



UNIVERSITÄT PADERBORN
Die Universität der Informationsgesellschaft

***N*-heterocyclische Sechsringcarbene
auf der Basis enantiomerenreiner
Camphersäure**

Dissertation von M.Sc. Maximilian Koppenwallner

Dezember 2013

***N*-heterocyclische Sechsringcarbene auf der Basis enantiomerenreiner Camphersäure**

Von der Fakultät für Naturwissenschaften genehmigte

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

DOCTOR RERUM NATURALIUM

(Dr. rer. nat.)

von

Maximilian Koppenwallner, M.Sc.

geboren am 01. Juli 1983 in Fürstenfeldbruck, Bayern

Gutachter: Prof. Dr. René Wilhelm
Prof. Dr. Christian Ducho

Eingereicht am: 18.11.2013

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2013

Die hier vorliegende Dissertationsarbeit wurde in dem Zeitraum von November 2010 bis November 2013 an der Fakultät für Naturwissenschaften der Universität Paderborn am Lehrstuhl für Organische Chemie angefertigt und von Herrn Prof. Dr. René Wilhelm betreut.

Erklärungen

Promotionsordnung

Hiermit versichere ich, dass mir die Promotionsordnung der Fakultät der Naturwissenschaften der Universität Paderborn vom 12. November 2012 bekannt ist. Sie wurde von der Universität Paderborn aufgrund des § 2 Abs. 4 und des § 67 Abs. 3 des Gesetzes über die Hochschulen des Landes Nordrhein-Westfalen (Hochschulgesetz – HG) vom 31. Oktober 2006 (GV. NRW., 2006, S. 474) erlassen und zuletzt geändert durch Art. 1 des Gesetzes zur Änderung des Hochschulgesetzes, des Kunsthochschulgesetzes und weiterer Vorschriften vom 31. Januar 2012 (GV. NRW., 2012, S. 90).

Maximilian Koppenwallner

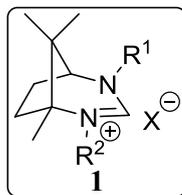
Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Verwendung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommene Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Dissertation wurde bisher weder im In-, noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Maximilian Koppenwallner

Abstract

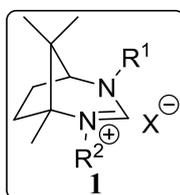
In the last 20 years after the discovery of stable *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) by Arduengo *et al.*, the introduction of chiral elements embedded in NHC-structures has taken place and led to their application as promising new ligand systems in metal based asymmetric catalysis. Because the number of enantioselective catalyzed reactions performed by chiral organophosphanes is high compared to chiral NHCs, it is desirable to search for new chiral carbenes, either as ligands in metal catalyzed reactions or as organocatalysts. While most chiral NHCs are based on symmetric or asymmetric substituted five-membered ring systems with chiral sidearms, the presented work has focused on enantiomerically pure (+)-camphoric acid as starting material for the synthesis of carbene precursors with a rigid bicyclic six-, and seven-membered ring motif (**1**).



Complexes of **1** with different transition metals have already been synthesized and tested in few catalytic reactions by the group of Cavell. Symmetrical substituted derivatives of precursor **1** have already been investigated in our group as organocatalyst in the Wynberg reaction, a [2+2]-cycloaddition delivering the product up to 84 % yield and 92 % *ee*. Herein, the synthesis of new asymmetrical substituted and donor-functionalized derivatives of **1**, and their application as ligands in metal catalyzed reactions is discussed. Depending on the structural motif of precursor **1** derivatives, it is possible to obtain both (*R*)-, and (*S*)-enantiomers of the catalytic products in excess, by using the same chiral framework derived from (+)-camphoric acid.

Kurzfassung

In den letzten 20 Jahren seit der Entdeckung stabiler, *N*-heterocyclischer Carbene (NHCs) durch Arduengo *et al.*, erfolgte die Einführung chiraler Elemente in NHC-Strukturen und führte zu deren Anwendung als vielversprechende neue Ligandensysteme in der Metallvermittelten asymmetrischen Katalyse. Da die Anzahl an enantioselektiven, katalytischen Reaktionen, welche durch chirale Phosphinliganden vermittelt werden im Vergleich zu chiralen NHCs groß ausfällt, ist es wünschenswert nach neuen NHC-Liganden in Metallkatalysierten Reaktionen oder als Organokatalysatoren zu suchen. Während die meisten chiralen NHCs auf dissymmetrisch-, oder asymmetrisch substituierten fünfgliedrigen Ringsystemen mit chiralen Seitenarmen basieren, hat sich unsere Forschungsgruppe neben anderen neuen Strukturtypen auf enantiomerenreine (+)-Camphersäure als Startmaterial für die Synthese von Carbenvorstufen mit einem rigiden, bicyclischen Sechs-, und Siebenringmotiv (**1**) konzentriert.



Komplexe von **1** mit verschiedenen Übergangsmetallen wurden bereits von der Arbeitsgruppe Cavell synthetisiert und in einigen katalytischen Reaktionen untersucht. Symmetrisch substituierte Derivate von Carbenvorstufe **1** wurden schon zuvor in unserer Forschungsgruppe als Organokatalysatoren synthetisiert und in der Wynberg-Reaktion, einer [2+2]-Cycloaddition untersucht, wobei das Produkt mit bis zu 84 % Ausbeute und 92 % *ee* in 10 min erhalten werden konnte. In dieser Arbeit wird über die Synthese neuer, asymmetrisch substituerter und Donor-funktionalisierter Derivate von **1**, sowie deren Einsatz als Liganden für Metall-katalysierte Reaktionen berichtet. Abhängig vom Strukturmotiv der Derivate basierend auf Carbenvorstufe **1** konnte gezeigt werden, dass es mit der gleichen chiralen Grundstruktur ausgehend von (+)-Camphersäure möglich ist, sowohl das (*R*)-, als auch das (*S*)-Enantiomer des Katalyseproduktes im Überschuss zu erhalten.

Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. René Wilhelm für die wissenschaftliche Anleitung und Beratung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christian Ducho für die Übernahme des Korreferats.

Insbesondere bedanke ich mich bei der Abteilung für NMR-Spektroskopie, bestehend aus Frau Karin Stolte, Herrn PD Dr. Hans Egold und Prof. i.R. Dr. Heinrich C. Marsmann für die unermüdliche Messung unzähliger NMR-Spektren, sowie die stets vorhandene Diskussionsbereitschaft bei der Besprechung der erhaltenen Daten. Auf keinen Fall möchte ich es missen der Abteilung für Massenspektrometrie zu danken. Insbesondere Frau Rodica Knaup für die Messung von EI/CI-Proben und Frau Dipl.-Ing. Mariola Zukowski für die Messung von ESI-Proben unter der Leitung von Dr. Heinz Weber. Zudem gilt es nicht Frau Andrea Harbarth und Herrn M.Sc. Martin Bernard zu vergessen, welchen für die äußerst schnelle Messung von IR-Proben zu danken ist.

Zu tiefstem Dank bin ich meiner Freundin Agnes verpflichtet, die mich in den Jahren meiner Promotion stets unterstützt und motiviert hat.

Abkürzungsverzeichnis

[M(+H)]⁽⁺⁾	Molekülmassensignal (Angabe abhängig von Messmethode)
[α]_D²²	Spezifischer optischer Drehwert (in mL·dm ⁻¹ ·g ⁻¹)
abs.	Absolut
acac	Acetylaceton
ACM	Engl. „ <i>asymmetric cross-metathesis</i> “
Ad	Adamantyl
AD-H	Engl. „ <i>amylose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) high performance</i> “
AS-H	Engl. „ <i>amylose tris[(S)-α-methylbenzylcarbamate] high performance</i> “
atm	Atmosphärendruck (bar)
ATR	Engl. „ <i>attenuated total reflectance</i> “
B₂(Pin)₂	Bis(pinacolato)diboron
BARF	Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borat
BINAM	1,1'-Binaphthalenyl-2,2'-diamin
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
bs	Breites Singulett
bzw.	Beziehungsweise
c	Konzentration (g·(100 mL) ⁻¹)
CDCl₃	Deuteriochloroform
CH₂Cl₂	Dichlormethan
CHCl₃	Trichlormethan
CI	Chemische Ionisation
COD	1,5-Cyclooctadien
COSY	Engl. „ <i>correlation spectroscopy</i> “
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl

d	Tag(e)
d	Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dublett
ddd	Dublett von Dublett von Dublett
ddt	Dublett von Dublett von Triplet
DEPT	Engl. „ <i>distortionless enhancement by polarization transfer</i> “
dest.	Destilliert
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPP	Diisopropylphenyl
dm	Dezimeter
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethylether
DMI	1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
dq	Dublett von Quartett
dt	Dublett von Triplet
dt	Dublett von Triplet von Triplet
ee	Engl. „ <i>enantiomeric excess</i> “; dt. „ <i>Enantiomerer Überschuss</i> “
EI	Elektronenstoßionisation
eq	Äquivalent(e)
ESI	Engl. „ <i>electron spray ionisation</i> “
Et	Ethyl
et al.	Lat. „ <i>et alii</i> “; dt. „ <i>und andere</i> “
Et₂O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt (1.602176565(35)·10 ⁻¹⁹ J)
Fa.	Firma
FIR	Engl. „ <i>far infrared</i> “

FT-IR	Fourier-Transform-Infrarot
g	Gramm
GC-MS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie- Kopplung
ges.	Gesättigt
h	Stunde(n)
H₂O	Wasser
HMBC	Engl. „ <i>heteronuclear multiple-bond correlation</i> “
HMQC	Engl. „ <i>heteronuclear multiple-quantum correlation spectroscopy</i> “
HPLC	Engl. „ <i>high performance liquid chromatography</i> “
HRMS	Engl. „ <i>high resolution mass spectrometry</i> “
HSQC	Engl. „ <i>heteronuclear single quantum coherence</i> “
i.d.R.	In der Regel
IAd	1,3-Di(adamantan-1-yl)-2,3-dihydro-2 <i>H</i> -imidazol-2-yliden
IMes	1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-yliden
ⁱPent	<i>Iso</i> -Pentyl
IPent	2,6-Di-3-pentylphenyl)imidazol-2-yliden
IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden
ⁱPr	<i>Iso</i> -Propyl
IR	Infrarot
<i>iso</i>Hexan	2-Methylpentan
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Kelvin
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan
kV	10 ³ Volt (kg m ² A ⁻¹ s ⁻³)
L	Liter
L	Ligand
L	Länge
l	Küvettenlänge (dm ⁻¹)
M	Molarität (mol·L ⁻¹)
m	Multipllett
m/z	Masse zu Ladungsverhältnis (%)

mbar	Millibar
MD'M	Bis(trimethylsilyloxy)methylsilan
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Mes	2,4,6-Trimethylphenyl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz (s ⁻¹)
min	Minute(n)
MIR	Engl. „ <i>middle infrared</i> “
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
mol	Mol
mol %	Molprozent
MS	Massenspektrometrie
N	Normalität
Na₂CO₃	Natriumcarbonat
Na₂SO₄	Natriumsulfat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i>BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NEt₃	Triethylamin
NHC	<i>N</i> -heterocyclische(s) Carben(e)
NIR	Engl. „ <i>near infrared</i> “
nm	Nanometer
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	Engl. „ <i>nuclear magnetic resonance</i> “
Np	Neopentyl
Ø	Durchmesser (mm)
OD-H	Engl. „ <i>cellulose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) coated on a silica support high performance</i> “
OTf	Triflat
p	Quintett
PCy₃	Tricyclohexylphosphin
Ph	Phenyl

PMHS	Polymethylhydrosiloxan
ppm	Engl. „ <i>parts per million</i> “
PTFE	Polytetrafluorethylen
q	Quartett
qd	Quartett von Dubletts
rac.	Racemisch
rt	Raumtemperatur
s	Singulett
SIMes	1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolidin-2-yliden
SIPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolidin-2-yliden
t	Triplet
TBDMSCI	<i>Tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
^tBu	<i>Tert</i> -Butyl
td	Triplet von Dublett
THF	Tetrahydrofuran
TMSCF₃	(Trifluormethyl)trimethylsilan
TOF	Engl. „ <i>turnover frequency</i> “; dt. Wechselzahl (h^{-1})
TON	Engl. „ <i>turnover number</i> “
TosMIC	Toluolsulfonylmethylisocyanat
t_R	Retentionszeit
UV	Ultraviolett
$\tilde{\nu}$	Reziproke Wellenzahl (cm^{-1})
VIS	Engl. „ <i>visible</i> “
w/w	Gewichtsprozent
α	Drehwinkel (in $^{\circ}$)
δ	Chemische Verschiebung (in ppm)
λ	Wellenlänge (nm)
μm	Mikrometer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Carbene – Historischer Überblick	1
1.2	Klassifizierung von stabilen <i>N</i>-heterocyclischen Carbenen	4
1.2.1	Carbenliganden ausgehend von Fünfringsystemen	7
1.2.1.1	Imidazolin-2-ylidene	7
1.2.1.2	Imidazolidin-2-ylidene	10
1.2.1.3	Benzimidazolin-2-ylidene und verwandte benzannilierte Verbindungen	12
1.2.2	Donor-funktionalisierte und polydentate Carbenliganden	13
1.2.2.1	Donor-funktionalisierte Carbenliganden	13
1.2.2.2	Verbrückte und Polydentate Carbenliganden	15
1.2.3	Carbenliganden ausgehend von Sechs-, und Siebenringsystemen	17
1.2.4	Chirale Carbenliganden mit verschiedenen Ringgrößen	20
1.2.4.1	NHC-Liganden, die <i>N</i> -Substituenten mit chiralen Zentren besitzen	21
1.2.4.2	NHC-Liganden, die chirale Zentren innerhalb des <i>N</i> -Heterocycluses besitzen	22
1.2.4.3	NHC-Liganden, die Elemente axialer Chiralität besitzen	24
1.2.4.4	NHC-Liganden, die Elemente mit planarer Chiralität besitzen	26
1.2.4.5	NHC-Liganden mit einem chiralen <i>trans</i> -Cyclohexandiaminrückgrat als chirales Zentrum	27
1.2.4.6	NHC-Liganden mit einem chiralen, bicyclischen Campherrückgrat	29
1.3	Carbene und ihre Funktion in Metall-katalysierten Reaktionen	32
1.4	Asymmetrische Katalyse mit Metall-NHC-Komplexen	35
1.4.1	Asymmetrische Hydrogenierungsreaktionen	35
1.4.2	Asymmetrisch-konjugierte Additionsreaktionen	37
1.4.2.1	Asymmetrische 1,4-Additionsreaktionen	37
1.4.2.2	Asymmetrische 1,2-Additionsreaktionen	40
1.4.3	Asymmetrische Hydrosilylierungsreaktionen	41
1.4.4	Asymmetrische Olefin Metathese	44

1.4.5	Asymmetrische Substitutionsreaktionen.....	46
1.4.5.1	Allylische Substitutionsreaktionen	46
1.4.5.2	Asymmetrische, intramolekulare α -Arylierungsreaktionen	49
1.4.6	Asymmetrische Transferhydrierung	51
2	Ergebnisse und Diskussion	53
2.1	Vorarbeiten und Zielsetzung.....	53
2.1.1	Synthese asymmetrisch N,N' -disubstituierter Camphercarbenvorstufen.....	54
2.1.2	Untersuchung neuer Camphercarbenliganden in Metall-katalysierten-, und organokatalytischen Reaktionen.....	56
2.2	Synthese asymmetrisch N,N'-disubstituierter Carbenvorstufen auf der Basis von Camphersäure	59
2.2.1	Synthese von Campherdiamin 121	59
2.2.2	Selektive Monoarylierung von Campherdiamin 121 durch Pd-katalysierte Buchwald-Hartwig-Aminierung.....	60
2.2.3	Darstellung von Tetrahydro- ¹ H-1,3-diazepinen 231 mittels Säure-katalysierter Cyclisierungsreaktion durch Trimethylorthoformiat	68
2.2.4	Quarternisierung von Tetrahydro- ¹ H-1,3-diazepinen durch nucleophile Substitutionsreaktionen	72
2.2.4.1	Tridentate, Donor-funktionalisierte Camphercarbenvorstufen	79
2.2.4.2	Bidentate, Donor-funktionalisierte Camphercarbenvorstufen	80
2.2.4.2.1	Bidentate, Donor-funktionalisierte, asymmetrisch N,N' -disubstituierte Camphercarbenvorstufen mit sterisch anspruchsvollen Diarylseitenarmstrukturen	86
2.2.4.3	Monodentate Camphercarbenvorstufen	93
2.2.5	Anionen-Metathese von asymmetrisch, N,N' -disubstituierten Camphercarbenvorstufen	98
2.3	Untersuchung synthetisierter Carbenvorstufen in asymmetrischen Katalysereaktionen 101	
2.3.1	Hydrierungsreaktionen mit asymmetrisch N,N' -disubstituierten Camphercarbenvorstufen.....	101
2.3.1.1	Rh(I)-katalysierte, asymmetrische Hydrierungsreaktionen.....	101
2.3.1.2	Ir(I)-katalysierte, asymmetrische Transferhydrierungsreaktionen	109
2.3.2	Ru(I)-katalysierte asymmetrische Etherifizierungsreaktion.....	113
2.3.3	Pd(II)-katalysierte asymmetrische Katalysereaktionen	115
2.3.3.1	Pd(II)-katalysierte, asymmetrische Aminooxygenierungsreaktion	115
2.3.3.2	Pd(II)-katalysierte oxidative Aryltrifluormethylierungsreaktion	118
2.3.4	Zn(II)-katalysierte und Ti(O ⁱ Pr) ₄ -vermittelte, asymmetrische Alkylierungsreaktionen an Carbonylverbindungen	122

2.3.5	Cu-katalysierte, asymmetrische Katalysereaktionen	130
2.3.5.1	Cu(II)-katalysierte 1,4-Additionsreaktionen von Phenylmagnesiumbromid an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen	130
2.3.5.2	Cu(I)-katalysierte 1,4-Additionsreaktionen von B_2Pin_2 an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.	134
2.3.5.3	Cu(I)-katalysierte B_2Pin_2 -Addition an α,β -ungesättigte Substratverbindungen.....	154
3	Zusammenfassung	161
4	Ausblick	165
5	Experimentelle Daten	167
5.1	Material und Methoden.....	167
5.2	Synthesevorschriften.....	176
5.2.1	Synthese von Camphercarbenvorstufen	176
5.2.1.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1,2,2-Trimethylcyclopentan-1,3-diamin (121)	176
5.2.1.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur selektiven Monoarylierung von Campherdiamin (121).....	177
5.2.1.2.1	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1,2,2-Trimethyl- N^3 -(pyridin-2-yl)cyclopentan-1,3-diamin (263).....	178
5.2.1.2.2	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- N^1 -(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-2,2,3-trimethylcyclopentan-1,3-diamin (273)	179
5.2.1.2.3	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1,2,2-Trimethyl- N^3 -(naphthalen-1-yl)cyclopentan-1,3-diamin (281).....	180
5.2.1.2.4	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- N^1 -(2-Methoxyphenyl)-2,2,3-trimethylcyclopentan-1,3-diamin (265).....	181
5.2.1.2.5	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1,2,2-Trimethyl- N^3 -(<i>o</i> -tolyl)cyclopentan-1,3-diamin (275)	182
5.2.1.2.6	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- N^1 -([1,1'-Biphenyl]-2-yl)-2,2,3-trimethylcyclopentan-1,3-diamin (277)	183
5.2.1.2.7	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1,2,2-Trimethyl- N^3 -(naphthalen-2-yl)cyclopentan-1,3-diamin (279).....	184
5.2.1.2.8	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- N^1 -Mesityl-2,2,3-trimethylcyclopentan-1,3-diamin (283).....	185
5.2.1.2.9	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1,2,2-Trimethyl- N^3 -(2,4,6-triisopropylphenyl)cyclopentan-1,3-diamin (287)	186
5.2.1.2.10	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1,2,2-Trimethyl- N^3 -(quinolin-2-yl)cyclopentan-1,3-diamin (271)	187
5.2.1.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cyclisierung monoarylierter Diamine (232).....	188
5.2.1.3.1	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (293).....	188
5.2.1.3.2	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-1,8,8-trimethyl-2,4-diazabicyclo-[3.2.1]oct-2-en (296)	189
5.2.1.3.3	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(naphthalen-1-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (301)	190
5.2.1.3.4	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(2-Methoxyphenyl)-1,8,8-trimethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (294)	191
5.2.1.3.5	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(<i>o</i> -tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (297).....	192
5.2.1.3.6	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-([1,1'-Biphenyl]-2-yl)-1,8,8-trimethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (298).....	193
5.2.1.3.7	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(naphthalen-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (299)	195
5.2.1.3.8	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Mesityl-1,8,8-trimethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (302)	196
5.2.1.3.9	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(2,4,6-triisopropylphenyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (303).....	197
5.2.1.3.10	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(quinolin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (300)	198

