsäure:	PhB(OH) ₂	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg

Umsatz nach 12 Stunden:	31 %
Enantiomerenüberschuss:	19 %

5. Experimenteller Teil

Eisbad:

Temperatur:	Eisbad / 0° C		
Base:	Cs ₂ CO ₃	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg
Palladium:	Pd(OAc) ₂	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	PhB(OH) ₂	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg

Umsatz nach 12 Stunden: 22 %

Enantiomerenüberschuss: 19 %

Eisbad:

Temperatur:	Eisbad / 0° C		
Base:	Cs ₂ CO ₃	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg
Palladium:	Pd(OAc) ₂	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos	0.025 mMol / 5 Mol%	8.1 mg
Phenylboronsäure:	PhB(OH) ₂	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg

Umsatz nach 12 Stunden: 28 %

Enantiomerenüberschuss: 14 %

Siedehitze:

Temperatur:	Siedehitze / 78° C		
Base:	Cs ₂ CO ₃	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg
Palladium:	Pd(OAc) ₂	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	PhB(OH) ₂	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg

Umsatz nach 3 Stunden: 100 %

Ausbeute: 81 %

Enantiomerenüberschuss: 19 %

5.6.7 Variation des Lösungsmittels

In einem sekurierten 100 ml Schnorchelkolben, mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie wird die Base vorgelegt. Mit Hilfe eines Heissluftföns wird die Base unter Vakuum ausgeheizt und mehrfach sekuriert. Im Stickstoffgegenstrom erfolgt danach die Zugabe von Palladiumacetat, Phenylboronsäure und des Liganden (*R*)-Siphos-PE. Die Stoffe werden weiter für 4 Stunden im Vakuum getrocknet. Anschließend wird das Edukt, vorgelöst in 20 ml abs. Ethanol zu gespritzt und die Reaktionsmischung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Ablauf der Zeit wird das Reaktionsgemisch mit ges. Natriumchlorid Lösung versetzt und dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Methanol:

Lösungsmittel:	Methanol		
Base:	Cs ₂ CO ₃	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg
Palladium:	Pd(OAc) ₂	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	PhB(OH) ₂	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg
Umsatz nach 24 Stunden:		28 %	
Enantiomerenüberschuss:		37 %	

1-Propanol:

Lösungsmittel:	1-Propanol		
Base:	Cs ₂ CO ₃	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg
Palladium:	Pd(OAc) ₂	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	PhB(OH) ₂	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg
Umsatz nach 24 Stunden:		20 %	
Enantiomerenüberschuss:		37 %	

Ethanol:

Lösungsmittel:	Ethanol		
Base:	Cs ₂ CO ₃	0.6 mMol / 1.2 eq.	82.9 mg

5. Experimenteller Teil

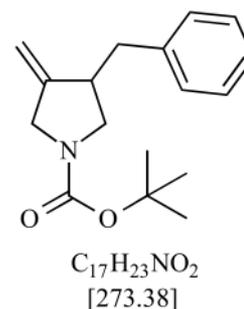
Palladium:	Pd(OAc) ₂	0.025 mMol / 5 Mol%	5.6 mg
Ligand:	(<i>R</i>)-Siphos-PE	0.025 mMol / 5 Mol%	12.6 mg
Phenylboronsäure:	PhB(OH) ₂	0.6 mMol / 1.2 eq.	73.6 mg
Umsatz nach 24 Stunden:		22 %	
Enantiomerenüberschuss:		46 %	

5.6.8 NMR Versuche5.6.9 Alternative Abbruchreaktionen5.6.9.1 Syntheserversuch von *tert*-Butyl 3-Benzyl-4-Methylenpyrrolidin-1-carboxylat **87**

In einem sekurierten 100 ml Schnorchelkolben, mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.05 mMol Palladiumacetat(11.2 mg), und 0.05 mMol *ortho*-Tolylphosphin(30.4 mg) vorgelegt und für 4 Stunden im Vakuum getrocknet. Anschließend werden die Reagenzien in 20 ml Abs. Ethanol gelöst. Nach zu spritzen von 1 mMol des Boc-geschützten Amins(227.9 mg) und 1.2 mMol Tributylphenylstannan(440.5 mg) wird die Lösung für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute:

kein Umsatz

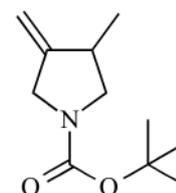


5.6.9.2 Syntheseversuch Formiatabbruch **119**

In einem sekurierten 100 ml Schnorchelkolben, mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.1 mMol Palladiumacetat(22.4 mg; 5 Mol%), 0.1 mMol (*R*)-Siphos-PE(30.4 mg; 5 Mol%)und 4 mMol Natriumformiat(272 mg; 2 eq.) vorgelegt und für 4 Stunden im Vakuum getrocknet. Es werden 20 ml abs. Ethanol und 2 mMol *tert*-Butyl-N-Allyl-(2-bromallyl)carbamats gespritzt und die Reaktionslösung für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem quenchen mit ein wenig dest. Wasser wird die Reaktionsmischung über einen Faltenfilter in einen Scheidetrichter überführt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute:

kein Umsatz



$C_{11}H_{19}NO_2$
[197.28]

5.6.10 Synthese chiraler Boronsäuren

5.6.10.1 Synthese von (4*R*,5*R*)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (*R,R*)-**122**

In einem 100 ml Einhalskolben, mit Magnetrührer, werden 5 mMol Phenylboronsäure vorgelegt und in 30 ml *n*-Pentan suspendiert. Nach langsamen zu tropfen von 5 mMol Diol(450 mg) **121** wird die Lösung für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Die organischen Phase wird vorsichtig mit einer Pasteurpipette abgetrennt und der verbleibende wässrige Rückstand noch dreimal mit *n*-Pentan gerührt und erneut ab dekantiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt muss nicht weiter aufgearbeitet werden.

Ausbeute: 915.7 mg / 5.2 mMol

GC/MS:

(RT: 5.19 min) m/z (%): 176 [M⁺] (55), 161 (100), 132 (12), 104(78), 77(8)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

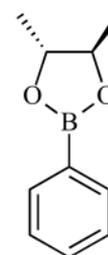
δ = 1.44 (dt, J = 6.0 Hz; 6 H; **CH₃**); 4.21 (qd; J = 4.1 Hz; J = 2.3 Hz; 2H; **CHCH₃**); 7.46 (m, 2 H; Ar-**H**), 7.53 (m, 1 H, Ar-**H**); 7.97 (m, 2 H; Ar-**H**)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 20.84 (**CH₃**); 80.44 (**CHCH₃**); 127.7 (**C-Ar.**); 131.27 (**C-Ar.**); 134.76 (**C-Ar.**)

¹¹B-NMR (96 MHz; CDCl₃):

δ = 31 ppm



C₁₀H₁₃BO₂
[176.02]

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[75]

5.6.10.2 Verwendung des (4*R*,5*R*)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (***R,R***-122) mit *ortho*-Tolylphosphin

In einem 100 ml Schnorchelkolben mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 5 Mol% Palladiumacetat(0.025 mMol; 5.6 mg), 5 Mol% *ortho*-Tolylphosphin(0.025 mg; 7.6 mg) und 0.6 mMol Caesiumcarbonat(1.2 eq.; 196 mg) vorgelegt und für 4 Stunden im Vakuum getrocknet. Nach dem zu spritzen von 20 ml abs. Ethanol, werden 0.5 mMol de (4*R*,5*R*)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan(88 mg ; 1 eq.) und 0.5 mMol des *tert*-Butyl-N-Allyl-(2-bromallyl)carbammat(138 mg) wird die Reaktionsmischung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Diethylether extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Umsatz: 100 %
ee: 1.2 %

5.6.10.3 Verwendung des (4*R*,5*R*)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (***R,R***-122) mit (*R*)-Siphos-PE

In einem sekurierten 100 ml Schnorchelkolben, mit Septum, Magnetrührer, und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 5 Mol% Palladiumacetat(0.025 mMol, 5.6 mg) und 5 Mol% (*R*)-Siphos-PE(0.025 mMol, 5 mg) und 1.2 eq. Caesiumcarbonat(0.6 mMol, 196 mg) vorgelegt und für 4 Stunden im Vakuum getrocknet. Nach Zugabe von 20 ml abs. Ethanol und zu spritzen von 0.5 mMol *tert*-Butyl-N-Allyl-(2-bromallyl)carbammat, sowie 0.5 mMol (4*R*,5*R*)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan(88 mg; 1 eq.), wird die Reaktionsmischung für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit ein wenig dest. Wasser gequenchet, in einen Scheidetrichter überführt und anschließend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Umsatz: 36 %
ee: 13.84 %

5.6.10.4 Synthese von (4*S*,5*S*)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (**(*S,S*)-122**)

Analog zur Synthese von (4*R*,5*R*)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (**(*R,R*)-122**) wird die Synthese des (*S,S*)-Diastereomers durchgeführt. Hierfür werden 2 mMol des (2*S*, 3*S*)-(+)-2,3-Butandiols verwendet.

