

Stereoselektive α -Oxoperfluoralkylierung von Carbonylverbindungen

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Christian Wulkesch
aus Remscheid

Düsseldorf, Oktober 2024

aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Berichterstatter:

1. Prof. Dr. Constantin Czekelius

2. Prof. Dr. Thomas J. J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2024

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die Dissertation wurde in dieser vorgelegten oder ähnlichen Form bei keiner anderen Fakultät eingereicht. Ebenso wurden bisher keine erfolglosen Promotionsversuche von mir unternommen.

Düsseldorf, _____

Christian Wulkesch

Die hier vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 2019 bis Oktober 2024 am Institut für Organische und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. Constantin Czekelius angefertigt

Danksagung

Mein größter Dank gebührt an erster Stelle meinem Betreuer und Erstprüfer Prof. Dr. Constantin Czekelius, der mir diese Promotion nicht nur ermöglicht hat, sondern mir auch über den vollständigen Zeitraum der letzten fünf Jahre mit Rat und Tat zur Seite stand. Er hat mir stets die Möglichkeit gegeben mich sowohl wissenschaftlich als auch persönlich zu entfalten und weiterzuentwickeln, war verständnisvoll und eine Unterstützung bei jeglichen Problemen. Vielen Dank für das Vertrauen in mich und meine Arbeit und den respektvollen, aber dennoch lockeren Umgang, den wir über die Jahre pflegen konnten. Es hat mir großen Spaß gemacht ein Teil der C5-Arbeitsgruppe zu sein!

Des Weiteren bedanke ich mich bei Prof. Dr. Thomas J. J. Müller für die Übernahme der Rolle als Mentor während meiner Promotion und als Zweitprüfer. Ein ebenso großer Dank gilt den weiteren Mitgliedern der Prüfungskommission.

Für die grandiose Möglichkeit der Weiterbildung, viele exklusive Einblicke und spannende Retreats und Fachdiskussionen über die Welt der angeregten Zustände danke ich allen Mitgliedern des Graduiertenkollegs 2482 „ModISC“. Die Möglichkeit in diesem Rahmen zu kooperieren, sich miteinander auszutauschen und auch besondere Seminare besuchen zu können, war ein fester Bestandteil in meiner Promotionszeit. Vielen Dank an Dr. Martina Holz, die für einen Großteil dieser Organisation zuständig war.

Mein Dank gebührt ebenfalls der Jürgen Manchot Stiftung, die mich mit einem Promotionsstipendium über einen Zeitraum von drei Jahren gefördert hat. Für diese finanzielle Unterstützung und Anerkennung meiner Leistung durch die Vergabe des Stipendiums bin ich sehr dankbar und stolz.

Ich danke dem CeMSA@HHU (**C**enter for **M**olecular and **S**tructural **A**alytics an der **H**einrich **H**eine **U**niversität), insbesondere Mohanad Aian, für die Aufnahme unzähliger NMR-spektroskopischer Daten. Außerdem danke ich Dr. Peter Tommes für die Aufnahme der massenspektrometrischen Daten.

Für die Messung und Lösung von Röntgenkristallstrukturen danke ich Phillip Schmeinck und Leonard Karl, die mir jederzeit weiterhalfen, als ich hoffnungsvoll meine neuen Kristalle spontan vorbeibrachte.

Für die Unterstützung in meinen Überlegungen und Annahmen zum räumlichen Aufbau der Komplexe in Form von theoretischen Rechnungen und Geometrieoptimierungen danke ich Tobias Böhmer.

Weiterhin danke ich allen aktiven und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises von Prof. Czekelius, die meine Promotionszeit sozial bereichert haben! Ich denke gerne an die ein oder andere Feier im Seminarraum, an gemeinsame Abende auf dem Dach oder an unsere Gruppenaktivitäten und -Ausflüge (mit oder ohne Orgeln) zurück!

In diesem Zuge gilt ein besonderer Dank meiner langjährigen Laborpartnerin und guten Freundin Mira Kubitz. Sie trug maßgeblich dazu bei, dass ich gerne zur Arbeit gekommen bin, da immer eine gute Stimmung und Atmosphäre in „unserem“ Labor 37 herrschte. Sie stand mir nicht nur mit Ratschlägen über chemische Probleme zur Seite, sondern auch

bei Problemen privater Natur. Als gute Seele des Labors hatte sie immer ein offenes Ohr für alle Anliegen und ich konnte viel von ihr lernen. Vielen Dank für die schöne Zeit!

Den „Ehemaligen“ David Thieltges, Martin Möllemann, Alexander Neuenhausen und Lucas Helmecke möchte ich für die Einarbeitung in den Laboralltag und für viele hilfreiche Tricks und Kniffe danken. Durch eure Expertise habe ich einiges an Wissen mitgenommen, das ich anwenden und auch weitergeben konnte. Außerdem danke ich Sabine Houben für sämtliche Tipps und Hilfestellungen im Laboralltag, Unterstützung bei der Synthese einiger Verbindungen und Gespräche im Büro!

Ebenso möchte ich meinen „aktuellen“ Kollegen Dominik Scholz, Lennart Bunnemann und Dennis Nürnberg für alle außeruniversitären Aktivitäten danken, die wir neben der Arbeit etablieren konnten. Es freut mich, dass ich euch als Kollegen und auch als Freunde kennengelernt habe!

Nicht zuletzt danke ich auch allen Bachelor- und Masterstudenten, die in ihrer - wenn auch kurzen Zeit im Arbeitskreis - immer wieder für frischen Wind und viele lustige und spannende Gespräche sorgten. Dabei möchte ich Victoria Voigt, Helena Wurm, David Gleisberg, Damjan Trpkovski und Julia Jung hervorheben, deren Forschungsarbeit ich in Teilen begleiten durfte. Auch mit euch hatte ich stets viel Spaß und eine gute Zeit im Labor. Darüber hinaus bedanke ich mich auch bei Vivienne Wuttke, Clemens Müller, Dario Lichter, Pauline Mucha und Matthias Neumann und bei allen anderen, die ich in dieser Zeit noch kennenlernen durfte, für viele Stunden zusammen im Labor oder bei Aktivitäten außerhalb der Arbeitszeit. Es war mir eine große Freude so viele Menschen im Rahmen dieser Promotionsarbeit kennen zu lernen und zu erleben!

Meinen ehemaligen Kommilitoninnen und Kommilitonen und Mitstreiter in der Promotionszeit Anita Vißers, Nicole Hugo, Dragana Sretenovic, Phillip Schmeinck, Moritz Klischan und Marco Kruppa möchte ich dafür danken, dass sie immer ansprechbar waren und die ein oder andere Leidensgeschichte mit mir teilen konnten. Schlussendlich konnte ich mir an ihren Promotionen ein Beispiel nehmen und fand immer wieder neue Motivation für meine eigene Arbeit. Danke auch für die Freundschaften, die aus unserer gemeinsamen Zeit an der HHU hervorgegangen sind.

Hier werden sie zwar am Schluss genannt, aber keinesfalls zuletzt möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken. Auch wenn die Zeiten nicht immer einfach waren, haben sie alles Mögliche getan, um mir den Rücken freizuhalten, und für einen Ausgleich zum Uni-Alltag zu sorgen. Für die Beratung bei Problemen aller Art oder einfach nur die Möglichkeit zu reden danke ich insbesondere Lara Baltrusch. Ihre positive, empathische und herzliche Art hat mich hin und wieder vor einem Nervenzusammenbruch bewahrt aber auch durch die positiven Erlebnisse getragen und mich immer bestärkt weiterzumachen. Vielen Dank für Alles!

Und last but not least muss ich mich bei meinen Eltern Ingrid und Andreas und bei meinem Bruder Julian bedanken. Nicht nur für die Zeit der Promotion, sondern viel mehr auch schon für die Zeit davor. Dank ihrer bedingungslosen Unterstützung und ihres Rückhalts in all meinen Entscheidungen konnte ich überhaupt an diesen Punkt in meinem Leben gelangen. Darüber bin ich sehr glücklich und vor allem sehr dankbar!

Inhaltsverzeichnis

Abstract	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Fluorierte Verbindungen: Anwendung und Eigenschaften	1
1.2 Trifluormethylether als besonderes Strukturmotiv	4
1.2.1 Eigenschaften und Anwendung	4
1.2.2 Verschiedene Methoden zur Darstellung von Trifluormethylethern	7
1.3 (Thio)-Harnstoffe als Wasserstoffbrücken-Donoren in der Organokatalyse	35
1.3.1 Entwicklung der Wasserstoffbrücken-Organokatalyse	35
1.3.2 Einsatz von Harnstoffen als Organokatalysatoren	37
1.3.3 Synthese von (Thio)-Harnstoff-Derivaten	40
2. Zielsetzung	42
3. Ergebnisse und Diskussion	47
3.1 Synthese der neuartigen C_2 -symmetrischen Bisimin-Liganden mit Harnstoff-Strukturmotiven	47
3.1.1 Synthese eines chiralen AlkylBIAN-Liganden mit C_2 -symmetrischen Seitenketten	47
3.1.2 Synthese von Bisimin-Liganden mit C_2 -symmetrischem Rückgrat	49
3.2 Darstellung von Silberkomplexen mit den unterschiedlichen Bisimin-Liganden	64
3.2.1 Untersuchung unterschiedlicher Kombinationen aus Bisimin-Liganden und Silbersalzen	64
3.2.2 Darstellung von Komplexen des <i>ortho</i> -3,5-BisCF ₃ Ph-Harnstoff-substituierten DACH-Bisimin-Liganden mit anderen Metall-Zentralatomen	75
3.2.3 Darstellung von Silberkomplexen mit mehreren starken Liganden	76
3.2.4 Versuchte Darstellung von OCF ₃ -Silber(I)-Komplexen mit dem <i>ortho</i> -3,5-BisCF ₃ Ph-Harnstoff-substituierten DACH-Bisimin-Liganden	85
3.3 Experimente zur Bildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen mit einem DACH-Bisimin-Ligand als H-Brücken-Donor	97
3.3.1 NMR-spektroskopische Experimente	97
3.3.2 IR-spektroskopische Experimente	105
3.4 Synthese möglicher Carbonyl-Substrate für eine Trifluormethoxylierungsreaktion und Untersuchung ihrer Reaktivität gegenüber Trifluormethanolat	109
3.4.1 Auswahl der Substrat-Struktur motive und Testen der Reaktionsbedingungen	109
3.4.2 α -Phenylketon-Substrate	112
3.4.3 Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substrate	117
3.4.4 Aktivierte Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substrate	122
3.4.5 Mandelsäuremethylester als Substrate	128
3.4.6 Carbonylverbindungen ohne α -Phenyl-Substituenten als Substrate	130
3.5 Trifluormethoxylierungsreaktionen mit AgOCF ₃ -Komplexen	132
4 Zusammenfassung	137

5 Ausblick	142
6 Experimentalteil	145
6.1 Allgemeines	145
6.2 Standardsynthesevorschriften:	148
6.2.1 Standardvorschrift 1: Oxidation von Benzylalkoholen zu Benzaldehyden mit DMP ..	148
6.2.2 Standardvorschrift 2: Darstellung von Silber(I)-Komplexen aus einem Silbersalz und einem Bisimin-Liganden	148
6.2.3 Standardvorschrift 3: Darstellung von Silber(I)-Komplexen aus einem Silbersalz, Ligand 40 und zusätzlichen Liganden	149
6.2.4 Standardvorschrift 4: Darstellung eines α -Hydroxy-Pyrrolidinamids aus einem α -Hydroxyester und Pyrrolidin	149
6.3 Darstellung der C_2 -symmetrischen Bisimin-Liganden	150
6.3.1 Versuchte Darstellung eines ArylBIAN-Liganden	150
6.3.2 Darstellung der <i>ortho</i> -substituierten DACH-Liganden	152
6.3.3 Darstellung der <i>meta</i> -substituierten DACH-Liganden	159
6.3.4 Darstellung der <i>ortho</i> -substituierten BINAM-Liganden	163
6.3.5 Versuchte Darstellung der <i>meta</i> -substituierten BINAM-Liganden	170
6.4 Komplex-Synthesen	174
6.4.1 Darstellung von Komplexen mit unterschiedlichen chiralen Bisimin-Liganden und verschiedenen Silbersalzen	174
6.4.4 Darstellung von Silberkomplexen mit Ligand 40 und zusätzlichen Liganden	188
6.4.5 Versuche zur Darstellung von Komplexen mit Ligand 40 und AgOCF_3	198
6.5 Experimente zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen mit Ligand 40	203
6.5.1 Darstellung der nicht vorrätigen Carbonyl-Substrate	203
6.5.2 Durchführung der NMR-spektroskopischen Experimente	204
6.5.3 Durchführung der IR-spektroskopischen Experimente	206
6.6 Darstellung der Substrate für die Trifluormethoxylierungsreaktion	207
6.6.1 Darstellung des Literatursubstrats 3-Nosyl-1-phenylbutan	207
6.6.2 Darstellung der α -Phenylketon Substrate	209
6.6.3 Darstellung der Mandelsäure-Pyrrolidinamid Substrate	212
6.6.4 Darstellung der aktivierten Mandelsäure-Pyrrolidinamid Substrate	216
6.6.5 Darstellung der Mandelsäuremethylester-Substrate	223
6.6.6 Darstellung der α -Isopropyl-substituierten Substrate	224
6.7 Trifluormethoxylierungsreaktionen	230
6.7.1 Testreaktionen der Substrate mit AgOCF_3	230
6.7.2 Testreaktionen des <i>para</i> - OCF_3Ph -aktivierten Nosyl-Pyrrolidin-Substrats 155 mit Komplexen aus AgOCF_3 und Ligand 40	236
7 Literaturverzeichnis	239
8 Spektrenanhang	249

Abstract

Deutsche Version

Das Strukturmotiv der Trifluormethylether findet zunehmend mehr Anwendung in Agrochemikalien und pharmazeutischen Wirkstoffen. Die Darstellungsmöglichkeiten solcher Verbindungen, insbesondere von chiralen Alkyltrifluormethylethern, ist bis heute sehr beschränkt, weswegen die Suche nach neuen Trifluormethoxylierungsreagenzien und Synthesemethoden innerhalb des letzten Jahrzehnts von großem Interesse war. Ein limitierender Faktor für die Einführung von Trifluormethoxygruppen in organische Moleküle ist die intrinsische Instabilität von Trifluormethoxid-Anionen, deren Einsatz als Nucleophile nur durch eine ausreichende Stabilisierung erfolgen kann. Als Möglichkeit dafür konnten Trifluormethoxido-Silber(I)-Komplexe mit unterschiedlichen Liganden isoliert und als Reagenz für nucleophile Trifluormethoxylierungsreaktionen eingesetzt werden.

Ziel dieser Arbeit war es, einen C_2 -symmetrischen Trifluormethoxido-Silber(I)-Komplex mit Harnstoff-Strukturmotiven zu entwickeln, der als Reagenz in einer enantioselektiven Trifluormethoxylierungsreaktion von α -Nosyl-Carbonylverbindungen fungieren kann. Dafür wurden zuerst fünf neuartige C_2 -symmetrische Bisimin-Liganden mit Harnstoff-Substituenten in Gesamtausbeuten von 50-83 % dargestellt und ihre Koordinationseigenschaften in Silber(I)-Komplexen geprüft. Die besten Ergebnisse wurden mit einem Bisimin-Diaminocyclohexan-Liganden mit aromatischen Harnstoff-Substituenten (**40**) erreicht, mit dem diverse Silber(I)-Komplexe aus unterschiedlichen Silbersalzen und mit zusätzlichen (Chelat-)Liganden dargestellt und NMR-spektroskopisch charakterisiert wurden. Die Löslichkeit sowie Stabilität gegenüber Licht und Luftkontakt wurden durch die zusätzlichen Liganden erhöht. Die H-Brücken-Donor-Fähigkeiten der Harnstoffgruppe des Liganden **40** als Reinsubstanz und als Ligand in Silber(I)-Komplexen wurde mit verschiedenen Carbonylverbindungen als H-Brücken-Akzeptoren nachgewiesen. Als mögliche Elektrophile für eine Reaktion mit Trifluormethanolat wurden zwölf verschiedene Ketone, Amide und Ester mit unterschiedlichen Austrittsgruppen in α -Position dargestellt und als Substrate in Testreaktionen mit $AgOCF_3$ eingesetzt. Dabei wurden je nach Substitutionsmuster unterschiedlich schnelle Reaktionen beobachtet, die variierende Produktverhältnisse der jeweiligen α -Trifluormethoxy- und α -Fluor-Produkte ergaben. Aus dem Substratscreening ging das α - $pOCF_3Ph$ - α -Nosyl-Pyrrolidinamid-Substrat **155** mit einer isolierten Ausbeute des α -Trifluormethylethers **156** von 82 % als bestes Substrat hervor und wurde anschließend für die Optimierung einer enantioselektiven Trifluormethoxylierungsreaktion mit $[Ag(Lig\ 40)(OCF_3)]$ -Komplexen eingesetzt. Diese führte jedoch zur Ausbildung des α -Fluor-Pyrrolidinamids **157** als Hauptprodukt, was vermutlich an einer Zersetzungsreaktion des Bisimin-Liganden **40** mit $AgOCF_3$ während der Komplexsynthese lag.

Englische Version

The structural motif of trifluoromethyl ethers is increasingly being used in agrochemicals and pharmaceutical chemistry. The possibilities of preparing such compounds, especially chiral alkyl trifluoromethyl ethers, are still very limited. Therefore, the research regarding to new trifluoromethoxylation reagents and methods has been of great interest over the past decade. A limiting parameter for the introduction of trifluoromethoxy groups in organic molecules is the intrinsic instability of trifluoromethoxide anions, whose application as nucleophiles can only be accomplished by sufficient stabilisation. Examples for these purposes are trifluoromethoxido-silver(I) complexes with different ligands, which could be isolated and used as reagents for nucleophilic trifluoromethoxylation reactions.

The aim of this work was the development of a C_2 -symmetrical trifluoromethoxido-silver(I) complex bearing urea groups, which can serve as a reagent in an enantioselective trifluoromethoxylation reaction of α -nosyl carbonyl compounds. First, five novel C_2 -symmetric bisimine ligands with urea substituents were synthesized in total yields of 50-83 % and their coordination properties were tested in silver(I) complexes. Best results were obtained with a bisimine diaminocyclohexane ligand with aromatic urea substituents (**40**), which was then used for further preparation and NMR spectroscopic characterization of various silver(I) complexes derived from different silver salts. With additional (chelate) ligands the formation of tetrahedrally coordinated silver(I) complexes was achieved, showing better solubility and increased stability towards air contact and light.

The H-bond donor abilities of the urea groups of ligand **40** as pure compound as well as a bound ligand in silver(I) complexes was demonstrated with various carbonyl compounds acting as H-bond acceptors. For the use as possible electrophiles in a reaction with trifluoromethanolate twelve different ketones, amides and esters, decorated with various leaving groups in α -position, were synthesized and used as substrates in test reactions with AgOCF_3 . Depending on the substitution pattern, different reaction speeds were observed and varying ratios of the corresponding α -trifluoromethyl ether and α -fluoride species were obtained. The substrate screening revealed that the α - $p\text{OCF}_3\text{Ph}$ - α -nosyl-pyrrolidine amide substrate **155** gave the best isolated yield of 82 % and was therefore used for the investigation of an enantioselective trifluoromethoxylation reaction using a $[\text{Ag}(\text{Lig-40})(\text{OCF}_3)]$ -complex. This reaction led to the formation of α -fluoro-pyrrolidine amide **157** as main product, presumably caused by a decomposition reaction of bisimine ligand **40** and AgOCF_3 within the complex synthesis

Abkürzungsverzeichnis

4-CzIPN	1,2,3,5-Tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzol
<i>cis</i> -DCy18-C-6	<i>cis</i> -Dicyclohexan-18-krone-6
Å	Ångström
AcPyr	1-Acetylpyrrolidin
AlkylBIAN	Bis(alkylimino)acenaphthen
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ArylBIAN	Bis(arylimino)acenaphthen
ASAP	atmospheric solids analysis probe (Feststoffanalyse unter Atmosphären-druck)
BARF	Tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat
BINAM	1,1'-Binaphthyl-2,2'-Diamin
Bipy	2,2'-Bipyridin
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BQ	Benzochinon
BTMP	Bis(trifluormethyl)peroxid
cat.	catalytic (katalytisch)
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CyPent	Cyclopentanon
d	days (Tage)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DACH	Diaminocyclohexan
DBH	1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin
DC	Dünnschichtchromatographie
DCTB	<i>trans</i> -2-[3-(4- <i>tert</i> -Butylphenyl)-2-methyl-2-propenyliden]malononitril (Matrix für MALDI-TOF)
deut.	deutert
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DIT	Dithranol (Matrix für MALDI-TOF)
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMDTC	<i>S,S'</i> -Dimethyldithiocarbonat
DMI	1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethylpropyleneurea (1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon)

DNP	2,4-Dinitrophenol bzw. 2,4-Dinitrophenoxy
DNTFB	2,4-Dinitro(trifluormethoxy)benzol
EDG	Electron donating group (Elektronenschiebende Gruppe)
El	Elektrophil
eq	Equivalents (Äquivalente)
ESI	Electron-spray ionisation (Elektrospray-Ionisierung)
<i>et al.</i>	et alteri (und andere)
EWG	Electron-withdrawing group (Elektronenziehende Gruppe)
FC	Flash-Chromatographie (Säulenchromatographie)
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
FormPyrr	1-Formylpyrrolidin
ges.	gesättigt
HBD	Wasserstoffbrücken-Donor
HRMS	High resolution mass spectrometry (Hochaufgelöste Massenspektrometrie)
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IR	Infrarot
Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert(e)
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
m/z	Masse-über-Ladungs-Verhältnis
MALDI-TOF	Matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight (Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit Flugzeitanalyse)
M	Metall
Molsieb	Molekularsieb
n.b.	nicht bestimmbar
n.d.	nicht detektiert
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
NMR	Nuclear magnetic resonance (Kernspinresonanz)
NP	Nebenprodukt
Nuc	Nucleophil
PDFA	Difluormethylen phosphobetain
PG	Protective group (Schutzgruppe)

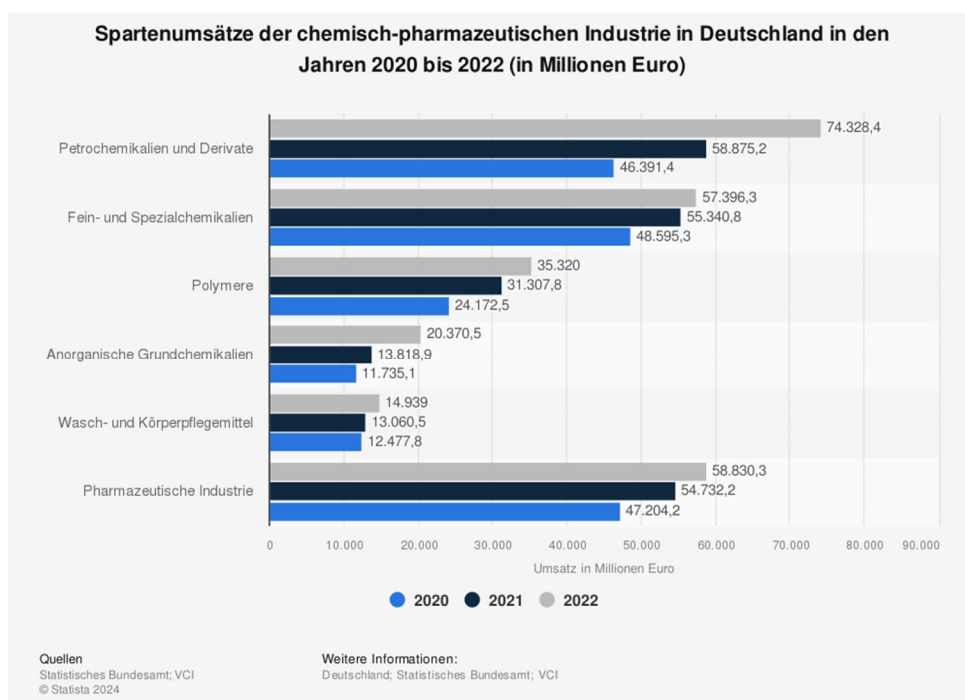
Phen	1,10-Phenanthrolin
Phth-OCF ₃	<i>N</i> -Trifluormethoxyphthalimid
Pic	4-Picolin
PyOCF ₃	2,4-Dinitrobenzol-pyridinium-OCF ₃ -Salz
Pyr	Pyrrolidinyl-Rest
r.t.	Raumtemperatur
R _f	fluorierter Kohlenstoffrest
Rkt	Reaktion
Salen	<i>N,N'</i> -Bis(3,5-di- <i>tert</i> -butylsalicyliden)-1,2-cyclohexan-diamin
Sdp	Siedepunkt
Selectfluor	1-Chlormethyl-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis(tetrafluorborat)
SET	Single-electron-transfer (Ein-Elektron-Übertragung)
SiPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliden
Smp	Schmelzpunkt
TAS	Tris(dimethylamino)sulfonium-trifluormethoxid
TBAT	Tetrabutylammoniumdifluortriphenylsilikat
Temp.	Temperatur
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TFA	Trifluoracetamid
TFBO	(<i>E</i>)- <i>O</i> -Trifluormethyl-benzaldoxim
TFBz	Trifluormethylbenzoat
TFNf	Trifluormethylnonaflat
TFMS	Trifluormethylarylsulfonat
TFMT	Trifluormethyltrifluormethansulfonat
TMCyPent	2,2,6,6-Tetramethylcyclopentanon
Triphosgen	Bis(trichlormethyl)carbonat
ÜM	Übergangsmetall
UV	Ultraviolett
wässr.	wässrig(e)
XRD	X-ray diffusion (Röntgenbeugung)

1. Einleitung

1.1 Fluorierte Verbindungen: Anwendung und Eigenschaften

Eine der größten Herausforderungen, die es für die moderne Menschheit in Zukunft zu lösen gilt, ist die stetig wachsende Weltbevölkerung.¹⁻³ Während für daraus entstehende Probleme wie die lokale Knappheit von Trinkwasser oder das endliche Vorkommen von fossilen Ressourcen noch keine effizienten Lösungsansätze durch den Menschen hervorgebracht wurden, können andere Probleme durch die gezielte Nutzung von Chemikalien adressiert werden. So besteht die Möglichkeit eine mangelnde Versorgung an Grundnahrungsmitteln und pflanzlichen Rohstoffen durch den Einsatz von entsprechenden Pflanzenschutzmitteln zu verhindern, indem höhere Ernteerträge aus gleichbleibender Ackerfläche eingebracht werden können.^{4,5} Außerdem sind viele Menschen von Volkskrankheiten, zum Beispiel Bluthochdruck, Diabetes oder psychischen Krankheiten wie Depressionen betroffen, deren Behandlung heutzutage durch den Einsatz spezieller Medikamente möglich ist.⁶⁻¹⁰ Grundlegend für die Lösung der Probleme bezüglich Pflanzenschutz und Pharmazie ist die Entwicklung geeigneter Wirkstoffe, die eine spezifische Funktion in einem Organismus erfüllen. Beispiele dafür sind die Tötung eines Schädlings zum Schutz der Pflanze oder die Heilung bzw. Eindämmung einer Krankheit.

Dabei lassen sich Wirkstoffe in zwei Klassen unterteilen.¹¹ Zum einen gibt es große Biomoleküle, wie Peptide oder Antikörper. Zum anderen machen synthetisch hergestellte, kleine organische Moleküle seit etwa 150 Jahren den Großteil der eingesetzten Wirkstoffe aus. Der Beginn dieser Erfolgsgeschichte ist die Einführung des Hypnotikums Chloralhydrat (Noctec®, Chloraldurat®) im Jahre 1869,¹² gefolgt von der Synthese verschiedener Barbitursäurederivate und deren Einsatz als Schlafmittel und Antikonvulsiva.¹³ Der große Durchbruch der synthetischen Arzneimittel gelang Ende des 19. Jahrhunderts, als die ersten fiebersenkenden Medikamente Paracetamol® (1878), Phenacetin® (1887) und schließlich Aspirin® (1897), das erste Blockbuster-Medikament, patentiert wurden.¹⁴ Ausgehend davon hat sich mit der pharmazeutischen Chemie bis heute eine der größten und umsatzstärksten Branchen der Chemieindustrie entwickelt (Abbildung 1), in der die Entwicklung und Verbesserung von Wirkstoffen nach wie vor eine tragende Rolle einnimmt.^{15,16}

Abbildung 1: Jährliche Umsätze der verschiedenen chemischen Industriezweige¹⁷

Innerhalb der Klasse der kleinen organischen Wirkstoffe gewinnen fluorierte Verbindungen zunehmend an Relevanz. Mit der Synthese von Fludrocortison im Jahre 1954¹⁸ wurde gezeigt, dass die Substitution eines Wasserstoffatoms in 9-Position von Hydrocortison zu einem dramatischen Anstieg seiner entzündungshemmenden Eigenschaften führt.¹⁹ Somit war Fludrocortison als erstes Beispiel für das enorme Potential von Fluor-Substituenten in Wirkstoffen der Wegbereiter für den Erfolg dieser Wirkstoffklasse und wird auch noch heutzutage hauptsächlich zur Behandlung von Nebennierenrindeninsuffizienz eingesetzt.²⁰

Seit dieser Entwicklung haben zahlreiche Medikamente Anwendung gefunden, deren Wirkstoffe ein oder mehrere Fluoratome als Substituenten aufweisen. Dabei soll nicht unerwähnt bleiben, dass ca. 10–20 % aller jährlich neu zugelassenen Medikamente fluorierte organische Moleküle beinhalten.²¹ So konnte innerhalb der letzten Jahrzehnte ein breites Spektrum an neuartigen fluorierten Wirkstoffen zur Behandlung zahlreicher Krankheiten entwickelt und etabliert werden.^{21–29} Einige prominente Beispiele für derartige Medikamente sind Lipitor® (Wirkstoff Atorvastatin, Cholesterinsenker), Prevacid® (Wirkstoff Lansoprazol, Antazidum) oder Lexapro® (Wirkstoff Escitalopram, Antidepressivum), die jeweils zu den umsatzstärksten Medikamenten der vergangenen Jahre gehören (Abbildung 2).²²

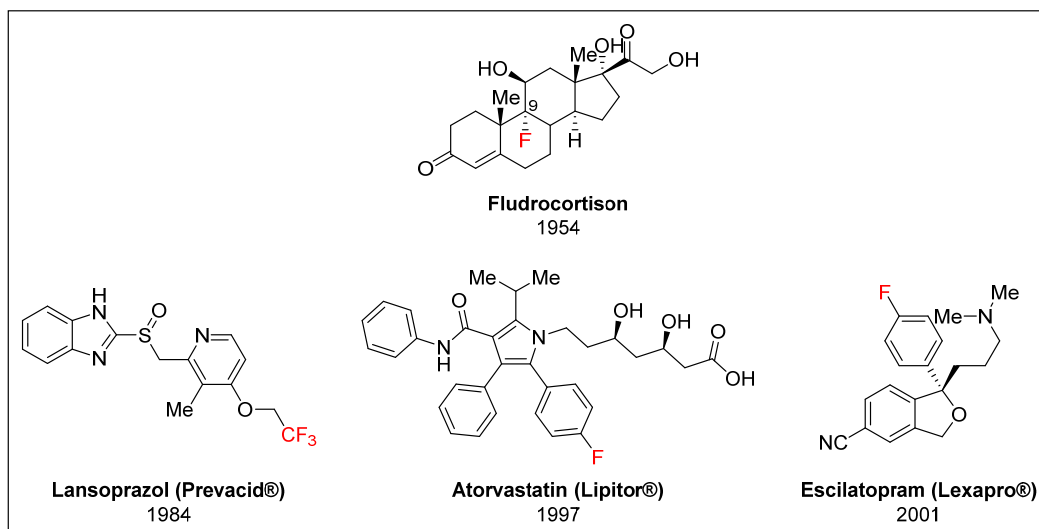


Abbildung 2: Beispiele bekannter und erfolgreich eingesetzter fluorierte Wirkstoffe mit dem Jahr ihrer Markteinführung

Wie an den Zeitpunkten der Markteinführung ersichtlich wird, ist die Geschichte von fluorierten Wirkstoffen noch recht jung, was darauf zurückzuführen ist, dass die organische Fluorchemie nahezu vollständig anthropogen ist.³⁰ Der Grund dafür ist, dass das Element Fluor in der Natur fast ausschließlich als Fluorid in anorganischen Mineralien anzutreffen ist und aufgrund seiner geringen Bioverfügbarkeit nicht effizient von Organismen verwertet und zur Synthese von Naturstoffen genutzt werden kann.³¹ So ist es nicht überraschend, dass die Anzahl der bis heute isolierten organischen Fluor-Verbindungen mit lediglich ca. 20 bekannten Beispielen verschwindend gering ist,^{32,33} insbesondere im Vergleich zu den über 5000 bekannten Naturstoffen, die andere Halogene beinhalten.³⁴ Dank der fortschreitenden Entwicklung neuer synthetischer Fluorierungsmethoden konnte dennoch eine Vielzahl von Naturstoffen nachträglich fluoriert oder eine vollständige Synthese neuartiger fluorierte Verbindungen realisiert werden.^{30,35-40}

Die Gründe für den unverkennbaren Erfolg von Fluor in Wirkstoffen sind die einzigartigen chemischen und physikalischen Eigenschaften, die mit einer Fluorierung eines Moleküls einhergehen.⁴¹⁻⁴⁴ Fluor-Substituenten bilden mit Kohlenstoff deutlich kürzere Einfachbindungen aus (ca. 1.3 Å) als andere Halogenide,⁴⁵ die verglichen mit C-H-Bindungen nur geringfügig länger sind und somit in der Regel wenig Einfluss auf die Größe und räumliche Anordnung eines Moleküls haben. Trotzdem können Fluor-Substituenten im Vergleich zu den analogen Wasserstoff-substituierten Verbindungen unerwartete Konformationsänderungen bewirken, was jedoch meist an elektronischen Wechselwirkungen innerhalb des Moleküls liegt.⁴²

Durch die extrem hohe Elektronegativität von Fluor ist die Kohlenstoff-Fluor-Bindung stark polarisiert und stellt mit 439 kJ/mol die stärkste bekannte Kohlenstoff-Heteroatom-Einfachbindung dar.⁴³ Dies hat zur Folge, dass ein Wirkstoff durch eine geeignete Fluor-

Substitution gegen ungewollte metabolische Prozesse, wie beispielsweise die Oxidation durch Cytochrom P450, geschützt werden kann. Damit einher gehen eine erhöhte Wirksamkeit und somit auch eine geringere benötigte Dosis eines Wirkstoffes.^{42,46-48} Außerdem bewirkt die hohe Polarisierung die Ausbildung eines starken Dipolmoments innerhalb eines fluorierten Moleküls. In Abhängigkeit von Art und Anzahl der Fluorierungen kann die Lipophilie einer organischen Verbindung sowohl gesenkt als auch erhöht werden, was wiederum Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit oder die Bindungsaffinität zu Proteinen hat.^{41,42} Ebenso beeinflusst wird der pKs-Wert der umliegenden Protonen, wenn ein Fluor-Substituent in einem Molekül ist.⁴⁹ Zuletzt sollte nicht unerwähnt bleiben, dass Fluor durch seine freien Elektronenpaare in der Lage ist, sowohl Komplexe mit Metall-Ionen auszubilden,⁵⁰ als auch schwache Wechselwirkungen mit Wasserstoffbrücken-Donoren⁵¹ oder Proteinen⁵² einzugehen.⁵³ So können aufgrund von Fluorierungen in Wirkstoffen völlig neuartige Wechselwirkungen und damit ebenso neuartige Wirkmechanismen eröffnet werden.

1.2 Trifluormethylether als besonderes Strukturmotiv

1.2.1 Eigenschaften und Anwendung

Die besonderen Auswirkungen von Fluor als Substituent führten dazu, dass einzelne funktionelle Gruppen fluoriert und hinsichtlich ihrer Eigenschaften untersucht wurden, wobei fluorierte Ether ein besonderes Interesse auslösten. Erste Synthesen von linearen Ethern mit mehreren Fluoratomen gehen zwar schon auf das Jahr 1899 zurück,⁵⁴ allerdings wurde die gezielte und systematische Darstellung verschiedenster fluorierter Ether und deren Charakterisierung erst um Mitte des 20. Jahrhunderts in der Literatur beschrieben.⁵⁵⁻⁶⁰ Zeitgleich wurden auch die ersten medizinischen Anwendungen für diese Substanzklasse entwickelt, deren Erfolgsgeschichte als Inhalationsanästhetika mit der Entwicklung von Fluroxen im Jahr 1951 begann.⁶¹ Anschließend wurden viele weitere fluorierte Ether (Abbildung 3 a) als Anästhetika eingesetzt, da sie im Vergleich zu den bis dahin verwendeten Narkotika wie Diethylether, Chloroform oder Vinylether einige Vorteile vorwiesen. Dazu zählen eine niedrigere Explosionsgefahr bei ähnlicher Volatilität, eine geringere Toxizität und vor allem eine deutlich bessere Pharmakokinetik und somit insgesamt eine erhöhte Sicherheit während Operationen. Dadurch verzeichnete insbesondere das medizinische Teilgebiet der Chirurgie seither deutliche Fortschritte.^{62,63}

Durch diese Anwendungen wurde das Potential von fluorierten Ethern erkannt und auf weitere medizinische sowie auf agrochemische Anwendungen ausgeweitet. Dabei sind besonders die Struktur motive der Ether, aber auch Thioether oder andere Heteroatom-Substituenten interessant, die in der α -Position einfach oder mehrfach fluoriert sind.⁶⁴⁻⁶⁶ Einige moderne Beispiele für solche Wirkstoffe sind in Abbildung 3 b) und c) dargestellt.

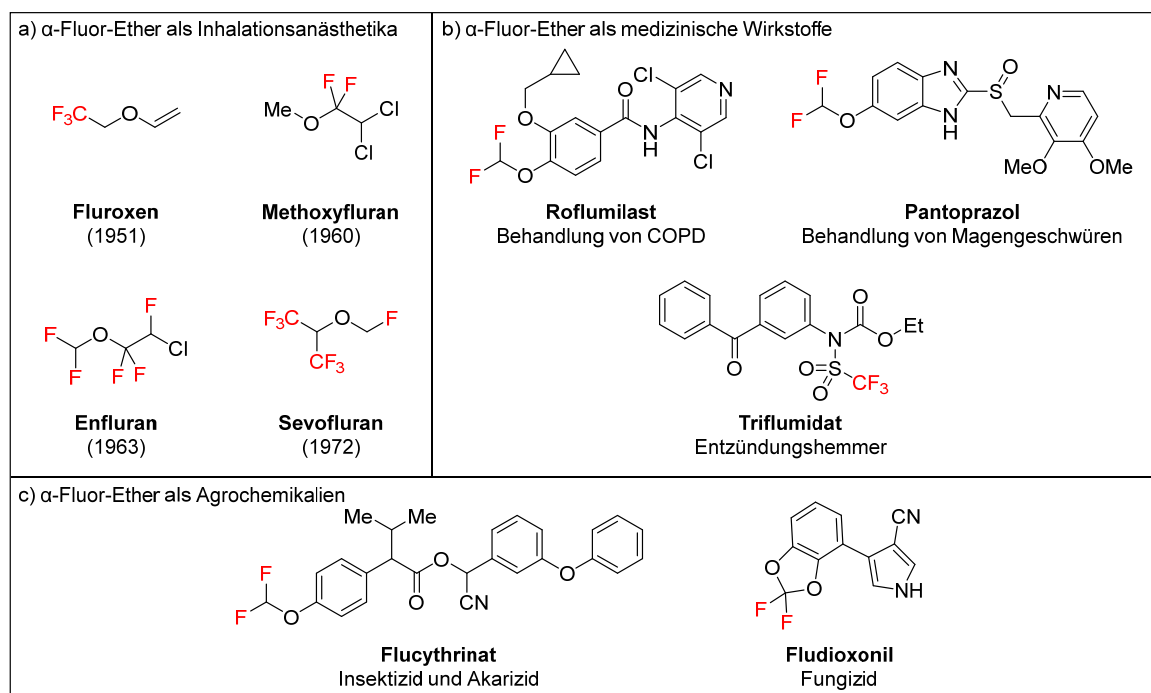


Abbildung 3: Strukturen von fluorierten Ethern als Beispiele für a) Inhalationsanästhetika (Jahr der Entwicklung),⁶² b) moderne medizinische Wirkstoffe^{64,65} und c) moderne Agrochemikalien⁶⁶

Innerhalb der Substanzklasse der fluorierten Ether nimmt die Trifluormethoxygruppe eine weitere Sonderstellung als einziger dreifach α -fluorierter Ether ein. Neben diesem Alleinstellungsmerkmal, haben OCF_3 -Gruppen noch weitere einzigartige Eigenschaften als Substituenten in organischen Molekülen.⁶⁷ Durch die drei Fluoratome entsteht ein sehr starker Elektronenzug, wodurch dem Substituenten ein starker $-I$ -Effekt zugeordnet werden kann.⁵⁸ Gleichzeitig stehen am Sauerstoffatom freie Elektronenpaare zur Verfügung, weswegen ein schwacher $+M$ -Effekt vorliegt.^{68,69} Entgegen der Erwartung, bedingt durch die hohe Polarisierung der C-F-Bindungen, sind Trifluormethylether sehr hydrophobe Substituenten, was am Hansch-Leo-Parameter¹ von $\pi_R = 1,04$ (vgl. OMe : $\pi_R = -0,02$; Br : $\pi_R = 0,84$; I : $\pi_R = 1,12$)⁷⁰ deutlich wird. Bei einem Vergleich der Eigenschaften von OCF_3 -Gruppen mit anderen Substituenten fällt auf, dass sie weniger denen von strukturell ähnlichen Methoxygruppen ähneln, sondern ihre elektronischen Eigenschaften eher mit denen von Fluor-Substituenten und ihre Hydrophobizität wiederum eher mit denen von Iod-Substituenten übereinstimmen. Deswegen werden Trifluormethoxy-Substituenten auch als Pseudohalogene bezeichnet.⁷¹ Eine weitere Besonderheit ist, dass Trifluormethoxygruppen unerwartete Konformationen, besonders in aromatischen Systemen, einnehmen können. Im Gegensatz zu Methoxygruppen, die planar zur Ringebene ausgerichtet sind, liegen OCF_3 -Substituenten angewinkelt oder sogar orthogonal zur

¹Der Hansch-Leo-Parameter ist ein Wert für die Lipophilie von aromatischen Substituenten unter Berücksichtigung ihrer elektronischen und sterischen Parameter. Ein hoher Wert entspricht einer hohen Lipophilie.

Ringebene vor.^{72,73} Außerdem sind besonders aromatische OCF_3 -Substituenten chemisch sehr inert gegenüber starken Säuren, Basen und Nucleophilen.^{59,60} Bei aliphatischen Trifluormethoxy-Substituenten wurde generell ebenfalls eine erhöhte Hydrophobizität und chemische Inertheit beobachtet,⁷⁴ Allerdings zeigte diese Verbindungsklasse in einigen Fällen auch eine geringere metabolische Stabilität als analoge OMe - oder CF_3 -substituierte Verbindungen.⁷⁵

Aufgrund dieser speziellen Eigenschaften haben trifluormethoxylierte Wirkstoffe auch Anwendung in der modernen pharmazeutischen Chemie und Agrochemie gefunden,⁷⁶⁻⁷⁸ wenngleich sie im Vergleich zu Fluor-substituierten Verbindungen bisher lediglich einen geringen Anteil ausmachen.²⁵ In Zuge dessen konnten beispielsweise Wirkstoffe entwickelt werden, die eine völlig neue Behandlungsmethode für die unheilbare Krankheit Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ermöglichte.⁷⁹ Die Therapie mit Riluzol dämmt die Entwicklung der Krankheit ein, sodass die Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung um mehrere Monate verzögert werden kann. Der Wirkmechanismus ist bislang nicht aufgeklärt, was die Komplexität und Einzigartigkeit des Effekts von Trifluormethoxygruppen in einem Organismus verdeutlicht.⁸⁰ Weitere Beispiele für Wirkstoffe, deren Strukturen Trifluormethylether beinhalten, sind in Abbildung 4 dargestellt.

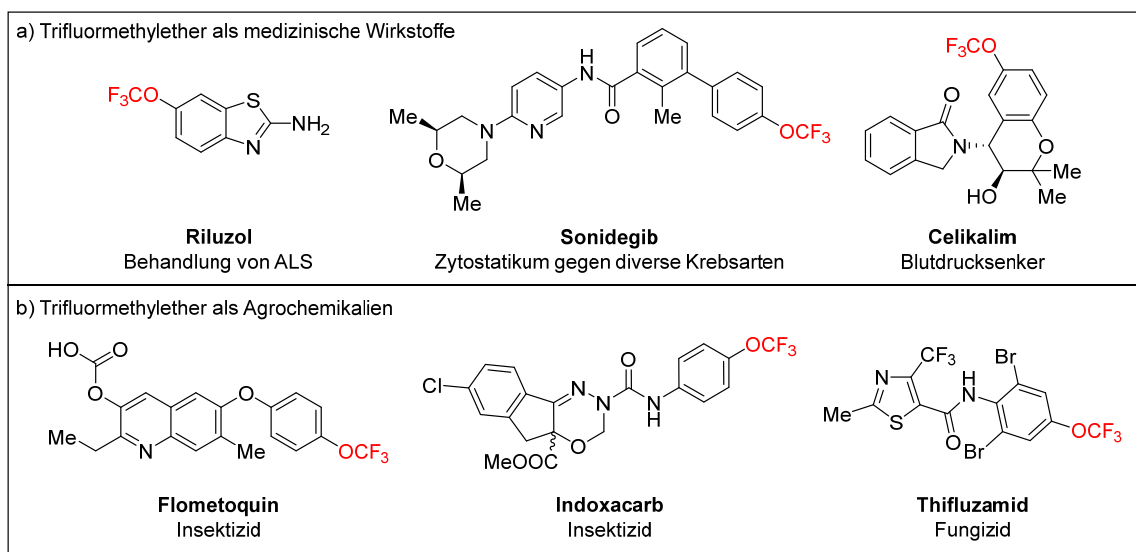


Abbildung 4: Beispiele für Strukturen von Trifluormethoxy-substituierten a) medizinischen Wirkstoffen^{76,77} und b) Agrochemikalien^{65,76}

Trotz ihrer unvergleichlichen Eigenschaften haben Trifluormethylether bislang wenig Relevanz in der modernen organischen und medizinischen Chemie. Ein wesentlicher Grund dafür ist, dass sich die Synthese dieser Struktur motive für lange Zeit aus verschiedenen Gründen als problematisch erwies.⁸¹

1.2.2 Verschiedene Methoden zur Darstellung von Trifluormethylethern

1.2.2.1 Allgemein und historisch

Obwohl die besonderen Eigenschaften von Trifluormethylethern als funktionelle Gruppen in organischen Molekülen ein steigendes Interesse dieser Struktur motive in der pharmazeutischen und Agrochemie hervorrufen, sind ihre Synthesemöglichkeiten im Vergleich zu denen von anderen fluorierten Verbindungen^{36,37} oder Trifluormethylthioethern⁸² auch heutzutage noch stark limitiert.^{83,84}

Die erste gezielte Synthese eines Trifluormethylethers war eine Halogenaustauschreaktion von Yagupolskii aus dem Jahr 1955.⁸⁵ Ausgehend von einem Anisolderivat wurde in einer zweistufigen Synthesesequenz erst der entsprechende Trichlormethylether synthetisiert, der dann mit Fluorwasserstoff in das trifluormethylierte Phenolderivat überführt werden konnte. Einige Jahre später wurde diese Methode von Feirin *et al.* auf Phenole als Ausgangsstoffe ausgeweitet, indem diese in einer Eintopfreaktion zunächst mit Tetrachlorkohlenstoff *in situ* zu Trichlormethylethern und anschließend mit HF und SbF₃ oder BF₃ als Katalysatoren zu den jeweiligen Trifluormethylethern umgesetzt wurden.⁸⁶ Beide Routen (Abbildung 5 a) beschränken sich jeweils auf aromatische Verbindungen und sind wegen der harschen Reaktionsbedingungen für viele Substrate nicht geeignet.

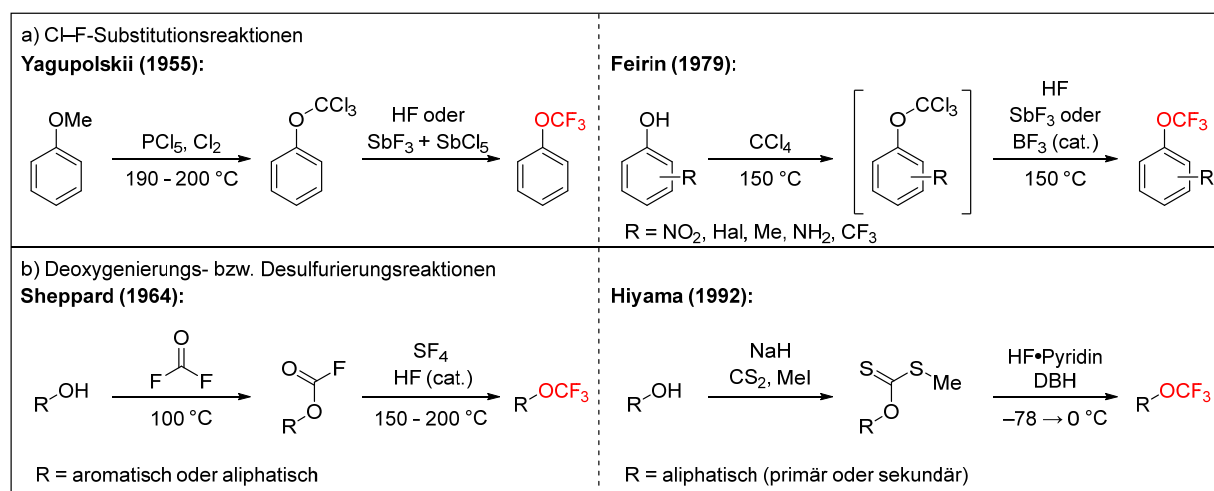


Abbildung 5: Historische Synthesemethoden von a) aromatischen Trifluormethylethern ausgehend von aromatischen Phenolmethylethern⁸⁵ und Phenolen⁸⁶ durch Halogen-Austauschreaktionen und von b) aliphatischen Trifluormethylethern durch Dehydroxygenierungs-⁶⁰ und Desulfurierungsreaktionen⁸⁷

William Sheppard publizierte 1964 die erste Synthese aliphatischer Trifluormethoxy-Verbindungen, deren erster Schritt die Transformation von Alkoholen mit Carbonylfluorid zu Fluorformiaten ist. Unter stark erhöhten Temperaturen reagieren diese dann mit SF₄ und HF als Katalysator zu den entsprechenden aliphatischen oder aromatischen Trifluormethylethern (Abbildung 5 b).^{59,60} Nach einem ähnlichen Reaktionsmechanismus verläuft die oxidative Desulfurierung von Dithiocarbonaten nach Hiyama *et al.*, deren Fluorierungsschritt jedoch bei

deutlich milderen Bedingungen mit einem HF-Pyridin-Addukt und 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin (DBH) abläuft.⁸⁷ Aufbauend auf diesen Synthesen wurden weitere Varianten entwickelt, in denen beispielsweise andere Fluorierungsmittel zum Einsatz kommen.^{88,89} Dennoch haben all diese Fluorierungsmethoden gemeinsam, dass sie entweder nur bei extremen Bedingungen, mit sehr toxischen und gefährlichen Fluorierungsmitteln oder einer Kombination aus beidem ablaufen.

So wurden mittlerweile viele neue Darstellungsmöglichkeiten trifluormethoxylierter Verbindungen aus unterschiedlichsten Substratklassen etabliert, was insbesondere durch die Entwicklung neuartiger Reagenzien und Verfahren ermöglicht wurde.^{67,83,89-97} Diese modernen Synthesemethoden für Trifluormethylether können in indirekte und direkte Trifluormethoxylierungen unterteilt werden, die in Abbildung 6 schematisch dargestellt sind.

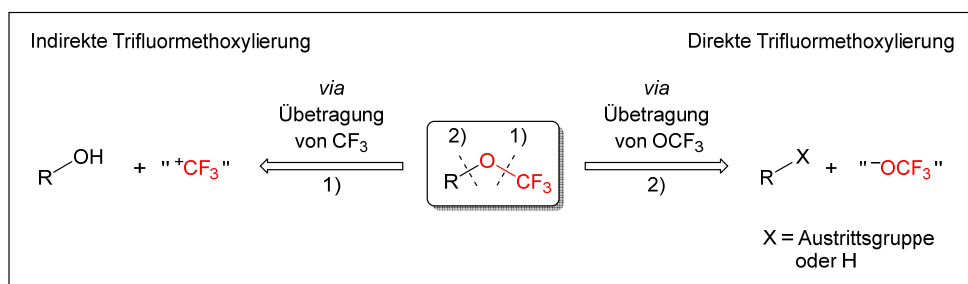


Abbildung 6: Retrosynthetische Betrachtung der direkten und indirekten Trifluormethoxylierung

Bei indirekten Methoden werden Trifluormethylether aus bereits im Molekül vorhandenen Hydroxygruppen (Abbildung 6, Weg 1) oder durch die Migration einer an anderer Stelle befindlichen OCF_3 -Gruppe an die vorhergesehene Stelle erzeugt.⁸⁹ Einige Beispiele spezieller Reagenzien für die indirekte Trifluormethoxylierung von Alkoholen sind das Umemoto-Reagenz,⁹⁸ das Togni-Reagenz⁹⁹ oder das Ruppert-Prakash-Reagenz¹⁰⁰ die eine Trifluormethylgruppe auf einen Alkohol übertragen können. So konnten sowohl aliphatische,^{99,100} aromatische,^{101,102} als auch heteroaromatische Alkohole¹⁰³ in die jeweiligen Trifluormethylether überführt werden (Abbildung 7 a). Ein Beispiel für eine Umlagerungsreaktion und damit einhergehend eine *ortho*-Trifluormethoxylierung eines Anilin-Derivats ist die Migration einer stickstoffgebundenen OCF_3 -Einheit an einen aromatischen Kohlenstoff durch Erhitzen¹⁰⁴ (Abbildung 7 b).

Die indirekte Trifluormethylierung weist allerdings zwei entscheidende Nachteile auf. Zum einen muss eine geeignete Funktionalisierung des Moleküls bereits vorhanden sein und zum anderen ist ein mindestens stöchiometrischer Einsatz der Trifluormethylierungs-Reagenzien nötig. Diese Reagenzien müssen teilweise frisch hergestellt werden oder sind sehr kostenintensiv. Daher ist es erstrebenswert Trifluormethoxygruppen als zusammenhängende funktionelle Gruppen in ein Molekül einzuführen.

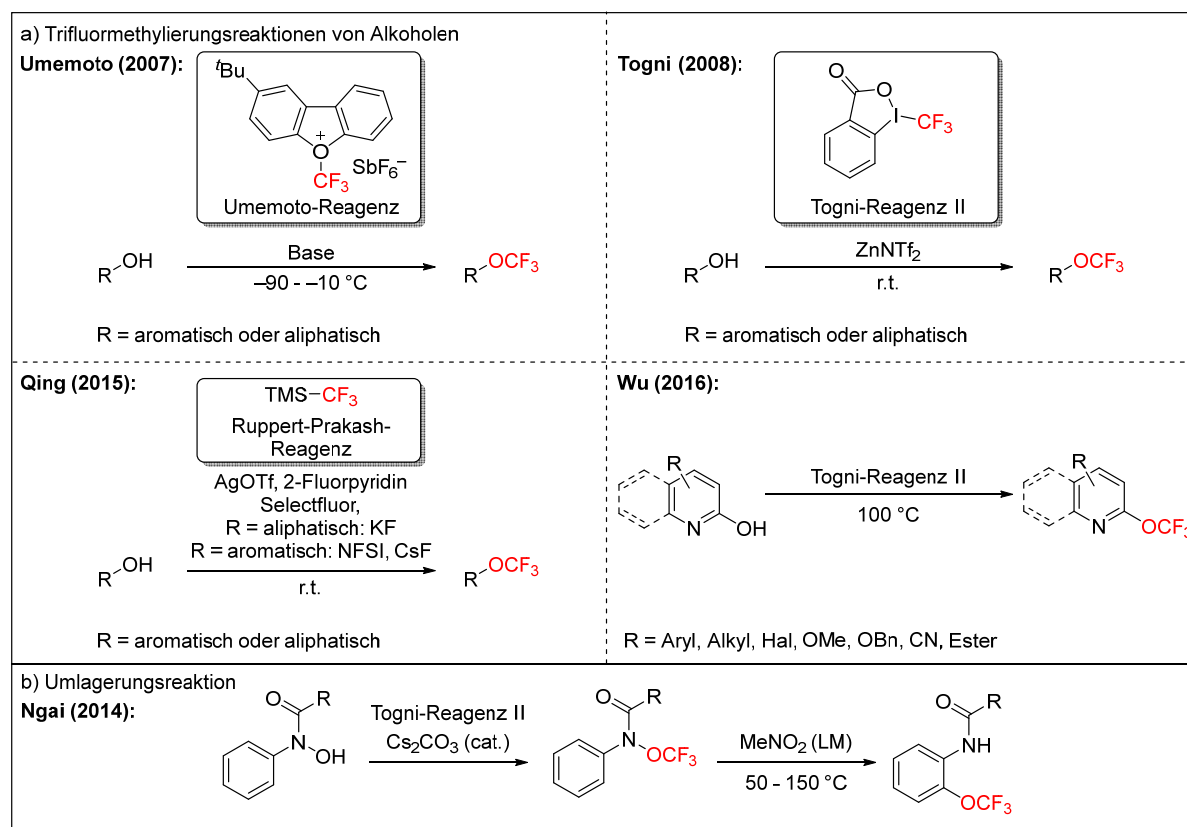


Abbildung 7: Indirekte Trifluormethoxylierungsreaktionen mittels a) elektrophiler Trifluormethylierung von Alkoholen durch die Übertragung einer Trifluormethylgruppe auf einen Alkohol^{98,101-103} und b) Migration einer OCF_3 -Gruppe innerhalb eines Moleküls¹⁰⁴

1.2.2.2 Direkte Trifluormethoxylierung: Radikalische und Pd-katalysierte Reaktionen

Im Falle der direkten Trifluormethoxylierung (Abbildung 6, Weg 2) wird die gesamte Trifluormethoxygruppe über die Knüpfung einer C- OCF_3 -Bindung auf ein Molekül übertragen. Diese Methode verläuft meist über die Erzeugung von Trifluormethoxy-Radikalen oder -Anionen, die dann eine funktionelle Gruppe oder einen aktivierten Wasserstoff-Substituenten ersetzen. Durch die stetige Entwicklung von spezifischen Reagenzien konnte die gezielte Freisetzung dieser Radikale und Anionen im Labor leicht zugänglich gemacht werden.^{90,91}

Die ersten Beispiele für die Nutzung solcher Reagenzien zur Synthese von Trifluormethylethern unter Erzeugung von OCF_3 -Radikalen geht auf den Einsatz von Trifluormethylhypofluorid zurück, das unter Bestrahlung mit UV-Licht an unsubstituierte Doppelbindungen addiert wurde.¹⁰⁵ Die so entstandenen Trifluormethylether folgten keiner bestimmten Regioselektivität, weshalb ein radikalischer Mechanismus plausibler erschien als ein ionischer, der über die sukzessive Addition des elektrophilen Fluoratoms und des Trifluormethoxids an eine Doppelbindung verlaufen würde. Eine weitere Möglichkeit zur direkten Generierung von Trifluormethoxyradikalen ist Bis(trifluormethyl)peroxid (BTMP), dessen O-O-Bindung unter Bestrahlung von UV-Licht oder bei hohen Temperaturen homolytisch gespalten wird und so die radikalische Oligomerisierung von Hexafluorpropen initiieren konnte.¹⁰⁶ Beide Reagenzien haben einige gravierende Nachteile:

Zum einen handelt es sich um extrem toxische und korrosive gasförmige Verbindungen, deren Synthese aus Carbonylfluorid und elementarem Fluor bei hohen Temperaturen erfolgt.¹⁰⁷ Zum anderen sind ihre Reaktionen nicht regioselektiv und lieferten nur sehr geringe Ausbeuten. So dauerte es etwa 50 Jahre, bis diese Reagenzien überhaupt für eine gezielte Synthese trifluormethoxylierter Aromaten und Heterozyklen eingesetzt werden konnten.^{108,109} Jüngste Publikationen zeigen, dass BTMP auch unter milden Laborbedingungen als Quelle für OCF_3 -Radikale zur Synthese von aromatischen und aliphatischen Trifluormethylethern dienen kann.^{110,111}

Ein deutlicher Fortschritt für die radikalische Trifluormethoxylierung von Aromaten wurde mit der Entwicklung stabiler OCF_3 -Radikal-Vorläufer erreicht, die in der Lage sind durch photokatalytisch induzierte Single-electron-transfer(SET)-Prozesse Trifluormethoxy-Radikale freizusetzen (Abbildung 8 a).^{91,95} Das erste Beispiel dafür stellt ein Pyridinium-trifluormethoxid-Salz dar, das 2015 von Umemoto und Hu entwickelt wurde.¹¹² Obwohl der involvierte Reaktionsmechanismus nicht vollständig aufgeklärt ist, wurde ein radikalischer Mechanismus angenommen, welcher zur Trifluormethoxylierung von elektronenreichen Aromaten in hohen Ausbeuten führte. Auf dieser Grundlage wurden wenig später weitere OCF_3 -Radikal-Vorläufer entwickelt, die als Feststoffe gut im Labor gehandhabt werden können und darüber hinaus teilweise sogar luft- und wasserstabil sind. So konnten Ngai und seine Mitarbeiter kurz darauf ein *N*-trifluormethoxyliertes Benzimidazol-Derivat darstellen, das unter Bestrahlung mit violetterem Licht und der Anwesenheit von Tris(bipyridin)ruthenium(II)²⁺ als Photokatalysator zu einer C-H-Trifluormethoxylierung von (hetero-)aromatischen Verbindungen führte (Abbildung 8 b).¹¹³ Das Problem, dass hierbei nicht nur OCF_3 -Radikale, sondern auch Stickstoff-Radikale entstehen und ebenfalls reagieren können, wurde durch den Einsatz eines kationischen *N*- OCF_3 -Vorläufers gelöst. Durch den angeregten Ruthenium-Komplex als Photokatalysator findet eine SET-Reduktion des Triazol-basierten Heteroaromaten statt, wodurch dieser als Neutralteilchen zurückbleibt und ausschließlich Trifluormethoxy-Radikale freigesetzt werden. Obwohl sich diese Reaktionen durch gute bis sehr gute Ausbeuten auszeichnen, ist die Regioselektivität weiterhin ein ungelöstes Problem, sodass in der Regel Substitutionen in *ortho*-, *meta*- und *para*-Position nahezu gleichermaßen stattfinden. Das Prinzip der photokatalytischen Trifluormethoxylierung durch OCF_3 -Radikalprecursor wurde auch auf den Einsatz in einem Flow-Reaktor erweitert, wodurch die Reaktionszeiten deutlich verkürzt wurden und eine Hochskalierung im Hinblick auf mögliche industrielle Anwendungen ermöglicht werden konnte.¹¹⁴

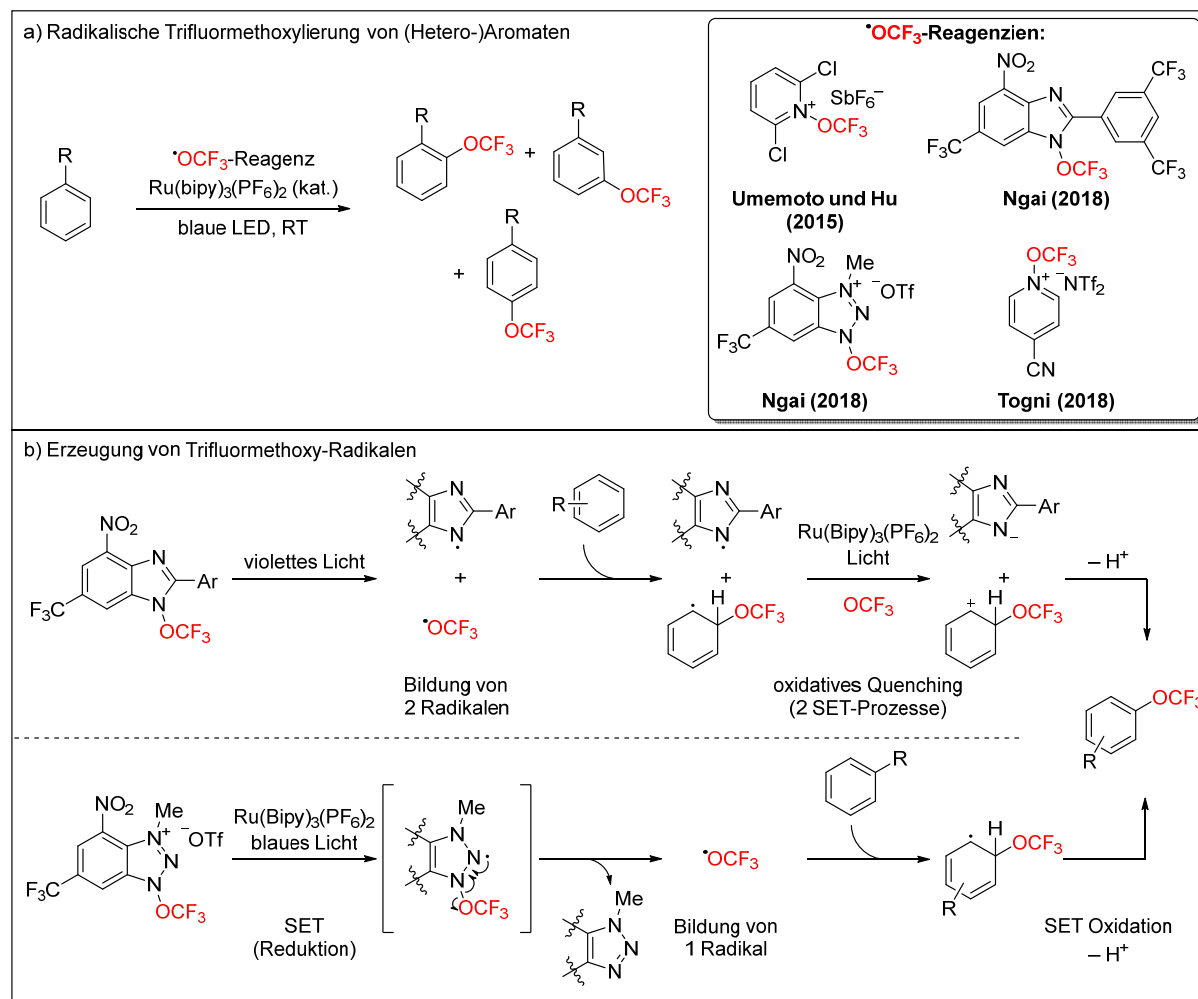


Abbildung 8: a) Allgemeine Reaktionsgleichung und Beispiele für OCF₃-Precursor-Moleküle in der radikalischen Trifluormethoxylierung von (Hetero-)Aromaten^{112,113,115,116} b) Unterschiedliche Mechanismen zur Erzeugung von OCF₃-Radikalen aus einem *N*-OCF₃-Imidazol-Vorläufer¹¹³ und einem *N*-OCF₃-Triazolium-Salz¹¹⁵

Eine Möglichkeit für die radikalische aromatische Trifluormethoxylierung, die nicht auf den Einsatz von Übergangsmetallkomplexen angewiesen ist, basiert auf dem stabilen Radikal 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO).¹¹⁷ In Kombination mit dem Triazolium-Precursor von Ngai fungiert es sowohl als Radikalkettenstarter zur Erzeugung von OCF₃-Radikalen als auch als Redox-Katalysator, dessen SET-Prozesse analog zum bereits dargestellten Ruthenium-Katalysezyklus ablaufen. Außer Lithiumcarbonat als Base und einem zusätzlichen Reduktionsmittel, das die Deaktivierung des Katalysators verhindert, werden weder Licht noch andere zusätzliche Reagenzien benötigt. Darüber hinaus wurde erst kürzlich erstmals von Qing und Mitarbeitern über die Möglichkeit der elektrochemischen Erzeugung von OCF₃-Radikalen aus Trifluormethyl-Radikalen und Sauerstoff berichtet, die einen neuen Weg für die Darstellung von (hetero-)aromatischen Trifluormethylethern aufzeigt.¹¹⁸

Anstelle von Aromaten können auch Olefine über eine radikalische Addition in die entsprechenden Trifluormethylether überführt werden. Auf diesem Weg wurden durch einen organischen Photokatalysator erzeugte OCF_3 -Radikale an die Doppelbindung von geschützten Enolen addiert, was letztendlich zur Darstellung von α -Trifluormethoxy-Ketonen führte (Abbildung 9).¹¹⁹

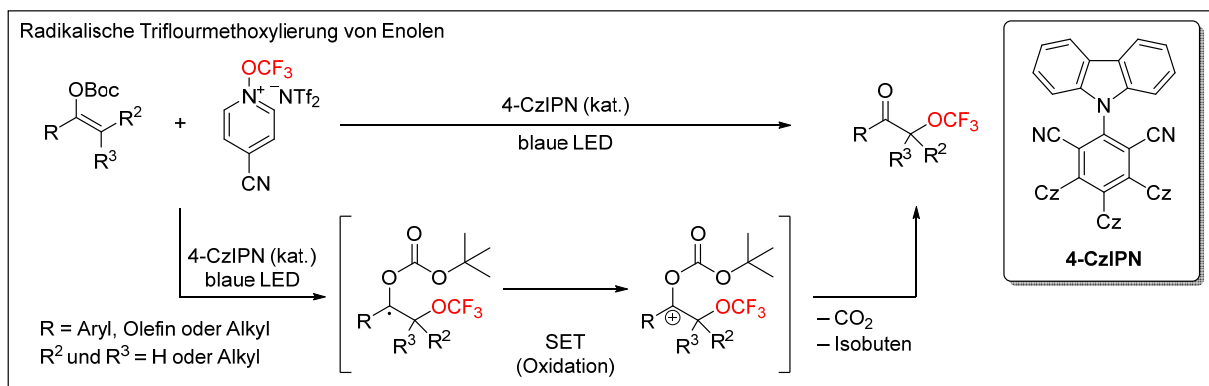


Abbildung 9: Radikalische Trifluormethoxylierung von Enolen mit einem $N\text{-OCF}_3$ -Pyridiniumsalz und einem organischen Photokatalysator¹¹⁹

In einigen weiteren Beispielen wurden radikalische Trifluormethoxylierungen über einen gänzlich anderen Mechanismus mittels diverser Silberkomplexe als Redox-Reagenzien realisiert. Im Gegensatz zu den photokatalysierten Reaktionen wurden hier keine OCF_3 -Radikale, sondern durch eine SET-Oxidation zuerst die Alkyl-Radikale aus geeigneten Vorläufermolekülen, zum Beispiel aus Doppelbindungen oder Benzylverbindungen erzeugt. Die Übertragung der Trifluormethoxygruppe erfolgte schließlich von einem Trifluormethoxido-Silber-Komplex als letzter Schritt.¹²⁰⁻¹²³

Eine alternative Methode für die direkte Trifluormethoxylierung von organischen Verbindungen stellen Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen und Additionen dar. Dabei wird die Fähigkeit von Palladium(II)-Spezies genutzt, unfunktionalisierte Doppelbindungen zu aktivieren.^{124,125} So können Trifluormethoxygruppen als Nucleophile von Palladium-Komplexen übertragen und somit aliphatische Trifluormethylether erhalten werden. Als erstes Beispiel für diese Reaktion dient die oxidative Aminotrifluormethylierung von 1-Aminopent-4-enen, die je nach Reaktionsbedingungen unter Cyclisierung zu Trifluormethoxypiperidinen oder -pyrrolidinen führt (Abbildung 10 a).^{126,127} Je nach Wahl der Schutzgruppe am Amin und des Gegenions des Pd-Katalysators werden unterschiedliche Mechanismen der Produktbildung durchlaufen, sodass die Palladierung an unterschiedlichen Positionen der Doppelbindung erfolgt. Nach einer Oxidation von Pd(II) zu Pd(IV) wird eine Koordination von Trifluormethanolat als anionischer Ligand ermöglicht und durch eine abschließende reduktive Eliminierung wird der entsprechende Trifluormethylether ausgebildet. Durch den Einsatz von chiralen Chelat-Liganden konnte die Transformation zu den Piperidinen

sogar enantioselektiv durchgeführt werden.¹²⁸ Das Prinzip der Pd(II)/Pd(IV)-Palladierung wurde auch genutzt, um eine Bis(trifluormethoxylierung) an terminalen Doppelbindungen zu erreichen,¹²⁹ was zeigt, dass eine Vielzahl von komplexen Funktionalisierungsmustern durch diese Methode zugänglich ist. Durch die Aktivierung einer Doppelbindung mit Palladium fungiert diese als Elektrophil, das von Trifluormethoxid auch ohne dessen vorherige Komplexbildung angegriffen werden kann. Dadurch wurden OCF₃-substituierte Styrol-Derivate ausgehend von Allylbenzolen zugänglich gemacht (Abbildung 10 b).¹³⁰

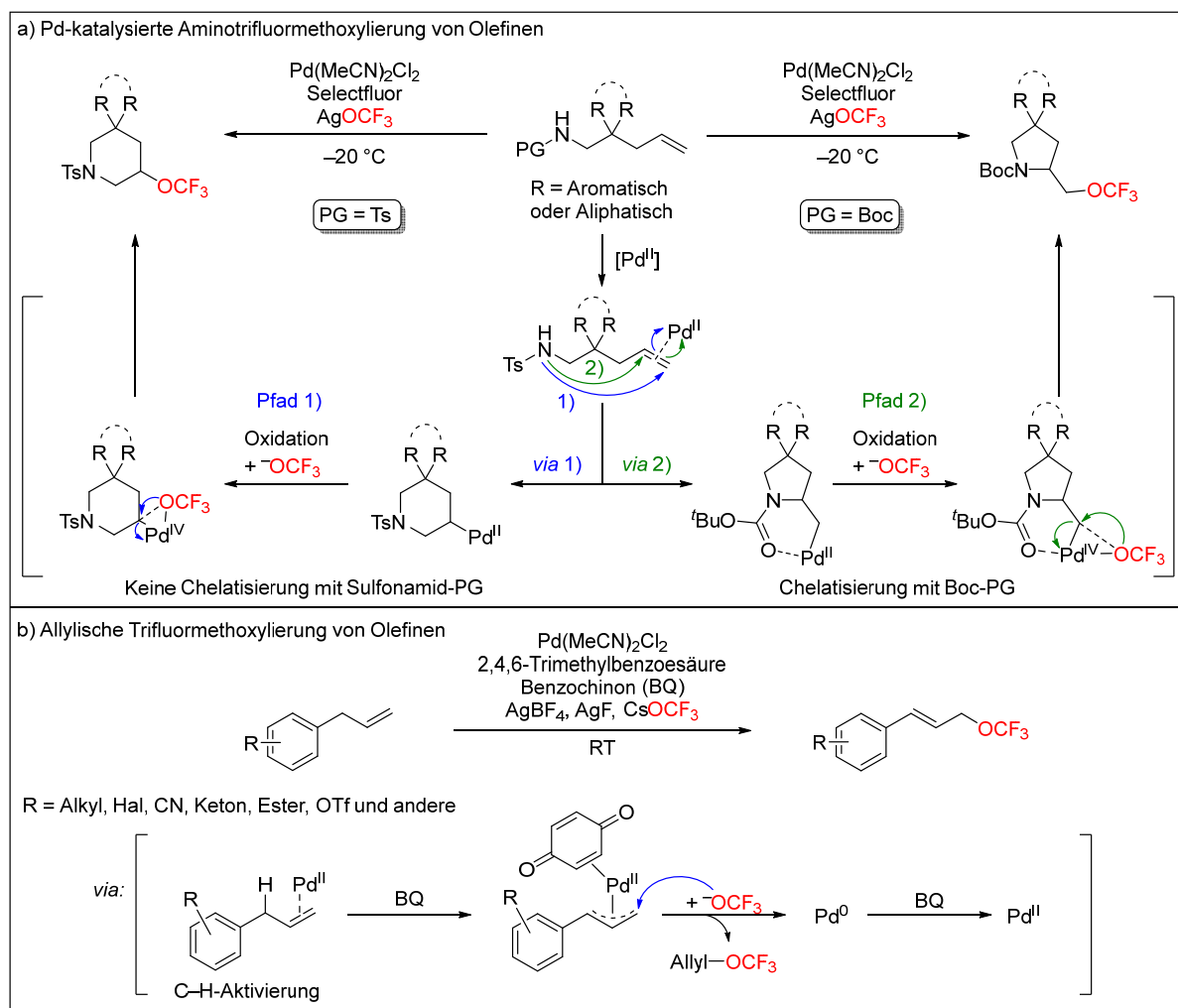


Abbildung 10: Beispiele für Palladium-katalysierte Trifluormethoxylierungsreaktionen: a) Cyclisierende oxidative Aminotrifluormethoxylierung von 1-Aminopent-4-enen^{126,127} b) Allylische Trifluormethoxylierung von Olefinen mittels CH-Aktivierung durch Palladium¹³⁰

1.2.2.3 Direkte Trifluormethoxylierung: OCF₃-Vorläufer-Moleküle

Ein allgemeines Problem der direkten Trifluormethoxylierung über nucleophile Substitutionen ist die intrinsische Instabilität von Trifluormethanol und Trifluormethoxid-Anionen, weswegen sie nicht ohne Weiteres als Nucleophile eingesetzt werden können. Im Gegensatz zum bereits zuvor vorgestellten Trifluormethylhypofluorid, das selbst bei hohen Temperaturen stabil ist,¹⁰⁷ zersetzt sich Trifluormethanol schon bei niedrigen Temperaturen in einer Eliminierungsreaktion zu

Carbonylfluorid und Fluorwasserstoff (Abbildung 11 a).^{131,132} Quantenchemische Rechnungen zeigten, dass Trifluormethanol eigentlich thermodynamisch und kinetisch stabil sein sollte, es aber trotzdem zur spontanen 1,2-Eliminierung von HF neigt, da diese autokatalytisch oder durch die Bildung von Dimeren stattfinden kann.¹³³⁻¹³⁵ Aus diesen Gründen konnte sich Trifluormethanol nicht als Quelle von Trifluormethoxygruppen durchsetzen, sodass seine Anwendungen als Reagenz in der Synthese bis heute nur gering vertreten sind.

Im Vergleich mit Trifluormethanol sind Trifluormethoxid-Anionen durch ihre Hyperkonjugation etwas stabiler,^{135,136} zeigen jedoch bei Raumtemperatur in Lösungen ein ähnliches Dissoziationsverhalten. So ist auch der synthetische Einsatz von OCF_3 -Anionen als Nucleophile stets in Konkurrenz mit Nebenreaktionen seiner Zersetzungsprodukte. Diese treten in Form von einer Bildung von monofluorierten Nebenprodukten oder Carbonsäure-Derivaten, z.b. Carbamoyl-Fluoriden aus Carbonylfluorid mit geeigneten Nucleophilen auf (Abbildung 11 b).¹³⁷

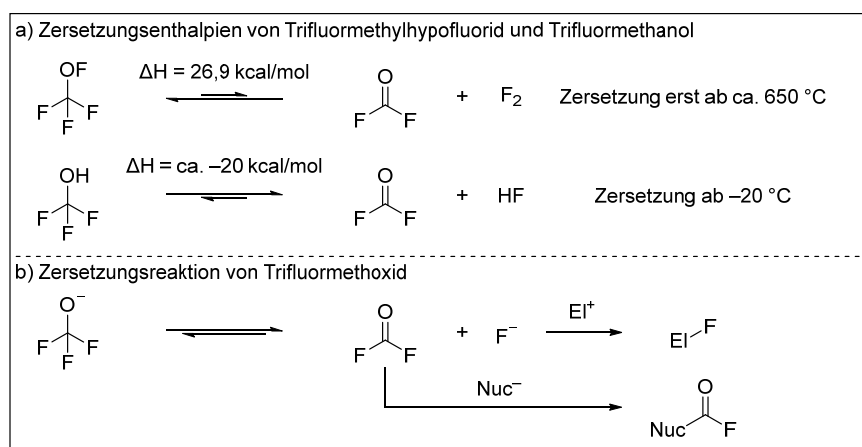


Abbildung 11: a) Zersetzungsenthalpien und Gleichgewichtsreaktionen von Trifluormethylhypofluorid und Trifluormethanol zu Carbonylfluorid und Fluor bzw. Fluorwasserstoff{Seppelt, 1977 #147} b) Mögliche Bildung von Nebenprodukten aus den Folgereaktionen der Zersetzung von Trifluormethoxid-Anionen

Trotz dieser Widrigkeiten konnten innerhalb der vergangenen 20 Jahre zahlreiche Beispiele für erfolgreiche Trifluormethoxylierungsreaktionen entwickelt werden, in denen Trifluormethoxid als Nucleophil fungiert.^{83,90} Der Schlüssel zu diesem Erfolg lag in der Entwicklung und Nutzung von speziellen Trifluormethoxylierungsreagenzien, bei denen die OCF_3 -Gruppe in einem stabilen Molekül gebunden ist.^{81,96,138} Durch eine Reaktion mit geeigneten Aktivierungsreagenzien ist es möglich, Trifluormethoxid erst *in situ* freizusetzen, um direkt mit Elektrophilen umgesetzt zu werden. Der Großteil dieser eingesetzten OCF_3 -Reagenzien sind Flüssigkeiten oder Feststoffe, was die Handhabung, den experimentellen Aufwand im Labor und den stöchiometrischen Einsatz im Vergleich zur herkömmlichen Erzeugung von Trifluormethanolat aus gasförmigen Carbonylfluorid und Fluoriden deutlich vereinfacht. Ebenso wird eine frühzeitige Zersetzung der Trifluormethoxid-Spezies während der Lagerung verhindert und somit Nebenreaktionen sowie die

Entstehung toxischer Gase eingedämmt. Die bisher erfolgreich eingesetzten Reagenzien zur Erzeugung und Stabilisierung von Trifluormethoxid-Anionen und damit essenzielle Meilensteine in der Entwicklung von nucleophilen Trifluormethoxylierungsreaktionen sind in Abbildung 12 dargestellt und werden im folgenden Abschnitt vorgestellt.

Reagenzien zur Trifluormethoxylierung			
a) Stabile OCF_3 -Precursors			
Trifluoromethylhypochlorit 1983 (1969) Gas	Trifluoromethyltrifluoromethansulfonat (TFMT) 2008 (1965) Flüssigkeit, Sdp: 19 – 21 °C	Trifluoromethylarylsulfonat (TFMS) 2017 (2009) Flüssigkeit/ Öl R = F, Me, OMe, NO ₂ , ...	Trifluoromethylnonaflat (TFNF) 2021 Flüssigkeit, Sdp: 87 – 89 °C
Dinitrotrifluoromethoxybenzol (DNTFB) 2010 Flüssigkeit, Sdp: 273 – 274 °C	Trifluoromethylbenzoat (TFBz) 2018 Flüssigkeit	(E)-O-Trifluoromethylbenzaloxim (TFBO) 2020 Feststoff	Trifluoromethoxyphthalimid (Phth-OCF ₃) 2023 Feststoff
b) Stabile Salze mit OCF_3 -Anionen			
$\text{M}^+ \text{ } ^-\text{OCF}_3$		$\text{NR}_4^+ \text{ } ^-\text{OCF}_3$	
M = Cs 1965 K 1965 Rb 1965 Ag 2008	Tris(dimethylamino)sulfonium-trifluoromethoxid (TAS-OCF ₃) 2011 (1985) Feststoff	R = Me 2008 ⁿ Bu 2010 2020 2020	Pyridinium-stabilisiertes Trifluoromethoxid (PyOCF ₃) 2021 Feststoff

Abbildung 12: a) Stabile OCF_3 -Precursormoleküle zur Freisetzung von Trifluormethoxid-Anionen.¹³⁹⁻¹⁴⁷ Die Jahreszahlen geben die erstmalige Verwendung in Trifluormethoxylierungsreaktionen an, die Jahreszahlen in Klammern geben das Jahr der erstmaligen Synthese an, falls diese sich unterscheiden. Die Siedepunkte der Flüssigkeiten wurden angegeben, sofern sie bekannt sind. b) Stabilisierung von Trifluormethoxid-Anionen als Salze mit unterschiedlichen Kationen^{136,142,147-150}

Trifluoromethylhypochlorit (CF_3OCl):

Die ersten historischen Beispiele, in denen Trifluormethoxid als Nucleophil fungiert, sind Additionen von Trifluoromethylhypochlorit an Olefine.^{74,139} Im Vergleich zum Trifluoromethylhypofluorid, das wie zuvor beschrieben über radikalische Additionen reagiert, wurden mit dem entsprechenden Hypochlorit deutlich höhere Regioselektivitäten und teilweise abweichende Produkte für die gleichen Ausgangsstoffe beobachtet. Daraus wurde abgeleitet, dass bei der Reaktion kein radikalischer, sondern ein ionischer Mechanismus abläuft, bei dem erst ein Chloronium-Kation mit der Doppelbindung des Substrats gebildet wird, welches

anschließend von OCF_3 -Anionen unter Ringöffnung angegriffen wird. Auf diese Weise wurden zahlreiche einfache aliphatische Chloro-Trifluormethylether dargestellt. Da es sich bei diesem Reagenz dennoch um ein toxisches und korrosives Gas handelt, hat es keine nennenswerte Anwendung in der Synthese trifluormethoxylierter Verbindungen gefunden.

Trifluormethyltrifluormethansulfonat (TFMT):

Der erste eingesetzte Trifluormethoxid-Precursor ist Trifluormethyltrifluormethansulfonat bzw. Trifluormethyltriflat, von dessen Synthese Nofle und Cady bereits 1965 erstmalig berichteten.¹⁴⁰ Diese basierte auf der elektrochemischen Erzeugung von Bis(trifluormethansulfonyl)peroxid, gefolgt von dessen explosiver Zersetzung zu TFMT. Spätere Syntheserouten, die über die Säure- oder Antimonpentafluorid-katalysierte Abspaltung von Schwefeldioxid aus Trifluormethansulfonsäureanhydrid unter kontrollierbaren Bedingungen verlaufen (Abbildung 13 a),^{141,151} ermöglichten einen großtechnischen Zugang zu TFMT. Zunächst wurde dieses Reagenz nur in Reaktionen hinsichtlich seiner Fähigkeiten zur Übertragung von Trifluormethyl- oder Triflat-Gruppen getestet.¹⁵² Daraufhin wurde aber festgestellt, dass auch eine Freisetzung von Trifluormethoxid-Anionen erfolgen kann, indem es durch nucleophilen Angriffe am Schwefelatom durch beispielsweise Fluoride substituiert wird. Unter den damaligen getesteten Reaktionsbedingungen erfolgte allerdings sofort die Zersetzung zu Carbonylfluorid, woraufhin die Eignung dieses Reagenzes für Trifluormethoxylierungen in Frage gestellt wurde.¹⁴¹ Erst ca. 20 Jahre später berichteten Kolomeitsev *et al.* über eine Möglichkeit TFMT mit geeigneten Fluorid-Salzen gezielt in die von entsprechenden Kationen stabilisierten Kation- OCF_3 -Reagenzien zu überführen. Diese wurden anschließend mit Alkyltriflaten und -halogeniden als Elektrophile umgesetzt (Abbildung 13 b).¹⁴²

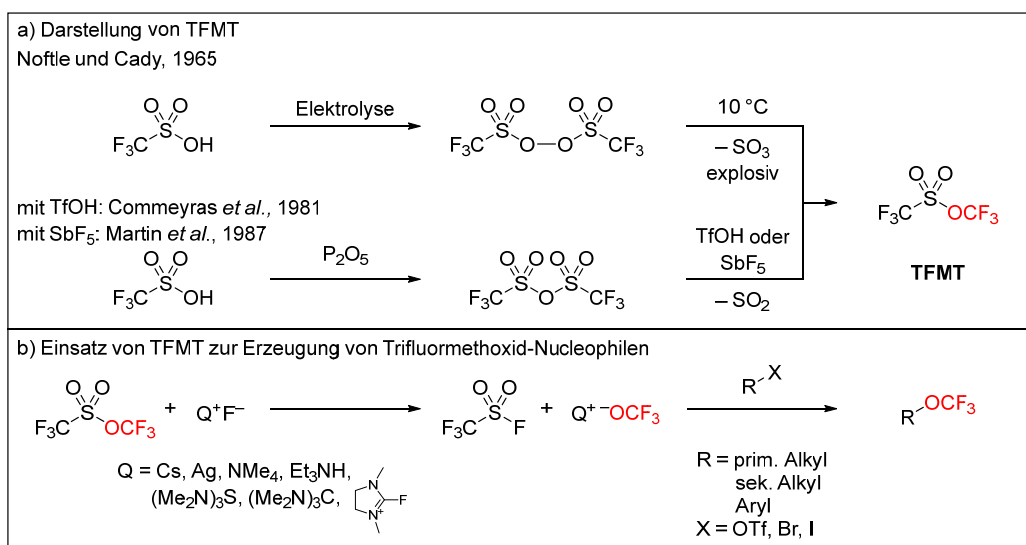


Abbildung 13: a) Verschiedene Darstellungsmethoden für TFMT^{140,141,151} und b) Trifluormethoxylierung von Alkyl- und Arylhalogeniden und -triflaten mit *in situ* erzeugten Trifluormethoxid-Salzen aus TFMT¹⁴²

Als Nebenprodukte traten während der Reaktion zwar auch die fluorierten Produkte auf, was auf eine teilweise Zersetzung der OCF_3 -Nucleophile schließen lässt, dennoch wurden die Alkyltrifluormethylether als Hauptprodukte in Ausbeuten von 57-91 % erhalten. Dies spricht für die erfolgreiche Stabilisierung der frisch erzeugten Trifluormethoxid-Anionen ausgehend von TFMT, die so erstmals in einer nucleophilen Substitutionsreaktion eingesetzt werden konnten.

Während einige der Trifluormethoxid-Salze so unempfindlich waren, dass sie isoliert und röntgenkristallographisch analysiert werden konnten, waren andere nur in Lösung stabil. Dies hat folglich Auswirkungen auf die Reaktivität der jeweiligen OCF_3 -Spezies hinsichtlich ihrer nucleophilen Eigenschaften. Für die Synthese von Trifluormethylethern ermöglichten diese Erkenntnisse Zugang zu zwei grundlegend neuartigen Methoden: Einerseits bot sich durch die Stabilisierung mit geeigneten Kationen die Möglichkeit OCF_3 -Vorratslösungen herzustellen, einzulagern und für Reaktionen zu nutzen. Andererseits konnten Trifluormethoxid-Anionen durch die Kombination aus TFMT und einem Fluorid-Reagenz *in situ* für eine Reaktion erzeugt werden. Auf diese Weise wurden später nucleophile Trifluormethoxylierungen von aliphatischen α -Diazoestern, Bromiden und Iodiden durchgeführt,^{147,153} die sogar in einem 50 g-Maßstab erfolgreich verliefen (Abbildung 14 a).¹⁵⁴ Durch die Nutzung von Pyridin-*N*-Oxiden als Aktivierungsreagenz für die Freisetzung von Trifluormethoxid-Nucleophilen wurden auch Heteroaromaten trifluormethoxyliert, indem das *N*-Oxid gleichzeitig in eine gute Austrittsgruppe überführt wurde.¹⁵⁵ Eine detaillierte Darstellung des Mechanismus ist in Abbildung 14 b) aufgezeigt.

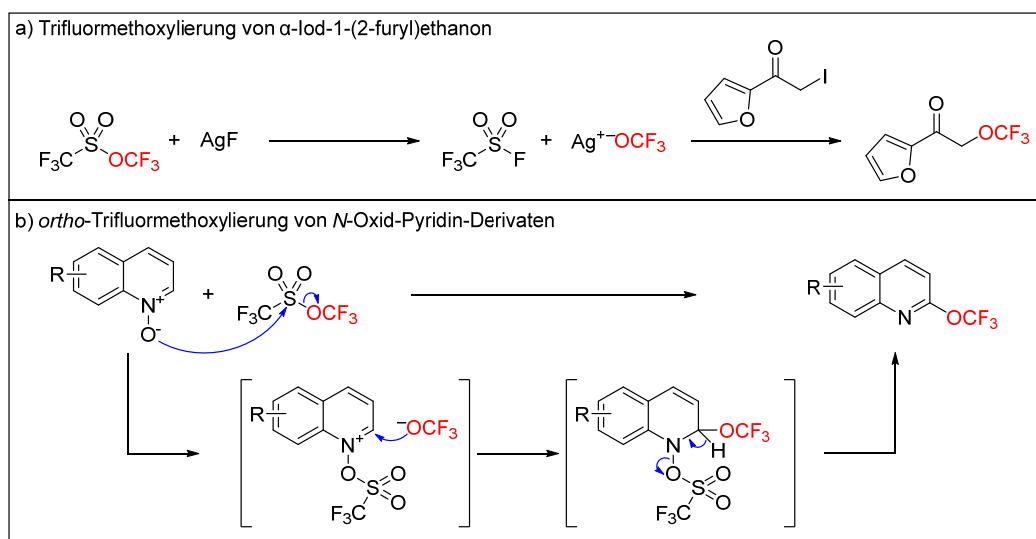


Abbildung 14: Beispiele für Anwendungen von TFMT als OCF_3 -Precursor in Trifluormethoxylierungsreaktionen: a) Trifluormethoxylierung von α -Iod-1-(2-furyl)ethanon mit TFMT und AgF im Multigramm-Maßstab¹⁵⁴ und b) *ortho*-Trifluormethoxylierung von *N*-Oxid-Pyridin-Derivaten mit TFMT ohne zusätzliches Aktivierungsreagenz¹⁵⁵

Als Chemikalie zeichnet sich Trifluormethyltriflat durch seine Unempfindlichkeit gegenüber Hydrolyse aus, wodurch es über lange Zeit ohne Zersetzung gelagert werden kann. Allerdings ist es eine giftige, leichtflüchtige Flüssigkeit, die bei 19-21 °C siedet. Dies stellt weiterhin eine Herausforderung für das präparative Arbeiten dar, weshalb die Entwicklung weiterer OCF_3 -Precursor forciert wurde, deren Handhabung einfacher und sicherer ist.

Trifluormethylarylsulfonat (TFMS):

Mit der Entwicklung von Trifluormethylarylsulfonaten wurden diese operativen Probleme gelöst, da es sich bei diesen Verbindungen um thermisch stabile, hochsiedende Öle handelt. Erstmals wurden sie als Nebenprodukte bei der Synthese von Umemotos Reagenz beobachtet⁹⁸ und kurz darauf von der Togni-Gruppe gezielt dargestellt und auf ihre Eigenschaften getestet (Abbildung 15 a).¹⁵⁶ Es wurde festgestellt, dass diese Verbindungen stabil gegenüber nucleophilen Angriffen sind, woraus vorerst geschlossen wurde, dass sie ungeeignet für die Freisetzung von OCF_3 -Anionen sind. Erst einige Jahre später konnte TFMS durch den Einsatz von Fluoriden als Aktivierungsreagenzien in ähnlicher Weise wie TFMT zur Erzeugung von Trifluormethoxid-Anionen genutzt werden (Abbildung 15 b).¹⁵⁷

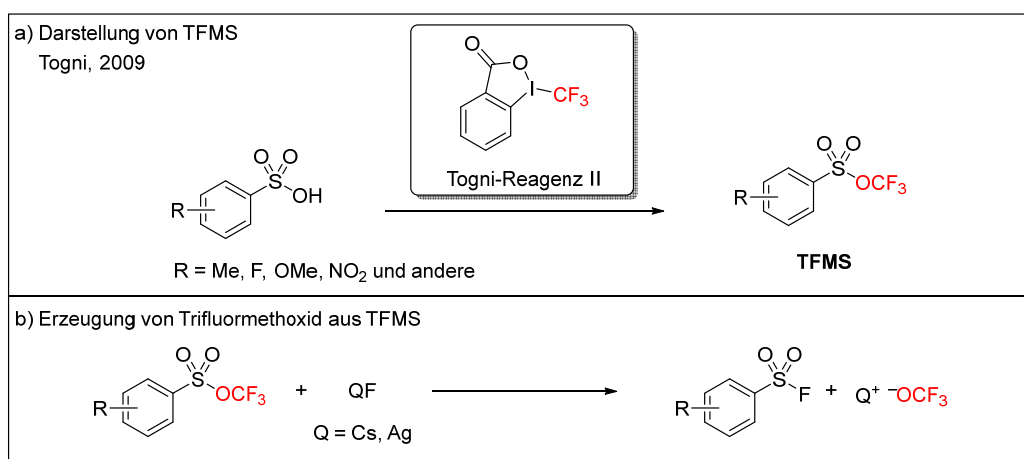


Abbildung 15: a) Allgemeine Darstellung von TFMS aus substituierten Arylsulfonsäuren¹⁵⁶ und b) Erzeugung von Trifluormethoxid-Nucleophilen aus TFMS mit CsF oder AgF¹⁵⁷

Diese Entwicklung war die Grundlage von einer großen Vielfalt an Trifluormethoxylierungsreaktionen, die basierend auf TFMS überwiegend von Tang und seinen Mitarbeitern in den darauffolgenden Jahren publiziert wurden.¹⁵⁸ Erstmals wurden verschiedene (Hetero-)Aromaten über unterschiedliche nucleophile Substitutionsmechanismen in die entsprechenden (funktionalisierten) Trifluormethylether überführt (Abbildung 16 a).¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Auch die Synthese von aliphatischen Trifluormethylethern konnte so über verschiedenste Wege erreicht werden, wie am Beispiel der Addition an Doppelbindungen gezeigt wurde (Abbildung 16 b). Eine Möglichkeit dafür ist, dass zuerst ein Bromonium- bzw. Iodonium-Ion gebildet wird, welches dann von einem aus TFMS *in situ* generiertem Trifluormethoxid-Nucleophil

unter Ringöffnung angegriffen wird, sodass ein Halogen-Trifluormethylether entsteht.^{157,162} Bromierte Alkine sind ebenso geeignete Substrate für nucleophile Angriffe von Trifluormethoxiden, deren Dreifachbindung durch Silber(I) aktiviert wird, sodass es zur nucleophilen Addition von OCF_3^- unter Ausbildung von OCF_3 -Vinylethern kommt.¹⁶³ Außerdem besteht die Möglichkeit, eine benzyliche Doppelbindung durch photokatalytische Prozesse in einer radikalischen Addition und nachfolgender SET-Oxidation in ein Carbokation und damit in ein geeignetes Elektrophil für OCF_3 -Anionen zu überführen, was schließlich zu Benzyltrifluormethylethern führt (Abbildung 16 b).¹²⁰ Über ähnliche radikalische SET-Oxidationen mit Silber(II)-Spezies konnten auch (Di)trifluormethoxylierungen an Styrol-Derivaten und Indolen durchgeführt werden.¹⁶⁴

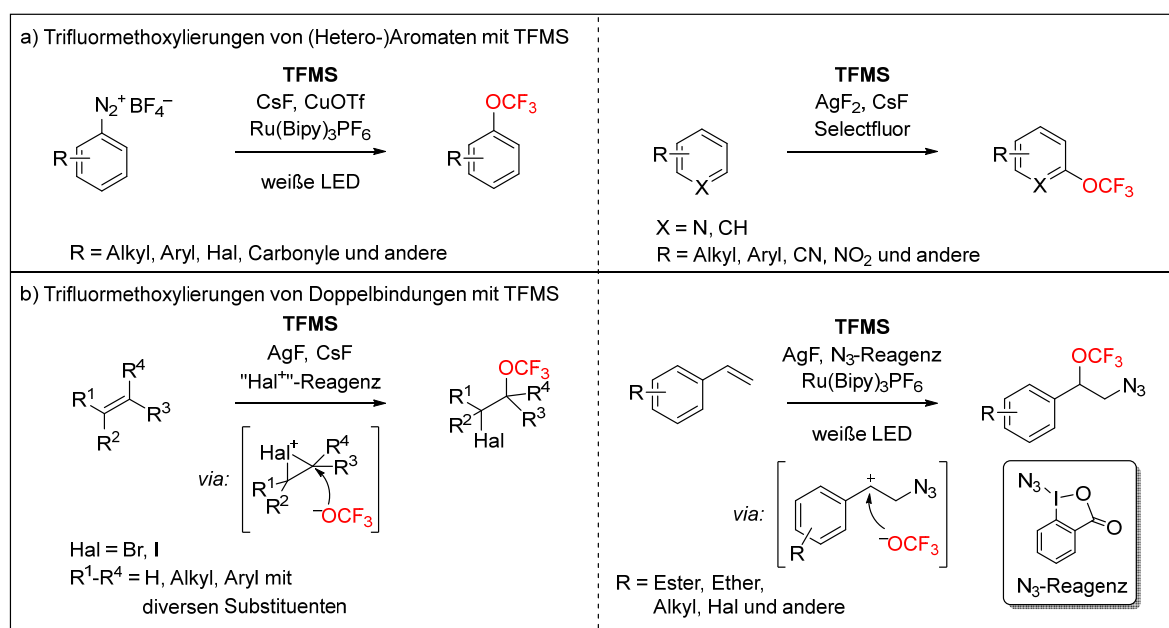


Abbildung 16: Beispiele für die Nutzung von TFMS als Reagenz a) für die Trifluormethoxylierung von aromatischen Diazonium-Salzen¹⁶¹ und aktivierten (Hetero-)Aromaten¹⁶⁰ und b) Halo-Trifluormethoxylierung von Olefinen^{157,162} und Azido-Trifluormethoxylierung von Styrolen¹²⁰

Mit der Nutzung von Silberkomplexen und deren Fähigkeit Redox-Prozesse einzugehen, wurden Alkylsilane, Alkyltrifluorborate oder Toluol-Derivate erfolgreich in oxidativen Trifluormethoxylierungsreaktionen zu den Alkyl-^{121,123} oder Benzyltrifluormethylethern¹²² umgesetzt. Dabei wurden zwar unterschiedliche Mechanismen vorgeschlagen, jedoch ist in allen Fällen die Reaktion von TFMS und AgF zur Erzeugung von OCF_3 -Spezies essenziell.

Weitere Beispiele aus der Tang-Gruppe sind Ringöffnungen von Epoxiden oder Aziridinen, bei denen *in situ* generierte Trifluormethoxid-Anionen als klassische Nucleophile dienen (Abbildung 17),^{165,166} oder die nucleophile Substitution von Mesylaten in propargylier Position.¹⁶⁷ Ein weiteres, aber besonderes Beispiel für die Nutzung TFMS als OCF_3 -Quelle in einer Reaktion ist die direkte Dehydroxytrifluormethoxylierung von Alkoholen.¹⁶⁸ Hierbei wird

ausgenutzt, dass Trifluormethoxid in einer Gleichgewichtsreaktion zu Carbonylfluorid zerfällt, welches mit Alkoholen zu Fluorformiaten und damit guten Austrittsgruppen reagiert. So diente CsOCF_3 , das aus TFMS und CsF erzeugt wurde, sowohl als Quelle für Carbonylfluorid als auch für OCF_3 -Nucleophile, die schließlich die Substitution der Fluorformiate vollziehen. (Abbildung 17).

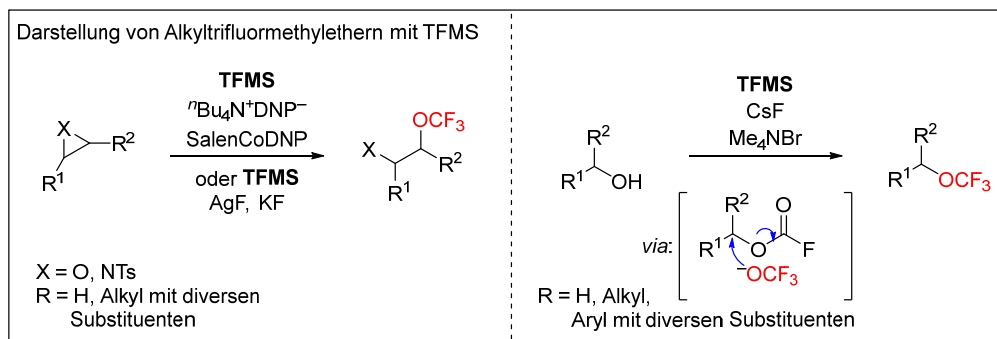


Abbildung 17: Beispiele für die nucleophile Trifluormethoxylierung von aliphatischen Verbindungen mit TFMS zu den entsprechenden Alkyltrifluormethylethern^{165,168,169}

In den hier vorgestellten Reaktionen mit TFMS kristallisierte sich heraus, dass die Art der Substituenten am Aromaten der Trifluormethyl-Sulfonsäuren einen Einfluss auf das Ergebnis der Reaktion hat. Unter allen getesteten TFMS-Derivaten zeigten Fluorid- und Methyl-Substituenten in den meisten Fällen die besten Ergebnisse, weshalb diese beiden als Standard-TFMS angesehen werden können und in den meisten Reaktionen eingesetzt wurden. Obwohl TFMS ein variables Reagenz für eine Vielzahl unterschiedlichster Trifluormethoxylierungsreaktionen ist, gibt es auch einen Nachteil. Für dessen Synthese werden teure Trifluormethylierungsreagenzien benötigt, was eine Nutzung in großen Mengen äußerst kostenintensiv macht.

Trifluormethylnonaflat (TFNf):

Eine mögliche Lösung für diese Problematik bietet Trifluormethylnonaflat. Die erste Synthese dieses Sulfonsäurederivats und dessen bemerkenswerte Stabilität wurden bereits 1981 publiziert.¹⁷⁰ Die aufwändigen Reaktionsbedingungen und eingesetzten Chemikalien sorgten dafür, dass TFNf erst 30 Jahre später als Trifluormethoxylierungsreagenz eingesetzt wurde, nachdem eine sichere und skalierbare Synthese von Umemoto *et al.* entwickelt wurde.¹⁴³ Diese beinhaltet eine Trifluormethylierung eines Nonaflat-Anions zum TFNf mit dem Umemoto-Reagenz, was die Darstellung insgesamt wiederum kostspielig macht. Durch die Entwicklung einer neuen Syntheseroute, konnte auch dieses Problem letztendlich gelöst werden. Dafür wurde eine Kombination aus kostengünstigem Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Thianthren als Trifluormethylierungsreagenz eingesetzt, es war nur ein Aufarbeitungsschritt am Ende nötig und das Thianthren konnte nach der Reaktion durch eine einfache Filtration recycelt werden.¹⁷¹ Die beiden Synthesesequenzen sind in Abbildung 18 a) dargestellt.

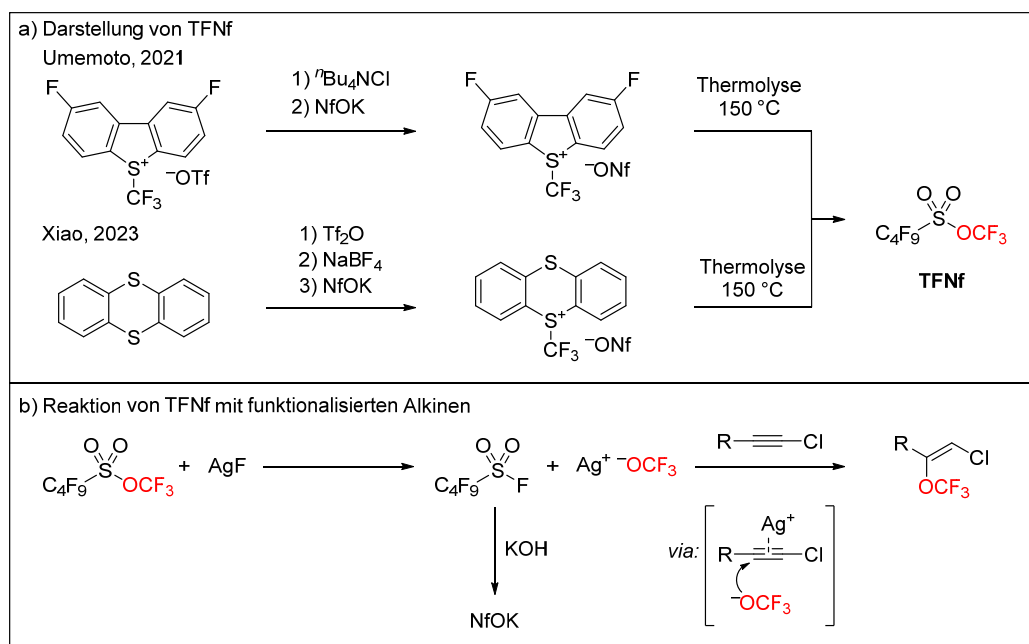


Abbildung 18: a) Unterschiedliche Darstellungsmethoden von TFNf durch die Übertragung einer Trifluormethylgruppe eines S- CF_3 -Sulfoniumsalzes auf Nonaflat-Anionen^{143,171} und b) Beispiel einer Trifluormethoxylierungsreaktion von Chloralkinen durch die Erzeugung von OCF_3 -Nucleophilen aus TFNf¹⁴³

Die Eignung von TFNf in Trifluormethoxylierungsreaktion wurde mit der Funktionalisierung von Chloralkinen- oder Alkinylsulfonen zu den entsprechenden olefinischen Trifluormethylethern nachgewiesen.¹⁴³ Dabei reagierte TFNf in gleicher Weise wie TFMT und TFMS mit AgF unter Freisetzung von nucleophilen OCF_3 -Anionen und NfF, das anschließend recycelt und für eine erneute Darstellung von TFNf genutzt werden kann. Bei dem darauffolgenden Schritt kommt es mechanistisch erst zu einer Koordination des Silber-Kations an die Dreifachbindung des Substrats, wodurch ein nucleophiler Angriff des Trifluormethoxids ermöglicht wird (Abbildung 18 b). Um vergleichbare Ergebnisse mit Trifluormethoxylierungen von TFMS und TFMT zu erhalten, wurden ebenso nucleophile Substitutionen von einfachen Alkylbromiden und -triflaten durchgeführt, welche zu hervorragenden Ausbeuten führten.¹⁴³

Trifluormethylbenzoat (TFBz):

Auf der Suche nach weiteren stabilen, gut handhabbaren OCF_3 -Reagenzien wurde 2018 Trifluormethylbenzoat entwickelt.¹⁴⁴ Um es im Labormaßstab herzustellen, wurde aus Triphosgen mit Kaliumfluorid und einem Kronenether ein stabiles OCF_3 -Salz *in situ* dargestellt und anschließend mit Benzoylbromid zum TFBz verestert (Abbildung 19 a). Mit geeigneten Nucleophilen, z.B. Fluoriden werden OCF_3 -Anionen freigesetzt. Die erfolgreiche Bromo-Trifluormethoxylierung von *in situ* erzeugten Arin-Derivaten und anderen Substitutionsreaktionen an Alkylhalogeniden konnten die Eignung von TFBz als Trifluormethoxylierungsreagenz bestätigen (Abbildung 19 b).

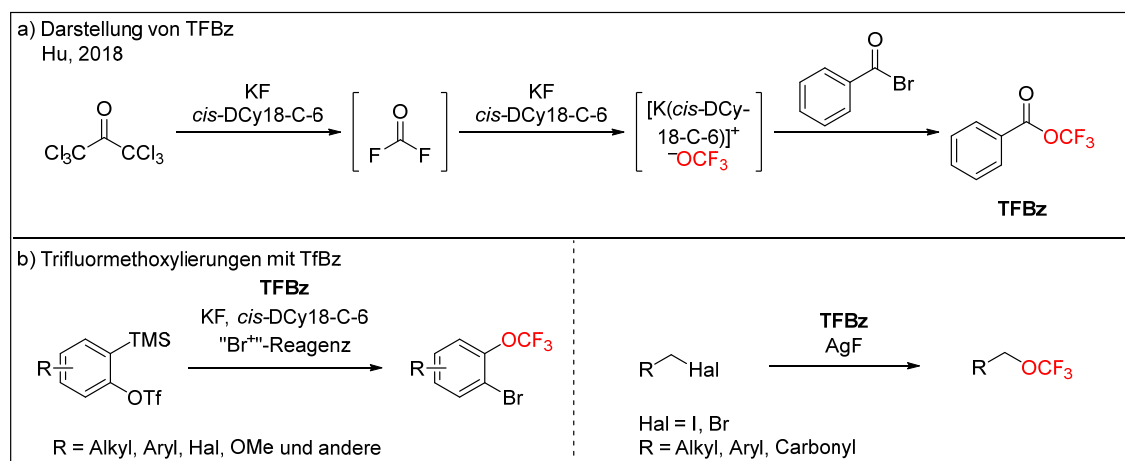


Abbildung 19: a) Darstellung von TFBz aus Triphosgen¹⁴⁴ und b) Beispiele für die Darstellung von aromatischen und aliphatischen Trifluormethylethern mit TFBz als OCF₃-Precursor¹⁴⁴

N-Trifluormethoxyphthalimid (Phth-OCF₃):

Eine Möglichkeit OCF₃-Vorläufermoleküle auch als luftstabile Feststoffe zu erhalten und damit noch einfacher lagern und einsetzen zu können, wurde erstmals mit der Synthese von N-Trifluormethoxyphthalimid von Togni *et al.* aufgezeigt.¹⁴⁵ Daraufhin entwickelte die Arbeitsgruppe von Qing eine weitere Synthesemethode mit Natrium-trifluormethansulfinat mit besseren Ausbeuten (Abbildung 20 a), sodass eine Darstellung im Multigramm-Maßstab realisiert und somit auch eine synthetische Anwendung in der Trifluormethoxylierung ermöglicht werden konnte.¹⁷² Über eine metall- und fluoridfreie Aktivierung von Phth-OCF₃ mit Tetraethylammonium-iodid wurde Trifluormethoxid *in situ* freigesetzt und für die Überführung einer Vielzahl unterschiedlicher Alkylhalogenide und -sulfonate in die jeweiligen Trifluormethylether genutzt (Abbildung 20 b).

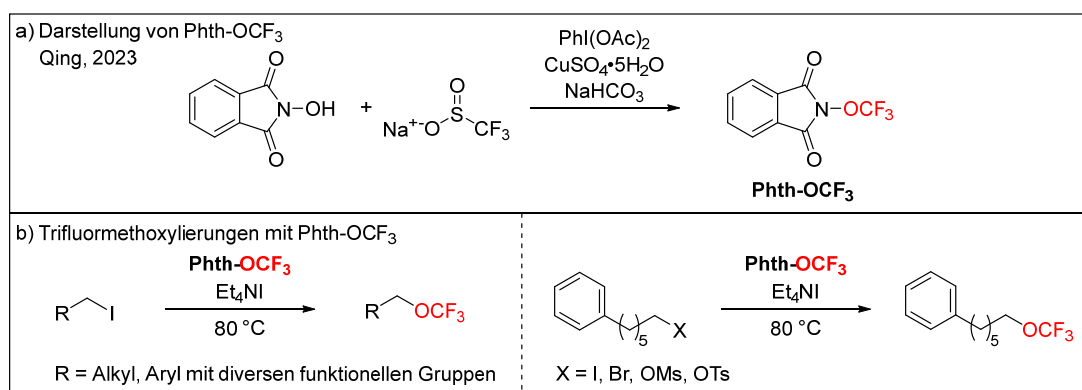


Abbildung 20: a) Darstellung von Phth-OCF₃ aus N-Hydroxyphthalimid und Natriumtrifluormethansulfinat¹⁷² und b) Beispiele für Trifluormethoxylierungsreaktionen von Alkylhalogeniden und -sulfonaten mit Phth-OCF₃ als OCF₃-Precursor¹⁷²

Außerdem wurde Phth-OCF₃ als Ausgangsmaterial für die Synthese weiterer OCF₃-Precursor eingesetzt und ist somit als Reagenz sowohl in der Trifluormethoxylierung als auch in der Synthese wertvoll.

(E)-O-Trifluormethyl-benzaldoxim (TFBO):

Durch die Übertragung des trifluormethoxylierten Stickstoffatoms von Phth-OCF₃ auf *para*-substituierte Benzaldehyd-Derivate gelang die Synthese zahlreicher (E)-O-Trifluormethyl-benzaldoxim-Derivate,¹⁴⁶ die beispielhaft mit einer *tert*-Butyl-Gruppe als Substituent in Abbildung 21 a) gezeigt ist. Unabhängig von der Art der Substituenten zeichneten sich die TFBO-Derivate durch eine hohe Stabilität sogar gegenüber Wasser aus. In einer Trifluormethoxylierungsreaktion von Alkylhalogeniden konnten sehr hohe Umsätze erzielt werden, was für die herausragenden Eigenschaften von TFBO als *in situ*-Trifluormethoxid-Quelle in entsprechenden Reaktionen spricht.

Der große Unterschied zu den bisher vorgestellten Trifluormethoxylierungsreagenzien ist allerdings, dass die Freisetzung von OCF₃⁻ nicht durch Nucleophile, sondern durch eine Base erfolgt. So kann auf Silbersalze oder Fluoridquellen, wie bei den meisten anderen Trifluormethoxid-Precursors benötigt, verzichtet werden. Mit Cäsiumcarbonat als Base kann zudem eine Stabilisierung der *in situ* erzeugten OCF₃-Anionen erfolgen. Auf diese Weise wurden diverse primäre und sekundäre Alkylhalogenide in die entsprechenden Trifluormethylether überführt, wobei auch diverse funktionelle Gruppen toleriert wurden (Abbildung 21 b). Erstmals war es auch möglich Alkylchloride in guten Ausbeuten zu trifluormethoxylieren, was für die hohe Reaktivität und das große Potential von TFBO als Reagenz spricht.

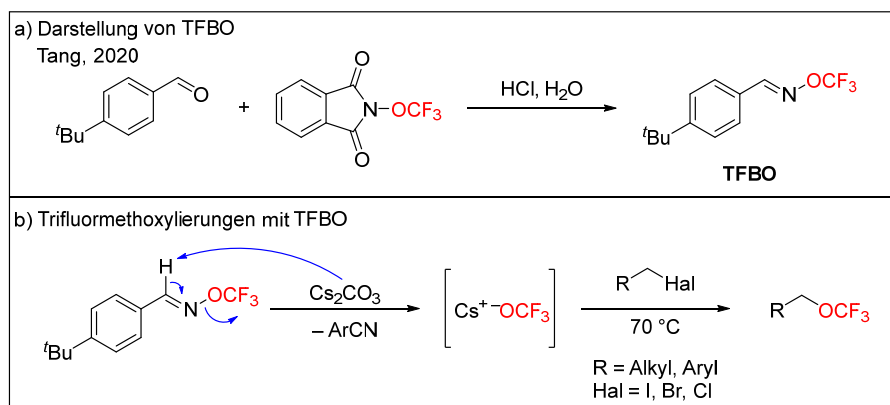


Abbildung 21: a) Darstellung von TFBO ausgehend von Phth-OCF₃ am Beispiel von 4-*tert*-Butyl-Benzaldehyd¹⁴⁶ und b) Darstellung von olefinischen Trifluormethylethern durch die *in situ*-Erzeugung von OCF₃-Nucleophilen aus TFBO und Caesiumcarbonat¹⁴⁶

Bei den verschiedenen TFBO-Derivaten handelt es sich um Reagenzien, die als Flüssigkeiten oder Feststoffe allesamt stabil in der Lagerung über einen längeren Zeitraum sind.

2,4-Dinitro(trifluormethoxy)benzol (DNTFB) und 2,4-Dinitro(trifluormethoxy)benzol-pyridinium-trifluormethoxid (PyOCF₃):

Ein weiteres Trifluormethoxylierungsreagenz, das sich durch die Art der OCF₃-Freisetzung von den anderen abhebt, ist 2,4-Dinitro(trifluormethoxy)benzol.¹⁷³ Zwar wird Trifluormethoxid auch hier durch Fluorid-Nucleophile freigesetzt, allerdings handelt es sich dabei um eine nucleophile aromatische Substitution (S_NAr) einer aromatischen Trifluormethoxygruppe. Solche Substituenten sind durch ihre starke Bindung zum Aromaten normalerweise inert gegenüber chemischen Reaktionen, können aber aufgrund des stark elektronenziehenden Effektes des OCF₃-Substituenten und der anderen Nitrogruppen in diesem Fall trotzdem substituiert werden. Während Silberfluorid zwar auch geeignet war, um OCF₃⁻ freizusetzen, zeigte Tetrabutylammoniumdifluortriphenylsilikat (TBAT) eine deutlich höhere Effizienz für diese Reaktion. Auf dieser Grundlage wurden Alkyltrifluormethylether ausgehend von Alkylhalogeniden, unter anderem auch mittels Mikrowellensynthese, dargestellt (Abbildung 22).

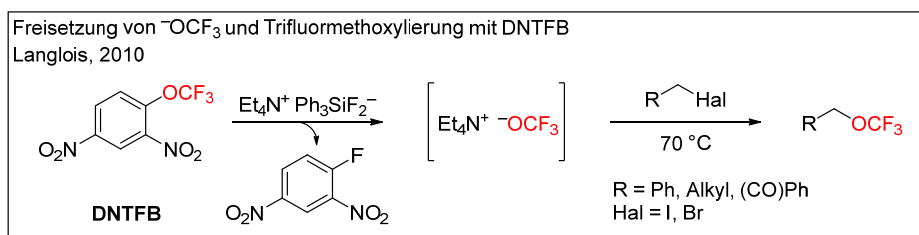


Abbildung 22: Trifluormethoxylierung von Alkylhalogeniden durch die Erzeugung von OCF₃-Nucleophilen aus DNTFB und TBAT¹⁷³

Im Vergleich mit anderen Trifluormethoxylierungsreagenzien sind die Ausbeuten und das Substratspektrum für DNTFB nicht besonders groß. Trotzdem hat DNTFB einen anderen großen Vorteil: Es ist kommerziell erhältlich und ist deutlich preiswerter als vergleichbare OCF₃-Precursors.¹¹

Aus diesem Grund wurde nach weiteren Methoden gesucht, um DNTFB als Trifluormethoxylierungsreagenz nutzbar zu machen, was schließlich mit der Entwicklung von 2,4-Dinitro(trifluormethoxy)benzol-pyridinium-trifluormethoxid-Salzen (PyOCF₃) gelang. Diese können in Anlehnung an die Zincke-Reaktion¹⁷⁴ in einer nucleophilen Substitution der Trifluormethoxygruppe aus DNTFB mit Pyridin-Derivaten, z.B. mit preisgünstigem DMAP, erzeugt werden (Abbildung 23 a). Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie sowohl in Lösung über längere Zeit stabil und auch als Feststoffe isolierbar sind, wodurch sie als günstige und präparativ praktische Quelle für freie OCF₃-Anionen dienen. So konnten die Ausbeuten der gleichen Reaktionen wie von DNTFB und Fluorid mithilfe von DNTFB und DMAP (*in situ* generiertes PyOCF₃)

¹¹ DNTFB: 406 €/mol, TFMT: 6722 €/mol, TFMS: 28309 €/mol, Preise von ABCR GmbH Deutschland, Website besucht am 12.04.24, 13:55

verbessert¹⁴⁹ und die Reaktion zusätzlich auf weitere Benzyl- und Alkylhalogenide als Substrate ausgeweitet werden.¹⁷⁵ Dass auch der Einsatz von isolierten PyOCF_3 -Salzen zu erfolgreichen Trifluormethoxylierungen von Benzyl- und Alkylhalogeniden führt, zeigten Sanford und seine Mitarbeiter.¹⁷⁶ Beispiele für Reaktionen mit *in situ* erzeugtem und als isolierter Feststoff eingesetztem PyOCF_3 sind in Abbildung 23 b) veranschaulicht.

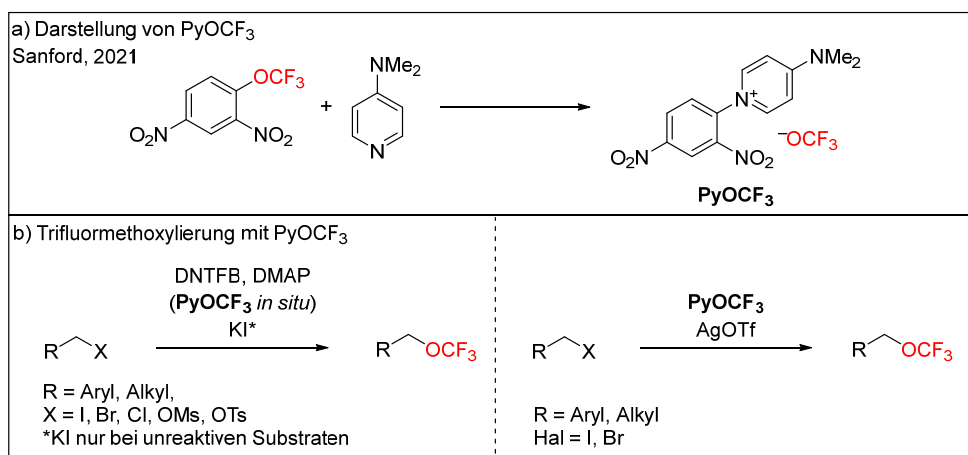


Abbildung 23: a) Darstellung von PyOCF_3 aus DNTFB und DMAP¹⁷⁶ und b) Beispiele für Trifluormethoxylierungsreaktionen von Alkylhalogeniden und -sulfonaten mit *in situ* generiertem bzw. als Feststoff eingesetztem PyOCF_3 ^{149,175,176}

OCF_3 aus Carbonylfluorid-Quellen:

Eine weitere Möglichkeit der Generierung von OCF_3 -Anionen bietet die Rückreaktion des eingangs beschriebenen Zersetzungsgleichgewichts von Trifluormethoxid zu Carbonylfluorid und Fluorid. Historische Beispiele für solche Synthesen mit Carbonylfluorid sind die Darstellung von Tris(dimethylamino)sulfonium-trifluormethoxid (TAS-OCF_3)¹³⁶ und Alkalimetalltrifluormethoxiden.^{142,148} Darüber hinaus sind Anwendungen von Carbonylfluorid als OCF_3 -Precursor allerdings sehr wenig verbreitet, was daran liegt, dass es gasförmig und toxisch ist und somit die Handhabung dieses Reagenzes im Labor äußerst unattraktiv erscheint. Wie bereits beschrieben, wurde Carbonylfluorid während der Synthese des OCF_3 -Precursors TFBz *in situ* dargestellt und genutzt, um OCF_3 -Anionen zu erzeugen.¹⁴⁴ Dieser Ansatz wurde von Hanquet und Leroux aufgegriffen, um diese Spezies als Zwischenprodukt für eine nucleophile Substitution zu nutzen.¹⁷⁷ Nach einer Optimierung der Reaktionsbedingungen ausgehend von Triphosgen und Triethylamin-trihydrofluorid wurde Carbonylfluorid in einer Reaktionskammer generiert. In einer zweiten abgetrennten Kammer, die über eine Gasbrücke mit der ersten verbunden war, wurden Ag-stabilisierte OCF_3 -Nucleophile aus AgF und dem Carbonylfluorid erzeugt und konnten sofort für eine Trifluormethoxylierung von Alkyl- und Benzyljodiden genutzt werden. (Abbildung 24 a)

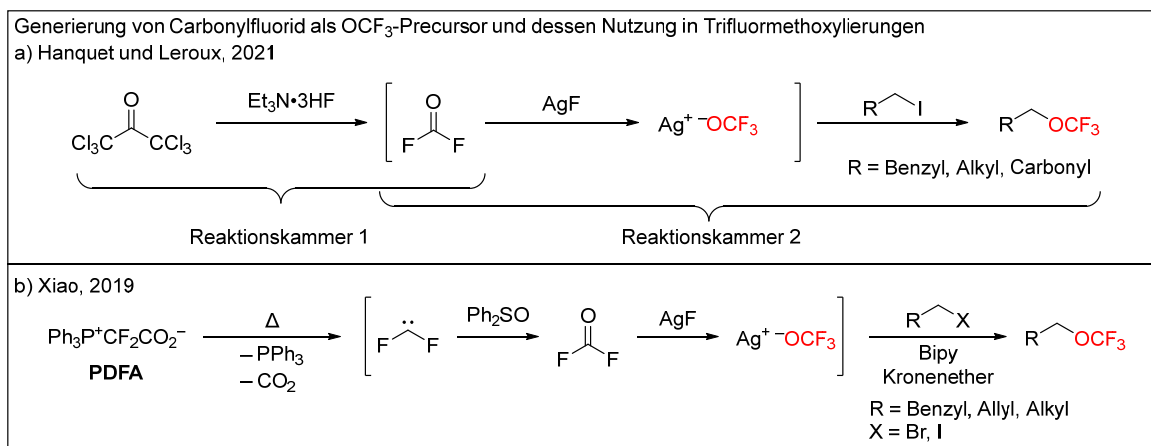


Abbildung 24: Beispiele für Darstellungen von Alkyltrifluormethylethern ausgehend von *in situ* erzeugtem Carbonylfluorid aus a) Triphosgen¹⁷⁷ und b) der Oxidation von Difluorcarben¹⁷⁸

Eine grundsätzlich andere Methode für die *in situ*-Darstellung von Carbonylfluorid mit darauffolgender Trifluormethoxylierung wurde in einer Eintopf-Synthese von Xiao *et al.* realisiert.¹⁷⁸ Durch Erhitzen von Difluormethylenphosphobetain (PDFA) wurde Difluorcarben freigesetzt¹⁷⁹ und anschließend durch Diphenylsulfoxid zum Carbonylfluorid oxidiert. In Anwesenheit von AgF reagierte das *in situ* erhaltene Carbonylfluorid zu Trifluormethoxid weiter, welches wiederum als Trifluormethoxymittel für eine Vielzahl von Benzyl- und Alkylhalogeniden diente (Abbildung 24 b).

Durch die Nutzung von ^{18}O -markiertem Diphenylsulfoxid als Oxidationsmittel konnte nicht nur der Mechanismus und die Herkunft des Sauerstoffatoms im Endprodukt aufgeklärt werden, sondern auch nahezu das vollständige Produktspektrum in seiner isotopenmarkierten Form erhalten werden. Dabei wurde der Isotopenanteil von 89 % des eingesetzten Diphenylsulfoxids vollständig auf das Produkt übertragen. Dies ist ein Vorteil gegenüber den standardmäßig eingesetzten Trifluormethylsulfonat-Derivaten, da es bei diesen zu intrinsischen Austauschreaktionen zwischen ^{16}O und ^{18}O kommt (Abbildung 25). So wurde in einer ähnlichen Studie mit TFMS ein Gemisch der beiden Produkte mit unterschiedlichen Isotopen im Verhältnis von 2:1 erhalten, was der statistisch bedingten Maximalausbeute von lediglich 33 % des ^{18}O -Produktes entspricht.¹⁶⁸

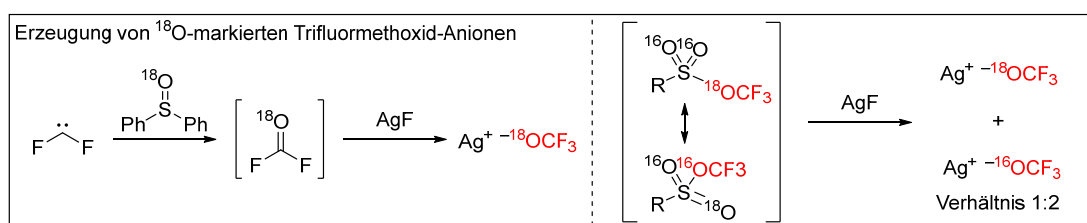


Abbildung 25: Vergleich der Darstellungsmethoden von ^{18}O -isotopenmarkierten Trifluormethoxid-Anionen mit Difluorcarben¹⁷⁸ und TFMS¹⁶⁸

Kation-stabilisierte OCF_3 -Reagenzien:

Mit dem zuvor vorgestellten PyOCF_3 wurde bereits ein Musterbeispiel für den Einsatz von Kation-stabilisierten OCF_3 -Reagenzien geliefert. Im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Reaktionen wird bei diesen Substanzen Trifluormethoxid nicht erst *in situ* durch eine Reaktion mit dem Vorläufer-Molekül erzeugt, sondern ist als freies Anion durch eine lediglich schwache elektrostatische Wechselwirkung stabilisiert und damit als Nucleophil verfügbar. Somit bedarf es keiner vorgelagerten Reaktion und keinem Einsatz weiterer Aktivierungsreagenzien zur Erzeugung der OCF_3 -Nucleophile.

Erste Studien zu dieser Substanzklasse wurden bereits 1965 von Redwood und Willis durchgeführt, in denen die Stabilität von isolierten OCF_3 -Salzen mit verschiedenen Hauptgruppen-Metall-Kationen untersucht wurde.¹⁴⁸ Da zu dieser Zeit noch keine Precursor-Moleküle verfügbar waren, erfolgte die Synthese aus Carbonylfluorid und dem entsprechenden Metallfluorid. Unter geeigneten Bedingungen konnten stabile Metall- OCF_3 -Salze für Kalium-, Beryllium- und Caesium-Kationen als Feststoffe im Vakuum isoliert werden, während die Reaktionen mit Lithium-, Natrium-, Thallium(I)- und Bariumfluoriden keine stabilen Produkte hervorbrachten. Bei Kontakt mit Luft und in Lösungen (z.B. in Acetonitril) wurden rasche Zersetzungsprozesse der Metall- OCF_3 -Salze festgestellt, wobei eine signifikant geringere Zersetzungsrate mit steigender Größe des Kations verzeichnet wurde. Dies führte zu dem Schluss, dass große Kationen für eine effektive Stabilisierung von Trifluormethoxid-Anionen unverzichtbar sind.

Mit der Synthese und Isolierung von TAS-OCF_3 wurde 1985 erstmals auch ein organisches Kation eingesetzt, welches noch einmal deutlich größer als Metall-Ionen ist.¹³⁶ Bis auf ein Beispiel für die Darstellung von aromatischen Trifluormethylethern aus Arylstannanen und -boronsäuren konnte TAS-OCF_3 allerdings keine synthetische Anwendung finden.¹⁸⁰ Durch den Einsatz von TFMT als Trifluormethoxid-Precursor wurden weitere organische OCF_3 -Salze dargestellt und als stabile Feststoffe isoliert (Abbildung 26 a), deren synthetische Anwendung durch Trifluormethoxylierungen von Alkyltriflaten, -bromiden und -iodiden demonstriert werden konnte.¹⁴²

Besonders gut geeignet für die Bildung stabiler OCF_3 -Salze sind quaternäre Ammonium-Kationen, deren Synthese über eine Methylierung von tertiären Aminen mit Trifluormethylmethylethern erfolgte.¹⁵⁰ Die Vielfalt dieser isolierbaren, organischen Trifluormethoxid-Salzen ist in Abbildung 26 b) dargestellt.

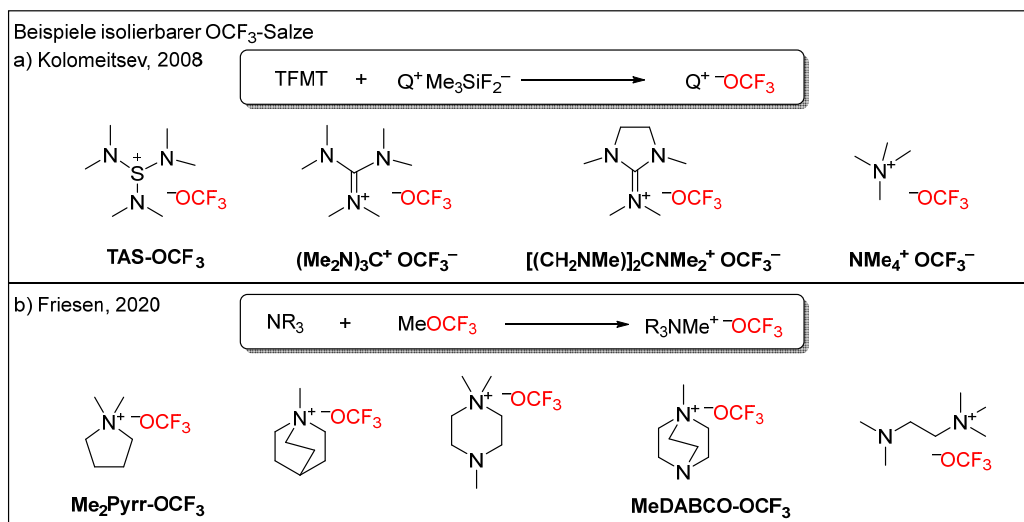


Abbildung 26: Beispiele stabiler organischer Kation-OCF₃-Salze und deren Darstellung ausgehend von a) TFMT¹⁴² und b) tertiären Aminen¹⁵⁰

Die so erhaltenen Ammonium-Salze konnten als Feststoffe isoliert und über ein Jahr ohne Zersetzung gelagert werden. Auch in Lösung bewiesen sie eine hohe Stabilität über mehrere Tage. So wurde das Dimethylpyrrolidinium-OCF₃-Salz (Me₂Pyrr-OCF₃) erfolgreich für eine klassische Trifluormethoxylierung von Alkyljodiden unter Ablauf eines S_N2-Mechanismus eingesetzt. Darüber hinaus eröffnete diese Stoffklasse vollkommen neue Trifluormethoxylierungsmethoden in Form der mechanochemischen Darstellung von Aryltrifluormethylethern aus Anilin-Derivaten. Die Grundlage dafür war die Anwesenheit einer OCF₃-Quelle als Feststoff, in diesem Fall MeDABCO-OCF₃, der dann in einer Reaktion mit den anderen Feststoffen zu aromatischen Trifluormethylethern umgesetzt wurde (Abbildung 27).¹⁸¹

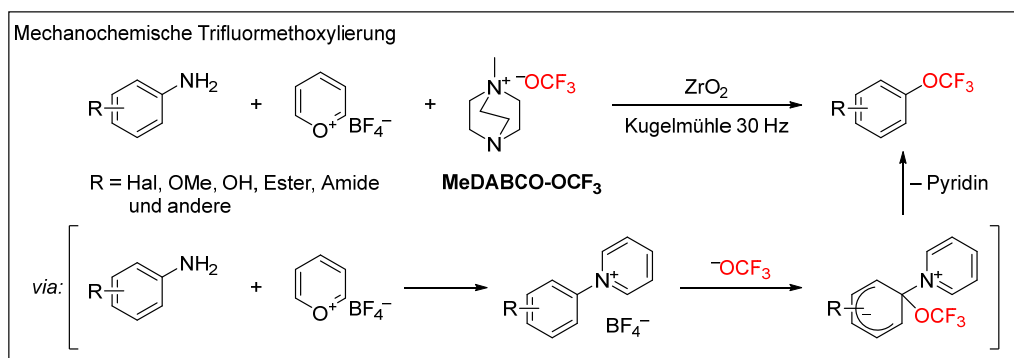


Abbildung 27: Mechanochemische Trifluormethoxylierung von Anilin-Derivaten durch MeDABCO-OCF₃.¹⁸¹

Die bisher wohl gebräuchlichste Methode Trifluormethoxid-Anionen zu stabilisieren und als Nucleophile zu nutzen, ist in Form von Metall-OCF₃-Salzen. Auf der Grundlage von Redwoods und Willis Forschungen¹⁴⁸ und durch die Entwicklung der zahlreichen OCF₃-Precursor-Moleküle wurden Metall-OCF₃-Verbindungen in einer einfachen Reaktion aus den jeweiligen Metallfluoriden und einem Precursor zugänglich gemacht. So wurden einige

Trifluormethoxylierungen mit CsOCF_3 ^{128,161,167,168} und KOCF_3 ^{144,154,159} entwickelt, deren Stabilisierung und Löslichkeit durch den Einsatz eines Kronenethers noch weiter erhöht werden konnte. Den wohl größten Erfolg und Einfluss auf diesem Gebiet verzeichnete AgOCF_3 , das auch in einigen der bisher vorgestellten Reaktionen als Zwischenprodukt auftrat. Erstmals wurde es 2008 von Kolomeitsev *et al.* aus TFMT und AgF synthetisiert und als einzelnes Reagenz für Trifluormethoxylierungsreaktionen von Alkylhalogeniden benutzt.¹⁴² Silber-Kationen wirken nicht nur stabilisierend auf die nucleophilen OCF_3 -Anionen, sondern ermöglichen auch völlig neuartige Reaktionsmechanismen im Bereich der Trifluormethoxylierung was sie von anderen Kationen (z.B. Cs^+ , K^+ , NR_4^+ oder TAS^+) unterscheidet. Mit Halogeniden fallen nach erfolgreicher Substitution schwerlösliche Silbersalze aus, wodurch ein Einfluss auf das Reaktionsgleichgewicht und den Umsatz der Reaktion genommen wird.^{107,137,142,147,154} Darüber hinaus können Silber(I)-Kationen Komplexe ausbilden oder als Lewis-Säure fungieren und somit Substrate für den nucleophilen Angriff von Trifluormethoxid aktivieren.^{143,153,157,163,166} Außerdem besteht die Möglichkeit, dass Ag-Komplexe (SET)-Redox-Prozesse eingehen, die dann radikalische oder Redox-Reaktionsmechanismen eröffnen.^{121-123,160,164,182} Im Allgemeinen kann AgOCF_3 wie bereits erwähnt aus dem Gemisch eines OCF_3 -Precursors und AgF dargestellt werden,^{123,126,129,137,142,143,147,153,154} aber es gibt auch einige Beispiele, in denen eine Kombination aus KOCF_3 oder CsOCF_3 mit Silbersalzen genutzt wird, um entweder AgOCF_3 zu erzeugen oder andere komplexere Reaktionsmechanismen zu erschließen.^{121,122,127,157,160,162-164}

Aus synthetischer Sicht gibt es drei Möglichkeiten für die Durchführung von Trifluormethoxylierungen mit MOCF_3 -Verbindungen: Die erste ist, dass alle Substrate, Additive und Metallfluoride vorgemischt werden und die Reaktion anschließend durch die Zugabe des jeweiligen OCF_3 -Precursors gestartet wird.^{107,121-123,143,144,146,153,157,159,160,162-166,168,173} Dabei verläuft die Erzeugung der aktiven MOCF_3 -Spezies *in situ* und parallel zu allen anderen (Trifluormethoxylierungs-) Reaktionen (Abbildung 28 a). Die zweite Möglichkeit ist die Erzeugung einer MOCF_3 -Lösung *in situ* als vorgelagerte Reaktion. Die eigentliche Trifluormethoxylierungsreaktion wird durch Zugabe der Substrate zu einem späteren Zeitpunkt gestartet (Abbildung 28 b).^{142,147,149,154,161,167,172,175} Dabei wird sichergestellt, dass es während der Bildung der Trifluormethoxid-Spezies zu keinen Nebenreaktionen mit anderen Substanzen kommt. Die dritte und letzte Möglichkeit beschränkt sich aufgrund der mangelnden Stabilität anderer MOCF_3 -Lösungen auf AgOCF_3 . Obwohl andere Metall- OCF_3 -Salze wie CsOCF_3 oder KOCF_3 unter bestimmten Bedingungen als Feststoffe isoliert werden können, sind sie in Lösung nicht für lange Zeit stabil. AgOCF_3 hingegen konnte bisher nicht als Feststoff isoliert werden, da es ohne Lösungsmittel zur sofortigen Zersetzung kommt, es kann jedoch in Acetonitril als Vorratslösung unter Kühlung über lange Zeiträume gelagert werden.¹⁸³ Dadurch lässt es sich als

isoliertes Reagenz für Trifluormethoxylierungen einsetzen (Abbildung 28 c).^{107,126,127,129,137,153,176,182} Vorteilhaft gegenüber den anderen Reaktionsarten ist hierbei, dass Nebenprodukte wie Sulfonylfluoride, die in der AgOCF_3 -Synthese entstehen, nicht in die eigentliche Reaktion getragen werden, da sie während der Darstellung der Vorratslösung entfernt werden.

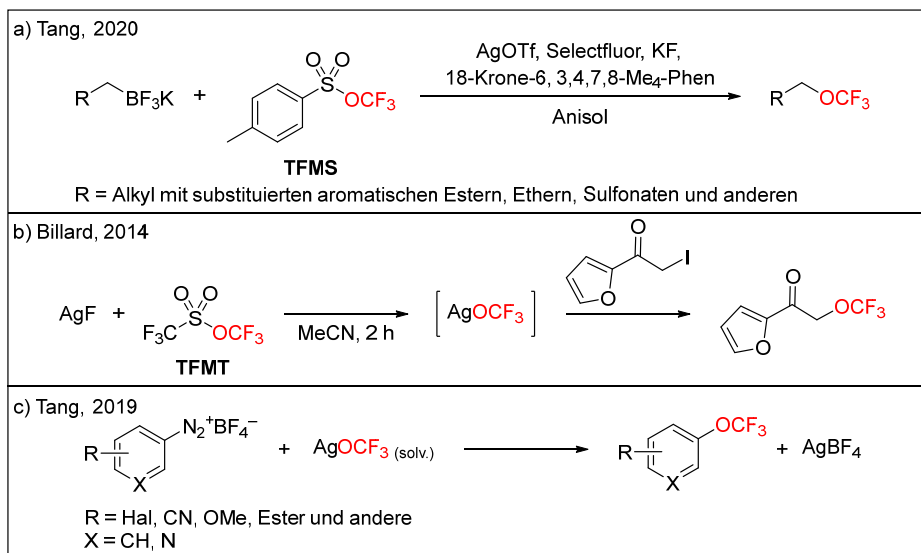


Abbildung 28: Beispiele für die unterschiedlichen Möglichkeiten der Reaktionsdurchführung bei Trifluormethoxylierungsreaktionen mit AgOCF_3 : a) Trifluormethoxylierung im Eintopfverfahren¹²¹ b) Trifluormethoxylierung mit vorgelagerter AgOCF_3 -Darstellung¹⁵⁴ c) Trifluormethoxylierung mit einer isolierten AgOCF_3 -Lösung¹⁸²

Bewährte Methoden für die Herstellung einer solchen Vorratslösung sind die Reaktion von TFMT und AgF mit anschließender Entfernung des leichtflüchtigen Trifluormethansulfonylfluorids über Entgasen sowie die Reaktion von Triphosgen mit AgF , bei der ausgefallenes Silberchlorid über eine einfache Filtration von der AgOCF_3 -Lösung getrennt werden kann.¹³⁷ Die Möglichkeiten für die Darstellung von Metall- OCF_3 -Lösungen und besonders AgOCF_3 -Vorratslösungen sind Abbildung 29 zu entnehmen.

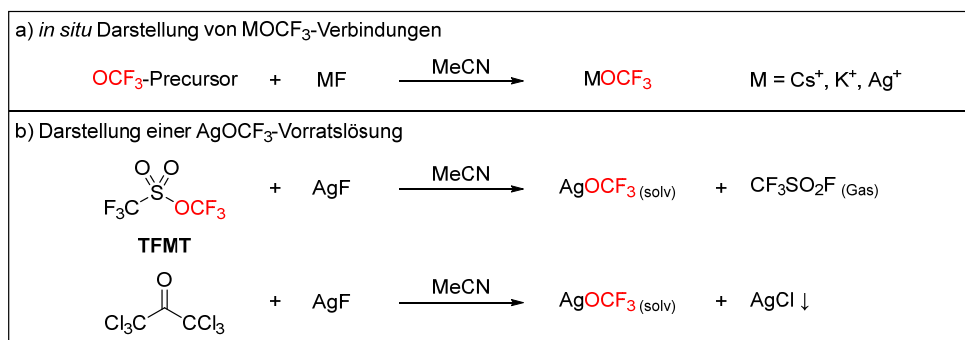


Abbildung 29: Typische Methoden zur *in situ*-Darstellung von Metall- OCF_3 -Salzen für Trifluormethoxylierungsreaktionen: a) *In situ* Darstellung von Metall- OCF_3 -Salzen in Lösung^{154,167} und b) unterschiedliche Möglichkeiten für die Darstellung einer AgOCF_3 -Vorratslösung^{137,183}

Stabile OCF₃-Übergangsmetall-Komplexe:

Neben der Bildung von Metall-OCF₃-Salzen kann Trifluormethoxid auch als Ligand in Komplexen gebunden werden. Die ersten Studien dieser Art wurden 2012 von Vicic *et al.* durchgeführt, bei denen Kupfer(I)-, Silber(I)- und Gold(I)-Komplexe ausgehend von einer AgOCF₃-Vorratslösung, untersucht wurden.¹⁸³ Mit geeigneten *N*-heterocyclischen Carbenen (NHC) als Liganden konnten jeweils lineare (NHC)CuOCF₃- und (NHC)AuOCF₃-Komplexe bei tiefen Temperaturen isoliert und charakterisiert werden (Abbildung 30 a), während sich die Silber-Analoga schon bei Zugabe der Liganden in Lösung zersetzten. Aus den entsprechenden röntgenkristallographischen Daten wurde entnommen, dass der Abstand zwischen Cu(I) bzw. Au(I) und den OCF₃-Anionen sehr kurz ist, was auf eine Koordination am Metall hindeutet. Aufgrund der geringen Stabilität dieser Komplexe bei Temperaturen über –30 °C konnten sie keine synthetische Anwendung finden, dienten jedoch als Vorbild für weitere Untersuchungen hinsichtlich der Synthese weiterer stabiler Silberkomplexe mit Trifluormethoxido-Liganden.

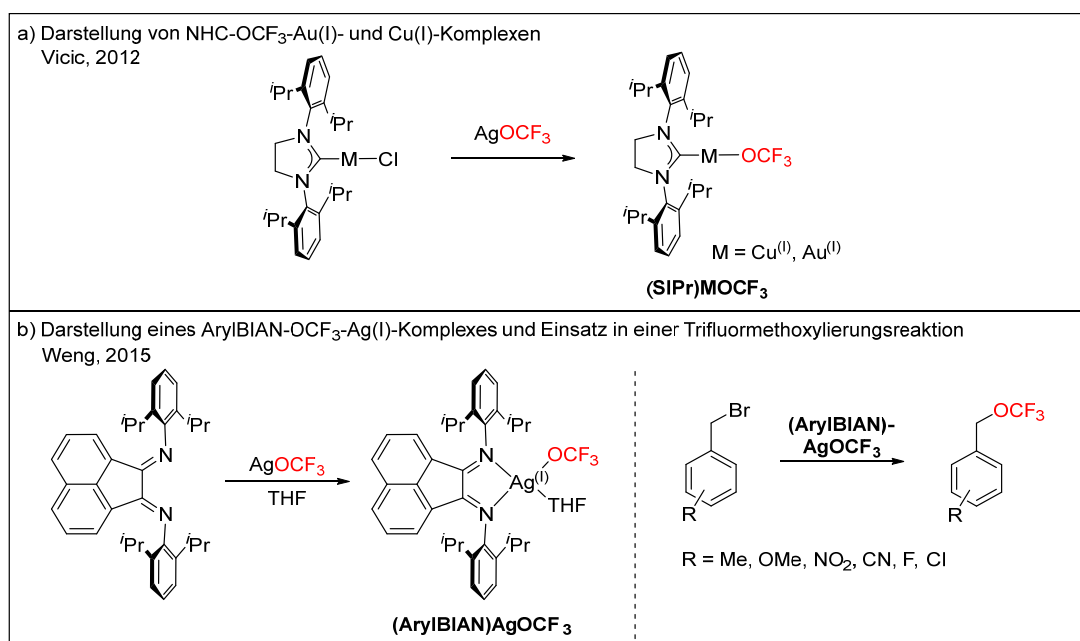


Abbildung 30: a) Darstellung von Cu(I) und Au(I)-OCF₃-Komplexen mit NHC-Liganden¹⁸³ und b) Darstellung eines stabilen OCF₃-Silber(I)-Komplexes mit einem ArylBIAN-Liganden und dessen Einsatz als Trifluormethoxylierungsreagenz für Benzylbromide¹⁸⁴

So gelang es drei Jahre später in der Arbeitsgruppe von Weng erstmals einen stabilen Ag(I)-Komplex mit Trifluormethoxid und einem Bis(arylimino)acenaphthen (ArylBIAN)-Chelatliganden darzustellen.¹⁸⁴ Im Gegensatz zum zuvor vorgestellten NHC-OCF₃-Ag-Komplex ist dieser nicht linear sondern tetraedrisch koordiniert, wobei die vierte Koordinationsstelle mit einem THF-Molekül des Lösungsmittels besetzt wird. Dieser Komplex ist ein bei Raumtemperatur stabiler Feststoff, der sich allerdings bei erneutem Lösen in THF zersetzt. Dennoch eignete sich

(ArylBIAN)AgOCF₃ für die nucleophile Trifluormethoxylierung von Benzylbromiden, die mit guten bis sehr guten Ausbeuten ablief (Abbildung 30 b).

Das Problem der Instabilität von Trifluormethoxido-Komplexen wurde letztendlich durch die Synthese eines OCF₃-Silber-Komplexes mit einem chelatisierenden Bipyridin-Liganden und einem elektronenreichen Phosphan überwunden.¹⁸⁵ Dieser von Shen und seinen Mitarbeitern entwickelte Komplex ist als Feststoff bei Raumtemperatur über Monate lagerbar, nicht lichtempfindlich und auch in unterschiedlichen Lösungsmitteln zeigt er selbst bei erhöhten Temperaturen nur eine geringe Zersetzungsrate. Essentiell für die hohe Stabilität ist Di-*tert*-Butylphenylphosphan, welches als einziges getestetes Phosphan nicht zur Zersetzung des Phosphan-AgOCF₃-Intermediats führte. Allerdings wurde dieser Phosphan-Komplex nicht isoliert, sondern sofort mit Bipyridin zum fertigen Komplex umgesetzt. Die gesamte Synthese erfolgte als dreistufige Eintopfsynthese ausgehend von TFMT und AgF und konnte im Multigrammmaßstab durchgeführt werden (Abbildung 31). Mit diesem gut handhabbaren Reagenz wurden sekundäre Trifluormethylether aus den jeweiligen Nosylaten dargestellt. Die dabei beobachtete Inversion des Stereozentrums weist auf einen klassischen S_N2-Mechanismus hin.

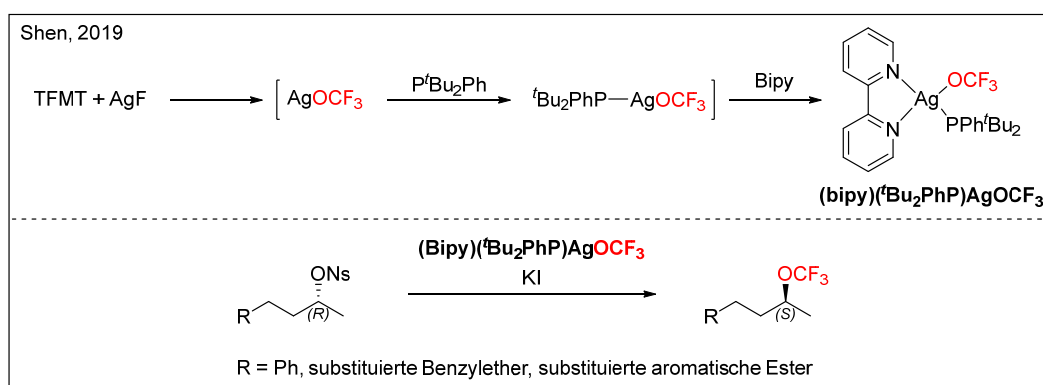


Abbildung 31: Synthese des stabilen Komplexes (Bipy)(^tBu₂PhP)AgOCF₃ und dessen Nutzung zur Trifluormethoxylierung von Alkylnosylaten

Obwohl der so dargestellte AgOCF₃-Komplex gute Ergebnisse in der Trifluormethoxylierung erzielen konnte, ergab sich die Frage, ob das *in situ* gebildete Phosphan-AgOCF₃-Intermediat auch ein geeignetes Trifluormethoxylierungsreagenz sein könnte. Dies wurde durch eine weitere Arbeit von Shen *et al.* kürzlich bestätigt, in der die Isolierung und Charakterisierung dieses Intermediats gelang.¹⁸⁶ Auch in diesem Fall führten andere Phosphane nicht zur Ausbildung des Komplexes, sodass nur Di-*tert*-Butylphenylphosphan-Silber-Trifluormethanolat als Feststoff isoliert werden konnte. Dieser Komplex liegt im Festkörper als Dimer vor (Abbildung 32) und ist als Feststoff wie in Lösung thermisch stabil und lichtunempfindlich, wenngleich weniger ausgeprägt als der Bipyridin-Komplex. In der Reaktion mit verschiedenen Substraten, darunter Benzylbromide und -chloride sowie Alkylhalogenide und -triflate, wurden hohe Ausbeuten des jeweiligen

Trifluormethylethers erhalten. In der Untersuchung des Reaktionsmechanismus mit einem enantiomerenreinen, chiralen Edukt wurde eine Inversion des Stereozentrums beobachtet, was auch in diesem Fall auf eine S_N2 -Reaktion schließen lässt, die durch Kaliumiodid katalysiert werden kann. Ein Vergleich mit AgOCF_3 als Reagenz stellte zudem die Vorteile des Phosphan-gebundenen AgOCF_3 -Komplexes heraus. Zum einen zeigte dieser eine deutlich höhere Reaktivität gegenüber unreaktiven Substraten und zum anderen liefen die Reaktionen auch ohne Lichtausschluss ab, was bei reinem AgOCF_3 zu Ausbeuteverlusten führt.

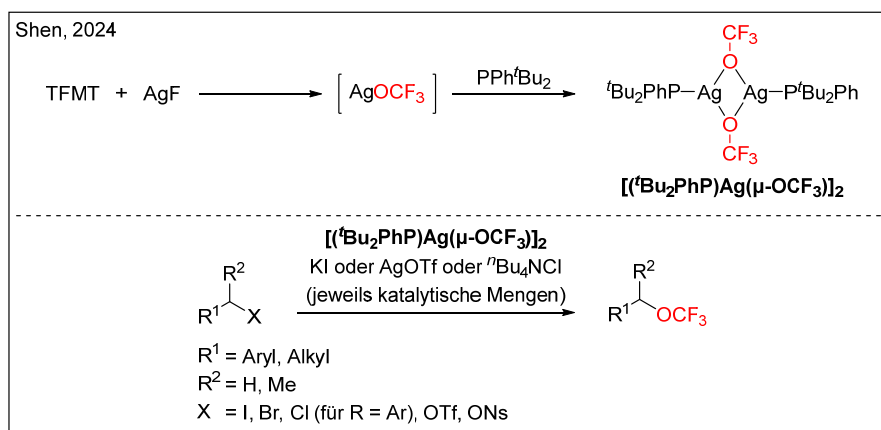


Abbildung 32: Synthese, Struktur im Festkörper und Einsatz von $[(\text{tBu}_2\text{PhP})\text{Ag}(\mu\text{-OCF}_3)]_2$ zur Darstellung von Alkyl- und Benzyltrifluormethylethern¹⁸⁶

Neben den Münzmetallen ist Palladium ebenfalls ein geeignetes Zentralatom für Trifluormethoxido-Komplexe. Erstmals wurden OCF_3 -Palladium-Komplexe 2015 im Zusammenhang mit Palladium-katalysierten Trifluormethoxylierungsreaktionen von Liu *et al.* postuliert. Diese wurden zwar nicht isoliert, dienten allerdings als Erklärung für einen plausiblen Reaktionsmechanismus, in dem OCF_3 -Pd(IV)-Komplexe involviert sind.^{126,129} Um die Möglichkeiten für die Anwendung von Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen zur Synthese von aromatischen Trifluormethylethern zu evaluieren, wurden stabile OCF_3 -Pd(II)-Komplexe synthetisiert, isoliert und röntgenkristallographisch charakterisiert (Abbildung 33).¹⁸⁷ Daraufhin wurden ihre Fähigkeiten zur reduktiven Eliminierung von Aryltrifluormethylethern in Abhängigkeit der unterschiedlichen Liganden untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass es nicht zur vorgesehenen Produktbildung kam. Der Grund dafür ist die intrinsische Instabilität der Trifluormethoxido-Liganden, die in einer β -Fluor-Eliminierung zu Carbonylfluorid dissoziierten, anstatt eine reduktive Eliminierung einzugehen. Dieses kann in die Pd-C-Bindung des aromatischen Liganden am verbleibenden Fluorido-Pd-Komplex inserieren und ergibt Benzoylfluorid als Produkt. Diese Beobachtungen decken sich mit quantenchemischen Rechnungen, die eine dreimal höhere energetische Barriere für die reduktive Eliminierung von Aryl- OCF_3 im Vergleich zur β -F-Eliminierung vorhersagen.

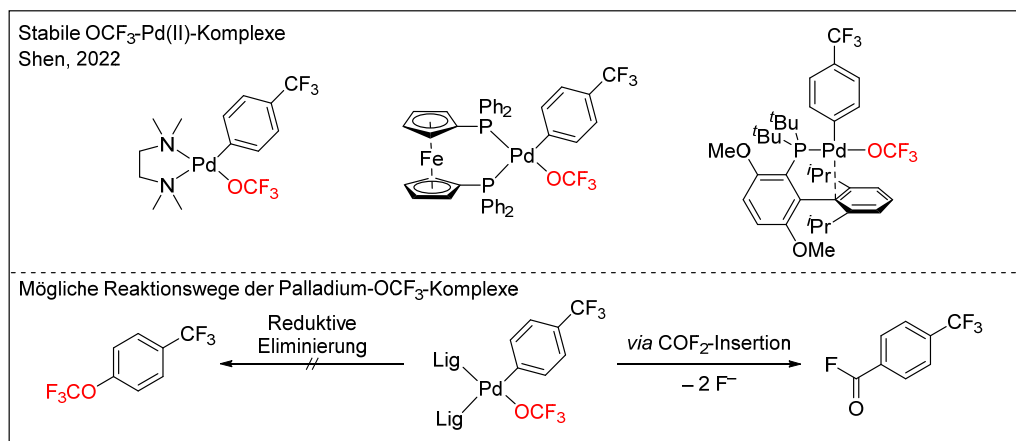


Abbildung 33: Strukturen stabiler OCF_3 -Pd(II)-Komplexe und deren mögliche Reaktionswege unter Ausbildung unterschiedlicher Produkte¹⁸⁷

Zusammenfassung:

Obwohl Trifluormethoxylierungsreaktionen lange Zeit als anspruchsvoll galten, wurden besonders innerhalb des letzten Jahrzehnts beeindruckende Fortschritte in diesem Forschungsbereich verzeichnet. Der Hauptgrund für diesen Erfolg ist die Entwicklung zahlreicher Reagenzien, die OCF_3 -Gruppen stabilisieren und gezielt freisetzen können, sodass sie als Radikale oder als Nucleophile in direkten Trifluormethoxylierungen eingesetzt werden können. Besonders hervorzuheben ist die Darstellung stabiler OCF_3 -Salze und Komplexe, bei denen die Trifluormethoxid-Anionen direkt als Nucleophile dienen, ohne dass sie durch eine vorgelagerte Reaktion *in situ* erzeugt werden müssen. So wurden zahlreiche Beispiele für die Darstellung von diversen aliphatischen und aromatischen Trifluormethylethern, ausgehend von unterschiedlichsten Elektrophilen als Substrate, realisiert.

Trotz dieser vielfältigen Möglichkeiten existieren immer noch einige Probleme, die nahezu alle Trifluormethoxylierungsreaktionen aufweisen. Ein bisher nicht vollständig gelöstes Problem ist die geringe Stabilität von Trifluormethoxid-Anionen und die daraus resultierende Bildung von Fluor-substituierten Nebenprodukten statt der Trifluormethylether. Ebenso werden häufig Überschüsse von bis zu fünf Äquivalenten der beteiligten OCF_3 -Precursor oder Aktivierungsreagenzien benötigt. Zudem ist die Anzahl der stereoselektiven Reaktionen zur gezielten Erzeugung von Stereozentren an Trifluormethylethern sehr begrenzt. Aufgrund dieser Tatsachen sind neue Methoden zur Trifluormethoxylierung stets erstrebenswert, die diese Probleme lösen können.

1.3 (Thio)-Harnstoffe als Wasserstoffbrücken-Donoren in der Organokatalyse

1.3.1 Entwicklung der Wasserstoffbrücken-Organokatalyse

Das Prinzip der Katalyse zur Beschleunigung einer chemischen Reaktion ist bereits seit dem frühen 18. Jahrhundert bekannt und wurde maßgeblich durch Berzelius und später durch Ostwald als „Änderung der Geschwindigkeit ohne Einfluss auf das thermodynamische Gleichgewicht einer chemischen Reaktion“ definiert.^{188,189} In dieser Zeit waren die genauen Wirkungsweisen und Reaktionsmechanismen von Katalysatoren noch unbekannt. Allerdings wurde das enorme Potential – besonders für industrielle Anwendungen – früh erkannt und genutzt, was durch zahlreiche Chemie-Nobelpreise für die Entwicklung und Aufklärung katalysierter Reaktionen seit Beginn der Verleihungen 1901 verdeutlicht wird.¹⁸⁹ Neben der heterogenen Katalyse, die vorwiegend in großtechnischen Prozessen unter harschen Bedingungen verläuft, bietet die homogene Katalyse mit definierten molekularen Katalysatoren vielfältige Möglichkeiten für unterschiedlichste Transformationen unter Laborbedingungen. Für ca. 100 Jahre dominierten enzymbasierte Biokatalysatoren und Übergangsmetall-Komplexe dieses Feld, bis schließlich Anfang der 2000er Jahre die Organokatalyse Einzug in das Gebiet der homogenen Katalyse hielt.^{190,191} Obwohl das Prinzip, organische Moleküle als Katalysatoren für asymmetrische Reaktionen einzusetzen, durch die Nutzung von Chinaalkaloiden theoretisch schon seit über 100 Jahren bekannt ist¹⁹² und auch durch Namensreaktionen wie der Eder-Sauer-Wiechert-Hajos-Parrish-Reaktion^{193,194} schon lange Anwendung gefunden hat, wurde der Begriff „Organokatalyse“ erst im Jahre 2000 von Benjamin List^{195,196} und David MacMillan¹⁹⁷ durch ihre Forschungen zu aminkatalysierten Transformationen eingeführt (Abbildung 34). Dies war der Auslöser für eine Vielzahl an Publikationen mit neuen Methoden und Anwendungen im Themengebiet der Organokatalyse innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte.^{191,198-203}

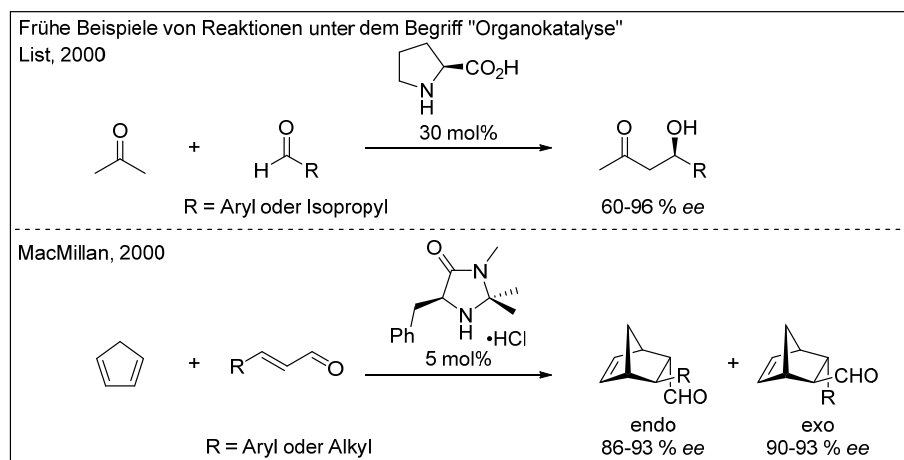
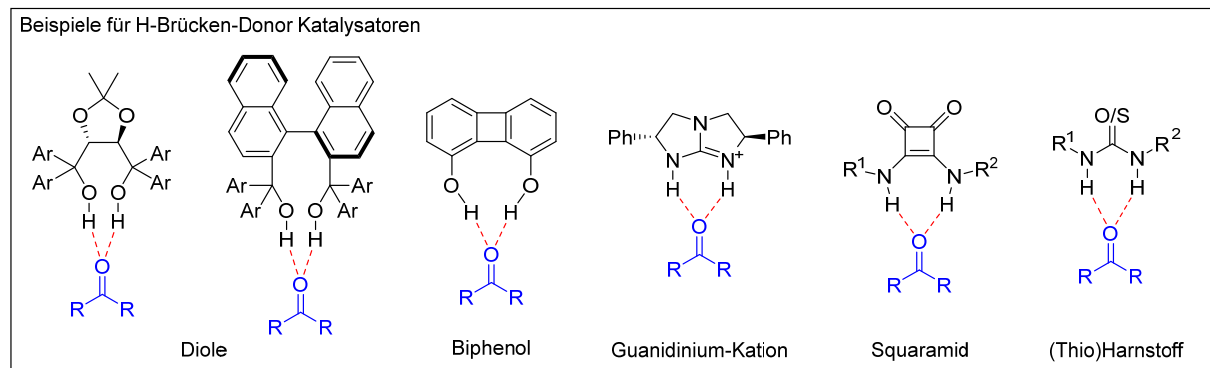


Abbildung 34: Grundlegende Forschungen zur Einführung des Begriffs Organokatalyse^{195,197}

Der bemerkenswerte Erfolg der Organokatalyse ist mit den vielen vorteilhaften Eigenschaften zu erklären, die bei organokatalysierten Reaktionen vorliegen.^{198,204} Die eingesetzten Katalysatormoleküle basieren strukturell häufig auf chiralen Naturstoffen, wie Prolin oder Chinaalkaloiden, weshalb sie im Gegensatz zu Enzymen und ÜM-Komplexen sehr kostengünstig und einfach zu synthetisieren sind. Zusätzlich weisen sie eine geringe Toxizität auf, wodurch die Handhabung und das Abfallmanagement erleichtert werden. Ferner sind die so katalysierten Reaktionen in der Regel unempfindlich gegenüber Sauerstoff und Wasser, sodass sich der Einsatz von Inertbedingungen und trockenen Lösungsmitteln erübrigt. Besonders ausschlaggebend ist aber die Vielseitigkeit und Stereoselektivität der Reaktionen, die durch Organokatalyse eröffnet werden. Durch geringe strukturelle Änderungen können die Eigenschaften der Katalysatoren an die benötigten Anforderungen angepasst werden und ermöglichen in Kombination mit anderen Katalyseverfahren, z.B. Photokatalyse vollkommen neuartige Reaktionspfade.²⁰³ Die Mechanismen, die bei diesen Reaktionen ablaufen können dabei in vier Unterklassen eingeordnet werden:¹⁹¹ Aktivierung der Substrate über 1) Kovalente Intermediate zwischen Katalysator und Substrat, 2) Non-kovalente Komplexe, 3) Phasentransferkatalyse oder 4) Moleküle mit chiralen Hohlräumen. Obwohl die Mechanismen aller Unterklassen grundlegend verschieden sind, eint sie die Möglichkeit insbesondere asymmetrische Reaktionen mithilfe kleiner organischer Moleküle zu vollbringen.

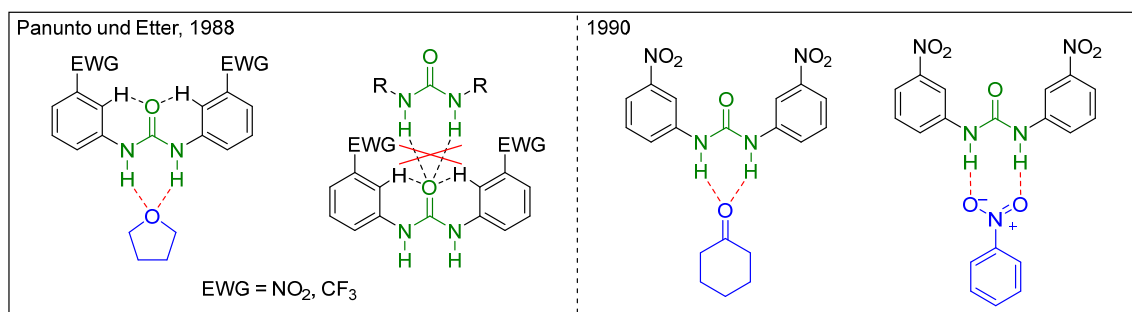
Die Unterklasse der Organokatalyse mit non-kovalenten Komplexen basiert auf der Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen, wie sie auch in enzymatisch katalysierten Reaktionen in der Natur beobachtet werden können. So können geeignete Wasserstoffbrücken-Donor (HBD)-Moleküle die Wirkungsweise von Enzymen imitieren, wobei hauptsächlich die Aktivierung von Elektrophilen erfolgt.²⁰⁵ Das Grundprinzip dieser Katalysemethode besteht darin, dass die Koordination eines geeigneten HBD-Moleküls an freie Elektronenpaare eines Substrates zur Verringerung der Elektronendichte und damit zur energetischen Absenkung ihres LUMOs führt. So wird ein nucleophiler Angriff am Substrat begünstigt. Durch ein geeignetes Substitutionsmuster und die Möglichkeit zur Ausbildung mehrerer H-Brücken, kann eine räumlich definierte Koordination eines prochiralen Substrats erfolgen, wodurch eine nucleophiler Angriff aufgrund von einer Desymmetrisierung der Substrat-Umgebung enantioselektiv erfolgen kann. Typische HBD-Organokatalysatoren sind (chirale) Diole, Biphenole, Guanidinium- und Amidinium-Kationen, Squaramide und (Thio)Harnstoffe (Abbildung 35).


Abbildung 35: Beispiele für (chirale) HBD-Katalysatoren und ihre Bindung zu H-Brücken-Akzeptor Substraten^{201,206}

Die Reaktionen, die mit solchen Katalysatoren entwickelt wurden, sind sehr vielfältig und involvieren unter anderem Michael-Additionen, Mannich-Reaktionen, (Hetero-) Diels-Alder-Reaktionen, Aldol-Reaktionen und viele weitere.²⁰⁵⁻²⁰⁸

1.3.2 Einsatz von Harnstoffen als Organokatalysatoren

Die Geschichte von Harnstoffen als HBD-Katalysatoren begann 1988 mit Kristallstrukturen von Cokristallen, in denen erstmals Wasserstoffbrücken zwischen Biaryl-Harnstoffen und H-Brücken-Akzeptoren nachgewiesen werden konnten.²⁰⁹ Panunto und Etter beobachteten, dass die eingesetzten *meta*-EWG-substituierten Biarylharnstoffe eine nahezu planare Konformation einnehmen und es zur Ausbildung von schwachen intramolekularen H-Brücken der acidifizierten Protonen in *ortho*-Position und der Harnstoff-Carbonyl-Gruppen kommt. Diese sind dann koordinativ gesättigt und stehen als H-Brücken-Akzeptoren für intermolekulare Adduktbildungen mit anderen HBD-Molekülen nicht mehr zur Verfügung.²¹⁰ Daher fungiert diese Art von aromatischen Harnstoffen vorwiegend als H-Brücken-Donoren für geeignete H-Brücken-Akzeptor-Moleküle und geht keine Selbstassemblierung ein. Auf diese Weise wurden Cokristalle dieser Biarylharnstoffe mit einigen H-Brücken-Akzeptoren isoliert und röntgenkristallographisch charakterisiert. Zwei Beispiele für solche cokristalline Strukturen sind in Abbildung 36 dargestellt.


Abbildung 36: Struktur von *meta*-EWG-substituierten Harnstoffen und Beispiele für isolierte Cokristalle zwischen Harnstoffen und H-Brücken-Akzeptoren²¹⁰

Ebenfalls in dieser Zeit wurde von Diels-Alder-Reaktionen berichtet, die mit rigiden Biphenol-Systemen als H-Brücken-Donoren katalysiert wurden.²¹¹ Diese dienten als Beispiel für den erstmaligen Einsatz von Harnstoffen als HBD-Katalysatoren für radikalische Allylierungen von chiralen Sulfoxiden, in denen der Harnstoff-Katalysator das resultierende Diastereomerenverhältnis beeinflussen konnte.²¹² Durch die Entwicklung einer harnstoffkatalysierten Claisen-Umlagerung,²¹³ erkannte Curran ein großes Potential in dieser Katalysagemethode und legte mit seiner Aussage „These results suggest that simple [diaryl] ureas have heretofore unrecognized potential to accelerate organic reactions“ den Grundstein für die moderne Harnstoff-HBD-Organokatalyse. Kurze Zeit später wurde ein chiraler Schiffbasen-Harnstoff-Katalysator in der Gruppe von Jacobsen entwickelt, der die enantioselektive Addition von Blausäure an Ketimine in hervorragenden Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen schon mit 2 mol% Katalysatorbeladung bewirkte.^{214,215} Durch den Austausch der Harnstoffgruppe durch ein Thioharnstoff-Analogon konnte die Aktivität noch einmal gesteigert werden, sodass auch Mannich-Reaktionen mit unreaktiven Boc-geschützten Iminen mittels HBD-Katalyse beachtliche Ergebnisse lieferten.^{216,217} Eine ähnliche Beobachtung wurde auch in der Gruppe von Schreiner gemacht, als sie Metalkatalysatoren für Diels-Alder-Reaktionen mit (Thio)Harnstoff-HBD-Katalysatoren ersetzten. Dabei wurde ersichtlich, dass ein möglichst starres Thioharnstoffgerüst mit elektronenarmen *meta*-substituierten Aromaten die besten Ergebnisse erzielte.^{218,219} Zwar war diese Methode im Vergleich zu den Ergebnissen mit Metalkatalysatoren weniger effizient, sie bot hingegen den Vorteil, dass sie auch in polar-protischen Lösungsmitteln wie Wasser durchgeführt werden konnte, was durch die starke Hydratisierung von Metall-basierten Lewis-Säuren undenkbar wäre. In Abbildung 37 werden die Strukturen der eben vorgestellten Harnstoff-HBD-Katalysatoren gezeigt.

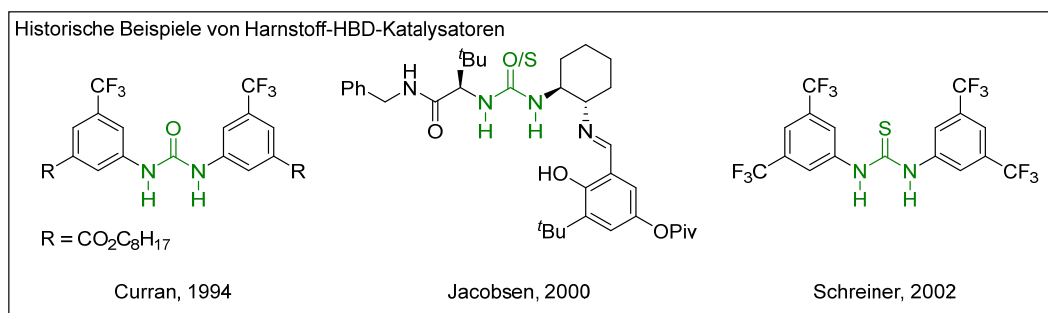


Abbildung 37: Strukturen von unterschiedlichen (Thio)Harnstoff-HBD-Katalysatoren^{212,214,218}

Ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung der enantioselektiven Harnstoff-HBD-Katalyse war die Entwicklung von bifunktionalen (Thio)Harnstoff-Katalysatoren. Takemoto *et al.* gelang es mit einem einzigen Molekül sowohl ein Nitroolefin mittels H-Brücken am Thioharnstoff als auch ein Malonsäure-Derivat mittels eines tertiären Amins als Lewis-Base gleichzeitig für eine

enantioselektive Michael-Addition zu aktivieren (Abbildung 38).²²⁰ Der gleiche Thioharnstoff-Katalysator eignete sich ebenso für eine enantioselektive Aza-Henry-Reaktion, die so erstmals ohne Metallkatalysator vollzogen wurden.²²¹ Wenig später wurden auch bifunktionale Harnstoff-HBD-Katalysatoren auf der Basis von Chinaalkaloiden für unterschiedliche asymmetrische Michael-Additionen verwendet.^{222,223} Die Stereoselektivität solcher Reaktionen hängt enorm von der Stärke der jeweiligen Komplexbildung des Substrates in entweder *cis*- oder *trans*-Konfiguration ab. Diese müssen energetisch möglichst unterschiedlich sein, um eine Differenzierung der Substratseiten zu ermöglichen. In quantenchemischen Rechnungen wurde dieses Prinzip für die Kombination einiger (Thio)Harnstoffe und Carbonyl-Substrate untersucht und quantifiziert.²²⁴

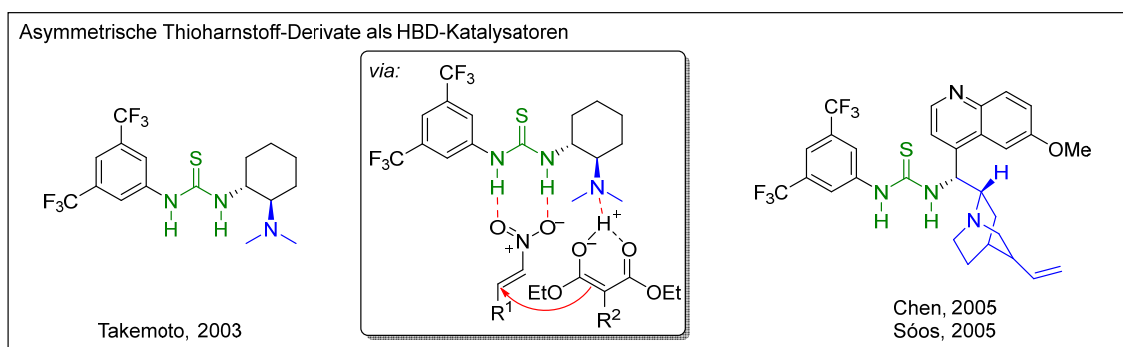


Abbildung 38: Strukturen und beispielhafter Katalysemechanismus bifunktionaler Thioharnstoff-HBD-Katalysatoren^{220,222,223}

In den darauffolgenden Jahren wurden schließlich unterschiedliche Harnstoff-HBD-Katalysatoren entwickelt, die in zahlreichen Reaktionen, wie zum Beispiel Baylis-Hillmann-, Mannich-, Aldol-, Diels-Alder-, Friedel-Crafts-Typ- und Strecker-Reaktionen eingesetzt wurden.²²⁵⁻²³⁰ Dabei wurde beobachtet, dass in einigen Reaktionen Harnstoffe besser geeignet waren, in anderen die entsprechenden Thioharnstoff-Derivate. Demnach ist keine Vorhersage über das für eine Reaktion am besten geeignete Strukturmotiv möglich. Um die Eigenschaften von Harnstoffkatalysatoren zu verändern, besteht neben der Variation der Stickstoff-Substituenten und der Wahl von Harnstoff- oder Thioharnstoff-Strukturmotiv, die Möglichkeit Lewis-Säuren oder weitere H-Donoren an das Carbonyl-Sauerstoffatom der Harnstoffgruppe zu binden. Daraus ergibt sich ein großes Potential für zusätzliche Optimierungen der Eigenschaften von Harnstoffen als HBD-Katalysatoren, was in zahlreichen modernen Synthesebeispielen Anwendung fand.²³¹⁻²³³

Andere Anwendungsgebiete, in denen sich (Thio)Harnstoffe ebenfalls etablieren konnten sind die Ausbildung von supramolekularen Strukturen,²³⁴ als Anionenrezeptoren,^{235,236} als Teil der Liganden von Metal-Organic-Frameworks²³⁷ oder als Liganden in Metallkomplexen.^{238,239} Durch ihre einzigartigen Eigenschaften zur Ausbildung von diversen Wasserstoffbrücken-Bindungen sind (Thio)Harnstoffe außerdem als vielversprechende Struktur motive in der pharmazeutischen Chemie und in Wirkstoffen anzutreffen.²⁴⁰⁻²⁴³

1.3.3 Synthese von (Thio)-Harnstoff-Derivaten

Heutzutage existieren diverse Synthesemethoden zur Darstellung von symmetrisch und asymmetrisch substituierten Harnstoff-Derivaten.^{236,238,243,244} Die einfachste Methode ist die Addition von Aminen an organische Isocyanate, die ohne Bildung von Nebenprodukten direkt zum Harnstoff führt (Abbildung 39 a). Eine Limitierung dieser Methode ist allerdings, dass die Anzahl von kommerziell erhältlichen, insbesondere chiralen Isocyanaten, recht begrenzt ist. Deshalb muss auf andere Reagenzien zurückgegriffen werden, die in der Lage sind, eine Carbonylgruppe auf Amine zu übertragen. Für diesen Zweck werden Phosgen und Phosgen-Derivate benutzt, die durch zwei aufeinanderfolgende nucleophile Substitutionen der jeweiligen Austrittsgruppen durch Amine in die entsprechenden Harnstoff-Derivate überführt werden können. Der nucleophile Angriff des ersten Amins erfolgt an solchen Systemen deutlich schneller als die Zweitsubstitution,²⁴⁵ sodass eine doppelte Aminierung zu symmetrisch substituierten Harnstoffen im ersten Schritt in der Regel nicht auftreten. Durch die anschließende Zugabe des zweiten Amins erfolgt eine zweite Substitution, die schließlich den gewünschten asymmetrisch substituierten Harnstoff als Produkt ergibt. Durch die Zugabe einer Base im ersten Schritt kann alternativ das entsprechende Isocyanat des ersten Amins *in situ* dargestellt und ggf. isoliert werden, welches anschließend mit dem zweiten Amin ebenfalls unter Ausbildung des asymmetrischen Harnstoffes reagieren kann (Abbildung 39 b).

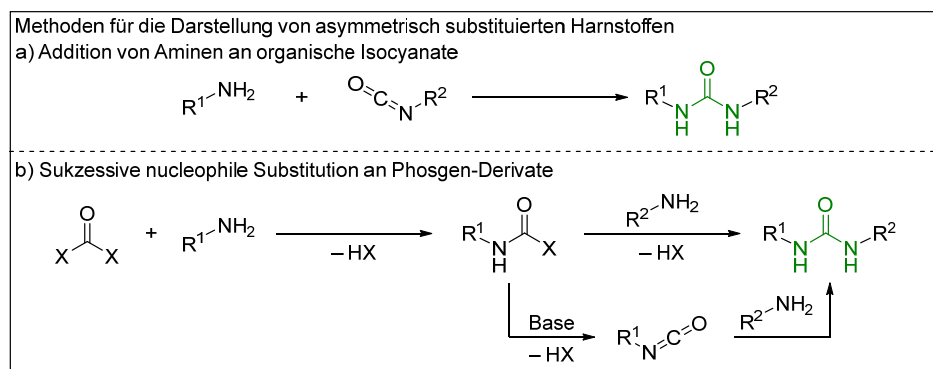


Abbildung 39: Möglichkeiten zur Synthese von asymmetrisch substituierten Harnstoffen durch a) die Addition von Aminen an kommerziell erhältliche Isocyanate²³⁸ und b) eine sukzessive nucleophile Substitution der jeweiligen Austrittsgruppen durch Amine an Phosgen-Derivaten²⁴⁴

Obwohl Phosgen eine günstige und großtechnisch eingesetzte Chemikalie ist, ist ihr Einsatz im Labor nicht wünschenswert, da sie gasförmig und extrem toxisch ist.²⁴⁶ Deshalb kann auf kommerziell erhältliche Phosgen-Ersatzchemikalien zurückgegriffen werden, die zum einen weniger toxisch aber vor allem als Feststoffe sicherer und einfacher zu handhaben sind. Zudem sind sie teilweise sogar noch reaktiver als Phosgen selbst, was mildere Reaktionsbedingungen und die Erweiterung des Substratspektrums auf unreaktivere Amine ermöglicht. Die bekanntesten Beispiele (Abbildung 40) hierfür sind Di-*tert*-butyldicarbonat (Boc₂O),^{247,248}

N,N'-Carbonyldiimidazol (CDI)^{249,250} und Bis(trichlormethyl)carbonat (Triphosgen),^{251,252} das sogar drei Phosgen-Äquivalente in einem Molekül beinhaltet. Außerdem besteht die Möglichkeit Reagenzien wie *N,N'*-Carbonyldibenzotriazol^{253,254} oder *S,S'*-Dimethyldithiocarbonat (DMDTC)^{255,256} vor Gebrauch frisch darzustellen, welche weniger reaktiv sind und daher unter kontrollierbaren Bedingungen eingesetzt werden können.

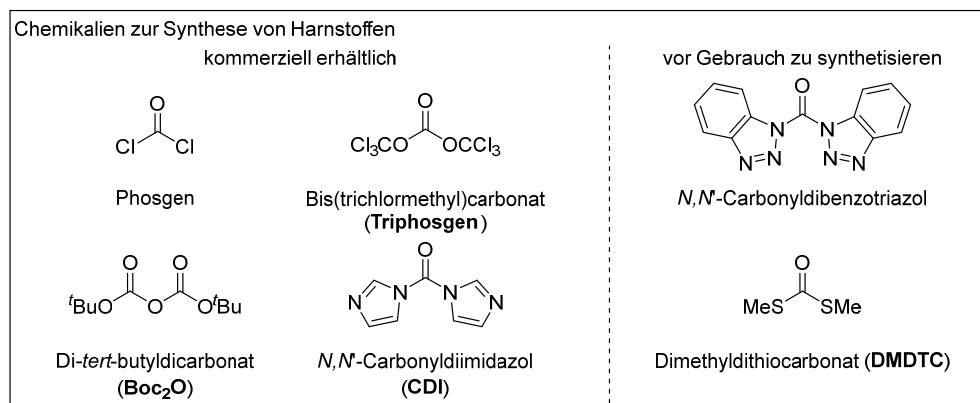


Abbildung 40: Strukturen von gebräuchlichen Reagenzien zur Harnstoff-Synthese: Phosgen und Phosgen-Ersatzchemikalien²³⁸

Einige alternative Syntheserouten, die ohne den Einsatz von Phosgen und seinen Derivaten auskommen, basieren auf CO und CO₂ als Carbonylquellen. In diversen übergangsmetall- oder selenkatalysierten Reaktionen wurde Kohlenstoffmonoxid mit Aminen über verschiedene Reaktionsmechanismen in symmetrische und asymmetrische Harnstoffe überführt, wenn auch mit geringeren Ausbeuten als mit den klassischen Methoden.²⁴⁴ Als besonders umweltfreundlich gilt die Nutzung von Kohlenstoffdioxid als Reagenz. Die Addition von Aminen an CO₂ liefert Carbamate, die durch einen zweiten nucleophilen Angriff zu den entsprechenden Harnstoffen reagieren. Dabei muss formal ein Äquivalent Wasser entfernt werden, was durch die Zugabe von geeigneten Trocknungsmitteln erfolgen kann. Eine andere Möglichkeit ist, dass das Carbamat mit Alkylhalogeniden funktionalisiert wird und so eine gute Austrittsgruppe für eine anschließende Substitution mit Aminen entsteht. In allen Fällen bedarf es jedoch speziellen Katalysatorsystemen und harschen Reaktionsbedingungen.²⁴⁴

In den vergangenen Jahren wurden zudem zahlreiche neue Synthesemethoden für Harnstoffe entwickelt, die auf Flow-Chemie-, Mikrowellen- oder Ultraschallsynthesen basieren. Außerdem konnten auch elektro- und photokatalytische Prozesse entwickelt werden. Obwohl all diese Methoden noch viel Optimierungsbedarf haben, stellen sie vielversprechende Alternativen für die industrielle Harnstoffsynthese dar, indem sie eine sichere und umweltfreundliche Reaktionsführung erlauben.²⁴³ Die Synthese von Thioharnstoff-Derivaten ist den hier vorgestellten Harnstoffsynthesen sehr ähnlich und funktioniert mit den entsprechenden Schwefelreagenzien nach den gleichen Prinzipien, weshalb es in dieser Arbeit nicht genauer ausgeführt wird.²⁵⁷

2. Zielsetzung

Obwohl die Anzahl der Trifluormethoxylierungsreaktionen innerhalb der letzten Jahre stetig gewachsen ist, sind sie größtenteils auf die Substitution von Halogeniden und Sulfonaten in Benzylposition oder an primären Alkanen beschränkt.^{81,83} In einzelnen Beispielen wurden auch Substrate mit Austrittsgruppen in der α -Position einer Carbonylgruppe oder an sekundären Kohlenstoff-Zentren eingesetzt, was zu einer Ausbildung eines Produktes mit einem Stereozentrum führt.^{153,154,185} Allerdings sind die synthetischen Möglichkeiten der stereoselektiven Darstellung von Trifluormethylethern immer noch stark limitiert.²⁵⁸ Einige davon gehen von bereits vorhandenen OCF_3 -Ethern aus, deren Kohlenstoffatom weiter funktionalisiert wird, sodass ein chirales Produkt entsteht.²⁵⁹⁻²⁶¹ Durch eine direkte Trifluormethoxylierung konnten Doppelbindungen^{127,128,157} und Alkynosylate mit bereits vorher definierten Stereozentren¹⁸⁵ in chirale Trifluormethylether überführt werden. Das erste und bisher einzige Beispiel für eine direkte enantioselektive Trifluormethoxylierung, in der ein Stereozentrum an einem quaternären Kohlenstoffatom neu aufgebaut wird, wurde 2023 von P. Tang publiziert. Dabei handelt es sich um eine nucleophile Substitution von racemischen Propargyl-Mesylaten zu enantiomerenangereicherten Propargyltrifluormethylethern, die von einem C_2 -symmetrischen Kupfer(I)-Komplex katalysiert wird.¹⁶⁷ Somit ist diese Art von Reaktion deutlich unterentwickelt und bietet viel Potential für die Entwicklung neuartiger enantioselektiver Synthesen von Trifluormethylethern.

Aus diesem Grund war das Ziel der hier vorliegenden Arbeit, eine Methode für eine enantioselektive α -Trifluormethoxylierung von Carbonylverbindungen zur Synthese von chiralen α -Carbonyl-Trifluormethylethern zu entwickeln (Abbildung 41).

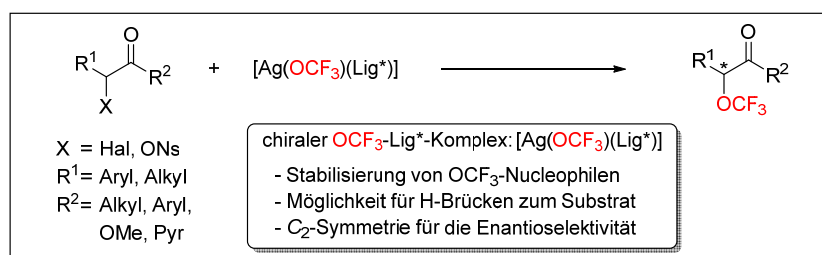


Abbildung 41: Zielreaktion dieser Arbeit: Enantioselektive α -Trifluormethoxylierung von Carbonylverbindungen

Als Reagenz für diesen Zweck sollte ein neuartiger stabiler Silber- OCF_3 -Komplex entworfen und synthetisiert werden, dessen Struktur einige Anforderungen erfüllen musste. Zum einen sollte er in der Lage sein Trifluormethoxid als Ligand zu binden und zu stabilisieren, sodass es anschließend als Nucleophil dienen kann. Zum anderen sollte der eingesetzte Ligand die Möglichkeit bieten, Wasserstoffbrücken-Bindungen zu einer Carbonylgruppe auszubilden,

sodass eine räumliche Fixierung eines Substrates ermöglicht wird. Darüber hinaus sollte er chiral sein, sodass die Trifluormethoxylierung des Substrates enantioselektiv verlaufen kann.

Basierend auf den AgOCF_3 -Komplexen von Weng¹⁸⁴ und Shen¹⁸⁵ kann angenommen werden, dass Stickstoff-Chelatliganden einen großen Anteil zur Stabilisierung solcher Komplexe beitragen, sodass dieses Strukturmotiv auch im hier angestrebten Ligandendesign eingebracht werden sollte. In Kombination mit den synthetischen Vorteilen und hervorragenden Enantioselektivitäten, die C_2 -symmetrische Metallkomplexe als Katalysatoren in der Vergangenheit vorweisen konnten,²⁶² wurden unterschiedliche Struktur motive für den Liganden in Betracht gezogen.

Eines davon war ein AlkylBIAN-Ligand, dessen C_2 -Symmetrie über Cyclohexyl-Struktur motive als Seitenketten erzeugt wird, sowie zwei Bisimin-Liganden, die durch ein chirales Diaminocyclohexan- bzw. 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamin-Rückgrat C_2 -symmetrisch sind. Die Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken sollte durch den Einbau von Harnstoffgruppen als H-Brücken-Donoren in den Seitenketten des jeweiligen Liganden erfolgen. Die Nutzung von Thioharnstoffen als Alternative zu Harnstoff wäre grundsätzlich denkbar, wird im Rahmen dieser Arbeit aber nicht verfolgt, da mit starken Silber-Schwefel-Interaktionen gerechnet werden kann,²⁶³ die zu unerwarteten Koordinationen des Thioharnstoffs am Silberzentralatom führen würden. Die Zielstrukturen für diese Liganden sind in Abbildung 42 dargestellt.

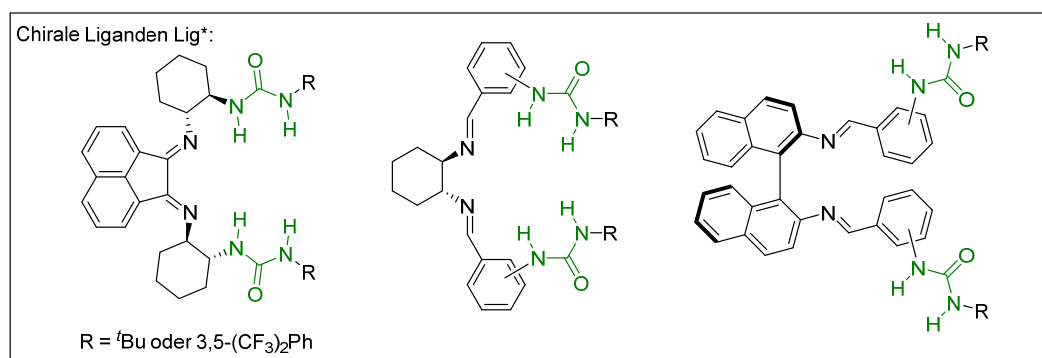


Abbildung 42: Angestrebte Strukturen der chiralen Liganden für die enantioselektive Trifluormethoxylierung

Diese Liganden unterscheiden sich nicht nur in der Art ihres Rückgrats und den elektronischen Donoreigenschaften der Imine, sondern auch in ihren Öffnungswinkeln der beiden Koordinationsatome. Außerdem kann die räumliche Anordnung der Seitenketten der DACH- und BINAM-Liganden durch die Verknüpfung der Harnstoffgruppen in der *ortho*- bzw. *meta*-Position variiert werden, was möglicherweise Einfluss den Ablauf des nucleophilen Angriff des Trifluormethoxids durch eine andere räumliche Lage des Substrats haben könnte. Als Reste für die Harnstoffgruppen sollten *tert*-Butyl- und 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-Gruppen dienen. Auf der einen Seite sind *tert*-Butyl-Substituenten chemisch inert und könnten durch ihre Größe und räumliche Anordnung Einfluss auf die Orientierung der Substratbindung ausüben und damit auch

Einfluss auf die Enantioselektivität nehmen.²²⁴ Auf der anderen Seite kann die 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-Gruppe, vor allem in Kombination mit einem weiteren Phenylsubstituenten, zu einer Planarisierung der Harnstoffseitenketten führen.²⁰⁹ Dies hat eine gewisse Versteifung und Planarisierung der Seitenkette zur Folge (Abbildung 43), die in der Regel einen positiven Effekt auf die Eigenschaften von Harnstoffen als H-Brücken-Donoren ausübt.²¹⁰ Mit diesen Ansatzpunkten zur Modifikation stehen viele Möglichkeiten zur Verfügung, die elektronischen und sterischen Eigenschaften der Liganden nach Bedarf zu variieren.