5.2.1.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Carbovorstufen durch Quarternisierung monoarylierter Tetrahydro-¹H-1,3-diazepine (231) mit Aryl- oder Alkylhalogeniden	199
5.2.1.4.1	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-Benzhydryl-1,8,8-trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (317).....	199
5.2.1.4.2	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]-oct-2-en-2-ium chlorid (309).....	201
5.2.1.4.3	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(2-Hydroxyethyl)-1,8,8-trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (305).....	202
5.2.1.4.4	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(Anthracen-9-ylmethyl)-1,8,8-trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (321).....	203
5.2.1.4.5	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-1,8,8-trimethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (333).....	204
5.2.1.4.6	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(Di(naphthalen-1-yl)methyl)-1,8,8-trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium bromid (327).....	206
5.2.1.4.7	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2,4-Dibenzyl-1,8,8-trimethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium hexafluorophosphat (V) (371).....	207
5.2.1.4.8	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(2-Methoxyphenyl)-1,8,8-trimethyl-2-(2,4,6-trimethylbenzyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (330).....	208
5.2.1.4.9	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)-4-(<i>o</i> -tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (336).....	209
5.2.1.4.10	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2-(2,4,6-trimethylbenzyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (315).....	211
5.2.1.4.11	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-Benzyl-1,8,8-trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (311).....	212
5.2.1.4.12	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-([1,1'-Biphenyl]-2-yl)-1,2,8,8-tetramethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium iodid (342).....	213
5.2.1.4.13	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(Anthracen-9-ylmethyl)-1,8,8-trimethyl-4-(<i>o</i> -tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (337).....	214
5.2.1.4.14	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Mesityl-1,2,8,8-tetramethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium iodid (348).....	215
5.2.1.4.15	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(Di(naphthalen-2-yl)methyl)-1,8,8-trimethyl-4-(<i>o</i> -tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (338).....	216
5.2.1.4.16	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(Di(naphthalen-2-yl)methyl)-1,8,8-trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (323).....	218
5.2.1.4.17	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-2-(4-nitrobenzyl)-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium bromid (313).....	219
5.2.1.4.18	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,2,8,8-Tetramethyl-4-(<i>o</i> -tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium iodid (335).....	220
5.2.1.4.19	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,2,8,8-Tetramethyl-4-(naphthalen-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium iodid (345).....	221
5.2.1.4.20	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,2,8,8-Tetramethyl-4-(2,4,6-triisopropylphenyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium iodid (349).....	222
5.2.1.5	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Modifizierung von Carbovorstufen mittels Anionen-Metathese	223
5.2.1.5.1	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-Benzhydryl-1,8,8-trimethyl-4-(<i>o</i> -tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium hexafluorophosphat (V) (375).....	224

5.2.1.5.2	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]-oct-2-en-2-ium hexafluorophosphat (V) (372)	225
5.2.1.6	Synthese von Derivaten für die Darstellung von Camphercarbovorstufen	226
5.2.1.6.1	Di(naphthalen-1-yl)methanol (356)	226
5.2.1.6.2	Di(naphthalen-2-yl)methanol (358)	227
5.2.1.6.3	Naphthalen-1-yl(naphthalen-2-yl)methanol (360)	229
5.2.1.6.4	(Chlormethylen)dibenzol (316)	230
5.2.1.6.5	1,1'-(Brommethylen)dinaphthalen (326)	231
5.2.1.6.6	2,2'-(Chlormethylen)dinaphthalen (322)	232
5.2.1.6.7	1-(Chlor(naphthalen-2-yl)methyl)naphthalen (324)	233
5.2.1.6.8	(2-Bromphenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (268)	234
5.2.1.6.9	<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-Amino-2,2,3-trimethylcyclopentyl)acetamid (290)	235
5.2.2	Synthese von Derivaten für katalytische Reaktionen	236
5.2.2.1	<i>N</i> ² -Dimethyl- <i>N</i> -phenylprop-2-enamid (247)	236
5.2.2.2	2-Phenylbut-3-en-1-ol (395)	237
5.2.3	Katalytische Reaktionen	238
5.2.3.1	Dimethyl-2-methylbutandioat (379)	238
5.2.3.2	2-Acetamido-3-phenylpropionsäureethylester (383)	239
5.2.3.2.1	2-Acetamido-3-phenylpropionsäure (238)	240
5.2.3.2.2	2-Acetamido-3-phenylpropionsäureethylester (383)	241
5.2.3.3	1-Phenylethanol (239)	241
5.2.3.4	1-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)ethan-1-ol (453)	242
5.2.3.5	1,3-Dimethyl-3-(2,2,2-trifluorethyl)indolin-2-on (248)	243
5.2.3.6	1,3-Diphenylprop-2-yn-1-ol (257)	245
5.2.3.7	3-Methyl-3-phenylcyclohexanon (254)	246
5.2.3.8	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur 1,4-konjugierten Additionsreaktion von B₂Pin₂ an α,β-ungesättigte Verbindungen	247
5.2.3.8.1	Methyl-3-Phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propanoat (251)	249
5.2.3.8.2	Methyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoat (420)	250
5.2.3.8.3	1,3-Diphenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propan-1-on (457)	251
5.2.3.8.4	3-Hydroxy-1,3-diphenylpropan-1-on (458)	252
5.2.3.8.5	Phenethyl-3-phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propanoat (459)	253
5.2.3.8.6	Phenethyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoat (460)	254
5.2.3.8.7	1-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propan-1-on (461) ...	255
5.2.3.8.8	3-Hydroxy-1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropan-1-on (462)	256
5.2.3.8.9	4-Phenyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butan-2-on (463)	256

5.2.3.8.10 4-Hydroxy-4-phenylbutan-2-on (464)	257
6 Anhang	258
6.1 HPLC-Chromatogramme	258
7 Literaturverzeichnis	268

1 Einleitung

1.1 Carbene – Historischer Überblick

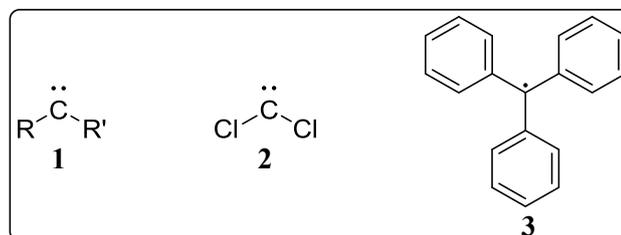


Abbildung 1: Verschiedene postulierte und nachgewiesene Carbenspezies und Radikale.

Wenn man von *N*-heterocyclischen Carbenen (engl. „*N-heterocyclic carbene(s)*“, NHC(s)) spricht, fällt den meisten Chemikern spontan die Struktur der so genannten Arduengo-Carbene ein, die, wenn man die Geschichte der Entwicklung von stabilen Carbenliganden in der metallorganischen Chemie genauer betrachtet, zwar einen entscheidenden Durchbruch markiert, aber mit Sicherheit nicht den Beginn der Erzählung darstellt. Fangen wir von vorne an; und zwar zu einer Zeit als es in der chemischen Gemeinschaft noch umstritten war, ob die Existenz persistenter Radikale überhaupt möglich ist. Der Ursprung der Erforschung koordinierender Carbenspezies liegt in der Radikalchemie. Mitte des 19ten Jahrhunderts wurden von Geuther *et al.*¹ und Hermann *et al.*² die ersten Annahmen geäußert, dass Carbenkohlenstoffatome wie **1** in freier Form existieren. Die Annahme basierte dabei auf dem Postulat, dass bei der Alkalihydrolyse von Chloroform ein Intermediat mit einem divalenten Kohlenstoffatom beteiligt sein müsste, dem so genannten Dichlorcarben **2**. Nach der Postulierung des gleichen Intermediats für die Reimer-Tiemann-Reaktion 1897, sowie für die Umwandlung von Pyrrol zu α -Chlorpyridin in Chloroform durch Nef *et al.*³, und dem ersten Nachweis freier Radikalspezies wie Triphenylchloromethylen **3** durch Gomberg *et al.*⁴, erfolgte durch Staudinger und Kupfer⁵ ein entscheidender Schritt für den Nachweis freier Carbenspezies durch die Beobachtung carbenartiger Intermediate bei der Bildung von Methylenverbindungen wie Diazomethan.

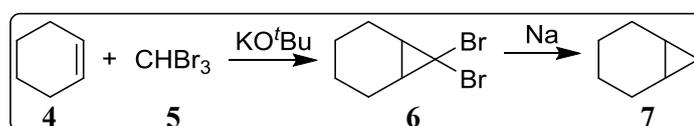


Abbildung 2: Cyclopropanierung von Cyclohexen 4.

Nach einem Forschungsstillstand im ersten und zweiten Weltkrieg wurde erst in den 50er Jahren das Interesse an organisch-chemischen Reaktionen von Carbenspezies wiederbelebt.⁶ Ein weiterer wichtiger Schritt in der Erkennung carbenartiger Intermediate und damit auch ihrer Reaktivität gelang durch Doering *et al.*,⁷ die die Existenz eines Dibrommethylenderivates **6** bei der Cyclopropanierung von Cyclohexen **4** durch Bromoform **5** zu Verbindung **7** nachweisen konnten (**Abbildung 2**). Während man in den 50er Jahren zwar Carbenintermediate nachweisen konnte, war man immer noch nicht in der Lage freie Carbene, wie z.B. das Dichlorcarben **2** zu isolieren.⁷ Dennoch war bereits seit mehreren Jahrzehnten noch vor dem zweiten Weltkrieg unbewusst der erste Metallcarbenkomplex hergestellt worden. Auf die Technik ihrer Zeit beschränkt, wurden die von Tschugajeff *et al.*⁸ synthetisierten Pt-Komplexe mit Heteroatom-stabilisierten Carbenliganden **8** und **9** erst in den 70er Jahren durch Röntgenkristallstrukturanalyse und NMR untersucht, wobei man den wohl ersten je hergestellten Übergangsmetallkomplex mit Carbenliganden entdeckte.⁹ Gut 50 Jahre nach dem bis dato unentdeckt gebliebenen Tschugajeff-Salzen wurde von Fischer und Öfele *et al.*,¹⁰ die sich zu dieser Zeit stark mit Alken-Metallcarbonylkomplexen beschäftigten, in den 60er Jahren bewusst der erste Metallcarbenkomplex **10** synthetisiert und charakterisiert. Öfele *et al.*¹¹ forschten weiter und publizierten Ende der 60er Jahre mit Wanzlick *et al.*¹² unabhängig voneinander die ersten Übergangsmetallkomplexe mit *N*-heterocyclischen Carbenliganden **11** und **12**, gut 20 Jahre bevor Arduengo *et al.* die erste persistente Form stabiler, *N*-heterocyclischer Carbene präsentierte (**Abbildung 3**).

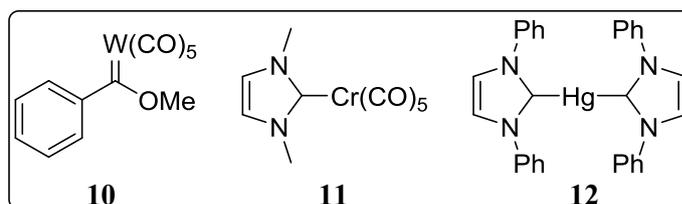
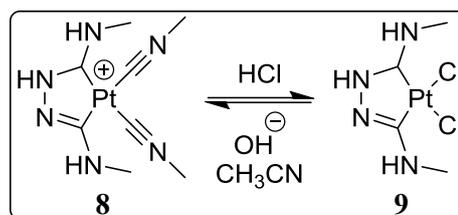


Abbildung 3: Die ersten Übergangsmetallkomplexe mit diversen Carbenliganden.

Die Synthesestrategie basierte dabei bereits auf der Deprotonierung des Imidazoliumsalzes durch eine Base in Gegenwart eines geeigneten, koordinativ ungesättigten Metallkomplexes. Während man Ende der 60er Jahre also bereits Übergangsmetallkomplexe mit *N*-heterocyclischen Carbenen synthetisieren konnte, waren bisher jedoch keine Carbene dieses Typs in freier Form isoliert worden. Allerdings wusste man zu diesem Zeitpunkt aus verschiedenen Experimenten, dass ungesättigte *N*-heterocyclische Azoliumkationen

basenkatalysierte H/D-Austauschreaktionen eingehen können.¹³ Dadurch konnte postuliert werden, dass die Delokalisierung der sechs beteiligten π -Elektronen, die Stabilisierung der *in-situ* gebildeten Carbenspezies unterstützen würden. Wanzlick *et al.*¹⁴ unternahm den ersten Versuch durch Deprotonierung von Tetraphenylimidazoliumperchlorat mit KO^tBu das freie Carben **14** zu isolieren.

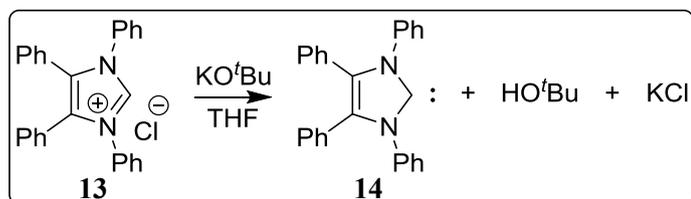


Abbildung 4: Synthese des ersten freien, aber nicht stabilen Carbens 14 nach Wanzlick und Arduengo.

Jedoch gelang es erst Arduengo *et al.*¹⁵ 1998 durch leichte Modifizierung von Wanzlicks Methode ausgehend von dem Chloridsalz **13** dieses Experiment erfolgreich abzuschließen (**Abbildung 4**). Denn das sich bildende Carben **14** war zwar bei Raumtemperatur stabil, jedoch gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit noch zu reaktiv, um ohne Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre isoliert werden zu können. Zuvor konzentrierte sich Arduengo *et al.* bereits auf die Synthese vollständig stabiler Carbenspezies unter Verwendung des sterisch anspruchsvolleren *N,N'*-Diadamantylimidazoliumsalzes **15**. Die Deprotonierungsreaktion von **15** erfolgte dabei in THF durch katalytische Mengen von Dimethylsulfoxid anionen, welche in Gegenwart von NaH und katalytischen Mengen DMSO geschaffen wurden. Nach Aufarbeitung gelang es Arduengo *et al.*¹⁶ 1991 das erste, vollständig stabilisierte *N*-heterocyclische Carben **16** als farblosen Feststoff zu isolieren und durch Röntgenstrukturanalyse auch strukturell zu charakterisieren (**Abbildung 5**).

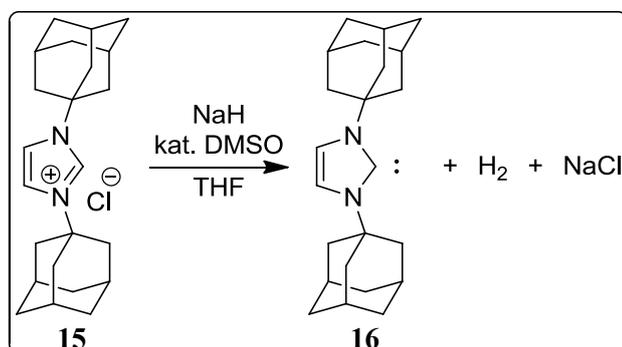


Abbildung 5: Synthese des ersten freien und stabilen Carbens 16.

Die Erkenntnis, dass Carbene abhängig von ihrem strukturellen Aufbau nicht per se hoch reaktive, instabile, schwer zu untersuchende Intermediate in chemischen Reaktionen sind, sondern auch in reiner Form isoliert werden können, wodurch sie viel leichter zugänglich für

weitere chemische Experimente sind, führte in den 90er Jahren zu einem starken Anstieg an Publikationen zur Darstellung neuer Derivate unterschiedlichster stabiler Carbentypen. 10 Jahre nach der Entdeckung des Arduengo-Carbens waren bereits eine Vielzahl neuer *N*-heterocyclischer Carbene, sowie acyclischer, Heteroatom-substituierter Carbene bekannt (**Abbildung 6**).

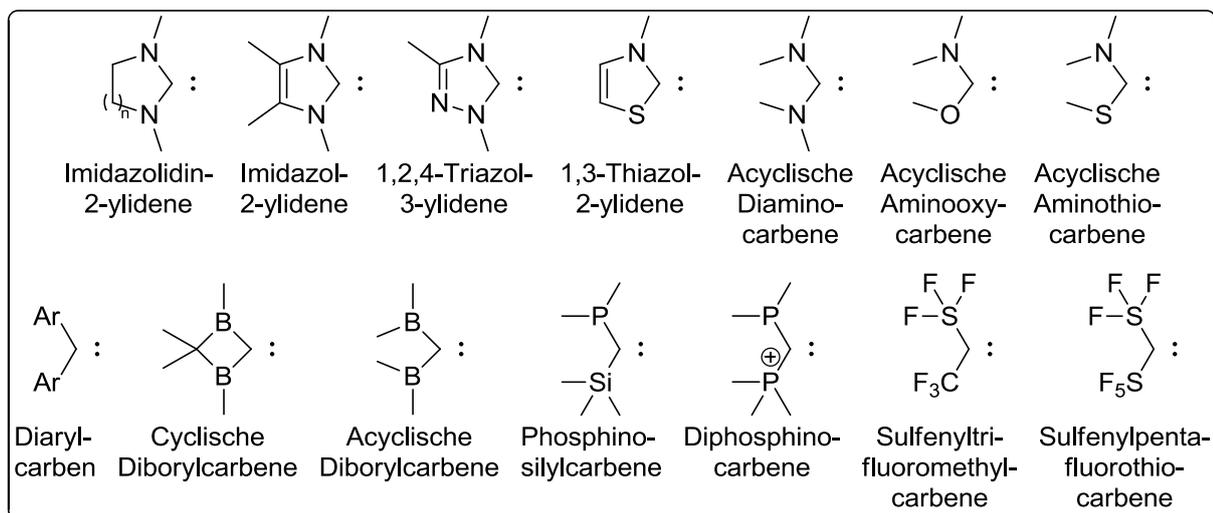


Abbildung 6: Übersicht über stabile, cyclische und acyclische Triplet-, bzw. Singulettcarbene.

Die elektronischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften von NHCs als stark koordinierende Liganden, führten zu einem großen Interesse die mit Ihnen gebildeten Übergangsmetallkomplexe in katalytischen Reaktionen näher zu untersuchen.