Ausbeute: 299.3 mg / 1.7 mMol / 81 %

GC/MS:

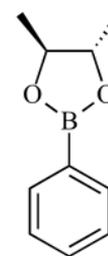
(RT: 5.19 min) m/z (%): 176 [M⁺] (51), 161 (100), 132 (12), 104 (84), 77 (10)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.42 (dt, *J* = 6.1 Hz; 6 H; **CH₃**); 4.23 (qd; *J* = 4.1 Hz; *J* = 2.2 Hz; 2H; **CHCH₃**); 7.45 (m, 2 H; **Ar-H**), 7.50 (m, 1 H, **Ar.-H**); 7.98 (m, 2 H; **Ar.-H**)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 20.73 (**CH₃**); 80.41 (**CHCH₃**); 127.5 (**C-Ar.**); 130.27 (**C-Ar.**); 134.67 (**C-Ar.**)



C₁₀H₁₃BO₂
[176.02]

5.6.10.5 Verwendung des (4*S*,5*S*)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (**(*S,S*)-122**) mit *ortho*-Tolylphosphin

In einem 100 ml Schnorchelkolben mit Magnetrührer, Septum und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 5 Mol% Palladiumacetat(0.025 mMol; 5.6 mg), 5 Mol% *ortho*-Tolylphosphin(0.025 mg; 7.6 mg) und 0.6 mMol Caesiumcarbonat(1.2 eq.; 196 mg) vorgelegt und für 4 Stunden im Vakuum getrocknet. Nach dem zu spritzen von 20 ml abs. Ethanol, werden 0.5 mMol de (4*S*,5*S*)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan(88 mg ; 1 eq.) und 0.5 mMol des *tert*-Butyl-N-Allyl-(2-bromallyl)carbammat(138 mg) wird die

Reaktionsmischung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Diethylether extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Umsatz: n.b.

Enantiomerenüberschuss: 2 %

5.6.10.6 Verwendung des (4*S*,5*S*)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (*S,S*)-**122** mit (*R*)-Siphos-PE

In einem sekurierten 100 ml Schnorchelkolben, mit Septum, Magnetrührer, und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 5 Mol% Palladiumacetat(0.025 mMol, 5.6 mg) und 5 Mol% (*R*)-Siphos-PE(0.025 mMol, 5 mg) und 1.2 eq. Caesiumcarbonat(0.6 mMol, 196 mg) vorgelegt und für 4 Stunden im Vakuum getrocknet. Nach Zugabe von 20 ml abs. Ethanol und zu spritzen von 0.5 mMol *tert*-Butyl-N-Allyl-(2-bromallyl)carbammat, sowie 0.5 mMol (4*S*,5*S*)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan(88 mg; 1 eq.) (*S,S*)-**122**, wird die Reaktionsmischung für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit ein wenig dest. Wasser gequenchet, in einen Scheidetrichter überführt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Umsatz: 17 %

Enantiomerenüberschuss: 13 %

5.6.11 Synthese von Imidacloprid-Analoga5.6.11.1 Synthese von 3-(Allyloxy)-2-bromoprop-1-en **130**

Im einem sekurierten 250 ml Zweihalskolben mit Magnetrührer, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 12 g Natriumhydrid(300 mMol) vorgelegt und im Vakuum getrocknet. Anschließend werden nach suspendieren in 150 ml abs. THF, langsam 13.75 ml Allylalkohol zu gespritzt. Nachdem die Reaktionsmischung zum Abreagieren über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde werden langsam 20 ml Dibrompropen (200 mMol) zu gespritzt. Die Lösung wird für 1 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bevor sie für 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt wird. Nach dem Versetzen mit ges. Natriumchlorid-Lösung wird die Lösung in einen Scheidetrichter überführt und mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Rohprodukt: 1.557 g / 8.8 mMol / 88 %

Das erhaltene Rohprodukt wird zuerst durch eine Kondensation auf gereinigt, bevor es unter Vakuum destilliert wird.

Ausbeute: 954 mg / 6.48 mMol / 64 %

GC/MS:

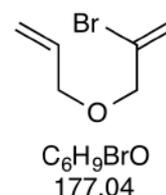
(RT: 2.56 min) m/z (%): 148 (2), 137 (2), 134 (2), 121 (25), 97 (27), 79 (10), 69 (30), 57 (32), 41 (100)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 5.82(m, 2H, **H**₂CCBr), 5.52(m, 1H, H₂C**H**), 5.17(m, 2H, **H**₂CCH₂), 4.0 (t, 2H, O**C**H₂CBr), 3.94(dt, 2H, O**C**H₂CHCH₂)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃):

δ = 71.6 (OCH₂CH), 74.3 (OCH₂CBr), 117.8 (CHCH₂), 117.9 (CBrCH₂), 129.9 (CBrCH₂), 134.5 (CHCH₂)



Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. [27,47]

5.6.11.2 Allgemeine Versuchsvorschrift **AVS**

In eine sekurierten 100 ml Zweihalskolben, mit Magnetrührer, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.2 eq. der Boronsäure, zusammen mit je 5 Mol% Palladiumacetat und 5 Mol% *ortho*-Tolylphosphin und 1.2 eq. Caesiumcarbonat vorgelegt. Nach der Trocknung der Feststoffe im Vakuum für 4 Stunden, werden 60 bis 80 ml Abs. Ethanol und 1 eq. des Eduktes zu gespritzt. Die Reaktionsmischung wird für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit ges. Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit *n*-Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen, werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

5.6.11.3 Synthese von *tert*-Butyl-3-methyl-4-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat **160**

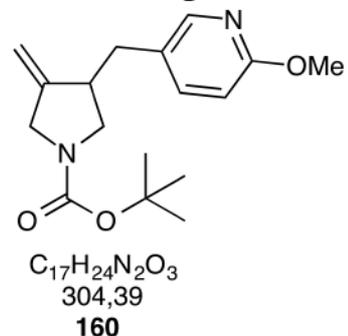
Nach der Versuchsvorschrift **AVS** werden 3 mMol des Boc-geschützten Diallylamins (828.51 mg) **77**, mit 3 mMol (6-Methoxy-3-pyridin-4yl)boronsäure umgesetzt.

Rohprodukt: 3.5555 g

Das erhaltenen Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

GC/MS:

(RT: 10.31 min) m/z (%): 304 [M⁺] (4), 248 (6), 231(4), 203(4), 176(4), 160(4), 123(12), 122(100), 110(8), 82(24), 57(64)



5.6.11.4 Synthese von 4-((4-Methyltetrahydrofuran-3-yl)methyl)pyridin
143

Nach der Versuchsvorschrift AVS werden 4 mMol des Diallylethers (708 mg), mit 4 mMol der 4-Pyridinboronsäure (491 mg) umgesetzt.

Rohprodukt: 553 mg / 3.16 mMol / 79 %

GC/MS:

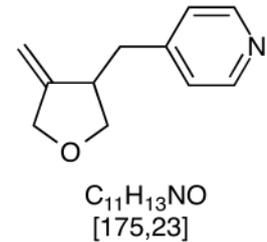
(RT: 7.22 min) m/z (%): 175 (65) [M+], 160 (20), 144 (25), 132 (20), 93 (28), 83 (100), 65 (15), 55 (18),

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.86(\text{m}, 2\text{H}, \text{CHCH}_2)$, $3.99(\text{m}, 1\text{H}, \text{CHCH}_2)$, $4.05(\text{m}, 2\text{H}, \text{OCH}_2\text{C})$, $6.99\text{-}7.17(\text{m}, 2\text{H}, \text{Het.-H})$, $7.18\text{-}7.21(\text{m}, 2\text{H}, \text{Het.-H})$

 $^{13}\text{C-NMR}$:

$\delta = 149.1(\text{C-Het.})$, $143.5(\text{H}_2\text{CC})$, $143.1(\text{C-Het.})$, $125.1(\text{C-Het.})$, $124.9(\text{H}_2\text{CC})$, $73.94(\text{OCH}_2\text{CH})$, $73.71(\text{OCH}_2\text{C})$, $47.54(\text{OCH}_2\text{CH})$, $33.9(\text{CHCH}_2\text{Het.})$



Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[71]

5.6.11.5 Synthese von 3-((4-Methyltetrahydrofuran-3-yl)methyl)pyridin 140

Nach der Versuchsvorschrift werden **AVS** werden 4 mMol des Diallylethers(708 mg), mit 4 mMol der 3-Pyridinboronsäure(491 mg) umgesetzt.

Rohprodukt: 441 mg / 2.52 mMol / 63 %

GC/MS:

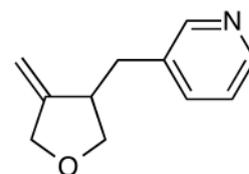
(RT: 6.90) m/z (%): 144 (20), 130 (18), 118 (20), 105 (10), 93 (100), 83 (73), 65 (20), 55 (25)

¹H-NMR:

δ = 7.51-7.44 (m, 2H, Ar-**H**), 7.44-7.22(m, 2H, Ar-**H**), 4.99(q. J=2.2 Hz, 1H, **H**₂CC), 4.87(q. J=2.3 Hz; 1H, **H**₂CC), 3.99(m, 1H, **CH**CH₂), 3.88(m, 1H, CHCH₂-Het), 3.6(m, 1H, CHCH₂-Het) 2.91(m, 2H, OCH₂C), 2.67(m, 2H, OCH₂CH)

¹³C-NMR:

δ = 150.7 (C-Het), 150.5 (C-Het.), 148 (H₂CC), 136.4 (C-Het.), 135.8 (C-Het.), 123.4 (C-Het), 104.9 (H₂CC), 73.5 (OCH₂CH), 71.6 (OCH₂C), 45.3 (OCH₂CH), 36.1 (CHCH₂Het.)