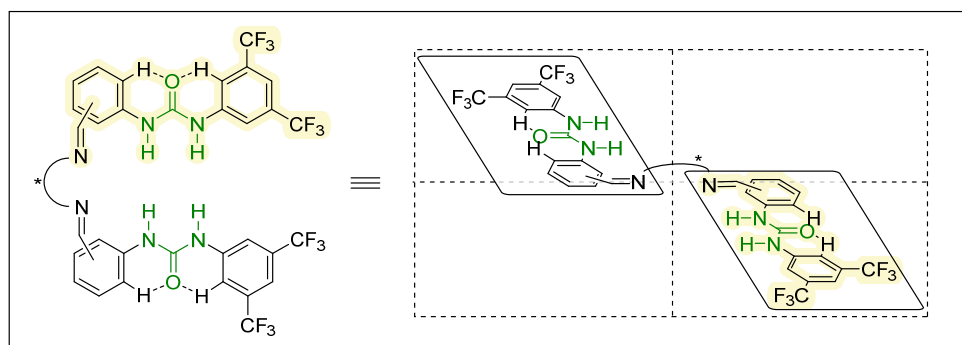


Abbildung 43: Planarisierung der Harnstoff-Seitenketten der Liganden durch aromatische Substituenten und theoretische räumliche Orientierung der C_2 -symmetrischen Liganden

Als Substrate für die enantioselektive Trifluormethoxylierungsreaktion sollten in erster Linie Carbonylverbindungen dienen, die in der α -Position mit einer guten Austrittsgruppe, vorzugsweise mit Sulfonaten, dekoriert sind. Diese wurden ausgewählt, da die Carbonylgruppe essentiell für die Wasserstoffbrücken-Bindung zum Liganden ist, aber auch weil die Synthese der dafür benötigten α -Hydroxy-Carbonylverbindungen in der Literatur bekannt und über viele Methoden zugänglich ist.^{264,265} Außerdem spielen α -Hydroxy-Carbonylverbindungen auch eine große Rolle bei Naturstoffen und Wirkstoffen,²⁶⁶⁻²⁶⁸ sodass der Austausch der Hydroxygruppe mit einer Trifluormethoxygruppe in dieser Position zu dramatischen Änderungen der biologischen Wirkungsmechanismen führen könnte. Durch die Variation der Reste können die elektronischen und sterischen Eigenschaften der Substrate angepasst werden. Eine Übersicht von zu testenden Substraten ist in Abbildung 44 abgebildet. Durch den Substituenten R^1 wird Einfluss auf die Reaktivität der Austrittsgruppe und damit auf die Reaktionskinetik und ggf. den Reaktionsmechanismus genommen und über den Substituenten R^2 können die H-Brücken-Akzeptor-Eigenschaften der Carbonylgruppe verändert werden. Als Austrittsgruppe X sollen vorzugsweise Nosylate dienen, da diese erfolgreich in anderen S_N2 -Reaktionen mit Trifluormethoxid angewendet wurden.¹⁸⁵ Andere Sulfonate oder Halogenide sind auch denkbare Alternativen, allerdings ist bei beispielsweise Iodiden eine Zerstörung des Silberkomplexes durch Fällung von Silberiodid zu erwarten.

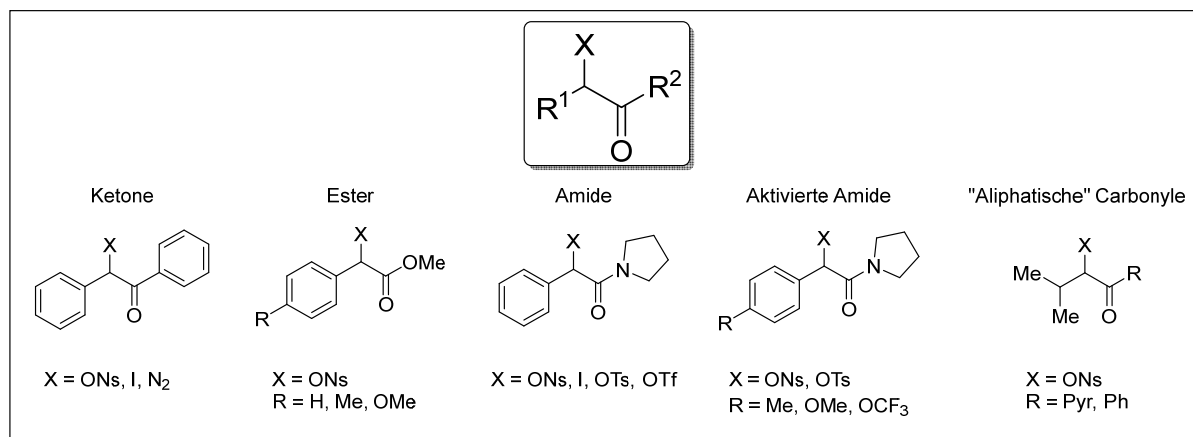
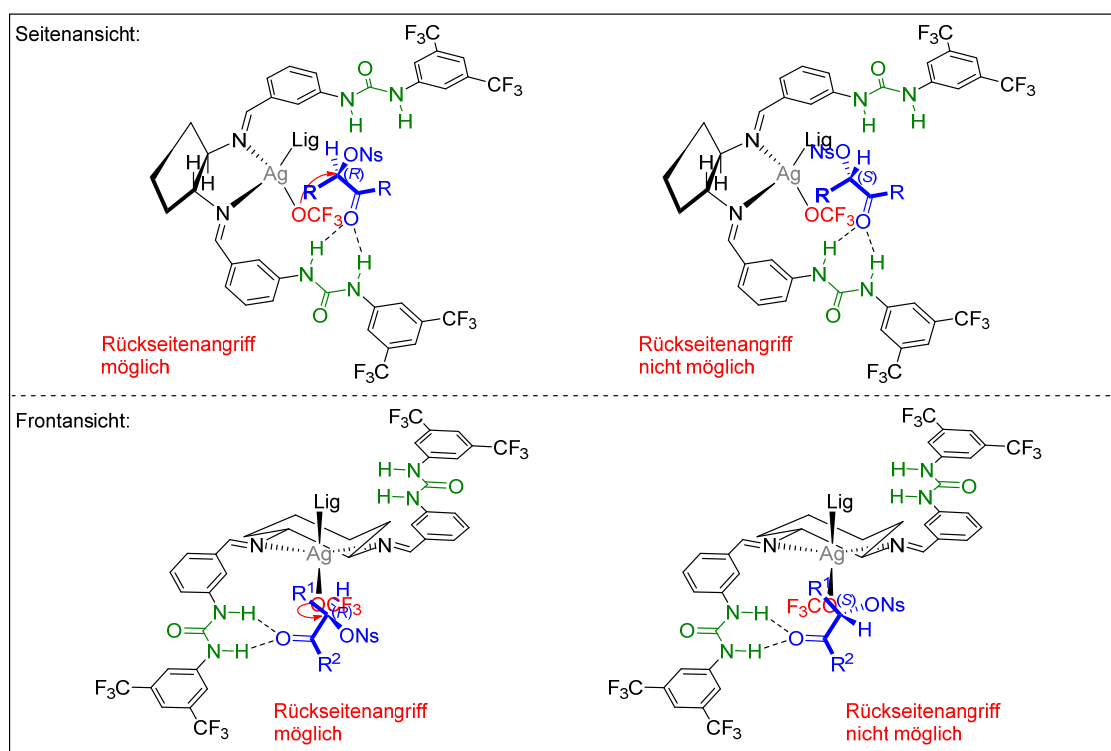


Abbildung 44: Geplante Carbonyl-Substrate für die enantioselective Trifluormethoxylierungsreaktion

Die Substrate sollten in der Trifluormethoxylierungsreaktion als racemische Gemische eingesetzt werden, sodass eine Differenzierung beider Enantiomere mittels Bindung zum Harnstoff geschehen kann und nur ein Enantiomer durch einen Rückseitenangriff vom Trifluormethoxid reagiert. Das Prinzip des angestrebten Reaktionsmechanismus einer solchen Trifluormethoxylierung ist anhand eines der angestrebten DACH-Liganden mit einem beliebigen Substrat in Abbildung 45 gezeigt.

Abbildung 45: Seiten- und Frontansicht einer möglichen Substrat-Koordination am Beispiel eines AgOCF₃-Komplexes mit einem DACH-Ligand und die daraus resultierenden Möglichkeit für einen nucleophilen Rückseitenangriff des Trifluormethoxids in der α-Position eines Carbonyl-Substrats

Zu Beginn der Arbeit sollten die chiralen Liganden dargestellt werden. Um zu überprüfen, ob diese überhaupt an Silber(I) koordinieren können, welcher Ligand am besten geeignet ist und wie diese Komplexe strukturell aussehen, sollten sie eingangs ohne Zusatz des empfindlichen Trifluormethoxids an verschiedene Silbersalze koordiniert werden. Anschließend sollten Möglichkeiten für die Darstellung und eine mögliche Isolierung eines OCF_3 -Silber-Komplexes mit den jeweiligen Liganden untersucht werden. Zusätzlich sollten auch die Eigenschaften der Liganden und Silber-Komplexe als H-Brücken-Donoren an Mustersubstraten mit unterschiedlichen Carbonyl-Gruppen als H-Brücken-Akzeptoren überprüft werden.

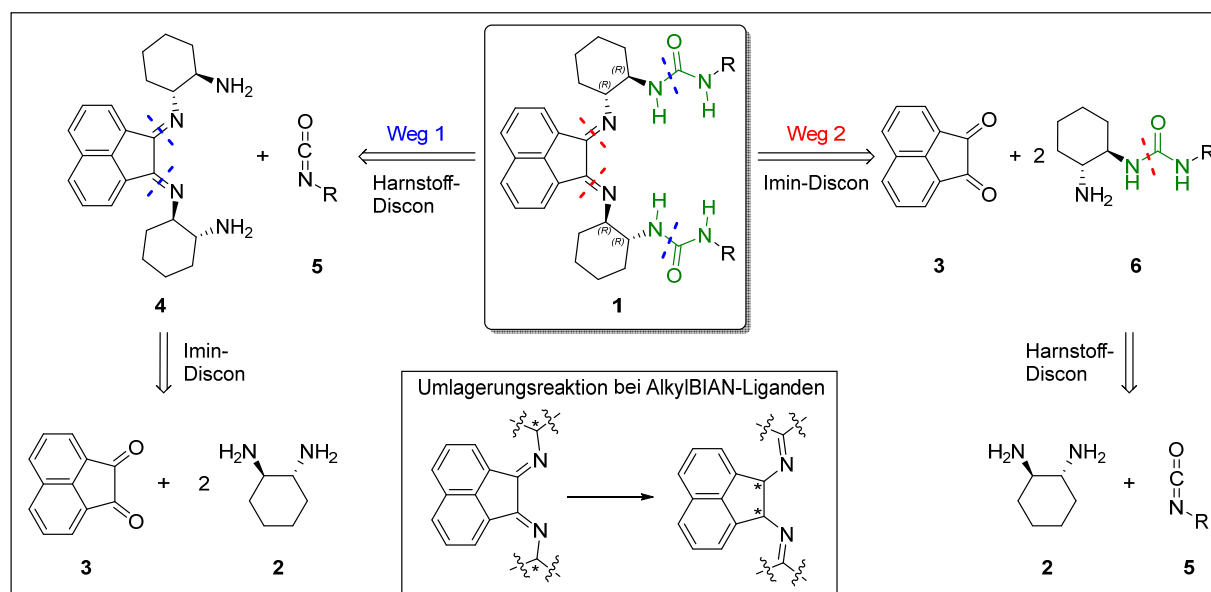
Parallel dazu sollte die Darstellung der neuartigen α -funktionalisierten Carbonyl-Substrate erfolgen, die dann für die Untersuchung geeigneter Reaktionsparameter dienen sollten. In Testreaktionen mit AgOCF_3 sollte bestimmt werden, welche Substrate überhaupt eine Trifluormethoxylierungsreaktion eingehen, um die jeweils resultierenden Trifluormethylether zu charakterisieren. Mit diesen Informationen sollte dann schlussendlich die angestrebte enantioselektive Trifluormethoxylierungsreaktion mit der Kombination des optimalen Liganden mit einem geeigneten Substrat evaluiert werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthese der neuartigen C_2 -symmetrischen Bisimin-Liganden mit Harnstoff-Strukturmotiven

3.1.1 Synthese eines chiralen AlkylBIAN-Liganden mit C_2 -symmetrischen Seitenketten

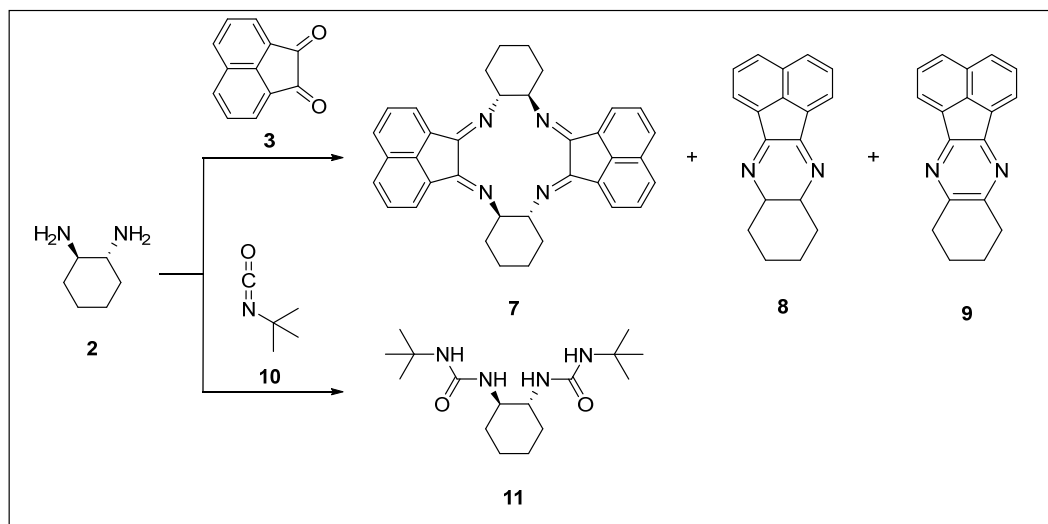
Als Startpunkt der geplanten Arbeiten diente die Synthese der neuartigen C_2 -symmetrischen Liganden mit Harnstoffgruppen. Als erstes Strukturmotiv wurde ein Alkyl(bisimino)acenaphthen (AlkylBIAN)-Ligand **1** angestrebt, da ein ähnlicher Ligand bereits in der Arbeitsgruppe von Weng erfolgreich für die Synthese eines stabilen AgOCF_3 -Komplexes eingesetzt wurde.¹⁸⁴ Die Synthese von chiralen AlkylBIAN-Liganden mit C_2 -Symmetrie ist ebenfalls literaturbekannt,²⁶⁹ allerdings bieten diese keine Möglichkeiten für eine weitere Funktionalisierung mit den benötigten Harnstoff-Strukturmotiven. Deshalb sollte (*R,R*)-Diaminocyclohexan (DACH) (**2**) als chirale Einheit in den Seitenketten angebracht werden, um sowohl die Harnstoffe als auch die Iminbindungen aus den beiden Aminogruppen aufbauen zu können. Es wurde außerdem berichtet, dass es bei AlkylBIAN-Liganden aufgrund der hohen Ringspannung im Fünfring zu Wasserstoff-Umlagerungsreaktionen zwischen den Imin-gebundenen Kohlenstoffatomen kommen kann.^{270,271} Obwohl dies einen Verlust der definierten Stereozentren der DACH-Einheiten mit sich bringen würde, wurde diese Syntheseroute getestet, da es bisher keine bekannten Beispiele für diese spezielle Art von AlkylBIAN-Liganden gab. Eine retrosynthetische Betrachtung des angestrebten AlkylBIAN-Liganden **1** ist in Schema 1 aufgezeigt.



Schema 1: Retrosynthetische Analyse eines AlkylBIAN-Liganden **1** und literaturbekannte Umlagerungsreaktion dieser Ligandenklasse unter Verschiebung des Stereozentrums

Theoretisch sind zwei Synthesewege denkbar. Der erste beginnt mit der Kondensation je einer Aminogruppe des Diaminocyclohexans **2** mit je einer Ketogruppe des Acenaphthenchinons (**3**) zum C₂-symmetrischen Bisimin **4**. Eine anschließende Addition an ein beliebiges Isocyanat (**5**) führt zum AlkylBIAN-Liganden **1**. Der zweite mögliche Syntheseweg startet mit dem Aufbau des Harnstoff-Strukturelements am DACH **2** durch die Addition einer Aminogruppe an einem Isocyanat (**5**). Anschließend wird Ligand **1** durch eine zweifache Kondensation aus dem chiralen Amin **6** und dem Diketon **3** erhalten. Beide Routen haben gemeinsam, dass die symmetrische DACH-Einheit an den chemisch äquivalenten Aminogruppen jeweils unterschiedlich funktionalisiert werden muss.

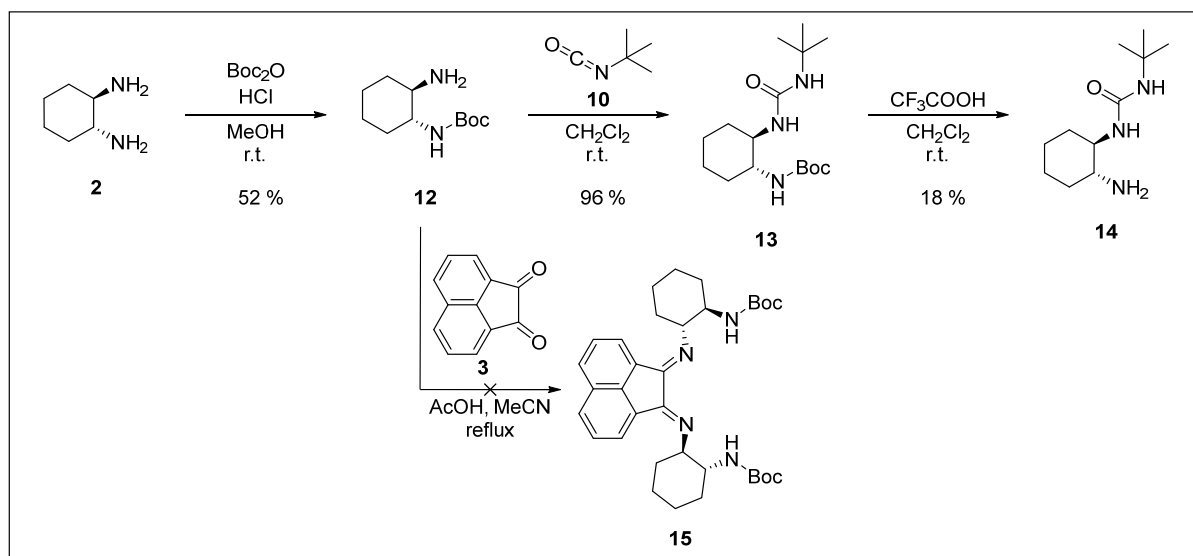
In ersten Versuchen der Kondensationsreaktionen von Syntheseroute 1 wurden ausschließlich Cyclisierungsprodukte und Dimere isoliert. Vermutlich sind die intramolekularen Kondensationsreaktionen deutlich schneller als der Angriff eines zweiten Amins an der verbleibenden freien Carbonylgruppe. Die Ausbildung des Piperazin-Derivats **8** und Pyrazin-Derivats **9** durch eine Oxidation könnte auch eine thermodynamische Triebkraft durch die Bildung von (aromatischen) Sechsringen haben. Als Alternative wurde eine einseitige Reaktion von DACH **2** mit *tert*-Butylisocyanat (**10**) getestet, jedoch wurde auch in diesem Fall kein einfach-funktionalisiertes Produkt, sondern hauptsächlich der symmetrisch substituierte Di-*tert*-butylharnstoff **11** erhalten (Schema 2).



Schema 2: Nebenprodukte der Kondensation von DACH **2** mit Diketon **3** und Isocyanat **10**

Aufgrund der Tendenz zur simultanen Reaktion beider Aminogruppen, musste auf eine einseitige Schützung eines Amins zurückgegriffen werden. Im Gegensatz zur Reaktion mit Isocyanat **10**, konnte DACH **2** mit je einem Äquivalent *tert*-Butyloxycarbonyl-Anhydrid und Salzsäure einfach Boc-geschützt werden. An der verbliebenen freien Aminogruppe wurde anschließend die Harnstoffgruppe eingeführt und die Boc-Schutzgruppe am anderen Amin wieder entfernt, sodass

das Monoharnstoff-Derivat **14** erhalten wurde. Die Ausbeute nach der Entschützung war sehr gering, was daran liegen könnte, dass es sich bei dem Produkt um eine äußerst polare Verbindung handelt, wodurch eine säulenchromatographische Reinigung mit hohen Ausbeuteverlusten behaftet war. Dadurch, dass der DACH-Harnstoff **14** nur verunreinigt und in sehr geringen Mengen erhalten wurde, wurde er vorerst nicht für eine Kondensationsreaktion eingesetzt. Stattdessen wurde die Kondensation mit dem strukturell sehr ähnlichen Boc-DACH **12** und Diketon **3** getestet, was jedoch nur in geringen Mengen eines Monoimins und dem Startmaterial Boc-DACH **12** als Hauptprodukt resultierte. Die gesamte Reaktionssequenz ist in Schema 3 dargestellt.



Schema 3: Syntheseroute des asymmetrischen DACH-Harnstoffs **14**

Aufgrund der aufwändigen Syntheseroute, die in einer geringen Gesamtausbeute von nur 9 % zum monosubstituierten DACH-Derivat **14** führte und der unerfolgreichen Kondensationsversuche von sämtlichen DACH-Derivaten mit Acenaphthenchinon (**3**) wurde dieses Strukturmotiv als Ligandenentwurf nicht weiterverfolgt. Die Gründe für die Probleme der Kondensationsreaktionen könnten eine geringe Elektrophilie der Carbonylgruppen des Acenaphthenchinons (**3**), oder auch das Auftreten der für AlkylBIAN-Verbindungen bekannten Wasserstoff-Umlagerungsreaktionen sein.^{270,271}

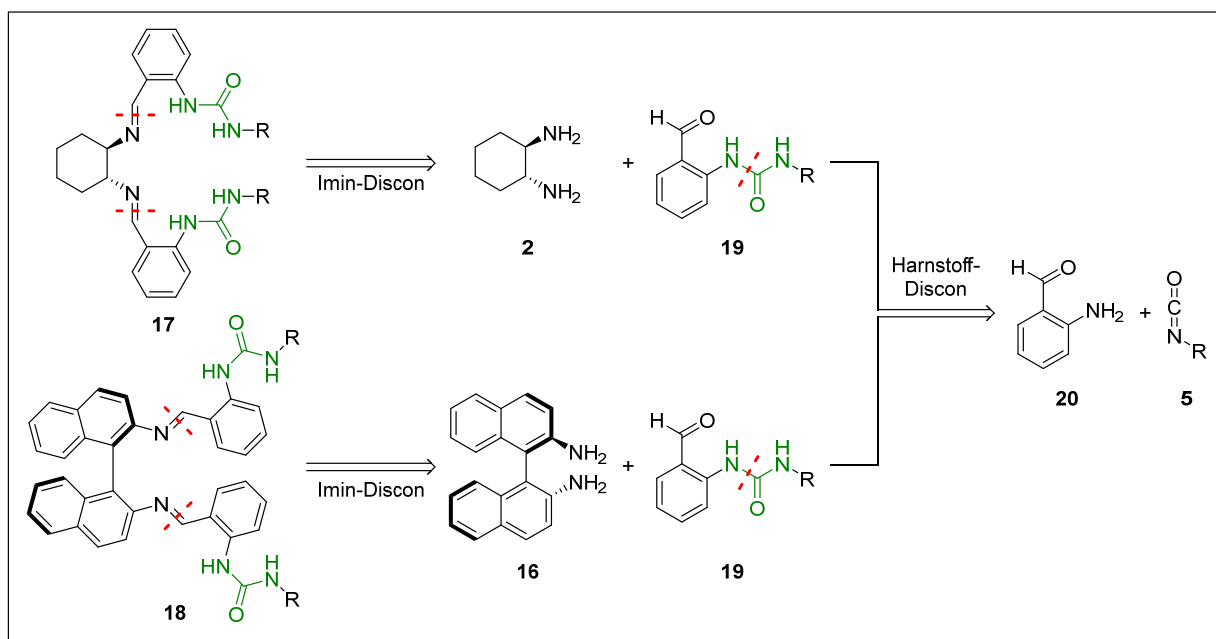
3.1.2 Synthese von Bisimin-Liganden mit C₂-symmetrischem Rückgrat

3.1.2.1 Synthese der C₂-symmetrischen Liganden mit einem DACH-Rückgrat

Entwicklung einer Synthesemethode anhand des *ortho-tert*-Butyl-Harnstoff-substituierten DACH-Liganden **27**:

Als Alternativen zu den AlkylBIAN-Liganden, deren Stereozentren in den Seitenketten liegen, wurden Liganden entworfen, bei dem die C₂-Symmetrie aus dem Rückgrat generiert wird und die Harnstoffgruppen in planaren Seitenketten lokalisiert sind. Bei diesen Liganden handelt es sich ebenfalls um Bisimine, wodurch eine Koordination an Silber ähnlich wie bei BIAN-Strukturen

möglich sein sollte. Als Diamine wurden (*R,R*)-Diaminocyclohexan (**2**) und (*R*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamin (BINAM) (**16**) gewählt. Beide Liganden sollten retrosynthetisch betrachtet durch eine Iminkondensation des jeweiligen Diamins **2** oder **16** mit dem *ortho*-Harnstoff-substituierten Benzaldehyd **19** dargestellt werden (Schema 4). Dieser Harnstoff-Aldehyd sollte aus dem Aminobenzaldehyd **20** und einem Isocyanat **5** erhalten werden und zukünftig auch für diverse andere Bisimin-Liganden verwendet werden können. Die beiden Bisimine **17** und **18** sind jeweils C_2 -symmetrisch, unterscheiden sich jedoch stark in der Geometrie einer möglichen Koordination eines Metallatoms und der räumlichen Orientierung der Seitenketten.



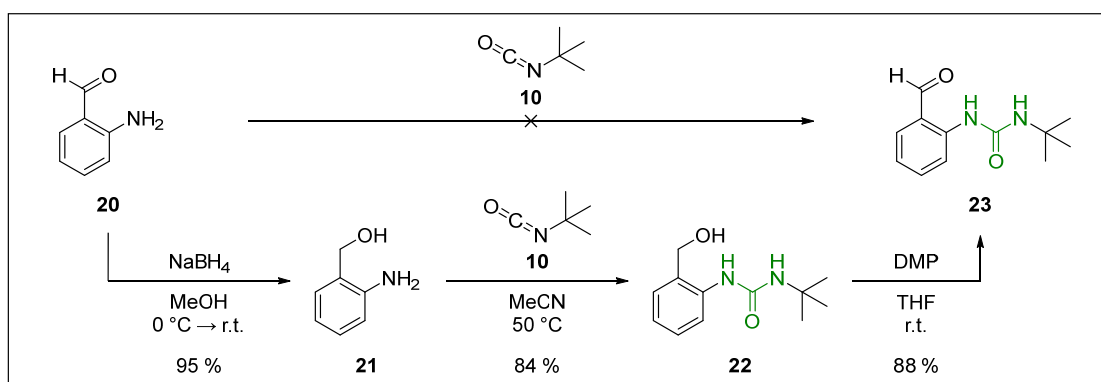
Schema 4: Retrosynthetische Analyse der *ortho*-verknüpften Bisimin-Liganden **17** und **18**

Der erste Schritt in der Syntheseroute der *ortho*-Harnstoff-substituierten Bisimin-Liganden ist die Kupplung von 2-Aminobenzaldehyd (**20**) mit einem Isocyanat **5**. Die erste Wahl für die Erschließung dieser Syntheseroute fiel auf *tert*-Butylisocyanat (**10**), welches sich durch seinen geringen Preis^{III} und Unempfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit sowie erhöhten Temperaturen auszeichnet. Allerdings verliefen schon die ersten Versuche der Addition des Amins **20** an Isocyanat **10** erfolglos. Es konnte auch nach einer Erhöhung der Reaktionsdauer und Temperatur und durch Zugabe von Triethylamin als Katalysator²⁷² kein Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet werden. Das hier vorliegende Problem ist vermutlich, dass die Nucleophilie des aromatischen Amins **20** durch den elektronenziehenden Effekt des Aldehyds in *ortho*-Position signifikant abgeschwächt wird. Dies wurde bereits in ähnlichen Reaktionen mit *para*-Aldehyd-substituierten Anilinen beobachtet.²⁷³ Hinzu kommt, dass die

^{III}135 €/mol, 97 % Reinheit, Preis von SigmaAldrich Deutschland, Website besucht am 05.09.24, 12:16.
Zum Vergleich: 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisocyanat, 98 % Reinheit, 5306 €/mol, Preis von SigmaAldrich Deutschland, Website besucht am 05.09.24, 12:16

Elektrophilie des *tert*-Butylisocyanats (**10**) durch den großen Alkylrest abgeschwächt wird, sodass eine Addition von Nucleophilen sowohl kinetisch als auch sterisch gehemmt sein könnte. Um eine Addition an einem Harnstoff-Benzaldehyd mit Aminobenzaldehyd **20** zu erreichen, wurden reaktivere Isocyanate wie Isopropylisocyanat oder (4-Isopropyl)phenylisocyanat unter verschiedenen Reaktionsbedingungen eingesetzt, jedoch ohne Erfolg. Auch einige Versuche einer vorgelagerten Acetalisierung des Aldehyds oder Deprotonierung der Aminogruppe von Aminobenzaldehyd **20** führten nicht zur gewünschten Produktbildung.

Deswegen wurde die Syntheseroute angepasst, indem der elektronenziehende Aldehyd zu einem Benzylalkohol **21** reduziert wurde. Mit diesem erfolgte die Addition an Isocyanat **10** problemlos, sodass Harnstoff **22** erhalten wurde. Dieser konnte in einer Oxidationsreaktion mit Dess-Martin-Periodinan in den *ortho*-Harnstoff-substituierten Benzaldehyd **23** überführt werden (Schema 5), welcher als Ausgangsstoff für die Kondensationen mit chiralen Diaminen diente. Die Oxidation verlief unter vollständigem Umsatz des Alkohols, allerdings trat besonders bei der säulenchromatographischen Aufreinigung anfangs eine vollständige Zersetzung zu einem neuen fluoreszierenden Nebenprodukt auf. Ein Screening verschiedener Aufarbeitungsmethoden ergab, dass die Wahl einer kurzen Chromatographiesäule und ein Laufmittelgemisch aus Dichlormethan und Ethylacetat der Schlüssel zur erfolgreichen Isolierung von Benzaldehyd **23** waren.

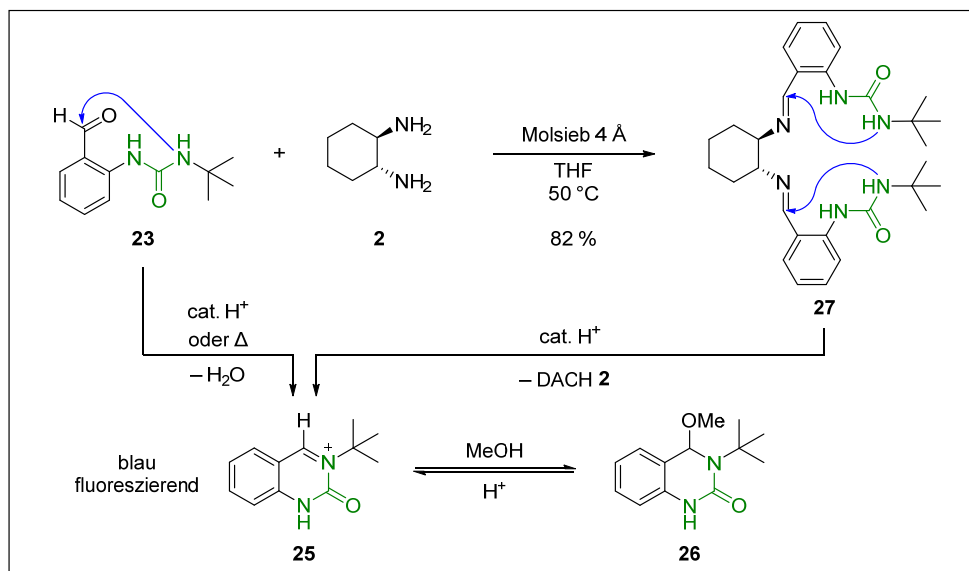


Schema 5: Erfolgreiche Darstellung des Harnstoff-Benzaldehyds **23** über eine Reduktion des Benzaldehyds **20** zum Amino-Benzylalkohol **21**

Der darauffolgende Schritt der Kondensation mit DACH **2** wurde in Anlehnung an unterschiedliche Vorschriften für ähnliche Liganden mit +M-Substituenten in *ortho*-Position durchgeführt.²⁷⁴ Aus keiner dieser Reaktionen konnte der entsprechende Ligand isoliert werden. Als Hauptprodukte wurden entweder die Edukte oder das bereits während der Aldehydsynthese beobachtete fluoreszierende Nebenprodukt isoliert. Besonders bei den Reaktionen mit BINAM **16**, in denen es Säure als Katalysator oder erhöhte Temperaturen bedarf, war die gleiche Nebenproduktbildung deutlich erkennbar. Um zu überprüfen, ob die *tert*-Butyl-Substituenten für die Nebenreaktionen verantwortlich sind, wurde auch ein *ortho*-Isopropyl-substituierter

Harnstoff-Benzaldehyd **23** dargestellt und in den Kondensationsreaktionen eingesetzt. Auch hier wurden blau fluoreszierende Nebenprodukte während der Reaktion in der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle beobachtet und nach einer säulenchromatographischen Reinigung isoliert. Mithilfe von 2-dimensionalen NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie konnte letztendlich die Struktur dieses Nebenprodukts aufgeklärt werden und als Chinazolinon-Derivat **26** identifiziert werden.

Eine Möglichkeit für die Ausbildung von Chinazolinon **26** ist der intramolekulare Angriff des Harnstoff-Stickstoffatoms an der Carbonylgruppe des Benzaldehyds **23**. Das so entstandene Chinazolinonium-Kation **25** ist die blau-fluoreszierende Spezies,²⁷⁵ die während der Reaktion nachgewiesen wurde und kann als Elektrophil für beispielsweise Methanol dienen, welches während der säulenchromatographischen Reinigung der Kondensationsansätze anwesend war. Außerdem reichte die geringe Acidität des Kieselgels bereits für die Initiierung einer Cyclisierung aus, was die Probleme während der säulenchromatographischen Isolierung von Benzaldehyd **23** erklärt. Eine andere Möglichkeit für die Nebenproduktbildung ist, dass die Kondensation zu den jeweiligen C₂-symmetrischen Liganden zwar erfolgreich verläuft, es dann aber anschließend zu einem intramolekularen Angriff an den Iminen kommt. Die mit der Ausbildung des Chinazolinon-Derivaten **26** verbundenen Reaktionen sind in Schema 6 anhand von Bisimin-Ligand **27** dargestellt.



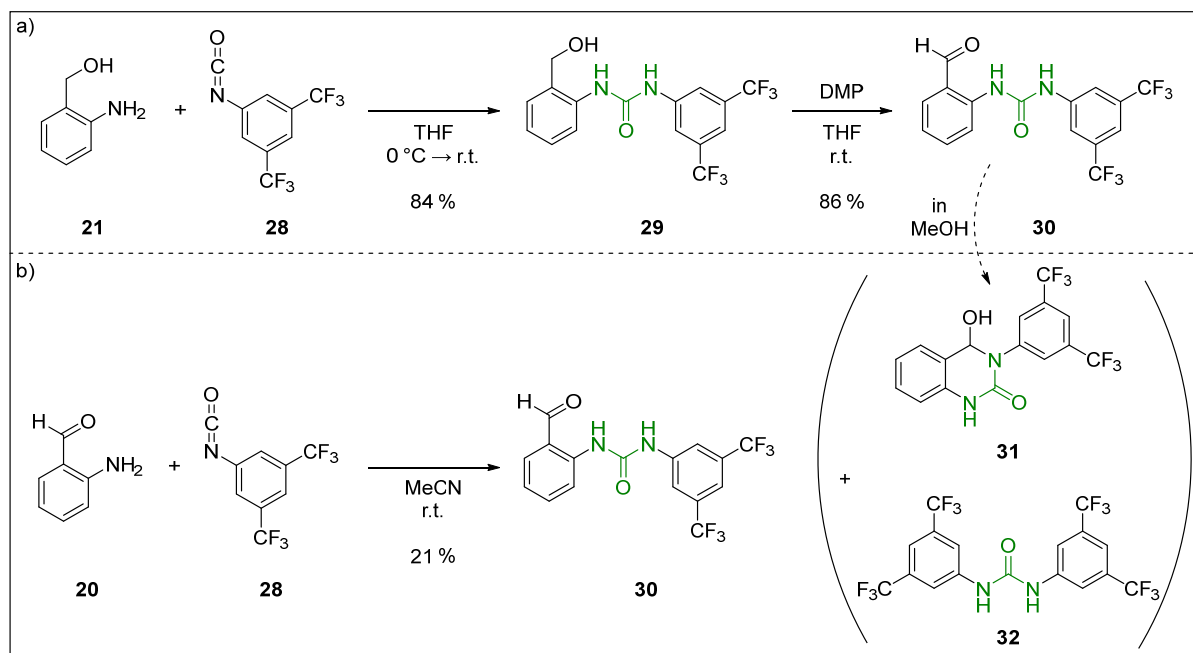
Schema 6: Iminkondensation von Ligand **27** und mögliche Reaktionspfade zur Ausbildung des Chinazolinon-Nebenprodukts **26**

Durch die Identifizierung der Nebenreaktionen konnten die Reaktionsbedingungen und Methoden zur Aufreinigung des *ortho*-Harnstoff-substituierten DACH-Liganden **27** so angepasst werden, dass die Isolierung letztendlich erfolgreich verlief. Dazu wurde auf eine Säure als Katalysator während der Kondensation verzichtet und stattdessen lediglich Molsieb zur Entfernung des

entstehenden Wassers eingesetzt. Dass es auch ohne Säurekatalysator zu einer erfolgreichen Iminkondensation kam, könnte daran liegen, dass die Harnstoffe als HBD-Katalysatoren fungieren und somit die Aldehyde über die Ausbildung von H-Brücken für einen nucleophilen Angriff aktivieren konnten. Die Aufreinigung erfolgte in diesem Fall durch eine Umkristallisation aus einem *n*-Pentan-Diethylether-Gemisch, um hohe Temperaturen bei einer Umkristallisierung und das leicht saure Milieu einer Säulenchromatographie zu vermeiden. So konnte Ligand **27** in einer Gesamtausbeute von 61 % ausgehend vom Benzylalkohol **20** isoliert werden. Außerdem sollte die hier erfolgreich eingesetzte Synthesesequenz als Standardvorschrift für die weiteren Synthesen von DACH-Liganden dienen.

Synthese des chiralen *ortho*-3,5-BisCF₃Ph-Harnstoff substituierten DACH-Liganden **33**:

Die Synthese des *ortho*-3,5-BisCF₃Ph-Harnstoff-substituierten DACH-Liganden **33** wurde mit die gleichen Syntheseroute durchgeführt wie für Ligand **27** (Schema 7 a).



Schema 7: Darstellung von *ortho*-3,5-BisCF₃Ph-Harnstoff-Benzaldehyd **30** über a) die etablierte Syntheseroute ausgehend von Aminobenzylalkohol **21** und b) die direkte Addition von Aminobenzaldehyd **20** an Isocyanat **28**

Im Vergleich zum Benzaldehyd **23** zeigte der aromatisch substituierte Benzaldehyd **30** eine stärkere Tendenz zur intramolekularen Cyclisierung. Während die Aufarbeitung der Oxidationsreaktion mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausschließlich das Chinazolinon-Derivat **31** hervorbrachte, konnte durch Waschen mit Natriumthiosulfat-Lösung der gewünschte Aldehyd **30** erhalten werden. Ebenso erfolgte die intramolekulare Cyclisierung auch schon bei der NMR-spektroskopischen Analyse in Methanol-*d*₄ als Lösungsmittel.

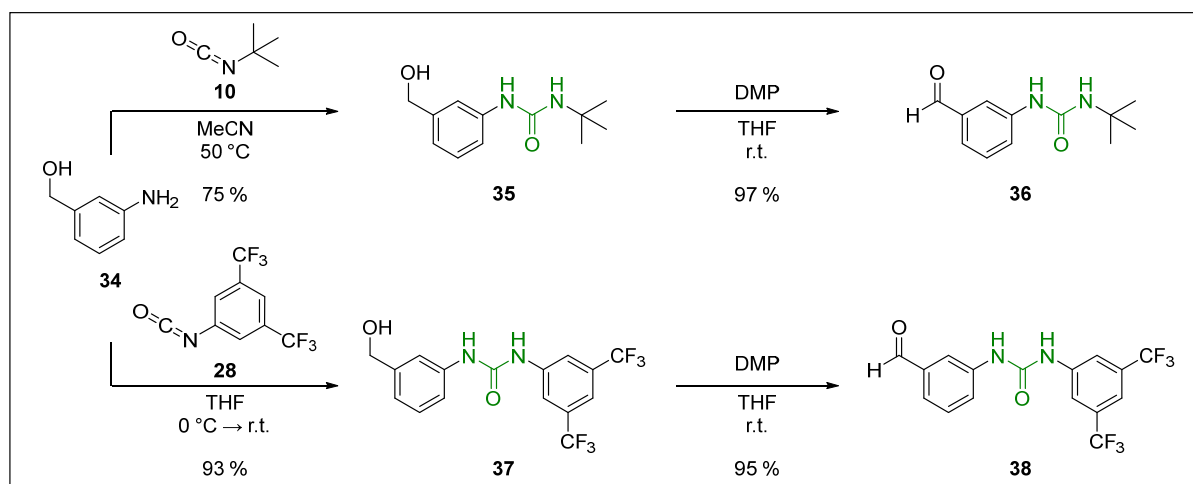
Das hier eingesetzte aromatische Isocyanat **28** ist deutlich elektrophiler als *tert*-Butylisocyanat (**10**), sodass auch die Möglichkeit getestet wurde dieses direkt mit

Aminobenzaldehyd **20** umzusetzen, damit die zwei Reduktions- bzw. Oxidationsschritte umgangen werden können (Schema 7 b). Mit diesem Ansatz konnte Aldehyd **30** zwar direkt isoliert werden, aber die Ausbeute war deutlich geringer als in der zweistufigen Reaktion ausgehend von Benzylalkohol **21**. Die Hauptprodukte in dieser Reaktion konnten als Cyclisierungsprodukt **31** und Harnstoff-Dimer **32** identifiziert werden, sodass diese Syntheseroute nicht weiterverfolgt wurde. Nach der erfolgreichen Darstellung von Aldehyd **30** wurde dieser anschließend in einer Iminkondensation unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen mit DACH **2** umgesetzt. In den dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrollen konnte beobachtet werden, dass Benzaldehyd **30** schon kurz nach Beginn der einzelnen Reaktionen vollständig zum Chinazolinon-Derivat **31** cyclisierte. Dieses zeigte anschließend keine Reaktion mit DACH **2**, sodass der gewünschte *ortho*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-substituierte DACH-Bisimin-Ligand **33** unter diesen Reaktionsbedingungen nicht dargestellt werden konnte. Von einer weiteren Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde aufgrund der stets sofort einsetzenden Cyclisierung des Aldehyds **30** abgesehen und der Fokus auf die Synthese der anderen Liganden gesetzt.

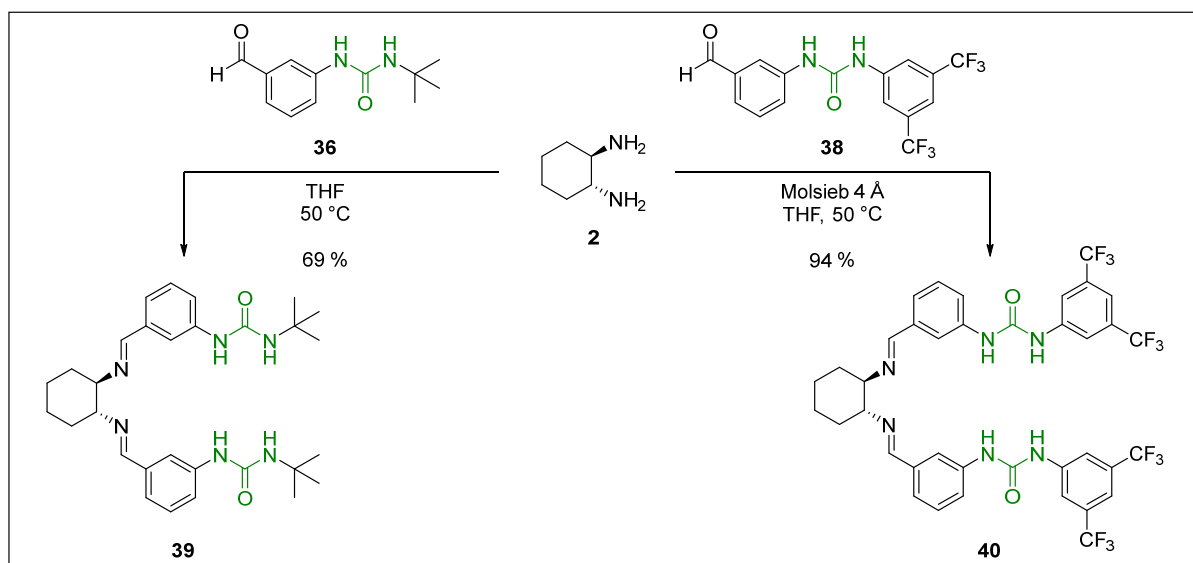
Synthese der chiralen *meta*-Harnstoff-substituierten DACH-Liganden **39** und **40**:

Durch eine Verknüpfung der Harnstoffe in *meta*-Position zum Aldehyd bzw. Imin anstatt in der *ortho*-Position ergeben sich zwei Effekte: Erstens wird die Bildung von cyclisierten Nebenprodukten durch einen intramolekularen nucleophilen Angriff unterbunden, da es hier zur Ausbildung eines äußerst gespannten Siebenrings führen würde. Zweitens generiert dieses Substitutionsmuster einen anderen räumlichen Aufbau der Bisimin-Liganden durch den größeren Öffnungswinkel der Seitenketten, was einen Einfluss auf die spätere Koordination an Silber-Kationen nehmen könnte.

Die Darstellung der beiden *meta*-substituierten Benzaldehyde **36** und **38** verlief analog zur Syntheseroute, die für die *ortho*-substituierten Aldehyde etabliert wurde (Schema 8). Wie bereits erwartet, traten weder während der einzelnen Reaktionen noch bei der Aufarbeitung Nebenprodukte auf. Daher wurden sie in exzellenten Ausbeuten erhalten.

Schema 8: Darstellung der *meta*-Harnstoff-substituierten Benzaldehyde **36** und **38**

Die Kondensation von DACH **2** mit den jeweiligen Benzaldehyden konnte ebenfalls ohne den Einsatz von zusätzlichen Katalysatoren durchgeführt werden. Im Falle des *tert*-Butyl-substituierten Liganden **39** musste ebenfalls auf Molsieb verzichtet werden, da diese Verbindung schon während der Reaktion aus der Reaktionslösung ausfiel und somit nicht durch Filtration oder Umkristallisieren vom Molsieb getrennt werden konnte (Schema 9). Dennoch lieferte diese Kondensation Ligand **39** in einer guten Ausbeute und Reinheit. Für diesen Liganden wurde eine deutlich niedrigere Löslichkeit im direkten Vergleich mit dem *ortho-tert*-Butyl-Harnstoff-Ligand **27** festgestellt. Das lässt vermuten, dass die Harnstoff-Einheiten sterisch weniger gehindert sind, sodass eine bessere intermolekulare Aggregation erfolgen kann und somit eine geringere Löslichkeit auftritt.

Schema 9: Darstellung der *meta*-Harnstoff-substituierten DACH-Liganden **39** und **40**

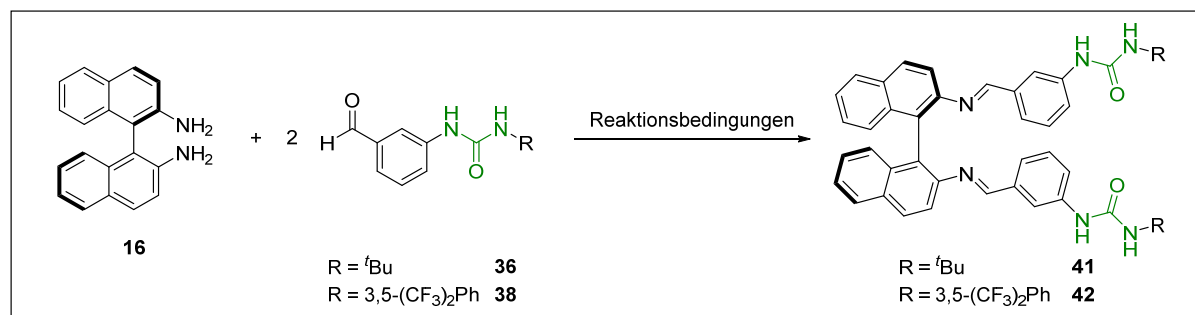
Die Synthese des *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff substituierten DACH-Liganden **40** verlief in Anwesenheit von Molsieb mit einer hervorragenden Ausbeute von 94 %. Dieser Ligand war wiederum besser löslich als der entsprechende *meta-tert*-Butyl-substituierte Ligand **39**. Diese Beobachtung ist ein Indiz für die Planarisierung der Harnstoffgruppen durch Ausbildung von intramolekularen H-Brücken der *ortho*-Protonen zum Harnstoff, was zur Unterbindung von intermolekularen Wechselwirkungen im Festkörper führt und für diese Harnstoff-Klasse bekannt ist (siehe Kapitel 1.3.2).²⁰⁹

3.1.2.2 Synthese der C₂-symmetrischen Liganden mit einem BINAM-Rückgrat

Synthese durch direkte Kondensation von BINAM mit Benzaldehyden:

Die auf BINAM basierenden Liganden sollten ebenfalls durch eine Imin-Kondensation zwischen Binaphtyldiamin **16** und den bereits dargestellten Benzaldehyden mit *ortho*- oder *meta*-Verknüpfung synthetisiert werden. In ersten Versuchen mit dem *ortho*-verknüpften Benzaldehyd **23** unter den etablierten Reaktionsbedingungen wurden keine Kondensationsprodukte, sondern ausschließlich das cyclisierte Chinazolinon **26** und unverbrauchtes BINAM **16** isoliert. Dies deutet darauf hin, dass die nucleophile Addition deutlich langsamer verläuft als die intramolekulare Cyclisierung des Aldehyds **23**, sodass dieser nicht für die Synthese von BINAM-Bisimin-Liganden geeignet ist. Daraufhin wurden *meta*-substituierte Benzaldehyde eingesetzt, bei denen keine Cyclisierung auftreten kann und somit sowohl Säure als Katalysator, als auch erhöhte Temperaturen angewendet werden konnten. Da BINAM **16** als Anilin-Derivat von sich aus eine geringere Nucleophilie aufweist²⁷⁶ als DACH **2** und die Aminogruppen durch die Verdrillung des Binaphthyl-Gerüsts zusätzlich sterisch gehindert sind, wurden auch in den literaturbekannten Synthesen generell harschere Bedingungen für Iminkondensationen mit BINAM eingesetzt.^{277,278} So wurden die in Tabelle 1 aufgelisteten Reaktionsbedingungen für die Kondensation von BINAM **16** und verschiedenen *meta*-verknüpften Benzaldehyde getestet.

Durch einen Vergleich der Reaktionsergebnisse wird deutlich, dass die Wahl des Lösungsmittels, der Temperatur und der eingesetzten Aktivierungsreagenzien zwar einen Einfluss auf die Produkte der Reaktion hat, jedoch in keinem Fall zur Ausbildung oder Detektion der Liganden **41** oder **42** führte. In den meisten Fällen konnte entweder BINAM **16** oder der jeweilige Aldehyd abreagieren, was mit einer DC-Reaktionskontrolle nachgewiesen wurde, allerdings wurde das jeweils verbleibende Reagenz dann reisoliert oder durch die entsprechenden Signale im NMR-Spektrum der Reaktionslösung bestätigt. In einem Fall wurde sogar selbst nach drei Tagen Reaktionszeit, u.a. bei 70 °C keine Reaktion der Edukte detektiert.

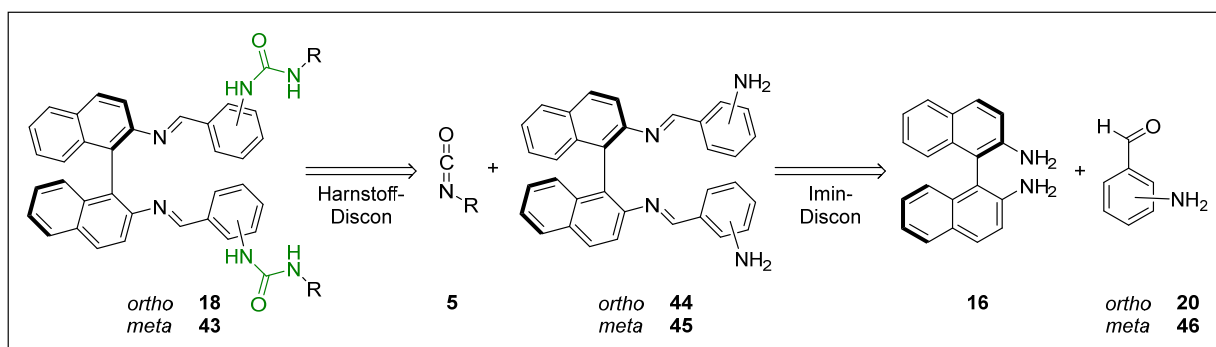
Tabelle 1: Unterschiedliche getestete Reaktionsbedingungen für die Iminkondensation von BINAM **16** und verschiedenen *meta*-substituierten Benzaldehyden:

Aldehyd	Reaktionsbedingungen					Ergebnis		
	Reagenz	LM	Temp.	Dauer	Auf- arbeitung	DC	NMR	Isolierte Produkte
36	Molsieb, AcOH (nach 21 h)	Toluol	Erst 21 h: 80 °C, dann 4 d: 100 °C	5 d	LM entfernen	Neue Spots erkennbar, Edukt-Spots noch gut erkennbar	BINAM erkennbar, undefinierbare breite Signale	-
36	MgSO ₄	MeOH/ Toluol/ CH ₂ Cl ₂ 1:1:1	Erst 2.5 d: r.t., dann 1 d: 70 °C	3.5 d	-	Kein Umsatz erkennbar, nur Edukt-Spots	-	-
36	AcOH (nach 6 h) MgCl ₂ (nach 1 d)	EtOH	reflux	2 d	Waschen, extrahieren, FC mit CH ₂ Cl ₂ / EtOAc	Neue Spots erkennbar, Umsatz unvollständig	BINAM erkennbar, scharfe undefinierbare Signale, Ethylgruppen erkennbar	36
36	BF ₃ •OEt ₂	THF	r.t.	15 d	Waschen, extrahieren, FC mit CH ₂ Cl ₂ / MeOH	BINAM vollständig verbraucht, Aldehyd-Spot unverändert	Aldehyd 36 sehr sauber erhalten	36 , THF- Polymer
36	Molsieb 3 Å, Yb(OTf) ₃ (Nach 1 d)	Toluol	120 °C	2 d	LM entfernen	Aldehyd vollständig verbraucht, BINAM-Spot unverändert	Nur BINAM- Signale, keinerlei andere Signale	BINAM
36	Molsieb 4 Å, TiCl ₄	THF	50 °C	2 d	LM entfernen, Ausfällen mit <i>n</i> -Pentan	BINAM vollständig verbraucht, Aldehyd-Spot noch erkennbar, neue Spots erkennbar	Signale unscharf, BINAM und Aldehyd 36 erkennbar	Gemisch aus BINAM und Aldehyd 36
36	TiCl ₄	THF	50 °C	2 d	LM entfernen, Ausfällen mit <i>n</i> -Pentan	BINAM vollständig verbraucht, neuer Spot erkennbar	BINAM und Aldehyd 36 erkennbar	Gemisch aus BINAM und Aldehyd 36
38	Molsieb 4 Å, Yb(OTf) ₃ , MgSO ₄ (nach 1 d)	Toluol	Erst 3 d: 80 °C, dann 5 d: 105 °C	8 d	LM entfernen	Ein neuer Spot erkennbar, BINAM und Aldehyd noch erkennbar	Im ¹ H- und ¹⁹ F- NMR-Spektrum viele undefinierbare Signale, Aldehyd- und BINAM-Signale nicht erkennbar	Undefinier- bares Substanz- gemisch

All diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Ligandensynthese über eine Iminkondensation mit BINAM **16** und der *meta*-Harnstoff-substituierten Benzaldehyde ohne intensive Reaktionsoptimierungen nicht möglich ist, zumal es im Fall der *ortho*-Harnstoff-substituierten Benzaldehyde ohnehin zur intramolekularen Cyclisierung kommt. Daher ist die hier genutzte Syntheseroute nicht geeignet.

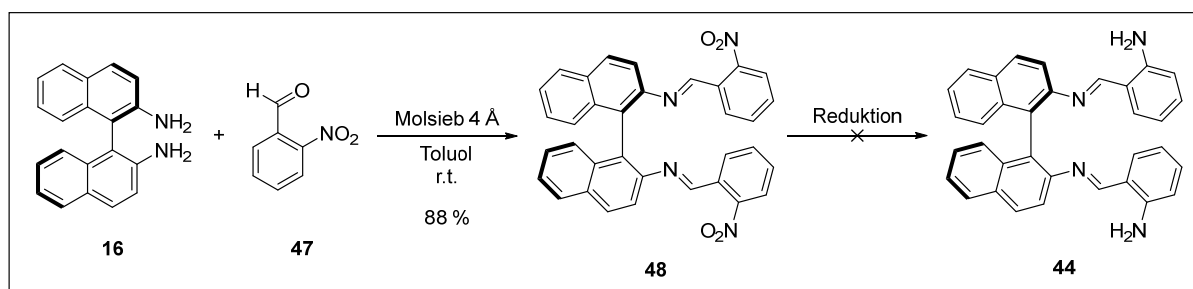
Alternative Syntheserouten für *ortho*-BINAM-Liganden:

Als alternative Syntheseroute könnten die unterschiedlichen BINAM-Liganden **18** und **43** beginnend mit einer Funktionalisierung des BINAMs **16** aufgebaut werden. Der erste Schritt in dieser Methode wäre die Kondensation von BINAM **16** mit dem jeweiligen *ortho*- oder *meta*-Aminobenzaldehyd **20** oder **46** bzw. einem ihrer Derivate, deren elektronische Eigenschaften so modifiziert wurden, dass eine Kondensation mit dem schwach nucleophilen BINAM **16** ermöglicht wird. Die Einführung der Harnstoffgruppen erfolgt dann durch eine Addition der entsprechenden Diamine **44** oder **45** an einem Isocyanat **5**. Die retrosynthetische Analyse für diese Syntheseroute ist in Schema 10 dargestellt.



Schema 10: Retrosynthetische Analyse der alternativen Syntheseroute für die allgemeine Synthese der BINAM-Bisimin-Liganden **18** und **43** ausgehend von einer Funktionalisierung des BINAM-Grundgerüsts.

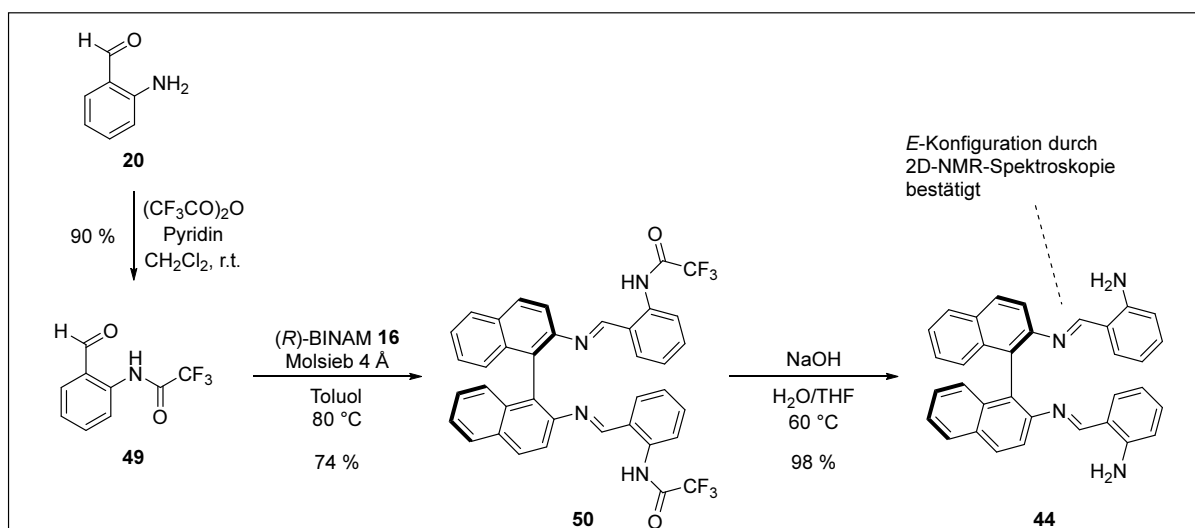
Zu Beginn sollte diese Syntheseroute zum *ortho*-substituierten Liganden **18** entwickelt werden. Dafür mussten im ersten Schritt die Iminbindungen zwischen BINAM **16** und 2-Aminobenzaldehyd (**20**) geknüpft werden. Die vorhergegangenen Reaktionen zeigten, dass Iminkondensationen von BINAM **16** mit elektronenreichen Benzaldehyden aufgrund der geringen Nucleophilie des BINAMs nicht erfolgreich verlaufen. Deshalb wurde auf Nitrobenzaldehyd **47** zurückgegriffen, da dieser besonders elektronenarm und damit sehr elektrophil ist. Dieser eignete sich hervorragend für die Iminkondensation mit BINAM **16**, sodass das Dinitro-Bisimin **48** in sehr guter Ausbeute erhalten wurde. Die anschließende Reduktion der Nitrogruppen zu Aminen erwies sich allerdings als problematisch, denn die Imin-Doppelbindungen waren ebenfalls anfällig für Reduktionen, mussten aber intakt bleiben, um Diamino-Bisimin **44** zu erhalten (Schema 11).



Schema 11: Geplante Synthese von Diamino-BINAM-Bisimin **44** über die Kondensation von BINAM **16** und Nitro-Benzaldehyd **47** und einer anschließenden Reduktion der Nitrogruppen

Sämtliche Versuche einer selektiven Reduktion der Nitrogruppen mittels Palladium auf Kohle und Wasserstoff bei niedrigen Temperaturen oder mit Zinn(II)chlorid bei unterschiedlichen Temperaturen und verschiedenen Lösungsmitteln führten entweder zu Nebenreaktionen an den Iminen oder es erfolgte überhaupt keine Reaktion. Auch eine temporäre Schützung der Iminbindung mit Phenylsulfinat als Sulfinataddukt mit einer anschließenden selektiven Reduktion der Nitro-Gruppen schlug fehl, sodass die Darstellung des Diamins **44** nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Aufgrund der beschriebenen Probleme bei der Reduktion des Dinitro-Bisimins **48** wurde diese Syntheseroute nicht weiterverfolgt.

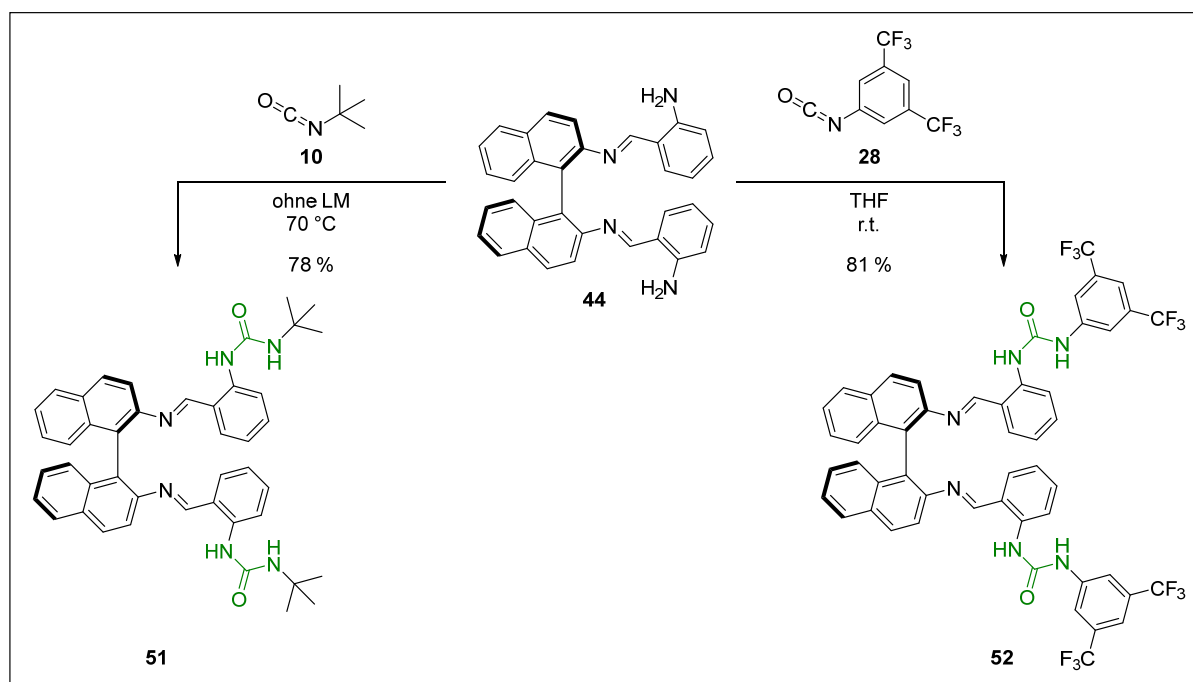
Durch die Erkenntnis, dass BINAM **16** erfolgreich mit elektronenarmen Benzaldehyden kondensiert werden kann, wurde eine weitere Möglichkeit in Betracht gezogen ein elektronenärmeres Derivat von 2-Aminobenzaldehyd (**20**) einzusetzen. Durch eine Schützung des Amino-Substituenten als Trifluoracetamid wurde der elektronenschiebende Charakter des Amins nahezu vollständig neutralisiert, sodass der TFA-geschützte Aldehyd **49** erfolgreich in einer Iminkondensation mit BINAM **16** zum Bisimin **50** eingesetzt werden konnte. Die anschließende Entschützung unter stark basischen Bedingungen verlief mit nahezu quantitativen Ausbeuten. Trotz des wässrigen Lösungsmittels erfolgte keine Hydrolyse durch nucleophile Angriffe von Wasser oder Hydroxid-Anionen an den Iminen. Lediglich die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle und säulenchromatographische Reinigung mit Kieselgel führten jeweils zu einer Zersetzung des Diamino-Bisimins **44**. Letztendlich konnte das Diamino-Bisimin **44** durch eine Aufreinigung mit nur einer Extraktion als Reinsubstanz erhalten werden. Die vollständige Syntheseroute ist in Schema 12 abgebildet.



Schema 12: Erfolgreiche Syntheseroute für das Diamino-Bisimin **44** über die Kondensation von BINAM **16** mit dem TFA-geschützten Benzaldehyd **49**

Den letzten Schritt in dieser Syntheseroute stellte die Bildung der Harnstoffgruppen über eine Addition der freien Aminogruppen an die jeweiligen Isocyanate dar. Für das unreaktive *tert*-Butylisocyanat (**10**) bedurfte es einer Optimierung der Reaktionsbedingungen und Aufarbeitungsmethoden. Diese beinhalteten eine Variation des Lösungsmittels, unterschiedlicher Temperaturen und den Einsatz von Lewis-Säuren oder Amin-Basen als Katalysatoren, da diese Reaktion sehr langsam ablief. Schließlich wurde der Diharnstoff-BINAM-Bisimin-Ligand **51** durch den Einsatz von Acetonitril als Lösungsmittel und einem 10-fachen Überschuss des Isocyanats erstmals dünnschichtchromatographisch nachgewiesen und über eine säulenchromatographische Reinigung auf desaktiviertem Keisegel schließlich in geringen Mengen auch isoliert. Die Reaktionstemperatur spielte für diese Reaktion eine entscheidende Rolle. Bei zu tiefen Temperaturen fand keine Reaktion statt und bei zu hohen Temperaturen wurden hauptsächlich Zersetzungsprodukte des Diamin-Eduktes **44** und Nebenprodukte wie *N,N'*-Di-*tert*-butylharnstoff isoliert. Die Ausbeute der Reaktion konnte weiterhin verbessert werden, indem die Reaktion in purem Isocyanat **10** ohne zusätzliches Lösungsmittel durchgeführt wurde (Schema 13). Letztendlich wurde der *ortho-tert*-Butyl-substituierte BINAM-Bisimin-Ligand **51** in einer Gesamtausbeute von 51 % über vier Schritte dargestellt.

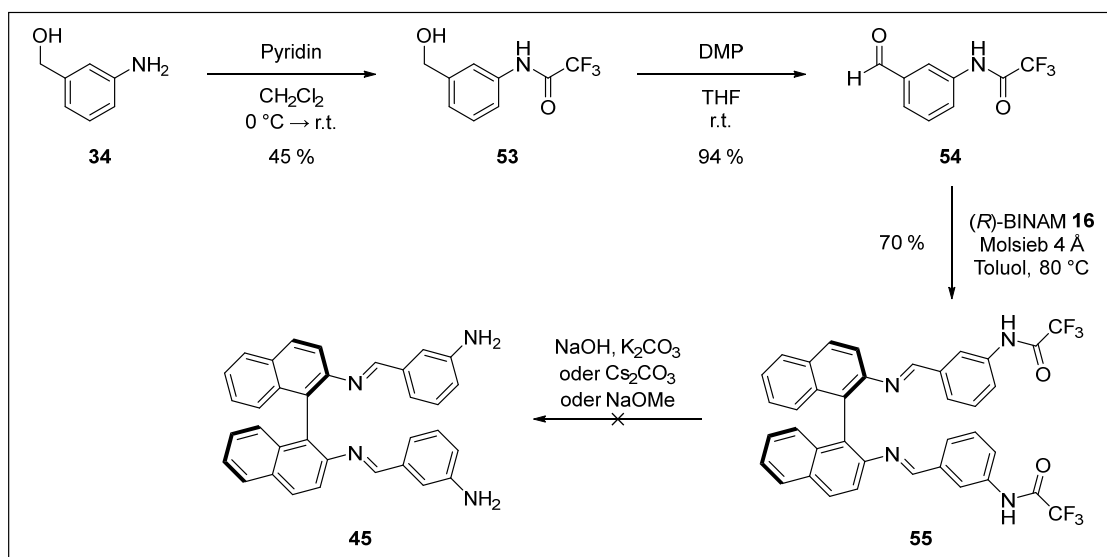
Die Addition von Diamin **44** an 3,5-Bis(trifluormethyl)phenylisocyanat (**28**) erfolgte aufgrund dessen deutlich höherer Elektrophilie bereits bei Raumtemperatur und mit stöchiometrischen Mengen. Auch in diesem Fall war der Einsatz von desaktiviertem Kieselgel in der säulenchromatographischen Reinigung essentiell für die Isolierung des Diharnstoff-BINAM-Bisimin-Liganden **52**, der letztendlich in einer Gesamtausbeute von 53 % erhalten wurde.



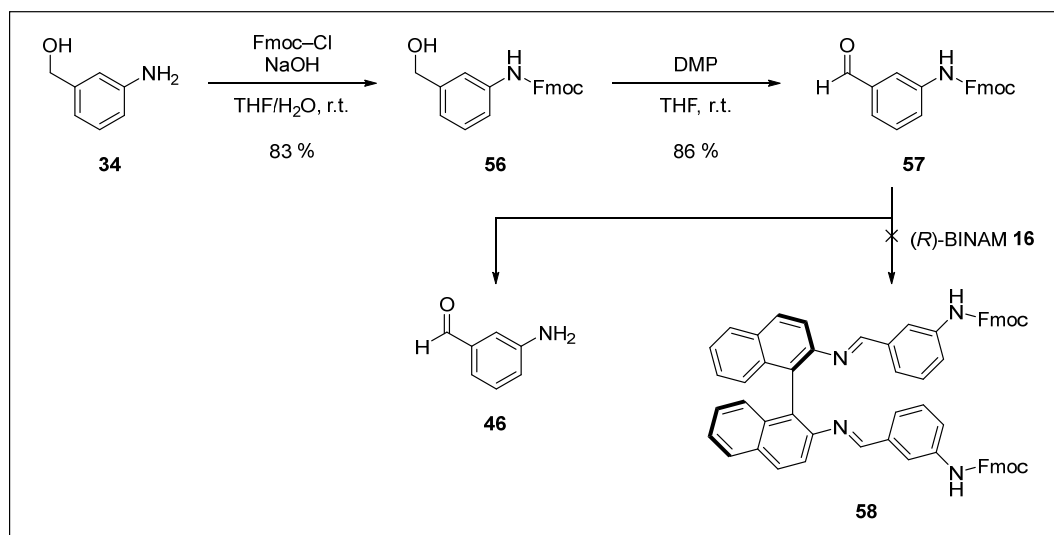
Schema 13: Synthese der *ortho*-Harnstoff-substituierten BINAM-Bisimin-Liganden **51** und **52** durch die Addition von Diamin **44** an Isocyanate

Alternative Syntheserouten für *meta*-BINAM-Liganden:

Die erfolgreiche alternative Syntheseroute zur Darstellung der *ortho*-substituierten BINAM-Bisimin-Liganden sollte auch für die Synthese der entsprechenden *meta*-substituierten BINAM-Bisimin-Liganden angewendet werden. Da das entsprechende Edukt 3-Aminobenzaldehyd nicht kommerziell erhältlich ist, musste zuerst 3-Aminobenzylalkohol (**34**) mit einer TFA-Schutzgruppe versehen werden und anschließend zum TFA-geschützten Benzaldehyd **54** oxidiert werden. Diese Schützungsverlauf verlief mit einer moderaten Ausbeute von 45 %, da neben dem gewünschten *N*-geschützten Benzylalkohol **53** auch ein Nebenprodukt erhalten wurde, welches sowohl am Amin als auch am Alkohol eine TFA-Schutzgruppe vorwies. Die darauffolgende Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan und die Kondensation von Aldehyd **54** mit BINAM **16** verlief unter den bereits etablierten Reaktionsbedingungen erfolgreich (Schema 14). Die anschließende Entschützung der Amine mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung führte bei Bisimin **55** allerdings lediglich zur Spaltung der Iminbindungen. Deswegen wurden auch Kaliumcarbonat und Cäsiumcarbonat als Basen für die Entschützung getestet. Unter wasserfreien Bedingungen erfolgte keine Reaktion und bei Zugabe von Wasser wurde wiederum die Spaltung der Iminbindungen beobachtet. Dies legt nahe, dass Bisimin **55** empfindlich gegenüber einer Hydrolyse ist, weshalb auf wasserfreie Bedingungen mit starken Nucleophilen bei der Entschützung geachtet werden musste. Diese sollten in Form von Natriummethanolat realisiert werden, was jedoch trotz Erhitzens und superstöchiometrischen Mengen ebenfalls nicht zum Erfolg führte.

Schema 14: Darstellung des *meta*-N-TFA-geschützten Bisimins **55** und versuchte Entschützung der Amine

Durch den Misserfolg der Spaltung der Trifluoracetamide wurden andere Schutzgruppen für den Einsatz in dieser Syntheseroute in Betracht gezogen. Da Imine unter sauren und reduktiven Bedingungen ebenfalls reagieren, kommen nur Schutzgruppen in Betracht, die wie Trifluoracetamide unter basischen Bedingungen abgespalten werden können. Somit fiel die Wahl auf 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc)-Schutzgruppen, welche durch Aminbasen unter milden Bedingungen abgespalten werden können.²⁷⁹ Obwohl es sich auch bei BINAM **16** um eine Aminbase handelt, sollte eine Kondensation mit Fmoc-Benzaldehyd **57** mit einer anschließenden Entschützung getestet werden. Die Synthese des *meta*-Fmoc-geschützten Aldehyds **57** verlief ausgehend von Amino-Benzylalkohol **34** mit guten Ausbeuten (Schema 15).

Schema 15: Synthese des Fmoc-geschützten Aminobenzaldehyds **57** und versuchte Iminkondensation zu Bisimin **58**

Die anschließende Kondensation mit BINAM **16** in Toluol scheiterte jedoch trotz Zugabe von *para*-Toluolsulfonsäure und Essigsäure als Katalysatoren und Erhitzens der Reaktionslösung. In Acetonitril konnte ein Verbrauch von Aldehyd **57** verzeichnet werden, allerdings war das Hauptprodukt der Reaktion der entschützte Amino-Benzaldehyd **46**, während BINAM **16** nahezu vollständig zurückgewonnen wurde. Dies legt die Vermutung nahe, dass BINAM **16** als Aminbase eher die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe bewirkt, als dass es eine Kondensation mit einem der Aldehyde unter den hier getesteten Reaktionsbedingungen eingeht.

Aufgrund der unterschiedlichen Problematiken während der Synthese der *meta*-Harnstoff-substituierten BINAM-Liganden wurde dieses Strukturmotiv verworfen und dessen Darstellung nicht weiterverfolgt.

Zusammenfassung:

Schlussendlich konnten fünf der acht angestrebten DACH- und BINAM-Liganden synthetisiert werden (Abbildung 46).

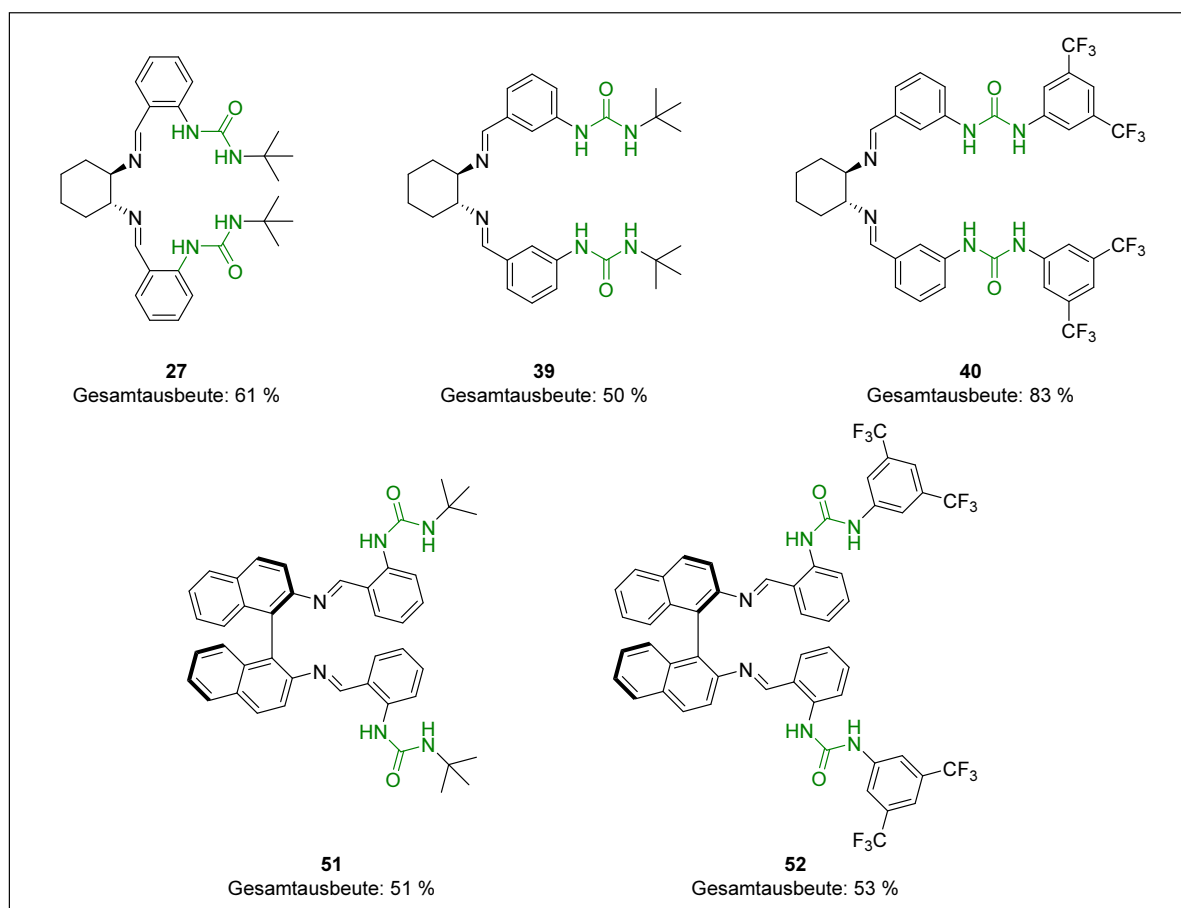


Abbildung 46: Übersicht der erfolgreich synthetisierten DACH- und BINAM-Liganden und deren Gesamtausbeuten

Im direkten Vergleich der Eigenschaften dieser Liganden fällt auf, dass sich alle Liganden in ihrer Löslichkeit unterscheiden. Diese hängt in erster Linie von der H-Brücken-Bildung der Harnstoffe untereinander ab. Über die Löslichkeiten können also Rückschlüsse auf die elektronischen und

sterischen Eigenschaften der Harnstoffgruppen in den entsprechenden Liganden getroffen werden. Durch eine *meta*-Substitution der DACH-Liganden wurde eine geringere Löslichkeit erhalten, was darauf hindeutet, dass die Harnstoffgruppen besser zugänglich sind, um intermolekulare H-Brücken untereinander und unlösliche Aggregate auszubilden. Der Vergleich der Substituenten an den Harnstoffgruppen zeigt, dass die aromatischen Substituenten zu einer besseren Löslichkeit führen als *tert*-Butyl-Substituenten. Dieser Effekt kann mit der Planarisierung des Harnstoffes durch intramolekulare H-Brücken zwischen den *ortho*-ständigen Protonen der aromatischen Substituenten und der Harnstoff-Carbonylgruppe erklärt werden, wodurch ihre Eigenschaft als H-Brücken-Akzeptor entfällt und somit die Harnstoffgruppe vorwiegend als H-Brücken-Donor fungiert. Eine Aggregation zwischen den Harnstoffen wird so beeinträchtigt. Außerdem zeigt ein Vergleich der DACH- und BINAM-Liganden, dass BINAM-Liganden deutlich besser löslich sind, was vermutlich an ihrer räumlichen Struktur liegt. Dadurch, dass die Harnstoffe hier durch die Verdrillung des BINAM-Rückgrats sterisch mehr abgeschirmt sind, kann eine Aggregation untereinander nicht effizient ablaufen, sodass eine höhere Löslichkeit besteht.

3.2 Darstellung von Silberkomplexen mit den unterschiedlichen Bisimin-Liganden

3.2.1 Untersuchung unterschiedlicher Kombinationen aus Bisimin-Liganden und Silbersalzen

Obwohl das Ziel dieser Arbeit die Synthese eines Trifluormethoxido-Silber(I)-Komplexes ist, wurden zunächst die allgemeinen Koordinationseigenschaften der fünf erfolgreich synthetisierten Liganden in Silber(I)-Komplexen untersucht. Das Ziel dieser Experimente war es, einen der fünf Liganden mit den besten Koordinationseigenschaften als Standardliganden für die nachfolgenden Reaktionen festzulegen. Dafür wurden die Bisimin-Liganden mit Silbersalzen umgesetzt und anschließend deren ^1H -NMR-Spektren mit denen der entsprechenden freien Liganden verglichen. Im Falle einer erfolgreichen Ausbildung eines Bisimin-Silber(I)-Komplexes sollte eine Veränderung der elektronischen Eigenschaften im Umfeld der koordinierenden Imine verursacht werden, was durch Verschiebungen der Protonensignale im ^1H -NMR-Spektrum erkennbar wird. Die ersten Silberkomplexe wurden aus Mischungen von Silber(I)acetat oder Silber(I)triflat und dem jeweiligen Liganden im Verhältnis 1:1 durchgeführt. Silberacetat wurde gewählt, da es im Gegensatz zu vielen anderen Silbersalzen deutlich weniger licht- und luftempfindlich ist, allerdings ist es auch schlecht löslich in vielen organischen Lösungsmitteln. Silbertriflat hingegen ist in der Regel gut löslich, muss jedoch unter Schutzgasatmosphäre und unter strengem Lichtausschluss eingesetzt werden. Mit beiden Silberquellen wurden Komplexe erhalten, deren Bildung sich im Falle des Silberacetats durch langsames Lösen des Feststoffs

auch optisch verfolgen ließ, jedoch nicht immer vollständig verlief. Die so erhaltenen ^1H -NMR-Spektren im Vergleich mit denen der freien Liganden sind in Abbildung 47 dargestellt.

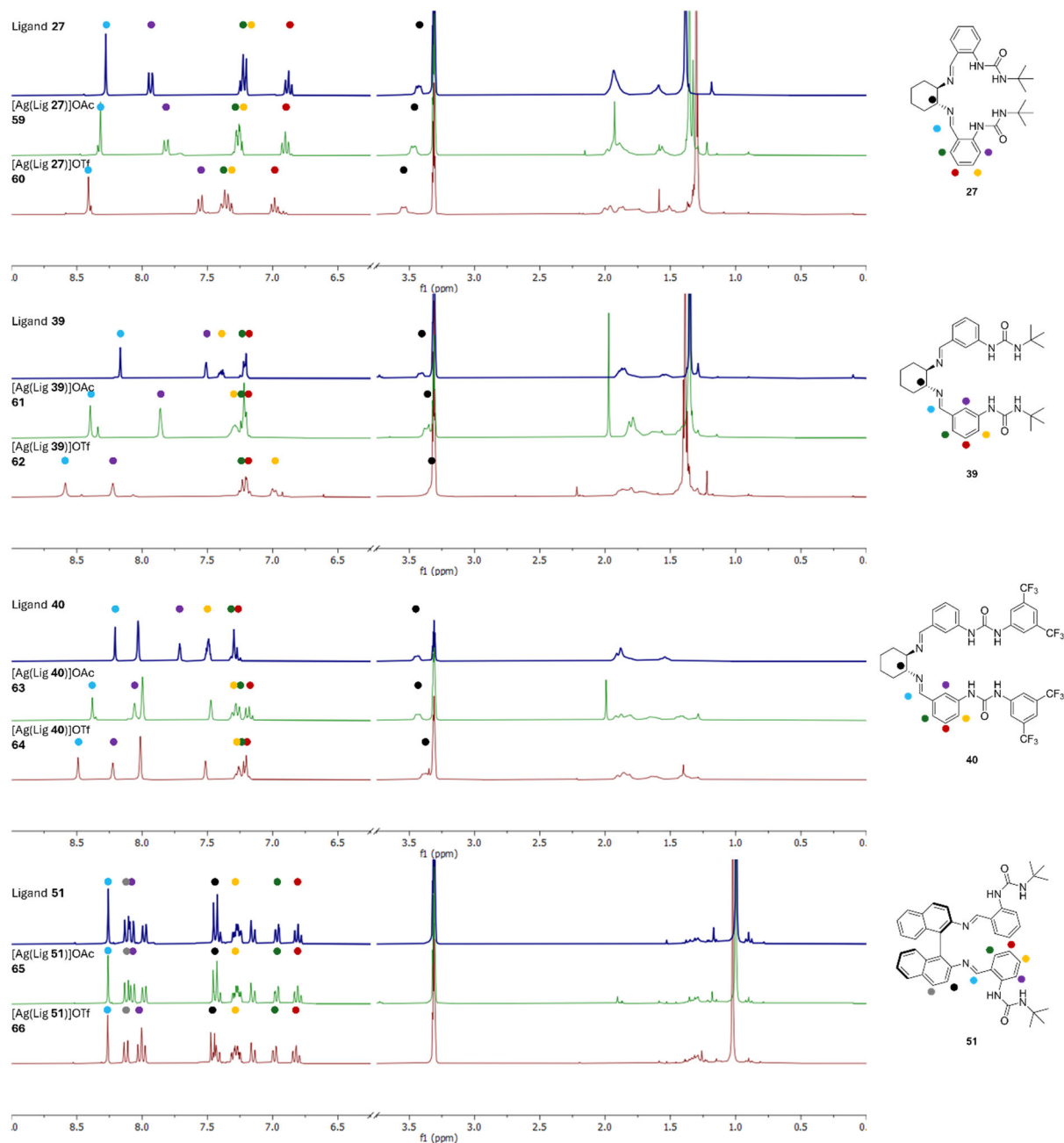


Abbildung 47: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der freien Liganden **27**, **39**, **40** und **51** (blau) mit denen ihrer jeweiligen AgOAc- (grün) und AgOTf-Komplexe (rot) in $\text{MeOH-}d_4$

Die ^1H -NMR-Spektren der Ligand-Silber-Komplexe weisen teilweise deutliche Veränderungen der Signale von Protonen auf, die sich in räumlicher Nähe der koordinierenden Imin-Stickstoffatome befinden. Insbesondere die Imin-Protonen-Signale der DACH-Liganden (hellblau) sind stark tieffeldverschoben, was durch die Verringerung der Elektronendichte der Imine durch die Komplexierung der Silber-Kationen hervorgerufen wird. Dieser Effekt ist besonders ausgeprägt bei den *meta*-substituierten Liganden **39** und **40**. Im Vergleich zu den *ortho*-substituierten Liganden ist der Öffnungswinkel der Seitenketten hier größer, sodass die Koordination der Silber-Kationen

weniger sterische Hinderung erfährt und dadurch effizienter ist. Die Anwesenheit des positiv geladenen Silberatoms kann auch durch die Signale der Protonen in *ortho*-Position zum Imin (grün) und zum Harnstoff (violett) abgelesen werden, da sie eine signifikante Tieffeldverschiebung erfahren, die durch die räumliche Nähe zum Kation zu einer Entschirmung führt. In allen vier Fällen führt die Komplexbildung mit Silbertriflat zu größeren Signalverschiebungen.

Im Gegensatz zu den DACH-Liganden sind die Signale des BINAM-Liganden **51** trotz Anwesenheit von Silbersalzen kaum verändert. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Ausbildung eines Silberkomplexes in diesem Fall deutlich weniger effizient abläuft. Die Gründe dafür könnten eine geringere Basizität der freien Elektronenpaare der aromatischen Imine oder die sterische Hinderung durch die Seitenketten sein. Außerdem würde eine Koordination des Silberatoms zur Ausbildung eines siebengliedrigen Ringes führen, was die Koordination geometrisch und energetisch beeinträchtigen könnte.

Die Komplexbildung des BINAM-Bisimin-Liganden **52** wurde nur mit Silbertriflat durchgeführt, da die isolierte Menge dieses Liganden begrenzt war. Hierbei wurde allerdings schon festgestellt, dass bereits nach 30 Minuten ein neuer Signalsatz neben den Liganden-Signalen im ^1H -NMR-Spektrum zu erkennen war (Abbildung 48).

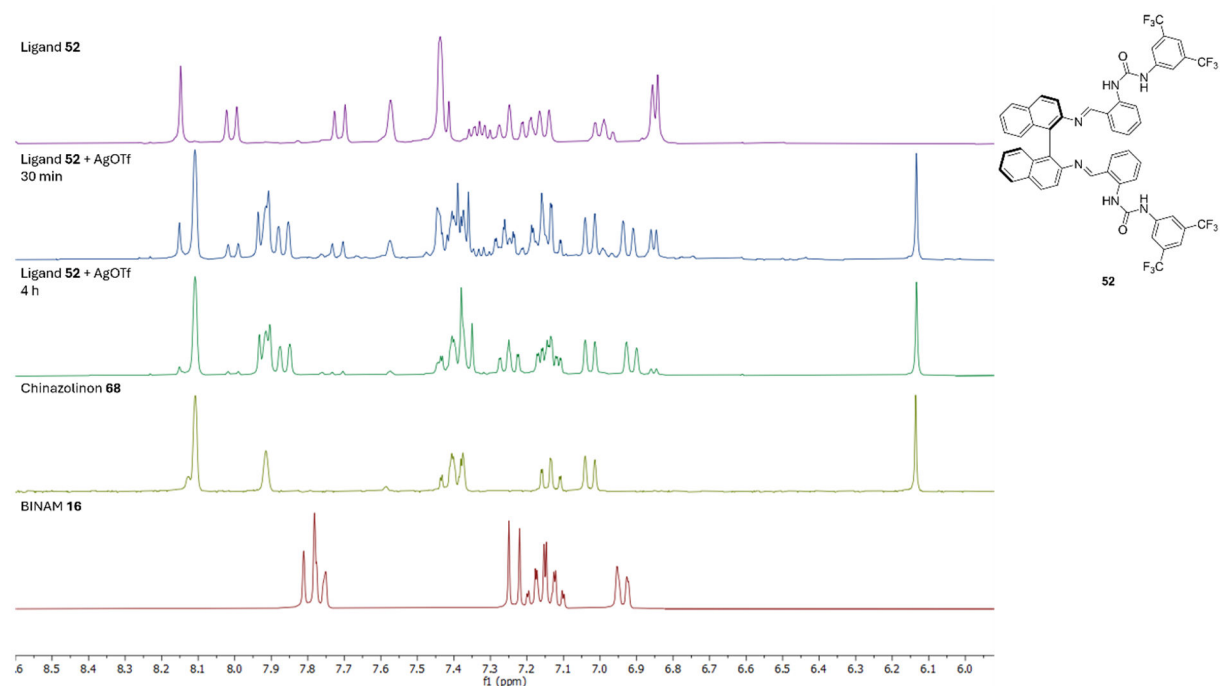
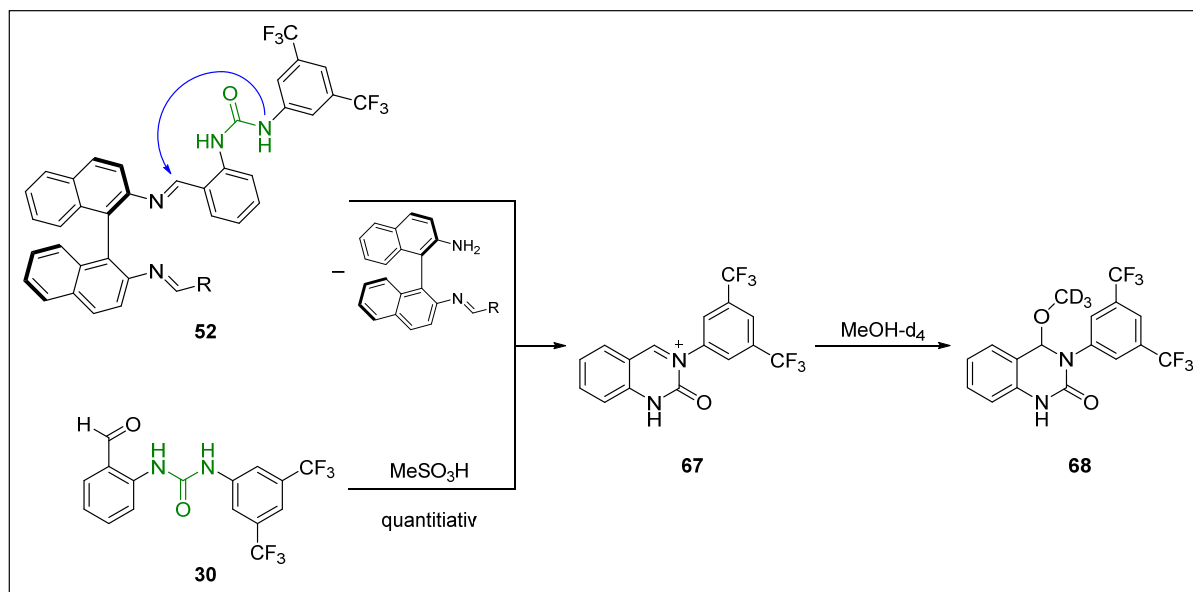


Abbildung 48: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des freien Liganden **52** (violett) mit denen der jeweiligen Reaktionsmischung mit AgOTf nach 30 min (blau) und 4 h (grün), sowie des separat dargestellten Chinazolinons **68** (hellgrün) und BINAM (**16**) in $\text{MeOH-}d_4$

Dieser konnte dem Cyclisierungsprodukt **68** zugeordnet werden und deutet auf eine Zersetzung des Liganden durch eine intramolekulare Cyclisierung hin. Zur Verifizierung dieser Nebenproduktbildung wurde dieses Chinazolinon-Derivat **68** durch eine Säure-induzierte Cyclisierung aus dem Aldehyd **30** gezielt dargestellt (Schema 16) und zeigte im Vergleich der ^1H -NMR-Spektren identische Signale.



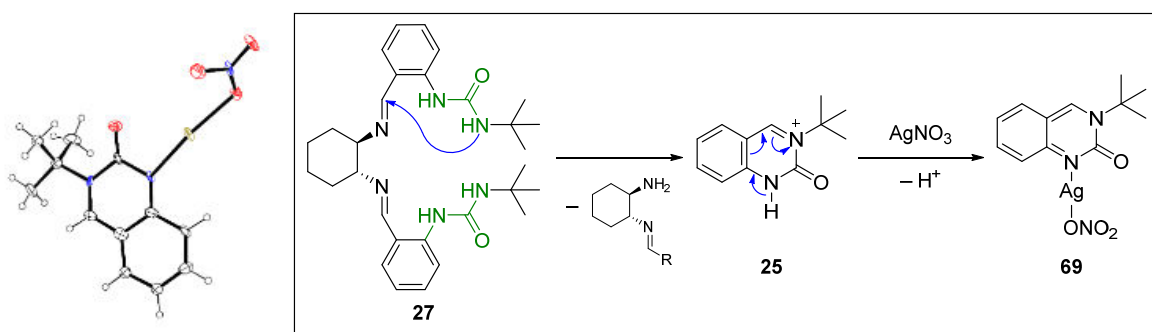
Schema 16: Darstellung des Chinazolinon-Derivats **68** durch die intramolekulare Cyclisierung der Seitenkette des Liganden **52** und gezielte Säure-induzierte Cyclisierung des Aldehyds **30** zum gleichen Produkt

Die verbleibenden Signale der BINAM-Derivate und des Chinazolinon-Nebenprodukts **68** weisen ebenfalls geringe Verschiebungen im Vergleich mit den Reinstoffen auf, was durch mögliche Koordinationen an den Silber-Kationen hervorgerufen werden könnte. Außerdem wird im Vergleich der NMR-Spektren deutlich, dass die noch erkennbaren Ligandensignale nach 30 min keinerlei Verschiebungen aufweisen. Dies legt nahe, dass die Silber-Kationen nicht vom Liganden **52** komplexiert werden. Stattdessen agieren sie als Lewis-Säuren, indem sie die Iminbindungen hinsichtlich eines intramolekularen nucleophilen Angriffs der Harnstoff-Stickstoffatome aktivieren. In Abwesenheit von Silbersalzen wurde diese Nebenreaktion nicht beobachtet. Aus diesem Grund ist Ligand **52** nicht für die Anwendung in Silber-Komplexen geeignet.

Unabhängig von der Art des Silbersalzes und des Liganden traten die signifikanten Protonensignal-Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum bereits nach 30 Minuten Reaktionsdauer auf. Bei längeren Reaktionszeiten wurde zusätzlich die Spaltung der Iminbindungen der jeweiligen Liganden aber auch die Ausbildung eines unlöslichen bräunlich-grauen Feststoffes festgestellt. Es wird vermutet, dass es sich um Silberoxid oder um elementares Silber handelt, welches durch Spuren von Wasser oder durch Lichteinstrahlung bei längeren Reaktionszeiten entstehen könnte.

Da die durchgeführten NMR-Experimente lediglich Auskunft über die Koordination der Liganden an Silber-Kationen, nicht aber über die räumliche Anordnung der Komplexe geben konnten, wurden Kristallisationsansätze aus unterschiedlichen Kombinationen von diversen Silbersalzen mit einigen der Liganden angesetzt, um diese durch Röntgendiffraktometrie eindeutig zu charakterisieren. Als Kristallisationsmethoden wurden Dampfdiffusion, Überschichten und langsames Verdampfen des Lösungsmittels mit jeweils unterschiedlichen Lösungsmittelgemischen, Temperaturen und Konzentrationen der eingesetzten Lösungen angewendet. Die meisten der Ansätze führten entweder zu keinerlei Feststoffbildung oder zur Ausbildung von braunem oder farblosem amorphen Feststoff oder Mikrokristallen, die allesamt nicht für eine röntgenkristallographische Analyse geeignet waren. Da von ähnlichen Silberkomplexen in der Literatur als sowohl farblose²⁸⁰⁻²⁸² als auch teilweise bräunliche oder graue Kristalle bzw. Feststoffe berichtet wurde,^{280,283} ist nicht zu unterscheiden, ob es sich bei den entstandenen Feststoffen um den gewünschten Komplex oder etwa Silber(I)oxid oder Silber(0) handelt.

Vereinzelt konnten dennoch Einkristalle verschiedener Komplexe erhalten werden und wurden *via* XRD untersucht. Obwohl sie Reflexe und ein Beugungsmuster erzeugten, konnte ihre Struktur nicht gelöst werden. Lediglich für die Kombinationen aus dem *ortho*-substituierten DACH-Ligand **27** mit Silbernitrat und dem *meta*-substituierten DACH-Ligand **40** mit AgOTf wurden Lösungen der Kristallstrukturen erhalten.^{iv} Diese entsprechen allerdings nicht den erwarteten Komplexen, sondern deuten auf Zersetzungsprozesse während den Kristallisationsprozessen hin. Im erstgenannten Fall wurde das Cyclisierungsprodukt **25** in seiner deprotonierten Form als Ligand identifiziert, welches über das nicht substituierete Stickstoffatom an Silber bindet (Schema 17).



Schema 17: ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur der erhaltenen Einkristalle aus dem Ansatz von Ligand **27** mit AgNO_3 und mögliche Reaktionsschritte der Bildung von Komplex **69**

^{iv}Die Lösung der Kristallstrukturen ist nicht publikationsfähig, sondern diene in diesem Fall lediglich der qualitativen Strukturaufklärung. Die XRD-Messungen und Lösung der Kristallstrukturen wurden von Philipp Schmeinck und Leonard Karl durchgeführt.

Eine weitere Kristallstruktur konnte von einem Einkristall eines Komplex-Ansatzes von Ligand **40** mit Silbertriflat erhalten werden. In dieser wurde ein Komplex der Stöchiometrie $[\text{Lig}_2\text{Ag}_2]^{2+}$ festgestellt, bei dem eine Silber-Silber-Bindung vorlag. Der Ligand in diesem Komplex war nicht der eingesetzte Bisimin-Ligand **40**, sondern ein Zersetzungsprodukt dessen. Je eine der Iminbindungen wurde gespalten, sodass insgesamt ein C_2 -symmetrischer Komplex mit jeweils C_1 -symmetrischen Imin-Amin-Liganden entstand. Die Silberatome sind verzerrt tetraedrisch koordiniert und werden außer vom zweiten Silberatom von je einem Imin-Stickstoffatom eines Liganden, einem Amin-Stickstoffatom des anderen Liganden und einem Triflat-Anion koordiniert. Die Kristallstruktur und Strukturformel sind in Abbildung 49 dargestellt.

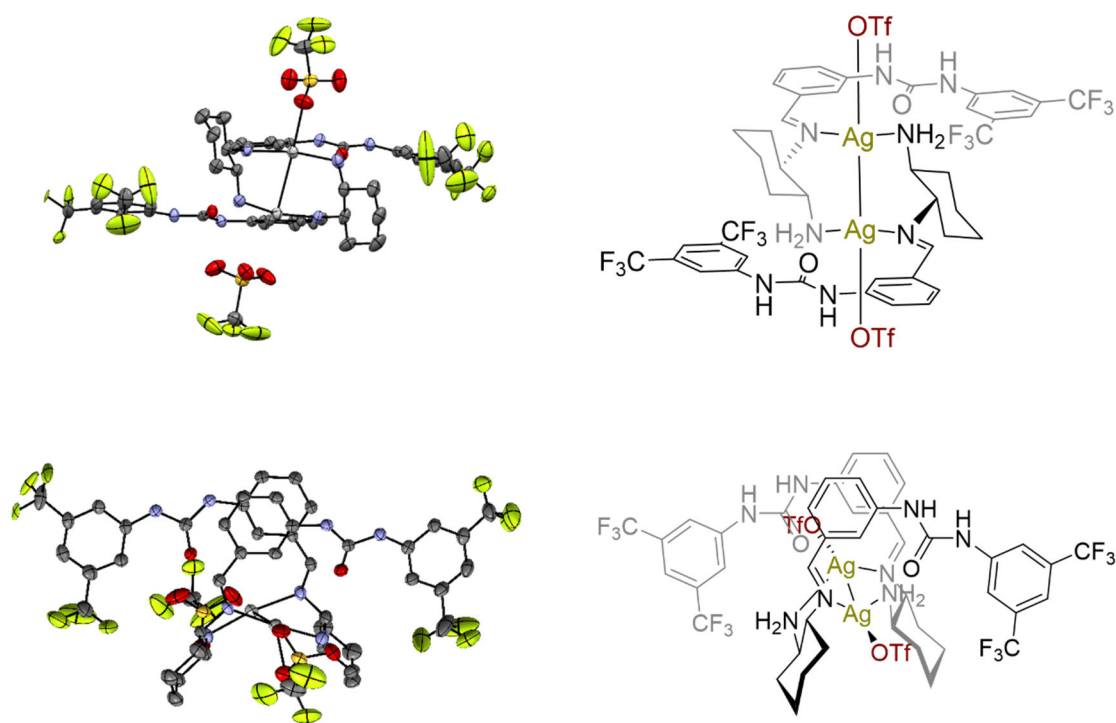


Abbildung 49: ORTEP-Darstellung der Kristallstruktur eines Einkristalls aus dem Kristallisationsansatz von Ligand **40** und Silbertriflat

Obwohl die Kristallstruktur nicht zum gewünschten Komplex gehört, liefert sie doch einige wichtige Informationen: Erstens wird deutlich, dass die Imingruppen tatsächlich in der Lage sind, wie erwartet am Silber-Kation zu koordinieren. Zweitens ist die Harnstoff-Seitenkette nahezu planar, was im Einklang mit den Strukturen ähnlicher Harnstoffe in der Literatur zu einer gewissen Rigidität und vorteilhaften Eigenschaften als H-Brücken-Donoren führen sollte.²⁰⁹ Und drittens sind die Silber-Zentralatome tetraedrisch koordiniert. Dieses Ergebnis kann somit als Teilerfolg in der Charakterisierung von Bisimin-Silber-Komplexen gewertet werden. Darauf aufbauend wurden weitere Experimente mit Ligand **40** als Standardligand durchgeführt, um die Ausbildung des erwarteten Komplexes nachzuweisen. Nicht nur die eben genannte Geometrie der Harnstoff-Seitenketten ist ein Vorteil gegenüber den anderen Liganden. Als *meta*-substituierter Ligand

zeigte er zwar ähnlich starke Verschiebungen der Protonensignale wie der *tert*-Butyl-Harnstoff-DACH-Ligand **39**, ist jedoch deutlich besser löslich, sodass auch höhere Konzentrationen in einer breiteren Auswahl an Lösungsmitteln eingesetzt werden können. Außerdem kann er durch die Trifluormethylgruppen auch mit ^{19}F -NMR-spektroskopischen Methoden analysiert werden.

Um die Rolle des Anions im Silbersalz für die Liganden-Koordination und Ausbildung von Kristallen zu untersuchen, wurden Komplexe von Ligand **40** mit verschiedenen Silberverbindungen (AgOAc , AgOTf , AgBF_4 , $\text{Ag}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$, AgF , AgNO_3 , AgSbF_6 , AgClO_4 , AgBARF) dargestellt und für das Wachstum von Einkristallen eingesetzt. Dabei unterschieden sich die Anionen in ihrer Größe und in ihren Koordinationseigenschaften. In den Kristallisationsansätzen konnten zwar Kristalle für einige Ligand-Silbersalz-Kombinationen erhalten werden, jedoch blieben auch hier alle Versuche einer Lösung der Kristallstruktur erfolglos. Deswegen wurden einige der Komplexe zusätzlich NMR-spektroskopisch untersucht (Abbildung 50).

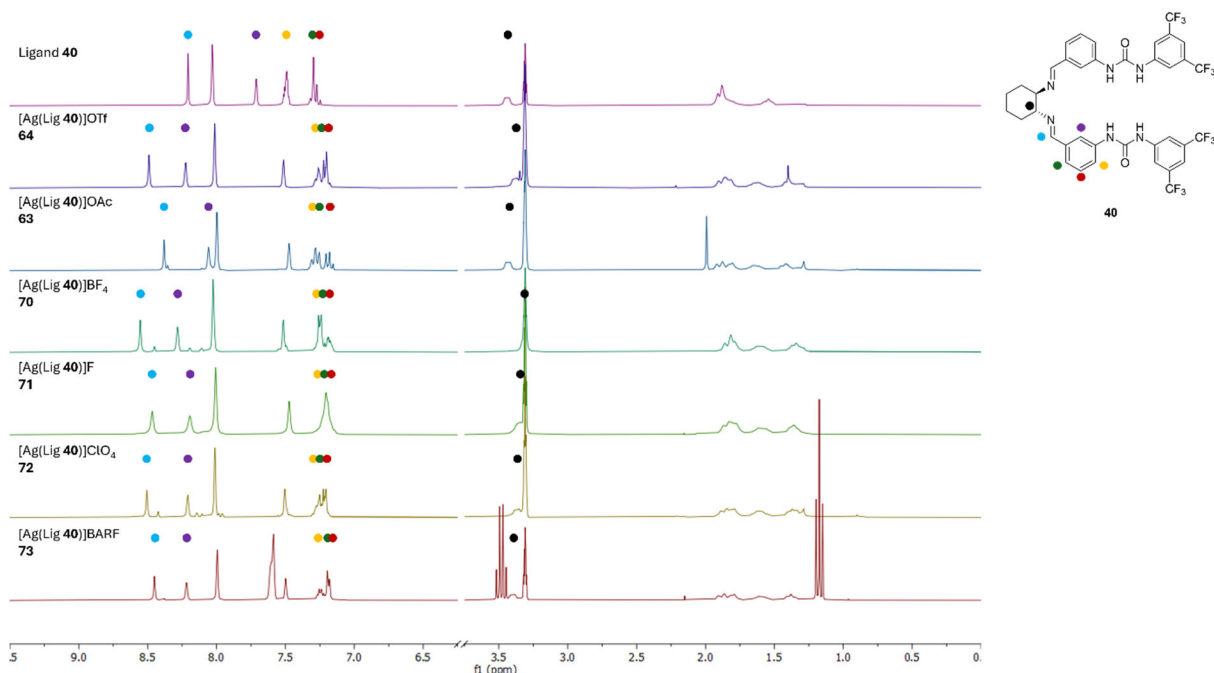


Abbildung 50: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des freien Liganden **40** mit seinen Komplexen aus verschiedenen Silbersalzen in $\text{MeOH-}d_4$

Dabei zeigte sich die Tendenz, dass kleine, schwach koordinierende Anionen wie Trifluormethansulfonat, Tetrafluoroborat oder Perchlorat zu stärkeren Signalverschiebungen führten, im Gegensatz zu gut koordinierenden (Acetat oder Fluorid) oder sehr großen Anionen (BARF). Anders als die schwach koordinierenden Anionen wie Triflat können zum Beispiel Acetat-Anionen nicht nur als Gegenionen sondern auch selbst als zusätzliche Liganden am Silberatom fungieren. Dadurch wird die positive Ladungsdichte des Silber-Kations auf mehrere Liganden verteilt, wodurch die Entschirmung der Protonen des Liganden **40** geringer ausfällt. Mit schwach koordinierenden Anionen wirkt sich die Koordination des Silber-Kations hauptsächlich auf

Ligand **40** aus, wodurch die größeren Verschiebungen verursacht werden. Die verbleibenden freien Koordinationsstellen könnten in diesem Fall auch durch schwach gebundene Lösungsmittelmoleküle besetzt werden.

Um den Prozess der Komplexbildung besser nachvollziehen zu können, wurde ein NMR-spektroskopisches Titrationsexperiment durchgeführt, bei dem Ligand **40** mit aufsteigend eingesetzten Äquivalenten von Silbertriflat versetzt wurde (Abbildung 51).

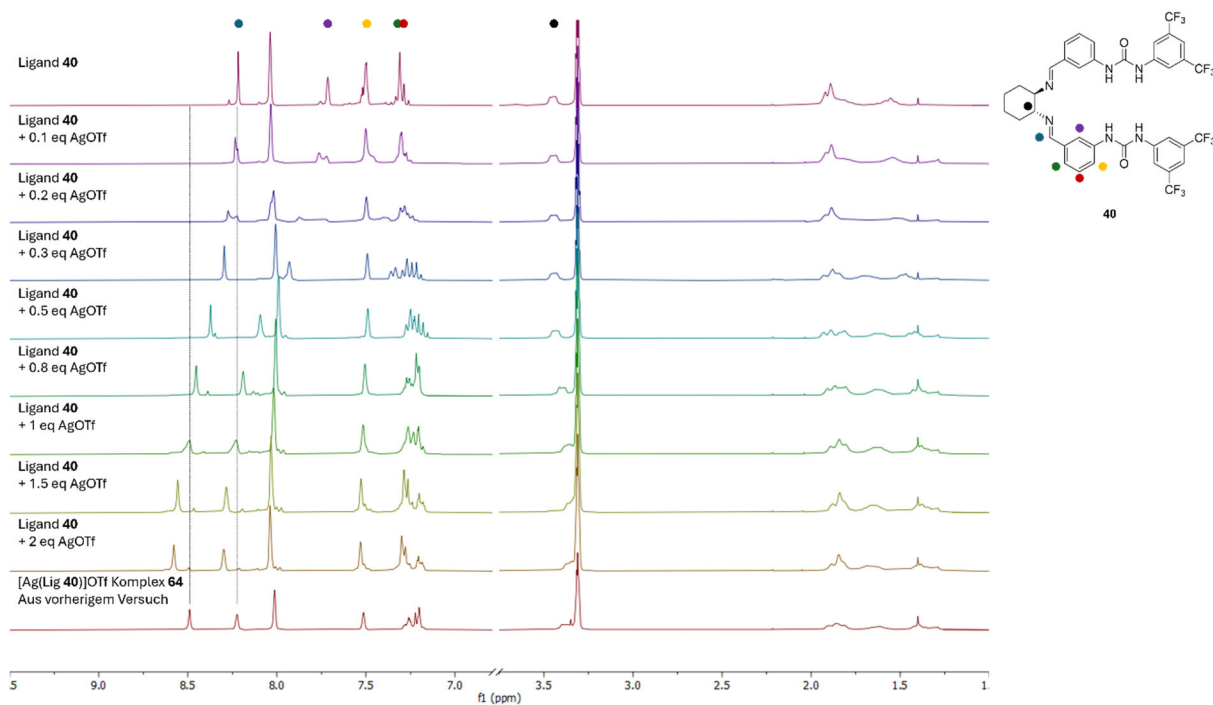
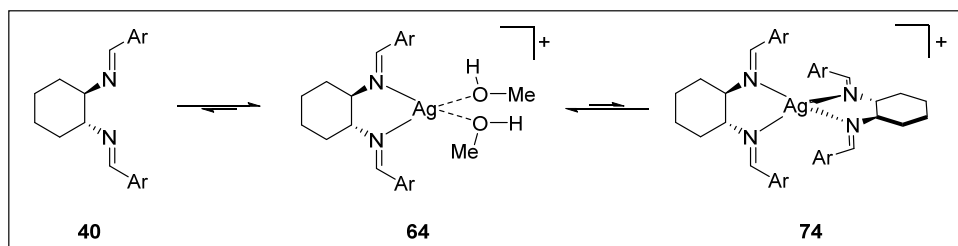


Abbildung 51: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des freien Liganden **40** mit verschiedenen Äquivalenten Silbertriflat und dem Silbertriflat-Komplex **64**, der mit 1 eq AgOTf gesondert dargestellt wurde, in $\text{MeOH-}d_4$.

Bei bis zu 0.2 Äquivalenten Silbertriflat sind zwei unterschiedliche Signalsätze erkennbar, von denen einer dem Liganden **40** zugeordnet werden konnte. Der andere ist leicht Tieffeldverschoben und könnte zu einem Gleichgewicht aus dem freien Liganden **40** und Komplex **64** gehören, das im zeitlichen Mittel eine geringe Verschiebung bewirkt. Es könnte sich allerdings auch der doppelt koordinierte Komplex **74** mit zwei Liganden ausbilden, dessen Signale weniger tieffeldverschoben sind, da sich die positive Ladungsdichte auf die beiden Liganden aufteilen kann (Schema 18). Ob diese Spezies wirklich gebildet wird oder der sterische Anspruch der Liganden zu groß ist, konnte in diesen Experimenten nicht nachgewiesen werden, dennoch ist es nicht auszuschließen, da in der Literatur von ähnlichen Dibisimin-Silber-Komplexen berichtet wurde.²⁸⁰

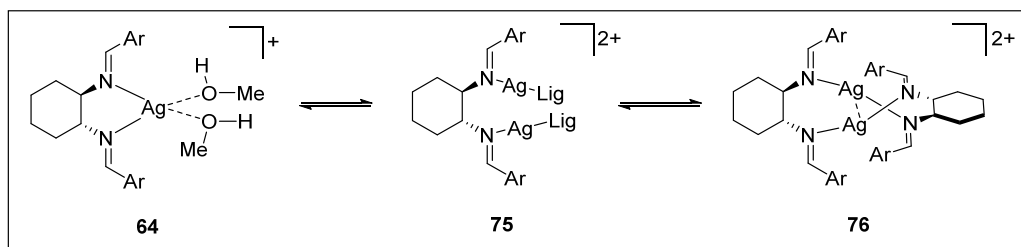


Schema 18: Mögliches Komplex-Gleichgewicht in Mischungen von Ligand **40** und substöchiometrischen Mengen AgOTf

Ab 0.3 eq. AgOTf ist nur noch ein Satz von Ligandensignalen erkennbar, was auf ein schnelles Gleichgewicht des Ligandenaustauschs hindeutet, in dessen zeitlichem Mittel während der Messung des NMR-Spektrums kein freier Ligand mehr zugegen ist.

Zwischen 0.3 und 1 eq. AgOTf ist ein Shift des gesamten Signalsatzes erkennbar, der mit steigenden Äquivalenten stets weiter tieffeldverschoben ist. Dies deutet darauf hin, dass der Anteil des Mono-Ligand **40**-Komplexes **64** immer größer wird. Bei einem Äquivalent Silbertriflat sind schließlich die gleichen chemischen Verschiebungen der Ligandensignale erreicht, die bereits in einem vorherigen Versuch für den Komplex **64** als isolierter Feststoff mit gleicher Stöchiometrie erhalten wurden. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass es sich um den erwarteten Komplex [Ag(Lig **40**)]OTf **64** handelt.

Dass eine zusätzliche Tieffeldverschiebung mit mehr als einem Äquivalent AgOTf auftritt, könnte mit der Ausbildung von Komplexen mit mehr als einem Silberatom erklärt werden (Schema 19). Dies wurde bereits in der zuvor gezeigten Kristallstruktur (Abbildung 49) beobachtet und würde zu einer zusätzlichen Erhöhung der positiven Ladungsdichte an den Liganden und damit zur zusätzlichen Entschirmung der Protonen führen. Die Existenz solcher Komplexe kann jedoch nur postuliert werden und wurde nicht nachgewiesen. Die überschüssigen Silber-Kationen könnten auch als Lewis-Säuren an den Liganden binden, was ebenfalls zu Tieffeldverschiebungen der Protonensignale führen würde. Mögliche Strukturen solcher Komplexe sind in Schema 19 dargestellt.



Schema 19: Mögliches Komplex-Gleichgewicht in Mischungen von Ligand **40** und superstöchiometrischen Mengen AgOTf

Mit den aus der NMR-spektroskopischen Titration erhaltenen Komplexen wurden weitere Versuche zur Aufklärung der Bindungssituation zwischen Ligand **40** und des Silber-Kations durchgeführt. Die erneute Messung eines Spektrums der Probe mit 1 eq AgOTf nach sechs Tagen gab Aufschluss über die Stabilität des [Ag(Lig **40**)]OTf-Komplexes **64** in Lösung. Das Aufkommen eines neuen Signals bei etwa 9.9 ppm zeigte, dass eine langsame Zersetzung in Form einer Spaltung der Iminbindungen unter Freisetzung des Harnstoff-Benzaldehyds **38** erfolgte. Diese könnte durch Diffusion von Wasser in das NMR-Gefäß innerhalb der sechs Tage verursacht worden sein. Dennoch wurde hauptsächlich ein nahezu identischer Signalsatz des ursprünglichen Komplexes festgestellt, was bedeutet, dass der Komplex auch über längere Zeit in Lösung stabil ist und eine Zersetzung langsam erfolgt.

In einem weiteren Versuch wurde die Probe des Liganden **40** mit 2 eq AgOTf mit einem Überschuss Natriumacetat versetzt. Die verglichen mit dem freien Liganden stark tieffeldverschobenen Signale des [Ag(Lig **40**)]OTf-Komplexes **64** erfuhren eine deutliche Hochfeldverschiebung. Im Vergleich mit einem [Ag(Lig **40**)]OAc-Komplexes **63** aus vorherigen Versuchen wird deutlich, dass sich die Signale stark ähneln. Dies legt nahe, dass es zu einem Ligandenaustausch des schwach koordinierenden Triflats oder der Lösungsmittelmoleküle durch das besser koordinierende Acetat-Anion kam, das auch als Acetato-Ligand am Silber-Kation binden könnte. Außerdem zeigt dieses Experiment, dass die anderen freien Koordinationsstellen am Silber-Kation auch nach Koordination von Ligand **40** für weitere Modifikationen zugänglich sind. Der Vergleich der NMR-Spektren dieses Experiments ist in Abbildung 52 zu sehen.

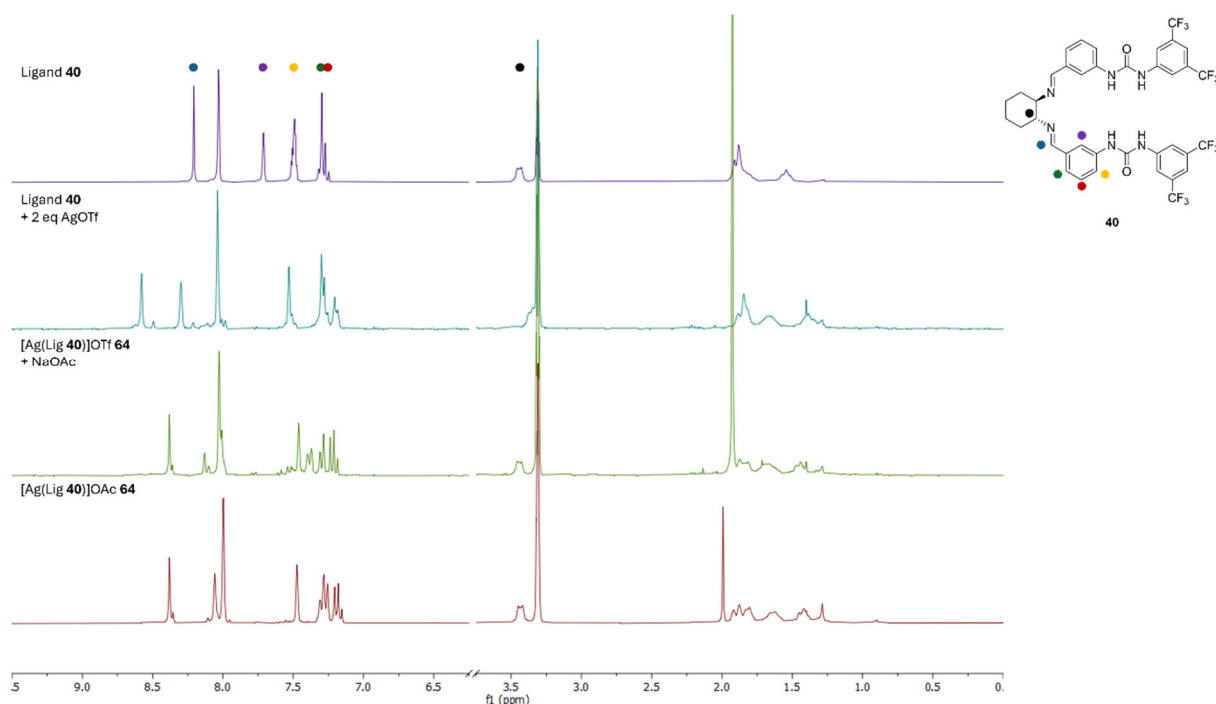


Abbildung 52: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des freien Liganden **40** und eines [Ag(Lig **40**)]OAc-Komplexes **63** mit denen der Triflat-Komplexe **64** vor und nach Zugabe von NaOAc in $\text{MeOH-}d_4$

Zusätzlich wurde noch die Reversibilität der Komplexbildung überprüft, indem eine Chlorid-Quelle zu dem Komplex aus Ligand **40** und 1.5 eq AgOTf gegeben wurde (Abbildung 53). Die ^1H -NMR-Spektren zeigen auf, dass die in das Tieffeld verschobenen Protonensignale des $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{OTf}$ -Komplexes **64** nach Zugabe einer stöchiometrischen Menge Tetrabutylammoniumchlorid vollständig in die Signale des freien Liganden **40** überführt wurden. Das beweist, dass die Koordination von Ligand **40** an Silber-Kationen erfolgreich verläuft und der Ligand unverändert zurückgewonnen werden kann, wenn das Zentralatom wieder entfernt wird.

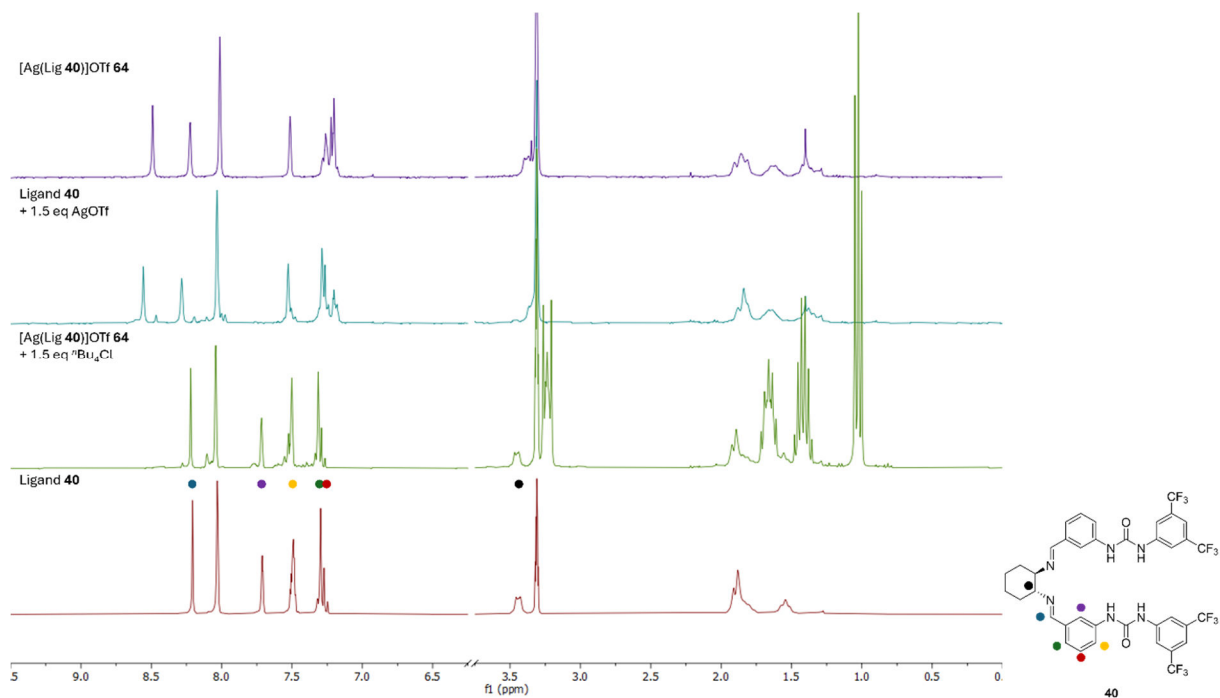


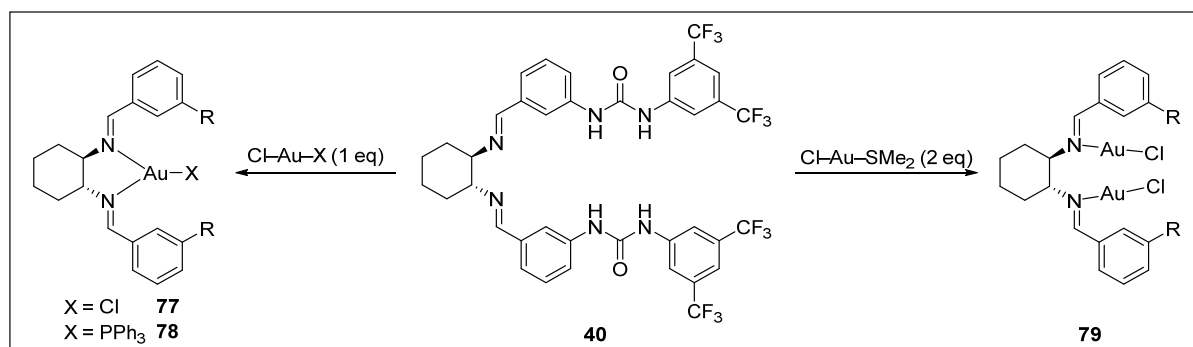
Abbildung 53: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des freien Liganden **40** und eines $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{OTf}$ -Komplexes **64** mit denen von Triflat-Komplexen vor und nach Zugabe von $n\text{Bu}_4\text{NCl}$ in $\text{MeOH}-d_4$

Eine letzte Analysemethode, die für den Nachweis der Silberkomplexe genutzt werden konnte, war die Massenspektrometrie mittels HRMS-ESI- und MALDI-TOF-Verfahren. Im Fall, dass sowohl die Bisimin-Liganden **40** als auch die Acetato-Liganden stark genug an das Silber-Zentralatom gebunden sind, würde der einfach positiv geladene Komplex detektiert werden können. Während in den ESI-Spektren nur Signale des freien Liganden **40** in seiner protonierten Form und eines seiner Zersetzungsprodukte detektiert wurden, konnte ein Ligand-Silber-Addukt als Kation im MALDI-Spektrum nachgewiesen werden. Dessen Signalintensität war zwar deutlich schwächer als die einiger anderer Signale, z.B. des ungebundenen Bisimin-Liganden **40**, ist aber dennoch ein eindeutiger Hinweis auf die erfolgreiche Ausbildung eines Komplexes zwischen einem Silbersalz und Ligand **40**. Die Masse des $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{OAc}$ -Komplexes **63** oder eines $[\text{Ag}(\text{OAc})]$ -Komplexes wurde nicht gefunden, was darauf schließen lässt, dass der Acetato-Ligand deutlich schwächer gebunden ist und deshalb nicht durch die massenspektrometrischen Verfahren nachgewiesen werden kann.

3.2.2 Darstellung von Komplexen des *ortho*-3,5-BisCF₃Ph-Harnstoff-substituierten DACH-Bisimin-Liganden mit anderen Metall-Zentralatomen

Aufgrund der Tatsache, dass alle Versuche einen Silberkomplex zu kristallisieren nicht erfolgreich waren, wurden auch andere Metalle als alternative Zentralatome in Komplexen mit Ligand **40** getestet. So sollten Metalle aus den im Periodensystem der Elemente benachbarten Gruppen eingesetzt werden, die auch bekannt für die Ausbildung von Komplexen mit Bisimin-Liganden sind.^{284,285} Dabei führte der Einsatz von Palladium(II)-, Nickel(II)-, Platin(II)-Verbindungen bereits nach kurzen Reaktionszeiten bei Raumtemperatur zur Spaltung der Iminbindungen des Bisimin-Liganden **40**, was den NMR-spektroskopischen Analysen entnommen werden konnte. Ebenso wurden Kupfer(I)-Salze eingesetzt, in denen Kupfer eine isoelektrische d¹⁰-Valenzelektronenkonfiguration zu Silber(I) aufweist. In einigen Beispielen aus der Literatur konnten Komplexe aus Kupfer(I) mit unterschiedlichen DACH-Schiffbasen als Liganden erfolgreich dargestellt werden.²⁸⁶⁻²⁸⁸ Beim Einsatz von Bisimin-Ligand **40** wurde jedoch nur eine Zersetzung festgestellt. Dies könnte daran liegen, dass sowohl Kupfer(I) als auch die eingesetzten zweifach positiv geladenen Metalle stärkere Lewis-Säuren sind als Silber(I). So geht die Komplexbildung dieser Metallionen mit einer starken Aktivierung der Imine einher, die dann zur Hydrolyse oder zum Angriff anderer Nucleophile schon unter milden Bedingungen führt.

Als Metall mit d¹⁰-Konfiguration aber geringerer Lewis-Acidität wurde auch Gold(I) als Zentralatom in Betracht gezogen. Zwar nehmen Gold(I)-Komplexe typischerweise eine lineare Koordinationsgeometrie mit zwei Liganden an, jedoch sind auch einige Beispiele für Komplexe mit drei oder vier Liganden bekannt.²⁸⁹ Unabhängig von den resultierenden Koordinationspolyedern oder der Komplexstruktur würde eine Koordination von Ligand **40** an Gold(I) und daraus entstehende Kristalle einen Beitrag zu Aufklärung der räumlichen Anordnung des Ligandengerüsts in einem Komplex leisten. Als Gold(I)-Quellen wurden Chlor(dimethylsulfid)gold(I) und Chlor(triphenylphosphan)gold(I) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit Ligand **40** umgesetzt (Schema 20).



Schema 20: Durchgeführte Komplexbildungen mit Ligand **40** und Gold(I)-Verbindungen

Dabei wurden sowohl Mischungen von Gold und Ligand im Verhältnis von 1:1 angesetzt, um eine trigonal-planare Koordination zu erhalten, als auch im Verhältnis 2:1, was in einer linearen Koordination resultieren könnte. Die Synthese der Komplexe mit Chlor(dimethylsulfid)gold(I) wurden durch Mischen und Rühren der jeweiligen Komponenten durchgeführt. Bei der Nutzung von Chlor(triphenylphosphin)gold(I) wurde der Chlorido-Ligand erst durch Silbertetrafluoroborat entfernt und dann der Bisimin-Ligand **40** hinzugefügt. Die NMR-spektroskopische Auswertung der Komplexe wurde durch die unterschiedlichen Löslichkeiten der einzelnen Edukte und vermeintlich gebildeten Komplexe erschwert. Außerdem waren die NMR-Signale dieser vermeintlichen Komplexe in der Regel stark verbreitert und trugen daher nicht zu einer Charakterisierung bei. Des Weiteren wurden auch in diesen Experimenten stets Signale der Zersetzungsprodukte von Ligand **40** vorgefunden.

Als zusätzliche Analysenmethode wurde auch ein MALDI-TOF-Experiment durchgeführt, in dem für einen $[\text{Au}(\text{PPh}_3)(\text{Lig } \mathbf{40})]^+$ -Komplex **78** die korrekte Masse als eines der Hauptsignale neben $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]^+$ festgestellt wurde. Dies zeigt, dass auch die Komplexbildung mit Gold(I) theoretisch erfolgreich verlief. Deswegen wurden von allen Experimenten ebenfalls Kristallisationsexperimente durchgeführt, um die Struktur von möglichen Komplexen aufzuklären. Diese führten in einigen Fällen auch zur Ausbildung von kristallinen Feststoffen, jedoch handelte es sich um stark verwachsene Kristalle, deren röntgenkristallographische Analyse nicht möglich war.

3.2.3 Darstellung von Silberkomplexen mit mehreren starken Liganden

Silber(I) ist dafür bekannt, dass es lineare Komplexe mit zwei Liganden, trigonal planare oder T-förmige Komplexe mit drei Liganden oder auch tetraedrische Komplexe mit vier Liganden ausbilden kann.²⁹⁰ Durch das Cyclohexan-Grundgerüst und der dadurch definierten räumlichen Anordnung der Imine ist eine lineare Koordination von Ligand **40** an Silber ausgeschlossen. Mit dieser Geometrie weist er als Chelat-Ligand einen weiten Öffnungswinkel auf, wodurch die Möglichkeit besteht, eine oder zwei weitere Koordinationsstellen mit weiteren Liganden zu besetzen (Abbildung 54).

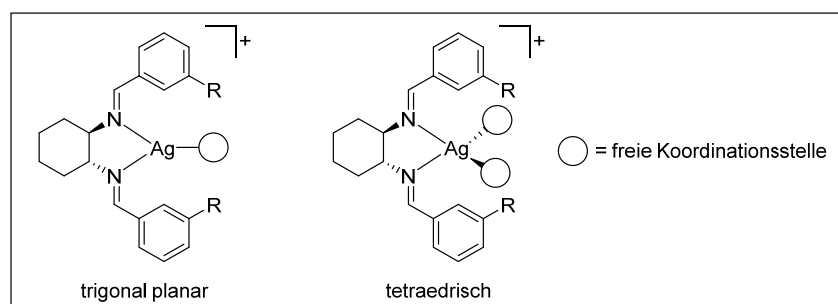
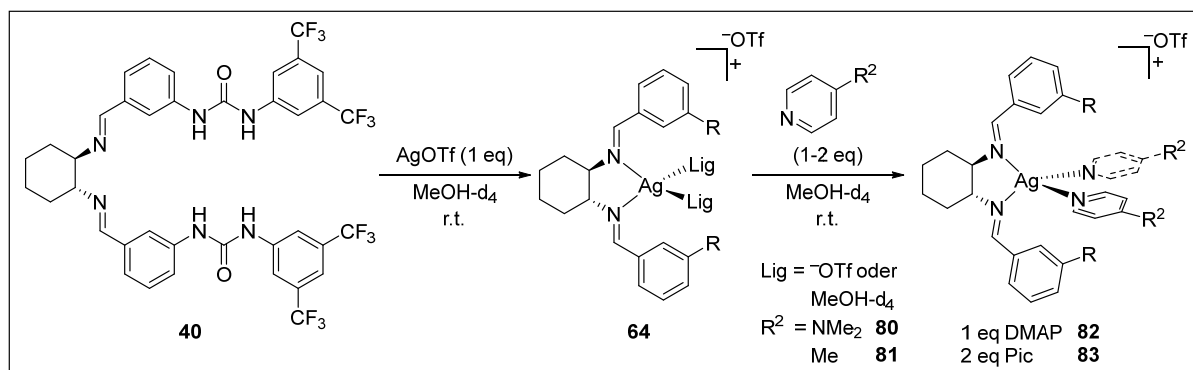


Abbildung 54: Mögliche Koordinationspolyeder von Silberkomplexen mit Ligand **40**

In den bis hierhin beschriebenen Komplexen wurden die verbleibenden freien Koordinationsstellen entweder von den Gegenionen (Triflat, Acetat, Tetrafluoroborat etc.) des eingesetzten Silbersalzes oder von Lösungsmittelmolekülen (MeOH, MeCN) besetzt, wobei es sich in beiden Fällen um schwach gebundene Liganden handelt. Durch die Zugabe weiterer starker Liganden sollte überprüft werden, ob die Koordination zusätzlicher Liganden an den verbleibenden freien Koordinationsstellen des Silbers überhaupt möglich ist und ob dies zur Ausbildung stabilerer Komplexe und möglicherweise auch besseren Kristallisationsprozessen führt. Dafür wurden die Pyridin-Derivate 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) (**80**) und 4-Picolin (Pic) (**81**) als Monodentatliganden gewählt, die je nach Anzahl der eingesetzten Äquivalente zu trigonal planaren aber auch tetraedrischen Komplexen führen könnten. Diese Liganden sind in der Mitte der spektrochemischen Reihe anzutreffen und sind daher stärkere Liganden als die Gegenionen der Silbersalze oder Lösungsmittelmoleküle.²⁹¹ Außerdem sind diese Liganden recht klein und planar, sodass sterische Gründe ihrerseits im Falle einer mangelhaften Koordination ausgeschlossen werden können.

Die Synthese dieser Komplexe wurde in einer zweistufigen Reaktionssequenz in einem Eintopfverfahren durchgeführt. Zuerst wurde ein Komplex aus Ligand **40** mit Silber(I)triflat mit der bereits erprobten Methode dargestellt und anschließend je 1-2 eq des zusätzlichen Liganden hinzugefügt (Schema 21). Die so entstandenen Komplexe wurden NMR-spektroskopisch analysiert und in Kristallisationsansätzen eingesetzt.



Schema 21: Darstellung von Silberkomplexen mit Ligand **40** und DMAP **80** und Picolin **81** als zusätzliche Liganden

Zu Beginn wurde der Komplex **64** mit einem Äquivalent DMAP **80** versetzt, um einen ersten Eindruck über das Koordinationsverhalten zusätzlicher Liganden zu gewinnen. Das koordinierende Stickstoffatom des DMAPs **80** ist durch die Dimethylaminogruppe in *para*-Position besonders elektronenreich, was eine Koordination begünstigt. Die Koordination beider Liganden am Silber-Kation konnte im ¹H-NMR-Spektrum anhand der Signale der Protonen in der Nachbarschaft des Imins verfolgt werden (Abbildung 55). Im Vergleich zum freien Ligand **40** sind die gleichen Verschiebungen der Signale erkennbar, die auch für den [Ag(Lig **40**)]OTf-Komplex **64**

schon beobachtet wurden. Abweichend zu den bisherigen Komplexen ist das Signal des α -Amin-Protons des DACH-Ringes durch die zusätzliche Koordination von DMAP ebenfalls tieffeldverschoben. Das könnte daran liegen, dass Pyridin nicht nur einen σ -Donor-, sondern auch einen schwachen π -Akzeptor-Charakter besitzt. Diese Eigenschaften haben weder die Gegenionen der Silbersalze, noch die Lösungsmittelmoleküle, die bisher vermutlich als Liganden dienten, wodurch der neuartige Shift dieser Protonensignale erklärt werden kann. Generell scheint die Komplexbildung eines weiteren Liganden einen Einfluss auf die Geometrie des gesamten Komplexes zu haben, da auch die Signale der DACH-Protonen des Liganden-Rückgrats ein neues Aufspaltungsmuster und andere chemische Verschiebungen hatten. Die Protonensignale des DMAP-Liganden wiesen nur geringe Verschiebungen auf. Dennoch kann anhand der Änderungen aller Signale davon ausgegangen werden, dass die Ausbildung des $[(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{DMAP})\text{Ag}]$ -Komplexes **82** erfolgreich verlief. Über die Art des Koordinationspolyeders in diesem Komplex können allerdings keine Aussagen getroffen werden, zumal auch hier keine messbaren Kristalle erhalten wurden.

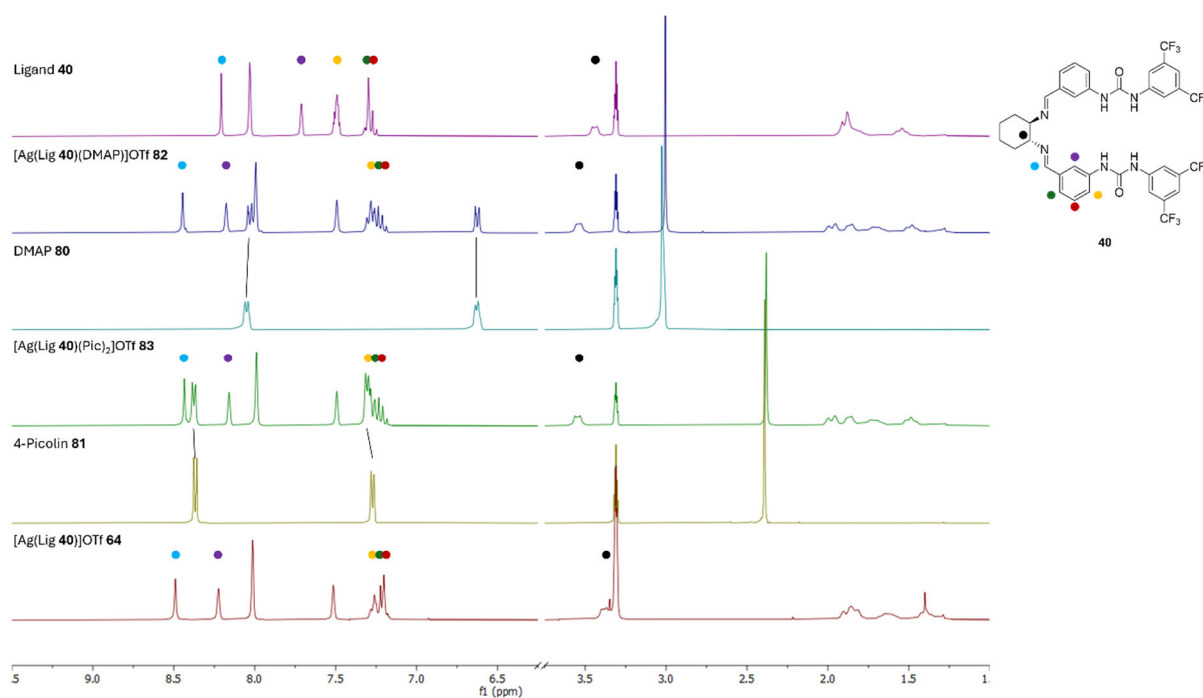


Abbildung 55: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von Ligand **40** und DMAP **80** bzw. Picolin **81** mit denen ihrer Silberkomplexe und dem Silbertriflat-Komplex **64** ohne zusätzlichen Liganden in $\text{MeOH-}d_4$

Da DMAP außer dem koordinierenden Stickstoffatom im Pyridinring noch über eine weitere Aminogruppe verfügt, welche theoretisch auch Wechselwirkungen ausüben könnte (z.B. H-Brücken zu den Harnstoffen oder Koordination von Silber-Kationen), wurde Picolin **81** für weitere Komplex-Ansätze genutzt. Dieses ist ebenfalls recht elektronenreich, kann aber keine weiteren starken Interaktionen außer der Koordination an Silber eingehen. Ein Nachteil dieser Verbindung ist, dass es sich um eine Flüssigkeit handelt, deren stöchiometrischer Einsatz in den

hier eingesetzten kleinen Mengen im Mikroliter-Maßstab liegt und daher die korrekten stöchiometrischen Anteile ggf. etwas abweichen.

Die Zugabe von zwei Äquivalenten 4-Picolin (**81**) zum Ligand **40**-Triflat-Komplex **64** ergab einen einzigen Signalsatz, was bedeutet, dass es sich um einen symmetrischen Komplex mit einer tetraedrischen Koordination von Ligand **40** und zwei chemisch äquivalenten Picolin-Liganden handelte. Alle Protonensignale des Liganden **40** sind ähnlich verschoben wie die im DMAP-Komplex **81** und zusätzlich wiesen die Signale der aromatischen Protonen des Picolins **81** deutliche Änderungen auf. Ein weiteres Indiz für die erfolgreiche Ausbildung des Ligand **40**-Picolin-Silber-Komplexes **82** ist die Löslichkeit dieser Verbindung. Nach der Synthese in Methanol wurde das Lösungsmittel entfernt und der Komplex konnte in Benzol- d_6 gelöst werden. Im Gegensatz dazu sind sowohl Ligand **40** als auch der Bisimin-Komplex **64** absolut unlöslich in Benzol. Das bedeutet, dass durch die Bildung des Di-Picolin-Komplex **82** eine große Abschirmung der positiven Ladung des Silbers erfolgt, wodurch die Löslichkeit sogar in einem unpolaren Lösungsmittel gewährleistet ist. Der Versuch, Einkristalle dieser Verbindung zur Strukturaufklärung zu erhalten, war jedoch größtenteils erfolglos. In den meisten Fällen wurde brauner amorpher Feststoff erhalten, lediglich in einem Ansatz konnten Kristalle erhalten werden, deren Qualität aber wiederum nicht für die XRD-Strukturaufklärung ausreichte.

Mit der Darstellung eines Komplexes, an dem sowohl ein DMAP- als auch ein Picolin-Ligand gebunden ist, sollte eine Desymmetrisierung des Liganden **40** erreicht werden. Auf diese Weise würden die beiden Harnstoff-Seitenketten unterschiedliche elektronische Umgebungen haben, wodurch auch unterschiedliche chemische Verschiebungen der Signale im ^1H -NMR-Spektrum erwartet werden. So könnte die gleichzeitige Bindung beider Pyridin-Liganden am Silber-Kation und damit die Ausbildung eines tetraedrischen Koordinationspolyeders für den Silber(I)-Komplex mit Ligand **40** nachgewiesen werden. Für die Synthese wurden sukzessive je ein Äquivalent DMAP **80** und Picolin **81** nacheinander zum Silber-Komplex **64** gegeben und anschließend ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen (Abbildung 56).

Die so erhaltenen Signale sind zwar sehr ähnlich mit denen der jeweiligen homoleptischen Komplexe aber dennoch leicht verschoben. Dies könnte auf die Koordination von zwei unterschiedlichen Liganden hindeuten. Die Signale der Protonen von Ligand **40** weisen entgegen der Erwartung nur einen Signalsatz auf. Möglicherweise sind die beiden Pyridin-Liganden in ihren Koordinationseigenschaften zu ähnlich, als dass ein messbarer Desymmetrisierungs-Effekt auf die Protonen des Bisimin-Liganden **40** ausgeübt wird. Die Protonensignale des DMAP- und Picolin-Liganden im heteroleptischen Komplex **84** sind etwas verschoben gegenüber denen der homoleptischen Komplexe und der Reinsubstanzen, was aber wiederum für eine Koordination mit leicht geänderten elektronischen Eigenschaften spricht. Demnach konnte keine Auskunft über

die Koordinationspolyeder aufgrund einer Desymmetrisierung durch unterschiedliche Monodentatliganden gewonnen werden.

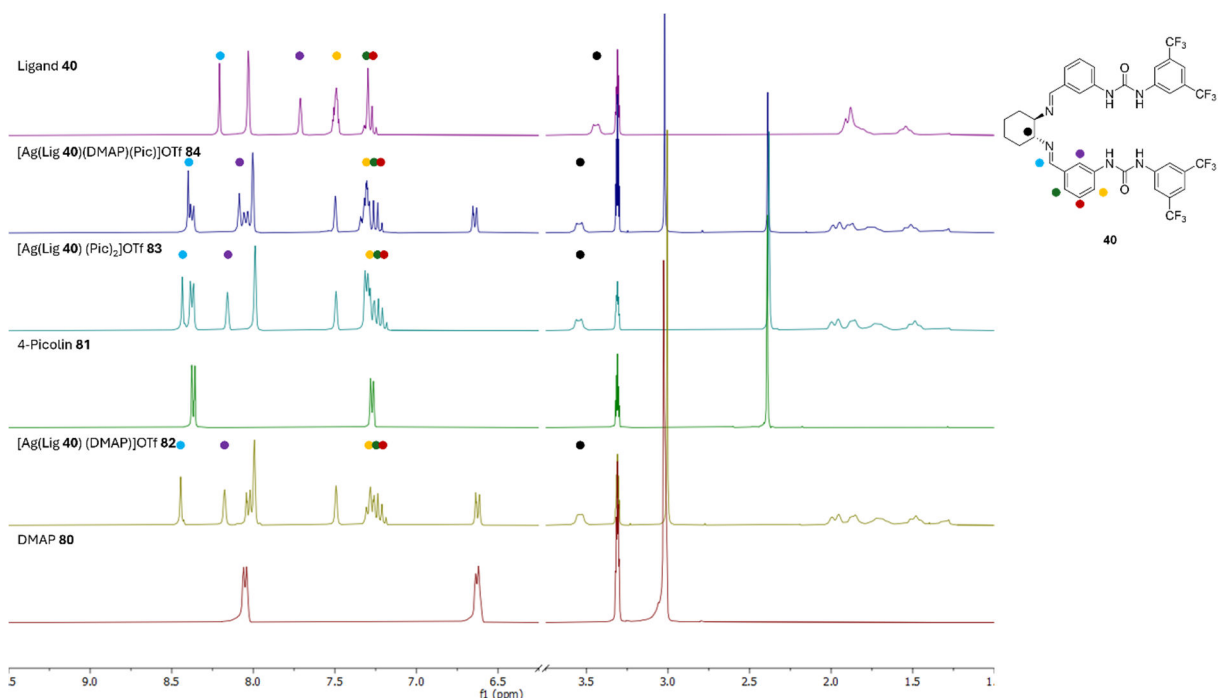
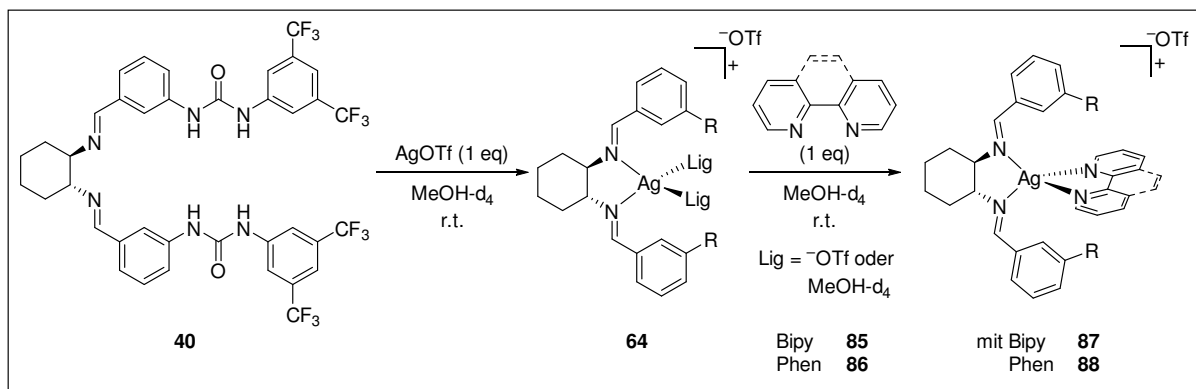


Abbildung 56: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des Komplexes $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{DMAP})(\text{Pic})]\text{OTf } \mathbf{84}$ mit denen der homoleptischen Komplexe $\mathbf{82}$ und $\mathbf{83}$ sowie mit den Spektren von DMAP $\mathbf{80}$ und 4-Picolin ($\mathbf{81}$) in $\text{MeOH-}d_4$

Durch den Einsatz der starken Chelatliganden 2,2'-Bipyridin (Bipy) ($\mathbf{85}$) und 1,10-Phenanthrolin (Phen) ($\mathbf{86}$) sollte die Koordination der zusätzlichen Koordinationsstellen am Silber-Zentralatom sichergestellt werden, sodass eine tetraedrische Koordinationsgeometrie garantiert ist. Die Synthese dieser Komplexe erfolgte analog zu den Pyridin-Derivat-Komplexen durch die Zugabe der Chelat-Liganden zu einer Lösung des Ligand $\mathbf{40}$ -Silber(I)-Komplexes $\mathbf{64}$ in Methanol- d_4 und einer anschließenden NMR-spektroskopischen Untersuchung (Schema 22).



Schema 22: Darstellung der Ligand $\mathbf{40}$ -Chelatligand-Silber(I)-Komplexe $\mathbf{87}$ und $\mathbf{88}$ mit 2,2'-Bipyridin ($\mathbf{85}$) und 1,10-Phenanthrolin ($\mathbf{86}$)

Die in Abbildung 57 dargestellten Spektren zeigen eine deutliche Verschiebung aller Protonensignale des Bisimin-Liganden **40** in Anwesenheit der zusätzlichen Chelatliganden in den Komplexen. Wie schon in den Komplexen mit Pyridin-Liganden beobachtet wurde, treten signifikante Shifts der DACH-Signale auf, insbesondere des α -Amin-Signals (schwarz). Dies deutet auf eine gute Koordination der Chelatliganden hin, die eine starke π -Rückbindung auf das Silberatom und den daran gebundenen DACH-Liganden **40** ausüben. Dieser Effekt wird auch durch die großen Verschiebungen der Protonensignale von den Bipyridin- bzw. Phenanthrolin-Liganden widerspiegelt. Durch den π -Akzeptorcharakter wird Elektronendichte vom Silberatom in das aromatische System dieser aromatischen Liganden übertragen, was eine Hochfeldverschiebung verursacht.

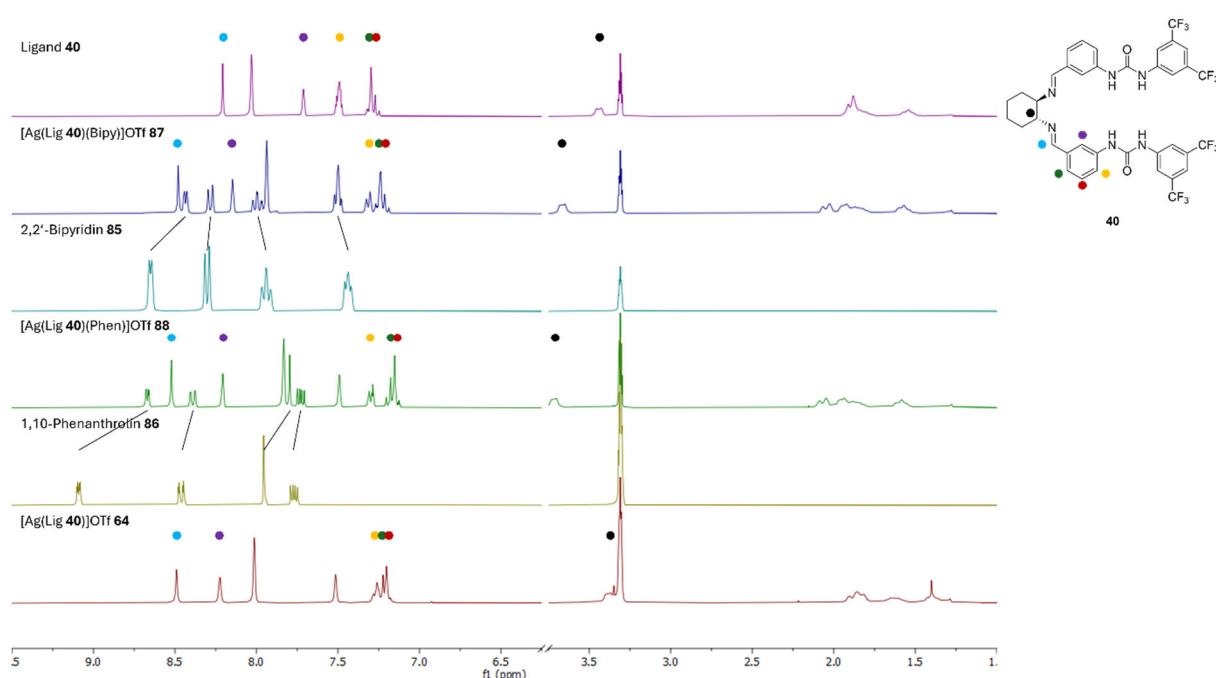


Abbildung 57: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von Ligand **40** und 2,2'-Bipyridin (**85**) bzw. 1,10-Phenanthrolin (**86**) mit denen ihrer Silberkomplexe **87** und **88** und dem Bisimin-Komplex **64** in $\text{MeOH-}d_4$

Mit dem Bipyridin-Komplex **87** wurden Versuche hinsichtlich seiner Löslichkeit und Stabilität durchgeführt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde er als beiger Feststoff erhalten, der in diversen Lösungsmitteln, wie Aceton, Acetonitril, Ethylacetat, Chloroform, Diethylether und teilweise auch in Benzol löslich war. Durch die hohe Löslichkeit in Lösungsmitteln mit unterschiedlichen Polaritäten wurden Kristallisationsansätze mit verschiedenen Lösungsmittelkombinationen durchgeführt, die für die bisher dargestellten Komplexe ungeeignet waren. Allerdings resultierten diese ebenfalls entweder in der Ausbildung eines braunen amorphen Feststoffes oder nicht verwertbarer (Mikro)Kristallen und lieferten somit auch keine weiteren Informationen über die Struktur des Komplexes. In einer Studie zur Stabilität konnte gezeigt werden, dass die Koordination eines zusätzlichen Chelatliganden einen positiven Einfluss

auf die Stabilität der Komplexe nahm. Während die Komplexe aus Ligand **40** und einem Silbersalz unter Schutzgasatmosphäre gehandhabt werden mussten und sich als Feststoffe bei Lichteinfluss und Luftkontakt verfärbten, war der Bipyridin-Komplex **87** auch sieben Tagen nach Luftkontakt als Feststoff optisch unverändert. Eine NMR-spektroskopische Analyse zeigte, dass die Protonensignale der Liganden im Vergleich zum frisch hergestellten Komplex zwar leicht verändert waren, aber immer noch die erwarteten Verschiebungen eines Silber-Komplexes aufwiesen. Es wurden zudem keine Signale von Zersetzungsprodukten oder der jeweils ungebundenen Liganden detektiert. Daraus folgt, dass die Besetzung aller Koordinationsstellen am Silber-Kation mit starken Liganden zu einer deutlichen Erhöhung der Stabilität führt.

Im Phenanthrolin-Komplex **88** waren die Verschiebungen der Protonensignale von Ligand **40** und des Phenanthrolins sogar noch ausgeprägter als im Bipy-Komplex **87**. Möglicherweise liegt dies an der starren Geometrie des Phenanthrolins, das dadurch weniger Freiheitsgrade und eine höhere Konjugation aufweist. Dieser Komplex war sogar in Benzol gut löslich, was auf eine große Verteilung der positiven Ladung durch die Koordination zweier großer Liganden hindeutet. Die großen Verschiebungen der Protonensignale im ^1H -NMR-Spektrum lassen auf eine starke Koordination schließen. Deswegen wurde dieser Komplex auch mittels Massenspektroskopie untersucht. Im HRMS-ESI-Spektrum wurde nur ein Signal für Ligand **40**+ H^+ gefunden. Im MALDI-TOF-Spektrum hingegen konnten Signale für Ligand **40**+ H^+ und Ligand **40**+ Ag^+ in gleicher Intensität sowie ein Signal von geringerer Intensität mit der Masse des $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]^+$ -Komplexes **88** gefunden werden. Das beweist, dass die Koordination beider Liganden im Komplex erfolgt ist und starke dative Bindungen ausgebildet wurden.

Um auch in diesem Komplex zu verifizieren, dass beide Liganden an Silber koordinieren und die Shifts der NMR-Signale nicht durch andere Wechselwirkungen entstehen, wurde der Ligand **40**-Phenanthrolin-Komplex **88** mit $^t\text{Bu}_4\text{NCl}$ versetzt. Sofort entstand ein weißer Niederschlag und eine farblose Lösung blieb überständig zurück. Im ^1H -NMR-Spektrum dieser Lösung (Abbildung 58) wurden Signale gefunden, die nahezu identisch mit denen der jeweils freien Liganden sind. Somit beweist auch dieses Experiment, dass die Bindung beider Liganden am Silber-Kation erfolgt und reversibel ist. Anhand der Ergebnisse der NMR- und MALDI-TOF-Experimente konnte verifiziert werden, dass die Bildung eines Komplexes mit Ligand **40** und einem weiteren Chelatliganden an Silber(I)-Kationen erfolgreich verlief. Über die Struktur eines solchen Komplexes konnten bisher jedoch keine Aussagen getroffen werden.

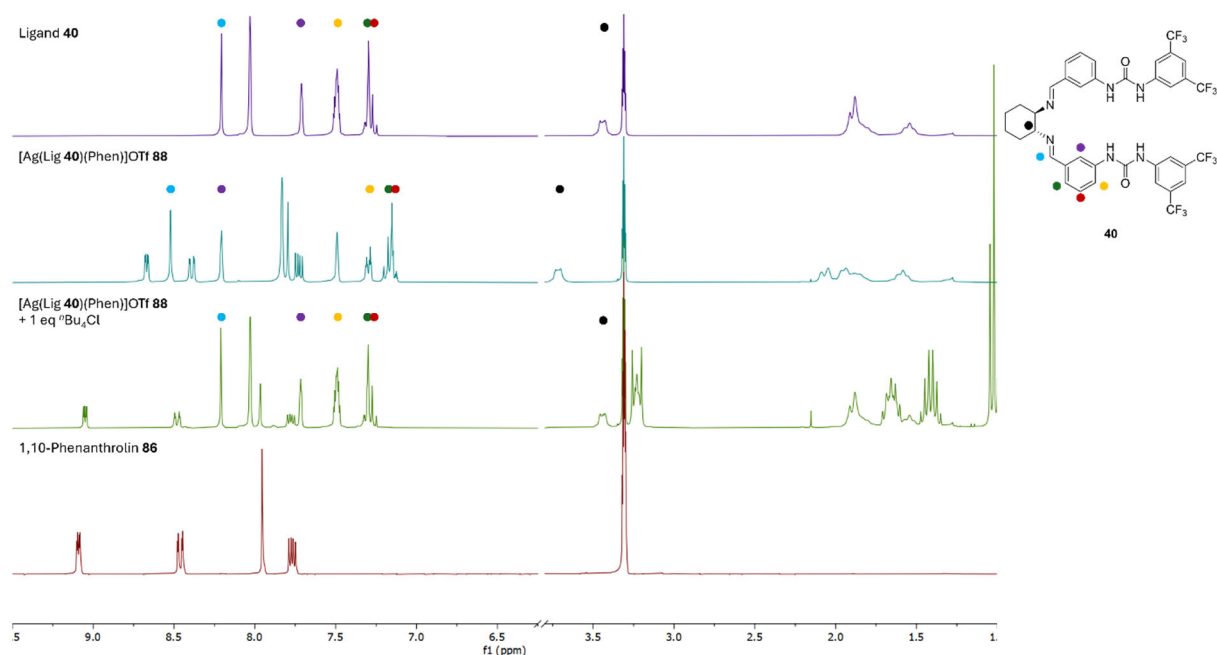


Abbildung 58: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der freien Liganden **40** und 1,10-Phenanthrolin (**86**) mit denen des $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]\text{OTf}$ -Komplexes **88** vor und nach Zugabe von $n\text{Bu}_4\text{NCl}$ in $\text{MeOH}-d_4$

Die Annahme, dass die Koordination beider Liganden in einer tetraedrischen Geometrie erfolgt, sollte auch für die Phenanthrolin-Komplexe durch eine röntgenkristallographische Strukturaufklärung bestätigt werden. Dafür wurden zusätzlich zu Kristallisationen mit dem Komplexes **88** mit Triflat als Gegenion ein Ligand **40**-Phenanthrolin-Komplex **89** mit AgBARF dargestellt. Durch die ähnlichen kovalenten Radien des kationischen Silberkomplexes und des großen BARF-Anions (Abbildung 59 a) wurde eine bessere Kristallisation erwartet, welche jedoch nur in der Bildung eines braunen amorphen Niederschlags endete. So konnten auch für diesen Komplex keine auswertbaren Kristalle erhalten werden.

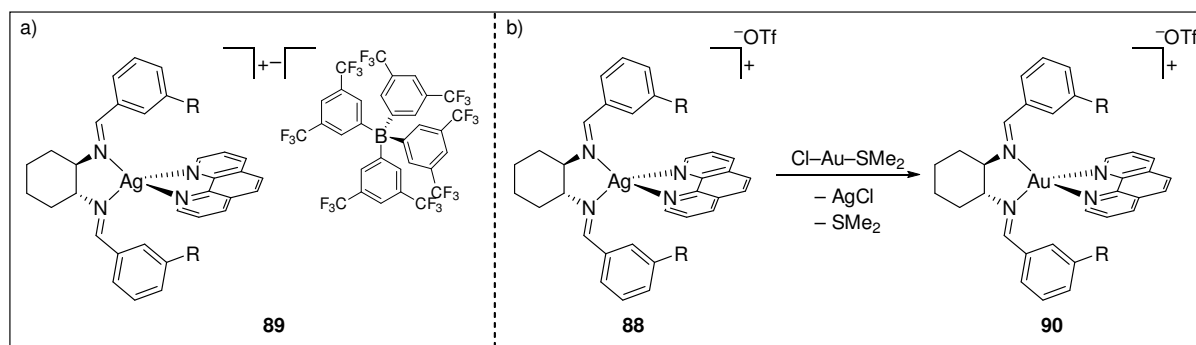


Abbildung 59: a) Strukturformel des $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]\text{BARF}$ -Komplexes **89** und b) Synthese des $[\text{Au}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]\text{OTf}$ -Komplexes **90**

Die vermeintlich hohe Bindungsaffinität der beiden Liganden wurde ebenfalls ausgenutzt, um einen weiteren Goldkomplex zu synthetisieren. Durch den Zusatz von Chlor(dimethylsulfid)gold(I) zum Silber-Komplex **88** sollte das Silber-Zentralatom als Silberchlorid gefällt und die Liganden auf

Gold(I) als Zentralatom übertragen werden (Abbildung 59 b). Das Ausfallen eines weißen Feststoffs bei der Mischung beider Komplexe als Lösungen deutete auf den Erfolg dieser Reaktion hin. Im ^1H -NMR-Spektrum des neu entstandenen Gold-Komplexes **90** wurden jedoch keine scharfen Signale erhalten, sondern nur ein Signalsatz mit breiten undefinierbaren Peaks. Diese könnten zwar zu einem Komplex passen, aber eine präzise Auswertung des Spektrums war nicht möglich. Lediglich ein Signal bei 9.96 ppm konnte zweifelsohne dem Benzaldehyd **38** zugeordnet werden, was für einen gewissen Anteil einer Zersetzung des Liganden **40** während der Reaktion spricht. Trotzdem wurde ein MALDI-TOF-Spektrum aufgenommen, in dem ein Massenpeak gefunden wurde, der zum $[\text{Au}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]^+$ -Komplex **90** passt. Deswegen wurden auch von diesem Komplex Kristallisationen angesetzt, die allerdings keine messbaren Kristalle lieferten. Zuletzt wurde überprüft, wie stark der Bisimin-Ligand **40** im Vergleich zu den anderen eingesetzten Liganden am Silber-Zentralatom gebunden ist. Dafür wurde jeweils ein Überschuss 4-Picolin (**81**) und 1,10-Phenanthrolin (**86**) zum $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{OTf}$ -Komplex **64** gegeben und dann NMR-spektroskopisch ausgewertet, um mögliche Ligandenaustauschreaktionen nachvollziehen zu können (Abbildung 60).

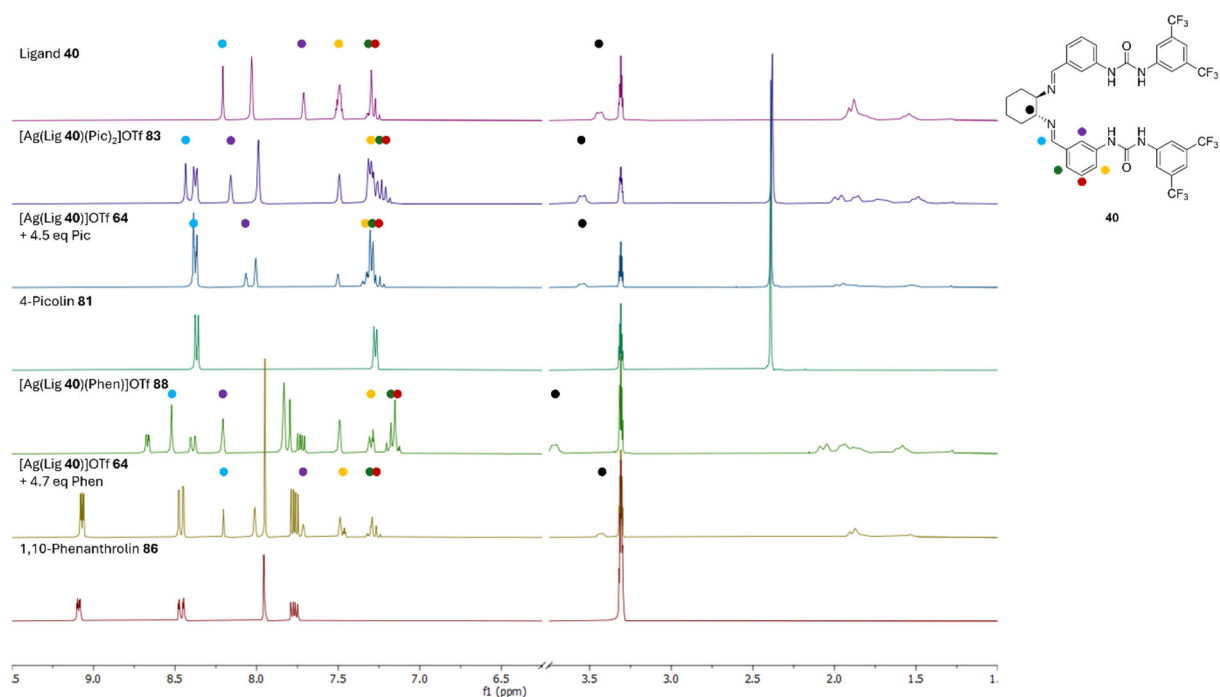
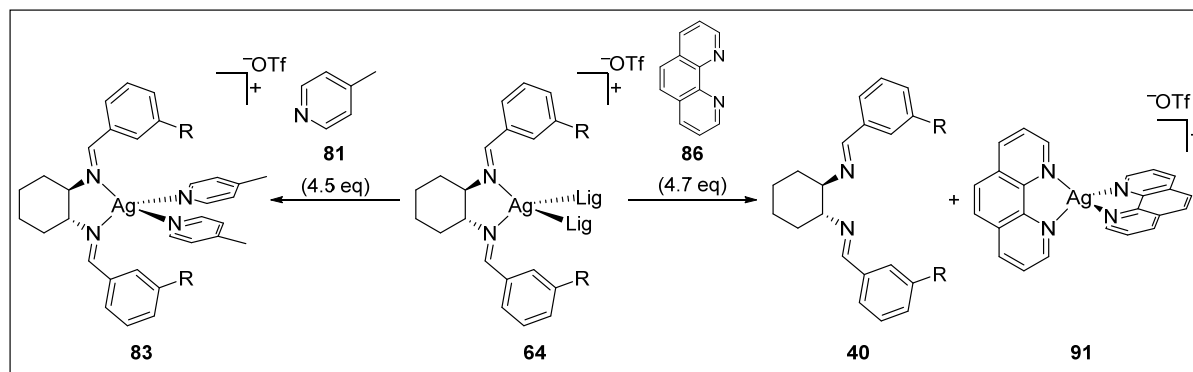


Abbildung 60: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des freien Liganden **40** und den Reinstoffen 4-Picolin (**81**) bzw. 1,10-Phenanthrolin (**86**) mit denen von den jeweiligen Picolin- und Phenanthrolin-Komplexe aus stöchiometrischen Mengen und Überschüssen der zusätzlichen Liganden in $\text{MeOH-}d_4$

Aus den ^1H -NMR-Spektren geht hervor, dass der $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Pic})_2]^+$ -Komplex **83** selbst bei einem Überschuss von Picolin **81** als solcher gebildet wird. Im direkten Vergleich mit dem Spektrum des Komplexes **83**, der mit stöchiometrischen Mengen der jeweiligen Liganden dargestellt wurde, ist nur eine geringe Änderung der Protonensignale erkennbar. Die Lage aller Signale deutet auf einen

Komplex hin, in dem sowohl Ligand **40** als auch Picolin **81** als Liganden gebunden sind. Anders verhält es sich bei der Zugabe von Phenanthrolin **86**. Verglichen mit dem $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]^+$ -Komplex **88**, in dem die beiden Chelatliganden in einem Verhältnis von 1:1 gebunden sind, wiesen die Protonensignale von Ligand **40** nach Zugabe des überschüssigen Phenanthrolins **86** große Änderungen auf und entsprachen den chemischen Verschiebungen des unkoordinierten Liganden **40**. Dies bedeutet, dass der Überschuss eines starken Chelatliganden zu einer Substitution von Ligand **40** führte (Schema 23).



Schema 23: Reaktion von $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})\text{OTf}]$ -Komplex **64** mit Überschüssen von 4-Picolin (**81**) und 1,10-Phenanthrolin (**86**)

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass die Bindungsstärke des Bisimin-Liganden **40** zwischen 4-Picolin (**81**) und 1,10-Phenanthrolin (**86**) eingeordnet werden kann. Die Bildung des $[\text{Ag}(\text{Phen})_2]^+$ -Komplexes **91** bei Raumtemperatur wurde bereits in anderen Vorschriften beschrieben²⁹² und konnte letztlich auch durch eine röntgenkristallographische Strukturaufklärung nachgewiesen werden.^v

3.2.4 Versuchte Darstellung von OCF_3 -Silber(I)-Komplexen mit dem *ortho*-3,5-Bis CF_3 Ph-Harnstoff-substituierten DACH-Bisimin-Liganden

Durch die Erkenntnisse der erfolgreichen Ausbildung von Silberkomplexen mit Ligand **40** und zusätzlichen Liganden in verschiedenen Koordinationspolyedern sollten diese Methoden nun auf die Synthese von OCF_3 -Silber(I)-Komplexen übertragen werden. Als Ausgangspunkt für diese Komplexe diente Silbertrifluormethanolat (**93**), welches als Vorratslösung in Acetonitril nach der Vorschrift von Vicic *et al.* aus TFMT **92** und Silber(I)fluorid hergestellt und bei -20°C unter Stickstoff gelagert wurde.¹⁸³ Eine Analyse mittels ^{19}F -NMR-Spektroskopie wies neben dem für AgOCF_3 **93** typischen, breiten Signal bei etwa -26 ppm zwei weitere Signale auf, was auf die Anwesenheit weiterer fluorierter Nebenprodukte hindeutet. Um diese zu entfernen, wurden

^vDie Lösung der Kristallstrukturen ist nicht publikationsfähig, sondern diente in diesem Fall lediglich der qualitativen Strukturaufklärung. Die XRD-Messungen und Lösung der Kristallstruktur wurden von Leonard Karl durchgeführt.

unterschiedliche Aufarbeitungsmethoden angewendet, deren Ergebnis jeweils NMR-spektroskopisch untersucht wurde (Abbildung 61).

Aus den Spektren ergibt sich, dass lediglich eine Entgasung *via* Einleiten von Stickstoff in die Reaktionslösung die Entfernung eines der beiden Nebenprodukte bewirkte. Mit allen anderen Methoden wurden weiterhin beide Nebenprodukte in unterschiedlichen Anteilen beobachtet. Über die Integration der Signale konnte das Verhältnis von AgOCF_3 **93** zu den Nebenprodukten ermittelt werden, welches sich mit jeder Aufarbeitungsmethode verschlechterte. Daher muss angenommen werden, dass das empfindliche AgOCF_3 **93** durch weitere Aufreinigungsschritte zerstört wird.

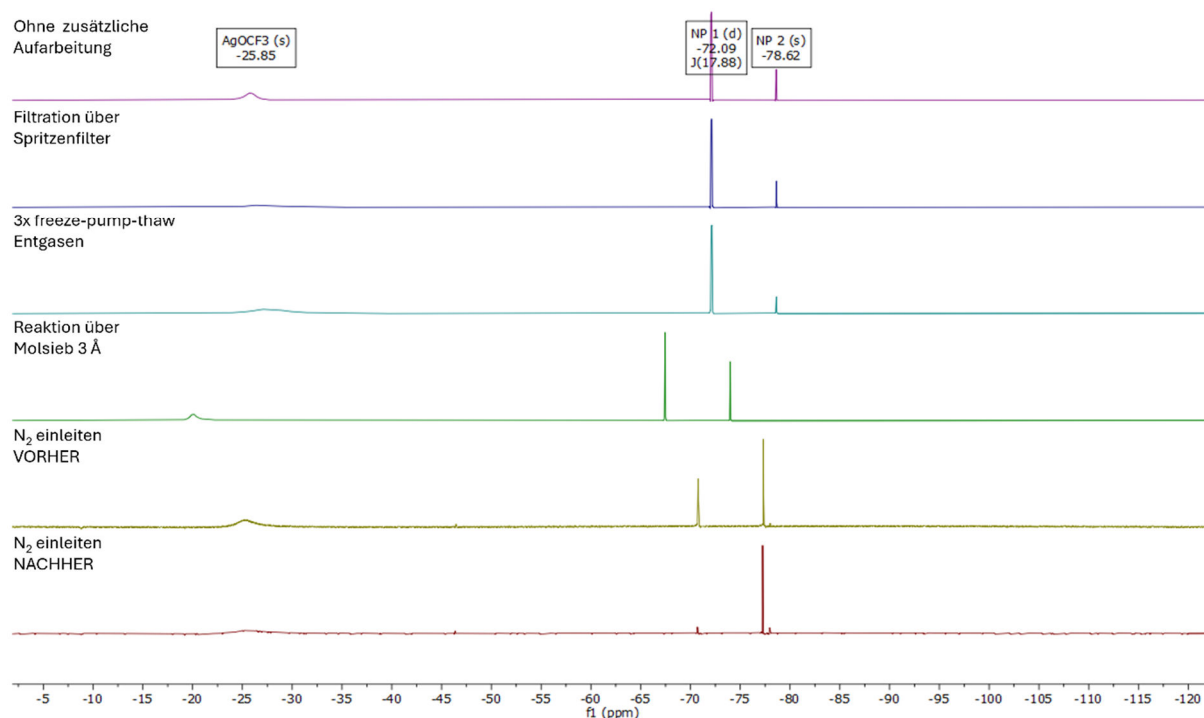


Abbildung 61: ^{19}F -NMR-Spektren der erhaltenen AgOCF_3 -Lösungen nach unterschiedlichen Aufarbeitungsmethoden zur Entfernung der Nebenprodukte

Eine eindeutige Identifizierung der entstandenen Nebenprodukte war nicht möglich. Allerdings kann das Signal bei -72.09 ppm vermutlich Trifluormethylhypofluorit (**98**) zugeordnet werden. Zum einen wurde dieses Nebenprodukt bei der Entgasung mit einem N_2 -Gasstrom durch die Lösung beseitigt, was für eine leichtflüchtige Verbindung spricht (Siedepunkt CF_3OF **98**: -95°C^{293}), und zum anderen wurde eine ähnliche chemische Verschiebung in NMR-Studien in der Literatur angeführt (in CDCl_3 (Lit.): Dublett, -71.8 ppm 294). Bei dem Nebenprodukt, das dem Singulett bei -78.62 ppm zugeordnet werden kann, handelt es sich möglicherweise um AgOTf (gemessen in $\text{MeCN-}d_3$: Singulett, -79.3 ppm, in CDCl_3 (Lit.): -78.7^{100}). Andere denkbare Nebenprodukte wie Carbonylfluorid, 165 Trifluormethansulfonsäure 295 und Trifluormethansulfonylfluorid 296 konnten anhand von den Literaturdaten der jeweiligen ^{19}F -NMR-Spektren als mögliche

Nebenprodukte der AgOCF_3 -Synthese ausgeschlossen werden (Abbildung 62). Dadurch, dass alle Versuche zur Entfernung der Nebenprodukte erfolglos und nur unter Zersetzung des Silbertrifluormethanolats (**93**) verliefen, wurde auf zusätzliche Aufreinigungsschritte verzichtet und die AgOCF_3 -Lösung in Anwesenheit der Nebenprodukte für die anstehenden Synthesen benutzt.

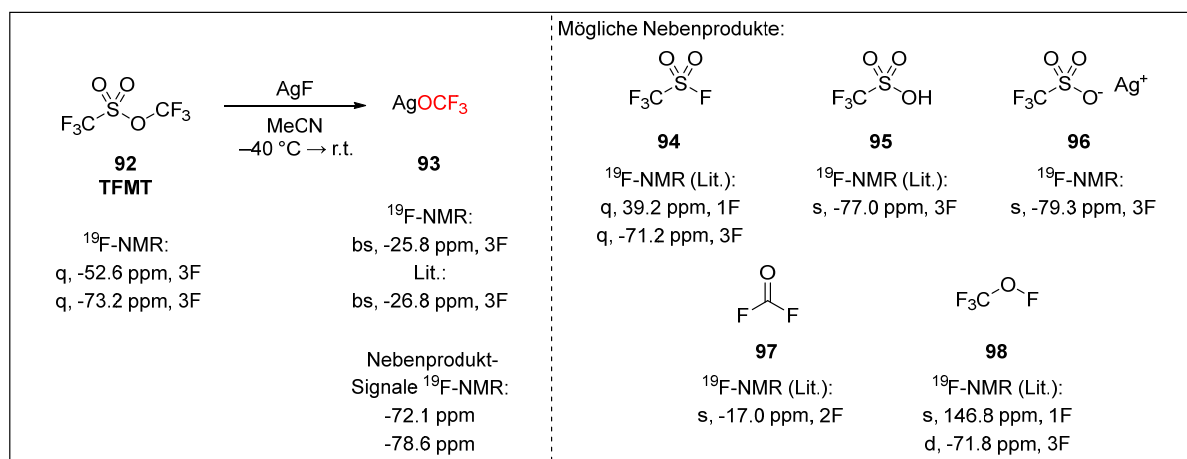


Abbildung 62: Darstellung von AgOCF_3 **93** und NMR-spektroskopische Daten möglicher Nebenprodukte. Die mit „Lit.“ gekennzeichneten Daten wurden der Literatur entnommen.^{165,183,293,295,296}

Nach dem Vorbild der bereits vorgestellten Silberkomplex-Synthesen wurde ein Äquivalent AgOCF_3 **93** als Vorratslösung zu einer Lösung des DACH-Liganden **40** im Methanol- d_4 gegeben, um einen entsprechenden Trifluormethoxido-Komplex zu synthetisieren. Dabei fiel ein farbloser Feststoff aus, der auch anschließend nicht mehr gut in Methanol löslich war. Die NMR-spektroskopische Analyse des Feststoffes und der überstehenden Lösung ergab zum einen, dass eine signifikante Menge des Benzaldehyds **38** als Zersetzungsprodukt des Liganden **40** gebildet wurde. Zum anderen konnte ein Signalsatz für den Feststoff identifiziert werden, der sowohl in $\text{MeCN}-d_3$ wie auch in $\text{MeOH}-d_4$ jeweils zum $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{F}$ -Komplex **71** passte. Dies lässt vermuten, dass es in Methanol zu einer Zersetzung der Trifluormethoxid-Anionen unter Freisetzung von Fluorid-Anionen kam, die dann den entsprechenden Silberkomplex **71** ausbildeten. Die OCF_3 -Anionen könnten als Base fungiert und das leicht acide Lösungsmittel Methanol deprotoniert haben, sodass Trifluormethanol gebildet wurde und sofort unter Abspaltung von Fluorwasserstoff reagierte (siehe Abbildung 11, Kapitel 1.2.2.3).¹³¹ Die während der Nebenreaktion gebildeten Methanolat- und Fluorid-Nucleophile könnten zudem für die Zersetzung des Liganden **40** verantwortlich sein.

Damit derartige Säure-Base-Reaktionen nicht stattfinden konnten, wurde Tetrahydrofuran als Lösungsmittel für die Reaktion gewählt. Dieses diente schon in AgOCF_3 -Komplex-Synthesen von Weng und seinen Mitarbeitern als Lösungsmittel und als zusätzlicher Ligand im Komplex.¹⁸⁴ Mit Ligand **40** wurde bei hohen Edukt-Konzentrationen ein brauner Niederschlag beobachtet, der auf

eine Reaktion des Silber-Kations zu Ag_2O oder Ag^0 hindeutet. In Anlehnung an die angeführte Literaturvorschrift konnten mit niedrigeren Konzentrationen farblose Feststoffe isoliert werden, deren NMR-Spektren jedoch keinen Aufschluss über eine erfolgreiche Komplex-Synthese geben konnten.

Mit Acetonitril wurde als nächstes ein Lösungsmittel gewählt, in dem AgOCF_3 **93** zwar stabil, aber Ligand **40** nicht besonders gut löslich ist. So wurde AgOCF_3 **93** als Vorratslösung zu einer Suspension von Ligand **40** in deuteriertem Acetonitril gegeben, was zu einer sofortigen vollständigen Lösung des gesamten Feststoffes führte. Das ^1H -NMR-Spektrum dieser Lösung lieferte einen Satz von Signalen, der im aromatischen Bereich nur aus breiten undefinierbaren Multipletts bestand. Im Gegensatz dazu zeichneten sich die bisher erfolgreich dargestellten Silberkomplexe mit Ligand **40** stets durch definierte, basisliniengetrennte Signale aus. Alle typischen DACH-Protonen-Signale des Liganden **40** waren auch nach einer Reaktion mit AgOCF_3 **93** erkennbar jedoch lag ein neues Signal in Form eines breiten Singulets bei ca. 13.3 ppm vor. Außerdem entsprachen die Integrale aller Signale nahezu der erwarteten Anzahl an Protonen im erwarteten Komplex. Die Analyse dieses NMR-Spektrums gab zwar einige Hinweise auf eine Bildung eines Ligand **40**- OCF_3 -Silber-Komplexes, allerdings waren diese nicht ausreichend, um den Erfolg zweifelsfrei zu verifizieren. Deswegen wurden weitere Experimente durchgeführt, bei denen die Parameter Reaktionszeit und Temperatur variiert wurden und deren Einfluss auf die Komplexbildung NMR-spektroskopisch verfolgt wurde. Die daraus erhaltenen ^1H -NMR-Spektren sind in Abbildung 63 abgebildet.

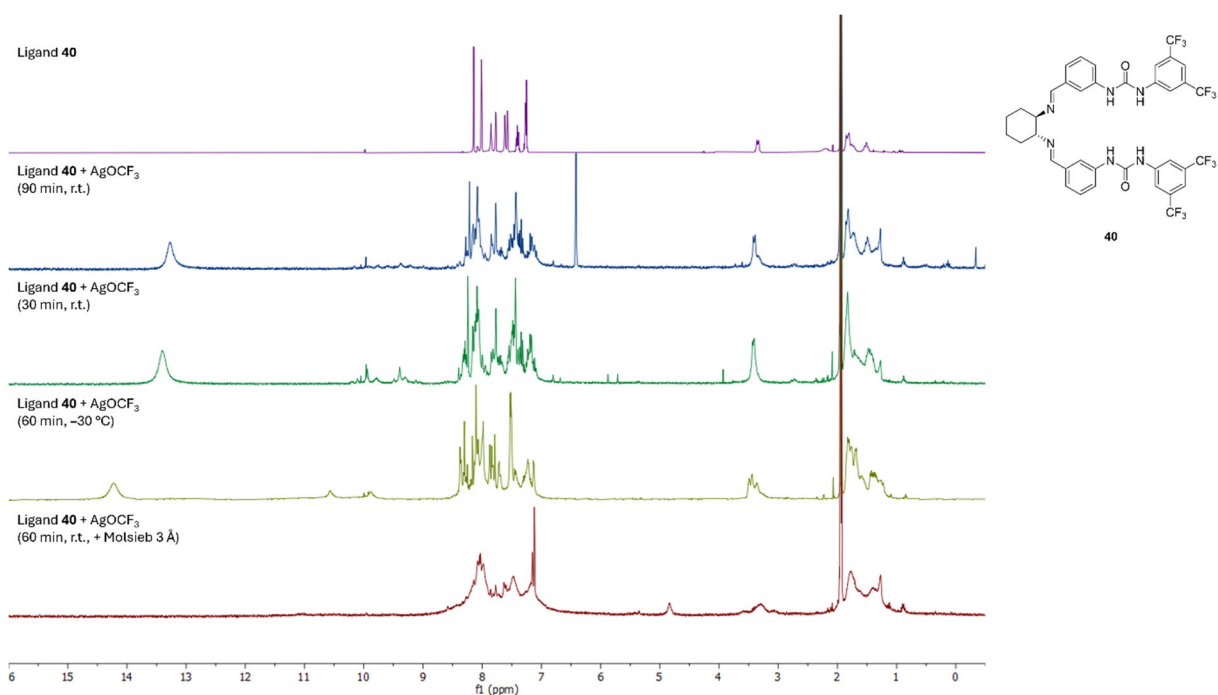


Abbildung 63: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des freien Liganden **40** mit denen der unterschiedlichen Komplexansätze mit je einem Äquivalent AgOCF_3 **93** in MeCN-d_3

Aus den NMR-Spektren wird ersichtlich, dass alle Vorgehensweisen zu einem ähnlichen Ergebnis führten. Die Temperatur könnte einen gewissen Einfluss auf die Qualität des NMR-Spektrums haben, was sich durch etwas weniger Rauschen und eine geringere Anzahl von Signalen während der Messung bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bemerkbar macht. Dennoch scheint die Art der Reaktion und Produktbildung unabhängig von der Temperatur zu sein, da sich die Produktspektren stark ähneln. Im letzten gezeigten Beispiel wurde die Suspension von Ligand **40** in trockenem Acetonitril vor der Zugabe der AgOCF_3 -Lösung für 18 h mit Molsieb gerührt, um sämtliche Spuren von Wasser während der Reaktion zu entfernen. Dies führte jedoch nur zu einer Verbreiterung aller Signale, die aber ein augenscheinlich sehr ähnliches Spektrum ergaben und somit das gleiche Produkt hervorgebracht wurde. Einzig das breite Singulett bei ca. 14 ppm trat in diesem Fall nicht auf. Allein durch die Auswertung der ^1H -NMR-Spektren konnte die erfolgreiche Ausbildung eines $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{OCF}_3)]$ -Komplexes **99** schließlich nicht bestätigt werden.

Daher wurden ebenfalls die ^{19}F -NMR-Spektren dieser Komplexe zu Hilfe gezogen (Abbildung 64). Hier wird deutlich, dass kein Trifluormethoxid-Signal mehr im Bereich von -20 bis -30 ppm vorhanden ist. Sowohl die Signale von AgOCF_3 **93** als auch der in Silberkomplexen gebundenen OCF_3 -Liganden werden in diesem Bereich erwartet.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ Möglicherweise deutet das auf die Zersetzung von Silbertrifluormethoxid (**93**) hin.

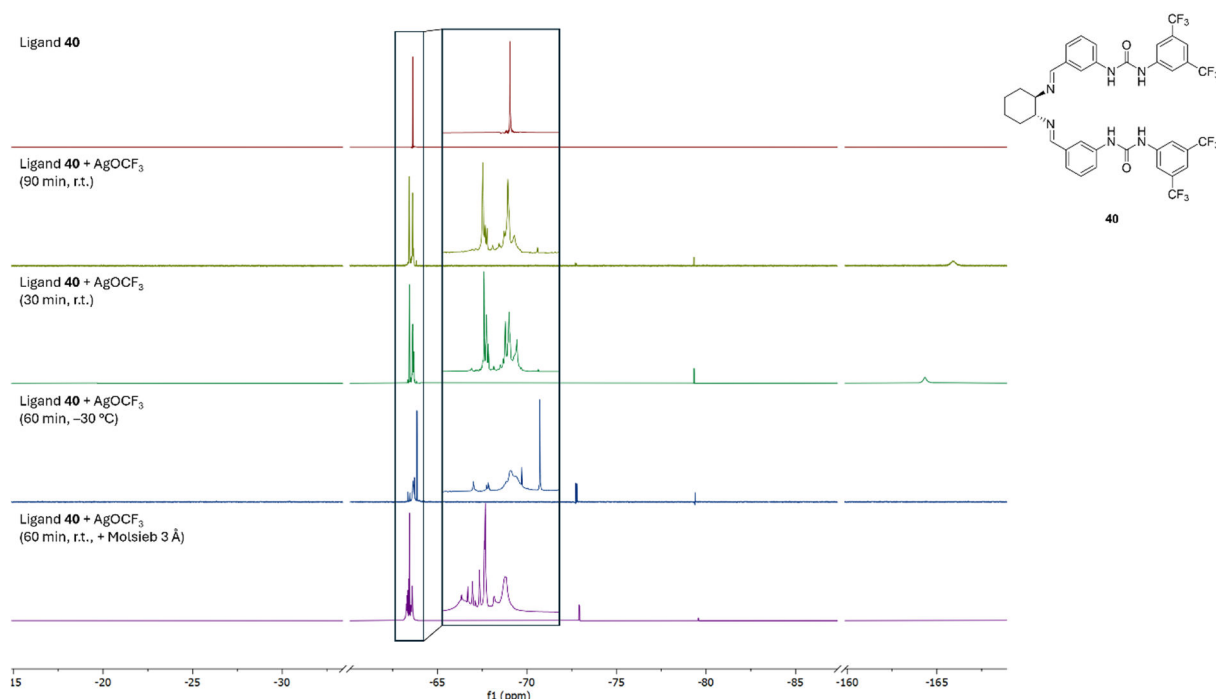


Abbildung 64: Vergleich der ^{19}F -NMR-Spektren des freien Liganden **40** mit denen der Komplexansätze mit je einem Äquivalent AgOCF_3 **93** in $\text{MeCN-}d_3$.

Auffällig ist außerdem das Auftreten eines breiten Signals bei etwa -164 ppm, was für die Anwesenheit von Fluorwasserstoff oder Fluorid-Anionen sprechen könnte.²⁹⁷ Darüber hinaus waren die Signale der Nebenprodukte aus der Herstellung der AgOCF_3 -Vorratslösung weiterhin vorhanden, was bedeutet, dass sie nicht an der hier ablaufenden Reaktion teilhaben.

Bei der Betrachtung der jeweiligen CF_3 -Signale des Liganden **40** fällt auf, dass diese sehr unterschiedlich ausfallen. Im Falle eines C_2 -symmetrischen, trigonal planaren Komplexes wird ein Singulett für diese Fluorsubstituenten erwartet und für einen asymmetrischen tetraedrischen Silberkomplex zwei leicht unterschiedliche Singuletts. Die hier beobachteten Aufspaltungsmuster und Integralverteilungen sprechen eher für die Anwesenheit mehrerer Spezies, die zwar zu vielen sehr ähnlichen, aber doch unterschiedlichen Signalen führen. In Anbetracht aller gewonnenen Erkenntnisse muss davon ausgegangen werden, dass die Synthese des angestrebten $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{OCF}_3)]$ -Komplex **99** auf diesem Wege nicht erfolgreich war.

Als alternative Darstellungsmethode wurde die Zugabe von TFMT **92** zu einem zuvor dargestellten $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{F}$ -Komplex **71** in Erwägung gezogen. Analog zur Darstellung der AgOCF_3 -Lösung sollte ein nucleophiler Angriff der Fluorid-Anionen am TFMT **92** für eine *in situ*-Freisetzung von OCF_3 -Anionen sorgen, die sofort als Liganden fungieren sollten. Dazu wurde eine Suspension von Ligand **40** und AgF miteinander in deuteriertem Acetonitril bis zur vollständigen Lösung aller Feststoffe gerührt. Zu diesem Komplex wurde je einmal ein Überschuss und ein Äquivalent TFMT **92** hinzugefügt und die daraus resultierenden ^1H -NMR-Spektren analysiert (Abbildung 65).