1.2 Klassifizierung von stabilen *N*-heterocyclischen Carbenen

Zu den sich am stärksten entwickelnden Themengebieten in der Chemie der letzten Jahre gehört mit Sicherheit die asymmetrische Katalyse mit Hilfe von Übergangsmetallkomplexen. Die Stabilisierung des Metallzentrums bei der Durchführung homogener Katalysereaktionen erfolgt dabei durch den Einsatz stark koordinierender organischer Liganden unter denen sich insbesondere eine Klasse an Liganden in den letzten 10 Jahren verstärkt hervorgetan hat, und die vorherrschende Klasse der Phosphine zunehmend verdrängt, nämlich die Klasse der *N*-heterocyclischen Carbene. Die Koordination erfolgt hierbei über ein zentrales Carben-Kohlenstoffatom, welches sich in einem divalenten Zustand mit lediglich sechs Valenzelektronen befindet, sodass es sich bei *N*-heterocyclischen Carbenen um eine neutrale Substanzklasse handelt. Im Wesentlichen können sich dabei zwei energetische Zustände für

die Elektronenverteilung des Carben-Kohlenstoffatoms ergeben, die als Singulett- und Triplettzustand bekannt sind.

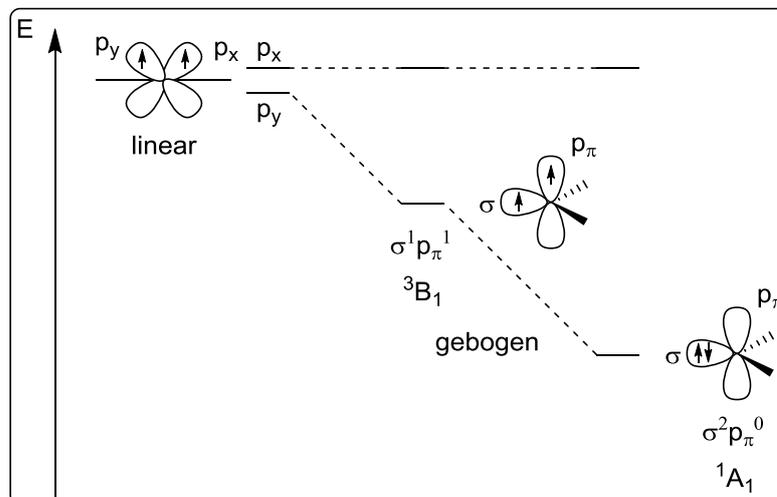


Abbildung 7: Frontale Grenzorbitale und Elektronen-Konfiguration von Carbenkohlenstoffzentren.

Der Triplettzustand ergibt sich durch Rekombination zweier energetisch verschobener p-Orbitale (p_x , p_y) mit linearer Bindungsgeometrie zu einem sp^2 -hybridisierten Zustand der eine gebogene Bindungsgeometrie aufweist und von den meisten Carbenen eingenommen wird (**Abbildung 7**). Das sich dadurch ausbildende σ -Orbital weist einen partiellen s-Charakter auf, sodass Triplett-, und Singulettzustand energetisch stabiler ausfallen als der sp -hybridisierte Zustand. Der Singulettzustand ($\sigma^2 p_\pi^0$, 1A_1) ergibt sich durch eine Umverteilung der beiden nicht-bindenden Elektronen im Triplettzustand ($\sigma^1 p_\pi^1$, 3B_1), die die leeren Orbitale (σ , p_π) mit paralleler Spinorientierung besetzten, zu einer Anordnung mit antiparallelem Spin im σ -Orbital, welcher der energetisch stabilsten Anordnung mit gebogener Bindungsgeometrie entspricht. Weitere mögliche, im Allgemeinen schlechter stabilisierte Singulettzustände mit anti-paralleler Spinanordnung ($\sigma^0 p_\pi^2$, 1A_1) und ($\sigma^1 p_\pi^1$, 1B_1) sind zwar möglich, werden jedoch hier im Weiteren nicht besprochen. Die Multiplizität des Grundzustandes ist von entscheidender Bedeutung für die Eigenschaften und die Reaktivität von Carbenen.¹⁷ So weisen Singulett-Carbene durch ihr gefülltes σ -, und leeres p_π -Orbital einen ambiphilen Charakter auf, der mit σ -Donor- π -Akzeptor-Liganden zu vergleichen ist. Dagegen können Triplett-Carbene als Diradikale mit ungepaarten Elektronen aufgefasst werden. Liegt der energetische Unterschied zwischen σ -, und p_π -Orbital über 2 eV bilden sich bevorzugt Singulett-Carbene, während bei kleiner Energielücke ab 1.5 eV der Triplettzustand angenommen wird.¹⁸ Die Multiplizität des Grundzustands ist zudem von sterischen, aber auch elektronischen Effekten abhängig. σ -Elektronenziehende, elektronegative Substituenten senken die Energie des nicht-bindenden σ -Orbitals, erhöhen die energetische Lücke zum

energetisch unbeeinflussten p_π -Orbital und führen zur Stabilisierung des Singulettzustands. Dagegen wird durch σ -elektronenschiebende, elektropositive Substituenten die energetische Lücke zwischen den beiden multiplizitätsbestimmenden Orbitalen verringert, wodurch der Triplettzustand stabilisiert wird.¹⁹ Neben diesen elektronisch induktiven-, können auch elektronisch mesomere Effekte die Multiplizität von Carbenen beeinflussen.²⁰

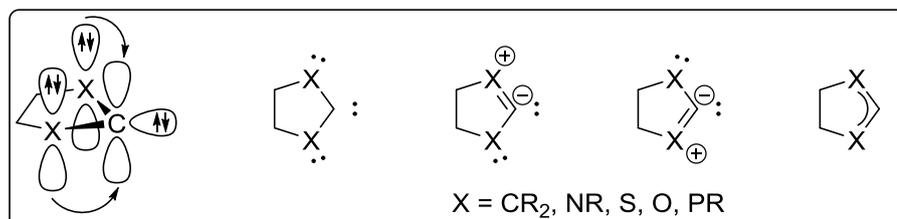


Abbildung 8: Elektronenkonfiguration und Resonanzstrukturen von heterocyclischen X_2C -Carbenen am Beispiel einer Fünfringstruktur.

Teilt man die benachbarten Substituenten des Carbenkohlenstoffatoms in drei Kategorien (X,Z,C) mit X als π -elektronenschiebende, Z als π -elektronenziehende und C als Kohlenstoffatome, die einen Teil des konjugierten Systems bilden ein, lassen sich verschiedene Aussagen über die Stabilität und die Elektronenkonfiguration entsprechender Carbene treffen.²¹ So nehmen Carbene des Typs Z_2C den Singulettzustand mit linearer, oder nahezu linearer Geometrie ein, wobei Z z.B. Li, BH_2 oder BeH entsprechen kann.²² Kombinationen des Typs XZC , bestehend aus einem π -Akzeptor und einem σ -Donor führen zu Triplett-Carbenen zu denen Bertrands Phosphanyl(silyl)carbene $(R_2N)_2P-C-SiR_3$, (Phosphanyl)(Phosphino)carbene und Trifluorethylidentrifluoridcarbene zählen.^{23,24} Auch andere Triplett-Carbene des Typs C_2C mit Halbwertszeiten von bis zu 9 Minuten, die durch Substitution des Carbenkohlenstoffzentrums mit zwei Kohlenstoffatomen, welche einen Teil des konjugierten Systems bilden, sind bekannt. Dabei sind die Struktur und der sterische Anspruch der eingeführten Substituenten entscheidende Parameter für deren Stabilität und Reaktivität gegenüber elementarem Sauerstoff.²⁵ Die im Weiteren besprochenen Typen von Carben-Liganden beschränken sich auf stabile cyclische Carbene des Typs X_2C und damit Carbene, in denen das zentrale Carbenkohlenstoffatom durch zwei π -Donoren stabilisiert wird. Dabei erhöhen die π -Elektronen der Substituenten durch Wechselwirkung mit dem p_π -Orbital des Carbenkohlenstoffatoms dessen relative energetische Lage ohne die des σ -Orbitals zu beeinflussen, wodurch es durch Vergrößerung der σ - π -Energilücke bevorzugt zur Ausbildung von Singulett-Carbenen und eines vier-Elektronen-drei-Zentren π -Systems kommt, dessen mögliche Resonanzstrukturen exemplarisch anhand eines Fünfrings in **Abbildung 8** dargestellt sind.

1.2.1 Carbenliganden ausgehend von Fünfringsystemen

Obwohl eine Reihe an *N*-heterocyclischen Drei-,²⁶ und Vierringcarbenen²⁷ bekannt sind, stellen Fünfringcarbene die mit Abstand größte Gruppe der *N*-heterocyclischen Carbenstrukturen dar. Neben klassischen Ringsystemen die sich lediglich aus dem NCN-Grundmotiv und einem geschlossenen Kohlenstoffringsystem zusammensetzen, können auch andere Heteroatome wie Schwefel und Phosphor eine Position im Ringsystem einnehmen, wengleich diese eine Minderheit innerhalb dieser Ligandenklasse darstellen.

1.2.1.1 Imidazolin-2-ylidene

N-heterocyclische Fünfringsysteme lassen sich in zwei Gruppen von gesättigten Imidazolidin-2-ylidenen und ungesättigten Imidazolin-2-ylidenen einteilen. Eine Vielzahl heute bekannter ungesättigter Imidazolin-2-ylidene entspricht dem Verbindungstyp **18**, der aus den entsprechenden Imidazoliumsalzen **17** durch Deprotonierung mit geeigneten Basen oder mittels reduktiver Desulfonierung ausgehend von Imidazolin-2-thionen **19** dargestellt werden kann (**Abbildung 9**).

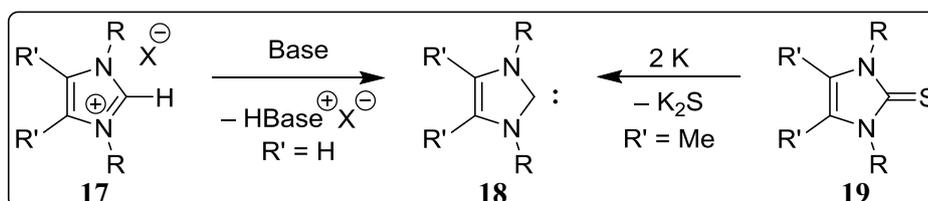


Abbildung 9: Synthese von Imidazolin-2-ylidenen des Typs **18**.

Voraussetzung für die Darstellung freier und stabiler Imidazolin-2-ylidene mit Hilfe von Basen, ist die Deprotonierungsfähigkeit der C-2-Position. Basen wie NaH, KO^tBu, oder deprotoniertes DMSO haben sich im Lösungsmittel THF als besonders geeignet erwiesen. KH und NaH sind zwar unlöslich in THF, können jedoch in Gegenwart katalytischer Mengen KO^tBu oder deprotoniertem DMSO eine akzeptable Reaktionsrate aufbauen. Bei einigen Imidazoliumsalzen mit aziden Substituenten muss auf den Einsatz sterisch anspruchsvoller Basen wie KHMDS zurückgegriffen werden, um selektiv nur die C-2-Position zu deprotonieren.²⁸ Für Imidazoliumsalze des Typs **18** gibt es zwei Syntheserouten die heute überwiegend zu deren Darstellung verwendet werden. Dabei wird entweder der *N,N'*-disubstituierte heterocyclische Fünfring durch nucleophile Substitution an den

Stickstoffatomen des Imidazolringes selbst (A), oder durch Multikomponentenreaktionen aus mehreren Startmaterialien in einem Schritt (B) aufgebaut. **Abbildung 10** zeigt den nach Syntheseroute (A) stattfindenden Aufbau von gleich-, und unterschiedlich substituierten Imidazoliumsalzen **18** ausgehend von Imidazol **20**, wobei die Einführung von Alkylsubstituenten einfacher ausfällt als die von Arylsubstituenten.²⁹ Unter Deprotonierung der N-1-Position des heterocyclischen Ringsystems bildet sich zunächst ein Salz, welches mit dem ersten Äquivalent eines entsprechenden Alkylhalogenids unter Bildung des *N*-Alkylimidazols **22** reagiert.³⁰ Das zweite Äquivalent des Alkylhalogenids reagiert in analoger Weise unter Bildung des *N,N'*-Dialkylimidazoliumsalzes **21**.³¹

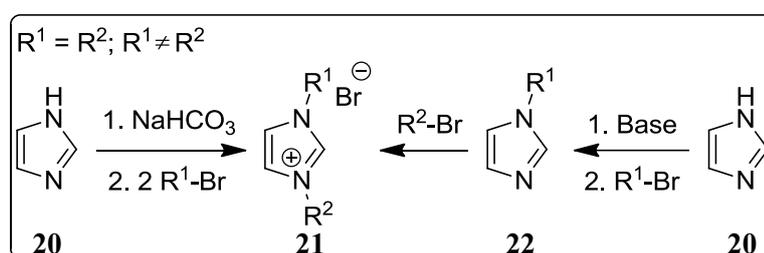


Abbildung 10: Synthese von gleich-, und unterschiedlich *N,N'*-disubstituierten Imidazoliumsalzen **21.**

Auf diese Weise lassen sich sowohl unterschiedlich substituierte Imidazoliumsalze mit zwei verschiedenen Substituenten in einer schrittweisen Alkylierung, als auch gleich substituierte Imidazoliumsalze in einer Eintopfreaktion bei Vorhandensein einer geeigneten Base darstellen.³² Für die Darstellung gleich substituiertes *N,N'*-Dialkylimidazoliumsalze in Form einer Eintopfreaktion eignet sich insbesondere die Syntheseroute (B), die vor allem die Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten ermöglicht ($R = \text{Ferrocenyl}$, oder $2,6\text{-}i\text{PrC}_6\text{H}_3$).³³ Die Multikomponentenreaktion setzt sich dabei aus 2 Äquivalenten eines primären Amins, Glyoxal, Formaldehyd und einer geeigneten Brønsted Säure zusammen (**23**) (**Abbildung 11**).³⁴

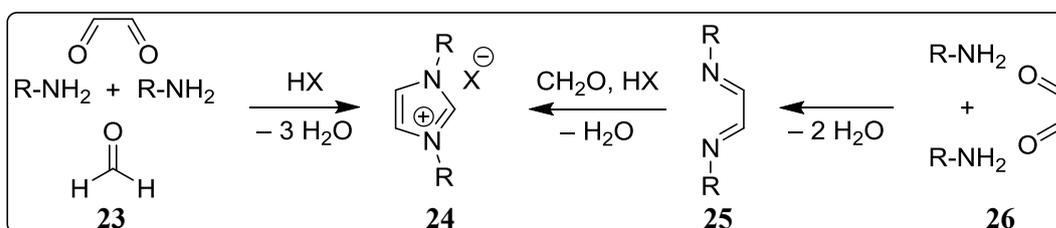


Abbildung 11: Synthese gleich *N,N'*-disubstituierter Imidazoliumsalze **24.**

Das anfänglich aus **26** gebildete Kondensationsprodukt eines Diimins **25**, welches sich auch isolieren lässt, reagiert anschließend in einer Cyclisierungsreaktion mit Formaldehyd zum entsprechenden *N,N'*-Dialkylimidazoliumsalz **24**. Mit Syntheseroute (B) lassen sich jedoch auch unterschiedlich substituierte Imidazoliumsalze aufbauen. Dazu wird die

Multikomponentenreaktion mit einer *N*-Alkylierungsreaktion aus Syntheseroute (A) verknüpft. Dabei wird zunächst in einer Multikomponentenreaktion aus **27** bei pH 1 ein monoalkyliertes *N*-Alkylimidazoliumsalz **28** gebildet, welches sukzessiv in Gegenwart einer Base und eines Alkylhalogenids in ein unterschiedlich substituiertes *N,N'*-Dialkylimidazoliumsalz **29** überführt wird (**Abbildung 12**).

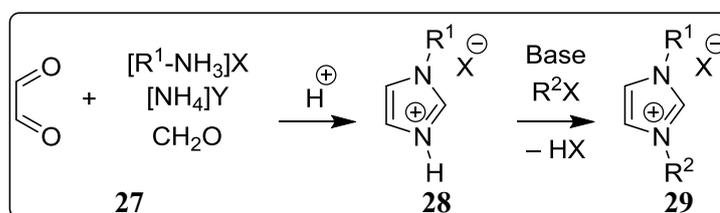


Abbildung 12: Synthese unterschiedlich *N,N'*-disubstituierter Imidazoliumsalze **29.**

Dass es auch andere Wege zur Darstellung von Imidazolin-2-ylidenvorstufen gibt, zeigt folgende Synthese eines Imidazoliumsalzes ausgehend von einem Oxazoliumsalz, das in Folge einer heterocyclischen Umwandlung das entsprechende Imidazoliumderivat bildet. Fürstner *et al.*³⁵ synthetisierte dazu das Oxazoliumsalz **30**, dessen Sauerstoffatom innerhalb des Oxazolringsystems in Gegenwart eines primären Amins ausgetauscht wurde. Das gebildete Imidazolidiniumsalz **31** eliminiert unter Wärmeeinwirkung in einer säurekatalysierten Reaktion Wasser, und bildet so das unterschiedlich *N,N'*-disubstituierte Imidazoliumsalz **32** (**Abbildung 13**).

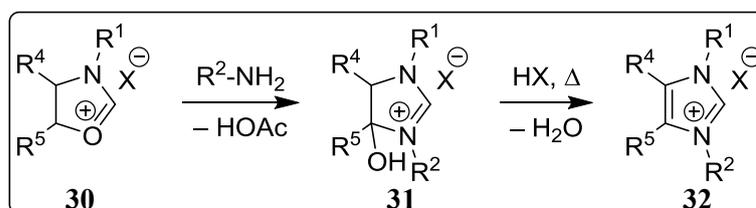


Abbildung 13: Synthese unterschiedlich *N,N'*-disubstituierter Imidazoliumsalze **32 ausgehend von Oxazoliumvorstufen **30**.**

Neben den bisher besprochenen Synthesewegen zur Darstellung von Imidazoliumsalzen des Typs **17** als Vorstufen für die Herstellung von Imidazolin-2-ylidenen soll abschließend noch auf die Synthese von Imidazolin-2-thion eingegangen werden.

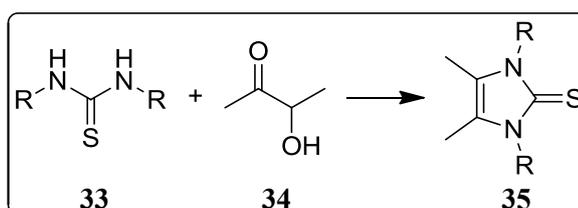


Abbildung 14: Synthese von Imidazolin-2-thion **35.**

Als Standardvorschrift bezüglich der Synthese dieser Carbenvorstufen hat sich die von Kuhn *et. al.*³⁶ entwickelte Reaktion zwischen α -Hydroxyketonen, wie 3-Hydroxy-2-butanon **34** mit geeigneten N,N' -disubstituierten Thioharnstoffderivaten **33** hervorgeraten (**Abbildung 14**).