C₁₁H₁₃NO
[175,23]

Das erhaltene Rohprodukt wird direkt ohne weitere Aufarbeitung weiter umgesetzt.

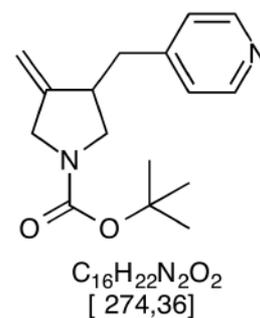
5.6.11.6 Synthese von *tert*-Butyl 3-methylen-4-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat **154**

Nach der Versuchsvorschrift **AVS** werden 4 mMol des Boc-geschützten Diallylamins **77** (1.1046 g) mit 4 mMol der 4-Pyridinboronsäure (491 mg) umgesetzt.

Rohprodukt: 357.4 mg / 1.29 mMol / 32 %

GC/MS:

(RT: 9.79 min) m/z (%): 274 (5) [M⁺], 219 (14), 173 (27), 146 (19), 126 (11), 93 (35), 57 (100)



Das erhaltene Rohprodukt wird direkt ohne weitere Aufarbeitung in einer Ozonolyse umgesetzt.

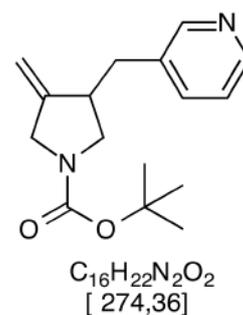
5.6.11.7 Synthese von *tert*-Butyl 3-oxo-4-(pyridin-3-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylate **152**

Nach der Versuchsvorschrift **AVS** werden 4 mMol des Boc-geschützten Diallylamins **77** (1.1046 g) mit 4 mMol der 3-Pyridinboronsäure (491 mg) umgesetzt.

Rohprodukt: 866 mg / 3.16 mMol / 79 %

GC/MS:

(RT: 9.79 min) m/z (%): 274 (5) [M⁺], 219 (14), 173 (27), 146 (19), 126 (11), 93 (35), 57 (100)

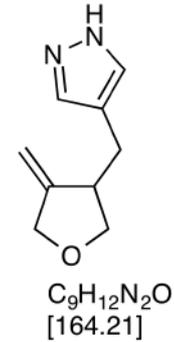


Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung direkt in einer Ozonolyse umgesetzt.

5.6.11.8 Syntheseversuch von 4-((4-Methyltetrahydrofuran-3-yl)methyl)-1H-pyrazol **146**

Nach der allgemeinen Versuchsvorschrift **AVS** werden 1 g der (1H-pyrazol-4-yl)Boronsäure(5.15 mMol; 1 eq.) mit 885 mg(5 mMol; 1 eq.) des Diallylethers 5 Mol% Palladiumacetat(56 mg), 5 Mol% ortho-Tolyolphosphin und 2 g Caesiumcarbonat(6 mMol; 1.2 eq.) umgesetzt.

Produkt: kein Umsatz



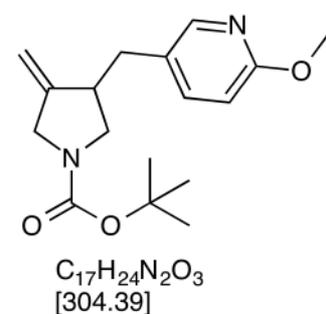
5.6.11.9 Synthese von tert-Butyl 3-((6-Methoxypyridin-3-yl)methyl)-4-methylenpyrrolidin-1-carboxylat **160**

Nach der allgemeinen Versuchsvorschrift **AVD** werden 3 mMol der 4-Methoxy-3-Pyridinboronsäure(458.8 mg; 1 eq.), 3 mMol tert-Butyl-Allyl(2-bromoallyl) carbamat(828.51 mg; 1 eq.), 5 Mol% Palladiumacetat(33.75 mg), 5 Mol% ortho-Tolyolphosphin(33.75 mg) und 4 mMol Caesiumcarbonat(1.218 g; 1.3 eq.) umgesetzt.

Rohprodukt: 337 mg / 1.11 mMol / 37 %

GC/MS:

(RT: 10.31 min) m/z (%): 304 [M+] (4), 248 (6), 231(4), 203(4), 176(4), 160(4), 123(12), 122(100), 110(8), 82(24), 57(64)



Das erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung in einer Ozonolyse umgesetzt.

5.6.11.10 Allgemeine Versuchsvorschrift Ozonolyse **AVO**

Das zu ozonolysierende Edukt wird in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst und in eine Gaswaschflasche überführt. Es wird ein mässiger Stickstoffstrom durch die Lösung geleitet während sie in einem Aceton/Trockeneis-Bad auf -78°C gekühlt wird. Nachdem die Reaktionsmischung für einige Minuten mit Sauerstoff gespült wird, wird der Ozonolysegenerator gestartet und die Lösung solange mit Ozon reagieren lassen bis eine tief blaue Färbung eintritt. Hiernach wird das Reaktionsgemisch für einige Minuten mit Sauerstoff gespült, bis die Lösung entfärbt ist. Nach kurzem Spülen mit Stickstoff wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur auftauen lassen und mit 1 ml Dimethylsulfid (13.6 mMol) versetzt. Die Lösung wird für eine Stunde offen gerührt, bevor das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wird.

5.6.11.11 Synthese von 4-(Pyridin-4-ylmethyl)dihydrofuran-3(2H)-on **144**

Nach der Versuchsvorschrift **AVO** werden 4 mMol des 4-((4-Methylentetrahydrofuran-3-yl)methyl)pyridin **143** umgesetzt.

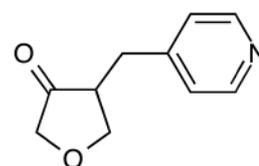
Produkt: 403 mg / 2.27 mMol / 56 %

GC/MS:

(RT: 7.29 min) m/z (%): 177 (15) [M⁺], 149 (25), 119 (13), 118 (100), 93 (78), 92 (15), 85 (13),

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 7.22 (m, 2H, **H**-Het), 7.08(m, 2H, **H**-Het), 4.38(m, 1H, **CH**), 4.06(m, 2H, **OCH₂C**), 4.03(m, 1H, **OCH₂CH**), 3.96(m, 1H, **OCH₂CH**), 3.86(m, 2H, **CHCH₂**-Het)



C₁₀H₁₁N₂O
[177,20]

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3):

205.2 (OCCH) 150.08 (C-Het), 149.86 (C-Het.),
142.8 (C-Het), 125.3 (C-Het), 125.2 (C-Het.), 74.0
(OCH_2CO), 73.6 (OCH_2CH), 47.85 (OCH_2CH),
34.2 ($\text{CHCH}_2\text{Het.}$)

HR/MS:

gemessen: 178.0862

berechnet: 178.0863

5.6.11.12 Synthese von 4-(Pyridin-3-ylmethyl)dihydrofuran-3(2*H*)-on **141**

Nach der Versuchsvorschrift **AVO** werden 4 mMol des 3-((4-Methylenetetrahydrofuran-3-yl)methyl)pyridin **140** umgesetzt.

Produkt: 389 mg / 2.19 mMol / 54 %

GC/MS:

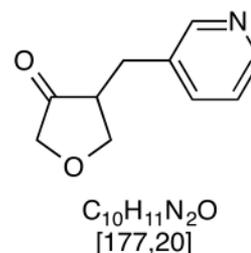
(RT: 7.24 min) m/z (%): 177 (25) [M^+], 118 (100),
93 (19), 91 (14), 65 (10)

 ^1H -NMR:

δ = 7.53 (m, 1H, **H**-Het), 7.42-7.25 (m, 3H, H-Het),
4.43 (m, 1H, **CH**), 4.05 (d, 1H, $J=17$ Hz, OCH_2C),
3.91(d, 1H, $J=17$ Hz, OCH_2C), 3.25 (d, 2H, $J=$
7.4 Hz, $\text{CHCH}_2\text{-Het}$), 3.01(m, 2H, OCH_2CH)

 ^{13}C -NMR:

δ = 216.4 (OCCH), 154.2 (C-Het.), 148.4 (C-Het.),
142.1 (C-Het.), 141.1 (C-Het.), 128.2 (C-Het.), 72.3
(OCH_2CO), 71.7 (OCH_2CH), 40.4 (OCH_2CH), 31.0
($\text{CHCH}_2\text{Het.}$)



HR/MS:

gemessen: 178.0863

berechnet: 178.0863

5.6.11.13 Synthese von *tert*-Butyl-3-oxo-4-(pyridin-4yl-methyl)pyrrolidin-1-carboxylat **155**

Nach der Versuchsvorschrift **AVO** werden 4 mMol des *tert*-Butyl 3-methylen-4-(pyridin-4-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat **154** umgesetzt.