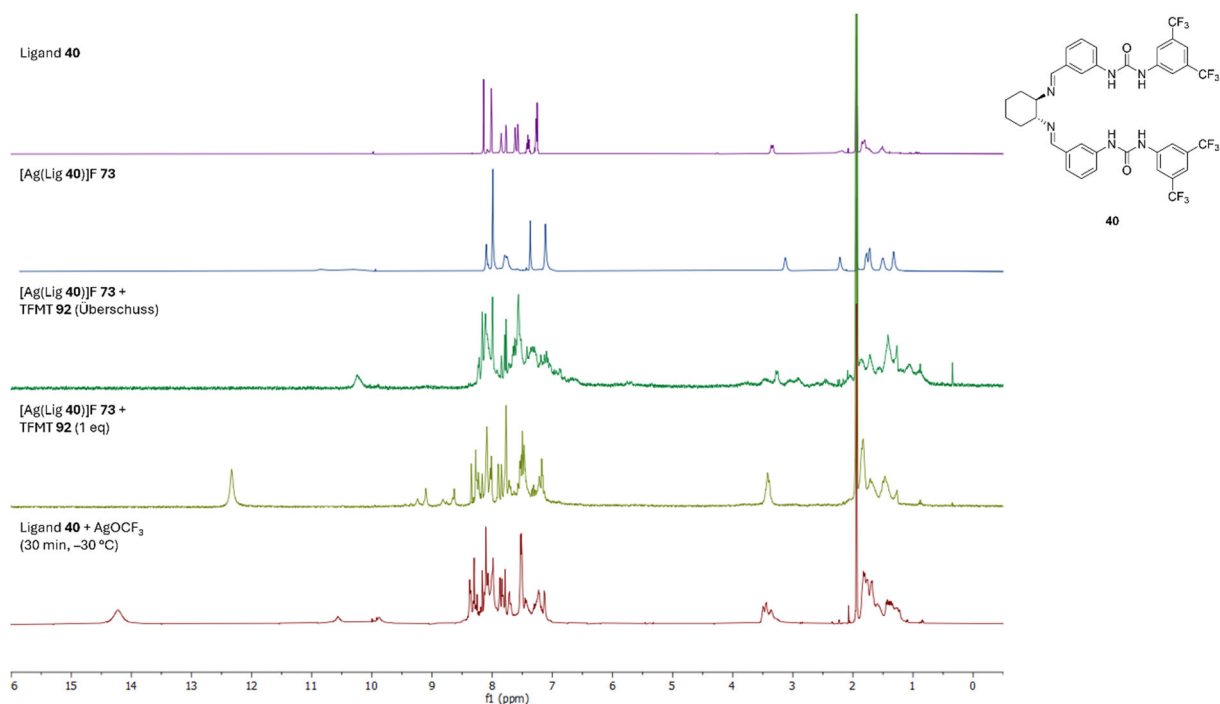
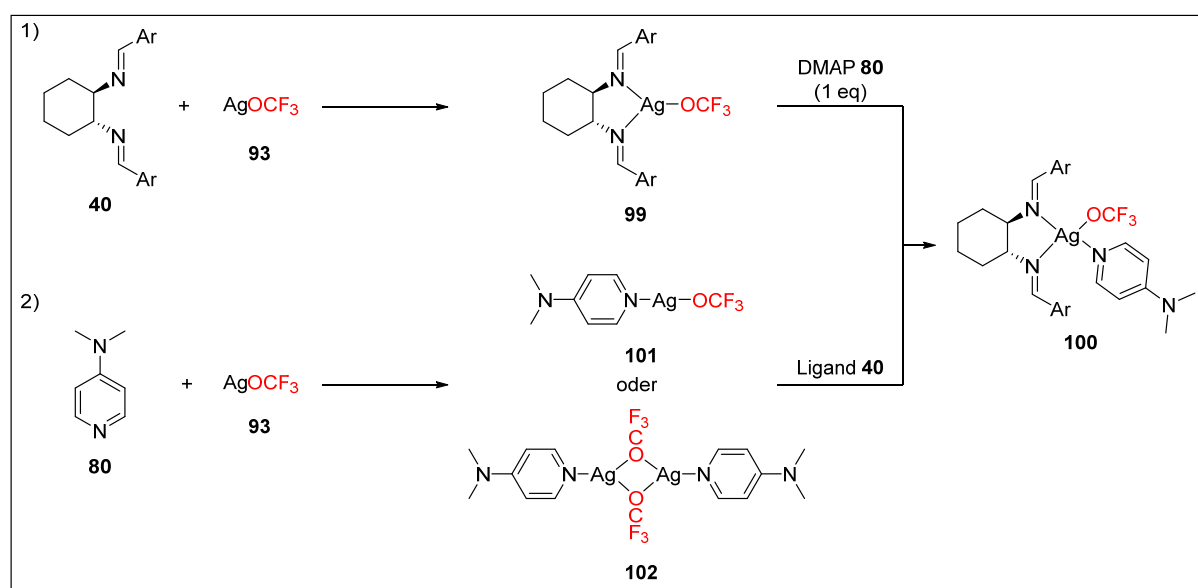


Abbildung 65: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des freien Liganden **40** und eines $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{F}$ -Komplexes **73** mit denen der erhaltenen Verbindungen bei Zugabe von TFMT **92** und eines Komplexansatzes mit Ligand **40** und AgOCF_3 **93** (1 eq) in MeCN-d_3 .

Der direkte Vergleich aller ^1H -NMR-Spektren zeigt deutlich, dass auch diese Methode zu einem Signalsatz führt, der aus undefinierbaren Multipletts besteht. Im Vergleich zum Fluorid-Komplex **73** können die Signale den Protonen nicht eindeutig zugeordnet werden. Das Spektrum zeigt jedoch eine große Ähnlichkeit zu den Komplexbildungsexperimenten mit dem Einsatz einer AgOCF_3 -Lösung. Letztendlich konnte durch diese Methode keine Verbesserung der Komplexbildung erreicht werden, weswegen sie nicht weiterverfolgt wurde.

Eine Möglichkeit, die bereits zur Stabilisierung der Silberkomplexe ohne Trifluormethoxido-Liganden erfolgreich eingesetzt wurde, ist die Koordination eines weiteren starken Liganden. So wurde DMAP **80** als zusätzlicher vierter Ligand neben Ligand **40** und OCF_3^- eingesetzt. Dafür wurden zwei unterschiedliche Vorgehensweisen getestet (Schema 24):



Schema 24: Erwartete Reaktionsgleichungen für die unterschiedlichen Synthesemethoden von Komplex **100**

Bei der ersten wurde Ligand **40** mit AgOCF_3 **93** zuerst gemischt und anschließend DMAP **80** hinzugegeben, das die letzte verbleibende Koordinationsstelle eines tetraedrischen Komplexes besetzen sollte. Die zweite Vorgehensweise basierte auf Arbeiten der Arbeitsgruppe von Shen,^{185,186} in denen zuerst ein $[\text{Ag}(\text{Phosphan})(\text{OCF}_3)]$ -Komplex dargestellt und anschließend ein Chelatligand hinzugefügt wurde. Analog dazu wurden DMAP **80** und die AgOCF_3 -Vorratslösung miteinander gemischt, und erst danach mit Ligand **40** versetzt. Ob es dabei zur Ausbildung eines linearen $[\text{Ag}(\text{DMAP})(\text{OCF}_3)]$ -Komplexes **101** oder des Dimers **102** kam, konnte anhand der NMR-Spektren nicht festgestellt werden. Allerdings deuten Verschiebungen der Protonensignale des DMAPs **80** im ^1H -NMR-Spektrum von bis zu 0.11 ppm auf eine Koordination des DMAPs **80** sowie ein sehr breites Singulett im ^{19}F -NMR-Spektrum bei -26.2 ppm auf die Anwesenheit einer OCF_3 -Spezies hin. Die vorgelagerte Synthese eines solchen Komplexes könnte Nebenreaktionen bei der anschließenden Zugabe von Ligand **40** unterbinden. Beim Vergleich der NMR-Spektren,

die aus den Produkten beider Vorgehensweisen erhalten wurden, stellte sich heraus, dass beide Wege zu ähnlichen Resultaten führten (Abbildung 66). Die DMAP-Protonensignale waren im Vergleich zu freiem DMAP **80** leicht verschoben, was ein Indiz für eine erfolgreiche Koordination darstellt. Wie schon bei den OCF_3 -Komplexen ohne zusätzlichen Liganden beobachtet wurde, waren im aromatischen Bereich viele Signale, die nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Alle DACH-Protonensignale waren weiterhin als definierte Signale vorhanden, was für ein intaktes DACH-Rückgrat des Liganden spricht. Außerdem wurde auch in diesem Fall ein breites Singulett bei ca. 14 ppm festgestellt.

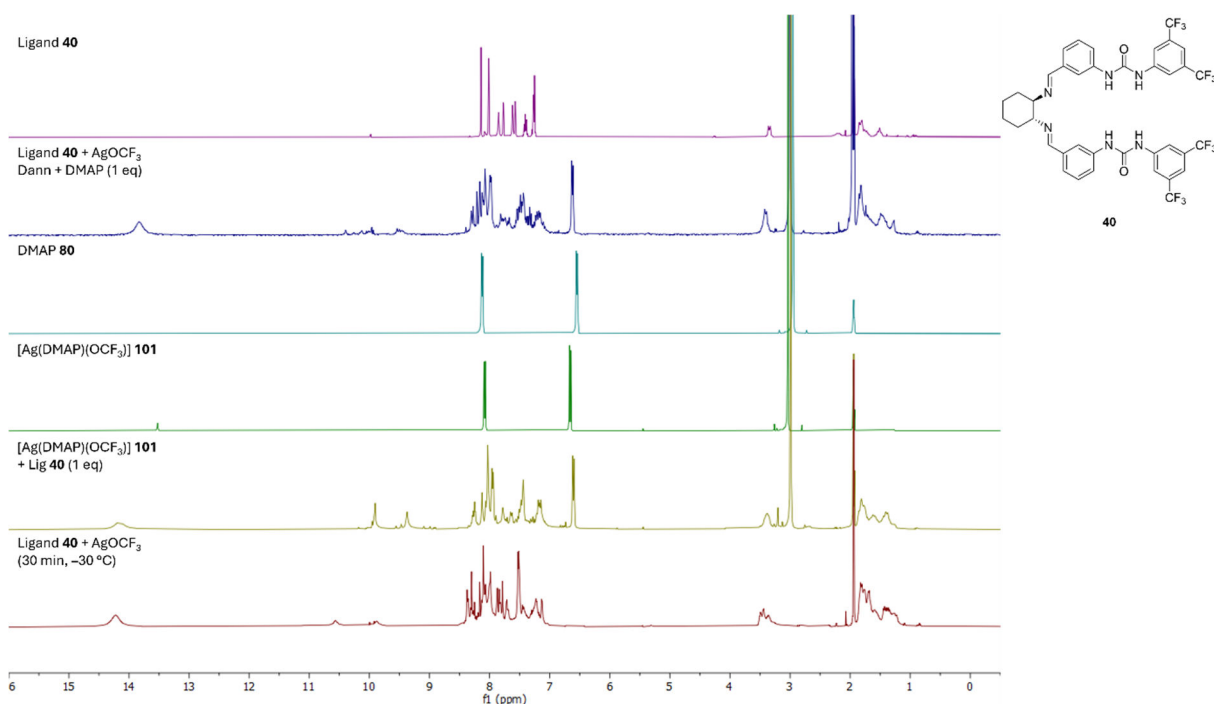


Abbildung 66: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des freien Liganden **40** und DMAP **80** mit den Spektren der Komplexansätze mit DMAP **80** als zusätzlicher Ligand und eines Komplexansatzes mit Ligand **40** und AgOCF_3 **93** in $\text{MeCN-}d_3$

In nahezu allen Versuchen zur Darstellung der OCF_3 -Komplexe wurden sehr ähnliche NMR-Spektren erhalten. Alle haben gemein, dass die Signale zwar nicht gut voneinander getrennt und deshalb nicht eindeutig zuzuordnen sind, aber die Integration der Signale auf eine korrekte Anzahl Protonen hinweist. Bei einer genaueren Betrachtung der Struktur des $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{DMAP})(\text{OCF}_3)]$ -Komplexes **100** fällt auf, dass für die Koordination zwei solcher unterschiedlicher Liganden eine Desymmetrisierung des C_2 -symmetrischen Liganden erwartet wird, wodurch die Protonen der Seitenketten chemisch und magnetisch nicht mehr identisch sein sollten. Dies würde zum einen die große Anzahl ähnlicher Signale im aromatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums erklären (Abbildung 67). Zum anderen bedeutet dies, dass auch die beiden Harnstoffgruppen nicht magnetisch äquivalent sind. Unter der Annahme, dass aufgrund des räumlichen Aufbaus nur eine der Harnstoffgruppen in der Nähe des Trifluormethoxido-Liganden

steht und es zur Ausbildung von H-F Wasserstoffbrücken-Bindungen kommt, könnte das zu einer starken Tieffeldverschiebung dieser zwei Harnstoffprotonen führen. Dies würde das Auftreten der breiten Singulets bei 13-14 ppm in den meisten Spektren der AgOCF_3 -Komplexe erklären. Die anderen Harnstoff-Protonen würden dann den Signalen bei 9-10 ppm entsprechen. Außerdem konnte im MALDI-TOF-Spektrum ein Signal für die Masse eines Komplexes der Struktur $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]^+$ gefunden werden, was ebenfalls für eine teilweise erfolgreiche Koordination von Ligand **40** mit AgOCF_3 **93** spricht.

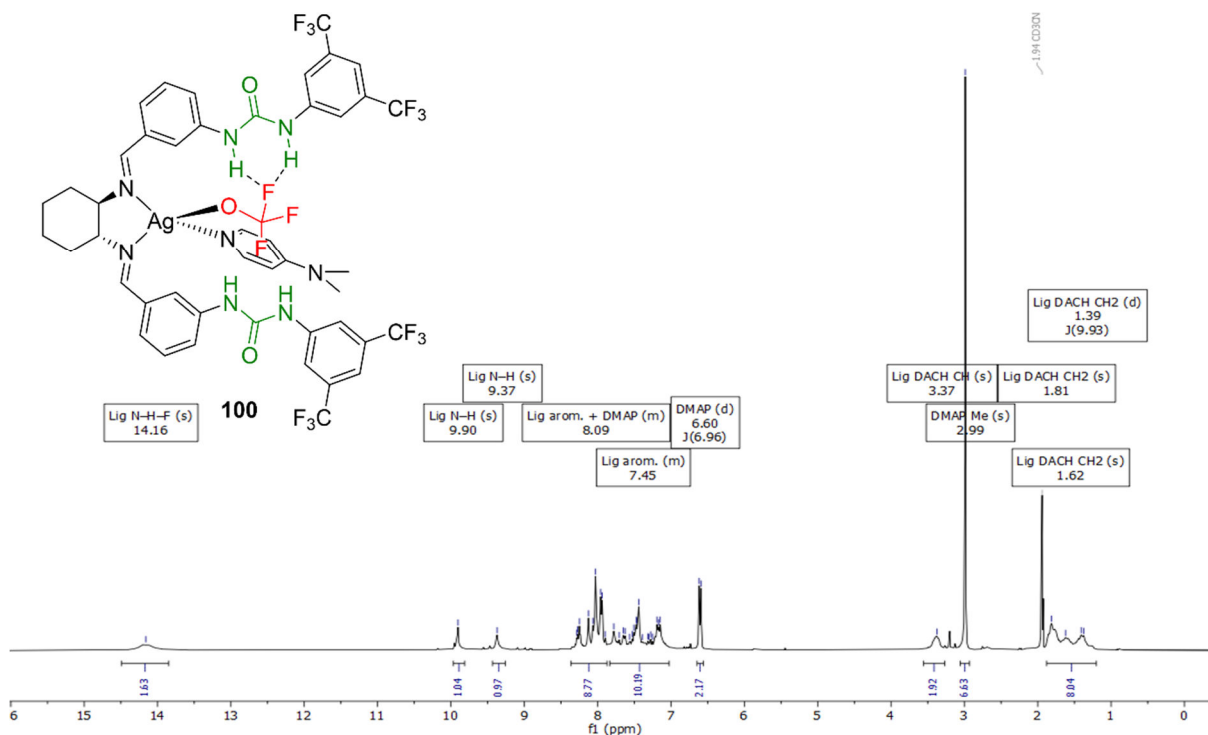
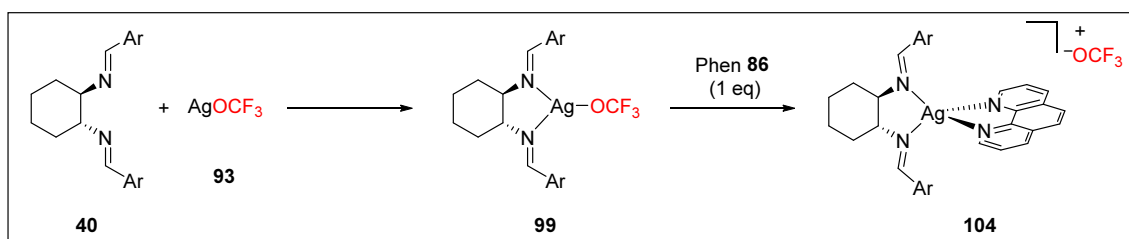


Abbildung 67: ^1H -NMR-Spektrum eines Ansatzes zur Darstellung von Komplex **100** und Zuordnung der Signale zu den jeweiligen Protonen einer möglichen räumlichen Struktur.

Ein identisches Vorgehen wurde daraufhin auch mit Triphenylphosphan angewendet, das im Vergleich zu DMAP **80** ein stärkerer Ligand ist und somit für deutlich mehr Stabilisierung sorgen könnte. Zuerst wurde ein Gemisch aus Triphenylphosphan und einer AgOCF_3 -Lösung hergestellt. Dabei fiel ein farbloser Feststoff aus, der sich anschließend durch die Zugabe von Ligand **40** wieder vollständig löste. Im ^1H -NMR-Spektrum wurden deutliche Verschiebungen der Protonen des Triphenylphosphans mit AgOCF_3 **93** beobachtet, was für eine ähnliche Komplexierung wie im Literaturbeispiel sprechen würde.¹⁸⁵ Allerdings konnte im ^{19}F -NMR-Spektrum kein Signal eines OCF_3 -Liganden detektiert werden. Dies könnte daran liegen, dass das Signal so breit ist, dass es im Rauschen untergeht oder aber, dass eine Zersetzung erfolgte. Die Folge daraus könnte die Bildung eines Bis(triphenylphosphan)-Silber(I)-Komplexes sein, dessen Signale im ^1H -NMR-Spektrum zu sehen sind. Diese Annahme wird von den Studien der Shen-Gruppe gestützt, in denen unterschiedliche Phosphane für ihren Einsatz als Ligand in AgOCF_3 -Komplexen

getestet wurden und einzig mit Di-*tert*-Butylphenylphosphan wurde ein stabiler Komplex als Produkt erhalten.¹⁸⁵ Dennoch wurden diese Mischungen als Ausgangsstoffe für Komplexe mit Ligand **40** eingesetzt. Die ¹H-NMR-Spektren der daraus resultierenden Komplexe wiesen einen Überschuss Triphenylphosphan und nur geringe Verschiebungen der Protonensignale von Ligand **40** im Vergleich zum freien Liganden auf. Daraus lässt sich erschließen, dass Triphenylphosphan nicht geeignet ist, um als Ligand in einem Trifluormethoxido-Silber(I)-Komplex zu dienen. Durch die erfolgreiche Synthese eines [Ag(Lig **40**)(PPh₃)]F-Komplexes **103** als Vergleich wurde verdeutlicht, dass Triphenylphosphan im Allgemeinen ein geeigneter zusätzlicher Ligand in Ligand **40**-Silber(I)-Komplexen ist und die auftretenden Zersetzungsreaktionen erst in Anwesenheit von Trifluormethoxid-Anionen erfolgten.

Letztlich brachten die Versuche einige Argumente hervor, die für die erfolgreiche Darstellung eines Komplexes aus Ligand **40** und AgOCF₃ **93** sprechen, aber auch einige dagegen. Außerdem konnten aus keinem der Ansätze Kristalle für die röntgenkristallographische Strukturanalyse gewonnen werden, die Klarheit für die Bindungsverhältnisse oder die tatsächlich beteiligten Strukturen geben könnten. Deswegen wurden weitere Experimente hinsichtlich der Reversibilität der Silber-Koordination mit 1,10-Phenanthrolin (**86**) durchgeführt. Unter der Annahme, dass Phenanthrolin **86** ein stärkerer Ligand ist als OCF₃⁻, sollte dessen Zugabe zu einem potentiell gebildeten [Ag(Lig **40**)(OCF₃)]-Komplex **99** einen Ligandenaustausch verursachen (Schema 25). So müsste in den dazugehörigen NMR-Spektren eine Ähnlichkeit zu den zuvor dargestellten [Ag(Lig **40**)(Phen)]-Komplexen **88** festzustellen sein. Wenn dies der Fall ist, würde das ein Argument gegen die Zersetzung von Ligand **40** sein.



Schema 25: Geplante Reaktion für einen Ligandenaustausch des OCF₃-Liganden durch Phenanthrolin **86**

Bei diesen Experimenten wurden je nach Reihenfolge der Ligandenzugabe unterschiedliche Ergebnisse festgestellt. Wurde erst Ligand **40** mit AgOCF₃ **93** gemischt und anschließend Phenanthrolin **86** hinzugefügt, so wurde ein ¹H-NMR-Spektrum erhalten, das die typischen undefinierbaren Signale im aromatischen Bereich und das charakteristische breite Singulett bei ca. 13 ppm aufweist, die auch in den vorherigen Komplexbildungsversuchen beobachtet wurden. Wenn hingegen erst Phenanthrolin **86** mit AgOCF₃ **93** kombiniert und Ligand **40** danach hinzugefügt wurde, bestand dessen ¹H-NMR-Spektrum ausschließlich aus scharfen Signalen (Abbildung 68).

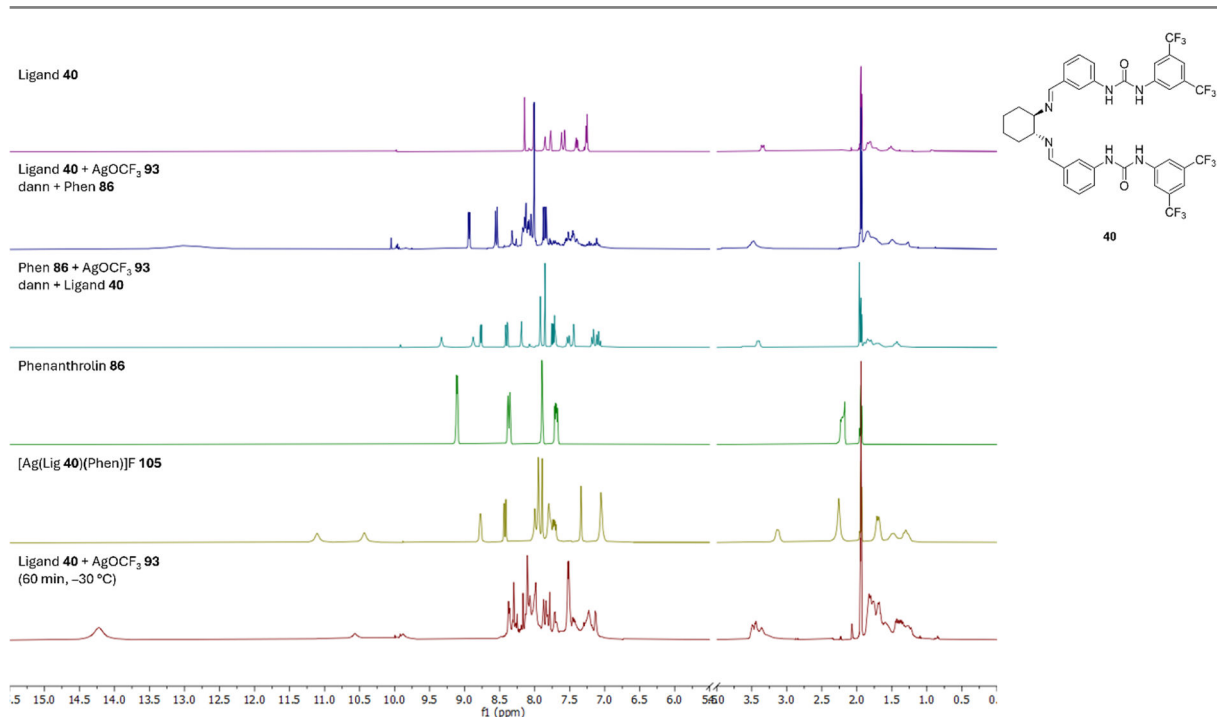


Abbildung 68: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des freien Liganden **40** und Phenanthrolin **86** mit den Spektren der Komplexansätze mit Phenanthrolin **86** als zusätzlicher Ligand und einem $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]\text{F}$ -Komplex **105** sowie einem Komplexansatz mit Ligand **40** und AgOCF_3 **93** in $\text{MeCN-}d_3$.

Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass eine Reaktion von Ligand **40** mit Trifluormethanolat auftritt, die zu einer Zersetzung dieses Liganden führt. Durch die anschließende Zugabe des Phenanthrolins **86** müsste ein symmetrischer Komplex erhalten werden, an dem sowohl Ligand **40** als auch Phenanthrolin **86** gebunden sind, sodass im ^1H -NMR-Spektrum ein Signalsatz mit scharfen Signalen vorliegt. Dass dies nach der ersten Methode nicht der Fall ist, wird anhand der breiten, undefinierbaren Signale veranschaulicht. Es ist davon auszugehen, dass es erst zu einer Zersetzungsreaktion von Ligand **40** mit AgOCF_3 **93** und dann zu einer Koordination von Phenanthrolin **86** an den verbleibenden Silber-Kationen kommt. Im umgekehrten Fall ist ein Signalsatz im ^1H -NMR-Spektrum erkennbar, der auf einen intakten Ligand **40** hindeutet. Möglicherweise kommt es hier erst zu einer Zersetzung des Trifluormethanolats in Anwesenheit von Phenanthrolin **86**, sodass keine Reaktion mehr mit dem später hinzugefügten Ligand **40** stattfinden kann. Um zu überprüfen, ob nach der Zersetzung des AgOCF_3 **93** ein Komplex der Strukturformel $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]\text{F}$ **105** gebildet wird, wurde dieser gesondert dargestellt und dessen ^1H -NMR-Spektrum mit denen der Experimente verglichen. Dabei fällt auf, dass es trotz geringer Unterschiede eine große Ähnlichkeit zu dem aus Methode zwei erhaltenen Komplex gibt. Bei einer nachträglichen Zugabe von TFMT **92** zu einem solchen $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]\text{F}$ -Komplex **105** kommt es zu einer Veränderung des Signalsatzes von Ligand **40**, was wiederum für dessen Zersetzung spricht. Als Fazit dieser Experimente kann demnach festgehalten werden, dass die zuvor aufgestellte These der Desymmetrisierung des Liganden **40** durch die Koordination an

AgOCF_3 **93** nicht zutreffend ist, da offenbar eine Zersetzungsreaktion zwischen AgOCF_3 **93** und dem Bisimin-Liganden **40** vorher abläuft.

Zur weiteren Überprüfung der Annahme, dass Nebenreaktionen zwischen Ligand **40** und AgOCF_3 **93** erfolgen, wurde Tetrabutylammoniumchlorid zum potenziell gebildeten $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{OCF}_3)]$ -Komplex **99** gegeben. Das Silber-Kation müsste durch Chlorid-Anionen aus dem Komplex entfernt und so der freie Ligand **40** wieder regeneriert werden. Dass dies nicht der Fall ist, wird anhand der ^1H -NMR-Spektren in Abbildung 69 deutlich. Das Spektrum weist auch nach Entfernung der Silber-Zentralatome nahezu identische Signale wie für den vermeintlichen Komplex **99** auf. Dies bestätigt, dass eine Nebenreaktion oder Zersetzung des Liganden **40** in Anwesenheit von AgOCF_3 **93** erfolgt, die zu einer grundlegenden Änderung der Struktur führt.

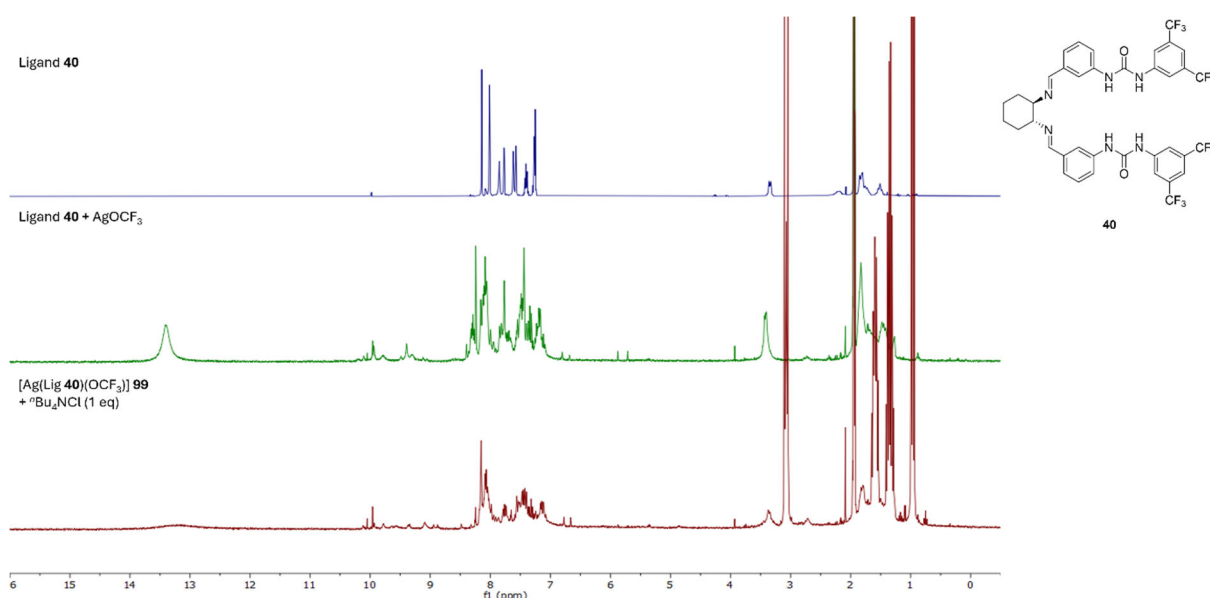


Abbildung 69: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des freien Liganden **40** mit denen eines vermeintlichen $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{OCF}_3)]$ -Komplexes **99** vor und nach Zugabe von $^n\text{Bu}_4\text{NCl}$.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass es einerseits einige wenige Hinweise auf eine erfolgreiche Ausbildung eines Komplexes aus Ligand **40** und AgOCF_3 **93** gab. Darunter fallen die Beobachtungen der korrekten massenspektrometrischen Signale für Addukte von Ligand **40** mit Ag^+ und die erwartungsgemäße Lage der Signale und deren Summe der Integrale in den jeweiligen ^1H -NMR-Spektren. Andererseits sprechen die breiten, undefinierbaren Signale in den ^1H -NMR-Spektren der entsprechenden Mischungen, die vielen Signale im Bereich der CF_3 -Gruppen in den ^{19}F -NMR-Spektren und die Experimente mit Phenanthrolin **86** und Tetrabutylammoniumchlorid gegen die erfolgreiche Komplexbildung und für das Auftreten von Nebenreaktionen. Daher ist anzunehmen, dass die hier getesteten Reaktionsbedingungen nicht geeignet für die Darstellung von Komplexen aus Ligand **40** und AgOCF_3 **93** sind. Es konnte aber durch die erfolgreichen Synthesen von anderen Komplexen in Abwesenheit von Trifluormethoxid gezeigt werden, dass sich Ligand **40** grundsätzlich für die Synthese von Silberkomplexen eignet.

3.3 Experimente zur Bildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen mit einem DACH-Bisimin-Ligand als H-Brücken-Donor

Für die angestrebte enantioselektive Trifluormethoxylierungsreaktion ist die Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen den Harnstoffgruppen des eingesetzten Liganden und der Carbonylgruppe eines Substrates essenziell (siehe Abbildung 45, Kapitel 2). Aus diesem Grund wurde die Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit Ligand **40** als H-Brücken-Donor zu verschiedenen Arten von Carbonylgruppen in NMR-spektroskopischen und IR-spektroskopischen Experimenten untersucht. Als Testsubstrate dienten Ketone, Amide und Harnstoffe, da diese Struktur motive einerseits unterschiedliche elektronische Eigenschaften aufweisen, die sich auf ihre Fähigkeit als H-Brücken-Akzeptoren auswirken. Andererseits wurden Ketone und Amide als mögliche Struktur motive für Substrate der Reaktion ausgewählt. Die für die H-Brücken-Experimente eingesetzten Carbonylverbindungen sind Abbildung 70 zu entnehmen.

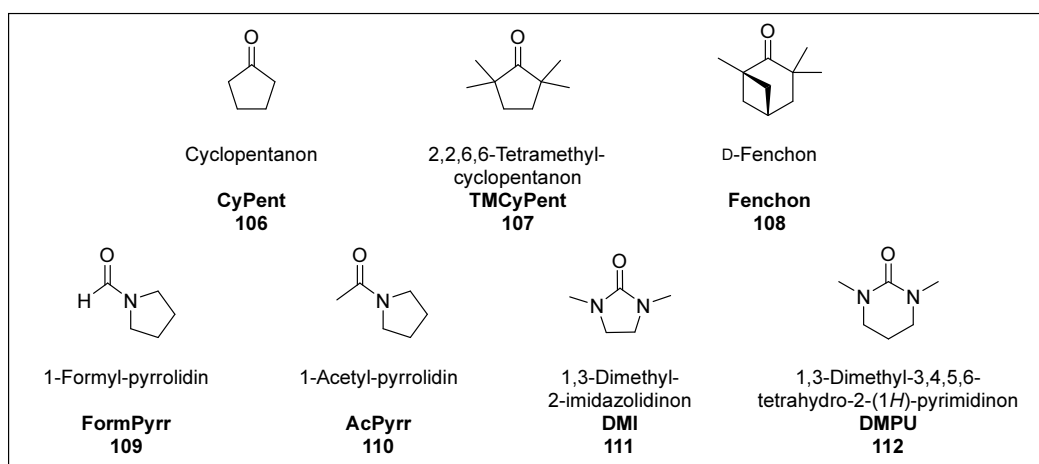


Abbildung 70: Eingesetzte Carbonylverbindungen als Testsubstrate für die Ausbildung von H-Brücken-Bindungen mit Ligand **40**

3.3.1 NMR-spektroskopische Experimente

3.3.1.1 H-Brücken mit dem freien Bisimin-Ligand **40**

Zuerst wurden NMR-spektroskopische Experimente durchgeführt, bei denen das jeweilige Testsubstrat mit Ligand **40** gemischt und anschließend die Änderung der chemischen Verschiebungen der Substrat- und Liganden-Protonen im Vergleich zu den isolierten Verbindungen gemessen wurde. Je nach Stärke der Wasserstoffbrücken-Bindungen wurden unterschiedlich starke Shifts erwartet. Als Lösungsmittel wurden möglichst unpolare, aprotische Lösungsmittel eingesetzt, die selbst nur eine geringe Tendenz zur Ausbildung konkurrierender H-Brücken zeigen. So wurden die ersten Experimente in Benzol- d_6 und Chloroform- d durchgeführt, indem Ligand **40** im jeweiligen Lösungsmittel suspendiert wurde und dann mit jeweils zwei Äquivalenten des entsprechenden Testsubstrates versetzt wurde. Obwohl Ligand **40** in diesen Lösungsmitteln absolut unlöslich ist, konnte die Ausbildung von H-Brücken anhand von

Verschiebungen der Protonensignale der Carbonylverbindungen registriert werden. Außerdem wurden auch Signale der Ligandenprotonen in den ^1H -NMR-Spektren der Mischungen gefunden, was darauf hindeutet, dass die Anwesenheit einer Carbonylverbindung zu einer partiellen Solvatisierung des Liganden **40** durch die Ausbildung von H-Brücken führte. Die beispielhafte Auswertung eines solchen NMR-spektroskopischen Experiments ist für DMPU **112** als Substrat in Abbildung 71 dargestellt.

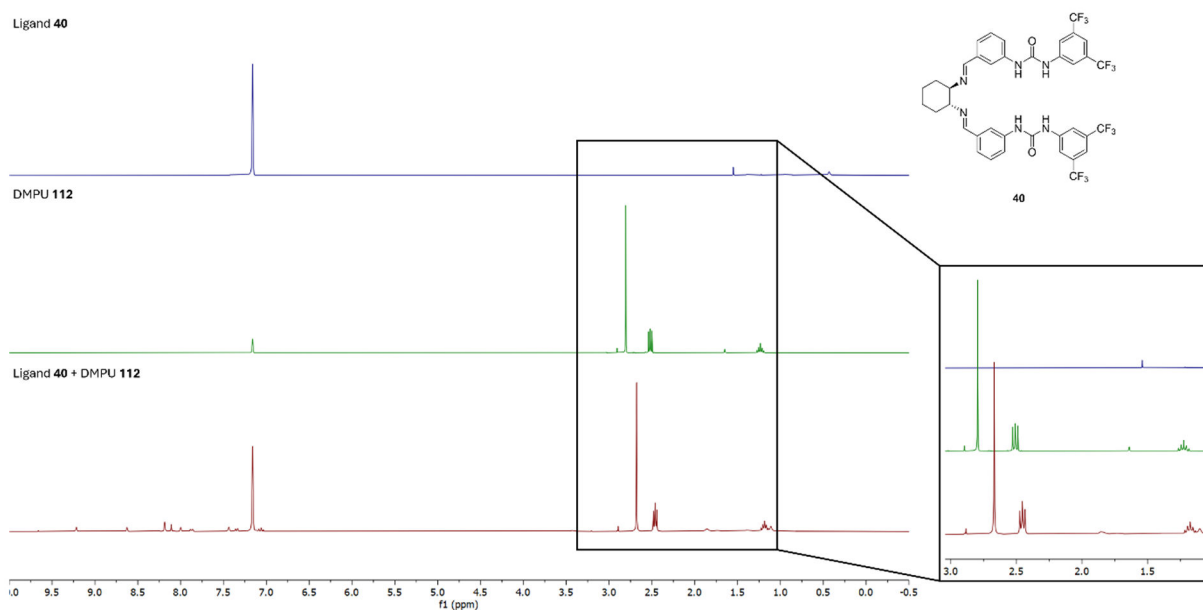
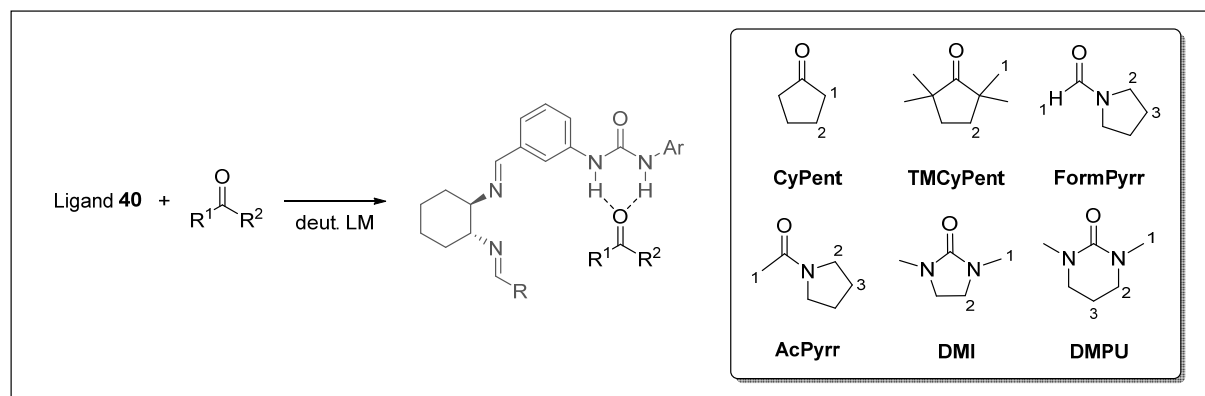


Abbildung 71: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von Ligand **40**, DMPU **112** und deren Mischung in Benzol- d_6

Durch eine Titration von DMI **111** zu einer Suspension von Ligand **40** wurde berechnet, dass die vollständige Lösung des Feststoffes bei 4.6 Äquivalenten DMI **111** in Benzol erreicht wurde. Dies bedeutet, dass die H-Brücken der Ligandenmoleküle untereinander vollständig durch H-Brücken zu DMI **111** ersetzt wurden, was letztendlich in einer hohen Löslichkeit dieser Addukte resultiert. Im Vergleich dazu bedurfte es über sieben Äquivalente von Cyclopentanon **106** bis zur vollständigen Lösung und mit Tetramethylcyclopentanon **107** wurde erst gar keine vollständige Solvatisierung auch bei extremen Überschüssen erreicht. Dies gibt einen ersten Hinweis auf die Stärke der ausgebildeten H-Brücken der unterschiedlichen Carbonylgruppen. Demnach bilden Ketone scheinbar schwächere H-Brücken mit den Harnstoffgruppen aus als Harnstoffe. Diese Tendenz bestätigte sich durch die Auswertung der NMR-spektroskopischen Experimente, die in Tabelle 2 zusammengestellt wurden.

Tabelle 2: Chemische Verschiebungen der Protonensignale der Substrate in den ^1H -NMR-Spektren als Reinstoffe und in Mischungen mit Ligand **40** sowie deren Differenzen:

Eintrag	Carbonyl- verbindung	Lösungs- mittel	Proton	Signal ohne Ligand 40 [ppm]	Signal mit Ligand 40 [ppm]	Differenz* [ppm]
1	CyPent**	Benzol- d_6	1	1.688	1.687	-0.002
			2	1.267	1.265	-0.002
2	TMCyPent	Benzol- d_6	1	0.936	0.936	0.001
			2	1.424	1.424	0.001
3	FormPyrr	Benzol- d_6	1	8.025	7.929	-0.096
			2	3.145	3.110	-0.035
			2'	2.548	2.528	-0.020
			3	1.124	1.122	-0.003
4	FormPyrr	Chloroform- d	3'	1.027	1.020	-0.007
			1	8.252	8.268	0.016
			2	3.484	3.503	0.020
			2'	3.413	3.428	0.016
5	AcPyrr	Benzol- d_6	3	1.899	1.915	0.016
			1	1.701	1.630	-0.071
			2	3.343	3.233	-0.110
			2'	2.569	2.521	-0.048
6	DMI***	Benzol- d_6	3	1.198	1.202	0.004
			1	2.529	2.476	-0.053
7	DMI***	Chloroform- d	2	2.426	2.422	-0.004
			1	2.775	2.796	0.021
8	DMPU	Benzol- d_6	2	3.261	3.303	0.043
			1	2.806	2.678	-0.127
			2	2.519	2.463	-0.055
9	DMPU	Chloroform- d	3	1.235	1.185	-0.050
			1	2.905	2.936	0.030
			2	3.223	3.267	0.044
	DMPU	Chloroform- d	3	1.952	1.990	0.038
			2			

*Positives Vorzeichen: Tieffeldverschiebung; Negatives Vorzeichen: Hochfeldverschiebung **Bei Zugabe von Cyclopentan kommt es zu einer Verfärbung der Lösung und es treten neue Signale im ^1H -NMR-Spektrum auf ***Es wurde ein Überschuss DMI hinzugefügt, sodass sich Ligand **40** vollständig gelöst hat

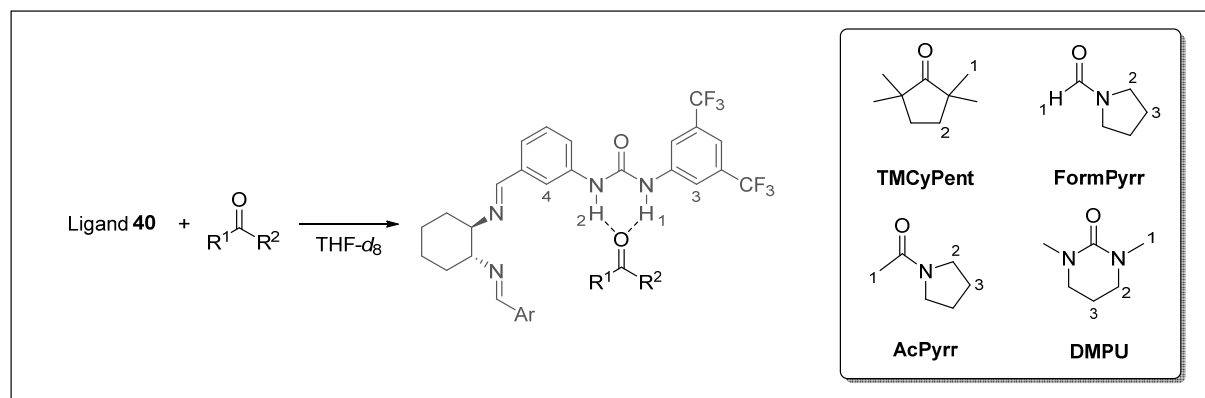
Die Signale des Cyclopentanons **106** (Tabelle 2, Eintrag 1) wiesen nahezu keine Veränderung auf, was auf keine bzw. eine sehr schwache Interaktion der Carbonylgruppe mit den Harnstoffen hindeutet. Außerdem trat eine Nebenreaktion auf, welche anhand einer Farbveränderung der Lösung und durch das Auftreten neuer Signale im aromatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums

festgestellt wurde. Vermutlich fand eine Keto-Enol-Tautomerie des Cyclopentanons und daraufhin ein nucleophiler Angriff dieses Enols am Liganden **40** statt. Durch die vier α -Methylgruppen ist eine Keto-Enol-Tautomerie und damit eine ähnliche Nebenreaktionen bei Tetramethylcyclopentanon **107** ausgeschlossen. Trotzdem wurden auch mit diesem Keton keine nennenswerten Signalverschiebungen der naheliegenden Protonen detektiert (Tabelle 2, Eintrag 2), sodass davon ausgegangen werden kann, dass Ketone schwache H-Brücken-Akzeptoren für den Harnstoff-Liganden **40** sind.

Für Amide wurden deutlich größere Differenzen der chemischen Verschiebungen für alle Protonen beobachtet (Tabelle 2, Eintrag 3-5). Durch den +M-Effekt des Stickstoff-Substituenten in α -Position wird die Elektronendichte des Carbonyl-Sauerstoffatoms erhöht, was die Koordination an den partiell positiv geladenen Wasserstoffatomen des Harnstoffs erleichtert. Dieser Effekt wird durch den Einsatz von Harnstoffen wie DMI **111** und DMPU **112** als Substrate noch weiter maximiert und resultierte in deutlichen Signalverschiebungen in den ^1H -NMR-Spektren ihrer Gemische mit Ligand **40** (Tabelle 2, Eintrag 6-9).

Aufgrund der geringen Löslichkeit von Ligand **40** mussten einige NMR-Spektren als Suspensionen aus Ligand **40** und der entsprechenden Substrate aufgenommen werden. Andere wurden mit einem Überschuss der Carbonylverbindung durchgeführt, womit eine vollständige Lösung des Liganden **40** erreicht wurde. Unabhängig vom Ligand-Substrat-Verhältnis wurde eine ähnliche Tendenz aller Signaländerungen vorgefunden. Zusätzlich fällt auf, dass die Protonensignale in Benzol- d_6 überwiegend ins Hochfeld verschoben wurden, während sie für die gleichen Verbindungen in Chloroform- d eine Tieffeldverschiebung erfuhren. Möglicherweise liegt dies an den stark unterschiedlichen Polaritäten der Lösungsmittel, die zu unterschiedlichen Solvationseffekten führen. Dies wurde aber nicht weiter untersucht.

Um auch einen Einblick in die Effekte der Ausbildung von H-Brücken auf den Liganden **40** zu erhalten, wurden weitere NMR-spektroskopische Experimente in Tetrahydrofuran- d_8 durchgeführt. In diesem Lösungsmittel sind sowohl Ligand **40** als auch die Substrate gut löslich, sodass korrekte stöchiometrische Mengen beider Verbindungen eingestellt, und auch die Harnstoff-Protonen im ^1H -NMR-Spektrum verfolgt werden konnten. Durch die hohe Löslichkeit konnten höhere Konzentrationen beider Komponenten eingesetzt und somit auch ^{13}C -NMR-Experimente für einige Substrate durchgeführt werden, in denen der Fokus auf die Änderung der Carbonyl-Kohlenstoff-Signale gelegt wurde. Zusätzlich wurden auch Experimente durchgeführt, in denen Wasser durch Molsieb entfernt wurde, um dessen Rolle als konkurrierender H-Brücken-Donor oder -Akzeptor zu untersuchen. All diese Ergebnisse wurden in Tabelle 3 zusammengetragen.

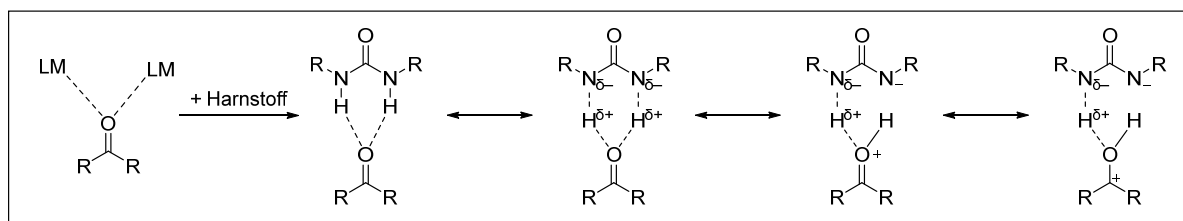
Tabelle 3: Chemische Verschiebungen der Signale des Liganden **40** und der Substrate in den ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren als Reinstoffe und in Mischungen mit Ligand **40** sowie deren Differenzen:

Eintrag	Substrat	Carbonylverbindung			Ligand 40	
		Proton	Shift* [ppm]	Shift Carbonyl-C im ^{13}C -NMR [ppm]	Proton	Shift* [ppm]
1	TMCyPent	1	-0,002	0,118	1	0,061
		2	-0,004		2	0,024
					3	0,004
					4	0,003
2	FormPyrr	1	0,055	0,582	1	0,346
		2	0,020		2	0,195
		2'	0,046		3	0,032
		3	0,047		4	0,025
3	AcPyrr (Trocken**)	1	0,117	Nicht bestimmt	1	0,423
		2	0,059		2	0,259
		2'	0,093		3	0,029
		3	0,041		4	0,026
4	DMPU	1	0,089	0,874	1	0,550
		2	0,069		2	0,302
		3	0,040		3	0,031
					4	0,017
5	DMPU (Trocken**)	1	0,049	Nicht bestimmt	1	0,263
		2	0,042		2	0,142
		3	0,026		3	0,011
					4	0,006

*Positives Vorzeichen: Tieffeldverschiebung; Negatives Vorzeichen: Hochfeldverschiebung **Trockene Ansätze wurden über Nacht mit Molsieb 4 Å gerührt

Auch in $\text{THF-}d_8$ sind ausschließlich Tieffeldverschiebungen der Substrat-Protonen-Signale auszumachen. Dabei gilt auch hier die Tendenz, dass Amide und Harnstoffe stärkere H-Brücken ausbildeten als Ketone. Dies wird besonders an den Verschiebungen der Carbonyl-Kohlenstoff-Signale in den ^{13}C -NMR-Spektren deutlich. Ein noch deutlicherer Hinweis auf eine Ausbildung von Wasserstoffbrücken sind die Tieffeldverschiebungen der Harnstoff-N-H-Protonen, die bis zu 0.55 ppm mit DMPU **112** betrugen. Ebenso wurden für die umliegenden aromatischen Protonen Tieffeldverschiebungen festgestellt, was für eine Verringerung der Elektronendichte im Liganden durch die Koordination von einer Carbonylgruppe spricht. Auch in diesem Fall riefen Ketone allgemein die geringsten Signaländerungen hervor. Die zu beobachtenden

Tieffeldverschiebungen der Carbonyl-Protonen- und der Harnstoff-Protonen-Signale können mit einer gleichzeitigen Verringerung der Elektronendichte in beiden Molekülen durch mögliche Resonanz-Strukturen erklärt werden, die in Schema 26 gezeigt sind.



Schema 26: Mögliche Resonanzstrukturen zur Erklärung der elektronischen Situation eines Harnstoff-Carbonyl-Addukts

In THF- d_8 als Lösungsmittel besteht die Möglichkeit, dass Spuren von Wasser präsent sind, die möglicherweise einen Einfluss auf die Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Harnstoff und Carbonyl-Substrat nehmen. Um die Rolle des Wassers als konkurrierende H-Brücken-Donoren und -Akzeptoren zu untersuchen, wurden NMR-spektroskopische Experimente in Anwesenheit von Molsieb durchgeführt, um das Restwasser zu entfernen (Tabelle 3, Eintrag 5). Im direkten Vergleich mit dem Ansatz ohne Molsieb (Tabelle 3, Eintrag 4) wurden geringere Änderungen der Protonensignale festgestellt. Wasser könnte in diesem Zuge zusätzliche Wasserstoffbrücken-Bindungen mit den beteiligten Molekülen eingehen, was zu stärkeren Entschirmungen der Protonen führen könnte. Dennoch zeigen die Experimente deutlich, dass Wasser oder gar polare Lösungsmittel wie THF die Ausbildung der Harnstoff-Carbonyl-Addukte nicht verhindert. Im Falle einer stärkeren Interaktion des Liganden **40** mit solchen Lösungsmittelmolekülen würden keine Unterschiede zwischen den Substratsignalen der Reinstoffe und in Mischungen mit Harnstoffen auftreten.

In einem Tieftemperatur-Experiment wurde außerdem beobachtet, dass bei sinkenden Temperaturen stärkere Tieffeldverschiebungen aller Signale auftraten (Abbildung 72). Das ist damit zu erklären, dass bei niedrigen Temperaturen weniger Diffusion und Bewegung aller Moleküle stattfindet. Dies begünstigt die Koordination der Carbonylgruppe, indem die Ausbildung der recht schwachen Wasserstoffbrücken-Bindungen weniger Molekularbewegungen ausgesetzt sind. So wirken sich die Effekte der Wasserstoffbrücken-Bindung stärker auf den Harnstoff und den H-Brücken-Akzeptor aus.

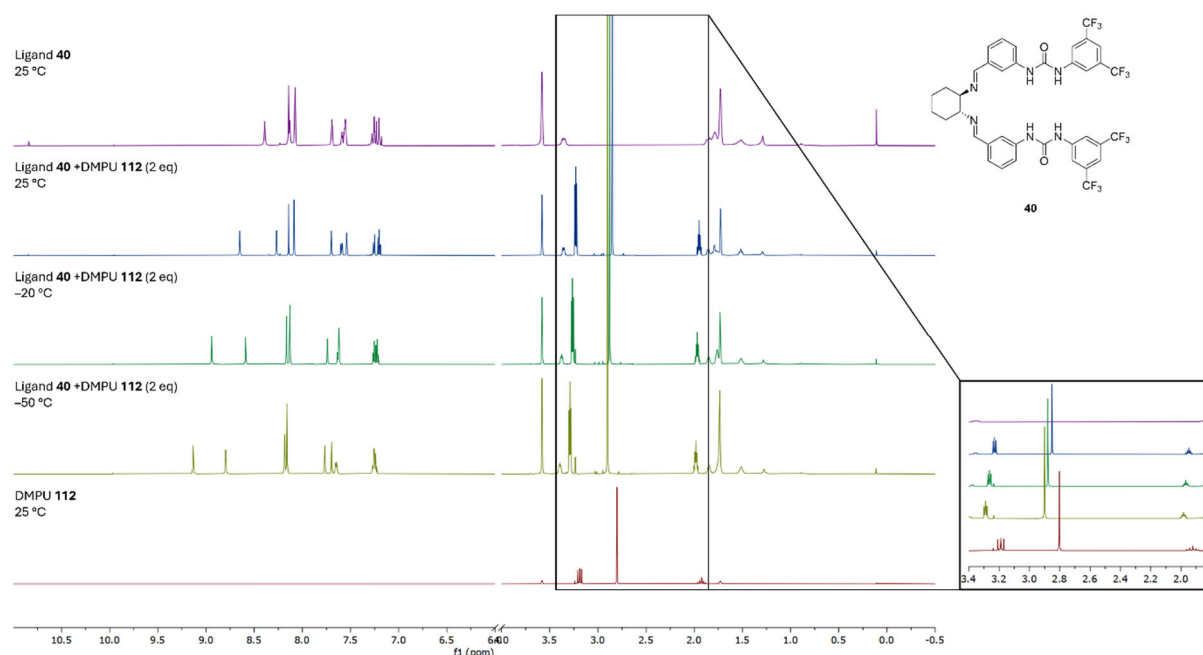


Abbildung 72: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von Ligand **40**, DMPU **112** und deren Mischung bei unterschiedlichen Temperaturen in $\text{THF-}d_8$

Für einige Substrate wurden außerdem noch NOESY-Spektren aufgenommen. Im Fall von erfolgreich ausgebildeten H-Brücken mit einer Fixierung des Substrates durch die Harnstoffe sollte eine räumliche Nähe einiger Substrat- und Ligand-Protonen detektiert werden können. Dies trifft für die Gemische aus Ligand **40** mit AcPyr **110** und DMPU **112** auch zu. Die Korrelationen im NOESY-Spektrum waren zwar recht schwach, aber trotzdem als solche zu erkennen. Die miteinander korrelierenden Protonen sind in Abbildung 73 dargestellt. Dass für TMCyPent **107** keine Korrelation gefunden wurde, könnte an einer sehr schwachen Ausbildung von H-Brücken liegen, sodass keine effektive Koordination der Carbonylgruppe und damit auch keine Fixierung in räumlicher Nähe erfolgt.

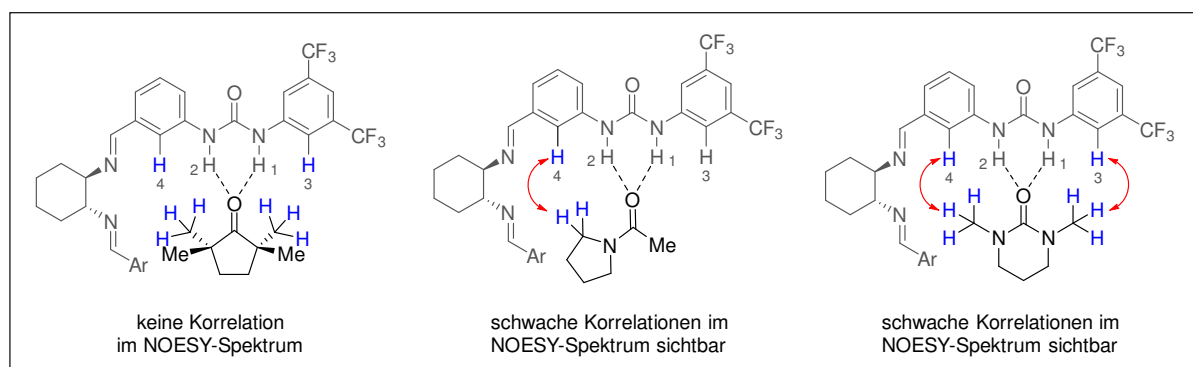
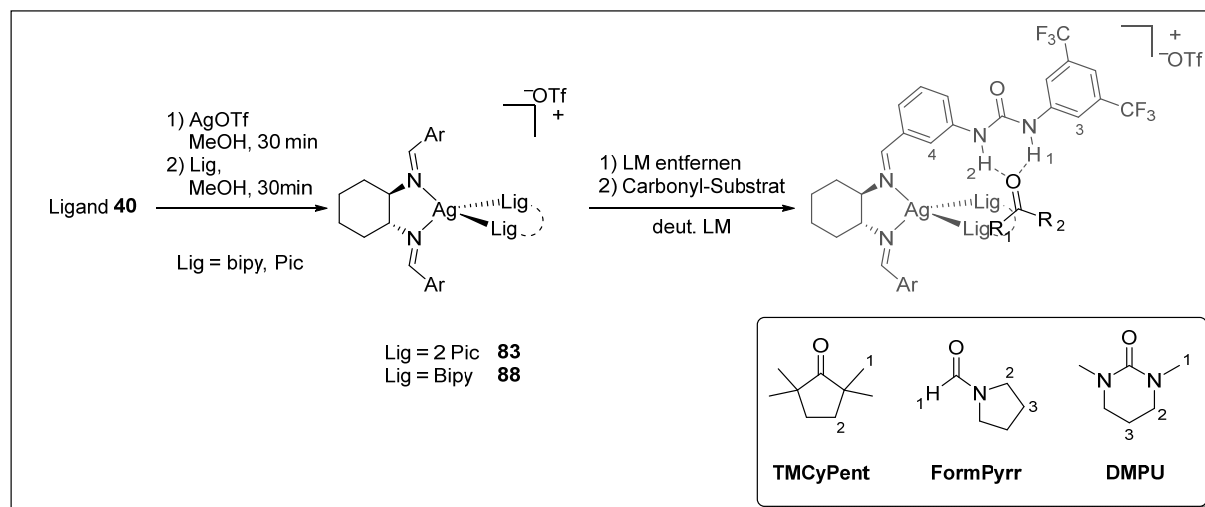


Abbildung 73: Strukturformeln verschiedener Harnstoff-Carbonyl-Addukte und Wasserstoffatome, die sich in räumlicher Nähe zueinander befinden (blau markiert)

3.3.1.2 H-Brücken mit Ligand **40**-Silber(I)-Komplexen

Durch die bisherigen NMR-spektroskopischen Experimente konnte schon gezeigt werden, dass die Ausbildung von H-Brücken zwischen Ligand **40** und Carbonylverbindungen erfolgreich verläuft. In weiterführenden Experimenten sollten diese Studien auf Ligand **40**-Silber(I)-Komplexe erweitert werden. Dafür wurden tetraedrische Silberkomplexe mit Ligand **40** und weiteren Liganden, wie in Kapitel 3.2.3 beschrieben, eingesetzt. Ein Vorteil dieser Komplexe gegenüber des freien Liganden **40** ist, dass diese auch in unpolaren Lösungsmitteln löslich sind und somit Messungen in Benzol- d_6 und Chloroform- d durchgeführt werden konnten. Dafür wurde der entsprechende Silber-Komplex erst in Methanol dargestellt, das Lösungsmittel dann entfernt und zuletzt wurde er zusammen mit der Carbonylverbindung in Benzol- d_6 oder Chloroform- d gelöst. Die daraus resultierenden ^1H -NMR-Spektren wurden hinsichtlich der Änderung der chemischen Verschiebungen jedes Signals verglichen und die Differenzen berechnet (Tabelle 4).

Die Spektren des Silberkomplexes **88** in deuteriertem Chloroform bestanden aus vielen breiten teilweise überlagernden Signalen, weswegen die Signale den Liganden-Protonen nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Aus diesem Grund war die Bestimmung der Signaländerungen der Harnstoff-Protonen in diesen Fällen nicht möglich. Die Signalverschiebungen der in den Experimenten eingesetzten Carbonylverbindungen fielen allerdings ähnlich groß aus wie die des Addukts mit Ligand **40**. In Benzol- d_6 zeigten sich wieder die schon zuvor beobachteten Hochfeldverschiebungen der Substrat-Protonen-Signale. Diese waren zwar geringer als mit dem freien Liganden **40** aber sie waren trotzdem deutlich zu erkennen. Möglicherweise ist die Koordination des Substrates an der Harnstoffgruppe des Liganden im Silberkomplex durch den sterischen Anspruch der anderen Liganden etwas gehindert und sorgt so für eine geringere Verschiebung. Die Tieffeldverschiebungen der Liganden-Signale, besonders die der Harnstoff-Protonen, sprechen eindeutig für die erfolgreiche Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen. Dabei hat die Art der zusätzlichen Liganden am Silberatom keinen signifikanten Einfluss auf eine erfolgreiche Koordination.

Tabelle 4: Chemische Verschiebungen der Protonen-Signale des Liganden **40** und der Substrate in den ^1H -NMR-Spektren als Reinstoffe und in Mischungen mit Ligand **40** sowie deren Differenzen:

Eintrag	Komplex	Substrat	Lösungsmittel	Carbonyl- verbindung		Ligand 40	
				Proton	Shift* [ppm]	Proton	Shift* [ppm]
1	[Ag(Lig 40) (Bipy)]OTf 88	TMCyPent	Chloroform- <i>d</i>	1	0,004	1	
				2	0,003	2	n.b.
						3	
						4	
2	[Ag(Lig 40) (Bipy)]OTf 88	FormPyrr	Benzol- <i>d</i> ₆	1	-0,052	1	0,295
				2	-0,023	2	0,180
				2'	0,000	3	0,048
				3	0,002	4	0,071
3	[Ag(Lig 40) (Bipy)]OTf 88	DMPU	Chloroform- <i>d</i>	1	0,012	1	
				2	0,024	2	n.b.
				3	0,021	3	
						4	
4	[Ag(Lig 40) (Bipy)]OTf 88	DMPU	Benzol- <i>d</i> ₆	1	-0,046	1	0,566
				2	-0,016	2	0,330
				3	-0,017	3	0,085
						4	0,123
5	[Ag(Lig 40) (Pic) ₂]OTf 88	DMPU	Benzol- <i>d</i> ₆	1	-0,053	1	0,579
				2	0,000	2	0,249
				3	-0,003	3	0,054
						4	0,200

*Positives Vorzeichen: Tieffeldverschiebung; Negatives Vorzeichen: Hochfeldverschiebung

3.3.2 IR-spektroskopische Experimente

Eine andere Methode, um Wasserstoffbrücken-Bindungen nachzuweisen ist die IR-Spektroskopie. Eine bewährte Methode dabei ist die Messung der Transmission einer Probe, die als dünner Film auf einen Kaliumbromid- oder Natriumchlorid-Einkristall aufgetragen wird. Dafür wird die Probe erst in einem Lösungsmittel, z.B. Chloroform gelöst, als Lösung auf den Kristall aufgetragen und anschließend das Lösungsmittel verdampft, sodass die zu messende Substanz als Film zurückbleibt. Die Lösungsmittel sollten dabei möglichst nicht mit Wasser

misierbar sein, weil es sonst zur Beschädigung des Kristalles kommen kann. Demnach eignen sich unpolare Lösungsmittel dafür am besten. Dies stellte ein Problem für die Messung von Ligand **40** und seinen Mischungen mit entsprechenden Carbonylverbindungen dar, weil er in unpolaren Lösungsmitteln schlecht löslich ist. So war weder die Auftragung als homogener Film noch die exakte Einstellung von stöchiometrischen Mengen des H-Brücken-Donors und -Akzeptors möglich. Letztendlich wurde Ethylacetat als Lösungsmittel genutzt, obwohl es als Lösungsmittel ebenfalls Carbonylgruppen enthält, die als konkurrierende Wasserstoffbrücken-Akzeptoren fungieren könnten.

Als weiteres Problem stellte sich heraus, dass Ligand **40** selber auch Carbonyl-(Harnstoff) und Imingruppen besitzt, deren Schwingungsbanden in einem ähnlichen Wellenzahlen-Bereich wie die C=O-Schwingungsbanden der eingesetzten Substrate auftraten. Durch den Zusatz von unterschiedlich vielen Äquivalenten, bis hin zu einem achtfachen Überschuss des jeweiligen Substrates in einer Mischung mit Ligand **40**, wurde die Intensität der relevanten Carbonylbanden zunehmend stärker und die Signale konnten so auch in den Spektren mit geringeren Mischungsanteilen zugeordnet werden. Die Spektren einer solchen Messung werden am Beispiel der Mischung von Ligand **40** und DMPU **112** in Abbildung 74 dargestellt.

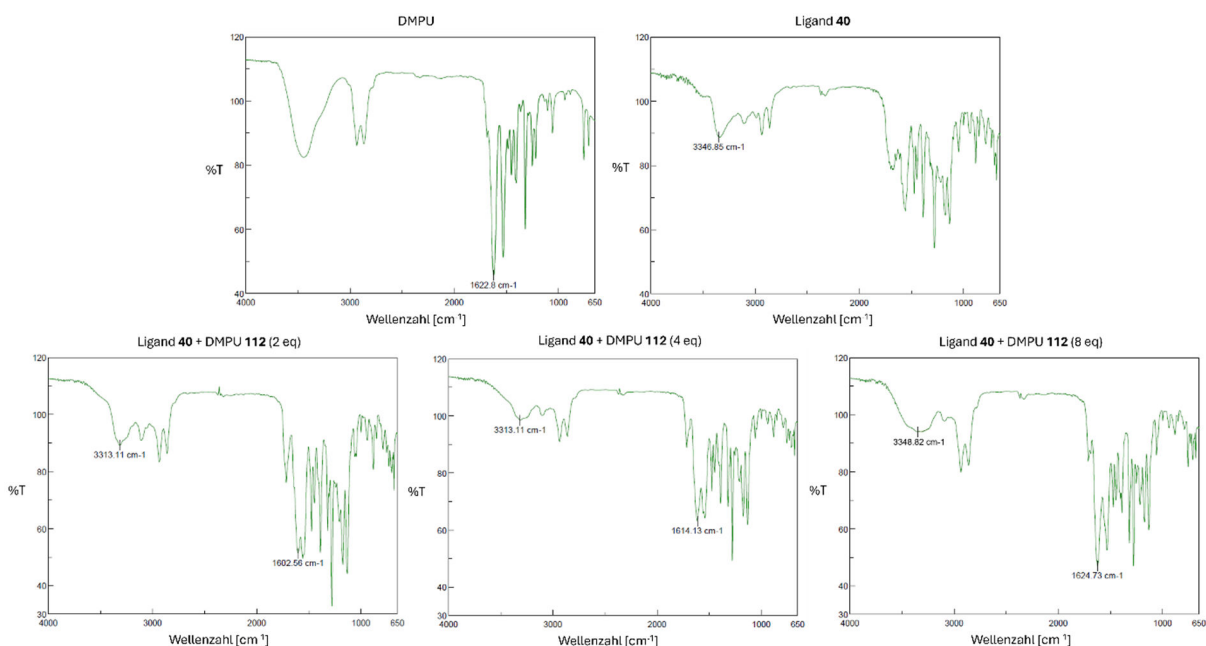


Abbildung 74: IR-Spektren von DMPU **112** und Ligand **40** und deren Mischungen in unterschiedlichen Verhältnissen. Markiert wurde jeweils die N-H-Schwingungsbande der Harnstoffgruppe von Ligand **40** und die C=O-Schwingungsbande der Carbonyl-Gruppe von DMPU **112**.

Durch die Koordination einer Carbonylgruppe an die Harnstoff-Protonen wird eine Schwächung der C=O-Doppelbindung und gleichzeitig eine Schwächung der N-H-Einfachbindungen erwartet, was sich dann in Rotverschiebungen der jeweiligen Banden im IR-Spektrum äußert. Für die C=O-Schwingung des DMPU **112** konnte eine solche Änderung von -20 Wellenzahlen bei zwei

Äquivalenten festgestellt werden. Mit steigenden Äquivalenten wurden daraufhin wieder Blauverschiebungen dieser Bande festgestellt, die bei acht Äquivalenten wieder im Frequenzbereich der isolierten Carbonylverbindung liegt. Das liegt daran, dass bei zwei Äquivalenten theoretisch alle Substratmoleküle an Harnstoffen gebunden sind, während es bei vier Äquivalenten nur noch die Hälfte und bei acht Äquivalenten ein Viertel aller Substratmoleküle sind. Im zeitlichen Mittel ist der Anteil der gebundenen Carbonylgruppen demnach geringer, wodurch sich eine Angleichung an die Werte der freien C=O-Schwingung einstellt. Diese Entwicklung konnte für alle hier eingesetzten Carbonylverbindungen beobachtet werden (Abbildung 75). Anhand der Beträge der Differenzen bei jeweils zwei Äquivalenten konnten zusätzlich Rückschlüsse auf die Stärke der Wasserstoffbrücken-Bindungen zu den jeweiligen Substraten gezogen werden. Dabei bestätigte sich erneut der bereits in den NMR-spektroskopischen Studien beobachtete Trend, dass Harnstoff-Substrate stärkere H-Brücken ausbildeten als Amide und deutlich stärkere als Ketone, in diesem Fall Fenchon **108**.

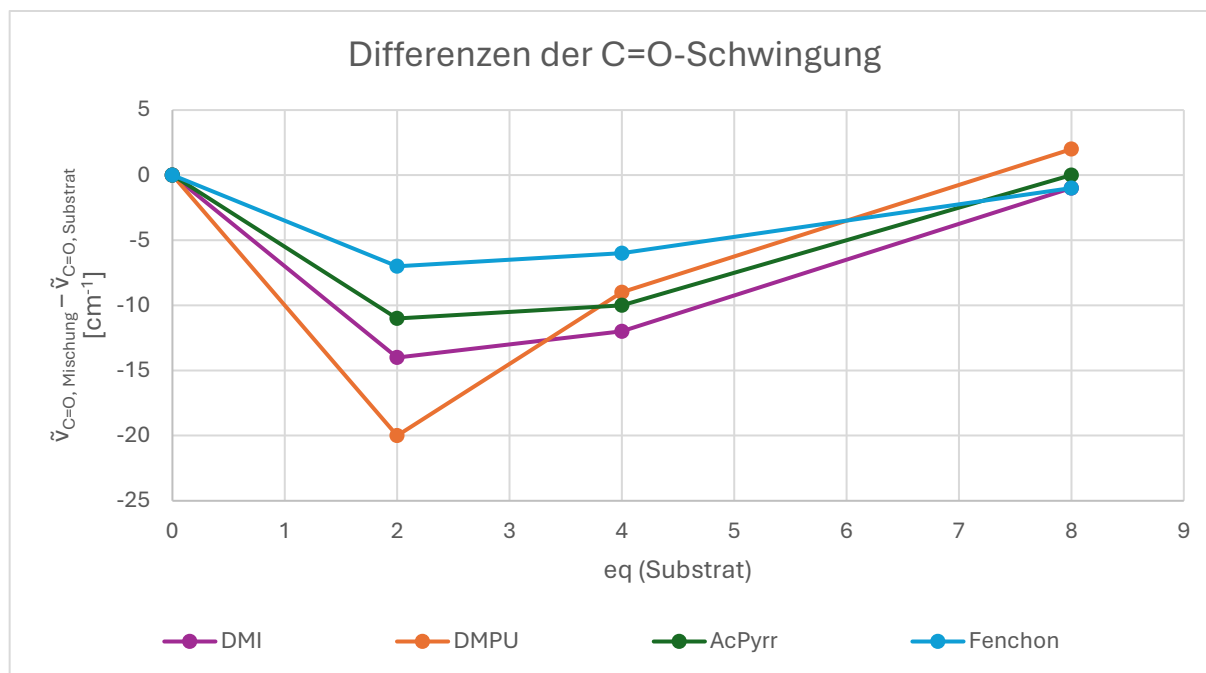


Abbildung 75: Differenzen der Wellenzahlen der C=O-Schwingungsbande der Substrat-Carbonylgruppen der reinen Substrate und denen in Mischungen von Ligand **40** mit unterschiedlich vielen Äquivalenten der Substrate

Die erwartete Schwächung der N–H-Bindung der Harnstoffgruppe in Ligand **40** konnte ebenfalls durch die Verringerung der jeweiligen Wellenzahl in Anwesenheit der Amid- und Harnstoff-Substrate bestätigt werden (Abbildung 76). Erwartungsgemäß blieb die Schwingung auch bei einem Überschuss der Carbonylverbindung geschwächt, da ab zwei Äquivalenten eine Sättigung aller Harnstoffe gewährleistet war. Dass für die Mischung von acht Äquivalenten DMI **111** als Substrat ein erneuter Anstieg der Wellenzahl zu beobachten ist, kann durch Interferenzen der Spektren der jeweiligen Einzelkomponenten erklärt werden. Reines DMI **111** hat eine

IR-Schwingungsbande bei 3467 cm^{-1} , welche mit steigendem Anteil in den Gemischen an Intensität zunahm, mit der Bande der N–H-Schwingung des Harnstoffes überlagerte und so diesen unerwarteten Wert generierte. Völlig abweichend zu den Ergebnissen der Harnstoff- und Amid-Substrate führte eine Mischung des Liganden **40** mit Fenchon **108** zu einer stetigen Steigerung der N–H-Bindungsstärke. Da Fenchon **108** als Reinstoff keine IR-Schwingungsbanden in diesem Bereich besitzt, können Überlagerungseffekte als Ursache ausgeschlossen werden. Eine Erklärung für diese Beobachtung könnte sein, dass es am Keton keine zusätzlichen +M-Substituenten gibt, die zusätzliche Elektronendichte auf die Carbonylgruppe übertragen. Dadurch führt die Koordination am Harnstoff zu einer Erhöhung der Elektronegativität des Carbonyl-Sauerstoffes, was wiederum in einer Verkürzung der N–H-Bindung resultiert.

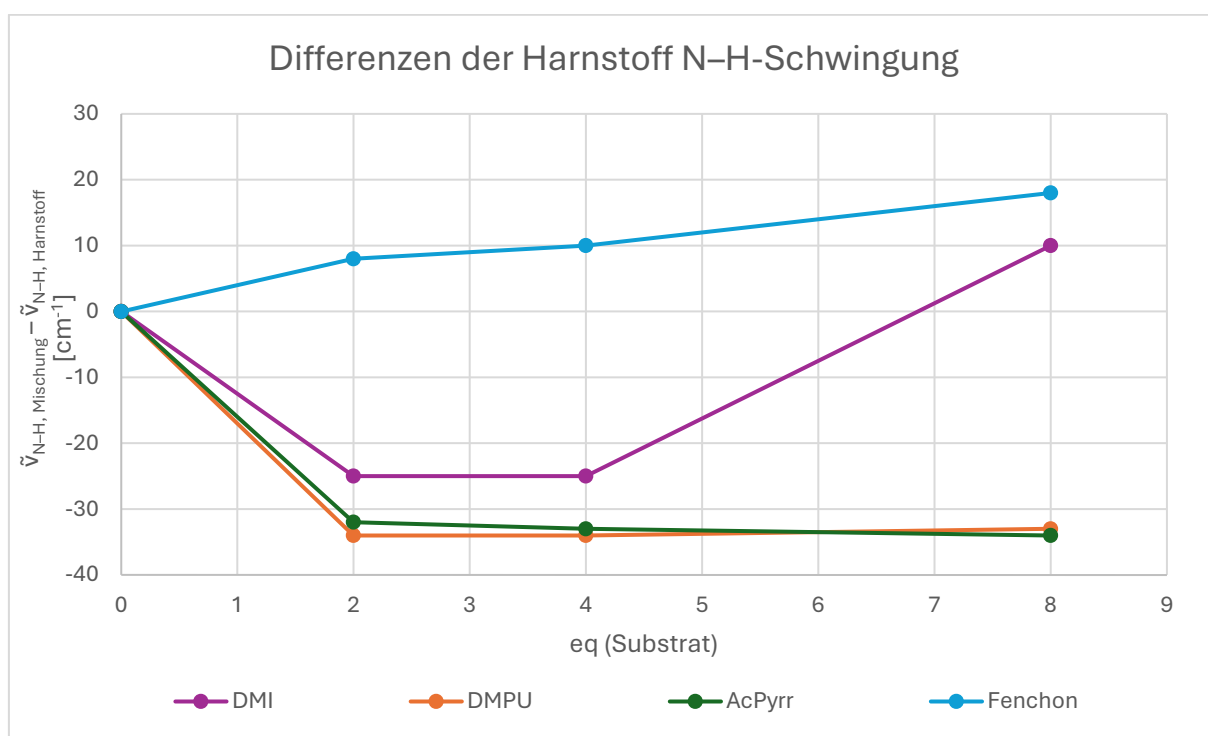


Abbildung 76: Differenzen der Wellenzahlen der N–H-Schwingungsbande der Harnstoffgruppen des reinen Liganden und denen in einer Mischung von Ligand **40** mit unterschiedlich vielen Äquivalenten der Substrate

Durch die IR-spektroskopischen Experimente konnten die in den NMR-spektroskopischen Experimenten gewonnenen Erkenntnisse über die erfolgreiche Ausbildung von H-Brücken zusätzlich bestätigt werden. Die Harnstoffgruppen des Liganden **40** sind in der Lage unterschiedlich starke Wasserstoffbrücken-Bindungen zu verschiedenen Carbonylgruppen auszubilden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass ein Substrat für die angestrebte Trifluormethoxylierungsreaktion mit einer geeigneten Carbonylgruppe am Ligand **40** binden und dadurch räumlich fixiert werden kann. Dies konnte auch modellhaft an tetraedrisch koordinierten Silberkomplexen mit zusätzlichen Liganden bestätigt werden.

3.4 Synthese möglicher Carbonyl-Substrate für eine Trifluormethoxylierungsreaktion und Untersuchung ihrer Reaktivität gegenüber Trifluormethanolat

3.4.1 Auswahl der Substrat-Strukturmotive und Testen der Reaktionsbedingungen

Als Testsubstrate für die enantioselektive Trifluormethoxylierungsreaktion wurden Carbonylverbindungen ausgewählt, die in der α -Position eine gute Austrittsgruppe vorweisen. Nach dem Vorbild der Substitutionsreaktionen mit Trifluormethoxido-Silber(I)-Komplexen der Shen-Gruppe¹⁸⁵ wurden dafür in erster Linie Nosylate ausgewählt. Bei diesen handelt es sich um sehr gute Austrittsgruppen und sie können in einem Schritt aus den entsprechenden Alkoholen dargestellt werden, wodurch sie synthetisch gut zugänglich sein sollten. Es wurden aber auch andere Austrittsgruppen, wie zum Beispiel Halogenide oder andere Sulfonate in Erwägung gezogen, mit denen eine Variation der Reaktivität erreicht werden könnte.

Als Carbonylgruppen wurden Ketone, Amide und Ester getestet. Obwohl Ketone und auch Ester zwar nur schwache H-Brücken zu Harnstoffen ausbilden, wurde eine grundlegend unterschiedliche Reaktivität hinsichtlich ihrer α -Substitution im Vergleich zu den besser koordinierenden Amiden erwartet. So könnten sie möglicherweise bessere Ergebnisse in der Trifluormethoxylierungsreaktion hervorbringen und wurden deshalb auch als Substrate ausgewählt. Als weiterer Substituent in der α -Position wurden hauptsächlich Aryl-Substituenten gewählt, wodurch sich die Austrittsgruppen in einer benzyllischen Position befinden. Dadurch werden sie zusätzlich für nucleophile Angriffe aktiviert, da eine positive Ladung in dieser Position durch den +M-Effekt des Aromaten stabilisiert wird. Durch weitere +M- oder +I-Substituenten in der *para*-Position des Phenylringes kann dieser Effekt zusätzlich verstärkt werden. Als Alternative zum Phenyl-Substituenten sollte aber auch ein Alkyl-Substituent in Form einer Isopropylgruppe an einem Pyrrolidinamid und einem Phenylketon getestet werden. So sollten verschiedene Kombinationen aus den unterschiedlichen Carbonylgruppen sowie den Substituenten und Austrittsgruppen in α -Position hinsichtlich ihrer Kinetik in der nucleophilen Substitution mit Trifluormethoxid-Nucleophilen und der Produktbildung untersucht werden (Abbildung 77).

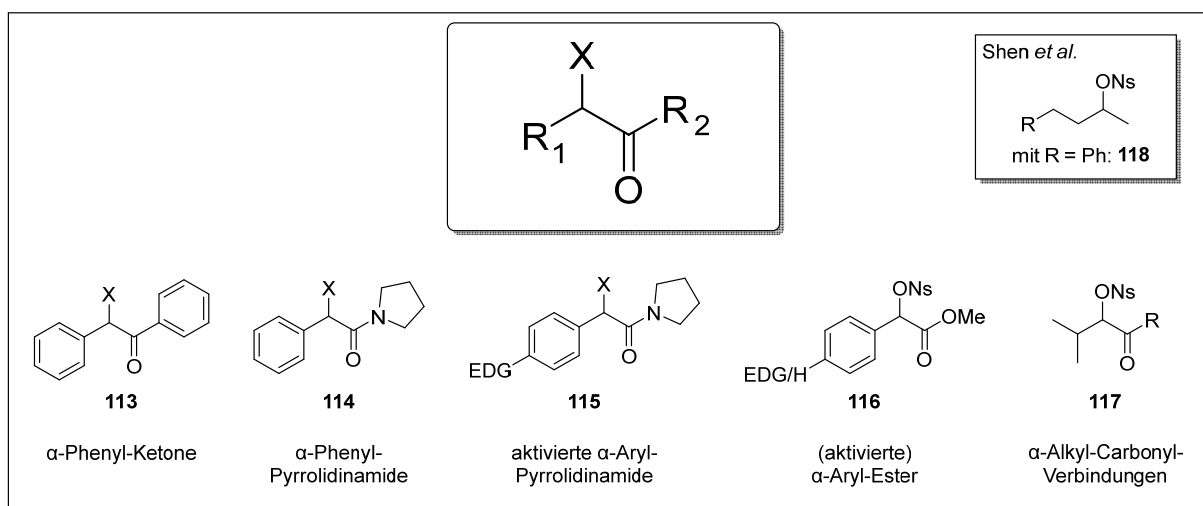
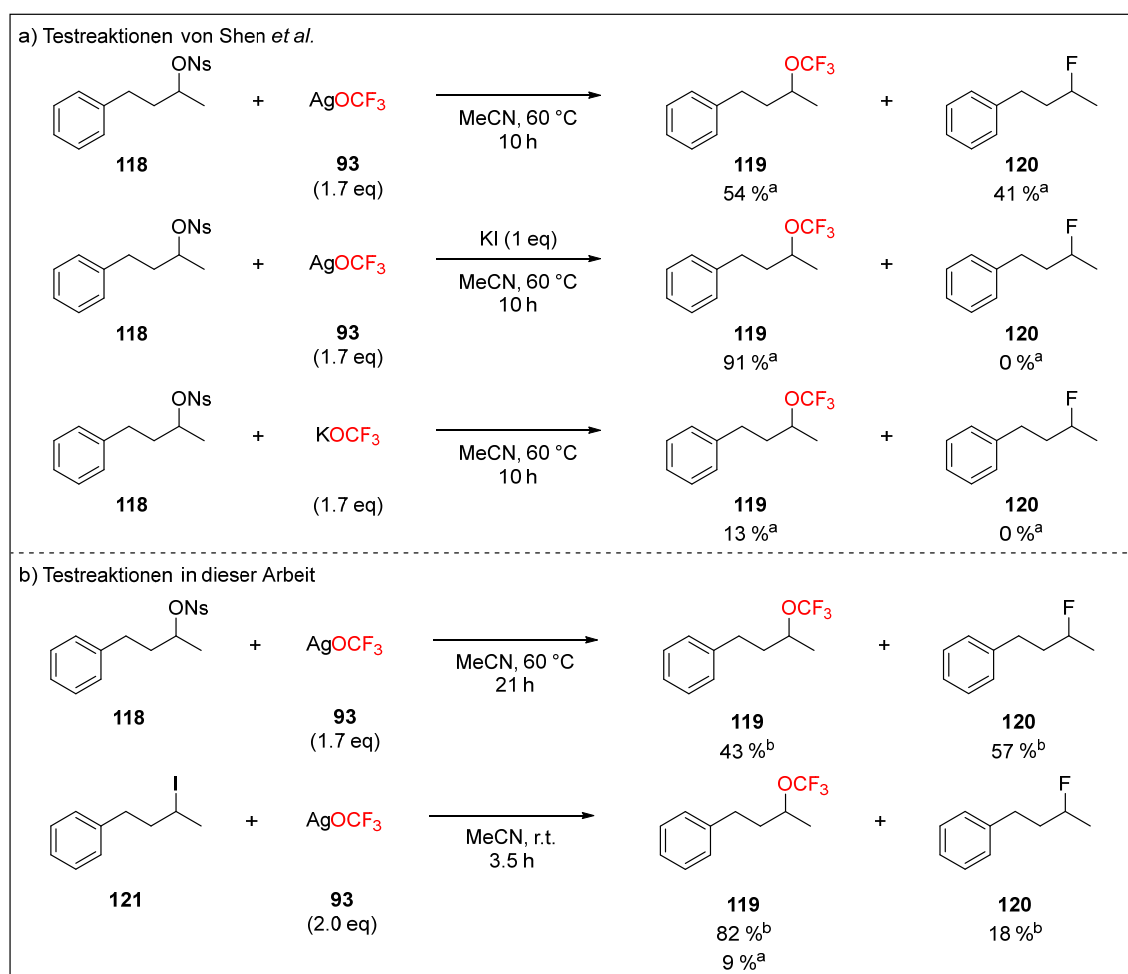


Abbildung 77: Allgemeine Strukturformeln der geplanten Testsubstrate für die Trifluormethoxylierungsreaktion und Testsubstrat nach Vorbild der Literatursynthese¹⁸⁵

Das Ziel der enantioselektiven Trifluormethoxylierungsreaktion ist eine Unterscheidung der beiden Enantiomere eines Substrates durch die Koordination an einer Harnstoffgruppe des chiralen Bisimin-Liganden **40**. Deswegen wurden alle Substrate als Racemate dargestellt. Um sie auf ihre Eignung als Elektrophile gegenüber Trifluormethanolat zu testen, wurden sie nach erfolgreicher Synthese in einer Trifluormethoxylierungsreaktion mit AgOCF_3 **93** eingesetzt. So konnte ermittelt werden, ob die Substitution der Austrittsgruppe durch Trifluormethoxid überhaupt funktioniert, bei welchen Reaktionsbedingungen sie abläuft und ob die erhaltenen Produkte stabil und isolierbar sind. Außerdem sollten die so hergestellten Trifluormethylether als Referenzen für die NMR-spektroskopische Auswertung weiterer Screenings von Reaktionsbedingungen mit den entsprechenden Substraten dienen.

Bevor die Carbonyl-Substrate synthetisiert und für die Darstellung von Trifluormethylethern eingesetzt wurden, wurde das methodische Vorgehen und die Qualität der dargestellten AgOCF_3 -Vorratslösung unter den gleichen Konditionen wie in den von Shen *et al.* durchgeführten Trifluormethoxylierungsreaktionen getestet.¹⁸⁵ In diesen Arbeiten wurde beobachtet, dass die Reaktion des sekundären Nosylats **118** mit AgOCF_3 **93** zu einem Gemisch aus dem Trifluormethylether **119** und dem Fluor-Nebenprodukt **120** führte (Schema 27 a). Durch die Anwesenheit von Kaliumiodid konnte die Bildung des Nebenprodukts **120** daraufhin unterbunden werden. Aus mechanistischer Sicht wurde lediglich die Bildung von KOCF_3 als Reagenz aus Kaliumiodid und AgOCF_3 **93** diskutiert, nicht aber eine mögliche Bildung eines iodierten Zwischenprodukts **121**, welches dann mit AgOCF_3 **93** unter Freisetzung von Silberiodid reagiert. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde mit Nosylat **118** ein ähnliches Produkt-Nebenprodukt-Verhältnis im ^{19}F -NMR-Spektrum der Reaktionslösung erhalten (Schema 27 b), wobei Fluor-Produkt **120** allerdings das Hauptprodukt darstellte. Die Reaktion wurde ebenfalls

mit dem Iod-Substrat **121** durchgeführt, um dessen mechanistische Rolle in einer Reaktion von Nosylat **118** mit Kaliumiodid zu überprüfen. Dabei wurde bereits bei einer deutlich kürzeren Reaktionsdauer und bei Raumtemperatur ein vollständiger Umsatz beobachtet und ein deutlich höherer Anteil des Trifluormethylethers **119** gegenüber dem Fluor-Nebenprodukt **120** spektroskopisch nachgewiesen, was sich mit den Beobachtungen bei Einsatz von Kaliumiodid deckt. Die geringe isolierte Ausbeute kann durch die Bildung eines Olefins als weiteres Nebenprodukt erklärt werden, das aus einer Iodwasserstoff-Eliminierung des Iodids **121** hervorging. Insgesamt zeigt diese Reaktion, dass Iodid als Austrittsgruppe ein deutlich besseres Produkt-Nebenprodukt-Verhältnis herbeiführt und möglicherweise auch die Erklärung für die Ergebnisse mit Kaliumiodid in den Reaktionen von Shen *et al.* ist.



Schema 27: a) Testreaktionen von Shen *et al.*¹⁸⁵ zur Trifluormethoxylierung des Nosyl-Substrats **118** u.a. in Anwesenheit von Kaliumiodid und mit Kalium-Trifluormethanolat b) Durchgeführte Testreaktionen mit Nosyl-Substrat **118** zur Überprüfung der Aktivität der AgOCF₃-Lösung, der Reaktionsbedingungen und der Produktverhältnisse ausgehend von unterschiedlichen Austrittsgruppen am Edukt. ^aIsolierte Ausbeute ^bProduktverhältnis berechnet aus den Integralen der Signale im ¹⁹F-NMR-Spektrum der Reaktionslösung.

In den reproduzierten Testreaktionen unter Literaturbedingungen wurde gezeigt, dass die zuvor dargestellte AgOCF₃-Lösung und die Reaktionsdurchführung generell zur erfolgreichen

Darstellung von Trifluormethylethern eingesetzt werden kann. Da AgOCF_3 **93** empfindlich gegenüber Feuchtigkeit und Licht ist, muss auf den Ausschluss dieser Faktoren während der Reaktion geachtet werden, weil sonst die Dissoziation des Trifluormethanolats zu Carbonylfluorid **97** und Fluorid als Konkurrenzreaktion auftreten kann. Die Fluorid-Anionen können dann ebenfalls als Nucleophile fungieren, um die guten Austrittsgruppen des Substrats zu substituieren. Die hier durchgeführten Testreaktionen zeigen, dass die Reaktion mit dem Nosyl-Substrat **118** zu einem Gemisch aus beiden fluorierten Produkten führte. Durch den Einsatz des Iod-Substrats **121** mit AgOCF_3 **93**, konnte Iodid als Austrittsgruppe mit den Silber(I)-Kationen zum schwerlöslichen AgI reagieren, fiel aus der Reaktionslösung aus und trieb das Gleichgewicht so auf die Produktseite. Dadurch ist die Reaktion auch bei mildereren Bedingungen und mit kürzeren Reaktionsdauern möglich. Als Fazit kann daher festgehalten werden, dass der Einsatz des Nosyl-Substrats **118** zur Bildung eines Produktgemisches tendierte, wohingegen das Iod-Substrat **121** die Bildung des gewünschten Trifluormethylethers **119** begünstigt. Damit können entsprechende Iod-Substrate als Derivate der eigentlichen Nosyl-Substrate eingesetzt werden, um die OCF_3 -Produkte für eine Charakterisierung gezielt darzustellen.

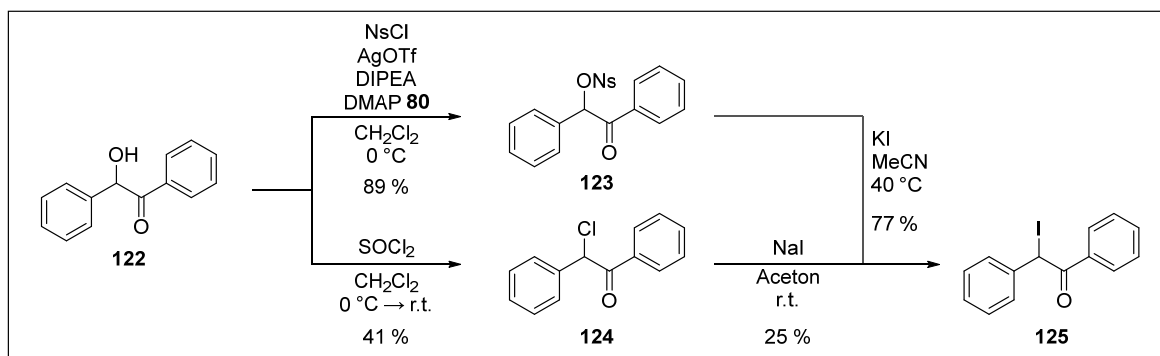
3.4.2 α -Phenylketon-Substrate

3.4.2.1 Darstellung der α -Phenylketon-Substrate **113** ausgehend von Benzoin **122**

Als erste Substratklasse wurden Phenylketone **113** ausgewählt, deren Austrittsgruppe in α -Position gleichzeitig in einer benzylicischen Position zum α -Phenyl-Substituenten liegen. Dadurch wurde eine extrem hohe Reaktivität in nucleophilen Substitutionen erwartet, die eine Entstehung der entsprechenden Trifluormethylether sicherstellen sollte. Als Austrittsgruppen wurden Nosylat-, Iodid- und auch Diazogruppen getestet. Bei diesen handelt es sich zwar durchweg um gute Austrittsgruppen, aber sie reagieren unter leicht unterschiedlichen Reaktionsmechanismen und sollten daher hinsichtlich ihrer Eignung in einer Trifluormethoxylierung miteinander verglichen werden.

Die Darstellung der Nosyl- und Iod-Derivate erfolgte ausgehend vom kommerziell erhältlichen Benzoin **122**. Eine Überführung des Alkohols in eine Nosylgruppe unter den üblichen Bedingungen mit Nosylchlorid, einer Aminbase und ggf. DMAP **80** als Katalysator lieferte jedoch nicht das Nosyl-Produkt **123**, sondern das Chlorid-Produkt **124**. Dadurch, dass die Benzylnosylate **123** stark elektrophil sind, fand eine schnelle Folgereaktion mit den während dieser Reaktion freigesetzten Chlorid-Anionen statt. Durch Zugabe von Silber(I)triflat konnte die Nebenproduktbildung verhindert werden, indem die freigesetzten Chlorid-Anionen als Silberchlorid gefällt und damit aus der Reaktionslösung entfernt wurden. Auch bei der Aufarbeitung musste darauf geachtet werden, dass Nosylat **123** keinen Nucleophilen, wie beispielsweise Wasser beim Waschen mit wässrigen Lösungen oder Methanol als Laufmittel bei

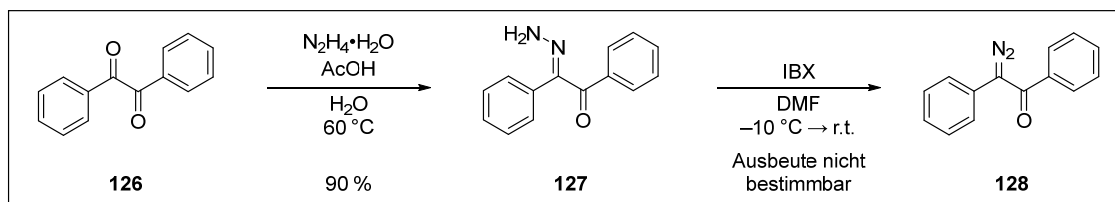
der chromatographischen Reinigung ausgesetzt wurde. Letztendlich konnte das empfindliche α -Nosyl-Keton **123** über eine kurze Filtersäule mit Dichlormethan direkt aus der Reaktionslösung in einer sehr guten Ausbeute erhalten werden (Schema 28).



Schema 28: Darstellung der α -Phenylketon-Substrate mit Nosylat (**123**) und Iodid (**125**) als Austrittsgruppe ausgehend von Benzoin **122**

Das Iod-Benzoin-Derivat **125** wurde ausgehend von Benzoin **122** über eine Chlorierung und eine anschließende Finkelstein-Reaktion mit dem Chlor-Benzoin-Derivat **124** dargestellt. Beide Reaktionsschritte lieferten nur geringe Ausbeuten, was folgende zwei Gründe hat: Erstens wurde in beiden Reaktionsschritten ein Nebenprodukt erhalten, das nicht durch eine säulenchromatographische Reinigung abgetrennt werden konnte. Dieses konnte später als Benzil **126** identifiziert werden. Möglicherweise kommt es während der Reaktionen zu Redoxprozessen zwischen Luftsauerstoff, den Halogeniden und den Benzoin-Derivaten. Aus der Literatur geht hervor, dass elementares Iod durchaus in der Lage ist, Benzoin in seiner Dienolform bereits bei Raumtemperatur zu Benzil **126** zu oxidieren.^{298,299} Zweitens wurden große Ausbeuteverluste während der Aufreinigung durch Umkristallisationen verursacht, um die halogenierten Benzoin **124** und **125** vom Benzil-Nebenprodukt **126** zu trennen. Aufgrund ihrer hohen Löslichkeit in polaren sowie unpolaren Lösungsmitteln konnten nur sehr geringe Mengen an Lösungsmittel verwendet werden und trotzdem verblieb stets ein Großteil des Produktes in der Mutterlösung. Bei einer erneuten Umkristallisation der Mutterlösung fiel kein Feststoff mehr aus. Eine alternative Syntheseroute für das Iod-Benzoin-Derivat **125** mit einer einfacheren Aufarbeitung ausgehend vom Nosyl-Benzoin **123** führte zu einer deutlich besseren Ausbeute.

Das Diazo-Derivat **128** wurde in einer Syntheseroute aus Benzil **126** synthetisiert (Schema 29). Die Oxidation des Hydrazons **127** stellte sich als Herausforderung dar, da das Diazo-Derivat **128** sehr reaktiv ist, was zu Nebenreaktionen während der Oxidation und der Aufreinigung führte. So wurde eine Swern-Oxidation und Oxidationen mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen und Lösungsmitteln getestet. Letztendlich wurden die besten Ergebnisse mit IBX in DMF bei anfangs -10°C erzielt, wobei auch in diesem Produkt noch Spuren von Verunreinigungen, darunter auch Benzil **126**, vorgefunden wurden.



Schema 29: Synthese des Diazo-Benzoin-Derivats **128** ausgehend von Benzil **126**

3.4.2.2 Reaktion der α -Phenylketon-Substrate **113** mit AgOCF_3

Wie bereits bei der Auswahl der Substrate beschrieben, wurde zuerst eine Testreaktion durchgeführt, in der das Iod-Benzoin-Derivat **125** mit einer AgOCF_3 -Lösung zum Trifluormethylether **129** umgesetzt wurde, damit dieser charakterisiert und als Referenz für die NMR-spektroskopische Auswertung der folgenden Reaktionen genutzt werden konnte. Der Umsatz der Reaktion war bei Raumtemperatur bereits nach wenigen Stunden vollständig und resultierte in einem Produktgemisch aus Benzoin-Trifluormethylether **129** und dem Benzoin-Fluorid **130** sowie Benzil **126** als Nebenprodukt. Diese drei Verbindungen zeigten ein sehr ähnliches Laufverhalten in der Säulenchromatographie, weswegen in einem weiteren Versuchsansatz bei der Aufreinigung eine lange Säule und ein unpolares Laufmittel gewählt wurden, um das Produkt **129** für eine vollständige Charakterisierung zu isolieren. Dies gelang mit einer geringen Ausbeute von 42 %. Darauf basierend wurde ein Screening der Reaktionsbedingungen und unterschiedlichen Substraten durchgeführt, um die Ausbeute des Trifluormethylethers **129** zu maximieren. Zur Berechnung der Produktverhältnisse aus den Rohproduktmischungen wurden nicht-überlagernde Signale der jeweiligen Verbindung integriert. Ein Beispiel für dieses Vorgehen ist in Abbildung 78 gezeigt.

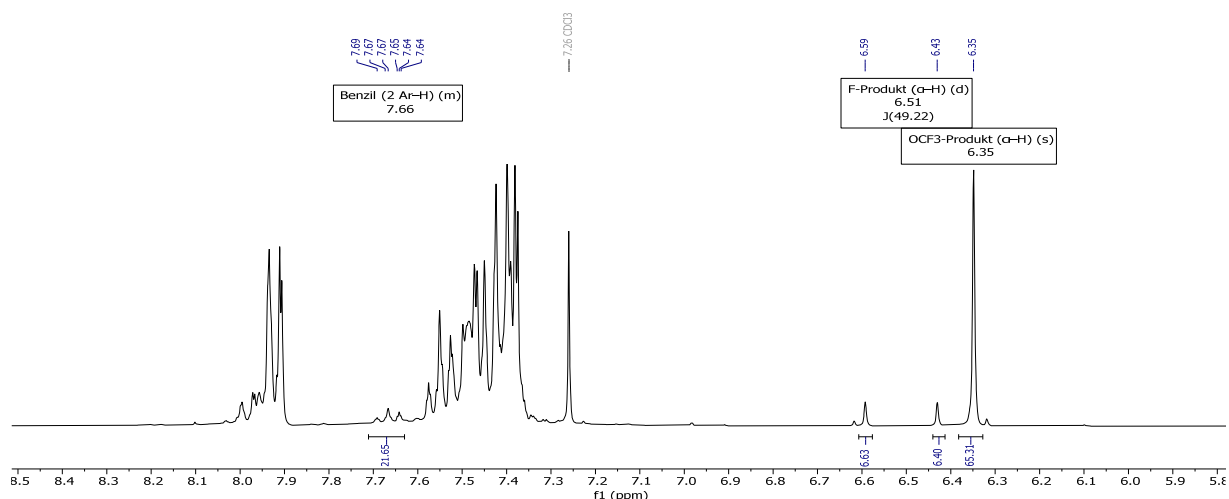
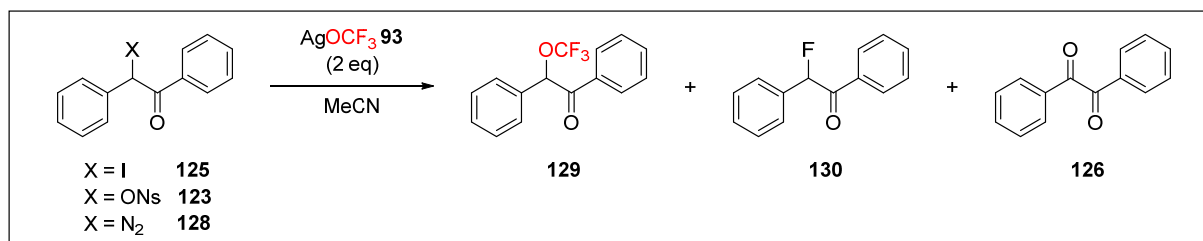


Abbildung 78: Bestimmung der Integrale zur Berechnung der Produktverhältnisse der Reaktionsprodukte **129**, **130** und **126**

Alle Versuche und Ergebnisse zur Trifluormethoxylierung mit den unterschiedlichen Benzoin-Derivaten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

3.4 Synthese möglicher Carbonyl-Substrate für eine Trifluormethoxylierungsreaktion und Untersuchung ihrer Reaktivität gegenüber Trifluormethanolat

Tabelle 5: Übersicht der Reaktionsbedingungen und Produktverhältnisse der Trifluormethoxylierungsreaktionen mit den Benzoin-Derivaten und AgOCF_3 **93**:



Eintrag	Substrat	Bedingungen*		Zusatz	Ausbeuten der Produkte**			Verhältnis 129:130:126: Edukt**
		Temp.	Dauer		129	130	126	
1	125 (X = I)	r.t.	2 h	5 eq AgOCF_3	31 %	9 %	8 %	64:18:17:0
2	125 (X = I)	r.t.	19 h	-	42 %***	n.d.	n.d.	n.d.
3	125 (X = I)	r.t.	3 h	-	55 %	11 %	9 %	74:15:11:0
4	125 (X = I)	r.t.	26 h	KI (1 eq)	56 %	5 %	7 %	67:6:9:19
5	123 (X = ONs)	r.t. 60 °C	2 h 2.5 h	-	Nicht bestimmbar.			6:15:80:0
6	123 (X = ONs)	60 °C	2.5 h	-	Nicht bestimmbar			7:13:80:0
7	123 (X = ONs)	r.t.	7 d	-	Nicht bestimmbar			17:34:49:0
8	123 (X = ONs)	r.t. 40 °C	18 h 40 h	DMAP 80 (1 eq)	Nicht bestimmbar			14:18:67:0
9	123 (X = ONs)	60 °C	19 h	KI (1 eq, 1 h vorher)	Nicht bestimmbar			31:15:40:14
10	128 (X = N_2)	r.t.	4 h	-	Nicht bestimmbar			57:4:39:0

*Bei mehreren Angaben in einer Zeile wurden im selben Ansatz zuerst die erstgenannten Bedingungen angewendet und anschließend die anderen **Berechnet aus den Integralen der Signale von den Produktgemischen in den ^1H -NMR-Spektren nach der säulenchromatographischen Reinigung ***Als Reinstoff isolierte Ausbeute

In weiteren Experimenten (Tabelle 5, Eintrag 3-4) mit dem Iod-Benzoin-Derivat **125** wurde die Aufarbeitung optimiert, indem die Reaktionslösung ohne zusätzliche Aufreinigungsschritte sofort säulenchromatographisch gereinigt wurde. Hierbei wurde eine kurze Säule gewählt, die zwar keine Trennung der drei Verbindungen gewährleisten konnte, dafür aber die Zeit auf der Säule reduzierte, um dadurch bedingte Ausbeuteverluste auszuschließen. Das so erhaltene Produktgemisch bestand jeweils nur aus den Benzoin-Produkten **129**, **130** und Benzil **126**, deren Anteile und Ausbeuten anhand der Integrale ihrer Signale im ^1H -NMR-Spektrum berechnet werden konnten. Um mögliche Ausbeuteverluste aufgrund einer unerwartet hohen Flüchtigkeit des Produkts **129** durch seine Trifluormethoxygruppe zu vermeiden, wurden die Lösungsmittel nach der Säulenchromatographie durch eine Destillation unter Normaldruck und durch anschließendes Ausdampfen bei Raumtemperatur über Nacht entfernt. Letztendlich wurden so

die Ausbeute und das Produktverhältnis zu Gunsten des Trifluormethylethers **129** verbessert. Mit Kaliumiodid als Zusatz wurde die geringste Bildung von Nebenprodukten detektiert, aber gleichzeitig auch ein unvollständiger Umsatz erhalten, was darauf hindeutet, dass mit Kaliumiodid andere schnelle Zersetzungsprozesse des Silbertrifluormethanolats (**93**) stattgefunden haben.

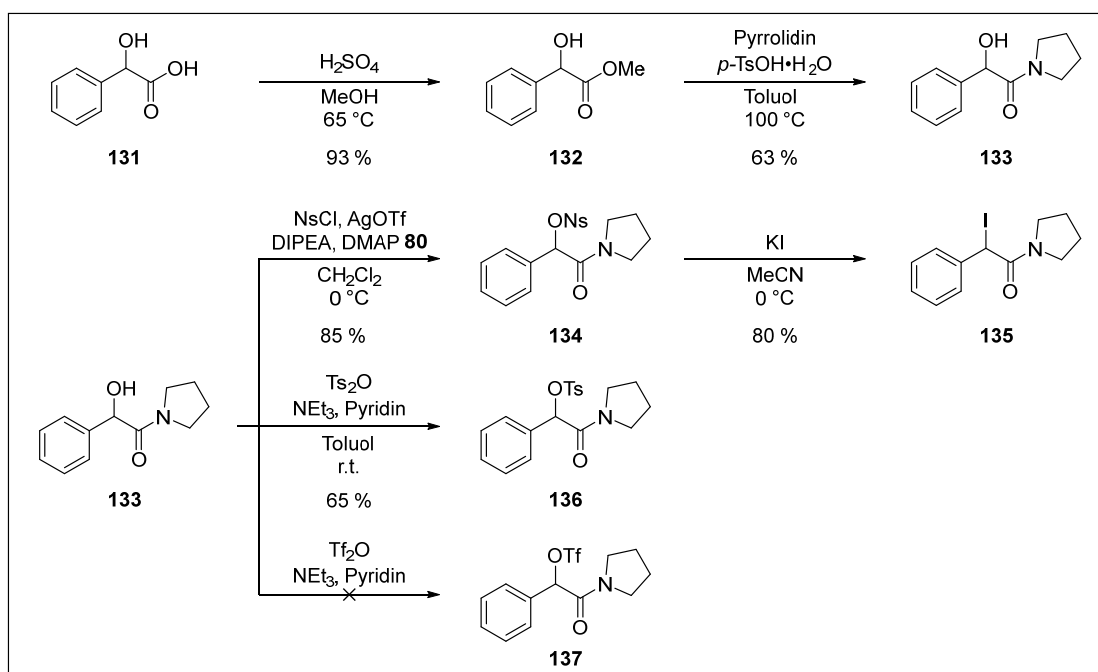
Ein ähnliches Screening der Reaktionsbedingungen wurde für das Nosyl-Benzoin **123** angewendet (Tabelle 5, Eintrag 5-9). Nachdem bei Raumtemperatur überhaupt kein Umsatz mittels DC beobachtet wurde, wurde auf 60 °C erhitzt, was schließlich eine Reaktion initiierte. Nach der säulenchromatographischen Reinigung wurde ein Gemisch aus mindestens fünf unterschiedlichen Verbindungen erhalten, in dem außer den Benzoin-Produkten **129**, **130** und Benzil **126** noch weitere aromatische Verbindungen enthalten waren, die nicht identifiziert werden konnten. Vermutlich handelte es sich dabei unter anderem um Reaktionsprodukte, die eine Nosylgruppe beinhalten. Unter diesen Umständen konnten zwar keine verlässlichen Ausbeuten, dafür aber die Verhältnisse der Benzoin-Produkte berechnet werden. Anhand dieser wird deutlich, dass Benzil **126** das Hauptprodukt war und der gewünschte Benzoin-Trifluormethylether **129** nur einen Bruchteil des Produktgemisches ausmachte. Eine längere Reaktionszeit bei einer niedrigeren Temperatur sowie der Zusatz von DMAP **80** als Katalysator für die nucleophile Substitution wirkten sich positiv auf die Bildung des erwünschten OCF₃-Produkts **129** aus. Der höchste Anteil konnte jedoch durch eine vorgelagerte Reaktion mit Kaliumiodid erhalten werden, in der zuvor das Iod-Benzoin-Derivat **125** *in situ* dargestellt wurde und anschließend mit AgOCF₃ **93** reagierte. Dennoch bestand der Hauptteil des Produktgemisches ebenfalls aus Benzil **126**. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass das Nosyl-Substrat **123** unabhängig von den Reaktionsbedingungen zur ausgeprägten Bildung von Benzil **126** neigt.

Zuletzt wurde auch das Diazo-Benzoin-Derivat **128** eingesetzt, da dieses über eine noch bessere Austrittsgruppe verfügt als das Nosyl-Derivat **123**. Das Ergebnis dieser Reaktion war ebenfalls ein Produktgemisch, jedoch stellte der Benzoin-Trifluormethylether **129** das Hauptprodukt dar (Tabelle 5, Eintrag 10). Dennoch wurden auch in diesem Ansatz viele weitere Signale von diversen Nebenprodukten im ¹H-NMR-Spektrum sichtbar, sodass auf weitere Versuche mit diesem Substrat verzichtet wurde. Letztendlich war die Bildung von Benzil **126** unter allen getesteten Reaktionsbedingungen und für alle getesteten Benzoin-Derivate unvermeidbar und in einem so großen Ausmaß vorhanden, dass der Einsatz der Phenylketon-Substrate nicht weiterverfolgt wurde.

3.4.3 Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substrate

3.4.3.1 Darstellung der Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substrate **114** ausgehend von Mandelsäure **131**

Da die ausgeprägte Nebenproduktbildung der Benzoin-Derivate möglicherweise an der hohen Reaktivität des α -Phenylketon-Strukturmotivs liegen könnte, sollten weniger reaktive Carbonylgruppen als Substrate getestet werden. Aus diesem Grund wurden Amide ausgewählt, zumal sich Amidgruppen auch als geeignete Struktur motive für H-Brücken-Akzeptoren mit den Harnstoffen des Bisimin-Liganden **40** herauskristallisierten (siehe Kapitel 3.3). Die Wahl eines Pyrrolidin-Substituenten des Amids geht auf dessen symmetrische, rigide Ringstruktur zurück, wodurch eine bessere Selektivität für die enantioselektive Reaktion erhofft wurde. Als Austrittsgruppen wurden die Sulfonatgruppen Nosylat, Tosylat und Triflat sowie Iodid getestet. Alle Derivate wurden ausgehend von racemischer Mandelsäure **131** synthetisiert (Schema 30).



Schema 30: Syntheseroute der Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substrate **134**, **135** und **136**

Nahezu alle Reaktionsschritte verliefen erfolgreich mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Das Pyrrolidin-Mandelat **133** diente als Edukt für die Synthese der unterschiedlichen Sulfonate, von denen das Nosylat **134** und das Tosylat **136** erfolgreich dargestellt werden konnten. Im Vergleich zum Nosyl-Benzoin-Substrat **123** wurden bei diesen Verbindungen während ihrer Synthese und Aufarbeitung deutlich weniger Nebenreaktionen und keinerlei Oxidationen in der Benzylposition beobachtet, was auf eine deutlich geringere Reaktivität schließen lässt. Das entsprechende Iod-Mandelsäure-Pyrrolidinamid **135** konnte wiederum durch eine nucleophile Substitution aus dem Nosyl-Derivat **134** mit Kaliumiodid erhalten werden.

Einzig die Darstellung des Triflat-Derivats **137** verlief nicht erfolgreich, was vermutlich an der hohen Elektrophilie von Triflatgruppen und deren Lage in benzyllischer Position liegt. In mehreren Versuchen mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen wurde laut DC zwar ein Umsatz von Mandelsäure-Pyrrolidinamid **133** zu einem unpolareren Produkt angezeigt, jedoch wurden in den ^1H -NMR-Spektren der jeweils isolierten Produkte eine Vielzahl von Signalen gefunden, bei denen das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden konnte. Die Synthese oder Isolierung des Triflats **137** ging vermutlich mit einer so starken Nebenproduktbildung einher, dass diese Verbindung nicht isoliert werden konnte und als mögliches Substrat somit verworfen wurde.

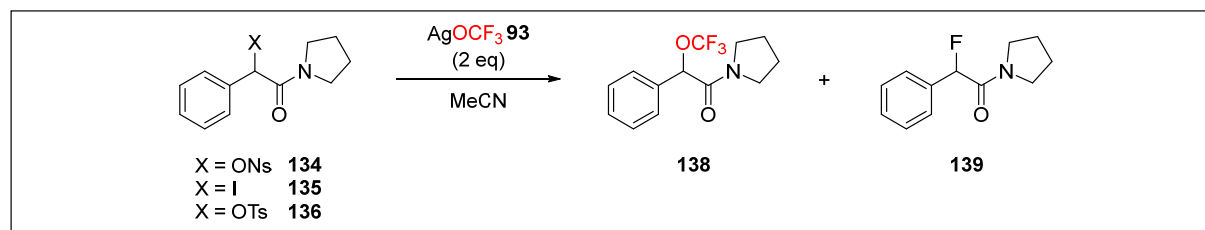
3.4.3.2 Reaktion der Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substrate **114** mit AgOCF_3

Wie bereits bei der Synthese der Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substrate erkennbar wurde, zeigten diese Substrate auch gegenüber AgOCF_3 **93** eine deutlich geringere Reaktivität als die α -Phenylketon-Substrate. Mit dem Nosyl-Substrat **134** wurde bei Raumtemperatur innerhalb von wenigen Stunden kaum Umsatz detektiert, weshalb die Temperatur dieses Reaktionsansatzes auf $60\text{ }^\circ\text{C}$ erhöht wurde (Tabelle 6, Eintrag 1). Nach 19 h wurde schließlich ein vollständiger Umsatz erhalten, der in zwei Produkt-Spots mit deutlich unterschiedlichen R_f -Werten in der DC resultierte. Diese beiden Produkte konnten säulenchromatographisch gut voneinander getrennt und schließlich als Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Trifluormethylether **138** und als entsprechendes Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Fluorid **139** identifiziert werden. Hierbei wurde das Fluor-Pyrrolidinamid **139** als Hauptprodukt erhalten, was auf die Zersetzung des AgOCF_3 **93** zu Fluorid und Carbonylfluorid **97** bei der erhöhten Temperatur hinweist. Dadurch, dass die Reaktion mit den Trifluormethoxid-Nucleophilen bei Substrat **134** langsam ist, ist die Zersetzung der OCF_3 -Nucleophile und die anschließenden nucleophilen Angriffe der Fluorid-Anion eine starke Konkurrenzreaktion.

Um diesen Prozess einzudämmen, wurde die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen über längere Zeiträume durchgeführt (Tabelle 6, Eintrag 2-5). Bei Raumtemperatur war ein vollständiger Umsatz nach drei Tagen erreicht und lieferte deutlich mehr Trifluormethylether **138**. Der Anteil des Fluor-Produktes **139** konnte für diese Reaktion nicht eindeutig bestimmt werden, da das Auswiegen des Produktkolbens eine sehr geringe Masse ergab, die augenscheinlich und verglichen mit der Signalintensität aus NMR-Spektren mit anderen isolierten Produkten nicht korrekt erschien. Vermutlich handelte es sich hierbei um einen Wägefehler.

3.4 Synthese möglicher Carbonyl-Substrate für eine Trifluormethoxylierungsreaktion und Untersuchung ihrer Reaktivität gegenüber Trifluormethanolat

Tabelle 6: Übersicht der Reaktionsbedingungen und Produktverhältnisse der Trifluormethoxylierungsreaktionen mit den Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Derivaten und AgOCF_3 **93**:



Eintrag	Substrat	Bedingungen*		Zusatz	Ausbeuten Produkte (isoliert)		Verhältnis 138:139
		Temp.	Dauer		138	139	
1	134 (X = ONs)	r.t. 60 °C	4.5 h 19 h	-	29 %	66 %**	30:70
2	134 (X = ONs)	r.t.	3 d	-	49 %**	5 %***	n.b.***
3	134 (X = ONs)	-20 °C r.t.	7 d 28 h	-	10 %	47 %	17:83
4	134 (X = ONs)	0 °C	2 d	+ AgOCF_3 (2 eq)	37 %	22 %	63:37
5	134 (X = ONs)	0 °C 10 °C	3 d 5 d	+ AgOCF_3 (2 eq)	29 %	26 %	53:47
6	135 (X = I)	r.t.	2 h	-	37 %**	0 %***	n.b.*** Gemisch 138 :Edukt 73:27**
7	136 (X = OTs)	r.t.	5 d	+ AgOCF_3 (2 eq)	0 %	0 %	69 % Edukt reisoliert

*Bei mehreren Angaben wurden im selben Ansatz zuerst die erstgenannten Bedingungen angewendet und anschließend die anderen **Berechnet aus den Integralen der Signale eines Gemischs aus Produkten und Edukt oder eines Gemischs aus Produkten und Lösungsmittelresten in den ^1H -NMR-Spektren ***Möglicher Wägefehler: Das ^1H -NMR-Spektrum deutet auf deutlich mehr Produkt hin als die Massenbestimmung des Produktes durch Auswiegen ergab.

Eine Senkung der Reaktionstemperatur auf -20 °C hatte zur Folge, dass sich ein Feststoff bildete. Nach sieben Tagen wurde kein vollständiger Umsatz detektiert, weswegen danach bei Raumtemperatur weiter gerührt wurde, wobei sämtlicher Feststoff wieder in Lösung ging. Das Produktverhältnis weist darauf hin, dass die Trifluormethoxylierung bei diesen Bedingungen so langsam verlief, dass es vorrangig zur Zersetzung von AgOCF_3 **93** kam, was dann bei Raumtemperatur hauptsächlich zur Fluorierung des Substrats **134** führte. Um so lange Reaktionszeiten zu vermeiden und trotzdem niedrige Temperaturen anwenden zu können, wurde eine Reaktion bei 0 °C durchgeführt und zusätzliches AgOCF_3 **93** nach einem Tag hinzugefügt, damit die Trifluormethoxid-Konzentration gegenüber der Fluorid-Konzentration erhöht blieb. Unter diesen Bedingungen wurde der Trifluormethylether **138** als Hauptprodukt erhalten, die Ausbeuten waren jedoch recht gering. Ein ähnliches Ergebnis wurde erhalten, als die Reaktion erst bei 0 °C und anschließend bei 10 °C durchgeführt wurde.

Mit dem Iod-Mandelsäure-Pyrrolidinamid **135** als Substrat wurde, entgegen der erwarteten Verlagerung des Reaktionsgleichgewichts auf die Produktseite durch Ausfällen von Silberiodid

während der Reaktion, eine geringere Ausbeute des Trifluormethylethers **138** erhalten (Tabelle 6, Eintrag 6). Die Masse des Fluor-Nebenprodukts **130** konnte aufgrund eines ähnlichen Problems beim Auswiegen des Produktkolbens wie schon zuvor beschrieben nicht bestimmt werden. Durch Eduktreste im isolierten Produkt wird zudem deutlich, dass diese Reaktion nicht vollständig ablief. Möglicherweise wirkte sich die Bildung von Silberiodid in diesem Fall negativ auf den Verlauf der Reaktion aus.

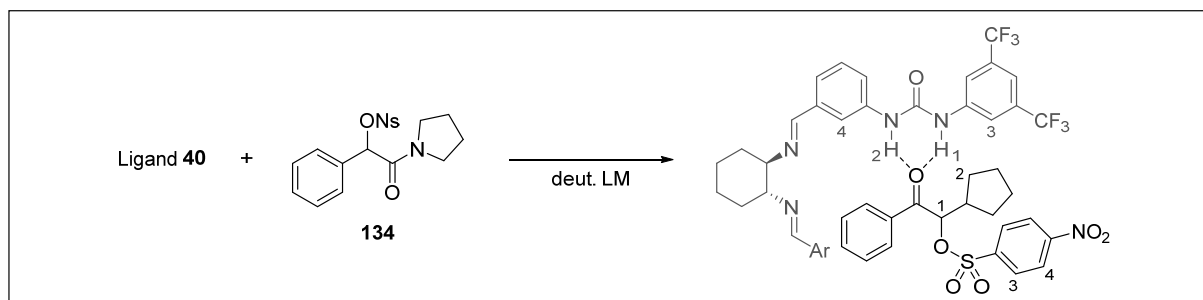
Für das Tosyl-Mandelsäure-Pyrrolidinamid **136** wurde selbst nach mehreren Tagen und zusätzlichen Äquivalenten AgOCF_3 **93** kein Umsatz in Reaktionskontrollen mittels DC und NMR-Spektroskopie festgestellt (Tabelle 6, Eintrag 7). Nach der Aufarbeitung wurde ausschließlich das Edukt **136** reisoliert. Dies deutet darauf hin, dass die Kombination einer Tosylgruppe mit einem Pyrrolidinamid als Substrat zu unreaktiv für eine Trifluormethoxylierung ist.

3.4.3.3 Einsatz des Nosyl-Pyrrolidinamids **134 als H-Brücken-Akzeptor für die Harnstoffgruppen des Liganden **40****

Nachdem festgestellt wurde, dass die Trifluormethoxylierung des Substrats **134** und die Isolierung des Trifluormethylethers **138** generell möglich ist, wurde dieses stellvertretend für ein α -Nosyl-Carbonyl-Substrat auf seine Eignung als H-Brücken-Akzeptor mit den Harnstoffgruppen des Liganden **40** getestet. Dafür wurden NMR- und IR-spektroskopische Experimente analog zu den vorherigen Wasserstoffbrücken-Experimenten mit den einfachen Carbonylverbindungen durchgeführt (siehe Kapitel 3.3). In den Lösungsmitteln Benzol- d_6 , Chloroform- d und Tetrahydrofuran- d_8 wurden geringere Änderungen der Protonensignale des Substrats **134** festgestellt als für die vergleichbaren Amid-Mustersubstrate FormPyrr **109** und AcPyrr **110** (Tabelle 7). Dennoch deuten vor allem die Tieffeldverschiebungen der α -Protonensignale in den ^1H -NMR-Spektren und des Carbonyl-Kohlenstoff-Signals im ^{13}C -NMR-Spektrum auf eine Verringerung der Elektronendichte durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrücken-Bindung hin. In THF- d_8 konnten außerdem auch deutliche Tieffeldverschiebungen der Harnstoff-Protonensignale und der Signale der umliegenden aromatischen Protonen beobachtet werden, was ebenfalls ein charakteristisches Indiz für die Bildung von H-Brücken ist.

3.4 Synthese möglicher Carbonyl-Substrate für eine Trifluormethoxylierungsreaktion und Untersuchung ihrer Reaktivität gegenüber Trifluormethanolat

Tabelle 7: Chemische Verschiebungen der Protonen-Signale des Liganden **40** und des Substrats **134** in den ^1H -NMR-Spektren und des Carbonyl-Kohlenstoff-Signals des Substrats **134** im ^{13}C -NMR-Spektrum als Reinstoffe und in Mischungen mit Ligand **40** sowie deren Differenzen:



Eintrag	LM	Carbonyl-Substrat 134			Ligand 40	
		Proton	Shift* [ppm]	Shift Carbonyl-C im ^{13}C -NMR [ppm]	Proton	Shift* [ppm]
1	Benzol- d_6	1	-0.006	n.d.	1	n.b.
		2	-0.013		2	
		3	-0.008		3	
		4	-0.027		4	
2	Chloroform- d	1	0.014	n.d.	1	n.b.
		2	0.027		2	
		3	-0.038		3	
		4	-0.032		4	
3	THF- d_8	1	0.019	0.216	1	0.448
		2	0.027		2	0.433
		3	-0.024		3	n.b.
		4	-0.023		4	0.040
4	THF- d_8 (trocken**)	1	0.012	n.d.	1	0.276
		2	0.020		2	0.216
		3	-0.017		3	0.037
		4	-0.018		4	0.006

*Positives Vorzeichen: Tieffeldverschiebung; Negatives Vorzeichen: Hochfeldverschiebung **Trockene Ansätze wurden über Nacht mit Molsieb 4 Å gerührt

In einer IR-spektroskopischen Analyse wurden zudem die Änderungen der Wellenzahlen der C=O-Schwingungsbande des Substrats **134** und der Harnstoff-N–H-Schwingungsbanden des Liganden **40** in einer Mischung mit denen der Reinsubstanzen verglichen (Abbildung 79). Für beide trat in äquimolaren Verhältnissen zunächst eine Rotverschiebung auf, was für die Schwächung beider Bindungen durch die Ausbildung von H-Brücken spricht. Bei starken Überschüssen des Substrats war dieser Effekt für die N–H-Bindung noch ausgeprägter, da keine freien Harnstoffgruppen mehr vorlagen. Für die Substrat-C=O-Schwingungsbanden ging sie allerdings wieder zurück, da ein Großteil des Substrates im Überschuss nicht an Harnstoffe gebunden vorlag.

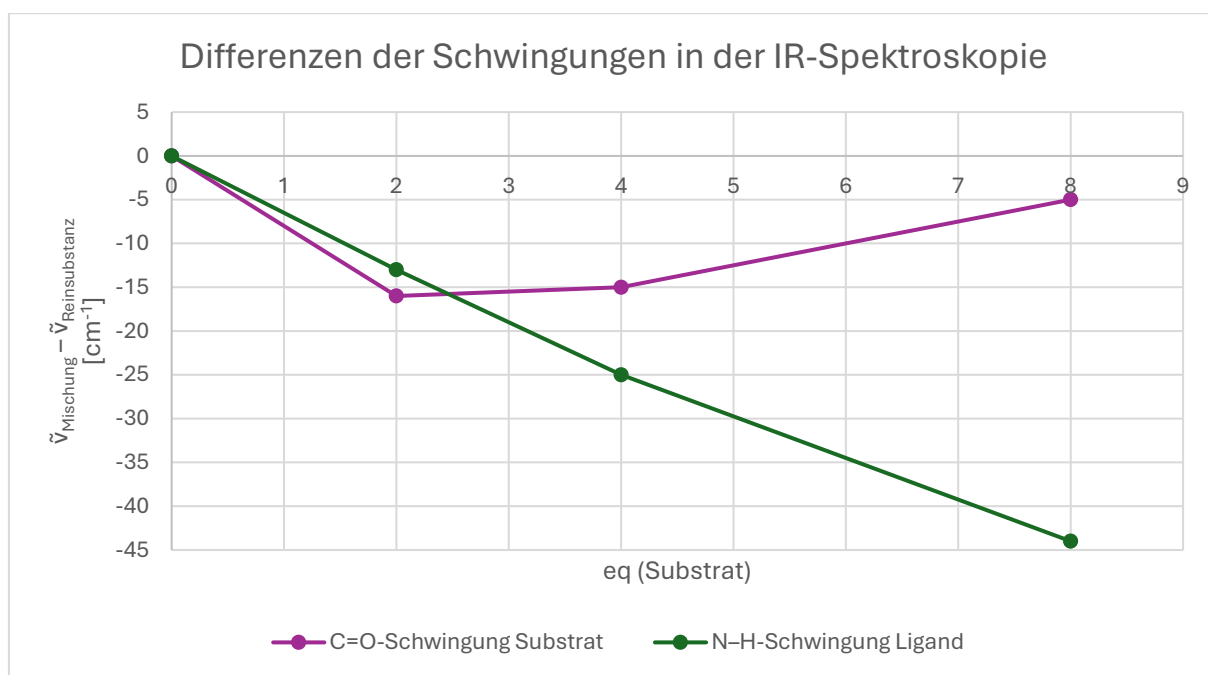


Abbildung 79: Differenzen der Wellenzahlen der Harnstoff-N-H-Schwingungen und C=O-Carbonyl-Schwingungen einer Mischung von Ligand **40** mit unterschiedlich vielen Äquivalenten des Substrats **134**.

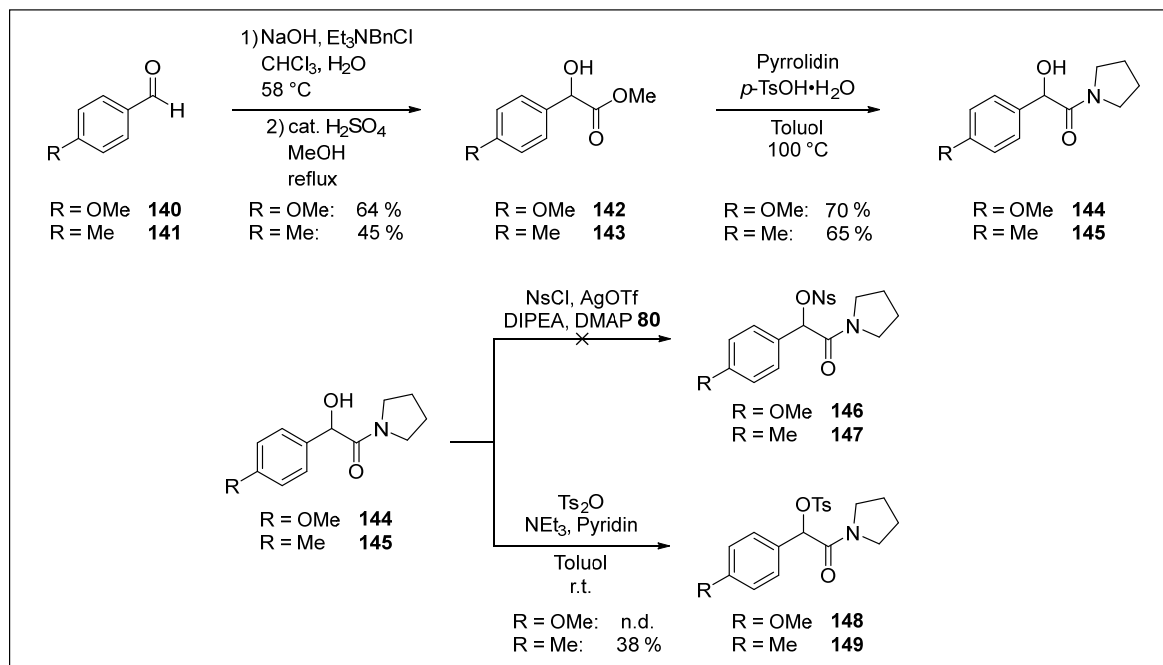
Anhand dieser beiden Experimente wurde verdeutlicht, dass auch α -Nosyl-Amide als H-Brücken-Akzeptoren für Ligand **40** dienen und somit als geeignete Substrate für die enantioselektive Trifluormethoxylierungsreaktion angesehen werden können.

3.4.4 Aktivierte Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substrate

3.4.4.1 Darstellung der aktivierten Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substrate **115**

Die Trifluormethoxylierungsreaktionen mit den nicht aktivierten Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substraten **114** zeigten deutlich, dass die nucleophilen Angriffe von Trifluormethoxiden zwar funktionierten, aber sehr langsam verliefen. Dadurch konnte die Zersetzung des AgOCF_3 **93** über einen längeren Zeitraum ablaufen, was zu einer vermehrten Bildung von Fluor-Nebenprodukten führte. Andererseits zeigte sich durch die Benzoin-Substrate **113**, dass vollständige Umsätze mit reaktiven Substraten in kürzesten Zeiten erreicht wurden, jedoch eine hohe Tendenz zur Ausbildung von Nebenprodukten vorlag. Als Kompromiss zwischen einer geringen Tendenz zur Nebenproduktbildung und einer hohen Reaktivität bei Raumtemperatur sollten aktivierte Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Verbindungen **115** als Substrate getestet werden. Durch elektronenschiebende Gruppen am Phenylrest in der α -Position sollte die Elektronendichte in der benzyliischen Position zusätzlich erhöht werden, was die Abspaltung der Austrittsgruppe beschleunigt. Mit einem Methyl- bzw. einem Methoxy-Substituenten in der *para*-Position am Phenylring sollten unterschiedlich starke Aktivierungen durch den jeweiligen +I- bzw. zusätzlichen +M-Effekt hervorgerufen werden.

Die Synthese begann mit den jeweiligen *para*-substituierten Benzaldehyden, die durch eine Addition von Chloroform, einer anschließenden Hydrolyse und einer Veresterung mit Methanol in die jeweiligen Methylester **142** und **143** überführt wurden. Die anschließende Amidbildung mit Pyrrolidin lieferte die Pyrrolidinamide **144** und **145** (Schema 31).



Schema 31: Syntheseroute der aktivierten Mandelsäure-Pyrrolidinamide **145** und **144** und die versuchte Darstellung der entsprechenden Nosylate **146** und **147** sowie Tosylate **148** und **149**

Für die darauffolgende Nosylierungsreaktion wurden die Reaktionsbedingungen der Darstellung des nicht aktivierten Nosyl-Pyrrolidinamids **134** auf die jeweiligen aktivierten Amide übertragen. Dabei zeigte eine Reaktionskontrolle der Reaktion mit Pyrrolidinamid **144** *via* DC keinen Umsatz an und es wurde anschließend auch nur das Edukt reisoliert. Daraufhin wurden diverse Parameter, darunter die Temperatur, die Wahl der Base, des Silbersalzes und deren Äquivalente, sowie die stationäre Phase und das Laufmittel in der säulenchromatographischen Reinigung variiert. Mit dem *para*-Methoxy-Mandelsäure-Pyrrolidinamid **144** konnten so zwar neue Produkte isoliert werden, allerdings handelte es sich dabei entweder um ein α -Chlorid-substituiertes Pyrrolidinamid oder es wurde ein Signalsatz im ¹H-NMR-Spektrum erhalten, bei dem die Signale des *para*-Methoxy-Phenyl-Substituenten fehlten. Durch die starke Aktivierung der benzyllischen Position schien eine Nosylierung im ersten Moment zwar erfolgreich zu verlaufen, allerdings setzten dann vermutlich sofort Nebenreaktionen ein, sodass eine Isolierung des empfindlichen Nosylats **146** nicht möglich war.

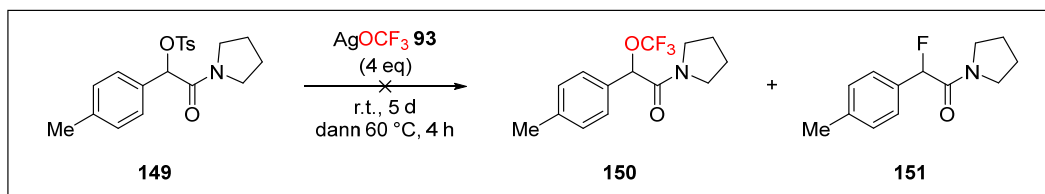
Außerdem traten neuartige Nebenprodukte auf, deren Struktur zwar nicht aufgeklärt werden konnte, aber deren *para*-Methoxygruppe nicht mehr vorhanden zu sein schien. Dies könnte durch nucleophile Angriffe an der aromatischen *para*-Methoxygruppe erklärt werden.

Diese Art der Nebenreaktion sollten mit dem *para*-Methyl-substituierten Mandelsäure-Pyrrolidinamid **145** ausgeschlossen sein, da es einerseits einen schwächeren elektronenschiebenden Effekt hat und die Methylgruppe andererseits keinen elektrophilen Charakter aufweist. Die Nosylierungsreaktionen mit diesem Amid verliefen zwar mit vollständigem Umsatz, jedoch waren in den ^1H -NMR-Spektren der isolierten Produkte viele unterschiedliche Signalsätze zu sehen. Möglicherweise gehörte einer dieser Signalsätze zum Nosyl-Produkt **147**, dessen Abtrennung von den anderen Nebenprodukten allerdings nicht möglich war. Diese Problematik und die zusätzlich sehr geringen Ausbeuten der isolierten Produktmischungen waren der Grund dafür, dass die Synthese der aktivierten Nosyl-Substrate **146** und **147** nicht weiterverfolgt wurde.

Aufgrund der reaktivitätsbedingten Instabilität der Nosyl-Derivate wurde die Synthese der weniger reaktiven Tosyl-Derivate **148** und **149** angestrebt. Mit der bereits zuvor etablierten Tosylierungsmethode konnte lediglich das *para*-Methyl-substituierte Tosyl-Mandelsäure-Pyrrolidinamid **149** isoliert werden. Die Ausbeute war allerdings recht gering, was daran liegen könnte, dass stets auch Edukt reisoliert wurde. Dies deutet auf eine mögliche Zersetzung durch eine Hydrolyse während der Reaktion oder der Aufarbeitung hin und ist vermutlich auch der Grund, warum das *para*-Methoxy-substituierte Tosyl-Derivat **148** nicht dargestellt werden konnte. Während der Reaktionen zeigten die DCs stets nur den Edukt-Spot an. Entweder wurde das Produkt gar nicht gebildet oder es reagierte so schnell wieder zum Edukt, dass auf der DC nur der Edukt-Spot erkennbar war und eine Isolierung *via* Säulenchromatographie damit auch problematisch zu sein schien.

3.4.4.2 Reaktion der aktivierten Mandelsäure-Pyrrolidin-Substrate **115** mit AgOCF_3

In einer Testreaktion des *para*-Methyl-substituierten α -Tosyl-Mandelsäure-Pyrrolidinamids **149** mit AgOCF_3 **93** wurde nach fünf Tagen bei Raumtemperatur kein Umsatz des Edukts festgestellt (Schema 32). Erst nach Zugabe von zwei weiteren Äquivalenten AgOCF_3 **93** und der Reaktion bei 60°C für 24 h wurden neue Spots auf der DC gefunden.



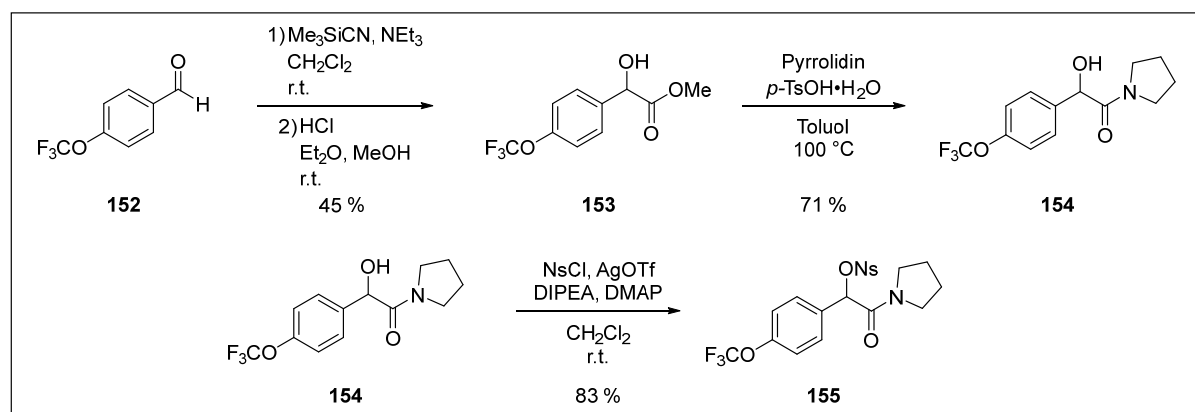
Schema 32: Reaktion des aktivierten α -Tosyl-Mandelsäure-Pyrrolidinamids **149** mit AgOCF_3 **93**

Nach der Aufarbeitung konnten weder im ^1H -NMR-Spektrum noch im ^{19}F -NMR-Spektrum des Rohprodukts Signale des Trifluormethylethers **150** detektiert werden. Es wurden lediglich Signale gefunden, die auf die Anwesenheit des Fluor-Produkts **151** hindeuten. Außerdem waren keine

Signale erkennbar, die zu einer Tosylgruppe passen würden, was auf eine vollständige Reaktion des Edukts **149** schließen lässt. Neben einigen Signalen von undefinierbaren Nebenprodukten wurden auch Signale des Pyrrolidinamids **145** identifiziert, was auf eine Hydrolyse des Tosyl-Substrats **149** hindeutet. Insgesamt konnte der Trifluormethylether **150** unter diesen Reaktionsbedingungen nicht synthetisiert werden, weshalb Substrat **149** als ungeeignet angesehen werden kann.

3.4.4.3 Darstellung des *para*-OCF₃-aktivierten Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substrats **155**

Die Ergebnisse der Synthesen und Trifluormethoxylierungsreaktionen der Mandelsäure-Pyrrolidinamide mit *para*-Methyl-Phenyl und *para*-Methoxy-Phenyl-Substituenten machen deutlich, dass die Aktivierung der benzylichen Position durch einen elektronenschiebenden Substituenten am Phenylring grundsätzlich möglich ist. Diese war allerdings so stark, dass sämtliche Reaktionen mit guten Austrittsgruppen zu einem deutlichen Aufkommen von Nebenreaktionen und Problemen bei der Isolierung dieser Verbindungen führte. Eine schwächere Aktivierung könnte durch die Einführung einer Trifluormethoxygruppe in der *para*-Position des Phenylringes erfolgen, da diese zwar über einen +M-Effekt aber gleichzeitig auch über einen -I-Effekt verfügt (siehe Kapitel 1.2.1).^{58,69} So wurde zuerst das entsprechend Trifluormethoxy-substituierte Mandelsäure-Pyrrolidinamid **154** ausgehend vom *para*-OCF₃-substituierten Benzaldehyd **152** synthetisiert, das dann als Edukt in einer Nosylierungsreaktion diente (Schema 33). Diese verlief mit einer sehr guten Ausbeute und das Nosylat **155** konnte problemlos isoliert werden.

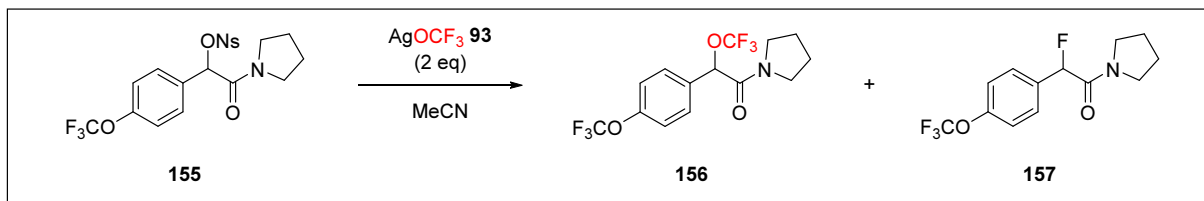


Schema 33: Syntheseroute des *para*-OCF₃-Phenyl-substituierten α -Nosyl-Mandelsäure-Pyrrolidinamids **155**

3.4.4.4 Reaktion des *para*-OCF₃-aktivierten Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substrats **155** mit AgOCF₃ **93**

Die Synthese des Nosylats **155** deutet schon darauf hin, dass die Aktivierung der benzylichen Position nicht so stark ist, wie die der anderen *para*-Substituenten. Ob dieser Effekt auch für den nucleophilen Angriff von Trifluormethoxid gilt, wurde in einigen Trifluormethoxylierungsreaktionen untersucht (Tabelle 8).

Tabelle 8: Übersicht der Reaktionsbedingungen und Produktverhältnisse der Trifluormethoxylierungsreaktionen mit dem *para*-OCF₃-aktivierten Mandelsäure-Pyrrolidinamid-Substrat **155** und AgOCF₃ **93**:



Eintrag	Bedingungen		Zusatz	Ausbeuten Produkte		Verhältnis 156:157	Weitere isolierte Verbindungen
	Temp.	Dauer		156	157		
1	r.t.	3 d	-	45 %*	26 %*	63:37	-
2	60 °C	3 h	-	82 %*	13 %*	86:14	-
3	10 °C	16 d	-	59 %*	16 %*	79:21	-
4	r.t.	3 d	Nur 1 eq AgOCF ₃	16 %**	36 %**	31:69**	48 % Edukt**
5	10 °C	18 h	AgOCF ₃ <i>in situ</i> aus AgF und TFMT erzeugt	9 %***	0 %***	100:0***	77 % Edukt***
6	r.t.	12 d	AgOCF ₃ <i>in situ</i> aus AgF und TFMT erzeugt	71 %***	14 %*	84:16***	4 % Edukt***

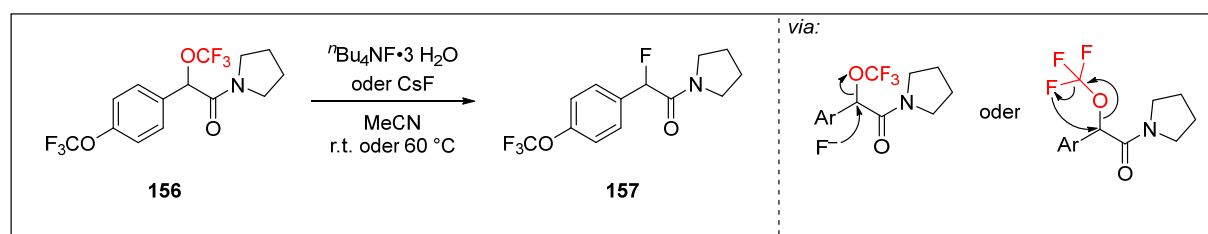
*Isolierte Ausbeuten **Berechnet aus den Integralen der Signale im ¹H-NMR-Spektrum der Reaktionslösung ***Berechnet aus den Integralen der Signale eines isolierten Gemischs aus Produkten und Edukt im ¹H-NMR-Spektrum

Es fällt auf, dass die Trifluormethoxylierung bei Raumtemperatur eine ähnliche Reaktionsdauer benötigt und ähnliche Ausbeuten liefert wie das Nosyl-Mandelsäure-Pyrrolidinamid **134**. Bei 60 °C konnte die Reaktionsdauer auf drei Stunden verkürzt werden und führte zu einer isolierten Ausbeute von insgesamt 95 % der beiden Produkte, von denen der Trifluormethylether **156** mit 82 % den Großteil ausmachte. Ebenso wurde in einer Reaktion bei 10 °C ein deutlicher Überschuss des Trifluormethylethers **156** gegenüber des Fluor-Nebenprodukts **157** erhalten. Diese beiden Experimente deuten darauf hin, dass die Aktivierung der benzylichen Position mit der Trifluormethoxygruppe durchaus zum Erfolg führte, aber nicht so stark ist, dass Nebenreaktionen auftraten. Dadurch konnten im Vergleich zu den bisher eingesetzten Substraten sehr hohe Ausbeuten erzielt werden. Außerdem wurde festgestellt, dass ein Überschuss des Silbertrifluormethanolats (**93**) nötig war, um einen vollständigen Umsatz zu generieren. Mit einer stöchiometrischen Menge reagierte lediglich etwa die Hälfte der eingesetzten Substratmenge. Da trotzdem stets ein Anteil des Fluor-Nebenprodukts **157** isoliert wurde, wurden alternative Möglichkeiten in der Reaktionsführung gesucht, um die Nebenproduktbildung zu minimieren.

Eine weitere Methode einer Trifluormethoxylierungsreaktion aus der Literatur, die auch erfolgreich für andere Substrate angewendet wurde, ist das Substrat mit Silberfluorid vorzulegen und

anschließend TFMT **92** hinzuzugeben.¹⁵³ Dadurch wird AgOCF_3 **93** sukzessive in der Reaktionslösung erzeugt und die nucleophile Substitution läuft parallel zur Erzeugung des Silbertrifluormethanolats (**93**) ab. In zwei Ansätzen bei unterschiedlichen Temperaturen (Tabelle 8, Eintrag 5-6) wurde gezeigt, dass diese Methode eine deutlich langsamere Reaktionskinetik hatte, aber dennoch auch erfolgreich war. Die Ausbeuten und Produktverhältnisse waren vergleichbar zu dem Einsatz der AgOCF_3 -Vorratslösung als Reagenz. Anhand dieser Experimente wird deutlich, dass das *para*- OCF_3 -Phenyl-substituierte Nosylat **155** die bisher besten Ergebnisse aller Amid-Substrate lieferte.

Um zu überprüfen, ob die Zersetzung des AgOCF_3 **93** während der langen Reaktionszeiten und damit die Entstehung von Fluorid-Anionen zu einer nachträglichen Reaktion mit Trifluormethylethers **156** unter Ausbildung des Fluor-Nebenprodukts **157** führt, wurden Kontrollexperimente mit Tetrabutylammoniumfluorid und Caesiumfluorid als Fluorid-Quellen durchgeführt (Schema 34).



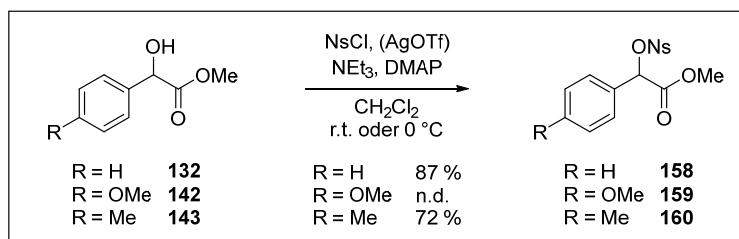
Schema 34: Kontrollexperimente zur Reaktion des Trifluormethylethers **156** mit Fluorid-Quellen

Selbst bei einem Überschuss von freien Fluorid-Nucleophilen wurde bei Raumtemperatur nach 24 Stunden kein Austausch der Trifluormethoxygruppe durch Fluorid oder Wasser festgestellt. Erst bei 60°C wurde nach 24 Stunden Reaktionszeit mit Tetrabutylammoniumfluorid ein weiterer Spot in der DC-Reaktionskontrolle ausgemacht. Nach der Aufarbeitung wurde ein Produktgemisch mit einem Edukt-Produkt-Verhältnis von 92:8 isoliert. Dies bedeutet, dass eine langsame Nebenreaktion des Trifluormethylethers **156** bei erhöhten Temperaturen abläuft. Dabei ist unklar, ob die Bildung des Fluor-Nebenprodukts **157** durch eine nucleophile Substitution geschieht, oder durch eine intramolekulare Eliminierungsreaktion des Trifluormethylethers **156** unter Abspaltung von Carbonylfluorid **97**. Das Fazit dieser Experimente ist jedoch, dass die Reaktionsdauer bei höheren Temperaturen entsprechend kurz gehalten werden sollte, sodass die Nebenproduktbildung vermieden wird, während es bei Raumtemperatur keine Anzeichen der Ausbildung des Fluor-Nebenprodukts **157** gibt.

3.4.5 Mandelsäuremethylester als Substrate

3.4.5.1 Darstellung der (aktivierten) Mandelsäuremethylester-Substrate **116**

Während der Synthesen der Pyrrolidinamid-Substrate wurden Ester als Zwischenprodukte benötigt und dargestellt. Auch bei Estern handelt es sich um Carbonylverbindungen, die mit Diazo-Austrittsgruppen in α -Position bereits von der Zhang-Gruppe für Trifluormethoxylierungsreaktionen verwendet wurden.¹⁵³ Deswegen wurden Mandelsäureester u.a. mit aktivierenden Gruppen in der *para*-Position des Aromaten in die jeweiligen Nosylate überführt (Schema 35), um auch diese als Substrate gegenüber eines nucleophilen Angriffs von Trifluormethoxid zu testen.



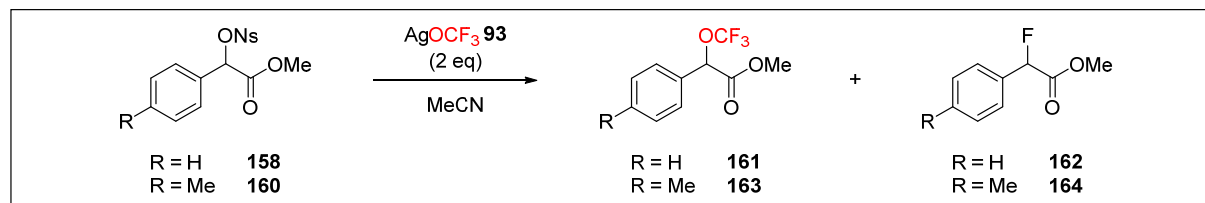
Schema 35: Nosylierungsreaktion der (aktivierten) Mandelsäuremethylester **132**, **142** und **143**

Die Darstellung des nicht-aktivierten Nosyl-Mandelsäuremethylesters **158** verlief ohne den Einsatz von Silbertriflat mit einer sehr guten Ausbeute. Dieses Nosylat wies eine geringere Elektrophilie auf, als die entsprechenden Amid-Derivate, bei denen schnelle Folge-Substitutionen der Nosylgruppe durch Chlorid auftraten. Der *para*-Methyl-substituierte Ester **160** konnte mit der gleichen Methode nicht dargestellt werden. In den Versuchen zur Nosylierung wurde zwar ein vollständiger Umsatz registriert, nach der Aufarbeitung wurden allerdings das Chlor-Produkt und Edukt isoliert, das möglicherweise während der Aufarbeitung durch Hydrolyse aus dem Nosylat **160** entstand. Die Synthese gelang schließlich durch den Einsatz von Silbertriflat zur Entfernung der Chlorid-Anionen und einer säulenchromatographischen Reinigung über desaktiviertem Kieselgel. Diese Beobachtungen zeigen deutlich, dass die Methylgruppe bereits eine starke Aktivierung der benzylichen Position bewirkte. Durch die noch stärker elektronenschiebende Methoxygruppe des Esters **142** erfolgten diverse Nebenreaktionen unter den gleichen Bedingungen für die Reaktion und Aufarbeitung, sodass die Synthese und Isolierung des Nosylats **159** nicht erfolgreich verlief. Es wurden zwar Produkte isoliert, jedoch wurden in ihren ¹H-NMR-Spektren stets mehrere Signalsätze gefunden. Es ist nicht auszuschließen, dass einer von diesen Signalsätzen zum Nosylat **159** gehörte. Trotzdem wurde es als Substrat verworfen, da die Stabilität dieses Produktes nicht sehr hoch war und die Isolierung nicht gelang.

3.4.5.2 Reaktion der (aktivierten) Mandelsäuremethylester-Substrate **158** mit AgOCF_3

Die unterschiedlich reaktiven Ester-Substrate **158** und **159** wurden ebenfalls in Testreaktionen mit AgOCF_3 **93** umgesetzt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht der Reaktionsbedingungen und Produktverhältnisse der Trifluormethoxylierungsreaktionen der Mandelsäuremethylester-Derivaten **158** und **160** mit AgOCF_3 **93**:



Eintrag	Substrat	Bedingungen*		Ausbeuten Produkte		Verhältnis OCF_3 :F-Produkt	Weitere isolierte Verbindungen
		Temp.	Dauer	OCF_3 -Produkt	F-Produkt		
1	158	r.t. 60 °C	2 h 22 h	0 %	0 %	-	Nicht fluorierte Verbindung als Hauptprodukt
2	158	60 °C	22 h	16 %**	9 %**	64:36**	Nicht fluorierte Verbindung als Hauptprodukt
3	160	r.t.	8 d	n.d.	n.d.	23:77***	Nicht fluorierte Verbindung als Hauptprodukt

*Bei mehreren Angaben wurden im selben Ansatz zuerst die erstgenannten Bedingungen angewendet und anschließend die anderen **Berechnet aus den Integralen der Signale eines Produktgemisches im ^1H -NMR-Spektrum ***Berechnet aus den Integralen der Signale des Rohprodukts im ^{19}F -NMR-Spektrum

Der Nosyl-Mandelsäuremethylester **158** schien bei Raumtemperatur überhaupt keine Reaktion einzugehen. Erst bei 60 °C wurden neue Produkt-Spots und weiterhin ein Spot auf Höhe des Eduktes durch eine Reaktionskontrolle *via* DC beobachtet. Nach der säulenchromatographischen Trennung dieser Produkte wurde jedoch weder eines der fluorierten Produkte noch das Edukt **158**, sondern ein neues Nebenprodukt erhalten, das kein Fluoratom beinhaltet. In einem weiteren Ansatz, der von Beginn an bei 60 °C durchgeführt wurde, wurden neben der gleichen nicht-fluorierten Verbindung als Hauptprodukt ein Gemisch der beiden fluorierten Produkte **161** und **162** erhalten. Dies lässt darauf schließen, dass schon bei Raumtemperatur eine schnellere Konkurrenzreaktion mit Nosylat **158** zu einem Nebenprodukt mit einem ähnlichen Laufverhalten auf der DC wie das Edukt abläuft. Eine anschließende Trifluormethoxylierung war somit auch bei höheren Temperaturen nicht mehr möglich. Erst als bereits zu Beginn der Reaktion in Anwesenheit von AgOCF_3 **93** hohe Temperaturen vorlagen, konnte der nucleophile Angriff von Trifluormethoxid am Substrat parallel zur Nebenproduktbildung ablaufen. Dies machte jedoch nur einen geringen Anteil aus. Trotz intensiver Bemühungen und Nutzung von zweidimensionaler NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie konnte die Struktur dieses Nebenprodukts nicht aufgeklärt werden.

Die Reaktion mit dem aktivierten Nosyl-Substrat **160** wurde aufgrund der erwarteten höheren Aktivität bei Raumtemperatur durchgeführt, führte aber zu einer ähnlichen Beobachtung. Der Anteil der fluorierten Produkte **163** und **164** war so gering, dass diese nur im ^{19}F -NMR-Spektrum des Rohprodukts und nur in Spuren nachgewiesen wurden. Die säulenchromatographische Reinigung brachte ebenfalls lediglich eine nicht-fluorierte Verbindung als Hauptprodukt hervor. In dem dazugehörigen ^1H -NMR-Spektrum konnten zwei leicht unterschiedliche Signalsätze identifiziert werden. Dies könnte auf ein Gemisch von zwei Diastereomeren hindeuten, jedoch konnte auch diese Verbindung strukturell nicht aufgeklärt werden. Die ^1H -NMR-Spektren der erhaltenen Produkte im Vergleich mit den Nosyl-Substraten sind in Abbildung 80 dargestellt.

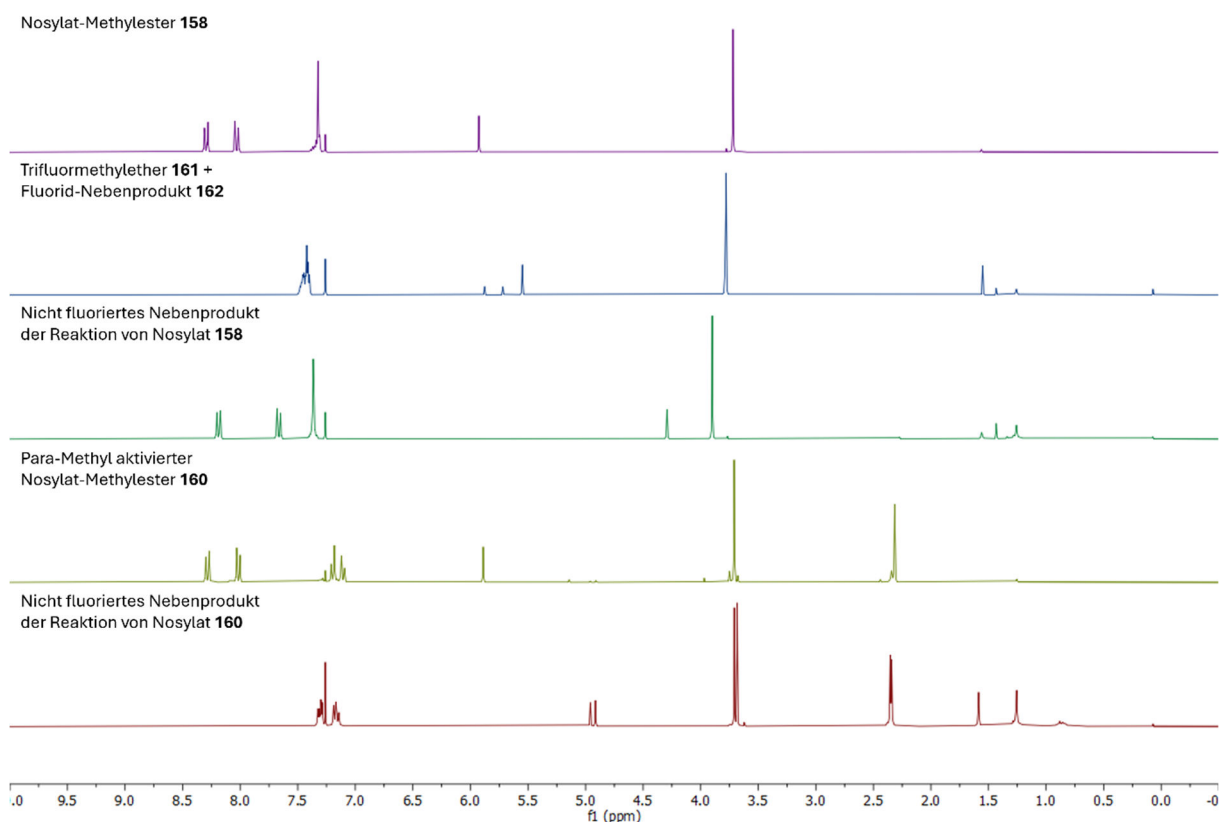


Abbildung 80: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Nosyl-Substrate **158** und **160** mit denen der isolierten Produkte aus ihren Reaktion mit AgOCF_3 **93**

Aufgrund der stark ausgeprägten Bildung von Nebenprodukten schon bei niedrigen Temperaturen, erschienen die α -Nosyl-Mandelsäuremethylester als Substrate ungeeignet für die Trifluormethoxylierungsreaktion.

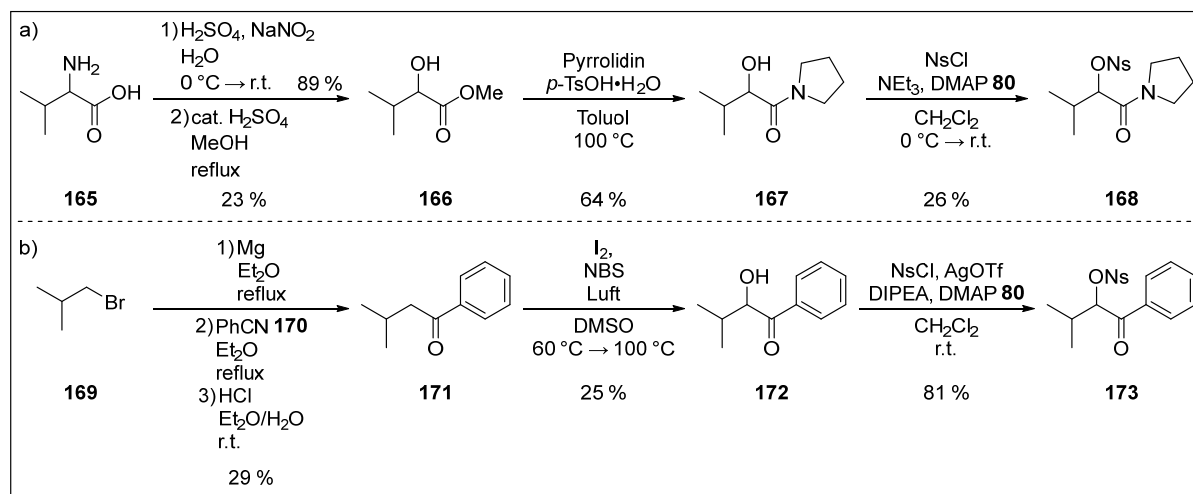
3.4.6 Carbonylverbindungen ohne α -Phenyl-Substituenten als Substrate

3.4.6.1 Darstellung der α -Isopropyl-Carbonyl-Substrate **168** und **173**

Abgesehen von der Art der Carbonylgruppe in den Substraten, könnte auch die Art des Substituenten in der α -Position einen Einfluss auf die Trifluormethoxylierungsreaktion nehmen. Anstelle eines Aromaten wurde ein aliphatischer Rest in Form einer Isopropylgruppe eingeführt.

Diese verfügt lediglich über einen schwachen +I-Effekt, sodass eine geringere Elektrophilie des α -Kohlenstoffatoms erwartet wird. Als Carbonylgruppen wurden die bereits untersuchten Pyrrolidinamide und Phenylketone ausgewählt, um eine Variation der Reaktivität über diese Funktionalität zu erreichen.

Die Synthese des α -Isopropyl-Pyrrolidinamid-Substrats **168** begann mit dem Austausch des Amins durch eine Hydroxygruppe an racemischem Valin **165** (Schema 36). Die anschließende Veresterung mit Methanol verlief zwar mit vollständigem Umsatz, allerdings war der Ester **166** unerwartet flüchtig, sodass ein Großteil des Produktes bei der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck während der Aufarbeitung verloren wurde. Im Anschluss wurde der Ester **166** in das Pyrrolidinamid **167** überführt und dieses schließlich durch die Einführung der Nosylgruppe zum Substrat **168** umgesetzt. In diesem Reaktionsschritt wurde trotz einer ungewöhnlich langen Reaktionsdauer von zwei Tagen und Zugabe weiterer Äquivalente der Nosylierungsreagenzien kein vollständiger Umsatz erreicht, wodurch die geringe Ausbeute erklärt wird.



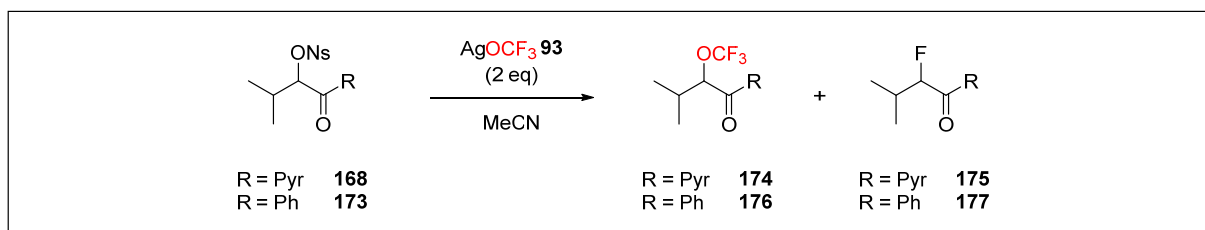
Schema 36: Syntheserouten zur Darstellung des a) α -Isopropyl-Pyrrolidinamid-Substrats **168** und b) α -Isopropyl-Phenyl-Substrats **173**

Eine gänzlich andere Syntheseroute wurde für das α -Isopropyl-Phenylketon-Substrat **173** angewendet. Zu Beginn wurde Phenylketon **171** durch eine Grignard-Addition von Isobutylbromid **169** an Benzonitril **170** dargestellt. Die anschließende α -Oxidation erfolgte durch Luftsauerstoff unter Katalyse von Iod und *N*-Bromsuccinimid, wobei die geringe Ausbeute auf einen unvollständigen Umsatz trotz einer verlängerten Reaktionsdauer unter Erhitzen zurückzuführen ist. Die Nosylierung des α -Hydroxyketons **172** verlief unter den für das Benzoin-Substrat **123** etablierten Reaktionsbedingungen mit einer sehr guten Ausbeute zum α -Isopropyl-Phenylketon-Substrat **173**.

3.4.6.2 Reaktion der α -Isopropyl-Carbonyl-Substrate **168** und **173** mit AgOCF₃

Die α -Isopropyl-Substrate zeigten bei Raumtemperatur nahezu keine Reaktion in den Trifluormethoxylierungsreaktionen mit AgOCF₃ **93**. Erst bei 60 °C wurde ein Umsatz des Nosyl-Isopropyl-Pyrrolidinamids **168** registriert. Allerdings war der Anteil der fluorierten Verbindungen **174** und **175** im isolierten Produktgemisch äußerst gering (Tabelle 10, Eintrag 1). Mit dem Nosyl-Phenylketon **173** wurde kein Umsatz zu fluorierten Produkten festgestellt (Tabelle 10, Eintrag 2). Selbst nach Erhitzen und einem deutlichen Überschuss von AgOCF₃ **93** zeigte dieses Substrat keine Reaktion und wurde lediglich reisoliert.

Tabelle 10: Übersicht der Reaktionsbedingungen und Produktverhältnisse der Trifluormethoxylierungsreaktionen der α -Isopropyl-Carbonyl-Substrate mit AgOCF₃ **93**:



Eintrag	Substrat	Bedingungen*		Zusatz	Ausbeuten Produkte		Verhältnis OCF ₃ : F- Produkt	Weitere isolierte Verbindung
		Temp.	Dauer		OCF ₃ - Prod.	F-Prod.		
1	168	r.t. 60 °C	24 h 6 d	+ AgOCF ₃ (2 eq)	<1 %**	9 %**	4:96***	51 % Edukt**
2	173	r.t. 60 °C	5 d 1 d	+ AgOCF ₃ (4 eq)	0 %	0 %	-	62 % Edukt**

*Bei mehreren Angaben wurden im selben Ansatz zuerst die erstgenannten Bedingungen angewendet und anschließend die anderen **Berechnet aus den Integralen der Signale des Produktgemisches im ¹H-NMR-Spektrum ***Berechnet aus den Integralen des Produktgemisches im ¹⁹F-NMR-Spektren

Durch den Austausch der stark elektronenschiebenden Phenyl-Substituenten mit einer Isopropylgruppe wurde die Elektrophilie der α -Position der Carbonylverbindungen extrem abgeschwächt, sodass eine Reaktion mit Trifluormethanolat selbst bei erhöhten Temperaturen – wenn überhaupt – nur zu sehr geringen Umsätzen führte. Außerdem war der Anteil des Trifluormethylethers gegenüber dem fluorierten Nebenprodukt gering. Aus diesen Gründen sind diese Nosylate als Substrate für die Trifluormethoxylierung nicht geeignet.

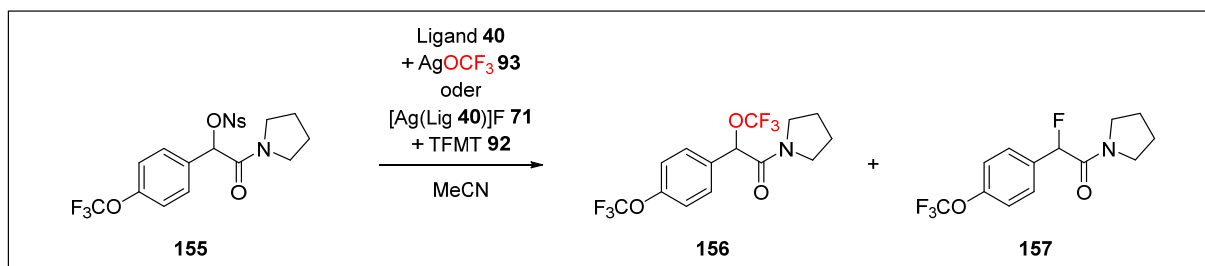
3.5 Trifluormethoxylierungsreaktionen mit AgOCF₃-Komplexen

Als letzter Schritt in der Entwicklung der eingangs vorgestellten Trifluormethoxylierungsreaktion sollte die Kombination aus Ligand **40** und AgOCF₃ **93** als Trifluormethoxylierungsreagenz für α -Nosyl-Carbonyl-Substrate untersucht werden. Obwohl der Erfolg der Bildung eines stabilen AgOCF₃-Komplexes mit Ligand **40** fraglich ist (siehe Kapitel 3.2.4), wurden verschiedene Vorgehensweisen zur möglichen Darstellung eines solchen Komplexes genutzt und auf das *para*-OCF₃-aktivierte α -Nosyl-Pyrrolidinamid-Substrat **155** angewendet. Dieses wurde gewählt, weil es

nicht nur die besten Ausbeuten in der Reaktion mit AgOCF₃ **93** erbrachte, sondern auch weil eine Berechnung des Verhältnisses zwischen Edukt und Produkten durch die Signale im ¹⁹F-NMR-Spektrum der Reaktionslösung möglich ist. Somit musste keine Aufarbeitung erfolgen, um die Produktbildung einer Reaktion nachvollziehen zu können.

Als erstes Experiment wurden äquivalente Mengen des Substrates **155** zu einem Gemisch aus Ligand **40** und AgOCF₃ **93** gegeben und bei Raumtemperatur gerührt (Tabelle 11, Eintrag 1). In dieser Reaktion konnten selbst nach vier Tagen keine Produkte in der Reaktionskontrolle *via* DC detektiert werden, während im analogen Versuch nur mit AgOCF₃ **93** als Reagenz ein Umsatz von immerhin 52 % unter den gleichen Reaktionsbedingungen verzeichnet wurde. Es wurden lediglich diverse Spots erkannt, die auf Ligand **40** oder dessen Zersetzungsprodukte hinweisen. Um zu überprüfen, ob eine Trifluormethoxylierung unter den vorherrschenden Konditionen überhaupt noch ablaufen konnte, wurde ein Überschuss AgOCF₃ **93** nachträglich hinzugefügt, was den Umsatz vorantreiben sollte. Nach einer wässrigen Aufarbeitung wurden im Rohprodukt noch Reste des Edukts **155** nachgewiesen, aber auch ein Gemisch der fluorierten Produkte, in dem der Trifluormethylether **156** allerdings nur einen Bruchteil ausmachte. Ein ähnliches Ergebnis wurde erzielt, als der vermeintliche [Ag(Lig **40**)(OCF₃)]-Komplex **99** vorher isoliert wurde und in einem Überschuss mit Substrat **155** umgesetzt wurde (Tabelle 11, Eintrag 2). Eine mögliche Erklärung für den hohen Anteil des Fluor-Produktes **157** im Gemisch ist, dass es während der vorgelagerten Komplexsynthese zur vollständigen Zersetzung des Trifluormethoxids unter Freisetzung von Fluorid-Anionen kam. So entstand ein Überschuss der Fluorid-Nucleophile gegenüber der Trifluormethoxid-Nucleophile und damit auch das entsprechende Produktverhältnis.

Um auszuschließen, dass die Produkt-Edukt-Verhältnisse durch eine Zersetzung des Eduktes bei der wässrigen Aufarbeitung verfälscht wurden, wurden die nachfolgenden Reaktionen in deuteriertem Acetonitril durchgeführt, um den Umsatz sofort nach Beendigung der Reaktion aus den Integralen im ¹⁹F-NMR-Spektrum berechnen zu können. Zusätzlich wurde die Methode dahingehend verändert, dass die Synthese des Silberkomplexes nicht vorgelagert wurde, sondern durch die Zugabe von AgOCF₃ **93** zu einer Mischung von Ligand **40** und Substrat **155** *in situ* und parallel zur Substitutionsreaktion erfolgte (Tabelle 11, Eintrag 3). Dadurch sollte eine vollständige Zersetzung der Trifluormethoxid-Nucleophile noch vor der Zugabe des Substrates verhindert werden. Dies brachte jedoch ein ähnliches Ergebnis hinsichtlich des Umsatzes und des Produktverhältnisses hervor, wie mit den vorher dargestellten Komplexen.

Tabelle 11: Übersicht der Reaktionsbedingungen und Produktverhältnisse der Trifluormethoxylierungsreaktionen mit dem Nosyl-Pyrrolidinamid-Substrat **155** und Mischungen von Ligand **40** und AgOCF₃ **93**:

Eintrag	Methode*	Reaktionsbedingungen				Umsatz 1) DC 2) NMR***	Verhältnis 156: 157:155	Produkt- Verhältnis 156:157
		eq. Lig 40	eq. OCF ₃ -Quelle	Temp.	Dauer			
1	A	1	1	r.t.	5 d	1) Kein Umsatz	6:73:21**	7:93**
			+ 4		4 d	1) nicht vollständig, Produkte erkennbar		
2	B	1.7	1.7	r.t.	4 d	1) nicht vollständig, Produkte erkennbar	7:75:18**	9:91**
3	C	1	4	r.t.	4 d	1) nicht vollständig, Produkte erkennbar 2) 80 %	6:74:20***	8:92***
4	C	0.2	1	r.t.	3 d	1) nicht vollständig, Produkte erkennbar 2) 36 %	3:33:63***	9:91***
5	C	1	1	60 °C	2.5 h	1) nicht vollständig, Produkte erkennbar 2) 56 %	0:56:44***	0:100***
6	C	1	4	60 °C	2.5 h	1) vollständig 2) 100 %	15:85:0***	15:85***
7	D	1	AgF: 1 TFMT: 1.6	r.t.	4 d	1) n.d. 2) 6 %	0:6:94***	0:100***
8	E	1	AgF: 1 TFMT: 2	r.t.	4 d	1) n.d. 2) 9 %	1:8:90***	13:87***

*Eine detaillierte Beschreibung der Methoden ist dem Experimentalteil zu entnehmen. Methode A: Ligand **40** wurde mit AgOCF₃-Lsg. in MeCN gemischt, dann wurde Substrat **155** hinzugefügt. Methode B: Ligand **40** wurde mit AgOCF₃-Lsg. in THF gemischt, das Lösungsmittel entfernt und der Feststoff zweimal mit *n*-Hexan gewaschen. Dann wurde Substrat **155** in MeCN hinzugefügt. Methode C: Substrat **155** und Ligand **40** wurden in MeCN vorgelegt, dann wurde AgOCF₃-Lsg. hinzugegeben. Methode D: Ligand **40** und AgF wurden in MeCN zu Komplex [Ag(Lig **40**)]F **73** umgesetzt, dann wurde TFMT hinzugefügt, anschließend wurde Substrat **155** hinzugegeben. Methode E: Ligand **40** und AgF wurden in MeCN zu Komplex [Ag(Lig **40**)]F **73** umgesetzt, dann wurde Substrat **155** hinzugefügt, anschließend wurde TFMT **92** hinzugegeben. **Berechnet aus den Integralen der Signale der Rohprodukte im ¹⁹F-NMR-Spektrum nach wässriger Aufarbeitung. ***Berechnet aus den Integralen der Signale der Produkte im ¹⁹F-NMR-Spektrum der Reaktionslösung

Daraufhin wurde die Menge des Liganden und die Reaktionstemperatur variiert (Tabelle 11, Eintrag 4-6), um den Anteil einer möglichen AgOCF₃-Zersetzung zu verringern oder die Reaktionsgeschwindigkeit zu beschleunigen. Auch diese Maßnahmen resultierten allesamt in

einer Bildung des α -Fluor-Pyrrolidinamids **157** als Hauptprodukt und einem maximalen Anteil des Trifluormethylethers **156** von 15 % bei 60 °C und vier Äquivalenten des AgOCF₃ **93**. Wie bei der Reaktion in Abwesenheit des Liganden **40** wurde zwar ein vollständiger Umsatz des Substrats **155** erreicht, jedoch nicht annähernd das gleiche Produktverhältnis wie bei der Reaktion ohne Ligand (vgl. Verhältnis 86:14, Tabelle 8, Eintrag 2). Dies lässt darauf schließen, dass die Kombination von Ligand **40** und AgOCF₃-Lösung als Reagenz nicht geeignet für Trifluormethoxylierungsreaktionen ist.

Als Alternative wurde versucht die Trifluormethoxid-Nucleophile erst *in situ* zu erzeugen, indem zuerst der [Ag(Lig **40**)]F-Komplex **73** dargestellt, und dann mit TFMT **92** umgesetzt wurde (Tabelle 11, Eintrag 7-8). Dadurch sollte die Freisetzung von Trifluormethoxid erst nach und nach in Lösung ablaufen und somit eine stetige Neubildung der Trifluormethoxid-Nucleophile gewährleistet werden. In diesen Reaktionen wurde ein sehr geringer Umsatz generiert. Dies könnte daran liegen, dass die Freisetzung der Trifluormethoxid-Anionen durch den nucleophilen Angriff von Fluorid-Anionen am TFMT – in diesem Fall die Fluorid-Anionen, bzw. Fluorido-Liganden des Komplexes **73** – sehr langsam abläuft. Auch denkbar ist, dass die Zersetzung des Trifluormethanolats weiterhin deutlich schneller als die eigentliche Substitutionsreaktion der Nosylatgruppen durch Trifluormethoxid-Nucleophile unter diesen Reaktionsbedingungen verlief. Neben den geringen Umsätzen stellte das Verhältnis der beiden Produkte untereinander auch keine Verbesserung zu den vorherigen Ansätzen dar.

Um zu überprüfen, ob andere Substrate möglicherweise bessere Ergebnisse erzielen könnten, wurden auch Benzoin-Substrat **123**, Isopropyl-Pyrrolidinamid-Substrat **168** und das Literatursubstrat **118** in unterschiedlichen Reaktionen mit Mischungen aus Ligand **40** und AgOCF₃ **93** eingesetzt. Diese zeigten bestenfalls geringe Umsätze und lediglich geringe Anteile des jeweiligen Trifluormethylethers in den Reaktionsmischungen.

Aufgrund der oftmals geringen Anteile der Trifluormethylether aus den Reaktionen mit Trifluormethoxido-Silber(I)-Komplexen, wurden die Produkte nicht isoliert und demnach auch keine Messungen bezüglich der Enantiomerenüberschüsse durchgeführt. Somit können keine Aussagen darüber getroffen werden, ob das Prinzip einer enantioselektiven Trifluormethoxylierung mit einem chiralen Bisimin-Harnstoff-Liganden erfolgreich war. Allerdings war unverkennbar zu beobachten, dass Nebenreaktionen des Liganden **40** mit AgOCF₃ **93** noch vor der eigentlichen Trifluormethoxylierungsreaktion der Substrate erfolgten. Unter der Annahme, dass eine der auftretenden Nebenreaktionen die Spaltung der Iminbindungen bewirkt, ginge damit ohnehin der Verlust der Stereoinformation des Liganden einher. Daran würde das grundlegende Wirkungsprinzip der enantioselektiven Trifluormethoxylierung über eine H-Brückenbindung zu einem chiralen Liganden in Frage gestellt werden. Außerdem kann anhand

der Beobachtungen der Komplex-Reaktionen hinsichtlich Umsatzes und Produktverhältnisse davon ausgegangen werden, dass eine Reaktion des Liganden **40** mit Trifluormethoxid vorwiegend unter Zersetzung beider Komponenten abläuft. Somit wurde ein Großteil des Produkts dieser Reaktionen als Fluor-Produkt identifiziert. Im Vergleich dazu führte die Reaktion von Nosyl-Substraten mit AgOCF₃ **93** ohne Ligand **40** zu einer Bildung der Trifluormethylether in deutlich höheren Anteilen und Ausbeuten. Damit kann zusammenfassend festgehalten werden, dass die enantioselektive Trifluormethoxylierung von α-Nosyl-Carbonyl-Substraten mit den hier eingesetzten Reagenzien und Reaktionsparametern noch nicht erfolgreich verlief. Durch die vielversprechenden Ergebnisse der Komplexbildung von Ligand **40** mit anderen Silbersalzen und der H-Brücken-Bildung zu Carbonyl-Substraten sowie deren Umsetzung mit AgOCF₃, konnte jedoch der Erfolg aller einzelnen Teilbereiche der Zielreaktion demonstriert werden.

4 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Entwicklung der enantioselektiven Trifluormethoxylierung von α -Nosyl-Carbonyl-Substraten in mehreren Schritten durchgeführt wurde. Der erste war die Synthese der C_2 -symmetrischen Bisimin-Liganden mit einem Harnstoff-Strukturmotiv in den Seitenketten. Diese wurden ausgehend von den chiralen Diaminen (*R,R*)-Diaminocyclohexan und (*R*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamin mit unterschiedlichen Synthesemethoden dargestellt. Die DACH-Liganden wurden durch eine Kondensationsreaktion mit *ortho*- oder *meta*-Harnstoff-funktionalisierten Benzaldehyden erhalten. Im Gegensatz dazu wurden für die BINAM-Liganden erst die Iminbindungen mit elektronenarmen *N*-Trifluoracetamid-geschützten Aminobenzaldehyden geknüpft und der Harnstoff anschließend aus den dann entschützten Aminen aufgebaut. Über jeweils drei bis vier Reaktionsschritte wurden Gesamtausbeuten von 50–83 % für die Darstellung von fünf unterschiedlichen chiralen Bisimin-Liganden erzielt (Abbildung 81).

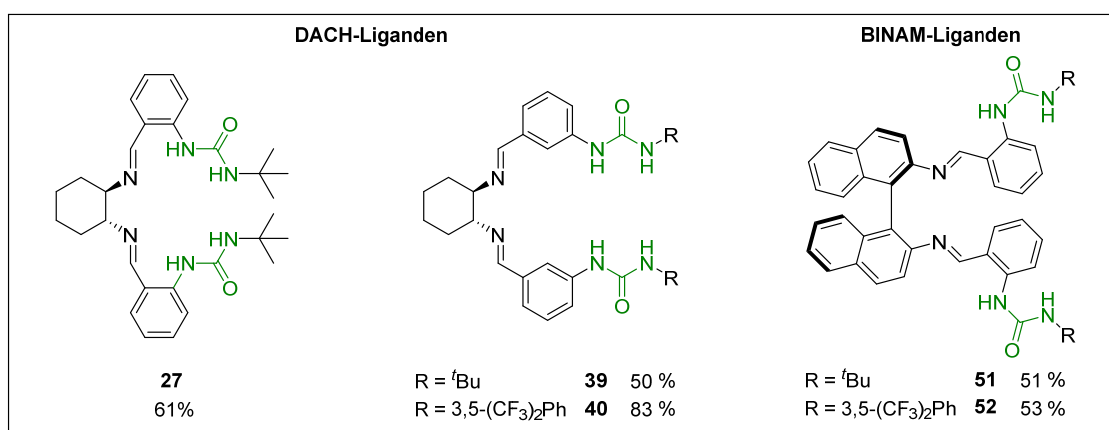


Abbildung 81: Erfolgreich dargestellte chirale DACH- und BINAM-Bisimin-Liganden mit Angabe der Gesamtausbeuten der jeweiligen Syntheseroute

Die erfolgreich dargestellten Liganden wurden anschließend hinsichtlich ihrer Koordinationseigenschaften an Silber-Kationen *via* NMR-spektroskopischen Experimenten mit Silber(I)acetat und Silber(I)triflat getestet. Während für die BINAM-Liganden nahezu keine Änderungen der Protonensignale in den jeweiligen ¹H-NMR-Spektren erkennbar waren, wurden für die Imin- und Aromaten-Protonen-Signale der DACH-Liganden signifikante Shifts und damit zusammenhängend eine starke Koordination beobachtet. Da *ortho*-Harnstoff-substituierte DACH-Bisimin-Liganden **27** zu intramolekularen Cyclisierungsreaktionen tendierten und der *meta-tert*-Butyl-Harnstoff-verknüpfte DACH-Ligand **39** eine limitierte Löslichkeit aufwies, wurde der DACH-Bisimin-Ligand **40** mit aromatischen Harnstoff-Substituenten in der *meta*-Position als Standardligand für die darauffolgenden Versuche ausgewählt.

Zuerst wurden einige Silber-Komplexe aus Ligand **40** mit unterschiedlichen Silbersalzen dargestellt, um die Rolle der Anionen in dieser Art von Komplexen zu untersuchen (Abbildung 82 a). Die Möglichkeit weitere Koordinationsstellen am Silber-Zentralatom zu besetzen, wurde durch den Einsatz von zusätzlichen Pyridin-, Phosphan- und Chelat-Liganden getestet. Auf diese Weise wurden trigonal planar oder tetraedrisch koordinierte Silberkomplexe erhalten (Abbildung 82 b), die eine deutlich höhere Stabilität gegenüber Luftkontakt sowie eine höhere Löslichkeit, selbst in unpolaren Lösungsmitteln aufwiesen, als die Komplexe ohne zusätzliche Liganden. Die erfolgreiche Ausbildung der Komplexe wurde mittels NMR-Spektroskopie und MALDI-TOF-Massenspektrometrie nachgewiesen. Trotz diverser Ansätze mit verschiedenen Kristallisationsmethoden und Lösungsmittelkombinationen konnten keine qualitativ ausreichenden Kristalle der Komplexe erhalten werden und somit keine eindeutige Strukturaufklärung mittels Röntgenkristallographie erfolgen.

Anschließend wurden die Methoden für die Synthese von Komplexen mit Ligand **40** auf AgOCF_3 **93** als Silbersalz übertragen, um chirale Trifluormethoxido-Komplexe für den Einsatz in der enantioselektiven Trifluormethoxylierungsreaktion zu synthetisieren (Abbildung 82 c). Dabei wurden in erster Linie Zersetzungsreaktionen zwischen AgOCF_3 **93** und Ligand **40** beobachtet, die unabhängig von den gewählten Reaktionsbedingungen stets auftraten. Auch durch den Einsatz von zusätzlichen Liganden zur Stabilisierung der Silberkomplexe konnten die Nebenreaktionen nicht verhindert werden und die Synthese eines $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{OCF}_3)]$ -Komplexes blieb ohne Erfolg.

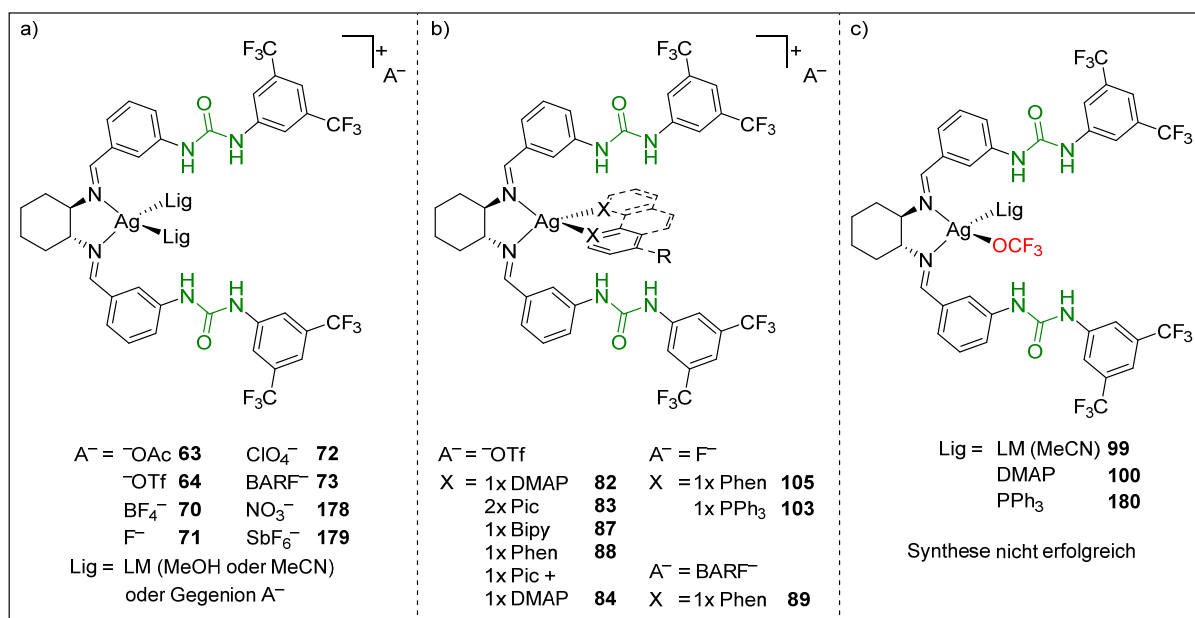


Abbildung 82: a) Erfolgreich synthetisierte $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]^+$ -Komplexe mit unterschiedlichen Anionen b) Erfolgreich synthetisierte Ligand **40**-Silber(I)-Komplexe mit zusätzlichen Liganden c) Theoretische Struktur der nicht erfolgreich synthetisierten Trifluormethoxido-Komplexe mit Ligand **40**

Um die H-Brücken-Donor-Fähigkeiten der Harnstoffgruppen im Liganden **40** zu testen, wurden Substrate mit unterschiedlichen Carbonylgruppen als Wasserstoffbrücken-Akzeptoren eingesetzt (Abbildung 83). Diese wurden jeweils mit dem Liganden **40** gemischt und die infolgedessen aufgetretenen Verschiebungen der Signale von räumlich nahegelegenen Substrat- und Liganden-Protonen NMR-spektroskopisch verfolgt. Zusätzlich wurden IR-spektroskopische Experimente durchgeführt, bei denen die Stärke der Substrat-Carbonylschwingungen und der Harnstoff-N-H-Schwingungen der Reinstoffe mit denen von entsprechenden Mischungen verglichen wurden. Für alle eingesetzten Substrate konnten Signaländerungen und damit die Ausbildung von H-Brücken von unterschiedlicher Stärke beobachtet werden. Mit Ketonen wurden die schwächsten Wasserstoffbrücken-Bindungen zu Ligand **40** ausgebildet und mit Harnstoffen die stärksten. Am Beispiel von α -Nosyl-Pyrrolidinamid **134** als mögliches Substrat der Trifluormethoxylierungsreaktion wurden auch erfolgreich ausgebildete H-Brücken nachgewiesen. Ähnliche Ergebnisse wurden ebenfalls für Ligand **40**-Silber(I)-Komplexe erhalten, in denen die Harnstoffgruppen als H-Brücken-Donoren für verschiedene Carbonyl-Substrate dienen.

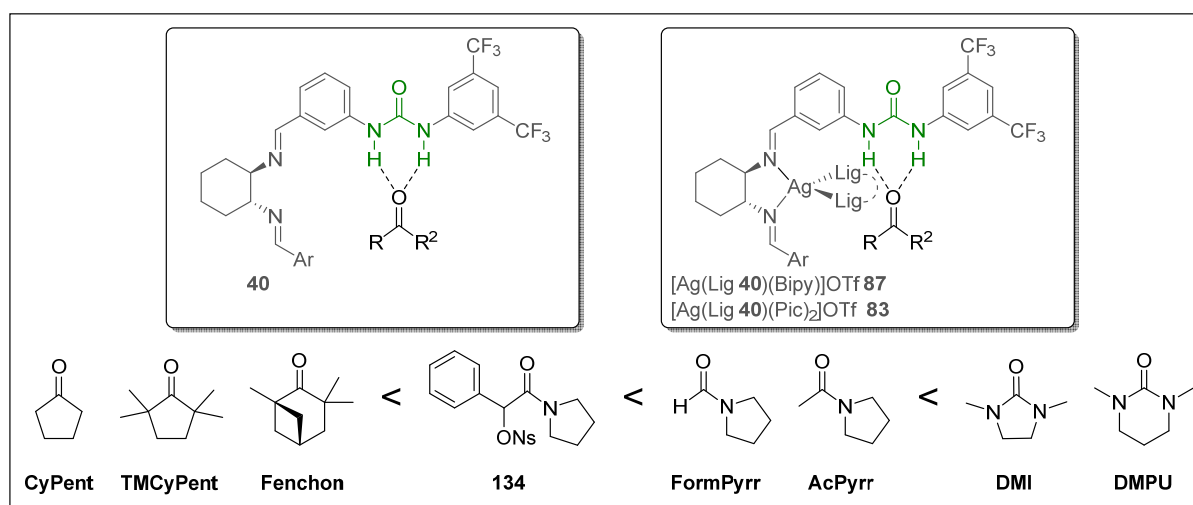


Abbildung 83: Ausbildung von Wasserstoff-Brücken-Bindungen zwischen Ligand **40** sowie Ligand **40**-Silber(I)-Komplexen mit verschiedenen Carbonyl-Substraten und Sortierung der Carbonyl-Substrate nach Stärke ihrer Wasserstoffbrückenbindungen mit Ligand **40**

Für die Erprobung von geeigneten Elektrophilen für die enantioselective Trifluormethoxylierungsreaktion wurden unterschiedliche Ketone, Amide und Ester mit guten Austrittsgruppen in der α -Position synthetisiert und mit $AgOCF_3$ **93** als Trifluormethoxylierungsreagenz umgesetzt (Abbildung 84). Mit dieser Reaktion wurde zum einen die Reaktivität der einzelnen Substrate gegenüber des nucleophilen Angriffs von Trifluormethanolat und zum anderen die Eigenschaften der entstandenen Produkte getestet. Entscheidend für eine schnelle Trifluormethoxylierungsreaktion war eine gute Austrittsgruppe in einer benzyllischen Position, wobei die Art der Austrittsgruppe eher eine untergeordnete Rolle spielte. Viel wichtiger war die Art

des Aromaten und der Carbonylgruppe. So wurden vollständige Umsätze für Phenylketone bereits in wenigen Stunden bei Raumtemperatur beobachtet, die hohe Reaktivität führte jedoch auch zur Ausbildung einiger Nebenprodukte. Mit Amiden dauerten die Trifluormethoxylierungsreaktionen in der Regel deutlich länger, ermöglichten aber eine Trennung und Isolierung der beiden Fluorierungsprodukte. Der Einsatz von Estern bewirkte eine Nebenreaktion zu undefinierbaren Nebenprodukten, die als Konkurrenz zur Trifluormethoxylierung ablief. Bei zusätzlichen elektronenschiebenden Gruppen in der *para*-Position des Aromaten, wurde eine so starke Aktivierung der Benzyl-Position erreicht, dass die Sulfonat-Substrate entweder nicht isolierbar waren oder zu Nebenreaktionen neigten. Für die meisten Substrate mit *para*-Substituenten wurden daher schlechte bis gar keine Ausbeuten der entsprechenden Trifluormethylether erhalten.