1.2.1.2 Imidazolidin-2-ylidene

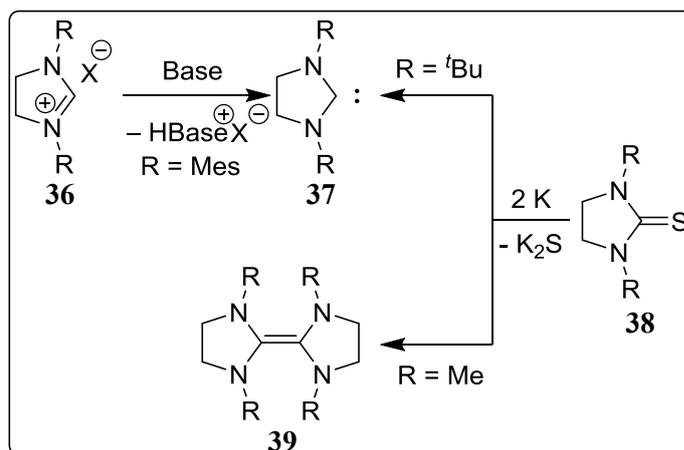


Abbildung 15: Synthese von Imidazolidin-2-ylidenen **37 und Entetramine **39**.**

Bei den gesättigten Fünfringsystemen des Typs **37** erfolgt die Bildung des Carbens in Analogie zu den ungesättigten N -heterocyclischen Fünfringen (**Abbildung 15**). Im Gegensatz zum N,N' -Substitutionsmuster bei Imidazolin-2-ylidenen ist man bei der Darstellung von Imidazolidin-2-ylidenen aufgrund der kinetischen Stabilisierung des Carbenzentrums auf sterisch anspruchsvolle Substituenten angewiesen, um die Tendenz zur Bildung von Entetraminen **39** bei der Carbenbildung zu unterdrücken.³⁷

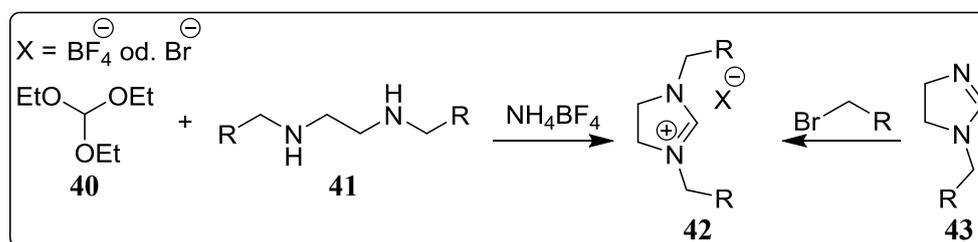


Abbildung 16: Synthesen gleich N,N' -disubstituierter Imidazolidiniumsalze **42.**

Gleich substituierte Imidazolidiniumsalze **42** können durch N,N' -Dialkylierung von monoalkylierten Hydroimidzolderivaten **43**, oder durch säurekatalysierte Cyclisierungsreaktionen von N,N' -Dialkylethylenediaminen **41** mit Orthoestern wie **40** erhalten werden (**Abbildung 16**), wobei letztere bei der Synthese der Carbenvorstufen zu 1,3-Bis(N,N' -dialkylamino)-imidazolidin-2-yliden und eines Acetylnaphthalen annilierten

Imidazolidiniumsalzes verwendet wurden.^{38,39} In Analogie zu den Imidazolin-2-thionen **35** lassen sich ebenfalls entsprechende Imidazolidin-2-thione **47** als Vorstufe zur Synthese von Imidazolidin-2-ylidenen verwenden. Ausgehend von *N,N'*-Dialkylethylendiaminen **41** lassen sich diese in Verbindung mit CS₂ darstellen. **Abbildung 17** zeigt eine solche Synthese, bei der das Diamin **44** zunächst mit CS₂ **45** zu einer zwitterionischen *N*-Alkyl-*N'*-(β -alkylaminoethyl)dithiocarbamylsäure **46** reagiert, welche entweder in einer direkten Eliminierungsreaktion unter thermischer Zersetzung zum entsprechenden *N,N'*-disubstituierten Imidazolidin-2-thion **47** reagiert, oder durch Oxidation zum 2,5-Dialkyltetrahydro-1,2,5-thiadiazin-6-thion **48**, welches dann unter erneuter thermischer Zersetzung zu **47** übergeht.

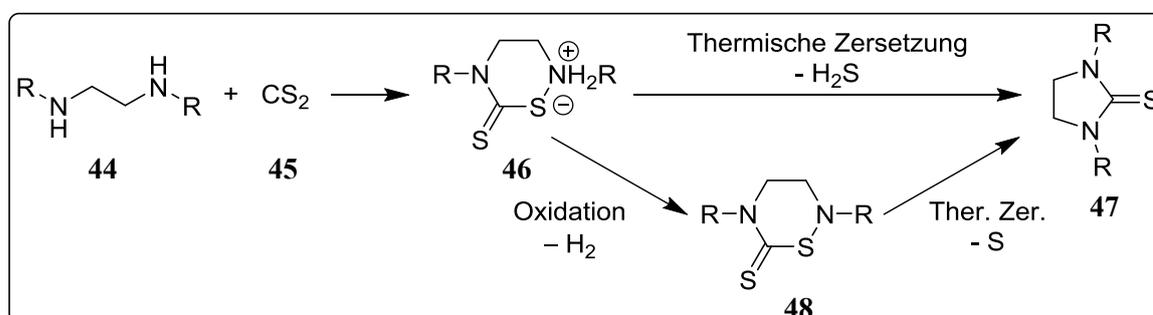


Abbildung 17: Synthesen und Zwischenstufen von Imidazolidin-2-thionen 47.

Die bisher besprochenen stabilen *N*-heterocyclischen Carbene bei Fünfringsystemen beschränkten sich auf lediglich zwei Stickstoffatome im Heterocyclus. Auf die Klasse der Triazol-5-ylidene, die drei Stickstoffatome im Ringsystem aufweisen,⁴⁰ soll nicht näher eingegangen werden, da die Klasse an *N*-heterocyclischen Liganden zwar in Übergangsmetallkomplexen eingesetzt werden können, aber hauptsächlich als Organokatalysatoren in asymmetrischen Benzoin-Kondensationen und verwandten Reaktionen Verwendung finden.

1.2.1.3 Benzimidazolin-2-ylidene und verwandte benzannilierte Verbindungen

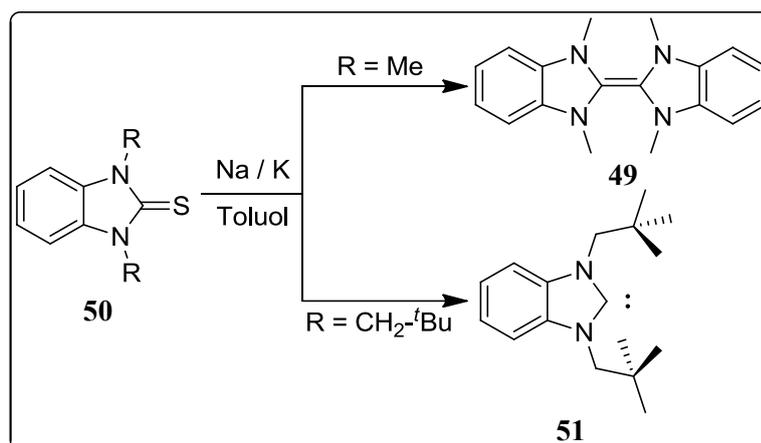


Abbildung 18: Synthese von Benzimidazolin-2-ylidenen 49 und den Dimeren 51.

Eine besondere Klasse an *N*-heterocyclischen Carbenen stellen die Benzimidazolin-2-ylidene dar, die über ein erweitertes mesomeres Ringsystem verfügen. **Abbildung 18** zeigt die Darstellung eines solchen Carbens **51** und dessen Dimerisierungstendenz zu **49** ausgehend von einem Benzimidazolin-2-thion **50** in Abhängigkeit des Substitutionsmusters. Allgemein lassen sich die entsprechende Vorstufen der Benzimidazoliumsalze in Analogie zu den Imidazoliumsalzen **21** durch *N,N'*-Alkylierung von Benzimidazol⁴¹ oder durch Cyclisierungsreaktionen zwischen *N,N'*-dialkylsubstituierten *ortho*-Phenyldiaminen und Formaldehyd⁴² darstellen. **Abbildung 19** zeigt eine Reihe von Benzimidazolin-2-ylidenen, die auf diesen Reaktionswegen zugänglich werden.

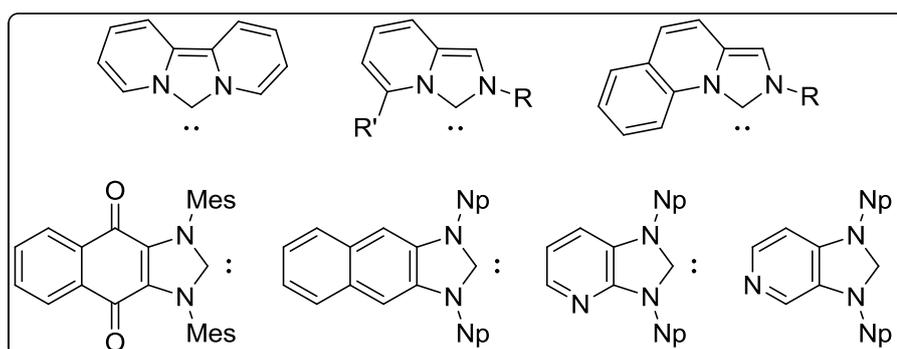


Abbildung 19: Carbo-, und Pyrido-annilierte Imidazolin-2-ylidene. (Np = Neopentyl, Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl).

Die Annilierung von Imidazolin-2-ylidenen verändert im Allgemeinen die elektronische Situation am Carbenkohlenstoffatom in Abhängigkeit der π -Donor-, bzw. Akzeptor Kapazität des annilierten Ringsystemes. Dabei haben quantenmechanische Berechnungen gezeigt, dass die Annilierung i.d.R. zu einer Destabilisierung des *N*-heterocyclischen Carbens führt.⁴³ In weiteren Untersuchungen hat sich gezeigt, dass die Benzimidazolin-2-ylidene hinsichtlich ihrer strukturellen und spektroskopischen Eigenschaften zwischen den ungesättigten

Imidazolin-2-ylidenen und den gesättigten Imidazolidin-2-ylidenen eingeordnet werden können. Parallelen zeigen sich zu den Imidazolidin-2-ylidenen hinsichtlich der Dimerisierungstendenz bei Fehlen von sterisch anspruchsvoll gestalteten Substituenten, während sie strukturell durch das Vorhandensein einer Doppelbindung im Ringsystem eher den ungesättigten Imidazolin-2-ylidenen zugeordnet werden können. Hinsichtlich der spektroskopischen ^{13}C -Daten liegt die chemische Verschiebung des C-2-Atoms von Benzimidazolin-2-ylidenen des Typs **51** genau zwischen den typischen Werten von gesättigten bzw. ungesättigten *N*-heterocyclischen Fünfringsystemen. Dies trifft ebenso auf die $\text{N}^1\text{-C}^2\text{-N}^3$ -Bindungswinkelgeometrie zu. Trotz fehlender analytischer Daten lässt sich aus diesem intermediären experimentellen Verhalten darauf schließen, dass die Größe der Energie-Lücke zwischen Singulett-, und Triplettzustand von **51** ebenfalls zwischen Imidazolin-, und Imidazolidin-2-ylidenen liegen sollte. Neben den klassischen Ringsystemen bei *N*-heterocyclischen Carbenen mit Kohlenstoffrückgrat eignen sich auch andere Heteroatome wie z.B. Bor, die Anstelle von Kohlenstoff das Ringsystem des Carbenringes aufbauen können.⁴⁴ Im Folgenden soll aber nicht mehr näher auf diese Ligandenklasse eingegangen werden.

1.2.2 Donor-funktionalisierte und polydentate Carbenliganden

1.2.2.1 Donor-funktionalisierte Carbenliganden

Nach der Entdeckung stabiler *N*-heterocyclischer Carbenliganden durch Arduengo *et al.*¹⁶ bestand sehr früh das Interesse daran unterschiedlichste *N*-heterocyclische Carbene und deren Ringsysteme durch Einbringen starker σ -, und π -Donoren nach der *in-situ* Deprotonierung gegenüber Metallen zu stabilisieren bzw. durch die Substitution mit derartigen Gruppen als stabile Verbindungen oder Komplexe isolieren zu können. Seitdem sind eine Vielzahl von Donor-funktionalisierten *N*-heterocyclischen Carbenen synthetisiert worden, wobei die größte Gruppe durch die Fünfringcarbene bestimmt wird. Im Folgenden soll dieser Typ anhand der Imidazolin-2-ylidene beschrieben werden. Zu den bekanntesten Motiven für die *N*-alkylierten-, bzw. *N*-arylierten Donorsubstituenten zählen Alkoxy- (**56**), Amin- (**52**), oder Phosphingruppen (**53**) die kurz nach der Entdeckung stabiler Carbene von Herrman *et al.*^{34a} ausgehend von Imidazol durch Deprotonierung mit NaH in einer Ammoniak/THF-Mischung

bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ synthetisiert wurden. Daneben sind auch Carbonyl- (**54**)⁴⁵, Pyridyl- (**57**)⁴⁶, und Pyrazolylgruppen (**55**)⁴⁷ zur Donorfunktionalisierung bekannt (**Abbildung 20**).

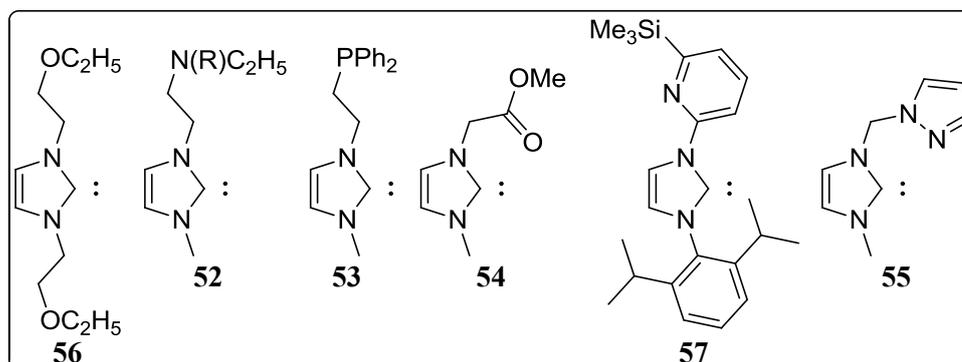


Abbildung 20: Auswahl an Donor-funktionalisierten N-heterocyclischen Carbenen.

Ihnen gemeinsam ist die Möglichkeit zur *in-situ* Deprotonierung in Lösung und damit der Herstellung von Metallkomplexen, obwohl sie in freier Form oft nicht isoliert werden können. Darüber hinaus sind auch acide Donorgruppen wie sekundäre Amine und Hydroxygruppen möglich. Wie in **Abbildung 21** dargestellt, lassen sich bei Imidazolin-basierten Fünfringcarbenen Hydroxyfunktionen durch den nucleophilen Angriff an Epoxiden einführen (Synthese von Imidazoliumsalz **58**).⁴⁸ Bei der *in-situ* Deprotonierung ist dann jedoch ein Überschuss an Base notwendig, um die Bildung zwitterionischer Alkoholatoimidazoliumderivate **59** zu verhindern. Die mit Basenüberschuss gebildeten Alkalimetallcarbenaddukte wie **60** eignen sich dann insbesondere für den Einsatz als Carben-transferreagenzien. Die Bildung zwitterionischer Imidazolin-2-ylidene kann auch bei der Synthese von Carbenen mit sekundären Aminogruppen als Seitenarm beobachtet werden.⁴⁸

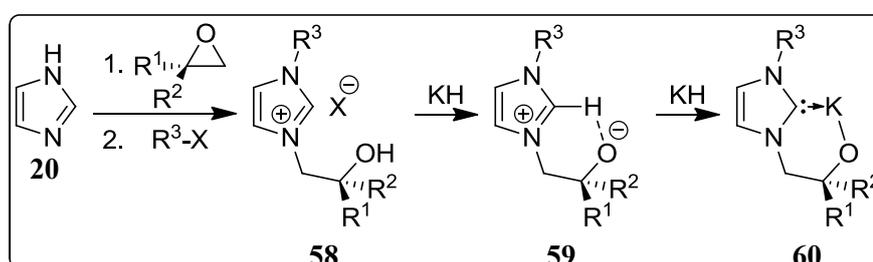


Abbildung 21: Synthese und Alkalimetalladduktbildung des Hydroxy-funktionalisierten Imidazolin-2-yliden 60.

In Analogie zur schrittweisen Bildung von zwitterionischen Carbenintermediaten bei Hydroxy-, und Aminofunktionalisierten Carbenen kann ein Überschuss an Base bei der Deprotonierung auch zum Aufbau einer zusätzlichen Koordinationsstelle verwendet werden. Chirale Carbenanaloge mit zwei Hydroxygruppen wurden in der Arbeitsgruppe Wilhelm⁴⁹

ebenfalls untersucht. So sind Idenylato-, und Fluorenylato-substituierte Imidazolin-2-ylidene bekannt, bei denen das zweite Äquivalent an Base nach der Deprotonierung der C-2-Position einer Carbovorstufe wie **61** eine CH-Position des entsprechenden Seitenarms deprotoniert und ein stabilisiertes Carbanion ähnlich wie bei Cp-Liganden schafft. Dieses trägt dann zur Bildung und Stabilisierung des sich bildenden Kaliumadduktes **62** bzw. von Metallzentren bei (**Abbildung 22**).⁵⁰

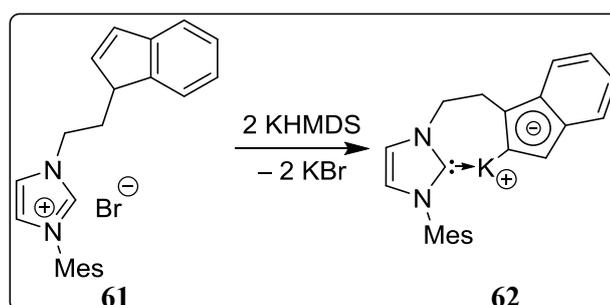


Abbildung 22: Synthese Idenylato-substituierter Imidazolin-2-ylidene.

1.2.2.2 Verbrückte und Polydentate Carbenliganden

In Anlehnung an bereits bekannte mehrfach koordinierende Liganden für Metallzentren wurden von Herrmann *et al.*^{34a} die ersten verbrückten Imidazolin-2-ylidene mit einer Ethylenbrücke synthetisiert. **Abbildung 23** zeigt die Synthese einfach verbrückter bidentater Imidazoliumvorstufen, die von Carbtree *et al.*⁵¹ unter Einsatz aliphatischer Dibromide in Kombination mit monoalkylierten Imidazoliumvorstufen synthetisiert wurden. Die Kettenlänge des aliphatischen Dibromids reguliert dabei den Umfang der Koordinationsgeometrie des Diimidazoliumliganden.

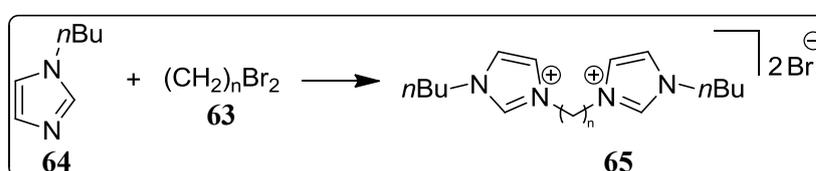


Abbildung 23: Synthese von Diimidazoliumsalzen **65** für $n = 1-4$.

In gleicher Weise sind verbrückte Dibenzimidazoliumsalze⁵² und daraus hervorgehende Bis(imidazolin-2-yliden)-Liganden bekannt, die durch Deprotonierung mit sterisch gehinderten Basen oder durch reduktive Desulfonierung von Bis(benzimidazolin-2-thionen) erhalten werden können.⁵³ Dabei wird häufig das bereits von den unverbrückten Benzimidazolium-2-ylidenen bekannte Dimerisierungsverhalten unter Bildung von

Dibenzotetraazafulvalenen mit einer intramolekularen, nicht-planaren C=C-Doppelbindung beobachtet. Neben einfach verbrückten NHC-Ligandensystemen sind darüber hinaus dreiarmige Tricarbenliganden bekannt.^{54,55,56} Inspiriert von der Entwicklung tridentater Pincer Liganden mit amino⁵⁷, - und phosphorhaltigen⁵⁸ Donorgruppen wurde von verschiedenen Forschergruppen deren Koordinationstopologie auf *N*-heterocyclische Carbene übertragen. Dabei wurden verschiedene Typen von NHC-Liganden sowohl als Trägermolekül für phosphin-, oder stickstoffhaltige Seitenarme, wie auch als Donorgruppen für Übergangsmetallzentren mit Platin oder Palladium eingesetzt. Neben Pyridin- (**66a**)⁵⁹, Lutidin- (**66b**)⁶⁰ und Phenyl-verbrückten Bis(imidazolin-2-ylidenen) (**66c**⁶¹, **66d**⁶⁰) sind auch Bis(benzimidazolin-2-ylidene) (**67a**⁶², **67b**⁶³) bekannt, von denen sich die meisten nicht in freier Form isolieren ließen.