Produkt: 474 mg / 1.72 mMol / 43 %

GC/MS:

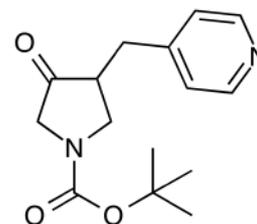
(RT: 10.1 min) m/z (%): 276 (1) [M⁺], 221 (2), 203 (5), 176 (8), 121 (12), 119 (13), 118 (100), 93 (78), 92 (15), 85 (13),

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.55 (s, 9H, CH₃), 2.65 (m, 2H, NCH₂CH), 2.7 (m, 1H, CH₂CH), 3.02 (m, 2H, CHCH₂), 4.01 (m, NCH₂C), 7.92-8.4 (m, 2H, Het.**H**), 8.69-8.82 (m, 2H, Het.**-H**)

¹³C-NMR:

δ = 212.32 (OCCH), 156.98 (COO), 150.35 (C-Het.), 143.85 (C-Het.), 132.56 (C-Het), 130.98 (C-Het.), 126.11 (C-Het.), 81.13 (C(CH₃)₃), 58.01 (NCH₂CH), 52.89 (NCH₂C), 47.96 (NCH₂CH), 32.7 (CHCH₂Het.), 28.3 (C(CH₃)₃)



HR/MS:

gemessen: 276.1435

berechnet: 276.1473

5.6.11.14 Synthese von *tert*-Butyl 3-oxo-4-(pyridin-3-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat **153**

Nach der Versuchsvorschrift **AVO** werden 4 mMol des *tert*-Butyl-3-methylen-4-(pyridin-3-ylmethyl)pyrrolidin-1-carboxylat **152** umgesetzt.

Produkt: 353 mg / 1.28 mMol / 32 %

GC/MS:

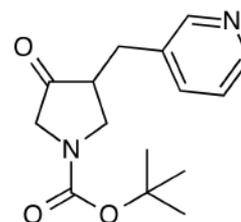
(RT: 10.3 min) m/z (%): 276 (1) [M⁺], 221 (3), 203 (4), 176 (7), 121 (12), 119 (15), 118 (100), 93 (81), 92 (17), 85 (11),

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.57 (s, 9H, CH₃), 2.67 (m, 2H, NCH₂CH), 2.69 (m, 1H, CH₂CH), 3.05 (m, 2H, CHCH₂), 3.99 (m, NCH₂C), 7.99-8.38 (m, 2H, Het.**H**), 8.70-8.85 (m, 2H, Het.-**H**)

¹³C-NMR:

δ = 213.22 (OCCH), 157.2 (COO), 151.33 (C-Het.), 145.78 (C-Het.), 132.6 (C-Het.), 131.05 (C-Het.), 126.10 (C-Het.), 81.31 (C(CH₃)₃), 58.13 (NCH₂CH), 52.84 (NCH₂C), 48.1 (NCH₂CH), 33.1 (CHCH₂Het.), 28.5 (C(CH₃)₃)



HR/MS:

gemessen: 276.1483

berechnet: 276.1473

5.6.11.15 Synthese von *tert*-Butyl 3-((6-methoxypyridin-3-yl)methyl)-4-oxopyrrolidin-1-carboxylat **161**

Nach der Versuchsvorschrift **AVO** werden 3 mMol des *tert*-Butyl 3-((6-Methoxypyridin-3-yl)methyl)-4-methylenpyrrolidin-1-carboxylat **160** umgesetzt.

Produkt: 340.1 mg / 1.11 mMol / 37 %

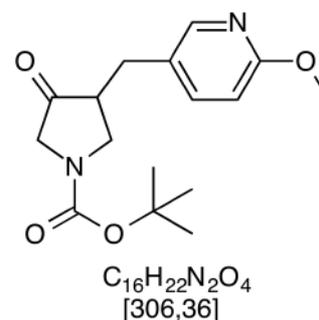
¹³C-NMR:

δ = 214.31 (OCCH), 157.13 (C-Het.), 152.1 (COO), 149.3 (C-Het.), 132.7 (C-Het.), 125.9 (C-Het.), 111.3 (C-Het.), 80.1 (C(CH₃)₃), 59.4 (NCH₂C), 59.0 (NCH₂CH), 58.9 (NCH₂CH), 58.6 (OCH₃), 28.7 (C(CH₃)₃),

HRMS:

berechnet: 306.1579

gemessen: 306.1583



6. Anhang

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Ar.	Aromat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe
bzw.	beziehungsweise
DCM	Dichlormethan
d.h.	das heisst
DME	Dimethoxyethan
ee	enantiomeric excess Enantiomerenüberschuss
ESI	Elektronensprayionisation
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatographie
Het	Heterozyklus
HMPA	Hexamethyl-phosphorsäure-triamid
HRMS	high resolution mass spectroscopy / hochaufgelöste Massenspektroskopie
ml	Milliliter
MS	Massenspektroskopie
MIDA	Methylamindiessigsäure
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyl Lithium
NMR	nuclear magnetic resonans
Ph	Phenyl
PG	protective group / Schutzgruppe
THF	Tetrahydrofuran
TON	Turn Over Number
Tos	Tosyl-Schutzgruppe
z.B.	zum Beispiel

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Konstitutionsisomere des Pentan	1
Abbildung 1-2 Enantiomere des Alanins	2
Abbildung 1-3: Energiediagramm einer katalysierten und einer nichtkatalysierten Reaktion ^[4]	3
Abbildung 1-4: Synthesemöglichkeiten des Ibuprofen ^[8]	6
Abbildung 1-5: Bildung des „Hermans-Katalysators“ 9	8
Abbildung 1-6: Kristallstruktur des Tetrakis ^[20]	8
Abbildung 1-7: (<i>R</i>)- und (<i>S</i>)-BINAP 10	9
Abbildung 1-8: (<i>RR</i>)- und (<i>SS</i>)-TADDOL	10
Abbildung 1-9: Darstellung von TADDOL ^[25]	10
Abbildung 1-10: Anwendungen der TADDOLe in einer stereoselektiven nucleophilen Addition.....	11
Abbildung 1-11: Heck-Kupplung.....	12
Abbildung 1-12: Katalysezyklus der Heck-Reaktion ^[28]	13
Abbildung 1-13: Asymmetrische Heck-Kupplung ^[31]	14
Abbildung 1-14: Kationischer und Neutraler Reaktionsverlauf ^[28]	15
Abbildung 1-15: Suzuki-Kupplung von Brombenzol	16
Abbildung 1-16: Mechanismus der Suzuki-Kupplung.....	17
Abbildung 1-17: Stille-Kupplung.....	17
Abbildung 1-18: Mechanismus der Stille Kupplung ^[36]	18
Abbildung 1-19: Domino-Heck-Diels Alder Reaktion ^[41]	20
Abbildung 1-20 Unterdrückung der β -Eliminierung.....	20
Abbildung 1-21: Erweiterung der Substrate.....	21
Abbildung 1-22: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion	21
Abbildung 1-23: Übergangszustand der diastereoselektiven Variante	21
Abbildung 1-24: Ozonolyse zu substituierten Tetrahydrofuran derivaten.....	22
Abbildung 1-25 Darstellung von Phenylboronsäure	23
Abbildung 1-26 Darstellung von Phenylboronsäurepinakolester	24
Abbildung 1-27 In-situ Zersetzung von MIDA-Boronaten ^[50]	24
Abbildung 1-28: Imidacloprid.....	25
Abbildung 1-29: Acetylcholin und Nikotin.....	25
Abbildung 1-30: Darstellung von Imidacloprid	26
Abbildung 1-31 Enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion.....	27