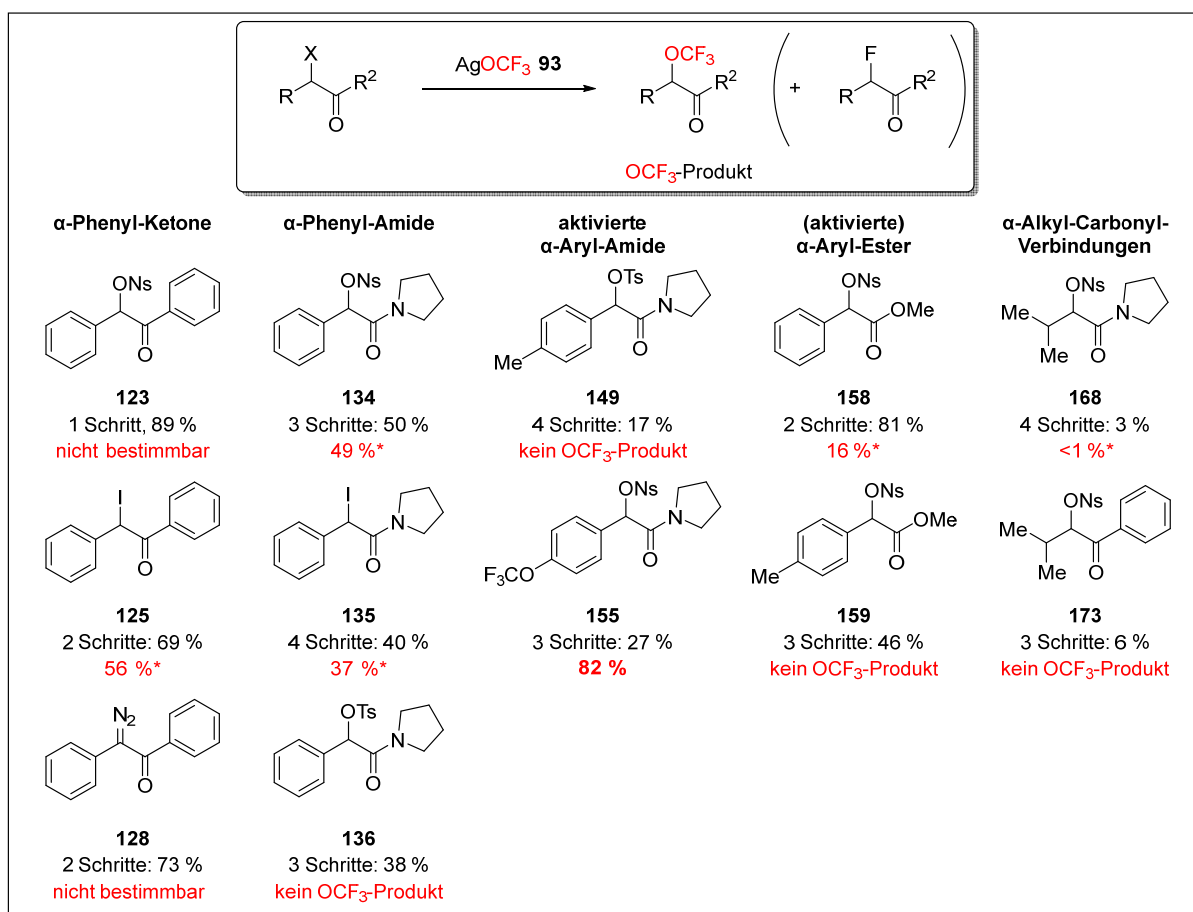


Abbildung 84: Übersicht der erfolgreich dargestellten Substrate mit Gesamtausbeuten ihrer Syntheseroute. In rot wurde die jeweils beste Ausbeute des entsprechenden OCF₃-Produktes aus einer Trifluormethoxylierungsreaktion mit AgOCF₃ **93** angegeben. *Ausbeute berechnet aus den Integralen im ¹H-NMR-Spektrum eines Produktgemisches. Bei nicht bestimmbar Werten handelte es sich um Gemische mit unbekannten Produkten, sodass die Berechnung einer Ausbeute aus den NMR-Spektren nicht möglich war.

Die Ausnahme hierbei stellt das *para*-Trifluormethoxyphenyl-Pyrrolidinamid **155** dar, dessen Trifluormethoxylierung mit AgOCF₃ **93** in einer isolierten Ausbeute von 82 % des Trifluormethylethers **156** resultierte. Auch darüber hinaus bot dieses Substrat einige weitere

Vorteile gegenüber den anderen Substraten. Zum einen war die Reaktionsgeschwindigkeit mit mehreren Tagen bei Raumtemperatur zwar gering, allerdings wurde trotzdem ein vollständiger Umsatz ohne Bildung von Nebenprodukten erreicht. Zum anderen konnten sowohl das Substrat und dessen Umsatz, als auch die beiden Produkte und deren Verhältnis durch die Trifluormethoxygruppe mittels ^{19}F -NMR-Spektroskopie analysiert werden.

Schlussendlich wurde das Nosyl-Substrat **155** in enantioselektiven Trifluormethoxylierungsreaktionen mit $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{OCF}_3)]$ -Komplexen eingesetzt, obwohl die erfolgreiche Synthese solcher Komplexe nicht nachgewiesen werden konnte. Dafür wurden die entsprechenden Komplexe mit unterschiedlichen Methoden teilweise *in situ* erzeugt und unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit dem Substrat **155** umgesetzt (Abbildung 85). Das Ergebnis der Reaktion wurde jeweils NMR-spektroskopisch analysiert.

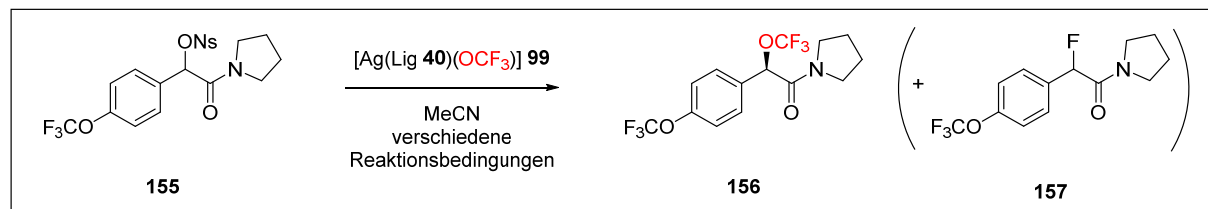


Abbildung 85: Theoretische Reaktionsgleichung der enantioselektiven Trifluormethoxylierung von α -Nosyl-Pyrrolidinamid-Substrat **155** mit einem chiralen Trifluormethoxido-Silber(I)-Komplex **99**

Während dieser Reaktion wurde hauptsächlich die Zersetzung des Bisimin-Ligand **40** und des AgOCF_3 **93** festgestellt. Dadurch wurde in den meisten Fällen ein unvollständiger Umsatz des Carbonyl-Substrats **155** detektiert. Außerdem stellt der Trifluormethylether **156** im Gegensatz zum fluoridierten Nebenprodukt **157**, das bevorzugt gebildet wurde, nur einen sehr geringen Anteil in den erhaltenen Reaktionsgemischen dar. Aus diesem Grund wurden die Stereoinformationen und isolierten Ausbeuten des Produktmischungen nicht ausgewertet. Somit konnte eine erfolgreiche enantioselektiven Trifluormethoxylierungsreaktion unter den bisher angewendeten Reaktionsbedingungen nicht beobachtet werden, stattdessen kam es vorwiegend zu einer Zersetzung des Liganden **40** mit AgOCF_3 **93**.

Basierend auf den Erfolgen der einzelnen Teilschritte der Gesamtreaktion in Form der Silberkomplex-Synthesen mit Ligand **40**, der Experimente zur Ausbildung von H-Brücken zu Carbonyl-Substraten und der Darstellung von α -Trifluormethoxy-Carbonylverbindungen mit AgOCF_3 , kann dennoch davon ausgegangen werden, dass eine enantioselektive Trifluormethoxylierung generell möglich ist.

181

182

183

Mit solchen neuartigen Liganden, aber auch mit dem bisher eingesetzten DACH-Bisimin-Ligand **40**, könnten weitere Reaktionsparameter der Komplexbildungsreaktion mit AgOCF_3 **93** untersucht werden. Dabei könnte die Wahl des Lösungsmittels, der Temperatur oder weitere zusätzliche Liganden zu einer erfolgreichen Komplex-Synthese führen. Außerdem könnte die Wahl der OCF_3 -Quelle variiert werden, sodass nicht zwingend eine AgOCF_3 -Vorratslösung mit den aufgetretenen Nebenprodukten eingesetzt werden muss.

Eine weitere Möglichkeit, die für das Scheitern der Synthese von Ligand **40**-Trifluormethoxido-Silber(I)-Komplexen verantwortlich sein könnte, ist eine Interaktion des Trifluormethanolats mit den Harnstoffgruppen des Liganden. Dabei wären Deprotonierungsreaktionen der Harnstoff-Protonen durch OCF_3^- denkbar, die letztlich zur Zersetzung des daraus entstehenden Trifluormethanols und zu Folgereaktionen des deprotonierten Liganden führen könnten. Durch einen Vergleich zweier Trifluomethoxylierungsreaktionen eines Substrats in Abwesenheit und Anwesenheit eines einfacheren Harnstoff-Derivats (z.B. Bis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]-harnstoff **32**) könnten mögliche Folgeprodukte des Harnstoffes einfacher identifiziert werden. Ein Einfluss des Harnstoffes könnte zudem anhand des resultierenden Produktgemischs quantifiziert werden. Dabei könnte diese Reaktion außerdem als Modell für eine Optimierung der Reaktionsbedingungen im Allgemeinen dienen (Abbildung 87).

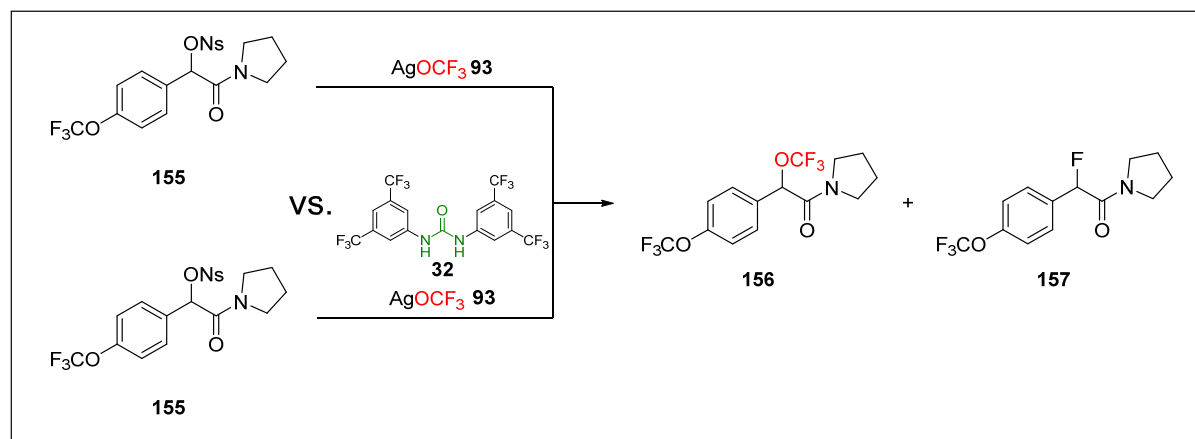


Abbildung 87: Möglichkeit zur Untersuchung von unerwünschten Nebenreaktionen zwischen Harnstoffen und AgOCF_3 **93** hinsichtlich des Produktgemischs einer Trifluormethoxylierungsreaktion

Für den Fall, dass Harnstoffe und Trifluormethoxid generell nicht miteinander kompatibel sein sollten, könnten auch Liganden ohne Harnstoffgruppen für die Bildung von Trifluormethoxido-Silber(I)-Komplexen und die anschließenden enantioselektiven Trifluormethoxylierungsreaktionen eingesetzt werden. Dabei würde der mechanistische Aspekt der Wasserstoffbrücken-Bindungen entfallen. Infolgedessen könnte ein direkter Vergleich von Liganden mit Harnstoffgruppen und Liganden ohne Harnstoffgruppen, aber einer ähnlichen räumlichen Struktur und Koordinationseigenschaften Aufschluss darüber geben, ob die Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen zu den Carbonyl-Substraten einen maßgeblichen Einfluss auf die Stereoselektivität der Reaktion hat (Abbildung 88). Falls H-Brücken für die Stereoselektivität keine Rolle spielen sollten, könnten C_2 -symmetrische Liganden ohne Harnstoffgruppen eingesetzt werden, um potentiell stabilere AgOCF_3 -Komplexe zu erhalten. So könnte außerdem ein größeres Substratspektrum von diversen sekundären Nosylaten zugänglich sein, wobei die Übertragung der Stereoinformation in diesem Fall eine Herausforderung darstellen könnte.

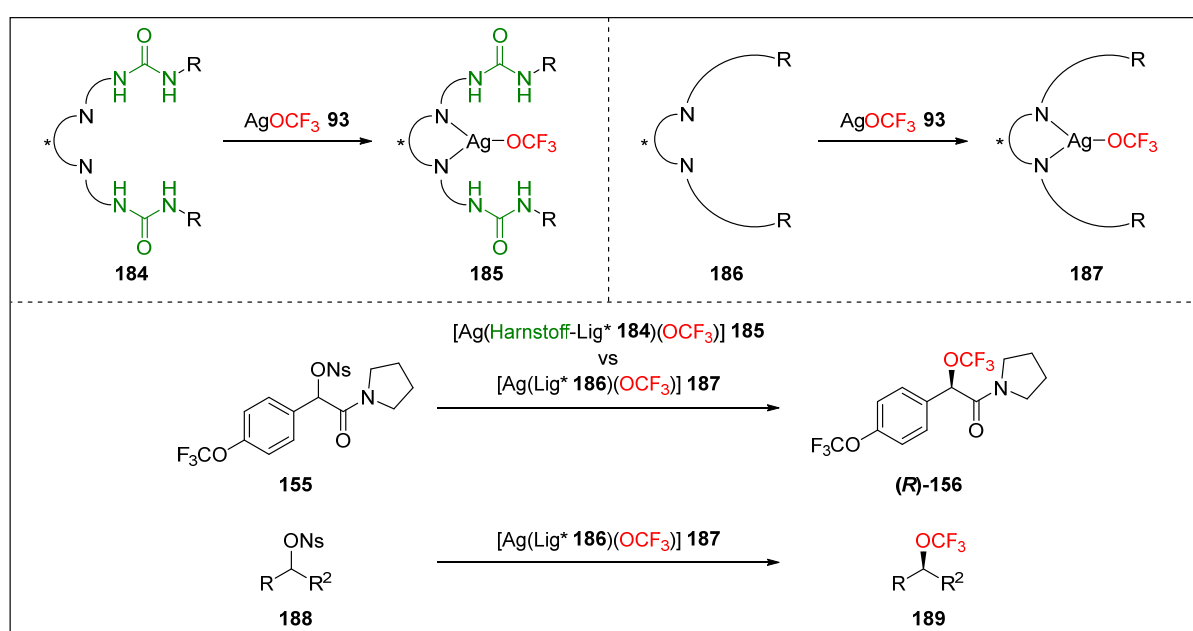


Abbildung 88: Möglichkeit zu Untersuchung des Einflusses von Harnstoffgruppen in einem Liganden auf die Stereoselektivität einer Reaktion und mögliche Erweiterung des Substratspektrums durch den Einsatz von C_2 -symmetrischen Liganden ohne Harnstoffe

Als Ziel für zukünftige Forschungen zur enantioselektiven Trifluormethoxylierung mit AgOCF_3 -Komplexen sollte die Suche nach einem Liganden im Vordergrund stehen, mit dem stabile Trifluormethoxido-Silber(I)-Komplexe dargestellt, bestenfalls isoliert und röntgenkristallographisch analysiert werden können. Anschließend sollten die Reaktionsparameter mit einem geeigneten Substrat für die Bildung der Trifluormethylether-Produkte optimiert und die Stereoselektivität der Reaktion überprüft werden.

6 Experimentaltteil

6.1 Allgemeines

Chemikalien, Glasgeräte und Reaktionsbedingungen:

Die im Rahmen dieser Arbeit benutzten Chemikalien wurden von den Firmen Sigma Aldrich, Fluka, Acros Organics, BLD Pharm, TCI, Macherey-Nagel, Fluorochem, AppliChem, Apollo Scientific, Merck oder VWR bezogen und in der jeweiligen Reinform (>97 %) eingesetzt. Falls nötig wurden die Chemikalien zusätzlich aufgereinigt.^{310,311} Die Lösungsmittel *n*-Hexan, Ethylacetat, Dichlormethan und *n*-Pentan für die Aufarbeitung der Reaktionen oder den Einsatz als Laufmittel für Säulenchromatographien wurden vor ihrem Einsatz aus technischen Lösungsmitteln destilliert. Andere Lösungsmittel sowie die Lösungsmittel, in denen Reaktionen durchgeführt wurden, wurden in der Reinheit p.a. bei den oben genannten Herstellern bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Trockene Lösungsmittel wurden dem Lösungsmittel-trocknungssystem MB-SPS-800 von *MBraun* entnommen (Dichlormethan, Toluol, Tetrahydrofuran und Diethylether) oder durch übliche Trocknungsverfahren^{310,311} getrocknet, wenn nötig über drei freeze-pump-thaw-Zyklen entgast, und über Molsieb gelagert. Das eingesetzte Molsieb wurde für drei Tage bei 250 °C im Hochvakuum getrocknet und anschließend in einer Glovebox unter Stickstoffatmosphäre gelagert.

Alle Reaktionen wurden in vorgetrockneten Glasgeräten durchgeführt, die über Nacht bei 120 °C im Trockenschrank getrocknet wurden. Für Reaktionen unter Stickstoff-Atmosphäre wurden die Glasgeräte direkt aus dem Trockenschrank entnommen, heiß zusammengebaut und unter Stickstoff abkühlen gelassen. Für Reaktionen, die in ausgeheizten Apparaturen stattfanden, wurden die Apparaturen zusätzlich je dreimal im Hochvakuum mit einem Heißluftfön der Firma Parkside erhitzt und anschließend mit Stickstoff geflutet und abkühlen gelassen. Arbeiten unter Luft- und Sauerstoffausschluss wurden in einer Glovebox der Firma Vacuum atmospheres Co. unter Stickstoffatmosphäre oder an einer kombinierten Vakuum-Stickstoff-Linie unter Nutzung von Schlenktechnik durchgeführt. Das Hochvakuum wurde von einer Drehschieberpumpe der Firma Vacuubrand erzeugt und der Stickstoff wurde vor der Nutzung über Molsieb geleitet.

Zur Destillation von Lösungsmitteln wurden Rotationsverdampfer „*Büchi Rotavapor R-210*“ mit Membranpumpen der Firma Vacuubrand verwendet. Die Reaktionen wurden auf den Magnetrührern mit Heizplatte „*Ika RCT*“ und „*Heidolph MR*“ durchgeführt und von PTFE-beschichteten Magnetrührstäbchen gerührt. Die unterschiedlichen Temperaturen für eine Reaktion wurden folgendermaßen eingestellt:

Raumtemperatur	18 – 25 °C Umgebungstemperatur
Temperaturen >25 °C	Silikon-Ölbad mit Temperaturfühler

10 °C	Kryostat
0 °C	Eis + Wasser oder Kryostat
-20 °C	Kryostat
-40 °C	Trockeneis + Acetonitril oder Kryostat
-78 °C	Trockeneis + Aceton oder Isopropanol

Chromatographie:

Für säulenchromatographische Aufreinigungen wurde das Kieselgel „Silica Gel 40 – 63 μm “ der Firma Macherey-Nagel als stationäre Phase verwendet. Als Laufmittel wurden Gemische der Lösungsmittel *n*-Hexan und Ethylacetat, Dichlormethan und Methanol, *n*-Pentan und Diethylether, Dichlormethan und Ethylacetat oder Dichlormethan und „ULTRA“ (Dichlormethan/Methanol/25 %ige wässr. Ammoniaklösung 75:22:3) in verschiedenen Verhältnissen eingesetzt. Falls benötigt, wurde dem jeweiligen Laufmittel während der Konditionierung des Kieselgels 1-3 % Triethylamin zur Desaktivierung der stationären Phase zugesetzt und anschließend mit dem dreifachen Säulenvolumen des Laufmittels nachgespült.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden fluoreszenzbeschichtete DC-Platten „ALUGRAM Xtra SIL G/UV“ der Firma Macherey-Nagel verwendet. Die Analyse der Ergebnisse erfolgte unter UV-Licht bei 254 oder 365 nm oder durch Anfärben der Spots durch Kaliumpermanganatlösung (1.5 g KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 , 2.5 ml 5 %ige-NaOH-Lsg., 150 ml H_2O) und durch anschließendes Erhitzen mit einem Heißluftfön.

Analytik:

Die NMR-Spektren wurden auf den Geräten „Bruker Avance III – 300“ und „Bruker Avance III – 600“ bei einer Temperatur von 298 K aufgenommen. ^1H -NMR-Spektren wurden mit den Frequenzen 300 oder 600 MHz, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren mit 75 oder 151 MHz und ^{19}F -NMR-Spektren mit 282 oder 565 MHz gemessen. Alle Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln durchgeführt und die Spektren auf das Restprotonensignal des Lösungsmittels kalibriert. Die chemischen Verschiebungen δ wurden in ppm angegeben, Kopplungskonstanten *J* in der Einheit Hertz [Hz]. Die Multiplizitäten und Kombinationen verschiedener Multiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: Singulett: s, Dublett: d, Triplett: t, Quartett: q, Quintett: p, Heptett: hept, Multiplett: m. Die NMR-Spektren wurden mit der Software „MestReNova“ Version 14.2.0 von Mestrelab Research S.L analysiert und graphisch dargestellt.

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit der Ionisierungsmethode ESI auf dem Gerät „UHR-QTOF maXis 4G“ der Firma Bruker Daltonics gemessen. MALDI-TOF-Spektren wurden mit dem Gerät „MALDI-TOF/TOF UltrafleXtreme“ von Bruker Daltonics aufgenommen.

Zur Reaktionskontrolle wurden Massenspektren mit dem Gerät „*expression CMS*“ von Advion aufgenommen, indem die Substanzen von DC-Platten abgelöst wurden und anschließend mit den Ionisierungsmethoden APCI oder ESI oder die Rohprodukte mittels ASAP analysiert wurden.

IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer „*Jasco FT/IR-6200*“ der Firma Jasco aufgenommen. Die zu analysierenden Verbindungen wurden als Film auf einem Natriumchlorid-Einkristall aufgetragen, indem sie in einem Lösungsmittel gelöst, auf den Kristall aufgetragen und das Lösungsmittel verdampft wurde. Die Auswertung der IR-Spektren beschränkt sich auf die Angabe der Wellenzahlen [cm^{-1}] der charakteristischen Banden.

Spezifische Drehwinkel wurden mit den Geräten „*Jasco P-2000 Polarimeter*“ der Firma Jasco und „*Perkin Elmer 341*“ der Firma Perkin Elmer in unterschiedlichen Lösungsmitteln gemessen. Als monochromatische Lichtquelle diente eine Natriumdampflampe (589 nm).

Die Schmelzpunkte von Feststoffen wurden mit dem Gerät „*Büchi B-540*“ der Firma Büchi gemessen und sind unkorrigiert.

Kristallisationsansätze:

Die Kristallisationen von Komplexen für die röntgenkristallographische Strukturanalyse wurden auf drei unterschiedliche Arten durchgeführt:

- 1) Dampfdiffusion: Eine Lösung des jeweiligen Komplexes in einem Lösungsmittel (Solvens, ca. 0.3-0.5 ml) wurde in ein 2.5 ml-Reaktionsgefäß gegeben und dieses wurde in einem Schraubdeckelgefäß (Volumen ca. 25 ml) mit dem Antisolvens (ca. 5-10 ml) platziert. Das Gefäß wurde luftdicht verschlossen und unter Lichtausschluss bei r.t., 4 °C oder –20 °C an einem ruhigen Ort für mehrere Wochen stehen gelassen. Für eine noch langsamere Diffusion wurde ein Deckel mit einem kleinen Loch auf das 2.5 ml-Reaktionsgefäß gesetzt.

Als Kombinationen von Solvens und Antisolvens wurden MeOH/Et₂O, MeOH/(Et₂O/*n*-Pentan 1:1), MeOH/CH₂Cl₂, MeCN/Et₂O, THF/*n*-Pentan, THF/*n*-Hexan und EtOAC/*n*-Hexan benutzt

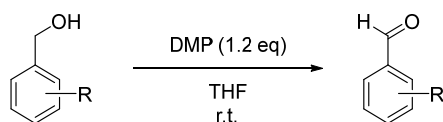
- 2) Überschichten: Eine Lösung des jeweiligen Komplexes in einem Lösungsmittel (Solvens, ca. 0.3-0.5 ml) wurde in ein 2.5 ml-Reaktionsgefäß gegeben und mit flüssigem Stickstoff eingefroren. Das Antisolvens (ca. 1.5-2 ml) wurde hinzugegen und ebenfalls eingefroren. Das Gefäß wurde luftdicht verschlossen, die Lösungsmittel wurden langsam aufgetaut und das Gefäß unter Lichtausschluss bei r.t., 4 °C oder –20 °C an einem ruhigen Ort für mehrere Wochen stehen gelassen.

Als Kombinationen von Solvens und Antisolvens wurden MeOH/Et₂O, MeOH/(Et₂O/*n*-Pentan 1:1), MeOH/CH₂Cl₂, MeOH/CHCl₃, MeCN/Et₂O, und THF/*n*-Hexan benutzt

- 3) Verdampfen des Lösungsmittels: Eine Lösung des jeweiligen Komplexes in einem Lösungsmittel wurde in ein NMR-Rohr oder 2.5 ml-Reaktionsgefäß gefüllt und unter Lichtausschluss bei r.t. oder 4 °C an einem ruhigen Ort für mehrere Wochen stehen gelassen. Die langsame Verdampfung des Lösungsmittels erfolgte entweder durch die Undichtigkeit des NMR-Rohr-Deckels oder durch kleine Löcher im Deckel des 2.5 ml-Reaktionsgefäßes.

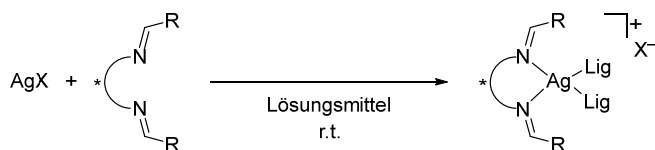
6.2 Standardsynthesevorschriften:

6.2.1 Standardvorschrift 1: Oxidation von Benzylalkoholen zu Benzaldehyden mit DMP



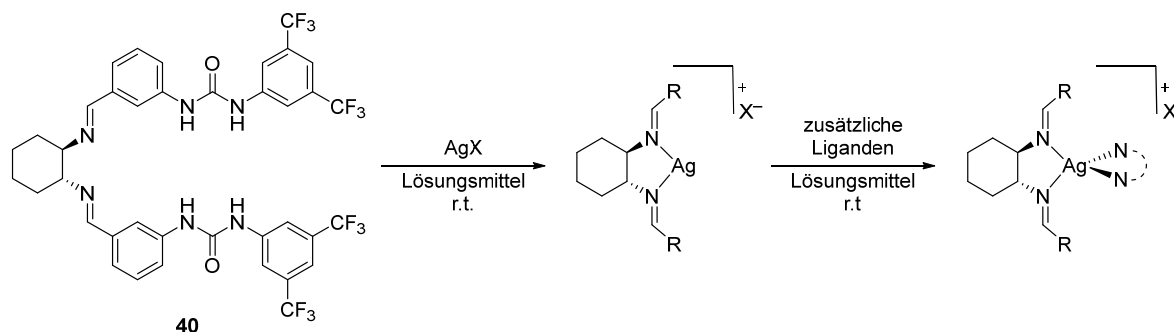
Nach einer Vorschrift von Frenkel *et al.*³¹² wurde in einem Einhalskolben der jeweilige Benzylalkohol in trock. THF vorgelegt. Dess-Martin-Periodinan wurde hinzugefügt und das Gemisch bei r.t. gerührt. Es wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. gequenchet und mit CH₂Cl₂ (3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden ggf. mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen (1 x) und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ggf. säulenchromatographisch gereinigt.

6.2.2 Standardvorschrift 2: Darstellung von Silber(I)-Komplexen aus einem Silbersalz und einem Bisimin-Liganden



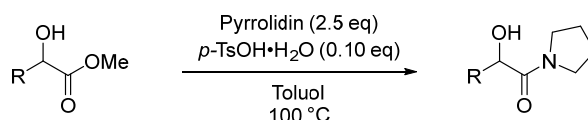
In einem Schlenkrohr wurde Silbersalz AgX unter Stickstoffatmosphäre im jeweiligen Lösungsmittel vorgelegt. Der entsprechende Ligand wurde ggf. im Lösungsmittel gelöst oder suspendiert und hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei r.t. unter Ausschluss von Licht gerührt. Im Fall eines deuterierten Lösungsmittels wurde sofort eine Probe der Reaktionslösung für die NMR-spektroskopische Untersuchung unter Inertbedingungen entnommen. Im Fall eines nicht deuterierten Lösungsmittels wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und der Feststoff anschließend in einem deuterierten Lösungsmittel gelöst und NMR-spektroskopisch untersucht. Auf weitere Charakterisierungsmethoden wurde verzichtet.

6.2.3 Standardvorschrift 3: Darstellung von Silber(I)-Komplexen aus einem Silbersalz, Ligand **40** und zusätzlichen Liganden



In einem Schlenkrohr wurde Silbersalz AgX unter Stickstoffatmosphäre im jeweiligen Lösungsmittel vorgelegt. Der Bisimin-Ligand **40** wurde ggf. im Lösungsmittel gelöst oder suspendiert und hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei r.t. unter Ausschluss von Licht gerührt. Anschließend wurde der zusätzliche Ligand hinzugefügt und weiterhin bei r.t. gerührt. Im Fall eines deuterierten Lösungsmittel wurde sofort eine Probe der Reaktionslösung für die NMR-spektroskopische Untersuchung unter Inertbedingungen entnommen. Im Fall eines nicht deuterierten Lösungsmittel wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und der Feststoff anschließend in einem deuterierten Lösungsmittel gelöst und NMR-spektroskopisch untersucht. Auf weitere Charakterisierungsmethoden wurde verzichtet.

6.2.4 Standardvorschrift 4: Darstellung eines α -Hydroxy-Pyrrolidinamids aus einem α -Hydroxyester und Pyrrolidin

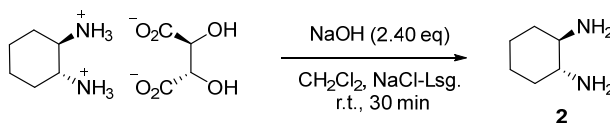


Nach einer Vorschrift von Kaïm *et al.*³¹³ wurde in einem Einhalskolben der entsprechende α -Hydroxymethylester (1.0 eq) und *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.10 eq) in Toluol gelöst. Pyrrolidin (2.5 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 18 h bei 100 °C gerührt. Nachdem auf r.t. abgekühlt wurde, wurde mit EtOAc verdünnt und mit Wasser (3 x) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit EtOAc (2 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (1 x) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

6.3 Darstellung der C₂-symmetrischen Bisimin-Liganden

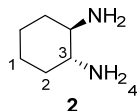
6.3.1 Versuchte Darstellung eines ArylBIAN-Liganden

Darstellung von (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan (**2**).³¹⁴



In einem 250 ml-Einhalskolben wurde (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan-*L*-tartrat (5.05 g, 19.1 mmol, 1.00 eq) in CH₂Cl₂ (50 ml) suspendiert. In einem Becherglas wurde NaOH (1.82 g, 45.9 mmol, 2.40 eq) in Wasser/ges. NaCl-Lsg. (1:1, 25 ml) gelöst und unter starkem Rühren über einen Tropftrichter zur Reaktionslösung hinzuge tropft. Das Gemisch wurde für 30 min bei r.t. gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit CH₂Cl₂ (4 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt.

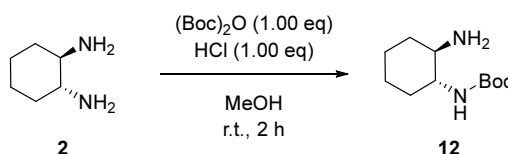
(*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan (**2**) wurde als bräunlicher kristalliner Feststoff isoliert (1.96 g, 17.2 mmol, 91 %) und anschließend als Lösung in trock. THF (0.5 m) unter Stickstoffatmosphäre über Molsieb 3 Å gelagert.



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.31 – 2.15 (m, 2H, *H*-3), 1.93 – 1.76 (m, 2H, *CH*₂), 1.75 – 1.59 (m, 2H, *CH*₂), 1.36 (s, 4H, *H*-4), 1.31 – 1.21 (m, 2H, *CH*₂), 1.17 – 0.99 (m, 2H, *CH*₂).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³¹⁴

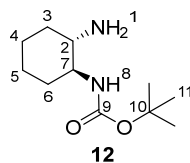
Darstellung von *tert*-Butyl-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)carbamat (**12**).³¹⁵



In einem 25 ml-Einhalskolben wurde wässr. HCl (37 %, 0.420 ml, 5.00 mmol, 1.00 eq) in MeOH (5.5 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. (*R,R*)-1,2-Diaminocyclohexan (**2**) (571 mg, 5.00 mmol, 1.00 eq) wurde in MeOH (0.7 ml) gelöst und hinzuge tropft. Nachdem die Lösung auf r.t. aufgewärmt wurde, wurde eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (1.09 g, 5.00 mmol, 1.00 eq) in MeOH (6 ml) hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Feststoff wurde mit Et₂O (2 x 10 ml) gewaschen und anschließend in NaOH-Lösung (2 M, 20 ml) gelöst. Nachdem mit CH₂Cl₂ (3 x 10 ml) extrahiert wurde, wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 10 ml) und ges. NaCl-Lsg. (10 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel

wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (ULTRA/CH₂Cl₂ 1:2).

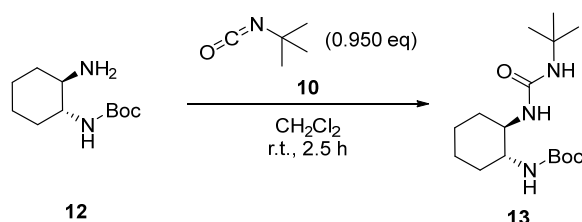
tert-Butyl-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)carbamate (**12**) wurde als farbloser Feststoff isoliert (554 mg, 2.59 mmol, 52 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.44 (s, 1H, *H*-8), 3.22 – 3.05 (m, 1H, *H*-7), 2.31 (td, *J* = 10.3, 3.9 Hz, 1H, *H*-2), 2.06 – 1.85 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.77 – 1.62 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.44 (s, 9H, *H*-11), 1.32 (s, 2H, *H*-1), 1.30 – 0.96 (m, 4H, Cy-CH₂).

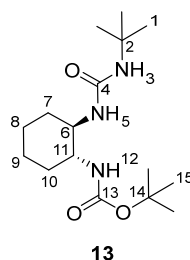
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³¹⁶

Darstellung von *tert*-Butyl-((1*R*,2*R*)-2-(3-(*tert*-butyl)ureido)cyclohexyl)carbamate (**13**):



In einem 25 ml-Einhalskolben wurde *tert*-Butylisocyanat (**10**) (0.110 ml, 0.950 mmol, 0.950 eq) in trock. CH₂Cl₂ (5 ml) vorgelegt. *tert*-Butyl-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)-carbamate (**12**) (214 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) wurde in trock. CH₂Cl₂ (2 ml) gelöst und hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 90 min bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

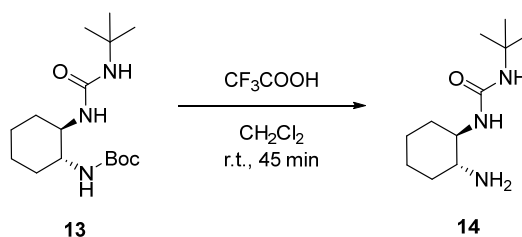
tert-Butyl-((1*R*,2*R*)-2-(3-(*tert*-butyl)ureido)cyclohexyl)carbamate (**13**) wurde als farbloser Feststoff isoliert (302 mg, 0.964 mmol, 96 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, *H*-3), 4.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, *H*-5), 4.23 (s, 1H, *H*-12), 3.56 – 3.35 (m, 1H, *H*-11), 3.35 – 3.04 (m, 1H, *H*-6), 2.31 – 1.89 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.83 – 1.60 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.40 (s, 9H, *H*-15), 1.29 (s, 9H, *H*-1), 1.27 – 0.98 (m, 4H, Cy-CH₂).

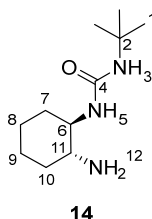
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³¹⁷

Darstellung von 1-((1*R*,2*R*)-2-Aminocyclohexyl)-3-(*tert*-butyl)harnstoff (**14**).³¹⁷



In einem 10 ml-Einhalsskolben wurde Harnstoff **13** (302 mg, 0.964 mmol, 1.00 eq) in CH_2Cl_2 (3.5 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nachdem Trifluoressigsäure (1.50 ml, 2.24 g, 19.6 mmol) hinzugegeben wurde, wurde auf r.t. erwärmt und für 45 min bei r.t. gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit ges. Na_2CO_3 -Lsg. gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lsg. (15 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (ULTRA/ CH_2Cl_2 1:2).

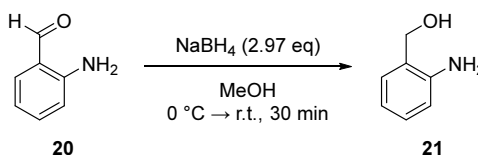
1-((1*R*,2*R*)-2-Aminocyclohexyl)-3-(*tert*-butyl)harnstoff (**14**) wurde als farbloser Feststoff erhalten (37.0 mg, 0.173 mmol, 18 %). Das Produkt war stark verunreinigt und die Signale weichen daher geringfügig von den Literaturdaten ab.³¹⁸



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.09 (s, 1H, *H*-3), 4.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, *H*-5), 3.13 (dddd, $J = 11.6, 9.5, 8.1, 4.0$ Hz, 1H, *H*-6), 2.34 (td, $J = 10.3, 4.0$ Hz, 1H, *H*-11), 2.04 – 1.85 (m, 2H, Cy- CH_2), 1.80 (s, 2H, *H*-12), 1.77 – 1.60 (m, 2H, Cy- CH_2), 1.31 (s, 9H, *H*-1), 1.28 – 0.99 (m, 4H, Cy- CH_2).

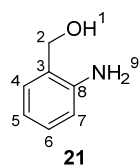
6.3.2 Darstellung der *ortho*-substituierten DACH-Liganden

Darstellung von 2-Aminobenzylalkohol (**21**).³¹⁹



In einem 50 ml-Einhalsskolben wurde 2-Aminobenzaldehyd (**20**) (1.01 g, 8.30 mmol, 1.00 eq) in MeOH (20 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nachdem NaBH_4 (933 mg, 24.7 mmol, 2.97 eq) hinzugefügt wurde, wurde auf r.t. erwärmt, für 30 min gerührt und anschließend mit Wasser (20 ml) gequencht. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (10 x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

2-Aminobenzylalkohol (**21**) wurde als gelblicher Feststoff erhalten (969 mg, 7.87 mmol, 95 %).



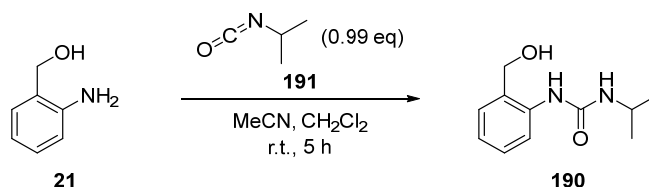
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.14 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, *H*-*arom.*), 7.09 – 7.04 (m, 1H, *H*-*arom.*), 6.87 – 6.38 (m, 2H, *H*-*arom.*), 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H, *H*-2), 4.17 (s, 2H, *H*-9), 1.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H, *H*-1).

Smp: 82 – 83 °C.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³²⁰

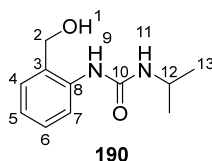
6.3.2.1 Darstellung von *ortho*-^{*i*}Pr-Urea-Benzaldehyd **24**

Darstellung von 1-(2-(Hydroxymethyl)phenyl)-3-isopropylharnstoff (**190**):³²¹



In einem 10 ml-Einmalskolben wurde 2-Aminobenzylalkohol (**21**) (123 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) in trock. MeCN (1 ml) vorgelegt. Eine Lösung von Isopropylisocyanat (**191**) (0.098 ml, 0.99 mmol, 0.99 eq) in trock. MeCN (0.3 ml) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde bei r.t. gerührt, wobei ein Feststoff ausfiel. Die Suspension wurde mit CH₂Cl₂ (ca. 5 ml) aufgefüllt und bei r.t. für weitere 5 h gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit kaltem CH₂Cl₂ gewaschen und über Nacht im Exsikkator getrocknet.

1-(2-(Hydroxymethyl)phenyl)-3-isopropylharnstoff (**190**) wurde als farbloser Feststoff isoliert (184 mg, 0.884 mmol, 89 %).



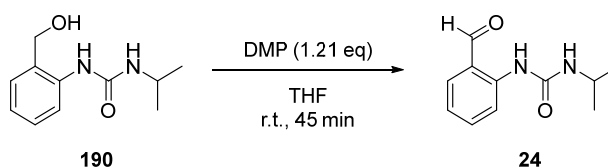
¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.64 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H, *H*-*arom.*), 7.29 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, *H*-*arom.*), 7.23 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, *H*-*arom.*), 7.04 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, *H*-*arom.*), 4.59 (s, 2H, *H*-2), 3.88 (h, J = 6.5 Hz, 1H, *H*-12), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 6H, *H*-13).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Methanol-*d*₄) δ 157.99, 138.81, 133.24, 129.56, 129.13, 124.50, 124.01, 63.16, 42.99, 23.32.

HRMS (ESI): berechnet: 209.1285 (M+H⁺), gefunden: 209.1284.

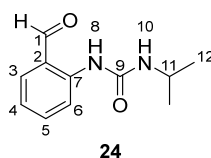
IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3301, 2923, 2852, 1629, 1571, 1457, 1243, 1047.

Smp: 179 – 180 °C.

Darstellung von 1-(2-Formylphenyl)-3-isopropylharnstoff (**24**):

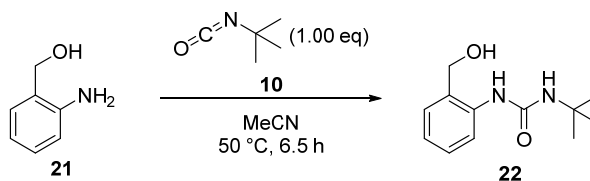
Nach Standardvorschrift 1 wurde in einem 25 ml-Kolben 1-(2-(Hydroxymethyl)phenyl)-3-isopropylharnstoff (**190**) (50.1 mg, 0.241 mmol, 1.00 eq) mit Dess-Martin-Periodinan (124 mg, 0.292 mmol, 1.21 eq) in trock. THF (10 ml) für 45 min gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 ml), CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) und ges. NaCl -Lsg. (10 ml). Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung für weitere Versuche verwendet.

1-(2-Formylphenyl)-3-isopropylharnstoff (**24**) (roh) wurde als leicht gelblicher Feststoff isoliert (57.5 mg).



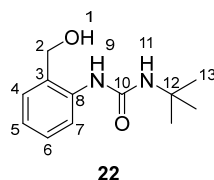
^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 10.47 (s, 1H, H -8), 9.88 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H -1), 8.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H -arom.), 7.64 – 7.47 (m, 2H, H -arom.), 7.09 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H -arom.), 4.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H -10), 4.01 (dh, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H, H -11), 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 6H, H -12).

Auf weitere Analytik wurde verzichtet, da dieses Produkt sofort in einer Folgereaktion eingesetzt wurde.

6.3.2.2 Darstellung von *ortho*-*tert*-Butyl-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **27**Darstellung von 1-(2-(Hydroxymethyl)phenyl)-3-*tert*-butylharnstoff (**22**):³²¹

In einem 25 ml-Einhalskolben wurde 2-Aminobenzylalkohol (**21**) (507 mg, 4.11 mmol, 1.00 eq) in trock. MeCN (4 ml) vorgelegt und gekühlt. Eine Lösung von *tert*-Butylisocyanat (**10**) (0.482 ml, 4.11 mmol, 1.00 eq) in trock. MeCN (0.5 ml) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 6.5 h bei 50 °C gerührt. Das Gemisch wurde auf r.t. abgekühlt, der Feststoff wurde abgesaugt und mit kaltem MeCN gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und mit einem Eisbad gekühlt. Der erneut ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit kaltem MeCN gewaschen. Das Produkt wurde über Nacht im Exsikkator getrocknet.

1-(2-(Hydroxymethyl)phenyl)-3-*tert*-butylharnstoff (**22**) wurde als farbloser Feststoff isoliert (768 mg, 0.346 mmol, 84 %).



^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 7.59 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, *H*-arom.), 7.30 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, *H*-arom.), 7.23 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, *H*-arom.), 7.03 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, *H*-arom.), 4.58 (s, 2H, *H*-2), 1.36 (s, 9H, *H*-13).

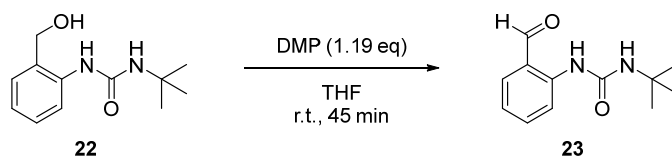
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Methanol- d_4) δ 157.82, 138.72, 133.44, 129.57, 129.06, 124.44, 124.16, 62.95, 51.11, 29.60.

HRMS (ESI): berechnet: 223.1441 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 223.1440.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3348, 2966, 1652, 1555, 1454, 1294, 1215, 1002.

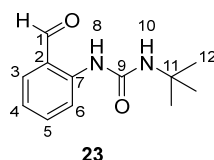
Smp: 133 - 134 °C.

Darstellung von 1-(2-(Oxomethyl)phenyl)-3-tert-butylharnstoff (**23**):



Nach Standardvorschrift 1 wurde in einem 25 ml-Kolben Benzylalkohol **22** (41.7 mg, 0.188 mmol, 1.00 eq) mit Dess-Martin-Periodinan (94.4 mg, 0.223 mmol, 1.19 eq) in trock. THF (10 ml) für 45 min gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 ml), CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1, kurze Säule).

1-(2-(Oxomethyl)phenyl)-3-tert-butylharnstoff (**23**) wurde als leicht gelblicher Feststoff isoliert (34.9 mg, 0.158 mmol, 88 %).



^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 10.34 (s, 1H, *H*-8), 9.86 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H, *H*-1), 8.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, *H*-arom.), 7.72 – 7.42 (m, 2H, *H*-arom.), 7.06 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, *H*-arom.), 4.65 (s, 1H, *H*-10), 1.41 (s, 9H, *H*-12).

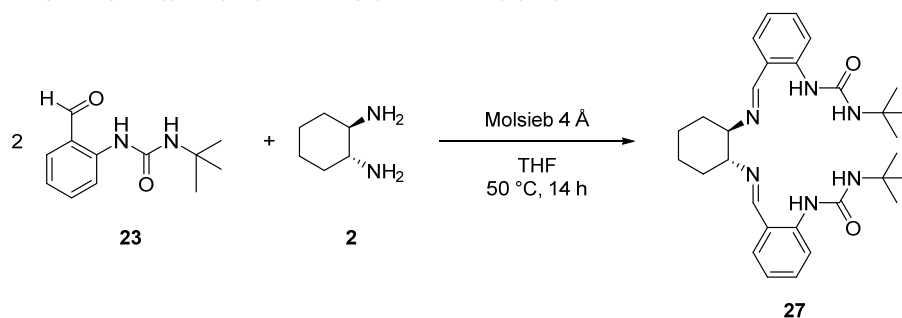
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform- d) δ 195.61, 153.76, 143.34, 136.17, 136.06, 120.63, 120.52, 118.65, 51.12, 29.21.

HRMS (ESI): berechnet: 221.1285 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 221.1285; berechnet: 243.1104 ($\text{M}+\text{Na}^+$), gefunden: 243.1104.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3331, 2966, 1666, 1586, 1525, 1457, 1269, 1202, 1157.

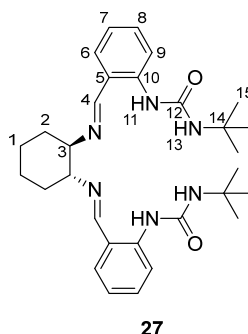
Smp: 116 - 117 °C.

Darstellung von 1,1'-(((1*E*,1'*E*)-(((1*R*,2*R*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(azanylyliden))-bis(methanylyliden))bis(2,1-phenylen))bis(3-(*tert*-butyl)harnstoff) (**27**):²⁷⁴



In einem 100 ml-Schlenkkolben wurden Benzaldehyd **23** (677 mg, 3.07 mmol, 1.00 eq) und Molsieb 4 Å unter Stickstoffatmosphäre in trock. THF (25 ml) vorgelegt. Eine Lösung von (*R,R*)-Diaminocyclohexan (**2**) in THF (0.5 M, 3.70 ml, 1.85 mmol, 0.603 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 14 h bei 50 °C unter Stickstoff-Atmosphäre gerührt. Es wurde auf r.t. abgekühlt und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt. Das Rohprodukt (790 mg) wurde umkristallisiert (*n*-Pentan/Et₂O 3:1, ca. 200 ml). Der Feststoff wurde abfiltriert und mit kaltem *n*-Pentan gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand noch mehrmals umkristallisiert (*n*-Pentan/Et₂O 3:1) und mit kaltem *n*-Pentan gewaschen.

Der *ortho-tert*-Butyl-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **27** wurde als beiger Feststoff erhalten (656 mg, 1.27 mmol, 82 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.73 (s, 2H, *H*-11), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *H*-*arom.*), 8.22 (s, 2H, *H*-4), 7.31 – 7.22 (m, 2H, *H*-*arom.*), 7.14 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 2H, *H*-*arom.*), 6.91 – 6.84 (m, 2H, *H*-*arom.*), 4.27 (s, 2H, *H*-13), 3.31 – 3.21 (m, 2H, *H*-3), 2.07 – 1.98 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.97 – 1.86 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.76 – 1.64 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.62 – 1.51 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.40 (s, 18H, *H*-15).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.45, 154.68, 141.80, 133.29, 131.62, 120.54, 119.44, 118.52, 73.41, 50.81, 32.78, 29.51, 23.98.

HRMS (ESI): berechnet: 519.3442 (M+H⁺), gefunden: 519.3439.

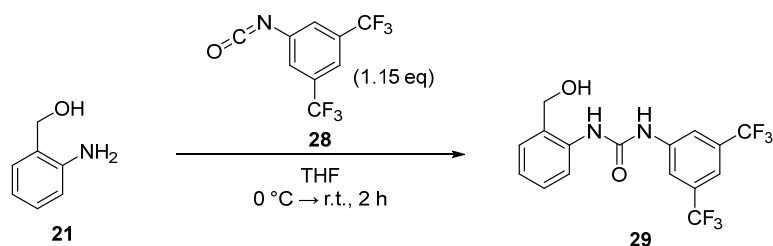
IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3336, 2965, 2931, 2859, 1684, 1633, 1587, 1532, 1451, 1266, 1204.

Smp: 138 – 140 °C.

[α]_D²⁵ = –261 ° (CH₂Cl₂, c = 0.1, 1 mg/ml); –227 ° (MeOH, c = 0.4, 4 mg/ml).

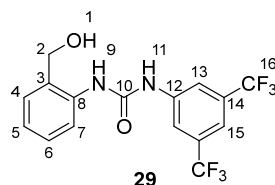
6.3.2.3 Darstellung von *ortho*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **33**

Darstellung von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(2-(hydroxymethyl)phenyl)harnstoff (**29**):³²²



In einem 25 ml-Zweihalskolben wurde 2-Aminobenzylalkohol (**21**) (150 mg, 1.22 mmol, 1.00 eq) in trock. THF (7 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenylisocyanat (**28**) (0.242 ml, 1.40 mmol, 1.15 eq) wurde hinzugefügt und für 2 h bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/EtOAc 9:1).

1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(2-(hydroxymethyl)phenyl)harnstoff (**29**) wurde als farbloser Feststoff isoliert (385 mg, 1.02 mmol, 84 %).



¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.09 (s, 2H, *H*-13), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, *H*-*arom.*), 7.52 (s, 1H, *H*-15), 7.39 – 7.22 (m, 2H, *H*-*arom.*), 7.20 – 7.01 (m, 1H, *H*-*arom.*), 4.66 (s, 2H, *H*-2).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Methanol-*d*₄) δ 155.05, 143.22, 138.09, 133.37, 133.19 (q, *J* = 33.1 Hz), 129.63, 129.29, 125.20, 124.83 (q, *J* = 271.7 Hz), 124.16, 119.28, 115.89, 63.45.

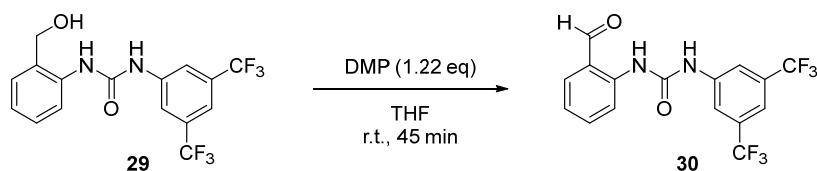
¹⁹F NMR (282 MHz, Methanol-*d*₄) δ -64.62.

HRMS (ESI): berechnet: 379.0876 (M+H⁺), gefunden: 379.0881.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3293, 1654, 1455 1385, 1279, 1177, 1138, 1123.

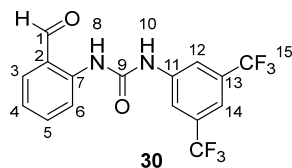
Smp: 188 - 189 °C.

Darstellung von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(2-formylphenyl)harnstoff (**30**):



Nach Standardvorschrift 1 wurde in einem 25 ml-Kolben Benzylalkohol **29** (101 mg, 0.266 mmol, 1.00 eq) mit Dess-Martin-Periodinan (138 mg, 0.325 mmol, 1.22 eq) in trock. THF (20 ml) für 45 min gerührt. Abweichend zur Standardaufarbeitung erfolgte das Quenchen mit Na₂S₂O₃-Lsg. (1 M, 20 ml) und die Aufarbeitung mit CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/EtOAc 95:5, kurze Säule).

1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(2-formylphenyl)harnstoff (**30**) wurde als farbloser Feststoff isoliert (85.7 mg, 0.228 mmol, 86 %).



¹H NMR (600 MHz, Acetonitril-*d*₃) δ 10.69 (s, 1H, *H*-8), 9.94 (s, 1H, *H*-1), 8.56 (s, 1H, *H*-10), 8.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, *H*-arom.), 8.10 (s, 2H, *H*-12), 7.79 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, *H*-arom.), 7.67 – 7.59 (m, 2H, *H*-14; *H*-arom.), 7.27 – 7.19 (m, 1H, *H*-arom.)

¹³C{¹H} NMR (151 MHz, Acetonitril-*d*₃) δ 197.08, 153.13, 142.46, 142.33, 137.31, 136.75, 132.48 (q, *J* = 33.1 Hz), 124.53 (q, *J* = 271.9 Hz), 123.04, 122.75, 119.88, 119.58 (d, *J* = 3.3 Hz), 116.70 – 116.51 (m).

¹⁹F NMR (565 MHz, Acetonitril-*d*₃) δ -63.64.

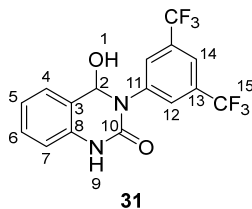
HRMS (ESI): berechnet: 377.0719 (*M*+*H*⁺), gefunden: 377.0719; berechnet: 399.0539 (*M*+*Na*⁺), gefunden: 399.0538.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3321, 3273, 1661, 1573, 1468, 1386, 1274, 1172, 1124.

Smp: Zersetzung ab 142 °C.

Cyclisierungsprodukt von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(2-formylphenyl)harnstoff (**31**):

In Methanol-*d*₄ oder DMSO-*d*₆ oder durch eine Aufarbeitung mit ges. NaHCO₃-Lsg. entsteht das Cyclisierungs-Produkt 3-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-4-hydroxy-3,4-dihydrochinazolin-2(1*H*)-on (**31**):



¹H NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*₆) δ 10.28 (s, 1H, *H*-9), 8.18 (s, 2H, *H*-12), 7.99 (s, 1H, *H*-14), 7.38 – 7.26 (m, 2H, *H*-arom.), 7.08 – 6.95 (m, 2H, *H*-arom.), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, *H*-2), 6.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, *H*-1).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*₆) δ 151.16, 143.54, 135.59, 130.39 (q, *J* = 33.0 Hz), 129.24, 127.15, 126.99, 123.24 (q, *J* = 272.9 Hz), 121.68, 121.18, 118.98, 114.06, 80.91.

¹⁹F NMR (282 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*₆) δ -61.32.

HRMS (ESI): berechnet: 377.0719 (*M*+*H*⁺), gefunden: 377.0718; berechnet: 259.0614 (*M*-H₂O+*H*⁺), gefunden: 359.0617.

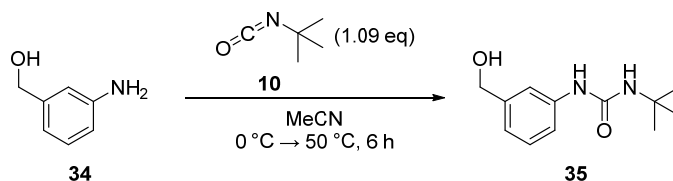
IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3322, 3210, 3062, 2923, 1661, 1604, 1472, 1277, 1181, 1131.

Smp: Zersetzung ab 168 °C.

6.3.3 Darstellung der *meta*-substituierten DACH-Liganden

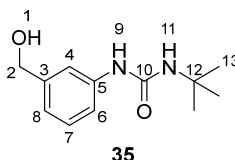
6.3.3.1 Darstellung von *meta-tert*-Butyl-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand 39

Darstellung von 1-(*tert*-Butyl)-3-(3-(hydroxymethyl)phenyl)harnstoff (**35**):³²¹



In einem 10 ml Kolben wurde 3-Aminobenzylalkohol (**34**) (302 mg, 2.45 mmol, 1.00 eq) in trock. MeCN (3 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von *tert*-Butylisocyanat (**10**) (0.285 ml, 2.43 mmol, 0.99 eq) in trock. MeCN (0.5 ml) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bei 50 °C gerührt. Nachdem weiteres *tert*-Butylisocyanat (**10**) (0.030 ml, 0.26 mmol, 0.10 eq) hinzugefügt wurde, wurde für weitere 2 h bei 50 °C gerührt. Das Gemisch wurde auf r.t. abgekühlt, der Feststoff wurde abgesaugt und mit kaltem MeCN gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und in einem Eisbad gekühlt. Der erneut ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit kaltem MeCN gewaschen. Das Produkt wurde über Nacht im Exsikkator getrocknet.

1-(*tert*-Butyl)-3-(3-(hydroxymethyl)phenyl)harnstoff (**35**) wurde als farbloser Feststoff isoliert (409 mg, 1.84 mmol, 75 %).



¹H NMR (600 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.34 – 7.27 (m, 1H, *H*-arom.), 7.25 – 7.16 (m, 2H, *H*-arom.), 6.97 – 6.90 (m, 1H, *H*-arom.), 4.55 (s, 2H, *H*-2), 1.36 (s, 9H, *H*-13).

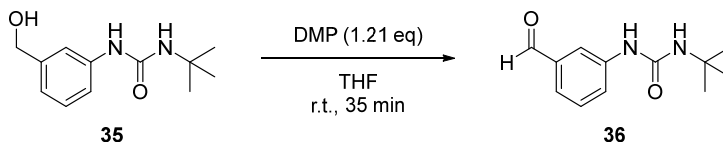
¹³C{¹H} NMR (151 MHz, Methanol-*d*₄) δ 157.38, 143.40, 141.19, 129.76, 121.64, 118.77, 118.44, 65.22, 51.05, 29.63.

HRMS (ESI): berechnet: 223.1441 (M+H⁺), gefunden: 223.1443.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3356, 3224, 2966, 1660, 1607, 1558, 1361, 1210, 1011.

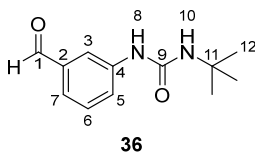
Smp: 136 - 137°C.

Darstellung von 1-(*tert*-Butyl)-3-(3-formylphenyl)harnstoff (**36**):



Nach Standardvorschrift 1 wurde in einem 25 ml-Kolben Benzylalkohol **35** (60.0 mg, 0.270 mmol, 1.00 eq) mit Dess-Martin-Periodinan (139 mg, 0.328 mmol, 1.21 eq) in trock. THF (10 ml) für 35 min gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte mit ges. NaHCO₃-Lsg. (10 ml) und CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/EtOAc 7:3).

1-(*tert*-Butyl)-3-(3-formylphenyl)harnstoff (**36**) wurde als leicht gelblicher Feststoff isoliert (58.0 mg, 0.263 mmol, 97 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.94 (s, 1H, *H*-1), 7.78 – 7.76 (m, 1H, *H*-arom.), 7.76 – 7.69 (m, 1H, *H*-arom.), 7.50 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, *H*-arom.), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, *H*-arom.), 6.76 (s, 1H, *H*-8), 4.90 (s, 1H, *H*-10), 1.39 (s, 9H, *H*-12).

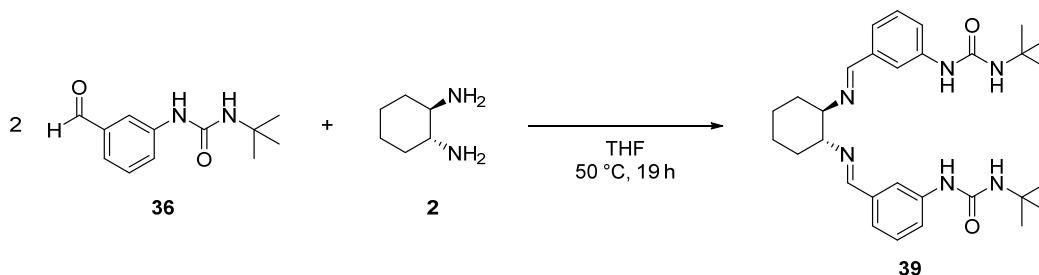
¹³C{¹H} NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 192.95, 155.38 – 155.12 (m), 140.63, 136.96, 129.83 – 129.68 (m), 125.45 – 125.35 (m), 124.29 – 124.10 (m), 119.53 – 119.37 (m), 50.88 – 50.71 (m), 29.41.

HRMS (ESI): berechnet: 221.1285 (*M*+*H*⁺), gefunden: 221.1286.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3358, 2967, 1700, 1656, 1555, 1485, 1291, 1256, 1210.

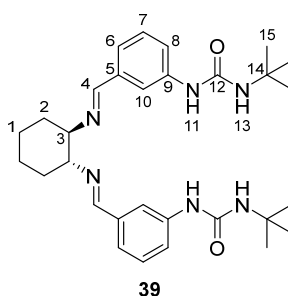
Smp: 114 – 115 °C.

Darstellung von 1,1'-(((1*E*,1'*E*)-(((1*R*,2*R*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(azanylyliden))-bis(methanylyliden))bis(3,1-phenylen))bis(3-(*tert*-butyl)harnstoff) (**39**).²⁷⁴



In einem 100 ml-Kolben wurde Benzaldehyd **39** (220 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. THF (15 ml) vorgelegt. Eine Lösung von (*R,R*)-Diaminocyclohexan (**2**) in THF (0.2 M, 3.00 ml, 0.600 mmol, 0.600 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 19 h bei 50 °C gerührt. Es wurde auf r.t. abgekühlt, der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit wenig THF gewaschen. Das Filtrat wurde unter verminderten Druck eingeeengt. Der verbleibende Feststoff wurde mit THF (2 x 5 ml) gewaschen. Beide Feststoffe wurden vereinigt und über Nacht im Exsikkator getrocknet.

meta-tert-Butyl-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **39** wurde als beiger Feststoff erhalten (180 mg, 0.347 mmol, 69 %).



^1H NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid- d_6) δ 8.31 (s, 2H, *H*-11), 8.13 (s, 2H, *H*-4), 7.73 – 7.65 (m, 2H, *H*-arom.), 7.33 – 7.24 (m, 2H, *H*-arom.), 7.17 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, *H*-arom.), 7.13 – 7.03 (m, 2H, *H*-arom.), 5.91 (s, 2H, *H*-13), 3.37 – 3.30 (m, 2H, *H*-3), 1.84 – 1.58 (m, 6H, Cy- CH_2), 1.52 – 1.38 (m, 2H, Cy- CH_2), 1.27 (s, 9H, *H*-15).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid- d_6) δ 160.12, 154.24, 140.83, 136.59, 128.74, 120.95, 119.35, 115.74, 73.15, 49.38, 32.77, 28.98, 24.02.

HRMS (ESI): berechnet: 519.3442 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 519.3450.

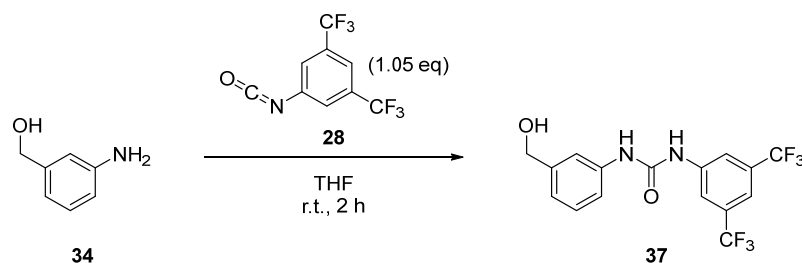
IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3328, 2931, 2856, 1645, 1557, 1454, 1214.

Smp: 222 – 223 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -97^\circ$ (MeOH, $c = 0.1$, 1 mg/ml).

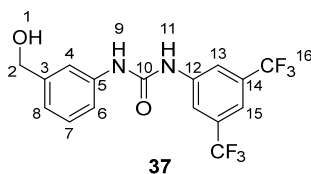
6.3.3.2 Darstellung von *meta*-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand 40

Darstellung von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(3-(hydroxymethyl)phenyl)harnstoff (**37**):³²²



In einem 100 ml-Zweihalskolben wurde 3-Aminobenzylalcohol (**34**) (501 mg, 4.07 mmol, 1.00 eq) in trock. THF (25 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenylisocyanat (**28**) (0.717 ml, 4.26 mmol, 1.05 eq) wurde hinzuge tropft, das Reaktionsgemisch wurde auf r.t. erwärmt und anschließend für 2 h bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 7:3).

1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(3-(hydroxymethyl)phenyl)harnstoff (**37**) wurde als farbloser Feststoff isoliert (1.43 mg, 3.78 mmol, 93 %).



^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.07 (s, 2H, *H*-13), 7.53 (s, 1H, *H*-15), 7.46 (s, 1H, *H*-arom.), 7.40 – 7.34 (m, 1H, *H*-arom.), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, *H*-arom.), 7.06 (dt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, *H*-arom.), 4.60 (s, 2H, *H*-2).

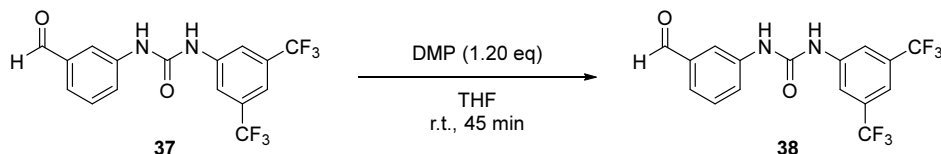
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, Methanol- d_4) δ 154.64, 143.67, 142.96, 139.98, 133.18 (q, $J = 33.3$ Hz), 129.94, 124.81 (q, $J = 272.3$ Hz), 122.88, 119.55, 119.44 – 119.31 (m), 119.20, 116.19 – 115.75 (m), 65.09.

^{19}F NMR (565 MHz, Methanol- d_4) δ -64.59 (dd, $J = 14.8, 7.7$ Hz).

HRMS (ESI): berechnet: 379.0876 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 379.0878.

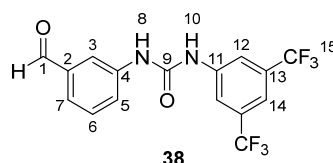
IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3224, 3107, 1682, 1576, 1276, 1146, 1115, 1015, 883.

Smp: 164 – 165 °C.

Darstellung von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(3-formylphenyl)harnstoff (**38**):

Nach Standardvorschrift 1 wurde in einem 25 ml-Kolben Benzylalkohol **37** (589 mg, 1.56 mmol, 1.00 eq) mit Dess-Martin-Periodinan (792 mg, 1.87 mmol, 1.20 eq) in trock. THF (45 ml) für 45 min gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte mit ges. NaHCO₃-Lsg. (50 ml) und CH₂Cl₂ (3 x 60 ml). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hex /EtOAc 6:4).

1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(3-formylphenyl)harnstoff (**38**) wurde als farbloser Feststoff isoliert (556 mg, 1.48 mmol, 95 %).



¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 9.95 (s, 1H, *H*-1), 8.08 (s, 2H, *H*-12), 8.06 – 8.02 (m, 1H, *H*-arom.), 7.75 (ddd, *J* = 7.9, 2.4, 1.3 Hz, 1H, *H*-arom.), 7.61 – 7.55 (m, 1H, *H*-arom.), 7.53 (s, 1H, *H*-14), 7.53 – 7.46 (m, 1H, *H*-arom.).

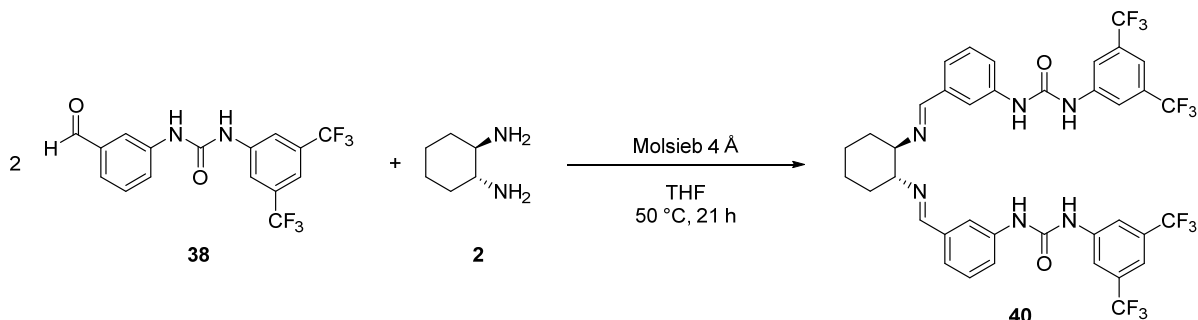
¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Methanol-*d*₄) δ 193.92, 154.41, 142.83, 141.20, 138.71, 133.21 (q, *J* = 33.0 Hz), 130.72, 126.20, 125.54, 124.80 (q, *J* = 271.8 Hz), 120.65, 119.48, 116.16.

¹⁹F NMR (282 MHz, Methanol-*d*₄) δ -64.60.

HRMS (ESI): berechnet: 377.0719 (M+H⁺), gefunden: 377.0723.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3290, 3108, 1671, 1569, 1541, 1388, 1278, 1112.

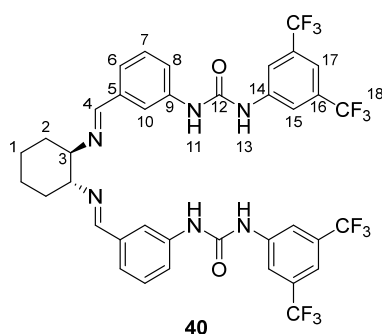
Smp: 203 - 204 °C.

Darstellung von 1,1'-(((1*E*,1'*E*)-(((1*R*,2*R*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(azanylylidene))bis(methanylyliden))bis(3,1-phenylen))bis(3-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)harnstoff (**40**):

In einem 100 ml-Schlenkkolben wurde Benzaldehyd **38** (501 mg, 1.33 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und in trock. THF (50 ml) mit Molsieb 4 Å gelöst. Eine Lösung von (*R,R*)-DACH (**2**) in THF (0.5 M, 1.33 ml, 0.664 mmol, 0.500 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 21 h bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf r.t. abgekühlt, der Feststoff wurde abfiltriert und mit viel EtOAc extrahiert. Das Lösungsmittelgemisch des Filtrats wurden

unter verminderten Druck entfernt. Der verbleibende Feststoff wurde in THF (3 ml) gelöst und mit *n*-Pentan (60 ml) ausgefällt. Der entstandene Feststoff wurde mit kaltem *n*-Pentan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Alternativ kann das Rohprodukt aus Toluol/MeCN 95:5 umkristallisiert werden.

meta-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** wurde als leicht beiger Feststoff erhalten (519 mg, 0.625 mmol, 94 %).



¹H NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*₆) δ 9.34 (s, 2H, *H*-13), 9.09 (s, 2H, *H*-11), 8.19 (s, 2H, *H*-4), 8.11 (s, 4H, *H*-15), 7.82 (s, 2H, *H*-10), 7.62 (s, 2H, *H*-17), 7.55 – 7.38 (m, 2H, *H*-8), 7.36 – 7.14 (m, 4H, *H*-6; *H*-7), 3.48 – 3.34 (m, 2H, *H*-3), 1.88 – 1.50 (m, 6H, *H*-1; *H*-2), 1.52 – 1.42 (m, 2H, *H*-1).

¹³C{¹H} NMR (151 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*₆) δ 159.98, 152.38, 141.80, 139.34, 136.78, 130.69 (q, *J* = 32.6 Hz), 128.95, 123.31 (q, *J* = 272.6 Hz), 122.51, 120.92, 118.02 (d, *J* = 4.4 Hz), 117.37, 114.31, 73.20, 32.76, 24.02.

¹⁹F NMR (565 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*₆) δ -61.81.

HRMS (ESI): berechnet: 830.2311 (M+H⁺), gefunden: 830.2312.

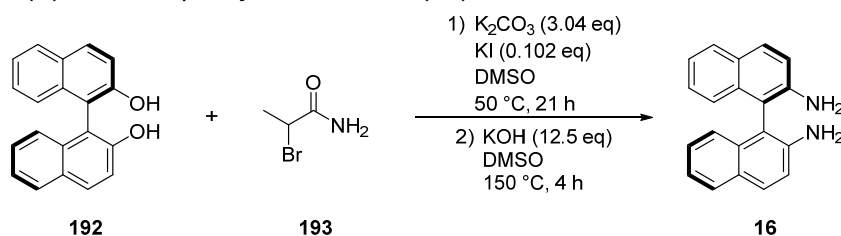
IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3333, 2936, 2862, 1682, 1561, 1473, 1387, 1278, 1173, 1132.

Smp: 179 - 181 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -133.1^\circ$ (MeOH, *c* = 0.1, 1 mg/ml).

6.3.4 Darstellung der *ortho*-substituierten BINAM-Liganden

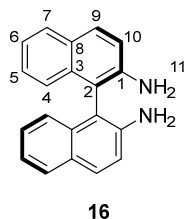
Darstellung von (*R*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamin (**16**).³²³



In einem 25 ml-Einhalsskolben wurde (*R*)-1,1'-Bi-2-naphthol (**192**) (287 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq), 2-Brompropionsäureamid (**193**) (459 mg, 3.02 mmol, 3.02 eq), Kaliumcarbonat (420 mg, 3.04 mmol, 3.04 eq) und Kaliumiodid (17.0 mg, 0.102 mmol, 0.102 eq) in DMSO (10 ml) vorgelegt und für 21 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde Kaliumhydroxid (703 mg, 12.5 mmol, 12.5 eq) hinzugefügt und das Gemisch für 4 h bei 150 °C gerührt. Nachdem auf r.t. abgekühlt wurde, wurde Wasser (50 ml) hinzugefügt und mit EtOAc (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 70:30).

(*R*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamin (**16**) wurde als gelblicher Feststoff erhalten (247 mg, 0.869 mmol, 87 %).

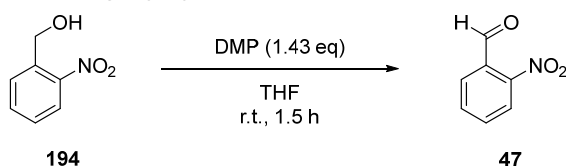


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.88 – 7.72 (m, 4H, *H*-arom.), 7.30 – 7.19 (m, 4H, *H*-arom.), 7.19 – 7.02 (m, 4H, *H*-arom.), 3.70 (s, 4H, *H*-11).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³²³

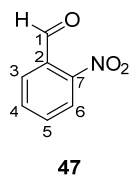
6.3.4.1 Darstellung von *ortho*-Nitrophenyl-BINAM-Bisimin **48**

Darstellung von 2-Nitrobenzaldehyd (**47**):



Nach Standardvorschrift 1 wurde in einem 25 ml-Kolben 2-Nitrobenzylalkohol (**194**) (31.4 mg, 0.205 mmol, 1.00 eq) mit Dess-Martin-Periodinan (106 mg, 0.249 mmol, 1.22 eq) in trock. THF (10 ml) für 60 min gerührt. Weiteres Dess-Martin-Periodinan (18.4 mg, 0.0434 mmol, 0.212 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 30 min bei r.t. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 ml) und CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH_2Cl_2 /EtOAc 9:1).

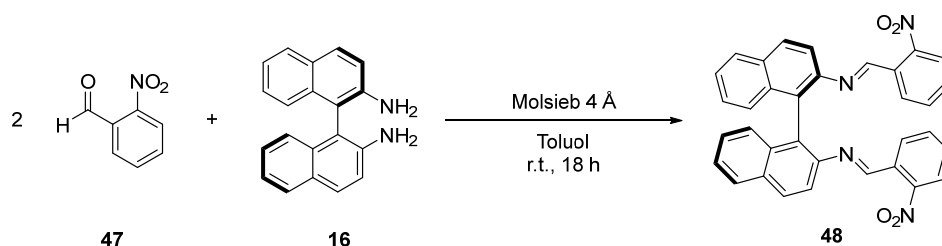
2-Nitrobenzaldehyd (**47**) wurde als gelblicher Feststoff isoliert (28.4 mg, 0.188 mmol, 92 %).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.44 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, *H*-1), 8.17 – 8.08 (m, 1H, *H*-arom.), 8.02 – 7.92 (m, 1H, *H*-arom.), 7.87 – 7.72 (m, 2H, *H*-arom.).

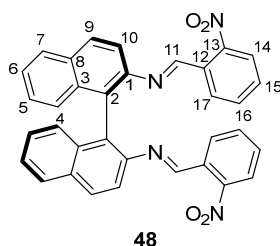
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³²⁴

Darstellung von *(R)*-(1*E*,1'*E*)-*N,N'*-([1,1'-Binaphthalen]-2,2'-diyl)bis(1-(2-nitrophenyl)-methanimin) **48**:³²⁵



In einem 50 ml-Schlenkkolben wurden *(R)*-BINAM **16** (364 mg, 1.28 mmol, 1.00 eq) und Molsieb 4 Å unter Stickstoffatmosphäre in trock. Toluol (20 ml) vorgelegt. 2-Nitrobenzaldehyd (**47**) (389 mg, 2.57 mmol, 2.01 eq) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei r.t. gerührt. Die Lösung wurde filtriert und der Feststoff mit viel Toluol extrahiert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ (2 ml) gelöst und mit *n*-Hexan (35 ml) ausgefällt. Die überstehende Lösung wurde mit einer Pipette abgenommen, der Feststoff mit wenig *n*-Hexan gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Der Fällungsvorgang wurde mit der überstehenden Lösung wiederholt.

ortho-Nitrophenyl-BINAM-Bisimin **48** wurde als gelb-oranger Feststoff erhalten (623 mg, 1.13 mmol, 88 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.79 (s, 2H, *H*-11), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-*arom.*), 7.95 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H, *H*-*arom.*), 7.92 – 7.86 (m, 2H, *H*-*arom.*), 7.52 – 7.37 (m, 8H, *H*-*arom.*), 7.37 – 7.23 (m, 6H, *H*-*arom.*).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 156.39, 148.87, 147.67, 133.62, 133.48, 132.19, 131.29, 130.96, 129.61, 128.19, 127.31, 126.90, 126.83, 125.45, 124.29, 118.74.

HRMS (ESI): berechnet: 551.1714 (M+H⁺), gefunden: 551.1714.

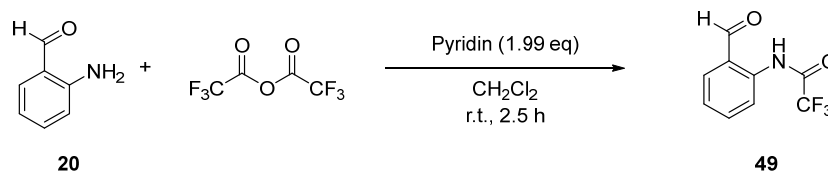
IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3056, 2360, 1610, 1571, 1523, 1345, 1196, 815, 733.

Smp: 88 - 89 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ = +38 ° (MeOH, c = 0.1, 1 mg/ml).

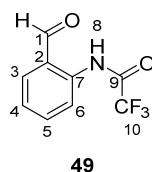
6.3.4.2 Darstellung von *ortho*-Aminophenyl-Bisimin **44**

Darstellung von 2,2,2-Trifluor-*N*-(2-formylphenyl)acetamid (**49**):³²⁶



In einem 50 ml-Schlenkkolben wurde 2-Aminobenzaldehyd (**20**) (1.83 g, 15.1 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. CH₂Cl₂ (30 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es wurden Pyridin (2.41 ml, 30.0 mmol, 1.99 eq) sowie Trifluoressigsäureanhydrid (2.71 ml, 19.5 mmol, 1.29 eq) hinzugegeben, auf r.t. erwärmt und anschließend für 2.5 h bei r.t. gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (40 ml) gequenchet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl (50 ml) und ges. NaCl-Lsg. (50 ml) gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

2,2,2-Trifluor-*N*-(2-formylphenyl)acetamid (**49**) wurde als beiger Feststoff erhalten (2.94 g, 13.5 mmol, 90 %).

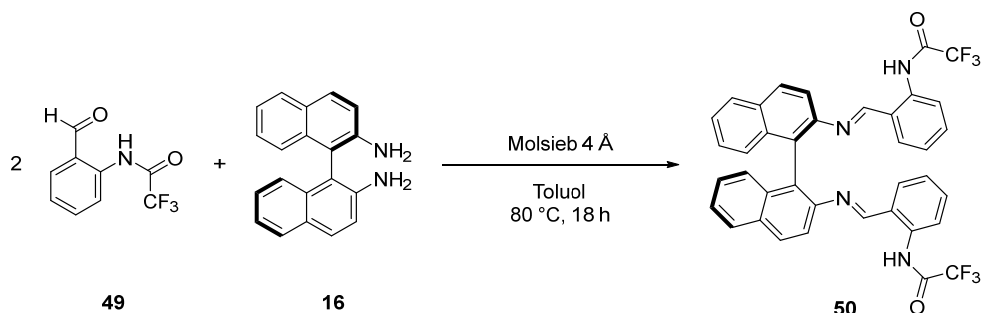


¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.19 (s, 1H, *H*-8), 9.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, *H*-1), 8.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, *H*-arom.), 7.79 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, *H*-arom.), 7.76–7.67 (m, 1H, *H*-arom.), 7.41 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, *H*-arom.).

¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -76.17.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³²⁶

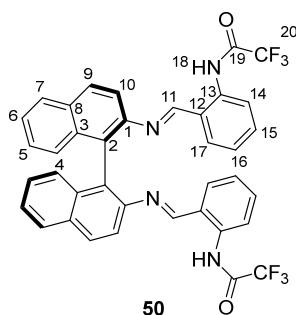
Darstellung von (*R*)-*N,N'*-(((1*E*,1'*E*)-([1,1'-Binaphthalen-2,2'-diylbis(azanylyliden))bis(methanylyliden))bis(2,1-phenylen))bis(2,2,2-trifluoracetamid) (**50**):³²⁵



In einem 250 ml-Schlenkkolben wurde 2,2,2-Trifluor-*N*-(2-formylphenyl)acetamid (**49**) (2.11 g, 9.69 mmol, 2.00 eq) und 4 Å Molsieb unter Stickstoffatmosphäre in trock. Toluol (100 ml) vorgelegt. (*R*)-BINAM **16** (1.39 g, 4.85 mmol, 1.00 eq) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 3 d bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf r.t. wurde das

Reaktionsgemisch filtriert und der Feststoff mit viel CH_2Cl_2 extrahiert. Das Lösungsmittelgemisch wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Feststoff wurde umkristallisiert (*n*-Hexan, ca. 220 ml), abgesaugt und über Nacht im Exsikkator getrocknet. Das Filtrat wurde eingengt und erneut umkristallisiert.

ortho-*N*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **50** wurde als gelblicher Feststoff erhalten (2.45 g, 3.59 mmol, 74 %).



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.93 (s, 2H, *H*-18), 8.58 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 2H, *H*-arom.), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H, *H*-arom.), 7.98 – 7.87 (m, 4H, *H*-11, *H*-arom.), 7.54 – 7.41 (m, 4H, *H*-arom.), 7.40 – 7.29 (m, 4H, *H*-arom.), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H, *H*-arom.), 7.09 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 2H, *H*-arom.), 6.79 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H, *H*-arom.).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.96, 155.83 (q, J = 37.9 Hz), 147.27, 137.37, 134.21, 133.52, 132.72, 132.37, 130.49, 128.30, 127.18, 127.14, 125.83, 125.42, 124.84, 121.61, 120.39, 119.75, 114.86 (q, J = 288.7 Hz).

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -77.08.

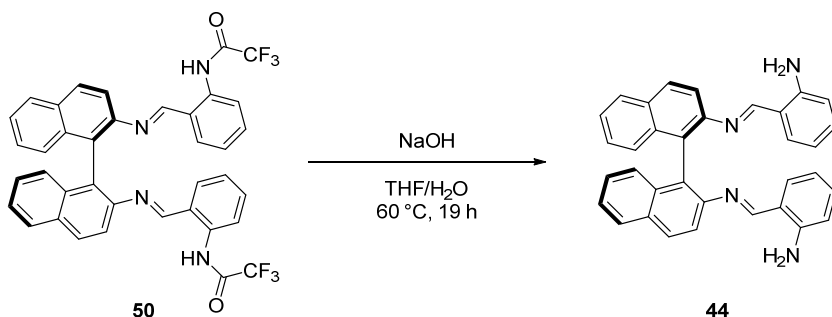
HRMS (ESI): berechnet: 683.1863 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 683.1873.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3060, 2952, 2878, 1730, 1610, 1581, 1454, 1282, 1157, 911.

Smp: 193 - 194 °C.

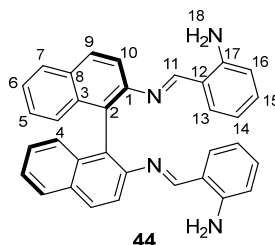
$[\alpha]_D^{25} = +309^\circ$ (CH_2Cl_2 , c = 0.1, 1 mg/ml).

Darstellung von (*R*)-2,2'-((1*E*,1'*E*)-([1,1'-Binaphthalen]-2,2'-diylbis(azanylyliden))bis(methanylyliden))dianilin (**44**):



In einem 100 ml-Zweihalskolben wurde *ortho*-*N*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **50** (1.01 g, 1.47 mmol, 1.00 eq) in THF (30 ml) vorgelegt. Wässrige Natronlauge (40 %, 30 ml) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 19 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf r.t. wurde mit CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit

ges. NaCl-Lsg. (50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittelgemisch wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wurde mehrmals in EtOAc gelöst und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um jegliche Reste des THFs zu entfernen. *ortho*-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **44** wurde als gelber Feststoff erhalten (699 mg, 1.42 mmol, 98 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.51 (s, 2H, *H*-11), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *H*-*arom.*), 7.96 – 7.86 (m, 2H, *H*-*arom.*), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-*arom.*), 7.45 – 7.38 (m, 4H, *H*-*arom.*), 7.35 – 7.27 (m, 2H, *H*-*arom.*), 7.11 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 2H, *H*-*arom.*), 7.02 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.6 Hz, 2H, *H*-*arom.*), 6.61 – 6.45 (m, 2H, *H*-*arom.*), 6.36 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 2H, *H*-*arom.*), 5.48 (s, 4H, *H*-18).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.35, 148.78, 146.66, 134.14, 133.44, 131.96, 131.46, 129.60, 129.13, 128.02, 126.73, 126.68, 125.18, 117.88, 117.65, 115.70, 115.58.

HRMS (ESI): berechnet: 491.2230 (M+H⁺), gefunden: 491.2237.

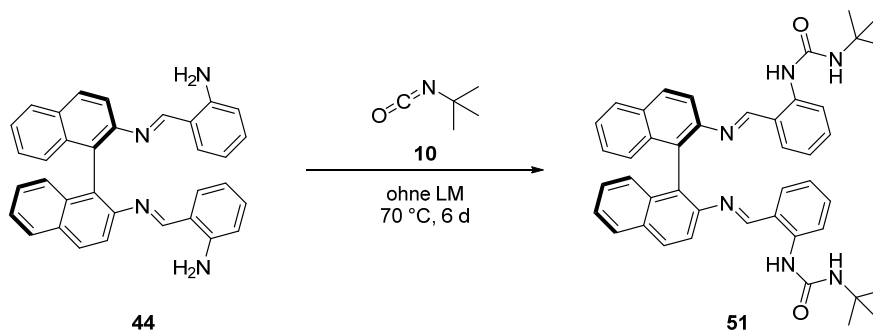
IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3463, 3257, 3052, 2924, 1615, 1578, 1552, 1460, 1198, 1157.

Smp: langsame Zersetzung ab 98 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -241^\circ$ (CH₂Cl₂, c = 0.1, 1 mg/ml).

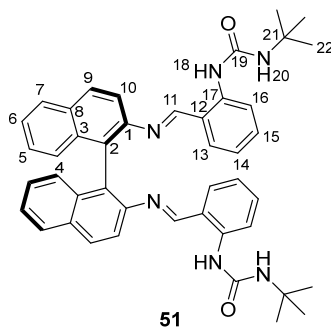
6.3.4.3 Darstellung der *ortho*-substituierten-BINAM-Liganden **51** und **52**

Darstellung von (*R*)-1,1'-(((1*E*,1'*E*)-([1,1'-Binaphthalen]-2,2')-diylbis(azanylyliden))bis(methanylyliden))bis(2,1-phenylen))bis(3-(*tert*-butyl)harnstoff) (**51**):



In einem 10 ml-Schlenkrohr wurden *ortho*-Amino-(*R*)-BINAM-Diamin **44** (50.0 mg, 0.102 mmol, 1.00 eq) und *tert*-Butyl-isocyanat (0.500 ml, 4.26 mmol, 41.8 eq) unter Stickstoffatmosphäre gemischt und für 6 d bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf r.t. wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/EtOAc 97:3 → CH₂Cl₂/EtOAc 90:10, Kieselgel vorher desaktiviert mit CH₂Cl₂ + 1 % NEt₃).

ortho-tert-Butyl-Harnstoff-BINAM-Bisimin-Ligand **51** wurde als gelblicher Feststoff erhalten (54.9 mg, 0.0797 mmol, 78 %).



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.83 (s, 2H, *H*-18), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H, *H*-arom.), 8.12 (s, 2H, *H*-11), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H, *H*-arom.), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H, *H*-arom.), 7.42 (ddd, J = 8.1, 6.7, 1.4 Hz, 2H, *H*-arom.), 7.33 – 7.23 (m, 6H, *H*-arom.), 7.18 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 2H, *H*-arom.), 6.82 – 6.67 (m, 4H, *H*-arom.), 3.37 (s, 2H, *H*-20), 0.95 (s, 18H, *H*-22).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.13, 154.17, 148.33, 141.94, 134.63, 132.97, 132.58, 131.92, 130.49, 128.66, 127.12, 126.54, 126.22, 125.63, 120.43, 119.46, 119.26, 118.29, 50.39, 28.92.

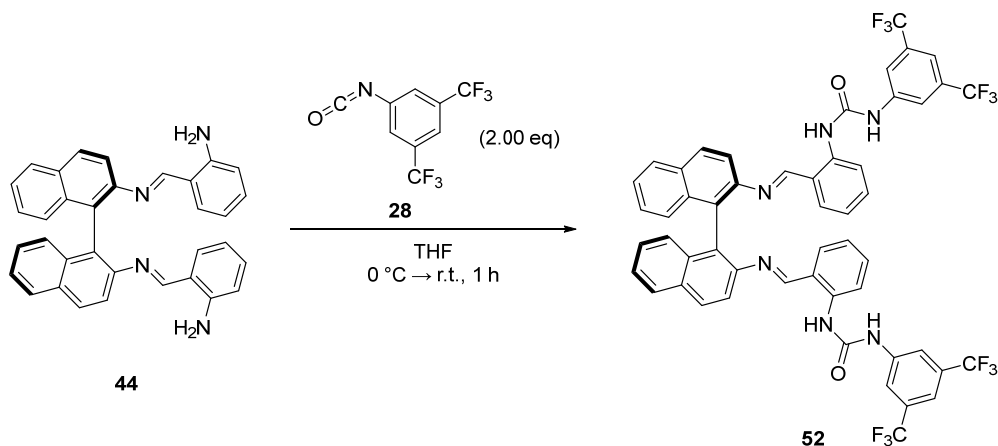
HRMS (ESI): berechnet: 689.3599 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 689.3604.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3411, 3009, 2968, 1697, 1611, 1579, 1506, 1451, 1262, 1200.

Smp: Zersetzung ab 157 °C.

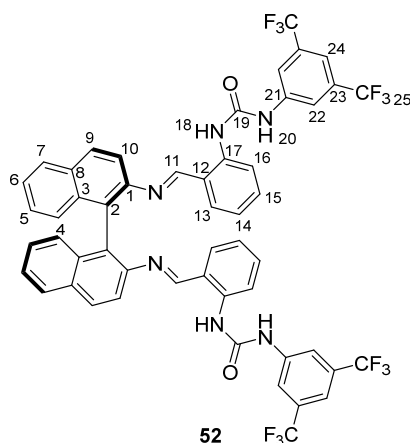
$[\alpha]_D^{25} = -268^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.1$, 1 mg/ml).

Darstellung von (*R*)-1,1'-(((1*E*,1'*E*)-([1,1'-Binaphthalen]-2,2'-diylbis(azanylyliden))bis(methanylyliden))bis(2,1-phenylen))bis(3-(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)harnstoff) (**52**):



In einem ausgeheizten 25 ml-Zweihalskolben wurden *ortho*-Amino-(*R*)-BINAM-diamin **44** (40.0 mg, 0.0815 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. THF (2 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von 3,5-Bis-(trifluormethyl)-phenylisocyanat (**28**) (0,1 M, 1.63 ml, 0.163 mmol, 2.00 eq) in trock. THF wurde hinzugefügt und das Gemisch für 20 min bei 0 °C gerührt. Es wurde auf r.t. erwärmt und für weitere 40 min bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 85:15, Kieselgel vorher desaktiviert mit Laufmittel + 1 % NEt_3).

ortho-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-BINAM-Bisimin-Ligand **52** wurde als gelblicher Feststoff erhalten (65.9 mg, 0.0658 mmol, 81 %).



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.67 (s, 2H, *H*-18), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H, *H*-*arom.*), 8.11 (s, 2H, *H*-11), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H, *H*-*arom.*), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 2H, *H*-*arom.*), 7.53 (s, 2H, *H*-*arom.*), 7.44 – 7.28 (m, 10H, *H*-*arom.*), 7.24 (s, 4H, *H*-*arom.*), 6.94 – 6.85 (m, 2H, *H*-*arom.*), 6.78 – 6.72 (m, 2H, *H*-*arom.*), 4.69 (s, 2H, *H*-20).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.20, 151.66, 148.14, 140.45, 139.21, 134.49, 132.87, 132.23, 132.01, 131.96, 131.79 (q, J = 33.3 Hz), 130.93, 128.65, 127.59, 126.72, 126.66, 126.41, 123.33 (q, J = 272.8 Hz), 122.09, 120.44 – 120.14 (m), 120.00, 118.91, 117.00 – 116.44 (m).

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -62.74 (12F).

HRMS (ESI): berechnet: 1001.2468 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 1001.2457.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3407, 3060, 2959, 1714, 1611, 1581, 1531, 1384, 1278, 1180, 1132.

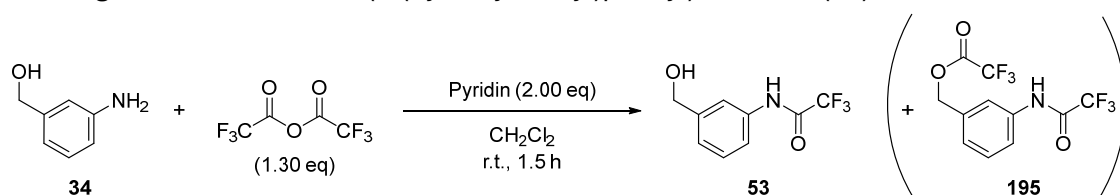
Smp: 138 - 140 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -374^\circ$ (CH_2Cl_2 , c = 0.1, 1 mg/ml).

6.3.5 Versuchte Darstellung der *meta*-substituierten BINAM-Liganden

6.3.5.1 Syntheseroute mit TFA-geschützte 3-Aminobenzylalkoholen

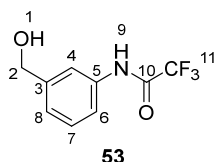
Darstellung von 2,2,2-Trifluor-*N*-(3-(hydroxymethyl)phenyl)acetamid (**53**).³²⁶



Im 50 ml-Schlenkkolben wurde 3-Aminobenzylalkohol (**34**) (616 mg, 5.00 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in CH_2Cl_2 (15 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Pyridin (0.805 ml, 10.0 mmol, 2.00 eq) und Trifluoressigsäureanhydrid (0.904 ml, 6.50 mmol, 1.30 eq) wurden hinzugefügt, das Gemisch wurde auf r.t. erwärmt und für 1.5 h bei r.t. gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (15 ml) gequencht, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (5 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässr. HCl (1 M, 20 ml) und ges. NaCl-Lsg. (20 ml) gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 6:4).

Neben dem gewünschten Produkt wurde auch das *N*- und *O*-doppelt-TFA-geschützte Produkt **195** erhalten. Dieses ist allerdings instabil gegenüber den Bedingungen auf der Säule, weshalb das Produktgemisch noch zwei weitere Male säulenchromatographisch gereinigt wurde (1 x mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1 und 1 x mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1).

2,2,2-Trifluor-*N*-(3-(hydroxymethyl)phenyl)acetamid (**53**) wurde als brauner Feststoff erhalten (498 mg, 2.27 mmol, 45 %).



^1H NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid- d_6) δ 11.23 (s, 1H, *H*-9), 7.71 – 7.64 (m, 1H, *H*-arom.), 7.58 – 7.46 (m, 1H, *H*-arom.), 7.42 – 7.29 (m, 1H, *H*-arom.), 7.23 – 7.08 (m, 1H, *H*-arom.), 5.28 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, *H*-1), 4.51 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, *H*-2).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Dimethylsulfoxid- d_6) δ 154.48 (q, $J = 37.1$ Hz), 143.66, 136.21, 128.65, 123.59, 119.40, 119.04, 115.83 (d, $J = 289.4$ Hz), 62.59.

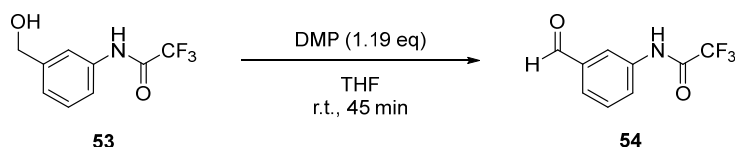
^{19}F NMR (282 MHz, Dimethylsulfoxid- d_6) δ -61.62 – -80.37 (m).

HRMS (ESI): berechnet: 237.0845 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 237.0845.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3471, 3265, 3095, 2367, 1700, 1558, 1404, 1186 1159, 1017.

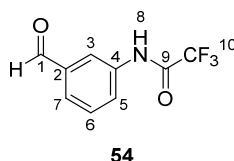
Smp: 123 – 125 °C.

Darstellung von 2,2,2-Trifluor-*N*-(3-formylphenyl)acetamid (**54**):



Nach Standardvorschrift 1 wurde in einem 25 ml-Kolben 2,2,2-Trifluor-*N*-(3-(hydroxymethyl)phenyl)acetamid (**53**) (165 mg, 0.752 mmol, 1.00 eq) mit Dess-Martin-Periodinan (381 mg, 0.898 mmol, 1.19 eq) in trock. THF (10 ml) für 45 min gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (15 ml) und CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1).

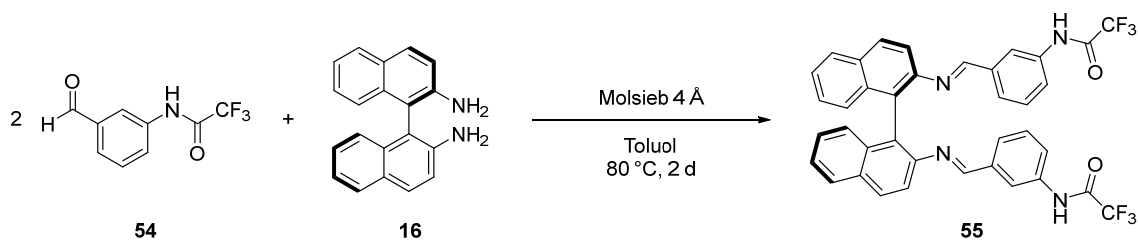
2,2,2-Trifluor-*N*-(3-formylphenyl)acetamid (**54**) wurde als gelblicher Feststoff erhalten (153 mg, 0.704 mmol, 94 %)



^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 10.03 (s, 1H, *H*-1), 8.18 (s, 1H, *H*-8), 8.14 – 8.06 (m, 1H, *H*-arom.), 7.95 (ddd, $J = 8.0, 2.3, 1.0$ Hz, 1H, *H*-arom.), 7.85 – 7.73 (m, 1H, *H*-arom.), 7.69 – 7.56 (m, 1H, *H*-arom.).

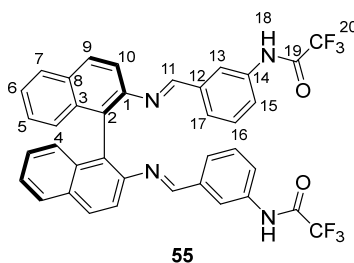
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³²⁷

Darstellung von *N,N'*-(((1*E*,1'*E*)-([1,1'-Binaphthalen]-2,2'-diylbis(azanylyliden))bis(methanylylidene))bis(3,1-phenylen))bis(2,2,2-trifluoracetamid) (**55**):



In einem 100 ml-Schlenkkolben wurde 2,2,2-Trifluor-*N*-(3-formylphenyl)acetamid (**54**) (120 mg, 0.554 mmol, 2.01 eq) und Molsieb 4 Å unter Stickstoffatmosphäre in trock. Toluol (20 ml) vorgelegt. (*R*)-BINAM **16** (78.5 mg, 0.276 mmol, 1.00 eq) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 2 d bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf r.t. wurde filtriert und der Feststoff mit viel CH₂Cl₂ extrahiert. Das Lösungsmittelgemisch wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende Feststoff wurde in Et₂O (1 ml) gelöst und mit *n*-Pentan (20 ml) gefällt. Die überstehende Lösung wurde mit einer Pipette abgenommen, der Feststoff mit *n*-Pentan gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Das Lösungsmittel der überstehenden Lösung wurde erneut unter vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff wurde erneut mit Et₂O gelöst und mit mit *n*-Pentan ausgefällt und gewaschen.

meta-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **55** wurde als gelblicher Feststoff erhalten (132 mg, 0.194 mmol, 70 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.24 (s, 2H, *H*-18), 8.11 (s, 2H, *H*-11), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 5.3 Hz, 4H, *H*-arom.), 7.66 – 7.53 (m, 4H, *H*-arom.), 7.40 (ddd, *J* = 8.1, 5.9, 2.1 Hz, 2H, *H*-arom.), 7.34 – 7.27 (m, 4H, *H*-arom.), 7.25 – 7.11 (m, 6H, *H*-arom.).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.78, 155.33 (q, *J* = 38.0 Hz), 148.78, 137.45, 135.48, 133.61, 131.80, 129.67, 129.39, 128.14, 126.85, 126.74, 126.27, 125.76, 125.07, 123.39, 120.74, 119.40, 115.75 (q, *J* = 288.4 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -75.77.

HRMS (ESI): berechnet: 683.1876 (M+H⁺), gefunden: 683.1887.

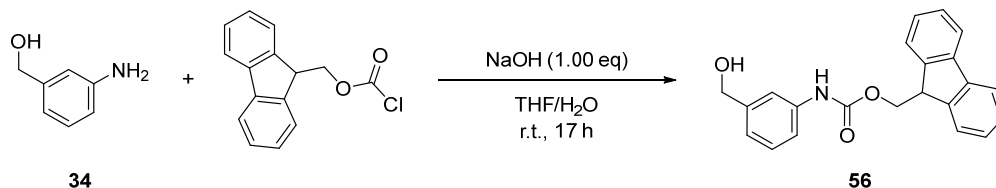
IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3302, 3058, 2873, 1714, 1616, 1591, 1559, 1488, 1286, 1206, 1165.

Smp: Zersetzung ab 124 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ = +230 ° (CH₂Cl₂, c = 0.1, 1 mg/ml).

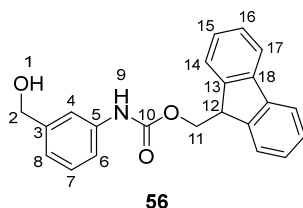
6.3.5.2 Syntheseroute mit Fmoc-geschützten 3-Aminobenzylalkoholen

Darstellung von (9H-Fluoren-9-yl)methyl-(3-(hydroxymethyl)phenyl)carbammat (**56**):³²⁸



Im 25 ml-Kolben wurde 3-Aminobenzylalkohol (**34**) (123 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) in THF (5 ml) vorgelegt und. Wässrige Natronlauge (1 N, 1.00 ml, 1.00 mmol, 1.00 eq) wurde hinzugefügt und für 2 h bei r.t. gerührt. Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid (339 mg, 1.31 mmol, 1.31 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 17 h bei r.t. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (3 ml) verdünnt und mit EtOAc (3 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit KHSO₄-Lsg. (1 M, 8 ml), Wasser (8 ml) und ges. NaCl-Lsg. (8 ml) gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH 99:1).

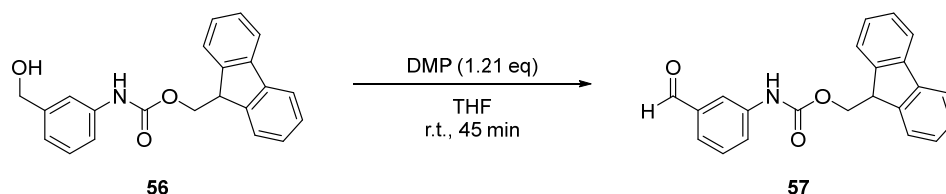
(9H-Fluoren-9-yl)methyl-(3-(hydroxymethyl)phenyl)carbammat (**56**) wurde als farbloser Feststoff erhalten (286 mg, 0.829 mmol, 83 %).



¹H NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*₆) δ 9.69 (s, 1H, *H*-9), 7.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, *H*-arom.), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, *H*-arom.), 7.48 – 7.39 (m, 3H, *H*-arom.), 7.39 – 7.31 (m, 3H, *H*-arom.), 7.25 – 7.16 (m, 1H, *H*-arom.), 6.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, *H*-arom.), 5.16 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, *H*-1), 4.48 – 4.41 (m, 4H, *H*-2; *H*-11), 4.31 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, *H*-12).

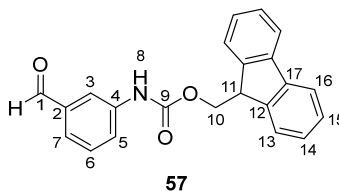
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³²⁹

Darstellung von (9H-Fluoren-9-yl)methyl-(3-formylphenyl)carbammat (**57**):



Nach Standardvorschrift 1 wurde in einem 25 ml-Kolben (9H-fluoren-9-yl)methyl-(3-(hydroxymethyl)phenyl)-carbammat (**56**) (172 mg, 0.497 mmol, 1.00 eq) mit Dess-Martin-Periodinan (256 mg, 0.603 mmol, 1.21 eq) in trock. THF (25 ml) für 45 min gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte mit ges. NaHCO₃-Lsg. (25 ml) und CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hex/EtOAc 8:2).

(9*H*-Fluoren-9-yl)methyl-(3-formylphenyl)carbamate (**57**) wurde als farbloser Feststoff erhalten (147 mg, 0.427 mmol, 86 %).



¹H NMR (300 MHz, Dimethylsulfoxid-*d*₆) δ 10.00 (s, 1H, *H*-8), 9.95 (s, 1H, *H*-1), 8.05 (s, 1H, *H*-arom.), 7.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, *H*-arom.), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, *H*-arom.), 7.71 f(s, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H, *H*-arom.), 7.47 – 7.39 (m, 2H, *H*-arom.), 7.39 – 7.31 (m, 2H, *H*-arom.), 4.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, *H*-10), 4.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, *H*-11).

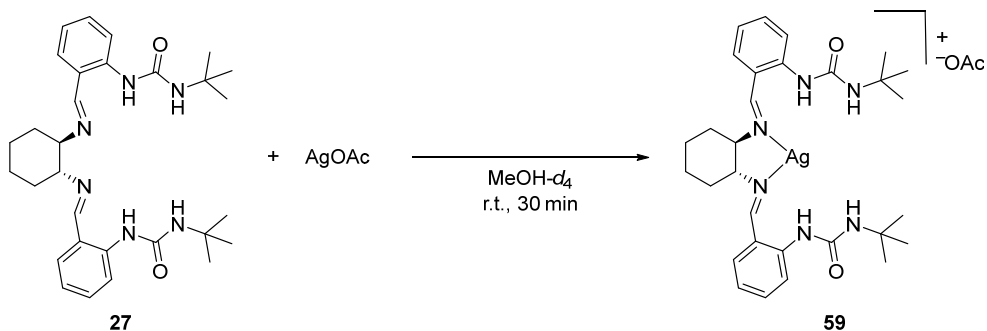
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³³⁰

6.4 Komplex-Synthesen

6.4.1 Darstellung von Komplexen mit unterschiedlichen chiralen Bisimin-Liganden und verschiedenen Silbersalzen

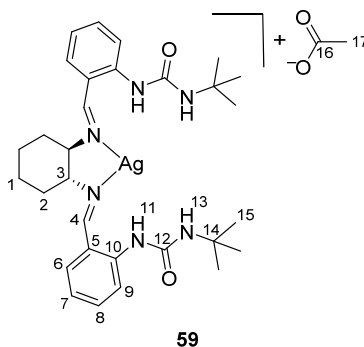
6.4.1.1 Darstellung von Komplexen mit dem *ortho*-*tert*-Butyl-Harnstoff-substituierten DACH-Bisimin-Ligand **27**

Darstellung des [Ag(Lig **27**)]OAc-Komplexes **59**:



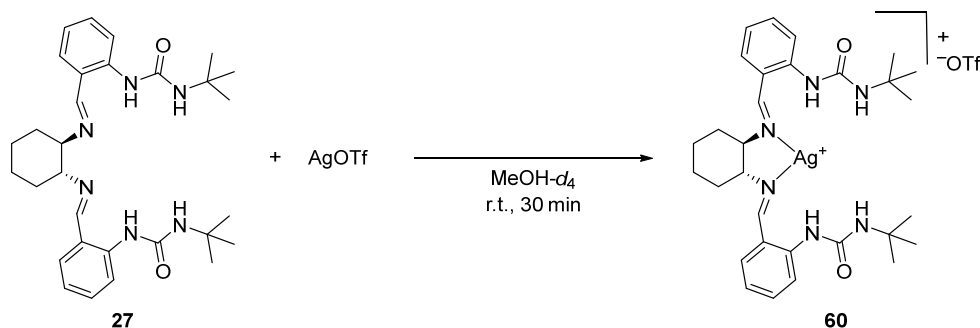
Nach Standardvorschrift 2 wurden Silberacetat (1.7 mg, 0.010 mmol, 1.0 eq) in MeOH-*d*₄ (0.5 ml) und *ortho*-*t*Bu-Harnstoff-Bisimin-Ligand **27** (5.3 mg, 0.010 mmol, 1.0 eq) in MeOH-*d*₄ (0.5 ml) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt.

[Ag(Lig **27**)]OAc **59** wurde als braune Lösung in MeOH-*d*₄ erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.



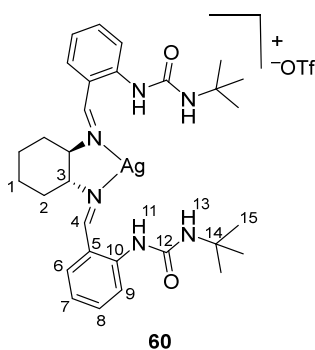
^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.32 (s, 2H, *H*-4), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, *H*-arom.), 7.32 – 7.12 (m, 4H, *H*-arom.), 6.99 – 6.79 (m, 2H, *H*-arom.), 3.55 – 3.39 (m, 2H, *H*-3), 2.02 – 1.75 (m, 9H, Cy-CH₂, *H*-17), 1.65 – 1.47 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.36 (s, 18H, *H*-15).

Darstellung des [Ag(Lig 27)]OTf-Komplexes 60:



Nach Standardvorschrift 2 wurden Silbertriflat (5.0 mg, 0.020 mmol, 1.0 eq) in MeOH- d_4 (0.5 ml) und *ortho*-^tBu-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **27** (10 mg, 0.020 mmol, 1.0 eq) in MeOH- d_4 (1 ml) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt.

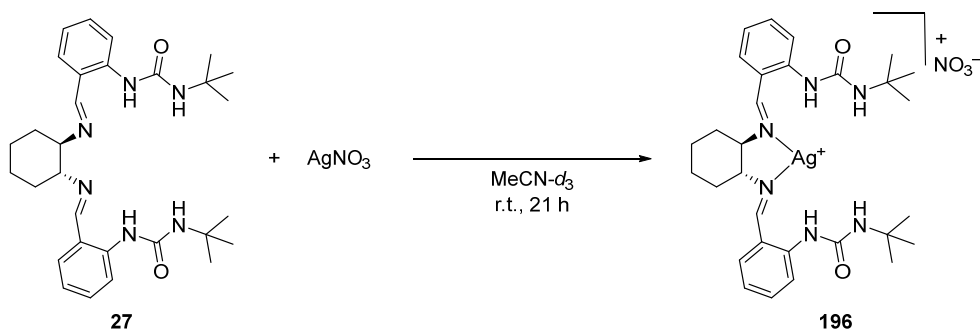
[Ag(Lig **27**)]OTf **60** wurde als braune Lösung in MeOH- d_4 erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.



^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.41 (s, 2H, *H*-4), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, *H*-arom.), 7.43 – 7.29 (m, 4H, *H*-arom.), 7.06 – 6.91 (m, 2H, *H*-arom.), 3.61 – 3.50 (m, 2H, *H*-3), 2.03 – 1.68 (m, 6H, Cy-CH₂), 1.57 – 1.44 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.30 (s, 18H, *H*-15).

^{19}F NMR (282 MHz, Methanol- d_4) δ -80.08 (3F).

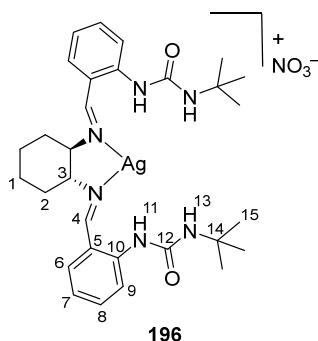
Darstellung des [Ag(Lig 27)]NO₃-Komplexes 196:



Nach Standardvorschrift 2 wurden Silbernitrat (> 1 eq, Menge konnte nicht bestimmt werden, da der Feststoff am Wägebapier festklebte und daher zusätzliches AgNO₃ nachträglich hinzugefügt

wurde) in MeCN- d_3 (1 ml) und *ortho*- t Bu-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **27** (30.7 mg, 0.0592 mmol, 1.00 eq) gemischt und für 21 h bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt.

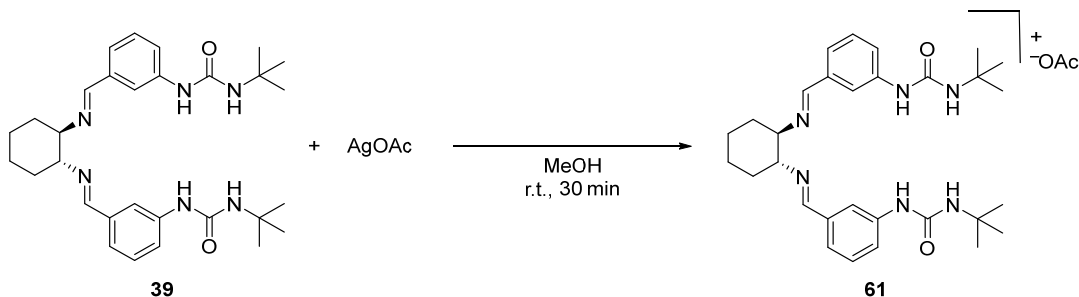
[Ag(Lig **27**)]NO₃ **196** wurde als braun-grünlicher Feststoff erhalten, der sich nur teilweise in MeOH- d_4 gelöst hat. Er wurde sofort NMR-spektroskopisch untersucht. Das NMR-Spektrum weist vor allem im aliphatischen Bereich Verunreinigungen auf.



¹H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.55 (s, 2H, *H*-4), 7.65 – 7.53 (m, 2H, *H*-*arom.*), 7.45 – 7.33 (m, 4H, *H*-*arom.*), 7.07 – 6.94 (m, 2H, *H*-*arom.*), 3.64 – 3.53 (m, 2H, *H*-3), 2.01 – 1.63 (m, 6H, Cy-CH₂), 1.50 – 1.40 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.34 (s, 18H, *H*-15).

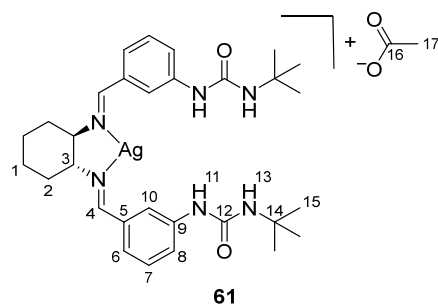
6.4.1.2 Darstellung von Komplexen mit dem *meta-tert*-Butyl-Harnstoff-substituierten DACH-Bisimin-Ligand **39**

Darstellung des [Ag(Lig **39**)]OAc-Komplexes **61**:



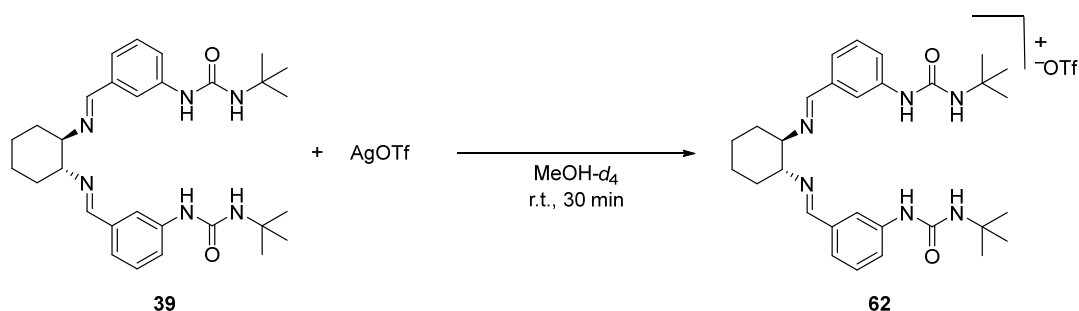
Nach Standardvorschrift 2 wurden Silberacetat (1.9 mg, 0.011 mmol, 1.0 eq) in trock. MeOH (0.3ml) und *meta-tert*-Butyl-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **39** (5.8 mg, 0.011 mmol, 1.0 eq) in trock. MeOH (1 ml) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

[Ag(Lig **39**)]OAc **61** wurde als bräunlicher Feststoff erhalten, der sich nur teilweise in MeOH- d_4 gelöst hat. Er wurde sofort NMR-spektroskopisch untersucht.



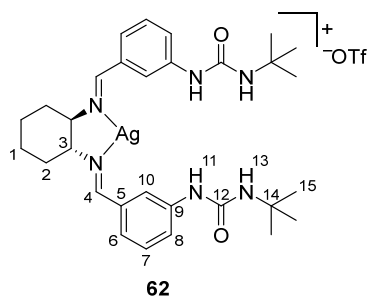
^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.40 (s, 2H, *H*-4), 7.91 – 7.77 (m, 2H, *H*-arom.), 7.33 – 7.26 (m, 2H, *H*-arom.), 7.25 – 7.17 (m, 4H, *H*-arom.), 3.50 – 3.34 (m, 2H, *H*-3), 1.97 (s, 3H, *H*-17), 1.84 – 1.71 (m, 4H, Cy- CH_2), 1.70 – 1.52 (m, 2H, Cy- CH_2), 1.48 – 1.39 (m, 2H, Cy- CH_2), 1.36 (s, 18H, *H*-15).

Darstellung des [Ag(Lig **39**)]OTf-Komplexes **62**:



Nach Standardvorschrift 2 wurden Silbertriflat (5.6 mg, 0.022 mmol, 1.0 eq) in trock. MeOH- d_4 (3ml) und *meta*- t Bu-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **39** (11 mg, 0.022 mmol, 1.0 eq) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt.

[Ag(Lig **39**)]OTf **62** wurde als gelbliche Lösung mit feinem Feststoff in MeOH- d_4 erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht

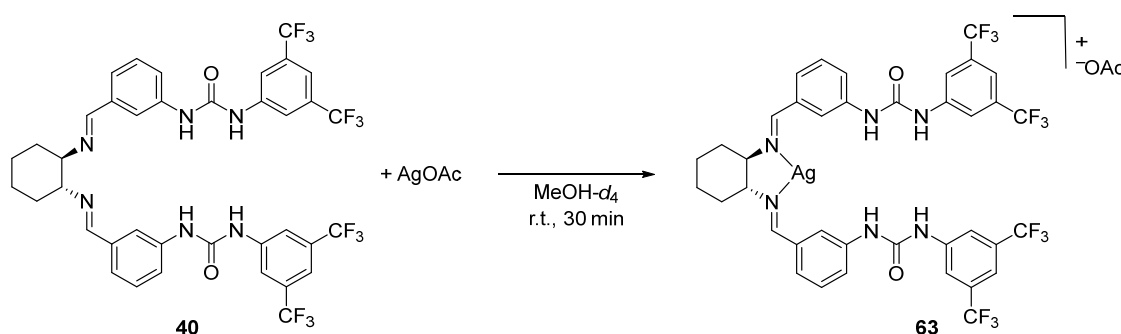


^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.59 (s, 2H, *H*-4), 8.22 (s, 2H, *H*-arom.), 7.43 – 7.10 (m, 4H, *H*-arom.), 7.08 – 6.80 (m, 2H, *H*-arom.), 3.36 – 3.34 (m, 2H, *H*-3), 1.93 – 1.55 (m, 10H, Cy- CH_2), 1.44 – 1.30 (m, 24H, Cy- CH_2 ; *H*-15). Im Bereich der Cy- CH_2 -Protonen sind die Integrale zu groß, was durch Verunreinigungen z.B. durch Lösungsmittelreste verursacht werden könnte.

^{19}F NMR (282 MHz, Methanol- d_4) δ -80.11 (3F).

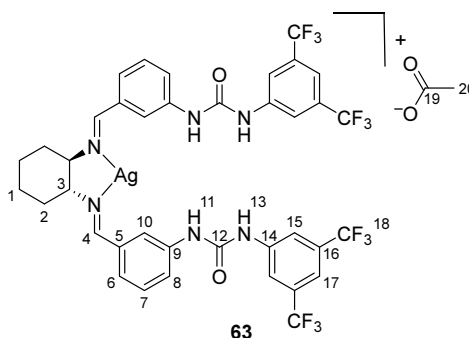
6.4.1.3 Darstellung von Komplexen mit dem *meta*-3,5- CF_3Ph -Harnstoff-substituierten DACH-Bisimin-Ligand **40**

Darstellung des $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{OAc}$ -Komplexes **63**:



Nach Standardvorschrift 2 wurden Silberacetat (1.6 mg, 0.0096 mmol, 1.0 eq) in $\text{MeOH-}d_4$ (1 ml) und *meta*-(3,5-Bis CF_3Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (8.3 mg, 0.010 mmol, 1.0 eq) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

$[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{OAc}$ **63** wurde als farblose Lösung in $\text{MeOH-}d_4$ erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.

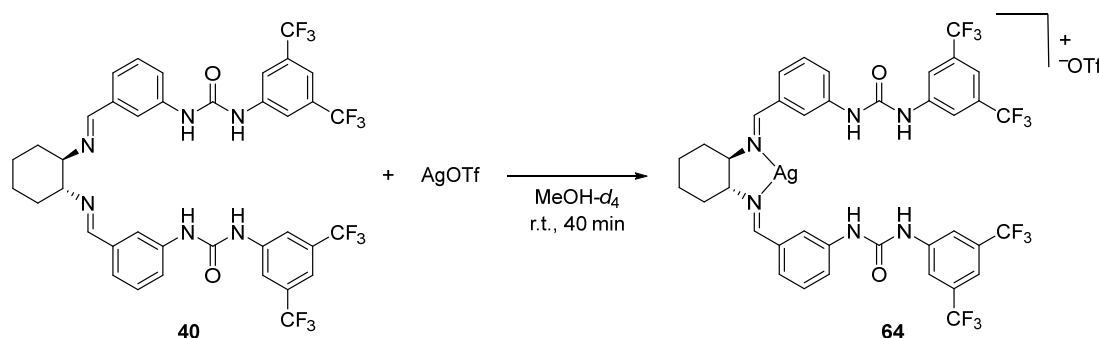


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{Methanol-}d_4$) δ 8.38 (s, 2H, *H-4*), 8.06 (s, 2H, *H-arom.*), 8.00 (s, 4H, *H-15*), 7.47 (s, 2H, *H-17*), 7.34 – 7.23 (m, 4H, *H-arom.*), 7.23 – 7.08 (m, 2H, *H-arom.*), 3.50 – 3.37 (m, 2H, *H-3*), 1.99 (s, 3H, *H-20*), 1.96 – 1.74 (m, 4H, *Cy-CH}_2), 1.71 – 1.55 (m, 2H, *Cy-CH}_2), 1.52 – 1.35 (m, 2H, *Cy-CH}_2).***

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, $\text{Methanol-}d_4$) δ -64.53 (12F), (-80.12, Verunreinigung von Triflaten).

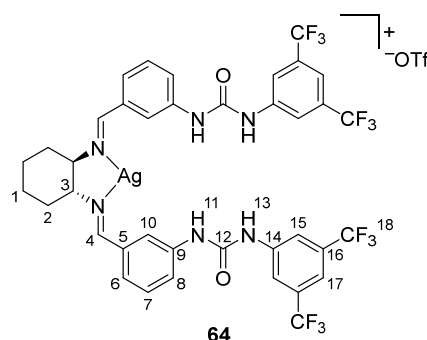
MALDI-TOF (DIT): berechnet: 937.129 ($[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]^+$); gefunden: 937.179.

Darstellung des $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{OTf}$ -Komplexes **64**:



Nach Standardvorschrift 2 wurden Silbertriflat (9.5 mg, 0.037 mmol, 1.0 eq) in MeCN- d_3 (1 ml) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (30 mg, 0.037 mmol, 1.0 eq) in MeCN- d_3 (4 ml) gemischt und für 40 min bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum auf ca. 0.8 ml eingengt.

[Ag(Lig **40**)]OTf **64** wurde als farblose Lösung in MeCN- d_3 erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.



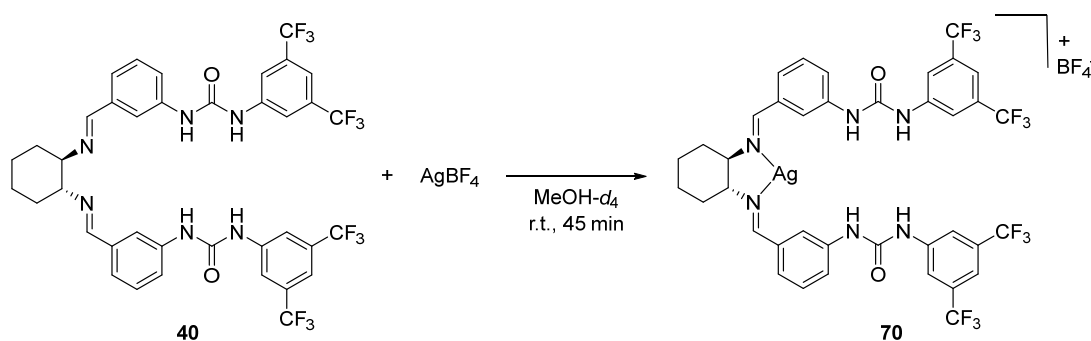
¹H NMR (300 MHz, Acetonitril- d_3) δ 8.27 (s, 2H, *H*-4), 8.21 (s, 2H, *H*-13), 7.98 (s, 4H, *H*-15), 7.94 (s, 2H, *H*-11), 7.90 – 7.86 (m, 2H, *H*-10), 7.52 (s, 2H, *H*-17), 7.41 – 7.31 (m, 2H, *H*-8), 7.30 – 7.23 (m, 2H, *H*-6), 7.23 – 7.03 (m, 2H, *H*-7), 3.44 – 3.29 (m, 2H, *H*-3), 1.91 – 1.72 (m, 3H, Cy-CH₂), 1.72 – 1.50 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.50 – 1.32 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.34 – 1.23 (m, 1H, Cy-CH₂).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Acetonitril- d_3) δ 165.13, 153.27, 142.27, 140.30, 137.35, 132.29 (q, J = 32.7 Hz), 130.15, 124.42 (q, J = 271.8 Hz), 123.37, 123.06, 119.18, 118.77, 116.17, 73.81, 33.53, 24.95. Das Signal des Triflat-Kohlenstoffs wurde nicht gefunden werden

¹⁹F NMR (282 MHz, Acetonitril- d_3) δ -63.64 (12F), -79.38 (3F).

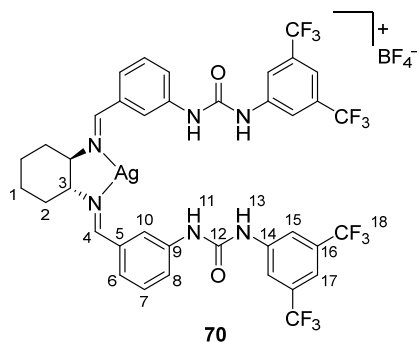
MALDI-TOF (DIT): berechnet: 937.129 ([Ag(Lig **40**)]⁺); gefunden: 937.239.

Darstellung des [Ag(Lig **40**)]BF₄-Komplexes **70**:



Nach Standardvorschrift 2 wurden Silbertetrafluoroborat (4.8 mg, 0.025 mmol, 1.0 eq) in MeOH- d_4 (0.5 ml) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (20 mg, 0.024 mmol, 0.96 eq) in MeOH- d_4 (1 ml) gemischt und für 45 min bei r.t. gerührt.

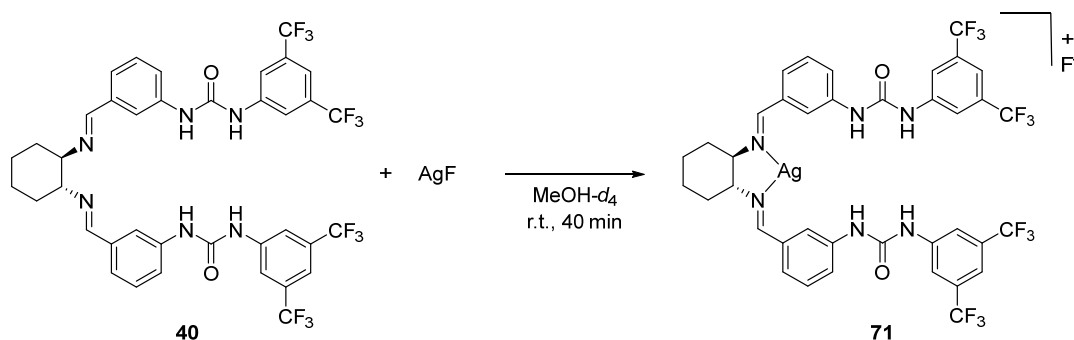
[Ag(Lig **40**)]BF₄ **70** wurde als farblose Lösung in MeOH- d_4 erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.



^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.55 (s, 2H, *H*-4), 8.28 (s, 2H, *H*-arom.), 8.02 (s, 4H, *H*-15), 7.52 (s, 2H, *H*-17), 7.30 – 7.20 (m, 4H, *H*-arom.), 7.21 – 7.03 (m, 2H, *H*-arom.), 3.43 – 3.37 (m, 2H, *H*-3), 1.98 – 1.71 (m, 4H, Cy- CH_2), 1.69 – 1.44 (m, 2H, Cy- CH_2), 1.46 – 1.25 (m, 2H, Cy- CH_2).

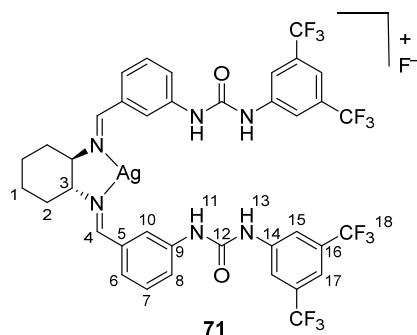
^{19}F NMR (282 MHz, Methanol- d_4) δ -64.48 (12F), -80.09 (1F), -154.10 (d, J = 2.0 Hz, 3F).

Darstellung des $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{F}$ -Komplexes **71**:



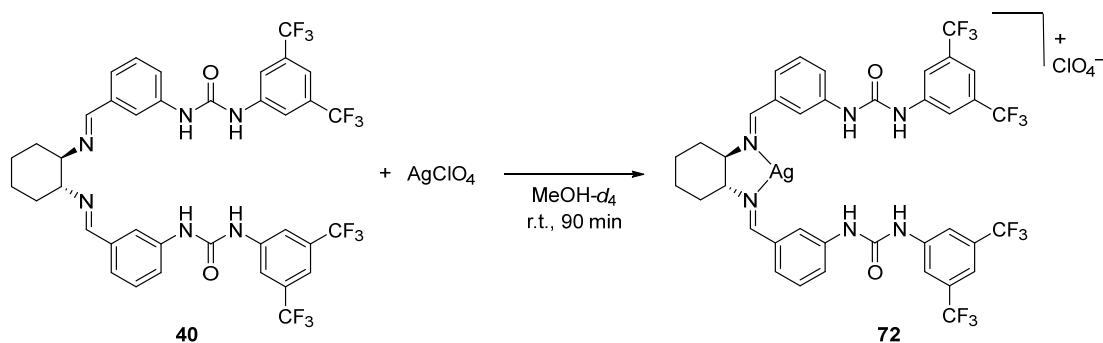
Nach Standardvorschrift 2 wurden Silberfluorid (4.1 mg, 0.032 mmol, 1.0 eq) in MeOH- d_4 (1 ml) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (27 mg, 0.032 mmol, 1.0 eq) in MeOH- d_4 (1 ml) gemischt und für 40 min bei r.t. gerührt.

$[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{F}$ **71** wurde als leicht gelbliche Lösung in MeOH- d_4 erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.



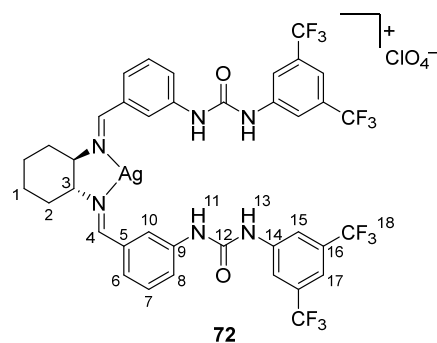
^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.47 (s, 2H, *H*-4), 8.19 (s, 2H, *H*-arom.), 8.01 (s, 4H, *H*-15), 7.47 (s, 2H, *H*-17), 7.33 – 7.03 (m, 6H, *H*-arom.), 3.38 – 3.33 (m, 2H, *H*-3), 1.94 – 1.68 (m, 4H, Cy- CH_2), 1.68 – 1.49 (m, 2H, Cy- CH_2), 1.45 – 1.15 (m, 2H, Cy- CH_2).

^{19}F NMR (282 MHz, Methanol- d_4) δ -64.48 (12F), -143.54 (1F).

Darstellung des [Ag(Lig 40)]ClO₄-Komplexes 72:

Nach Standardvorschrift 2 wurden Silberperchlorat (10.2 mg, 0.0492 mmol, 1.00 eq) in MeOH-*d*₄ (2.5 ml) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (40.0 mg, 0.0482 mmol, 0.0980 eq) gemischt und für 90 min bei r.t. gerührt.

[Ag(Lig **40**)]ClO₄ **72** wurde als farblose Lösung in MeOH-*d*₄ erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.

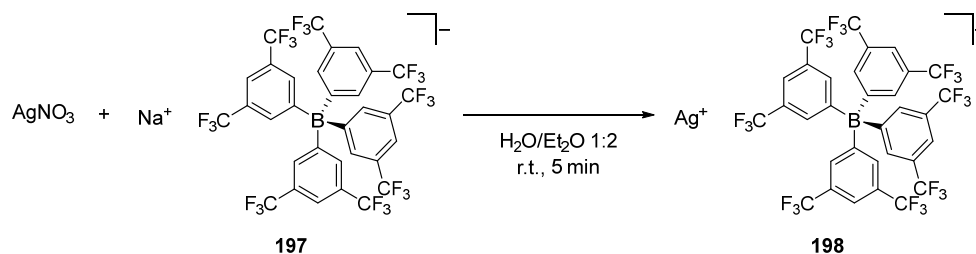


¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.50 (s, 2H, *H*-4), 8.21 (s, 2H, *H*-arom.), 8.01 (s, 4H, *H*-15), 7.50 (s, 2H, *H*-17), 7.36 – 7.10 (m, 6H, *H*-arom.), 3.45 – 3.34 (m, 2H, *H*-3), 1.94 – 1.73 (m, 4H, Cy-CH₂), 1.71 – 1.50 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.48 – 1.32 (m, 2H, Cy-CH₂).

¹⁹F NMR (282 MHz, Methanol-*d*₄) δ -66.02 (12F).

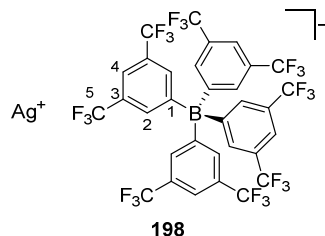
Darstellung des [Ag(Lig 40)]BARF-Komplexes 73:

Schritt 1: Darstellung von Silbertetrakis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)borat **198**:³³¹



In einem abgedunkelten Scheidetrichter wurde eine Lösung von Natriumtetrakis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)borat (**197**) (222 mg, 0.250 mmol, 1.00 eq) in Et₂O (10 ml) und eine Lösung von Silbernitrat (90.2 mg, 0.531 mmol, 2.12 eq) in H₂O (5 ml) gemischt und für 5 min stark geschüttelt. Die Phasen wurden getrennt und das Lösungsmittel der organischen Phase wurde im Hochvakuum unter Lichtausschluss entfernt.

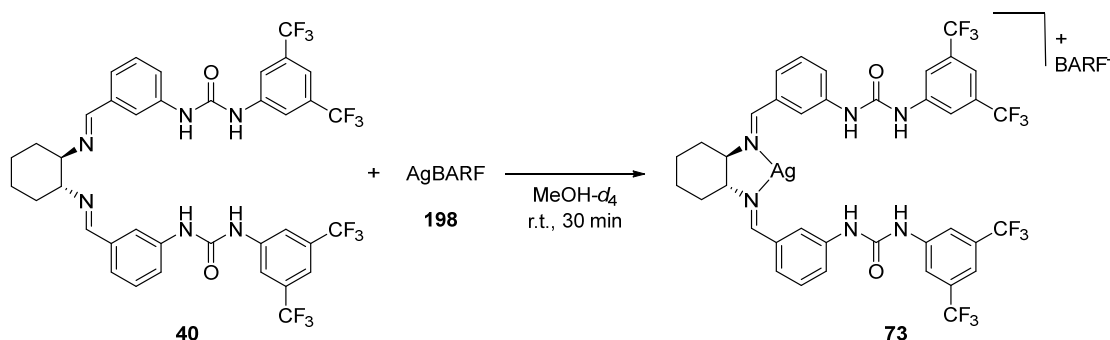
Silbertetrakis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)borat (**198**) wurde als gelblicher Feststoff erhalten. Es sind noch signifikante Mengen Et₂O im ¹H-NMR-Spektrum erkennbar. Daher ist es unklar, ob AgBARF als Salz oder als Diethylether-Komplex erhalten wurde. Die Ausbeute des AgBARF-Anteils wurde aus den Integralen des ¹H-NMR-Spektrums berechnet (181 mg, 0.187 mmol, 71 %).



¹H NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆) δ 7.82 – 7.73 (m, 8H, *H*-2), 7.67 (s, 4H, *H*-4), 3.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 6H, Et₂O), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H, Et₂O).

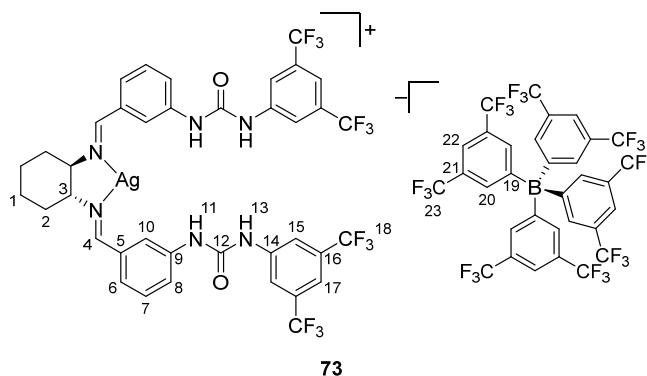
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³³²

Schritt 2: Darstellung des des [Ag(Lig 40)]BARF-Komplexes **73**:



Nach Standardvorschrift 2 wurden Silbertetrakis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)borat (**198**) (23.6 mg, 0.0243 mmol, 1.00 eq) in MeOH-*d*₄ (0.5 ml) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (19.8 mg, 0.0238 mmol, 0.979 eq) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt.

[Ag(Lig **40**)]BARF **73** wurde als leicht gelbliche Lösung in MeOH-*d*₄ erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.

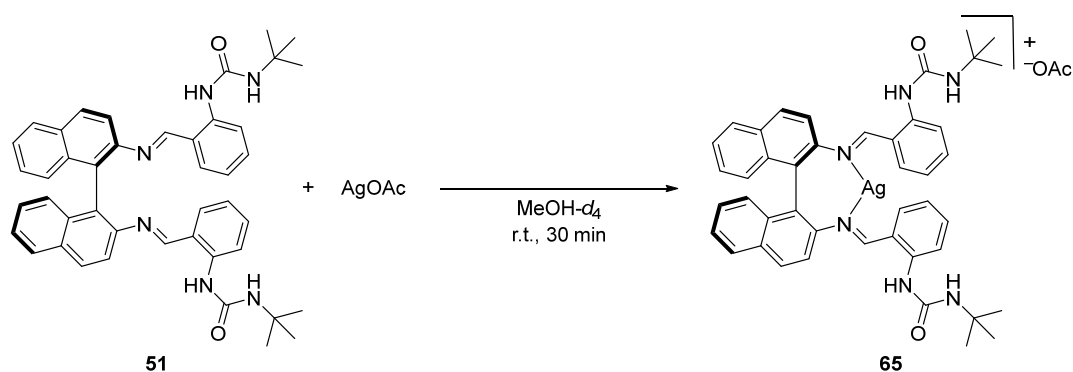


¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.45 (s, 2H, *H*-4), 8.22 (s, 2H, *H*-arom.), 7.99 (s, 4H, *H*-15), 7.65 – 7.54 (m, 12H, *H*-20; *H*-22), 7.51 – 7.44 (m, *J* = 0.8 Hz, 2H, *H*-17), 7.33 – 7.22 (m, 2H, *H*-arom.), 7.21 – 7.09 (m, 4H, *H*-arom.), 3.43 – 3.36 (m, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-3), 1.96 – 1.76 (m, 4H, Cy-CH₂), 1.68 – 1.54 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.44 – 1.29 (m, 2H, Cy-CH₂).

¹⁹F NMR (282 MHz, Methanol-*d*₄) δ -64.31 (24F), -64.53 (12F).

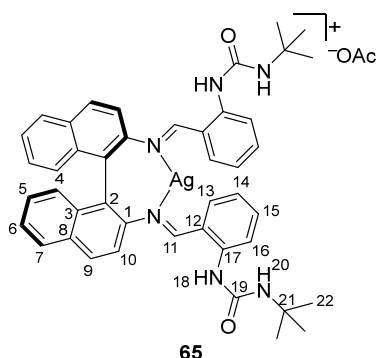
6.4.1.4 Darstellung von Komplexen mit dem *ortho*-*tert*-Butyl-Harnstoff-substituierten BINAM-Bisimin-Ligand **51**

Darstellung des [Ag(Lig **51**)]OAc-Komplexes **65**:



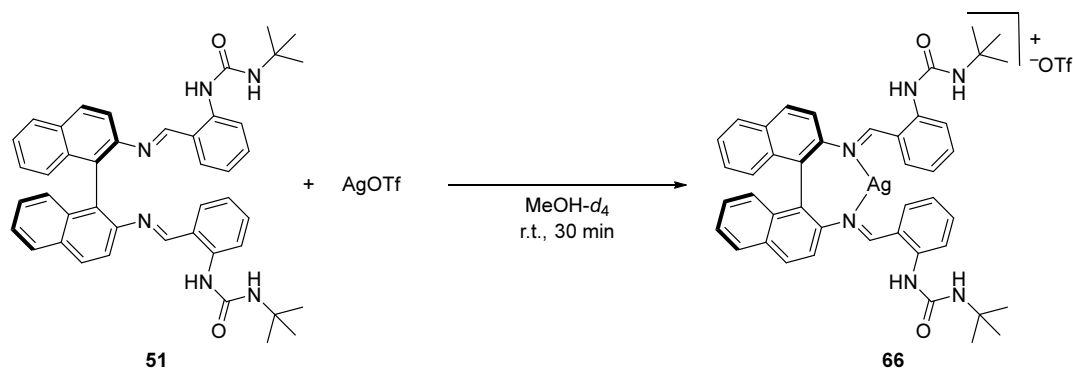
Nach Standardvorschrift 2 wurden Silberacetat (1.8 mg, 0.011 mmol, 1.0 eq) in MeOH- d_4 (0.5 ml) und *ortho*-*t*Bu-Harnstoff-BINAM-Bisimin-Ligand **51** (7.4 mg, 0.011 mmol, 1.0 eq) in MeOH- d_4 (1 ml) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt.

[Ag(Lig **51**)]OAc **65** wurde als leicht gelbliche Suspension in MeOH- d_4 erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht. Es wurde kein Signal für das Acetat-Anion gefunden. Möglicherweise ist die Komplexbildung durch unzureichende Löslichkeit des Silberacetats nicht erfolgreich.



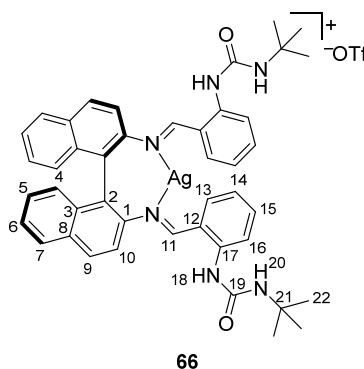
^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.26 (s, 2H, *H*-11), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H, *H*-arom.), 8.10 – 8.04 (m, 2H, *H*-arom.), 8.04 – 7.87 (m, 2H, *H*-arom.), 7.50 – 7.38 (m, 4H, *H*-arom.), 7.27 (dddd, J = 8.2, 6.8, 3.5, 1.6 Hz, 4H, *H*-arom.), 7.21 – 7.09 (m, 2H, *H*-arom.), 6.97 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H, *H*-arom.), 6.85 – 6.77 (m, J = 7.4, 1.1 Hz, 2H, *H*-arom.), 1.00 (s, 18H, *H*-22).

Darstellung des [Ag(Lig **51**)]OTf-Komplexes **66**:



Nach Standardvorschrift 2 wurden Silbertriflat (2.6 mg, 0.010 mmol, 1.0 eq) in MeOH- d_4 (0.5 ml) und *ortho*-*t*Bu-Harnstoff-BINAM-Bisimin-Ligand **51** (7.4 mg, 0.011 mmol, 1.0 eq) in MeOH- d_4 (1 ml) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt.

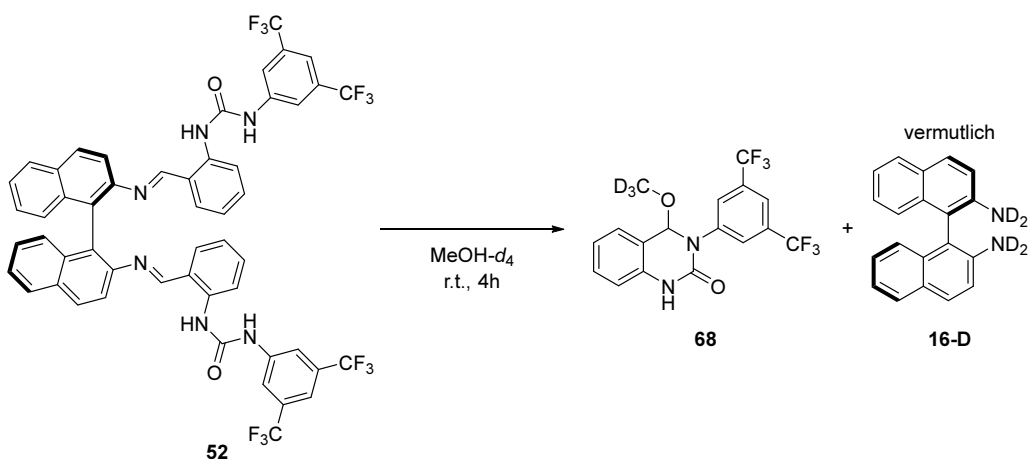
[Ag(Lig **51**)]OTf **66** wurde als gelbliche Lösung in MeOH- d_4 erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.26 (s, 2H, *H*-11), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H, *H*-arom.), 8.04 – 7.94 (m, 4H, *H*-arom.), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H, *H*-arom.), 7.43 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 2H, *H*-arom.), 7.33 – 7.22 (m, 4H, *H*-arom.), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H, *H*-arom.), 6.99 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 2H, *H*-arom.), 6.87 – 6.77 (m, 2H, *H*-arom.), 1.02 (s, 18H, *H*-22).

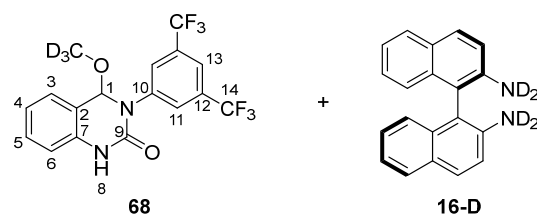
6.4.1.5 Darstellung von Komplexen mit dem *ortho*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-substituierten BINAM-Bisimin-Ligand **52**

Versuchte Darstellung eines [Ag(Lig **52**)]OTf-Komplexes mit Ausbildung von Chinazolinon-Derivat **68**:



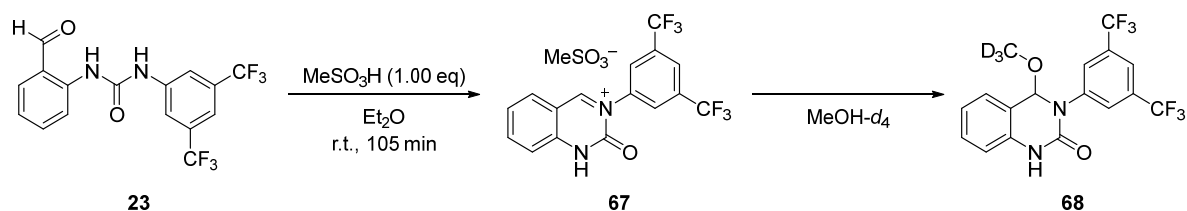
Nach Standardvorschrift 2 wurden Silbertriflat (2.7 mg, 0.011 mmol, 1.0 eq) in MeOH- d_4 (0.5 ml) und *ortho*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-BINAM-Bisimin-Ligand **52** (10 mg, 0.010 mmol, 0.095 eq) in MeOH- d_4 (1 ml) gemischt und für 4 h bei r.t. gerührt.

Das Gemisch wurde als gelbliche Lösung in MeOH- d_4 erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht. Statt des Silber-Komplexes wurde das Cyclisierungsprodukt **68** und ein BINAM-Derivat erhalten.



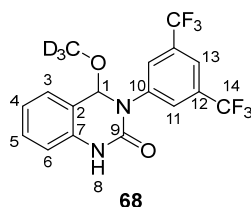
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.11 (s, 2H, *H*-11), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, *H*-arom.BINAM), 7.91 (s, 1H, *H*-13), 7.89 – 7.79 (m, 1H, *H*-arom.BINAM), 7.46 – 7.38 (m, 2H, *H*-arom.), 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, *H*-arom.BINAM), 7.25 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, *H*-arom.), 7.19 – 7.10 (m, 2H, *H*-arom.BINAM), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, *H*-arom.), 6.98 – 6.83 (m, 1H, *H*-arom.BINAM), 6.13 (s, 1H, *H*-1).

Gezielte Darstellung von Quinazolinon **68** aus Benzaldehyd **23**:



In einem 10 ml-Einhalsskolben wurde Benzaldehyd **23** (10.2 mg, 0.0271 mmol, 1.00 eq) in trock. Et₂O (1 ml) vorgelegt. Eine Lösung von Methansulfonsäure (0.0532 M, 0.510 ml, 0.271 mmol, 1.00 eq) in trock. Et₂O wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 105 min bei r.t. gerührt. Nachdem ein gelber Feststoff ausfiel, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Quinazolinonium-Derivat **67** wurde als gelber Feststoff erhalten (13.4 mg). Die berechnete Ausbeute betrug über 100 %, was durch überschüssige Methansulfonsäure aufgrund eines ungenauen Abmessens des Volumens verursacht werden könnte. Das Quinazolinonium **67**-MeSO₃-Salz wurde in MeOH- d_4 gelöst, wodurch ein nucleophiler Angriff von Methanol- d_4 erfolgte. Das Quinazolinon-Derivat **68** wurde als farblose Lösung erhalten und NMR-spektroskopisch untersucht.

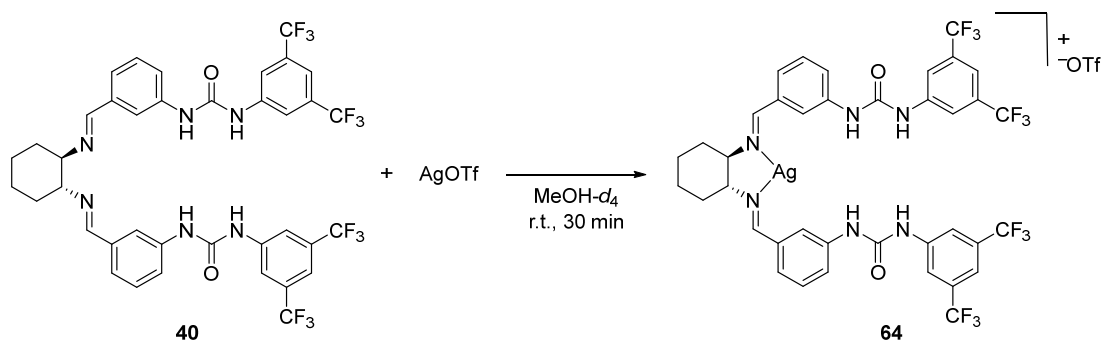


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.11 (s, 2H, *H*-11), 7.91 (s, 1H, *H*-13), 7.44 – 7.32 (m, 2H, *H*-arom.), 7.17 – 7.09 (m, 1H, *H*-arom.), 7.03 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, *H*-arom.), 6.14 (s, 1H, *H*-1), 2.71 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, CH₃SO₃H).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, Methanol- d_4) δ -64.38 (6F).

6.4.2 Versuche zur Aufklärung der Struktur eines Silber-Komplexes mit Ligand **40**

NMR-Titration von Ligand **40** und AgOTf:

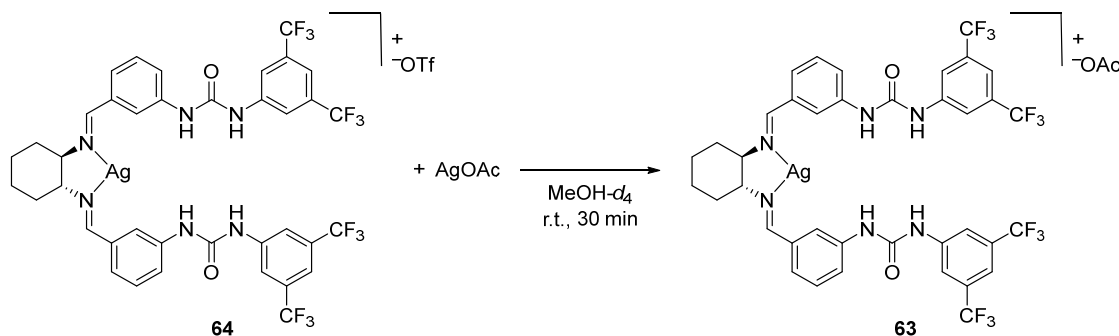


In je einem NMR-Rohr wurde eine Lösung von Ligand **40** in MeOH- d_4 unter Stickstoff-Atmosphäre vorgelegt. Eine Lösung von AgOTf in MeOH- d_4 wurde hinzugefügt, das NMR-Rohr luftdicht verschlossen und unter Lichtausschluss ausgiebig geschüttelt. Das Gemisch wurde nach 30 Minuten NMR-spektroskopisch analysiert. Die einzelnen Mischungen sind in Tabelle 12 aufgelistet

Tabelle 12: Unterschiedliche Mischungsverhältnisse von Ligand **40** und AgOTf:

Ansatz	Lösung Ligand 40 in MeOH- d_4			Lösung AgOTf in MeOH- d_4			
	Konz. [mmol/ml]	Volumen [ml]	Stoffmenge [mmol]	Konz. [mmol/ml].	Volumen [ml]	Stoffmenge [mmol]	eq
1	0.01	0.05	0.005	-	-	-	0
2	0.01	0.05	0.005	0.01	0.05	0.0005	0.1
3	0.01	0.05	0.005	0.01	0.1	0.001	0.2
4	0.01	0.05	0.005	0.025	0.06	0.0015	0.3
5	0.01	0.05	0.005	0.025	0.1	0.0025	0.5
6	0.01	0.05	0.005	0.025	0.16	0.004	0.8
7	0.01	0.05	0.005	0.05	0.1	0.005	1
8	0.01	0.05	0.005	0.05	0.15	0.0075	1.5
9	0.01	0.05	0.005	0.05	0.2	0.01	2

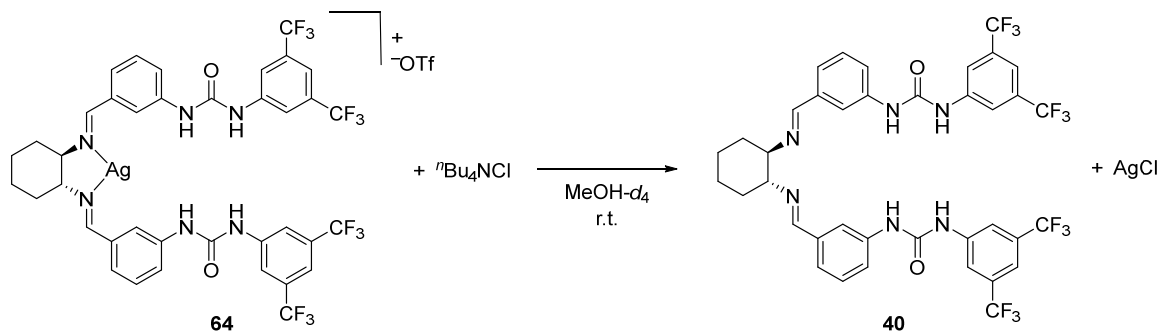
NMR-Experiment: Anionenaustausch von [Ag(Lig **40**)]OTf-Komplex **64** durch Natriumacetat:



Zu der Lösung des [Ag(Lig **40**)]OTf-Komplex **64** von „Ansatz 9“ der NMR-Titration (siehe Tabelle 12) in MeOH- d_4 wurde Natriumacetat (2.6 mg, 0.032 mmol, 3.2 eq bezogen auf die Stoffmenge von

AgOTf des Ansatzes 9) hinzugefügt. Das Gemisch wurde unter Lichtausschluss kräftig geschüttelt und nach 30 min NMR-spektroskopisch untersucht. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen des zuvor dargestellten [Ag(Lig **40**)]OTf-Komplexes **63** überein

NMR-Experiment: Fällung des Silber-Zentralatoms vom [Ag(Lig **40**)]OTf-Komplex **64** durch Tetrabutylammoniumchlorid:



Zu der Lösung des [Ag(Lig **40**)]OTf-Komplex **64** von „Ansatz 8“ der NMR-Titration (siehe Tabelle 12) in $\text{MeOH-}d_4$ wurde Tetrabutylammoniumchlorid (2.1 mg, 0.076 mmol, 1.0 eq bezogen auf die Stoffmenge von AgOTf des Ansatzes 8) hinzugefügt. Das Gemisch wurde unter Lichtausschluss kräftig geschüttelt und sofort NMR-spektroskopisch untersucht. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen des zuvor dargestellten Bisimin-Liganden **40** überein

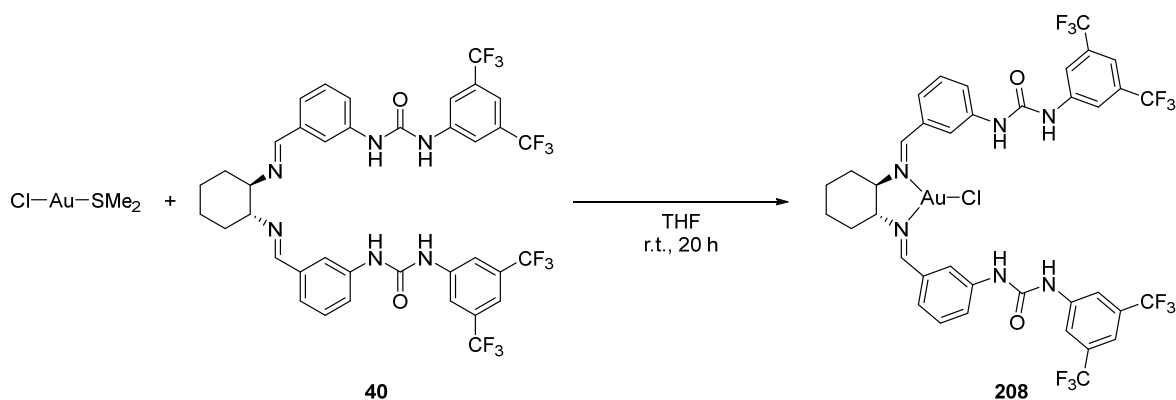
6.4.3 Versuche zur Darstellung von Komplexen mit Ligand **40** und anderen Metallsalzen

6.4.3.1 Versuchte Darstellung von Komplexen mit Bisimin-Ligand **40** und anderen Metallsalzen

Die Versuche wurden analog zu den Versuchen mit Silbersalzen nach Standardvorschrift 2 durchgeführt. Als Metallsalze wurden $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, NiCl_2 , PtCl_2 , $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ und $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ verwendet. Alle Ansätze führten lediglich zur Zersetzung des Bisimin-Liganden **40** unter Ausbildung des Benzaldehyds **38**.

6.4.3.2 Darstellung von Gold-Komplexen

Versuchte Darstellung des [Au(Ligand **40**)(Cl)]-Komplexes **208**.³³³

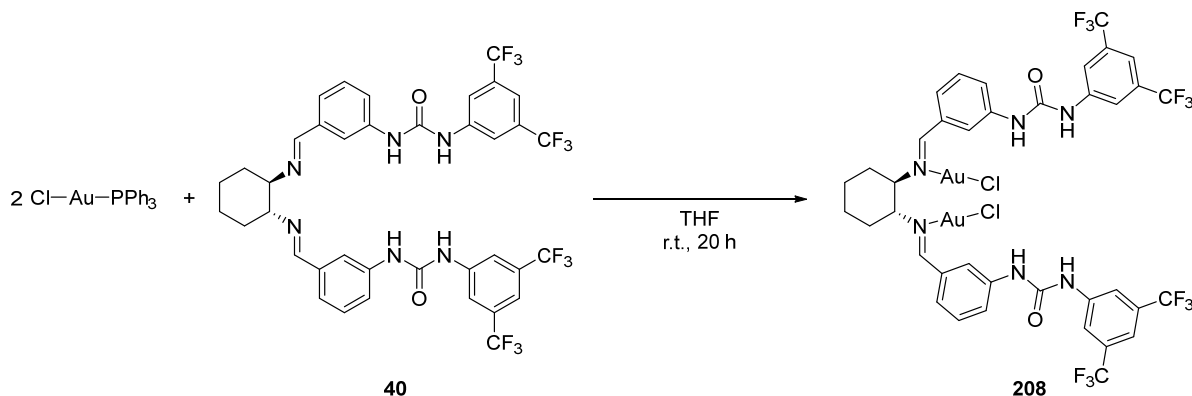


In einem 10 ml-Schlenkrohr wurde Chlor(Dimethylsulfid)gold (10.6 mg, 0.0360 mmol, 0.984 eq) und *meta*-(3,5-Bis CF_3)Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (30.2 mg, 0.0366 mmol, 1.00 eq)

unter Stickstoffatmosphäre in trock. THF (1 ml) vorgelegt. Das Gemisch wurde für 20 h bei r.t. unter Lichtausschluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt und der verbleibende Feststoff NMR-spektroskopisch untersucht.

NMR: Aus den ^1H -Spektren in $\text{MeOH-}d_4$ und $\text{MeCN-}d_3$ wurden keine auswertbaren Signale erhalten.

Versuchte Darstellung des $[\text{Au}(\text{Ligand } \mathbf{40})(\text{Cl})]$ -Komplexes **208**:³³³



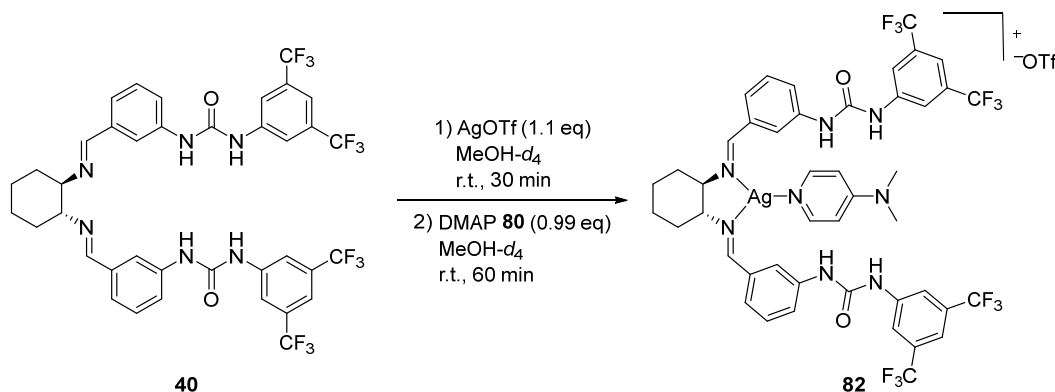
In einem 10 ml-Schlenkrohr wurde Chlor(Dimethylsulfid)gold (22.2 mg, 0.0754 mmol, 2.01 eq) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (31.2 mg, 0.0376 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. THF (2 ml) vorgelegt. Das Gemisch wurde für 20 h bei r.t. unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Hochvakuum eingedunstet und mit *n*-Hexan (3 ml) ausgefällt. Die überstehende Lösung wurde mit einer Spritze abgenommen und der Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet und anschließend NMR-spektroskopisch untersucht.

NMR: Aus den ^1H -Spektren in $\text{MeOH-}d_4$ und $\text{MeCN-}d_3$ wurden keine auswertbaren Signale erhalten. Zusätzlich wurde einer Zersetzung des Liganden **40** festgestellt.

6.4.4 Darstellung von Silberkomplexen mit Ligand **40** und zusätzlichen Liganden

6.4.4.1 Darstellung von Silber-Komplexen mit Ligand **40** und Monodentat-Liganden

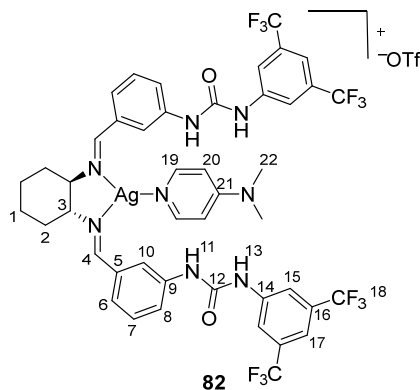
Darstellung des $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{DMAP})]\text{OTf}$ -Komplexes **82**:



Nach Standardvorschrift 3 wurden AgOTf (13 mg, 0.052 mmol, 1.1 eq) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (40 mg, 0.048 mmol, 1.0 eq) in $\text{MeOH-}d_4$ (2.5 ml) gemischt

und für 30 min bei r.t. gerührt. 4-(Dimethylamino)pyridin (**80**) (5.8 mg, 0.048 mmol, 0.99 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 60 min bei r.t. gerührt.

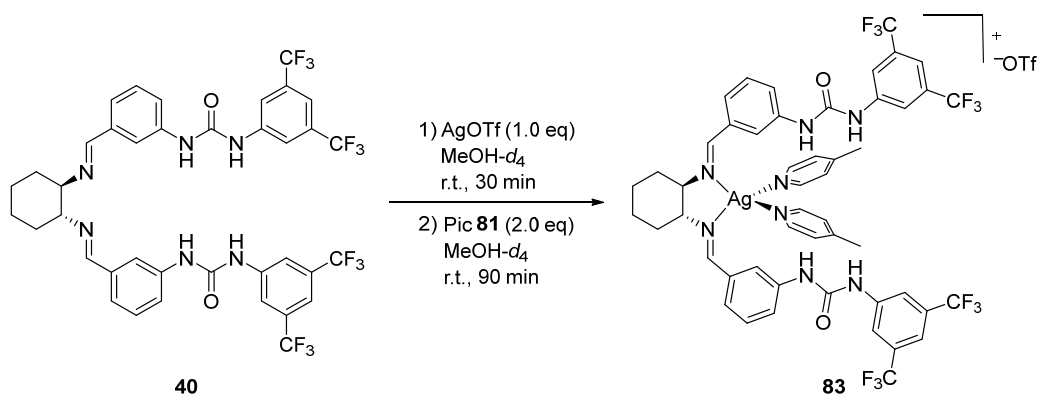
[Ag(Lig **40**)(DMAP)]OTf **82** wurde als farblose Lösung erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.



¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.45 (s, 2H, *H*-4), 8.18 (s, 2H, *H*-arom.), 8.05 – 8.01 (m, 2H, *H*-19), 7.99 (s, 4H, *H*-15), 7.49 (s, 2H, *H*-17), 7.33 – 7.17 (m, 6H, *H*-arom.), 6.65 – 6.60 (m, 2H, *H*-20), 3.67 – 3.40 (m, 2H, *H*-3), 3.00 (s, 6H, *H*-22), 2.03 – 1.93 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.92 – 1.75 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.77 – 1.59 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.56 – 1.42 (m, 2H, Cy-CH₂).

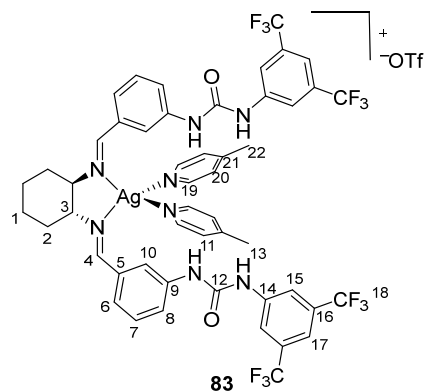
¹⁹F NMR (282 MHz, Methanol-*d*₄) δ -64.52 (12F), -80.07 (3F).

Darstellung des [Ag(Lig **40**)(Pic)₂]OTf-Komplexes **83**:



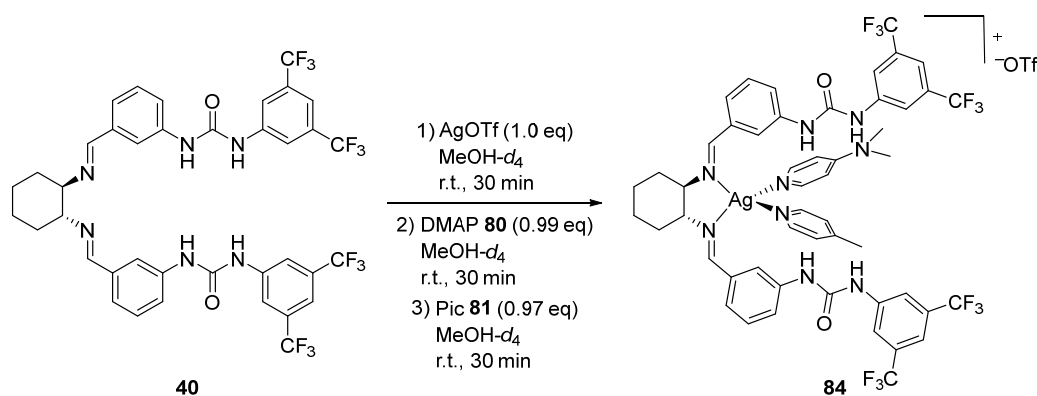
Nach Standardvorschrift 3 wurden AgOTf (13 mg, 0.050 mmol, 1.0 eq) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (41 mg, 0.050 mmol, 1.0 eq) in MeOH-*d*₄ (2 ml) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt. 4-Picolin (**81**) (9.7 µl, 0.10 mmol, 2.0 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 90 min bei r.t. gerührt.

[Ag(Lig **40**)(Pic)₂]OTf **83** wurde als leicht gelbliche Lösung erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.



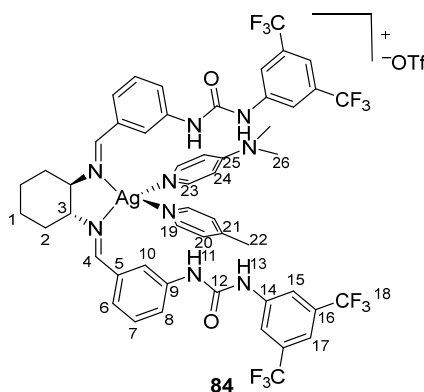
¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.43 (s, 2H, *H*-4), 8.40 – 8.33 (m, 4H, *H*-19), 8.23 – 8.09 (m, 2H, *H*-arom.), 7.99 (s, 4H, *H*-15), 7.49 (s, 2H, *H*-17), 7.36 – 7.28 (m, 6H, *H*-20, *H*-arom.), 7.27 – 7.14 (m, 4H, *H*-arom.), 3.65 – 3.47 (m, 2H, *H*-3), 2.38 (s, 6H, *H*-13), 2.02 – 1.94 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.92 – 1.84 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.81 – 1.63 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.58 – 1.42 (m, 2H, Cy-CH₂).

Darstellung des [Ag(Lig **40**)(DMAP)(Pic)]OTf-Komplexes **84**:



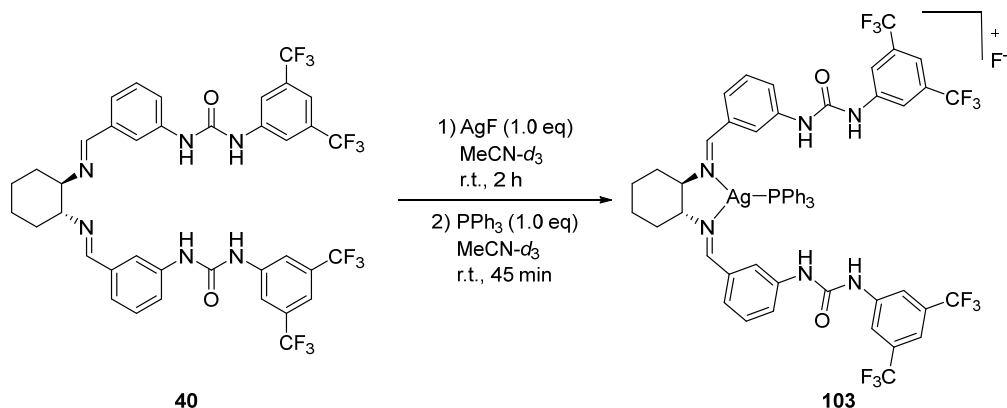
Nach Standardvorschrift 3 wurden AgOTf (9.6 mg, 0.037 mmol, 1.0 eq) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (31 mg, 0.037 mmol, 1.0 eq) in MeOH-*d*₄ (2 ml) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt. 4-(Dimethylamino)pyridin (**80**) (4.5 mg, 0.037 mmol, 0.99 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 30 min bei r.t. gerührt. 4-Picolin (**81**) (3.5 μ l, 0.036 mmol, 0.97 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 30 min bei r.t. gerührt.

[Ag(Lig **40**)(DMAP)(Pic)]OTf **84** wurde als leicht gelbliche Lösung erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.



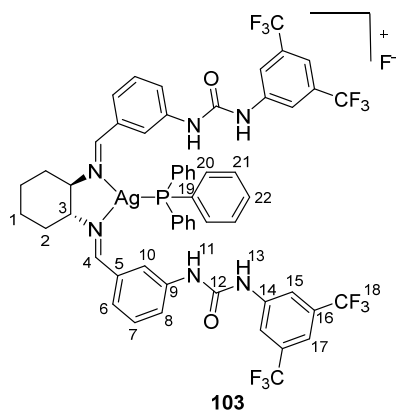
^1H NMR (300 MHz, Methanol- d_4) δ 8.40 (s, 2H, *H*-4), 8.39 – 8.31 (m, 2H, *H*-19), 8.10 – 8.07 (m, 2H, *H*-arom.), 8.07 – 8.01 (m, 2H, *H*-23), 8.00 (s, 4H, *H*-15), 7.53 – 7.47 (m, 2H, *H*-17), 7.36 – 7.27 (m, 6H, *H*-24, *H*-arom.), 7.27 – 7.18 (m, 2H, *H*-arom.), 6.69 – 6.58 (m, 2H, *H*-24), 3.61 – 3.46 (m, 2H, *H*-3), 3.02 (s, 6H, *H*-26), 2.39 (s, 3H, *H*-22), 2.05 – 1.92 (m, 2H, Cy- CH_2), 1.92 – 1.84 (m, 2H, Cy- CH_2), 1.82 – 1.67 (m, 2H, Cy- CH_2), 1.59 – 1.40 (m, 2H, Cy- CH_2).

Darstellung des $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{PPh}_3)]\text{F}$ -Komplexes **103:**



Nach Standardvorschrift 3 wurden AgF (3.5 mg, 0.028 mmol, 1.0 eq) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (23 mg, 0.027 mmol, 1.0 eq) in MeCN- d_3 (1 ml) gemischt und für 2 h bei r.t. gerührt. Triphenylphosphan (7.3 mg, 0.028 mmol, 1.0 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 45 min bei r.t. gerührt.

$[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{PPh}_3)]\text{F}$ **103** wurde als gelbe Lösung erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.

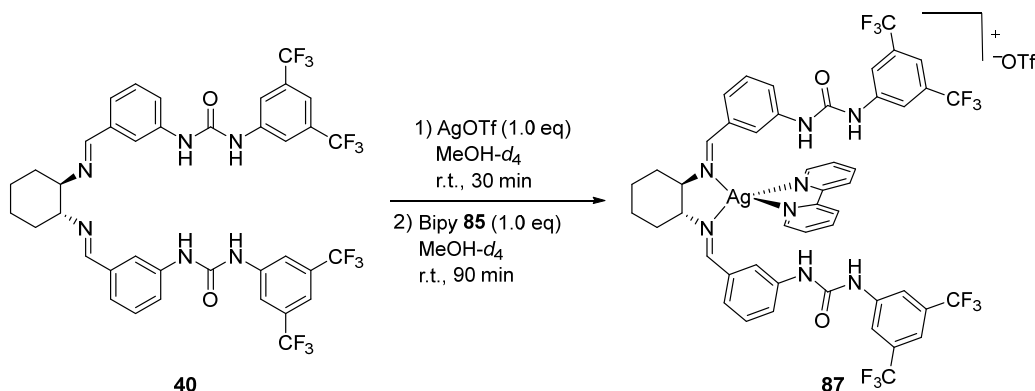


^1H NMR (300 MHz, Acetonitril- d_3) δ 12.14 (s, 2H, *H*-13), 11.30 (s, 2H, *H*-11), 8.14 – 7.84 (m, 10H, *H*-arom.), 7.53 – 7.42 (m, 3H, *H*-4, *H*-arom.), 7.42 – 7.33 (m, 6H, *H*-arom.), 7.33 – 7.19 (m, 8H, *H*-arom.), 7.11 – 6.93 (m, 4H, *H*-arom.), 3.08 – 2.82 (m, 2H, *H*-3), 1.80 – 1.58 (m, 4H, Cy- CH_2), 1.48 – 1.11 (m, 4H, Cy- CH_2).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetonitril- d_3) δ -63.68 (12F).

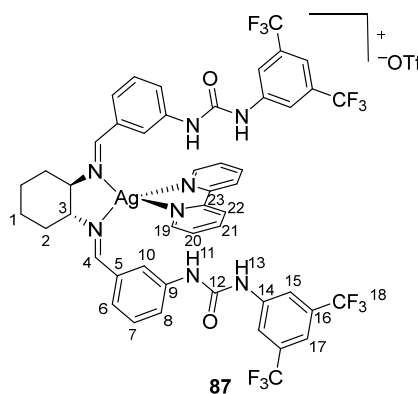
6.4.4.2 Darstellung von Silberkomplexen mit Ligand **40** und Bidentat-Liganden

Darstellung des [Ag(Lig **40**)(Bipy)]OTf-Komplexes **87**:

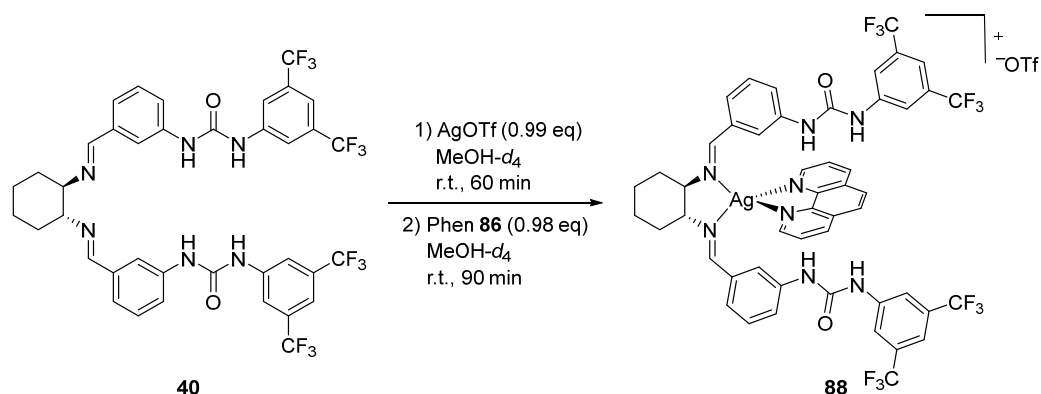


Nach Standardvorschrift 3 wurden AgOTf (13 mg, 0.048 mmol, 1.0 eq) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (40 mg, 0.048 mmol, 1.0 eq) in MeOH-*d*₄ (2 ml) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt. 2,2'-Bipyridin (**85**) (7.5 mg, 0.049 mmol, 1.0 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 90 min bei r.t. gerührt.

[Ag(Lig **40**)(Bipy)]OTf **87** wurde als leicht gelbliche Lösung erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.

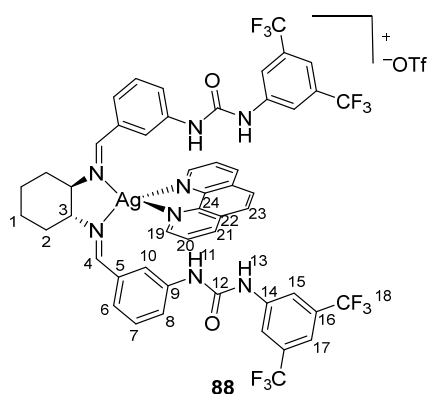


¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.48 (s, 2H, *H*-4), 8.43 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 0.9 Hz, 2H, *H*-19), 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, *H*-22), 8.20–8.10 (m, 2H, *H*-arom.), 8.06–7.96 (m, 2H, *H*-21), 7.94 (s, 4H, *H*-15), 7.56–7.45 (m, 4H, *H*-17, *H*-20), 7.37–7.28 (m, 2H, *H*-arom.), 7.28–7.14 (m, 4H, *H*-arom.), 3.74–3.58 (m, 2H, *H*-3), 2.10–1.99 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.99–1.70 (m, 4H, Cy-CH₂), 1.68–1.50 (m, 2H, Cy-CH₂).

Darstellung des [Ag(Lig **40**)(Phen)]OTf-Komplexes **88**:

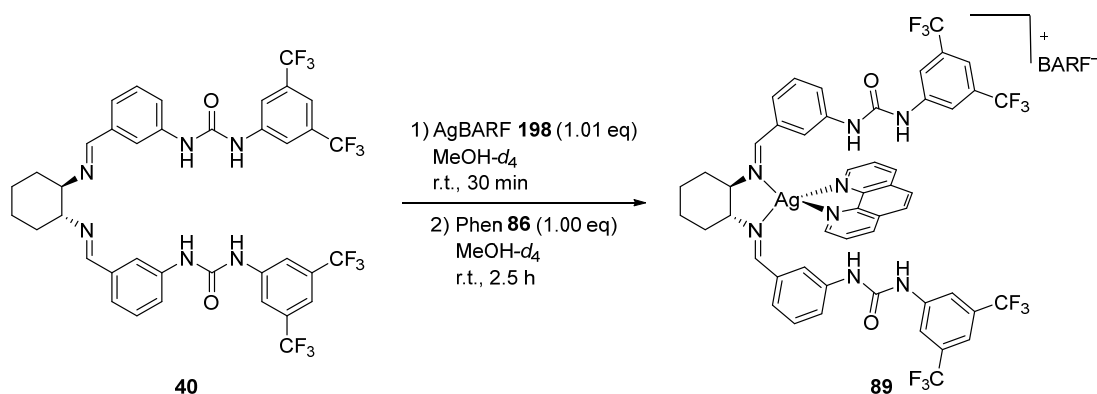
Nach Standardvorschrift 3 wurden AgOTf (13 mg, 0.048 mmol, 0.99 eq) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (41 mg, 0.049 mmol, 1.0 eq) in MeOH-*d*₄ (3 ml) gemischt und für 60 min bei r.t. gerührt. 1,10-Phenanthrolin (**86**) (8.6 mg, 0.048 mmol, 0.98 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 90 min bei r.t. gerührt.

[Ag(Lig **40**)(Phen)]OTf **88** wurde als leicht gelbliche Lösung erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.



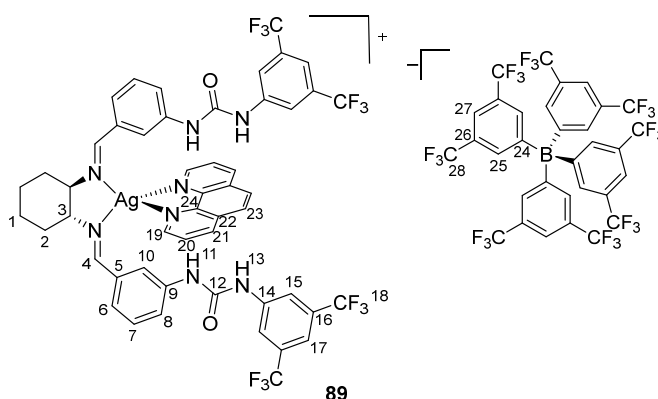
¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.67 (dd, *J* = 4.6, 1.7 Hz, 2H, *H*-19), 8.52 (s, 2H, *H*-4), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 2H, *H*-21), 8.26 – 8.05 (m, 2H, *H*-arom.), 7.86 – 7.83 (m, 4H, *H*-15), 7.80 (s, 2H, *H*-23), 7.73 (dd, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 2H, *H*-20), 7.56 – 7.40 (m, 2H, *H*-17), 7.38 – 7.24 (m, 2H, *H*-arom.), 7.24 – 7.05 (m, 4H, *H*-arom.), 3.81 – 3.60 (m, 2H, *H*-3), 2.13 – 2.03 (m, 2H, Cy-CH₂), 2.01 – 1.76 (m, 4H, Cy-CH₂), 1.65 – 1.48 (m, 2H, Cy-CH₂).

MALDI-TOF (DCTB 1:10): berechnet: 1117.197 ([Ag(Lig **40**)(Phen)]⁺), gefunden: 1117.285.

Darstellung des [Ag(Lig **40**)(Phen)]BARF-Komplexes **89**:

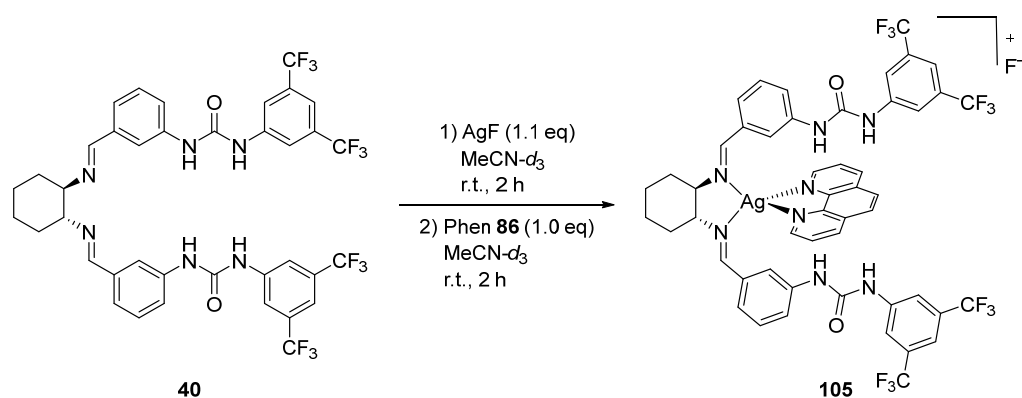
Nach der Standardvorschrift 3 wurden AgBARF **198** (54.4 mg, 0.0560 mmol, 1.01 eq) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (46.2 mg, 0.0556 mmol, 1.00 eq) in MeOH-*d*₄ (3 ml) gemischt und für 60 min bei r.t. gerührt. 1,10-Phenanthrolin (**86**) (10.1 mg, 0.0560 mmol, 1.00 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 2.5 h bei r.t. gerührt.

[Ag(Lig **40**)(Phen)]BARF **89** wurde als leicht gelbliche Lösung erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.



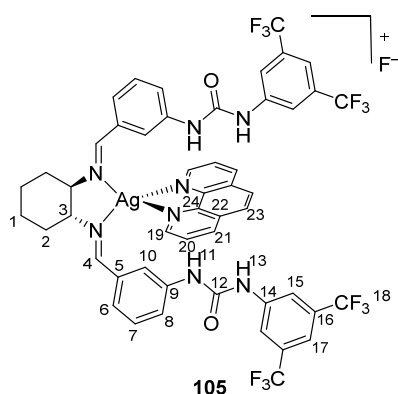
¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.78 (dd, $J = 4.6, 1.7$ Hz, 2H, *H*-19), 8.51 – 8.42 (m, 4H, *H*-4, *H*-21), 8.12 – 8.07 (m, 2H, *H*-arom.), 7.88 (s, 2H, *H*-23), 7.87 – 7.83 (m, 4H, *H*-15), 7.77 (dd, $J = 8.2, 4.6$ Hz, 2H, *H*-20), 7.64 – 7.55 (m, 12H, *H*-25, *H*-27), 7.53 – 7.47 (m, 2H, *H*-17), 7.34 – 7.26 (m, 2H, *H*-arom.), 7.24 – 7.13 (m, 4H, *H*-arom.), 3.76 – 3.61 (m, 2H, *H*-3), 2.09 – 2.00 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.99 – 1.79 (m, 4H, Cy-CH₂), 1.71 – 1.51 (m, 2H, Cy-CH₂). Im Spektrum sind Signale von Et₂O enthalten, die vermutlich aus der Synthese des AgBARF stammen.

¹⁹F NMR (282 MHz, Methanol-*d*₄) δ -64.29 (24F, *F*-28), -64.55 (12F, *F*-18). Das Integral des BARF-Signals ist im Spektrum etwas zu gering, was durch die mögliche Ausbildung eines AgBARF-Et₂O-Komplexes und dessen fehlerhaften Einwaage bedingt sein könnte.

Darstellung des [Ag(Lig **40**)(Phen)]F-Komplexes **105**:

Nach Standardvorschrift 3 wurden AgF (6.1 mg, 0.048 mmol, 1.1 eq) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (38 mg, 0.045 mmol, 1.0 eq) in MeCN-*d*₃ (2 ml) gemischt und für 2 h bei r.t. gerührt. 1,10-Phenanthrolin (**86**) (8.3 mg, 0.0461 mmol, 1.0 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 2 h bei r.t. gerührt.

[Ag(Lig **40**)(Phen)]F **105** wurde als leicht gelbliche Lösung erhalten und sofort NMR-spektroskopisch untersucht.

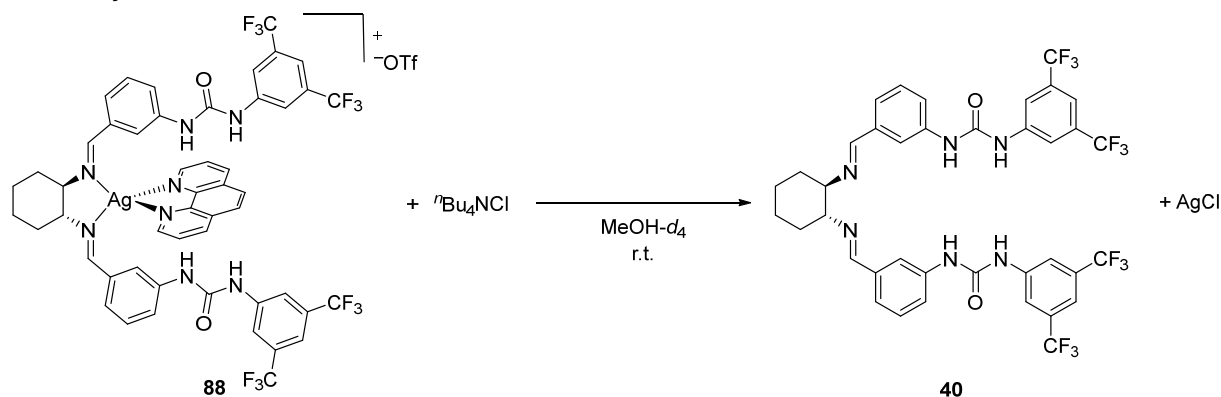


¹H NMR (300 MHz, Acetonitril-*d*₃) δ 11.11 (s, 2H, *H*-13), 10.43 (s, 2H, *H*-11), 8.77 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 2H, *H*-19), 8.42 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 2H, *H*-21), 8.00 (s, 2H, *H*-4), 7.95 (s, 4H, *H*-15), 7.89 (s, 2H, *H*-23), 7.82 – 7.75 (m, 4H, *H*-arom.), 7.72 (dd, *J* = 8.2, 4.5 Hz, 2H, *H*-20), 7.34 (s, 2H, *H*-17), 7.12 – 6.91 (m, 4H, *H*-arom.), 3.20 – 3.08 (m, 2H, *H*-3), 1.75 – 1.65 (m, 4H, Cy-CH₂), 1.61 – 1.41 (m, 2H, Cy-CH₂), 1.38 – 1.23 (m, 2H, Cy-CH₂).

¹⁹F NMR (282 MHz, Acetonitril-*d*₃) δ -63.69. Das Signal des Fluorid-Anions wurde nicht gefunden. Möglicherweise liegt das an einer starken Verbreiterung des Signals.