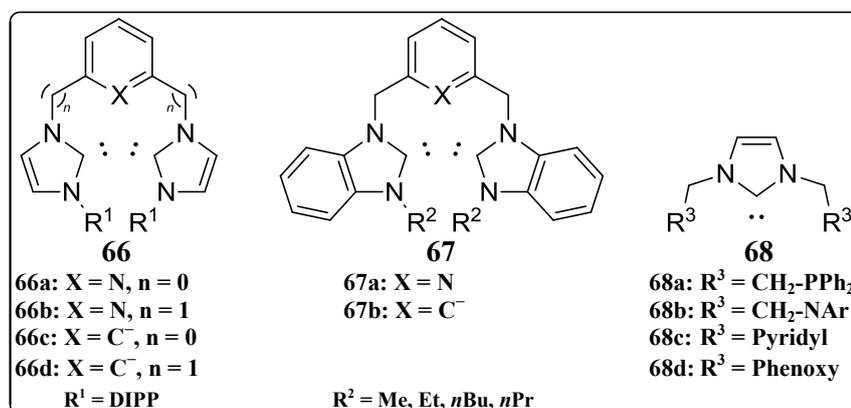


Abbildung 24: Pincerliganden mit NHC-haltigen Donorgruppen.

Abbildung 24 zeigt eine Auswahl derartiger NHC-haltiger Pincerliganden mit Imidazolin-, bzw. Benzimidazolin-2-yliden-gruppen als Donorsubstituenten, während Verbindung **68** als Beispiel für Pincerliganden dienen soll, in denen der NHC-Ligand mit entsprechenden phosphor-, oder stickstoffhaltigen Donorgruppen substituiert wurde. Ein weiteres Forschungsgebiet im Bereich der polydentaten *N*-heterocyclischen Carbene stellt die Synthese von cyclischen Polycarbenen dar, die sowohl strukturelle als auch elektronische Parallelen zu Porphyrinen⁶⁴ und Kronenethern aufweisen.⁶³⁻⁷⁰

1.2.3 Carbenliganden ausgehend von Sechs-, und Siebenringssystemen

Im Zuge der bereits stark untersuchten Systeme für Fünfringcarbene sind insbesondere in den letzten Jahren die Sechs-, und Siebenringssysteme für *N*-heterocyclische Carbene näher in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. Das erste *N*-heterocyclische Sechsringcarben wurde bereits 1996 von Iwasaki *et al.*⁷³ beschrieben.

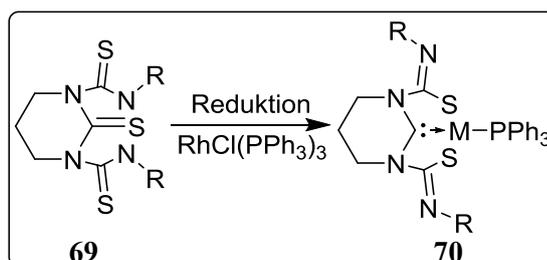


Abbildung 25: Erster NHC-Komplex mit Sechsringcarben für M = Rh.

Durch gleiche *N,N'*-Alkylierung mit zwei Thioamidgruppen konnten dabei die Tetrahydropyrimidin-2-ylidene **69** in Metallkomplexen wie **70** durch eine Austauschreaktion mit dem hypervalenten, intramolekular gebundenen Schwefelatom durch geeignete Metalle wie Rh stabilisiert und nachgewiesen werden (Abbildung 25).

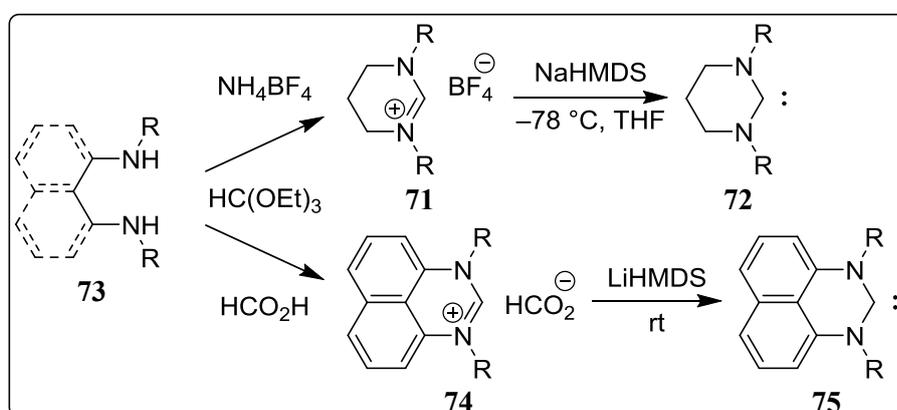
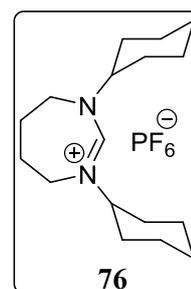


Abbildung 26: Synthese gleich *N,N'*-disubstituierter Sechsringcarbene mit R = *i*Pr.

Eine der am weitesten verbreiteten Methoden zur Darstellung von Sechsringcarbenvorstufen bleibt der bereits in Abschnitt 1.2.1.2 beschriebene Weg einer säurekatalysierten Cyclisierungsreaktion mit Orthoestern ausgehend von *N,N'*-disubstituierten sekundären Diaminen mit aliphatischem oder auch aromatischem Rückgrat. **Abbildung 26** zeigt exemplarisch die nach dieser Methode von Alder *et al.*⁷⁴ und Richeson *et al.*⁷⁵ synthetisierten Tetrahydropyrimidiniumsalze **71** und **74**, sowie die daraus *in-situ* dargestellten Tetrahydro-

pyrimidin-2-ylidene **72** und **75**, wobei beide ausgehend von dem entsprechenden Diaminonaphthalenderivat **73** synthetisiert wurden. Hinsichtlich der chemischen Verschiebung des C²-Atoms in ¹³C-Spektren sind Sechsringcarbene des Typs **72** (mit R = ⁱPr, δ = 236 ppm) bzw. **75** (mit R = ⁱPr, δ = 241.7 ppm) mit gesättigten *N*-heterocyclischen Carbenen wie den Imidazolidin-2-ylidenen vergleichbar. Auch die C-N-Bindungslängen verhalten sich analog zu bereits bekannten Fünfringsystemen mit kürzeren endocyclischen-, und längeren exocyclischen C-N-Bindungslängen. Das Dimerisierungsverhalten von Sechsringcarbenen unter Bildung von Entetraminen ist wie bei den meisten *N*-heterocyclischen Carbenen stark von der Ringgröße und den stabilisierenden Substituenten abhängig. So zeigen **72** und **75** keine Dimerbildung unter Standardbedingungen mit R = ⁱPr. Lediglich der N¹-C²-N³-Bindungswinkel fällt durch die Erweiterung des Ringsystems vergrößert aus (N¹-C²-N³ (**72**) = 116.3°, N¹-C²-N³ (**75**) = 115.3°, mit R = ⁱPr). Nach der gleichen Syntheseroute wurde von Iglesias *et al.*⁷⁶ auch das Diazepanyliden **76** synthetisiert. Das dafür benötigte *N,N'*-disubstituierte Diamin wurde in einer Kondensationsreaktion aus dem entsprechend unsubstituierten Diamin und Aldehyd durch Refluxieren in Toluol mit anschließender Reduktion durch Natriumborhydrid in Ethanol dargestellt. Sechs-, und Siebenringcarbene zeichnen sich durch eine erhöhte Basizität gegenüber den klassischen gesättigten Fünfringcarbenen aus, die wiederum basischer als deren ungesättigte Vertreter sind.⁷⁷ Dabei sind einige Sechsringcarbene dafür bekannt, basischer zu sein, als ihre korrespondierenden Siebenringstrukturen.⁷⁸ Dies verbessert die gewünschten σ -Donor Charakteristika dieses Carbentyps. Zudem ist die gesättigte Sechs-, und Siebenringstruktur von hohem Interesse zur Synthese chiraler Sechs-, und Siebenringsysteme. Die Übertragung chiraler Information auf Metallzentren und infolgedessen auf Substratmoleküle innerhalb asymmetrischer Reaktionen wird dabei von der stark erweiterten N¹-C²-N³-Bindungswinkelgeometrie unterstützt. So ist der Bindungswinkel von **76** (127.35°) gegenüber Fünfringsystemen wie Imidazolium-2-ylidene so stark erhöht, dass eine sterische Hinderung von Koordinationsstellen am Metallzentrum durch große Substituenten wie Cyclohexan oder Adamantan in Rhodium-, und Iridiumkomplexen möglich wird.^{76,79} Eine neuere Synthesemöglichkeit zur Darstellung von *N*-heterocyclischen Sechs-, und auch Siebenringcarbenen ist die von Bertrand *et al.*⁸⁰ entwickelte Methode einer Cyclisierungsreaktion ausgehend von mono-, als auch von Diheteroallylanionen mit aliphatischen Dibromiden und ermöglicht so auch die Synthese von cyclischen Alkyl(amino)carbenen (CAAC). **Abbildung 27** zeigt die Synthese der sechs-, und



siebengliedrigen Formamidiniumsalze **78** und **82** ausgehend von Dimesitylformamidin **79** durch Umsetzung mit 1,3-Dibrompropan **77** bzw. α,α' -Dibrom-*o*-xylol **81** in Gegenwart einer starken Base wie *n*-Butyllithium.

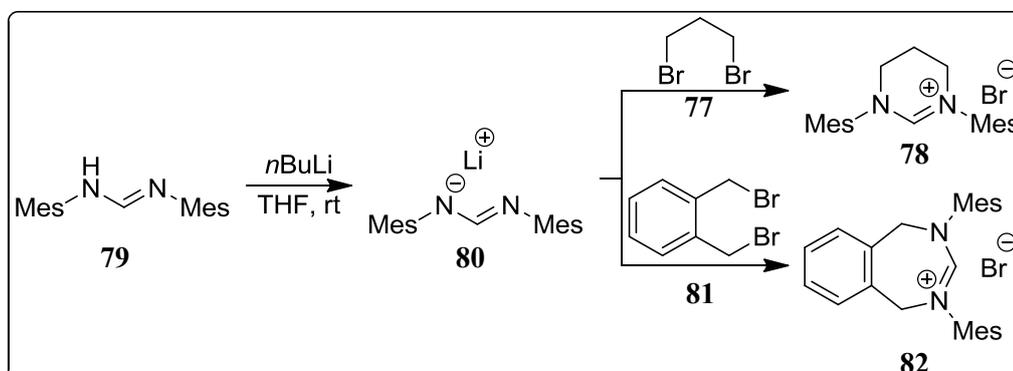


Abbildung 27: Synthese von *N*-heterocyclischen Sechs-, und Siebenringcarbenen ausgehend von gleich *N,N'*-disubstituierten Diarylformamidinen.

Von entscheidendem Vorteil bei dieser Synthesemethode ist die wesentlich höhere Ausbeute im Vergleich zur anfänglich beschriebenen Cyclisierungsreaktion, die auch bei Imidazolidiniumsalzen Verwendung findet.⁸¹ Neben gesättigten Vertretern klassischer *N*-heterocyclischer Siebenringcarbene sind durch die von Bertrand *et al.* entwickelte Synthesemethode auch ungesättigte Vertreter zugänglich. So wurden von Iglesias *et al.*⁸² in einer analogen Reaktion mit (*E*)-1,4-Dichlorbut-2-en **84** ausgehend von Dimesitylformamidin **79** das Diazepiniumsalz **85** synthetisiert (**Abbildung 28**).

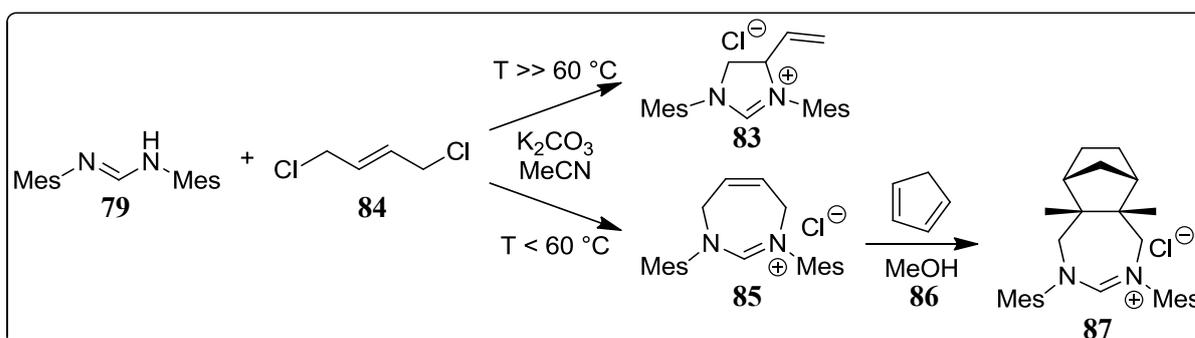
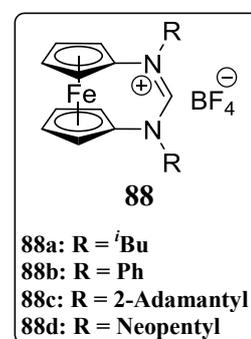


Abbildung 28: Synthese von ungesättigten *N*-heterocyclischen Siebenringcarbenen ausgehend von Dimesitylformamidin **79**.

Die Einführung einer olefinischen Doppelbindung (C^5 - C^6 -Position) innerhalb des Siebenringsystems führt zu einer erhöhten Stabilität und somit zu einem verringerten Torsionswinkel der C^4 - $N^1 \cdots N^3$ - C^7 -Bindungswinkelgeometrie. Der erhöhte Torsionswinkel führt außerdem zu einer nicht mehr coplanaren Anordnung der C^5 - C^6 -Doppelbindung zur N^1 - C^2 - N^3 -Bindungsebene. Dagegen führt die Doppelbindung nur zu einer geringen Veränderung des N^1 - C^2 - N^3 -Bindungswinkels, der bei **85** mit 127.4° zu gesättigten *N*-heterocyclischen Siebenringsystemen vergleichbar bleibt. Die Einführung der

Doppelbindung eröffnet jedoch auch neue Wege zur nachträglichen Modifikation des bereits cyclisierten und mit Substituenten versehenen Siebenringes. So wurde in einer Folgereaktion die Doppelbindung zur Durchführung einer [4+2]-Cycloaddition mit Cyclopentadien **86** genutzt, um regioselektiv das *endo*-Diels-Alder-Produkt **87** aufzubauen. Die Bildung des entsprechenden *exo*-Produkts konnte dabei nicht nachgewiesen werden. Neben den klassischen Sechs-, und Siebenringssystemen mit gesättigtem und ungesättigtem Kohlenwasserstoffrückgrat sind ebenfalls stickstoffreichere Systeme bekannt, die ausgehend von einem sechsgliedrigen Triazinringsystem gewonnen werden können, aber hier nicht näher erörtert werden.^{83,84,85} Abschließend zur Synthese von Sechs-, und Siebenringcarbenen soll noch auf ein ungewöhnliches Beispiel eingegangen werden. Siemeling *et al.*⁸⁶ synthetisierten dabei eine *N*-heterocyclische Sechsringcarbenvorstufe ausgehend von einem Ferrocyl-Sandwichkomplex. In einer Kondensationsreaktion zwischen Diaminiferrocen und einem entsprechenden Aldehyd wurde das in Toluol bei Raumtemperatur generierte Diimin direkt mit Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Diamin reduziert und anschließend mit Triethylorthoformiat in Gegenwart von Natriumtetrafluoroborat in die entsprechenden Carbenvorstufen **88** umgewandelt.



1.2.4 Chirale Carbenliganden mit verschiedenen Ringgrößen

Die Entwicklung neuer stabiler *N*-heterocyclischer Carbene war schon früh von dem Interesse begleitet, die starken σ -Donor Eigenschaften von Carbenen nicht nur für die Katalyse komplexer chemischer Reaktionen wie der Olefin Metathese oder von Palladium C-C-Kupplungsreaktionen (Suzuki-Miyaura, Heck-Reaktion) mit erhöhten Ausbeuten und verkürzten Reaktionszeiten zu nutzen, sondern deren starke koordinativen Eigenschaften auch zur Übertragung chiraler Information in enantioselektiven Reaktionen zu nutzen. Das folgende Kapitel soll verstärkt auf die verschiedenen Typen chiraler *N*-heterocyclischer Carbene, deren Strukturen sowie Probleme bei deren Anwendung eingehen. Um einen besseren Überblick über die möglichen Strukturen zu geben, wurde die Vielzahl an chiralen *N*-heterocyclischen Carbenen bzw. deren Vorstufen nach Gade *et al.*⁸⁷ in sechs Klassen unterteilt, die im Folgenden abschnittsweise behandelt werden.

1.2.4.1 NHC-Liganden, die *N*-Substituenten mit chiralen Zentren besitzen

Die ersten chiralen *N*-heterocyclischen Carbenliganden stammen aus der größten bekannten Gruppe an *N*-heterocyclischen Carbenen, nämlich den Fünfringsystemen. Chiralität wird dabei im Liganden durch das Einbringen von chiralen *N*-Substituenten erzeugt und führt im Allgemeinen zu Carbenvorstufen des Typs **89**. **Abbildung 29** zeigt eine Auswahl von gleich *N,N'*-disubstituierten Fünfringsystemen zu denen sowohl ungesättigte Imidazolium-, als auch gesättigte Imidazolidiniumsalze zählen. Zu den ersten synthetisierten Vertretern zählt die von Herrmann *et al.*⁸⁸ in einer Eintopfreaktion aus Glyoxal, Formaldehyd und einem chiralen Amin dargestellte Carbenvorstufe **90** (mit R= Ph, α -Napht), die zwar hohe Ausbeuten (90 %) aber geringer Stereoselektivität (32 % *ee*) bei der Hydrosilylierung von Acetophenon zeigte. Enders *et al.*⁸⁹ synthetisierten die unterschiedlich *N,N'*-disubstituierte Carbenvorstufe **91**, ein Triazoliumsalz mit nur einem chiralen Seitenarm, das bei der Synthese entsprechender Rhodiumkomplexe jedoch zur Bildung von Diastereomergemischen neigte. Sowohl die orthogonale Anordnung des Liganden zur Rhodium-Koordinationsebene als Grund für die Bildung des Diastereomergemisches, als auch die schnelle und freie interne Rotation der chiralen Seitenarme um die C^{Sub.}-N¹-Bindungsachse, die zu einem schwach definierten chiralen Raum um das Metallzentrum führt, sind dabei immer wieder auftretende Probleme von nicht C₂-symmetrischen Carbenliganden.

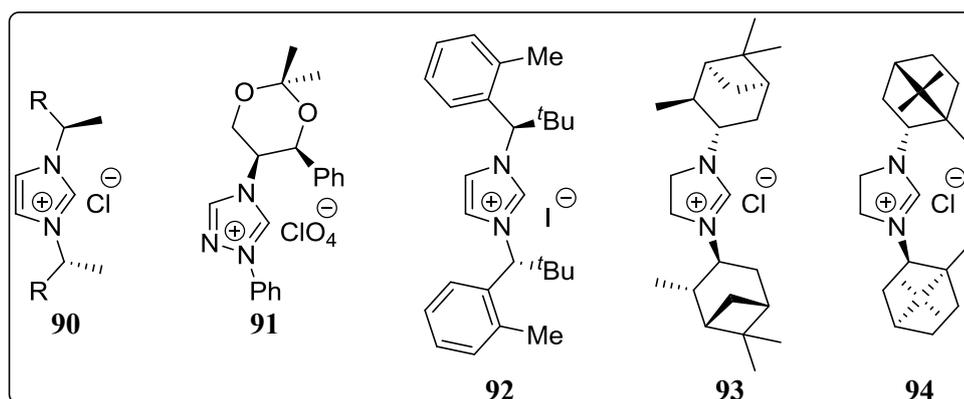
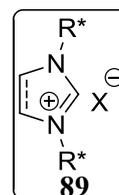


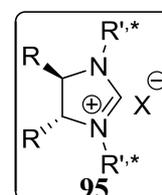
Abbildung 29: *N*-heterocyclische Carbenvorstufen mit chiralen *N*-Substituenten.