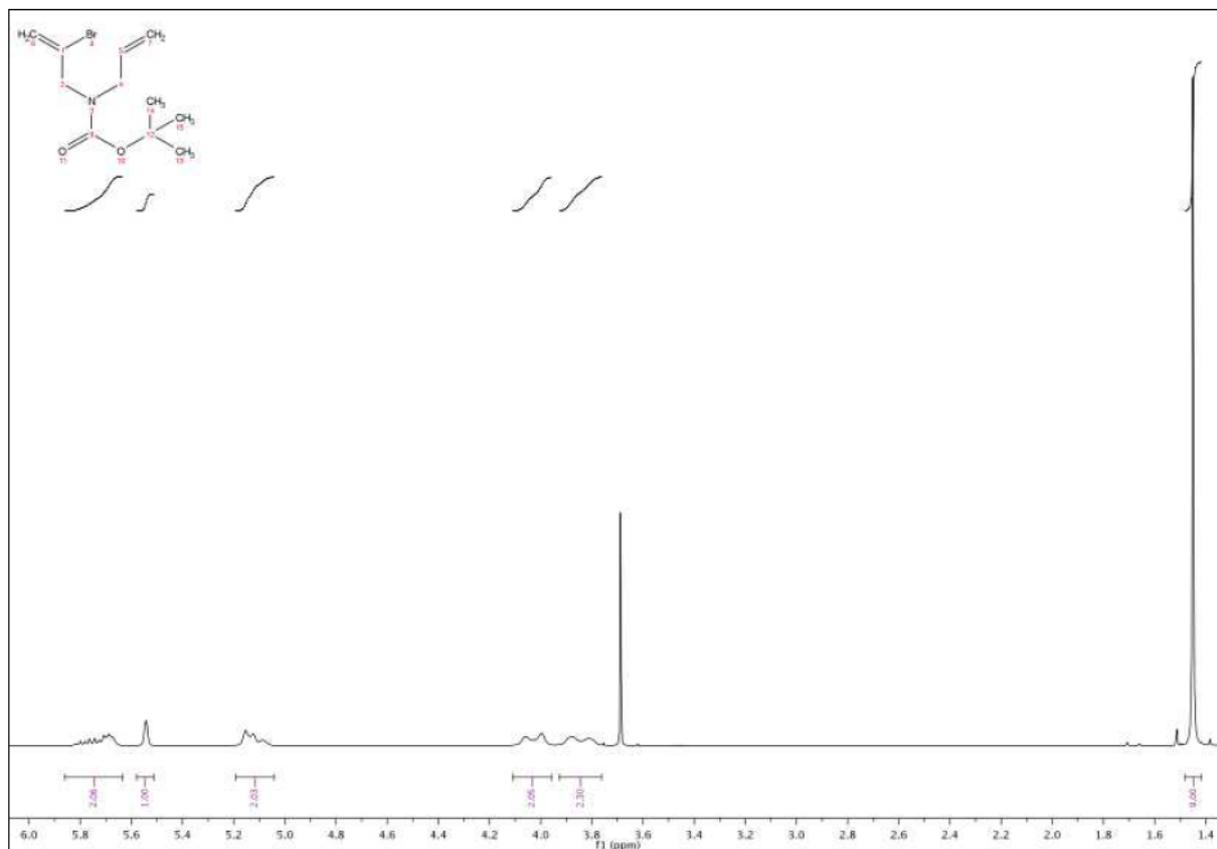
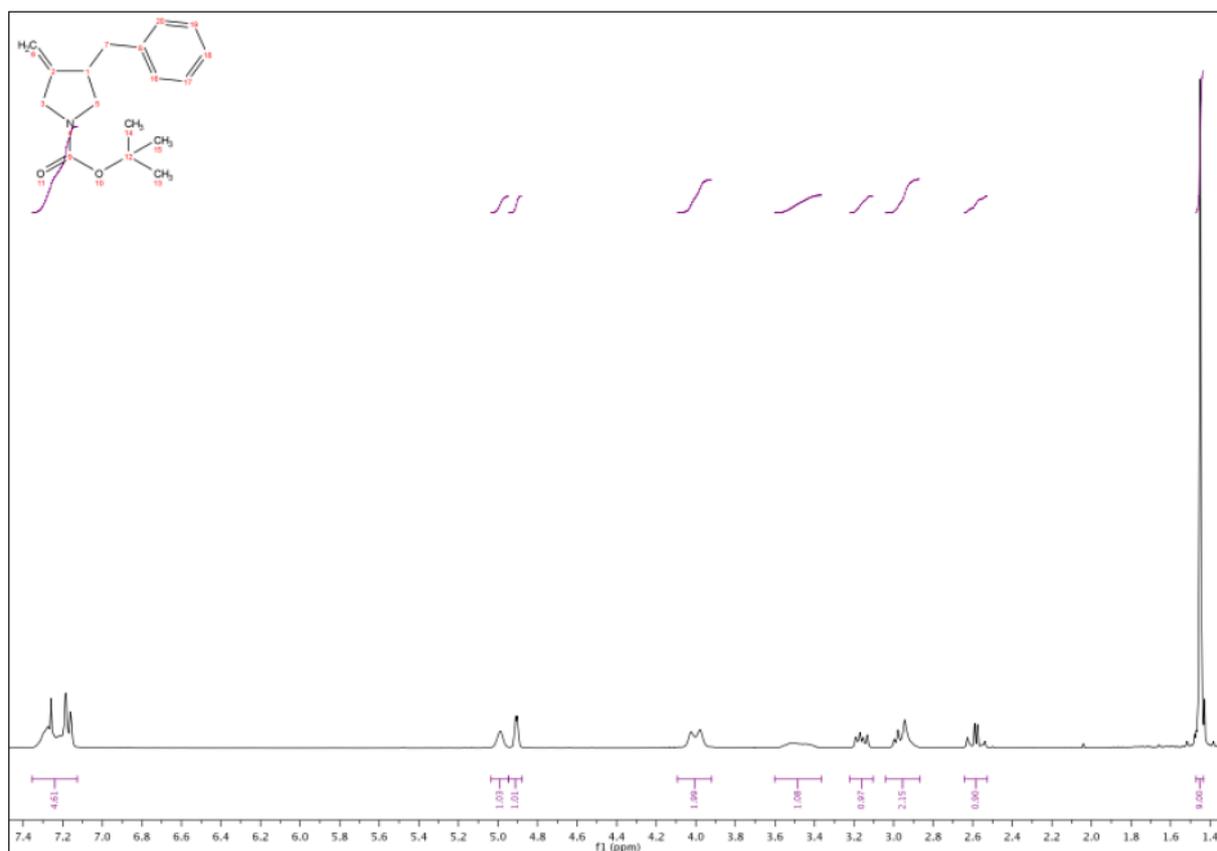
Abbildung 1-32 Synthese heterozyklischer Domino-Heck-Suzuki-Produkte.....	27
Abbildung 2-1 Darstellung des Diallylamins 74.....	30
Abbildung 2-2 Boc-Schützung des Diallylamins 74.....	30
Abbildung 2-3: Benzyl-Schützung des Diallylamins 74.....	31
Abbildung 2-4: Acetyl-Schützung des Diallylamins 74.....	31
Abbildung 2-5: Tosyl-Schützung des Allylamins 74.....	31
Abbildung 2-6: Darstellung des Tosyl-geschützten Diallylamins 84	32
Abbildung 2-7: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion des ungeschützten Diallylamins 74	33
Abbildung 2-8: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion des Tosyl-geschützten Diallylamins 84	33
Abbildung 2-9: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion des Boc-geschützten Diallylamins 77.....	34
Abbildung 2-10: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion des Benzyl-geschützten Diallylamins 79..	34
Abbildung 2-11: Synthesestrategie zur Enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion...	35
Abbildung 2-12: (<i>S</i>)- und (<i>R</i>)-Monophos-Ligand	36
Abbildung 2-13: Übersicht der untersuchten bidentalen Liganden.....	37
Abbildung 2-14: Ligand 88	38
Abbildung 2-15: Ferrocen-Ligand 89.....	38
Abbildung 2-16: Ferrocen-Ligand 90.....	39
Abbildung 2-17: Ligand 91	39
Abbildung 2-18: Spirozyklische Liganden.....	40
Abbildung 2-19: Bidentaler spirozyklischer Ligand 95	41
Abbildung 2-20: kommerziell erhältliche TADDOL-Liganden	42
Abbildung 2-21: Synthese des TADDOL-Liganden RA-L1	43
Abbildung 2-22: Synthese des Liganden RA-L2	44
Abbildung 2-23: Abnahme der Selektivität mit dem sterischen Anspruch der Frontgruppe...	45
Abbildung 2-24: Umsetzung der BINOL-Liganden 102 und 103	45
Abbildung 2-25: Umsetzung der BINOL-Liganden 104 und 105	46
Abbildung 2-26: Suzuki-Kupplung des (<i>S</i>)-3,3'-Dibrombinols 106.....	47
Abbildung 2-27: Synthese des Phenyl-(<i>S</i>)-BINOL Liganden.....	47
Abbildung 2-28: (<i>R</i>)-3,3'-Diphenylbinol (<i>R</i>)-107 und der daraus synthetisierte Ligand RA-L4	48
Abbildung 2-29: Synthese von Ligand RA-L5	49
Abbildung 2-30: Ligand RA-L6.....	50
Abbildung 2-31: Ligand RA-L7.....	51
Abbildung 2-32: Mechanismus der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion	54