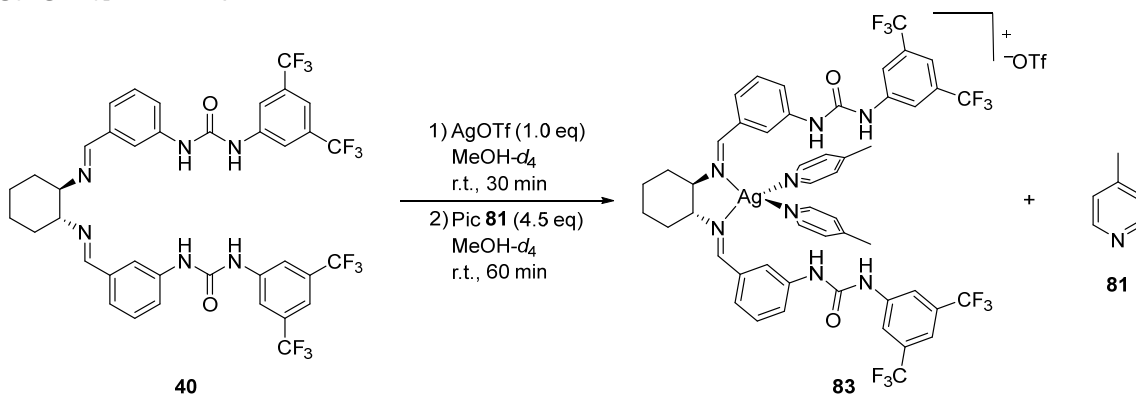
6.4.4.3 Versuche zur Aufklärung der Bindungseigenschaften der Liganden in einem Silber-Komplex mit Ligand **40** und zusätzlichen Liganden

NMR-Experiment: Fällung des Silber-Zentralatoms vom [Ag(Lig **40**)(Phen)]OTf-Komplex **88** durch Tetrabutylammoniumchlorid:



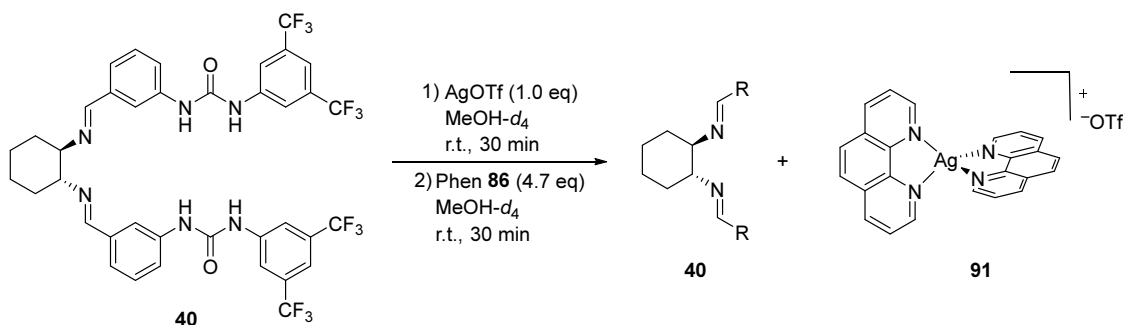
Zur NMR-Probe des [Ag(Lig **40**)(Phen)]OTf-Komplexes **88** in $\text{MeOH-}d_4$ aus der Synthese dieses Komplexes wurde Tetrabutylammoniumchlorid (3.0 mg, 0.011 mmol, ca. 1.0 eq bezogen auf die berechnete Stoffmenge von des Komplexes **88** in der NMR-Probe) hinzugefügt. Das Gemisch wurde unter Lichtausschluss kräftig geschüttelt und sofort NMR-spektroskopisch untersucht. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen des zuvor dargestellten freien Bisimin-Liganden **40** und denen von freiem Phenanthrolin **86** überein.

NMR-Experiment: Komplexbildung bei Zugabe eines Überschusses 4-Picolin (**81**) zum [Ag(Lig **40**)]OTf-Komplex **64**:



Nach Standardvorschrift 3 wurden AgOTf (6.5 mg, 0.025 mmol, 1.0 eq) und *meta*-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (21 mg, 0.025 mmol, 1.0 eq) in $\text{MeOH-}d_4$ (1.5 ml) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt. 4-Picolin (**81**) (11 μl , 0.11 mmol, 4.5 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 60 min bei r.t. gerührt. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen des zuvor dargestellten [Ag(Lig **40**)(Pic) $_2$]OTf-Komplex **64** überein.

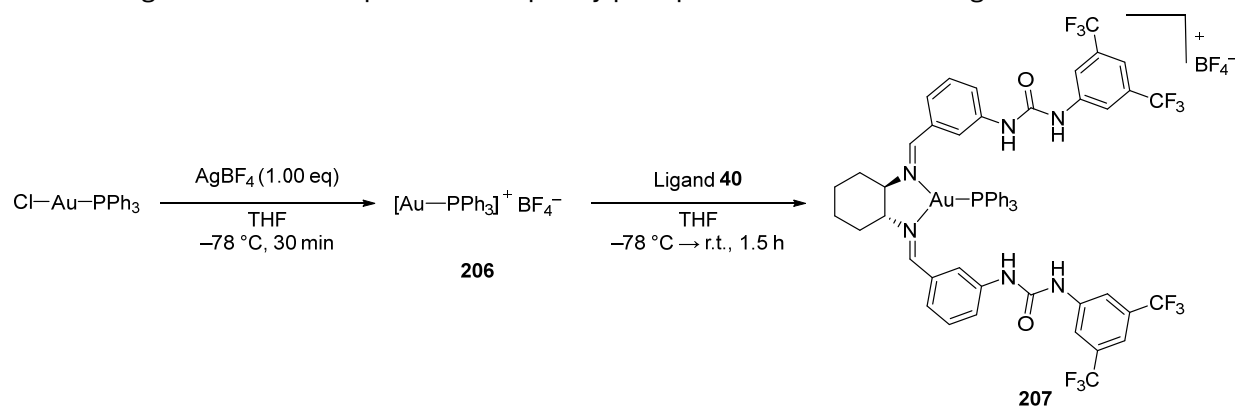
NMR-Experiment: Komplexbildung bei Zugabe eines Überschusses 1,10-Phenanthrolin **86 zum [Ag(Lig **40**)]OTf-Komplex **64**:**



Nach der Standardvorschrift 3 wurden AgOTf (6.6mg, 0.026 mmol, 1.0 eq) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (21 mg, 0.026 mmol, 1.0 eq) in MeOH-*d*₄ (1.5 ml) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt. 1,10-Phenanthrolin (**86**) (22 mg, 0.12 mmol, 4.7 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 30 min bei r.t. gerührt. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen des zuvor dargestellten freien Liganden **40** und mit denen von freiem Phenanthrolin **86** überein. Ein Feststoff ist ausgefallen, der dem [Ag(Phen)₂]OTf-Komplex **91** mittels einer qualitativen Strukturaufklärung durch XRD eines Einkristalls zugeordnet wurde.

6.4.4.4 Versuchte Darstellung von Gold-Komplexen mit zusätzlichen Liganden

Darstellung eines Gold-Komplexes mit Triphenylphosphan als zusätzlicher Ligand:³³⁴

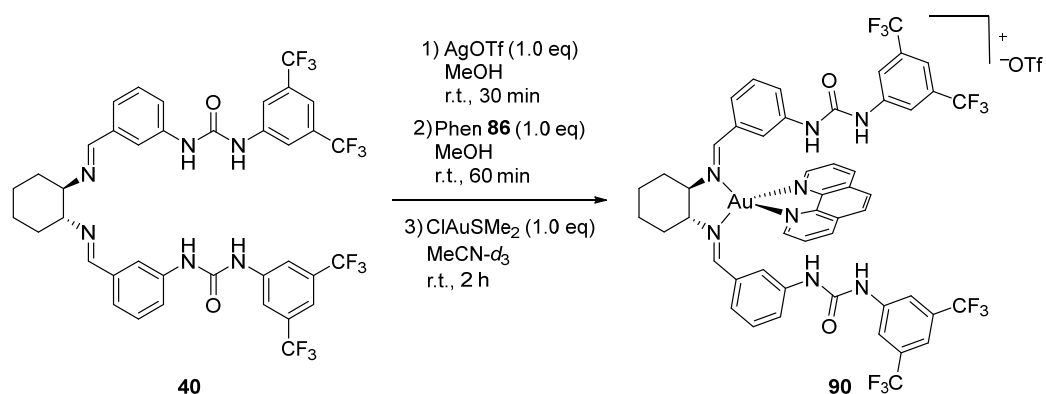


In einem 5 ml-Schlenkkolben wurde Chlor(triphenylphosphin)gold (50.3 mg, 0.102 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. THF (2.5 ml) vorgelegt und auf –78 °C gekühlt. Eine Lösung von AgBF₄ (0.0458 M, 2.22 ml, 0.102 mmol) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 30 min bei –78 °C gerührt. In einem 25 ml-Schlenkkolben wurde *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (50.1 mg, 0.0603 mmol, 1.00 eq) in trock. THF (1 ml) vorgelegt und auf –78 °C gekühlt. Die frisch hergestellte [Au(PPh₃)]BF₄ **206**-Lösung (0.0216 M, 2.80 ml, 0.603 mmol, 1.00 eq) wurde durch einen Spritzenfilter filtriert und hinzugefügt. Das Gemisch wurde langsam auf r.t. erwärmt und für 1.5 h bei r.t. gerührt.

NMR: Aus den ¹H- und ¹⁹F-NMR-Spektren wurden keine auswertbaren Signale erhalten.

MALDI-TOF (DIT): berechnet: 1289.211 ([Au(Lig **40**)(PPh₃)]⁺), gefunden: 1289.311.

Darstellung eines Gold-Komplexes aus [Ag(Lig **40**)(Phen)]OTf **88**:



Nach Standardvorschrift 3 wurde AgOTf (6.2mg, 0.024 mmol, 1.0 eq) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (20 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq) in MeOH (2 ml) gemischt und für 30 min bei r.t. gerührt. 1,10-Phenanthrolin (**86**) (4.3 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 60 min bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt und der Rückstand wurde in MeCN-*d*₃ (1.5 ml) gelöst. In einem 10 ml-Schlenkrohr wurde Chlor(dimethylsulfid)gold(I) (7.3 mg, 0.025 mmol, 1.0 eq) in MeCN-*d*₃ (1 ml) vorgelegt. Die Lösung des Silber-Komplexes **88** wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 2 h bei r.t. gerührt.

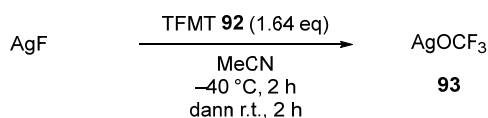
Der vermeintliche [Au(Lig **40**)(Phen)]OTf-Komplex **90** wurde als orange Lösung erhalten und NMR-spektroskopisch untersucht. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt. Der verbliebene Feststoff wurde in CDCl₃ (1 ml) gelöst und erneut NMR-spektroskopisch untersucht. Anschließend wurde der Feststoff mit *n*-Pentan (3 ml) gefällt, sodass ein weißer Feststoff erhalten wurde.

Die NMR-spektroskopischen Analysen ergaben keine Übereinstimmung mit der Erwartung für einen [Au(Lig **40**)(Phen)]OTf-Komplex **90**. Die Integrale des Liganden **40** waren stets signifikant zu klein und es traten zu viele Signale auf. [Au(Lig **40**)(Phen)]OTf-Komplex **90** konnte lediglich mittels MALDI-TOF nachgewiesen werden.

MALDI-TOF (DIT): berechnet: 1207.259 ([Au(Lig **40**)(Phen)]⁺), gefunden: 1207.436.

6.4.5 Versuche zur Darstellung von Komplexen mit Ligand **40** und AgOCF₃

Darstellung einer AgOCF₃-Vorratslösung (0.5 M):¹⁸³



In einem 10 ml-Pressure tube wurde Silberfluorid (317 mg, 2.50 mmol, 1.00 eq) in der Glovebox vorgelegt und in trock. MeCN (5 ml) suspendiert. Das Gefäß wurde gut verschlossen ausgeschleust und die Suspension wurde auf -40 °C gekühlt. Unter Stickstoffatmosphäre wurde Trifluormethoxy-Triflat **92** (0.500 ml, 4.10 mmol, 1.64 eq, vorgekühlt auf -40 °C) hinzugefügt. Das Gemisch wurde in der geschlossenen Apparatur erst für 2 h bei -40 °C und dann für 2 h bei r.t.

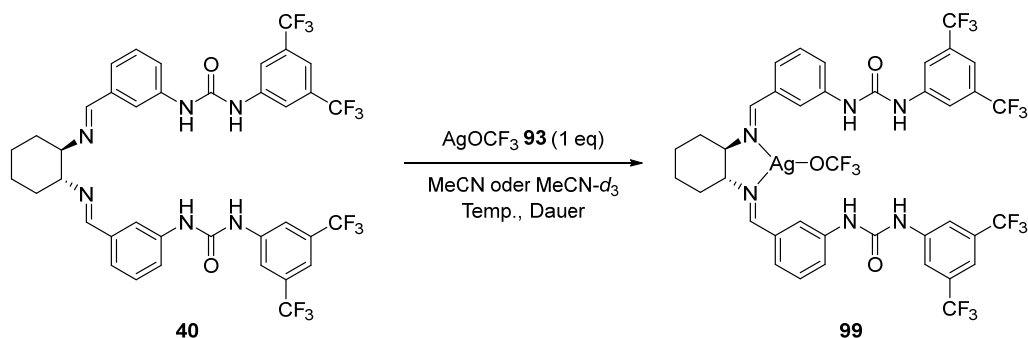
unter Lichtausschluss gerührt. Die Lösung wurde vorsichtig über das Öffnen der Stickstoffleitung zur Schlenk-Linie entgast.

Die AgOCF_3 -Vorratslösung wurde als farblose Lösung erhalten.

^{19}F NMR (282 MHz, MeCN) δ -25.85 Es wurden zusätzliche Signale von Verunreinigungen erhalten: -72.09 (d, J = 17.9 Hz), -78.62.

6.4.5.1 Allgemeine Vorschriften zur versuchten Darstellung eines $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{OCF}_3)]$ -Komplexes **99**:

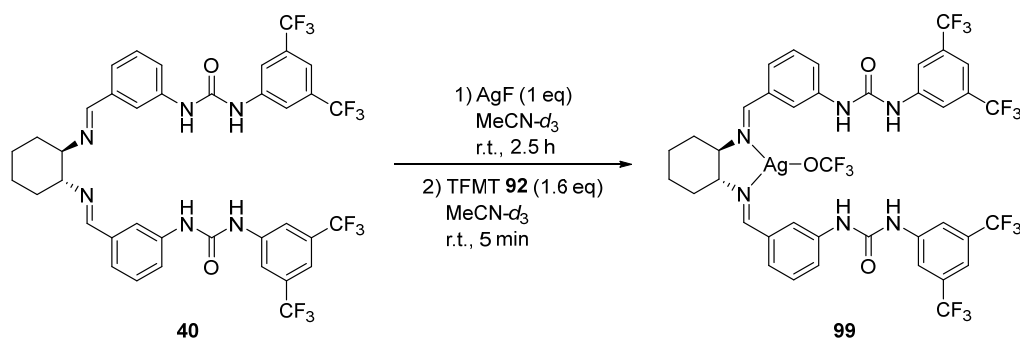
Methode 1: Nutzung einer AgOCF_3 -Lösung:



Analog zu den Komplexierungsversuchen von Ligand **40** mit anderen Silbersalzen wurde *meta*-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (je 1 eq) unter Stickstoffatmosphäre in MeCN oder $\text{MeCN-}d_3$ vorgelegt und ggf. auf die entsprechende Temperatur gekühlt. Eine Lösung von AgOCF_3 **93** (je 0.5 M, 1 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde bei für die entsprechende Dauer bei der entsprechenden Temperatur unter Lichtausschluss gerührt. Im Fall von MeCN wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und der verbleibende Feststoff NMR-spektroskopisch untersucht. Für $\text{MeCN-}d_3$ wurde die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung NMR-spektroskopisch untersucht.

NMR: Die Signale der erhaltenen ^1H - und ^{19}F -NMR-Spektren konnten dem erwarteten Komplex nicht eindeutig zugeordnet werden.

Methode 2: Reaktion eines $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{F}$ -Komplexes mit TFMT:



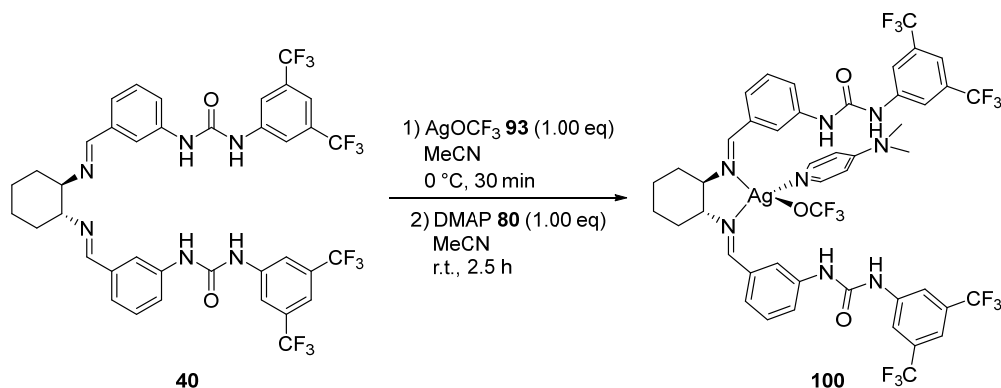
In einem 10 ml-Schlenkrohr wurde AgF (je 1 eq) und *meta*-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (je 1 eq) unter Stickstoffatmosphäre in $\text{MeCN-}d_3$ vorgelegt. Das Gemisch wurde für 2.5 h bei r.t. gerührt. Eine Lösung von TFMT **92** (je 0.5 M, 1 eq) in $\text{MeCN-}d_3$ wurde hinzugefügt

und für weitere 5 min bei r.t. gerührt. Die Reaktionslösung wurde ohne weitere Aufreinigung NMR-spektroskopisch untersucht.

NMR: Die Signale der erhaltenen ^1H - und ^{19}F -NMR-Spektren konnten dem erwarteten Komplex nicht eindeutig zugeordnet werden.

6.4.5.2 Versuchte Darstellung eines $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{OCF}_3)(\text{DMAP})]$ -Komplexes **100**:

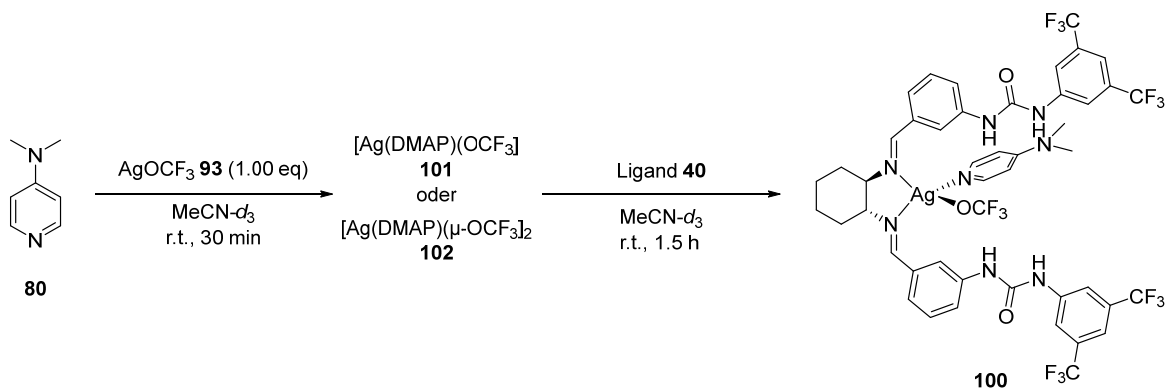
Methode 1: Darstellung eines Komplexes aus Ligand **40** und AgOCF_3 und anschließende Zugabe von DMAP **80**:



In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr wurde *meta*-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (41.4 mg, 0.0498 mmol, 1.00 eq) in MeCN (2 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von AgOCF_3 **93** (0.5 M, 0.100 ml, 0.0500 mmol, 1.00 eq) in MeCN wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 30 min bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von DMAP **80** (0.1 M, 0.500 ml, 0.0500 mmol, 1.00 eq) in MeCN wurde hinzugefügt und für weitere 2.5 h bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt und der verbleibende Feststoff NMR-spektroskopisch untersucht.

NMR: Die Signale der erhaltenen ^1H - und ^{19}F -NMR-Spektren konnten dem erwarteten Komplex nicht eindeutig zugeordnet werden.

Methode 2: Darstellung eines Komplexes aus DMAP und AgOCF_3 und anschließende Zugabe von Ligand **40**:



In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr wurde DMAP **80** (12.2 mg, 0.100 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. $\text{MeCN-}d_3$ (0.3 ml) vorgelegt. Eine Lösung von AgOCF_3 **93** (0.5 M, 0.200 ml, 0.100 mmol, 1.00 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 30 min bei r.t.

gerührt. Der so entstandene $[\text{Ag}(\text{DMAP})(\text{OCF}_3)]$ -Komplex **101** oder **102** wurde NMR-spektroskopisch untersucht.

^1H NMR (300 MHz, Acetonitril- d_3) δ 8.14 – 8.03 (m, 2H), 6.70 – 6.59 (m, 2H), 3.03 (s, 6H).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetonitril- d_3) δ -26.61 (s). Zusätzliche Signale sind auf die Verunreinigungen aus der Darstellung der AgOCF_3 -Lsg. zurückzuführen.

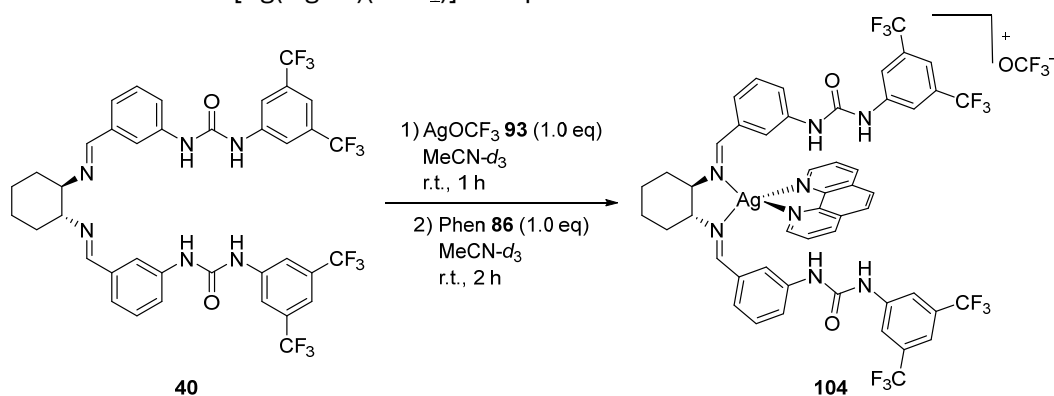
In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr wurde *meta*-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (41.6 mg, 0.0500 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in $\text{MeCN-}d_3$ (1.5 ml) vorgelegt. Die frisch hergestellte Lösung des $[\text{Ag}(\text{DMAP})(\text{OCF}_3)]$ -Komplexes **101** bzw. **102** (0.2 M, 0.250 ml, 0.0500 mmol, 1.00 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 1.5 h bei r.t. gerührt. Die Reaktionslösung wurde ohne weitere Aufreinigung NMR-spektroskopisch untersucht.

NMR: Die Signale der erhaltenen ^1H - und ^{19}F -NMR-Spektren konnten dem erwarteten Komplex nicht eindeutig zugeordnet werden.

MALDI-TOF (DCTB): berechnet: 937.129 ($[\text{Au}(\text{Lig } \mathbf{40})]^+$), gefunden: 937.247.

6.4.5.3 Experimente zur Aufklärung der Interaktion zwischen Ligand **40** und AgOCF_3

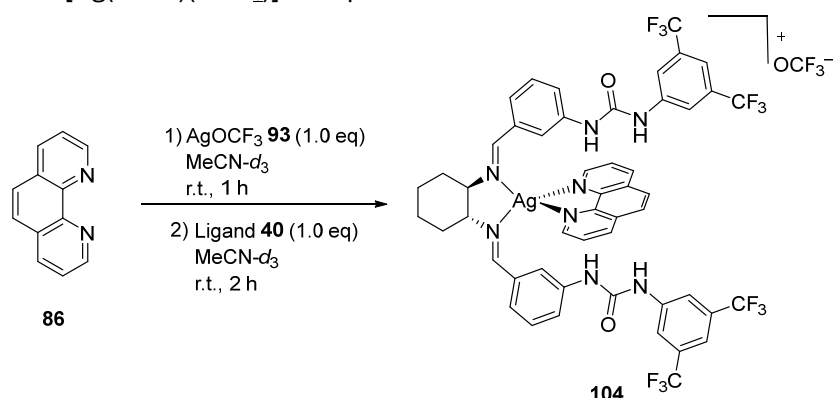
Versuchte Darstellung eines $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]\text{OCF}_3$ -Komplexes **104** durch die Zugabe von Phenanthrolin zu einem $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{OCF}_3)]$ -Komplex:



In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr wurde *meta*-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (20 mg, 0.024 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoffatmosphäre in $\text{MeCN-}d_3$ (1 ml) vorgelegt. Eine Lösung von AgOCF_3 **93** (0.5 M, 0.050 ml, 0.024 mmol, 1.0 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 30 min bei r.t. gerührt. 1,10-Phenanthrolin (**86**) (4.5 mg, 0.025 mmol, 1.0 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 2 h bei r.t. gerührt. Die Reaktionslösung wurde ohne weitere Aufreinigung NMR-spektroskopisch untersucht.

NMR: Die Signale der erhaltenen ^1H - und ^{19}F -NMR-Spektren konnten dem erwarteten Komplex nicht eindeutig zugeordnet werden.

Versuchte Darstellung eines $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]\text{OCF}_3$ -Komplexes **104** durch die Zugabe von Ligand **40** zu einem $[\text{Ag}(\text{Phen})(\text{OCF}_3)]$ -Komplex:



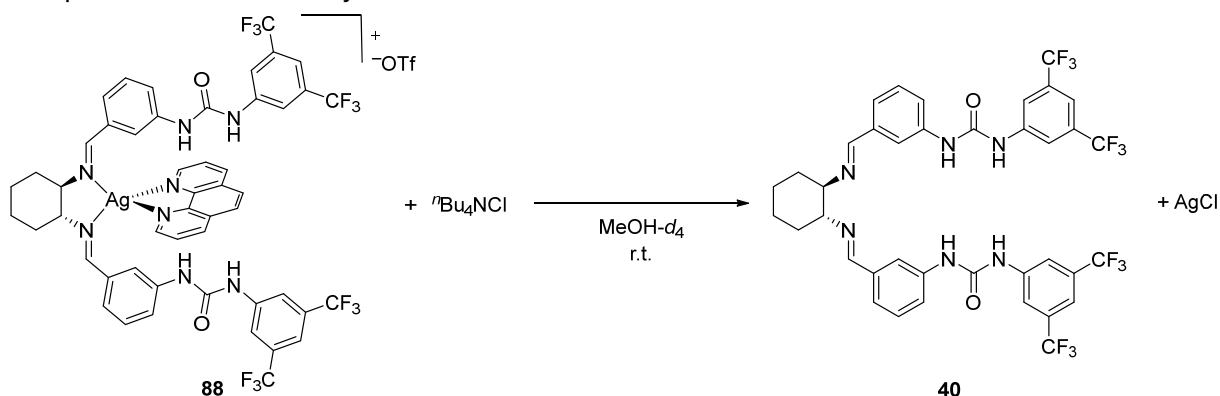
In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr wurde 1,10-Phenanthrolin (**86**) (9.0 mg, 0.050 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. MeCN (3 ml) vorgelegt. Eine Lösung von AgOCF_3 **93** (0.5 M, 0.10 ml, 0.050 mmol, 1.0 eq) in MeCN wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 30 min bei r.t. gerührt. meta-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (42 mg, 0.050 mmol, 1.0 eq) wurde hinzugefügt und für weitere 2 h bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt und der verbliebene Feststoff NMR-spektroskopisch untersucht.

^1H NMR (300 MHz, Acetonitril- d_3) δ 9.33 (s, 2H), 8.88 (s, 2H), 8.77 (dd, $J = 4.6, 1.7$ Hz, 2H), 8.40 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.92 (s, 4H), 7.85 (s, 2H), 7.80 – 7.66 (m, 4H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.00 (m, 2H), 3.56 – 3.25 (m, 2H), 1.92 – 1.58 (m, 6H), 1.53 – 1.34 (m, 2H).

^{19}F NMR (282 MHz, Acetonitril- d_3) δ -63.66 (12F).

Die erhaltenen Signale weisen große Ähnlichkeit mit dem $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]\text{F}$ -Komplex **105** auf.

NMR-Experiment: Fällung des Silber-Zentralatoms eines möglichen $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]\text{OCF}_3$ -Komplex **88** durch Tetrabutylammoniumchlorid:

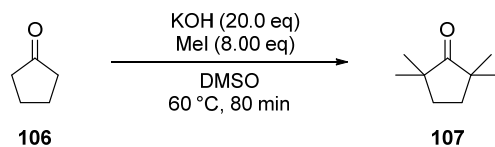


Zur NMR-Probe des $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Phen})]\text{OTf}$ -Komplexes **88** in $\text{MeOH-}d_4$ aus der Synthese dieses Komplexes wurde Tetrabutylammoniumchlorid (3.0 mg, 0.011 mmol, ca. 1.0 eq bezogen auf die berechnete Stoffmenge von des Komplexes **88** in der NMR-Probe) hinzugefügt. Das Gemisch wurde unter Lichtausschluss kräftig geschüttelt und sofort NMR-spektroskopisch untersucht. Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen des zuvor dargestellten freien Bisimin-Liganden **40** und denen von freiem Phenanthrolin **86** überein.

6.5 Experimente zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen mit Ligand 40

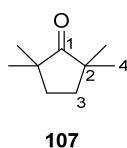
6.5.1 Darstellung der nicht vorrätigen Carbonyl-Substrate

Darstellung von 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanon (**107**):³³⁵



In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler wurde gemörstertes Kaliumhydroxid (5.63 g, 100 mmol, 20.0 eq) in DMSO (15 ml) vorgelegt und bei 60 °C gerührt. Eine Mischung von Cyclopentanon **106** (0.443 ml, 5.00 mmol, 1.00 eq) und Methyliodid (2.50 ml, 40.0 mmol, 8.00 eq) wurde über eine Spritze hinzuge tropft und für 80 min bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (25 ml) geschüttet und mit *n*-Pentan (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 x 10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

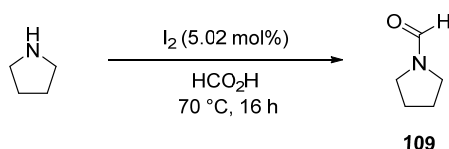
2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanon (**107**) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (524 mg, 3.74 mmol, 75 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 1.77 (s, 4H, *H*-3), 1.04 (s, 12H, *H*-4).

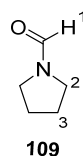
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³³⁵

Darstellung von *N*-Formyl-pyridin (**109**):³³⁶



In einem 10 ml-Einhalskolben wurde Pyrrolidin (0.840 ml, 10.1 mmol, 1.00 eq) in Ameisensäure (0.75 ml) vorgelegt. Iod (128 mg, 0.505 mmol, 5.02 mol%) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei 70 °C gerührt. Nachdem auf r.t. abgekühlt wurde, wurde CH₂Cl₂ (20 ml) hinzugefügt. Die organische Phase wurde mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (10 ml), ges. NaHCO₃-Lsg. (10 ml) und ges. NaCl-Lsg. (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (EtOAc).

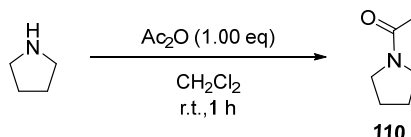
N-Formyl-pyridin (**109**) wurde als bräunliche Flüssigkeit erhalten (276 mg, 2.79 mmol, 28 %).



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.26 (s, 1H, *H*-1), 3.55 – 3.46 (m, 2H, *H*-2), 3.46 – 3.32 (m, 2H, *H*-2'), 2.00 – 1.79 (m, 4H, *H*-3).

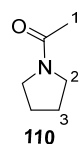
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³³⁶

Darstellung von *N*-Acetyl-pyridin (**110**):³³⁷



In einem 50 ml-Einhalsskolben wurde Pyrrolidin (0.820 ml, 10.0 mmol, 1.00 eq) in trock. CH_2Cl_2 (15 ml) vorgelegt. Acetanhydrid (0.950 ml, 10.0 mmol, 1.00 eq) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei r.t. gerührt. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (20 ml) und ges. NaCl -Lsg. (20 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

N-Acetyl-pyridin (**110**) wurde als gelbliche Flüssigkeit erhalten (811 mg, 7.17 mmol, 72 %).

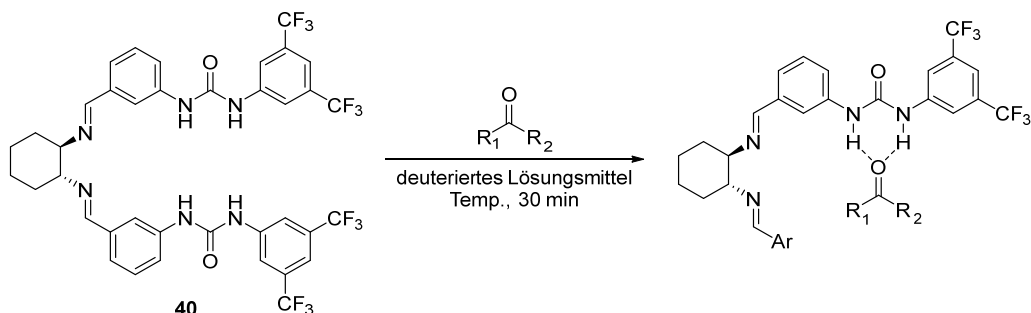


^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.48 – 3.43 (m, 2H, *H*-2), 3.43 – 3.35 (m, 2H, *H*-2'), 2.06 – 2.01 (m, 3H, *H*-1), 1.98 – 1.90 (m, 2H, *H*-3), 1.89 – 1.81 (m, 2H, *H*-3').

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³³⁸

6.5.2 Durchführung der NMR-spektroskopischen Experimente

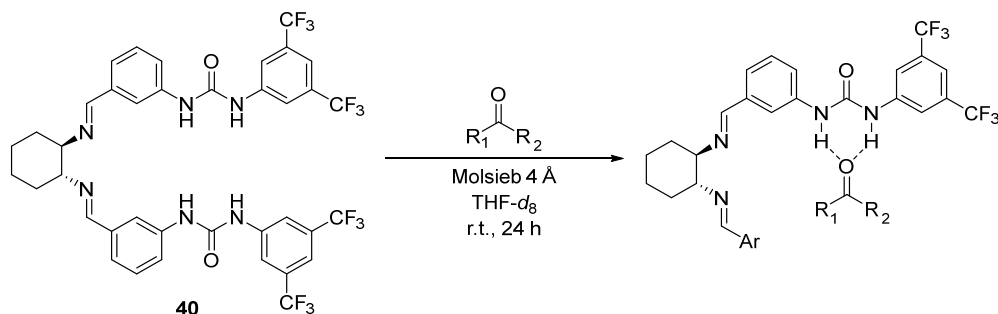
Durchführung der NMR-spektroskopischen Experimente mit Bisimin-Ligand **40**:



In einem 3 ml-Reaktionsgefäß wurde *meta*-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (je 1 eq) im entsprechenden deuterierten Lösungsmittel vorgelegt. Das jeweilige Carbonyl-Substrat (je 1 eq, 2 eq oder Überschuss) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 30 min bei r.t. gerührt. Die so erhaltene Lösung oder Suspension wurde in ein NMR-Rohr gefüllt, ggf. der

Feststoff absitzen gelassen und die NMR-spektroskopisch untersucht. Zur Auswertung wurden jeweils die chemischen Verschiebungen der Substrat-Protonensignale sowie die der Protonensignale des Liganden **40** in einer Mischung mit denen einer Probe von reinem Substrat bzw. Ligand **40** verglichen.

Durchführung der NMR-Experimente mit Bisimin-Ligand **40** unter trockenen Bedingungen:



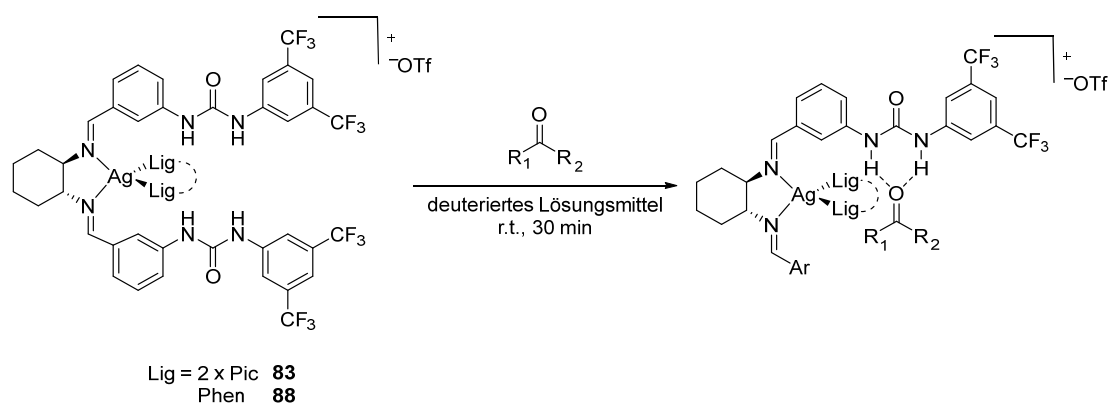
Methode 1: Angewendet für DMPU **112 und AcPyr **110****

In einer Glovebox wurde in je einem 3 ml-Reaktionsgefäß *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** mit Molsieb 4 Å in THF-*d*₈, das entsprechende Carbonyl-Substrat mit Molsieb 4 Å in THF-*d*₈ sowie eine Mischung aus Ligand **40** (1 eq) und dem entsprechenden Carbonyl-Substrat (2 eq) mit Molsieb 4 Å in THF-*d*₈ für 24 h bei r.t. gerührt. Die Suspensionen wurden einzeln durch einen Spritzenfilter in ein Young-Tube filtriert, luftdicht verschlossen, ausgeschleust und NMR-spektroskopisch untersucht.

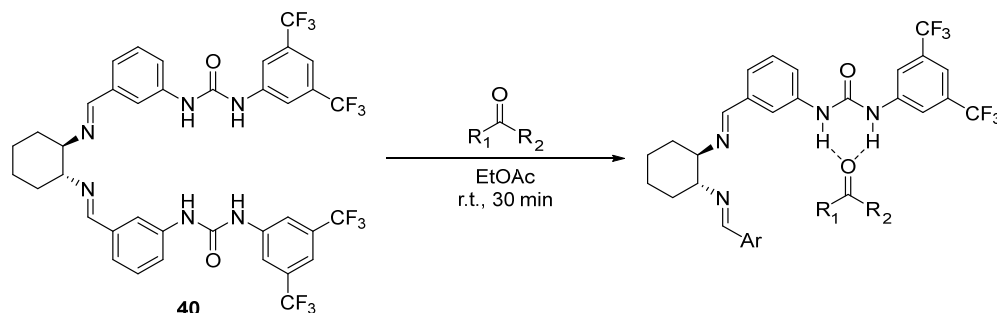
Methode 2: Angewendet für α-Nosyl-Pyrrolidin-Amid-Substrat **134**

In einer Glovebox wurde in je einem 3 ml-Reaktionsgefäß *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** mit Molsieb 4 Å in THF-*d*₈ und das entsprechende Carbonyl-Substrat mit Molsieb 4 Å in THF-*d*₈ für 24 h bei r.t. gerührt. Das Substrat-Gemisch (2 eq) wurde zum Gemisch des Liganden **40** (1 eq) gegeben und für weitere 15 min bei r.t. gerührt. Die Suspension des Gemisches wurde durch einen Spritzenfilter in ein Young-Tube filtriert, luftdicht verschlossen, ausgeschleust und NMR-spektroskopisch untersucht.

Zur Auswertung wurden jeweils die chemischen Verschiebungen der Substrat-Protonensignale sowie die der Protonensignale des Liganden **40** in einer Mischung mit denen einer Probe von reinem Substrat bzw. Ligand **40** verglichen.

Durchführung der NMR-Experimente mit Silber-Komplexen des Bisimin-Liganden **40**:

Zuerst wurden die jeweiligen Komplexe nach den bereits beschriebenen Vorschriften synthetisiert (siehe Kapitel 6.4.4). Anschließend wurde das entsprechende Carbonyl-Substrat (je 2 eq) zu einer Lösung des jeweiligen Komplexes (je 1 eq) in einem deuterierten Lösungsmittel gegeben, für 30 min bei r.t. gerührt und die Lösung anschließend in ein NMR-Rohr gefüllt und NMR-spektroskopisch untersucht. Zur Auswertung wurden jeweils die chemischen Verschiebungen der Substrat-Protonensignale sowie die der Protonensignale des Liganden **40** in einer Mischung mit denen einer Probe von reinem Substrat bzw. Ligand **40** verglichen.

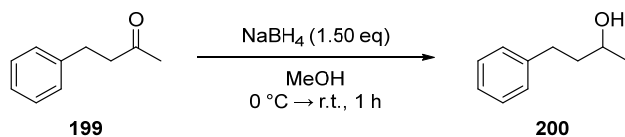
6.5.3 Durchführung der IR-spektroskopischen Experimente

In je einem 3 ml-Reaktionsgefäß wurde Bisimin-Ligand **40** (je 1 eq) vorgelegt und mit einer Lösung des entsprechenden Carbonyl-Substrats (0.12 m, je 2 eq, 4 eq oder 8 eq) in EtOAc versetzt. Das Gemisch wurde für 30 min bei r.t. gerührt und anschließend IR-spektroskopisch untersucht. Zur Auswertung wurden jeweils die Wellenzahlen der Carbonylschwingungen eines Substrats sowie die der N–H-Harnstoff-Schwingungen des Liganden **40** in einer Mischung mit denen einer Probe von reinem Substrat bzw. Ligand **40** verglichen.

6.6 Darstellung der Substrate für die Trifluormethoxylierungsreaktion

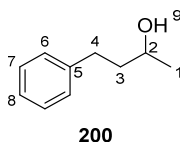
6.6.1 Darstellung des Literatursubstrats 3-Nosyl-1-phenylbutan

Darstellung von 4-Phenylbutan-2-ol (**200**):³³⁹



In einem 50 ml-Einhalskolben wurde Benzylacetone **199** (1,50 ml, 1,48 g, 10.0 mmol, 1.00 eq) in MeOH (10 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. NaBH₄ (568 mg, 15,0 mmol, 1,50 eq) wurde portionsweise hinzugefügt und bei 0 °C für 15 min gerührt. Das Gemisch wurde auf r.t. erwärmt und für weitere 45 min bei r.t. gerührt. Es wurde mit Wasser (10 ml) gequench und mit CH₂Cl₂ (4 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

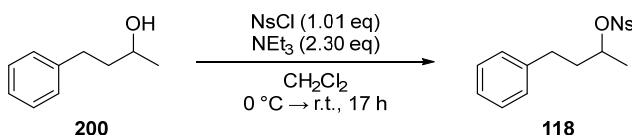
4-Phenylbutan-2-ol (**200**) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (1.44 g, 9.57 mmol, 96 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.24 (m, 2H, *H*-*arom.*), 7.24 – 7.11 (m, 3H, *H*-*arom.*), 3.94 – 3.75 (m, 1H, *H*-2), 2.84 – 2.60 (m, 2H, *H*-4), 1.86 – 1.70 (m, 2H, *H*-3), 1.35 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, *H*-9), 1.24 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, *H*-1).

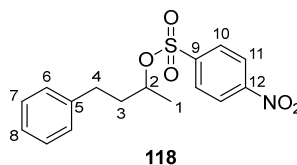
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³³⁹

Darstellung von 4-Phenylbutan-2-yl-4-nitrobenzolsulfonat (**118**):¹⁸⁵



In einem ausgeheizten 50 ml-Schlenkkolben wurden 4-Phenylbutan-2-ol (**200**) (144 mg, 0.957 mmol, 1.00 eq) und frisch destilliertes, trock. NEt₃ (0.306 ml, 2.20 ml, 2.30 eq) vorgelegt und unter Stickstoffatmosphäre in trock. CH₂Cl₂ (5 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nosylchlorid (215 mg, 0.970 mmol, 1.01 eq) wurde hinzugefügt und für 15 min bei 0 °C gerührt. Das Gemisch wurde auf r.t. erwärmt und für 17 h bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 95:5).

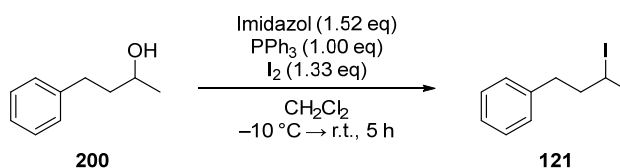
4-Phenylbutan-2-yl-4-nitrobenzolsulfonat (**118**) wurde als gelbes Öl erhalten (192 mg, 0.572 mmol, 60 %).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d) δ 8.42 – 8.33 (m, 2H, H -11), 8.11 – 8.03 (m, 2H, H -10), 7.31 – 7.15 (m, 3H, H -arom., CDCl_3 -Signal), 7.11 – 7.00 (m, 2H, H -arom.), 4.87 – 4.70 (m, 1H, H -2), 2.70 – 2.51 (m, 2H, H -4), 2.06 – 1.82 (m, 2H, H -3), 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H -1).

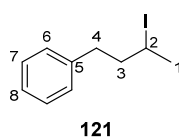
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁸⁵

Darstellung von (3-Iodbutyl)benzol (**121**):³⁴⁰



In einem 25 ml-Einhalsskolben wurde 4-Phenylbutan-2-ol (210 mg, 1.39 mmol, 1.00 eq) in trock. CH_2Cl_2 (5 ml) gelöst und auf -10°C gekühlt. Imidazol (144 mg, 2.12 mmol, 1.52 eq), Triphenylphosphan (365 mg, 1.85 mmol, 1.00 eq) und Iod (470 mg, 1.85 mmol, 1.33 eq) wurden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde bei r.t. für 5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (n -Hexan/EtOAc 95:5). Die erhaltenen Fraktionen wurden aufgrund ihrer rosanen Färbung mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (1 M, 10 ml), Wasser (2 x 10 ml) und ges. NaCl-Lsg. (10 ml) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

(3-Iodbutyl)benzol (**121**) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten, die sich mit der Zeit rotbraun färbt (277 mg, 1.06 mmol, 77 %).



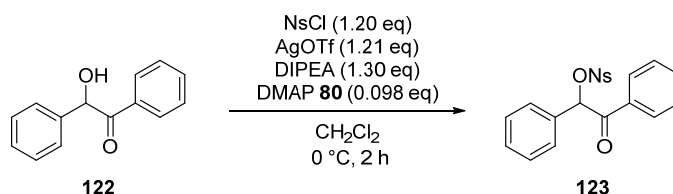
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform- d) δ 7.34 – 7.25 (m, 2H, H -arom.), 7.23 – 7.09 (m, 3H, H -arom.), 4.24 – 4.01 (m, 1H, H -2), 2.85 (ddd, J = 13.9, 8.8, 5.4 Hz, 1H, H -4), 2.70 (ddd, J = 13.4, 8.7, 6.8 Hz, 1H, H -4'), 2.28 – 2.05 (m, 1H, H -3), 1.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H -1), 1.93 – 1.77 (m, 1H, H -3').

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁴⁰

6.6.2 Darstellung der α -Phenylketon Substrate

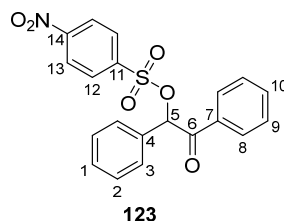
6.6.2.1 Darstellung von Nosyl-Benzoin **123**

Darstellung von 2-Oxo-1,2-diphenylethyl-4-nitrobenzolsulfonat (**123**):



In einem 50 ml-Schlenkcolben wurde Silbertriflat (147 mg, 0.571 mmol, 1.21 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. CH_2Cl_2 (10 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Benzoin **122** (99.8 mg, 0.470 mmol, 1.00 eq), Diisopropylethylamin (0.106 ml, 0.612 mmol, 1.30 eq) und 4-(Dimethylamino)pyridin (5.6 mg, 0.046 mmol, 0.098 eq) sowie eine Lösung von Nosylchlorid (125 mg, 0.564 mmol, 1.20 eq) in trock. CH_2Cl_2 (4 ml) wurden nacheinander hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei 0 °C unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 97:3, kurze Filtersäule).

2-Oxo-1,2-diphenylethyl-4-nitrobenzolsulfonat (**123**) wurde als gelblicher Feststoff isoliert (165 mg, 0.416 mmol, 89 %).



^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 8.36 – 8.14 (m, 2H, H -13), 8.10 – 7.93 (m, 2H, H -12), 7.93 – 7.75 (m, 2H, H -arom.), 7.58 – 7.50 (m, 1H, H -arom.), 7.45 – 7.35 (m, 4H, H -arom.), 7.35 – 7.28 (m, 3H, H -arom.), 6.87 (s, 1H, H -5).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform- d) δ 191.15, 150.66, 142.71, 134.26, 133.76, 131.96, 130.36, 129.47, 129.36, 129.01, 128.80, 124.21, 83.68.

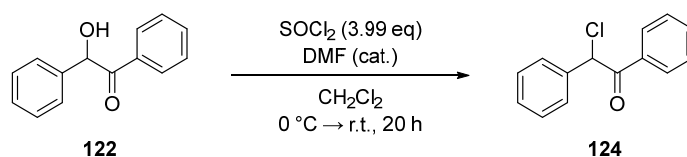
HRMS (ESI): berechnet: 415.0958 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), gefunden: 415.0960.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3108, 1700, 1532, 1351, 1187, 941.

Smp: ab 121 °C (Zersetzung).

6.6.2.2 Darstellung von Iod-Benzoin **125**

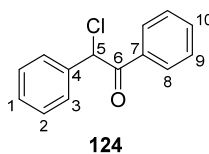
Darstellung von 2-Chlor-1,2-diphenylethan-1-on (**124**):³⁴¹



In einem 50 ml-Zweihalscolben wurde Benzoin **122** (2.00 g, 9.43 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. CH_2Cl_2 (25 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Thionylchlorid

(2.73 ml, 37.6 mmol, 3.99 eq) und DMF (3 Tropfen) wurden hinzugefügt und für 1 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf r.t. erwärmt und für 20 h bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser (30 ml) aufgenommen und mit EtOAc (50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 97:3). Aufgrund von Verunreinigungen in den erhaltenen Fraktionen wurde das Rohprodukt aus EtOH (1.33 g, 5 ml) umkristallisiert. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand erneut aus MeOH (782 mg, 5 ml) umkristallisiert.

2-Chlor-1,2-diphenylethan-1-on (**124**) wurde als farbloser Feststoff erhalten (902 mg, 3.91 mmol, 41 %).

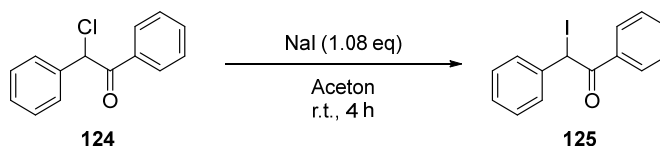


¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.03 – 7.87 (m, 2H, *H*-arom.), 7.59 – 7.52 (m, 1H, *H*-arom.), 7.51 – 7.32 (m, 7H, *H*-arom.), 6.32 (s, 1H, *H*-5).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁴¹

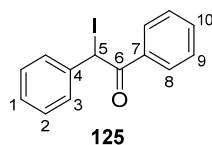
Darstellung von 2-Iod-1,2-diphenylethan-1-on (**125**):

Vorschrift 1: Ausgehend von 2-Chlor-1,2-diphenylethan-1-on (**124**).³⁴²



In einem 25 ml-Einhalskolben wurde 2-Chlor-1,2-diphenylethan-1-on (**124**) (500 mg, 2.17 mmol, 1.00 eq) in Aceton (5 ml) gelöst. Natriumiodid (351 mg, 2.34 mmol, 1.08 eq) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bei r.t. gerührt. Nach Zugabe von Et₂O (20 ml) wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und die organische Phase mit Wasser (20 ml) und ges. NaCl-Lsg. (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Et₂O 95:5). Aufgrund von Verunreinigungen mit Eduktresten und Nebenprodukten wurde das Produkt aus MeOH (491 mg, 6 ml) umkristallisiert.

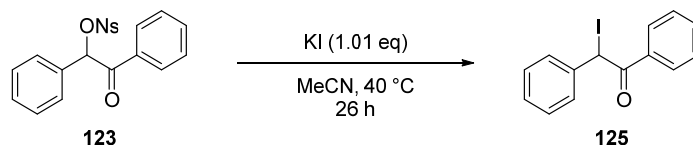
2-Iod-1,2-diphenylethan-1-on (**125**) wurde als gelber Feststoff erhalten (178 mg, 0.553 mmol, 25 %)



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.07 – 7.95 (m, 2H, *H*-*arom.*), 7.64 – 7.53 (m, 3H, *H*-*arom.*), 7.50 – 7.43 (m, 2H, *H*-*arom.*), 7.38 – 7.29 (m, 3H, *H*-*arom.*), 6.62 (s, 1H, *H*-5).

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁴³

Vorschrift 2: Ausgehend von 2-Oxo-1,2-diphenylethyl-4-nitrobenzolsulfonat (123**):**¹⁸⁵

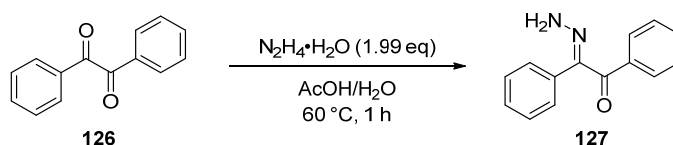


In einem 10 ml-Schlenkrohr wurde Nosyl-Benzoin **123** (39.6 mg, 0.0996 mmol, 1.00 eq) und Kaliumiodid (16.7 mg, 0.101 mmol, 1.01 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. MeCN (1 ml) gelöst und für 26 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser (5 ml) hinzugefügt und mit Et₂O (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Na₂S₂O₃-Lsg. (1 M, 5 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

2-Iod-1,2-diphenylethan-1-on (**125**) wurde als gelber Feststoff erhalten (24.7 mg, 0.0770 mmol, 77 %). Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den zuvor erhaltenen NMR-Daten und mit der Literatur überein.³⁴³

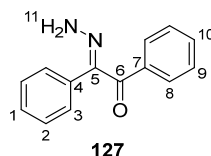
6.6.2.3 Darstellung von Diazo-Benzoin **128**

Darstellung von 2-Hydrazinyliden-1,2-diphenylethan-1-on (127**):**³⁴⁴



In einem 10 ml-Einhalskolben wurde Hydrazin Monohydrat (0.250 ml, 5.00 mmol, 1.99 eq) zu einem Gemisch aus Essigsäure (0.2 ml) und Wasser (0.2 ml) bei 0 °C hinzugetropft. Benzil **126** (528 mg, 2.51 mmol, 1.00 eq) und MeOH (0.5 ml) wurden hinzugefügt und für 1 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (10 ml) gequencht und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (10 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 80:20).

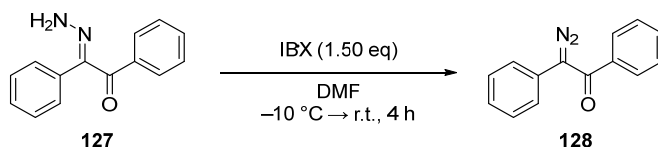
2-Hydrazinyliden-1,2-diphenylethan-1-on (**127**) wurde als gelblicher Feststoff isoliert (507 mg, 2.26 mmol, 90 %).



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.02 – 7.88 (m, 2H, *H*-arom.), 7.58 – 7.49 (m, 3H, *H*-arom.), 7.49 – 7.41 (m, 3H, *H*-arom.), 7.38 – 7.32 (m, 2H, *H*-arom.), 6.28 (s, 2H, *H*-11).

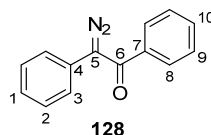
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁴⁴

Darstellung von 2-Diazo-1,2-diphenylethan-1-on (**128**):³⁴⁵



In einem 10 ml Einhalskolben wurde 2-Hydrazinyliden-1,2-diphenylethan-1-on (**127**) (50.6 mg, 0.226 mmol, 1.00 eq) vorgelegt, in trock. DMF (1 ml) gelöst und auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. 2-Iodoxybenzoesäure (95.2 mg, 0.340 mmol, 1.50 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 1.5 h bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Es wurde auf r.t. erwärmt und für weitere 2.5 h bei r.t. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 80:20).

2-Diazo-1,2-diphenylethan-1-on (**128**) wurde als orangenes Öl bzw. Wachs isoliert. Eine Ausbeute konnte aufgrund von Verunreinigungen nicht berechnet werden.



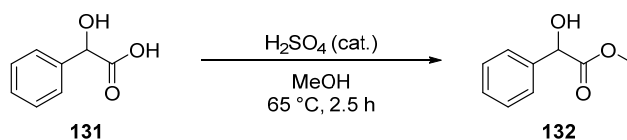
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.68 – 7.58 (m, 2H, *H*-arom.), 7.56 – 7.46 (m, 3H, *H*-arom.), 7.45 – 7.36 (m, 4H, *H*-arom.), 7.31 – 7.26 (m, 1H, *H*-arom.).

Im ^1H NMR-Spektrum sind noch deutliche Verunreinigungen zu erkennen, was zur Verfälschung der Integrale führt. Die Lage der Signale passt jedoch zur Literatur,³⁴⁵ wodurch davon ausgegangen werden kann, dass es sich hauptsächlich um das gewünschte Diazo-Produkt **128** handelt.

6.6.3 Darstellung der Mandelsäure-Pyrrolidinamid Substrate

6.6.3.1 Darstellung des Nosyl-substituierten Pyrrolidinamid-Substrats 134

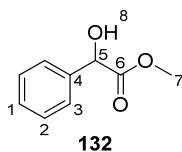
Darstellung von Mandelsäuremethylester (**132**):³⁴⁶



In einem 25 ml-Zweihalskolben wurde D/L-Mandelsäure **131** (2.00 g, 13.2 mmol, 1.00 eq) in trock. MeOH (5 ml) vorgelegt und ein Tropfen konz. Schwefelsäure hinzugefügt. Das Gemisch wurde für 2.5 h bei $65\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach Abkühlen auf r.t. wurde ges. NaHCO_3 -Lsg. (10 ml) hinzugefügt und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden mit ges. NaCl-Lsg. (20 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

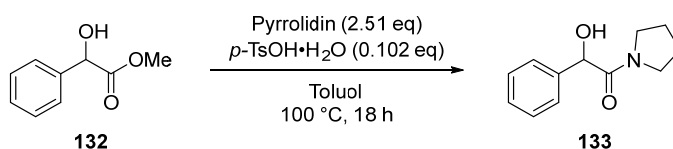
Mandelsäuremethylester (**132**) wurde als farbloser Feststoff isoliert (2.04 g, 12.3 mmol, 93 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.47 – 7.30 (m, 5H, *H*-*arom.*), 5.18 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, *H*-5), 3.77 (s, 3H, *H*-7), 3.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, *H*-8).

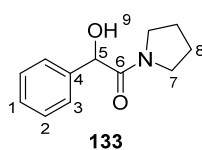
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁴⁷

Darstellung von 2-Hydroxy-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**133**):



Nach Standardvorschrift 4 wurden Mandelsäuremethylester (**132**) (501 mg, 3.01 mmol, 1.00 eq), *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (58.3 mg, 0.306 mmol, 0.102 eq) und Pyrrolidin (0.620 ml, 7.55 mmol, 2.51 eq) in Toluol (16 ml) für 18 h umgesetzt. Es wurde mit EtOAc (20 ml) verdünnt, mit Wasser (3 x 15 ml) gewaschen, mit EtOAc (2 x 15 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen abschließend mit ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit *n*-Hexan/EtOAc 50:50.

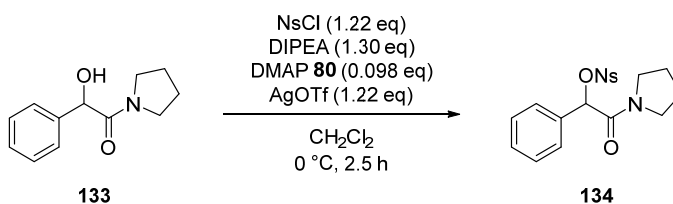
2-Hydroxy-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**133**) wurde als farbloser Feststoff erhalten (387 mg, 1.88 mmol, 63 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.45 – 7.27 (m, 5H, *H*-*arom.*), 5.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, *H*-5), 4.74 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, *H*-9), 3.68 – 3.55 (m, 1H, *H*-7), 3.54 – 3.43 (m, 1H, *H*-7'), 3.43 – 3.33 (m, 1H, *H*-7''), 2.95 – 2.74 (m, 1H, *H*-7'''), 1.98 – 1.67 (m, 4H, *H*-8).

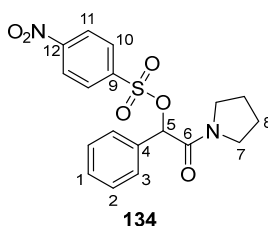
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³¹³

Darstellung von 2-Nosyl-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**134**):



In einem 50 ml-Schlenkkolben wurde Silbertriflat (152 mg, 0.593 mmol, 1.22 eq) in trock. CH₂Cl₂ (10 ml) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. 2-Hydroxy-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**133**) (99.8 mg, 0.486 mmol, 1.00 eq), Diisopropylethylamin (0.110 ml, 0.631 mmol, 1.30 eq) und 4-(Dimethylamino)pyridin (**80**) (5.8 mg, 0.048 mmol, 0.098 eq) sowie eine Lösung von Nosylchlorid (131 mg, 0.592 mmol, 1.22 eq) in trock. CH₂Cl₂ (4 ml) wurden nacheinander hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2.5 h bei 0 °C unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch eine Filtersäule säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 50:50).

2-Nosyl-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**134**) wurde als gelblicher Feststoff isoliert (161 mg, 0.413 mmol, 85 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.32 – 8.22 (m, 2H, *H*-11), 8.16 – 8.01 (m, 2H, *H*-10), 7.44 – 7.37 (m, 2H, *H*-arom.), 7.37 – 7.28 (m, 3H, *H*-arom.), 6.11 (s, 1H, *H*-5), 3.62 – 3.44 (m, 2H, *H*-7), 3.44 – 3.31 (m, 1H, *H*-7'), 3.19 – 3.08 (m, 1H, *H*-7''), 2.02 – 1.68 (m, 5H, *H*-8). Das Integral der Pyrrolidin-Protonen *H*-8 ist zu groß. Dennoch kann anhand der Signale und anderen Integrale davon ausgegangen werden, dass es sich um Produkt **134** handelt.

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.21, 150.61, 142.79, 131.84, 130.29, 129.45, 129.20, 128.78, 124.09, 80.42 (d, *J* = 1.7 Hz), 46.72, 46.28, 26.21, 23.83.

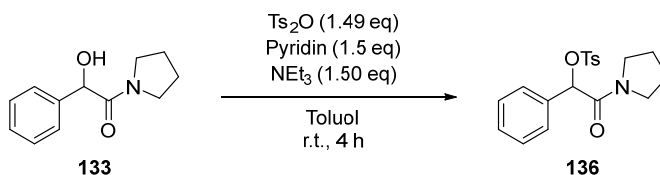
HRMS (ESI): berechnet: 391.0958 (M+H⁺), gefunden: 391.0962.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3105, 2975, 2878, 1661, 1532, 1438, 1372, 1351, 1186, 941, 846.

Smp: 118 – 119 °C.

6.6.3.2 Darstellung des Tosyl-substituierten Pyrrolidinamid-Substrats **136**

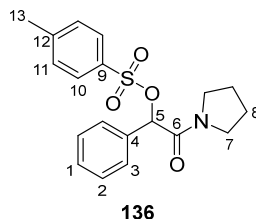
Darstellung von 2-Tosyl-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**136**):³⁴⁸



In einem ausgeheizten 25 ml-Schlenkkolben wurde 2-Hydroxy-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**133**) (100 mg, 0.488 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. Toluol (2 ml) gelöst. Pyridin (0.060 ml, 0.75 mmol, 1.5 eq), Triethylamin (0.100 ml, 0.731 mmol, 1.50 eq) und Tosylanhydrid (238 mg, 0.729 mmol, 1.49 eq) wurden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bei r.t. gerührt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt

(CH₂Cl₂/EtOAc 90:10). Das Produkt wurde in CH₂Cl₂ (1 ml) gelöst und mit *n*-Pentan (15 ml) als Feststoff ausgefällt.

2-Tosyl-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**136**) wurde als farbloser Feststoff isoliert (114 mg, 0.318 mmol, 65 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.85 – 7.61 (m, 2H, *H*-11), 7.42 – 7.34 (m, 2H, *H*-arom.), 7.33 – 7.28 (m, 3H, *H*-arom.), 7.28 – 7.17 (m, 2H, *H*-10), 5.99 (s, 1H, *H*-5), 3.61 – 3.38 (m, 2H, *H*-7), 3.38 – 3.29 (m, 1H, *H*-7'), 3.28 – 3.13 (m, 1H, *H*-7''), 2.40 (s, 3H, *H*-13), 1.92 – 1.63 (m, 4H, *H*-8).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.73, 144.95, 133.66, 132.79, 129.66, 129.55, 128.91, 128.19, 128.05, 79.41 (d, *J* = 2.8 Hz), 46.58, 46.23, 26.24, 23.76, 21.74.

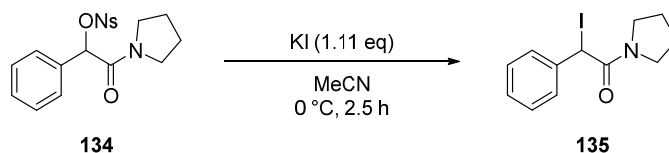
HRMS (ESI): berechnet: 360.1264 (M+H⁺), gefunden: 360.1262.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 2973, 2878, 1661, 1438, 1365, 1190, 1175, 1096, 944, 816.

Smp: 79 – 80 °C.

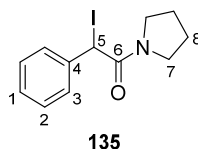
6.6.3.3 Darstellung des Iod-substituierten Pyrrolidinamid-Substrats **135**

Darstellung von 2-Iod-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**135**):



In einem 10 ml-Schlenkkolben wurde 2-Hydroxy-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**134**) (100 mg, 0.257 mmol, 1.00 eq) in trock. MeCN (2 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Kaliumiodid (47.2 mg, 0.284 mmol, 1.11 eq) wurde hinzugefügt und für 2.5 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 50:50). Die Produktfraktionen wurden vereinigt und mit Na₂S₃O₃-Lsg. (1 M, 15 ml) gewaschen, sodass eine Entfärbung stattfand. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

2-Iod-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**135**) wurde als gelbliches Öl isoliert, das über Nacht zu farblosem Feststoff kristallisierte (64.7 mg, 0.205 mmol, 80 %).



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.65 – 7.58 (m, 2H, *H*-arom.), 7.34 – 7.25 (m, 3H, *H*-arom.), 5.70 (s, 1H, *H*-5), 3.58 – 3.41 (m, 3H, *H*-7), 3.41 – 3.28 (m, 1H, *H*-7'), 2.06 – 1.90 (m, 2H, *H*-8), 1.91 – 1.74 (m, 2H, *H*-8').

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.80, 138.21, 129.21, 128.77, 128.61, 47.14, 26.30, 24.47, 24.44, 24.31.

HRMS (ESI): berechnet: 316.0193 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 316.0196.

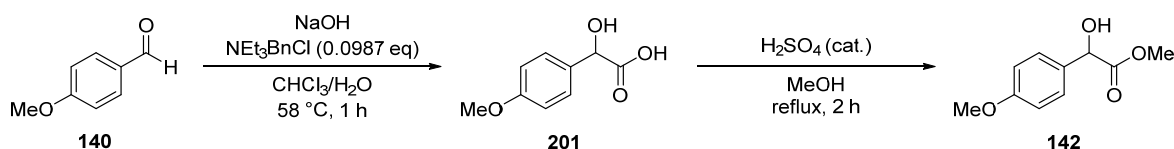
IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 2971, 2873, 1644, 1455, 1419, 1339, 1188.

Smp: wurde nicht gemessen, da nicht genügend Substanz mehr für die Messung übrig war.

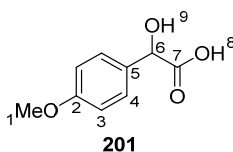
6.6.4 Darstellung der aktivierten Mandelsäure-Pyrrolidinamid Substrate

6.6.4.1 Darstellung der *para*-Methoxy-aktivierten Pyrrolidinamid Substrate

Darstellung von Methyl-2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetat (**142**).³⁴⁹



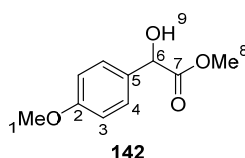
Schritt 1: In einem 25 ml-Zweihalskolben wurde 4-Methoxybenzaldehyd (**140**) (1.02 g, 7.48 mmol, 1.00 eq) vorgelegt und in CHCl_3 (3 ml) gelöst. Benzyl-triethylammoniumchlorid (168 mg, 0.738 mmol, 0.0987 eq) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 10 min bei 58 °C gerührt. Eine 50 %-ige Natronlauge (1.84 ml) wurde vorsichtig hinzuge tropft und bei 58 °C gerührt. Nach ca. 30 min wurde weiteres CHCl_3 (2 ml) und 50 %-ige Natronlauge (1.5 ml) hinzugefügt, da das Gemisch zu dickflüssig geworden ist und nicht mehr gerührt werden konnte. Nach weiteren 30 min bei 58 °C wurde das Gemisch auf r.t. abgekühlt und 50 %-ige Schwefelsäure (10 ml) hinzugefügt, sodass ein stark saurer pH-Wert eingestellt wurde. Es wurde mit Et_2O (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt 2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)essigsäure (**201**) wurde als bräunlicher Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet.



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.32 (m, 2H, *H*-4), 6.99 – 6.84 (m, 2H, *H*-3), 5.20 (s, 1H, *H*-6), 3.81 (s, 3H, *H*-1). Das Rohprodukt weist noch Spuren von Et_2O und anderen Verunreinigungen auf.

Schritt 2: In einem 100 ml-Einhalskolben wurde das Rohprodukt 2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)essigsäure (**201**) (1.45 g, max. 7.48 mmol, 1.00 eq) in MeOH (10 ml) gelöst. Konz. H₂SO₄ (3 Tropfen) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 2 h refluxiert. Nach Abkühlen auf r.t. wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Et₂O (20 ml) aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lsg. (15 ml) und mit ges. NaCl-Lsg. (15 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 80:20 → 60:40).

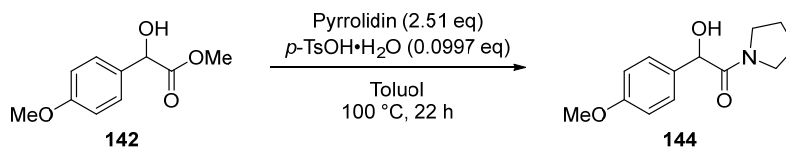
Methyl-2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)acetat (**142**) wurde als oranges Öl erhalten (941 mg, 4.80 mmol, 64 % über 2 Schritte).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 – 7.29 (m, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 5.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H).

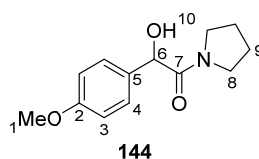
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{349,350}

Darstellung von 2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**144**):



Nach Standardvorschrift 4 wurden *para*-Methoxy-Mandelsäuremethylester (**142**) (438 mg, 2.23 mmol, 1.00 eq), *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (42.3 mg, 0.222 mmol, 0.0997 eq) und Pyrrolidin (0.460 ml, 5.60 mmol, 2.51 eq) in Toluol (16 ml) für 22 h umgesetzt. Es wurde mit EtOAc (15 ml) verdünnt, mit Wasser (3 x 15 ml) gewaschen, mit EtOAc (2 x 15 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen abschließend mit ges. NaCl-Lsg. (15 ml) gewaschen. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit *n*-Hexan/EtOAc 30:70.

2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**144**) wurde als orange-braunes Öl erhalten (364 mg, 1.55 mmol, 70 %)



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 – 7.17 (m, 2H, *H*-4), 6.92 – 6.81 (m, 2H, *H*-3), 4.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, *H*-6), 4.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, *H*-10), 3.78 (s, 3H, *H*-1), 3.66 – 3.52 (m, 1H, *H*-8), 3.51 – 3.43 (m, 1H, *H*-8'), 3.38 – 3.29 (m, 1H, *H*-8''), 2.89 – 2.80 (m, 1H, *H*-8'''), 1.91 – 1.68 (m, 4H, *H*-9).

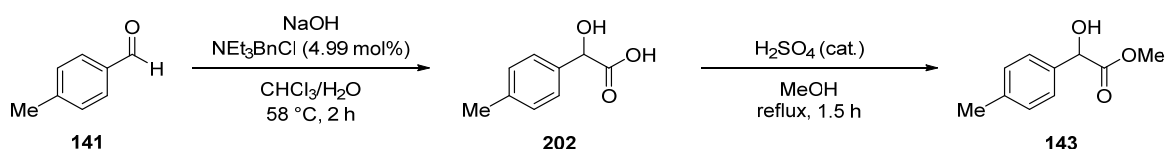
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.01, 159.74, 131.33, 129.10, 114.35, 72.14, 55.38 (d, $J = 2.8$ Hz), 46.63, 45.89, 25.97, 23.90.

HRMS (ESI): berechnet: 236.1281 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 236.1277.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3402, 2971, 2878, 1637, 1511, 1454, 1384, 1250, 1177, 1032.

6.6.4.2 Darstellung der *para*-Methyl-aktivierten Pyrrolidinamid-Substrate

Darstellung von Methyl-2-hydroxy-2-(4-methylphenyl)acetat (**143**):³⁴⁹

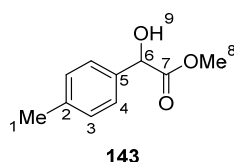


Schritt 1: In einem 25 ml-Zweihalskolben wurde 4-Methylbenzaldehyd (**141**) (2.01 g, 16.7 mmol, 1.00 eq) vorgelegt und in CHCl_3 (12 ml) gelöst. Benzyl-triethylammoniumchlorid (190 mg, 0.833 mmol, 4.99 mol%) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 10 min bei 58 °C gerührt. Eine 50 %-ige Natronlauge (4 ml) wurde vorsichtig hinzuge tropft und das Gemisch wurde bei 58 °C gerührt. Nach ca. 30 min wurde weitere 50 %-ige Natronlauge (6 ml) hinzugefügt, da das Gemisch zu dickflüssig geworden ist und nicht mehr gerührt werden konnte. Nach weiteren 1.5 h bei 58 °C wurde das Gemisch auf r.t. abgekühlt und 50 %-ige Schwefelsäure (20 ml) hinzugefügt, sodass ein stark saurer pH-Wert eingestellt wurde. Es wurde mit Et_2O (3 x 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt 2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)essigsäure (**202**) wurde als brauner Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet.

Auf eine NMR-spektroskopische Analyse des Zwischenprodukts **202** wurde verzichtet.

Schritt 2: In einem 250 ml-Einhalskolben wurde das Rohprodukt 2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)essigsäure (**202**) (2.85 g, max. 16.7 mmol, 1.00 eq) in MeOH (20 ml) gelöst. Konz. H_2SO_4 (8 Tropfen) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 1.5 h refluxiert. Nach Abkühlen auf r.t. wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Et_2O (40 ml) aufgenommen, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (30 ml) und mit ges. NaCl -Lsg. (30 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/ EtOAc 90:10 \rightarrow 80:20).

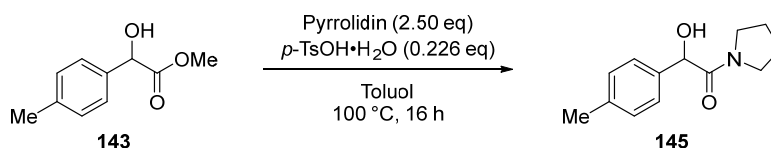
Methyl-2-hydroxy-2-(4-methylphenyl)acetat (**143**) wurde als bräunliche Flüssigkeit erhalten, die nach einiger Zeit zu einem gelblichen Feststoff kristallisierte (1.35 g, 7.48 mmol, 45 % über 2 Schritte).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 – 7.27 (m, 2H, *H*-4), 7.22 – 7.11 (m, 2H, *H*-3), 5.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, *H*-6), 3.76 (s, 3H, *H*-8), 3.37 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, *H*-9), 2.35 (s, 3H, *H*-1).

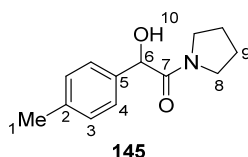
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁵¹

Darstellung von 2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**145**):



Nach Standardvorschrift 4 wurden *para*-Methyl-Mandelsäuremethylester (**143**) (801 mg, 4.44 mmol, 1.00 eq), *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (191 mg, 1.00 mmol, 0.226 eq) und Pyrrolidin (0.911 ml, 11.1 mmol, 2.50 eq) in Toluol (20 ml) für 16 h umgesetzt. Es wurde mit EtOAc (30 ml) verdünnt, mit Wasser (3 x 30 ml) gewaschen, mit EtOAc (2 x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen abschließend mit ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit *n*-Hexan/EtOAc 50:50 → 30:70.

2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**145**) wurde als gelblicher Feststoff erhalten (633 mg, 2.89 mmol, 65 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.25 – 7.18 (m, 2H, *H*-4), 7.18 – 7.05 (m, 2H, *H*-3), 5.00 (s, 1H, *H*-6), 4.70 (s, 1H, *H*-10), 3.65 – 3.53 (m, 1H, *H*-8), 3.52 – 3.41 (m, 1H, *H*-8'), 3.39 – 3.29 (m, 1H, *H*-8''), 2.94 – 2.76 (m, 1H, *H*-8'''), 2.33 (s, 3H, *H*-1), 1.92 – 1.66 (m, 4H, *H*-9).

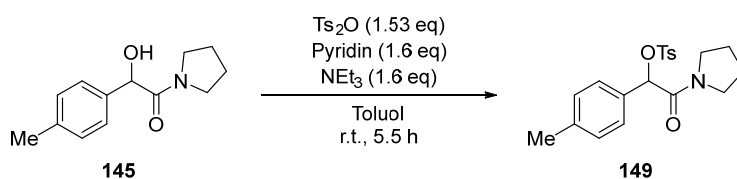
¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.92, 138.34, 136.13, 129.65, 127.74, 72.45, 46.62, 45.89, 25.94, 23.89, 21.27.

HRMS (ESI): berechnet: 220.1332 (*M*+*H*⁺), gefunden: 220.1335.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3340, 2979, 2891, 1631, 1446, 1269, 1224, 1092, 803.

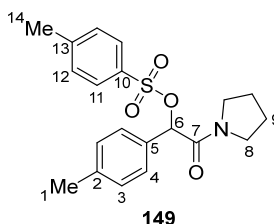
Smp: 107 – 108 °C.

Darstellung von 2-Tosyl-2-(4-methylphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**149**):³⁴⁸



In einem ausgeheizten 5 ml-Schlenkkolben wurde 2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**145**) (50.0 mg, 0.228 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. Toluol (1.5 ml) gelöst. Pyridin (0.030 ml, 0.37 mmol, 1.6 eq), Triethylamin (0.050 ml, 0.36 mmol, 1.6 eq) und Tosylanhydrid (114 mg, 0.349 mmol, 1.53 eq) wurden hinzugefügt und für 5.5 h bei r.t. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 1:2).

2-Tosyl-2-(4-methylphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**149**) wurde als farbloses Öl bzw Harz isoliert (32,3 mg, 0.0865 mmol, 38 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.80 – 7.73 (m, 2H, *H*-12), 7.30 – 7.20 (m, 4H, *H*-11, *H*-4), 7.15 – 7.03 (m, 2H, *H*-3), 5.96 (s, 1H, *H*-6), 3.51 – 3.39 (m, 2H, *H*-8), 3.38 – 3.28 (m, 2H, *H*-8'), 3.25 – 3.12 (m, 2H, *H*-8''), 2.40 (s, 3H, *H*-14), 2.31 (s, 3H, *H*-1), 1.94 – 1.64 (m, 4H, *H*-9).

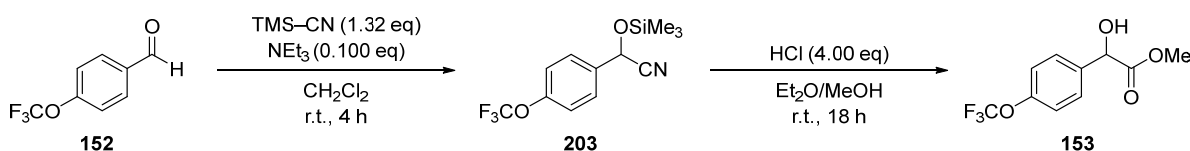
¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.94, 144.86, 139.72, 133.80, 129.74, 129.64, 128.21, 128.14, 79.33, 46.57, 46.22, 26.24, 23.79, 21.77, 21.33.

HRMS (ESI): berechnet: 374.1421 (*M*+*H*⁺), gefunden: 374.1421.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3471, 2974, 2878, 1660, 1442, 1365, 1176, 1096, 941, 853.

6.6.4.3 Darstellung des *para*-Trifluormethoxy-aktivierten Pyrrolidinamid-Substrats **155**

Methyl 2-hydroxy-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)acetat (**153**).³⁵²

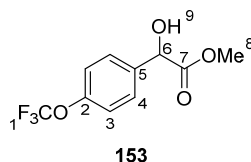


Schritt 1: In einem 100 ml-Einhalskolben wurde 4-(Trifluormethoxy)benzaldehyd (**152**) (2.05 g, 10.8 mmol, 1.00 eq) und Triethylamin (0.150 ml, 1.08 mmol, 0.100 eq) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und in trock. CH₂Cl₂ (21 ml) gelöst. Trimethylsilylcyanid (1.77 ml, 14.2 mmol, 1.32 eq) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt 2-(4-(Trifluormethoxy)phenyl)-2-((trimethylsilyl)oxy)acetonitril (**203**) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten. Auf eine weitere Aufreinigung und Analytik wurde verzichtet.

Schritt 2: In einem 250 ml-Einhalskolben wurde das Rohprodukt 2-(4-(Trifluormethoxy)phenyl)-2-((trimethylsilyl)oxy)acetonitril (**203**) (max. 10.5 mmol, 1.00 eq) in trock. Et₂O (20 ml) gelöst. Eine Lösung von HCl in MeOH (34 ml, 1.25 M, 42.0 mmol, 4.00 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 18 h bei r.t. gerührt. Das Lösungsmittelgemisch wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Wasser (30 ml) aufgenommen und mit CHCl₃ (3 x 30 ml) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 70:30).

Methyl 2-Hydroxy-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)acetat (**153**) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (1.22 g, 4.89 mmol, 45 % über 2 Schritte).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.57 – 7.39 (m, 2H, *H*-4), 7.24 – 7.00 (m, 2H, *H*-3), 5.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, *H*-6), 3.77 (s, 3H, *H*-8), 3.62 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, *H*-9).

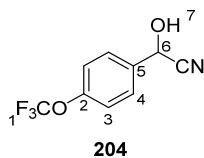
¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 173.82, 149.37 (d, *J* = 1.9 Hz), 136.93, 128.20, 121.17, 120.56 (q, *J* = 257.5 Hz), 72.22, 53.34 (d, *J* = 3.0 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -57.90 (3F).

HRMS (ESI): berechnet: 273.0345 (M+Na⁺), gefunden: 273.0341.

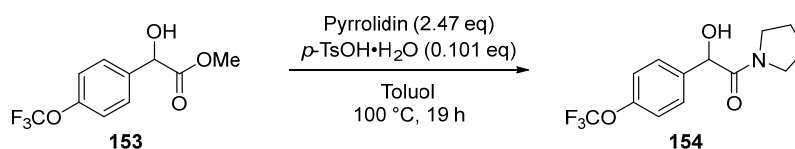
IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3444, 2959, 1747, 1598, 1508, 1441, 1259, 1087, 981, 841.

Als Nebenprodukt wurde 2-(4-(Trifluormethoxy)phenyl)-2-hydroxyacetonitril (**204**) (856 mg, 3.94 mmol, 37 %) erhalten, welches nachträglich mit MeOH und konz. H₂SO₄ (ca. 4 eq) zum Ester **153** umgesetzt werden konnte.



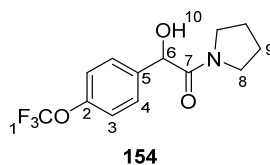
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.64 – 7.54 (m, 2H, *H*-4), 7.36 – 7.28 (m, 2H, *H*-3), 5.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, *H*-6), 2.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, *H*-7).

Darstellung von 2-Hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**154**):



Nach Standardvorschrift 4 wurden *para*-Trifluormethoxy-Mandelsäuremethylester (**153**) (2.03 mg, 8.09 mmol, 1.00 eq), *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (156 mg, 0.819 mmol, 0.101 eq) und Pyrrolidin (1.64 ml, 20.0 mmol, 2.47 eq) in Toluol (40 ml) für 19 h umgesetzt. Es wurde mit EtOAc (75 ml) verdünnt, mit Wasser (3 x 75 ml) gewaschen, mit EtOAc (2 x 70 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen abschließend mit ges. NaCl-Lsg. (90 ml) gewaschen. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit *n*-Hexan/EtOAc 30:70.

2-Hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**153**) wurde als leicht beiger Feststoff erhalten (1.65 g, 5.70 mmol, 71 %).



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 – 7.32 (m, 2H, *H*-4), 7.24 – 7.15 (m, 2H, *H*-3), 5.05 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, *H*-6), 4.76 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, *H*-10), 3.68 – 3.54 (m, 1H, *H*-8), 3.53 – 3.44 (m, 1H, *H*-8'), 3.45 – 3.33 (m, 1H, *H*-8''), 2.92 – 2.76 (m, 1H, *H*-8'''), 1.96 – 1.72 (m, 4H, *H*-9).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.31, 149.31 (d, *J* = 1.9 Hz), 137.84, 129.36, 121.45, 120.51 (q, *J* = 257.5 Hz), 71.83, 46.78, 45.96, 25.98, 23.87.

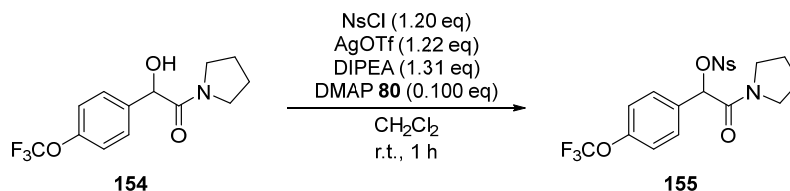
^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -57.84 (3F).

HRMS (ESI): berechnet: 290.0999 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 290.0999.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3390, 3260, 2978, 2880, 1633, 1510, 1455, 1286, 1218, 1157, 1088.

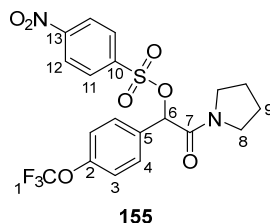
Smp: 115 – 116 °C.

2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**):



In einem 250 ml-Schlenkkolben wurde Silbertriflat (869 mg, 1.22 mmol, 1.22 eq) in trock. CH_2Cl_2 (75 ml) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. 2-Hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethan-1-on (**154**) (802 mg, 2.77 mmol, 1.00 eq), Diisopropylethylamin (0.630 ml, 3.62 mmol, 1.31 eq) und 4-(Dimethylamino)pyridin (**80**) (33.9 mg, 0.278 mmol, 0.100 eq) sowie eine Lösung von Nosylchlorid (740 mg, 3.34 mmol, 1.20 eq) in trock. CH_2Cl_2 (13 ml) wurden nacheinander hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei r.t. unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und säulenchromatographisch gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 95:5).

2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**) wurde als gelblicher Feststoff isoliert (1.10 g, 2.31 mmol, 83%).



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.46 – 8.19 (m, 2H, *H*-12), 8.15 – 7.94 (m, 2H, *H*-11), 7.55 – 7.39 (m, 2H, *H*-4), 7.22 – 7.01 (m, 2H, *H*-3), 6.12 (s, 1H, *H*-6), 3.69 – 3.53 (m, 1H, *H*-8), 3.53 – 3.43 (m, 1H, *H*-8'), 3.43 – 3.31 (m, 1H, *H*-8''), 3.25 – 3.05 (m, 1H, *H*-8'''), 2.11 – 1.63 (m, 4H, *H*-9).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 163.74, 150.69, 150.43, 142.52, 130.60, 130.46, 129.44, 124.16, 121.45, 120.34 (q, *J* = 258.3 Hz), 79.13 (d, *J* = 2.2 Hz), 46.76, 46.35, 26.21, 23.83.

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -57.87 (3F).

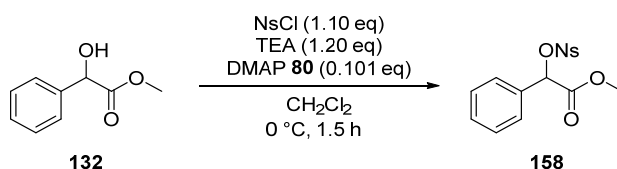
HRMS (ESI): berechnet: 475.0781 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 475.0788.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3108, 2977, 2880, 1662, 1535, 1442, 1351, 1261, 1186, 851.

Smp: 140 – 141 °C.

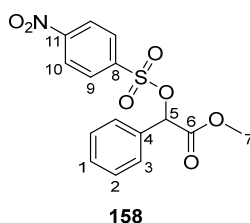
6.6.5 Darstellung der Mandelsäuremethylester-Substrate

Darstellung von Methyl-2-(((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)-2-phenylacetat (**158**):³⁵³



In einem 250 ml-Schlenkcolben wurde Mandelsäuremethylester (**132**) (1.50 g, 9.04 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. CH_2Cl_2 (75 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. 4-(Dimethylamino)pyridin (**80**) (111 mg, 0.910 mmol, 0.101 eq) und Triethylamin (1.50 ml, 10.8 mmol, 1.20 eq) wurden hinzugefügt und anschließend wurde eine Lösung von Nosylchlorid (2.20 g, 9.93 mmol, 1.10 eq) in trock. CH_2Cl_2 (50 ml) über einen Tropftrichter hinzugetropft und für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit wässr. HCl (1 N, 100 ml) und ges. NaCl-Lsg. (100 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH_2Cl_2).

Methyl-2-(((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)-2-phenylacetat (**158**) wurde als leicht gelblicher Feststoff isoliert (2.76 g, 7.86 mmol, 87 %).



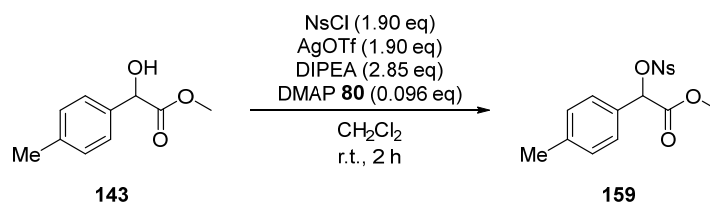
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.36 – 8.21 (m, 2H, *H*-10), 8.12 – 7.94 (m, 2H, *H*-9), 7.42 – 7.29 (m, 5H, *H*-arom.), 5.93 (s, 1H, *H*-5), 3.72 (s, 3H, *H*-7).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.39, 150.77, 142.44, 132.12, 130.32, 129.41, 129.14, 127.91, 124.29, 80.05 (d, J = 1.9 Hz), 53.28 (d, J = 2.2 Hz).

HRMS (ESI): berechnet: 374.0305 ($\text{M}+\text{Na}^+$), gefunden: 374.0307.

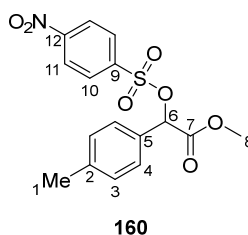
IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3108, 2955, 1760, 1533, 1351, 1187, 1012, 837.

Smp: 114 – 115 °C.

Darstellung von Methyl-2-nosyl-2-(4-methylphenyl)acetat (**160**):

In einem 25 ml-Schlenkkolben wurde Silbertriflat (108 mg, 0.421 mmol, 1.90 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. CH_2Cl_2 (7 ml) vorgelegt. Methyl-2-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-acetat (**143**) (39.9 mg, 0.221 mmol, 1.00 eq), Diisopropylethylamin (0.110 ml, 0.630 mmol, 2.85 eq) und 4-(Dimethylamino)pyridin (**80**) (2.6 mg, 0.021 mmol, 0.96 eq) sowie eine Lösung von Nosylchlorid (93.0 mg, 0.420 mmol, 1.90 eq) in trock. CH_2Cl_2 (3 ml) wurden nacheinander hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei r.t. unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 70:30, Kieselgel vorher desaktiviert mit Laufmittel + 2 % NEt_3).

Methyl-2-Nosyl-2-(4-methylphenyl)acetat (**160**) wurde als braunes Öl isoliert (58.2 mg, 0.159 mmol, 72 %).

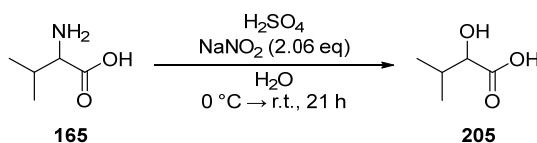


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.34–8.25 (m, 2H, *H*-11), 8.06–7.98 (m, 2H, *H*-10), 7.23–7.14 (m, 2H, *H*-4), 7.14–7.05 (m, 2H, *H*-3), 5.89 (s, 1H, *H*-6), 3.71 (s, 3H, *H*-8), 2.32 (s, 3H, *H*-1).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.51, 150.71, 142.53, 140.66, 129.78, 129.39, 129.12, 127.94, 124.23, 80.09 (d, $J = 2.2$ Hz), 53.23, 21.36.

HRMS (ESI): berechnet: 383.0907 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$), gefunden: 383.0904, berechnet: 388.0461 ($\text{M} + \text{Na}^+$), gefunden: 388.0457.

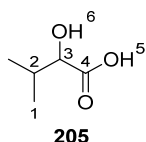
IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3108, 2956, 1760, 1534, 1376, 1351, 1188, 1012, 845.

6.6.6 Darstellung der α -Isopropyl-substituierten Substrate**6.6.6.1 Darstellung des Isopropyl-substituierten Pyrrolidinamid-Substrats 168**Darstellung von 2-Hydroxy-3-methylbutansäure (**205**):³⁵⁴

In einem 100 ml-Einhalsskolben wurde D/L-Valin (**165**) (1.04 g, 8.89 mmol, 1.00 eq) in wässr. Schwefelsäure (0.5 M, 16 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von Natriumnitrit (1.26 g, 18.3 mmol, 2.06 eq) in Wasser (5 ml) wurde hinzuge tropft und das Gemisch wurde für 3 h bei 0 °C

gerührt. Anschließend wurde für 21 h bei r.t. gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit Et₂O (4 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt.

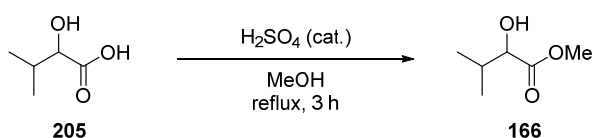
2-Hydroxy-3-methylbutansäure (**205**) wurde als gelbliches Öl isoliert (933 mg, 7.90 mmol, 89 %) und ohne weitere Aufreinigung verwendet.



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.15 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, *H*-3), 2.16 (hd, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 1H, *H*-2), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*-1), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*-1').

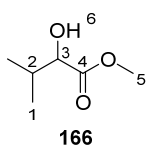
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁵⁵

Darstellung von Methyl-2-Hydroxy-3-methylbutanoat (**166**):³⁵⁶



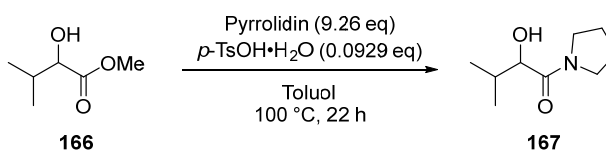
In einem 250 ml-Einhalskolben wurde 2-Hydroxy-3-methylbutansäure (**205**) (928 mg, 7.86 mmol, 1.00 eq) in MeOH (30 ml) gelöst. Konz. H₂SO₄ (0.6 ml) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 3 h refluxiert. Nachdem auf r.t. abgekühlt wurde, wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in CH₂Cl₂ (10 ml) aufgenommen. Es wurde mit ges. Na₂CO₃-Lsg. (15 ml) und ges. NaCl-Lsg. (15 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Bei 50 °C ist das Produkt unter vermindertem Druck flüchtig, deshalb wurde das Lösungsmittel bei 37 °C und 200 mbar entfernt, was nicht vollständig gelungen ist.

Methyl-2-hydroxy-3-methylbutanoat (**166**) wurde als gelbliche Flüssigkeit isoliert. Aufgrund der Flüchtigkeit des Produktes konnte das Lösungsmittel Diethylether nicht vollständig entfernt werden. Die Ausbeute wurde aus den Integralen der jeweiligen Protonensignale im ¹H-NMR-Spektrum berechnet (243 mg, 1.84 mmol, 23 %).



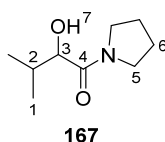
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.05 (dd, *J* = 6.2, 3.5 Hz, 1H, *H*-3), 3.79 (s, 3H, *H*-5), 2.65 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, *H*-1), 2.07 (hd, *J* = 6.9, 3.5 Hz, 1H, *H*-2), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*-1'), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*-1'). Des Weiteren sind noch Signale von Et₂O im Spektrum enthalten.

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁵⁷

Darstellung von 2-Hydroxy-3-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (**167**):

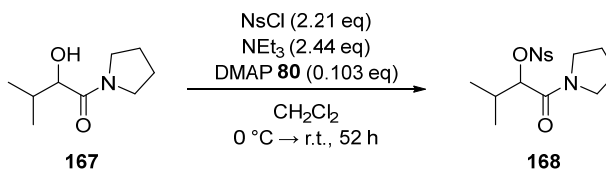
Nach Standardvorschrift 4 wurden Methyl-2-hydroxy-3-methylbutanoat (**166**) (243 mg, 1.84 mmol, 1.00 eq), *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (32.5 mg, 0.171 mmol, 0.0929 eq) und Pyrrolidin (1.40 ml, 17.0 mmol, 9.26 eq) in Toluol (10 ml) für 22 h umgesetzt. Es wurde mit EtOAc (10 ml) verdünnt, mit Wasser (3 x 10 ml) gewaschen, mit EtOAc (3 x 10 ml) extrahiert. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mit *n*-Hexan/EtOAc 50:50.

2-Hydroxy-3-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (**167**) wurde als braunes Öl erhalten (203 mg, 1.19 mmol, 64 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.07 (dd, *J* = 7.5, 3.1 Hz, 1H, *H*-3), 3.71 – 3.54 (m, 1H, *H*-5), 3.53 – 3.41 (m, 3H, *H*-5'; *H*-7), 3.41 – 3.30 (m, 1H, *H*-5''), 2.02 – 1.79 (m, 5H, *H*-2, *H*-6), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*-1), 0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, *H*-1').

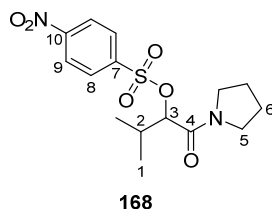
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁵⁸

Darstellung von 2-Nosyl-3-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (**168**):³⁵³

In einem 50 ml-Schlenkkolben wurde 2-Hydroxy-3-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (**167**) (203 mg, 1.18 mmol, 1.00 eq) unter N₂-Atmosphäre in trock. CH₂Cl₂ (10 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Trock. Triethylamin (0.200 ml, 1.43 mmol, 1.22 eq), 4-(Dimethylamino)pyridin (**80**) (14.8 mg, 0.121 mmol, 0.103 eq) und eine Lösung von Nosylchlorid (289 mg, 1.30 mmol, 1.11 eq) in trock. CH₂Cl₂ (6 ml) wurden hinzugefügt, das Gemisch auf r.t. auftauen gelassen und für 24 h bei r.t. gerührt. Nach einer dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle wurde ein unvollständiger Umsatz festgestellt und weiteres trock. Triethylamin (0.200 ml, 1.43 mmol, 1.22 eq) und Nosylchlorid (289 mg, 1.30 mmol, 1.10 eq) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 28 h bei r.t. gerührt und anschließend mit wässr. HCl (1 M, 15 ml) gequenchet, obwohl immer noch kein vollständiger Umsatz erreicht war. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde mit wässr. HCl (1 M, 15 ml) und Wasser (3 x 15 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde

unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 50:50).

2-Nosyl-3-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (**168**) wurde als leicht gelblicher Feststoff isoliert (110 mg, 0.309 mmol, 26 %). Zusätzlich wurde Alkohol **167** (Edukt) reisoliert (83.4 mg, 0.487 mmol, 41 %)



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.39 – 8.32 (m, 2H, *H*-9), 8.24 – 8.06 (m, 2H, *H*-8), 4.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, *H*-3), 3.69 – 3.54 (m, 1H, *H*-5), 3.47 – 3.37 (m, 1H, *H*-5'), 3.36 – 3.27 (m, 2H, *H*-5''), 2.20 (hd, *J* = 13.5, 6.8 Hz, 1H, *H*-2), 2.01 – 1.88 (m, 2H, *H*-6), 1.88 – 1.70 (m, 2H, *H*-6'), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, *H*-1), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*-1').

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.48, 150.77, 142.43, 129.46, 124.21, 83.42, 46.67, 46.34, 30.84, 26.33, 23.95, 18.12, 18.01.

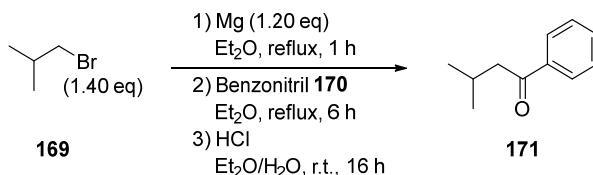
HRMS (ESI): berechnet: 357.1115 (*M*+*H*⁺), gefunden: 357.1115.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3107, 2973, 2878, 1655, 1534, 1451, 1372, 1352, 1188, 1093, 846.

Smp: 109 – 110 °C.

6.6.6.2 Darstellung des Isopropyl-substituierten Phenylketon-Substrats **173**

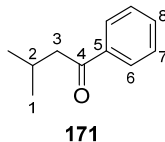
Darstellung von 3-Methyl-1-phenylbutan-1-on (**171**):^{359,360}



In einem ausgeheizten 100 ml-Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum wurden Magnesiumspäne (573 mg, 23.6 mmol, 1.20 eq) und 1 Kristall Iod unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt, kurz mit einem Heißluftfön erhitzt und dann in trock. Et₂O (40 ml) suspendiert. Isobutylbromid (**169**) (2.54 ml, 23.5 mmol, 1.20 eq) wurde hinzuge tropft und die Reaktion wurde unter Heizen mit dem Heißluftfön gestartet. Sobald das gesamte Isobutylbromid (**169**) hinzuge tropft wurde, wurde die Reaktionslösung für 30 min refluxiert. Weiteres Isobutylbromid (**169**) (0.420 ml, 3.89 mmol, 0.20 eq) wurde hinzugegeben und für weitere 30 min refluxiert. Nach Abkühlen auf r.t. wurde eine Lösung von Benzoinitril (**170**) (2.00 ml, 19.6 mmol, 1.00 eq) in trock. Et₂O (4 ml) zur Reaktionslösung getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 6 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C abgekühlt, und mit wässr. HCl (1 M, 40 ml) versetzt und für 16 h bei r.t. stark gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 96:4).

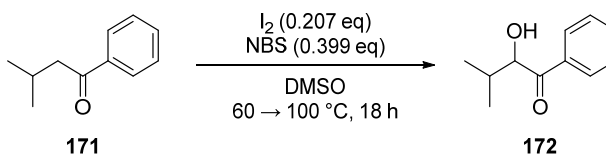
3-Methyl-1-phenylbutan-1-on (**171**) wurde als gelbliche Flüssigkeit erhalten (922 mg, 5.68 mmol, 29 %).



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.03 – 7.88 (m, 2H, *H*-arom.), 7.59 – 7.51 (m, 1H, *H*-arom.), 7.50 – 7.41 (m, 2H, *H*-arom.), 2.84 (d, J = 6.9 Hz, 2H, *H*-3), 2.31 (dh, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H, *H*-2), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 6H, *H*-1).

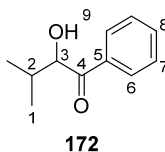
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁶¹

Darstellung von 2-Hydroxy-3-methyl-1-phenylbutan-1-on (**172**):³⁶²



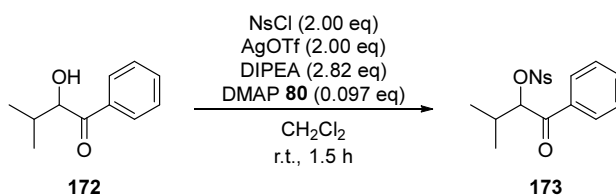
In einem 25 ml-Einhalsskolben wurde 3-Methyl-1-phenylbutan-1-on (**171**) (202 mg, 1.24 mmol, 1.00 eq) und Iod (65.2 mg, 0.257 mmol, 0.207 eq) in DMSO (2.5 ml) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde für 19 h bei 60 °C im offenen Kolben gerührt. Nachdem kein Umsatz detektiert wurde, wurde *N*-Brom-succinimid (43.2 mg, 0.242 mmol, 0.196 eq) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bei 60 °C gerührt. Nachdem immer noch kein Umsatz detektiert wurde, wurde weiteres *N*-Brom-succinimid (44.8 mg, 0.252 mmol, 0.203 eq) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 18 h bei 100 °C gerührt. Obwohl der Umsatz nicht vollständig war, wurde die Reaktionslösung auf r.t. abgekühlt, mit EtOAc (25 ml) verdünnt und mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (0.1 M, 15 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 15 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 90:10).

2-Hydroxy-3-methyl-1-phenylbutan-1-on (**172**) wurde als gelbes Öl isoliert (55.9 mg, 0.314 mmol, 25 %).



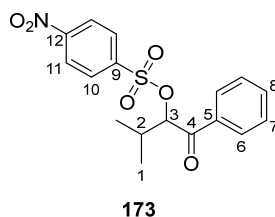
^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.96 – 7.83 (m, 2H, *H*-arom.), 7.67 – 7.57 (m, 1H, *H*-arom.), 7.56 – 7.42 (m, 2H, *H*-arom.), 5.05 – 4.96 (m, 1H, *H*-3), 3.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H, *H*-9), 2.13 (hd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H, *H*-2), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H, *H*-1), 0.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H, *H*-1').

Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁶³

Darstellung von 2-Nosyl-3-methyl-1-phenylbutan-1-on (**173**):

In einem 25 ml-Schlenkkolben wurde Silbertriflat (157 mg, 0.610 mmol, 2.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. CH₂Cl₂ (5 ml) vorgelegt. Eine Lösung von 2-Hydroxy-3-methyl-1-phenylbutan-1-on (**172**) (54.4 mg, 0.305 mmol, 1.00 eq) in trock. CH₂Cl₂ (2 ml), Diisopropylethylamin (0.150 ml, 0.861 mmol, 2.82 eq) und 4-(Dimethylamino)pyridin (**80**) (3.6 mg, 0.030 mmol, 0.097 eq) sowie eine Lösung von Nosylchlorid (136 mg, 0.611 mmol, 2.00 eq) in trock. CH₂Cl₂ (3 ml) wurden nacheinander hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei r.t. unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 70:30).

2-Nosyl-3-methyl-1-phenylbutan-1-on (**173**) wurde als gelblicher Feststoff isoliert (89.9 mg, 0.247 mmol, 81 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.40–8.24 (m, 2H, *H*-11), 8.19–8.02 (m, 2H, *H*-10), 7.90–7.78 (m, 2H, *H*-arom.), 7.70–7.54 (m, 1H, *H*-arom.), 7.52–7.41 (m, 2H, *H*-arom.), 5.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, *H*-3), 2.35 (hd, *J* = 6.9, 5.0 Hz, 1H, *H*-2), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*-1), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*-1').

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 194.34, 150.78, 142.36, 134.61, 134.28, 129.47, 129.12, 128.56, 124.29, 86.86, 31.50, 19.22, 16.82.

HRMS (ESI): berechnet: 364.0849 (M+H⁺), gefunden: 364.0848.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 3108, 2973, 1698, 1597, 1537, 1352, 1188, 935, 855.

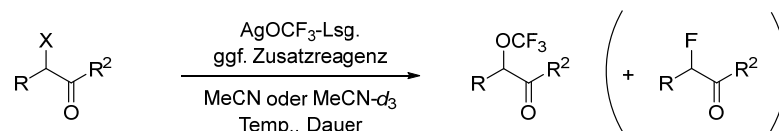
Smp: 94–95 °C.

6.7 Trifluormethoxylierungsreaktionen

6.7.1 Testreaktionen der Substrate mit AgOCF₃

6.7.1.1 Allgemeine Vorschriften für die Reaktionen eines Carbonyl-Testsubstrat und AgOCF₃-Lsg. für das Screening der Reaktionsbedingungen

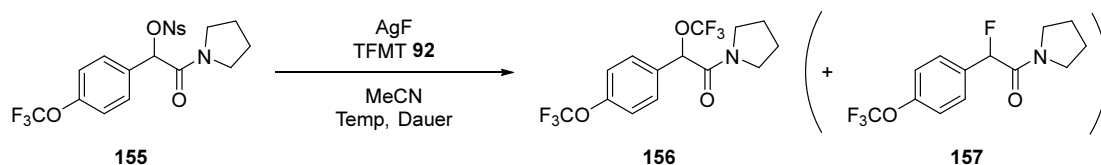
Trifluormethoxylierung mit einer AgOCF₃-Lösung:



In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurde das jeweilige Carbonyl-Substrat und ggf. ein zusätzliches Reagenz (z.B. DMAP, KI) in trock. MeCN oder MeCN-*d*₃ vorgelegt. Eine Lösung von AgOCF₃ **93** in MeCN oder MeCN-*d*₃ wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde unter Lichtausschluss und Stickstoff-Atmosphäre bei der entsprechenden Temperatur gerührt. Ggf. wurde die Reaktionslösung säulenchromatographisch gereinigt.

Die Produktverhältnisse wurden entweder aus den Massen der isolierten Produkte oder durch das Verhältnis der Integrale der jeweiligen Produkt-Signale in den ¹H-NMR- oder ¹⁹F-NMR-Spektren der Produktgemische oder Reaktionslösungen berechnet.

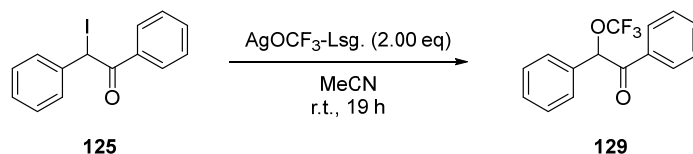
Trifluormethoxylierung mit AgF und TFMT (*in situ*-Erzeugung von AgOCF₃ **93**):¹⁵³



In einem 2.5 ml-Reaktionsgefäß wurde AgF (2 eq) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und auf –30 °C gekühlt. Eine Lösung von 2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**) in trock. MeCN wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 25 min bei –30 °C unter Lichtausschluss gerührt. TFMT (5 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für weitere 10 min bei –30 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf die entsprechende Reaktionstemperatur (10 °C oder r.t.) erwärmt und für die entsprechende Dauer (18 h oder 9 d) unter Lichtausschluss gerührt. Der Überdruck im Reaktionsgefäß wurde mit einer Kanüle abgelassen und die Reaktionslösung wurde säulenchromatographisch gereinigt. Die Produkte wurden NMR-spektroskopisch untersucht. Das Verhältnis der Produkte wurde anhand der jeweiligen Signale im ¹⁹F-NMR-Spektrum bestimmt.

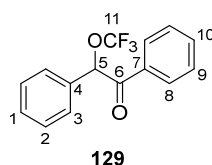
6.7.1.2: Darstellung und Charakterisierung von Trifluormethylether-Produkten aus den Testreaktionen mit AgOCF₃-Lsg.

Darstellung von 1,2-Diphenyl-2-(trifluormethoxy)ethan-1-on (**129**) aus dem Iod-Benzoin-Substrat **125**:



In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr wurde 2-Iod-1,2-diphenylethan-1-on (**125**) (49.9 mg, 0.156 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. MeCN (1 ml) vorgelegt. Eine AgOCF₃-Lsg. in MeCN (0.5 M, 0.620 ml, 0.312 mmol, 2.00 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch für 19 h bei r.t. unter Lichtausschluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Pentan/Et₂O 99:1).

1,2-Diphenyl-2-(trifluormethoxy)ethan-1-on (**129**) wurde als farbloses Öl isoliert (18.4 mg, 0.0657 mmol, 42 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.98 – 7.79 (m, 2H, *H*-arom.), 7.60 – 7.51 (m, 1H, *H*-arom.), 7.50 – 7.36 (m, 7H, *H*-arom.), 6.35 (s, 1H, *H*-5).

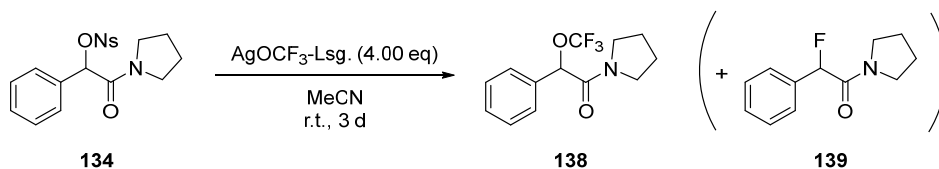
¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 192.20, 134.03, 133.94, 133.13, 129.84, 129.42, 129.19, 128.93, 127.83, 121.69 (q, *J* = 258.0 Hz), 80.55.

¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -58.43 (3F).

HRMS (ESI): berechnet: 303.0603 (M+H⁺), gefunden: 303.0602.

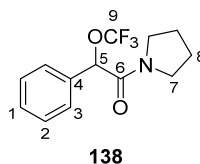
IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 2979, 2883, 1667, 1511, 1444, 1258, 1221, 1163.

Darstellung von 2-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)ethan-1-on (**138**) aus Nosyl-Pyrrolidinamid-Substrat (**134**):



In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr wurde 2-Nosyl-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**134**) (41.0 mg, 0.105 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. MeCN (1 ml) vorgelegt. Eine AgOCF₃-Lsg. in MeCN (0.5 M, 0.840 ml, 0.420 mmol, 4.00 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch bei r.t. für 3 d unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (10 ml) gequench und mit Et₂O (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Pentan/Et₂O 50:50).

2-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)ethan-1-on (**138**) wurde als farbloser Feststoff isoliert (14.5 mg, 0.0516 mmol, 49 %).



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.53 – 7.44 (m, 2H, *H*-arom.), 7.43 – 7.35 (m, 3H, *H*-arom.), 5.69 (s, 1H, *H*-5), 3.65 – 3.37 (m, 3H, *H*-7), 3.33 – 3.20 (m, 1H, *H*-7'), 1.94 – 1.74 (m, 4H, *H*-8).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.25, 133.21, 129.63, 129.12, 127.52, 121.67 (q, $J = 257.2$ Hz), 46.80, 46.16, 26.31, 23.76. Das Signal von C-5 liegt vermutlich unter dem Signal von Chloroform-*d* und konnte daher nicht bestimmt werden.

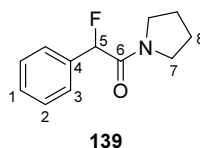
^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -58.73 (3F).

HRMS (ESI): berechnet: 274.1049 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 274.1054.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 2977, 2881, 1665, 1442, 1276, 1222, 1445, 1035.

Smp: 75 – 76 °C.

Als Nebenprodukt wurde 2-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-Fluorethan-1-on (**139**) isoliert. Eine Ausbeute konnte aufgrund eines Wägefehlers nicht bestimmt werden.



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 – 7.45 (m, 2H, *H*-arom.), 7.43 – 7.32 (m, 3H, *H*-arom.), 5.92 (d, $J = 49.1$ Hz, 1H, *H*-5), 3.64 – 3.38 (m, 3H, *H*-7), 3.35 – 3.22 (m, 1H, *H*-7'), 1.94 – 1.69 (m, 4H, *H*-8).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.53 (d, $J = 23.7$ Hz), 134.45 (d, $J = 20.1$ Hz), 129.54 (d, $J = 2.5$ Hz), 128.98, 127.20 (d, $J = 5.5$ Hz), 91.08 (d, $J = 183.5$ Hz), 46.73, 45.92, 26.35, 23.64.

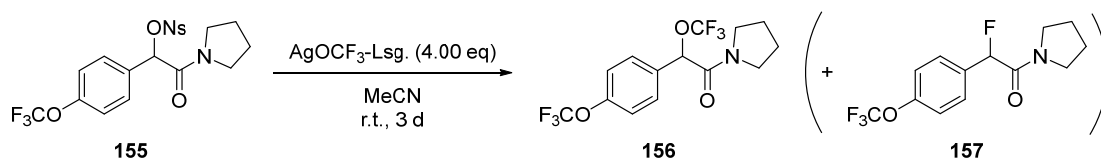
^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -174.81 (1F).

HRMS (ESI): berechnet: 208.1132 ($\text{M}+\text{H}^+$), gefunden: 208.1132.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm^{-1}): 3479, 2970, 2878, 1651, 1442, 1340 1194, 1032.

Smp: 73 – 74 °C °C.

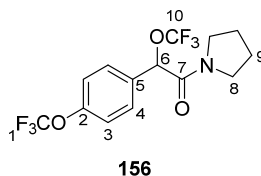
Darstellung von 1-(Pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**156**) aus Nosyl-(*para*-OCF₃Ph)-Pyrrolidinamid-Substrat **155**:



In einem ausgeheizten 15 ml-Schlenkrohr wurde 2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**) (100 mg, 0.211 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. MeCN (1 ml) vorgelegt. Eine AgOCF₃-Lsg. in MeCN (0.5 M, 1.69 ml, 0.843 mmol, 4.00 eq)

wurde hinzugefügt und das Gemisch für 3 d bei r.t. unter Lichtausschluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 60:40).

1-(Pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**156**) wurde als farblose Flüssigkeit isoliert (34.1 mg, 0.0955 mmol, 45 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*-4), 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, *H*-3), 5.69 (s, 1H, *H*-6), 3.65 – 3.39 (m, 3H, *H*-8), 3.37 – 3.22 (m, 1H, *H*-8'), 2.05 – 1.65 (m, 4H, *H*-9).

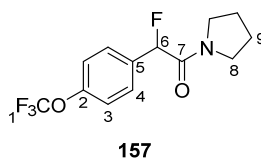
¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.79, 150.12, 131.93, 129.12, 121.60 (q, *J* = 257.8 Hz), 121.42, 120.49 (q, *J* = 258.3 Hz), 46.90, 46.25, 26.31, 23.74. Das Signal von C-6 liegt vermutlich unter dem Signal von Chloroform-*d* und konnte daher nicht bestimmt werden.

¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -57.84 (3F, *F*-10), -58.89 (3F, *F*-1).

HRMS (ESI): berechnet: 358.0872 (M+H⁺), gefunden: 358.0880.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 2979, 2883, 1667, 1511, 1444, 1258, 1221, 1163.

Als Nebenprodukt wurde 1-(Pyrrolidin-1-yl)-2-fluor-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**157**) isoliert. (16.0 mg, 0.0549 mmol, 26 %).



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.64 – 7.46 (m, 2H, *H*-4), 7.33 – 7.11 (m, 2H, *H*-3), 5.93 (d, *J* = 48.7 Hz, 1H, *H*-6), 3.62 – 3.42 (m, 3H, *H*-8), 3.41 – 3.21 (m, 1H, *H*-8'), 1.99 – 1.74 (m, 4H, *H*-9).

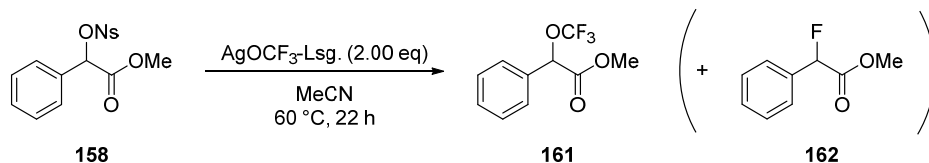
¹³C{¹H} NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 166.02 (d, *J* = 23.1 Hz), 150.00, 133.35, 133.08, 128.65 (d, *J* = 6.1 Hz), 121.32, 90.32 (d, *J* = 184.9 Hz), 46.87, 46.06, 26.38, 23.60.

¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -57.81 (3F, *F*-1), -175.96 (1F, *F*-6).

HRMS (ESI): berechnet: 292.0955 (M+H⁺), gefunden: 292.0955.

IR ($\tilde{\nu}$ in cm⁻¹): 2977, 2882, 1660, 1510, 1445, 1265, 1222, 1167, 1063.

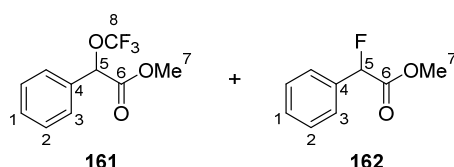
Darstellung von Methyl-2-phenyl-2-(trifluormethoxy)acetat (**161**) und Methyl-2-phenyl-2-fluoracetat (**162**) aus Methyl-2-(((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)-2-phenylacetat (**158**):



In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr wurde Methyl-2-(((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)-2-phenylacetat (**158**) (74.9 mg, 0.213 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. MeCN (1 ml) vorgelegt. Eine AgOCF₃-Lsg. in MeCN (0.5 M, 0.850 ml, 0.425 mmol, 2.00 eq) wurde

hinzugefügt und das Gemisch wurde für 22 h bei 60 °C unter Lichtausschluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Pentan/Et₂O 95:5).

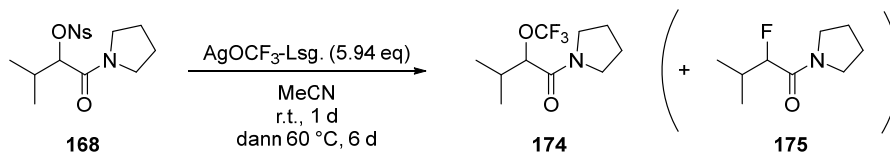
Es wurde ein Gemisch (11.1 mg) der Produkte Methyl 2-phenyl-2-(trifluormethoxy)acetat (**161**) (7,84 mg, 0.0335 mmol, 16 %) und Methyl 2-phenyl-2-fluor-acetat (**162**) (3.17 mg, 0.0189 mmol, 9 %) isoliert. Die Ausbeuten wurden aus den Integralen der jeweiligen Signale im ¹H-NMR-Spektrum berechnet.



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.50 – 7.37 (m, 5H, *H*-arom.(**161**), *H*-arom.(**162**)), 5.80 (d, *J* = 47.7 Hz, 0.36H, *H*-5(**162**)), 5.55 (s, 0.63H, *H*-5(**161**)), 3.79 (s, 1.1H, *H*-7(**161**)), 3.78 (s, 1.9H, *H*-7(**162**)).

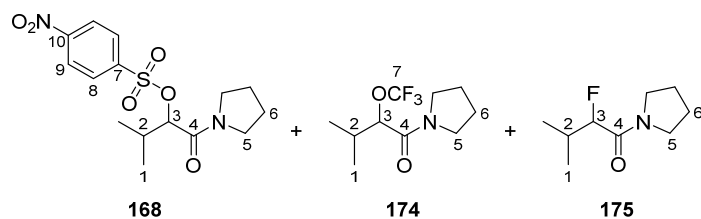
¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*) δ -59.30 (0.84F, *F*-8(**161**)), -179.94 (0.16F, *F*-8(**162**)).

Darstellung von -Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)butan-1-on (**174**) und 3-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-fluor-butan-1-on (**175**) aus 2-Nosyl-3-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (**168**):



In einem ausgeheizten 10 ml-Schlenkrohr wurde 2-Nosyl-3-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (**168**) (36.1 mg, 0.101 mmol, 1.00 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. MeCN (1 ml) vorgelegt. Eine AgOCF₃-Lsg. in MeCN (0.5 M, 0.800 ml, 0.400 mmol, 3.96 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 1 d bei r.t. unter Lichtausschluss gerührt. Da kein Umsatz detektiert wurde, wurde für weitere 2 d bei 60 °C unter Lichtausschluss gerührt, weitere AgOCF₃-Lsg. in MeCN (0.5 M, 0.400 ml, 0.400 mmol, 1.98 eq) hinzugefügt und für weitere 4 d bei 60 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (5 ml) gequencht und mit Et₂O (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 50:50).

Es wurde ein Gemisch (20.0 mg) der Produkte 2-Nosyl-3-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (**168**) (18.5 mg, 0.0518 mmol, 51 %), 3-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)butan-1-on (**174**) (<1 %) und 3-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-fluor-butan-1-on (**175**) (1.55 mg, 0.00892 mmol, 9 %) isoliert. Die Ausbeuten wurden aus den Integralen der jeweiligen Signale im ¹H-NMR-Spektrum berechnet.

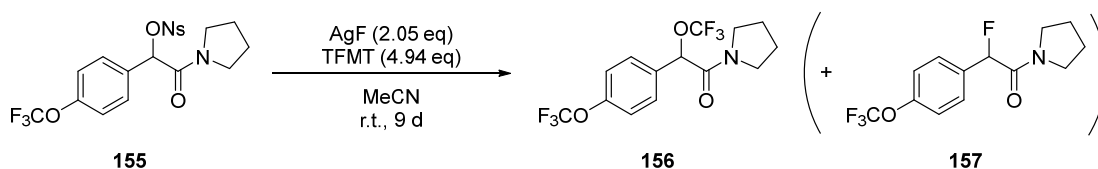


^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 8.60–8.26 (m, 1.7H, H -9(**168**)), 8.19–7.96 (m, 1.7H, H -8(**168**)), 4.86 (d, J = 7.6 Hz, 0.85H, H -3(**168**)), 3.64 (dt, J = 9.9, 6.6 Hz, 0.15H, H -3(**175**)), 3.69–3.60 (m, 1H, H -5(**168**)), 3.59–3.47 (m, 0.6H, H -5(**175**)), 3.46–3.29 (m, 2.6H, H -5'(**168**), H -5'(**175**)), 2.33–2.12 (m, 1H, H -2(**168**), H -2(**175**)), 2.02–1.89 (m, 2H, H -6(**168**), H -6(**175**)), 1.88–1.75 (m, 2H, H -6'(**168**), H -6'(**175**)), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H -1(**168**), H -1(**175**)), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H -1'(**168**), H -1'(**175**)).

^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform- d) δ -59.28 (0.12F, F -7(**174**)), -194.42 (0.88F, F -3(**175**)).

6.7.1.3 Weiterführende Experimente zur Trifluormethoxylierung mit dem *para*-OCF₃Ph-aktivierten Nosyl-Pyrrolidin-Substrat **155**

Alternative Trifluormethoxylierung mit AgF und TFMT:



In einem 2.5 ml-Reaktionsgefäß wurde AgF (22.2 mg, 0.175 mmol, 2.05 eq) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Eine Lösung von 2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**) (40.5 mg, 0.0854 mmol, 1.00 eq) in trock. MeCN (1.5 ml) und TFMT (0.051 ml, 0.42 mmol, 4.9 eq) wurden hinzugefügt und das Gemisch wurde für 10 min bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend für 9 d bei r.t. unter Lichtausschluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer Kanüle entgast und säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 60:40).

Es wurde ein Gemisch aus 2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**) und 1-(Pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**156**) (21.5 mg, 0.0602 mmol, 70 %) isoliert. Die Ausbeute wurde aus den Integralen der jeweiligen Produkt-Signale im ^1H -NMR-Spektrum berechnet.

In einem 50 ml-Schlenkkolben wurde eine AgOCF_3 -Lsg. in MeCN (0.5 M, 0.100 ml, 0.0500 mmol, 1.66 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. MeCN (2.5 ml) vorgelegt. Eine Lösung von *meta*-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (41.5 mg, 0.0500 mmol, 1.66 eq) in trock. THF (12.5 ml) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 30 min bei r.t. unter Lichtausschluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt und der verbleibende Feststoff wurde mit trock. *n*-Hexan (2 x 2 ml) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Eine Lösung von 2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**) (14.3 mg, 0.0301 mmol, 1.00 eq) in trock. MeCN (0.5 ml) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 4 d bei r.t. gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser (5 ml) gequenchet und mit Et_2O (3 x 5 ml) extrahiert. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt und das Rohprodukt wurde NMR-spektroskopisch untersucht. Das Verhältnis der Produkte wurde anhand der jeweiligen Signale im ^{19}F -NMR-Spektrum bestimmt.

Methode C:

In einem 10 ml-Schlenkrohr wurde 2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**) (1 eq) und *meta*-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (0.2 oder 1 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. MeCN- d_3 vorgelegt und ggf. die jeweilige Temperatur eingestellt. Eine Lösung von AgOCF_3 -Lsg. in MeCN (1 oder 4 eq) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für die entsprechende Zeit bei der entsprechenden Temperatur unter Lichtausschluss gerührt. Ggf. wurde die Reaktionslösung auf r.t. abgekühlt und anschließend sofort NMR-spektroskopisch untersucht. Das Verhältnis der Produkte wurde anhand der jeweiligen Signale im ^{19}F -NMR-Spektrum bestimmt.

Methode D:

In einem 10 ml-Schlenkrohr wurde AgF (4.8 mg, 0.038 mmol, 1.1 eq) und *meta*-(3,5-Bis CF_3 Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (30 mg, 0.036 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. MeCN- d_3 (2 ml) vorgelegt. Das Gemisch wurde für 2.5 h bei r.t. unter Lichtausschluss gerührt. Eine Lösung von TFMT (0.5 M, 0.12 ml, 0.060 mmol, 1.7 eq) in trock. MeCN- d_3 wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für weitere 1.5 h bei r.t. gerührt. Eine NMR-Probe wurde entnommen, sodass 0.030 mmol der Mischung in der Lösung verblieben. Eine Lösung von 2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**) (14 mg, 0.030 mmol, 1.0 eq bezogen auf den verbliebenen Komplex) in trock. MeCN- d_3 (0.5 ml) wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 4 d bei r.t. unter Lichtausschluss gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend NMR-spektroskopisch untersucht. Das Verhältnis der Produkte wurde anhand der jeweiligen Signale im ^{19}F -NMR-Spektrum bestimmt.

Methode E:

In einem 2.5 ml-Reaktionsgefäß wurde AgF (4.6 mg, 0.036 mmol, 1.0 eq) und *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40** (31 mg, 0.037 mmol, 1.0 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trock. MeCN-*d*₃ (2 ml) vorgelegt. Eine Lösung von 2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**) (17 mg, 0.036 mmol, 1.0 eq) in trock. MeCN-*d*₃ wurde hinzugefügt und das Gemisch wurde für 10 min bei –30 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von TFMT (0.5 M, 0.14 ml, 0.070 mmol, 1.9 eq) in trock. MeCN-*d*₃ hinzugefügt, das Gemisch wurde auf r.t. erwärmt und für weitere 4 d bei r.t. gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend NMR-spektroskopisch untersucht. Das Verhältnis der Produkte wurde anhand der jeweiligen Signale im ¹⁹F-NMR-Spektrum bestimmt.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Cleland, J., *Environ. Resour. Econ.* **2013**, 55 (4), 543-554.
- [2] Gu, D.; Andreev, K.; Dupre, M. E., *CCDC Weekly* **2021**, 3 (28), 604-613.
- [3] Sadigov, R., *Sci. World* **2022**, 2022, 8110229.
- [4] Jeschke, P., *Pest. Manage. Sci.* **2016**, 72 (3), 433-455.
- [5] Tudi, M.; Daniel Ruan, H.; Wang, L.; Lyu, J.; Sadler, R.; Connell, D.; Chu, C.; Phung, D. T., *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, 18 (3), 1112.
- [6] Padhi, S.; Nayak, A. K.; Behera, A., *Biomed. Pharmacother.* **2020**, 131, 110708.
- [7] Upadhyay, B.; Kozak, P. M.; Stacey, R. B.; Vasan, R. S., *Curr. Hypertens. Rep.* **2022**, 24 (1), 1-20.
- [8] Brown, M. J.; Cruickshank, J. K.; Dominiczak, A. F.; MacGregor, G. A.; Poulter, N. R.; Russell, G. I.; Thom, S.; Williams, B., *J. Hum. Hypertens.* **2003**, 17 (2), 81-86.
- [9] DeRubeis, R. J.; Siegle, G. J.; Hollon, S. D., *Nat. Rev. Neurosci.* **2008**, 9 (10), 788-796.
- [10] Millan, M. J.; Goodwin, G. M.; Meyer-Lindenberg, A.; Ove Ögren, S., *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2015**, 25 (5), 599-656.
- [11] McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T., *J. Chem. Educ.* **2010**, 87 (12), 1348-1349.
- [12] Butler, T. C., *Bull. Hist. Med.* **1970**, 44 (2), 168-172.
- [13] López-Muñoz, F.; Ucha-Udabe, R.; Alamo, C., *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2005**, 1 (4), 329-43.
- [14] Jones, A. W., *Drug Test. Anal.* **2011**, 3 (6), 337-344.
- [15] Agarwal, P.; Huckle, J.; Newman, J.; Reid, D. L., *Drug Discovery Today* **2022**, 27 (12), 103366.
- [16] Hoelder, S.; Clarke, P. A.; Workman, P., *Mol. Oncol.* **2012**, 6 (2), 155-176.
- [17] Statista Statista GmbH, Spartenumsätze der chemisch-pharmazeutischen Industrie in Deutschland in den Jahren 2020 bis 2022 (in Millionen Euro) <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/206253/umfrage/spartenumsaetze-in-der-chemisch-pharmazeutischen-industrie-in-deutschland/> (aufgerufen am 14.03.2024).
- [18] Fried, J.; Sabo, E. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76 (5), 1455-1456.
- [19] Robinson, R. C. V., *Journal of the American Medical Association* **1955**, 157 (15), 1300-1302.
- [20] Rahman, M.; Anjum, F., *Fludrocortisone*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) **2023**, PMID: 33232001.
- [21] Hagmann, W. K., *J. Med. Chem.* **2008**, 51 (15), 4359-4369.
- [22] O'Hagan, D., *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131 (11), 1071-1081.
- [23] Kirk, K. L., *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127 (8), 1013-1029.
- [24] Yu, Y.; Liu, A.; Dhawan, G.; Mei, H.; Zhang, W.; Izawa, K.; Soloshonok, V. A.; Han, J., *Chin. Chem. Lett.* **2021**, 32 (11), 3342-3354.
- [25] Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N., *ACS Omega* **2020**, 5 (19), 10633-10640.
- [26] Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T., *J. Med. Chem.* **2014**, 57 (7), 2832-2842.
- [27] Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H., *Chem. Rev.* **2016**, 116 (2), 422-518.
- [28] Bassetto, M.; Ferla, S.; Pertusati, F., *Future Med. Chem.* **2015**, 7 (4), 527-546.
- [29] Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H., *Chem. Rev.* **2014**, 114 (4), 2432-2506.
- [30] Carvalho, M. F.; Oliveira, R. S., *Crit. Rev. Biotechnol.* **2017**, 37 (7), 880-897.
- [31] Walker, M. C.; Chang, M. C. Y., *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (18), 6527-6536.
- [32] Harper, D. B.; O'Hagan, D., *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 11 (0), 123-133.
- [33] O'Hagan, D.; Harper, D., *J. Fluorine Chem.* **1999**, 100 (1), 127-133.
- [34] Gribble, G. W., *Chapter 1 - Occurrence of Halogenated Alkaloids*. in *The Alkaloids: Chemistry and Biology* (Knölker, H.-J.) Academic Press **2012**, Vol. 71, 1-165.
- [35] Mann, J., *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16 (0), 381-436.
- [36] Szpera, R.; Moseley, D. F. J.; Smith, L. B.; Sterling, A. J.; Gouverneur, V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58 (42), 14824-14848.
- [37] Richardson, P., *Expert Opin. Drug Discovery* **2016**, 11 (10), 983-999.
- [38] Fujiwara, T.; Takeuchi, Y., *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126 (6), 941-955.
- [39] Yerien, D. E.; Bonesi, S.; Postigo, A., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14 (36), 8398-8427.

- [40] Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D., *Chem. Rev.* **2015**, *115* (2), 826-870.
- [41] Smart, B. E., *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109* (1), 3-11.
- [42] Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M., *ChemBioChem* **2004**, *5* (5), 637-643.
- [43] O'Hagan, D., *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 308-319.
- [44] Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F., *Science* **2007**, *317* (5846), 1881-1886.
- [45] Lide, D. R., *Tetrahedron* **1962**, *17* (3), 125-134.
- [46] Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C., *J. Med. Chem.* **1997**, *40* (9), 1347-1365.
- [47] Clader, J. W., *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (1), 1-9.
- [48] Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; Neill, P. M., *Annu. Rev. Pharmacool. Toxicol.* **2001**, *41*, 443-470.
- [49] Abraham, M. H.; Grellier, P. L.; Prior, D. V.; Duce, P. P.; Morris, J. J.; Taylor, P. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, (6), 699-711.
- [50] Kiplinger, J. L.; Richmond, T. G.; Osterberg, C. E., *Chem. Rev.* **1994**, *94* (2), 373-431.
- [51] Howard, J. A. K.; Hoy, V. J.; O'Hagan, D.; Smith, G. T., *Tetrahedron* **1996**, *52* (38), 12613-12622.
- [52] Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Obst Sander, U.; D'Arcy, A.; Stihle, M.; Müller, K.; Diederich, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (22), 2507-2511.
- [53] Berger, R.; Resnati, G.; Metrangolo, P.; Weber, E.; Hulliger, J., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (7), 3496-3508.
- [54] Swartz, F., *Bull. Acad. r. Belg.* **1899**, *37*, 357-383.
- [55] Park, J.; Vail, D.; Lea, K.; Lacher, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70* (4), 1550-1552.
- [56] Henne, A. L.; Smook, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72* (10), 4378-4380.
- [57] McBee, E.; Bolt, R., *Ind. Eng. Chem.* **1947**, *39* (3), 412-415.
- [58] Sheppard, W. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (23), 4860-4861.
- [59] Sheppard, W. A., *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (1), 1-11.
- [60] Aldrich, P.; Sheppard, W. A., *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (1), 11-15.
- [61] Morris, L. E., *Fluroxene*. in *Modern Inhalation Anesthetics* (Chenoweth, M. B.) Springer Berlin Heidelberg **1972**, 93-102.
- [62] Whalen, F. X.; Bacon, D. R.; Smith, H. M., *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **2005**, *19* (3), 323-330.
- [63] Wang, Y.; Ming, X.-X.; Zhang, C.-P., *Curr. Med. Chem.* **2020**, *27* (33), 5599-5652.
- [64] Jeschke, P.; Baston, E.; Leroux, R. F., *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7* (10), 1027-1034.
- [65] Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R., *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131* (2), 140-158.
- [66] Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M., *Chem. Rev.* **2005**, *105* (3), 827-856.
- [67] Leroux, F. R.; Manteau, B.; Vors, J.-P.; Pazenok, S., *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 13.
- [68] Serfaty, I. W.; Hodgins, T.; McBee, E. T., *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (17), 2651-2655.
- [69] Castagnetti, E.; Schlosser, M., *Chem. Eur. J.* **2002**, *8* (4), 799-804.
- [70] Hansch, C.; Leo, A.; Unger, S. H.; Kim, K. H.; Nikaitani, D.; Lien, E. J., *J. Med. Chem.* **1973**, *16* (11), 1207-1216.
- [71] Olah, G. A.; Yamato, T.; Hashimoto, T.; Shih, J. G.; Trivedi, N.; Singh, B. P.; Piteau, M.; Olah, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (12), 3708-3713.
- [72] Shishkov, I. F.; Geise, H. J.; Van Alsenoy, C.; Khristenko, L. V.; Vilkov, L. V.; Senyavian, V. M.; Van der Veken, B.; Herrebout, W.; Lokshin, B. V.; Garkusha, O. G., *J. Mol. Struct.* **2001**, *567-568*, 339-360.
- [73] Kapustin, E. G.; Bzhezovsky, V. M.; Yagupolskii, L. M., *J. Fluorine Chem.* **2002**, *113* (2), 227-237.
- [74] Kamil, W. A.; Haspel-Hentrich, F.; Shreeve, J. M., *Inorg. Chem.* **1986**, *25* (3), 376-380.
- [75] Logvinenko, I. G.; Markushyna, Y.; Kondratov, I. S.; Vashchenko, B. V.; Kliachyna, M.; Tokaryeva, Y.; Pivnytska, V.; Grygorenko, O. O.; Haufe, G., *J. Fluorine Chem.* **2020**, *231*, 109461.

- [76] Liu, J.; Lin, W.; Sorochinsky, A. E.; Butler, G.; Landa, A.; Han, J.; Soloshonok, V. A., *J. Fluorine Chem.* **2022**, 257-258, 109978.
- [77] Landelle, G.; Panossian, A.; R. Leroux, F., *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, 14 (7), 941-951.
- [78] Xing, L.; Blakemore, D. C.; Narayanan, A.; Unwalla, R.; Lovering, F.; Denny, R. A.; Zhou, H.; Bunnage, M. E., *ChemMedChem* **2015**, 10 (4), 715-726.
- [79] Bensimon, G.; Lacomblez, L.; Meininger, V., *N. Engl. J. Med.* **1994**, 330 (9), 585-591.
- [80] Xing, L.; Honda, T.; Fitz, L.; Ojima, I., *4 - Case studies of fluorine in drug discovery*. in Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals (Haufe, G.; Leroux, F. R.) Academic Press **2019**, 181-211.
- [81] Si, Y.; Tang, P., *Chin. J. Chem.* **2023**, 41 (17), 2179-2196.
- [82] Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N., *Chem. Rev.* **2015**, 115 (2), 731-764.
- [83] Hao, B.-Y.; Han, Y.-P.; Zhang, Y.; Liang, Y.-M., *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21 (24), 4926-4954.
- [84] Hardy, M. A.; Chachignon, H.; Cahard, D., *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8 (5), 591-609.
- [85] Yagupolskii, L. M., *Dokl. Akad. Nauk* **1955**, 105, 100-102.
- [86] Feiring, A. E., *J. Org. Chem.* **1979**, 44 (16), 2907-2910.
- [87] Kuroboshi, M.; Suzuki, K.; Hiyama, T., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33 (29), 4173-4176.
- [88] McClinton, M. A.; McClinton, D. A., *Tetrahedron* **1992**, 48 (32), 6555-6666.
- [89] Tang, P.; Jiang, X., *Indirect Construction of the OCF3 Motif*. in Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties, and Applications (Cahard, D.; Ma, J.-A.) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. **2020**, Vol. 2, 195-205.
- [90] Chen, C.; Liu, G., *Direct Trifluoromethoxylation of Aliphatic Compounds*. in Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties, and Applications (Cahard, D.; Ma, J.-A.) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. **2020**, Vol. 2, 251-265.
- [91] Lee, J. W.; Lee, K. N.; Ngai, M.-Y., *Direct Trifluoromethoxylation of Aromatics and Heteroaromatics*. in Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties, and Applications (Cahard, D.; Ma, J.-A.) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. **2020**, Vol. 2, 225-250.
- [92] Tang, P.; Jiang, X., *Reagents for Direct Trifluoromethoxylation*. in Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties, and Applications (Cahard, D.; Ma, J.-A.) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. **2020**, Vol. 2, 207-224.
- [93] Lee, J. W.; Lee, K. N.; Ngai, M. Y., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2019**, 58 (33), 11171-11181.
- [94] Tlili, A.; Toulgoat, F.; Billard, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (39), 11726-11735.
- [95] Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S. M.; Postigo, A., *Chem. Eur. J.* **2022**, 28 (58), e202201776.
- [96] Zhang, X.; Tang, P., *Sci. China Chem.* **2019**, 62 (5), 525-532.
- [97] Besset, T.; Jubault, P.; Pannecoucke, X.; Poisson, T., *Org. Chem. Front.* **2016**, 3 (8), 1004-1010.
- [98] Umemoto, T.; Adachi, K.; Ishihara, S., *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (18), 6905-6917.
- [99] Koller, R.; Stanek, K.; Stolz, D.; Aardoom, R.; Niedermann, K.; Togni, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (24), 4332-4336.
- [100] Liu, J.-B.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L., *Org. Lett.* **2015**, 17 (20), 5048-5051.
- [101] Stanek, K.; Koller, R.; Togni, A., *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (19), 7678-7685.
- [102] Liu, J.-B.; Chen, C.; Chu, L.; Chen, Z.-H.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54 (40), 11839-11842.
- [103] Liang, A.; Han, S.; Liu, Z.; Wang, L.; Li, J.; Zou, D.; Wu, Y.; Wu, Y., *Chem. Eur. J.* **2016**, 22 (15), 5102-5106.
- [104] Hojczyk, K. N.; Feng, P.; Zhan, C.; Ngai, M.-Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (52), 14559-14563.
- [105] Allison, J. A. C.; Cady, G. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81 (5), 1089-1091.
- [106] Roberts, H. L., *J. Chem. Soc.* **1964**, (0), 4538-4540.
- [107] Porter, R. S.; Cady, G. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79 (21), 5628-5631.
- [108] Peláez, W. J.; Argüello, G. A., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (40), 5242-5245.
- [109] Venturini, F.; Navarrini, W.; Famulari, A.; Sansotera, M.; Dardani, P.; Tortelli, V., *J. Fluorine Chem.* **2012**, 140, 43-48.
- [110] Dix, S.; Golz, P.; Schmid, J. R.; Riedel, S.; Hopkinson, M. N., *Chem. Eur. J.* **2021**, 27 (45), 11554-11558.

- [111] Maas, L. M.; Fasting, C.; Voßnacker, P.; Limberg, N.; Golz, P.; Müller, C.; Riedel, S.; Hopkinson, M. N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, 63 (7), e202317770.
- [112] Umemoto, T.; Zhou, M.; Hu, J. *N-trifluoromethoxy pyridine salt compound and preparation method and use thereof*. CN105017143 (A), Shanghai institute of organic chemistry chinese academy of sciences **2015**
- [113] Zheng, W.; Morales-Rivera, C. A.; Lee, J. W.; Liu, P.; Ngai, M.-Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (31), 9645-9649.
- [114] Nyuchev, A. V.; Wan, T.; Cendón, B.; Sambiagio, C.; Struijs, J. J. C.; Ho, M.; Gulías, M.; Wang, Y.; Noël, T., *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 1305-1312.
- [115] Zheng, W.; Lee, J. W.; Morales-Rivera, C. A.; Liu, P.; Ngai, M.-Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (42), 13795-13799.
- [116] Jelier, B. J.; Tripet, P. F.; Pietrasiak, E.; Franzoni, I.; Jeschke, G.; Togni, A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (42), 13784-13789.
- [117] Lee, J. W.; Lim, S.; Maienschein, D. N.; Liu, P.; Ngai, M.-Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59 (48), 21475-21480.
- [118] Ouyang, Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61 (3), e202114048.
- [119] Duhail, T.; Bortolato, T.; Mateos, J.; Anselmi, E.; Jelier, B.; Togni, A.; Magnier, E.; Dagousset, G.; Dell'Amico, L., *Org. Lett.* **2021**, 23 (18), 7088-7093.
- [120] Cong, F.; Wei, Y.; Tang, P., *Chem. Commun.* **2018**, 54 (35), 4473-4476.
- [121] Jiang, X.; Tang, P., *Org. Lett.* **2020**, 22 (13), 5135-5139.
- [122] Yang, H.; Wang, F.; Jiang, X.; Zhou, Y.; Xu, X.; Tang, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (40), 13266-13270.
- [123] Wang, F.; Xu, P.; Cong, F.; Tang, P., *Chem. Sci.* **2018**, 9 (47), 8836-8841.
- [124] Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (28), 5094-5115.
- [125] Yin, G.; Mu, X.; Liu, G., *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49 (11), 2413-2423.
- [126] Chen, C.; Chen, P.; Liu, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (50), 15648-15651.
- [127] Chen, C.; Hou, C.; Chen, P.; Liu, G., *Chin. J. Chem.* **2020**, 38 (4), 346-350.
- [128] Chen, C.; Pflüger, P. M.; Chen, P.; Liu, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58 (8), 2392-2396.
- [129] Chen, C.; Luo, Y.; Fu, L.; Chen, P.; Lan, Y.; Liu, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (4), 1207-1210.
- [130] Qi, X.; Chen, P.; Liu, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (32), 9517-9521.
- [131] Seppelt, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, 16 (5), 322-323.
- [132] Kloeter, G.; Seppelt, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101 (2), 347-349.
- [133] Francisco, J. S., *Chem. Phys.* **1991**, 150 (1), 19-27.
- [134] Francisco, J. S., *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 218 (5), 401-405.
- [135] Nguyen, M. T.; Matus, M. H.; Ngan, V. T.; Haiges, R.; Christe, K. O.; Dixon, D. A., *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112 (6), 1298-1312.
- [136] Farnham, W.; Smart, B.; Middleton, W.; Calabrese, J.; Dixon, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (15), 4565-4567.
- [137] Turksoy, A.; Scattolin, T.; Bouayad-Gervais, S.; Schoenebeck, F., *Chem. Eur. J.* **2020**, 26 (10), 2183-2186.
- [138] Wang, Q.; Zhang, X.; Sorochinsky, A. E.; Butler, G.; Han, J.; Soloshonok, V. A., *Symmetry* **2021**, 13 (12), 2380.
- [139] Johri, K. K.; DesMarteau, D. D., *J. Org. Chem.* **1983**, 48 (2), 242-250.
- [140] Nofle, R. E.; Cady, G. H., *Inorg. Chem.* **1965**, 4 (7), 1010-1012.
- [141] Taylor, S. L.; Martin, J. C., *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (19), 4147-4156.
- [142] Kolomeitsev, A. A.; Vorobyev, M.; Gillandt, H., *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (3), 449-454.
- [143] Lu, Z.; Kumon, T.; Hammond, G. B.; Umemoto, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60 (29), 16171-16177.
- [144] Zhou, M.; Ni, C.; Zeng, Y.; Hu, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (22), 6801-6805.
- [145] Matoušek, V.; Pietrasiak, E.; Sigrüst, L.; Czarniecki, B.; Togni, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014 (15), 3087-3092.

- [146] Li, Y.; Yang, Y.; Xin, J.; Tang, P., *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 755.
- [147] Marrec, O.; Billard, T.; Vors, J.-P.; Pazenok, S.; Langlois, B. R., *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131* (2), 200-207.
- [148] Redwood, M. E.; Willis, C. J., *Can. J. Chem.* **1965**, *43* (7), 1893-1898.
- [149] Bonnefoy, C.; Chefdeville, E.; Panosian, A.; Hanquet, G.; Leroux, F. R.; Toulgoat, F.; Billard, T., *Chem. Eur. J.* **2021**, *27* (64), 15986-15991.
- [150] Newton, J. J.; Jelier, B. J.; Meanwell, M.; Martin, R. E.; Britton, R.; Friesen, C. M., *Org. Lett.* **2020**, *22* (5), 1785-1790.
- [151] Hassani, M. O.; Germain, A.; Brunel, D.; Commeyras, A., *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (1), 65-68.
- [152] Kobayashi, Y.; Yoshida, T.; Kumadaki, I., *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (40), 3865-3866.
- [153] Zha, G.-F.; Han, J.-B.; Hu, X.-Q.; Qin, H.-L.; Fang, W.-Y.; Zhang, C.-P., *Chem. Commun.* **2016**, *52* (47), 7458-7461.
- [154] Barbion, J.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Langlois, B. R.; Billard, T., *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (8), 1037-1040.
- [155] Zhang, Q.-W.; Hartwig, J. F., *Chem. Commun.* **2018**, *54* (72), 10124-10127.
- [156] Koller, R.; Huchet, Q.; Battaglia, P.; Welch, J. M.; Togni, A., *Chem. Commun.* **2009**, (40), 5993-5995.
- [157] Guo, S.; Cong, F.; Guo, R.; Wang, L.; Tang, P., *Nat. Chem.* **2017**, *9* (6), 546-551.
- [158] Jiang, X.; Tang, P., *Chin. J. Chem.* **2021**, *39* (2), 255-264.
- [159] Lei, M.; Miao, H.; Wang, X.; Zhang, W.; Zhu, C.; Lu, X.; Shen, J.; Qin, Y.; Zhang, H.; Sha, S.; Zhu, Y., *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60* (20), 1389-1392.
- [160] Deng, Z.; Zhao, M.; Wang, F.; Tang, P., *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 2569.
- [161] Yang, S.; Chen, M.; Tang, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (23), 7840-7844.
- [162] Huang, Q.; Tang, P., *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (4), 2512-2519.
- [163] Wang, F.; Guo, Y.; Zhang, Y.; Tang, P., *ACS Catal.* **2021**, *11* (6), 3218-3223.
- [164] Deng, Z.; Meng, L.; Bing, X.; Niu, S.; Zhang, X.; Peng, J.; Luan, Y.-X.; Chen, L.; Tang, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146* (4), 2325-2332.
- [165] Liu, J.; Wei, Y.; Tang, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (45), 15194-15199.
- [166] Xin, J.; Deng, X.; Tang, P., *Org. Lett.* **2022**, *24* (3), 881-885.
- [167] Hou, Y.; Zhang, Z.; Sun, X.; Yang, Z.; Luan, Y.-X.; Tang, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62* (18), e202218919.
- [168] Jiang, X.; Deng, Z.; Tang, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (1), 292-295.
- [169] Chai, X.; Hu, X.; Zhao, X.; Yin, Y.; Cao, S.; Jiang, Z., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61* (10), e202115110.
- [170] Johri, K. K.; DesMarteau, D. D., *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (25), 5081-5086.
- [171] Chen, L.-Y.; Pan, P.-F.; Lin, J.-H.; Jin, C.-M.; Xiao, J.-C., *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (5), 3346-3352.
- [172] Yuan, W.-J.; Tong, C.-L.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L., *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (7), 4434-4441.
- [173] Marrec, O.; Billard, T.; Vors, J.-P.; Pazenok, S.; Langlois, B. R., *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (16), 2831-2837.
- [174] Cheng, W.-C.; Kurth, M. J., *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34* (6), 585-608.
- [175] Bonnefoy, C.; Panossian, A.; Hanquet, G.; Leroux, F. R.; Toulgoat, F.; Billard, T., *Chem. Eur. J.* **2023**, *29* (46), e202301513.
- [176] Duran-Camacho, G.; Ferguson, D. M.; Kampf, J. W.; Bland, D. C.; Sanford, M. S., *Org. Lett.* **2021**, *23* (13), 5138-5142.
- [177] Saiter, J.; Guérin, T.; Donnard, M.; Panossian, A.; Hanquet, G.; Leroux, F. R., *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021* (22), 3139-3147.
- [178] Yu, J.; Lin, J.-H.; Yu, D.; Du, R.; Xiao, J.-C., *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 5362.
- [179] Deng, X.-Y.; Lin, J.-H.; Zheng, J.; Xiao, J.-C., *Chem. Commun.* **2015**, *51* (42), 8805-8808.
- [180] Huang, C.; Liang, T.; Harada, S.; Lee, E.; Ritter, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (34), 13308-13310.
- [181] Jakubczyk, M.; Mkrtchyan, S.; Shkooor, M.; Lanka, S.; Budzák, Š.; Iliaš, M.; Skoršepa, M.; Iaroshenko, V. O., *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (23), 10438-10445.

- [182] Yang, Y.-M.; Yao, J.-F.; Yan, W.; Luo, Z.; Tang, Z.-Y., *Org. Lett.* **2019**, 21 (19), 8003-8007.
- [183] Zhang, C.-P.; Vicic, D. A., *Organometallics* **2012**, 31 (22), 7812-7815.
- [184] Chen, S.; Huang, Y.; Fang, X.; Li, H.; Zhang, Z.; Hor, T. S. A.; Weng, Z., *Dalton Trans.* **2015**, 44 (45), 19682-19686.
- [185] Chen, D.; Lu, L.; Shen, Q., *Org. Chem. Front.* **2019**, 6 (11), 1801-1806.
- [186] Chen, D.; Luo, Y.; Lu, L.; Shen, Q., *Organometallics* **2024**.
- [187] Xu, S.; Shao, Y.; Zheng, H.; Leng, X.; Xue, X.-S.; Shen, Q., *New J. Chem.* **2022**, 46 (43), 20760-20767.
- [188] Wisniak, J., *Educ. Quim.* **2010**, 21 (1), 60-69.
- [189] Moulijn, J. A.; van Santen, R. A., *History of Catalysis*. in *Contemporary Catalysis: Science, Technology, and Applications* (Kamer, P. C. J.; Vogt, D.; Thybaut, J.) The Royal Society of Chemistry **2017**.
- [190] Dalko, P. I.; Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40 (20), 3726-3748.
- [191] Dalko, P. I.; Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (39), 5138-5175.
- [192] Georg Bredig, P. S. F., *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7-23.
- [193] Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10 (7), 496-497.
- [194] Hajos, Z. G.; Parrish, D. R., *J. Org. Chem.* **1974**, 39 (12), 1615-1621.
- [195] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (10), 2395-2396.
- [196] List, B., *Synlett* **2001**, 2001 (11), 1675-1686.
- [197] Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (17), 4243-4244.
- [198] MacMillan, D. W. C., *Nature* **2008**, 455 (7211), 304-308.
- [199] Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (33), 6138-6171.
- [200] Buckley, B. R.; Farah, M. M., *Annu. Rep. R. Soc. Chem. Sect. B. Org. Chem.* **2011**, 107 (0), 102-117.
- [201] Oliveira, V. d. G.; Cardoso, M. F. d. C.; Forezi, L. d. S. M., *Catalysts* **2018**, 8 (12), 605.
- [202] Xiang, S.-H.; Tan, B., *Nat. Commun.* **2020**, 11 (1), 3786.
- [203] García Mancheño, O.; Waser, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26 (1), e202200950.
- [204] Aukland, M. H.; List, B., *Pure Appl. Chem.* **2021**, 93 (12), 1371-1381.
- [205] Yu, X.; Wang, W., *Chem. Asian J.* **2008**, 3 (3), 516-532.
- [206] Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45 (10), 1520-1543.
- [207] Auvil, T. J.; Schafer, A. G.; Mattson, A. E., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014 (13), 2633-2646.
- [208] Nishikawa, Y., *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59 (3), 216-223.
- [209] Etter, M. C.; Panunto, T. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 (17), 5896-5897.
- [210] Etter, M. C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (23), 8415-8426.
- [211] Kelly, T. R.; Meghani, P.; Ekkundi, V. S., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (24), 3381-3384.
- [212] Curran, D. P.; Kuo, L. H., *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (12), 3259-3261.
- [213] Curran, D. P.; Kuo, L. H., *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (37), 6647-6650.
- [214] Vachal, P.; Jacobsen, E. N., *Org. Lett.* **2000**, 2 (6), 867-870.
- [215] Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (7), 1279-1281.
- [216] Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (44), 12964-12965.
- [217] Wenzel, A. G.; Lalonde, M. P.; Jacobsen, E. N., *Synlett* **2003**, 2003 (12), 1919-1922.
- [218] Schreiner, P. R.; Wittkopp, A., *Org. Lett.* **2002**, 4 (2), 217-220.
- [219] Schreiner, P. R., *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32 (5), 289-296.
- [220] Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (42), 12672-12673.
- [221] Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y., *Org. Lett.* **2004**, 6 (4), 625-627.
- [222] Li, B.-J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.-C.; Ding, L.-S.; Wu, Y., *Synlett* **2005**, 2005 (04), 603-606.
- [223] Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T., *Org. Lett.* **2005**, 7 (10), 1967-1969.
- [224] Zheng, W.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q., *Acta Phys. Chim. Sin.* **2007**, 23 (7), 1018-1024.
- [225] Wittkopp, A.; Schreiner, P. R., *Chem. Eur. J.* **2003**, 9 (2), 407-414.
- [226] Takemoto, Y., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3 (24), 4299-4306.

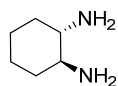
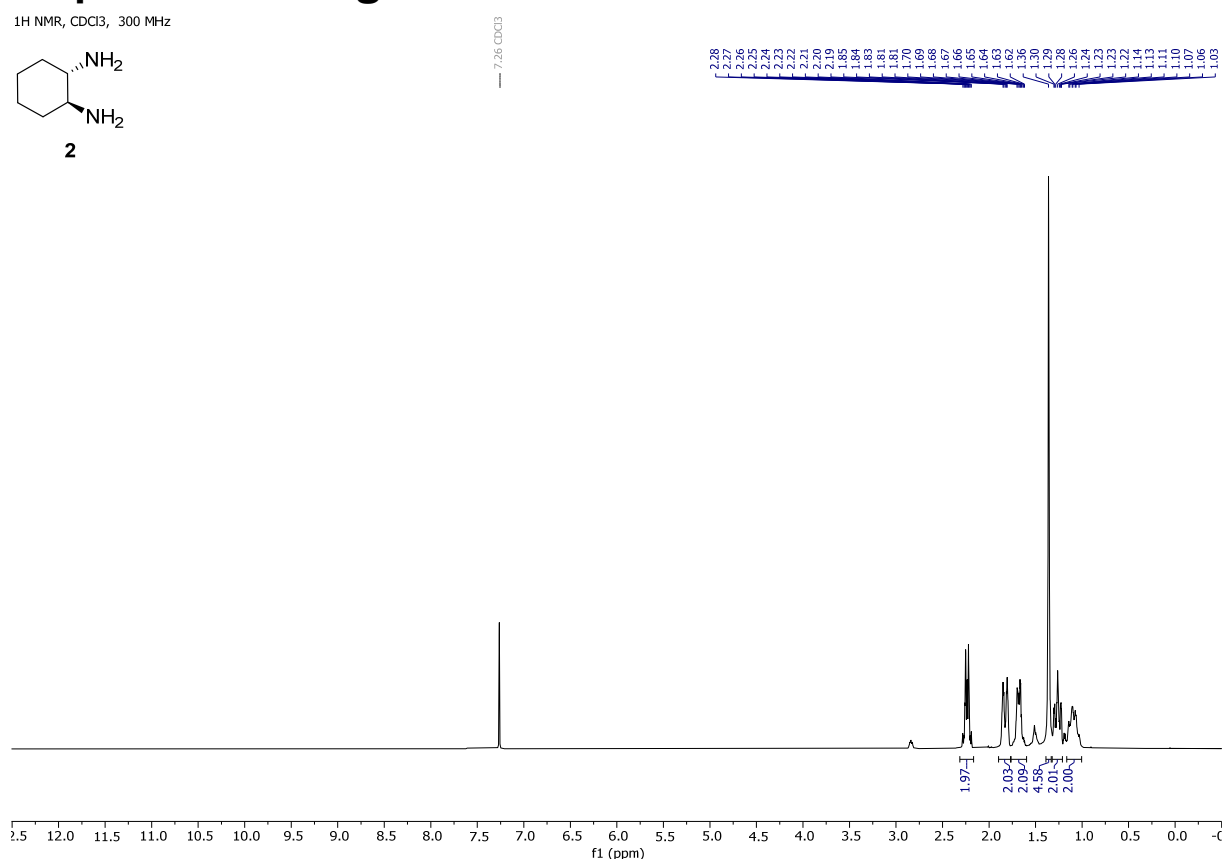
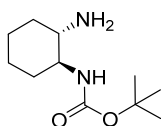
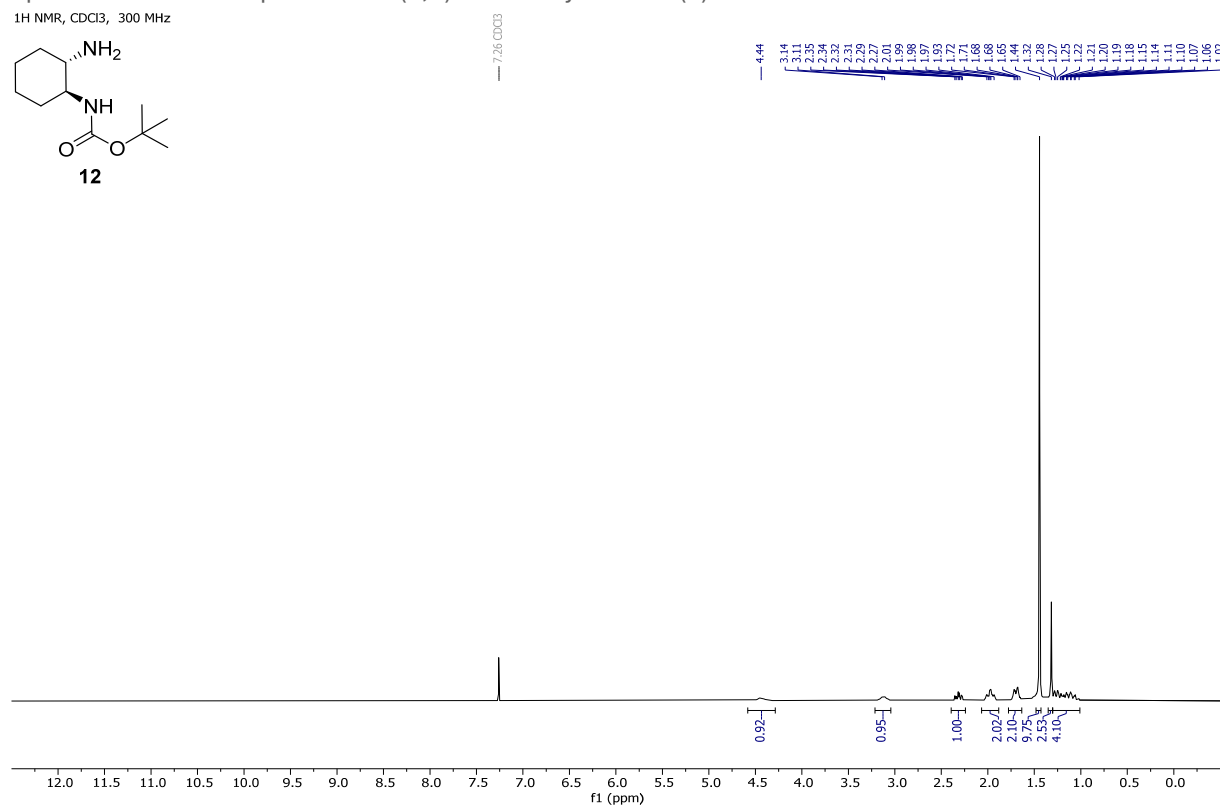
- [227] Zhang, Z.; Schreiner, P. R., *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38 (4), 1187-1198.
- [228] Connon, S. J., *Chem. Commun.* **2008**, (22), 2499-2510.
- [229] Connon, S. J., *Synlett* **2009**, 2009 (03), 354-376.
- [230] Volz, N.; Clayden, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (51), 12148-12155.
- [231] Vera, S.; García-Urricelqui, A.; Mielgo, A.; Oiarbide, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26 (7), e202201254.
- [232] Gimeno, M. C.; Herrera, R. P., *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020 (9), 1057-1068.
- [233] Atashkar, B.; Zolfigol, M. A.; Mallakpour, S., *Mol. Catal.* **2018**, 452, 192-246.
- [234] Yokoya, M.; Kimura, S.; Yamanaka, M., *Chem. Eur. J.* **2021**, 27 (18), 5601-5614.
- [235] Kundu, S.; Egboluche, T. K.; Hossain, M. A., *Acc. Chem. Res.* **2023**, 56 (11), 1320-1329.
- [236] Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Mosca, L., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (10), 3889-3915.
- [237] Karmakar, A.; Hazra, S.; Pombeiro, A. J. L., *Coord. Chem. Rev.* **2022**, 453, 214314.
- [238] Breuzard, J. A. J.; Christ-Tommasino, M. L.; Lemaire, M., *Chiral Ureas and Thioureas in Asymmetric Catalysis*. in *Chiral Diazaligands for Asymmetric Synthesis* (Lemaire, M.; Mangeney, P.) Springer Berlin Heidelberg **2005**, 231-270.
- [239] Izaga, A.; Herrera, R. P.; Gimeno, M. C., *ChemCatChem* **2017**, 9 (7), 1313-1321.
- [240] Garuti, L.; Roberti, M.; Bottegoni, G.; Ferraro, M., *Curr. Med. Chem.* **2016**, 23 (15), 1528-1548.
- [241] Dhananjay Jagtap, A.; Bharatrao Kondekar, N.; A. Sadani, A.; Chern, J.-W., *Curr. Med. Chem.* **2017**, 24 (6), 622-651.
- [242] Ghosh, A. K.; Brindisi, M., *J. Med. Chem.* **2020**, 63 (6), 2751-2788.
- [243] Ronchetti, R.; Moroni, G.; Carotti, A.; Gioiello, A.; Camaioni, E., *RSC med. chem.* **2021**, 12 (7), 1046-1064.
- [244] Bigi, F.; Maggi, R.; Sartori, G., *Green Chem.* **2000**, 2 (4), 140-148.
- [245] Izdebski, J.; Pawlak, D., *Synthesis* **1989**, 21 (06), 423-425.
- [246] Bast, C. B.; Glass-Mattie, D. F., *Chapter 23 - Phosgene*. in *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents* (Third Edition) (Gupta, R. C.) Academic Press **2020**, 341-351.
- [247] Knölker, H.-J.; Braxmeier, T.; Schlechtingen, G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34 (22), 2497-2500.
- [248] Lamothe, M.; Perez, M.; Colovray-Gotteland, V.; Halazy, S., *Synlett* **1996**, 1996 (06), 507-508.
- [249] Staab, H. A., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 609 (1), 75-83.
- [250] Batey, R. A.; Santhakumar, V.; Yoshina-Ishii, C.; Taylor, S. D., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (35), 6267-6270.
- [251] Eckert, H.; Forster, B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1987**, 26 (9), 894-895.
- [252] Majer, P.; Randad, R. S., *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (7), 1937-1938.
- [253] Staab, H. A.; Seel, G., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 612 (1), 187-193.
- [254] Katritzky, A. R.; Pleyne, D. P. M.; Yang, B., *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (12), 4155-4158.
- [255] Degani, I.; Fochi, R.; Regondi, V., *Synthesis* **1981**, 1981 (02), 149-151.
- [256] Leung, M.-k.; Lai, J.-L.; Lau, K.-H.; Yu, H.-h.; Hsiao, H.-J., *J. Org. Chem.* **1996**, 61 (12), 4175-4179.
- [257] Steppeler, F.; Iwan, D.; Wojaczyńska, E.; Wojaczyński, J., *Molecules* **2020**, 25 (2), 401.
- [258] Jiang, X.; Tang, P., *Chin. J. Chem.* **2020**, 38 (1), 101-102.
- [259] Kondo, H.; Maeno, M.; Hirano, K.; Shibata, N., *Chem. Commun.* **2018**, 54 (44), 5522-5525.
- [260] Liang, Y.; Maeno, M.; Zhao, Z.; Shibata, N., *Molecules* **2019**, 24 (15), 2774.
- [261] Huang, W.; Wan, X.; Shen, Q., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (39), 11986-11989.
- [262] Pavlov, V. A., *Tetrahedron* **2008**, 64 (7), 1147-1179.
- [263] Ahmad, S.; Isab, A. A.; Perzanowski, H. P., *Transition Met. Chem.* **2002**, 27 (7), 782-785.
- [264] Chen, B.-C.; Zhou, P.; Davis, F. A.; Ciganek, E., *α -Hydroxylation of Enolates and Silyl Enol Ethers*. in *Organic Reactions* (Overman, L. E.) John Wiley & Sons Inc **2003**, Vol. 62, 1-356.
- [265] Plietker, B., *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16 (21), 3453-3459.
- [266] Rizzacasa, M.; Ricca, M., *Synthesis* **2023**, 55 (15), 2273-2284.
- [267] Tanaka, T.; Kawase, M.; Tani, S., *Biorg. Med. Chem.* **2004**, 12 (2), 501-505.
- [268] Wallace, O. B.; Smith, D. W.; Deshpande, M. S.; Polson, C.; Felsenstein, K. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13 (6), 1203-1206.

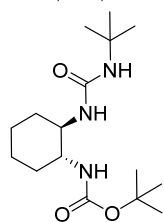
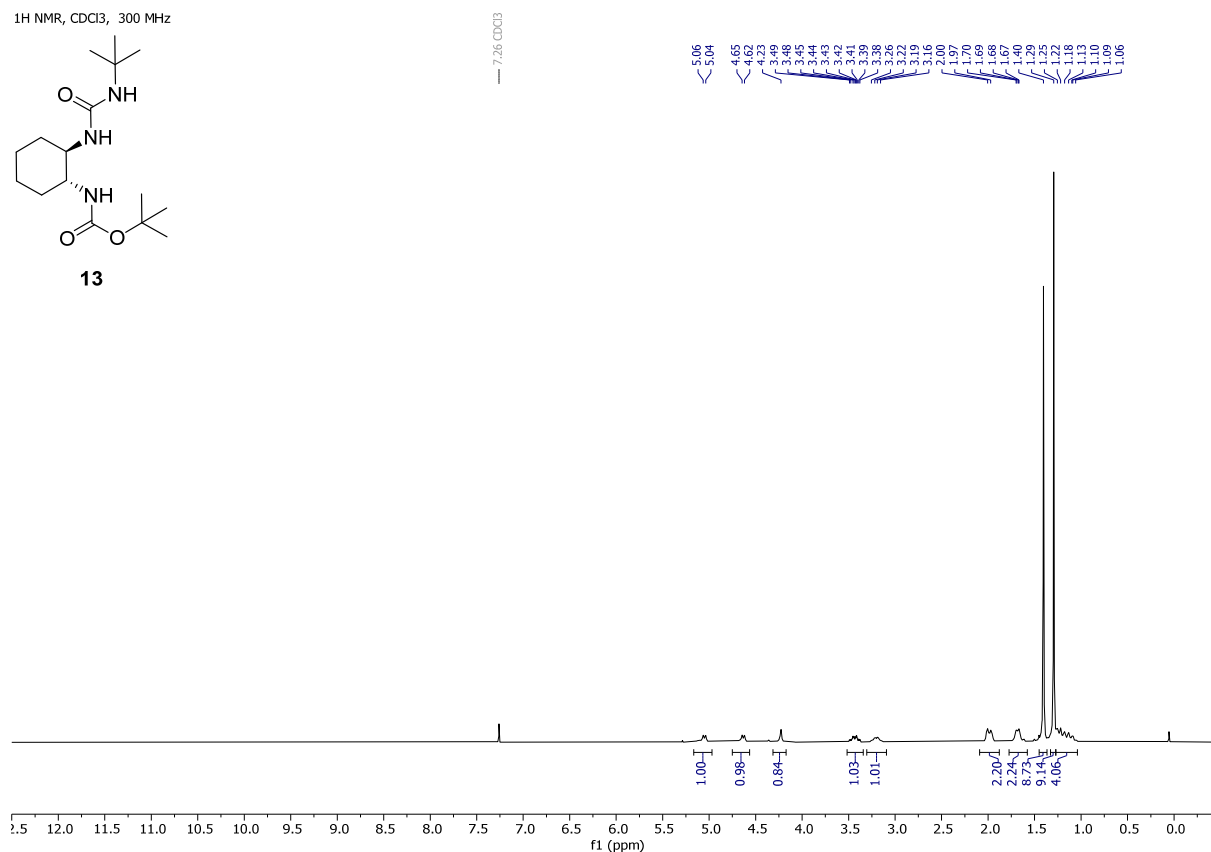
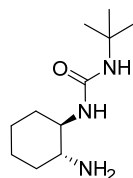
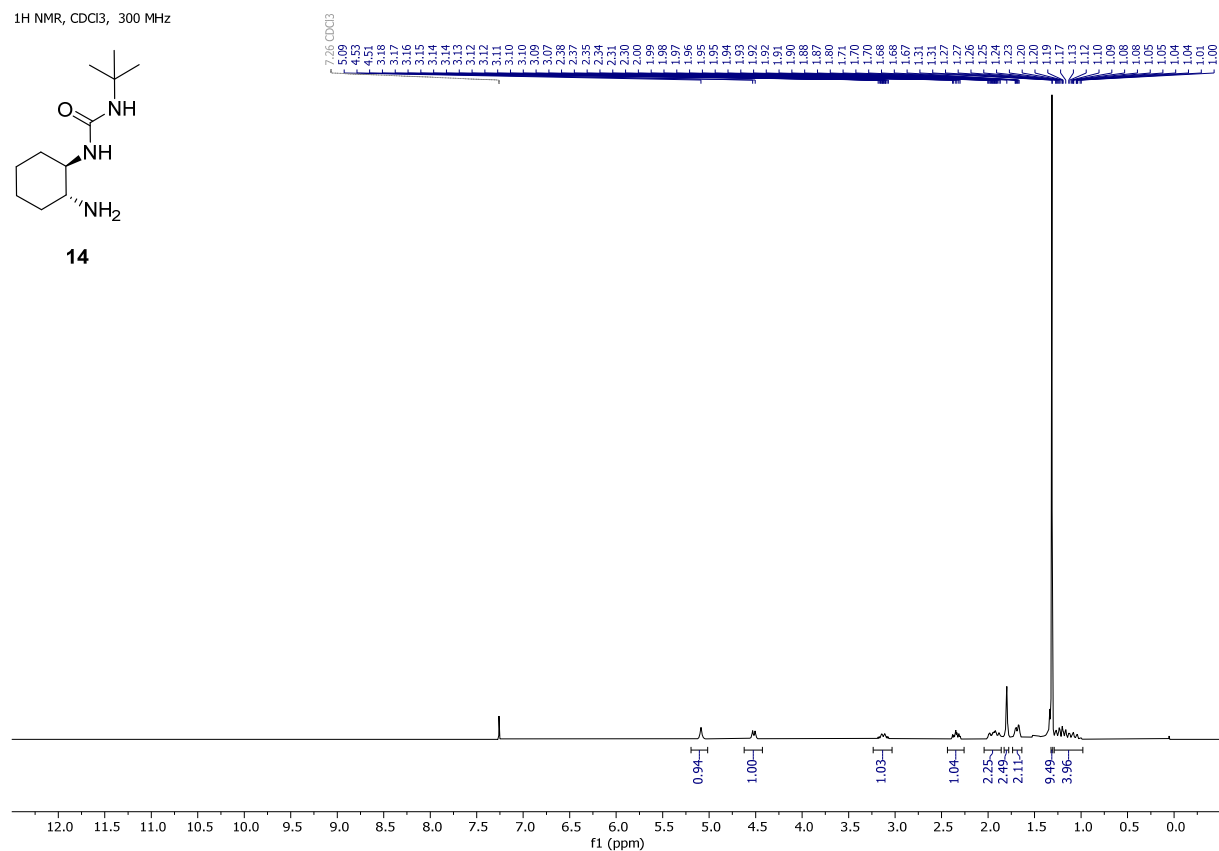
- [269] Hagar, M.; Ragaini, F.; Monticelli, E.; Caselli, A.; Macchi, P.; Casati, N., *Chem. Commun.* **2010**, 46 (33), 6153-6155.
- [270] Ragaini, F.; Gasperini, M.; Gallo, E.; Macchi, P., *Chem. Commun.* **2005**, (8), 1031-1033.
- [271] Moore, J. A.; Vasudevan, K.; Hill, N. J.; Reeske, G.; Cowley, A. H., *Chem. Commun.* **2006**, (27), 2913-2915.
- [272] Chang, M.-C.; Chen, S.-A., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1987**, 25 (9), 2543-2559.
- [273] Witek, S.; Bielawski, J.; Bielawska, A., *J. prakt. Chem.* **1979**, 321 (5), 804-812.
- [274] Park, J.; Lang, K.; Abboud, K. A.; Hong, S., *Chem. Eur. J.* **2011**, 17 (7), 2236-2245.
- [275] Sattar, F.; Feng, Z.; Zou, H.; Ye, H.; Zhang, Y.; You, L., *Org. Chem. Front.* **2021**, 8 (14), 3760-3769.
- [276] Brotzel, F.; Chu, Y. C.; Mayr, H., *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (10), 3679-3688.
- [277] Lauterbach, T.; Livendahl, M.; Rosellón, A.; Espinet, P.; Echavarren, A. M., *Org. Lett.* **2010**, 12 (13), 3006-3009.
- [278] Kumar Alamsetti, S.; Muthupandi, P.; Sekar, G., *Chem. Eur. J.* **2009**, 15 (22), 5424-5427.
- [279] Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., *Protection for the Amino Group*. in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (Wuts, P. G. M.) John Wiley & Sons, Inc. **2006**, 696-926.
- [280] Van Stein, G. C.; Van Koten, G.; Blank, F.; Taylor, L. C.; Vrieze, K.; Spek, A. L.; Duisenberg, A. J. M.; Schreurs, A. M. M.; Kojić-Prodić, B.; Brevard, C., *Inorg. Chim. Acta* **1985**, 98 (2), 107-120.
- [281] Wong, W.-K.; Chik, T.-W.; Hui, K.-N.; Williams, I.; Feng, X.; Mak, T. C. W.; Che, C.-M., *Polyhedron* **1996**, 15 (24), 4447-4460.
- [282] Richmond, T. G.; Kelson, E. P.; Arif, A. M.; Carpenter, G. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110 (7), 2334-2335.
- [283] Modder, J. F.; Leijen, R. J.; Vrieze, K.; Smeets, W. J. J.; Spek, A. L.; van Koten, G., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, (24), 4021-4028.
- [284] Banik, B.; Tairai, A.; Shahnaz, N.; Das, P., *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (42), 5627-5630.
- [285] Shaw, S.; White, J. D., *Chem. Rev.* **2019**, 119 (16), 9381-9426.
- [286] Andrez, J.-C., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (29), 4225-4228.
- [287] Cushion, M.; Ebrahimpour, P.; Haddow, M. F.; Hallett, A. J.; Mansell, S. M.; Orpen, A. G.; Wass, D. F., *Dalton Trans.* **2009**, (9), 1632-1635.
- [288] Dakin, L. A.; Ong, P. C.; Panek, J. S.; Staples, R. J.; Stavropoulos, P., *Organometallics* **2000**, 19 (15), 2896-2908.
- [289] Gimeno, M. C.; Laguna, A., *Chem. Rev.* **1997**, 97 (3), 511-522.
- [290] Gimeno, M. C.; Laguna, A., *Comprehensive coordination chemistry II from biology to nanotechnology 6: Transition metal groups 9 - 12*. in *Comprehensive Coordination Chemistry II* (McCleverty, J. A.; Meyer, T. J.) Elsevier Ltd. **2004**, Vol. 6, 911-1145.
- [291] Weber, B., *Koordinationschemie Grundlagen und aktuelle Trends*. Springer Spektrum **2021**, 64-67.
- [292] Ozawa, J.; Kanai, M., *Org. Lett.* **2017**, 19 (6), 1430-1433.
- [293] Kellogg, K. B.; Cady, G. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70 (12), 3986-3990.
- [294] Mulholland, G. K.; Ehrenkauf, R. E., *J. Org. Chem.* **1986**, 51 (9), 1482-1489.
- [295] Li, K.; Jiang, H.; Zeng, M.; Tan, C.; Chen, Z.; Yin, G., *J. Org. Chem.* **2022**, 87 (24), 16592-16603.
- [296] Hirschberg, M. E.; Wenda, A.; Frohn, H.-J.; Ignat'ev, N. V., *J. Fluorine Chem.* **2012**, 138, 24-27.
- [297] Colomban, C.; Kudrik, E. V.; Afanasiev, P.; Sorokin, A. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (32), 11321-11330.
- [298] Corson, B. B.; McAllister, R. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51 (9), 2822-2825.
- [299] Shaikh, S. K. J.; Kamble, R. R.; Bayannavar, P. K.; Kariduraganavar, M. Y., *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 11 (2), e202100650.
- [300] Zhang, S.; Ouyang, Y.; Gao, Y.; Li, P., *Acc. Chem. Res.* **2024**, 57 (6), 957-970.
- [301] Ouyang, Y.; Zhan, M.; Zhou, J.; Jiao, J.; Hu, H.; Yamada, Y. M. A.; Li, P., *Chin. J. Chem.* **2019**, 37 (8), 807-810.
- [302] Bolm, C.; Ewald, M.; Felder, M.; Schlingloff, G., *Chem. Ber.* **1992**, 125 (5), 1169-1190.

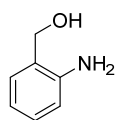
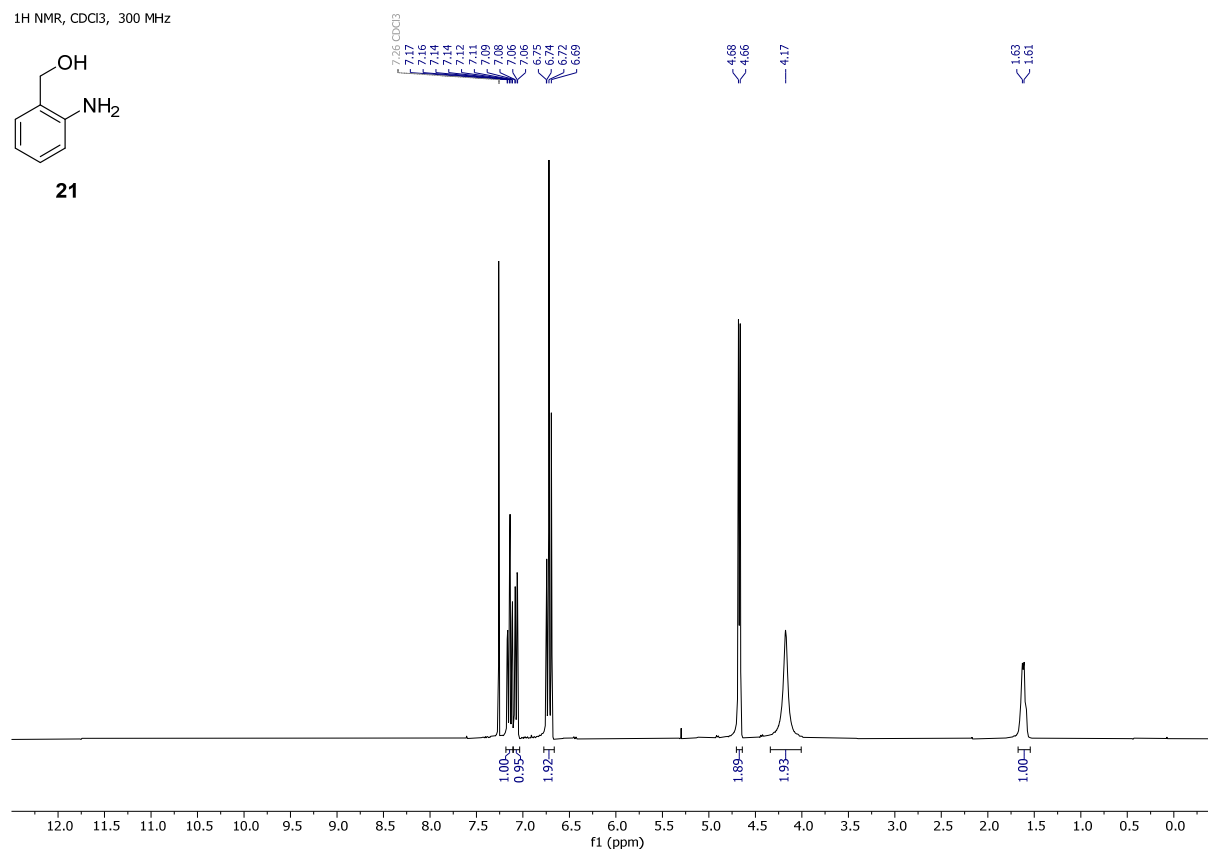
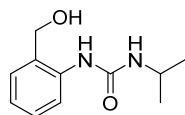
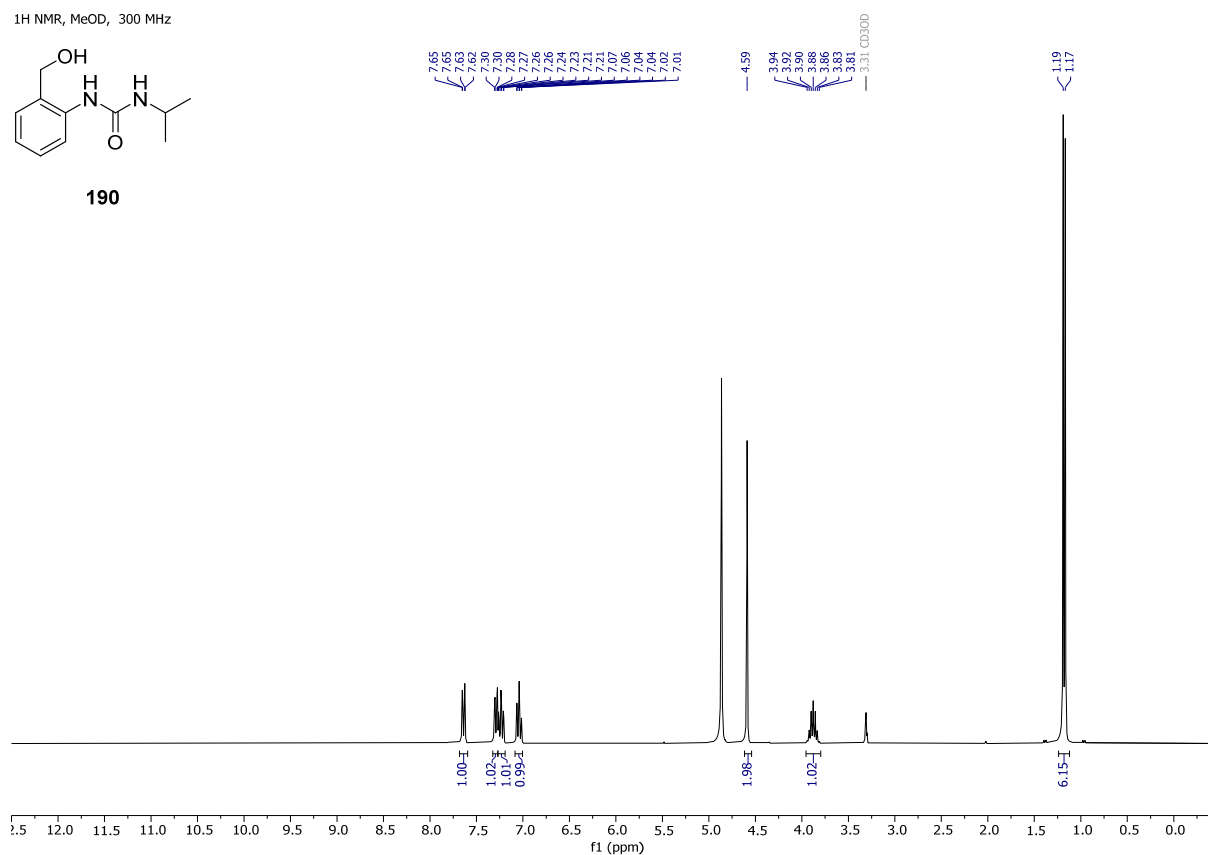
- [303] Lyle, M. P. A.; Draper, N. D.; Wilson, P. D., *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4 (5), 877-885.
- [304] Malkov, A. V.; Pernazza, D.; Bell, M.; Bella, M.; Massa, A.; Teplý, F.; Meghani, P.; Kočovský, P., *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (12), 4727-4742.
- [305] Chen, Z.-Y.; Xu, K.-L.; Wang, X.-R.; Hu, P.; Jiang, W.-Y.; Dai, Y.-F.; Peng, L.-J.; Liu, X.-L., *New J. Chem.* **2024**, 48 (15), 6670-6675.
- [306] Chelucci, G.; Loriga, G.; Murineddu, G.; Pinna, G. A., *Synthesis* **2003**, 1 (01), 0073-0078.
- [307] Schoffers, E., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003 (7), 1145-1152.
- [308] Chelucci, G.; Thummel, R. P., *Chem. Rev.* **2002**, 102 (9), 3129-3170.
- [309] Chelucci, G., *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35 (12), 1230-1243.
- [310] Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L., *Chapter 1 - Common Physical Techniques Used in Purification*. in *Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)* (Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L.) Elsevier **2009**, 1-60.
- [311] Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L., *Chapter 4 - Purification of Organic Chemicals*. in *Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)* (Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L.) Butterworth-Heinemann **2009**, 88-444.
- [312] Frenkel, A. D.; Liveley, S. E.; Powers, J. P.; Smith, A.; Sun, D.; Tomooka, C.; Wang, Z. *Benzimidazole derivatives*. US2003144286A1, Tularik Inc. **2003**
- [313] Gaied, L. B.; Fincias, N.; Garrec, J.; Kaïm, L. E., *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019 (47), 7656-7665.
- [314] Zhu, Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (1), 153-156.
- [315] Lee, D. W.; Ha, H. J.; Lee, W. K., *Synth. Commun.* **2007**, 37 (5), 737-742.
- [316] Bieszczad, B.; Gilheany, D. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (15), 4272-4276.
- [317] Medda, A. K.; Park, C. M.; Jeon, A.; Kim, H.; Sohn, J.-H.; Lee, H.-S., *Org. Lett.* **2011**, 13 (13), 3486-3489.
- [318] Bied, C.; Moreau, J. J. E.; Wong Chi Man, M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12 (2), 329-336.
- [319] Yan, Z.; Wan, C.; Wan, J.; Wang, Z., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14 (19), 4405-4408.
- [320] Markiewicz, J. T.; Wiest, O.; Helquist, P., *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (14), 4887-4890.
- [321] Murakami, Y.; Hara, H.; Okada, T.; Hashizume, H.; Kii, M.; Ishihara, Y.; Ishikawa, M.; Shimamura, M.; Mihara, S.-i.; Kato, G.; Hanasaki, K.; Hagishita, S.; Fujimoto, M., *J. Med. Chem.* **1999**, 42 (14), 2621-2632.
- [322] Ema, T.; Tanida, D.; Matsukawa, T.; Sakai, T., *Chem. Commun.* **2008**, (8), 957-959.
- [323] Chang, X.; Zhang, Q.; Guo, C., *Org. Lett.* **2019**, 21 (12), 4915-4918.
- [324] Zhang, L.; Bi, X.; Guan, X.; Li, X.; Liu, Q.; Barry, B.-D.; Liao, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (43), 11303-11307.
- [325] Yuan, Z.-L.; Lei, Z.-Y.; Shi, M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19 (11), 1339-1346.
- [326] Zhao, Y.; Li, D.; Zhao, L.; Zhang, J., *Synthesis* **2011**, 2011 (06), 873-880.
- [327] Konno, M.; Nakae, T.; Sakuyama, S.; Nishizaki, M.; Odagaki, Y.; Nakai, H.; Hamanaka, N., *Biorg. Med. Chem.* **1997**, 5 (8), 1621-1647.
- [328] Schadendorf, T.; Hoppmann, C.; Rück-Braun, K., *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (51), 9044-9047.
- [329] Liu, W.-Q.; Vidal, M.; Olszowy, C.; Million, E.; Lenoir, C.; Dhôtel, H.; Garbay, C., *J. Med. Chem.* **2004**, 47 (5), 1223-1233.
- [330] Sternson, S. M.; Wong, J. C.; Grozinger, C. M.; Schreiber, S. L., *Org. Lett.* **2001**, 3 (26), 4239-4242.
- [331] Shyshov, O.; Brachvogel, R.-C.; Bachmann, T.; Srikantharajah, R.; Segets, D.; Hampel, F.; Puchta, R.; von Delius, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (3), 776-781.
- [332] Doerr, A. M.; Burroughs, J. M.; Legaux, N. M.; Long, B. K., *Catalysis Science & Technology* **2020**, 10 (19), 6501-6510.
- [333] Park, M.; Schmidt, C.; Türck, S.; Hanusch, F.; Hirmer, S. V.; Ott, I.; Casini, A.; Inoue, S., *ChemPlusChem* **2024**, 89 (4), e202300557.
- [334] Djordjevic, B.; Porter, K. A.; Nogai, S.; Schier, A.; Schmidbaur, H., *Organometallics* **2003**, 22 (25), 5336-5344.
- [335] Langhals, E.; Langhals, H., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (6), 859-862.
- [336] Li, J.; Huang, C.; Wen, D.; Zheng, Q.; Tu, B.; Tu, T., *Org. Lett.* **2021**, 23 (3), 687-691.