Im Allgemeinen sind aber C₂-symmetrische Carbenliganden leichter synthetisch herzustellen und deren Übergangszustände in asymmetrischen Reaktionen einfacher zu erklären, da die Anzahl diastereomerer Zwischenstufen und Übergangszustände, die eine kritische Rolle innerhalb des Katalysezyklus einnehmen, minimiert wird.⁹⁰ Einen fundamentalen Grund

gegen den Einsatz von C_1 -symmetrischen *N*-heterocyclischen Carbenliganden in der asymmetrischen Katalyse gibt es jedoch nicht, da eine Vielzahl C_1 -symmetrischer Liganden in enantioselektiven Reaktionen unter Bildung hoher enantiomerer Überschüsse eingesetzt werden, wie in den folgenden Abschnitten zu sehen ist. Die Carbenvorstufe **92** von Kündig *et al.*⁹¹ stellt ein weiteres Beispiel für Imidazoliumsalze mit chiralen Seitenarmen dar, welche nach der Methode von Glorius *et al.*⁹² synthetisiert wurde. Mit Carbenvorstufe **92** und deren sterisch anspruchsvollen Arylseitenarmmotiven konnten in Pd-katalysierten α -Arylierungsreaktionen sehr gute enantiomere Überschüsse von bis zu 94 % *ee* erzielt werden. Ausgehend von (-)-Isopinocampheylamin und (+)-Bornylamin wurden zudem von Hartwig *et al.*⁹³ die Imidazolidiniumsalze **93** und **94** synthetisiert und in Palladium katalysierten asymmetrischen Oxindolreaktionen untersucht, wobei höhere Enantioselektivitäten von bis zu 76 % *ee* im Vergleich zu etablierten chiralen Phosphinen wie BINAP (2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl), DuPhos, PHOX (Phosphinooxazolin) und Josiphos erzielt wurden.

1.2.4.2 NHC-Liganden, die chirale Zentren innerhalb des *N*-Heterocycluses besitzen

Eine weitere Möglichkeit chirale *N*-heterocyclische Carbene und deren Vorstufen zu generieren besteht in der Modifikation des *N*-Heterocycluses. So verfügen Imidazolidiniumsalze in C^4 - und C^5 -Position über sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome, die sich für die Bildung (homo)chiraler Zentren eignen, sodass sich im Allgemeinen Carbenvorstufen des Typs **95** formulieren lassen. Derartige Imidazolidiniumsalze werden i. d. R. ausgehend von chiralen und C_2 -symmetrischen vicinalen Diaminen durch gleiche *N,N'*-Dialkylierung und anschließende Cyclisierungsreaktion mit Triethylorthoformiat in Gegenwart eines geeigneten Gegenions synthetisiert (siehe **Abschnitt 1.2.1.2**).^{94,38} Als Diskussionsbeispiel soll hier die asymmetrische Cu-katalysierte 1,4-Addition von Diethylzink an Michael-Systemen wie α -Enonene (in diesem Fall Cyclohexen-2-on) dienen, die vor allem von Mangeney *et al.*⁹⁵ und Alexakis *et al.*⁹⁶ untersucht worden sind. **Abbildung 30** zeigt eine Reihe von Imidazolidiniumsalzen, die in dieser Reaktion verwendet worden sind. Anders als bei NHC-Liganden mit chiralen Seitenarmen kann hier die chirale Information nicht direkt in der Nähe der Koordinationsstelle zum Metallzentrum durch sterische Wechselwirkung aufgebaut werden, sondern nur indirekt durch Wechselwirkung mit dem Rückgrat des *N*-Heterocycluses. Carbenvorstufe **96** mit einem *tert*-Butyl-Rückgrat und



Methylseitenarmen lieferte bei der Katalyse daher den geringsten enantiomeren Überschuss von 23 % *ee*.

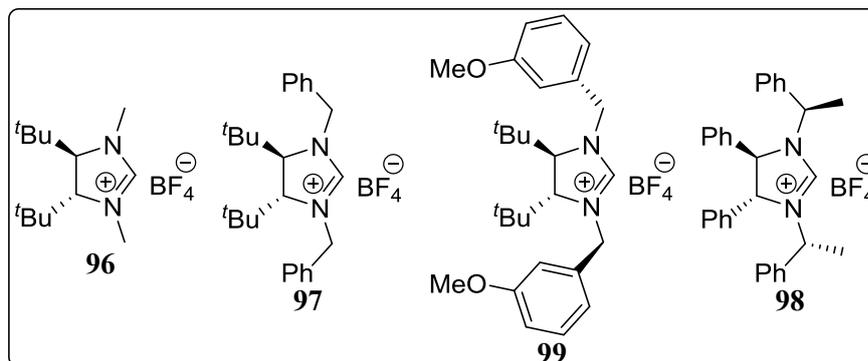


Abbildung 30: *N*-heterocyclische Carbenvorstufen mit chiraalem *N*-Heterocyclus.

Bei Einführung von benzylichen *N*-Substituenten in **97** erfolgt durch die sterische Wechselwirkung mit den *tert*-Butylgruppen des *N*-Heterocycluses eine feste Neuordnung der C_2 -symmetrischen Molekülgeometrie in denen die Seitenarme räumlich fixiert sind und so die Chiralität des *N*-Heterocyclus auf das Reaktionszentrum am Metall übertragen. Dadurch erhöht sich der enantiomere Überschuss signifikant auf 58 % *ee* im Vergleich zu **96**. Die Modifikation der benzylichen *N*-Substituenten mit Methoxyfunktionen in *meta*-Position von **99** verstärkt die Wechselwirkung der Seitenarme mit dem Rückgrat des *N*-Heterocycluses weiter und der enantiomere Überschuss erhöht sich auf 69 % *ee*. Carbenvorstufe **98** entspricht einer strukturellen Kombination aus chiraalem Rückgrat und chiralen Seitenarmen. Anders als bei den ersten drei strukturell verwandten Carbenvorstufen, sind bei diesen Typen von chiralen Carbenen Rückschlüsse auf verstärkende und abschwächende strukturelle Effekte hinsichtlich der eingesetzten Reste schwierig zu bewerten. Nichts desto trotz lieferte **98** bei der gleichen katalytischen Reaktion einen enantiomeren Überschuss von 50 % *ee*.⁹⁷

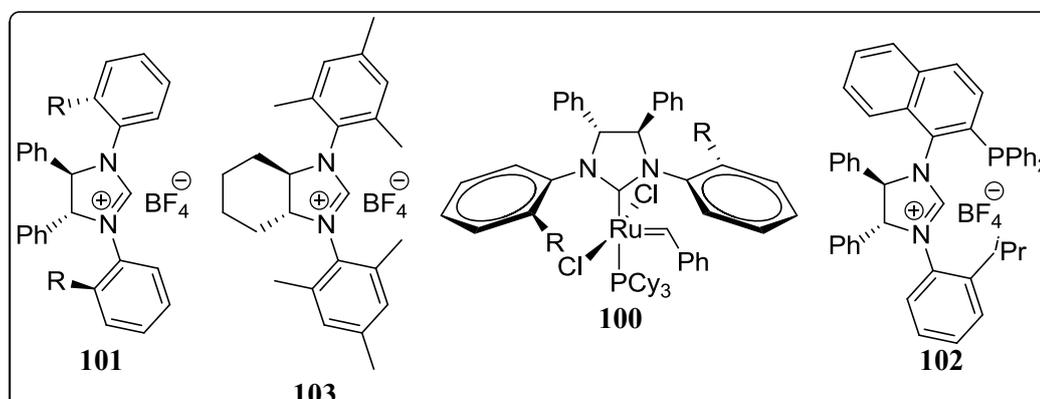


Abbildung 31: *N*-heterocyclische Carbenvorstufen mit chiraalem *N*-Heterocyclus und *N*-Arylsubstituenten.

Eine Verbesserung der Übertragung chiraler Information vom *N*-heterocyclischen Rückgrat

auf die Seitenarme wurde von Buchwald *et al.*⁹⁸ durch direkte Anbindung der aromatischer Reste mittels einer Buchwald-Hartwig Aminierung erzielt und die Carbenvorstufen **103** und **101** (mit R = Me, ⁱPr) synthetisiert (**Abbildung 31**). Dabei zeigte sich bei durchgeführten Olefin-Metathesen in denen prochirale (poly)Olefine zu chiralen Dihydrofuranen desymmetrisiert wurden, dass die Kombination von chiralem 1,2-Diphenylethylendiamin-Rückgrat und *ortho*-substituierter *N*-Arylsubstituenten zu größerer Selektivität bei der Katalyse führt, als vergleichsweise chirale NHC-Liganden mit 1,2-Diaminocyclohexan-Rückgrat in Kombination mit eher symmetrischen Mesitylenresten.⁹⁹ In diesem Fall stabilisiert die *anti*-Konfiguration der Phenylsubstituenten im Rückgrat die *anti*-Konformation der *N*-Arylsubstituenten im gebildeten Rutheniumkomplex **100**. In Analogie zu den Carbenvorstufen **96** und **97** zeigte **100** mit R = ⁱPr dabei einen enantiomeren Überschuss von 91 % *ee* während **100** mit R = Me lediglich einen enantiomeren Überschuss von 85 % *ee* erzielte. Darüber hinaus sind auch chirale unterschiedlich *N,N'*-disubstituierte NHC-Liganden wie die von Helmchen *et al.*¹⁰⁰ synthetisierte Donor-funktionalisierte Carbenvorstufe **102** bekannt.

1.2.4.3 NHC-Liganden, die Elemente axialer Chiralität besitzen

Unter den am besten bekannten Strukturelementen, die über ein Element axialer Chiralität verfügen, sind die Moleküle BINAP und BINOL (1,1'-Bi-2-naphthol) zu nennen, die insbesondere unter Noyori *et al.*¹⁰¹ in stereoselektiven Katalysen erstmals zum Einsatz kamen. Axiale Chiralität wird in Derivaten, die derartige Strukturelemente beinhalten dadurch erzeugt, dass die freie Rotation um die C-C-Bindung beider Naphthyleinheiten durch die sterische Wechselwirkung der Naphthylsubstituenten unterdrückt wird und sich daher konfigurationsstabile Atropisomere bilden lassen.¹⁰²

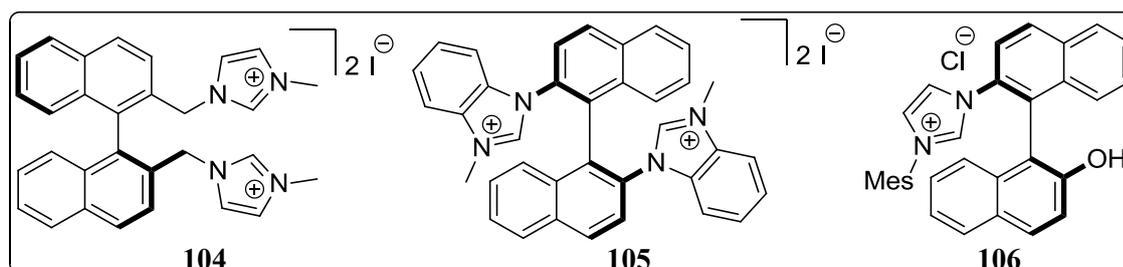


Abbildung 32: Chirale *N*-heterocyclische Carbenvorstufen mit axialer Chiralität basierend auf BINOL, BINAM und NOBIN.

Rajanbabu *et al.*¹⁰³ synthetisierte die erste Carbenvorstufe **104** die eine 1,1'-Bisnaphthyl-einheit als chirales Element enthielt, wobei zwei methylierte Imidazoliumringe durch Methylenbrücken in 2-, und 2'-Position mit dem 1,1'-Bisnaphthylrückgrat verknüpft sind (**Abbildung 32**). Die Imidazoleinheiten wurden dabei durch eine nucleophile Substitution an das 1,1'-Bisnaphthylstrukturgerüst geknüpft und anschließend das entsprechende Salz in einem *N*-Quarternisierungsschritt mit Methyljodid erzeugt. Die mit der bidentaten Carbenvorstufe **104** erzeugten Metallkomplexe führten jedoch je nach verwendetem Metall und Komplexierungsvorschrift zur Bildung von *cis/trans*-Isomeren hinsichtlich der Orientierung der Carbeneinheiten zum Metallzentrum, sodass keine Versuche zu stereoselektiven Reaktionen durchgeführt werden konnten. Die von Min Shi *et al.*¹⁰⁴ dargestellte Carbenvorstufe **105** basierend auf der gleichen 1,1'-Bisnaphthylgrundstruktur umgeht das Problem der zu hohen Flexibilität von **104** durch direkte Alkylierung mit benzannilierten Imidazoliumsystemen in einer vierstufigen Synthese ausgehend von enantiomerenreinem BINAM (1,1'-Binaphthalenyl-2,2'-diamin). Die dadurch erzeugte, strukturell sehr fixierte Carbenvorstufe **105** nimmt durch ihr C₂-symmetrisches 1,1'-Bisnaphthylrückgrat in damit synthetisierten Rhodiumkomplexen wie [(**105**)RhI₂(OAc)] eine natürliche *anti*-Konformation der Methylgruppen des Biscarbenliganden ohne Diastereomerenbildung bei der Komplexbildung ein. **105** zeigte bei der asymmetrischen Hydrosilylierung von Aryl-Alkylketonen sowohl eine hohe Aktivität als auch Stereoselektivität von bis zu 98 % *ee*. Auch unterschiedlich substituierte Vertreter von chiralen *N*-heterocyclischen Carbenen sind bekannt. Darunter die von Hoveyda *et al.*¹⁰⁵ synthetisierte Carbenvorstufe **106**, ein anionischer bidentater Carbenligand, der eine Kombination aus einer Imidazolium-Einheit und einem Phenolato-Donor darstellt. **106** wurde dabei in einer dreistufigen Synthese ausgehend von NOBIN (*S*-2-Amino-2'-Hydroxy-1,1'-Bisnaphthalen) in einer Kondensationsreaktion mit einem arylierten Boc-geschützten Aldehyd und einer anschließenden Cyclisierungsreaktion mit Triethylorthoformiat in Gegenwart von HCl synthetisiert. Die mit **106** gebildeten Ru-Komplexe wie [(**106**)RuCl(=CH-*o*-O^tPrC₆H₄)PPh₃] zeigten in asymmetrischen Ringöffnungskreuzmetathesen (AROCM (engl. „*asymmetric ring-opening cross-metathesis*“)/CM (engl. „*cross metathesis*“)) nahezu ausschließlich die Bildung von *trans*-konfigurierten Doppelbindungen (*trans/cis* = 98/2), sowie einen sehr hohen enantiomeren Überschuss von bis zu 98 % *ee*.

1.2.4.4 NHC-Liganden, die Elemente mit planarer Chiralität besitzen

Ferrocenderivate sind eine ausgezeichnete Verbindungsklasse um Strukturelemente mit planarer Chiralität in *N*-heterocyclische Carbenliganden einzubringen und haben schon in vielen asymmetrischen Katalysen stereodirigierende Effekte gezeigt.¹⁰⁶ Togni's *et al.*¹⁰⁷ industriell verwendeter Josiphos-Ligand und chirale DMAP-Derivate von Fu *et al.*¹⁰⁸ werden sowohl in organokatalytischen, als auch in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen weiterhin erfolgreich eingesetzt. Zu den ersten NHC-Vertretern, die einen Ferrocenseitenarm aufwiesen und damit ein Element planarer Chiralität besaßen, zählt die von Bolm *et al.*¹⁰⁹ dargestellte Carbenvorstufe **107**, die über eine vierstufige Synthese ausgehend von einem chiralen Sulfoxid erzeugt wird (**Abbildung 33**).

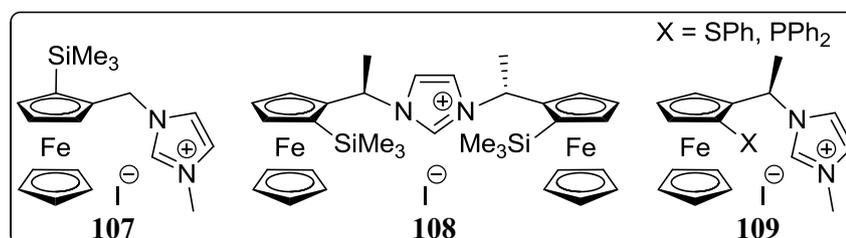


Abbildung 33: Chirale *N*-heterocyclische Carbenvorstufen mit Ferroceneinheiten und planarer Chiralität.

107 zeigte jedoch in $[(\mathbf{107})\text{RhI}(\text{COD})]$ -Komplexen bei der asymmetrischen Hydrosilylierung von Ketonen lediglich die Bildung racemischer Produkte. Togni *et al.*¹¹⁰ stellte daraufhin basierend auf Bolm's Syntheseweg ausgehend von chiralem 1-Ferrocenylethylamin die Carbenvorstufe **108** dar, die neben dem Element planarer Chiralität auch ein chirales Zentrum, nämlich das methylierte Kohlenstoffatom enthält, welches die Imidazoliumeinheit mit den Ferroceneinheiten verknüpft. Das von Togni *et al.* verwendete 1-Ferrocenylethylamin, auch als Ugi's Ferrocenylamin bekannte Ferrocenderivat, wurde von Seo *et al.*¹¹¹ auf analogem Syntheseweg auch zur Darstellung chiraler bidentater Donor-funktionalisierter NHC-Liganden verwendet. Die mit Diphenylphosphin-, und Thiophenylsubstituent dargestellte Carbenvorstufe **109** wurde mit $\text{Rh}_2/\text{Ir}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ zu verschiedenen Rhodium-, und Iridiumkomplexen umgesetzt. Bei der asymmetrischen Hydrierung von Dimethylitaconat erschienen bis auf den Komplex $[(\mathbf{109}(\text{X} = \text{SPh}))\text{Rh}(\text{COD})]\text{BF}_4$, der lediglich in moderater Ausbeute von 44 % und geringer Enantioselektivität von 18 % *ee* das Produkt hervorbrachte, alle anderen Komplexe als inaktiv. Dass auch andere Elemente planarer Chiralität in chiralen NHC-Liganden eingebracht werden können, zeigt die von Andrus *et al.*¹¹² dargestellte Carbenvorstufe **112**. Planare Chiralität wird hier von einer enantiomerenreinen und

bromierten S_p -Paracyclophaneinheit **110** erzeugt, die mit Hilfe einer Pd-katalysierten Suzuki-Miyaura Reaktion auch mit Aryl-, oder Cyclohexylgruppen modifiziert werden kann (**111**).¹¹³ In einer darauffolgenden Eintopfreaktion mit Glyoxal, Natriumborhydrid und Triethylorthoformiat wird dann das entsprechende Imidazoliumsalz **112** erhalten. **Abbildung 34** zeigt den beschriebenen Syntheseweg.

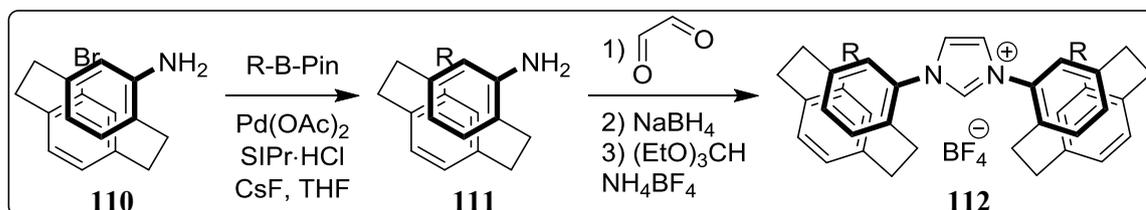


Abbildung 34: Synthese der chiralen N -heterocyclischen Carbenvorstufe **112** mit S_p -Paracyclophaneinheiten mit $R = H, Ph, Cy, o\text{-Anisyl}$.