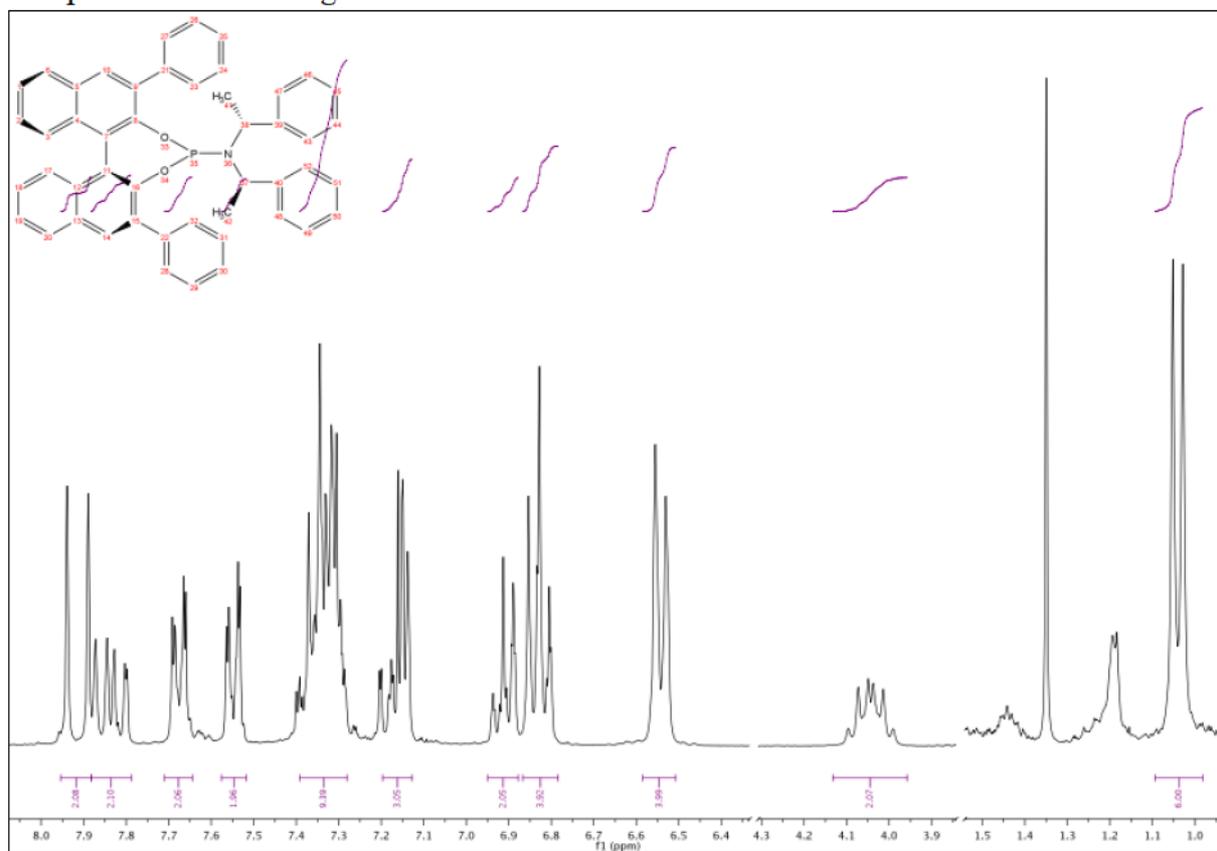
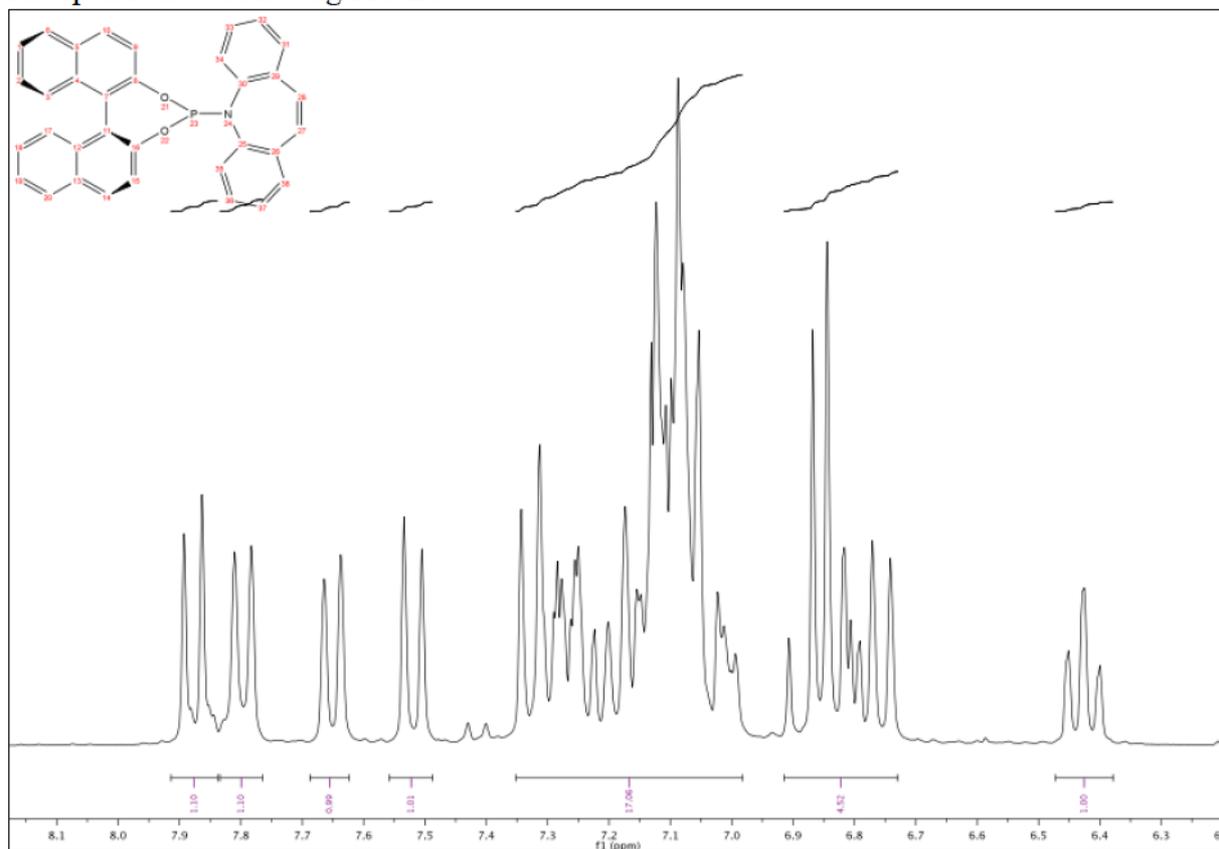
Abbildung 2-33: Domino-Carbopalladierung-Vinyllierung ^[66]	57
Abbildung 2-34: Domino-Heck-Stille-Reaktion	58
Abbildung 2-35: Versuch zum Abbruch der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit Natriumformiat	58
Abbildung 2-36: Synthese von (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborolan (<i>R,R</i>)-122	61
Abbildung 2-37: Umsetzung der Chiralen Boronsäure (<i>R,R</i>)-122	61
Abbildung 2-38: Umsetzung der chiralen Boronsäuren (<i>R,R</i>)-122 und (<i>S,S</i>)-122 mit dem (<i>R</i>)-Siphos-PE Liganden	62
Abbildung 2-39: Direkte Suzuki-Reaktion	64
Abbildung 2-40: Vergleich zwischen Acetylcholin und dem Domino-Produkt	65
Abbildung 2-41: Retrosynthetische Betrachtung	66
Abbildung 2-42: Literaturbekannte Synthese von Benzylfuranonen 128	66
Abbildung 2-43: Synthese des Diallylethers 130	67
Abbildung 2-44: Synthese der Methylimidazolboronsäure 127	67
Abbildung 2-45: Umsetzung der Methylimidazolboronsäure 127	68
Abbildung 2-46: Einfluss des Methylimidazols auf die Domino-Heck-Suzuki Reaktion	68
Abbildung 2-47: Umsetzung der Methylimidazolboronsäure 127 mit Brombenzol 134	69
Abbildung 2-48: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit heterozyklischen Boronsäuren	69
Abbildung 2-49: Umsetzung der 3-Pyridinboronsäure 139	70
Abbildung 2-50: Umsetzung der 4-Pyridinboronsäure 142	70
Abbildung 2-51: Umsetzung der Pinakolboronsäure 145	70
Abbildung 2-52: Umsetzung der 3-Pyridin-5-Methylboronsäure	70
Abbildung 2-53: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion des Diallylamine mit heterocyclischen Boronsäuren	71
Abbildung 2-54: Umsetzung der 3-Pyridinboronsäure mit dem Diallylamin 77	71
Abbildung 2-55: Umsetzung der 4-Pyridinboronsäure 142 mit dem Diallylamin 77	72
Abbildung 2-56: Umsetzung der 3-Pyridinboronsäure 156 mit dem Diallylamin 77	72
Abbildung 2-57: Umsetzung der 3-Pyridin-4-Methoxy-Boronsäure mit dem Diallylamin 77 73	73
Abbildung 3-1: Einführung der verschiedenen Schutzgruppen des Diallylamine	75
Abbildung 3-2: nicht-enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion der verschiedenen geschützten Diallylamine	76
Abbildung 3-3: Enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion	76
Abbildung 3-4 Variation der Boronsäuren	79