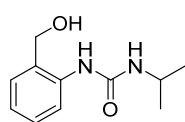
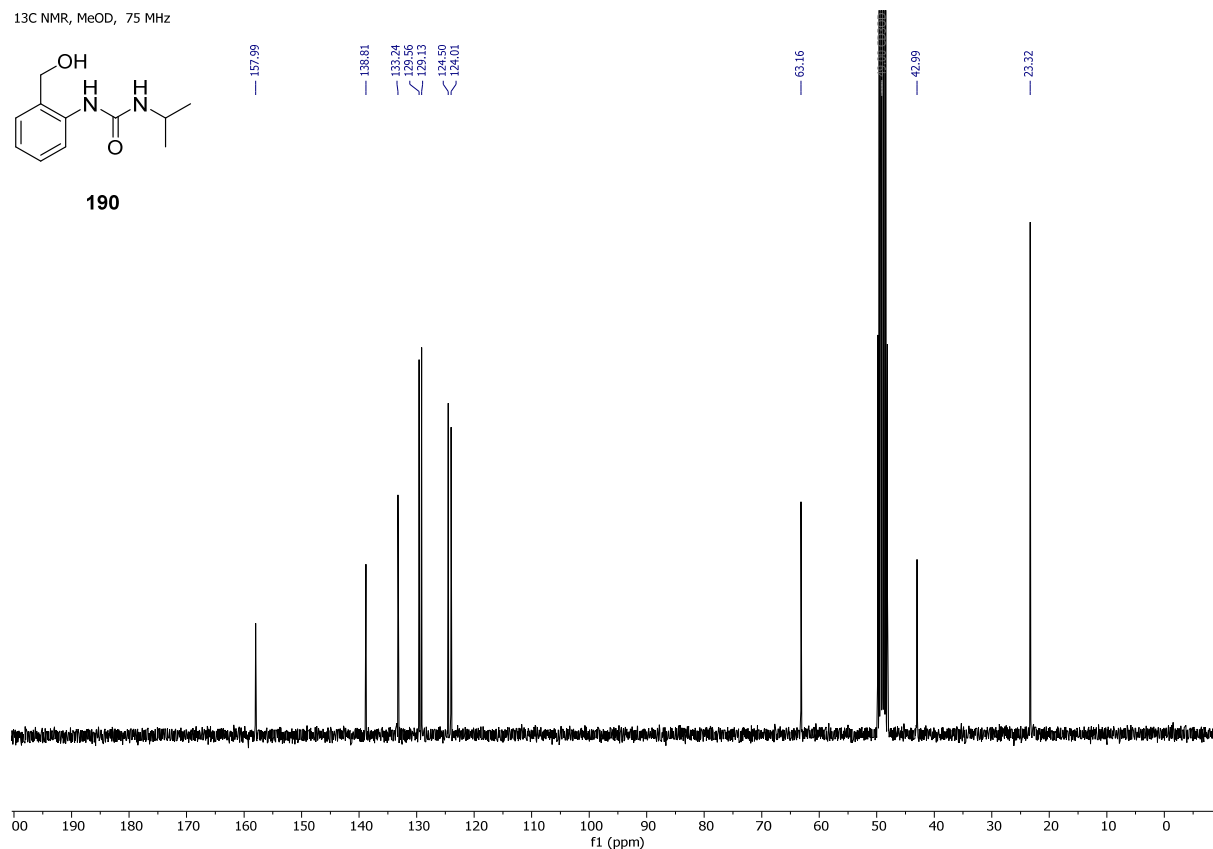
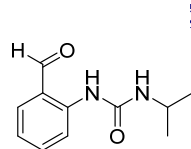
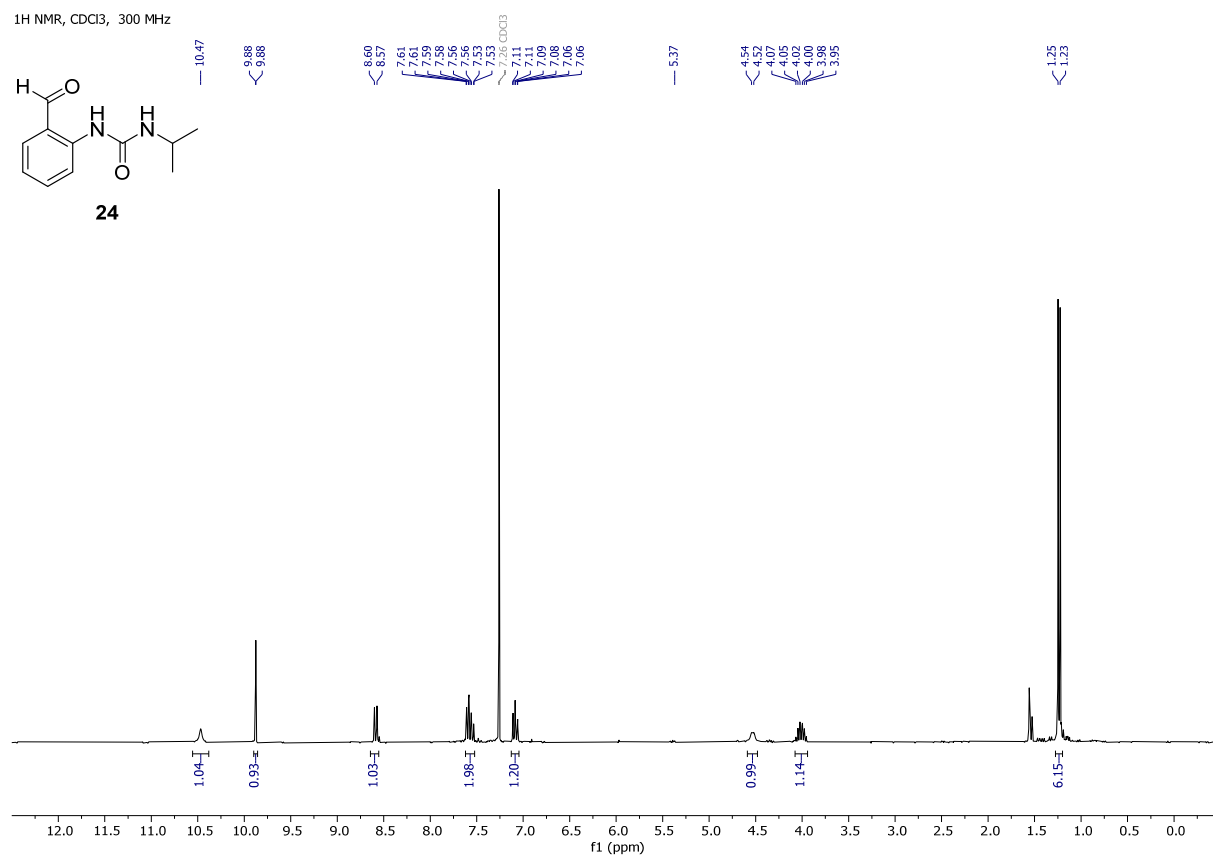
- [337] Kubyshkin, V.; Budisa, N., *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15 (32), 6764-6772.
- [338] Mao, K.; Lv, L.; Li, Z., *J. Org. Chem.* **2023**, 88 (14), 10137-10146.
- [339] Murray, J. I.; Spivey, A. C., *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (18), 3825-3830.
- [340] Roslin, S.; Odell, L. R., *Chem. Commun.* **2017**, 53 (51), 6895-6898.
- [341] Kamal, A.; Balakrishna, M.; Nayak, V. L.; Shaik, T. B.; Faazil, S.; Nimbarte, V. D., *ChemMedChem* **2014**, 9 (12), 2766-2780.
- [342] Dirania, M. K. M.; Hill, J., *J. Chem. Soc. C* **1969**, (16), 2144-2147.
- [343] Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C., *Chem. Commun.* **2013**, 49 (6), 591-593.
- [344] Tanbouza, N.; Petti, A.; Leech, M. C.; Caron, L.; Walsh, J. M.; Lam, K.; Ollevier, T., *Org. Lett.* **2022**, 24 (25), 4665-4669.
- [345] Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (16), 5192-5201.
- [346] Liu, Y.; Liu, S.; Li, D.; Zhang, N.; Peng, L.; Ao, J.; Song, C. E.; Lan, Y.; Yan, H., *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141 (2), 1150-1159.
- [347] Kantam, M. L.; Yadav, J.; Laha, S.; Srinivas, P.; Sreedhar, B.; Figueras, F., *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (12), 4608-4611.
- [348] Lai, P.-S.; Taylor, M. S., *Synthesis* **2010**, 2010 (09), 1449-1452.
- [349] Basavaiah, D.; Rama Krishna, P., *Tetrahedron* **1995**, 51 (8), 2403-2416.
- [350] Xu, C.; Li, X.; Bai, L., *J. Org. Chem.* **2022**, 87 (6), 4298-4304.
- [351] Poterała, M.; Dranka, M.; Borowiecki, P., *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017 (16), 2290-2304.
- [352] Masaki, H.; Takasugi, H.; Nagayama, T.; Shimono, R.; Uchino, Y.; Takayanagi, K. *Fused imidazole derivative* US2013/0065896, Toa Eiyo Ltd **2013**
- [353] Hoffman, R. V.; Kim, H.-O., *Tetrahedron* **1992**, 48 (15), 3007-3020.
- [354] Kim, H. O.; Olsen, R. K.; Choi, O. S., *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (20), 4531-4536.
- [355] Honda, Y.; Ori, A.; Tsuchihashi, G.-i., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 60 (3), 1027-1036.
- [356] Hasuoka, A.; Nishikimi, Y.; Nakayama, Y.; Kamiyama, K.; Nakao, M.; Miyagawa, K.; Nishimura, O.; Fujino, M., *J. Antibiot (Tokyo)* **2002**, 55 (3), 322-36.
- [357] Citron, C. A.; Rabe, P.; Dickschat, J. S., *J. Nat. Prod.* **2012**, 75 (10), 1765-1776.
- [358] Ferreró, M.; Galobardes, M.; Martín, R.; Montes, T.; Romea, P.; Rovira, R.; Urpí, F.; Vilarrasa, J., *Synthesis* **2000**, 2000 (11), 1608-1614.
- [359] Takahira, Y.; Chen, M.; Kawamata, Y.; Mykhailiuk, P.; Nakamura, H.; Peters, B. K.; Reisberg, S. H.; Li, C.; Chen, L.; Hoshikawa, T.; Shibuguchi, T.; Baran, P. S., *Synlett* **2019**, 30 (10), 1178-1182.
- [360] Lagoja, I. M.; Pannecouque, C.; Van Aerschot, A.; Witvrouw, M.; Debyser, Z.; Balzarini, J.; Herdewijn, P.; De Clercq, E., *J. Med. Chem.* **2003**, 46 (8), 1546-1553.
- [361] Chen, B.; Wu, X.-F., *Org. Lett.* **2019**, 21 (18), 7624-7629.
- [362] Liang, Y.-F.; Wu, K.; Song, S.; Li, X.; Huang, X.; Jiao, N., *Org. Lett.* **2015**, 17 (4), 876-879.
- [363] O'Toole, S. E.; Rose, C. A.; Gundala, S.; Zeitler, K.; Connon, S. J., *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (2), 347-357.

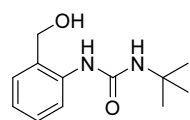
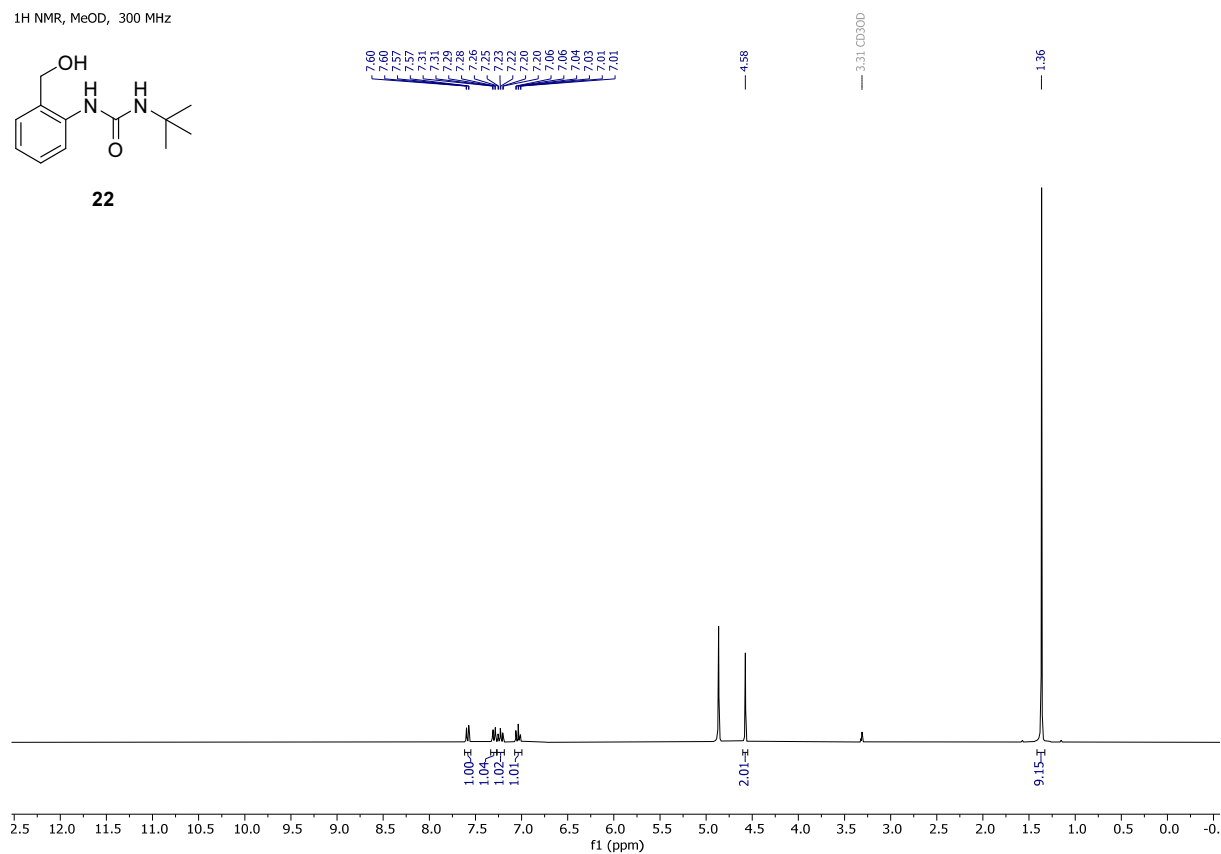
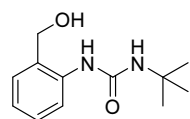
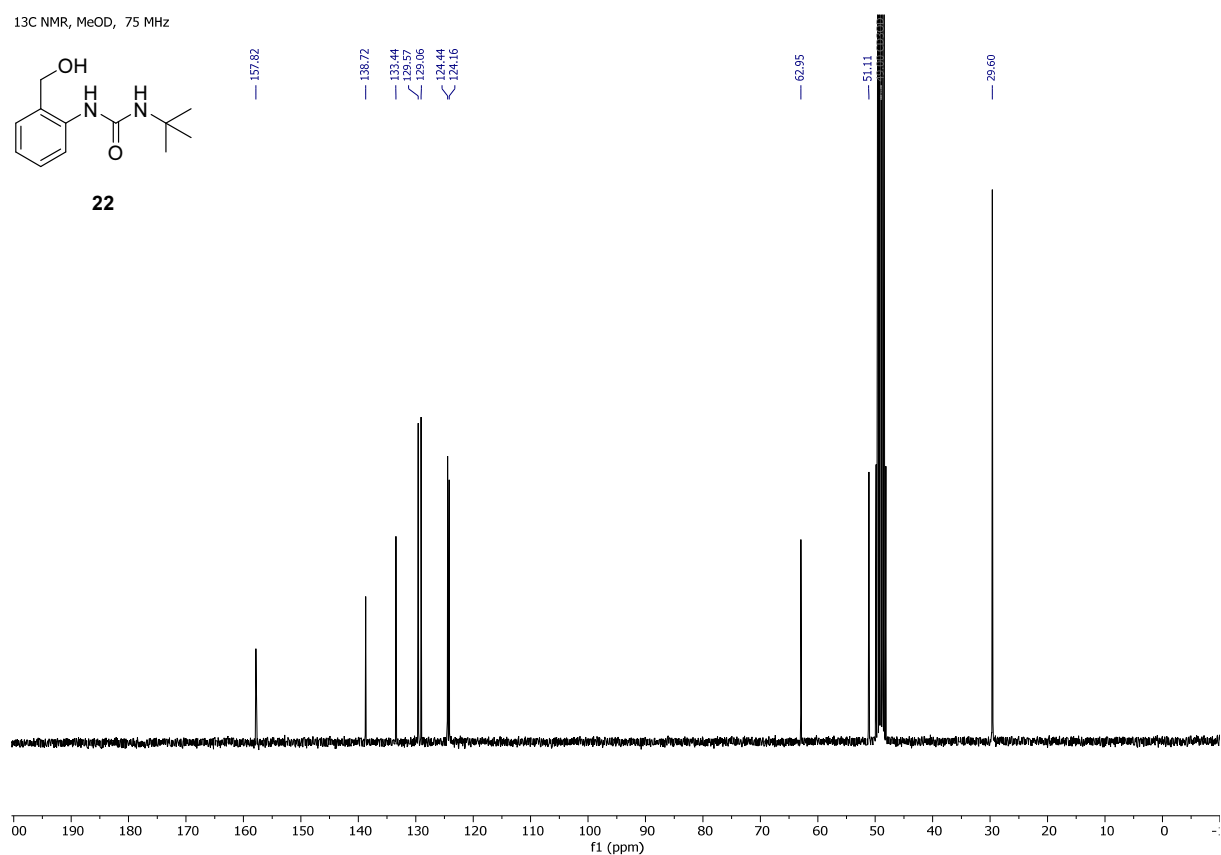
8 Spektrenanhang

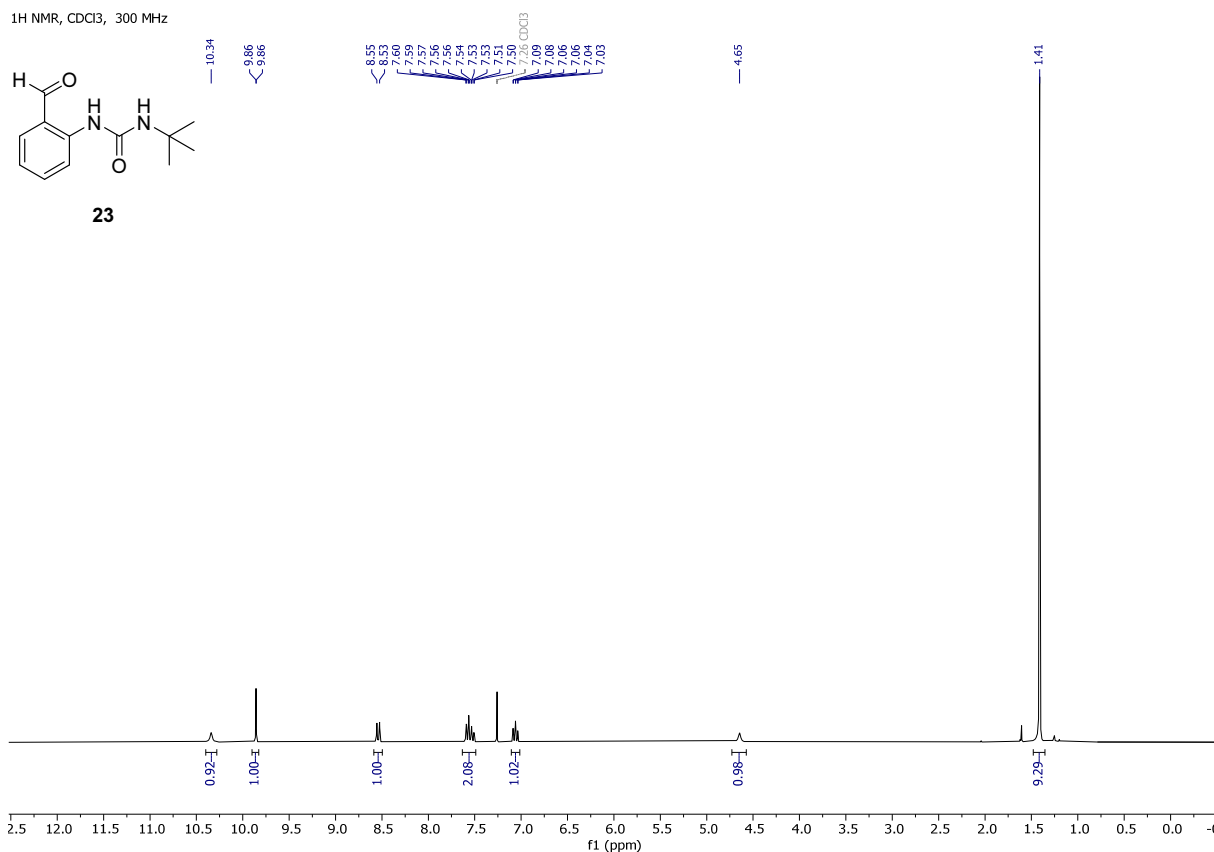
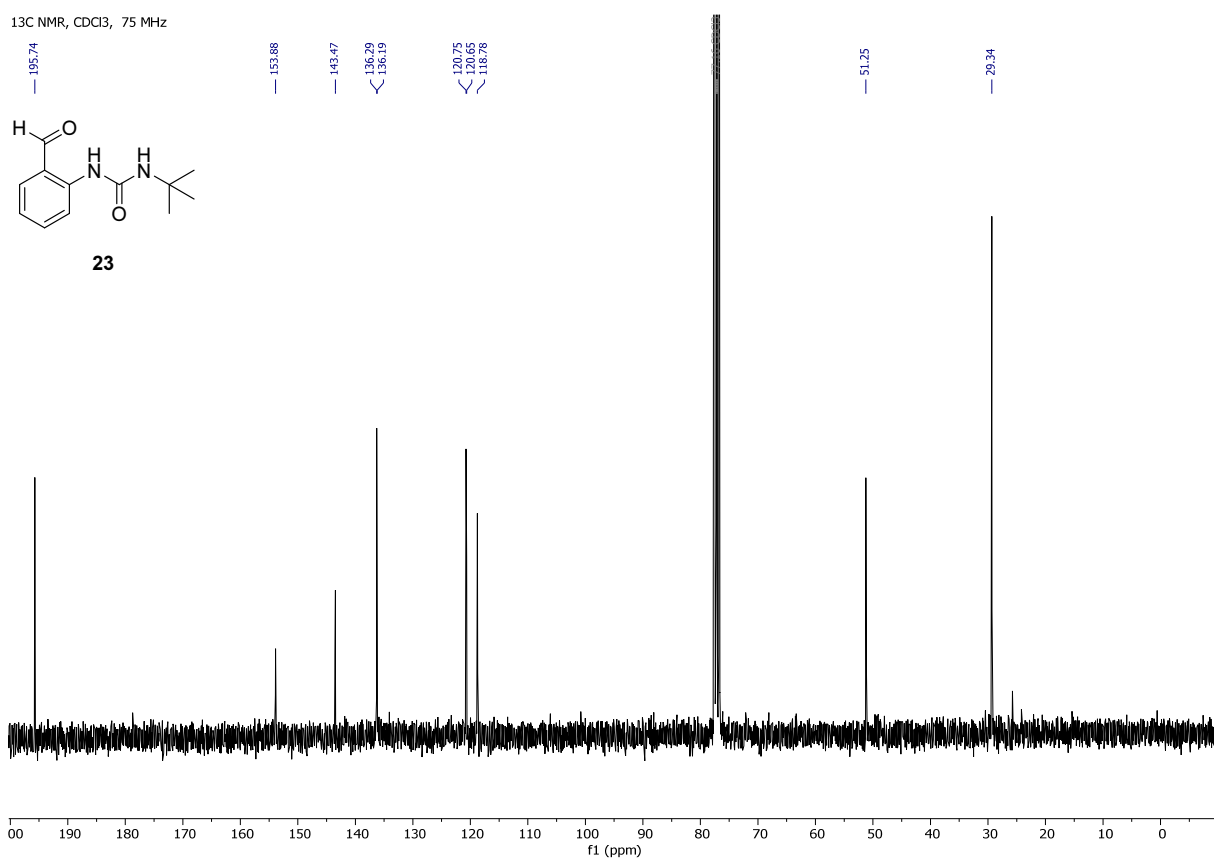
¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**2**Spektrum 1: ¹H-NMR-Spektrum von (R,R)-Diaminocyclohexan (**2**)¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**12**Spektrum 2: ¹H-NMR-Spektrum von tert-Butyl-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)carbamate (**12**)

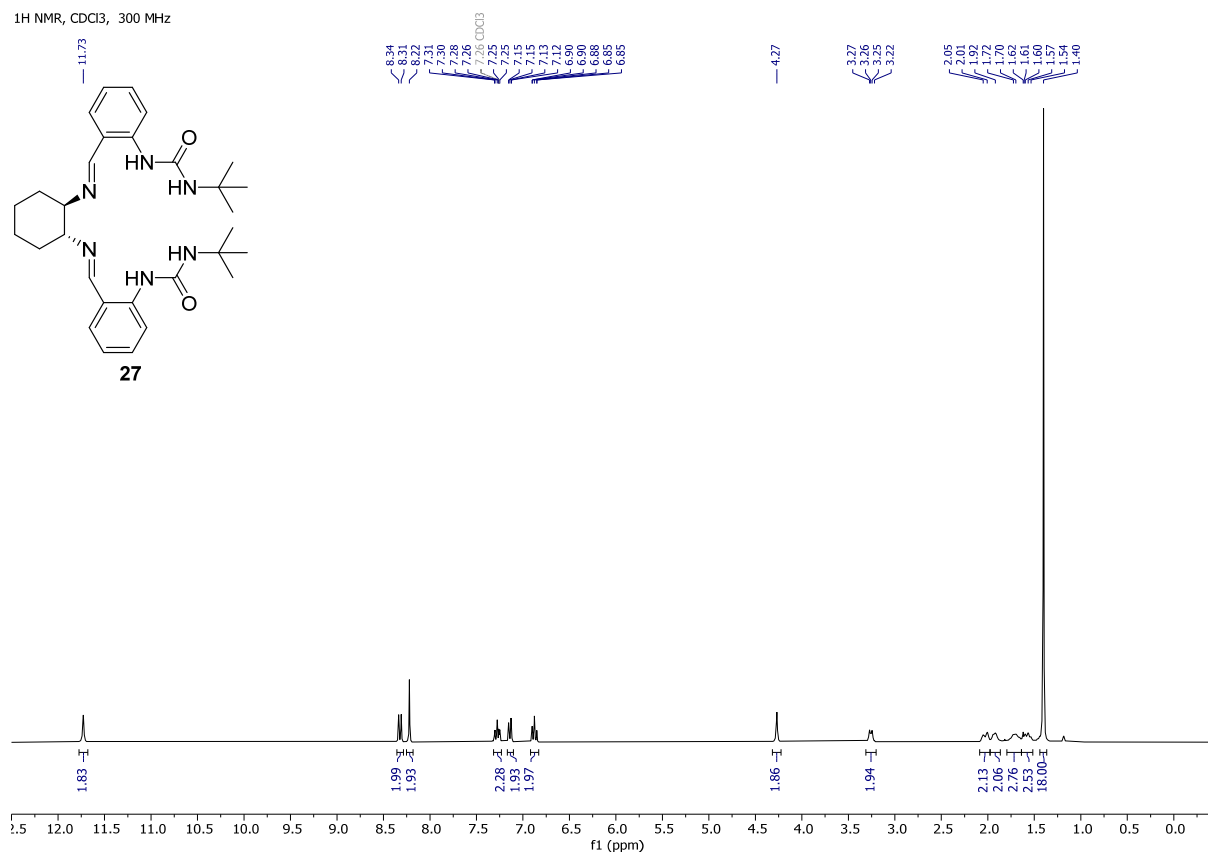
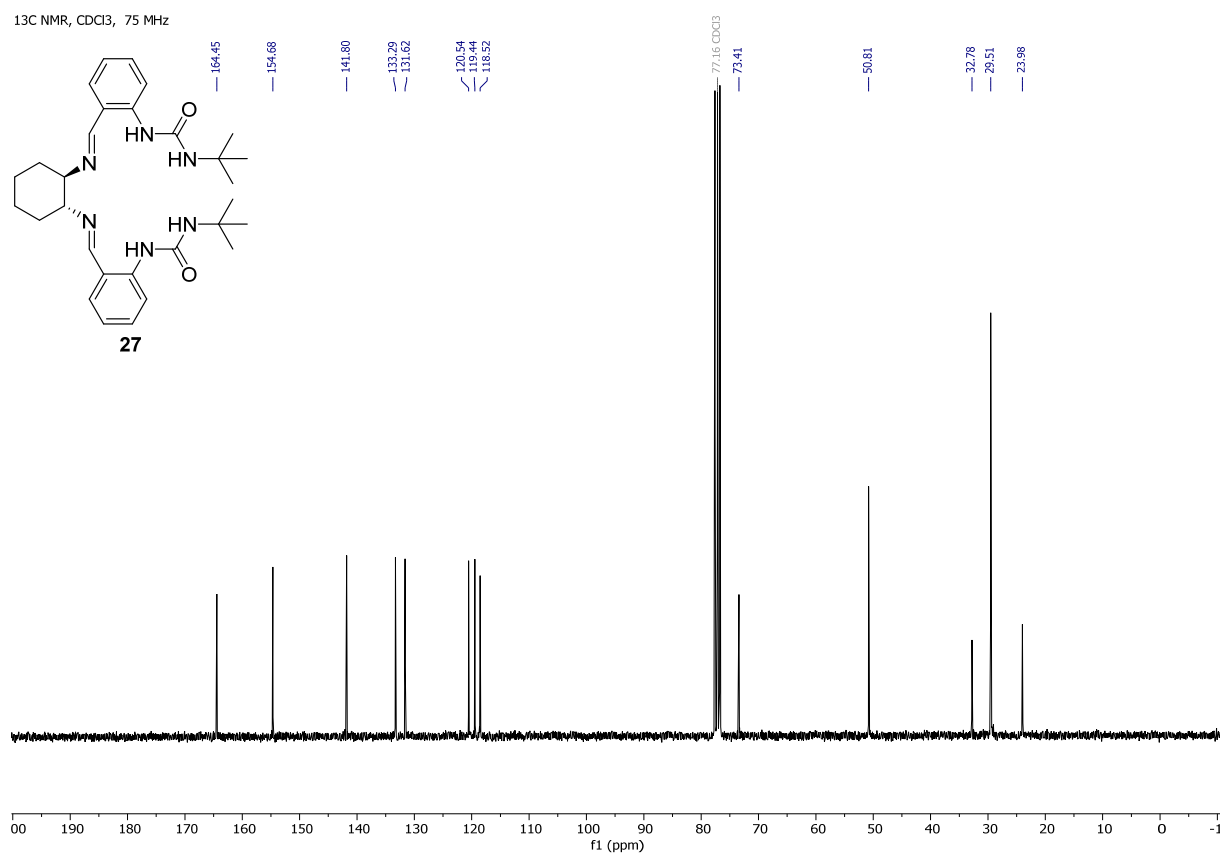
¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**13**Spektrum 3: ¹H-NMR-Spektrum von *tert*-Butyl-((1*R*,2*R*)-2-(3-(*tert*-butyl)ureido)cyclohexyl)carbamat (**13**)¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**14**Spektrum 4: ¹H-NMR-Spektrum von 1-((1*R*,2*R*)-2-Aminocyclohexyl)-3-(*tert*-butyl)harnstoff (**14**)

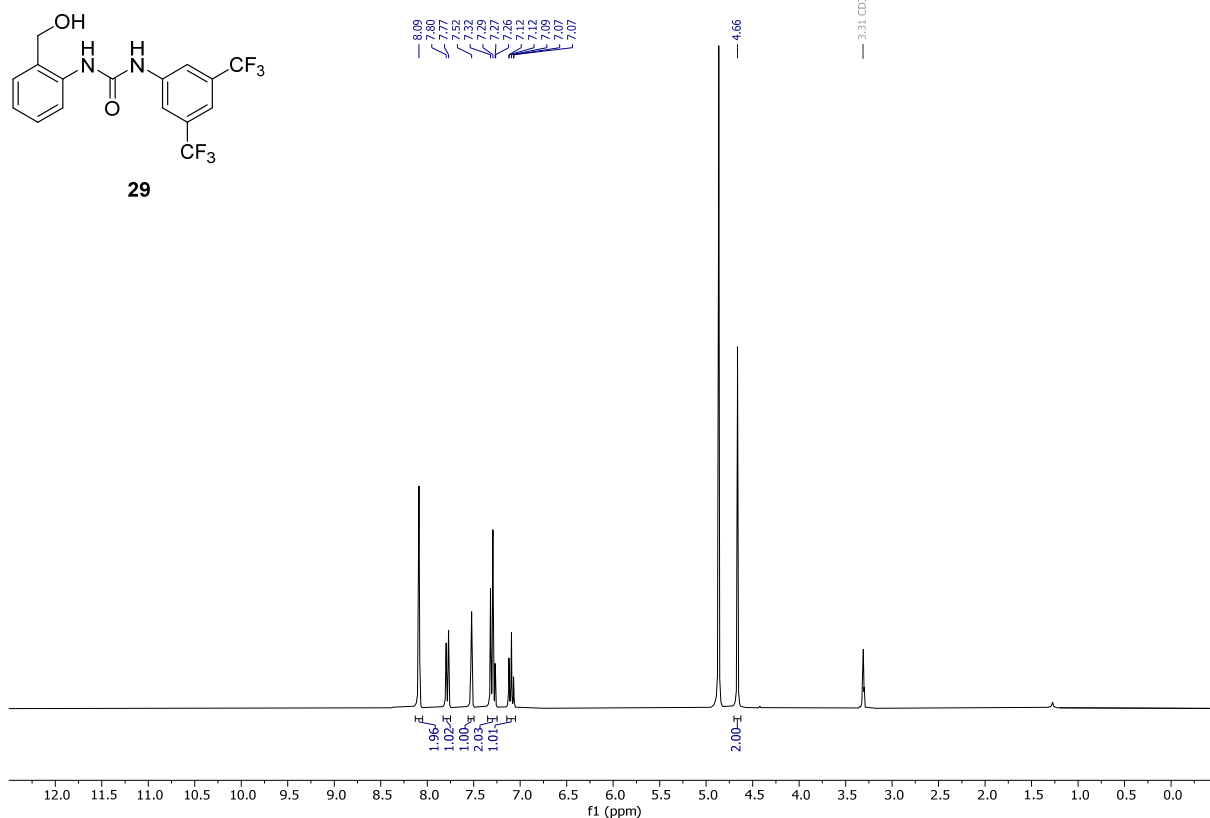
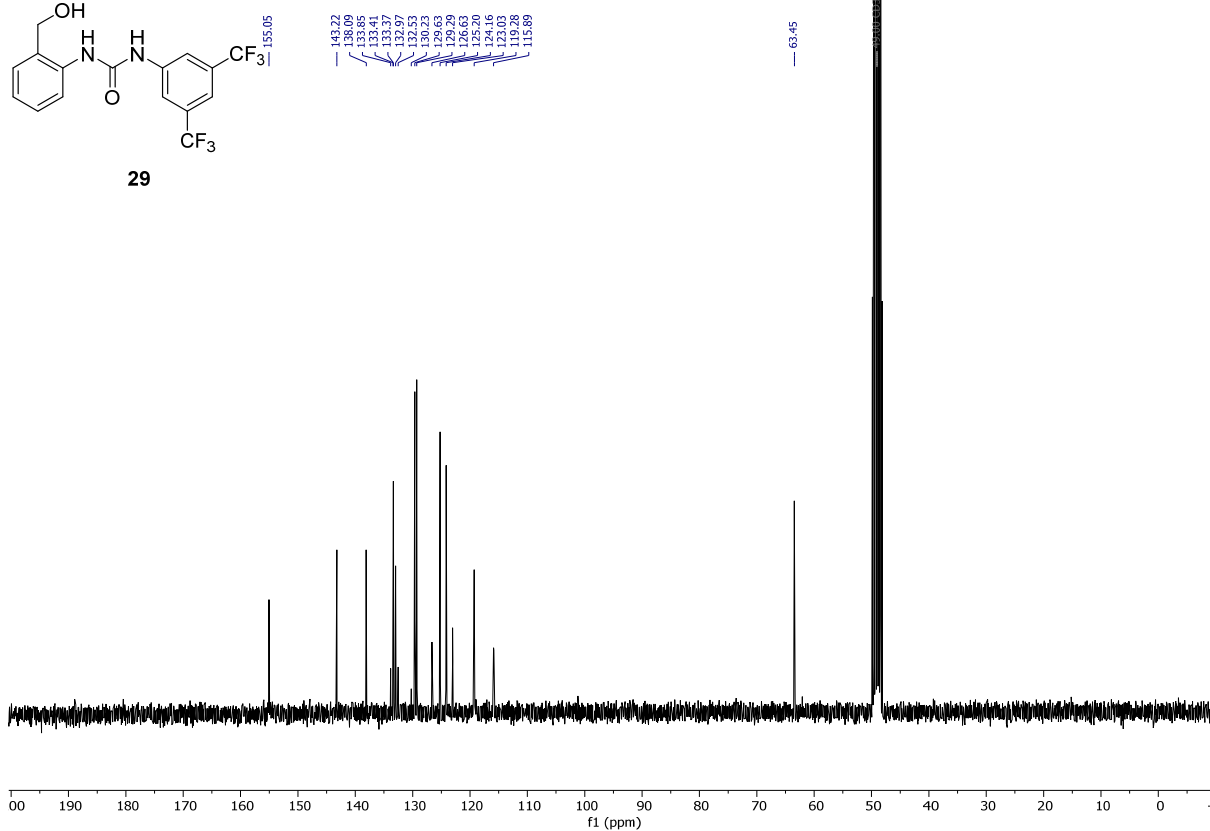
¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**21**Spektrum 5: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Aminobenzylalkohol (**21**)¹H NMR, MeOD, 300 MHz**190**Spektrum 6: ¹H-NMR-Spektrum von 1-(2-(Hydroxymethyl)phenyl)-3-isopropylharnstoff (**190**)

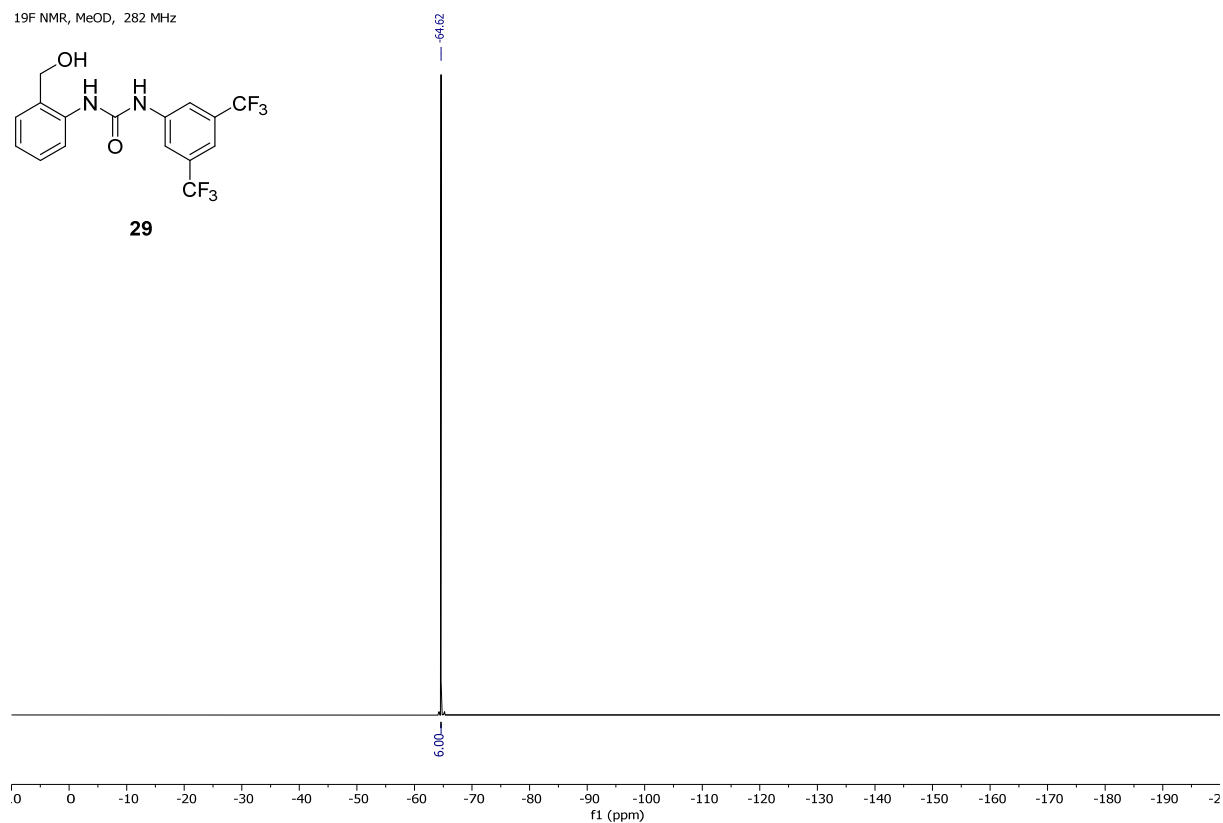
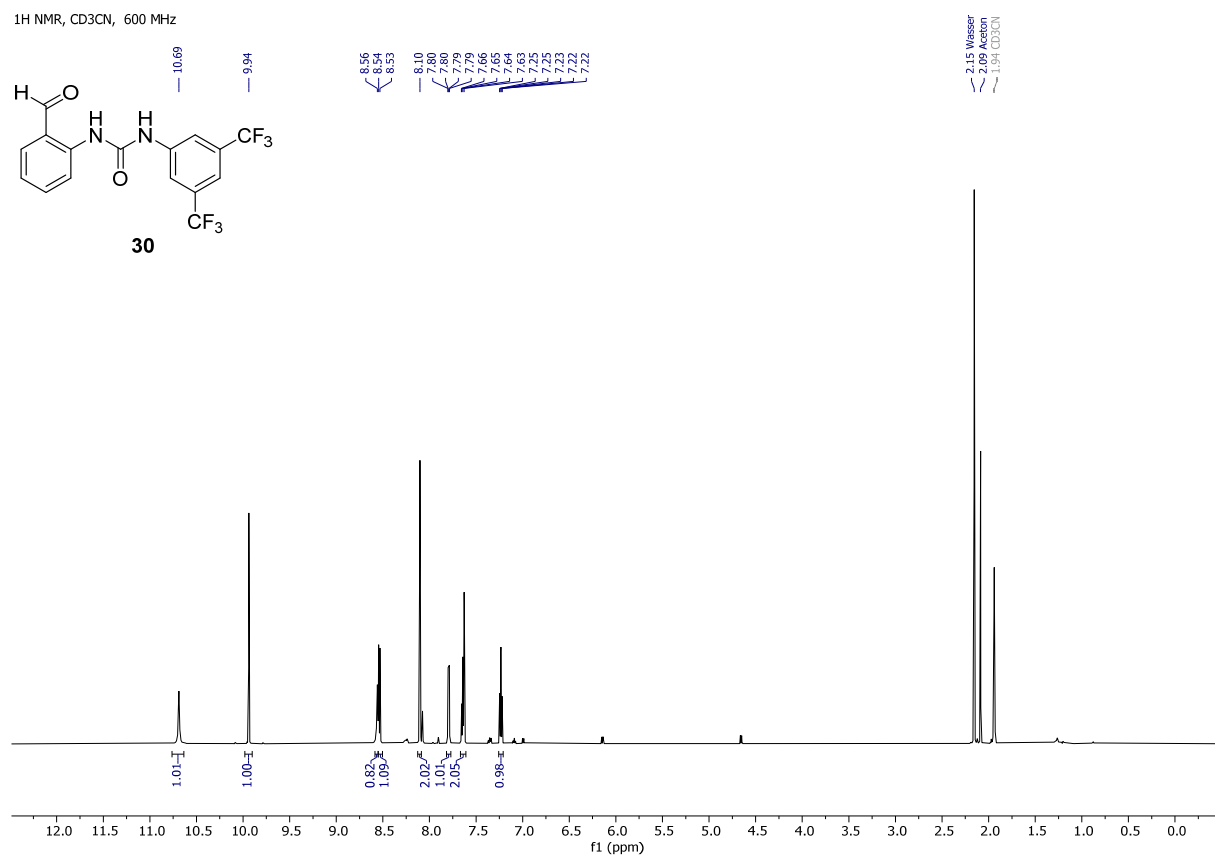
^{13}C NMR, MeOD, 75 MHz**190**Spektrum 7: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR-Spektrum von 1-(2-(Hydroxymethyl)phenyl)-3-isopropylharnstoff (**190**) ^1H NMR, CDCl_3 , 300 MHz**24**Spektrum 8: ^1H -NMR-Spektrum von 1-(2-Formylphenyl)-3-isopropylharnstoff (**24**) als Rohprodukt

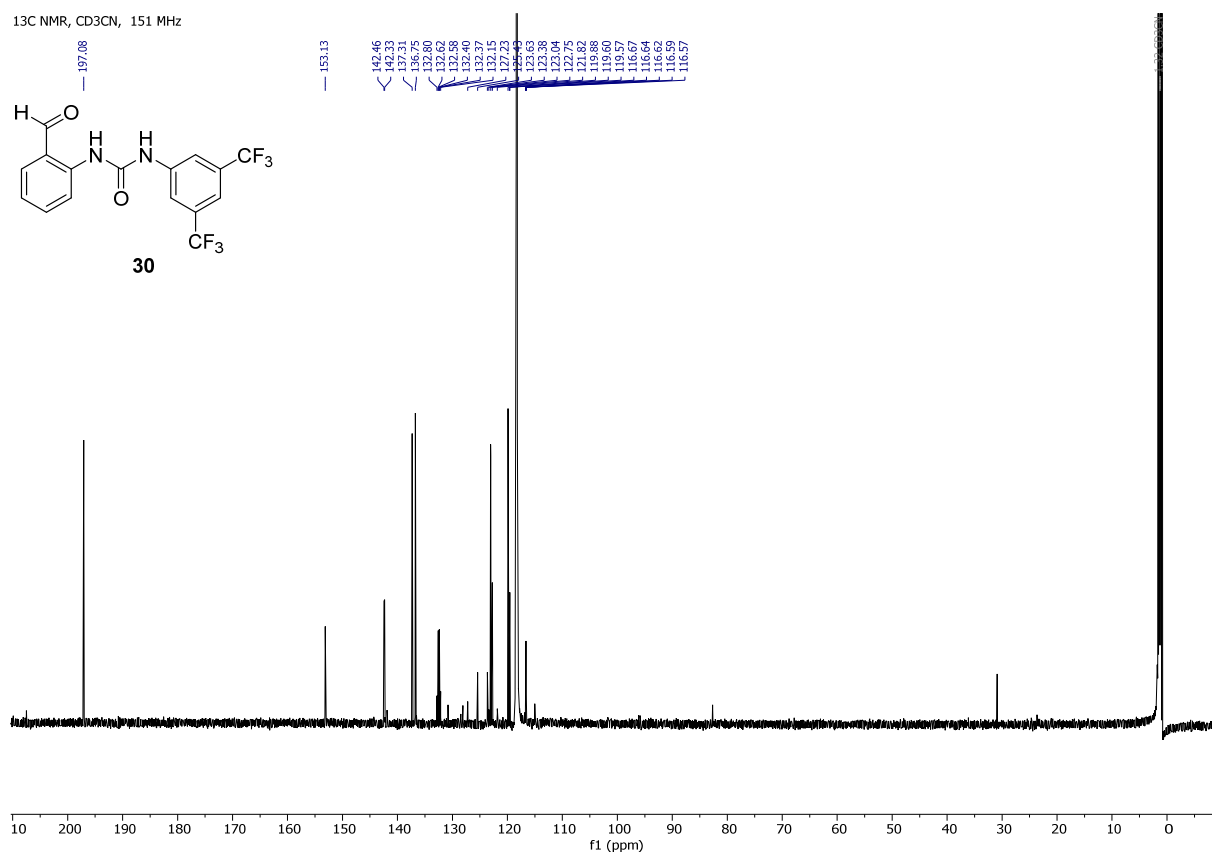
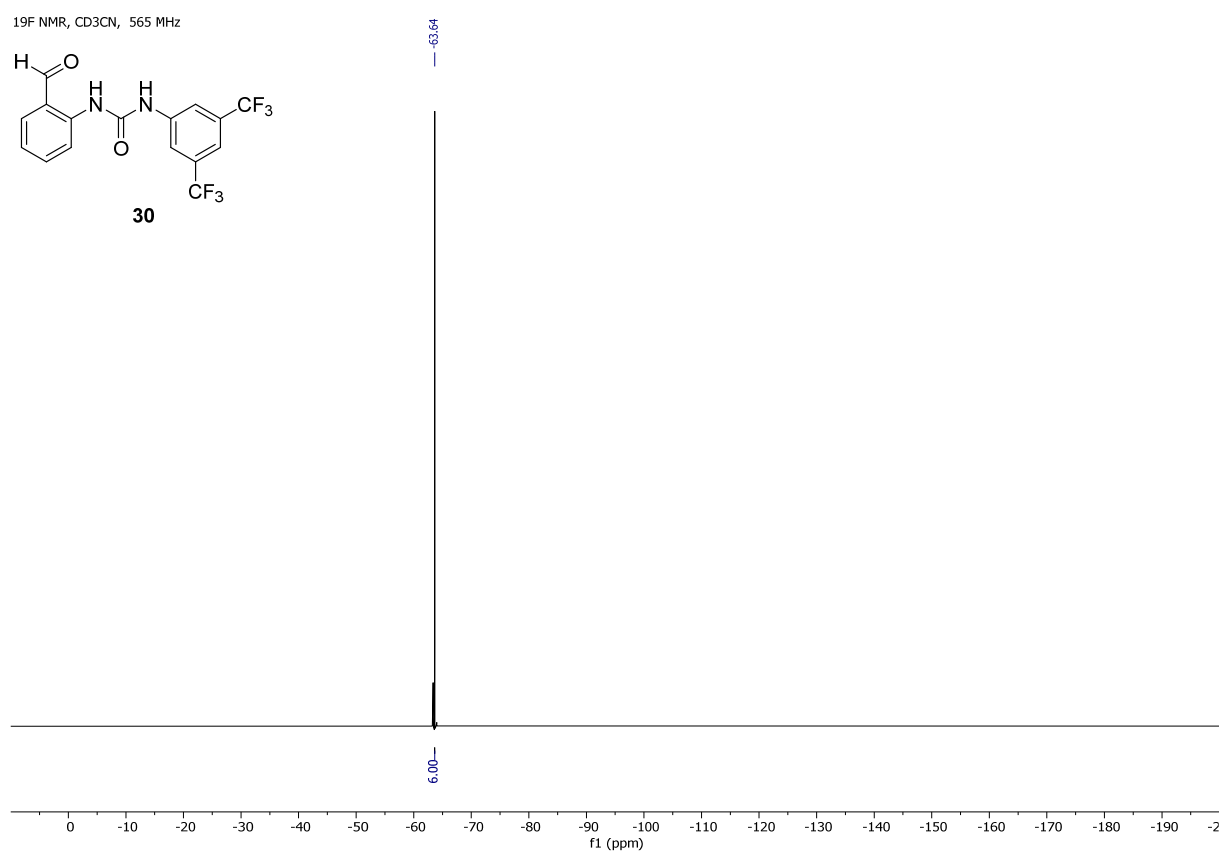
¹H NMR, MeOD, 300 MHz**22**Spektrum 9: ¹H-NMR-Spektrum von 1-(2-(Hydroxymethyl)phenyl)-3-tert-butylharnstoff (**22**)¹³C NMR, MeOD, 75 MHz**22**Spektrum 10: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 1-(2-(Hydroxymethyl)phenyl)-3-tert-butylharnstoff (**22**)

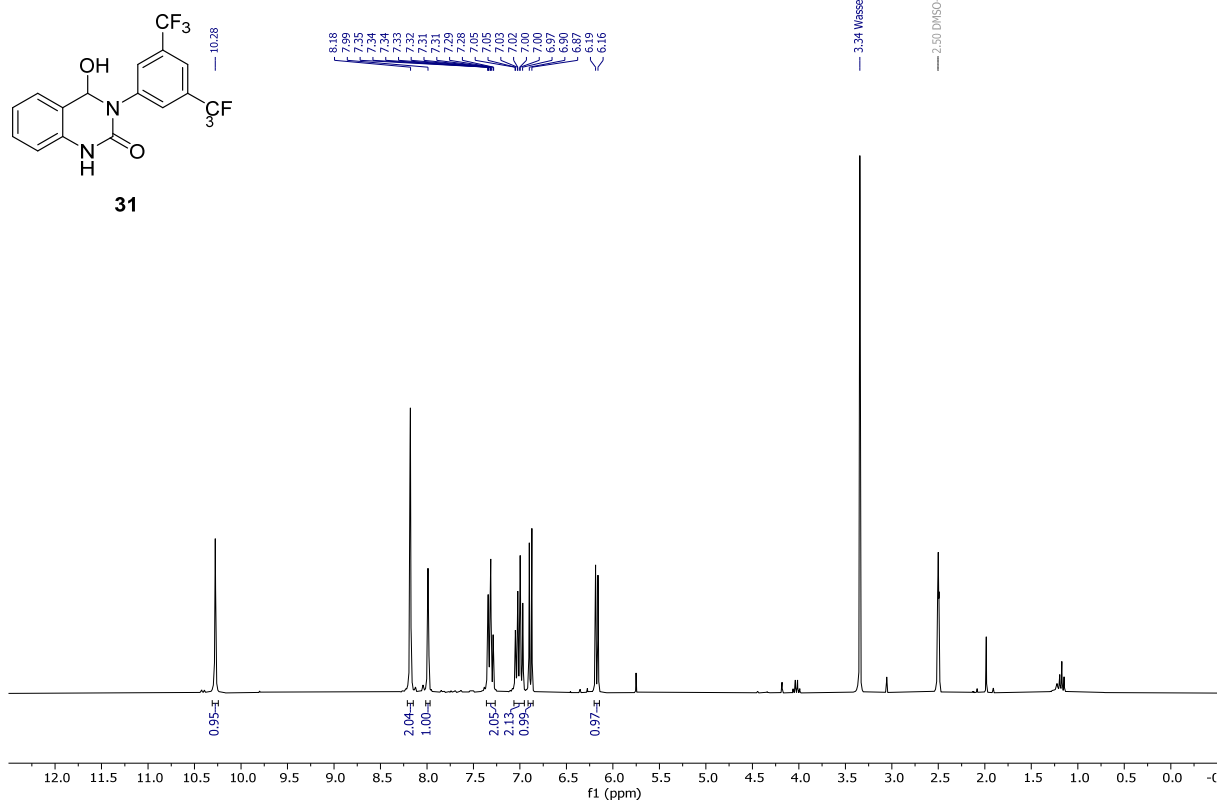
¹H NMR, CDCl₃, 300 MHzSpektrum 11: ¹H-NMR-Spektrum von 1-(2-(Oxomethyl)phenyl)-3-tert-butylharnstoff (**23**)¹³C NMR, CDCl₃, 75 MHzSpektrum 12: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 1-(2-(Oxomethyl)phenyl)-3-tert-butylharnstoff (**23**)

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHzSpektrum 13: ¹H-NMR-Spektrum von *ortho-tert*-Butyl-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **27**¹³C NMR, CDCl₃, 75 MHzSpektrum 14: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von *ortho-tert*-Butyl-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **27**

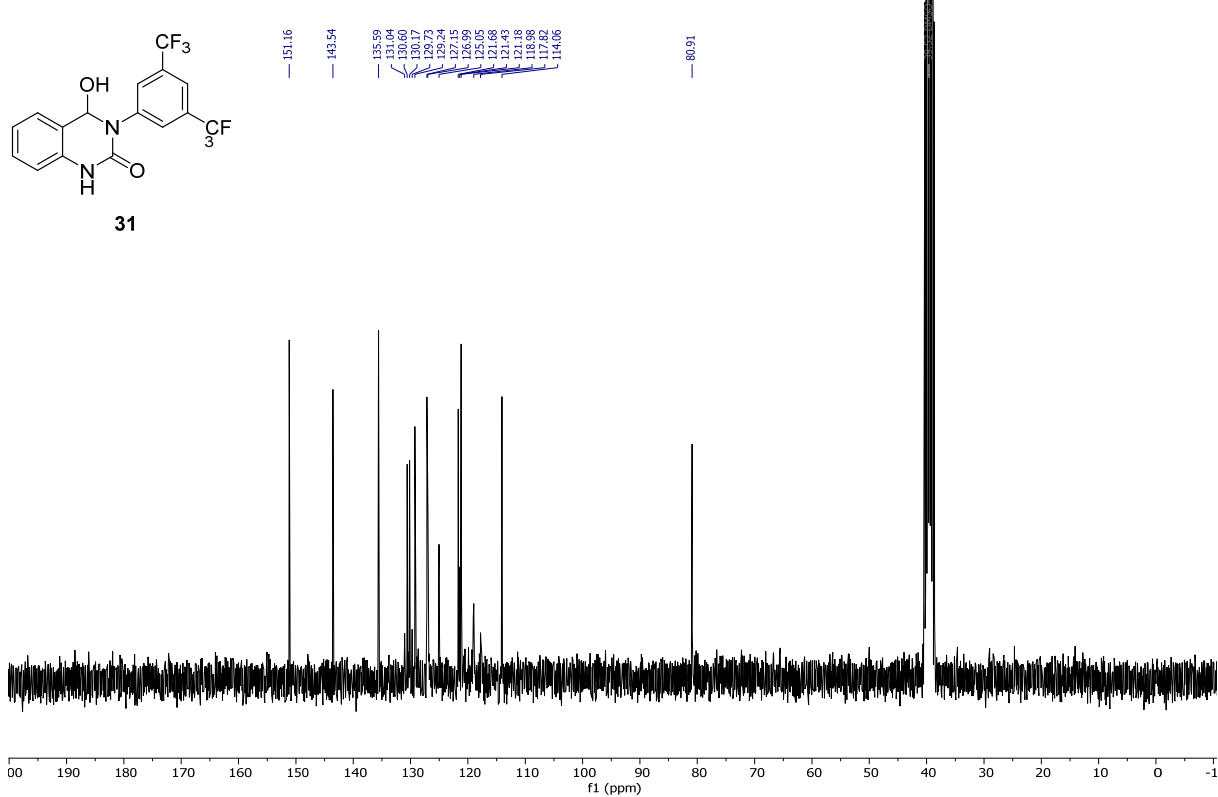
¹H NMR, MeOD, 300 MHzSpektrum 15: ¹H-NMR-Spektrum von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(2-(hydroxymethyl)phenyl)harnstoff (**29**)¹³C NMR, MeOD, 75 MHzSpektrum 16: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(2-(hydroxymethyl)phenyl)-harnstoff (**29**)

¹⁹F NMR, MeOD, 282 MHzSpektrum 17: ¹⁹F-NMR-Spektrum von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(2-(hydroxymethyl)phenyl)-harnstoff (**29**)¹H NMR, CD₃CN, 600 MHzSpektrum 18: ¹H-NMR-Spektrum von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(2-formylphenyl)harnstoff (**30**)

Spektrum 19: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(2-formylphenyl)harnstoff (**30**)Spektrum 20: ¹⁹F-NMR-Spektrum von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(2-formylphenyl)harnstoff (**30**)

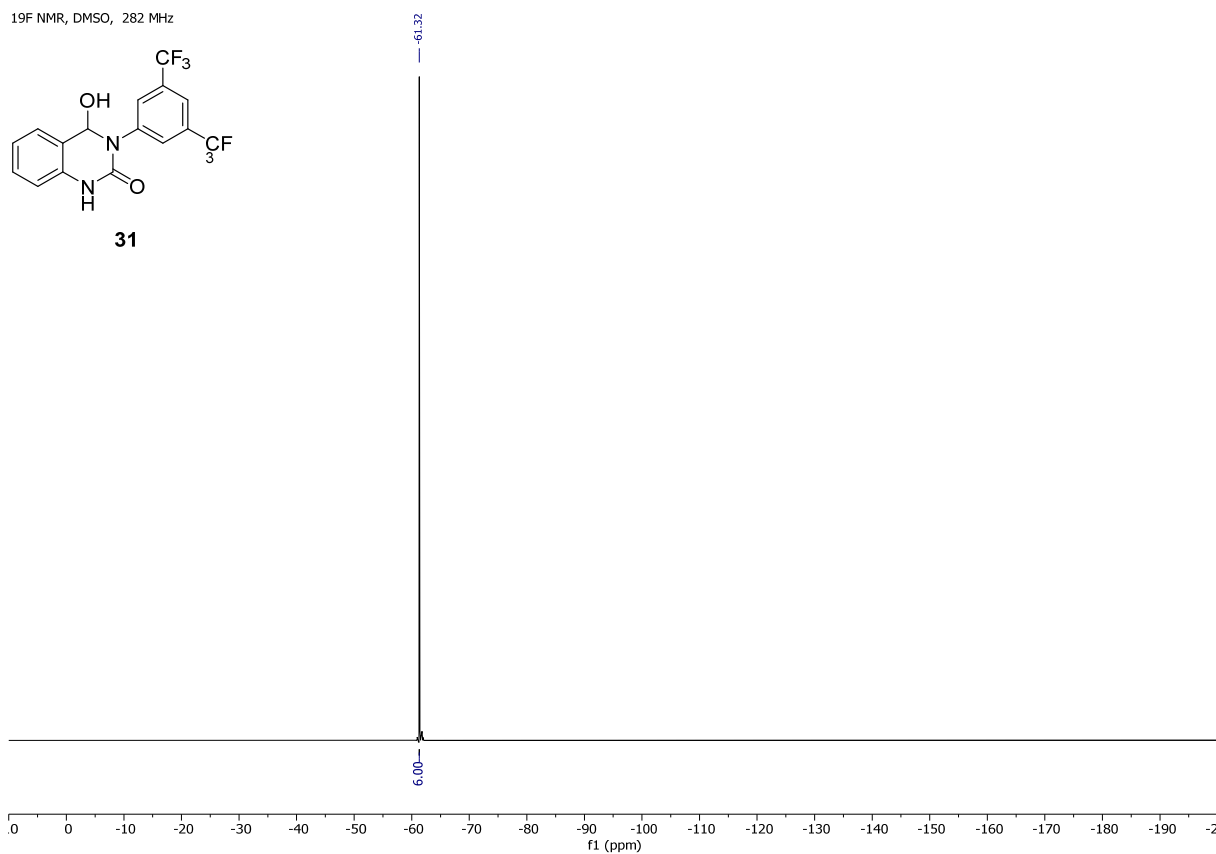
¹H NMR, DMSO, 300 MHz

Spektrum 21: ¹H-NMR-Spektrum von 3-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-4-hydroxy-3,4-dihydrochinazolin-2(1H)-on (**31**)

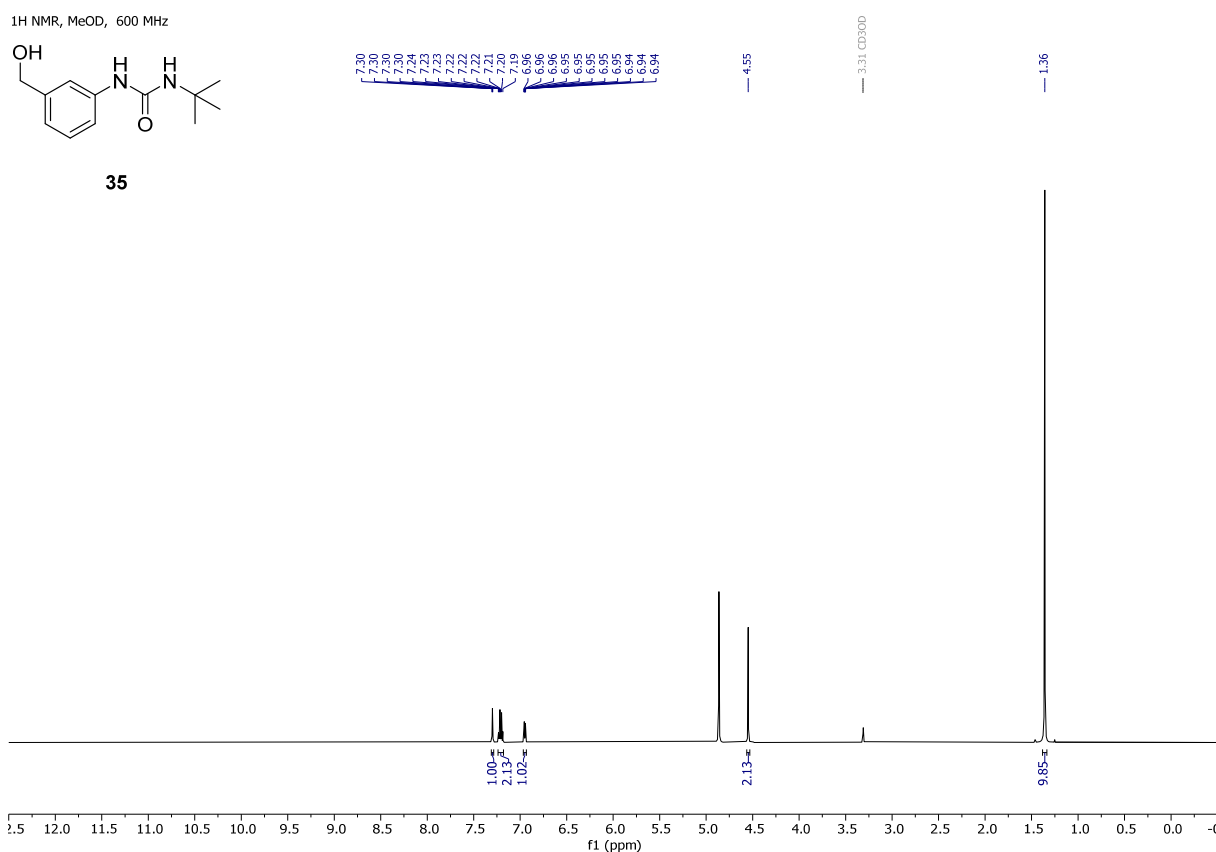
¹³C NMR, DMSO, 75 MHz

Spektrum 22: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 3-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-4-hydroxy-3,4-dihydrochinazolin-2(1H)-on (**31**)

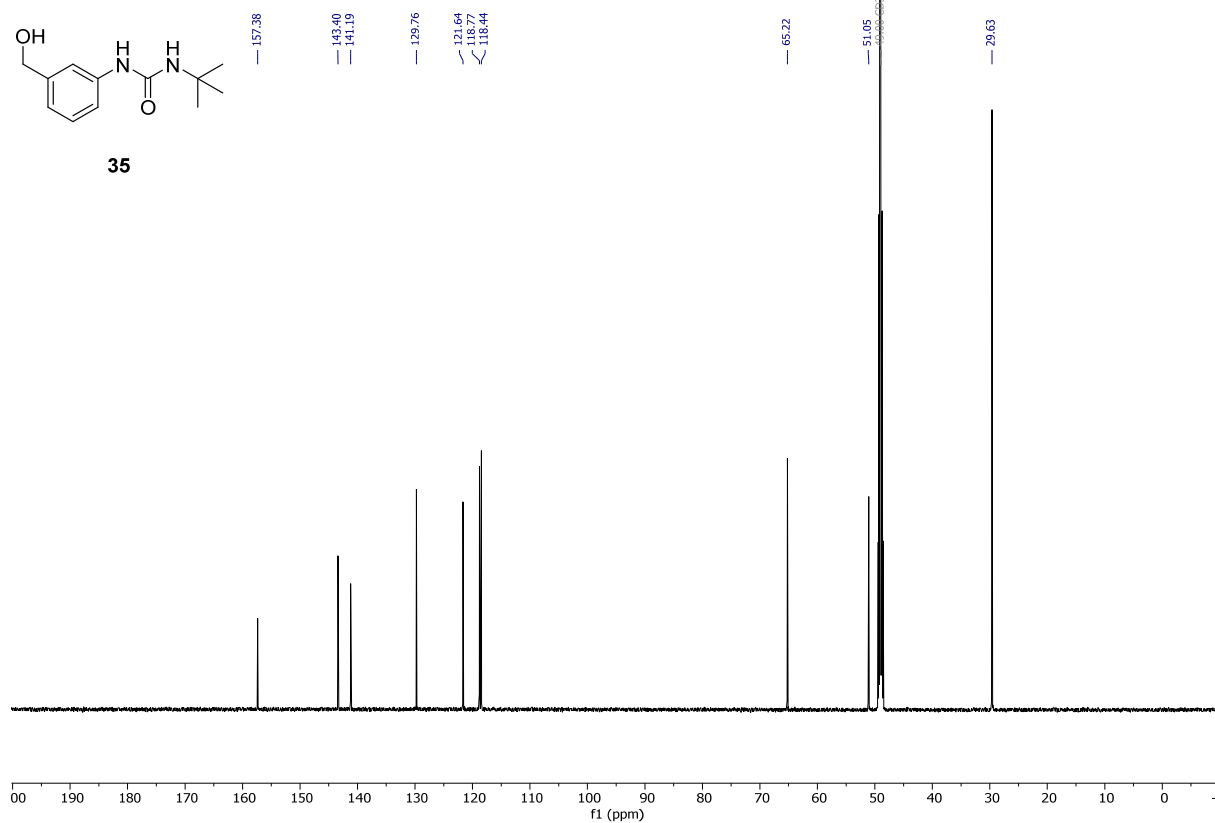
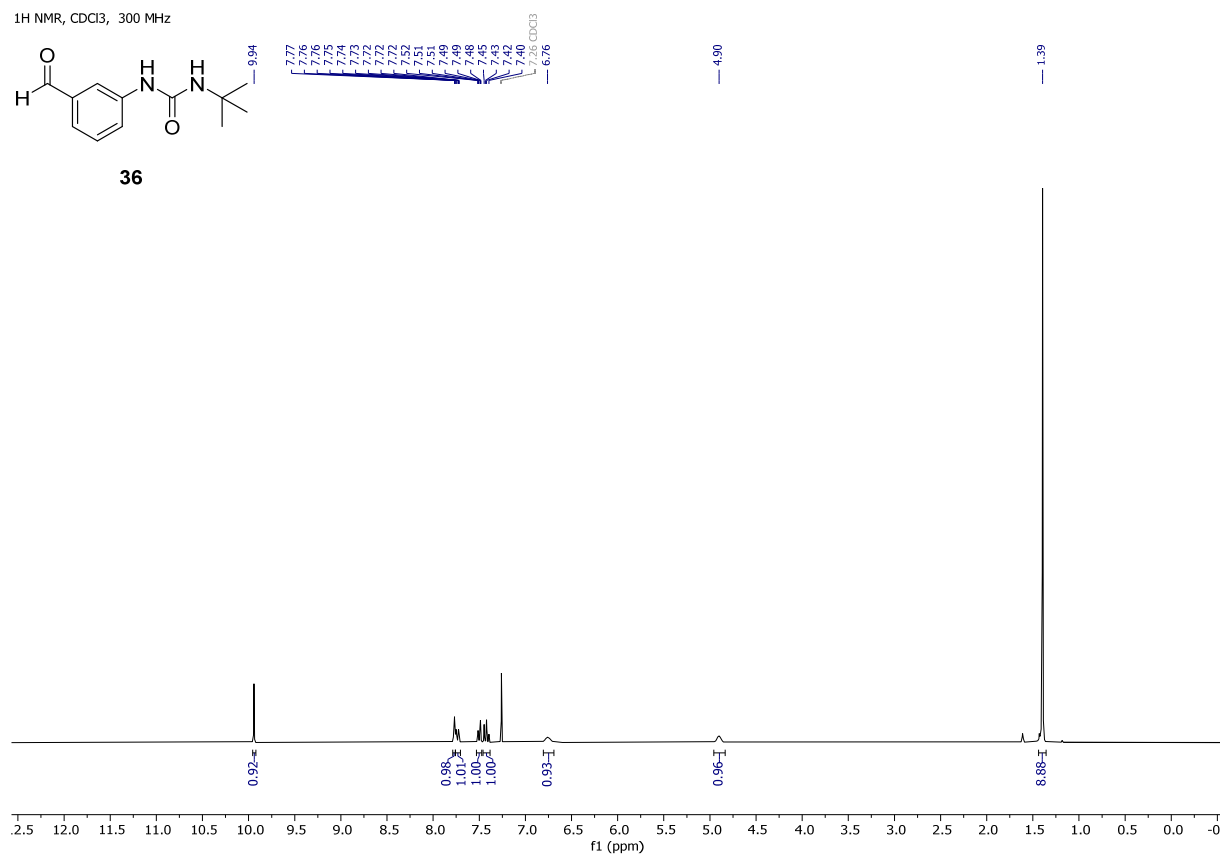
19F NMR, DMSO, 282 MHz

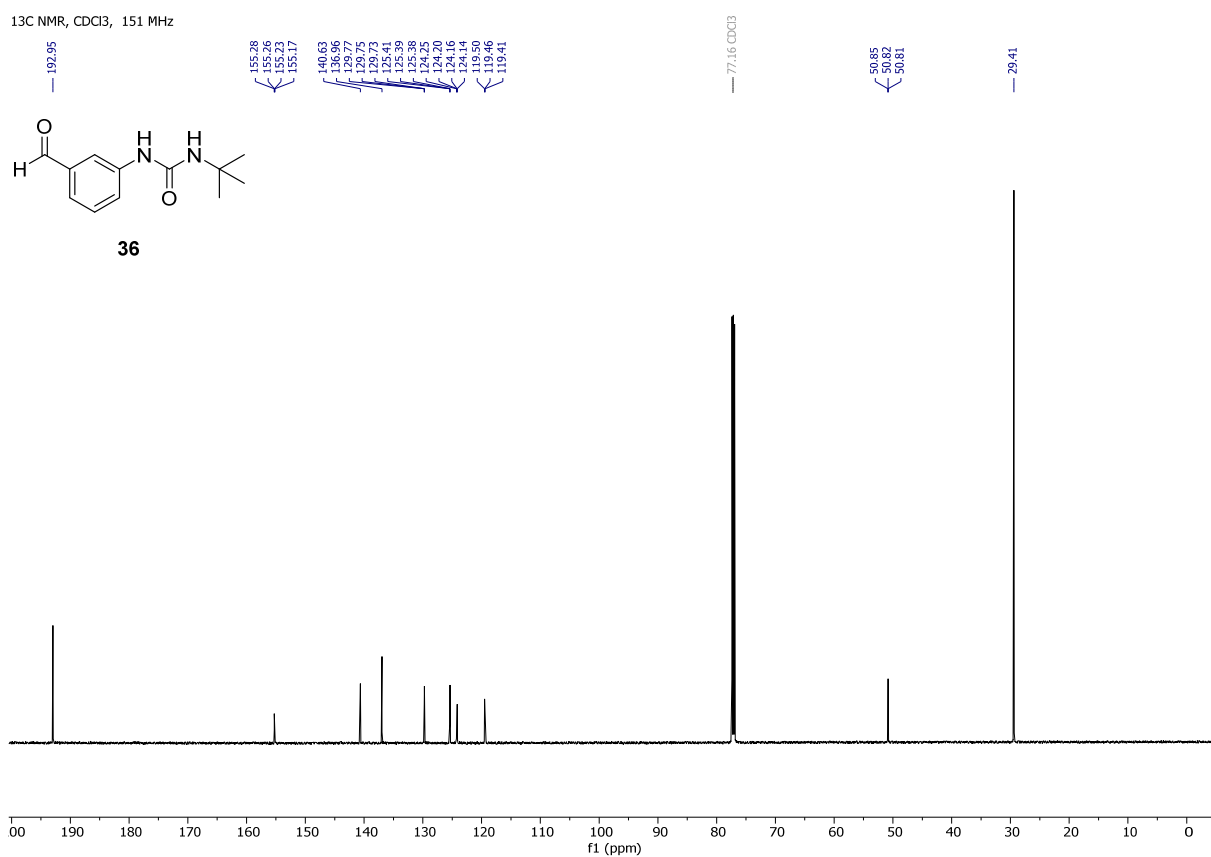
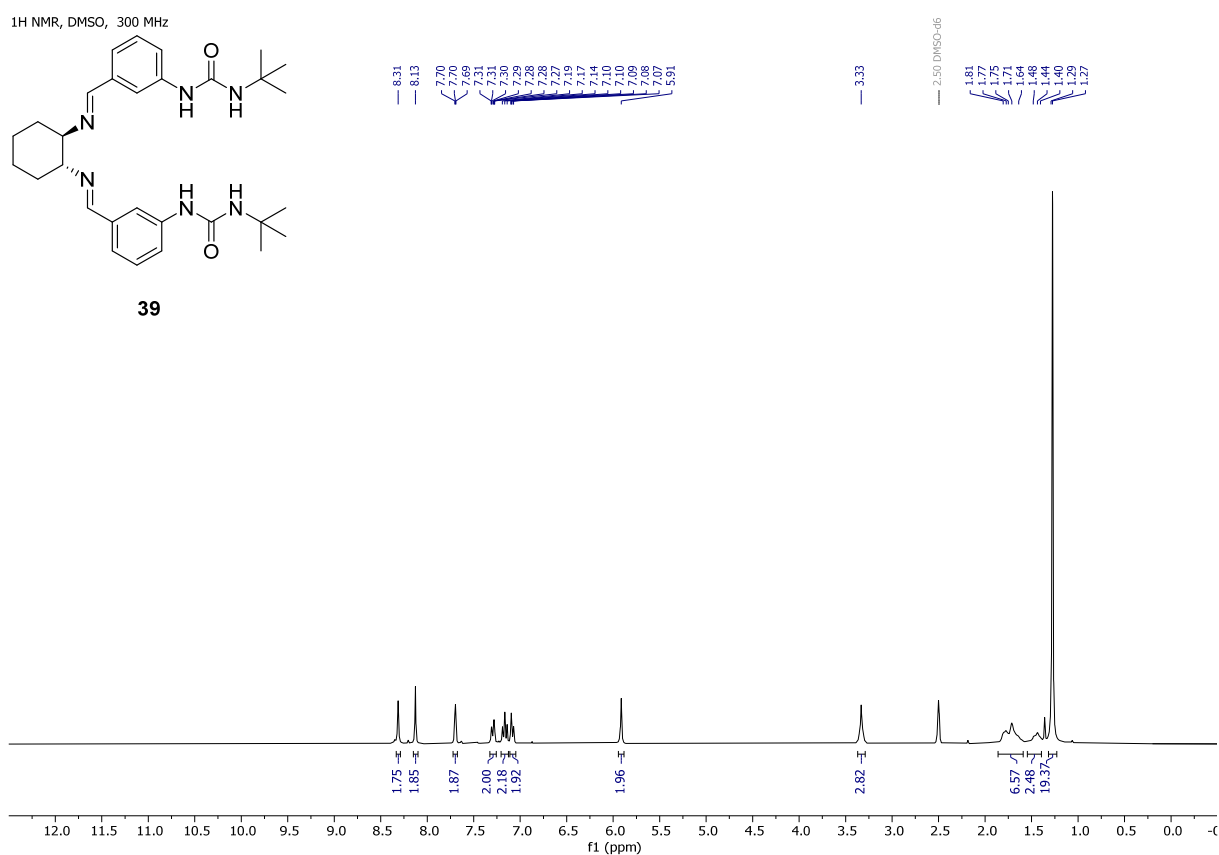


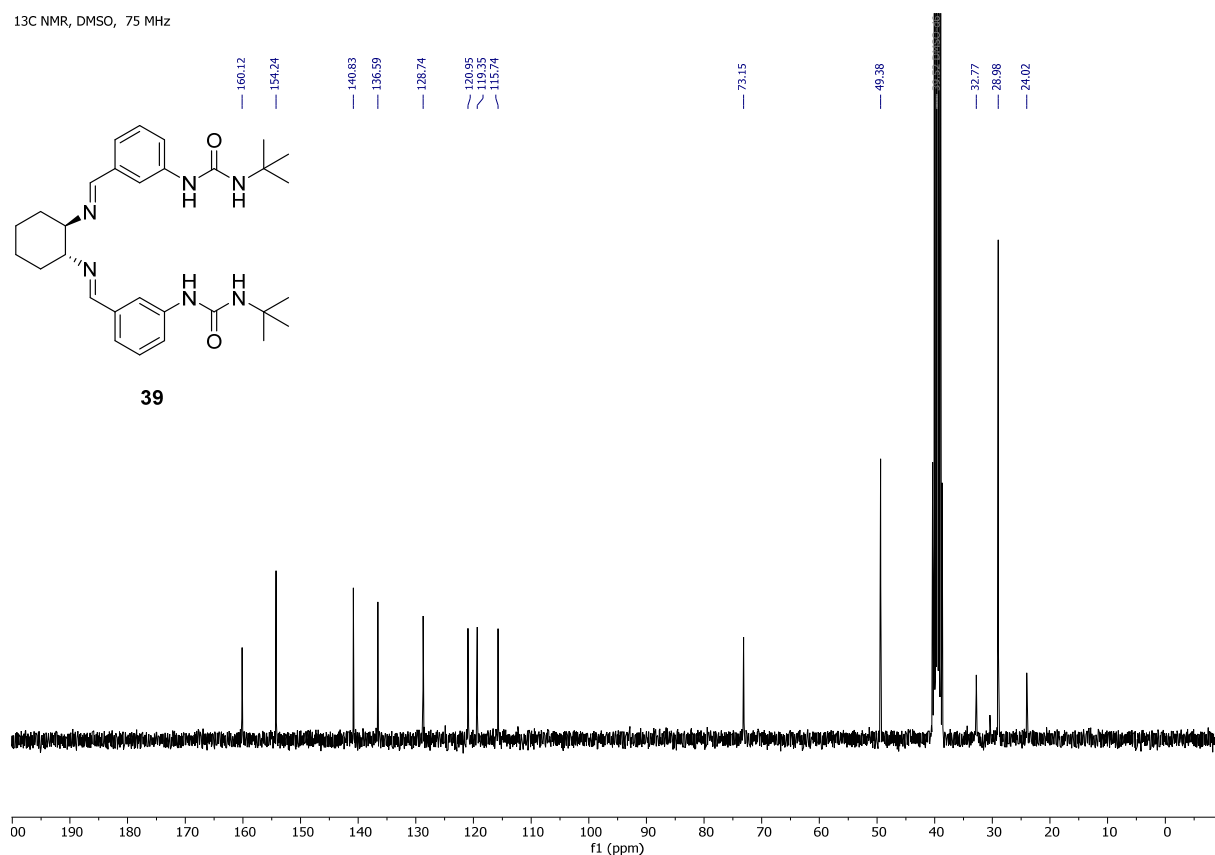
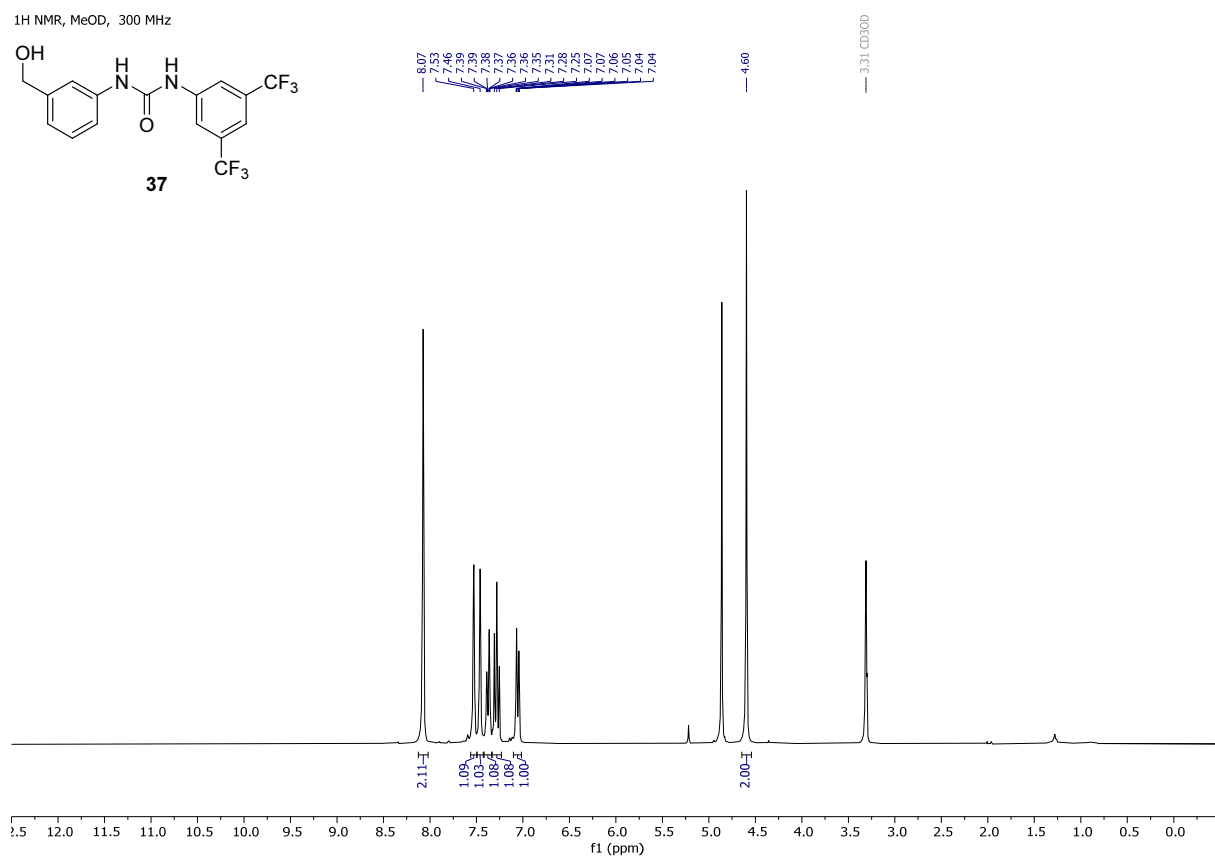
Spektrum 23: ^{19}F -NMR-Spektrum von 3-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-4-hydroxy-3,4-dihydrochinazolin-2(1H)-on (**31**)

 ^1H NMR, MeOD, 600 MHz

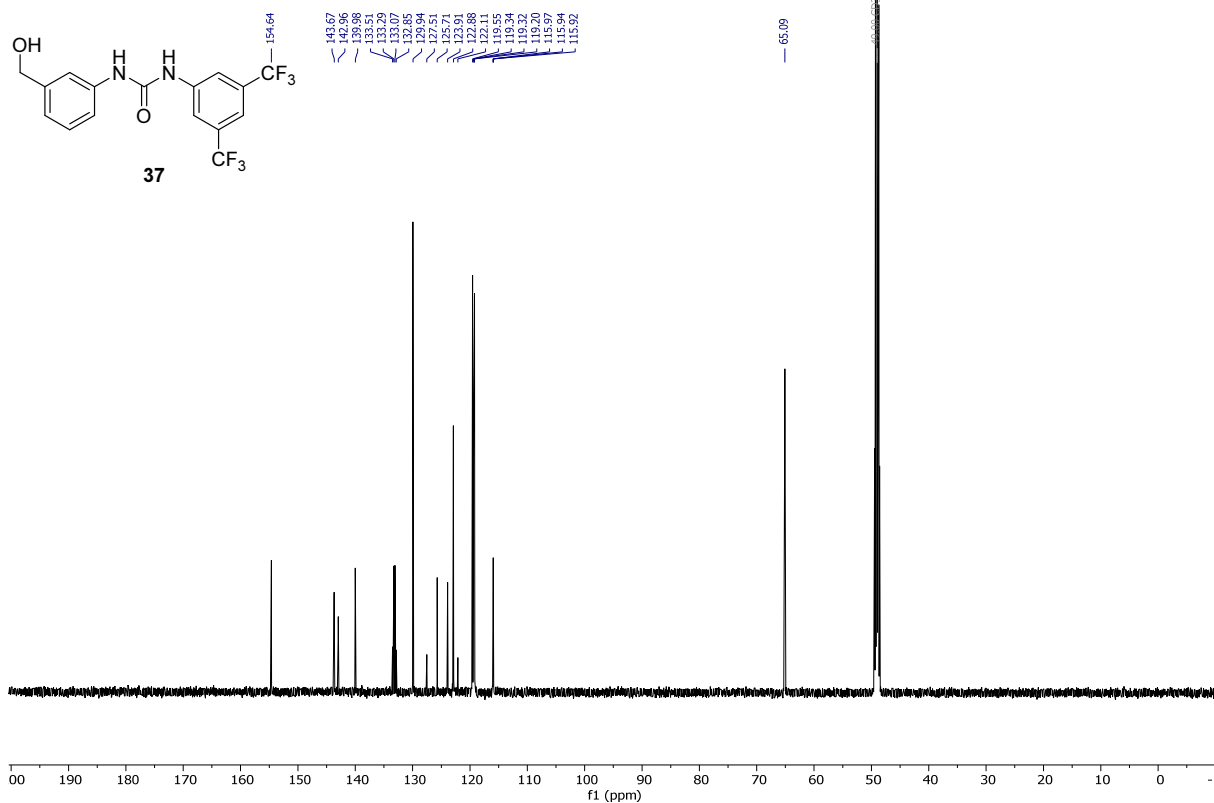
Spektrum 24: ^1H -NMR-Spektrum von 1-(*tert*-Butyl)-3-(3-(hydroxymethyl)phenyl)harnstoff (**35**)

¹³C NMR, MeOD, 151 MHzSpektrum 25: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 1-(*tert*-Butyl)-3-(3-(hydroxymethyl)phenyl)harnstoff (**35**)¹H NMR, CDCl₃, 300 MHzSpektrum 26: ¹H-NMR-Spektrum von 1-(*tert*-Butyl)-3-(3-formylphenyl)harnstoff (**36**)

Spektrum 27: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 1-(*tert*-Butyl)-3-(3-formylphenyl)harnstoff (**36**)Spektrum 28: ¹H-NMR-Spektrum von *meta-tert*-Butyl-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **39**

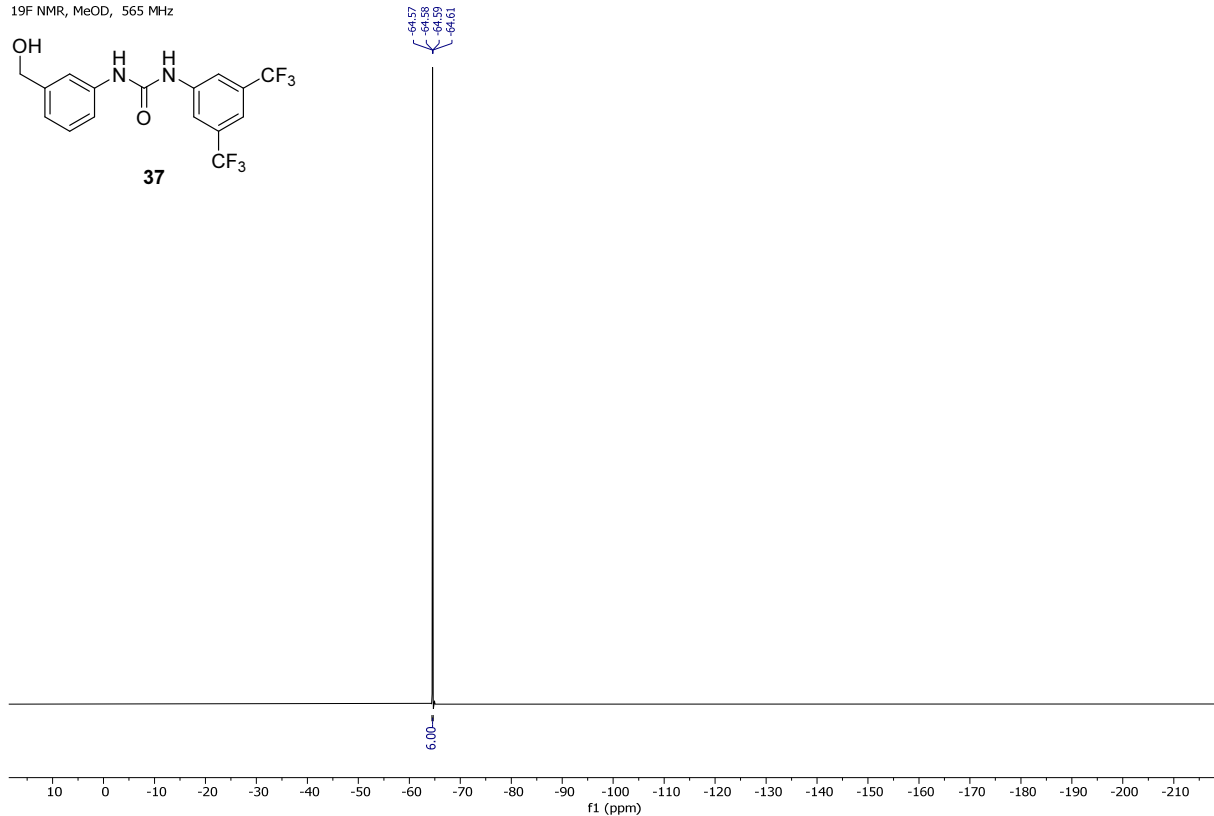
¹³C NMR, DMSO, 75 MHzSpektrum 29: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von von *meta-tert*-Butyl-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **39**¹H NMR, MeOD, 300 MHzSpektrum 30: ¹H-NMR-Spektrum von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(3-(hydroxymethyl)phenyl)harnstoff (**37**)

¹³C NMR, MeOD, 151 MHz

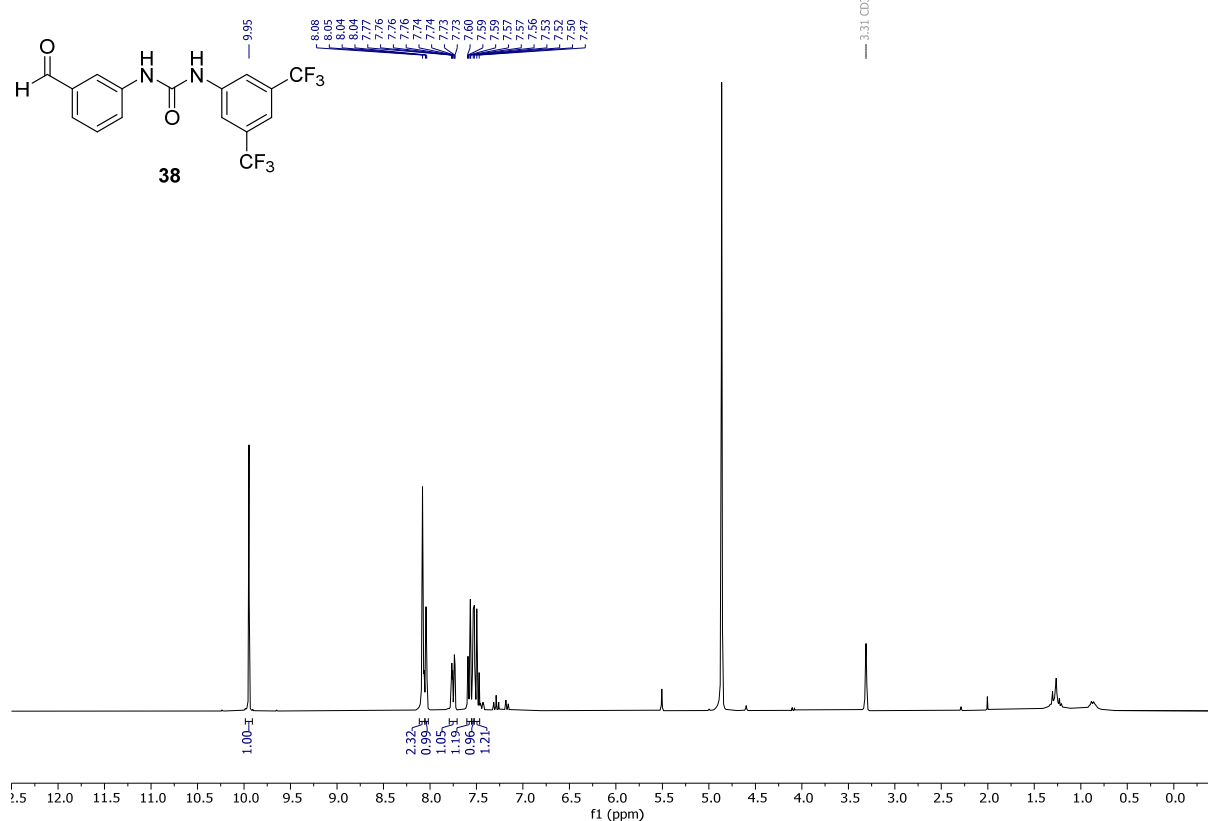
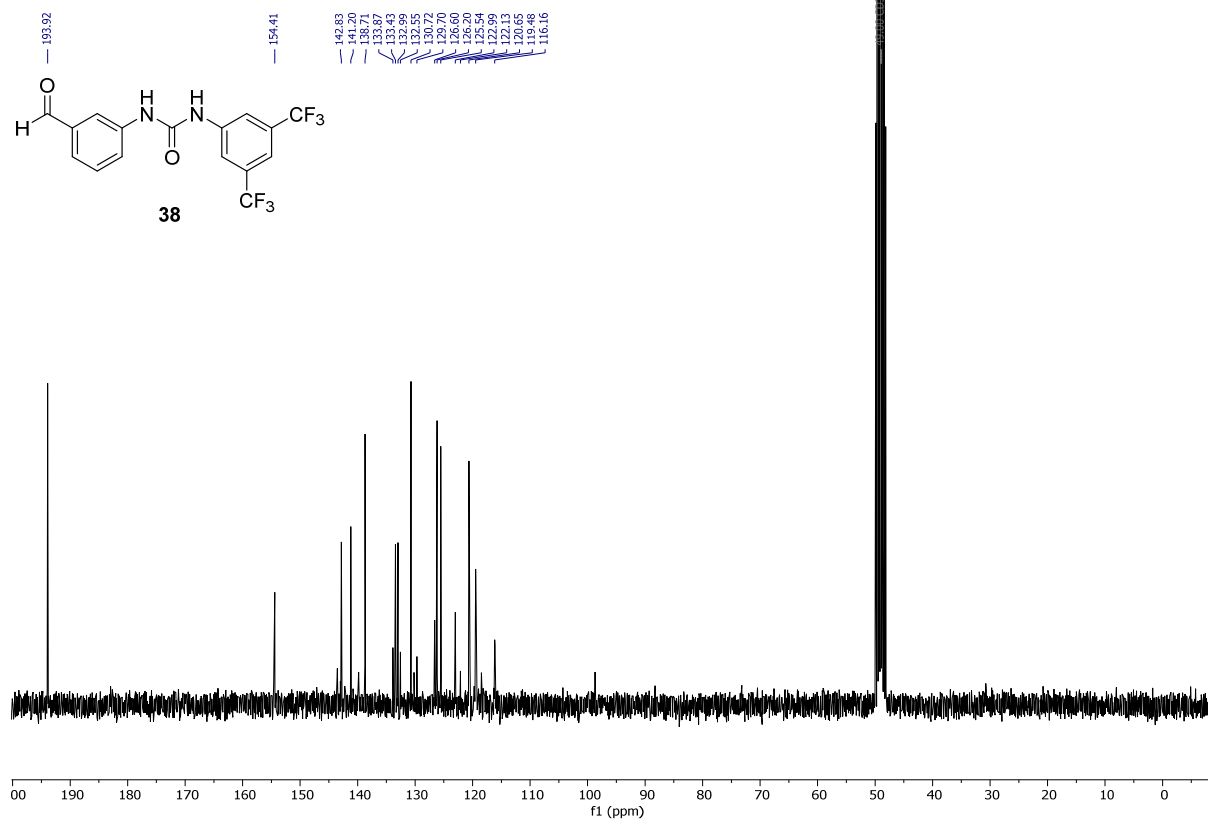


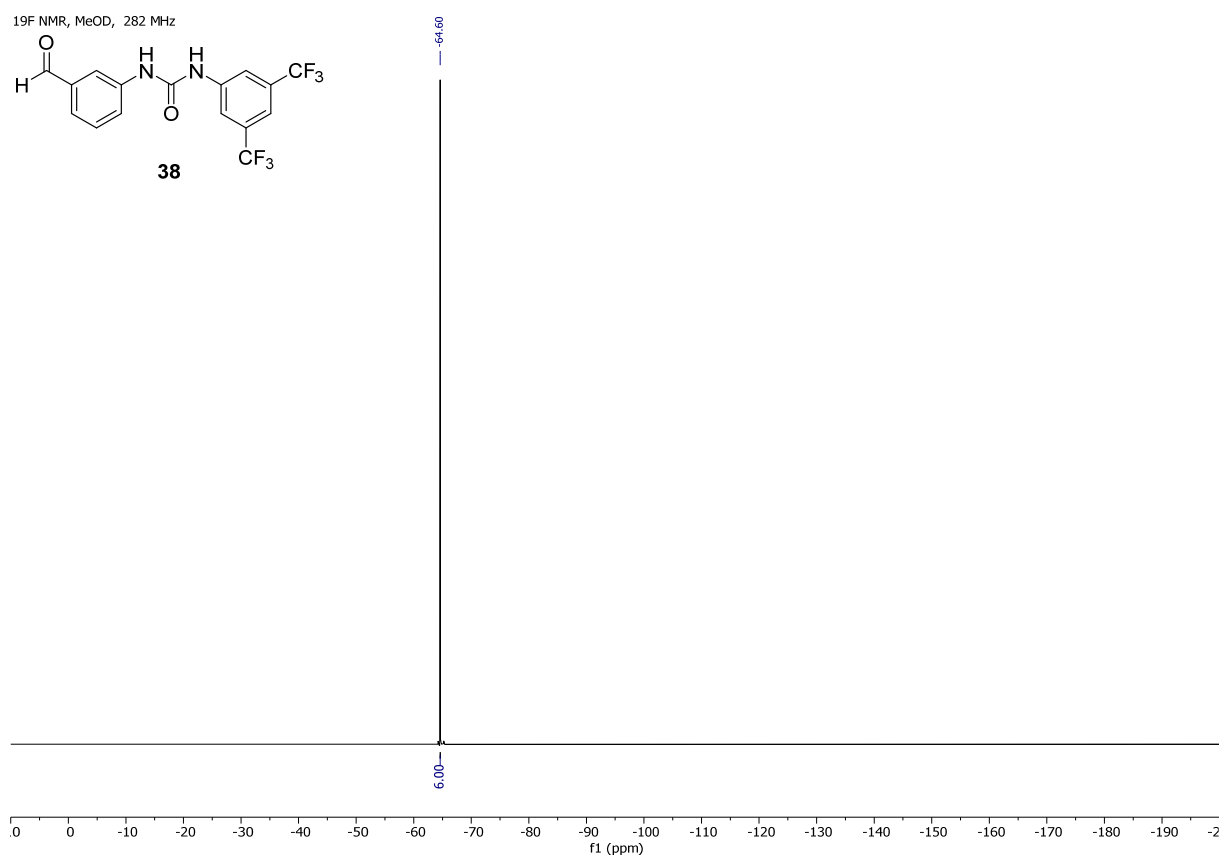
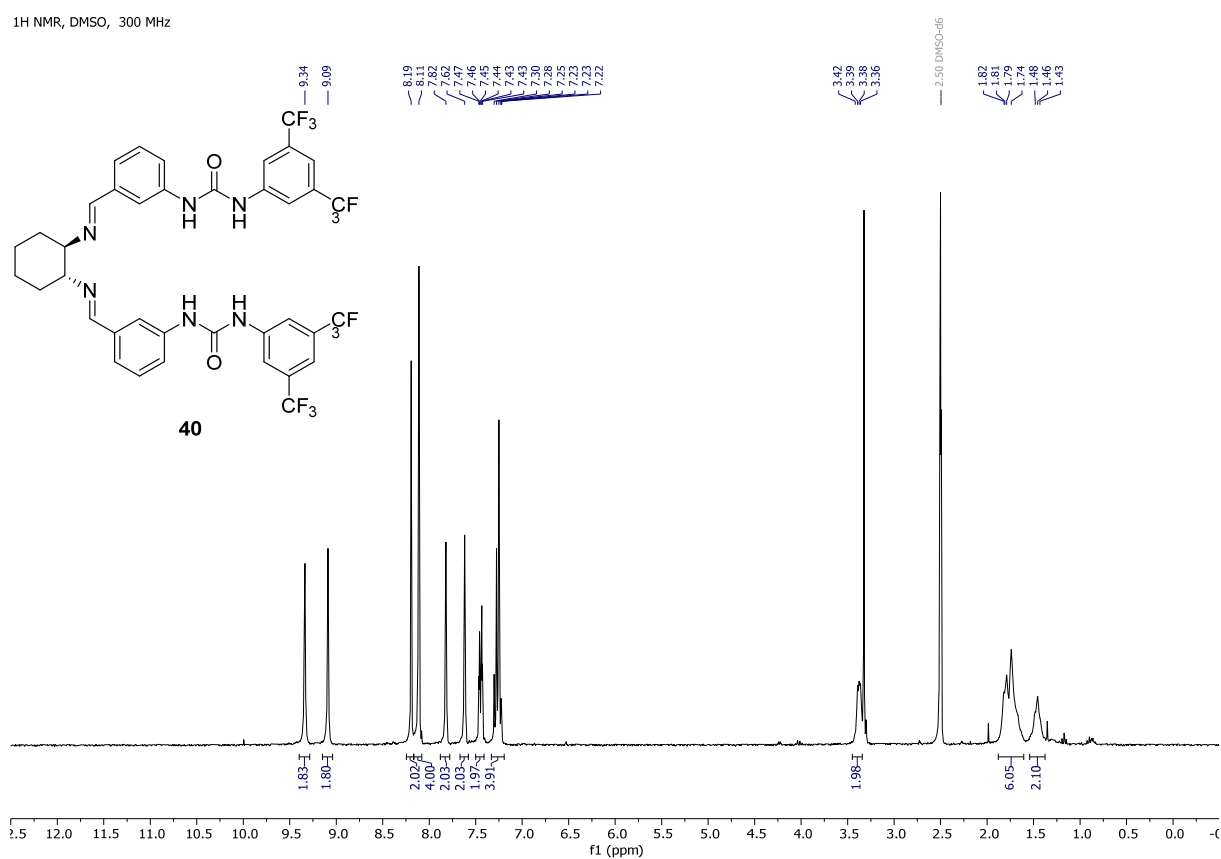
Spektrum 31: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(3-(hydroxymethyl)phenyl)-harnstoff (**37**)

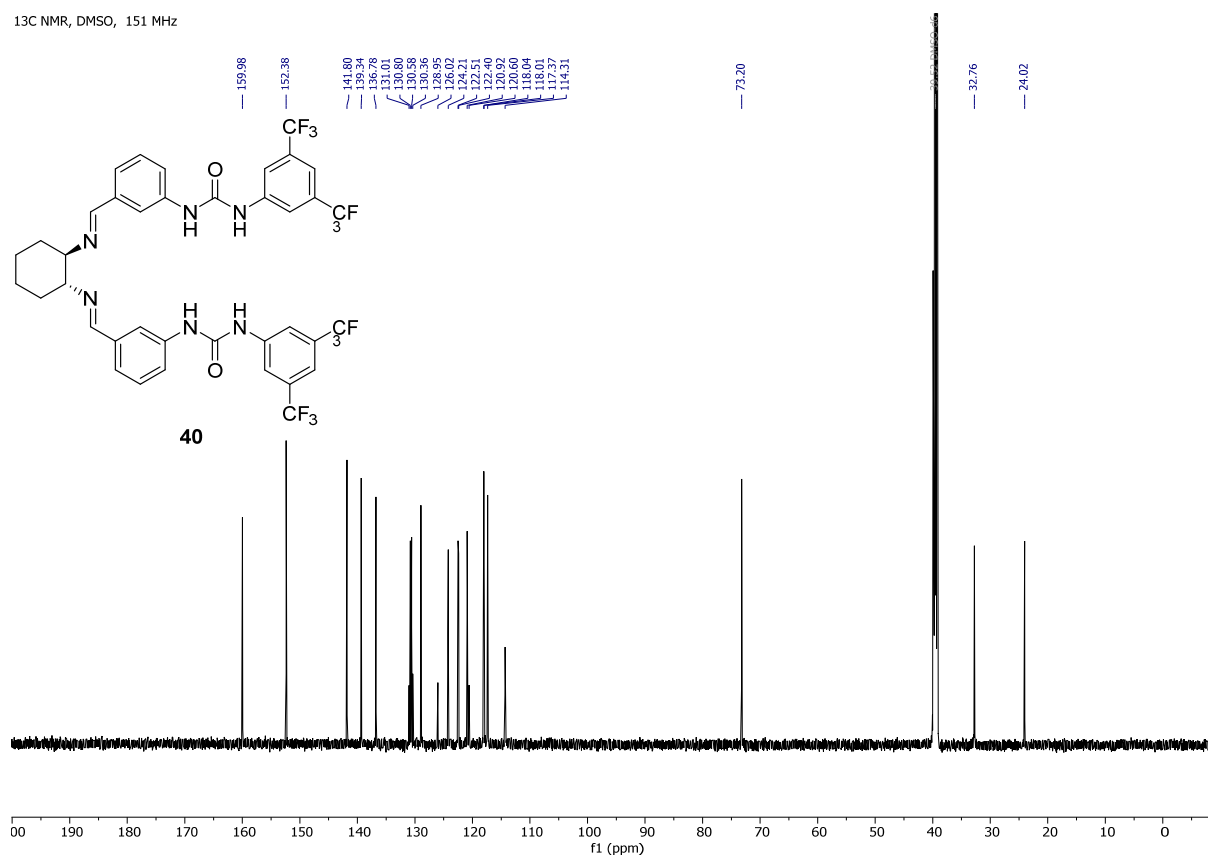
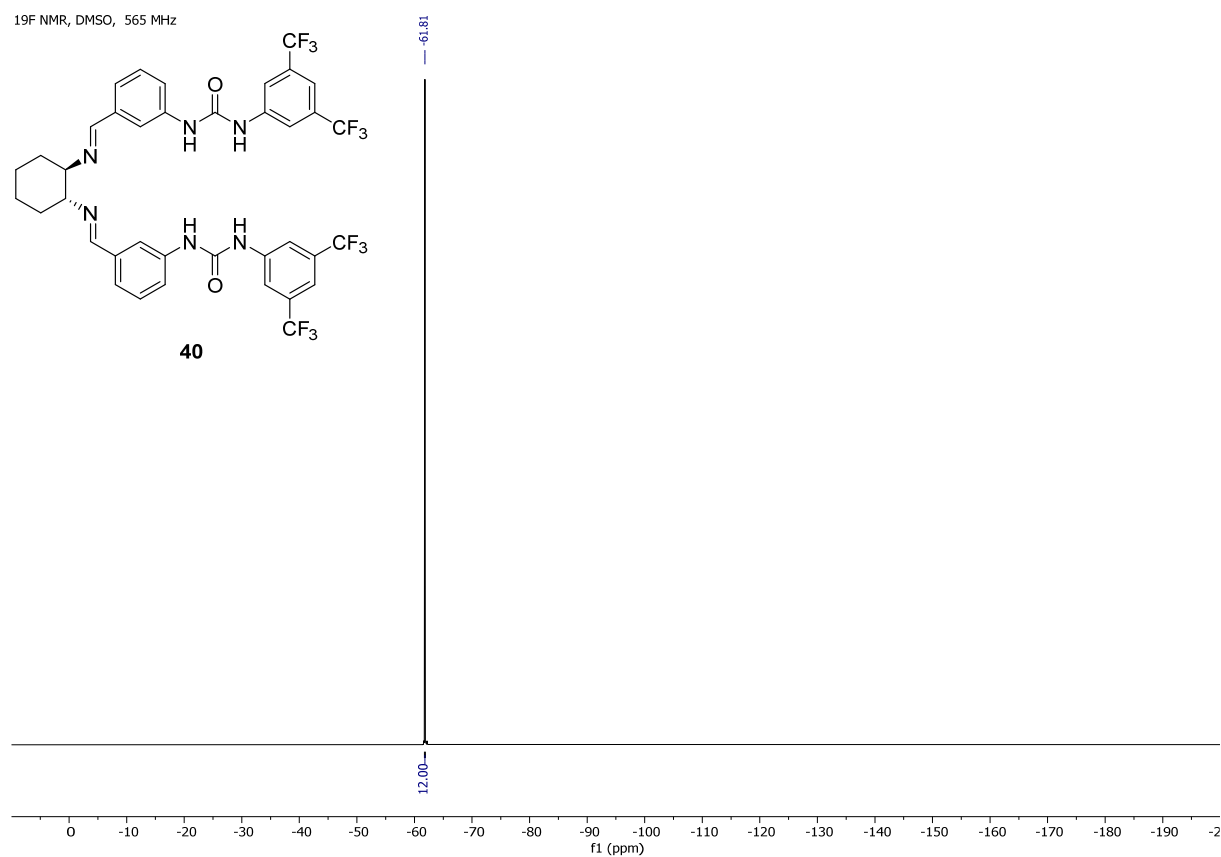
¹⁹F NMR, MeOD, 565 MHz



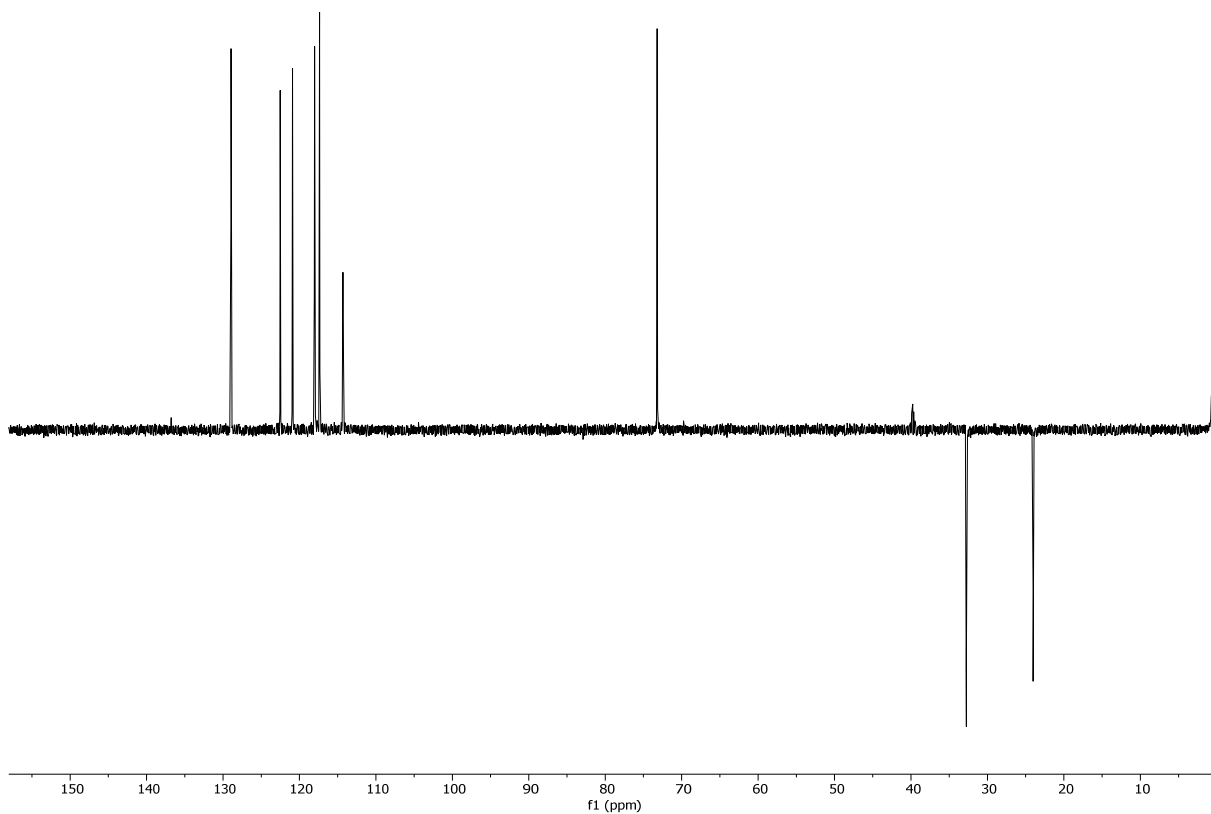
Spektrum 32: ¹⁹F-NMR-Spektrum von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(3-(hydroxymethyl)phenyl)harnstoff (**37**)

¹H NMR, MeOD, 300 MHzSpektrum 33: ¹H-NMR-Spektrum von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(3-formylphenyl)harnstoff (**38**)¹³C NMR, MeOD, 75 MHzSpektrum 34: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(3-formylphenyl)harnstoff (**38**)

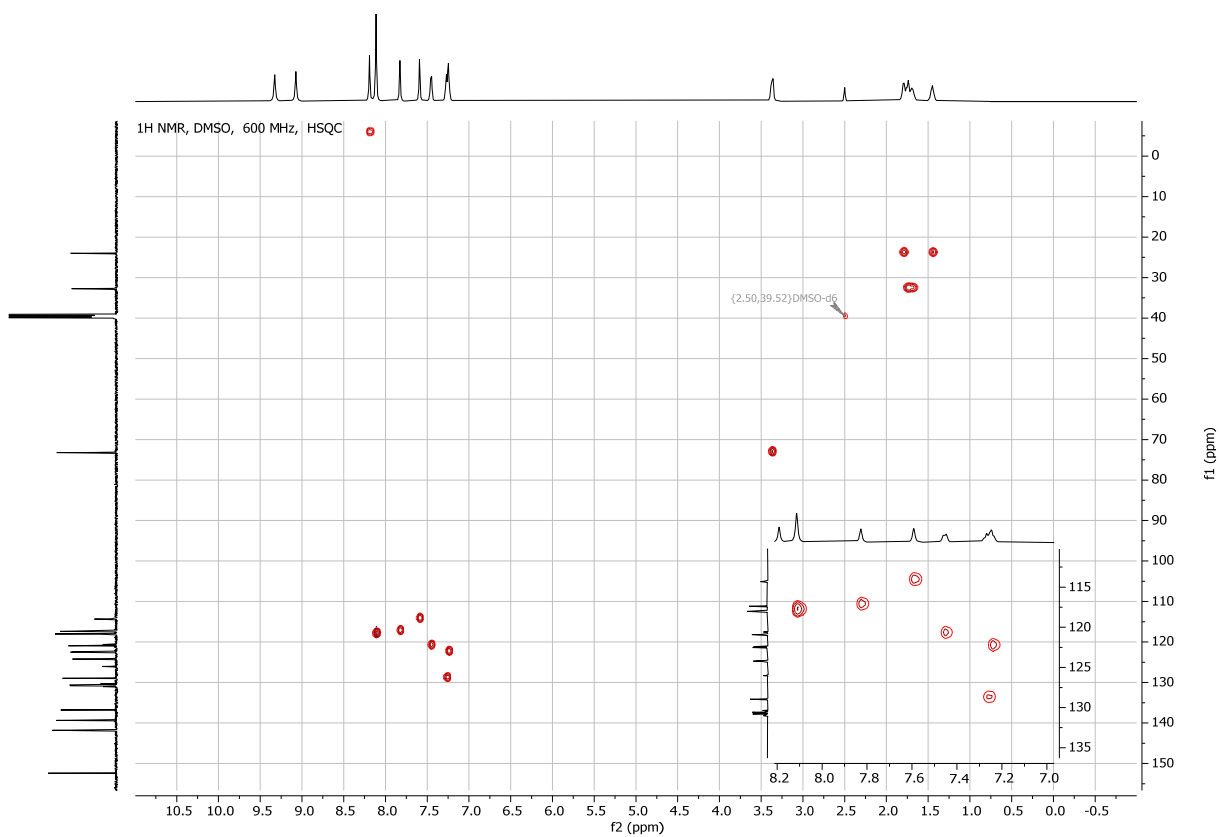
Spektrum 35: ¹⁹F-NMR-Spektrum von 1-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-3-(3-formylphenyl)harnstoff (**38**)Spektrum 36: ¹H-NMR-Spektrum von *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40**

¹³C NMR, DMSO, 151 MHzSpektrum 37: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40**¹⁹F NMR, DMSO, 565 MHzSpektrum 38: ¹⁹F-NMR-Spektrum von *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40**

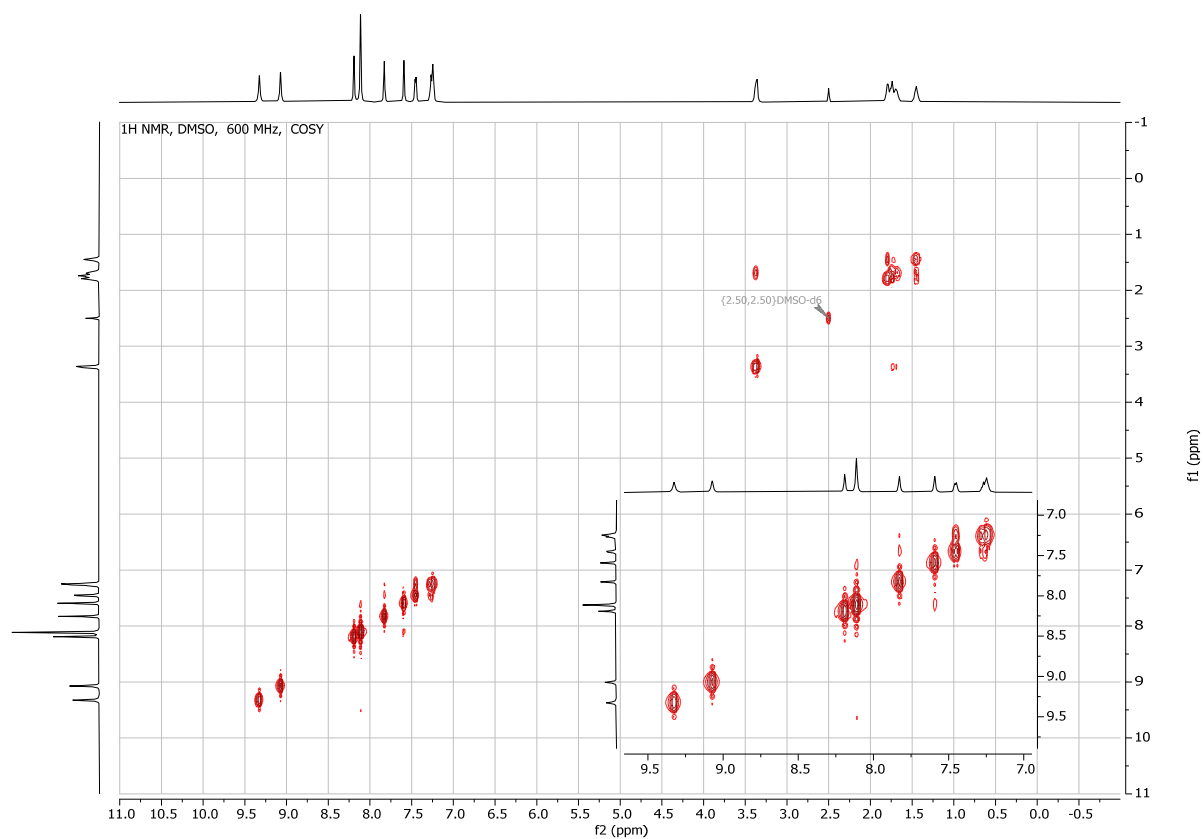
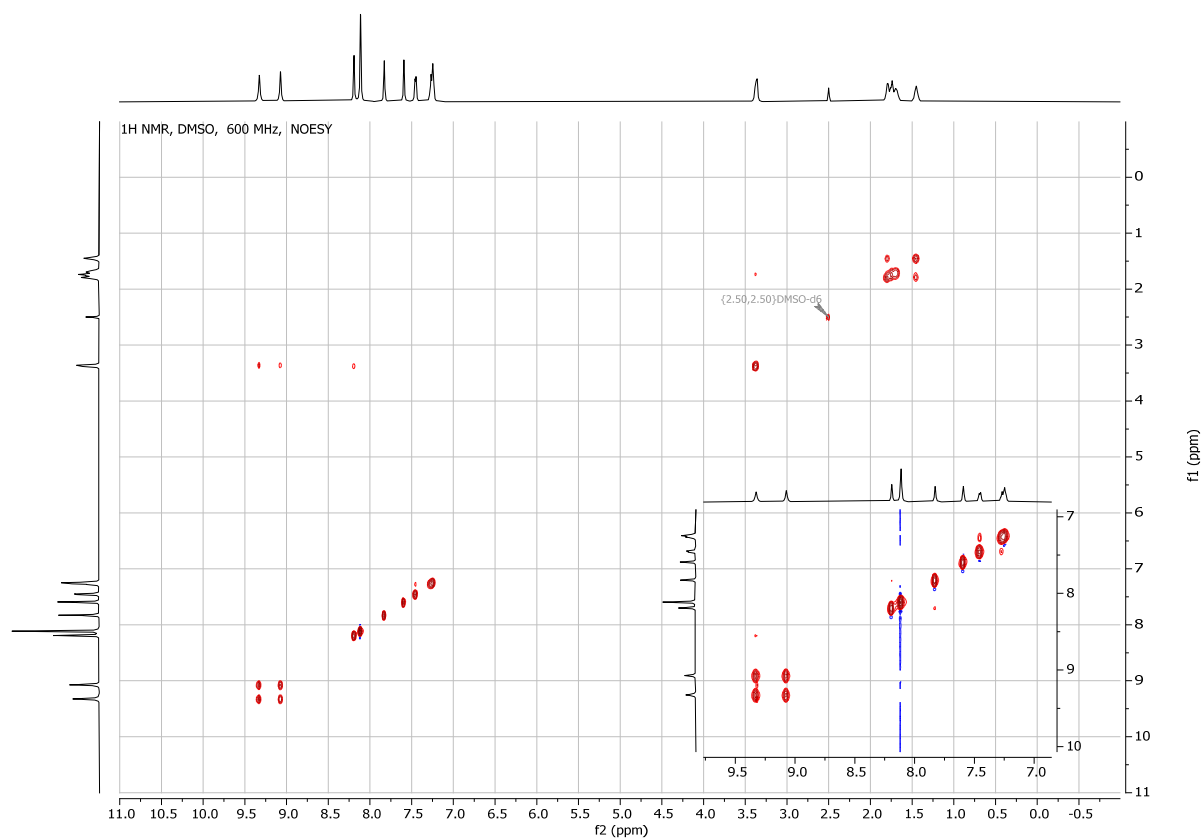
¹³C NMR, DMSO, 151 MHz, DEPT-135

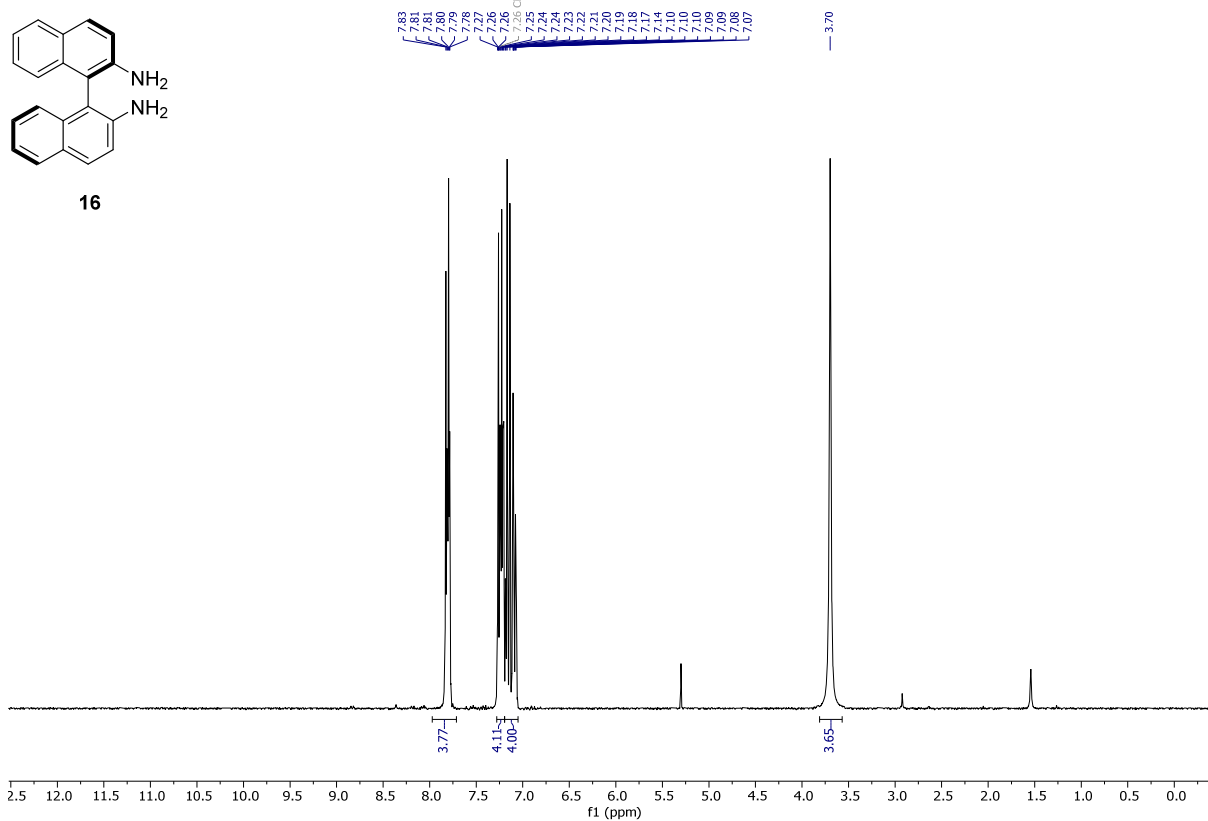
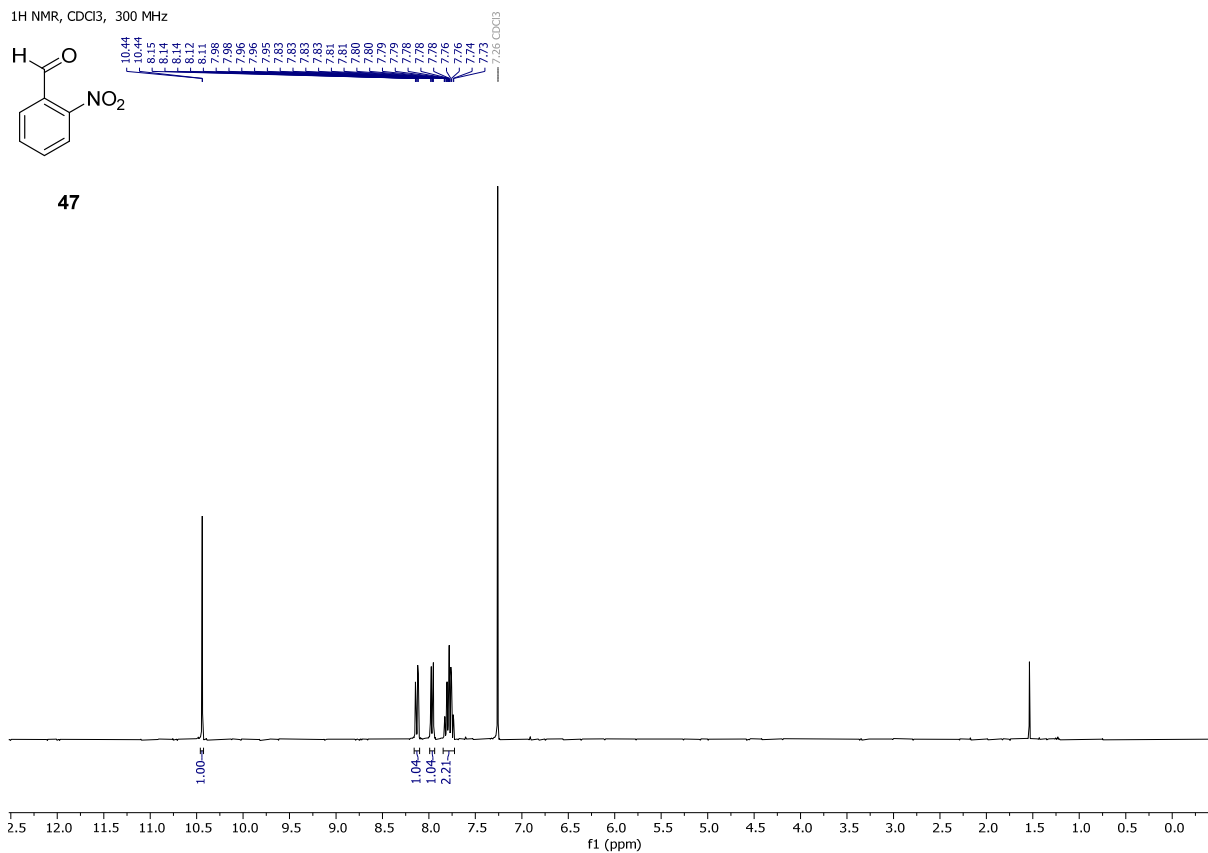


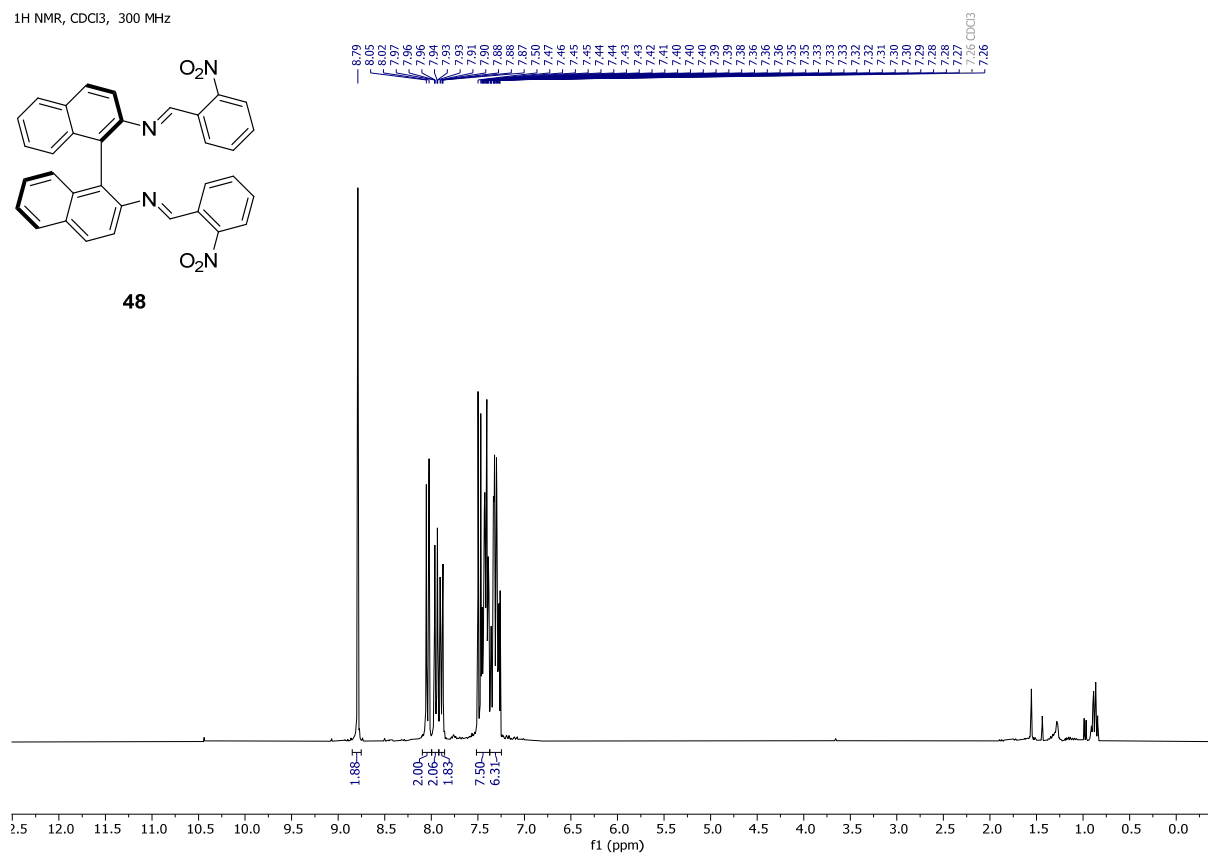
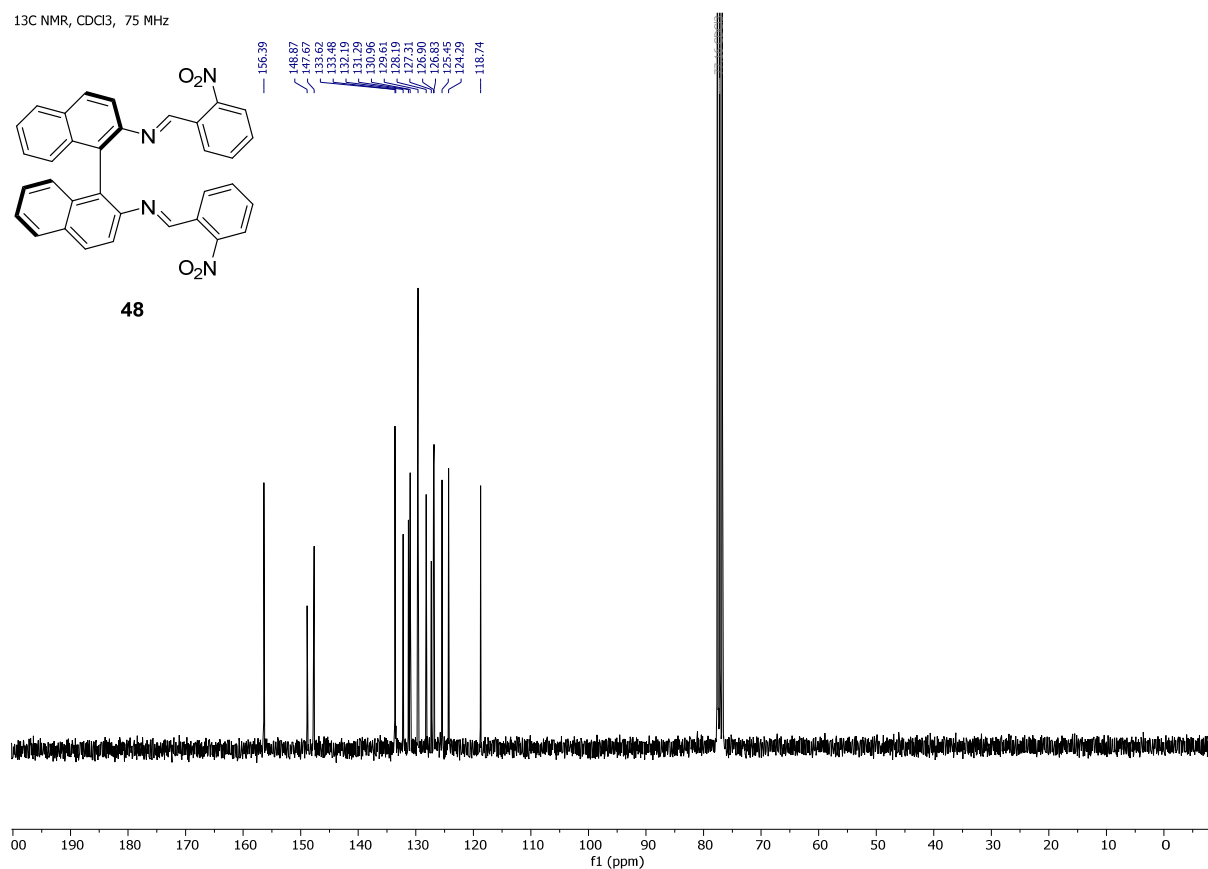
Spektrum 39: DEPT-NMR-Spektrum von *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40**

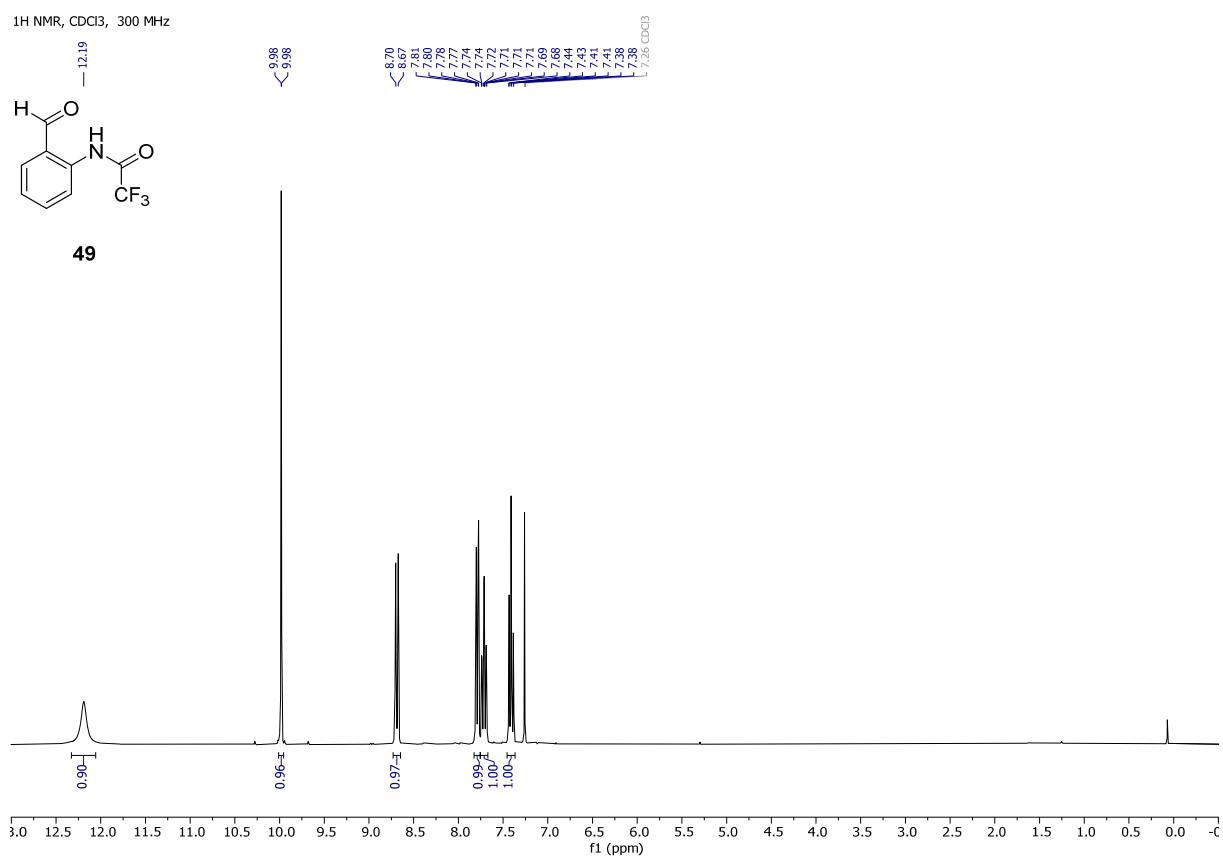
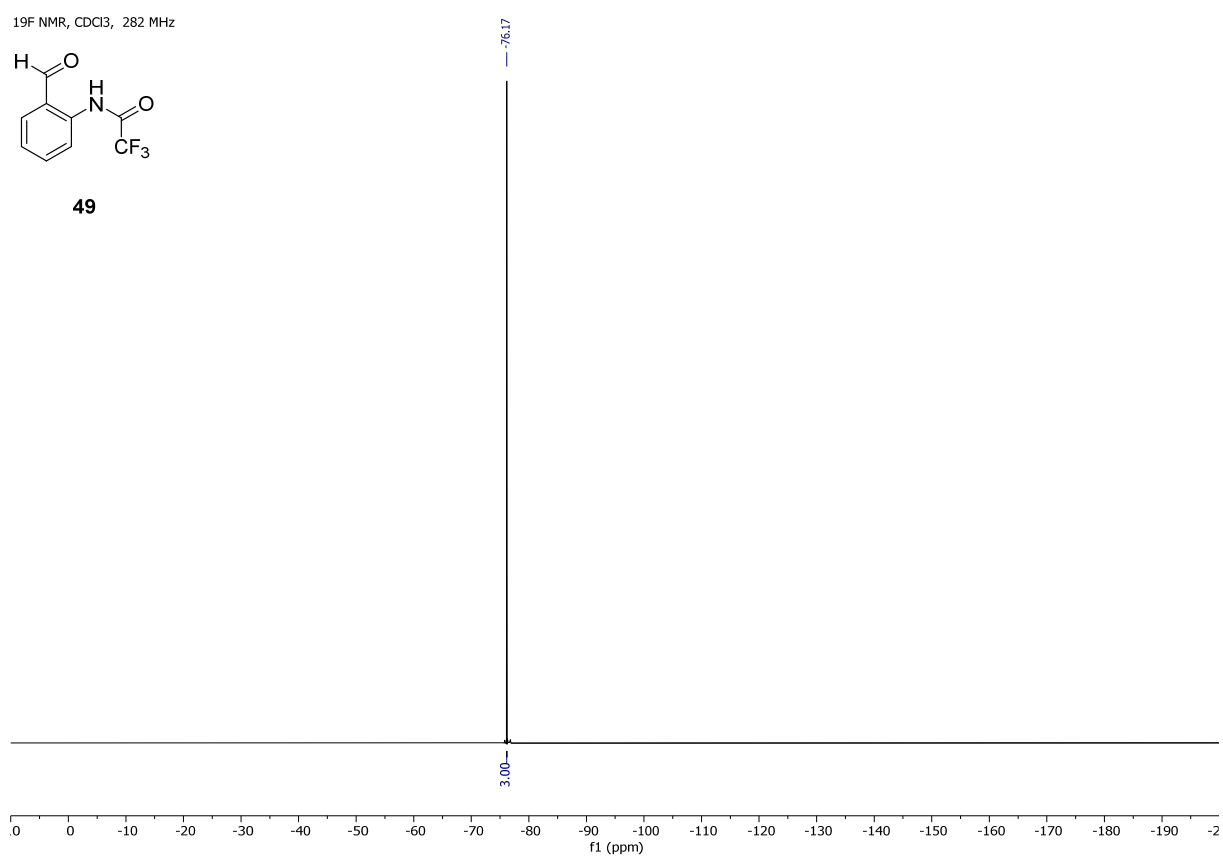


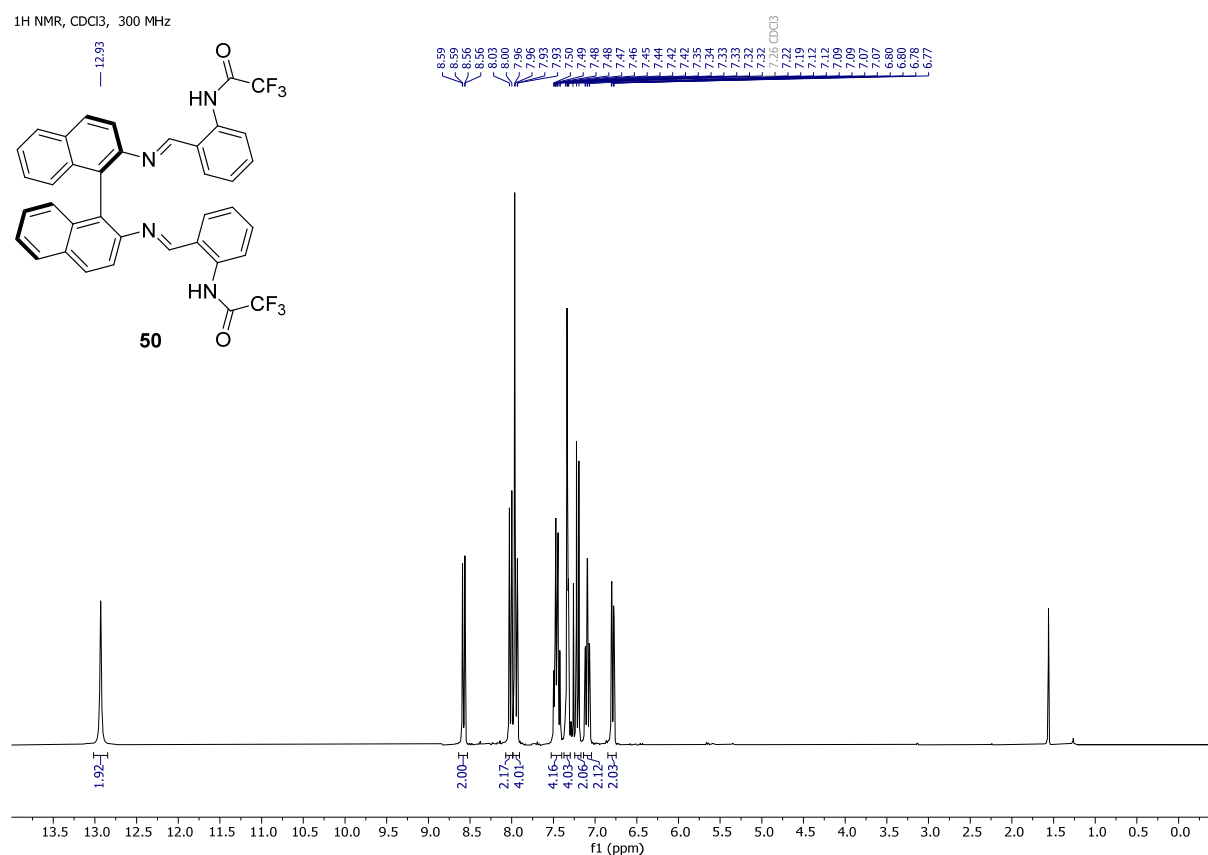
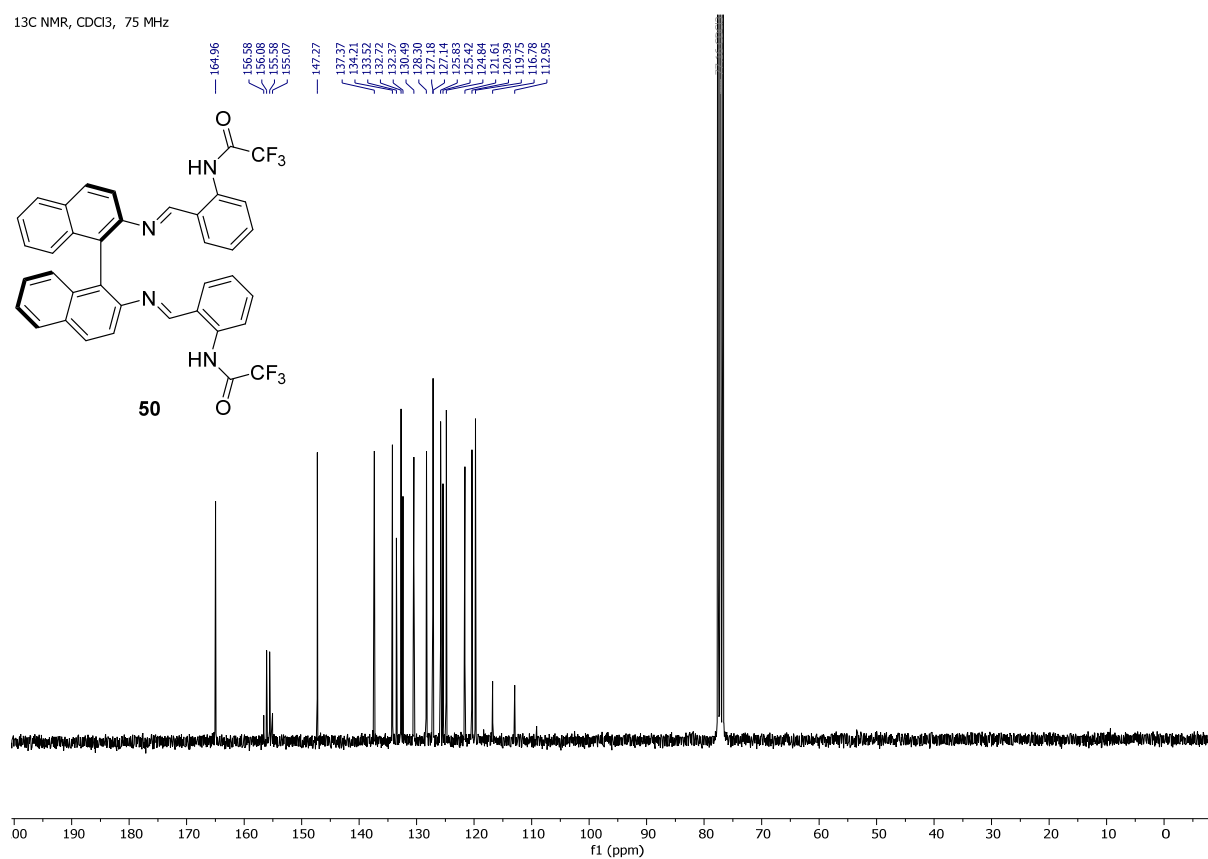
Spektrum 40: HSQC{¹H} NMR-Spektrum von *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40**

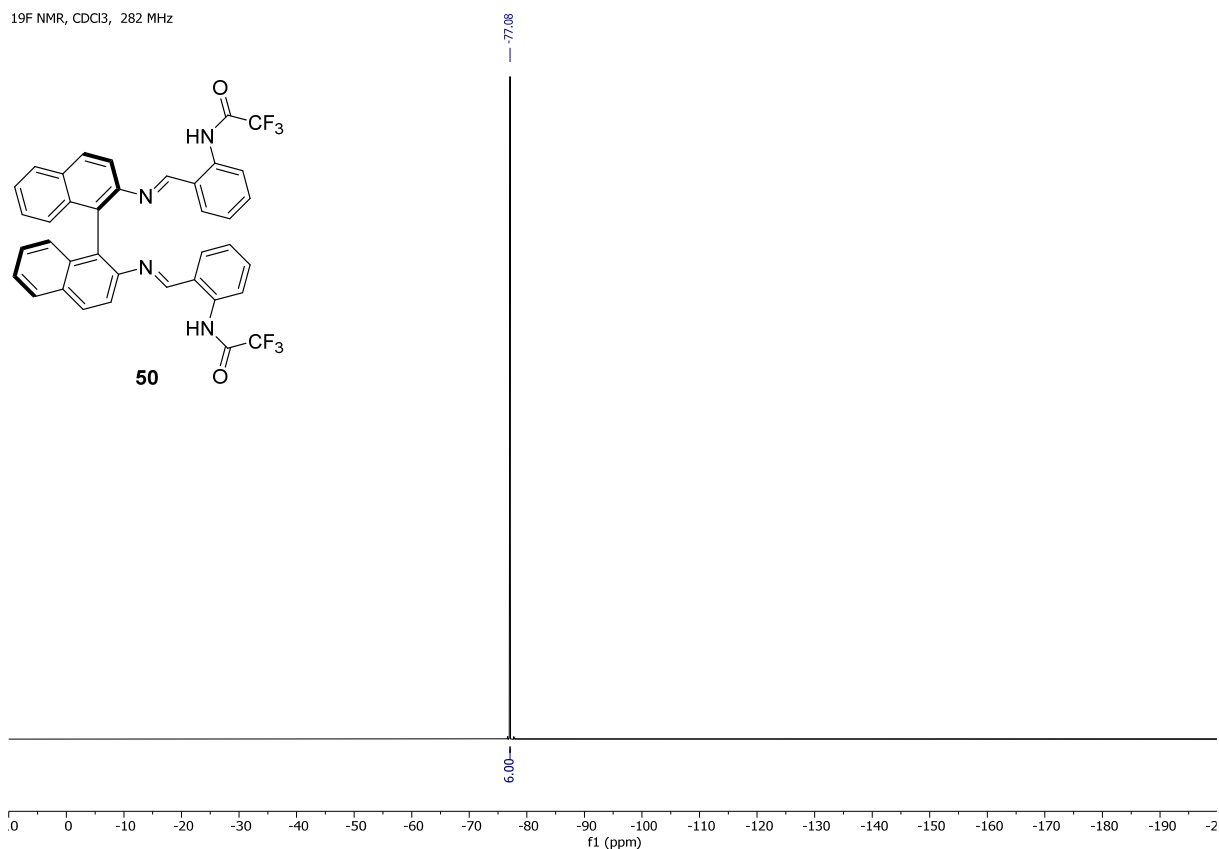
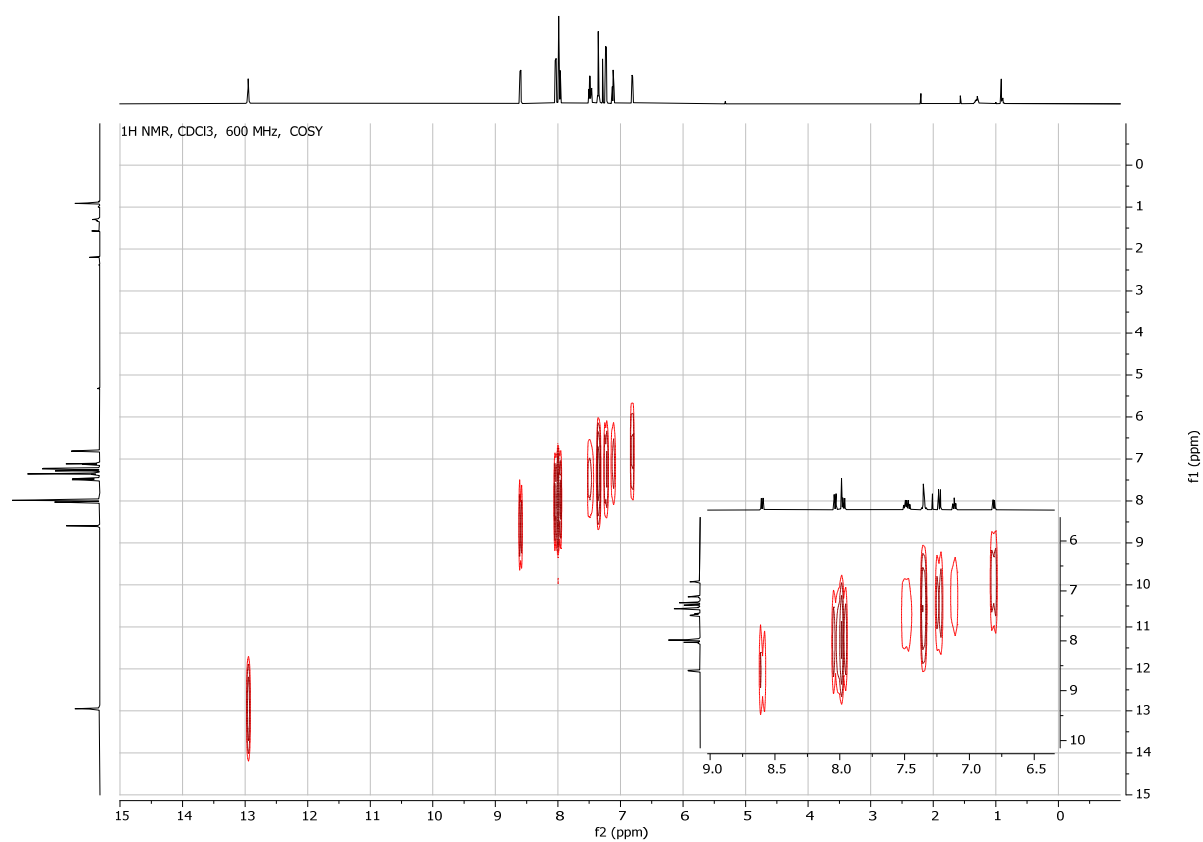
Spektrum 41: COSY-NMR-Spektrum von *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40**Spektrum 42: NOESY-NMR-Spektrum von *meta*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-DACH-Bisimin-Ligand **40**

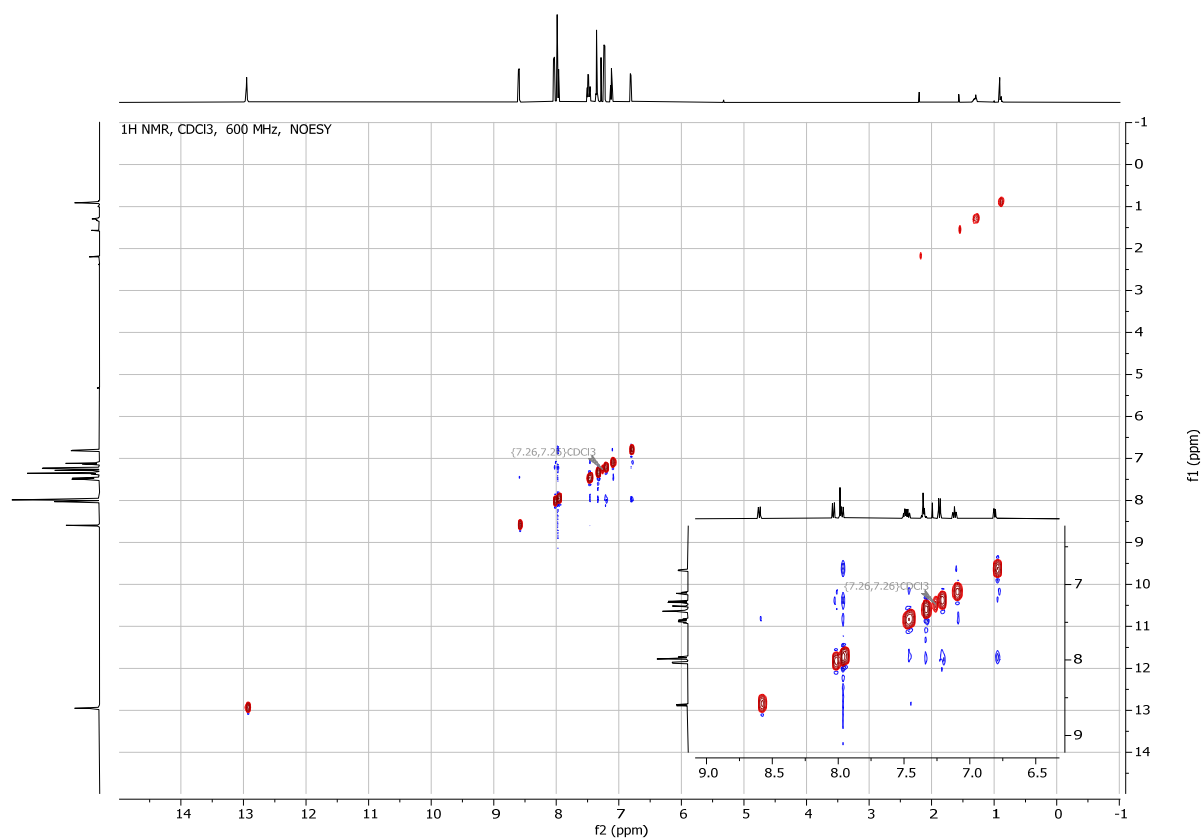
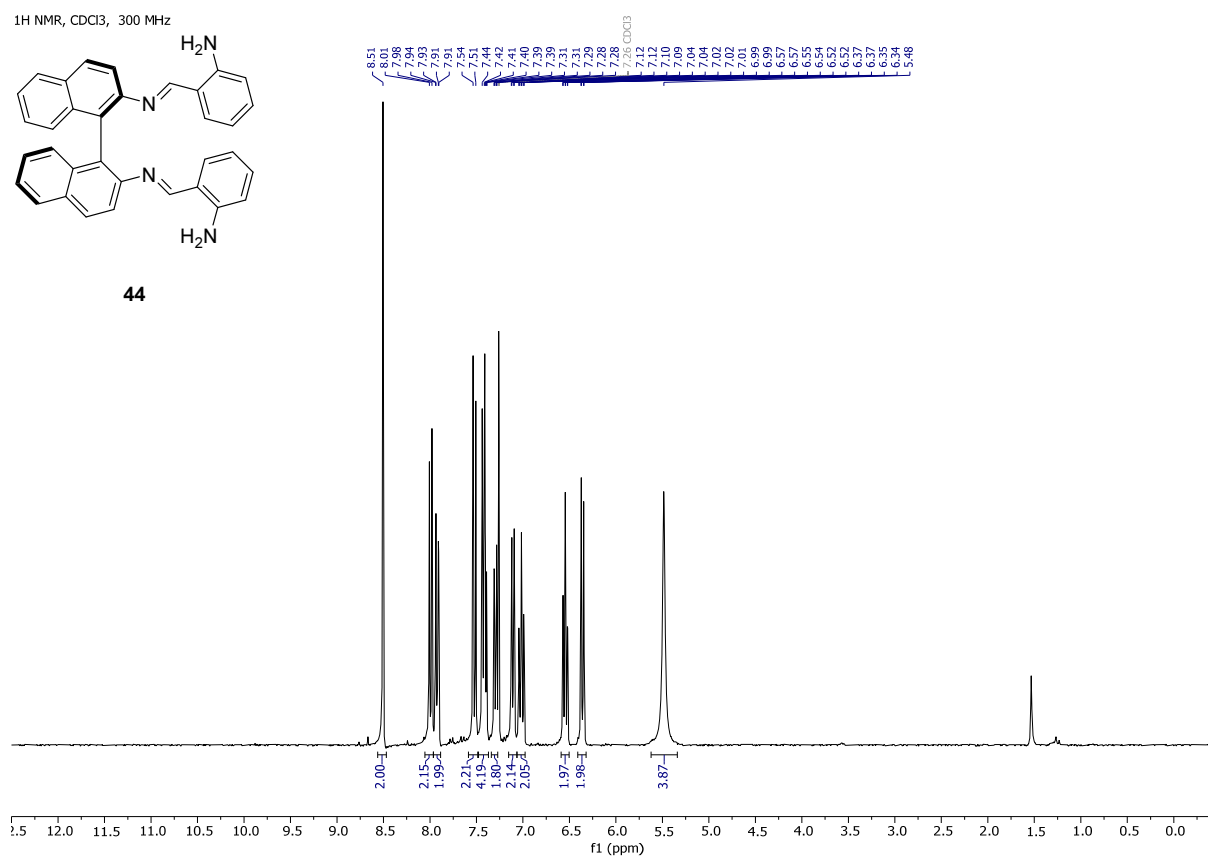
¹H NMR, CDCl₃, 300 MHzSpektrum 43: ¹H-NMR-Spektrum von (*R*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamin (**16**)¹H NMR, CDCl₃, 300 MHzSpektrum 44: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Nitrobenzaldehyd (**47**)

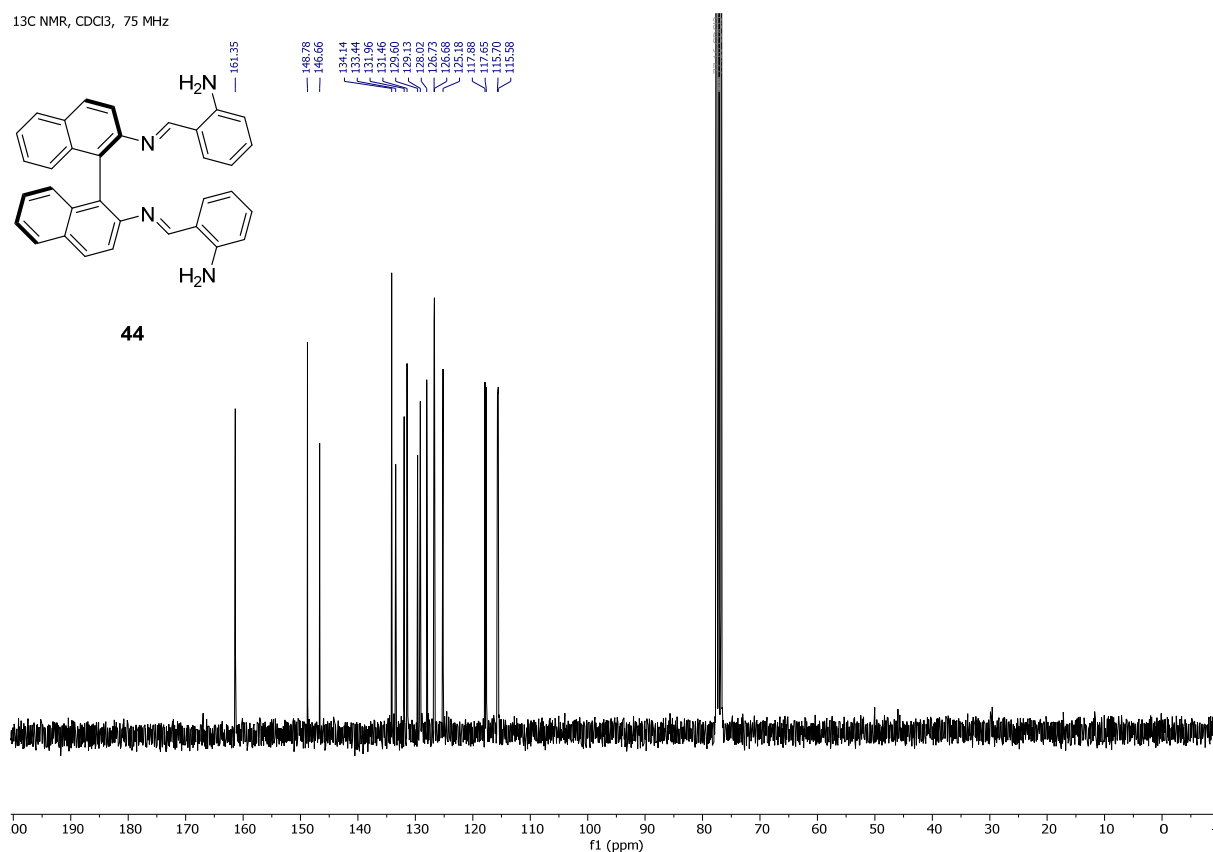
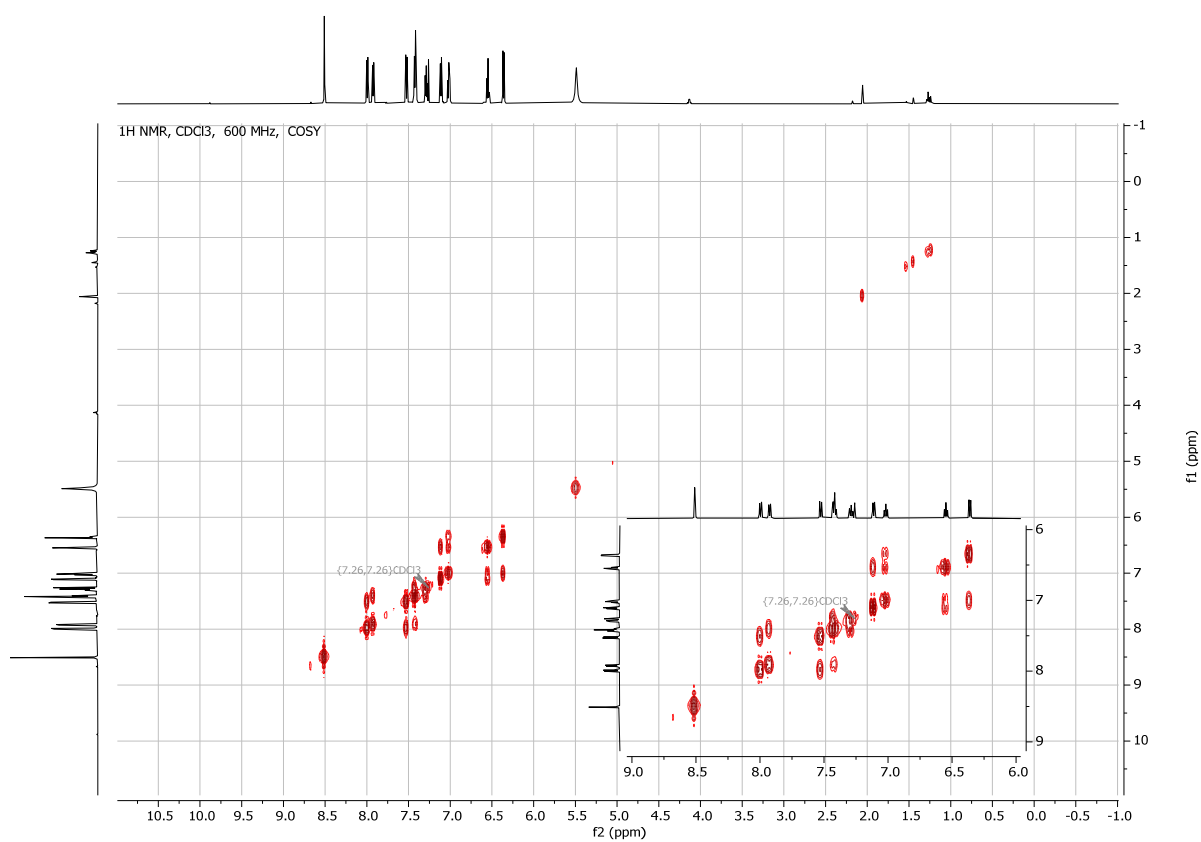
¹H NMR, CDCl₃, 300 MHzSpektrum 45: ¹H-NMR-Spektrum von *ortho*-Nitrophenyl-BIANM-Bisimin **48**¹³C NMR, CDCl₃, 75 MHzSpektrum 46: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von *ortho*-Nitrophenyl-BIANM-Bisimin **48**

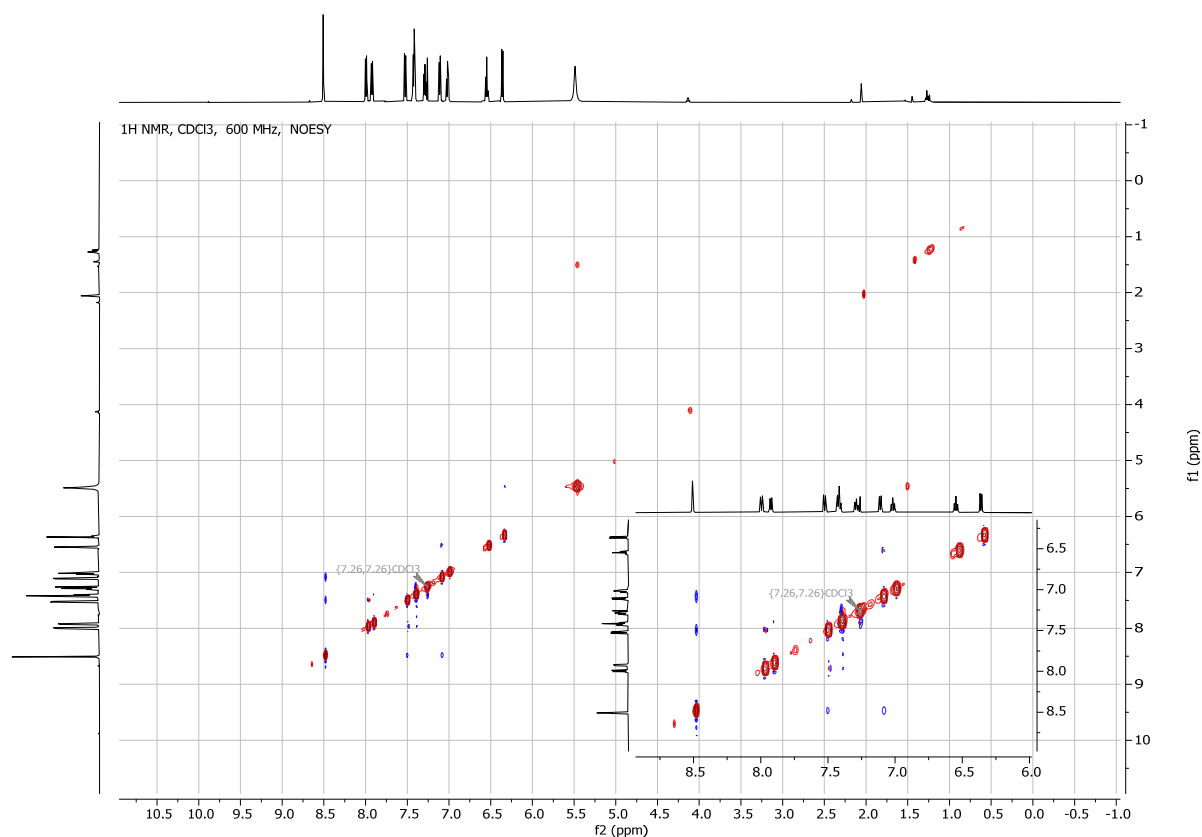
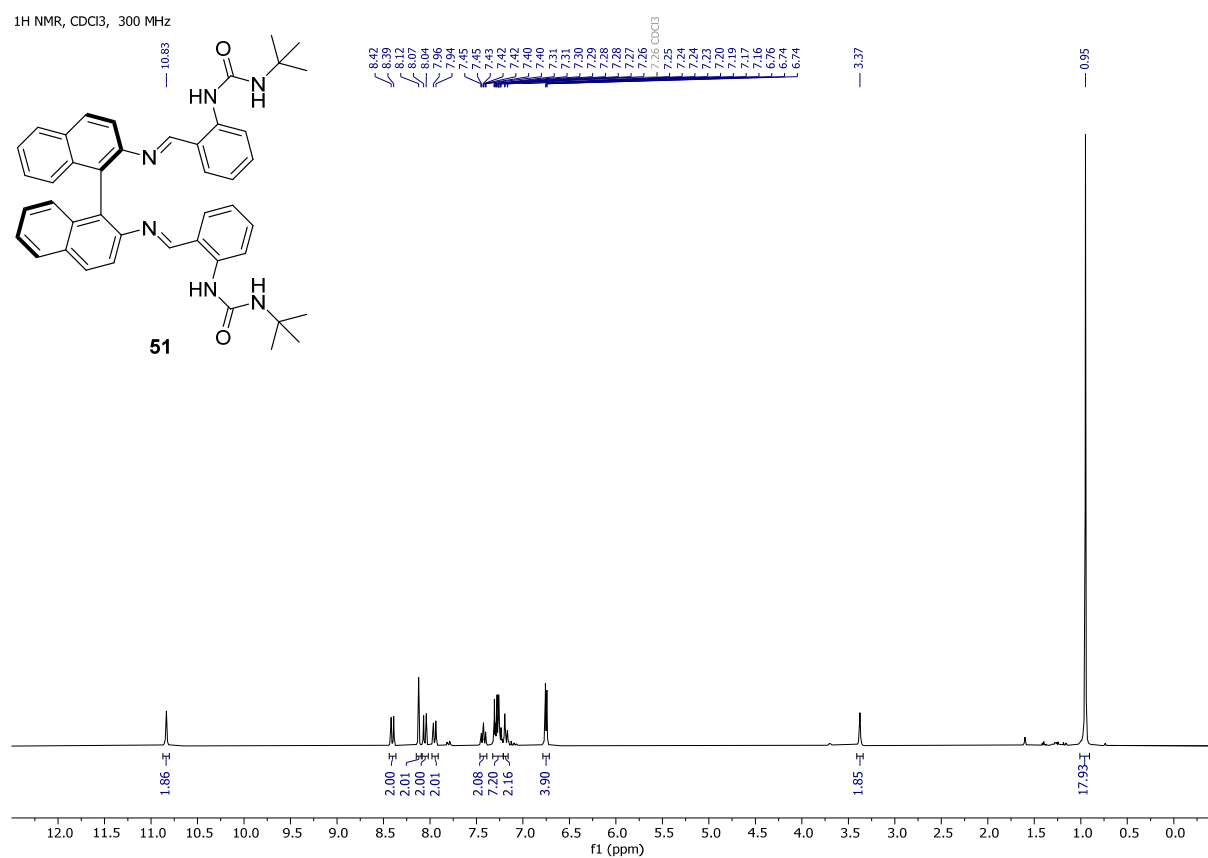
Spektrum 47: ¹H-NMR-Spektrum von 2,2,2-Trifluor-*N*-(2-formylphenyl)acetamid (**49**)Spektrum 48: ¹⁹F-NMR-Spektrum von 2,2,2-Trifluor-*N*-(2-formylphenyl)acetamid (**49**)

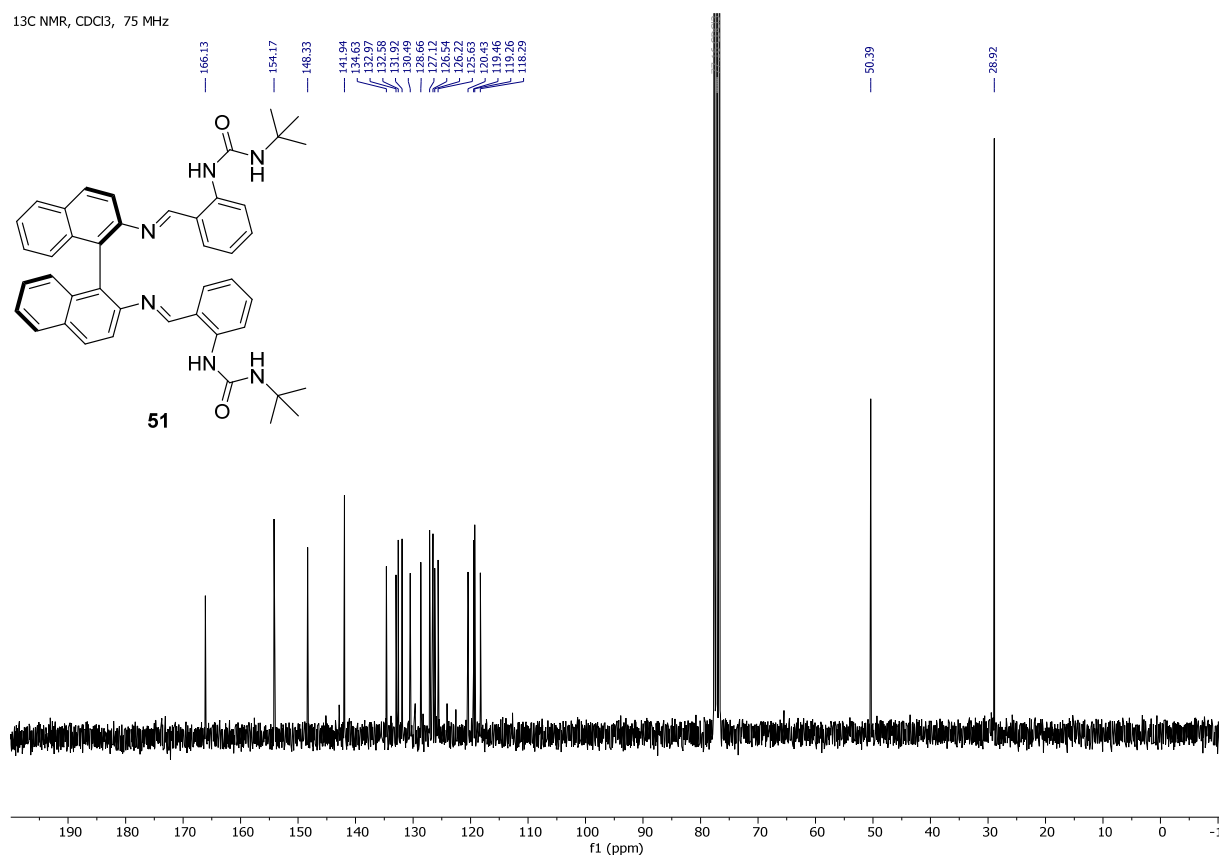
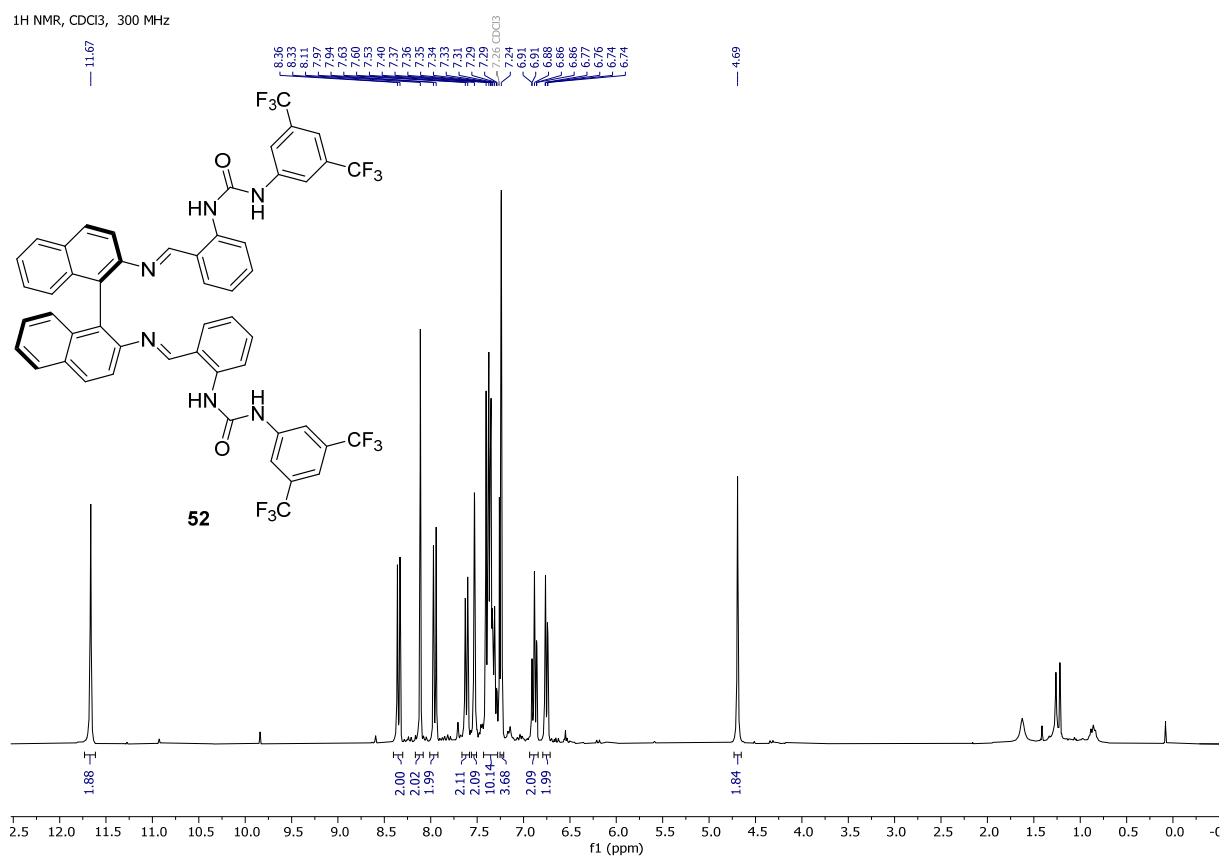
Spektrum 49: ¹H-NMR-Spektrum von *ortho*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **50**Spektrum 50: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von *ortho*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **50**

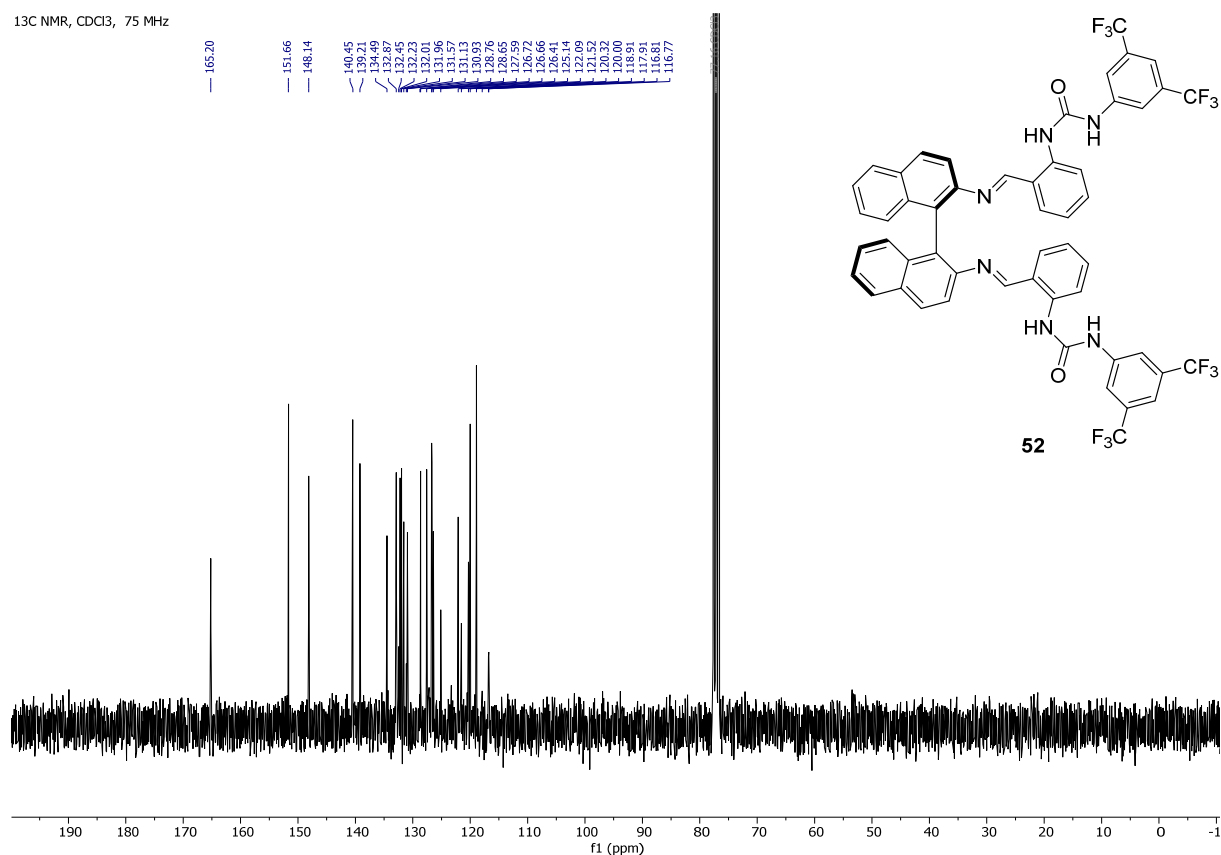
¹⁹F NMR, CDCl₃, 282 MHzSpektrum 51: ¹⁹F-NMR-Spektrum von *ortho*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **50**Spektrum 52: COSY-NMR-Spektrum von *ortho*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **50**

Spektrum 53: NOESY-NMR-Spektrum von *ortho*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **50**Spektrum 54: ¹H-NMR-Spektrum von *ortho*-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **44**

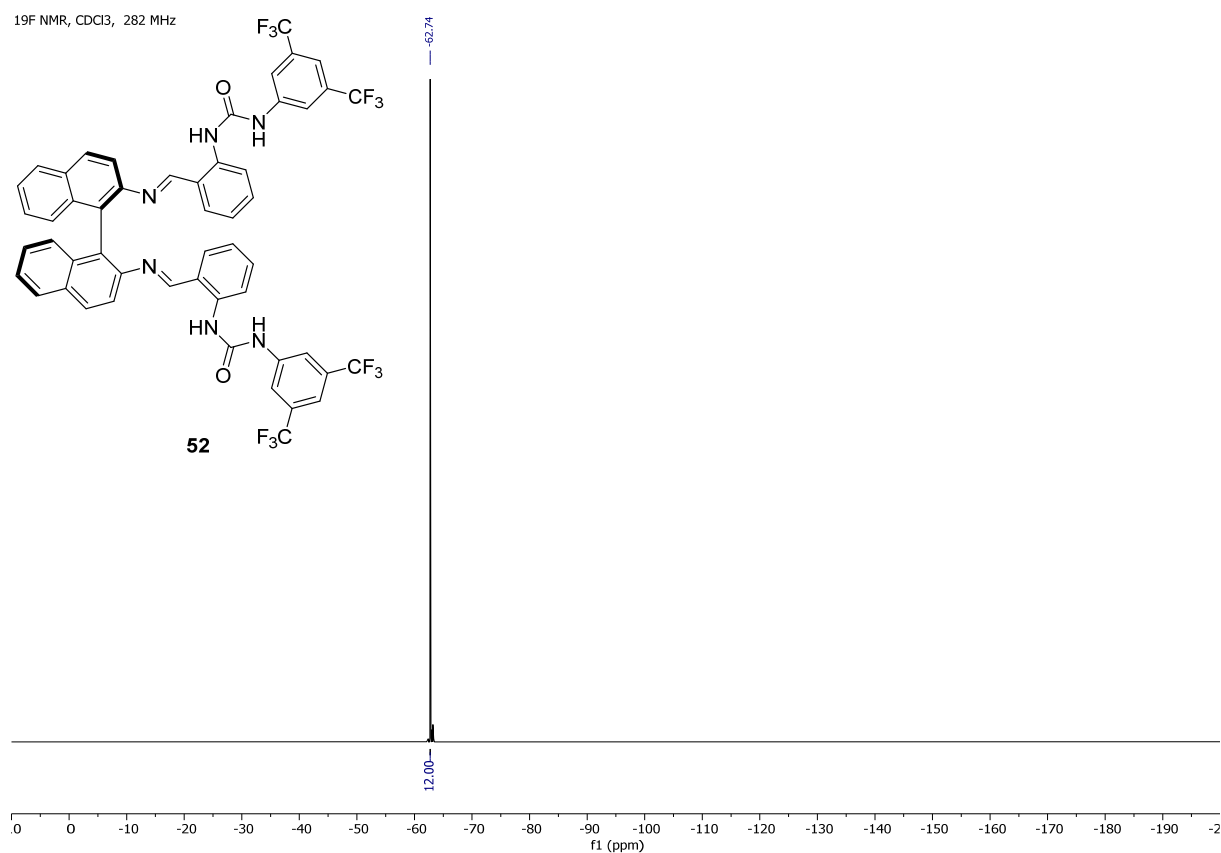
Spektrum 55: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von *ortho*-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **44**Spektrum 56: COSY-NMR-Spektrum von *ortho*-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **44**

Spektrum 57: NOESY-NMR-Spektrum von *ortho*-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **44**Spektrum 58: ¹H-NMR-Spektrum von *ortho*-*tert*-Butyl-Harnstoff-BINAM-Bisimin-Ligand **51**

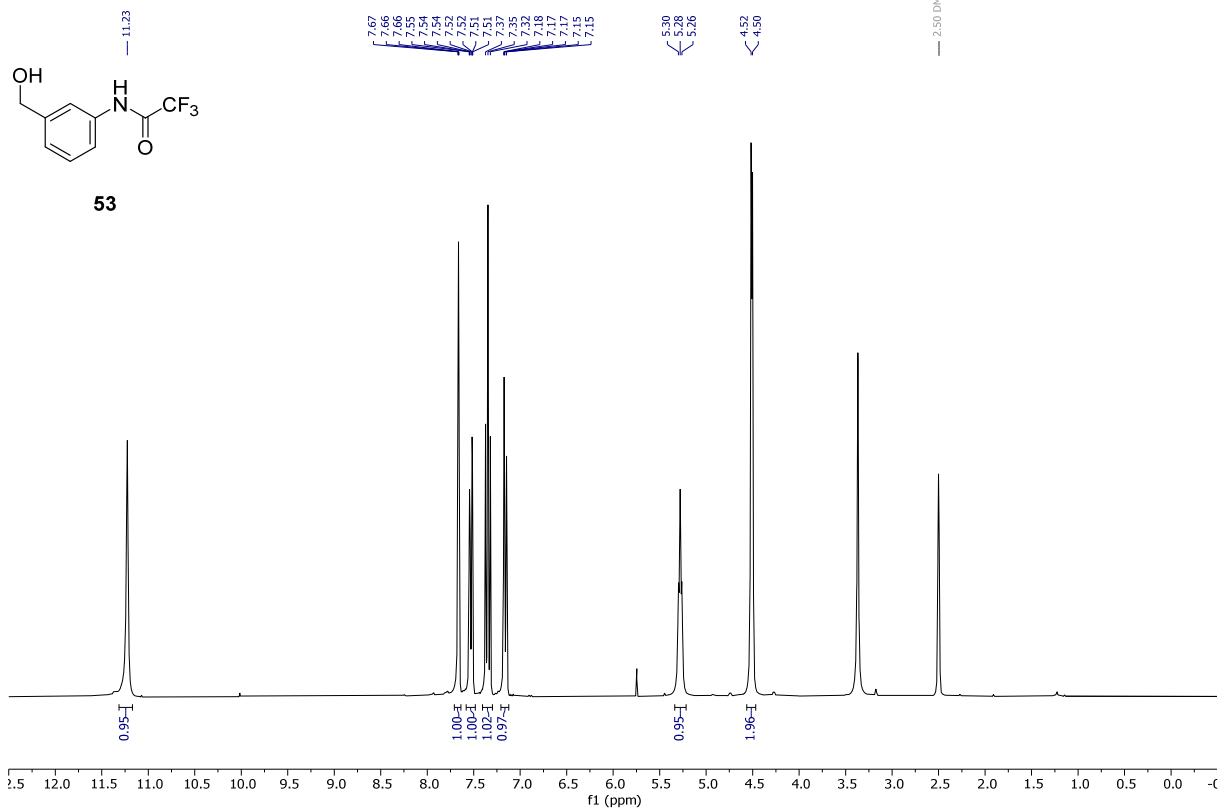
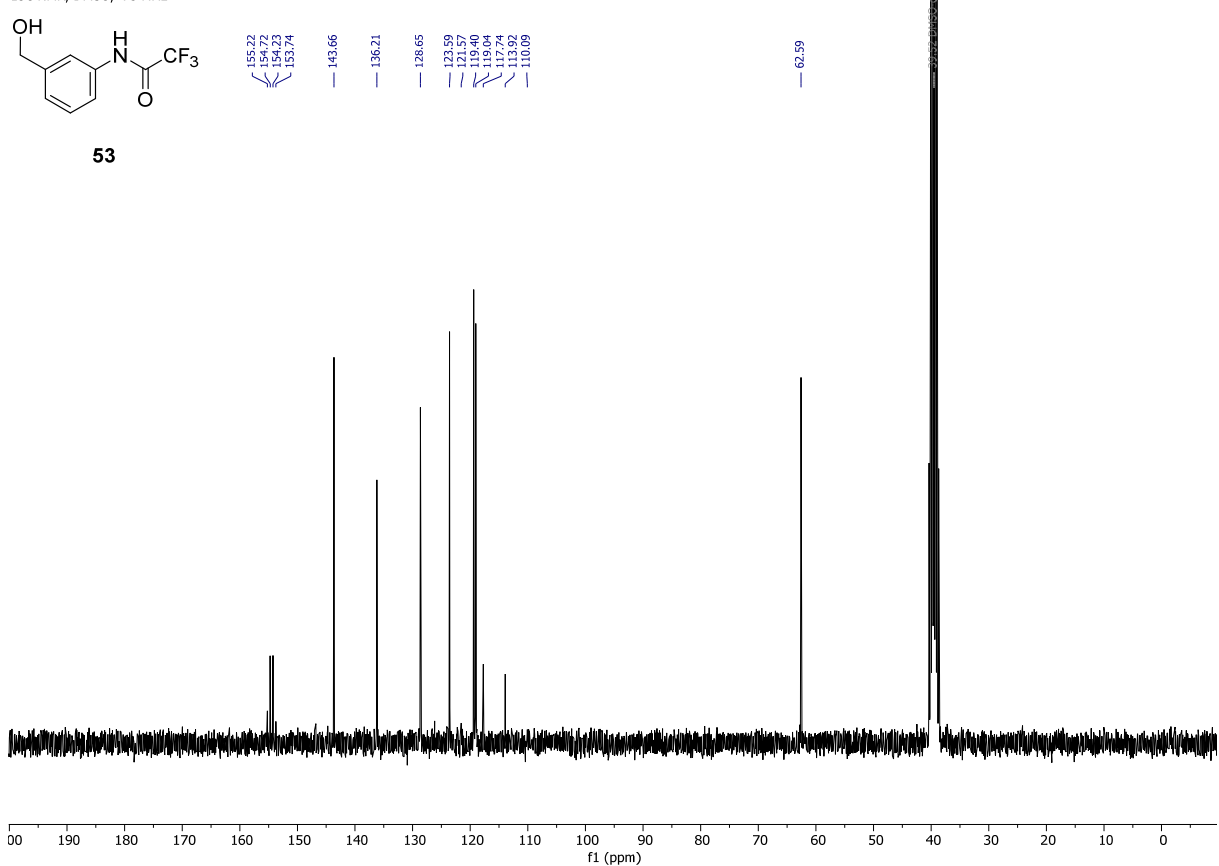
Spektrum 59: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von *ortho-tert*-Butyl-Harnstoff-BINAM-Bisimin-Ligand **51**Spektrum 60: ¹H-NMR-Spektrum von *ortho*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-BINAM-Bisimin-Ligand **52**