Die in asymmetrischen Rhodium(I)-katalysierten konjugierten Additionsreaktionen von Arylboronsäuren an α -Enonen eingesetzte Carbenvorstufe **112** zeigte dabei gute bis exzellente Ausbeuten bis zu 96 % und hohe Enantioselektivität von bis zu 98 % *ee*. Die schrittweise Einführung sterisch anspruchsvollerer Reste bis hin zu *ortho*-Anisylsubstituenten steht dabei in direktem Zusammenhang zur Ausbeute und enantiomerem Überschuss. Beobachtet werden konnte dieser Sachverhalt beim Wechsel von Diphosphinen zu Monophosphinen (wie z.B. P^tBu_3)¹¹⁴ und schließlich zu sterisch noch anspruchsvolleren NHC-Liganden (wie z.B. IMes, IPr)¹¹⁵ in Additionsreaktionen von Arylboronsäuren an Aldehyde.¹¹⁶

1.2.4.5 NHC-Liganden mit einem chiralen *trans*-Cyclohexandiaminrückgrat als chirales Zentrum

Das enantiomerenreine *trans*-1,2-Diaminocyclohexanrückgrat ist als chiraler Salenligand durch die Jacobsen-Epoxidierung bekannt¹¹⁷ und zählt zu den am häufigsten verwendeten Ligandensystemen, die Verwendung in enantioselektiven Reaktionen finden.¹¹⁸ Burgess *et al.*¹¹⁹ stellten einen der ersten NHC-Liganden mit diesem Strukturelement ausgehend von enantiomerenreinem *trans*-1,2-Diaminocyclohexan dar. **Abbildung 35** zeigt nach dessen Überführung in das Bisethylcarbonat mit anschließender Reduktion zum N,N' -Dimethylamin **115**, die Umsetzung mit 2-Chloracetylchlorid **113** zum Dichlorid **116**, welches mit monoalkylierten-, bzw. arylierten Imidazoliumsubstituenten **114** zur bidentaten, *trans*-chelatierenden Carbenvorstufe **117** überführt wurde. Die mit **117** gebildeten

Palladium(II)-Komplexe wurden bisher jedoch nicht hinsichtlich stereodirigierender Effekte in enantioselektiven Reaktionen untersucht.

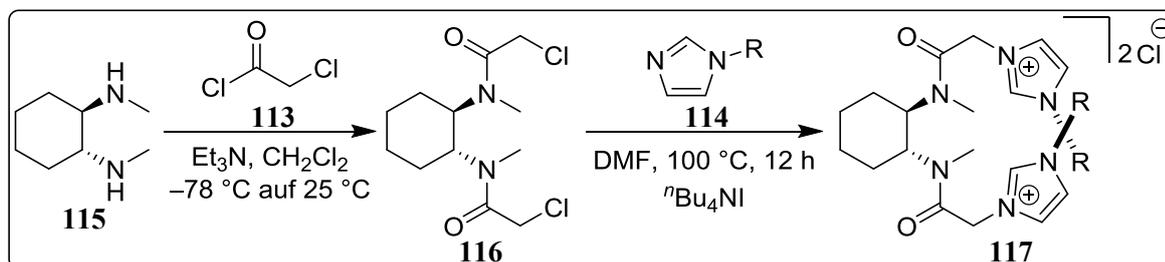


Abbildung 35: Synthese der bidentaten, *trans*-chelatierenden Carbenvorstufe 117 mit R = Cy.

Dagegen konnten mit der von Douthwaite *et al.*¹²⁰ synthetisierten Carbenvorstufe **120** in Palladium katalysierten allylischen Alkylierungen sehr gute Ausbeuten von bis zu 99 % und sehr gute enantiomere Überschüsse von bis zu 92 % *ee* erzielt werden. **120** wird dabei in einer vierstufigen Synthese ausgehend von Diimin **118** erzeugt (Abbildung 36). Durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition mit TosMIC (Toluolsulfonylmethylisocyanat) zum Imidazolimin **119** wird eine koordinierende Carbeneinheit in Form eines Fünfringes geschaffen. Nach Quarternisierung mit einem geeigneten Alkylbromid wird die verbleibende benzyliche Iminfunktion in einer Abbaureaktion durch Hydrolyse mit CH₂Cl₂/H₂O in eine freie Aminogruppe überführt, sodass anschließend durch eine Kondensationsreaktion mit geeigneten Aldehyden oder Ketonen das Imidazoliumimin **120** generiert werden kann.

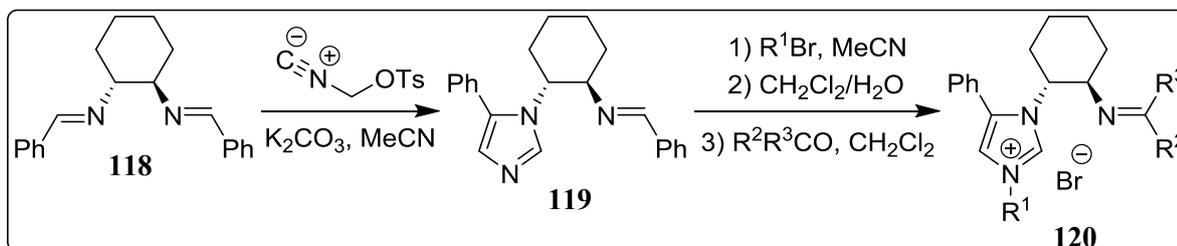


Abbildung 36: Synthese von Carbenvorstufe **120** mit *trans*-1,2-Diaminocyclohexanrückgrat und R¹ = *i*Pr, R² = *t*Bu, R³ = H.

Sowohl Ausbeute als auch enantiomere Überschuss sind hier untypisch für *N*-heterocyclische Liganden bei allylischen Alkylierungsreaktionen. NHCs erzeugen bisher bei diesem Reaktionstyp üblicherweise keine Verbesserung bei sehr reaktiven Katalysatorsystemen, insbesondere da die katalytische Reaktion mit hoher Katalysatorbeladung (5 mol %) und bei erhöhter Temperatur (50 °C) abläuft.¹²¹ Die stereodirigierende Wirkung beruht hier auf der Asymmetrie der Ligandenstruktur, in der durch das *trans*-1,2-Diaminocyclohexanrückgrat der sterische Anspruch der NHC-Einheit stark erhöht und der der Imingruppe stark verringert wird, sowie das *N*-heterocyclische Carbene als elektronenreich und die Imingruppen als allylische Systeme als elektronenarm angesehen werden können (Trans-Effekt). Des Weiteren

sind Oxazolinringsysteme, welche als Standardliganden in der katalytischen Chemie eingesetzt werden, zum Design neuer *N*-heterocyclischer Carbenliganden für die asymmetrische Katalyse geeignet.¹¹⁹⁻¹³⁰

1.2.4.6 NHC-Liganden mit einem chiralen, bicyclischen Campherrückgrat

Eine erst kürzlich entwickelte Klasse unter den *N*-heterocyclischen Carbenen, stellen die bicyclischen ausgehend von enantiomerenreiner Camphersäure synthetisierten mono-, und multidentaten Camphercarbene dar. Die von Wilhelm *et al.*¹³⁴ zuerst dargestellten und von Cavell *et al.*¹³⁵ weiterentwickelten, sowie kristallographisch und spektroskopisch untersuchten Liganden, sind bisher vorwiegend mit gleichen *N*-Substituenten mittels des in **Abschnitt 1.2.1.1** vorgestellten Syntheseweges synthetisiert worden. **Abbildung 37** zeigt die Synthese der ausgehend von Campherdiamin **121** durch eine Kondensationsreaktion mit 2-(Diphenylphosphino)-benzaldehyd dargestellten Donor-funktionalisierten Camphercarbenvorstufe **123**. Nach reduktiver Aminierung mittels Natriumborhydrid erfolgt die Bildung eines offenen, gleich *N,N'*-dialkylierten sechsgliedrigen Bicycluses **122**, der auf bekanntem Wege mit Triethylorthoformiat in Gegenwart von NH_4PF_6 zur entsprechenden Carbenvorstufe **123** cyclisiert werden kann.

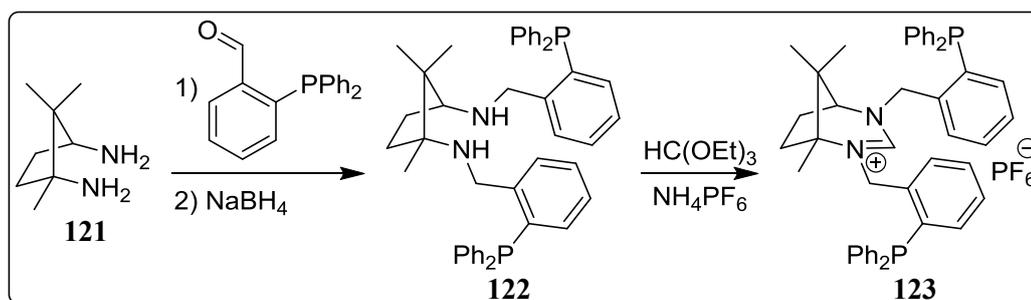


Abbildung 37: Darstellung der gleich *N,N'*-dialkylierten Donor-funktionalisierten Camphercarbenvorstufe **123**.

Auf diese Weise konnte bereits eine Reihe an Camphercarbenvorstufen mit diversen Substitutionsmustern hergestellt werden. **Abbildung 38** zeigt eine Übersicht verschiedener Übergangsmetallkomplexe, die ebenfalls von Cavell *et al.*¹³⁶ mit **123** und weiteren analog dargestellten Donor-funktionalisierten Camphercarbenvorstufen synthetisiert worden sind. Die Deprotonierung der jeweiligen Carbenvorstufe und *in-situ* Bildung der Komplexe **128** (mit $M = \text{Rh}, \text{Ir}$) erfolgte dabei durch Zugabe von KHMDS in THF in Gegenwart des jeweiligen Präkomplexes, während die Donor-funktionalisierten Komplexe **124-127** durch

Insertionsreaktionen unter Rückflussbedingungen in Gegenwart der Präkomplexe dargestellt wurden.

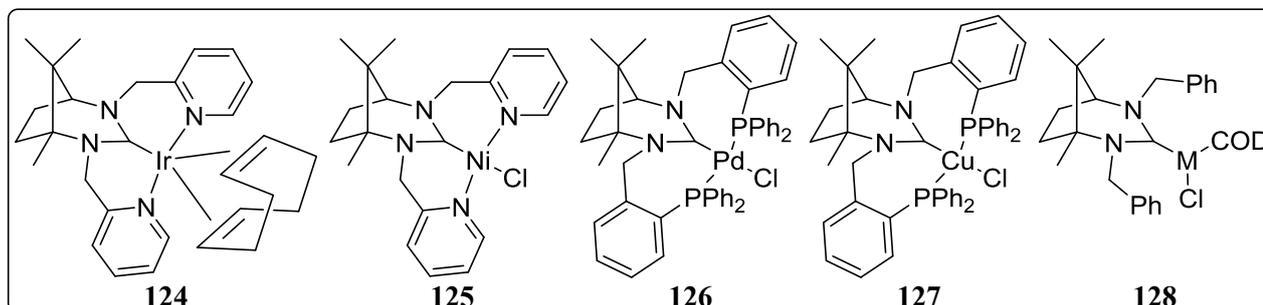
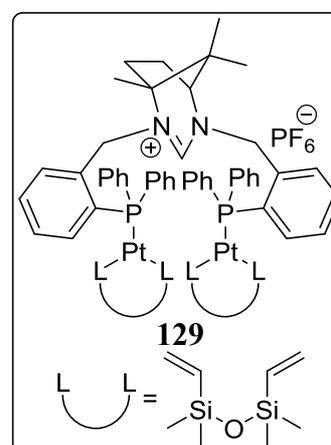


Abbildung 38: Chirale (Donor-funktionalisierte) Camphercarbenkomplexe 124 – 128.

Der NHC-Ir(COD)-Komplex **124** wurde von Cavell *et al.*¹³⁷ neben dem analog synthetisierten NHC-Rh(COD)-Komplex gleicher Struktur sowohl in Standard-Hydrogenierungsreaktionen, als auch in Transferhydrierungen mit 2-Propanol an diversen Substratmolekülen untersucht, wobei nur geringe enantiomere Überschüsse von 2 % bis 5 % *ee* erzielt wurden. Der mit der Carbenvorstufe **123** dargestellte NHC-Pd-Komplex **126** wurde unter anderem in katalytischen Kreuzkupplungsreaktionen wie der Suzuki-Miyaura-Reaktion untersucht, wobei erfolgreich in Abhängigkeit des Substratmoleküls Umsätze von bis zu 100 % mittels GC-MS nachgewiesen werden konnten.¹³⁵ Darüber hinaus wurde der NHC-Pt(dvtms)-Komplex **129** (dvtms = Divinyltetramethylsiloxan) durch Umsetzung von $\text{Pt}_2(\text{dvtms})_3$ mit der Camphercarbenvorstufe **123** synthetisiert und in katalytischen Hydrosilylierungsreaktionen eingesetzt. Dabei konnte bei der Hydrosilylierung von Phenylacetylen ein sehr gutes Selektivitätsverhältnis von über 99:1 zwischen 2-(*E*)-Triethylsilylstyrol und 2-Triethylsilylstyrol erzielt werden. Zudem ist auch der Ni-NHC-Komplex **125**, sowie der Cu-NHC-Komplex **127** bekannt, die bis jetzt jedoch nicht in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen untersucht worden sind. Neben gleichen *N*-Substituenten in Camphercarbenvorstufen wurde von Wilhelm *et al.*¹³⁴ auch eine Methode zur Darstellung von unterschiedlichen *N*-Substituenten in Camphercarbenvorstufen entwickelt. Die Synthese erfolgt dabei wie in **Abbildung 39** dargestellt ausgehend von Campherdiamin **121**, wobei im ersten Schritt durch eine selektive Alkylierungsreaktion mit α^2 -Chlorisoduren **131** in Gegenwart von NEt_3 der erste Seitenarm gegenüber der C^{10} -Position abgewandten Seite eingeführt werden kann. Nach einer sich anschließenden Cyclisierungsreaktion mit Triethylorthoformiat in Gegenwart von Essigsäure zu **132**, erfolgt der Quarternisierungsschritt zur



Carbenvorstufe **133** durch Zugabe eines weiteren, anders gestalteten Alkylhalogenids wie MeI **130**.

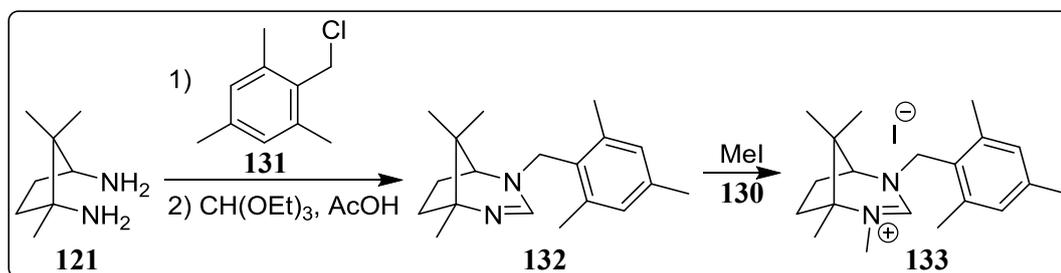
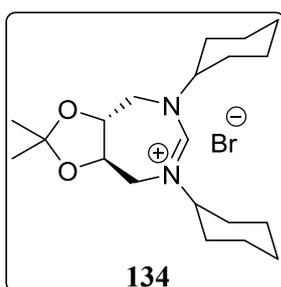


Abbildung 39: Synthese der chiralen, unterschiedlich N,N' -disubstituierten Camphercarbenvorstufe **133**.

Sowohl gleich-, als auch unterschiedlich N,N' -disubstituierte Camphercarbenvorstufen wurden von Wilhelm *et al.*¹³⁴ in der asymmetrischen Wynberg-Reaktion, einer [2+2]-Cycloaddition zwischen Aldehyden und Ketenen unter Bildung von β -Lactonen¹³⁸ untersucht. Im Folgenden werden die Begriffe „symmetrisch“ und „asymmetrisch“ mit Bezug auf das Substitutionsmuster der zur Diskussion stehenden Carbenvorstufen analog mit den Begriffen „gleich-“, und „unterschiedlich“ substituiert verwendet. Die Camphercarbene zeigten dabei die Fähigkeit als Organokatalysatoren in enantioselektiven Reaktionen zu wirken, wobei mit symmetrisch substituierten Camphercarbenen enantiomere Überschüsse von bis zu 92 % *ee* erzielt wurden. Dagegen zeigte das asymmetrisch substituierte Derivat **133** bei gleichen Reaktionsbedingungen nicht nur eine deutlich geringere Ausbeute, sondern führte gleichzeitig zu racemischen Produkten, was aufgrund der freien Rotation des 2,4,6-Trimethylbenzylrestes von **133** um die C-N-Bindungsachse erwartet werden kann. Die Gruppe der Camphercarbenliganden stellt eine Kombination aus sechs-, bzw. siebengliedrigen



Ringsystemen innerhalb der Klasse an chiralen N -heterocyclischen Carbenliganden dar. Darüber hinaus sind aber auch klassische, siebengliedrige N -heterocyclische Carbenliganden wie die zur Verbindung **76** verwandte Carbenvorstufe **134** bekannt, welche ebenfalls von Iglesias *et al.*⁷⁶ synthetisiert wurde.

1.3 Carbene und ihre Funktion in Metall-katalysierten Reaktionen

N-heterocyclische Carbene verhalten sich im Wesentlichen wie typische σ -Donor Liganden, die klassische Zweielektronenliganden wie Amine, Ether und Phosphine in der Koordinationschemie von Metallen ersetzen können.^{139,125} Die Geometrie der Metall-Kohlenstoffbindung ist dabei ein wichtiger Aspekt bei der Bildung von Carben-Übergangsmetallkomplexen. Zur Ausbildung einer solchen Bindung und der damit einhergehenden Überlappung von Metall-, und Carbenkohlenstofforbitalen ist eine Verkleinerung des Valenzwinkels, bei *N*-heterocyclischen Carbenen des X_2C -Bindungswinkels, am Carbenkohlenstoffatom notwendig.¹⁴⁰ Da *N*-heterocyclische Carbene als Donor-stabilisierte Singulettcarbene bereits kleine Valenzwinkel am zentralen Carbenkohlenstoffatom aufweisen und durch ihr cyclisches Ringsystem ohnehin eine gebogene Bindungsgeometrie besitzen, eignen sie sich ideal um einfache und starke Bindungen zu Übergangsmetallen aufzubauen. Dagegen besitzen Triplettcarbene einen größeren Valenzwinkel und weisen zumeist eine lineare Bindungsgeometrie auf. Ihnen ist es aufgrund ihrer Strukturgeometrie nicht möglich, eine Wechselwirkung mit den Metallorbitalen einzugehen. Konformationsänderungen zur Anpassung des Valenzwinkels führen in diesem Fall nur zu energetisch ungünstigeren Strukturgeometrien.^{19a,19c,22b,141} Für die in chemischen Reaktionen eingesetzten Carbenmetallkomplexe sind zwei große Klassen bekannt. Die erste Klasse umfasst die so genannten Fischer-Carben-Komplexe, in denen gut stabilisierte Singulett-Carbene mit großer Energielücke zwischen Singulett-, und Triplettgrundzustand¹⁴² durch multiple Wechselwirkung zweier elektronischer (Singulett) Fragmente mit geschlossenen Valenzschalen eine Metall-Kohlenstoffbindung aufbauen. Der größte Bindungsanteil setzt sich dabei aus der (Carben-Metall) σ -Donor-Hinbindung und der simultan erfolgenden (Metall-Carben) π -Rückbindung zusammen (**Abbildung 40**).¹⁴³ Die π -Bindungselektronen sind gewöhnlich zum Metallzentrum hin polarisiert und die Metall-Kohlenstoffbindung weist einen partiellen Doppelbindungscharakter auf, der jedoch mit zunehmender Stabilisierung des Carbenkohlenstoffatoms durch elektronenschiebende Substituenten minimiert wird.^{143,144} Die klassische Vorstellung einer $p_\pi d_\pi$ -Wechselwirkung bei Fischer-Carben-Komplexen wird jedoch zumeist nicht erreicht und die Metall-Kohlenstoffbindung als Einfachbindung angesehen, da die π -Rückbindung des Carbenliganden aufgrund der guten Stabilisierung des Carbenkohlenstoffatoms durch die

π -Elektronen schiebenden Aminosubstituenten bei *N*-heterocyclischen Carbenen äußerst schwach ausgeprägt ist.^{145,146}

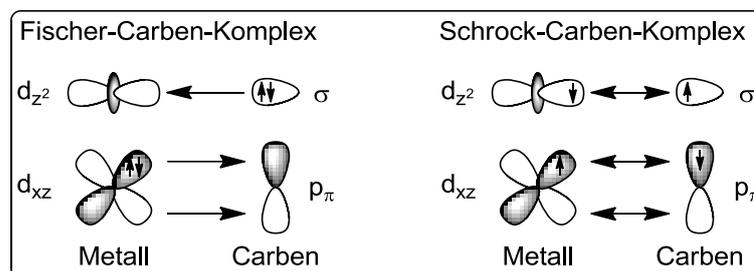


Abbildung 40: Metall-Carben-Orbitalwechselwirkungen in Fischer-, und Schrock-Carben-Komplexen.