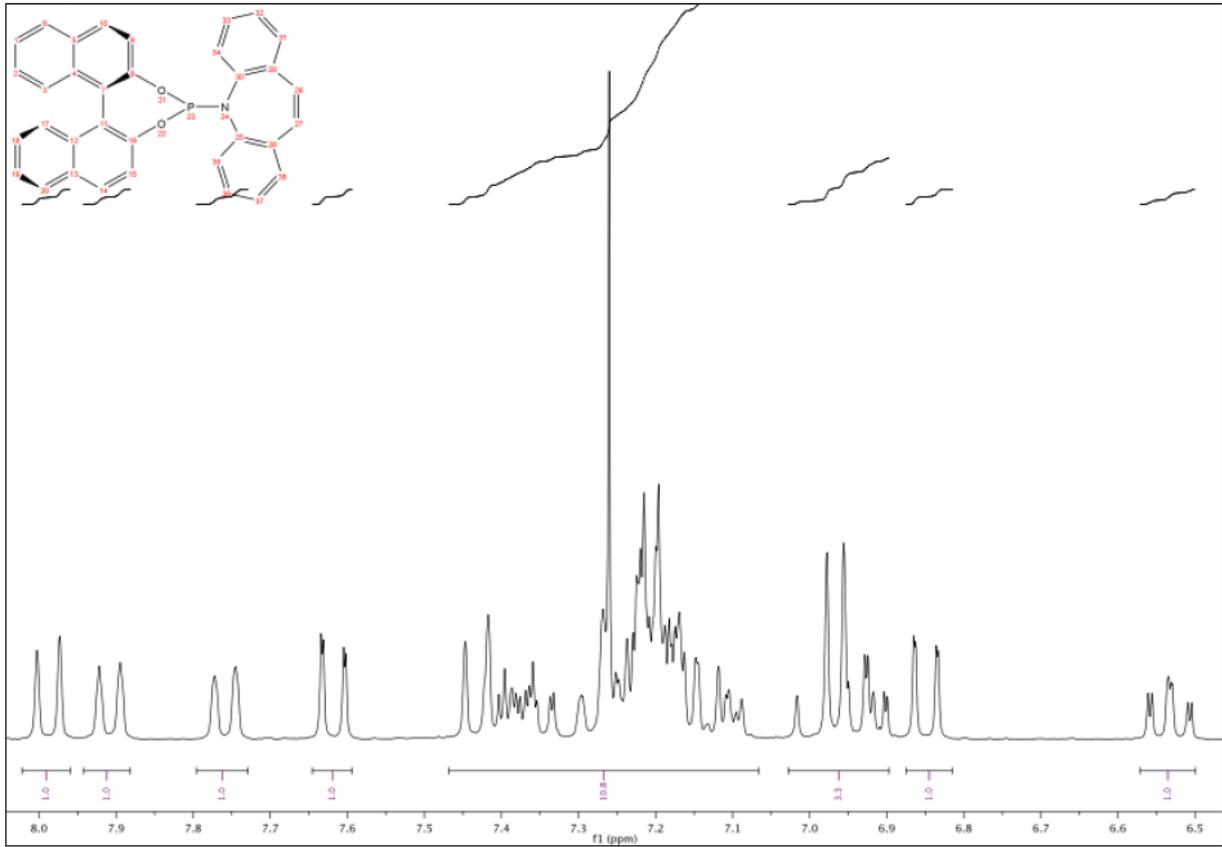
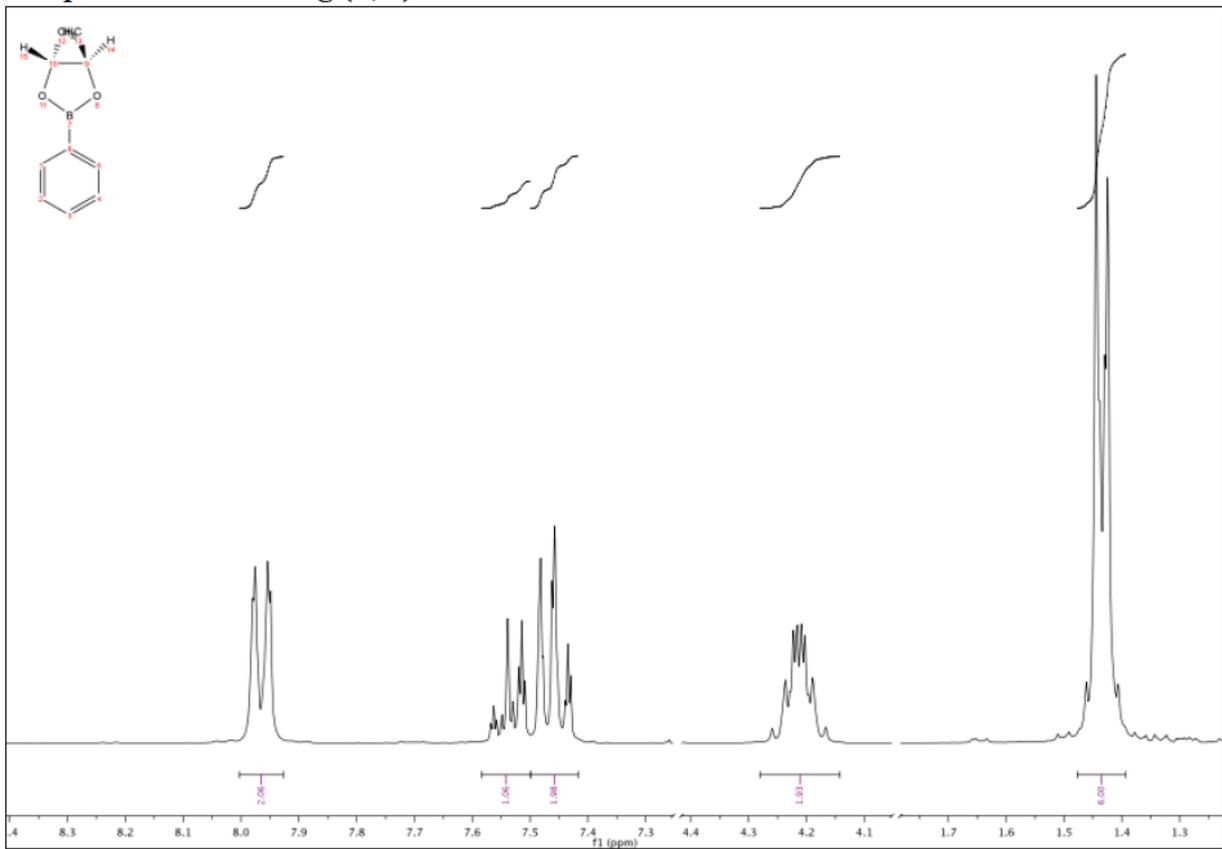
Abbildung 3-5: Chirale Schützung der Phenylboronsäure 120.....	79
Abbildung 3-6: Enantioselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit den chiralen Boronsäuren 122 und 123.....	80
Abbildung 3-7: Vergleich Imidacloprid, Acetylcholin, Domino-Heck-Suzuki-Produkt.....	81
Abbildung 3-8: Syntheseplan zur Darstellung von Imidacloprid-Analoga.....	81
Abbildung 3-9: Umsetzung N-heterozyklischer Boronsäure mit dem Diallylether 130.....	82
Abbildung 3-10: Synthetisierte Furanerivate möglicher Wirkstoff-Analoga.....	82
Abbildung 3-11: Synthetisierte Pyrrolidinonderivate möglicher Wirkstoff-Analoga.....	82
Figure 4-1: Introduction of the different protective groups of the allylamine	84
Figure 4-2: Non enantioselective Domino-Heck-Suzuki-reactions of the protected amines.....	85
Figure 4-3: Enantioselective Domino-Heck-Suzuki-reaction	85
Figure 4-4: Variation of the boronic-component	88
Figure 4-5: Chiral protection of the phenylboronic acid 120.....	88
Figure 4-6: Enantioselective Domino-Heck-Suzuki-reaction with the chiral boronic acids (R,R)-122 and (S,S)-122	89
Figure 4-7: Comparison of the Imidacloprid, Acetylcholin and the domino-Heck-Suzuki-product.....	90
Figure 4-8: Synthesis strategy for the furanone 125	90
Figure 4-9: Synthesized furane derivates	90
Figure 4-10: Synthesized pyrrolidone derivates.....	91

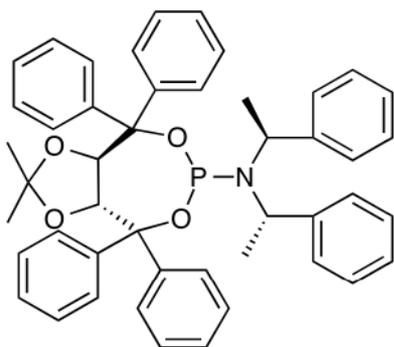
6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Untersuchung des Temperatureinflusses auf die Enantioselektivität	52
Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Liganden mit der höchsten Enantioselektivität.....	76
Tabelle 3-2: Synthetisierte Liganden	78
Table 4-1: Summary of the ligands with the highest enantioselectivity	85
Table 4-2: Synthesized ligands.....	87

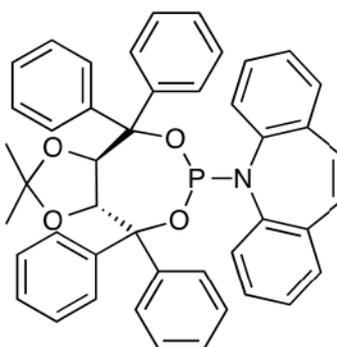
6.4 Ausgewählte NMR-Spektren ^1H -Spektrum Verbindung 77 ^1H -Spektrum Verbindung 87

¹H-Spektrum Verbindung RA-L3¹H-Spektrum Verbindung RA-L5

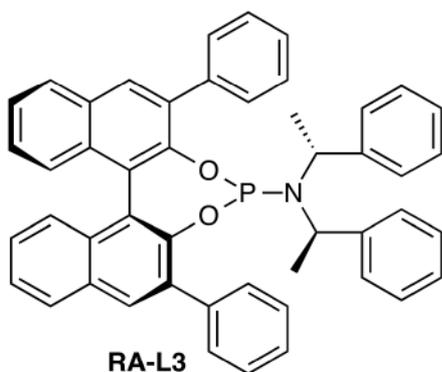
¹H-Spektrum Verbindung RA-L6¹H-Spektrum Verbindung (*R,R*)-122