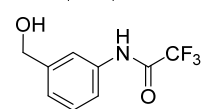
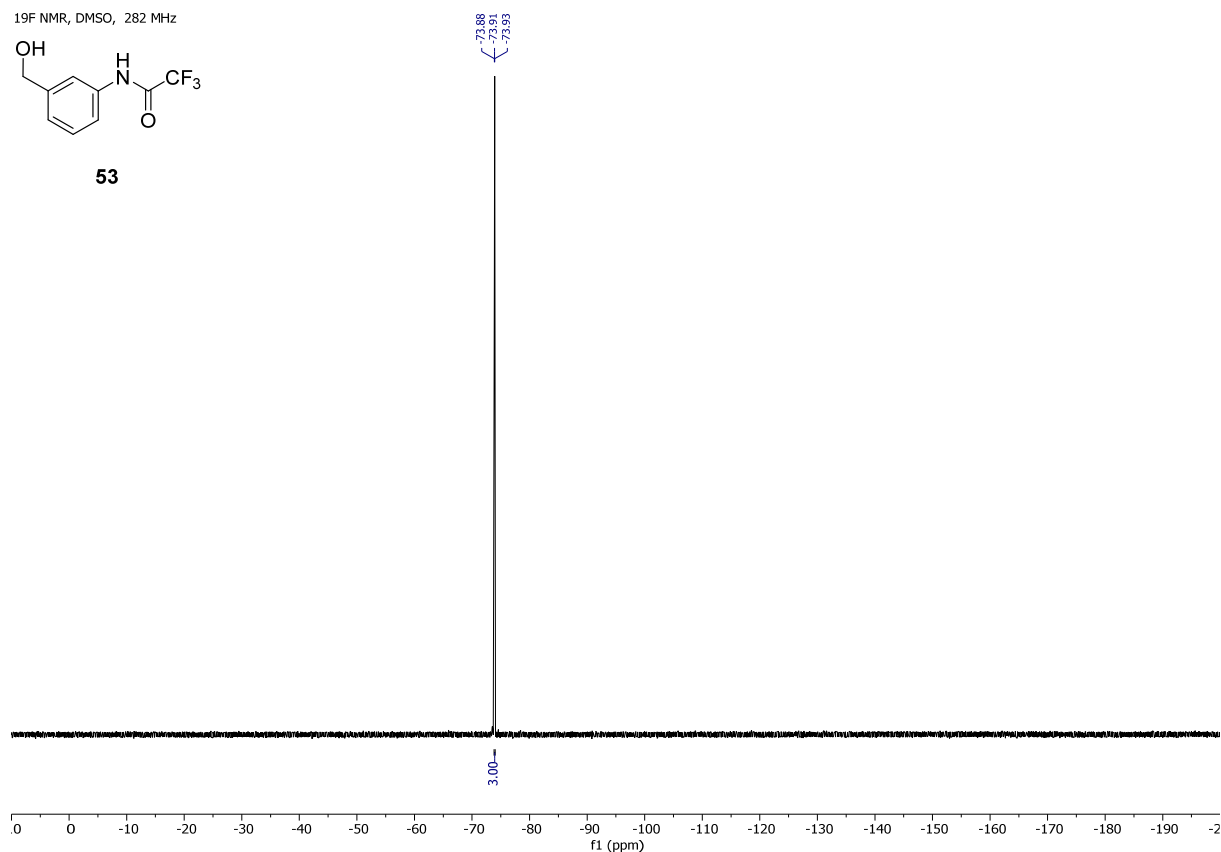
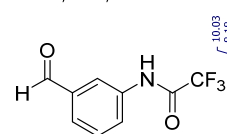
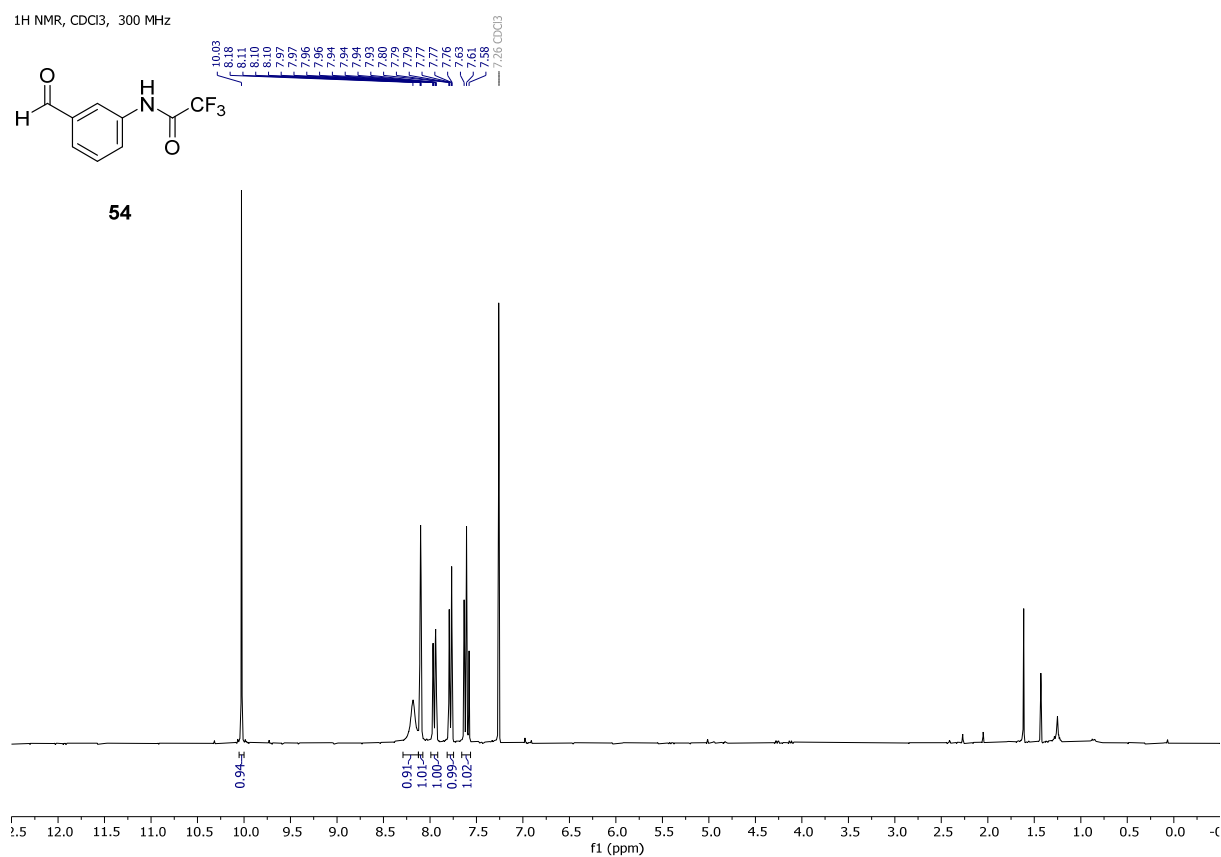
Spektrum 61: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von *ortho*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-BINAM-Bisimin-Ligand **52**

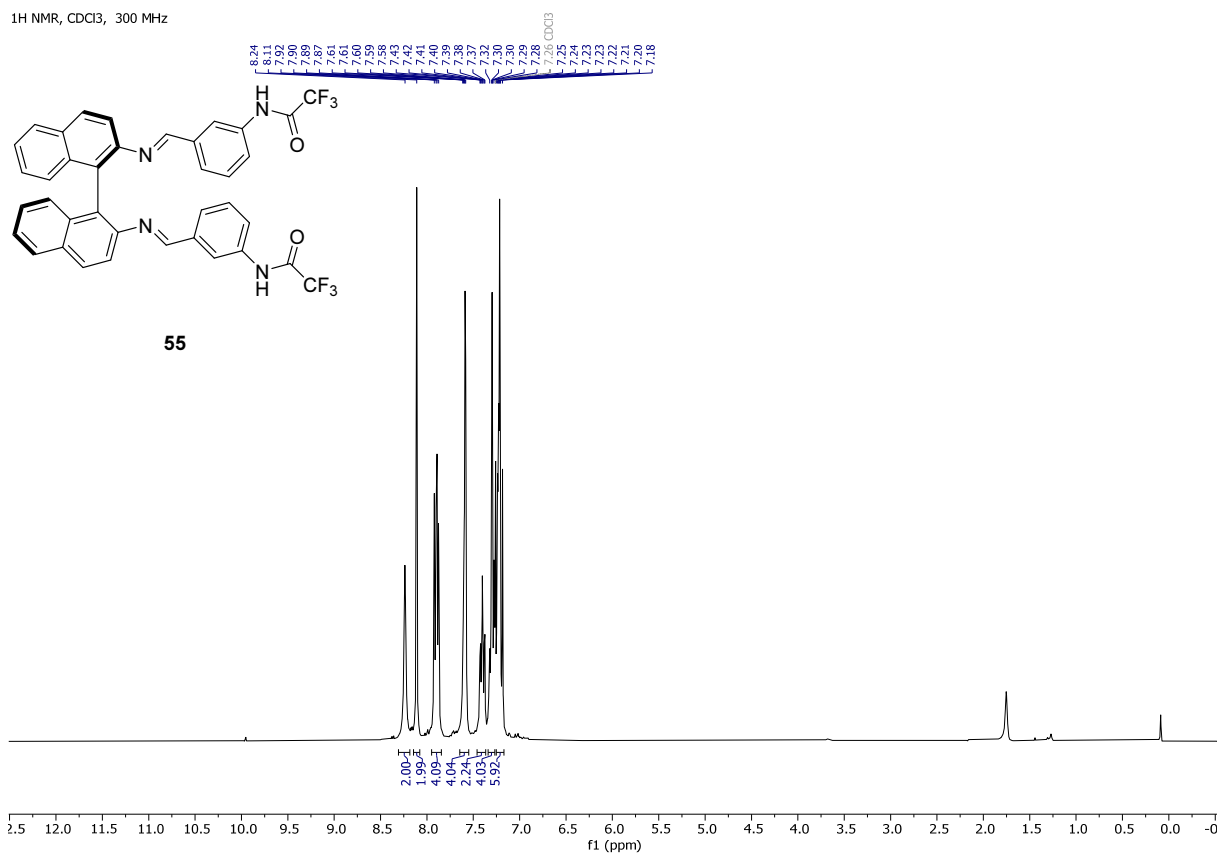
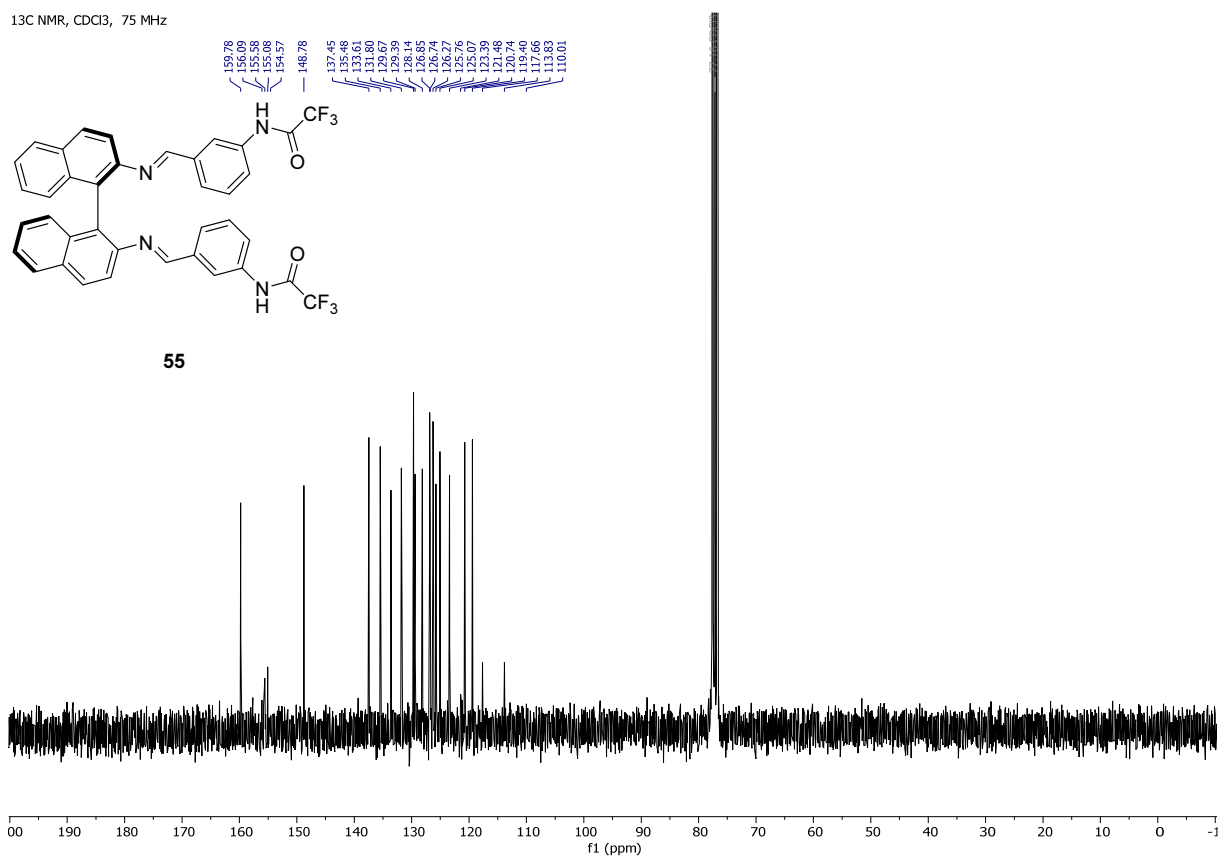


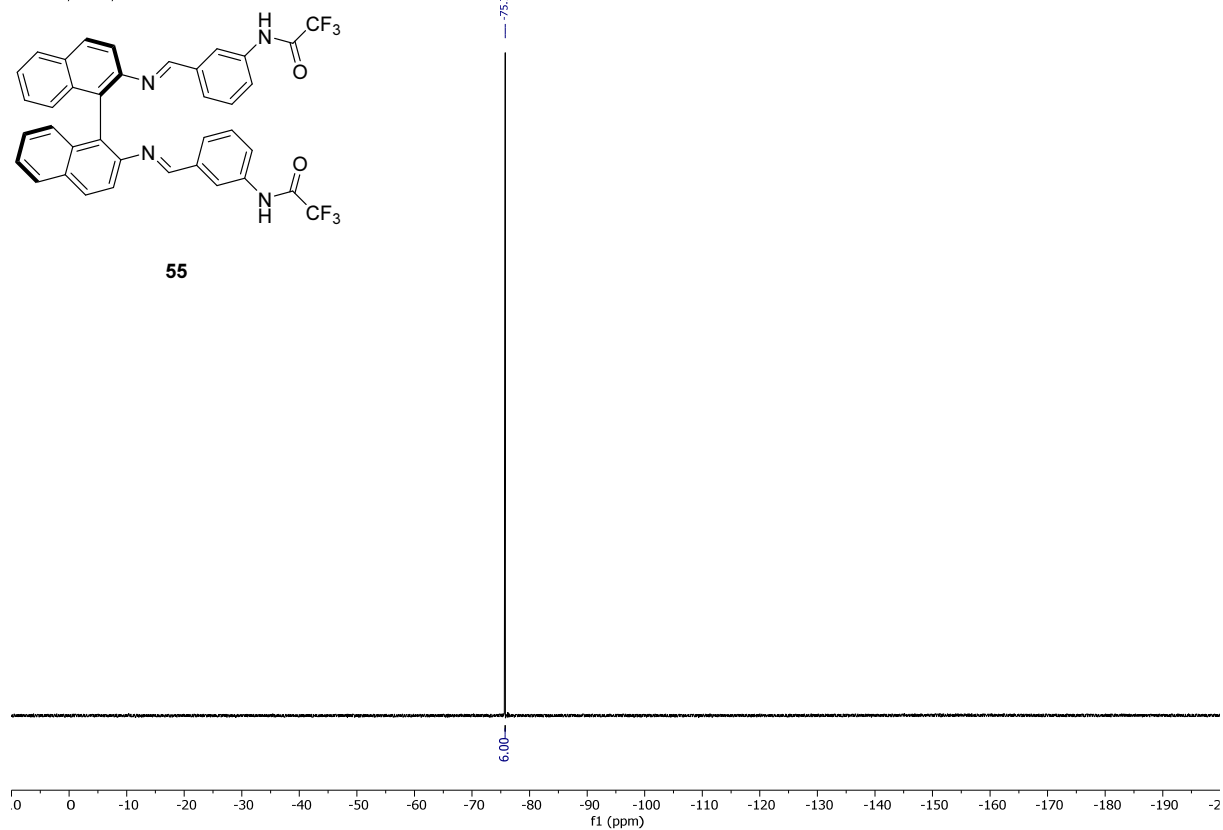
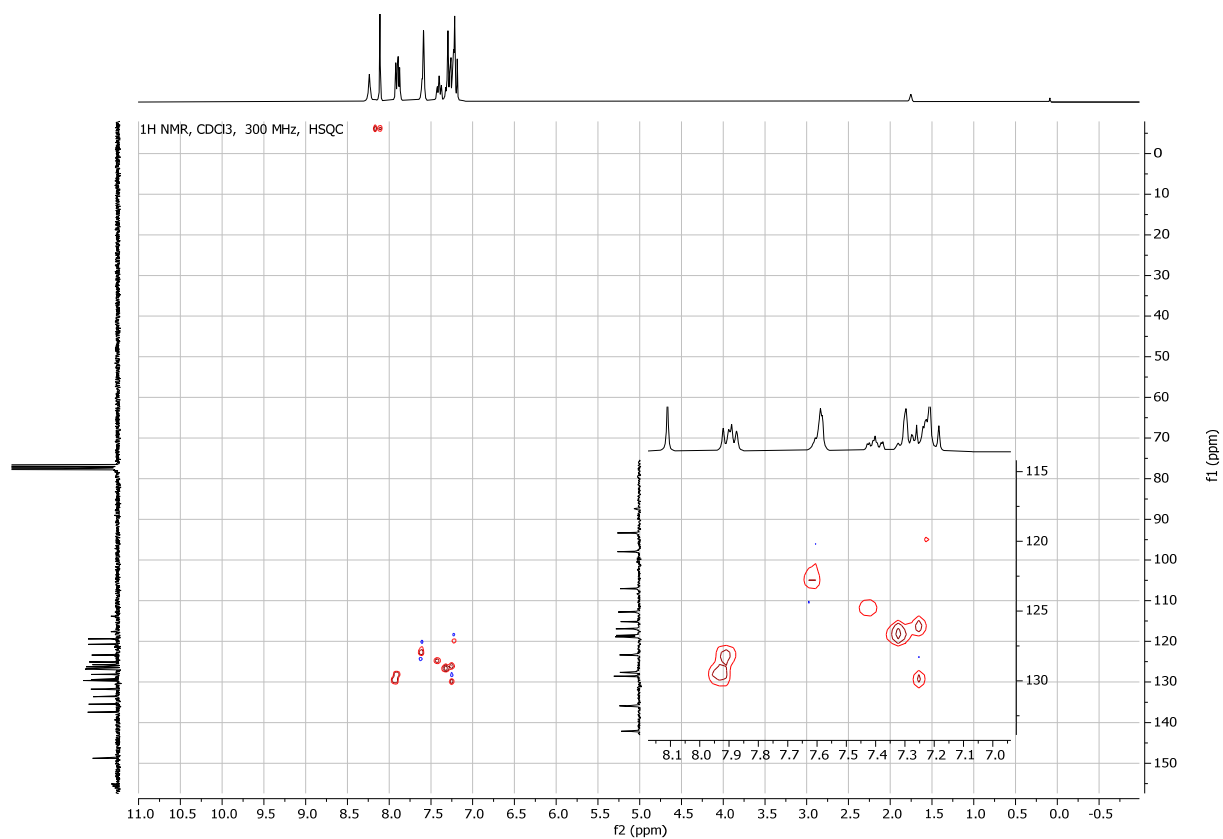
Spektrum 62: ¹⁹F-NMR-Spektrum von *ortho*-(3,5-BisCF₃Ph)-Harnstoff-BINAM-Bisimin-Ligand **52**

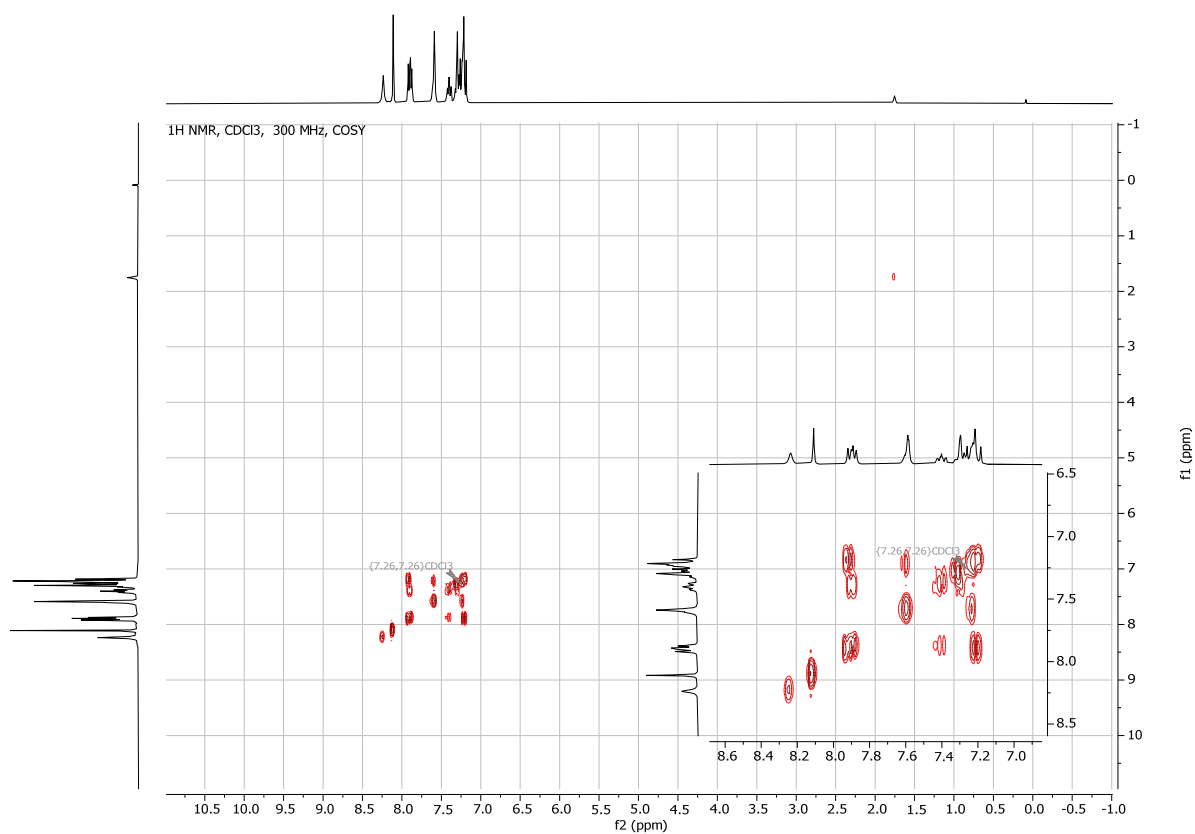
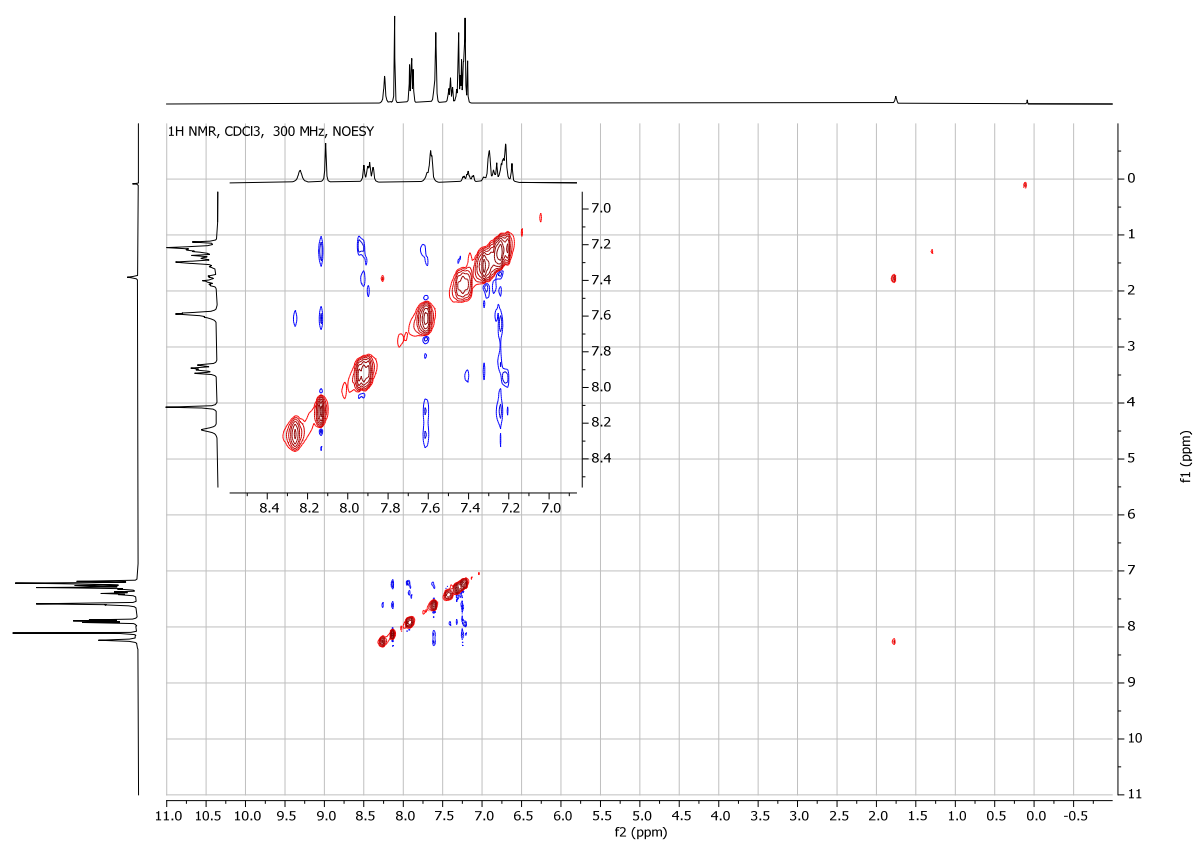
¹H NMR, DMSO, 300 MHzSpektrum 63: ¹H-NMR-Spektrum von 2,2,2-Trifluor-*N*-(3-(hydroxymethyl)phenyl)acetamid (**53**)¹³C NMR, DMSO, 75 MHzSpektrum 64: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 2,2,2-Trifluor-*N*-(3-(hydroxymethyl)phenyl)acetamid (**53**)

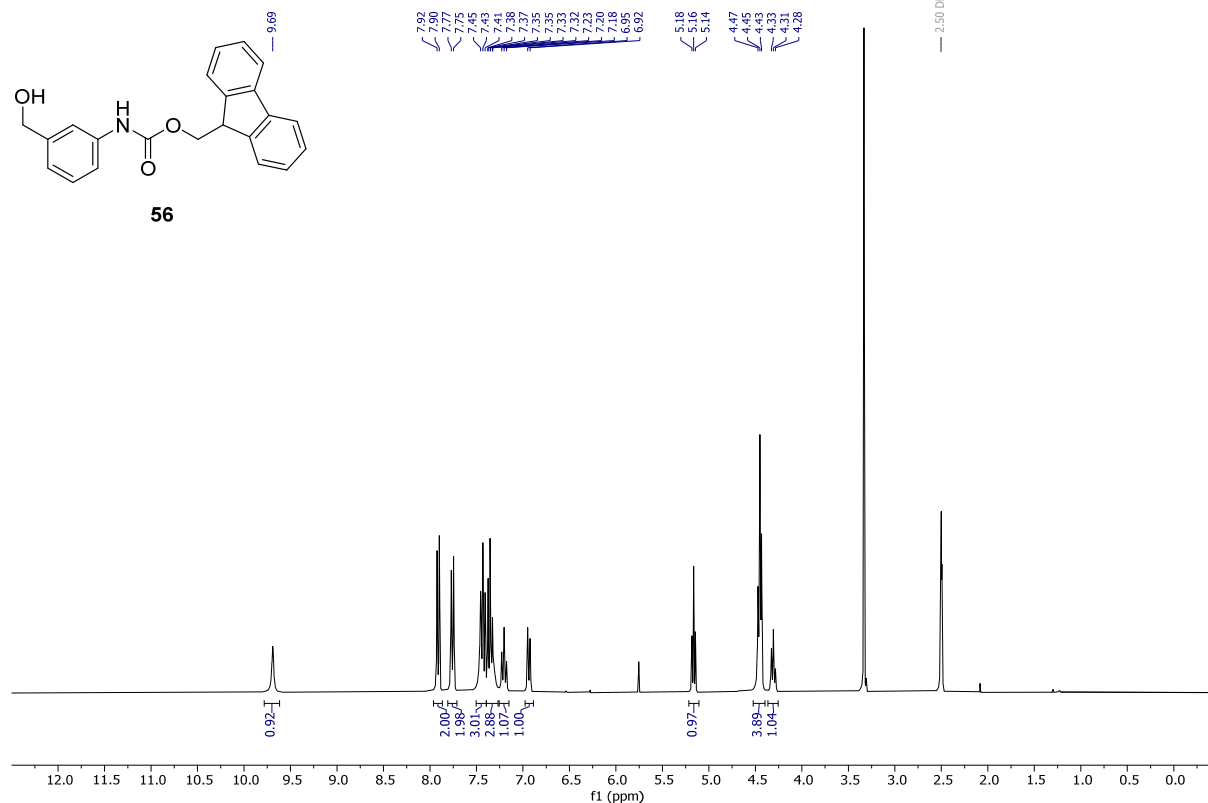
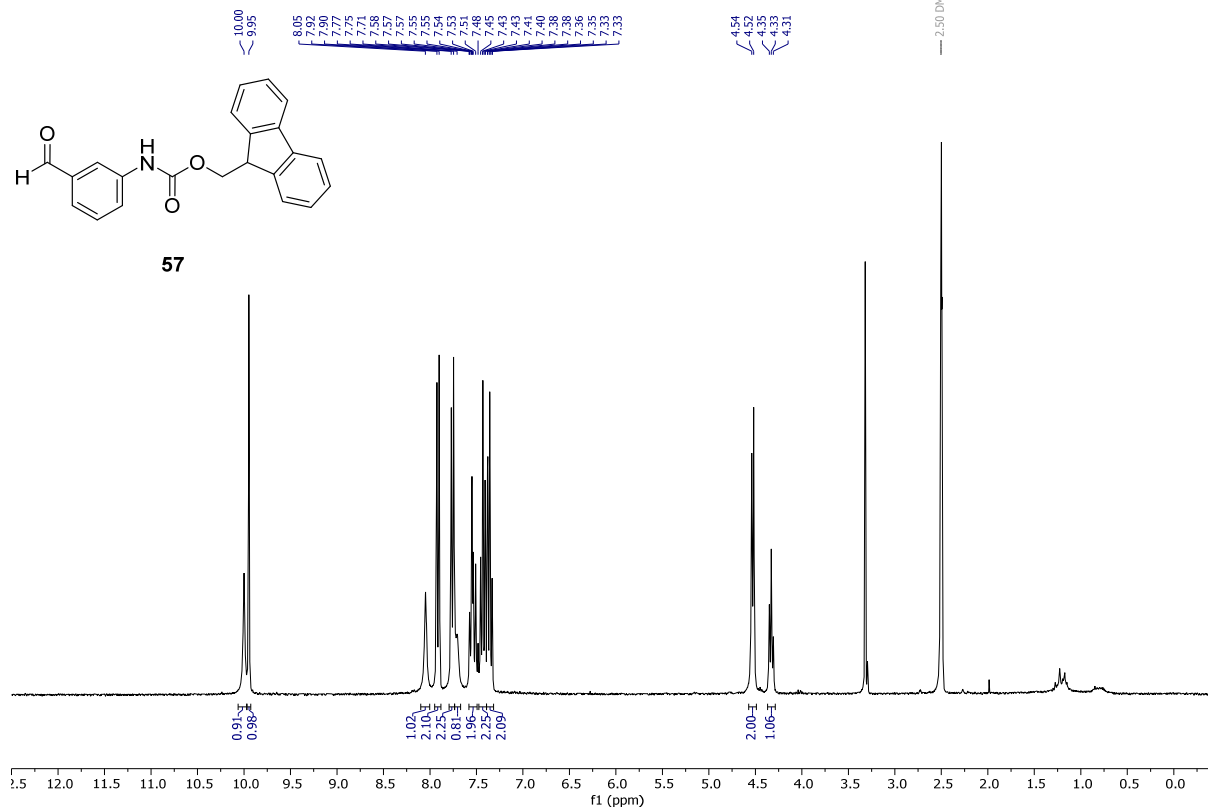
19F NMR, DMSO, 282 MHz

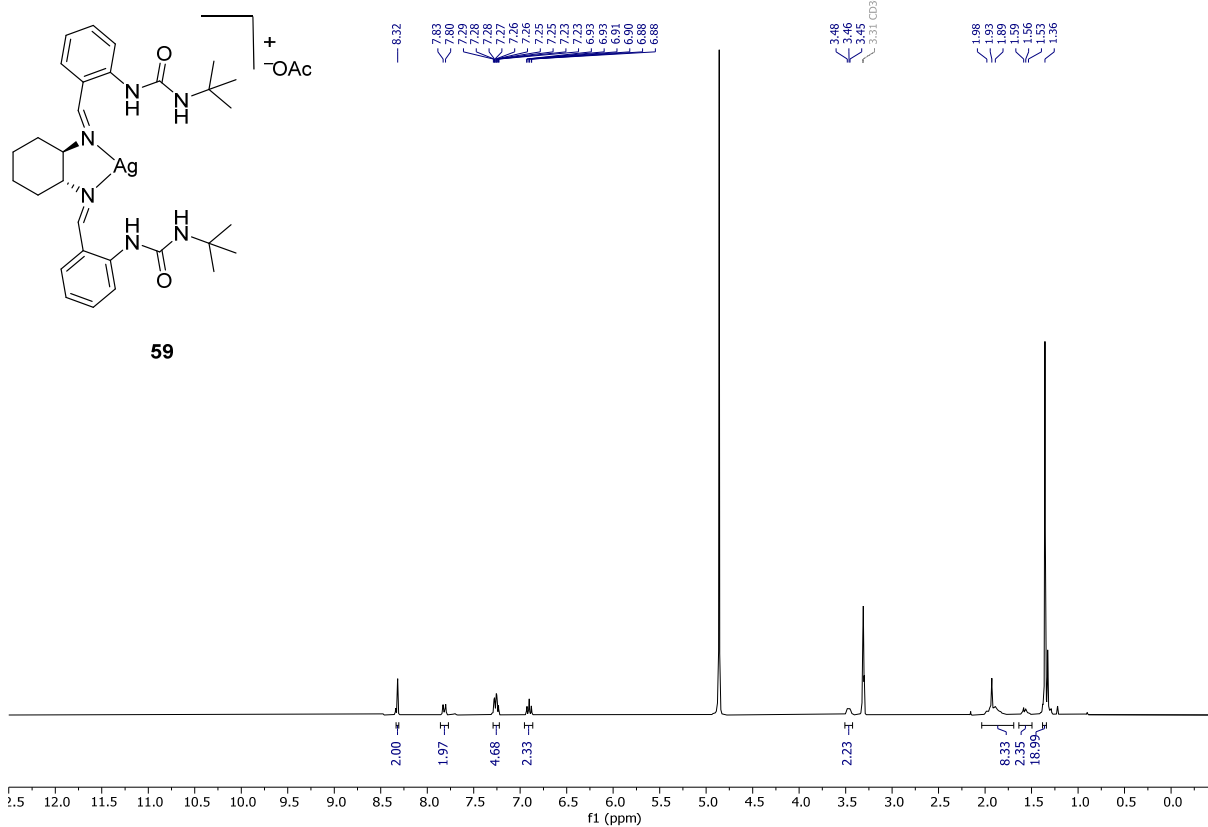
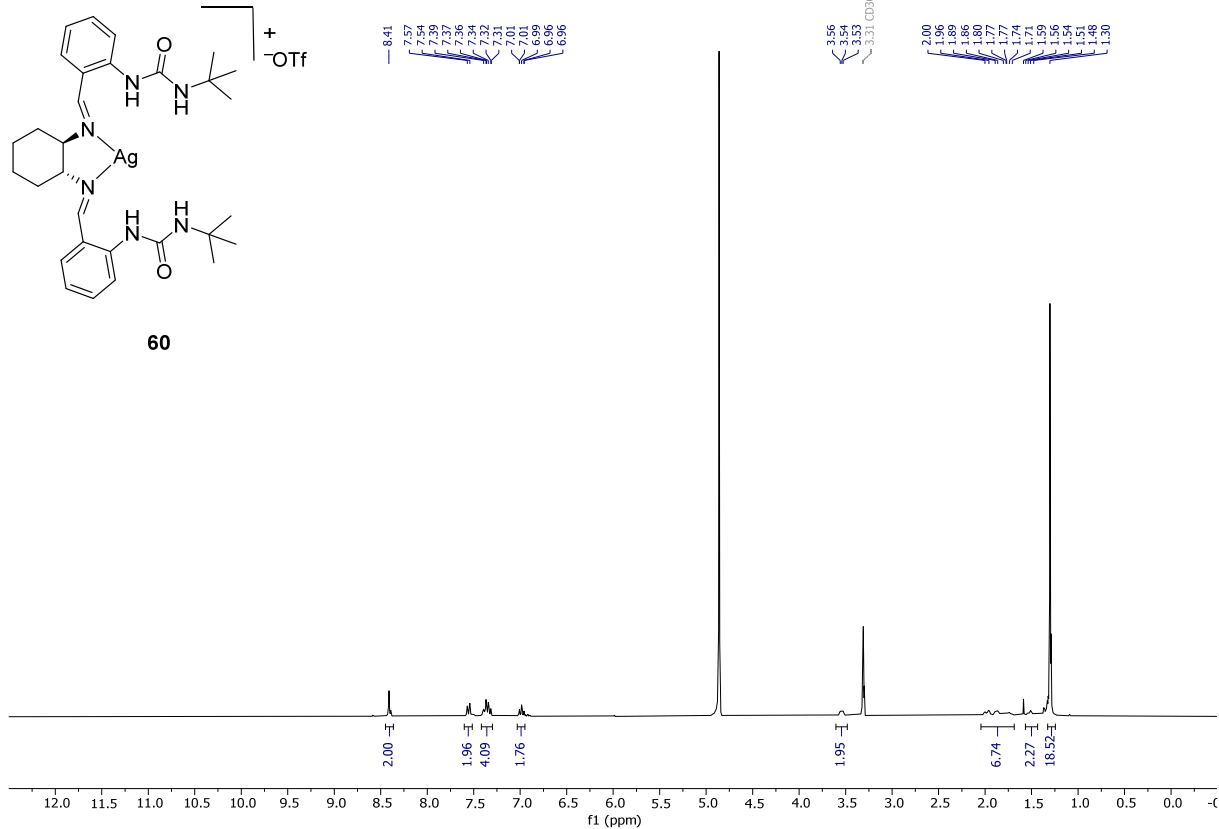
**53**Spektrum 65: ¹⁹F-NMR-Spektrum von 2,2,2-Trifluor-*N*-(3-(hydroxymethyl)phenyl)acetamid (**53**)1H NMR, CDCl₃, 300 MHz**54**Spektrum 66: ¹H-NMR-Spektrum von 2,2,2-Trifluor-*N*-(3-formylphenyl)acetamid (**54**)

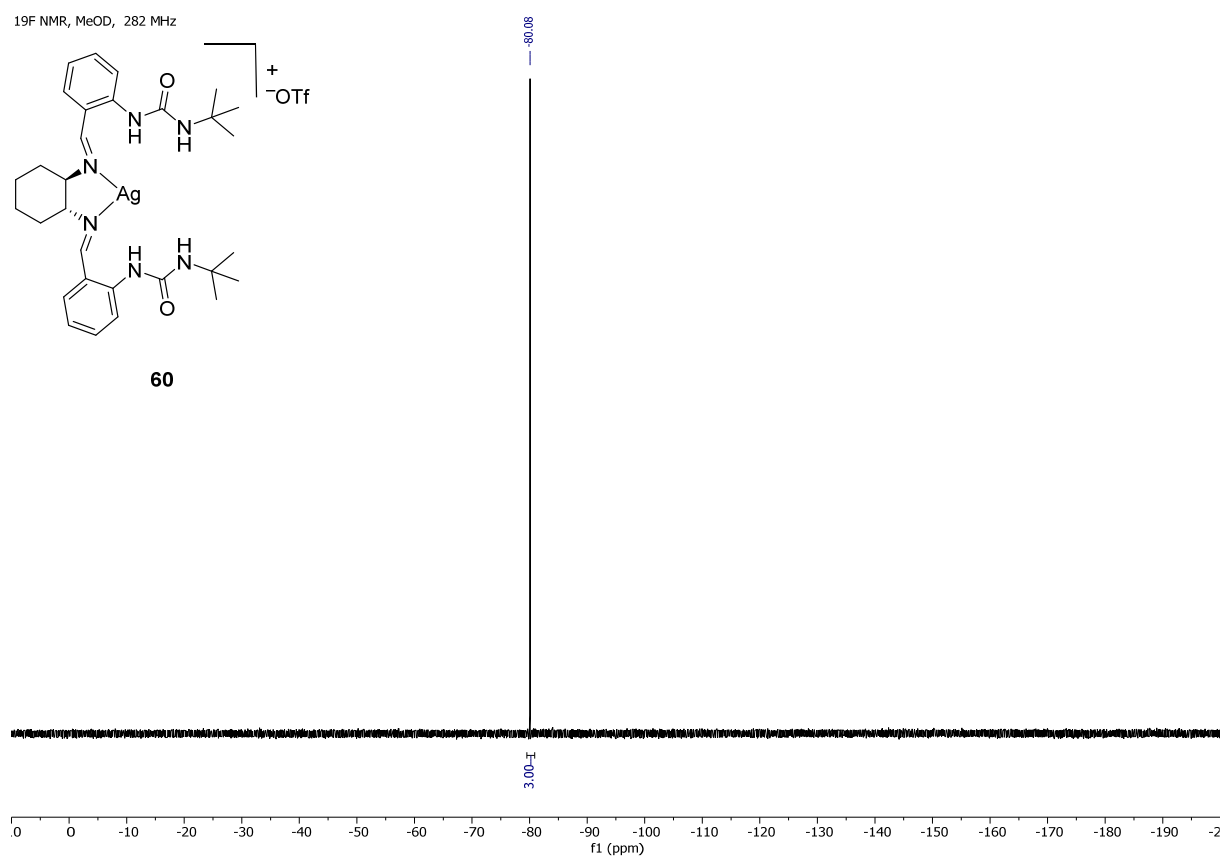
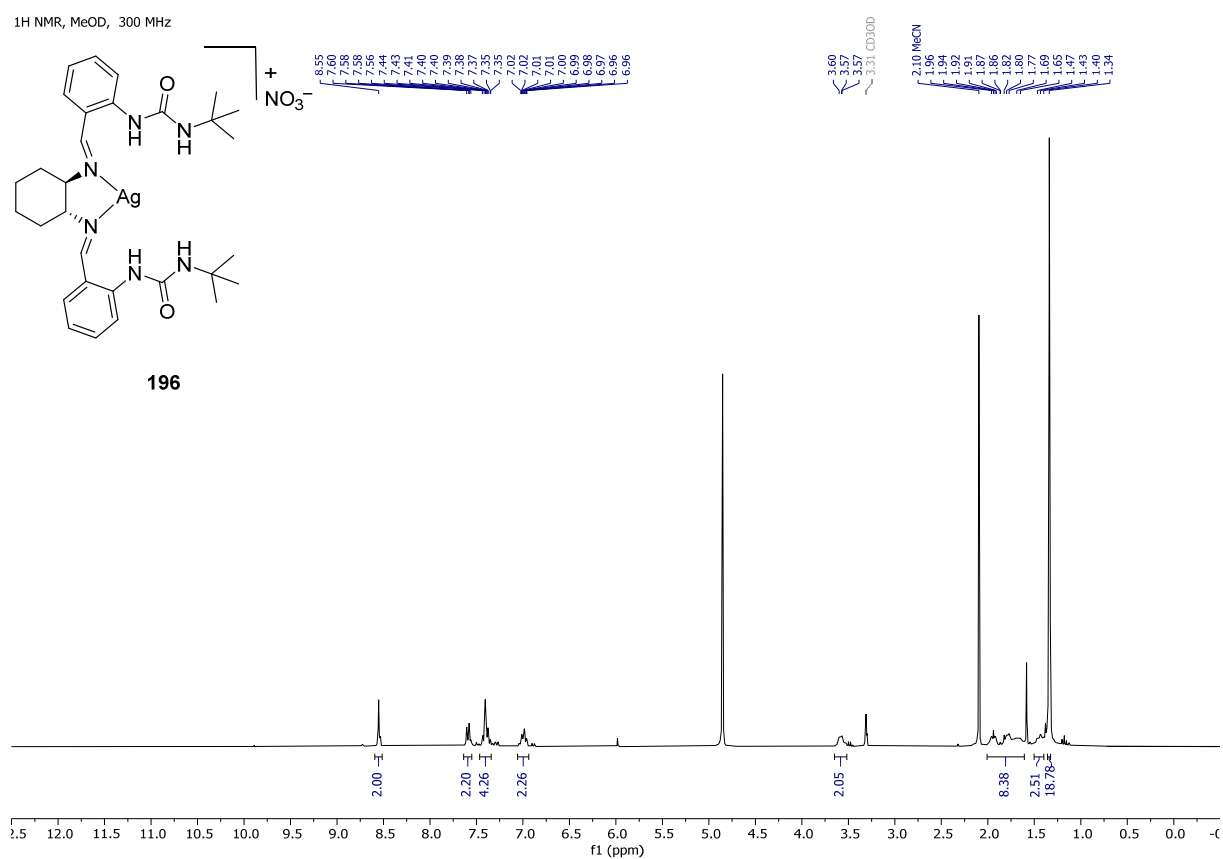
¹H NMR, CDCl₃, 300 MHzSpektrum 67: ¹H-NMR-Spektrum von *meta*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **55**¹³C NMR, CDCl₃, 75 MHzSpektrum 68: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von *meta*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **55**

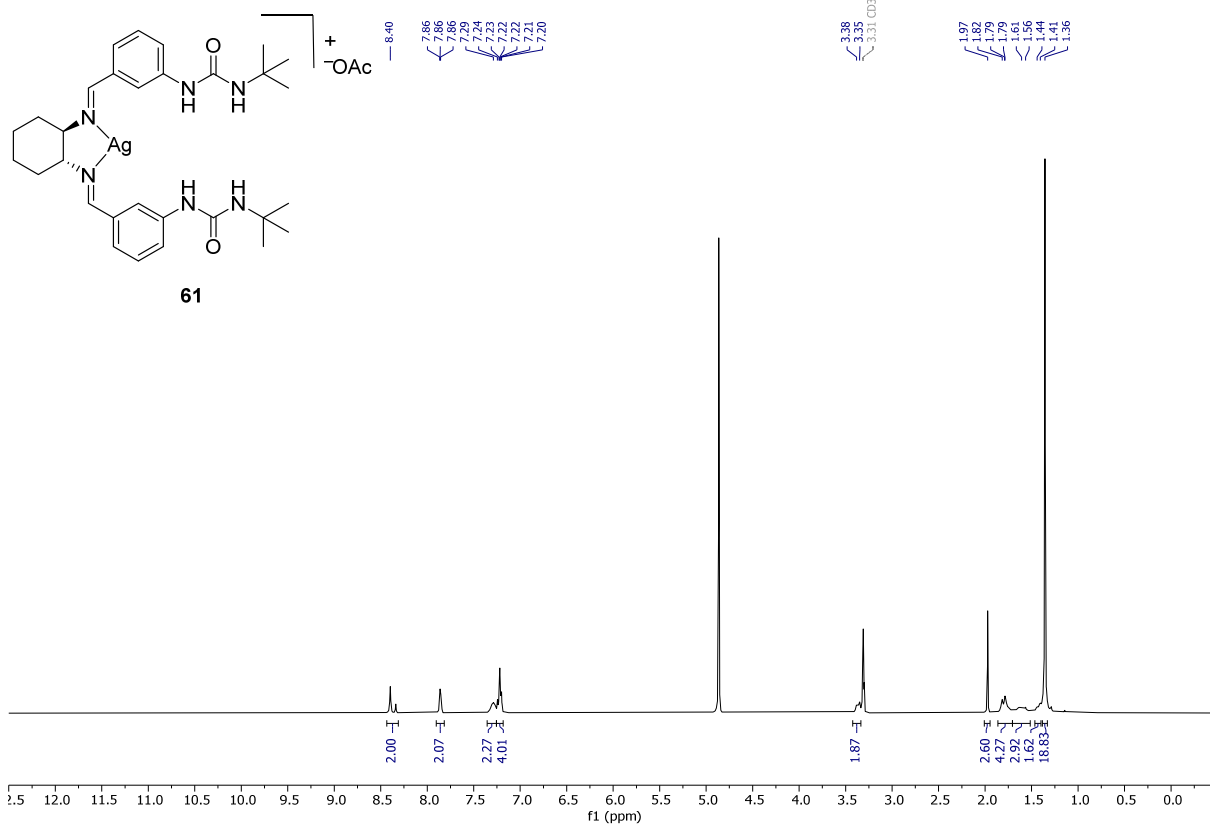
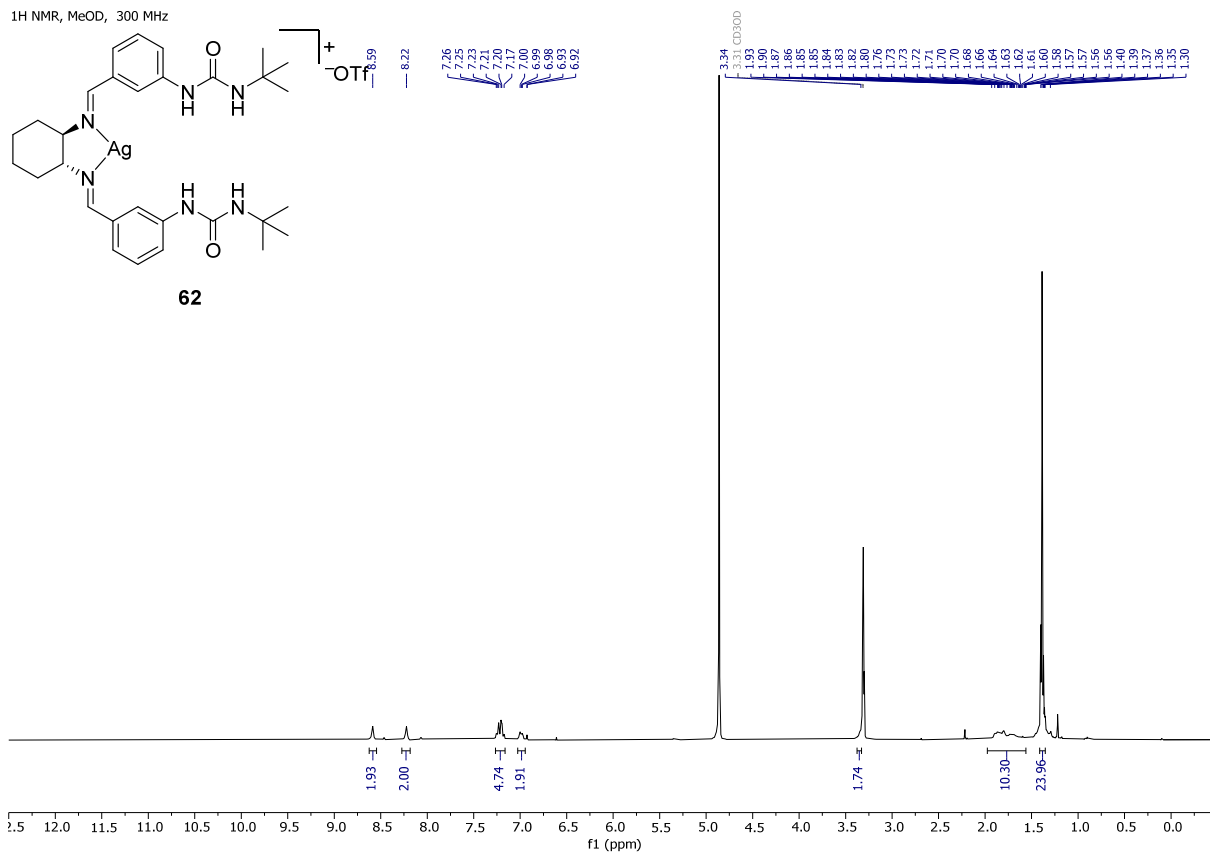
19F NMR, CDCl₃, 282 MHzSpektrum 69: ¹⁹F-NMR-Spektrum von *meta*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **55**Spektrum 70: HSQC{¹H} NMR-Spektrum von *meta*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **55**

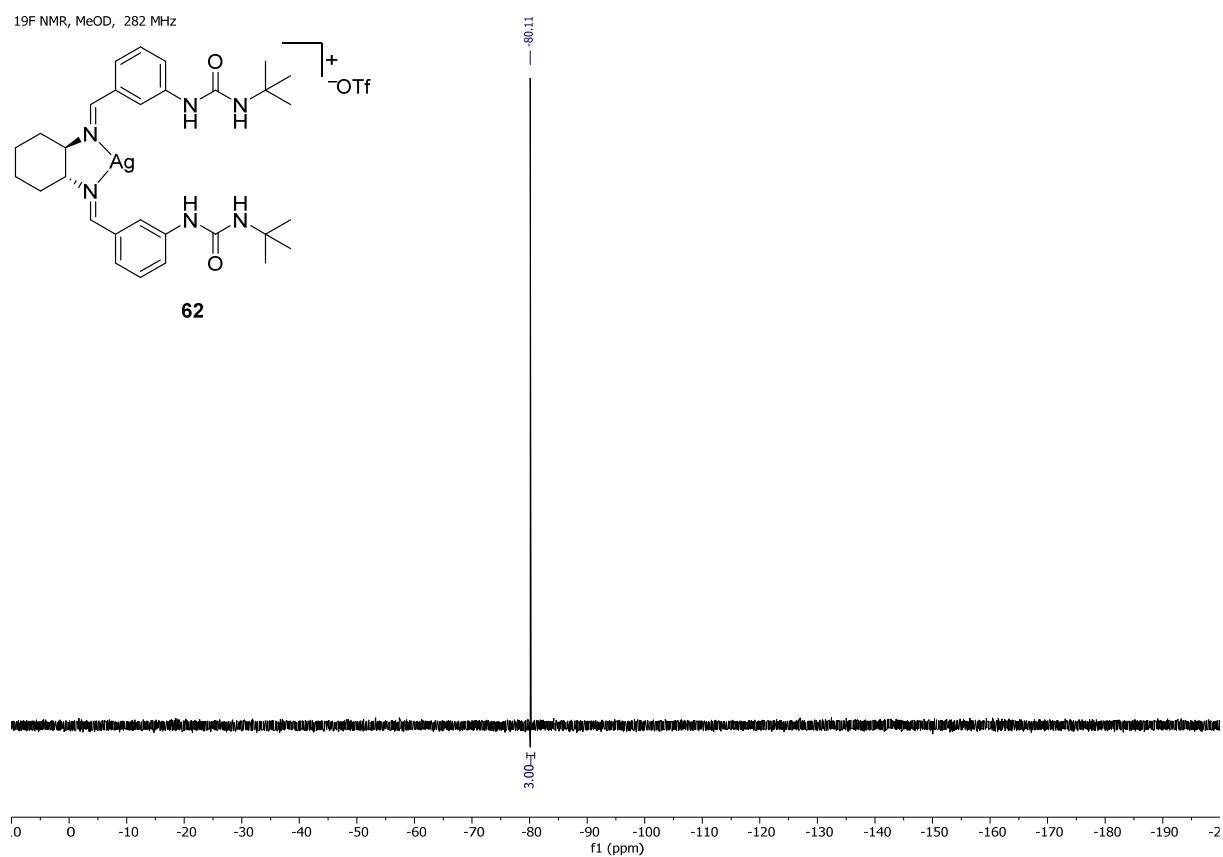
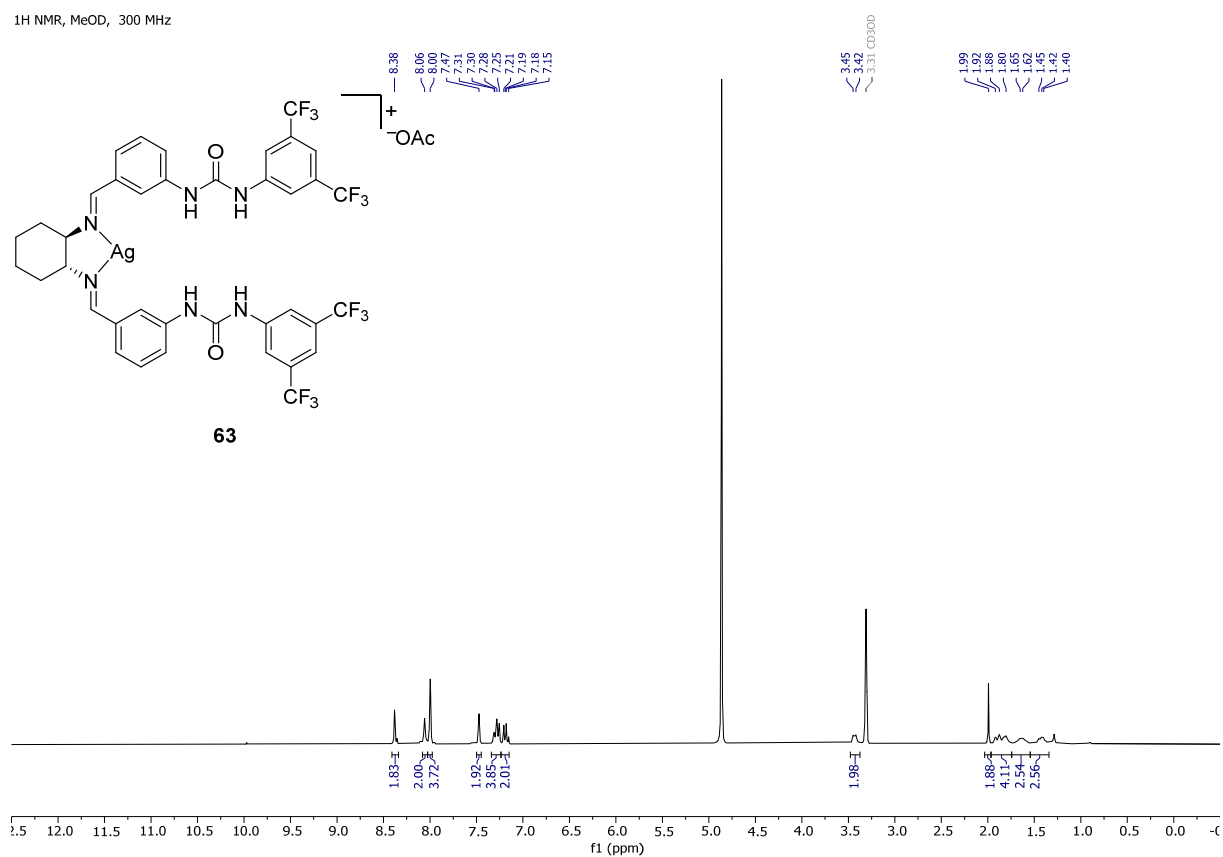
Spektrum 71: COSY-NMR-Spektrum von *meta*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **55**Spektrum 72: NOESY-NMR-Spektrum von *meta*-TFA-Aminophenyl-BINAM-Bisimin **55**

¹H NMR, DMSO, 300 MHzSpektrum 73: ¹H-NMR-Spektrum von (9H-Fluoren-9-yl)methyl-(3-(hydroxymethyl)phenyl)carbamate (**56**)¹H NMR, DMSO, 300 MHzSpektrum 74: ¹H-NMR-Spektrum von (9H-Fluoren-9-yl)methyl-(3-formylphenyl)carbamate (**57**)

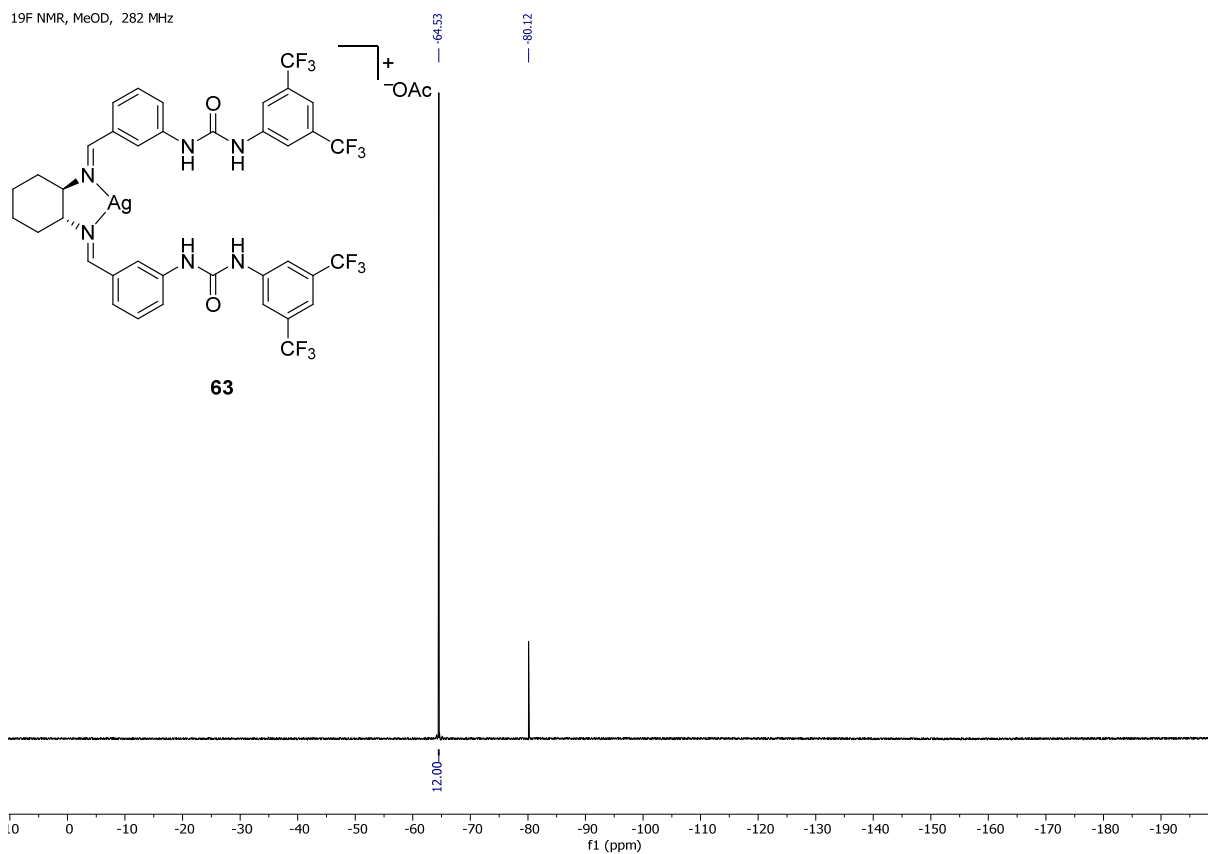
¹H NMR, MeOD, 300 MHzSpektrum 75: ¹H-NMR-Spektrum von [Ag(Lig **27**)]OAc **59**¹H NMR, MeOD, 300 MHzSpektrum 76: ¹H-NMR-Spektrum von [Ag(Lig **27**)]OTf **60**

Spektrum 77: ¹⁹F-NMR-Spektrum von [Ag(Lig **39**)]OAc **60**Spektrum 78: ¹H-NMR-Spektrum von [Ag(Lig **27**)]NO₃ **196**

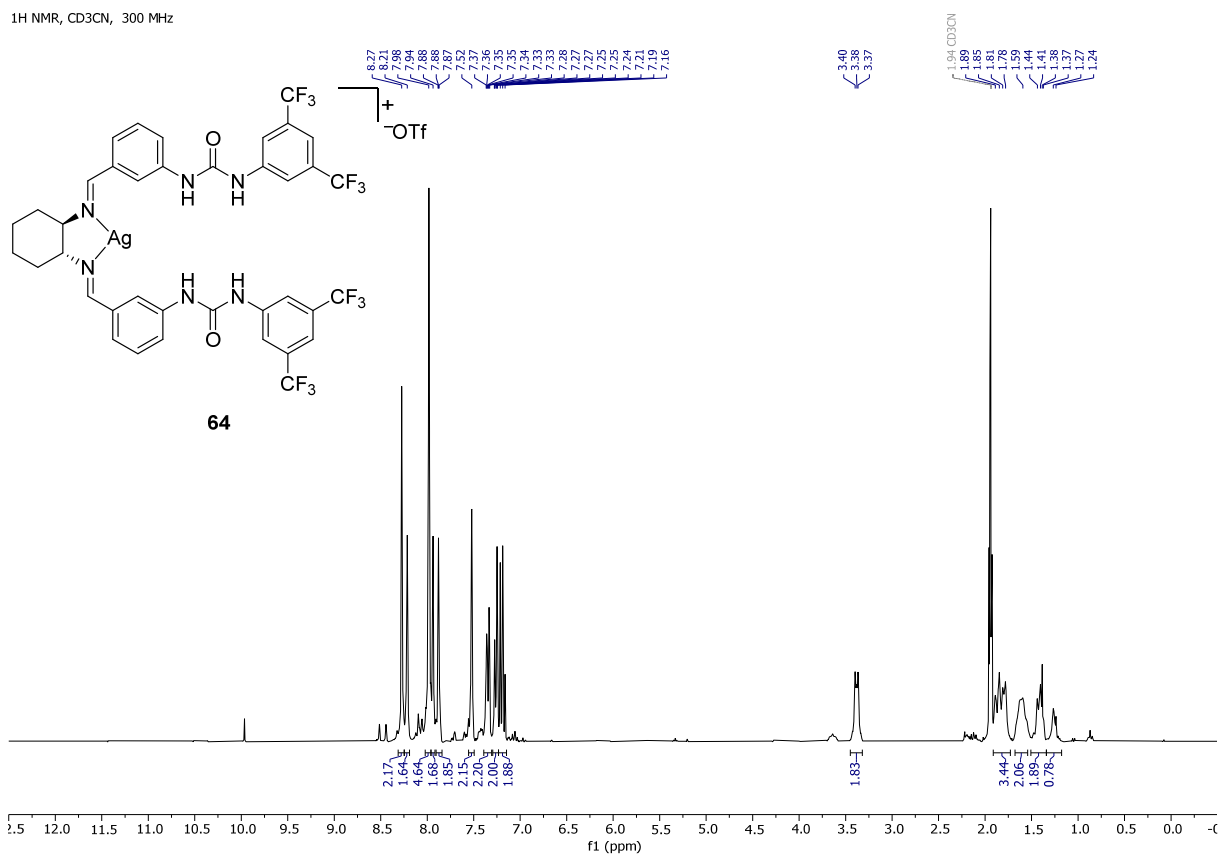
¹H NMR, MeOD, 300 MHzSpektrum 79: ¹H-NMR-Spektrum von [Ag(Lig **39**)]OAc **61**¹H NMR, MeOD, 300 MHzSpektrum 80: ¹H-NMR-Spektrum von [Ag(Lig **39**)]OTf **62**

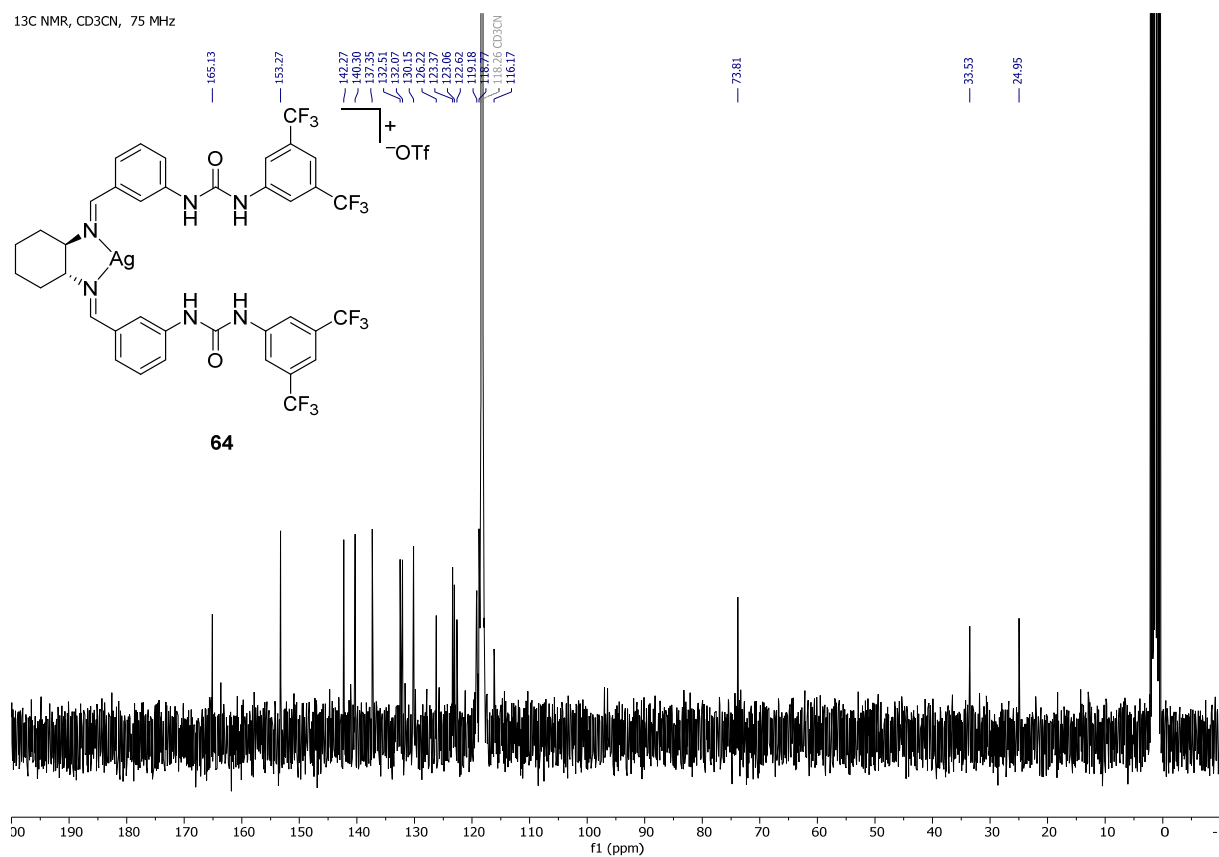
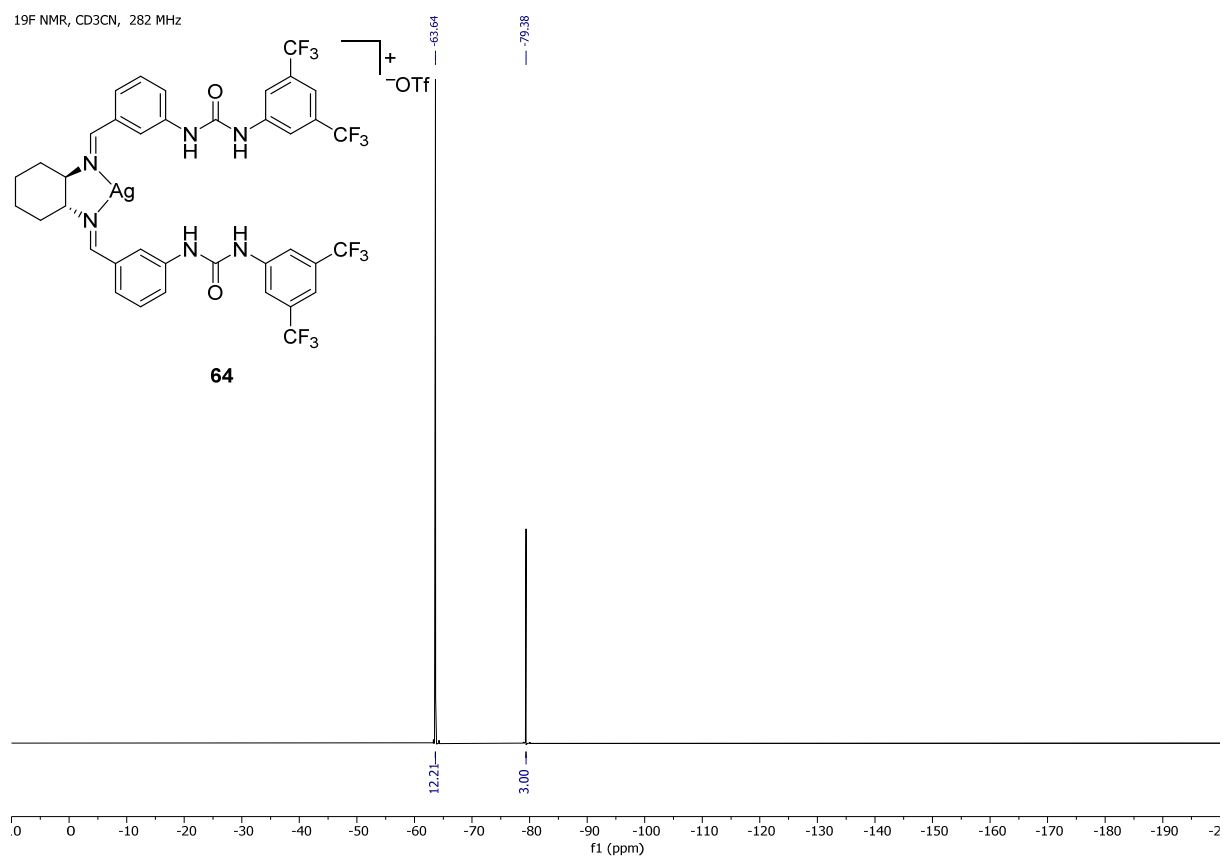
Spektrum 81: ^{19}F -NMR-Spektrum von $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{39})]\text{OTf } \mathbf{62}$ Spektrum 82: ^1H -NMR-Spektrum von $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{OAc } \mathbf{63}$

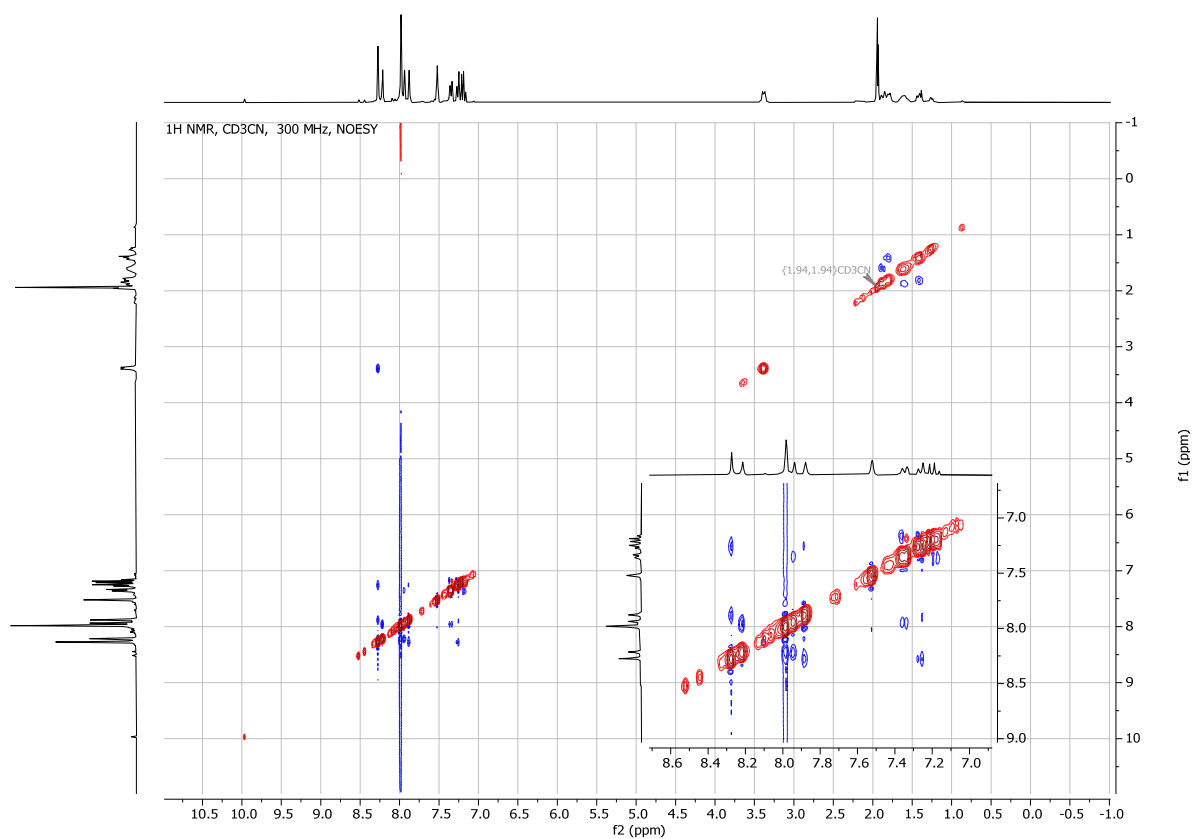
19F NMR, MeOD, 282 MHz

Spektrum 83: ¹⁹F-NMR-Spektrum von $[\text{Ag}(\text{Lig } 40)]\text{OAc}$ **63**

1H NMR, CD3CN, 300 MHz

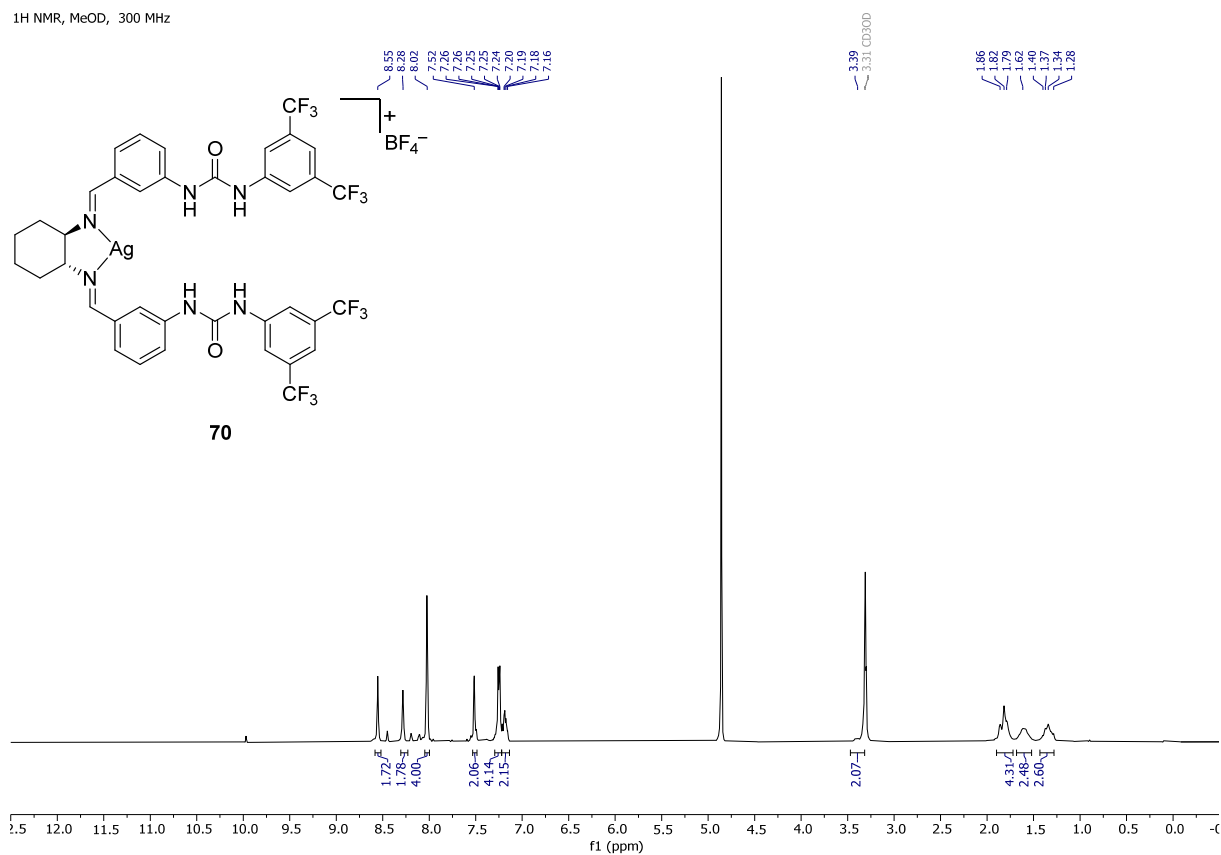
Spektrum 84: ¹H-NMR-Spektrum von $[\text{Ag}(\text{Lig } 40)]\text{OTf}$ **64**

Spektrum 85: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR-Spektrum von $[\text{Ag}(\text{Lig } 40)]\text{OTf } 64$ Spektrum 86: ^{19}F -NMR-Spektrum von $[\text{Ag}(\text{Lig } 40)]\text{OTf } 64$

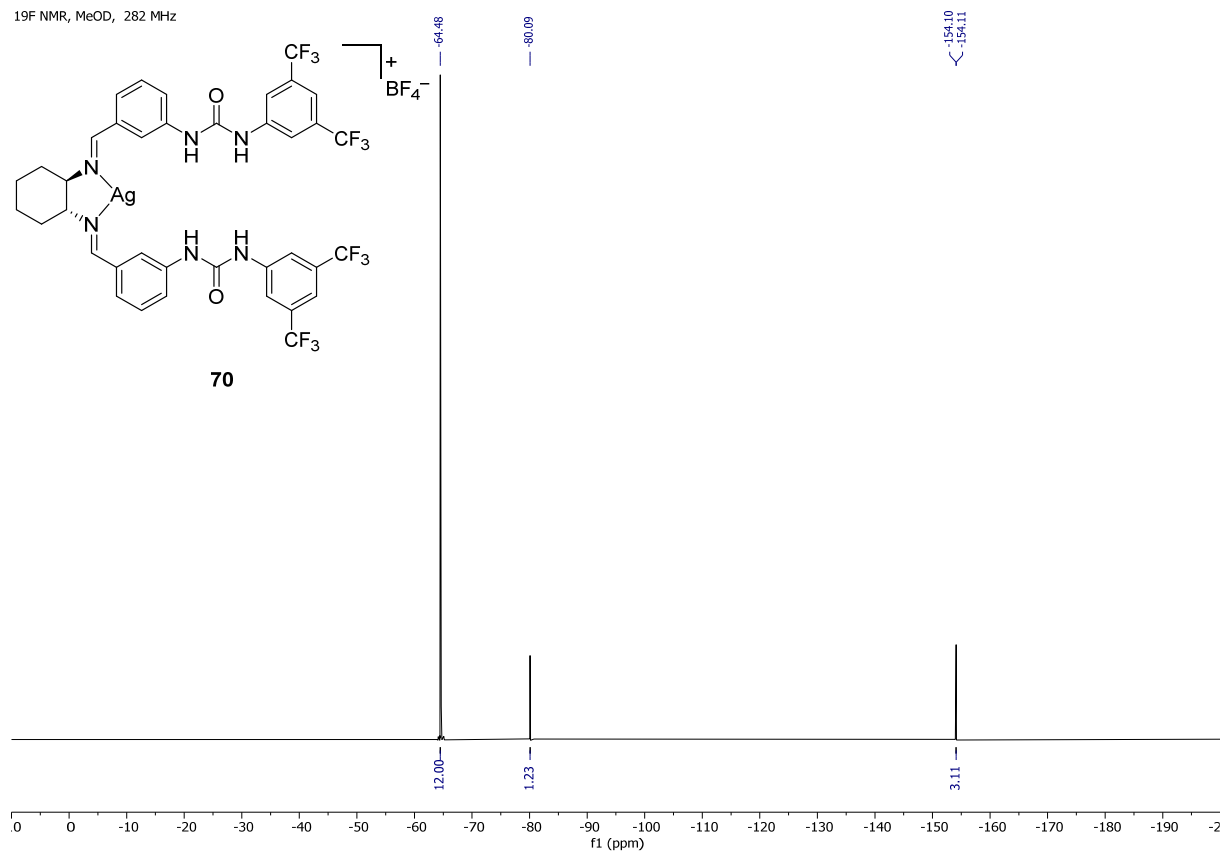


Spektrum 87: NOESY-NMR-Spektrum von [Ag(Lig 40)]OTf 64

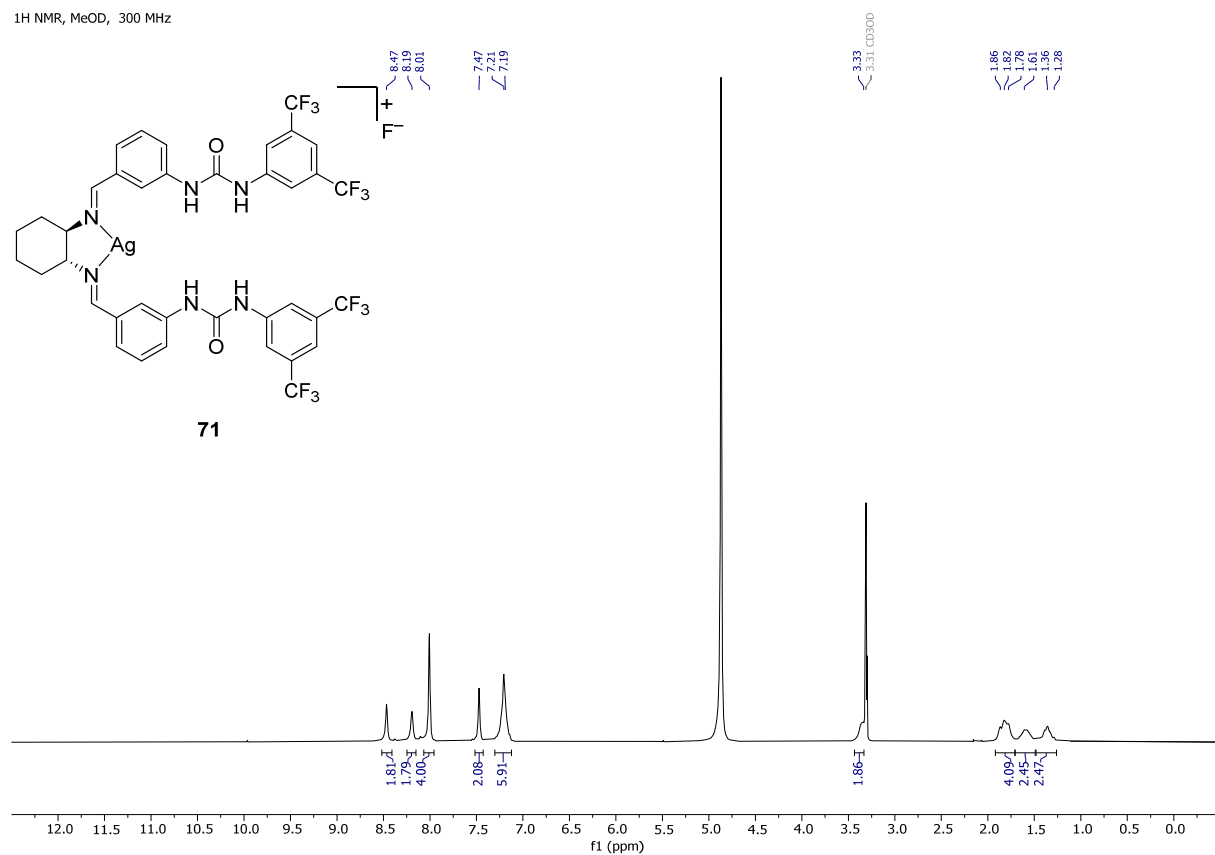
1H NMR, MeOD, 300 MHz

Spektrum 88: ¹H-NMR-Spektrum von [Ag(Lig 40)]BF₄ 70

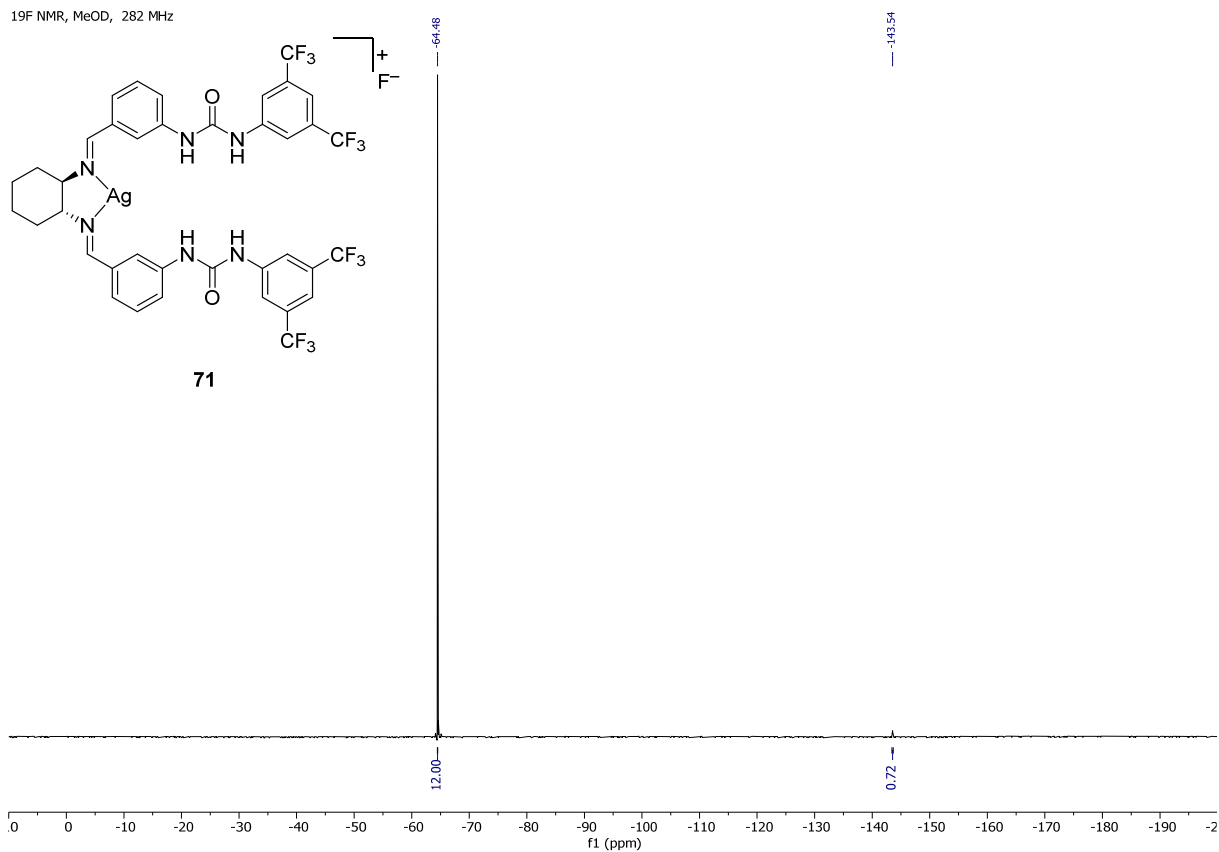
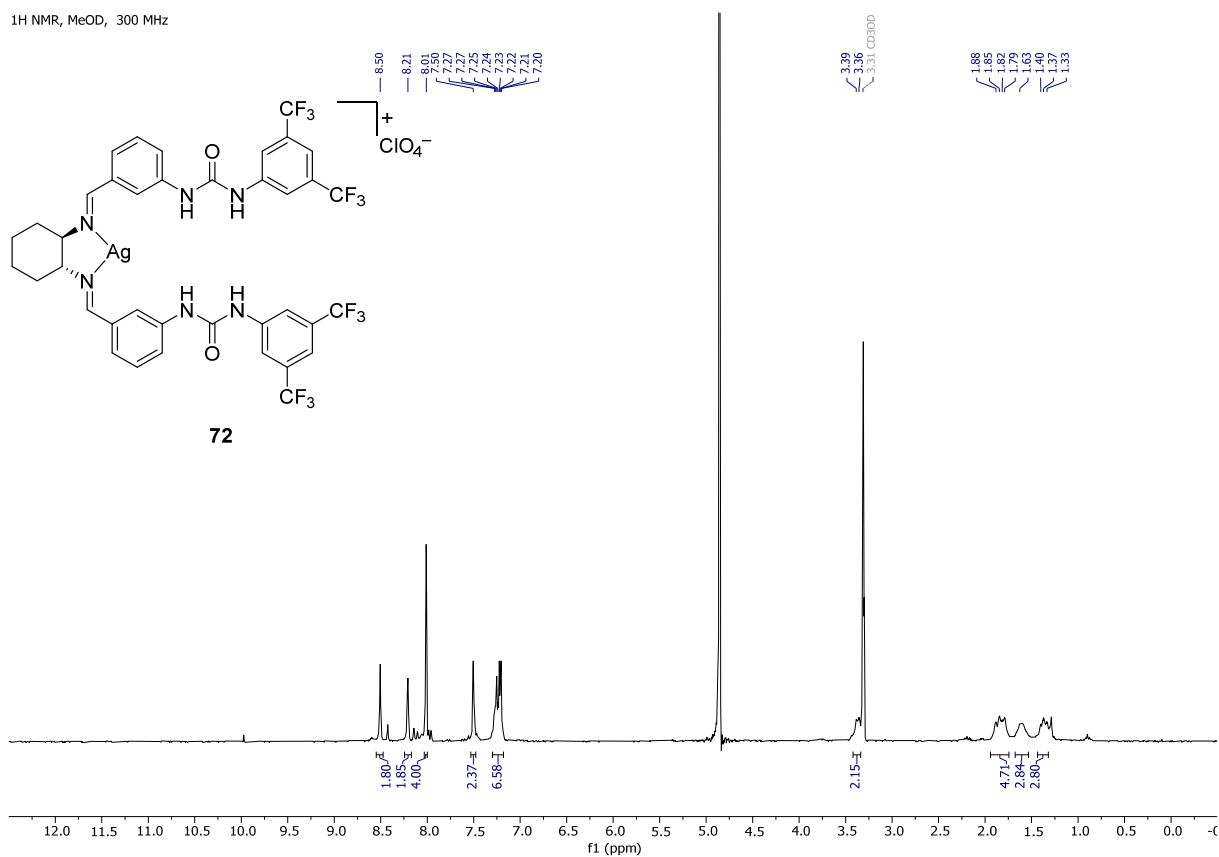
19F NMR, MeOD, 282 MHz

Spektrum 89: ¹⁹F-NMR-Spektrum von $[\text{Ag}(\text{Lig } 40)]\text{BF}_4$ **70**

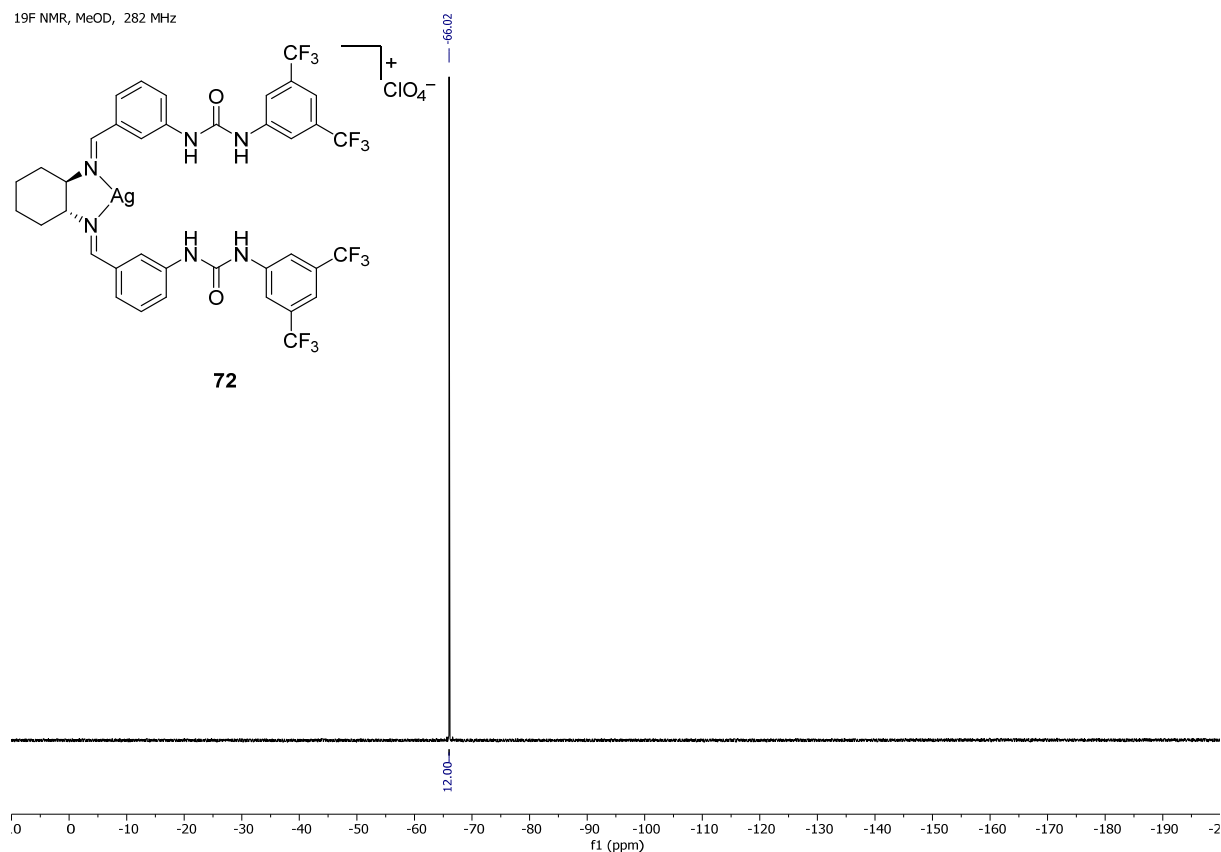
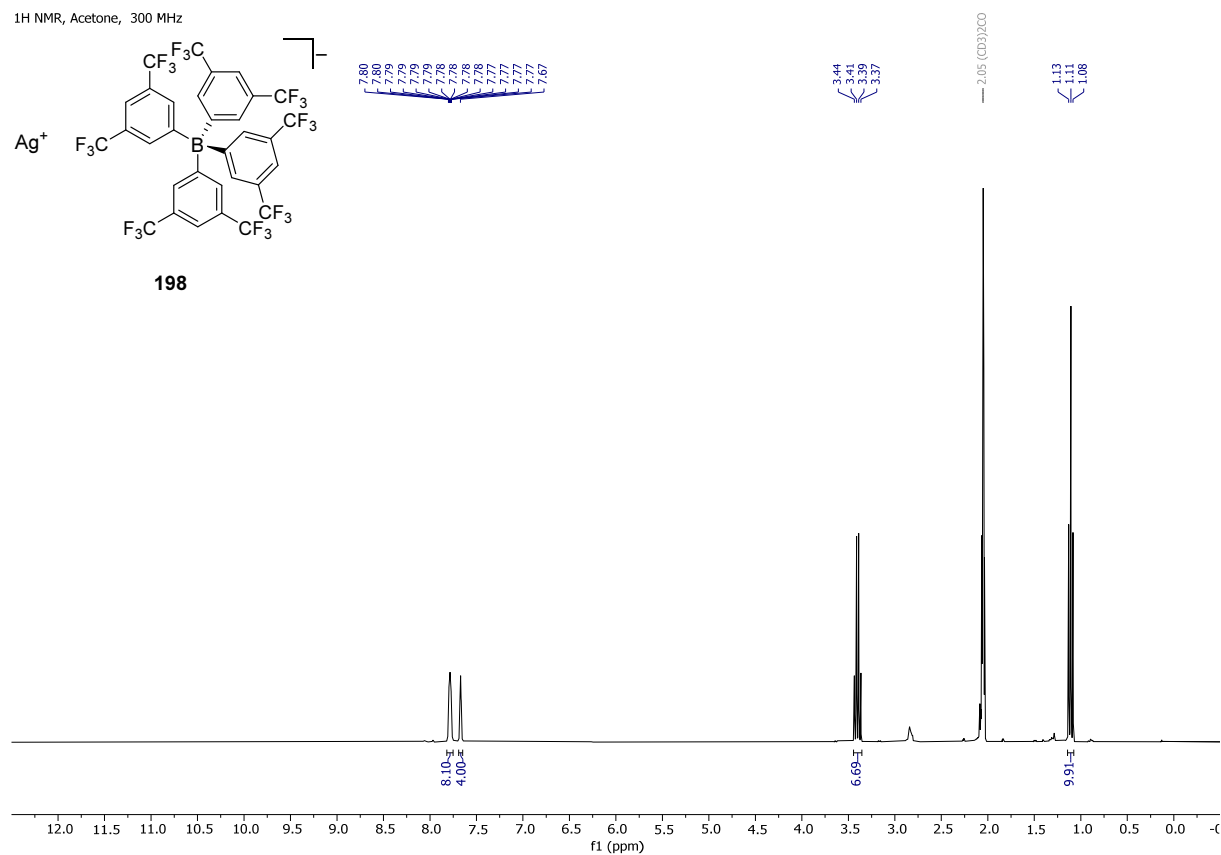
1H NMR, MeOD, 300 MHz

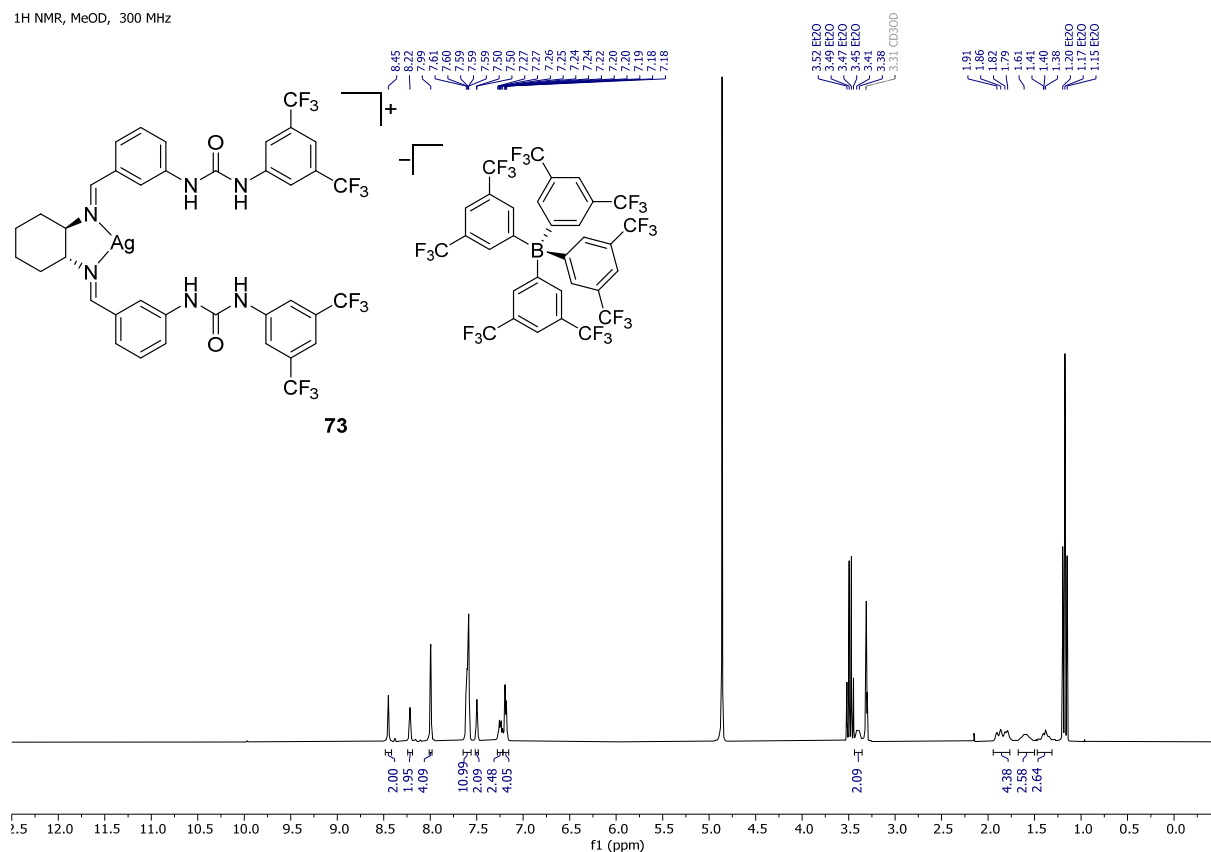
Spektrum 90: ¹H-NMR-Spektrum von $[\text{Ag}(\text{Lig } 40)]\text{F}$ **71**

19F NMR, MeOD, 282 MHz

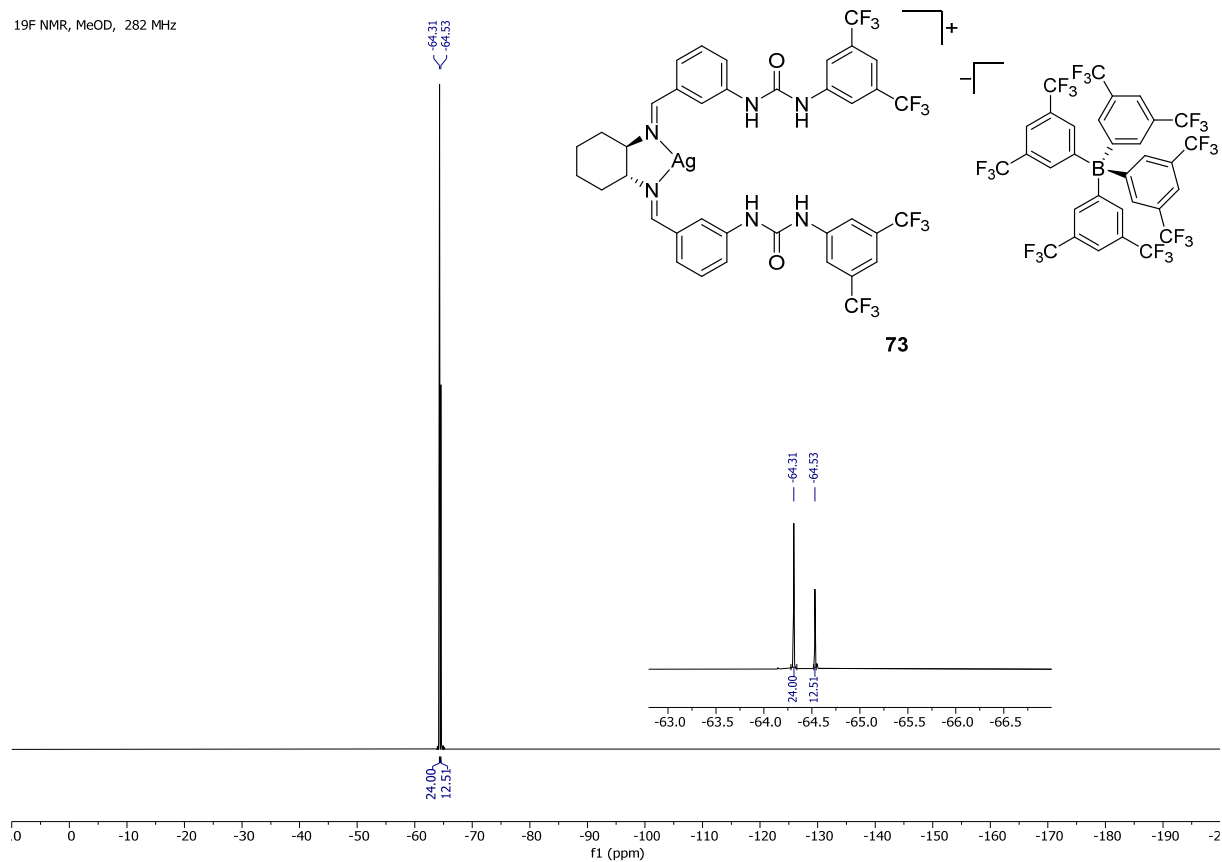
Spektrum 91: ^{19}F -NMR-Spektrum von $[Ag(Lig\ 40)]F$ **71** 1H NMR, MeOD, 300 MHzSpektrum 92: 1H -NMR-Spektrum von $[Ag(Lig\ 40)]ClO_4$ **72**

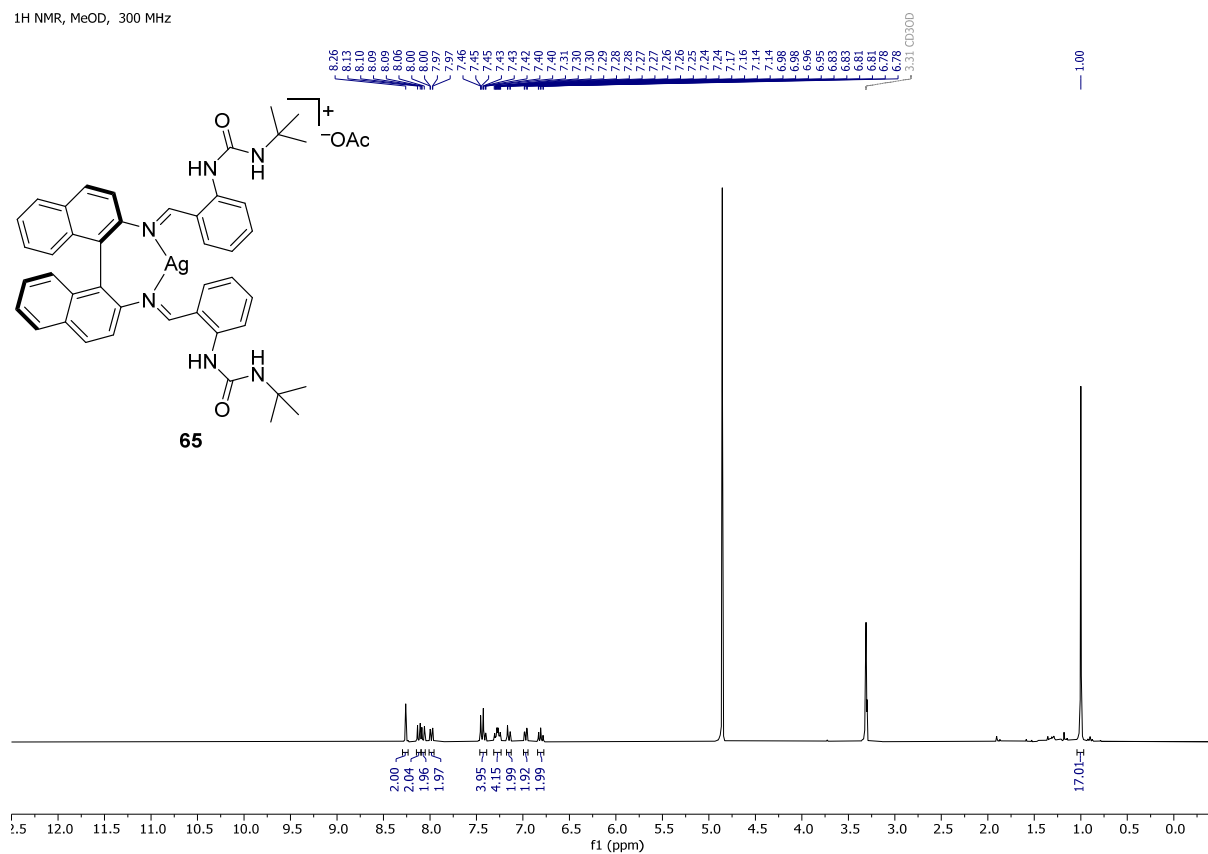
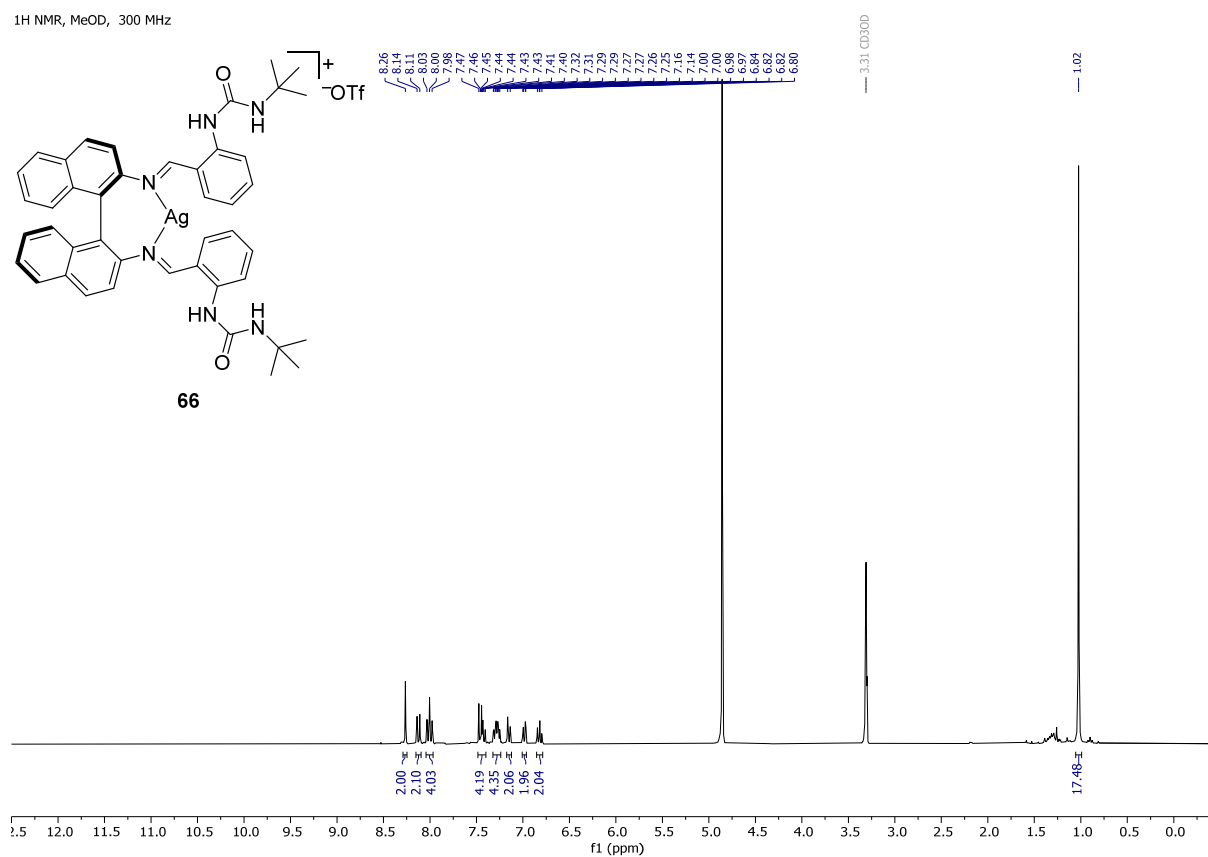
19F NMR, MeOD, 282 MHz

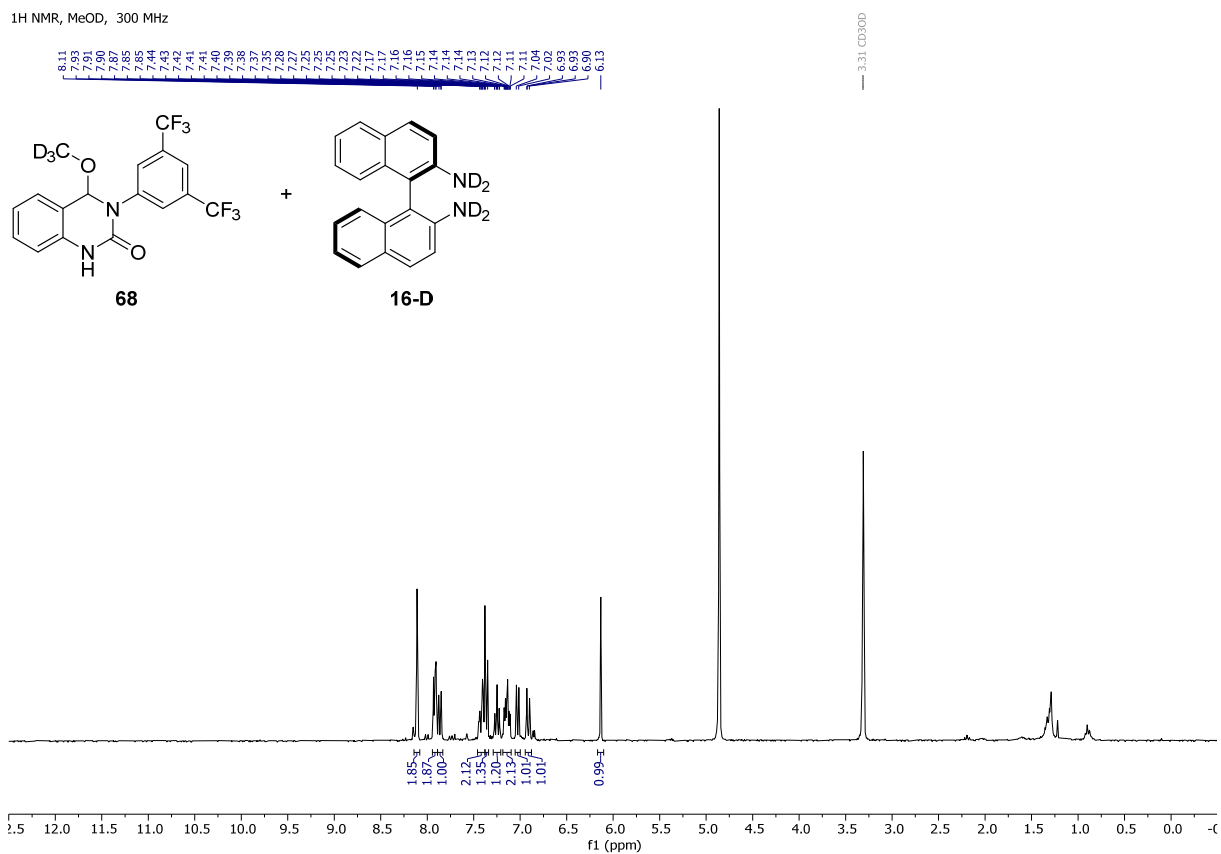
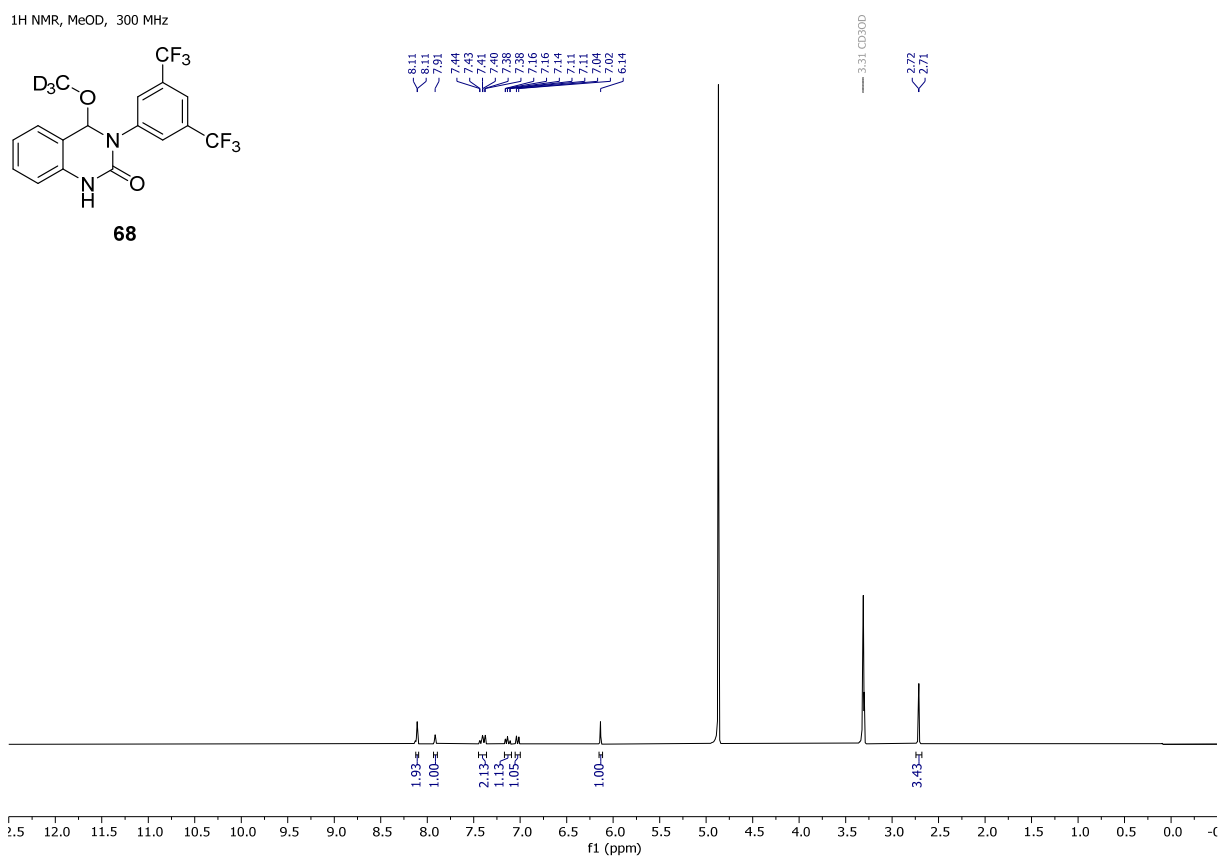
Spektrum 93: ^{19}F -NMR-Spektrum von $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{ClO}_4$ **72** ^1H NMR, Acetone, 300 MHzSpektrum 94: ^1H -NMR-Spektrum von Silbertetrakis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)borat (**198**)

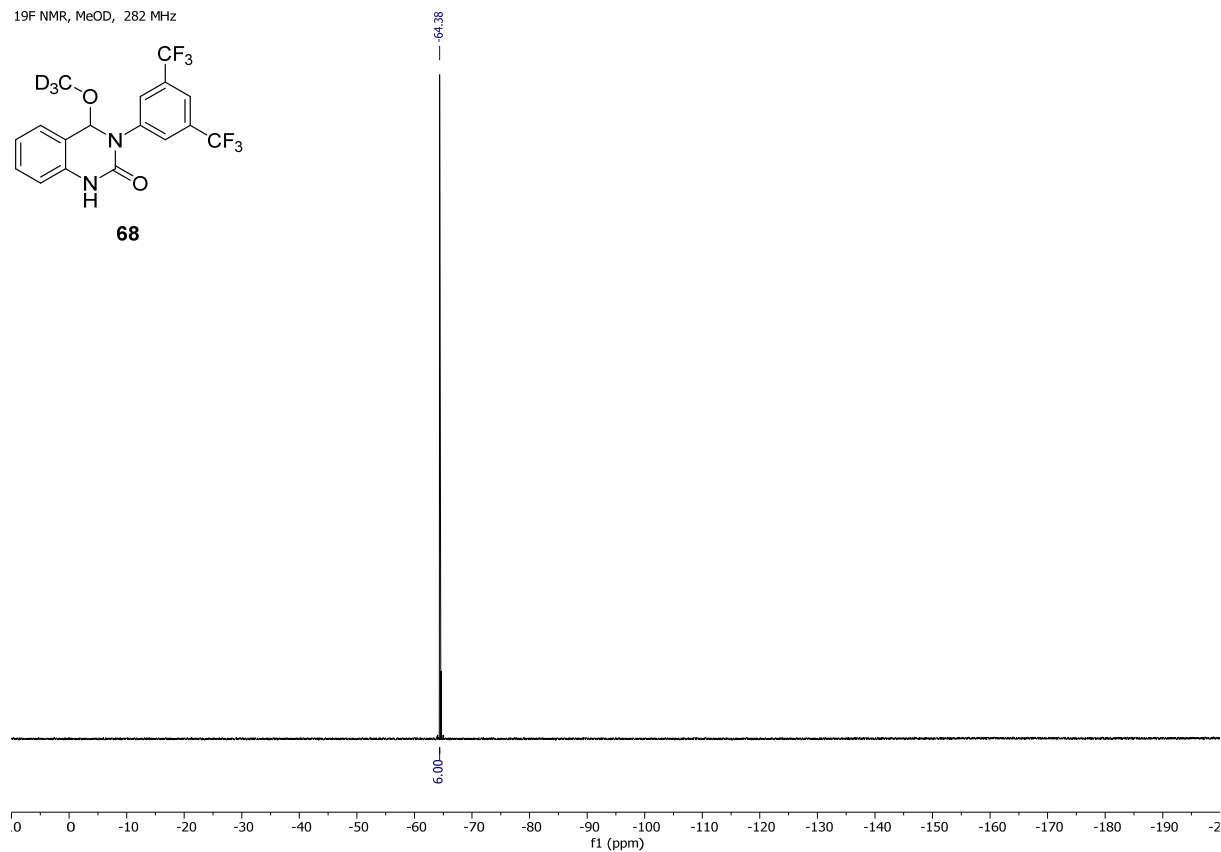
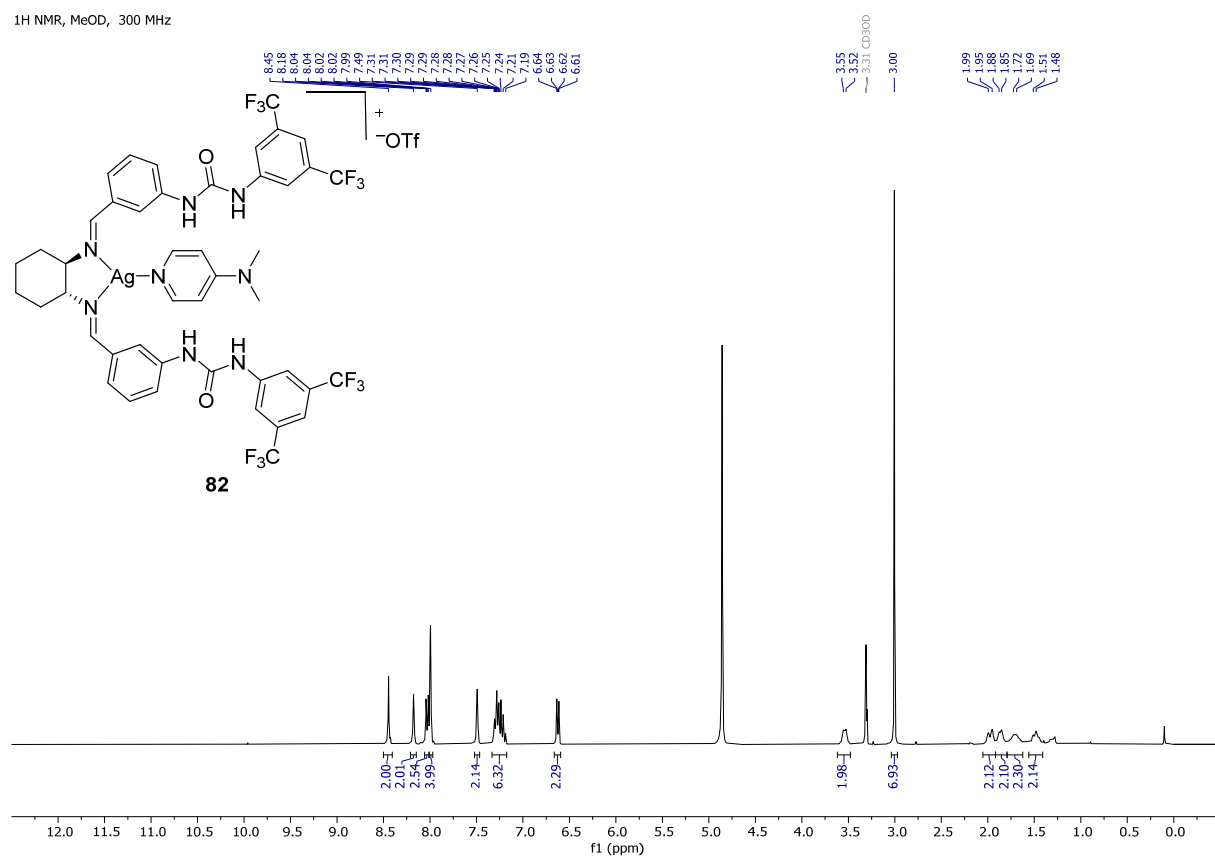


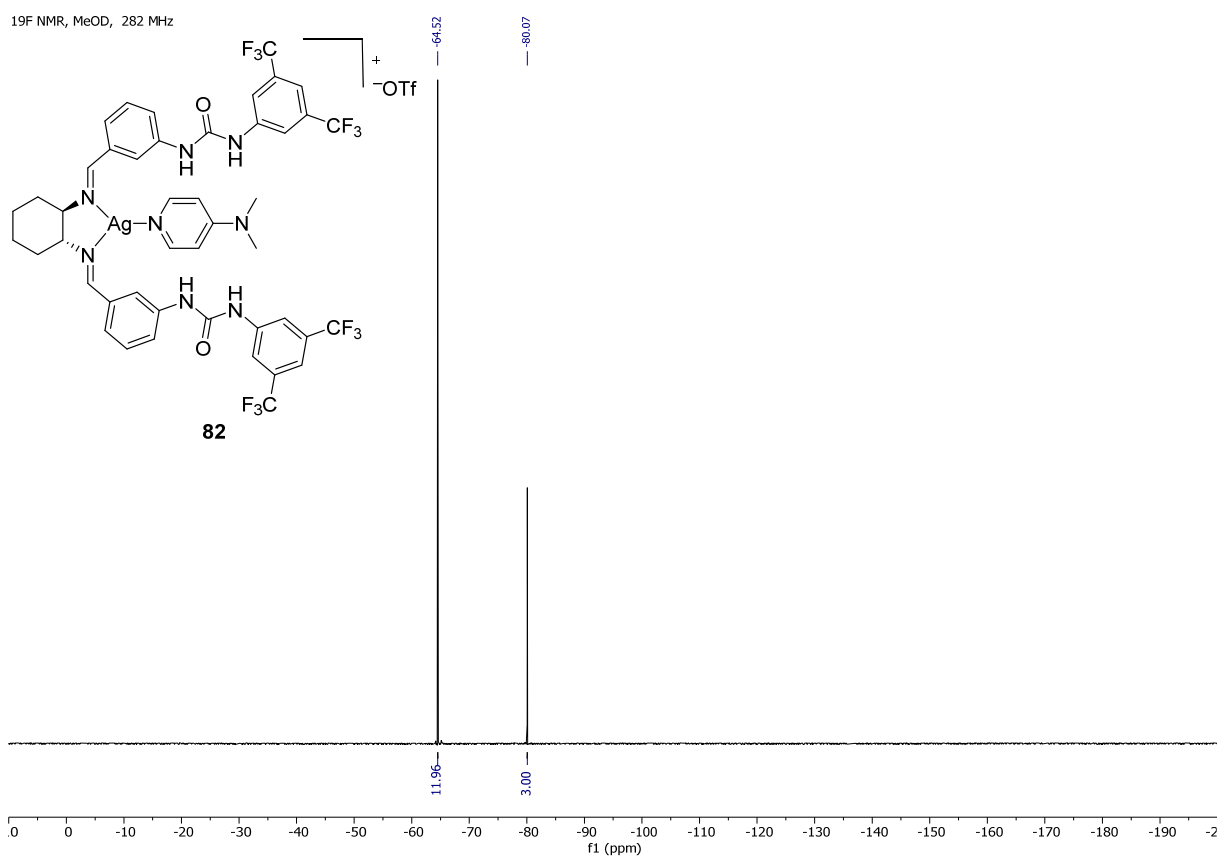
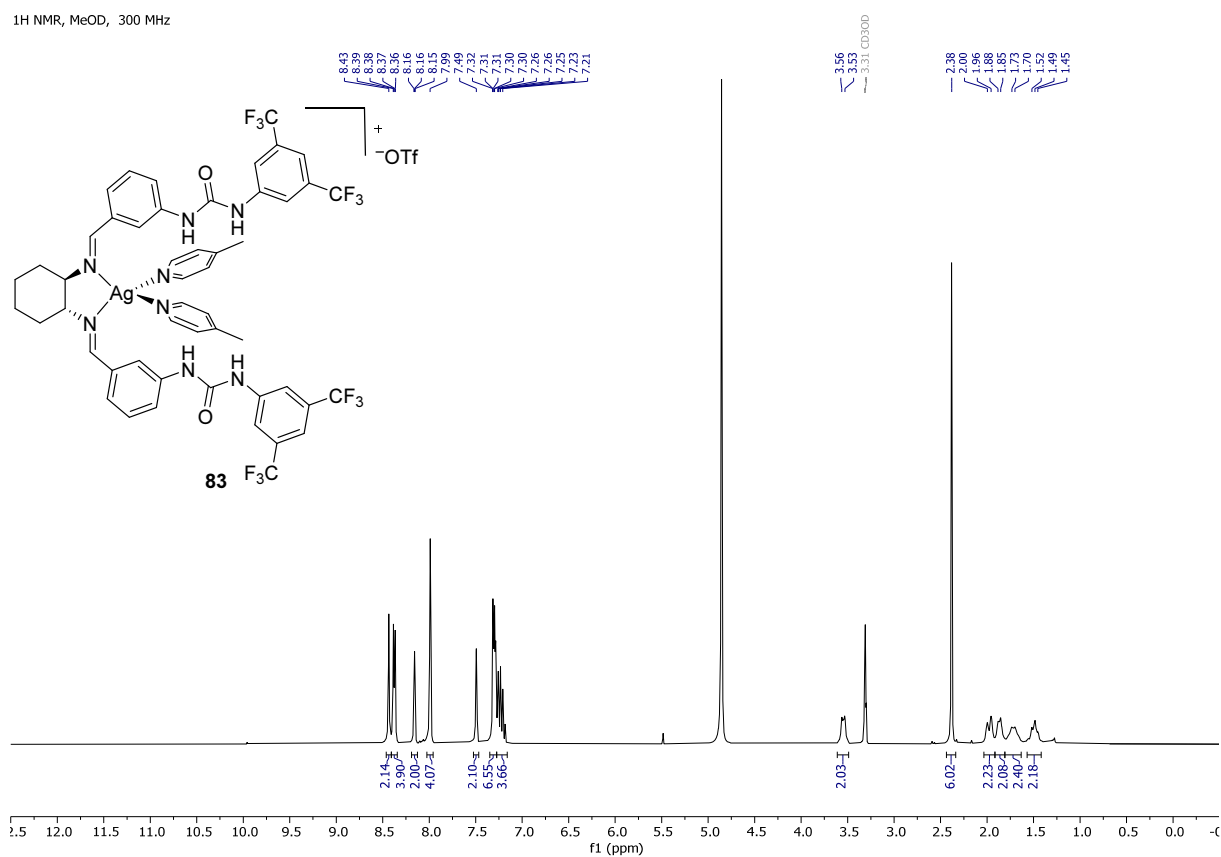
¹⁹F NMR, MeOD, 282 MHz

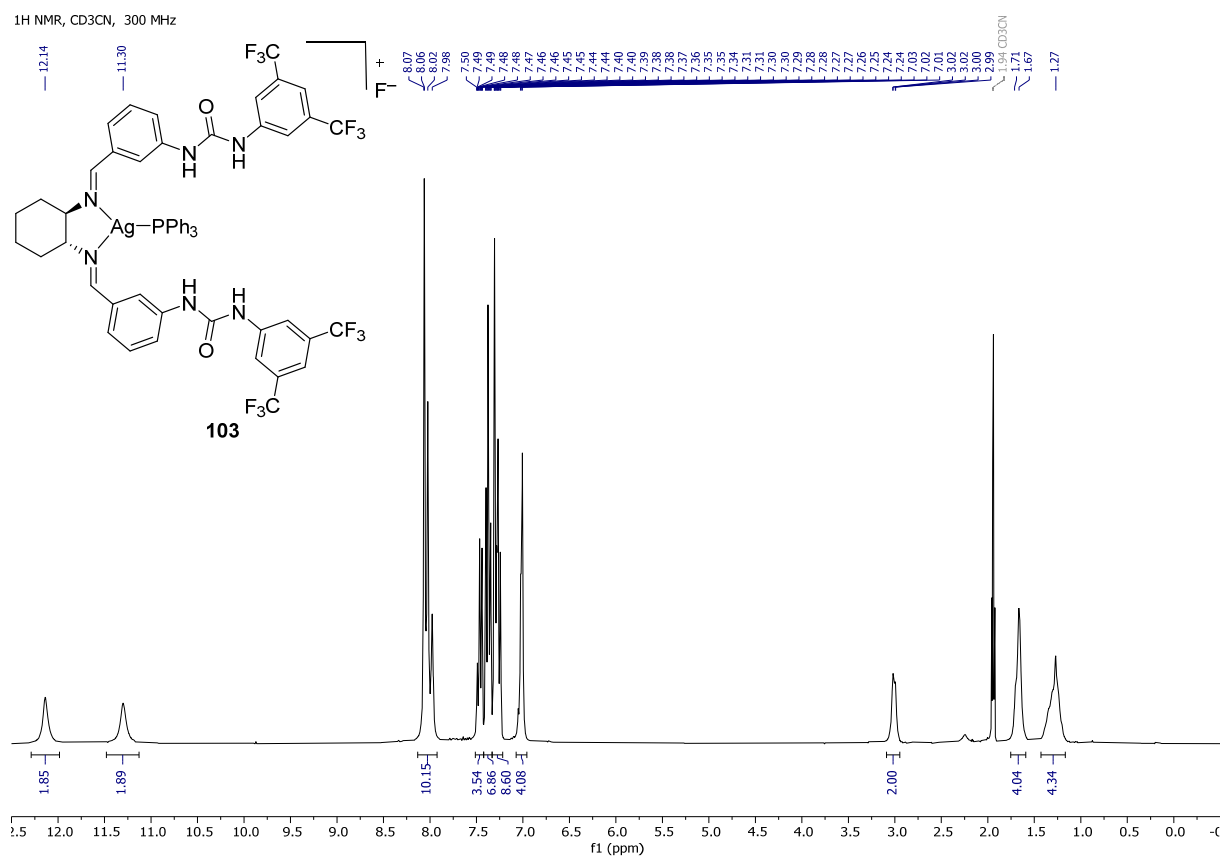
Spektrum 96: ^{19}F -NMR-Spektrum von $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})]\text{BARF } \mathbf{73}$

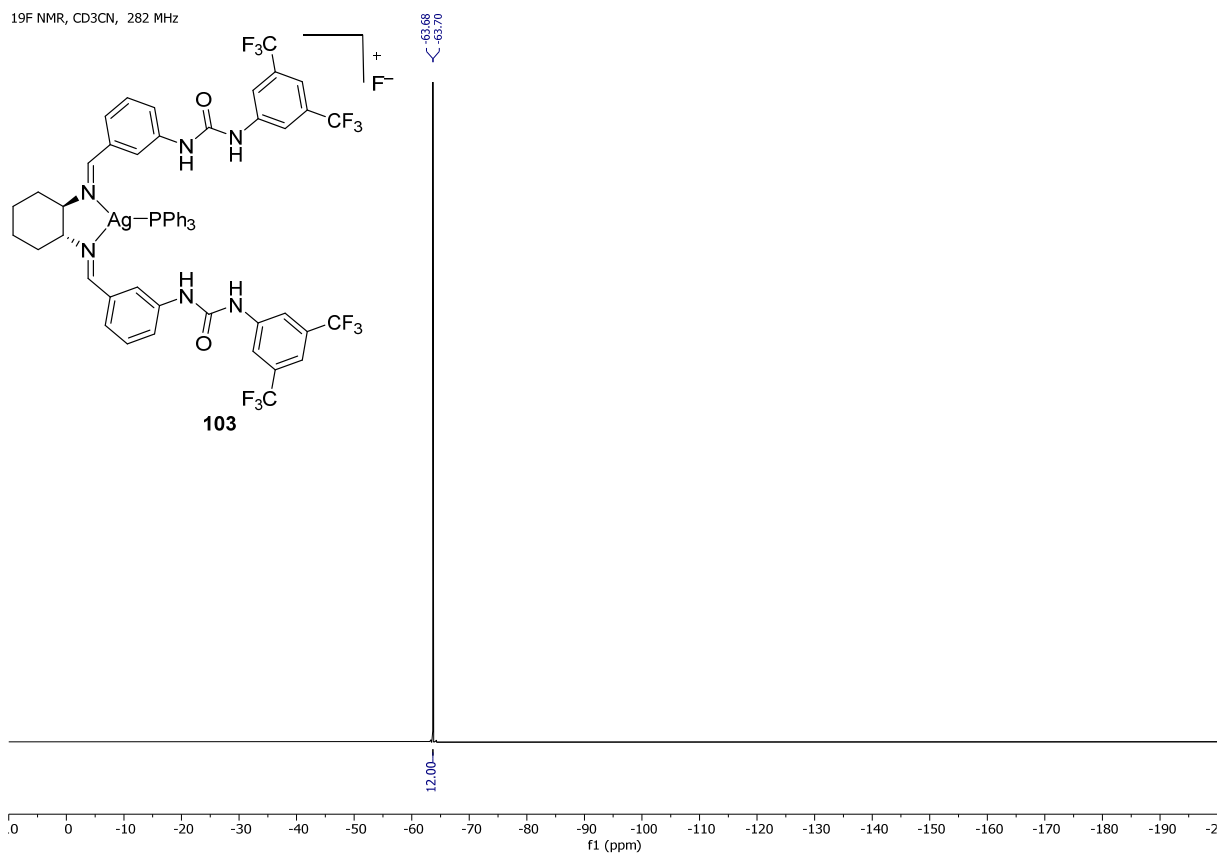
¹H NMR, MeOD, 300 MHzSpektrum 97: ¹H-NMR-Spektrum von [Ag(Lig 51)]OAc **65**¹H NMR, MeOD, 300 MHzSpektrum 98: ¹H-NMR-Spektrum von [Ag(Lig 51)]OTf **66**

¹H NMR, MeOD, 300 MHz¹H NMR, MeOD, 300 MHz

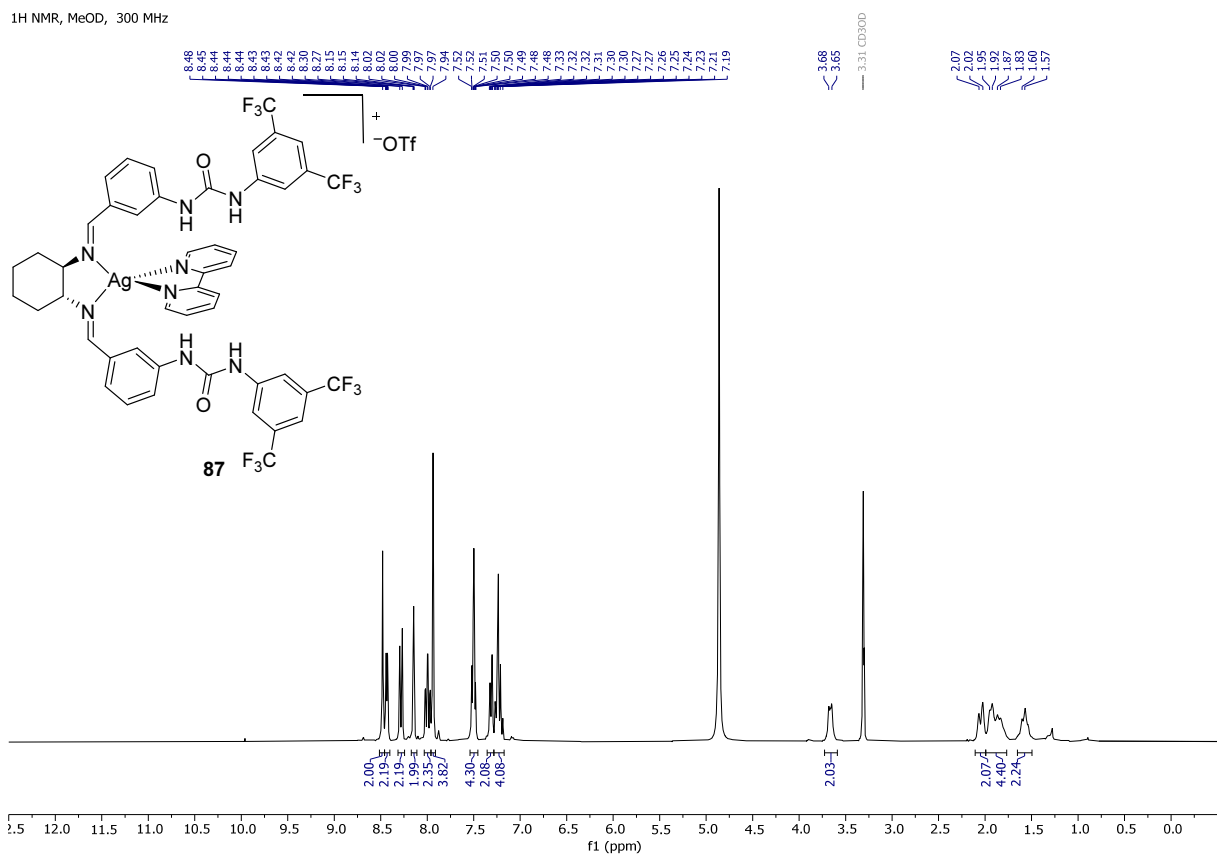
¹⁹F NMR, MeOD, 282 MHzSpektrum 101: ¹⁹F-NMR-Spektrum des Quinazolinon-Derivats **68**¹H NMR, MeOD, 300 MHzSpektrum 102: ¹H-NMR-Spektrum von [Ag(Lig **40**)(DMPA)]OTf **82**

Spektrum 103: ¹⁹F-NMR-Spektrum von [Ag(Lig 40)(DMAP)]OTf **82**Spektrum 104: ¹H-NMR-Spektrum von [Ag(Lig 40)(Pic)₂]OTf **83**





¹H NMR, MeOD, 300 MHz



Spektrum 108: ^1H -NMR-Spektrum von $[\text{Ag}(\text{Lig } \mathbf{40})(\text{Bipy})]\text{OTf } \mathbf{87}$

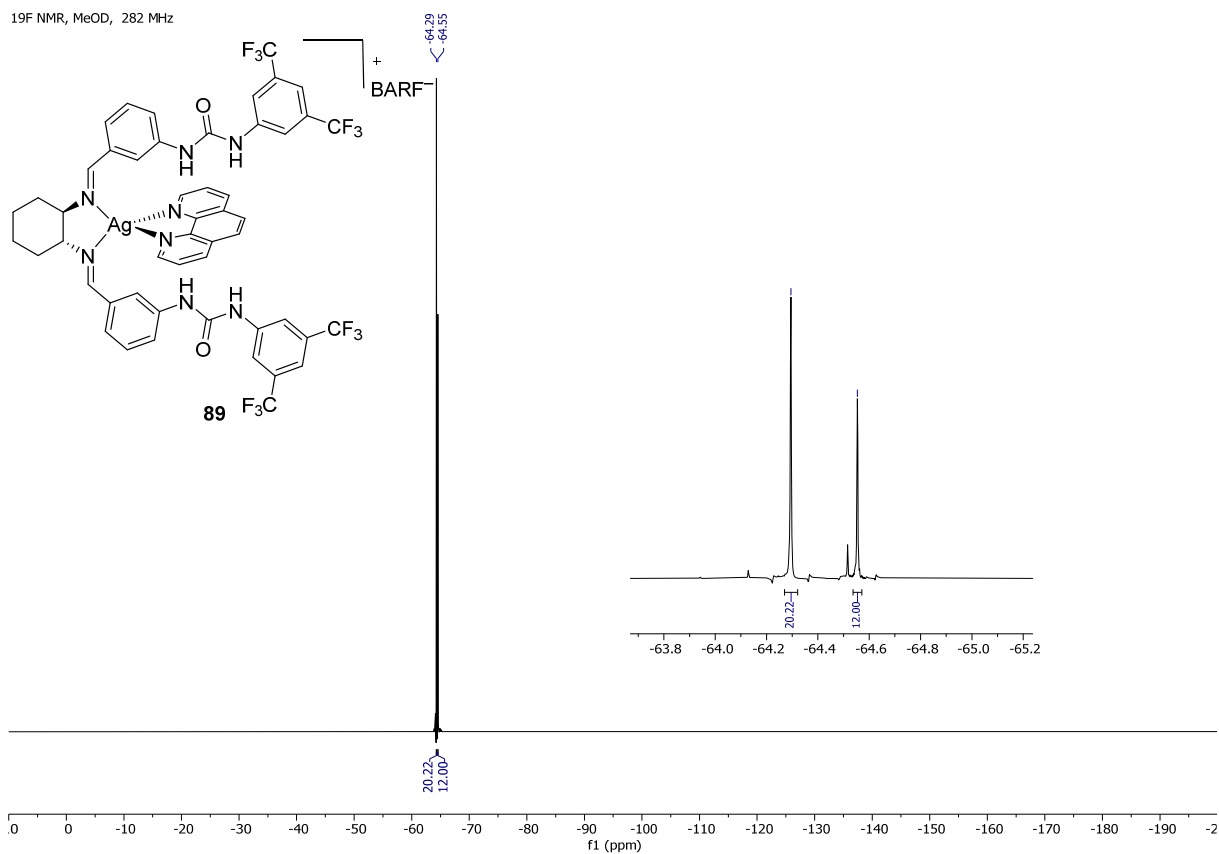
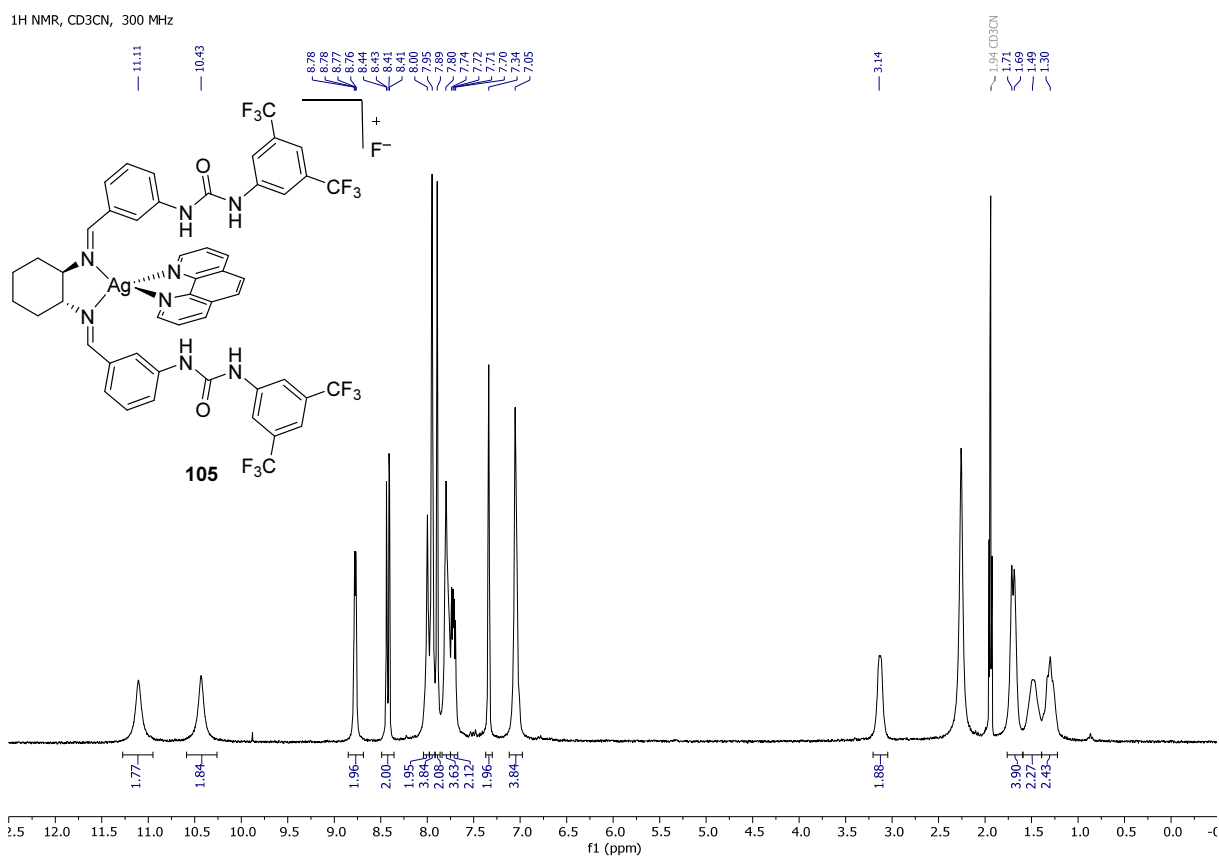
¹H NMR, MeOD, 300 MHz

Chemical structure of compound **89** is shown, featuring a silver complex with a cyclohexylidene ligand, a 1,10-phenanthroline ligand, and two 4-(trifluoromethyl)benzamide ligands. The structure is labeled **89**.

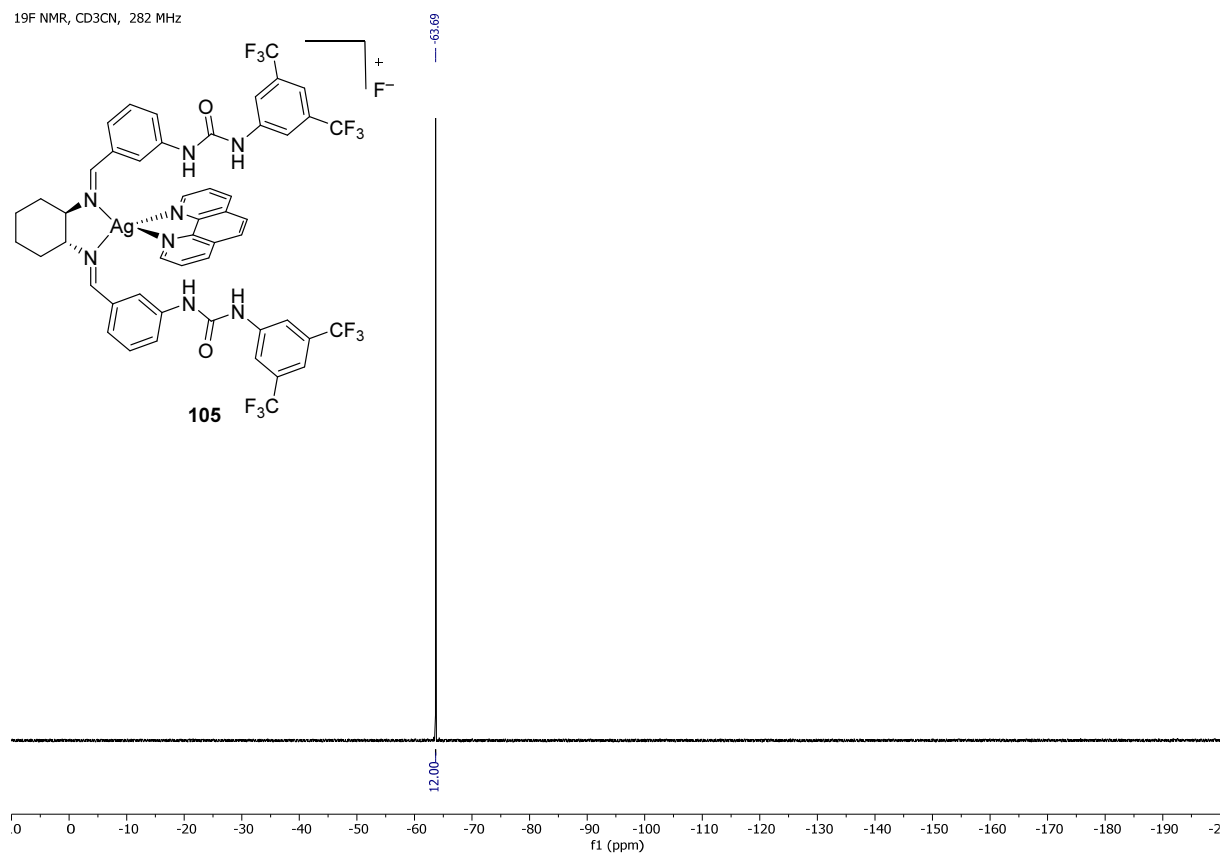
The ¹H NMR spectrum (MeOD, 300 MHz) shows the following chemical shifts (ppm) and integration values:

- Chemical shifts (ppm): 8.79, 8.77, 8.77, 8.47, 8.46, 8.44, 8.44, 8.11, 8.11, 8.11, 8.10, 8.10, 7.88, 7.85, 7.85, 7.79, 7.78, 7.76, 7.75, 7.62, 7.61, 7.60, 7.59, 7.50, 7.50, 7.49, 7.49, 7.32, 7.32, 7.31, 7.30, 7.29, 7.29, 7.20, 7.20, 7.19, 7.19, 7.18, 3.70, 3.67, 3.51, 3.51, 3.49, 3.47, 3.44, 2.06, 2.02, 1.94, 1.63, 1.59, 1.19, 1.17, 1.15.
- Integration values: 2.00, 4.05, 2.18, 2.12, 4.18, 2.30, 1.11, 2.13, 2.13, 4.13, 2.12, 2.47, 4.46, 2.20.

303

¹⁹F NMR, MeOD, 282 MHzSpektrum 111: ¹⁹F-NMR-Spektrum von [Ag(Lig 40)(Phen)]OTf **89**¹H NMR, CD₃CN, 300 MHzSpektrum 112: ¹H-NMR-Spektrum von [Ag(Lig 40)(Phen)]F **105**

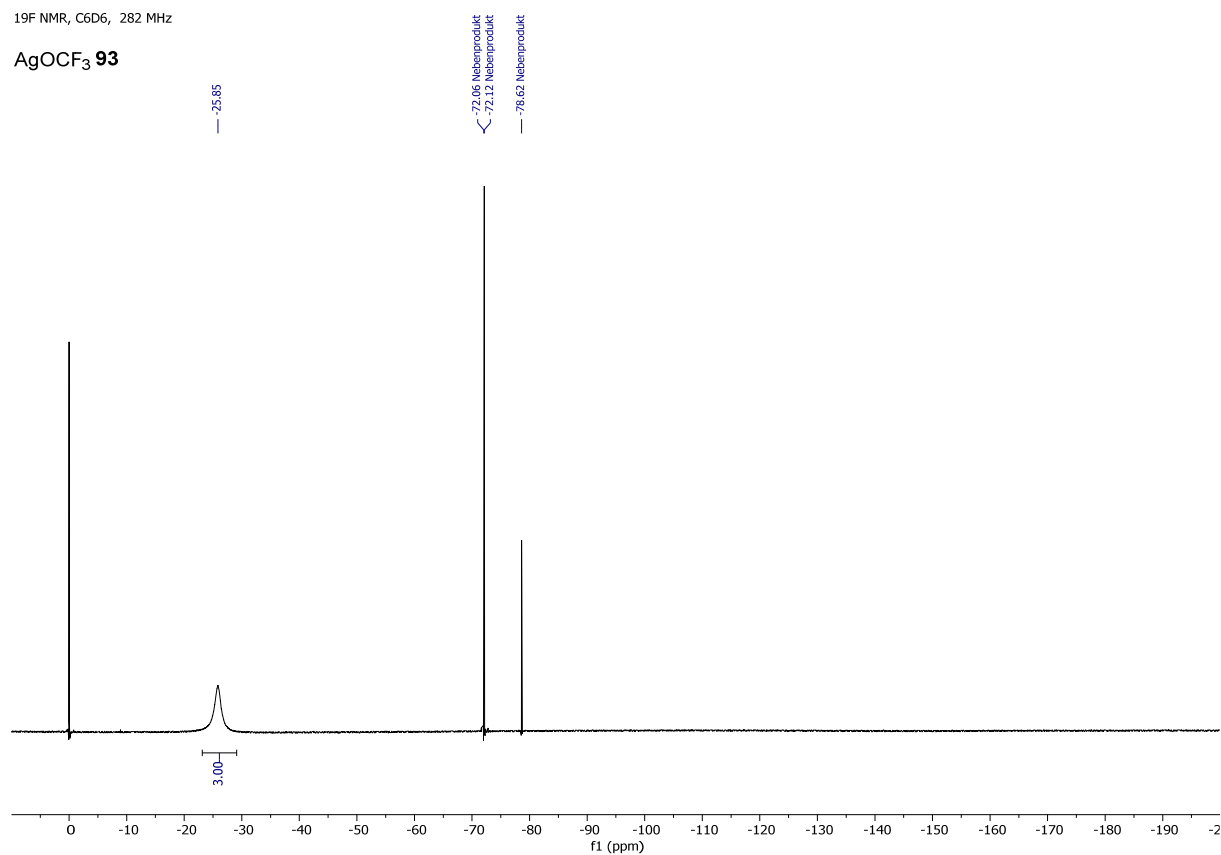
¹⁹F NMR, CD₃CN, 282 MHz



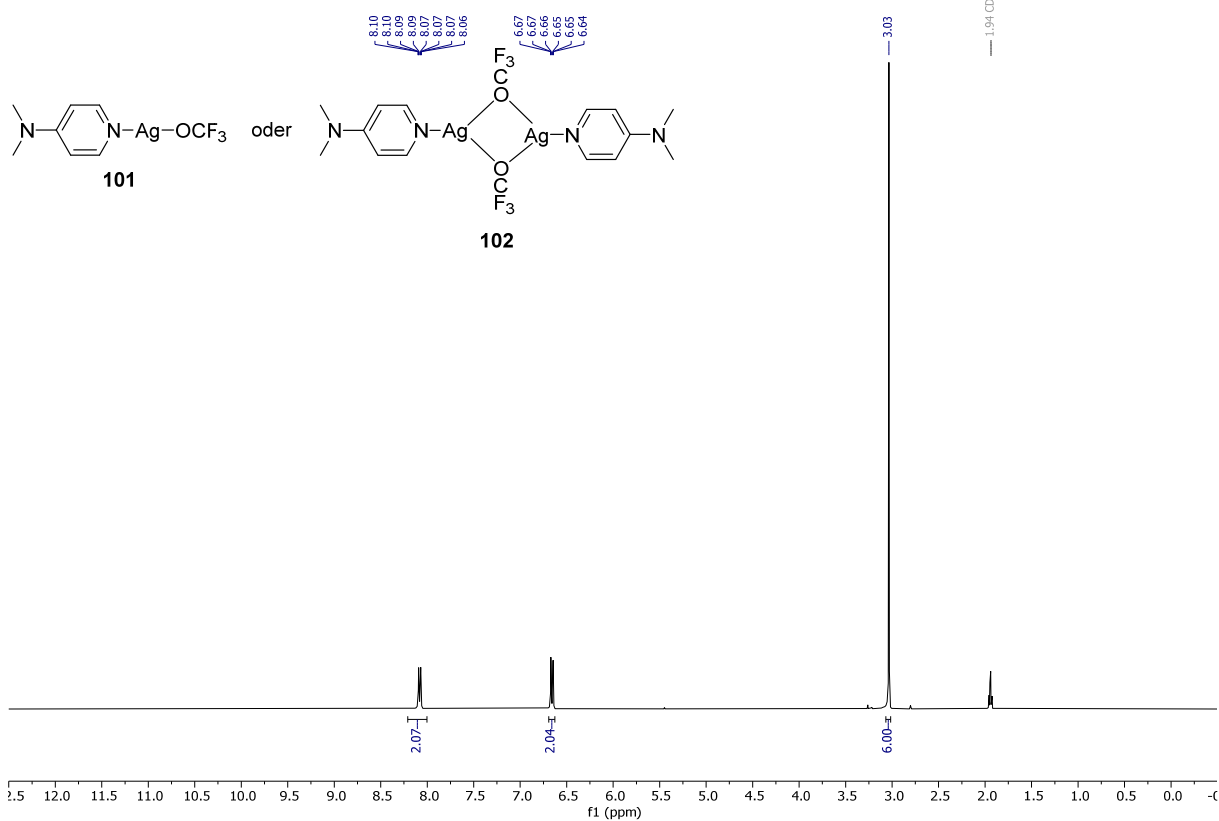
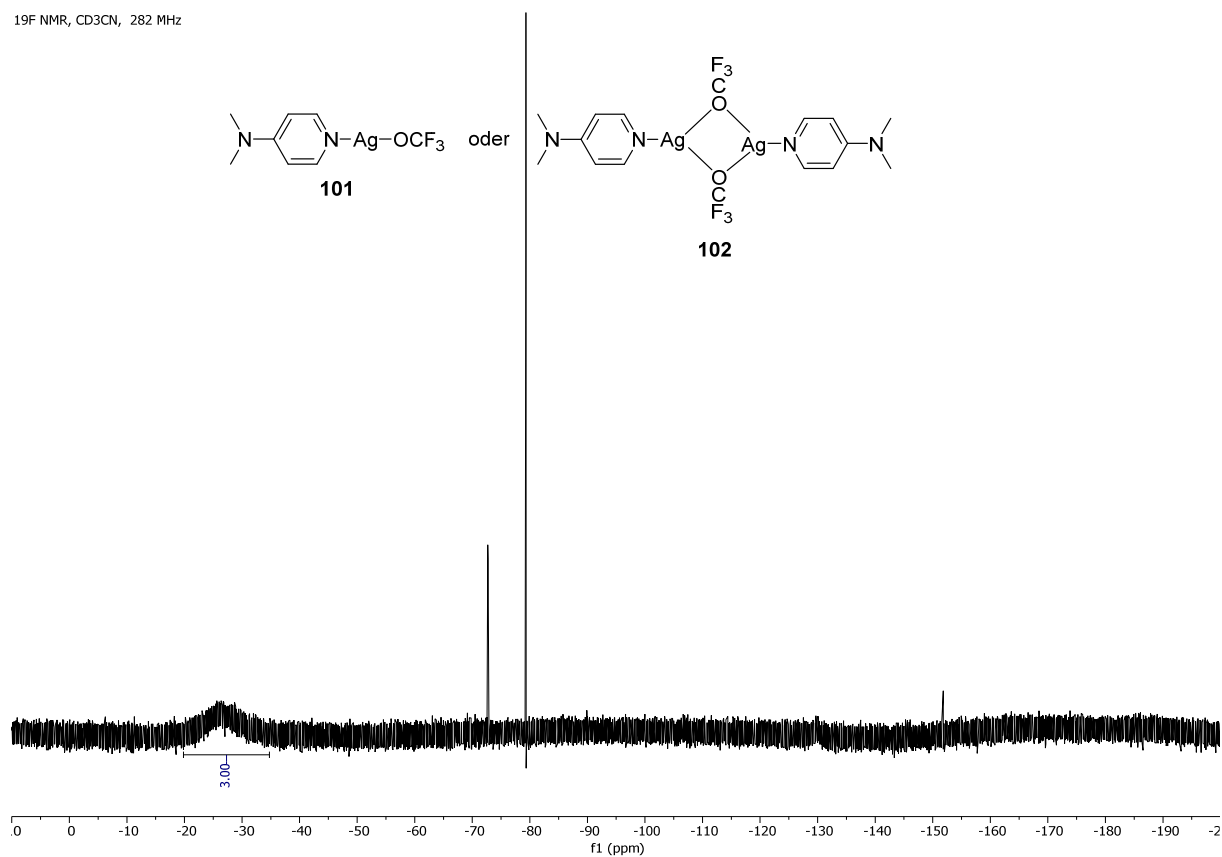
Spektrum 113: ¹⁹F-NMR-Spektrum von $[\text{Ag}(\text{Lig } 40)(\text{Phen})]\text{OTf } 105$

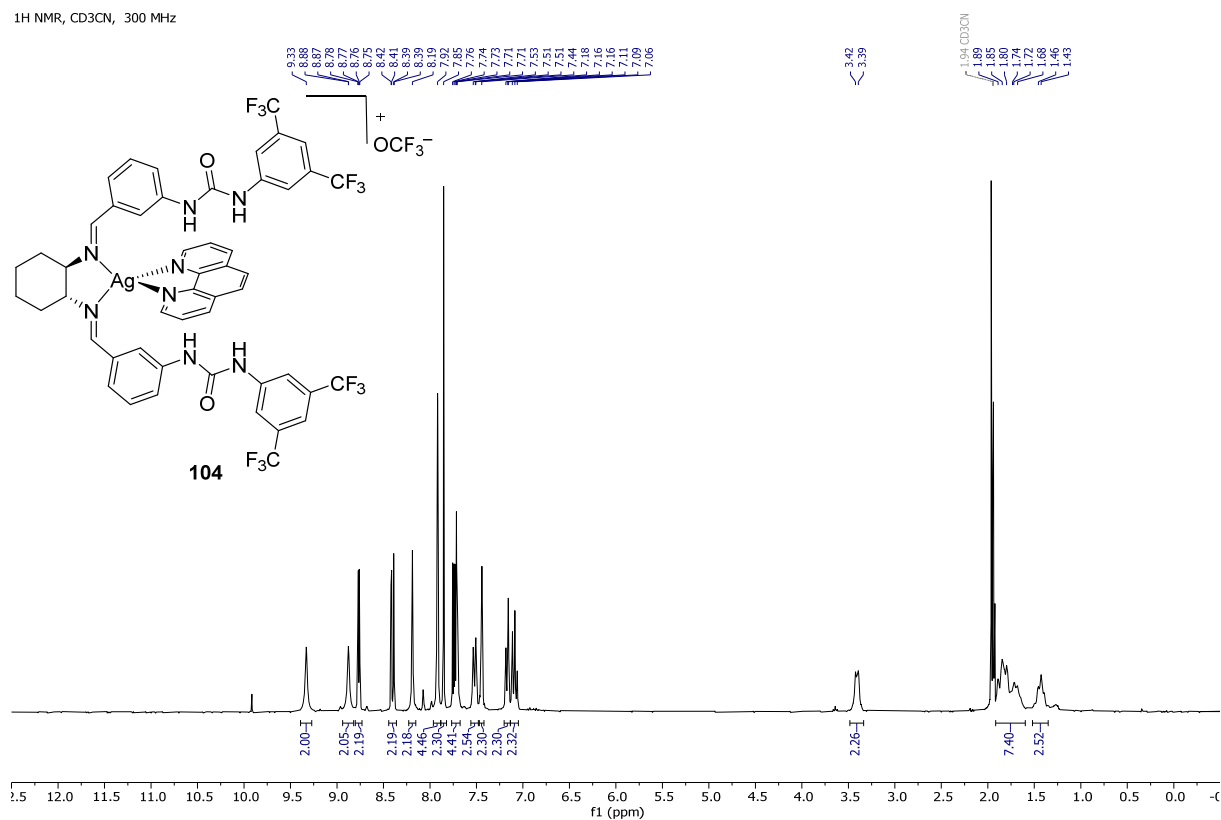
¹⁹F NMR, C₆D₆, 282 MHz

AgOCF_3 **93**

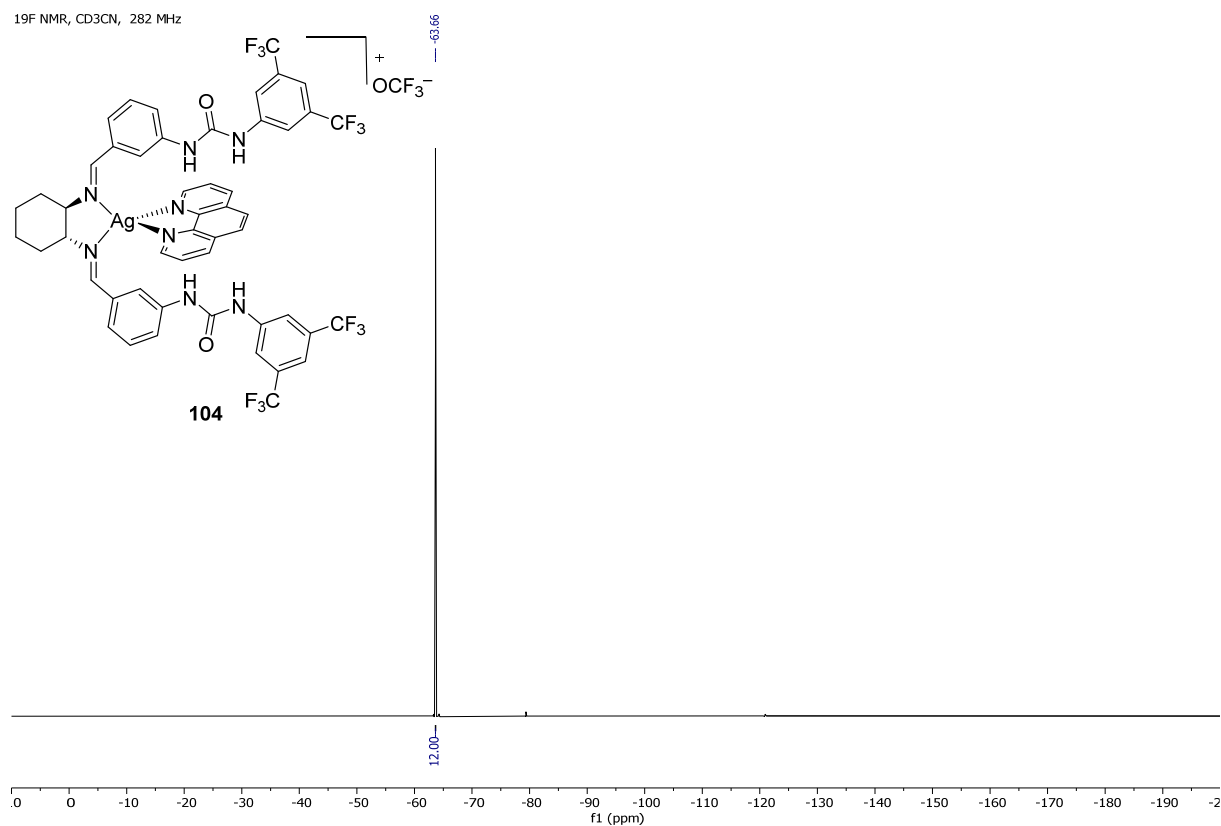


Spektrum 114: ¹⁹F-NMR-Spektrum einer AgOCF_3 -Lösung **93**

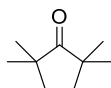
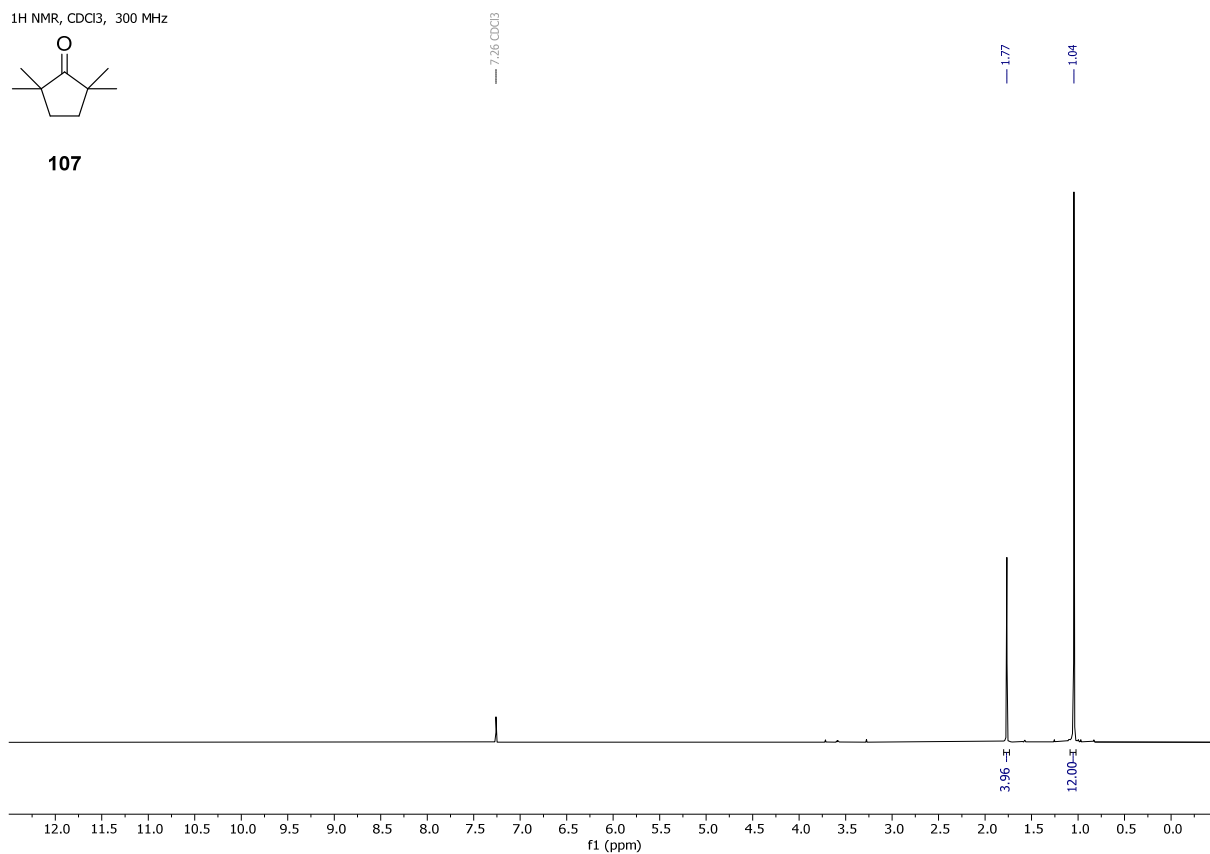
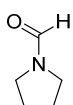
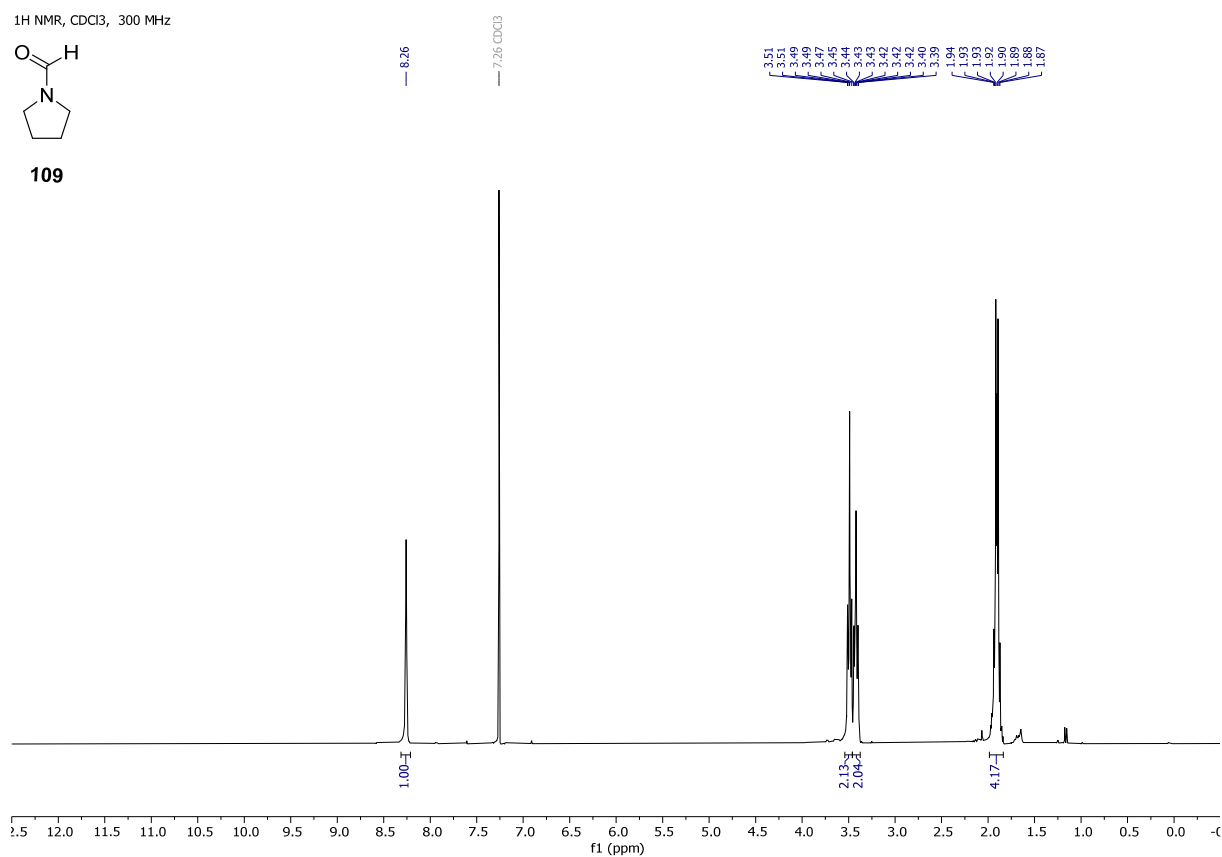
¹H NMR, CD₃CN, 300 MHzSpektrum 115: ¹H-NMR-Spektrum eines Komplexes aus DMAP und AgOCF₃¹⁹F NMR, CD₃CN, 282 MHzSpektrum 116: ¹⁹F-NMR-Spektrum eines Komplexes aus DMAP und AgOCF₃

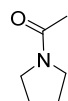
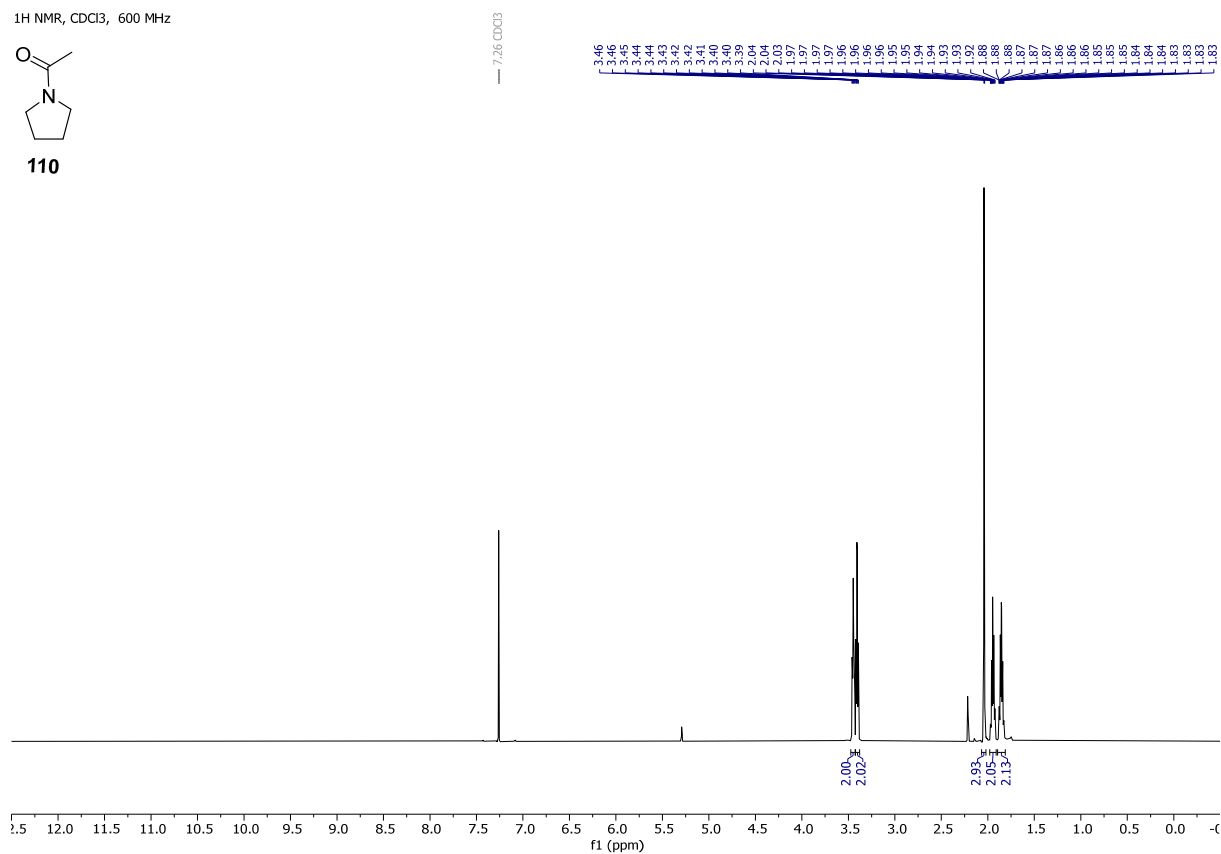
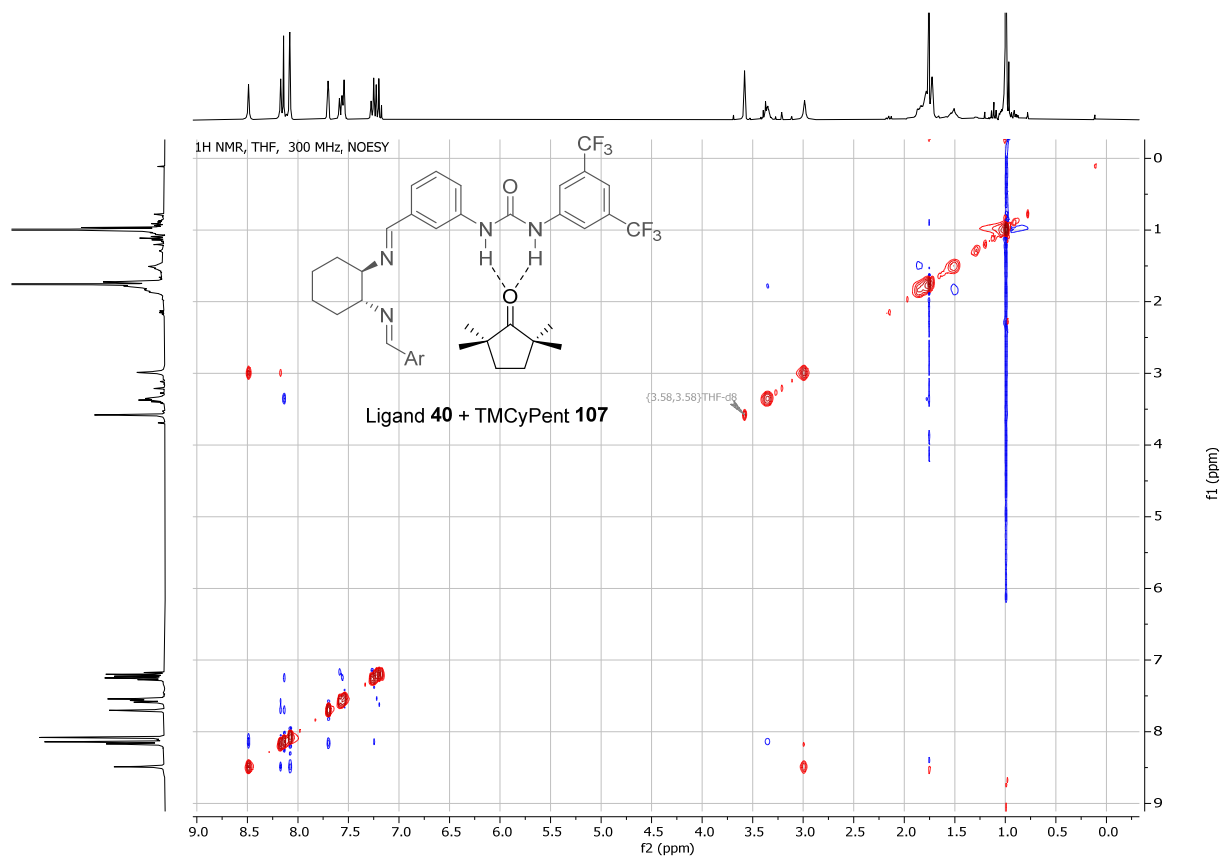
¹H NMR, CD₃CN, 300 MHz

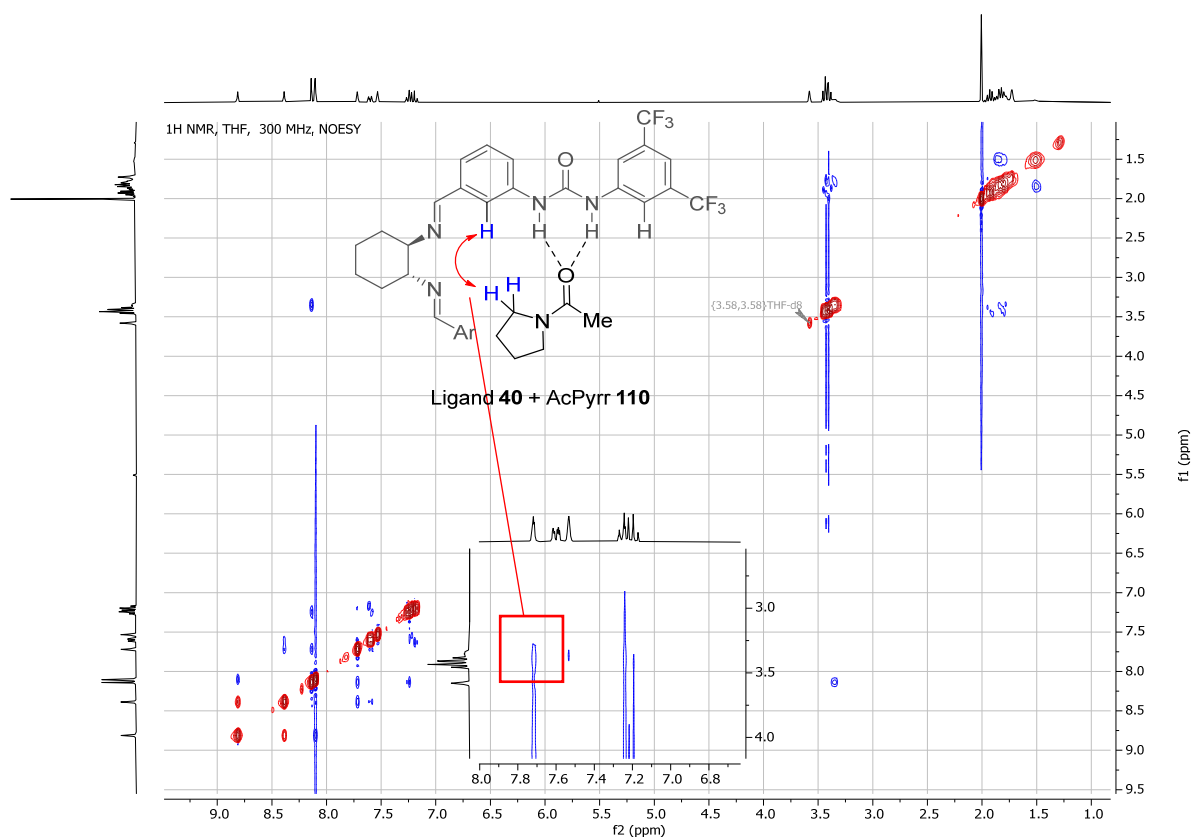
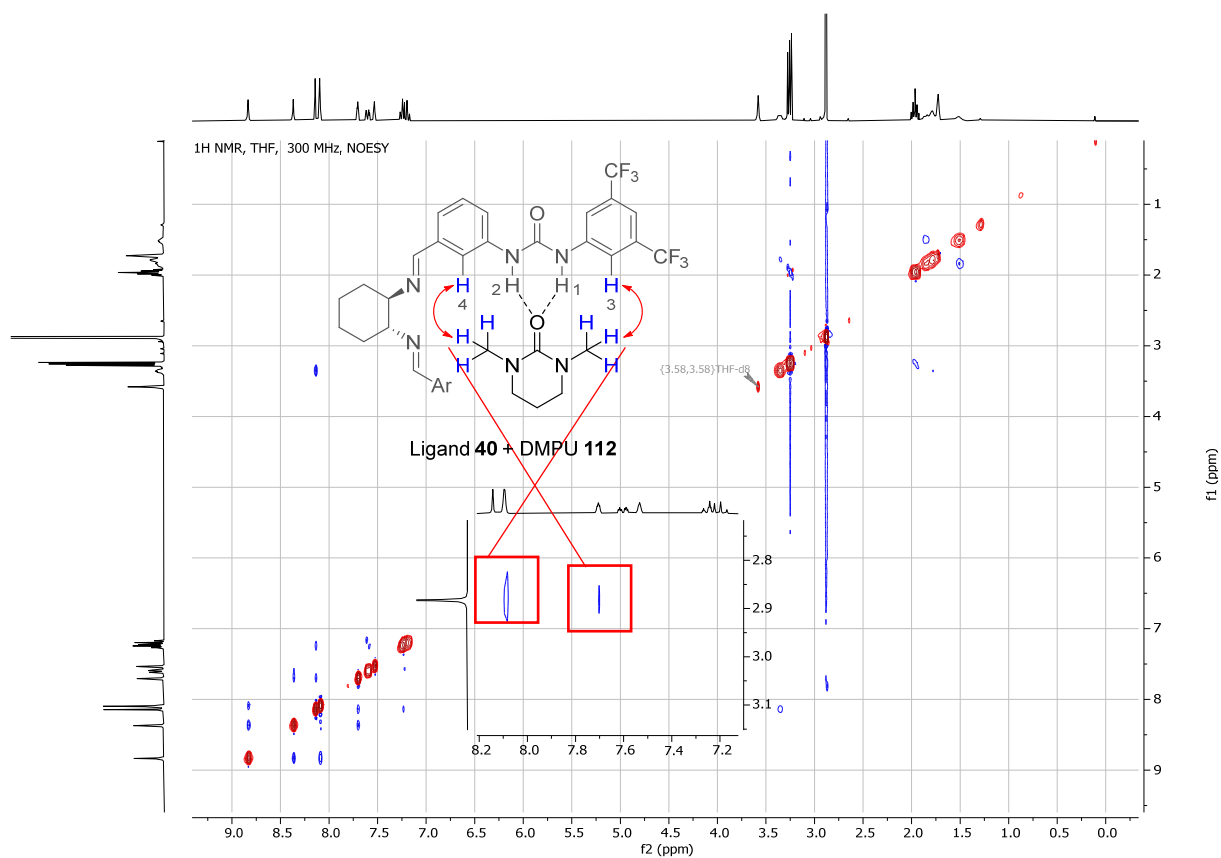
Spektrum 117: ¹H-NMR-Spektrum des Komplexes aus der versuchten Darstellung von [Ag(Lig 40)(Phen)]OCF₃ **104**

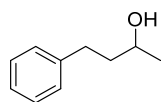
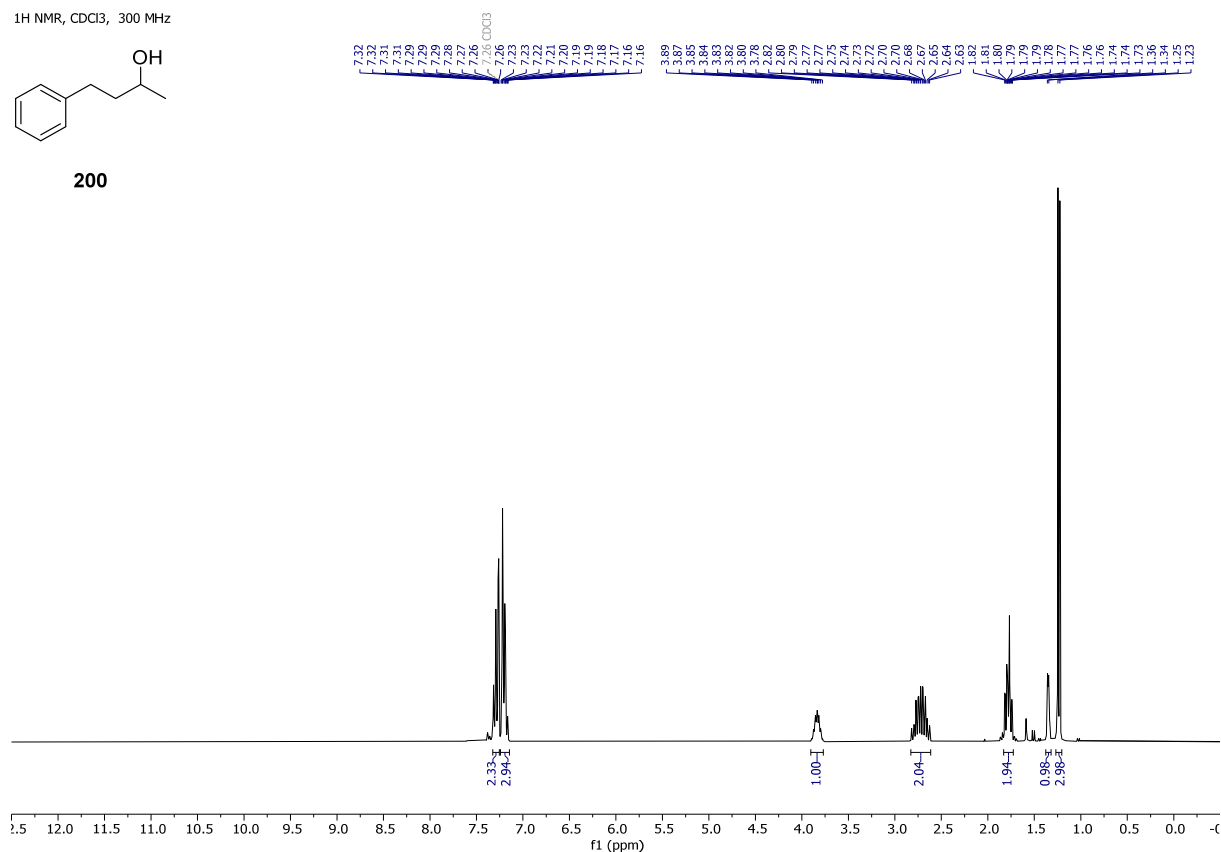
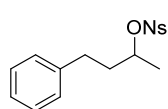
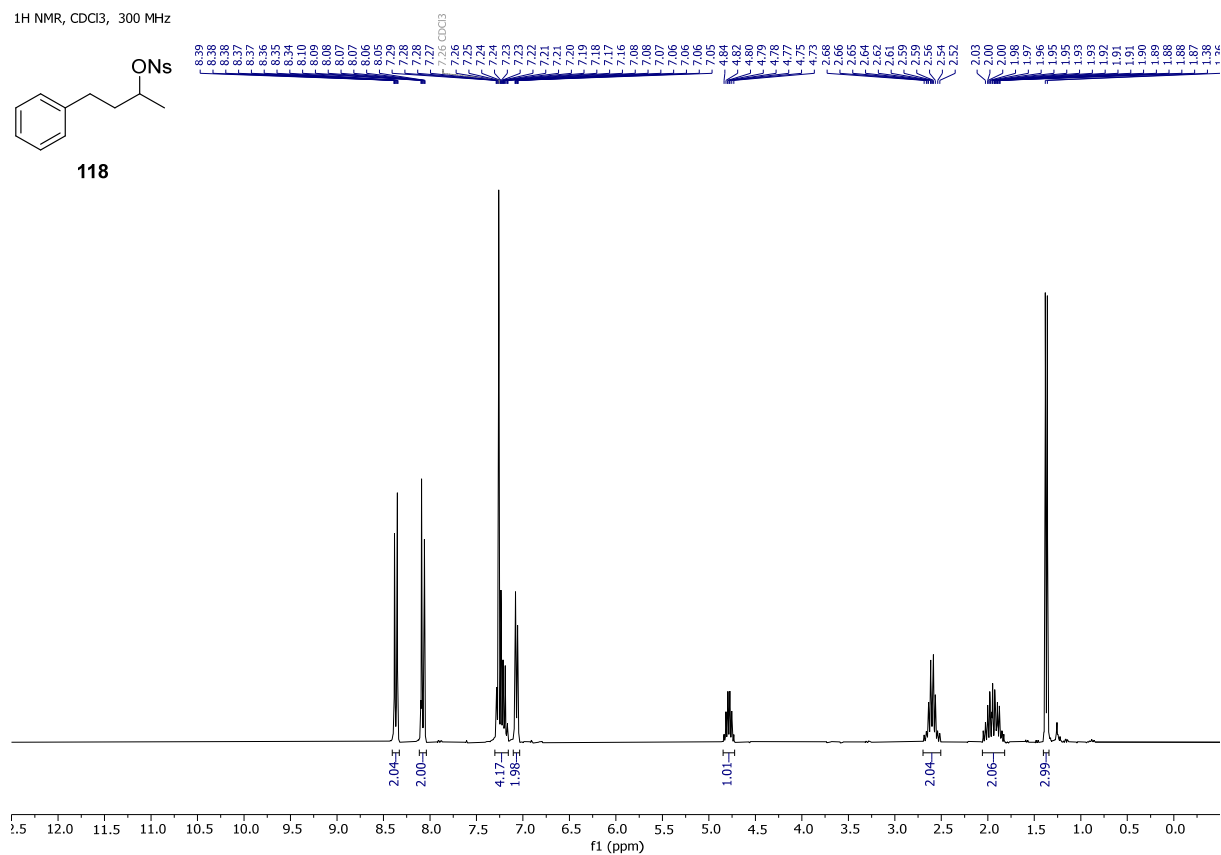
¹⁹F NMR, CD₃CN, 282 MHz

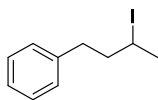
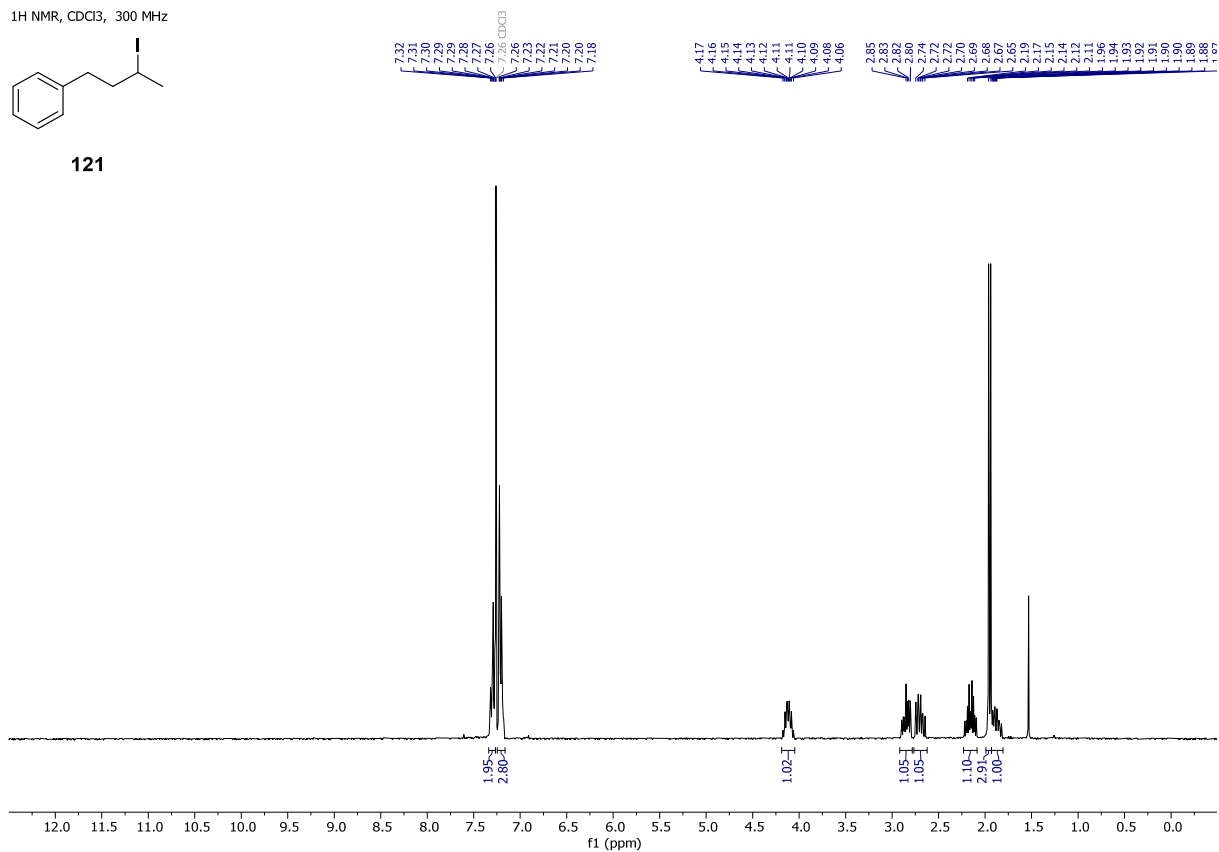
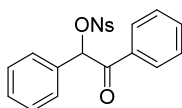
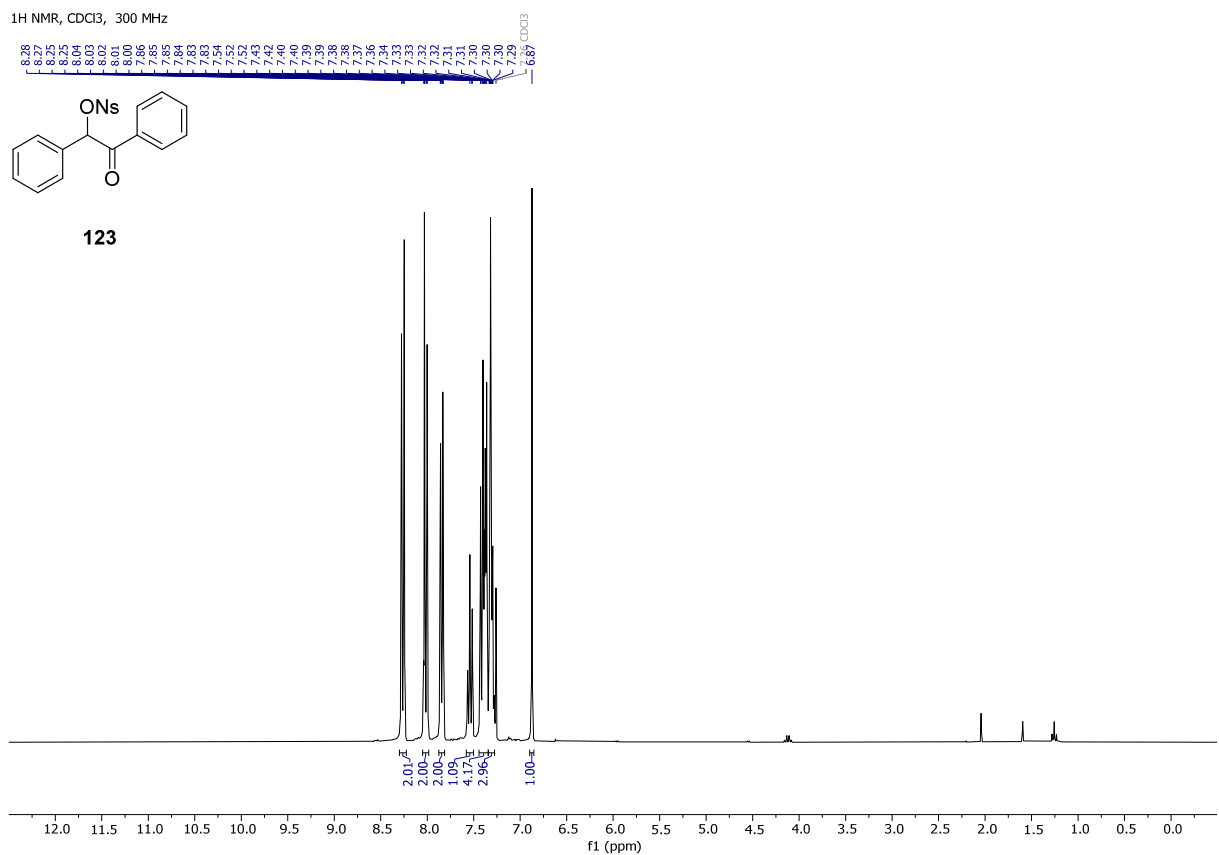
Spektrum 118: ¹⁹F-NMR-Spektrum des Komplexes aus der versuchten Darstellung von [Ag(Lig 40)(Phen)]OCF₃ **104**

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**107**Spektrum 119: ¹H-NMR-Spektrum von 2,2,6,6-Tetramethyl-Cyclopentanon (**107**)¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**109**Spektrum 120: ¹H-NMR-Spektrum von N-Formyl-pyrrolidin (**109**)

¹H NMR, CDCl₃, 600 MHz**110**Spektrum 121: ¹H-NMR-Spektrum von *N*-Acetyl-pyrrolidin (**110**)Spektrum 122: NOESY-NMR-Spektrum des Gemischs aus Bisimin-Ligand **40** und TMCyPent **107**

Spektrum 123: NOESY-NMR-Spektrum des Gemischs aus Bisimin-Ligand **40** und AcPyr **110**Spektrum 124: NOESY-NMR-Spektrum des Gemischs aus Bisimin-Ligand **40** und DMPU **112**

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**200**Spektrum 125: ¹H-NMR-Spektrum von 4-Phenylbutan-2-ol (**200**)¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**118**

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**121**Spektrum 127: ¹H-NMR-Spektrum von (3-Iodbutyl)benzol (**121**)¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**123**Spektrum 128: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Oxo-1,2-diphenylethyl-4-nitrobenzolsulfonat (**123**)

1H NMR, CDCl₃, 300 MHz

124

7.98
7.97
7.96
7.95
7.94
7.58
7.57
7.56
7.55
7.54
7.53
7.52
7.50
7.49
7.48
7.47
7.46
7.45
7.44
7.43
7.41
7.40
7.39
7.38
7.38
7.38
7.37
7.36
7.35
7.34
7.33
7.26
6.32

2.08
1.18
7.00
1.00

f1 (ppm)

Spektrum 130: ^1H -NMR-Spektrum von 2-Chlor-1,2-diphenylethan-1-on (**124**)

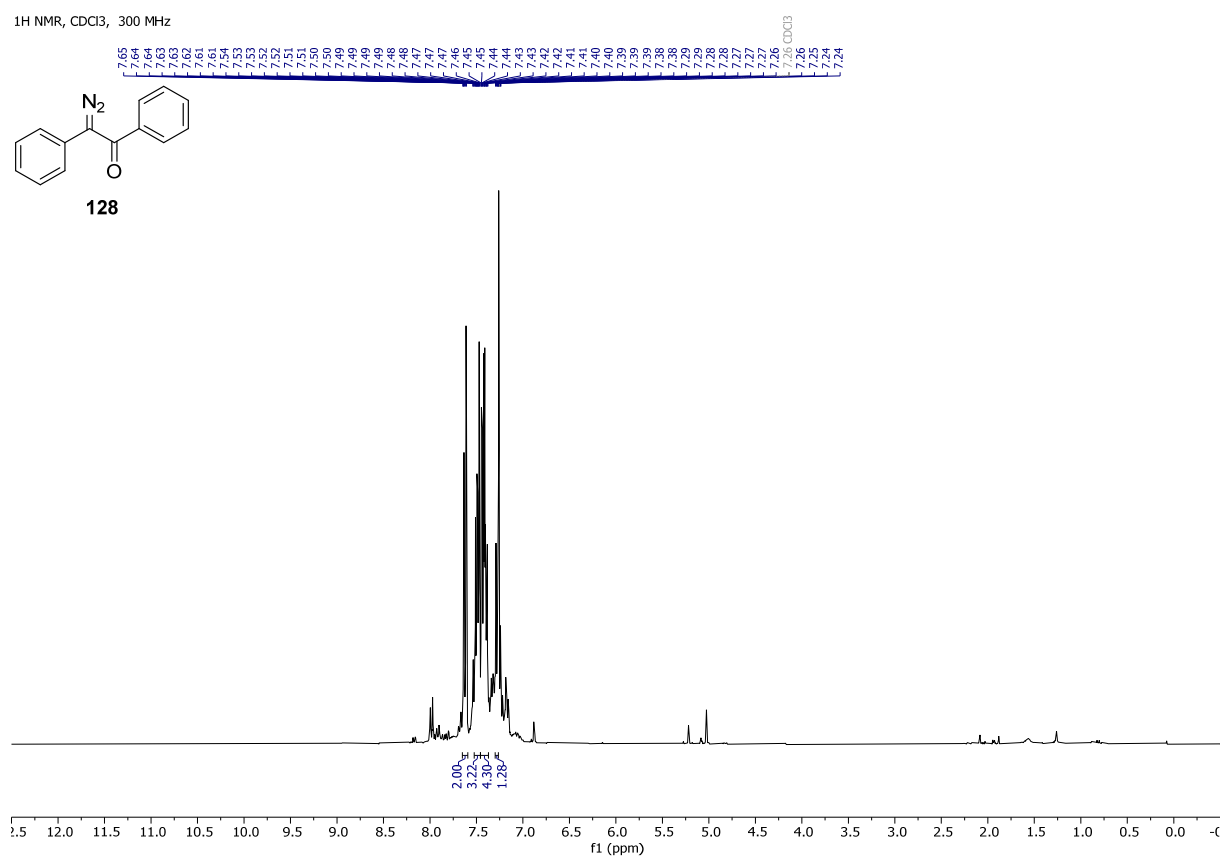
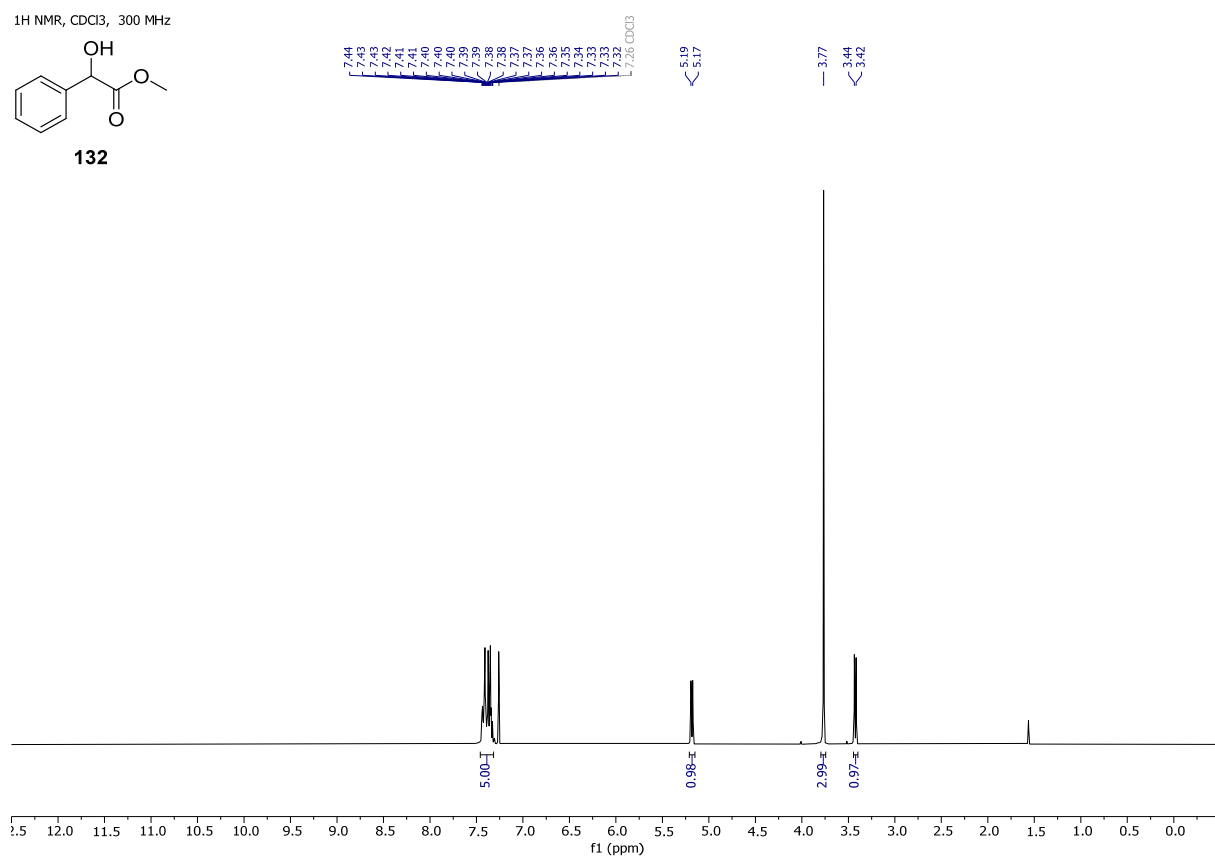
¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz

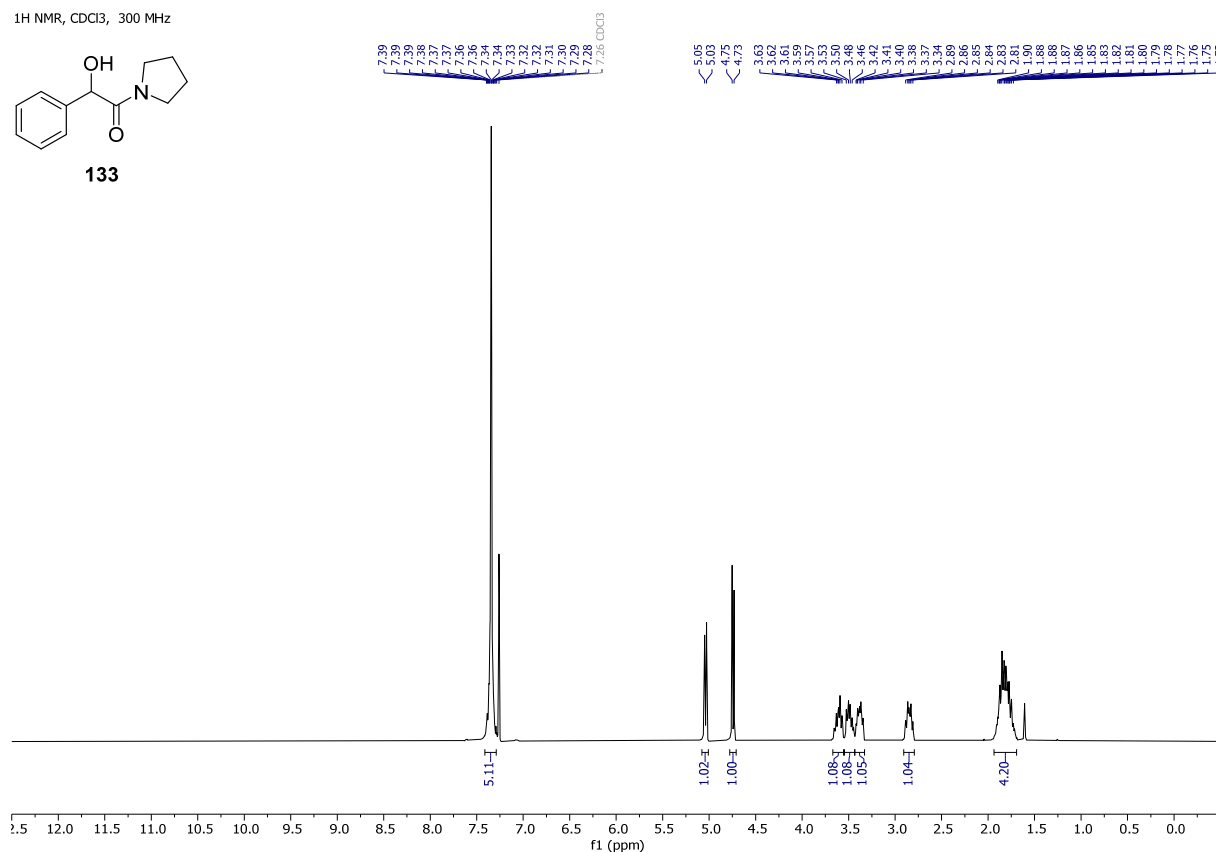
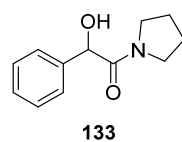
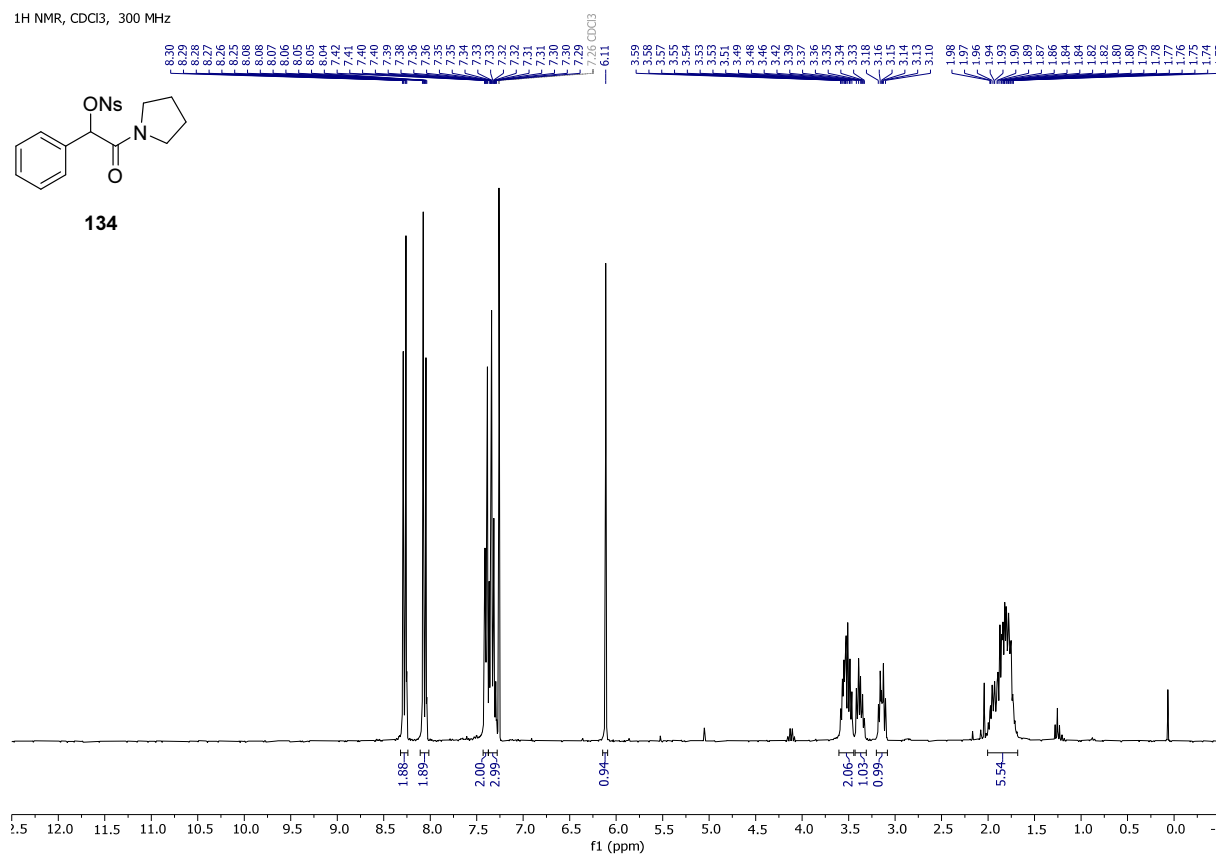
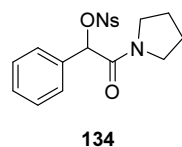
N=C(c1ccccc1)C(=O)c2ccccc2

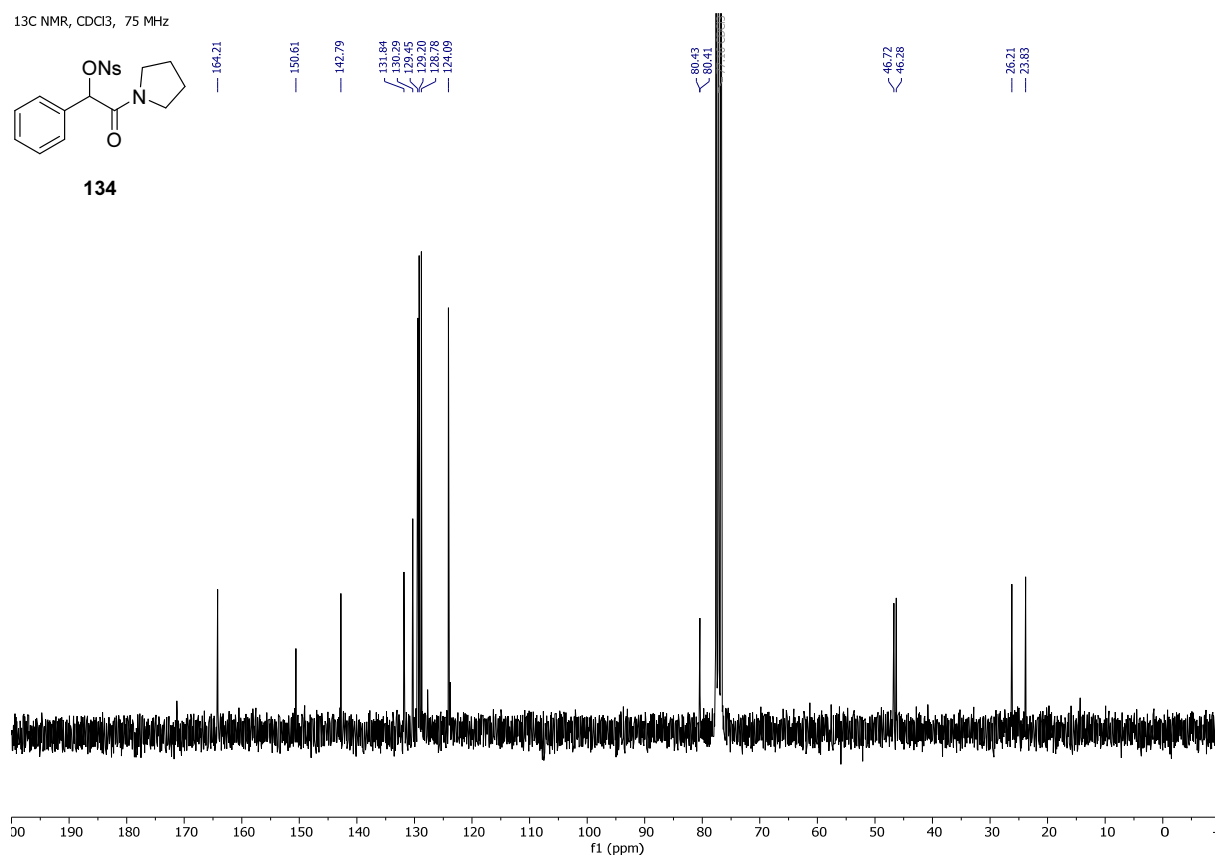
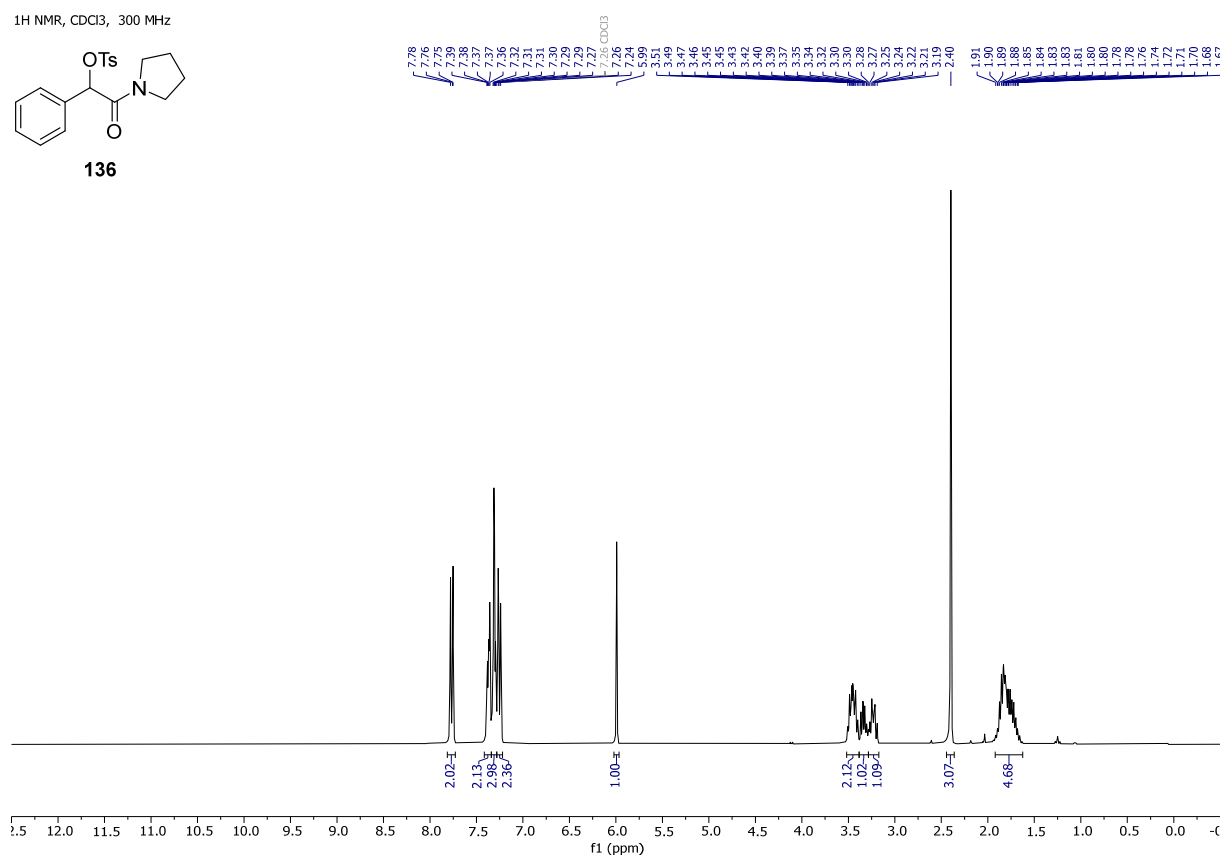
127

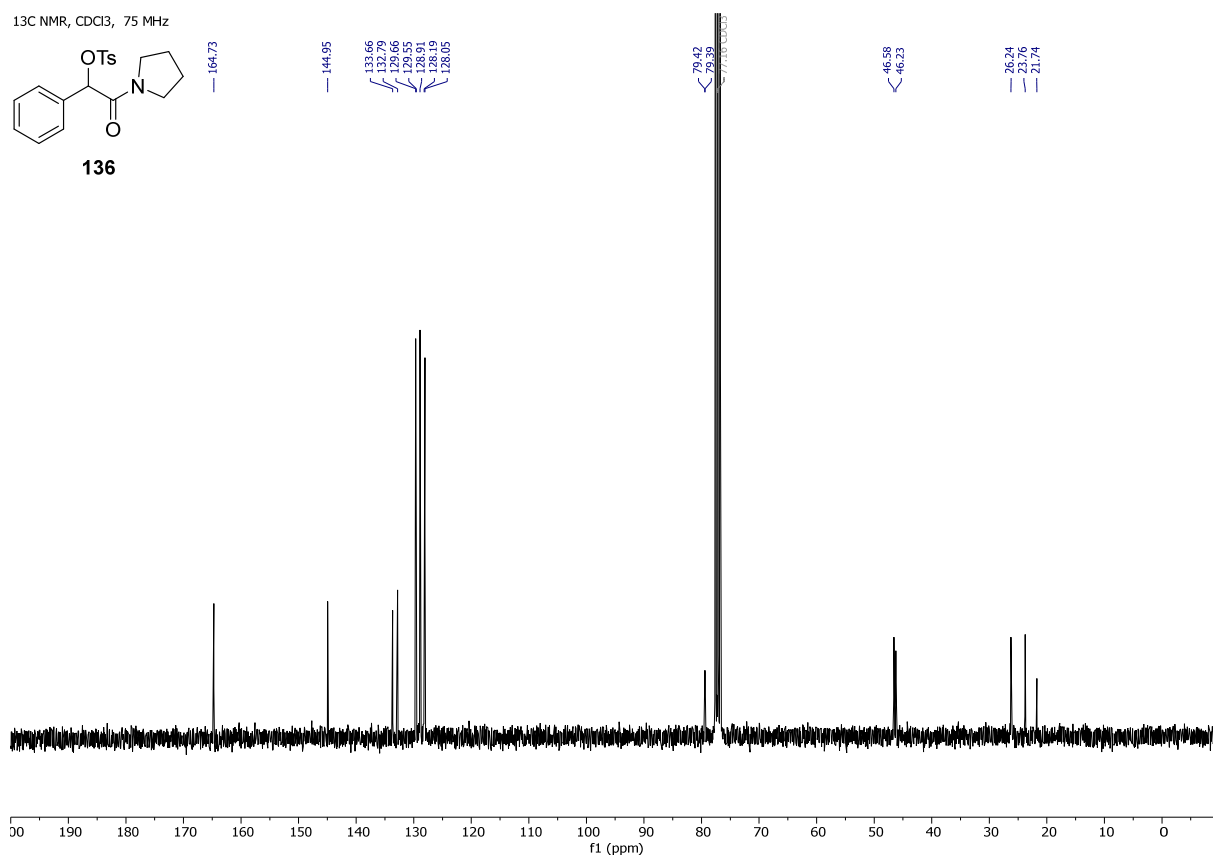
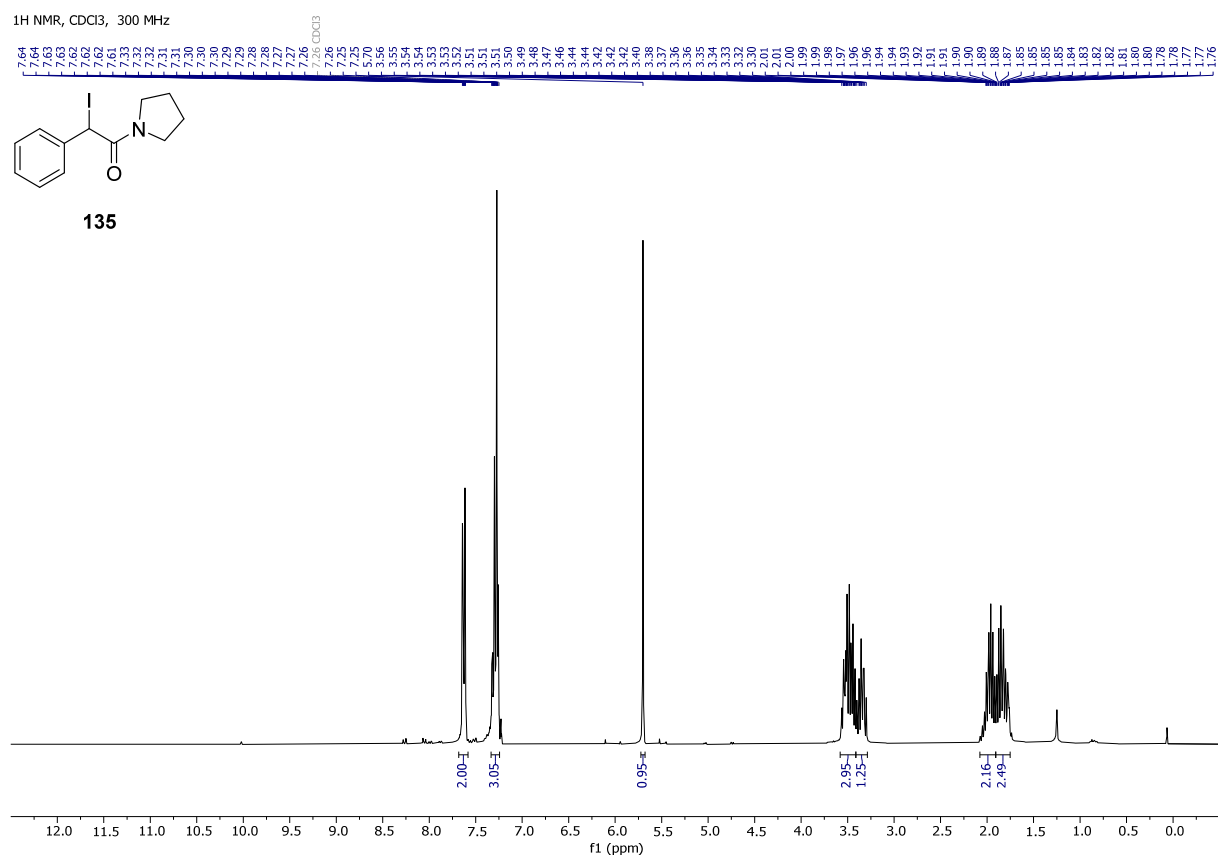
7.98
7.97
7.96
7.95
7.94
7.94
7.93
7.92
7.91
7.90
7.89
7.88
7.87
7.86
7.85
7.84
7.83
7.82
7.81
7.80
7.79
7.78
7.77
7.76
7.75
7.74
7.73
7.72
7.71
7.70
7.69
7.68
7.67
7.66
7.65
7.64
7.63
7.62
7.61
7.60
7.59
7.58
7.57
7.56
7.55
7.54
7.53
7.52
7.51
7.50
7.49
7.48
7.47
7.46
7.45
7.44
7.43
7.42
7.41
7.40
7.39
7.38
7.37
7.36
7.35
7.34
7.33
7.32
7.31
7.30
7.29
7.28
7.27
7.26
7.25
7.24
7.23
7.22
7.21
7.20
7.19
7.18
7.17
7.16
7.15
7.14
7.13
7.12
7.11
7.10
7.09
7.08
7.07
7.06
7.05
7.04
7.03
7.02
7.01
7.00
6.99
6.98
6.97
6.96
6.95
6.94
6.93
6.92
6.91
6.90
6.89
6.88
6.87
6.86
6.85
6.84
6.83
6.82
6.81
6.80
6.79
6.78
6.77
6.76
6.75
6.74
6.73
6.72
6.71
6.70
6.69
6.68
6.67
6.66
6.65
6.64
6.63
6.62
6.61
6.60
6.59
6.58
6.57
6.56
6.55
6.54
6.53
6.52
6.51
6.50
6.49
6.48
6.47
6.46
6.45
6.44
6.43
6.42
6.41
6.40
6.39
6.38
6.37
6.36
6.35
6.34
6.33
6.32
6.31
6.30
6.29
6.28
6.27
6.26
6.25
6.24
6.23
6.22
6.21
6.20
6.19
6.18
6.17
6.16
6.15
6.14
6.13
6.12
6.11
6.10
6.09
6.08
6.07
6.06
6.05
6.04
6.03
6.02
6.01
6.00
5.99
5.98
5.97
5.96
5.95
5.94
5.93
5.92
5.91
5.90
5.89
5.88
5.87
5.86
5.85
5.84
5.83
5.82
5.81
5.80
5.79
5.78
5.77
5.76
5.75
5.74
5.73
5.72
5.71
5.70
5.69
5.68
5.67
5.66
5.65
5.64
5.63
5.62
5.61
5.60
5.59
5.58
5.57
5.56
5.55
5.54
5.53
5.52
5.51
5.50
5.49
5.48
5.47
5.46
5.45
5.44
5.43
5.42
5.41
5.40
5.39
5.38
5.37
5.36
5.35
5.34
5.33
5.32
5.31
5.30
5.29
5.28
5.27
5.26
5.25
5.24
5.23
5.22
5.21
5.20
5.19
5.18
5.17
5.16
5.15
5.14
5.13
5.12
5.11
5.10
5.09
5.08
5.07
5.06
5.05
5.04
5.03
5.02
5.01
5.00
4.99
4.98
4.97
4.96
4.95
4.94
4.93
4.92
4.91
4.90
4.89
4.88
4.87
4.86
4.85
4.84
4.83
4.82
4.81
4.80
4.79
4.78
4.77
4.76
4.75
4.74
4.73
4.72
4.71
4.70
4.69
4.68
4.67
4.66
4.65
4.64
4.63
4.62
4.61
4.60
4.59
4.58
4.57
4.56
4.55
4.54
4.53
4.52
4.51
4.50
4.49
4.48
4.47
4.46
4.45
4.44
4.43
4.42
4.41
4.40
4.39
4.38
4.37
4.36
4.35
4.34
4.33
4.32
4.31
4.30
4.29
4.28
4.27
4.26
4.25
4.24
4.23
4.22
4.21
4.20
4.19
4.18
4.17
4.16
4.15
4.14
4.13
4.12
4.11
4.10
4.09
4.08
4.07
4.06
4.05
4.04
4.03
4.02
4.01
4.00
3.99
3.98
3.97
3.96
3.95
3.94
3.93
3.92
3.91
3.90
3.89
3.88
3.87
3.86
3.85
3.84
3.83
3.82
3.81
3.80
3.79
3.78
3.77
3.76
3.75
3.74
3.73
3.72
3.71
3.70
3.69
3.68
3.67
3.66
3.65
3.64
3.63
3.62
3.61
3.60
3.59
3.58
3.57
3.56
3.55
3.54
3.53
3.52
3.51
3.50
3.49
3.48
3.47
3.46
3.45
3.44
3.43
3.42
3.41
3.40
3.39
3.38
3.37
3.36
3.35
3.34
3.33
3.32
3.31
3.30
3.29
3.28
3.27
3.26
3.25
3.24
3.23
3.22
3.21
3.20
3.19
3.18
3.17
3.16
3.15
3.14
3.13
3.12
3.11
3.10
3.09
3.08
3.07
3.06
3.05
3.04
3.03
3.02
3.01
3.00
2.99
2.98
2.97
2.96
2.95
2.94
2.93
2.92
2.91
2.90
2.89
2.88
2.87
2.86
2.85
2.84
2.83
2.82
2.81
2.80
2.79
2.78
2.77
2.76
2.75
2.74
2.73
2.72
2.71
2.70
2.69
2.68
2.67
2.66
2.65
2.64
2.63
2.62
2.61
2.60
2.59
2.58
2.57
2.56
2.55
2.54
2.53
2.52
2.51
2.50
2.49
2.48
2.47
2.46
2.45
2.44
2.43
2.42
2.41
2.40
2.39
2.38
2.37
2.36
2.35
2.34
2.33
2.32
2.31
2.30
2.29
2.28
2.27
2.26
2.25
2.24
2.23
2.22
2.21
2.20
2.19
2.18
2.17
2.16
2.15
2.14
2.13
2.12
2.11
2.10
2.09
2.08
2.07
2.06
2.05
2.04
2.03
2.02
2.01
2.00
1.99
1.98
1.97
1.96
1.95
1.94
1.93
1.92
1.91
1.90
1.89
1.88
1.87
1.86
1.85
1.84
1.83
1.82
1.81
1.80
1.79
1.78
1.77
1.76
1.75
1.74
1.73
1.72
1.71
1.70
1.69
1.68
1.67
1.66
1.65
1.64
1.63
1.62
1.61
1.60
1.59
1.58
1.57
1.56
1.55
1.54
1.53
1.52
1.51
1.50
1.49
1.48
1.47
1.46
1.45
1.44
1.43
1.42
1.41
1.40
1.39
1.

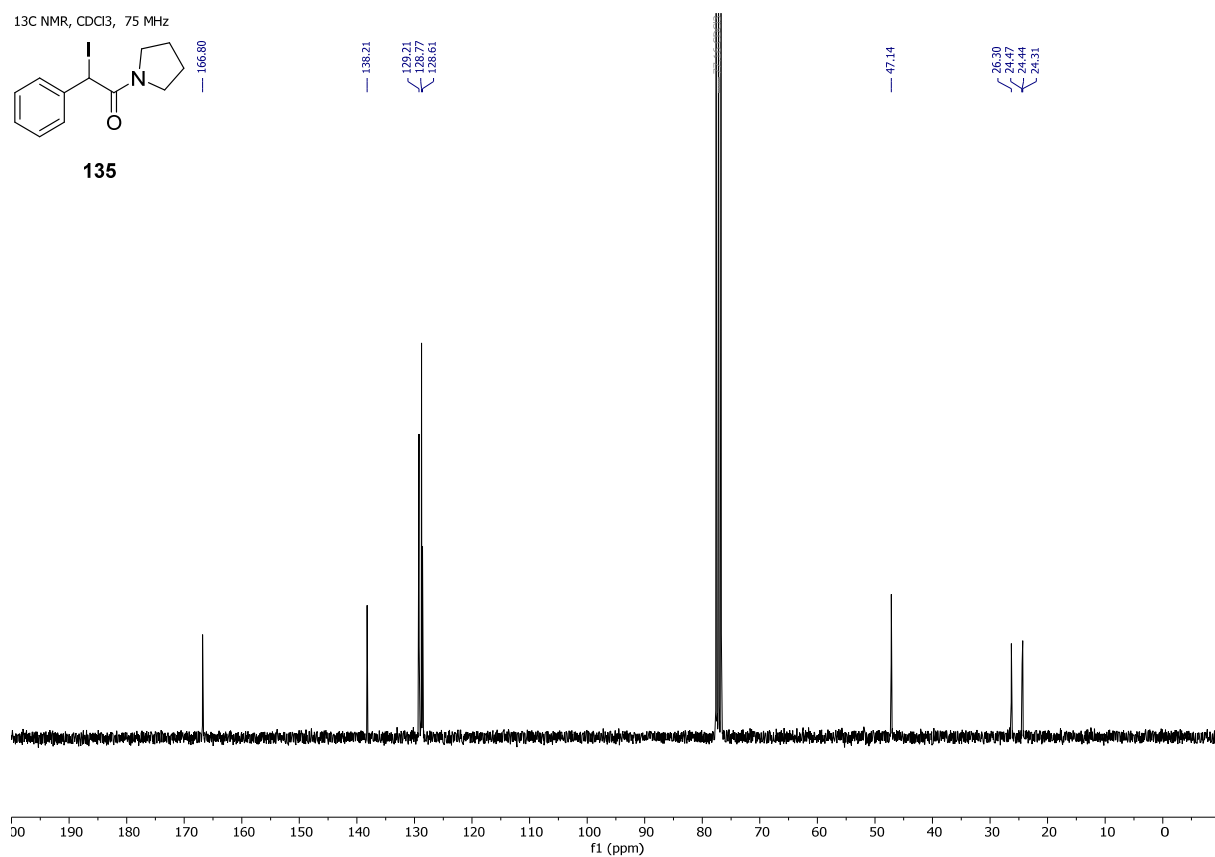
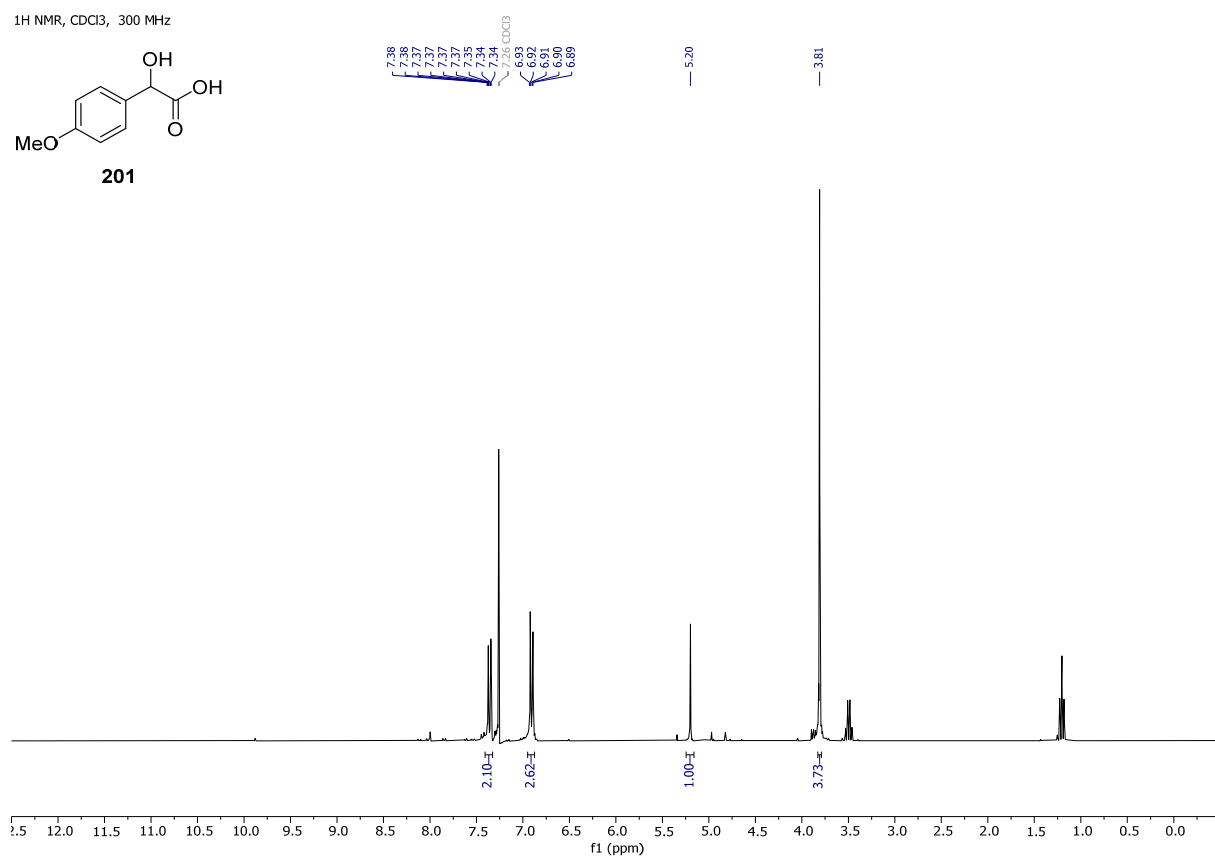
314

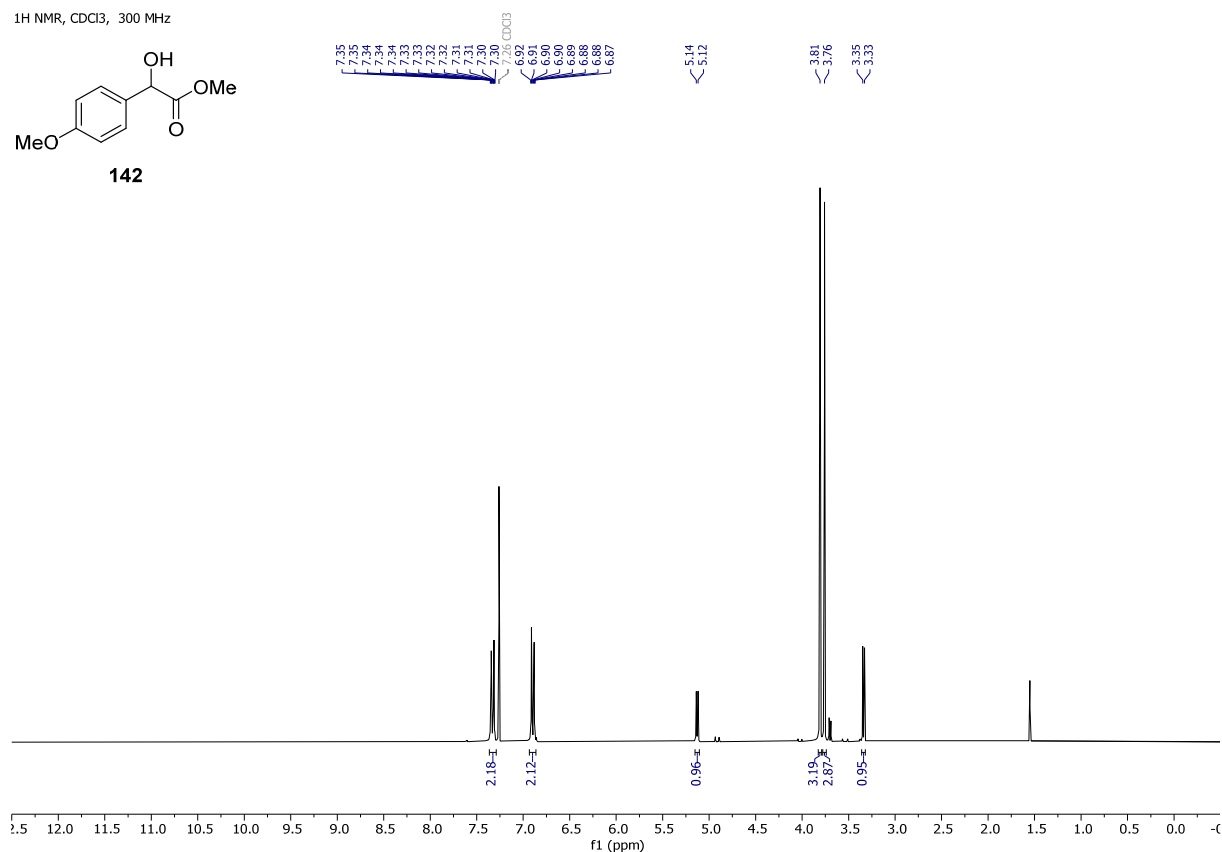
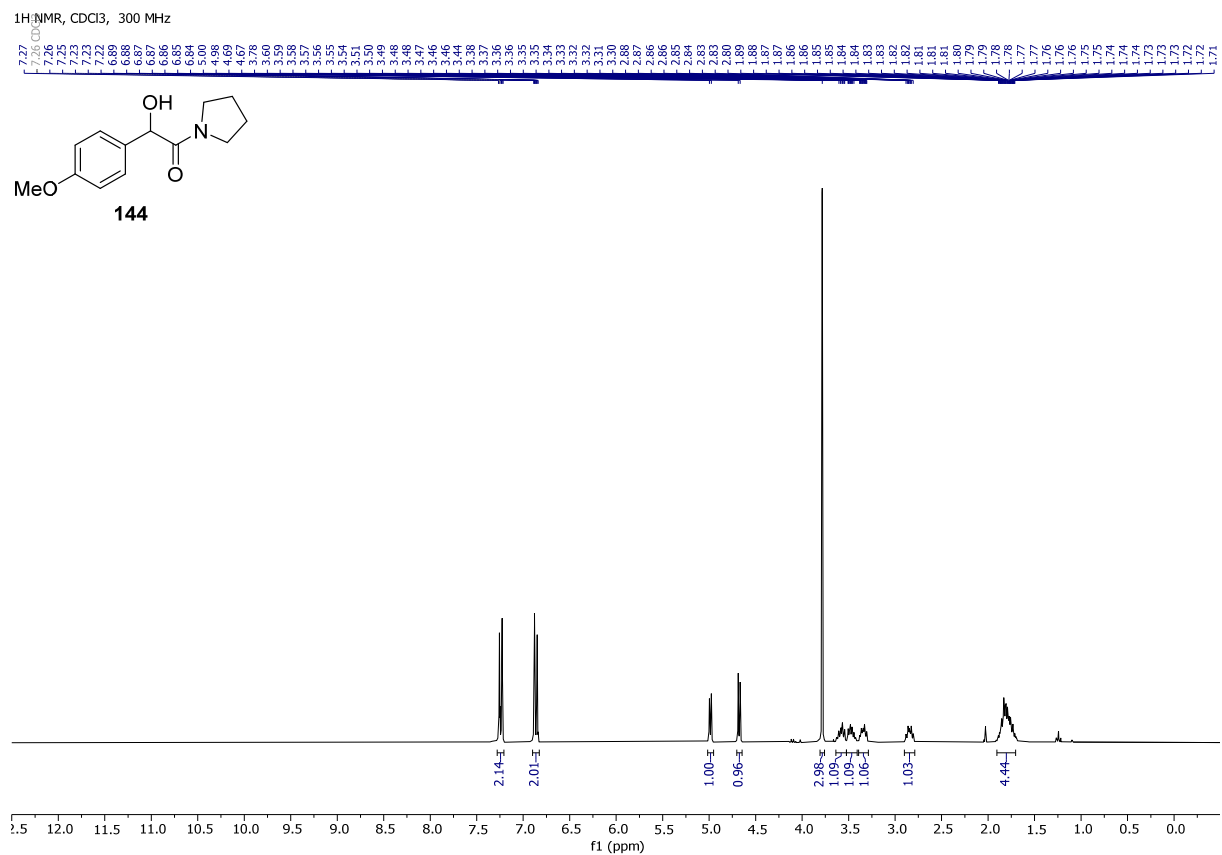
Spektrum 133: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Diazo-1,2-diphenylethan-1-on (**128**)Spektrum 134: ¹H-NMR-Spektrum von Mandelsäuremethylester (**132**)

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHzSpektrum 135: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**133**)¹H NMR, CDCl₃, 300 MHzSpektrum 136: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Nosyl-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**134**)

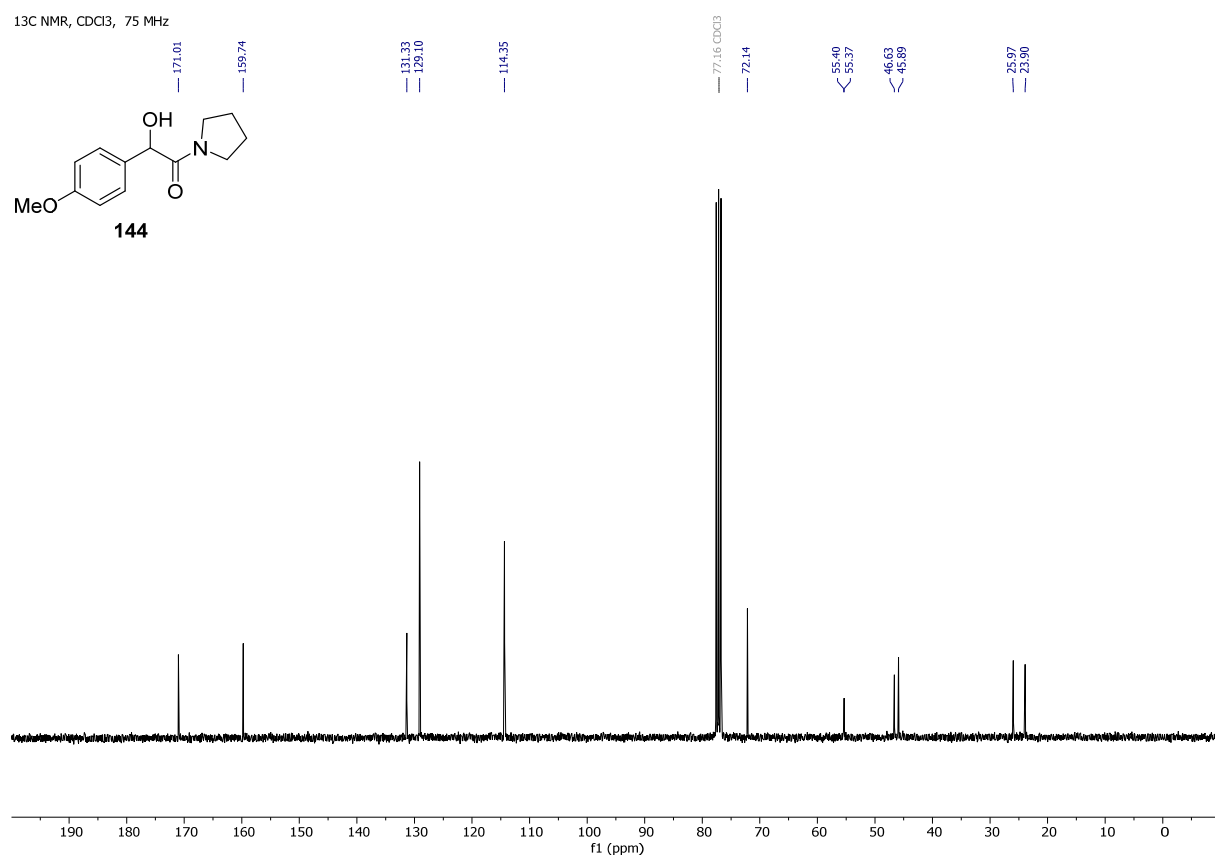
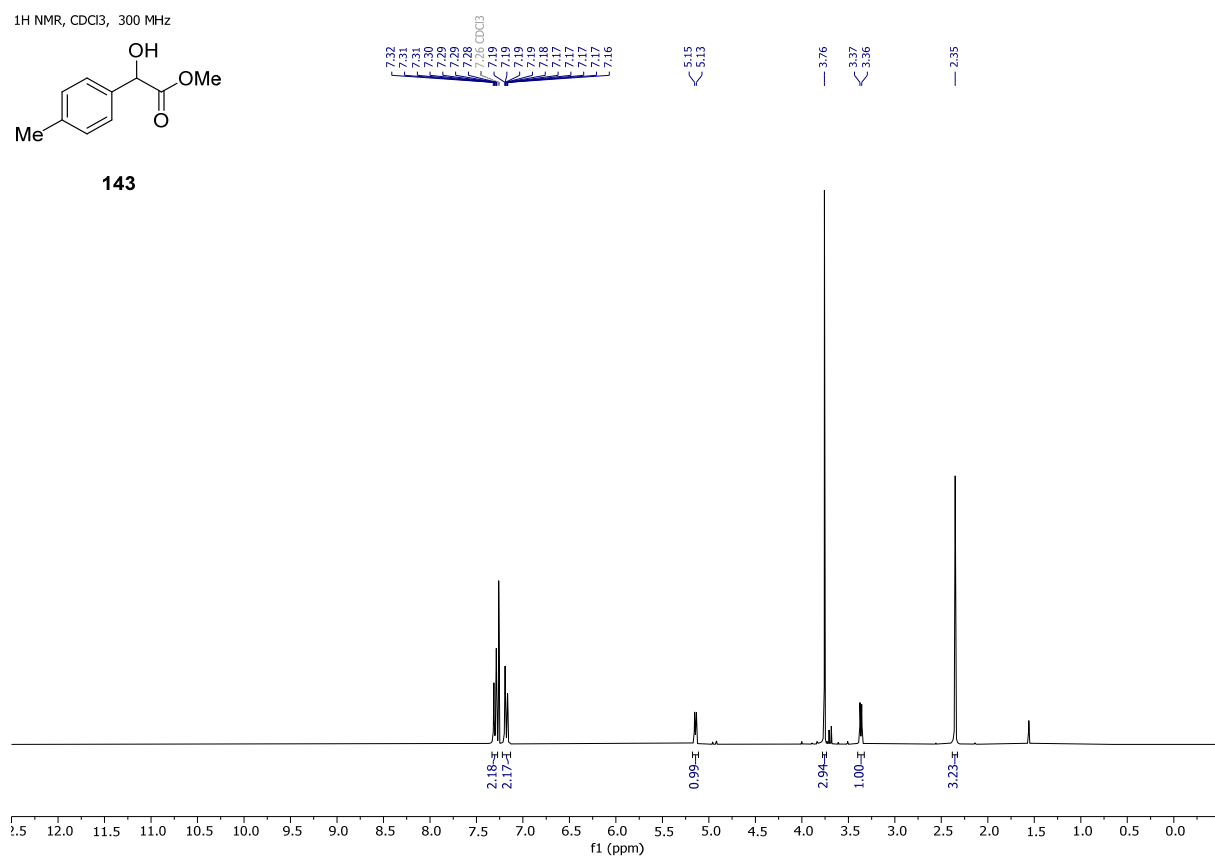
Spektrum 137: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 2-Nosyl-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**134**)

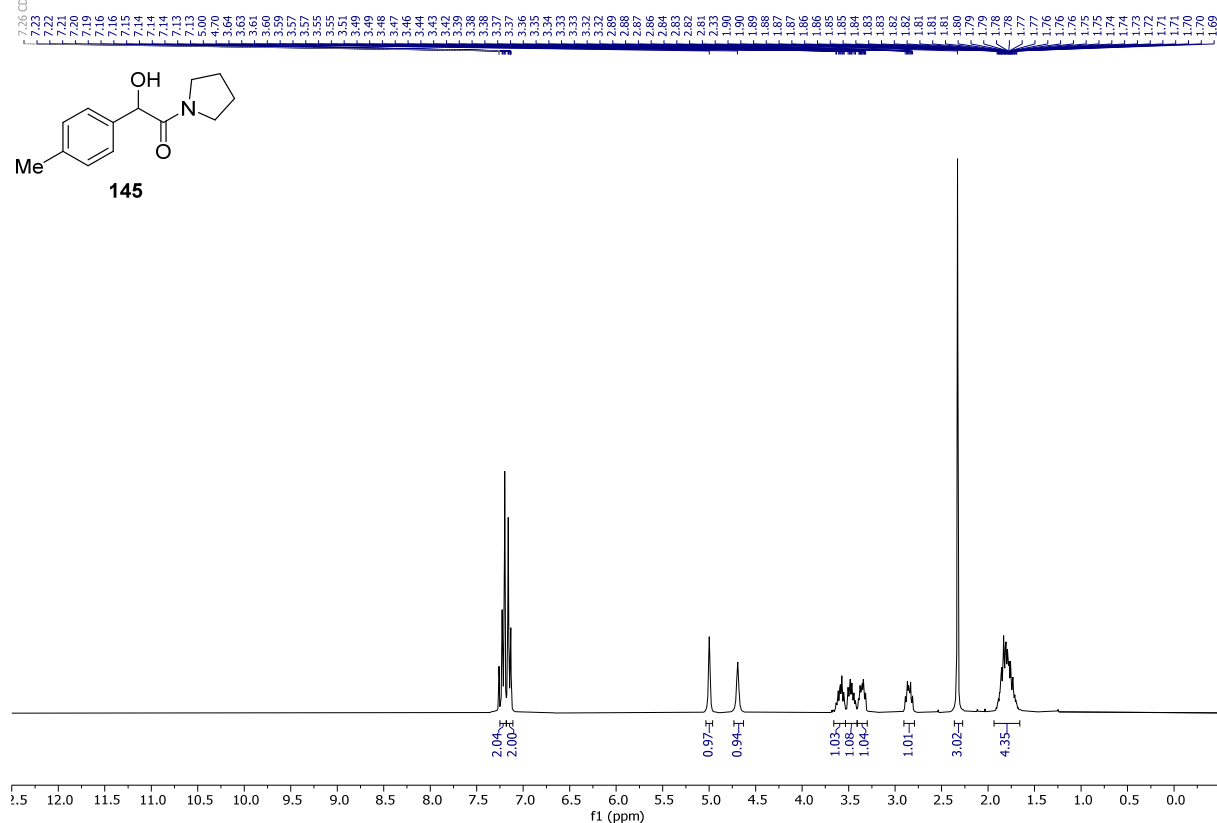
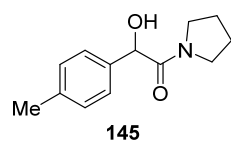
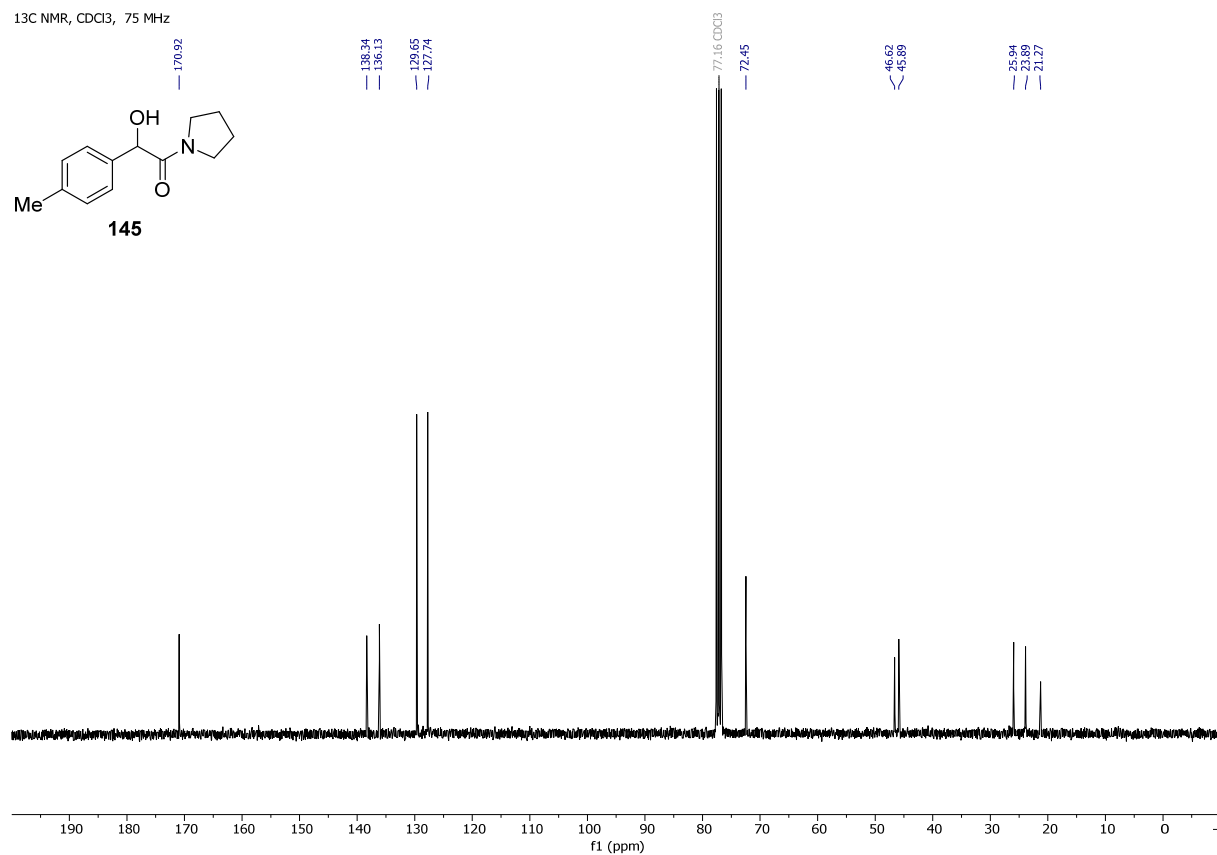
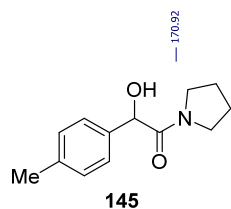
Spektrum 139: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 2-Tosyl-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**136**)Spektrum 140: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Iod-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**135**)

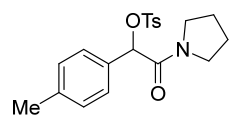
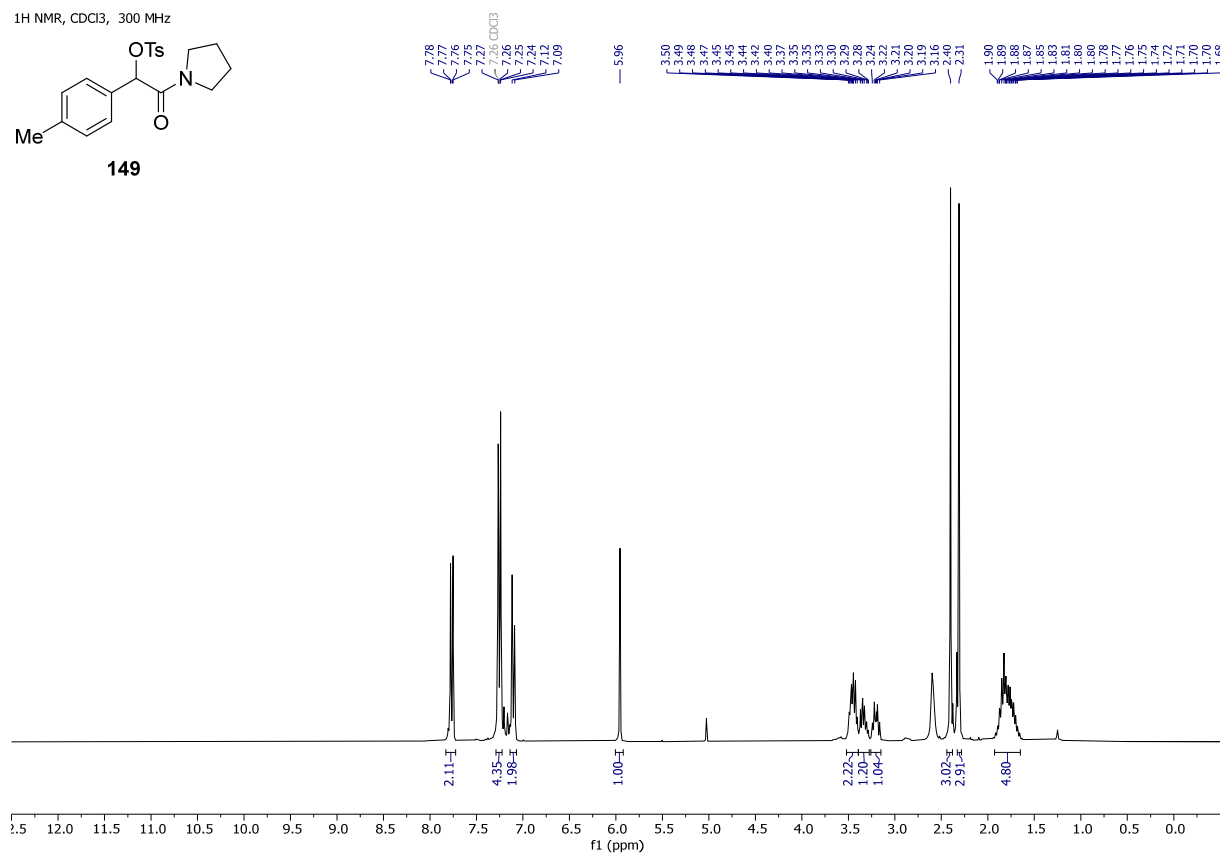
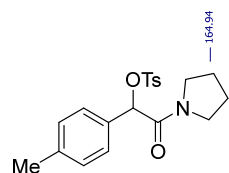
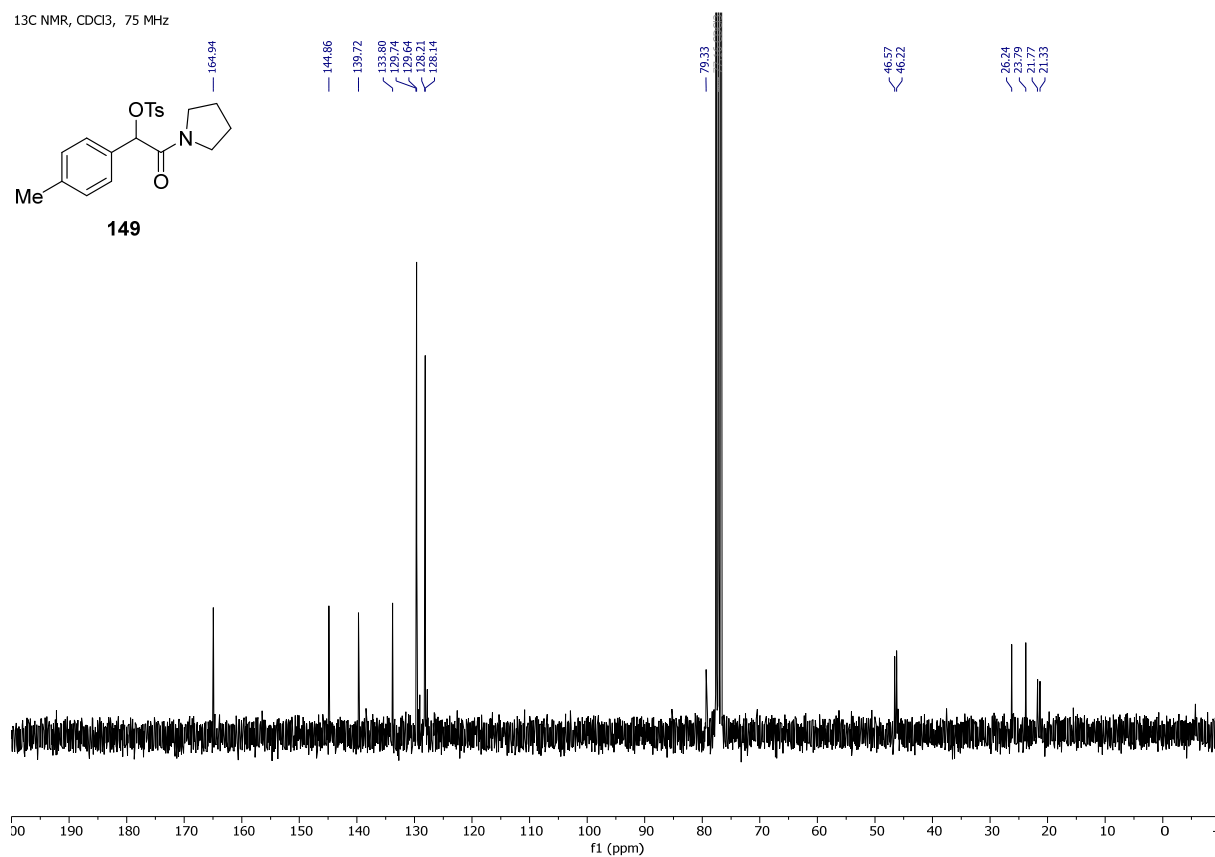
Spektrum 141: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 2-Iod-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**135**)Spektrum 142: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)essigsäure (**201**) als Rohprodukt

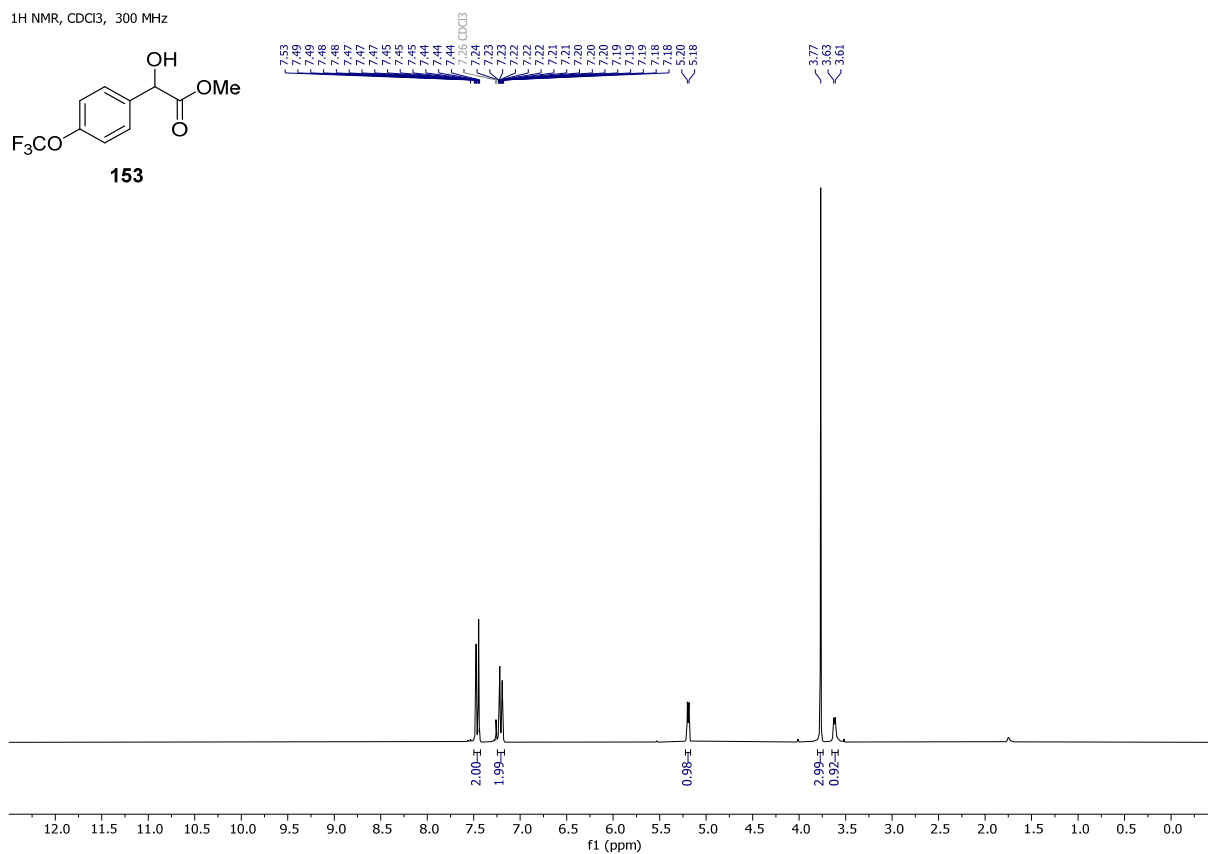
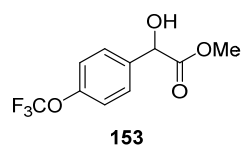
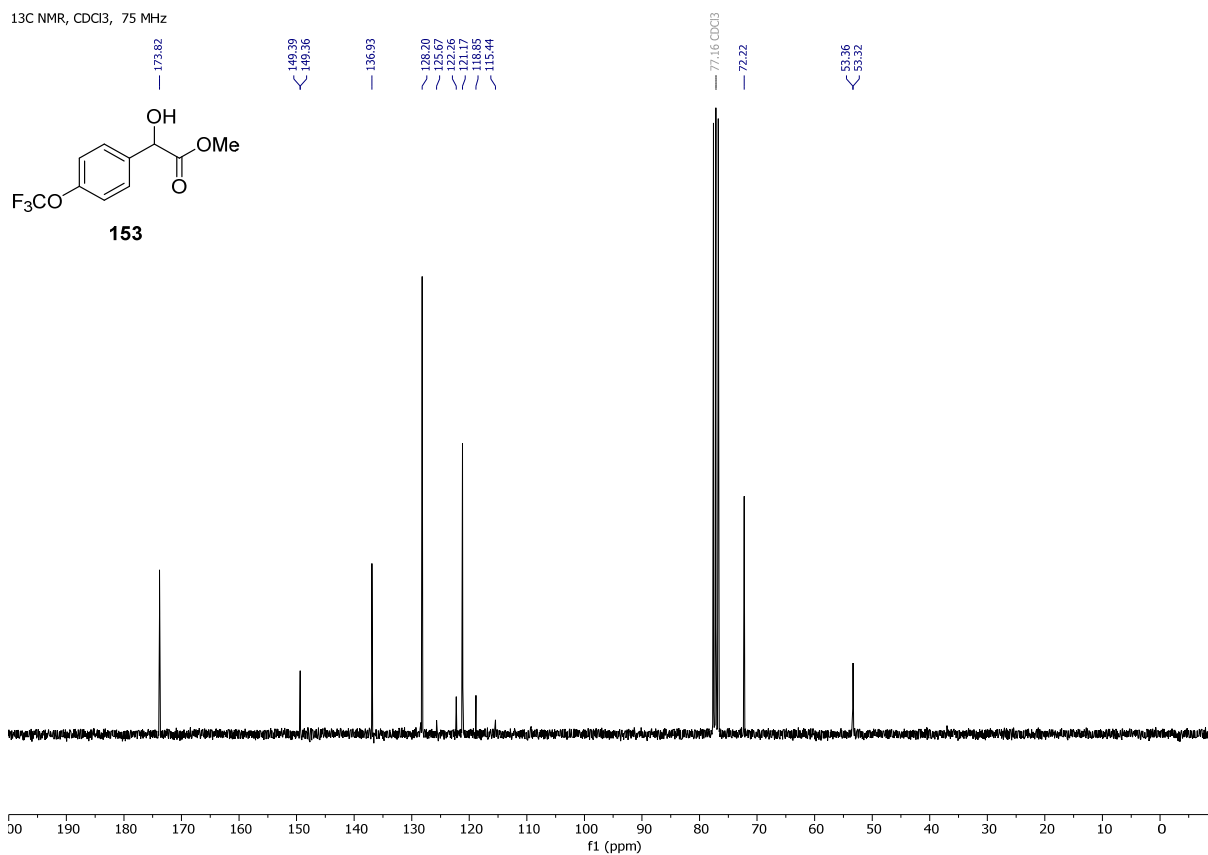
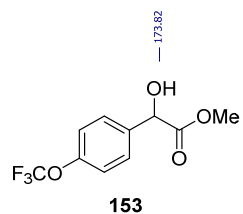
¹H-NMR, CDCl₃, 300 MHz

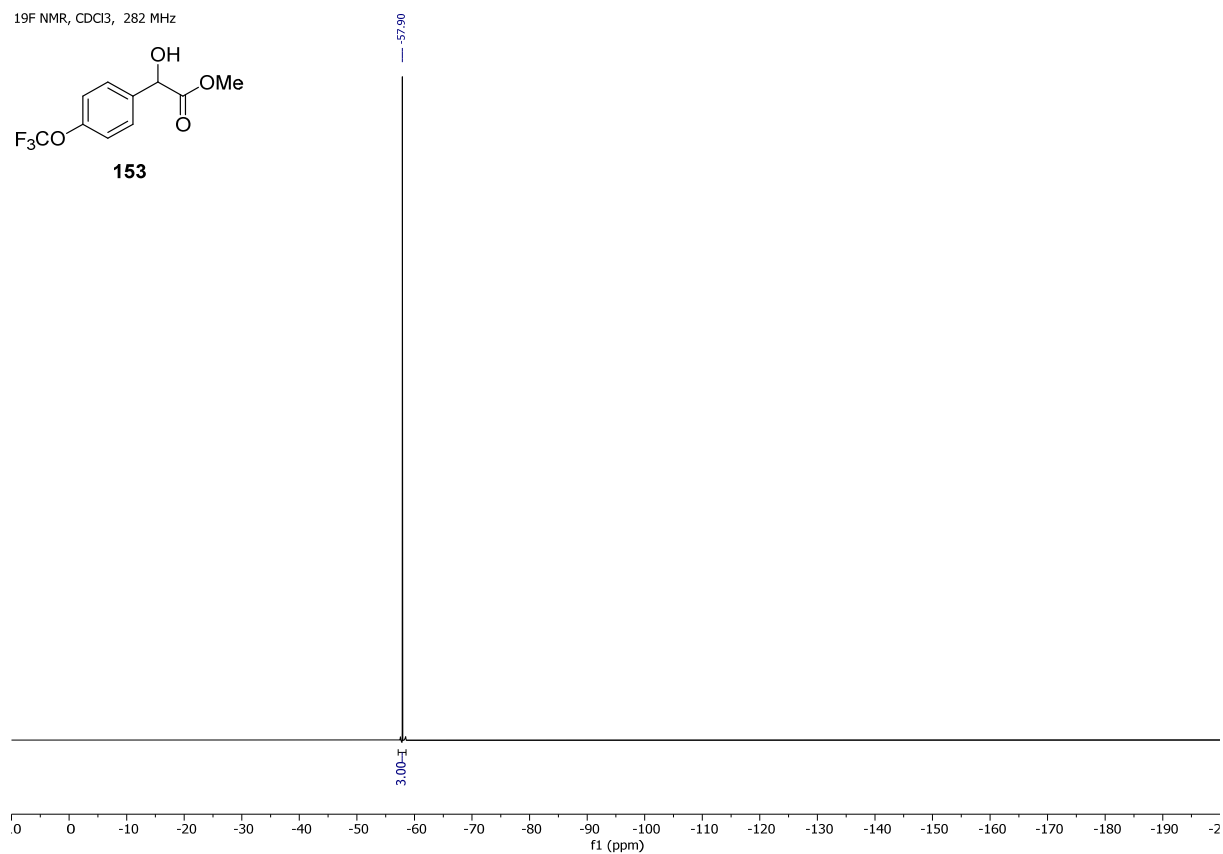
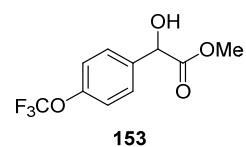
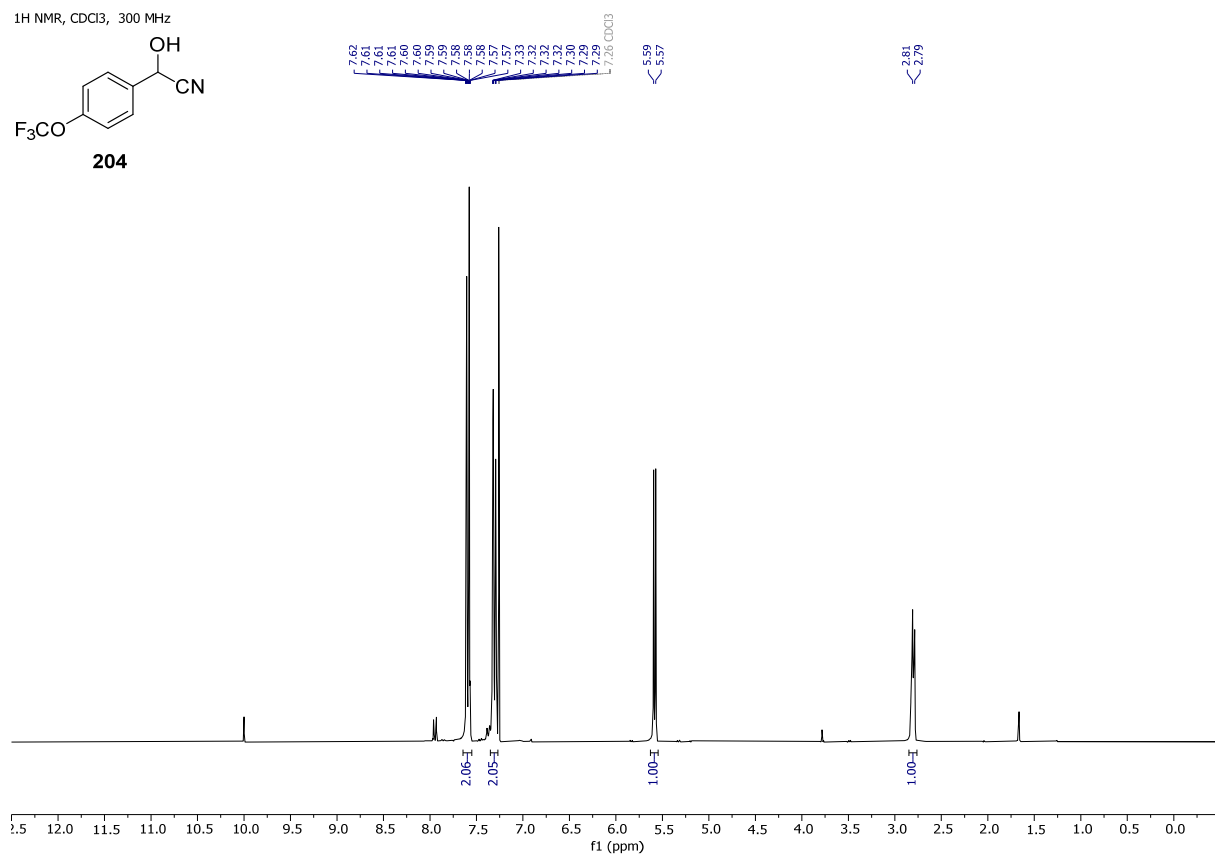
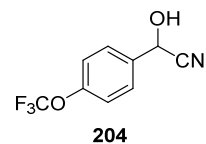
320

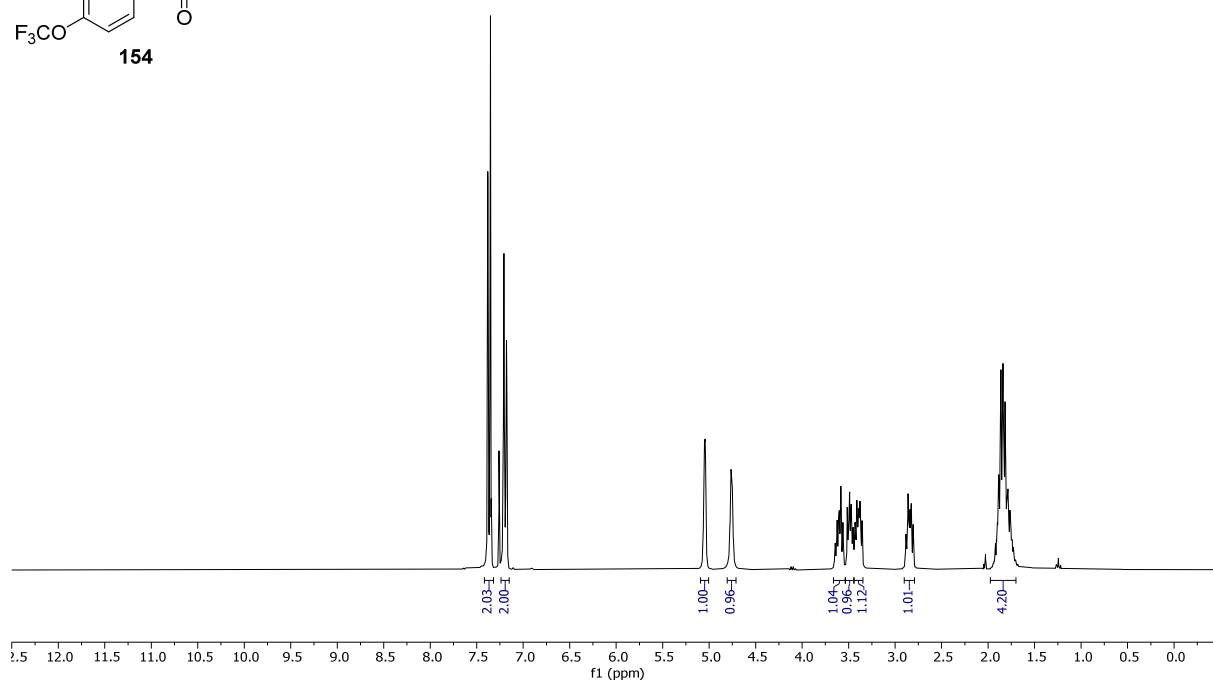
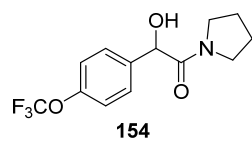
Spektrum 145: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**144**)Spektrum 146: ¹H-NMR-Spektrum von Methyl-2-hydroxy-2-(4-methylphenyl)acetat (**143**)

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHzSpektrum 147: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**145**)¹³C NMR, CDCl₃, 75 MHzSpektrum 148: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-2-(4-methylphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**145**)

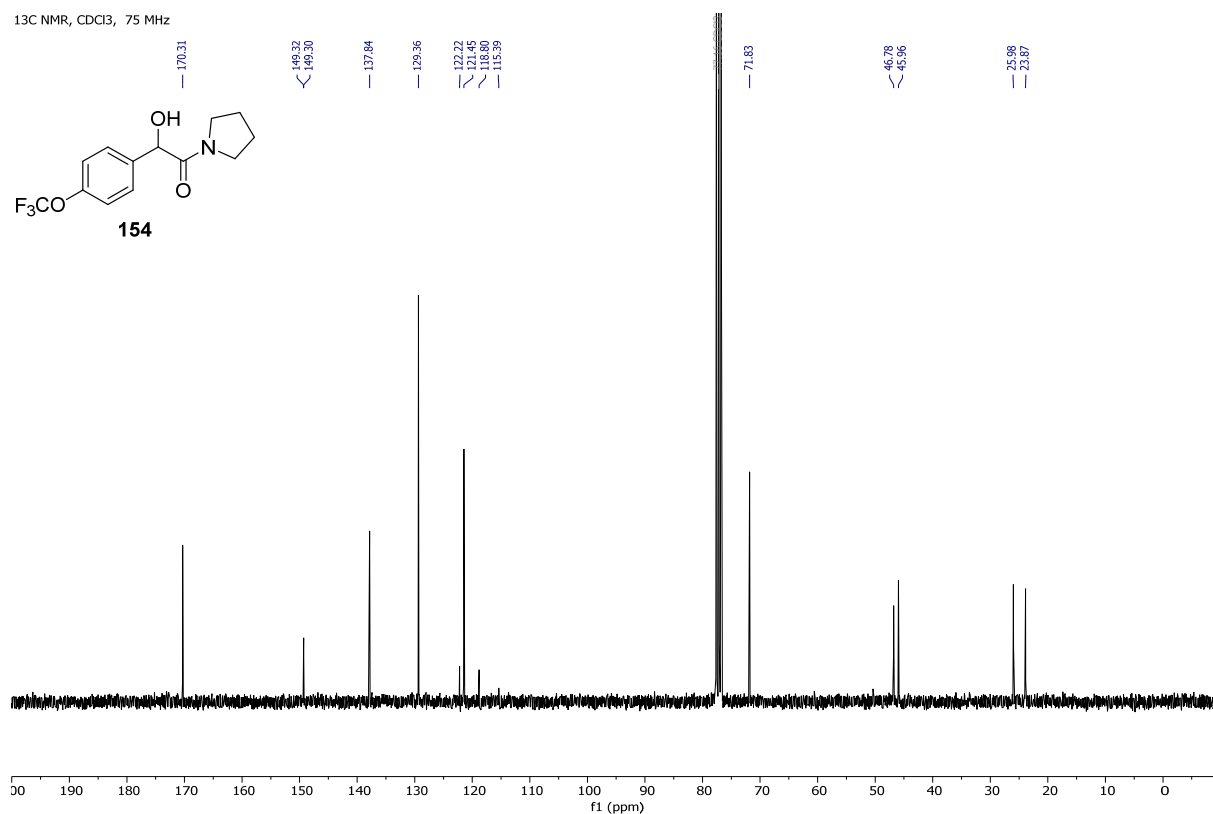
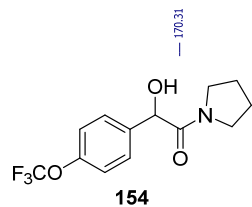
¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**149**Spektrum 149: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Tosyl-2-(4-methylphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**149**)¹³C NMR, CDCl₃, 75 MHz**149**Spektrum 150: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 2-Tosyl-2-(4-methylphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**149**)

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHzSpektrum 151: ¹H-NMR-Spektrum von Methyl-2-Hydroxy-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)acetat (**153**)¹³C NMR, CDCl₃, 75 MHzSpektrum 152: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von Methyl-2-Hydroxy-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)acetat (**153**)

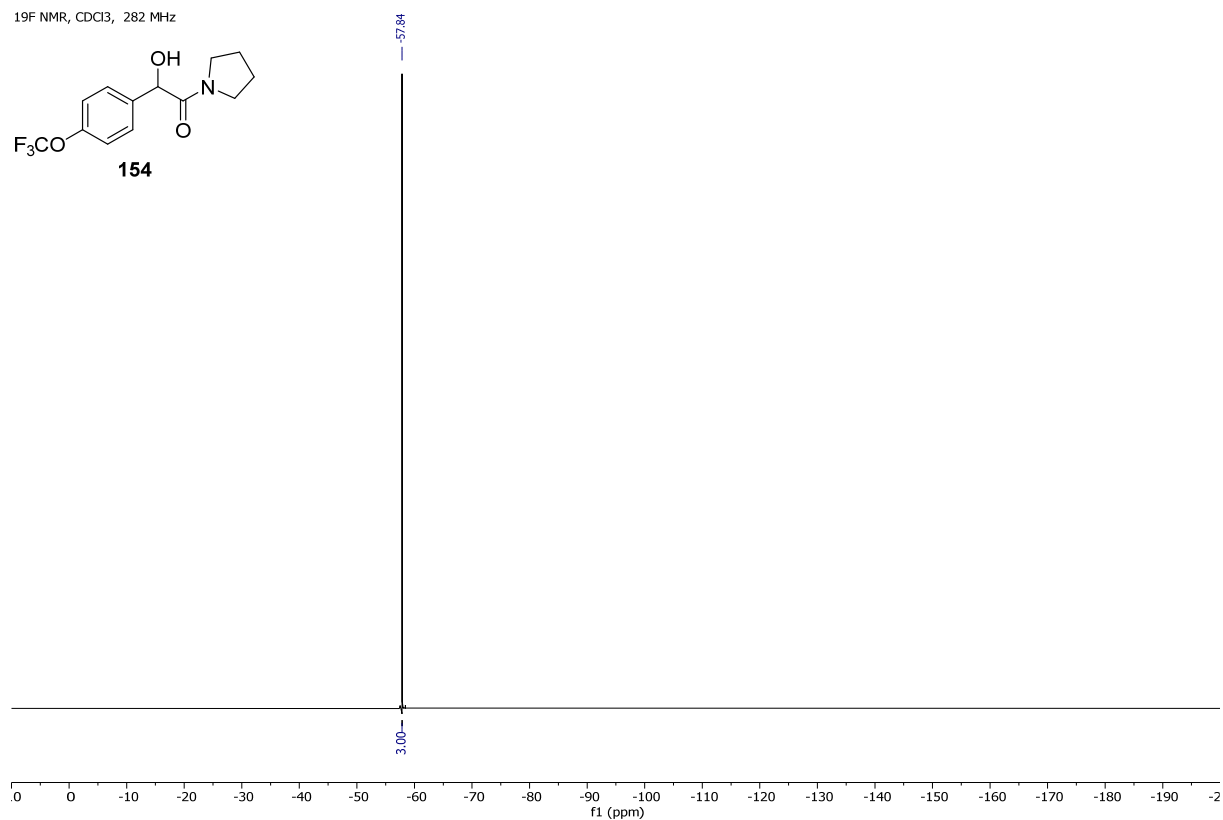
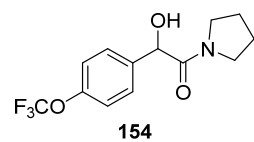
¹⁹F NMR, CDCl₃, 282 MHzSpektrum 153: ¹⁹F-NMR-Spektrum von Methyl-2-Hydroxy-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)acetat (**153**)¹H NMR, CDCl₃, 300 MHzSpektrum 154: ¹H-NMR-Spektrum von 2-(4-(Trifluormethoxy)phenyl)-2-hydroxyacetonitril (**204**)

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz

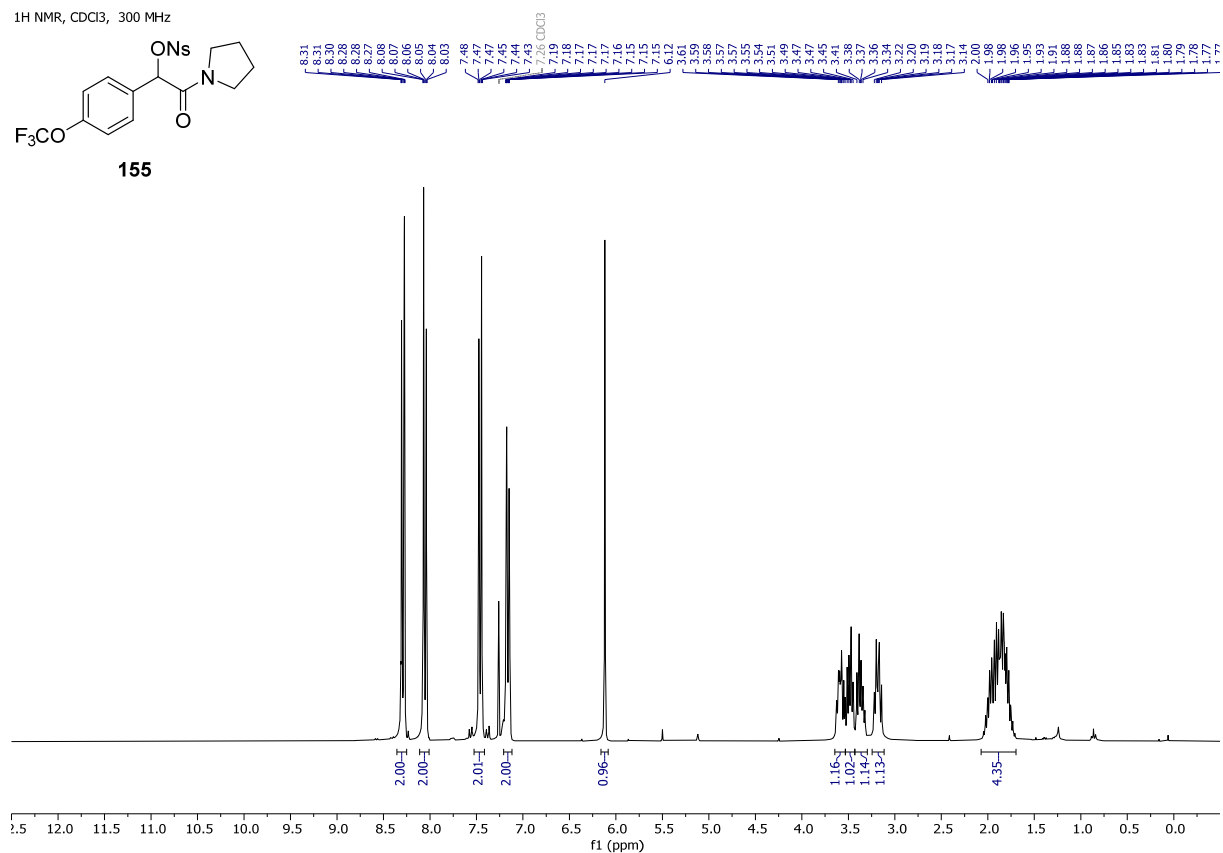
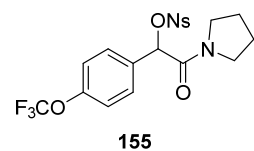
Spektrum 155: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**153**)

¹³C NMR, CDCl₃, 75 MHz

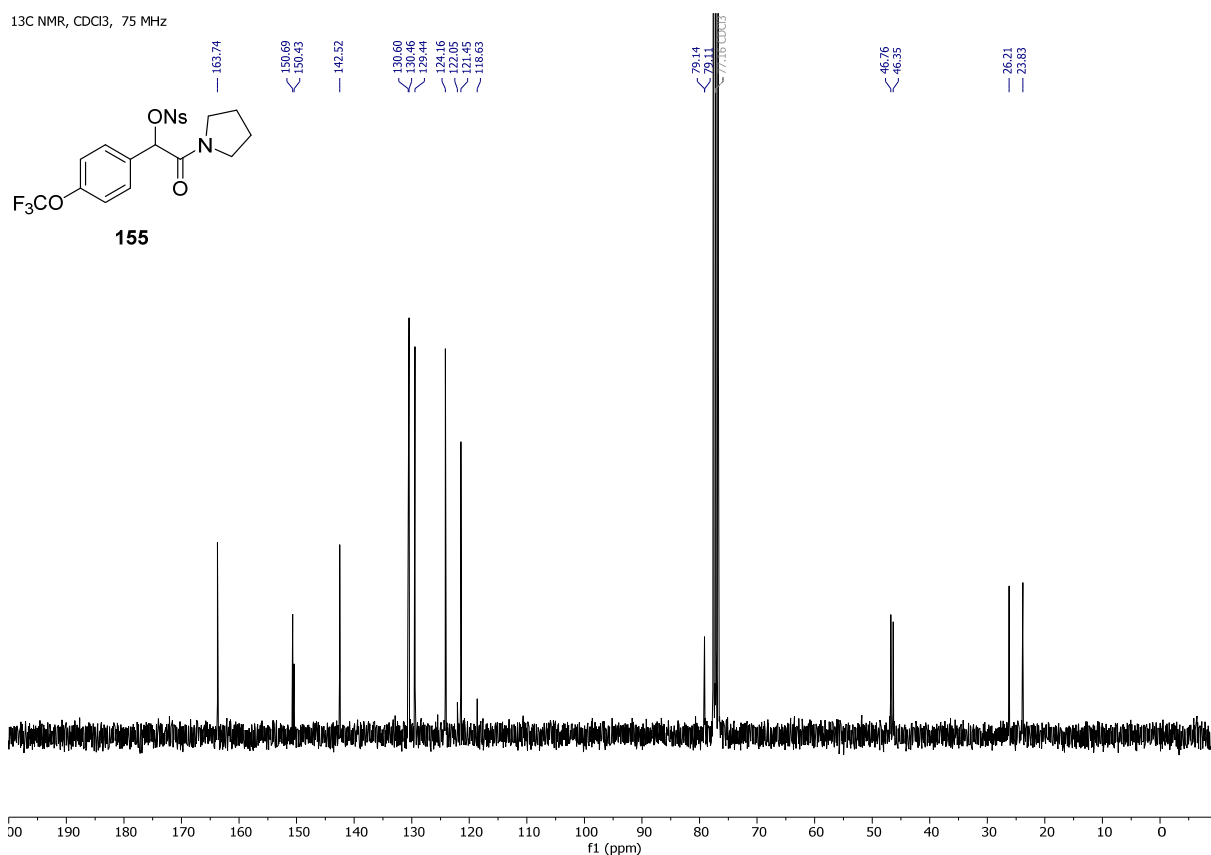
Spektrum 156: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**153**)

19F NMR, CDCl₃, 282 MHz

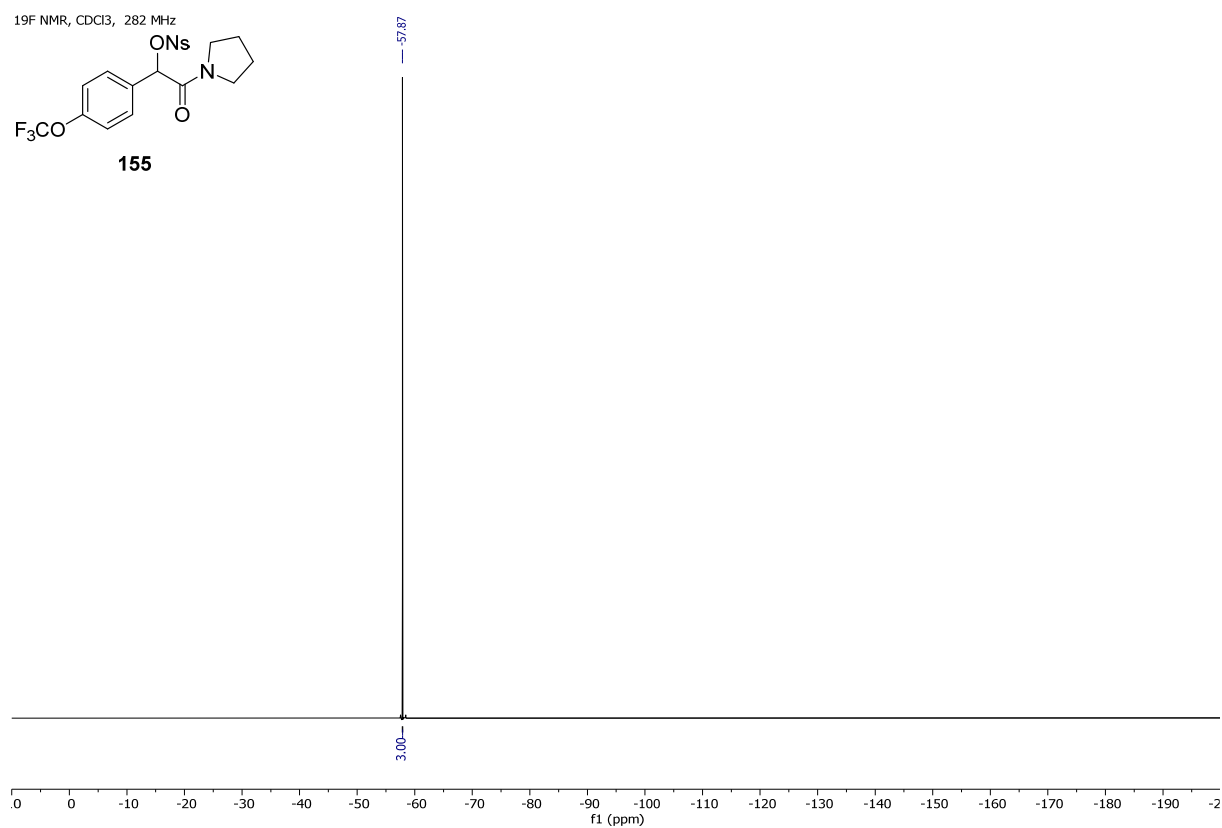
Spektrum 157: ¹⁹F-NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**153**)

1H NMR, CDCl₃, 300 MHz

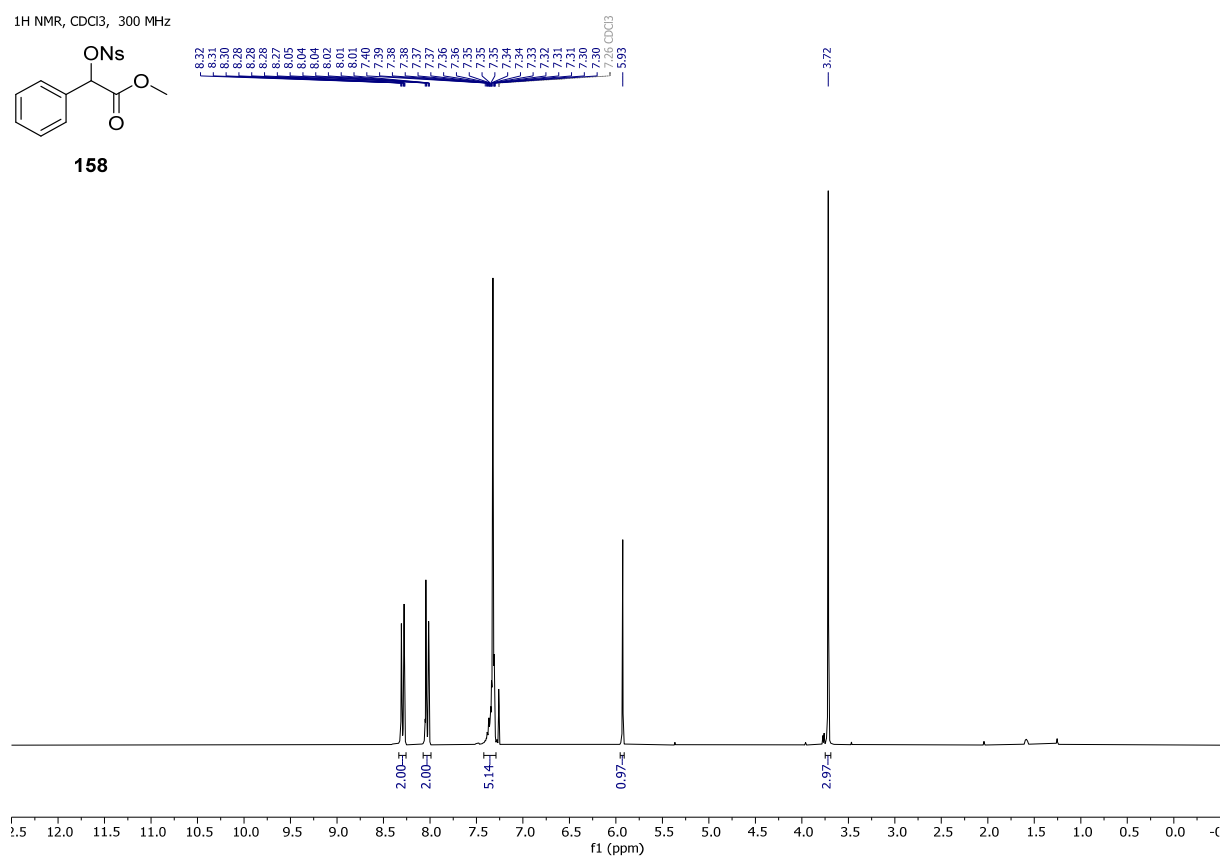
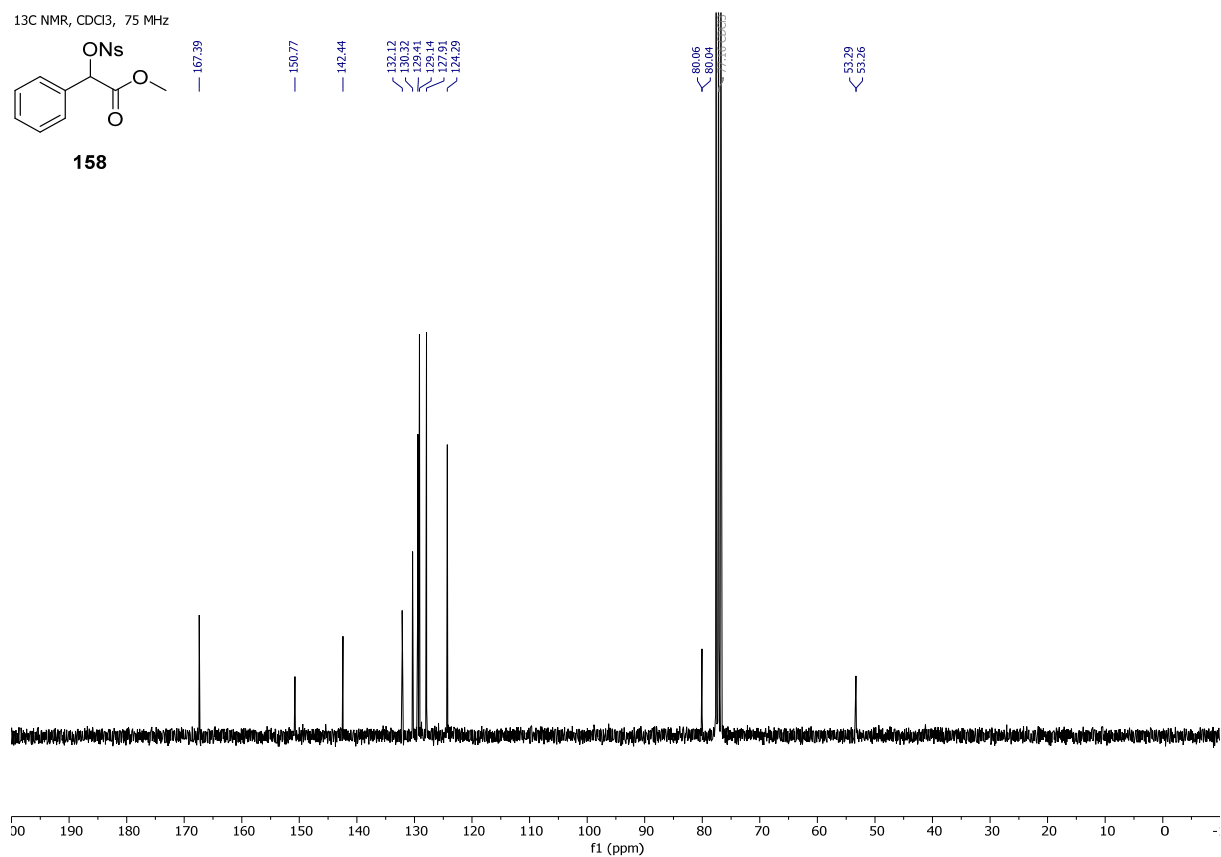
Spektrum 158: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**)

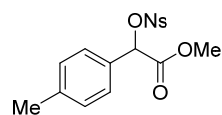
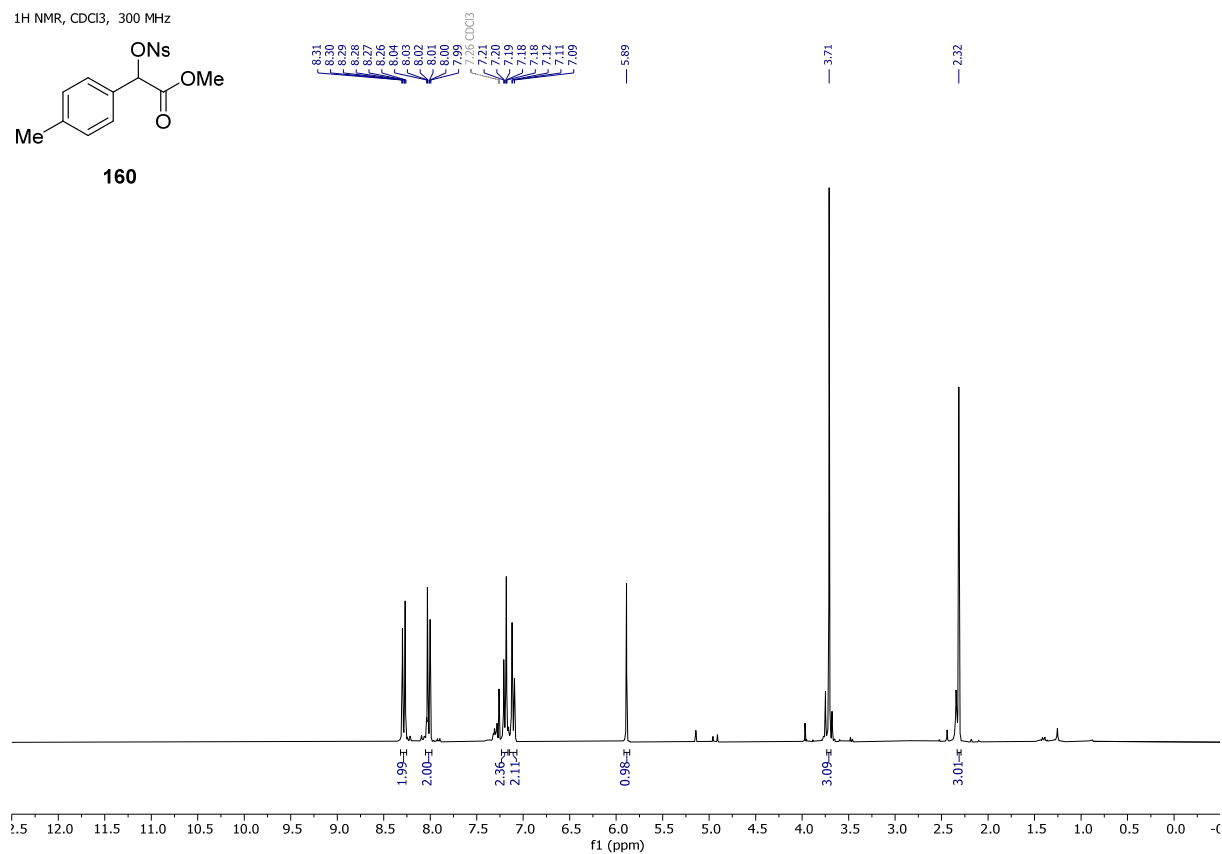
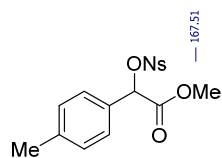
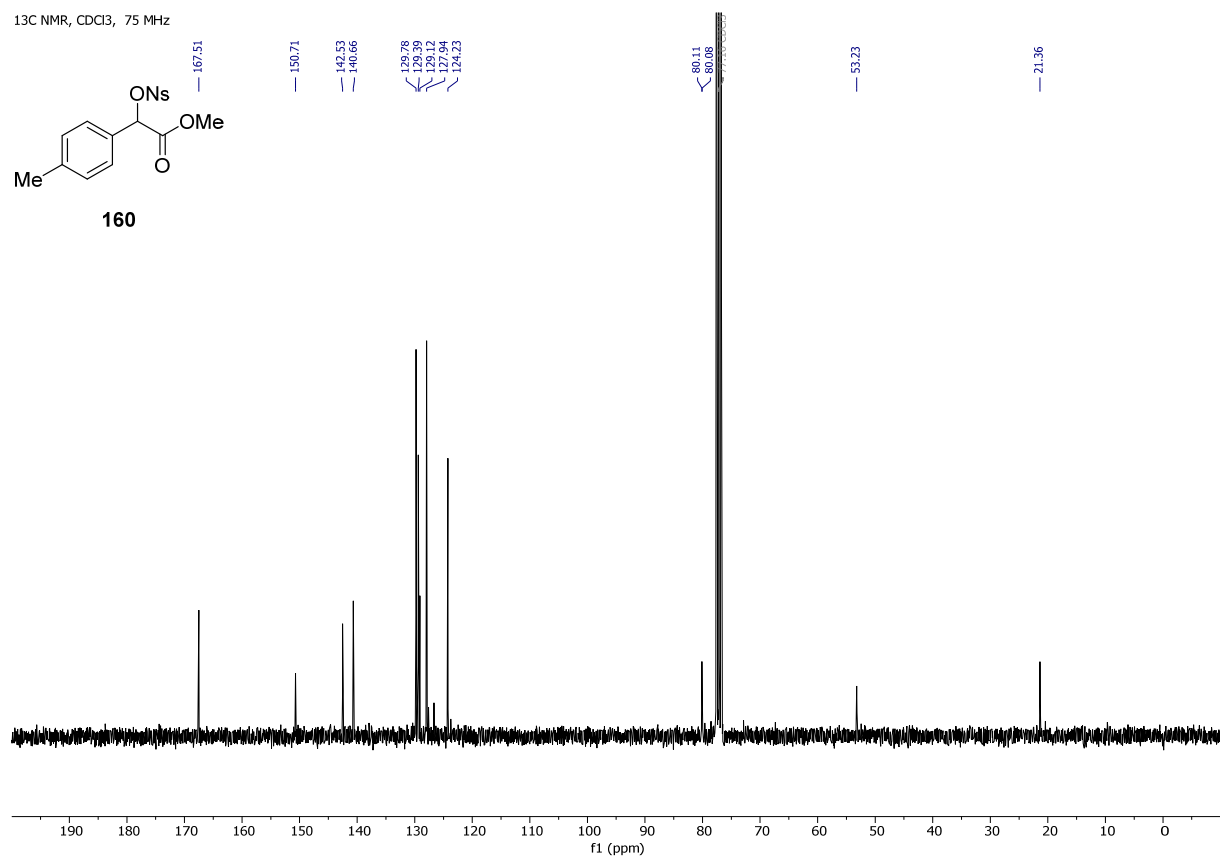


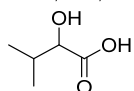
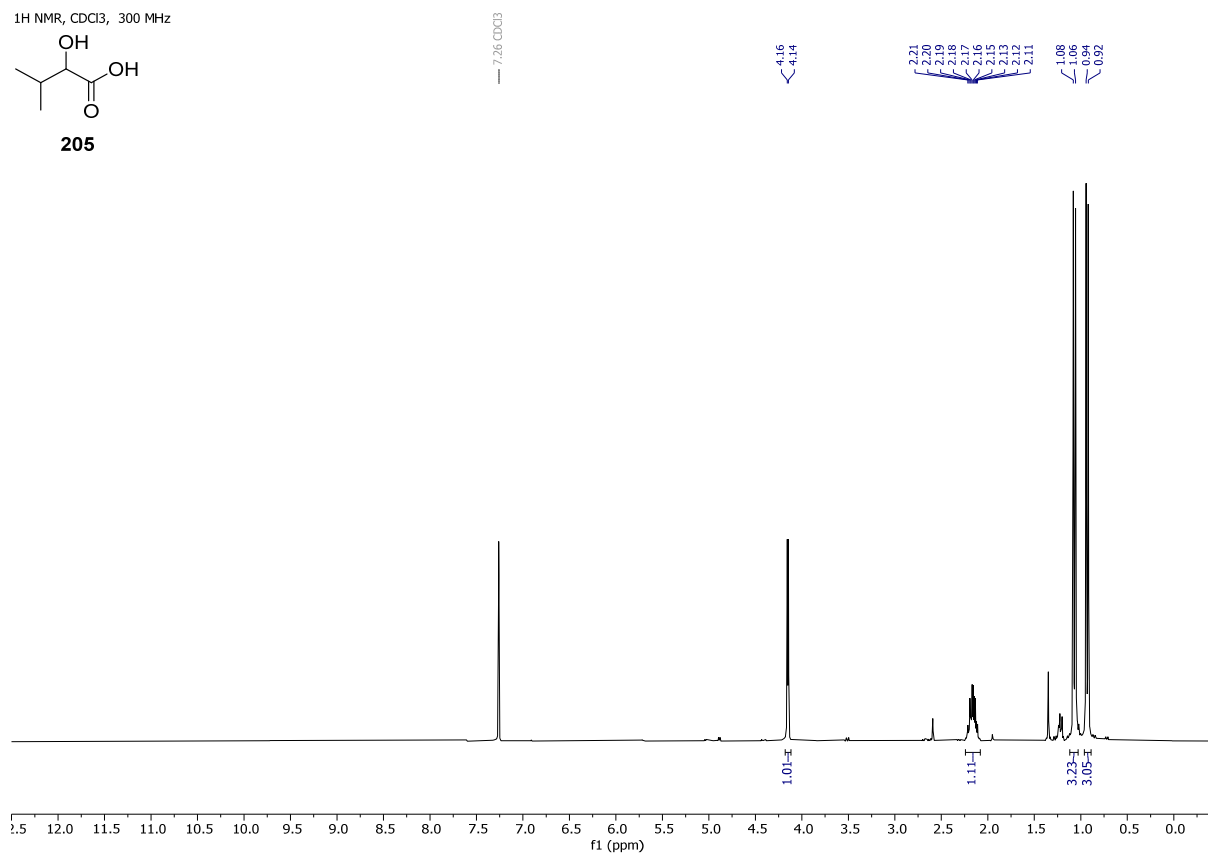
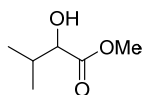
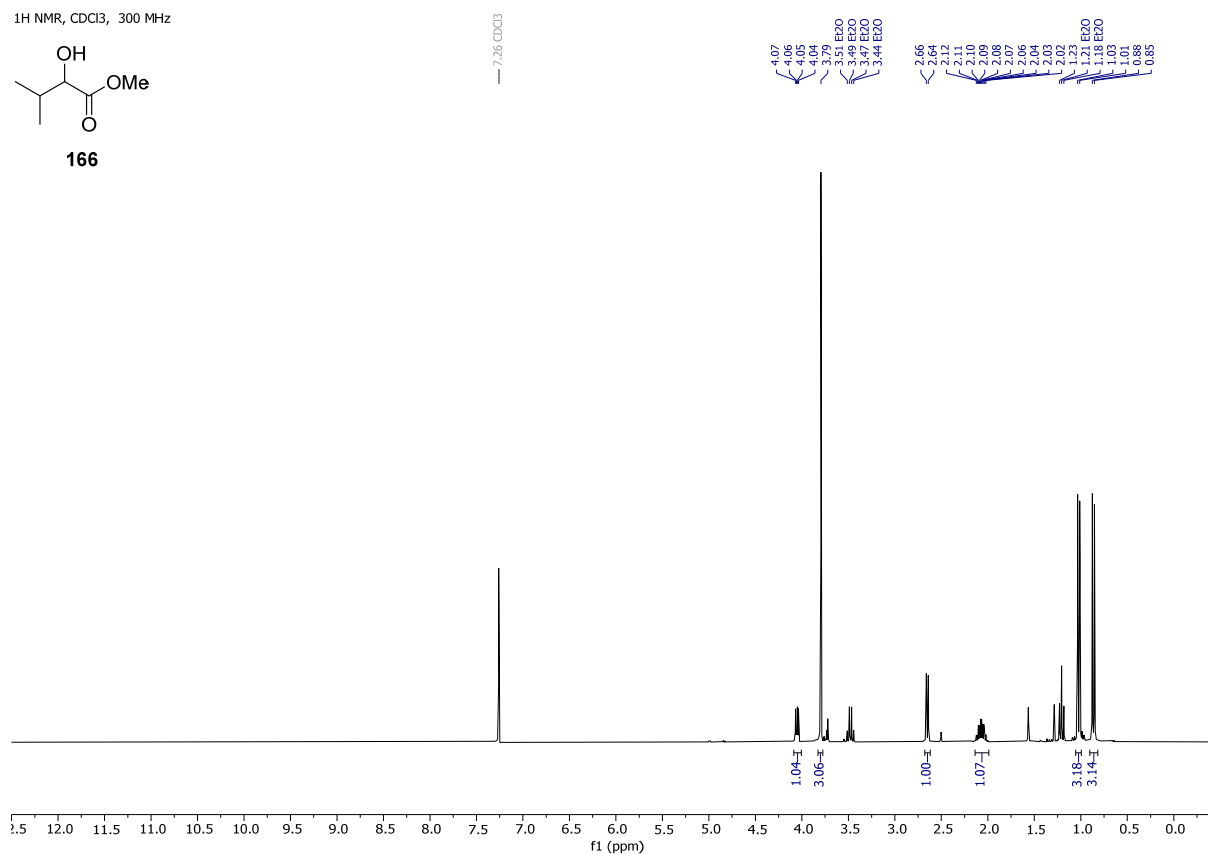
Spektrum 159: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**)

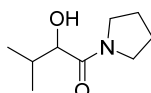
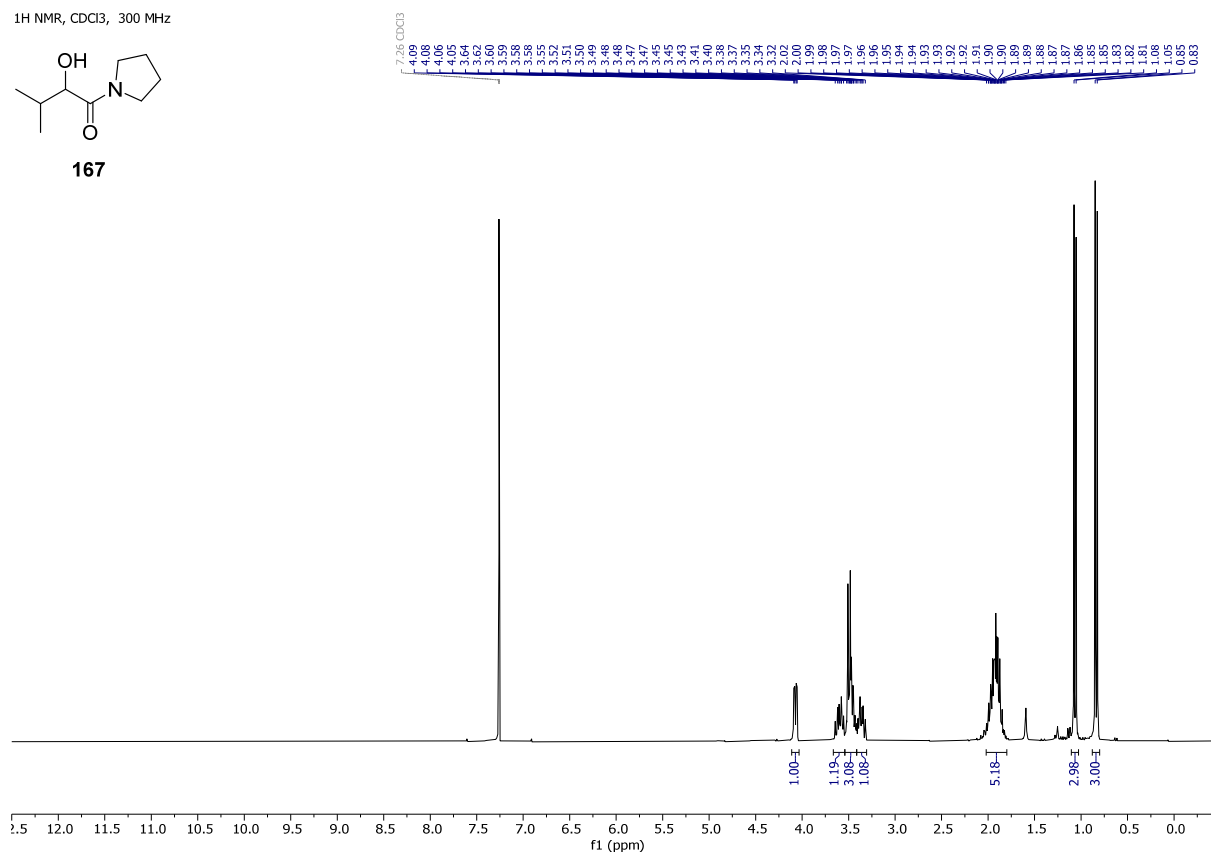
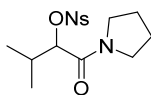
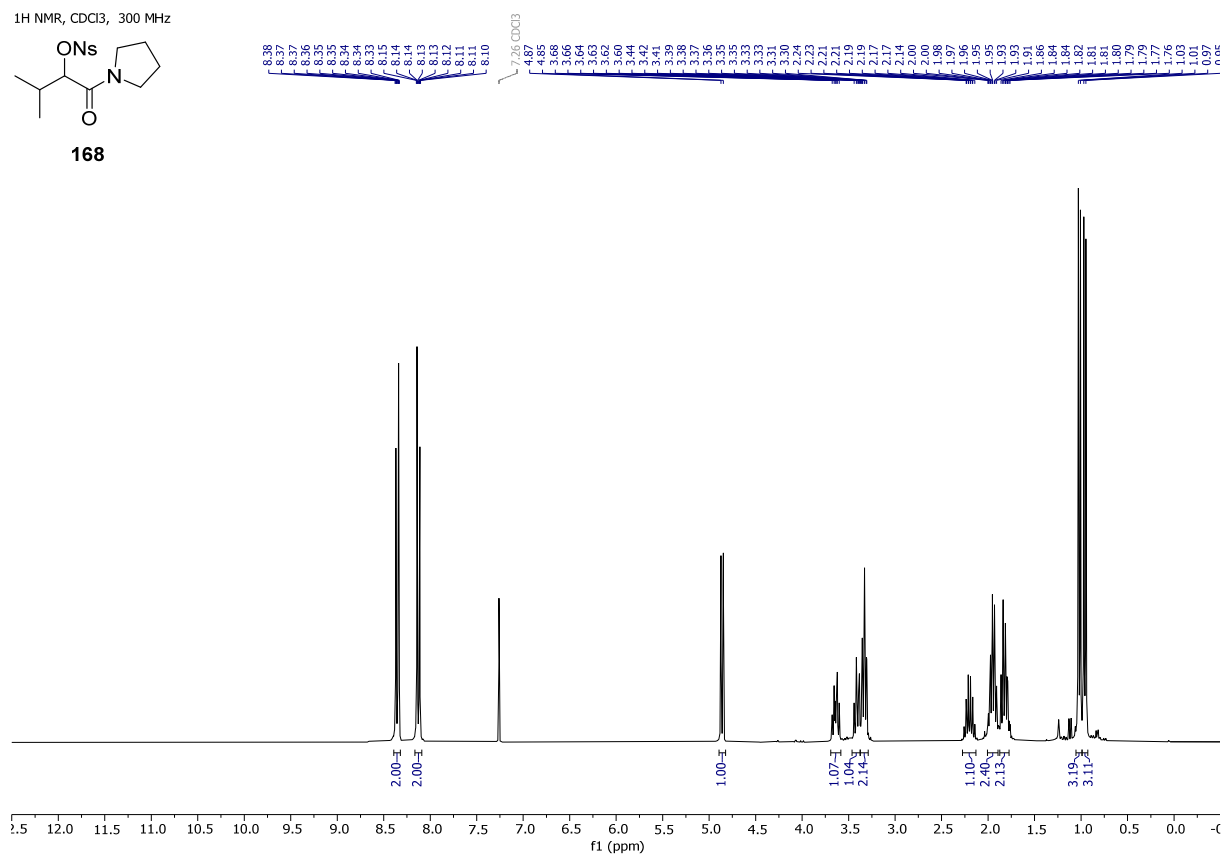


Spektrum 160: ¹⁹F-NMR-Spektrum von 2-Nosyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**155**)

Spektrum 161: ¹H-NMR-Spektrum von Methyl-2-(((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)-2-phenylacetat (**158**)Spektrum 162: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von Methyl-2-(((4-nitrophenyl)sulfonyl)oxy)-2-phenylacetat (**158**)

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**160**Spektrum 163: ¹H-NMR-Spektrum von Methyl-2-nosyl-2-(4-methylphenyl)acetat (**159**)¹³C NMR, CDCl₃, 75 MHz**160**Spektrum 164: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von Methyl-2-nosyl-2-(4-methylphenyl)acetat (**159**)

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**205**Spektrum 165: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-3-methylbutansäure (**205**)¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**166**Spektrum 166: ¹H-NMR-Spektrum von Methyl-2-Hydroxy-3-methylbutanoat (**166**)

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**167**Spektrum 167: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-3-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (**167**)¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**168**Spektrum 168: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Nosyl-3-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (**168**)

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz

171

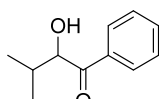
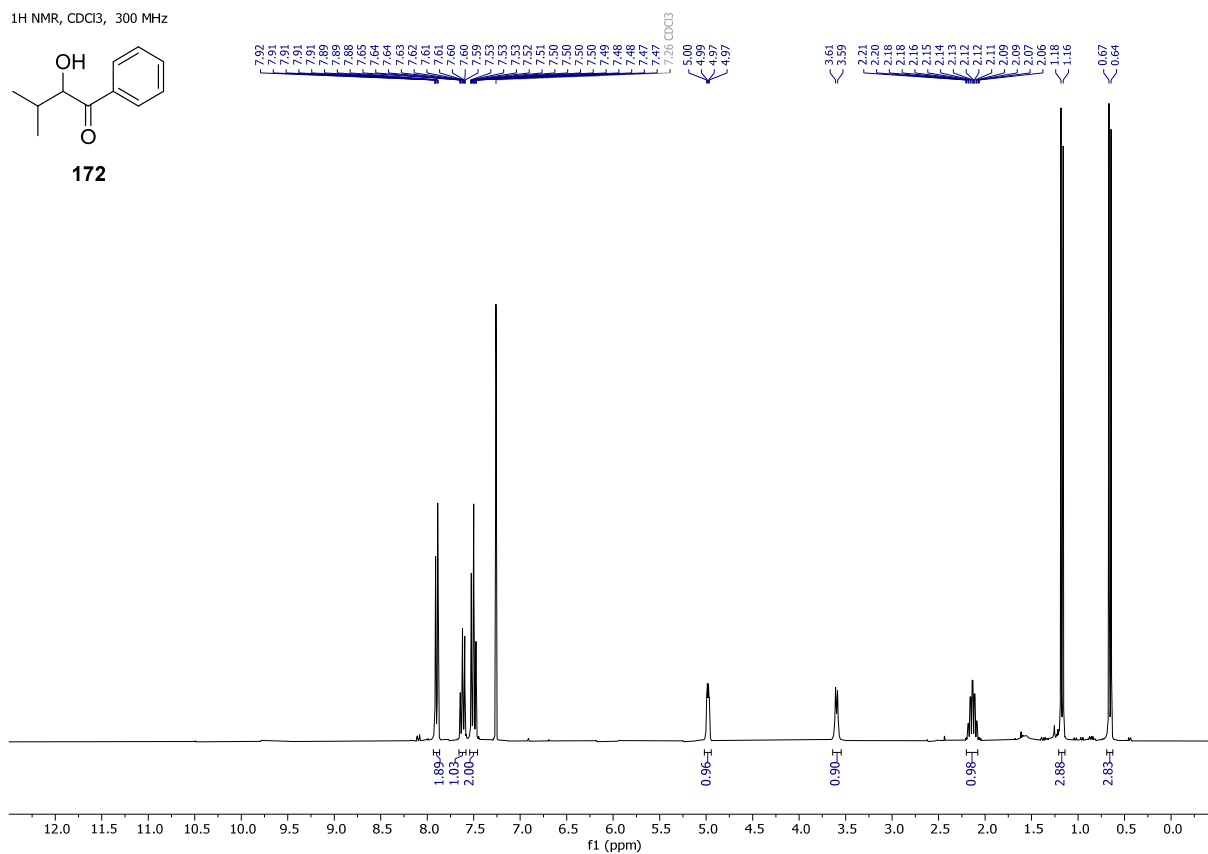
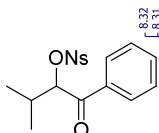
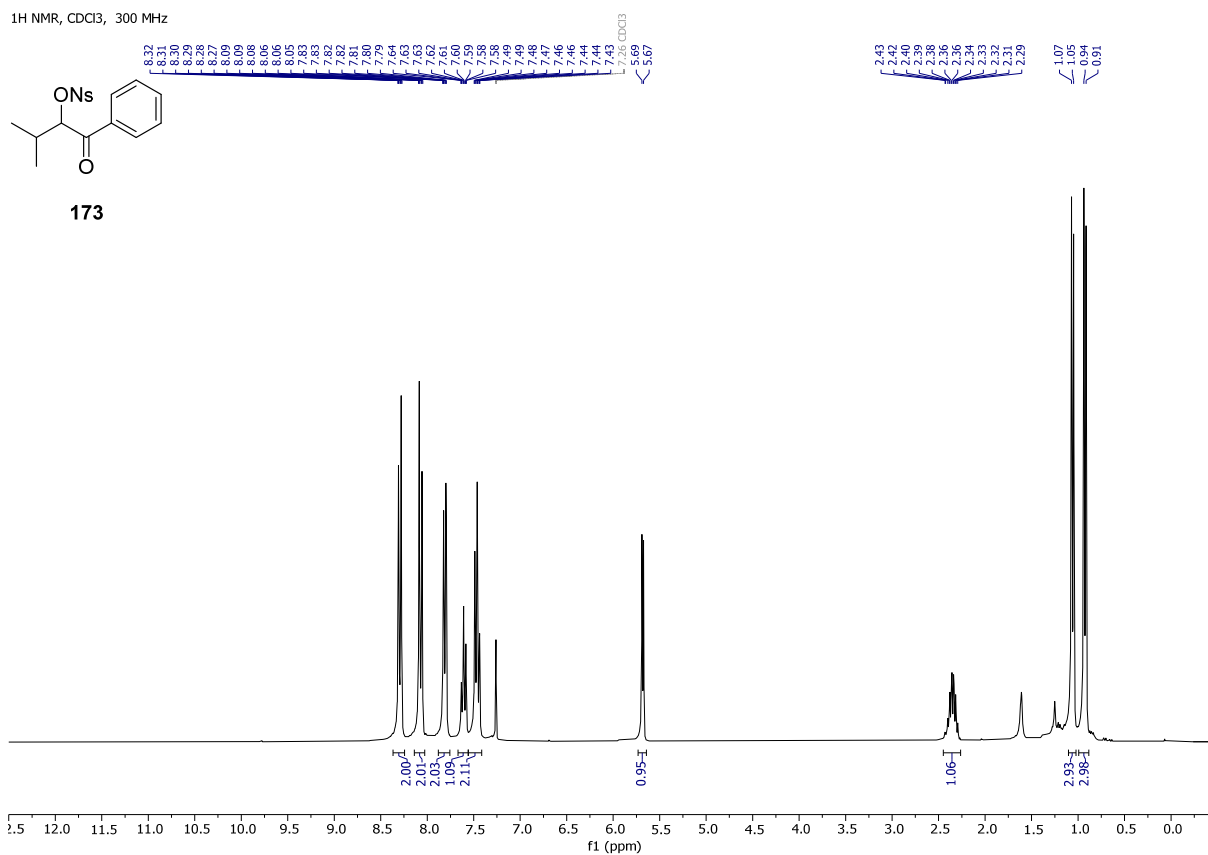
CC(C)CC(=O)c1ccccc1

Chemical structure of 4-methyl-1-phenylpentan-1-one (171): CC(C)CC(=O)c1ccccc1

¹H NMR spectrum (CDCl₃, 300 MHz) showing peaks at 7.97, 7.97, 7.96, 7.96, 7.96, 7.95, 7.94, 7.94, 7.93, 7.58, 7.58, 7.57, 7.57, 7.55, 7.55, 7.55, 7.53, 7.53, 7.52, 7.49, 7.48, 7.48, 7.47, 7.46, 7.46, 7.45, 7.45, 7.44, 7.44, 7.43, 7.43, 7.26, 2.85, 2.85, 2.37, 2.37, 2.35, 2.34, 2.32, 2.32, 2.30, 2.29, 2.28, 2.27, 2.26, 2.23, 2.23, 1.01, 1.01, 1.099 ppm.

Integration values: 2.00, 1.06, 2.00, 6.01.

Spektrum 170: ^1H -NMR-Spektrum von 3-Methyl-1-phenylbutan-1-on (**171**)

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**172**Spektrum 171: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-3-methyl-1-phenylbutan-1-on (**172**)¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**173**Spektrum 172: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Nosyl-3-methyl-1-phenylbutan-1-on (**173**)

¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz

O=C(c1ccccc1)C(c2ccccc2)OC(F)(F)F

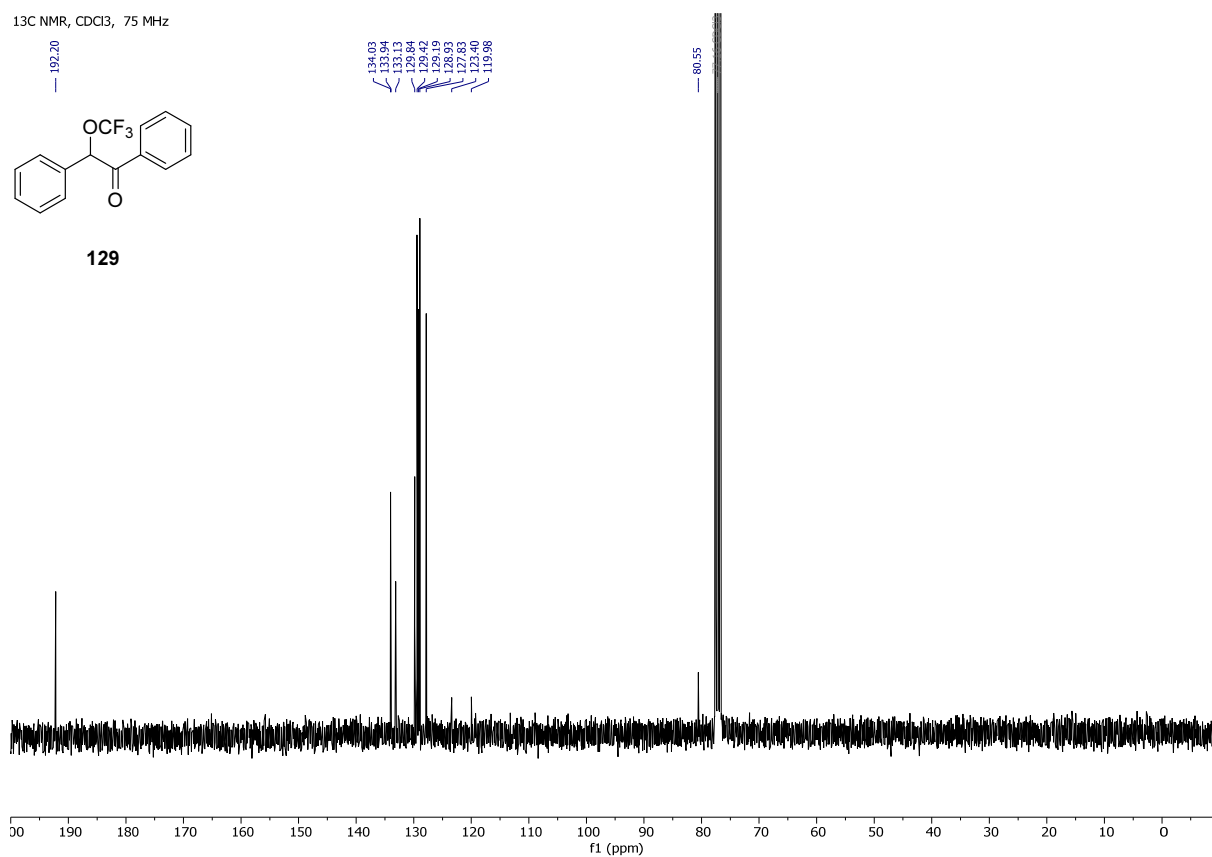
129

Chemical structure of compound 129: 1-(1-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-one.

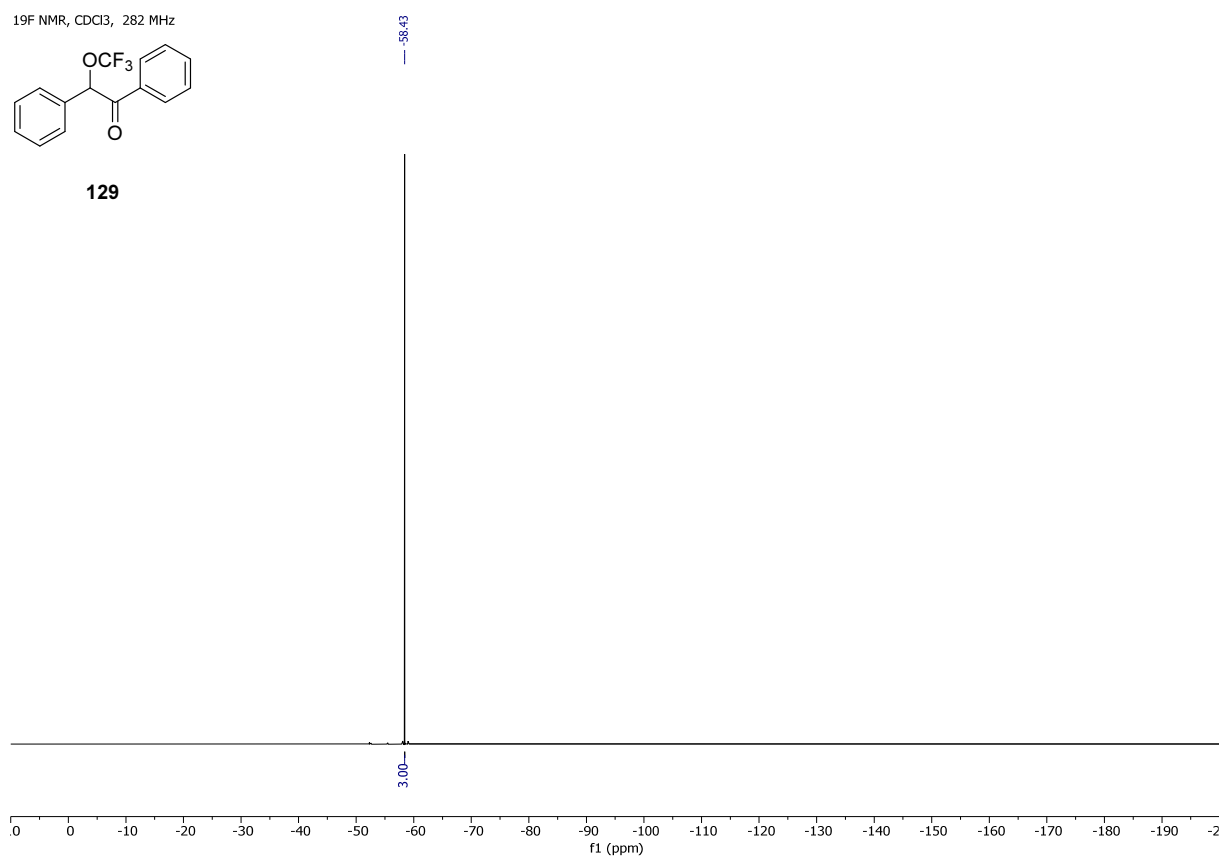
¹H NMR spectrum (CDCl₃, 300 MHz) showing peaks in the aromatic region (7.2-7.9 ppm) and aliphatic region (1.0-1.6 ppm). Integration values are provided for the main peaks.

Chemical Shift (ppm)	Integration
7.94	2.00
7.45	1.11
7.42	1.11
7.38	6.98
6.35	0.99

335



Spektrum 175: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 1,2-Diphenyl-2-(trifluormethoxy)ethan-1-on (**129**)



Spektrum 176: ¹⁹F-NMR-Spektrum von 1,2-Diphenyl-2-(trifluormethoxy)ethan-1-on (**129**)

13C NMR, CDCl₃, 75 MHz

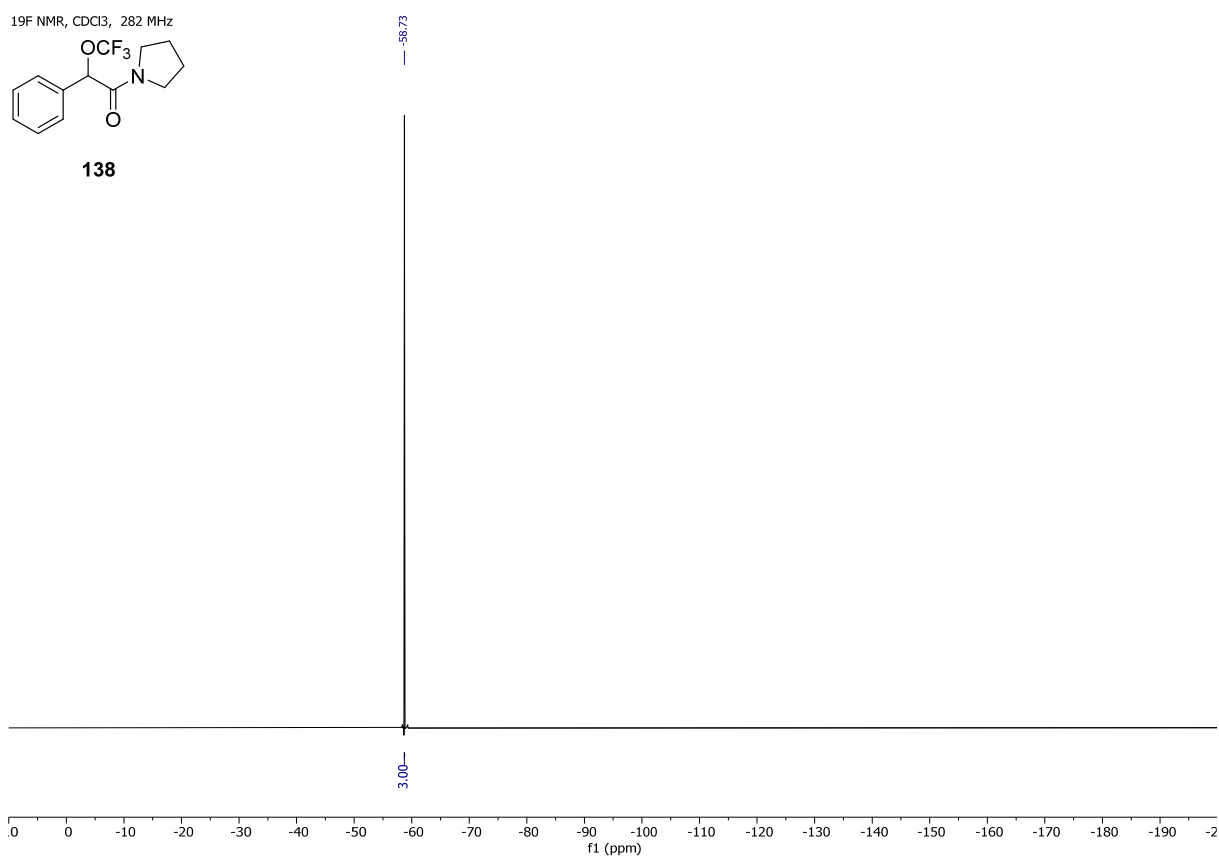
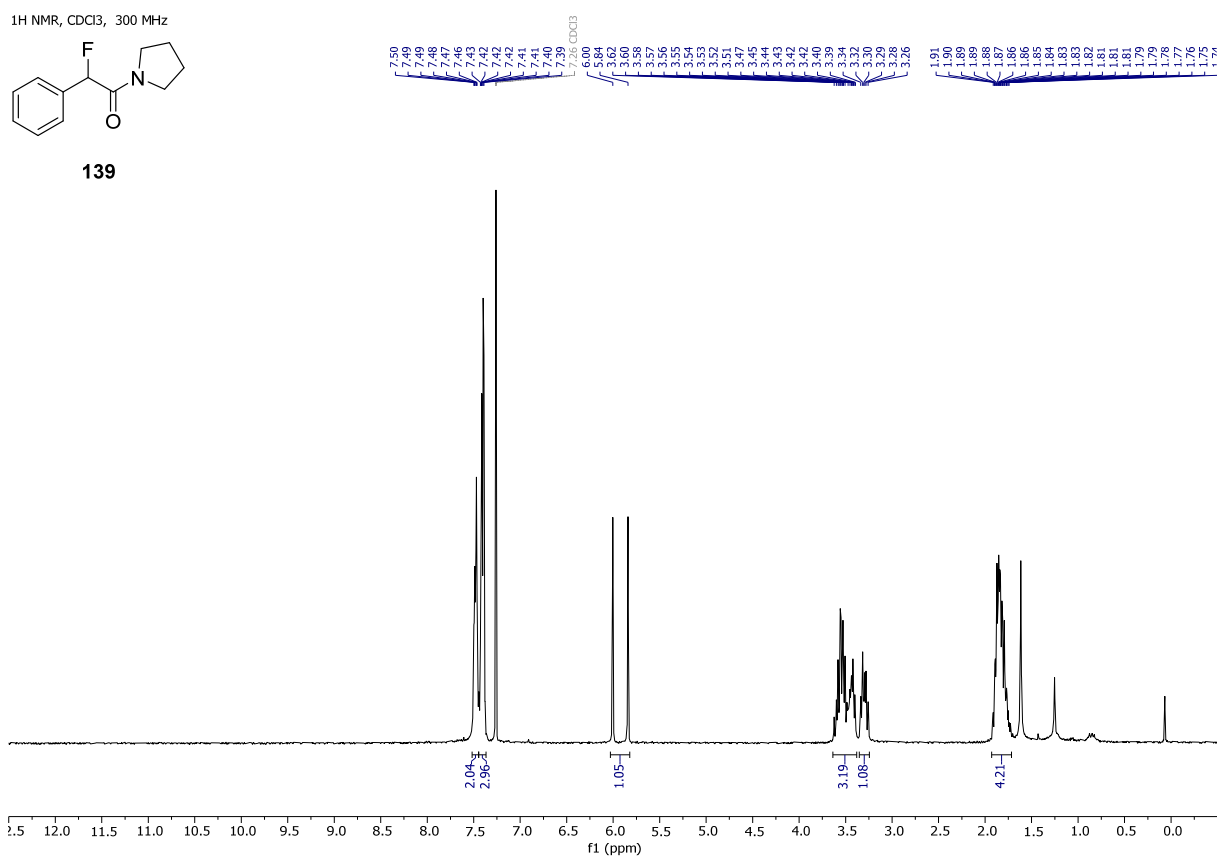
138

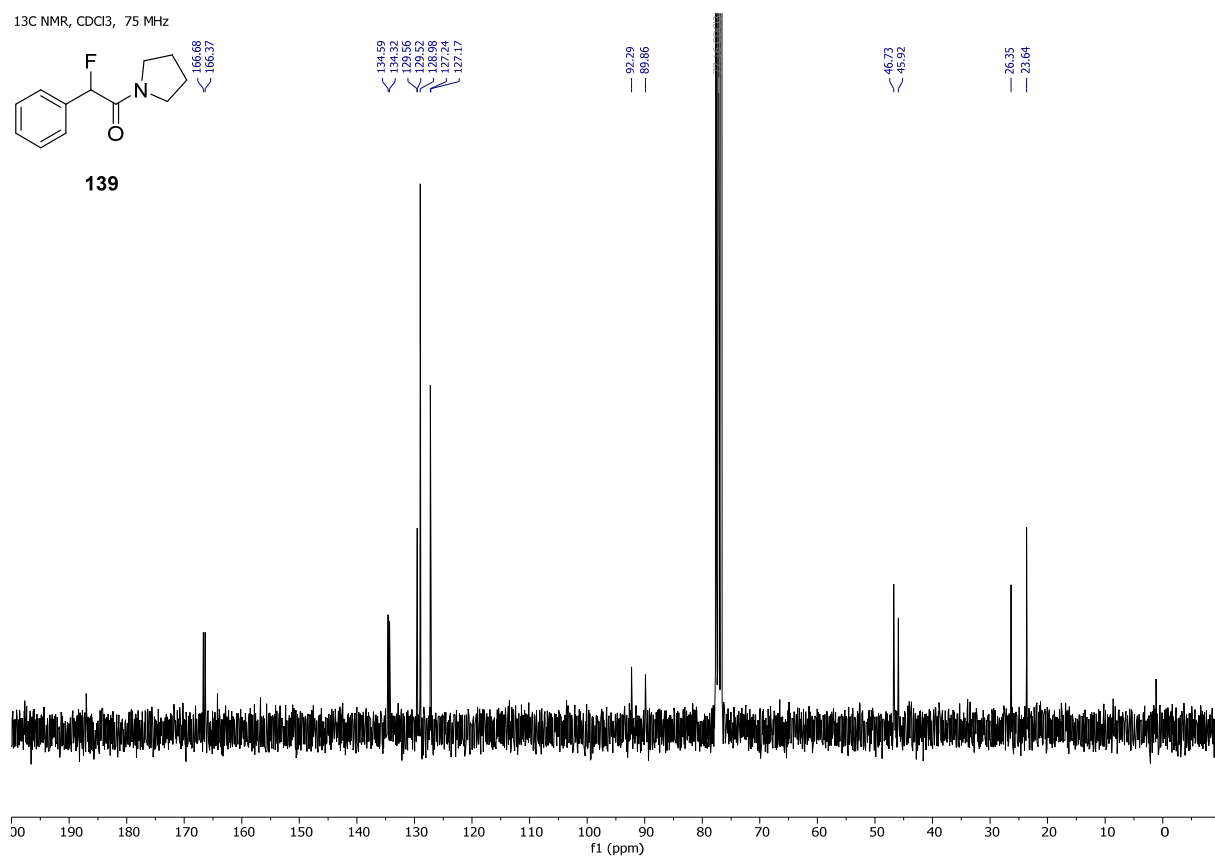
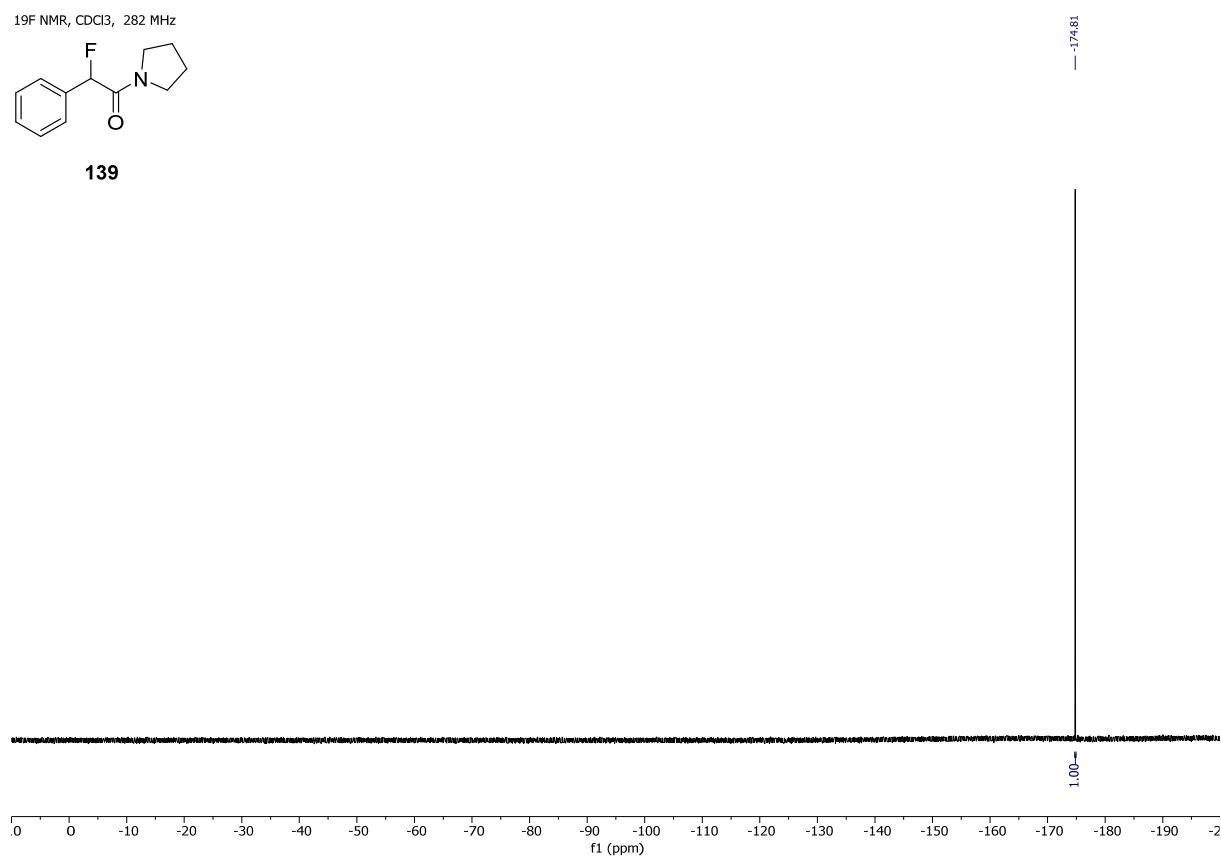
CC1(C(=O)N1Cc2ccccc2)C(=O)OC(F)(F)F

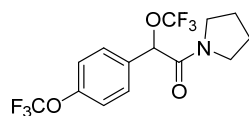
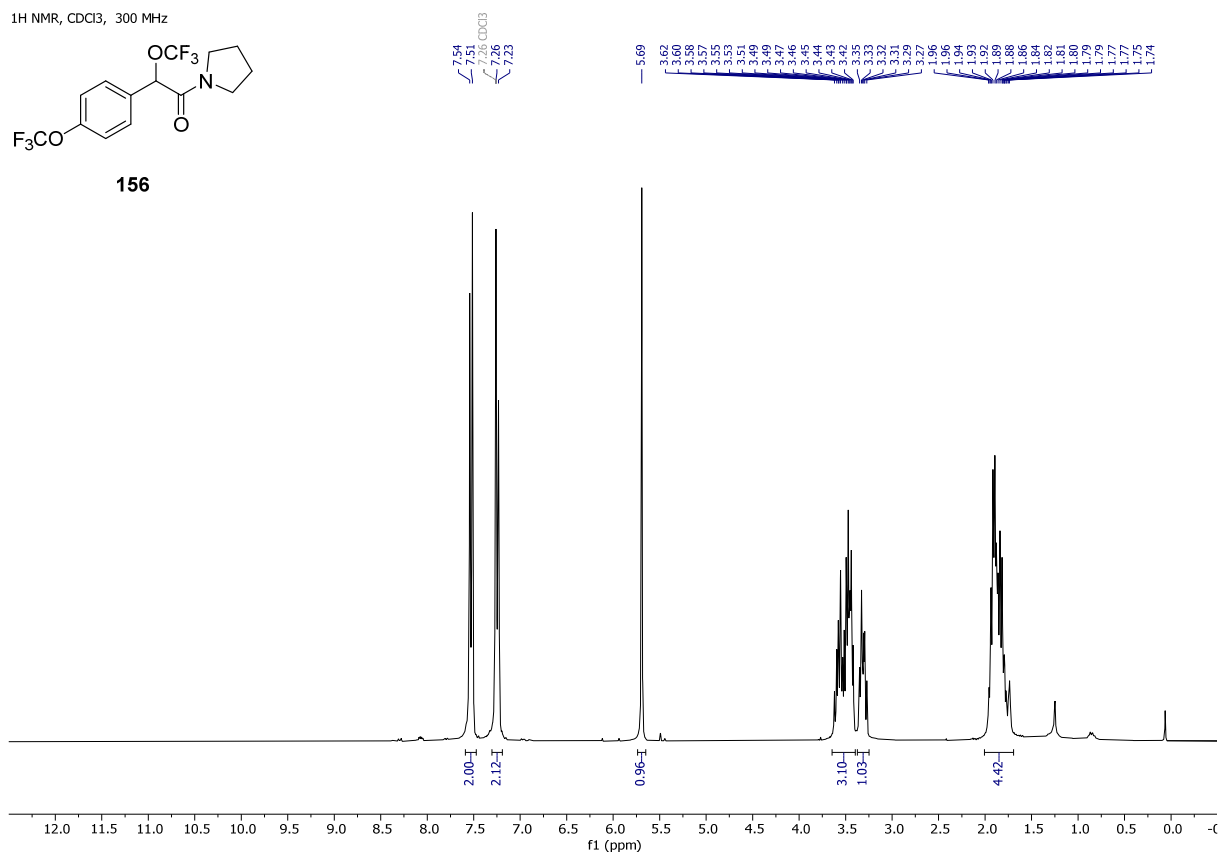
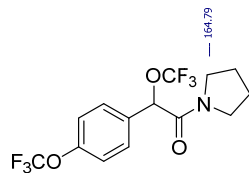
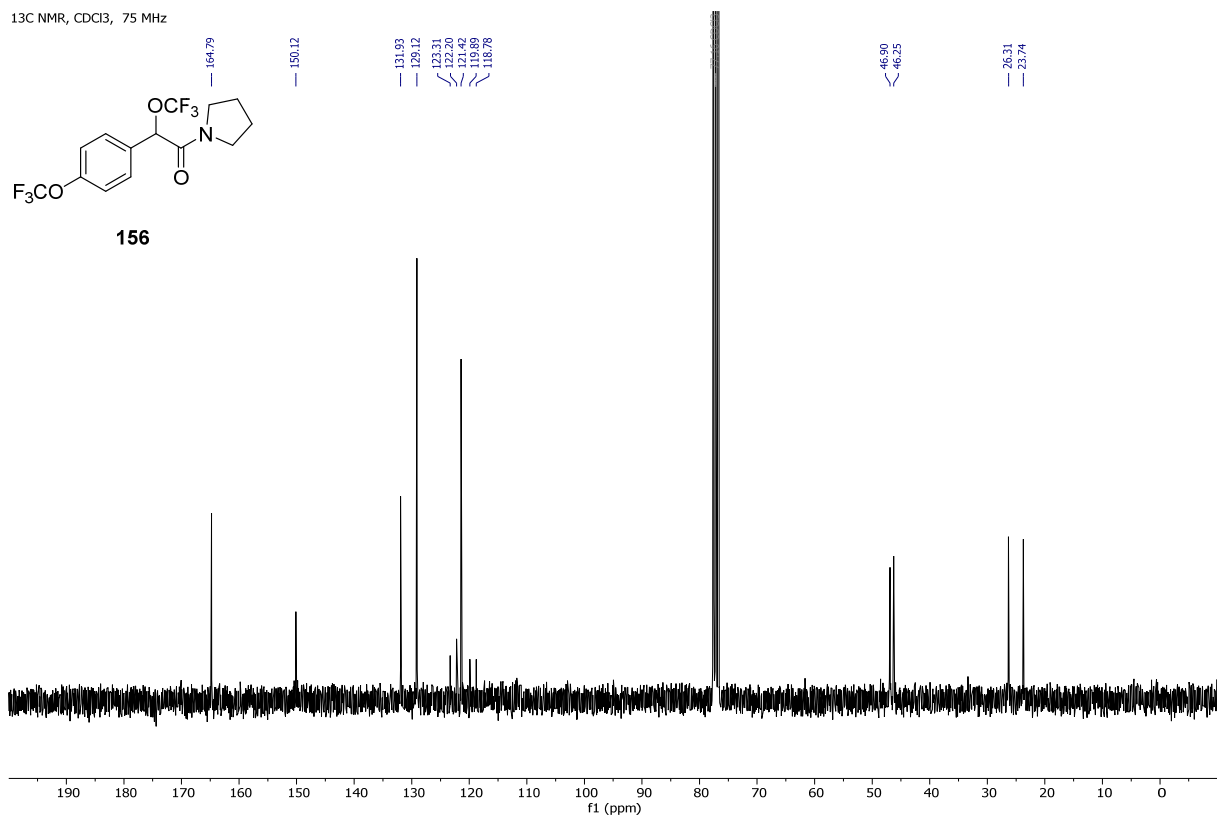
165.25
133.21
133.23
129.12
127.52
123.38
119.97
116.56
46.80
46.16
26.31
23.76

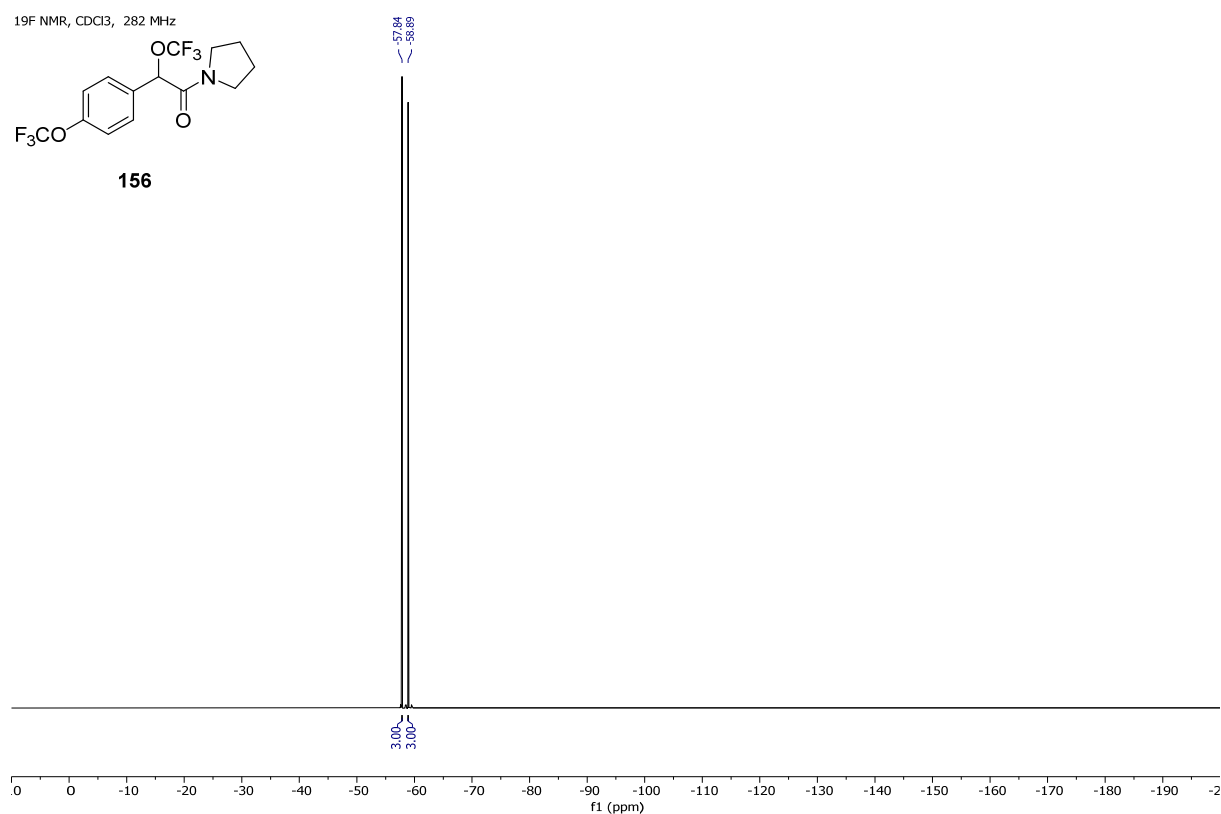
f1 (ppm)

Spektrum 178: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR-Spektrum von 2-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)ethan-1-on (**139**)

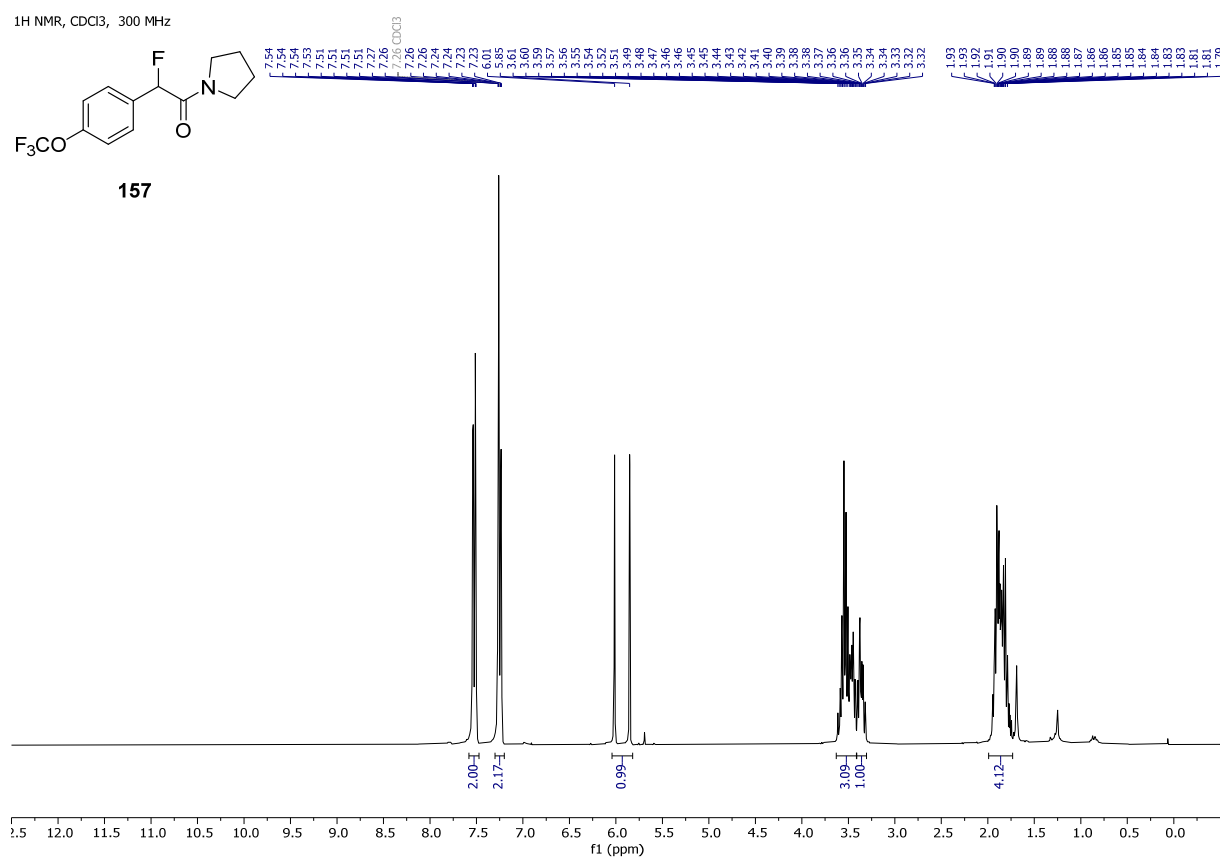
Spektrum 179: ¹⁹F-NMR-Spektrum von 2-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)ethan-1-on (**139**)Spektrum 180: ¹H-NMR-Spektrum von 2-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-Fluorethan-1-on (**139**)

Spektrum 181: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 2-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-Fluorethan-1-on (**139**)Spektrum 182: ¹⁹F-NMR-Spektrum von 2-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-Fluorethan-1-on (**139**)

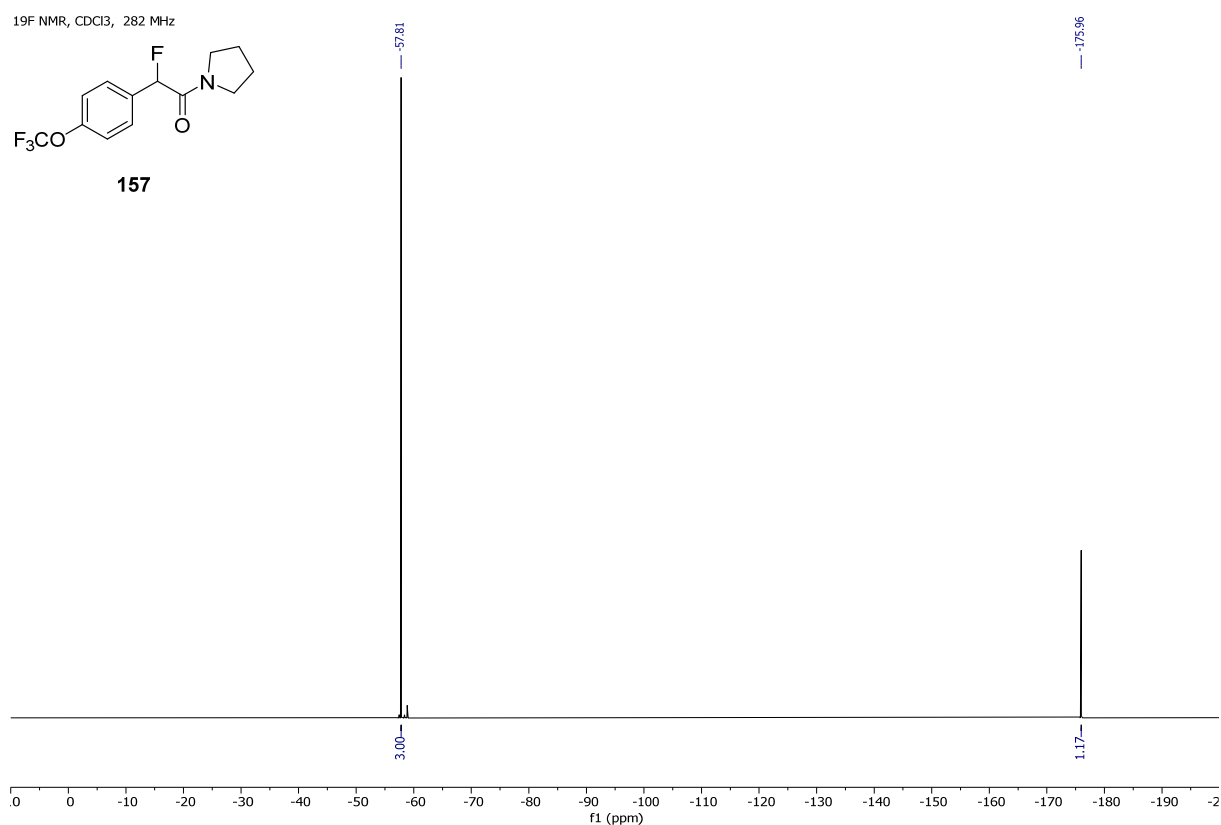
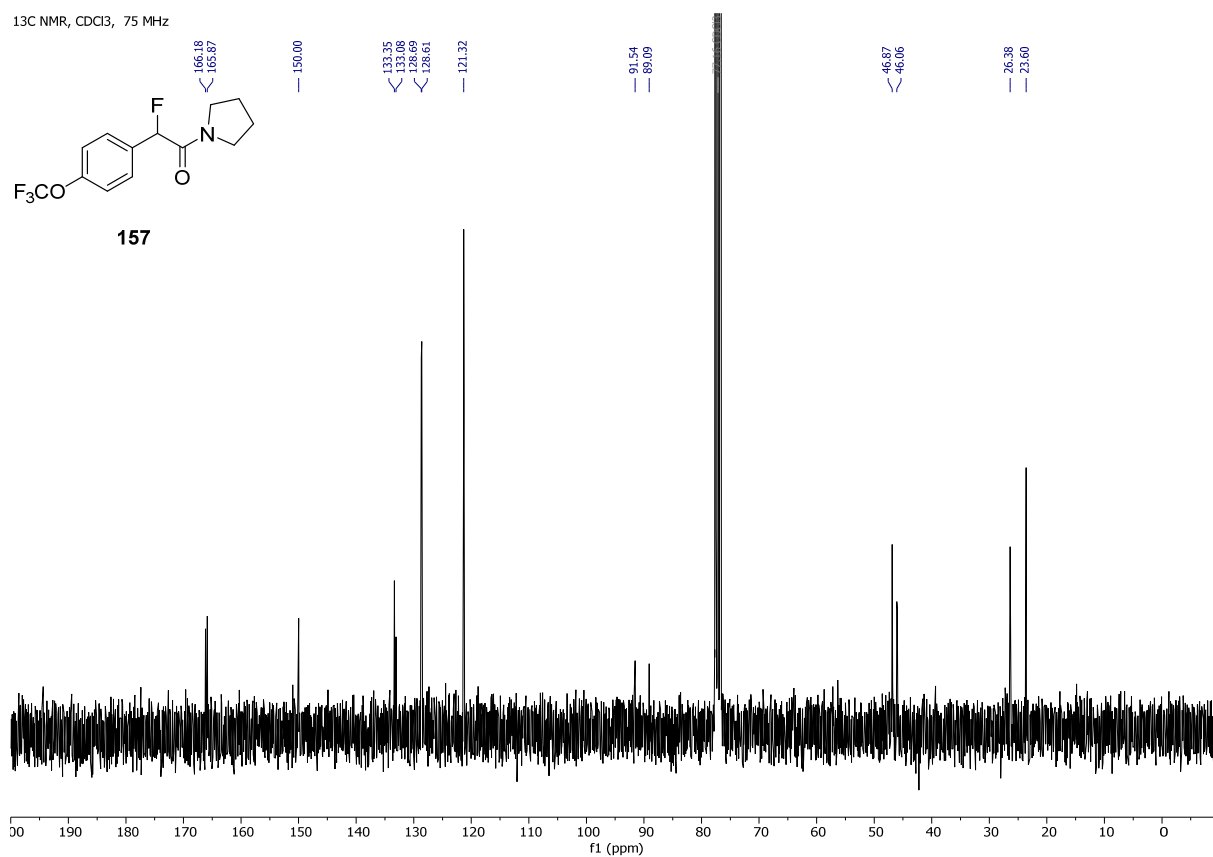
¹H NMR, CDCl₃, 300 MHz**156**Spektrum 183: ¹H-NMR-Spektrum von 1-(Pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**156**)¹³C NMR, CDCl₃, 75 MHz**156**Spektrum 184: ¹³C{¹H} NMR-Spektrum von 1-(Pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**156**)

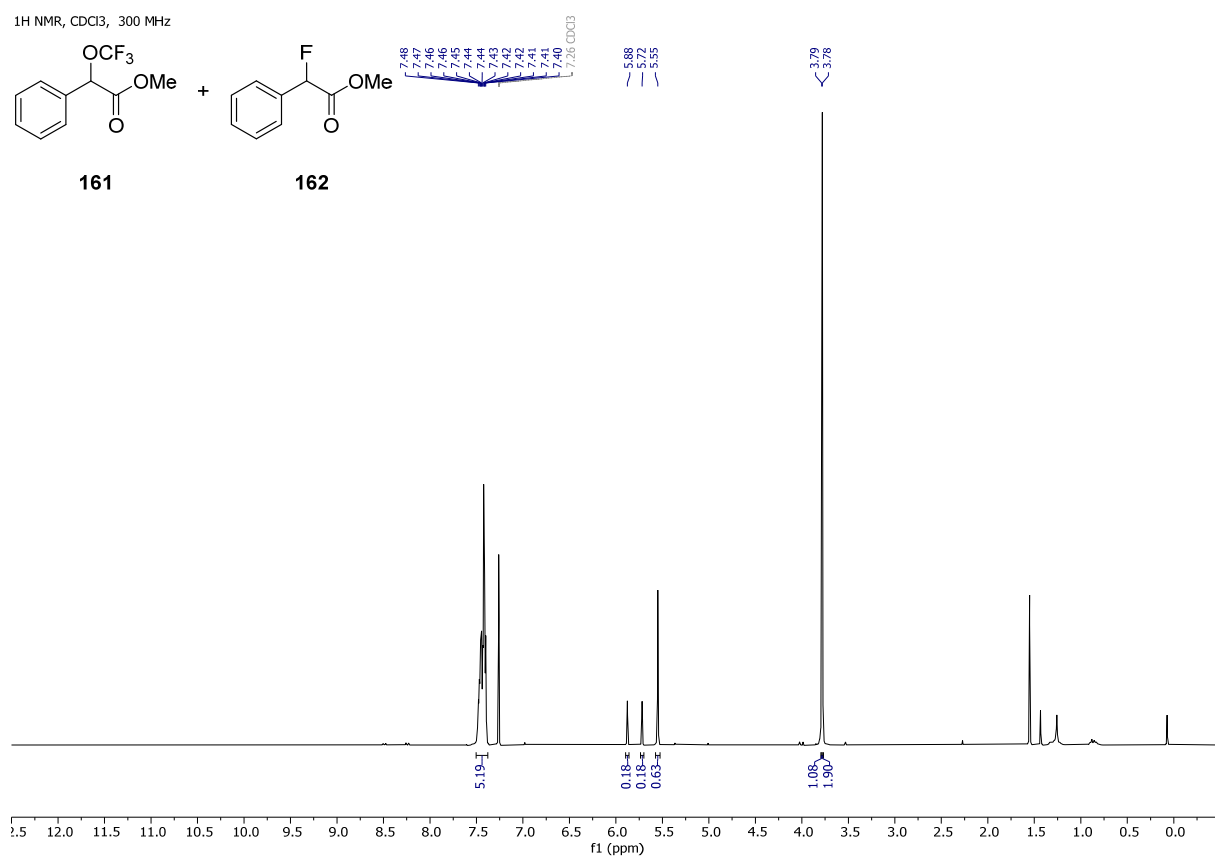


Spektrum 185: ¹⁹F-NMR-Spektrum von 1-(Pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)-ethan-1-on (**156**)

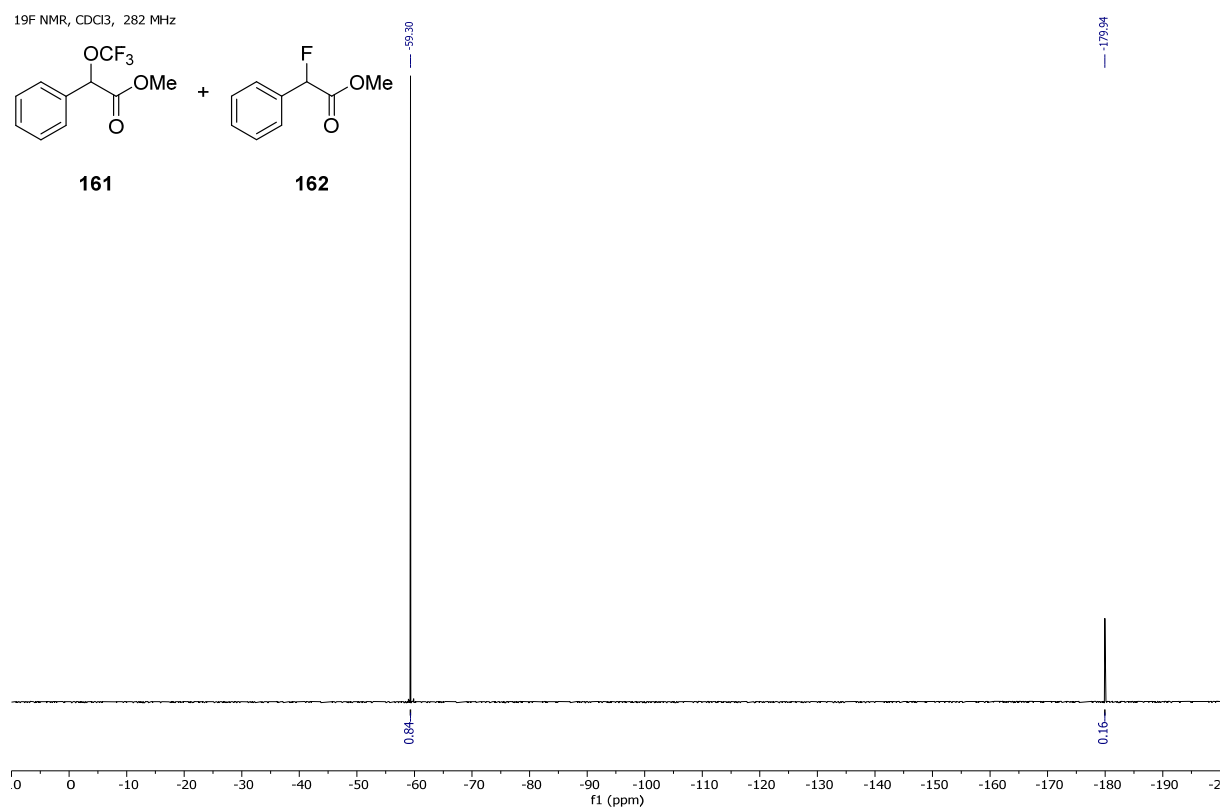


Spektrum 186: ¹H-NMR-Spektrum von 1-(Pyrrolidin-1-yl)-2-fluor-2-(4-(trifluormethoxy)phenyl)ethan-1-on (**157**)

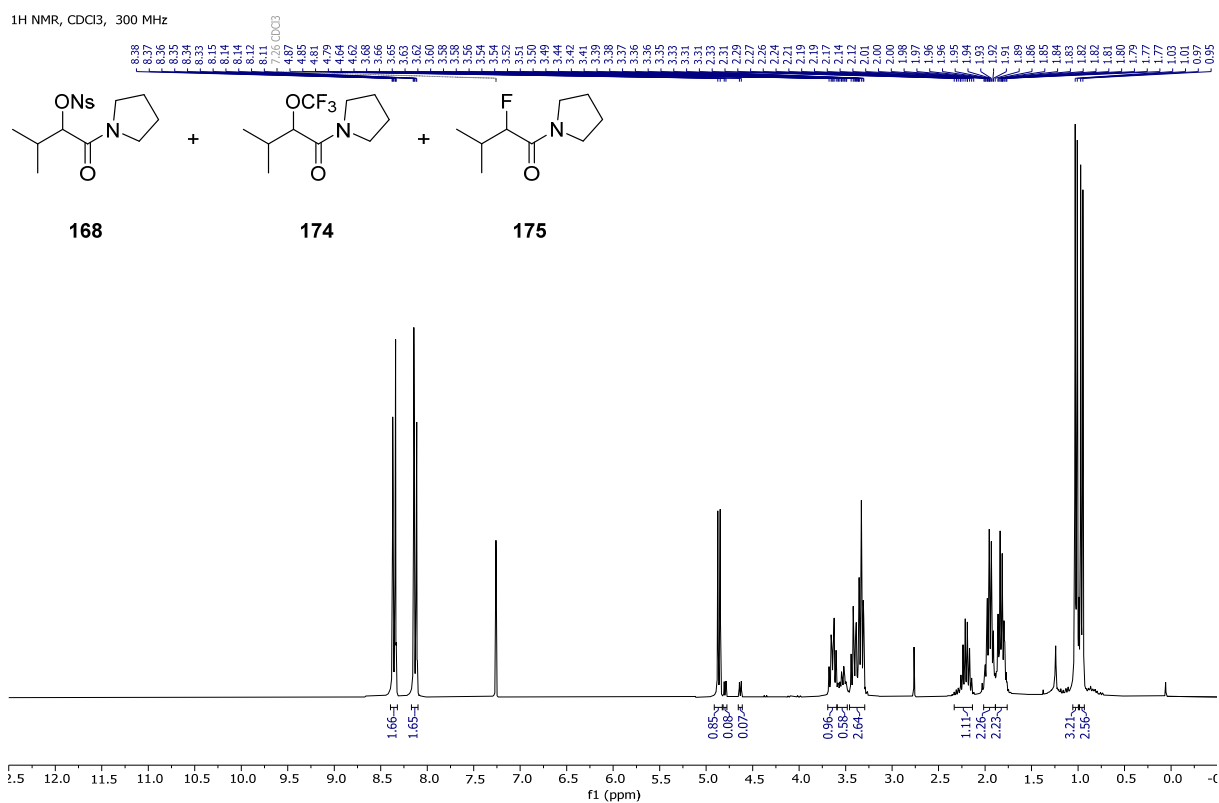




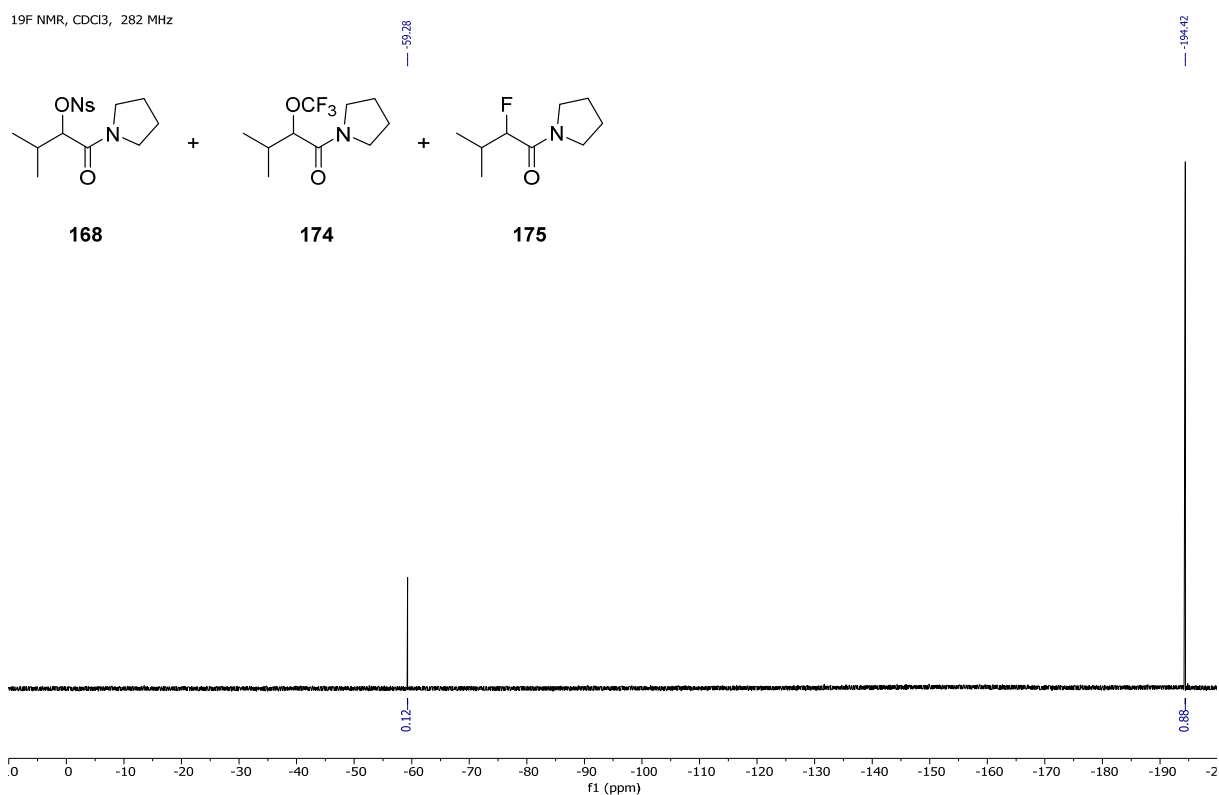
Spektrum 189: ¹H-NMR-Spektrum eines Gemischs aus Methyl 2-phenyl-2-(trifluormethoxy)acetat (**161**) und Methyl 2-phenyl-2-fluor-acetat (**162**)



Spektrum 190: ¹⁹F-NMR-Spektrum eines Gemischs aus Methyl 2-phenyl-2-(trifluormethoxy)acetat (**161**) und Methyl 2-phenyl-2-fluor-acetat (**162**)



Spektrum 191: ¹H-NMR-Spektrum eines Gemischs von 2-Nosyl-3-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (**168**), 3-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)butan-1-on (**174**) und 3-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-fluor-butan-1-on (**175**)



Spektrum 192: ¹⁹F-NMR-Spektrum eines Gemischs von 2-Nosyl-3-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-on (**168**), 3-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-(trifluormethoxy)butan-1-on (**174**) und 3-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl)-2-fluor-butan-1-on (**175**)