6.5 Verzeichnis synthetisierter Liganden

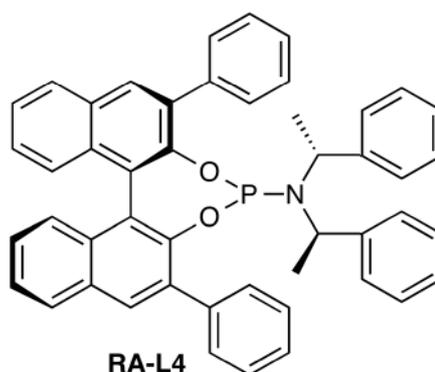
Ra-L1



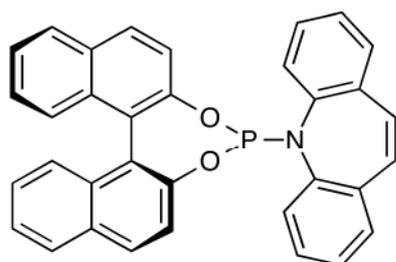
Ra-L2



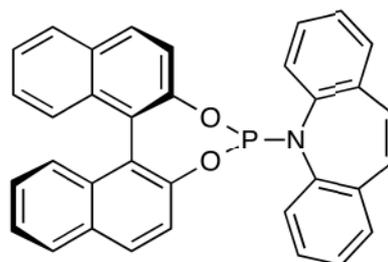
RA-L3



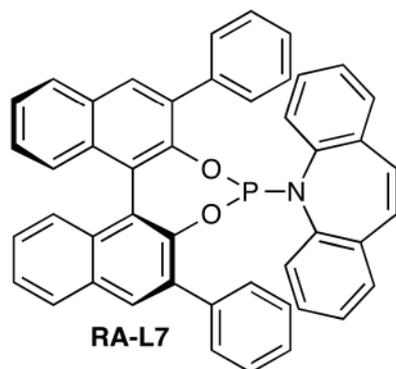
RA-L4



RA-L5



RA-L6



RA-L7

7. Literaturverzeichnis

7. Literaturverzeichnis

- [1] H. Kagan, *Organische Stereochemie*, © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York, **1977**.
- [2] “Wortherkunft Katalyse,” can be found under <http://www.duden.de/rechtschreibung/Katalyse>, **2015**.
- [3] J. M. Thomas, *Angewandte Chemie* **1994**, *106*, 963–989.
- [4] E. Riedel, *Anorganische Chemie*, Walter De Gruyter, Berlin, **2004**.
- [5] F. Haber, C. Bosch, *Verfahren Zu Synthetischen Darstellung Von Ammoniak Aus Den Elementen*, **1908**, 235421.
- [6] *Amtsblatt der Europäischen Union* **2003**, 1–5.
- [7] “Bioethanol Beimischungen zu Kraftstoffen,” can be found under http://www.bdbe.de/bioethanol/beimischung/e5_und_e10_biosprit_agrosprit/, **2014**.
- [8] A. Behr, D. W. Agar, J. Jörissen, *Einführung in Die Technische Chemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2010**.
- [9] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
- [10] E.-I. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 6738–6764.
- [11] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 6722–6737.
- [12] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angewandte Chemie* **2005**, *117*, 4516–4563.
- [13] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [14] C. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallchemie*, Teubner Studienbücher Chemie, Stuttgart, **1993**.
- [15] M. P. Carroll, P. J. Guiry, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 819–833.
- [16] W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C. P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1848.
- [17] W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, C. P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angewandte Chemie* **1995**, *107*, 1989–1992.
- [18] L. Malatesia, M. Angoletta, *J. Chem. Soc.* **1957**, 1186.
- [19] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866.
- [20] V. G. Andrianov, I. S. Akhrem, N. M. Chistovalova, Y. T. Struchkov, *J. Struct. Chem.* **1976**, *17*, 111–116.
- [21] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- [22] R. E. Malz, *Catalysis of Organic Reactions*, Marcel Dekker, New York, **1996**.
- [23] D. Seebach, A. K. Beck, M. Schiess, L. Widler, A. Wonnacott, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1807–1822.
- [24] D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angewandte Chemie* **2001**, *113*, 96–142.
- [25] D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelzied, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954–974.
- [26] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971**, *44*, 581.
- [27] R. F. Heck, J. P. Nolley Jr, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [28] M. Shibasaki, E. M. Vogl, T. Ohshima, *Adv. Synth. & Catal.* **2004**, *346*, 1533–1552.
- [29] A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379–2411.
- [30] A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angewandte Chemie* **1994**, *106*, 2473–2506.
- [31] M. Shibasaki, C. D. J. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371–7395.
- [32] M. Oesterreich, A. Jutand, *Mechanisms of the Mizoroki–Heck Reaction*, Wiley VCH, **2009**.
- [33] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [34] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.
- [35] A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978–8985.
- [36] P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4704–4734.
- [37] P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angewandte Chemie* **2004**, 4808–4839.
- [38] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
- [39] L. F. Tietze, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley VCH, Weinheim, **2006**.
- [40] T. J. J. Müller, Ed., *Science of Synthesis: Multicomponent Reactions Vol. 1*, Stuttgart, Thieme; New York, Academic Press., **2014**.
- [41] L. Bhat, A. G. Steinig, R. Appelbe, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1673–1680.
- [42] C.-W. Lee, K. S. Oh, K. S. Kim, K. H. Ahn, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1213–1216.
- [43] C. H. Oh, H. R. Sung, S. J. Park, K. H. Ahn, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7155–7157.
- [44] M. Braun, B. Richrath, *Synlett* **2009**, *2009*, 968–972.
- [45] H. Frauenrath, T. Philipps, *Liebigs Annalen der Chemie* **1985**.
- [46] J. Hartung, R. Kneuer, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1677–1683.
- [47] B. Richrath, Diastereoselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen, Dissertation, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, **2010**.
- [48] R. M. Washburn, E. Levens, C. F. Albright, F. A. Billig, *Org. Synth.* **1963**, *39*, 3–6.

- [49] G. Kaupp, M. R. Naimi-Jamal, V. Stepanenko, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4156–4161.
- [50] D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961–6963.
- [51] P. Jeschke, D. Wollweber, *Wirkstoffe Im Modernen Pflanzenschutz*, Bayer Crop Science Research, Düsseldorf, **2003**.
- [52] L. U. Chensheng, K. M. Warchol, R. A. Callahan, *Bulletin of Insectology* **2012**, *65*, 99–106.
- [53] L. Shi, C. K. Narula, K. T. Mak, L. Kao, Y. Xu, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3894–3900.
- [54] M. Atobe, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5595–5607.
- [55] J. Schütte, S. Ye, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2011**, *2011*, 2725–2729.
- [56] V. B. Birman, A. L. Rheingold, K. C. Lam, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 125–131.
- [57] A. Alexakis, J. Burton, J. Vastra, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011–4027.
- [58] R. Mariz, A. Briceño, R. Dorta, R. Dorta, *Organometallics* **2008**, *27*, 6605–6613.
- [59] M. Bartoszek, M. Beller, J. Deutsch, M. Klawonn, A. Köckritz, N. Nemati, A. Pews-Davtyan, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1316–1322.
- [60] C.-Y. Lee, C.-H. Cheon, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7086–7092.
- [61] E. P. Kündig, P. D. Chaudhuri, D. House, G. Bernardinelli, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 1092–1095.
- [62] E. P. Kündig, P. D. Chaudhuri, D. House, G. Bernardinelli, *Angewandte Chemie* **2006**, *118*, 1110–1113.
- [63] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1–30.
- [64] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angewandte Chemie* **1985**, *97*, 1–31.
- [65] M. P. Doyle, J. P. Morgan, J. C. Fettinger, P. Y. Zavalij, J. T. Colyer, D. J. Timmons, M. D. Carducci, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5291–5301.
- [66] H. Yamada, S. Aoyagi, *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 3027–3030.
- [67] B. Salem, J. Suffert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 2826–2830.
- [68] B. Salem, J. Suffert, *Angewandte Chemie* **2004**, *116*, 2886–2890.
- [69] R. H. Taaning, L. Thim, J. Karaffa, A. G. Campaña, A.-M. Hansen, T. Skrydstrup, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11884–11895.
- [70] A. Kraus, Bachelorarbeit, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, **2012**.
- [71] M. Hoff, Bachelorarbeit, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, **2014**.

- [72] B. Hopp, Bachelorarbeit, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, **2013**.
- [73] Boehringer Ingelheim International GmbH, Ed., *New Compounds, Pharmaceutical Composition and Methods Relating Thereto*, **2010**, WO/2010/149684.
- [74] A. Mercier, X. Urbaneja, W. C. Yeo, P. D. Chaudhuri, G. R. Cumming, D. House, G. Bernardinelli, E. P. Kündig, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6285–6299.
- [75] C. D. Roy, H. C. Brown, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2007**, *138*, 879–887.



„Laboralltag“

Zeichnung von Jean-Jaque Sempe