Nichts desto trotz enthält die Metall-Kohlenstoffbindung zwischen *N*-heterocyclischem Ligand und Übergangsmetall immer eine π -Rückbindungskomponente, die in den meisten Fällen zwar zu vernachlässigen ist, aber bei Metallen der Gruppe 11 (Cu, Ag, Au, Rg) einen deutlich größeren Bindungsanteil einnimmt.¹⁴⁷ Fischer-Carben-Komplexe zeigen ein elektrophiles Verhalten der Kohlenstoff-Metallbindung, sind somit offen gegenüber nucleophilen Angriffen am Carbenkohlenstoffzentrum^{140a,140b,143,145} und werden bevorzugt mit Metallen in niedrigen Oxidationsstufen gebildet.^{143,145,146} Die zweite Klasse an Carbenmetallkomplexen umfasst die Gruppe der Schrock-Carben-Komplexe. Sie werden bevorzugt mit Triplett-Carbenen gebildet, die eine kleine Energielücke zwischen Singulett-, und Triplettgrundzustand aufweisen und ebenfalls durch Wechselwirkung zweier elektronischer (Triplett) Fragmente eine Metall-Kohlenstoffbindung aufbauen können.^{140b,148} Innerhalb der Bindung sind die π -Elektronen gleichmäßig zwischen Carbenkohlenstoffatom und Metallzentrum verteilt, sodass von einer „echten“ Doppelbindung gesprochen werden kann (**Abbildung 40**).^{143,148} Schrock-Carben-Komplexe sind hinsichtlich der Kohlenstoff-Metallbindung nucleophil und besitzen die Fähigkeit wie in Wittig-Reaktionen ylidartig mit Elektrophilen am Carbenkohlenstoffatom zu reagieren.¹⁴⁵ Vorzugsweise wird die Bildung von Schrock-Carben-Komplexen mit frühen Übergangsmetallen in hohen Oxidationsstufen beobachtet.¹⁴³ Ein Problem bei der Darstellung von Carben-Übergangsmetallkomplexen stellt das so genannte Wanzlick-Gleichgewicht dar. Bei *N*-heterocyclischen Carbenen ist es vor allem mit Imidazol-, Imidazolidin-, und Benzimidazolin-2-ylidenen bekannt, die im Gleichgewicht entweder als einzelner Carbenligand (Monomer) oder als Tetraazafulvalen bzw. Entetramin (Dimer) vorliegen. Die klassische Vorstellung für Singulett-Carbene, dass die Dimerisierung durch einen nucleophilen Angriff eines freien, besetzten σ -Elektronenpaares an einem unbesetzten p_{π} -Orbital eines weiteren Carbenliganden erfolgen würde,¹⁴⁹ wurde von Alder *et al.*¹⁵⁰ anhand des Dimerisierungsverhalten acyclischer

Diaminocarbene neu untersucht. Da es sich in dieser Form um einen sehr seltenen Vorgang handelt, wurde die alternative Vorstellung einer Protonen-katalysierten Dimerisierung entwickelt und von Alder *et al.*¹⁵¹ bestätigt.

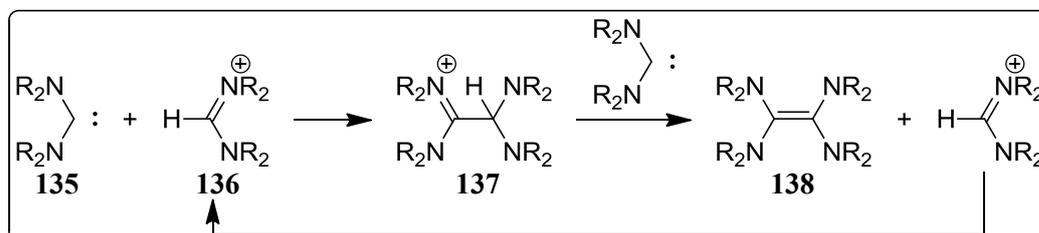


Abbildung 41: Brønsted-Säure-katalysierte Dimerisierung von Carbenliganden.

Dabei bildet die Carbenstufe als Formamidiniumion **136** ein thermodynamisches Gleichgewicht mit der deprotonierten Carbenspezies **135**. Das intermediär auftretende, protonierte Dimer **137** konnte dabei von Alder *et al.* in NMR-Untersuchungen auch spektroskopisch nachgewiesen werden. Eine erneute Deprotonierung durch die Carbenspezies **135**, überführt **137** schließlich in das bekannte Tetraazafulvalen **138** (Abbildung 41). Abhängig von den Stabilisierungseffekten der *N*-Substituenten bzw. deren sterischem Einfluss, dem $N^1-C^2-N^3$ -Bindungswinkel bzw. der Ringgröße, sowie weiterer beteiligter Heteroatome neigen tendenziell nahezu alle *N*-heterocyclischen Carbene zur Dimerisierung. Während Imidazolidin-2-ylidene sterisch anspruchsvolle Substituenten benötigen, um eine Dimerisierung zu Tetraazafulvalenen zu verhindern¹⁵², umgehen Imidazolin-2-ylidene die für sie thermodynamisch ungünstige Dimerisierung auch bei kleinen *N*-Substituenten wie Methylgruppen (Abbildung 42).^{66,152,153}

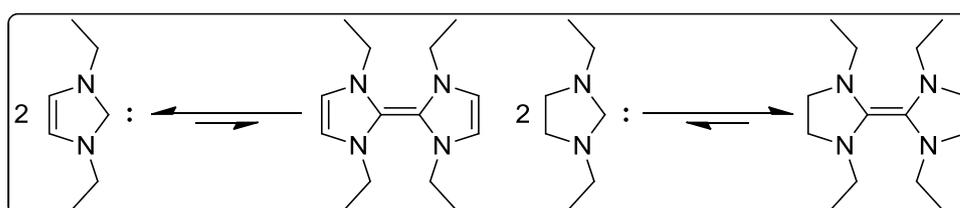


Abbildung 42: Dimerisierungstendenzen von Imidazol-, und Imidazolidin-2-ylidenen im Wanzlick-Gleichgewicht.

1.4 Asymmetrische Katalyse mit Metall-NHC-Komplexen

Neben den achiralen Metall-vermittelten Katalysereaktionen in denen *N*-heterocyclische Carbene als Liganden beteiligt sind, sind in den letzten 15 Jahren verstärkt chirale, sowohl symmetrisch als auch asymmetrisch substituierte NHC-Ringsysteme aus der Forschung hervorgegangen, die verstärkt ihren Einsatz in asymmetrischen Katalysereaktionen finden.¹⁵⁴ Die folgenden Kapitel sollen auf die Entwicklung und das Spektrum an bereits bekannten NHC-Liganden, sowie die von ihnen katalysierten Reaktionen, näher eingehen.

1.4.1 Asymmetrische Hydrogenierungsreaktionen

Asymmetrische Hydrierungsreaktionen sind eine der am weitesten verbreiteten Katalysereaktionen, die insbesondere auch industriell in Kombination mit Rhodium-, und Ruthenium-Übergangsmetallkomplexen basierend auf chiralen Phosphinliganden durchgeführt werden. Trotz einem breiten Spektrum an derartigen Komplexen sind viele Katalysen dabei auf bestimmte Klassen an Olefinen, die polare Gruppen zu Koordinationszwecken des Metallzentrums besitzen müssen, angewiesen.¹⁵⁵ Bei asymmetrischen Hydrogenierungsreaktionen ist der von Burgess *et al.*¹²⁶ bereits 2001 dargestellte, bidentate NHC-Oxazolin-Iridium-Komplex **141** zu erwähnen, dessen Struktur von chiralen, bidentaten Phosphin-Oxazolin Liganden nach Helmchen und Pfaltz *et al.*¹⁵⁶ abgeleitet wurde. Wie in **Abbildung 43** dargestellt, katalysiert er die Hydrierung eines nicht-funktionalisierten (*E*)-Alkens wie **139** ($R^1 = 1\text{-Ad}$, $R^2 = \text{DIPP}$) bei entsprechendem Substitutionsmuster mit einer sehr hohen Enantioselektivität von bis zu 98 % *ee* und bildet Produkt **140** in 99 % Ausbeute.

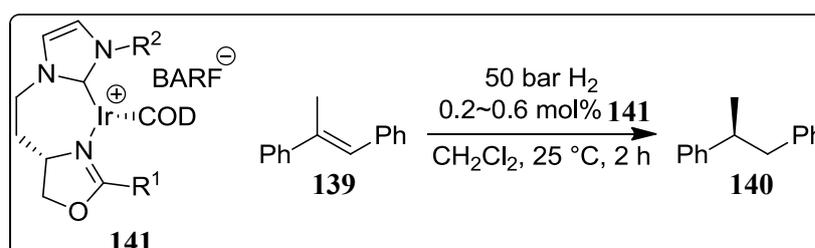


Abbildung 43: Beispielreaktion einer Hydrierungsreaktion mit Ir-NHC-Komplex 141.

Im Falle von (*Z*)-, und trisubstituierten Alkenen kann die Enantioselektivität jedoch in Abhängigkeit der Substratstruktur auf bis zu 31 % *ee* absinken. Eine Vielzahl von Derivaten des NHC-Komplexes **141** mit siebengliedrigem Chelatring wurde von Burgess *et al.*¹²⁷ synthetisiert.

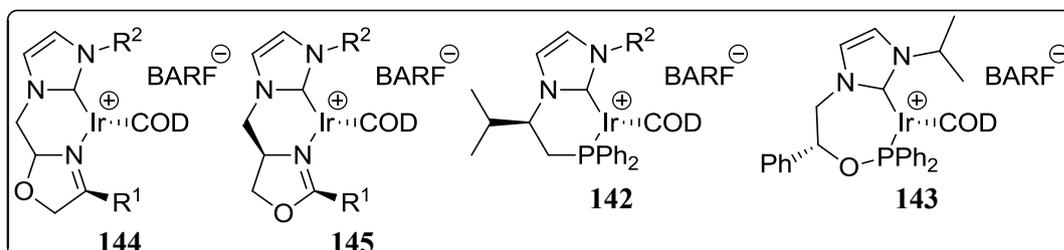


Abbildung 44: NHC-Ir-Oxazolin-, und NHC-Ir-Phosphin-Komplexe von Pfaltz *et al.*

Untersuchungen bezüglich der gleichen katalytischen Reaktion wie in **Abbildung 43** zeigten dabei eine hohe Abhängigkeit der Enantioselektivität sowie des Umsatzes von Substrat-, und Ligandenstruktur bei trisubstituierten Alkenen, während sich bei 1,1-disubstituierten Alkenen in Abhängigkeit des H_2 -Druckes die Bildung des Hauptisomers steuern lies. Untersuchungen mittels Dichtefunktionaltheorie deuten mittlerweile darauf hin, dass das Alken im Übergangszustand bevorzugt in *trans*-Orientierung zur Carbeneinheit koordiniert, sodass Enantioselektivität bei trisubstituierten Alkenen überwiegend aufgrund von sterischen Wechselwirkungen mit dem Oxazolinsubstituenten R^1 aufgebaut wird.¹⁵⁷ Neben dem NHC-Ir-Komplex **141** von Burgess *et al.* wurden von Pfaltz *et al.*¹⁵⁸ weitere NHC-Ir-Komplexe mit koordinierendem Oxazolin-Ringmotiv (**144**, **145**), jedoch mit einem sechsgliedrigem Chelatring, sowie NHC-Ir-Phosphin-Komplexe (**142**, **143**) synthetisiert (**Abbildung 44**). Die NHC-Ir-Komplexe **144** und **145** wurden sowohl in der asymmetrischen Hydrierung von nicht-funktionalisierten-, als auch funktionalisierten Alkenen unter milden Bedingungen untersucht.

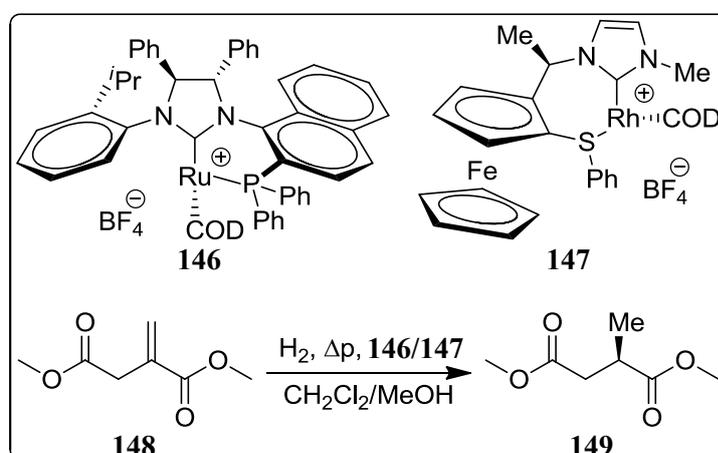


Abbildung 45: NHC-Rh-Komplexe für die asymmetrische Hydrierung von α,β -ungesättigten Estern.

Die von Pfaltz *et al.*¹⁵⁸ synthetisierten Komplexe konnten jedoch die hohe Enantioselektivität des NHC-Ir-Komplexes **141** mit einem maximalen enantiomeren Überschuss von 90 % *ee* nicht erreichen. Die NHC-Phosphin-Ir-Komplexe **142** und **143** zeigten in der asymmetrischen Hydrierung von nicht-funktionalisierten α,β -ungesättigten Estern, Allylalkoholen und Iminen eine deutlich geringere Enantioselektivität von lediglich bis zu 63 % *ee*.¹⁵⁹ Als weitere Beispiele für NHC-Komplexe für asymmetrische Hydrierungen sollte sowohl der von Helmchen *et al.*¹⁰⁰ synthetisierte NHC-Ru-Phosphin-Komplex **146**, als auch der von Chung *et al.*¹¹¹ synthetisierte NHC-Rh-Sulfid-Komplex **147** erwähnt werden, die beide in der asymmetrischen Hydrierung von α,β -ungesättigten Estern wie Dimethylitaconat **148** untersucht worden sind (**Abbildung 45**). Komplex **147** verfügt über einen chiralen, bidentaten NHC-Sulfid-Liganden, der von einer verbrückend-integrierten Ferrocen-Einheit begleitet wird. Trotz dieses rigiden, chiralen Liganden erfolgt die Katalyse unter Bildung von Produkt **149** bei einer Katalysatorbeladung von 0.5 mol % lediglich in 44 % Ausbeute mit 18 % *ee* unter 10 atm H₂-Druck und 50 °C. Der sowohl über eine Dihydroimidazolidin-Einheit, als auch über eine stereogene *N*-Naphthylachse verfügende Komplex **146** katalysierte dagegen bereits quantitativ bei einer Katalysatorbeladung von lediglich 0.1 mol % unter 50 bar H₂-Druck bei Raumtemperatur die Bildung des Produktes **149** mit einem enantiomeren Überschuss von bis zu 98 % *ee*.

1.4.2 Asymmetrisch-konjugierte Additionsreaktionen

1.4.2.1 Asymmetrische 1,4-Additionsreaktionen

Asymmetrisch-konjugierte Additionsreaktionen werden in der organischen Synthese bereits seit Mitte der 90er Jahre untersucht und stellen eine der effizientesten Methoden zur Ausbildung chiraler C-C-Bindungen dar.¹⁶⁰ Sowohl in Form asymmetrischer 1,4-Additionsreaktionen von nucleophilen Reagenzien an α,β -ungesättigte Verbindungen, als auch in Form asymmetrischer 1,2-Additionsreaktionen zur Synthese sekundärer Alkohole, vor allem Diarylmethanole für pharmakologisch-aktive Derivate, sind eine Vielzahl an chiralen NHC-Übergangsmetallkomplexen im speziellen mit Kupfer und Rhodium realisiert worden.¹⁶¹ Die ersten chiralen NHC-Liganden, die in der Cu-katalysierten asymmetrischen 1,4-Additionsreaktion von Dialkyl-, bzw. Diarylzink-Reagenzien sowohl an cyclischen, als

auch acyclischen Enonen untersucht worden sind, entsprechen im Wesentlichen dem Typ **89** bzw. **95** mit chiralem Rückgrat innerhalb eines *N*-heterocyclischen Fünfringmotives. Die von Alexakis *et al.* synthetisierte Carbenvorstufe **98** (vgl. **Abschnitt 1.2.4.2**) katalysierte dabei die Bildung von Produkt **152** bzw. **154** ausgehend von 2-Cyclohexen-1-on **151** bzw. dem acyclischen Enon **153** mit 91 % bzw. 99 % Ausbeute jedoch lediglich 50 % *ee* bzw. 51 % *ee* (**Abbildung 46**).

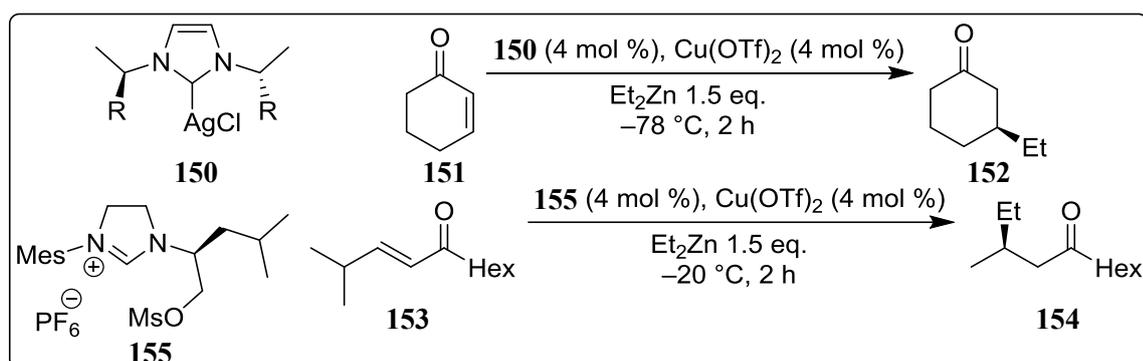


Abbildung 46: Asymmetrische 1,4-Additionsreaktionen mit *in-situ* Cu-NHC-Komplexen.

Durch Modifizierung der NHC-Struktur, Einsatz des Ag-NHC-Komplexes **150** als Transferreagenz und anderen Reaktionsbedingungen, konnte der enantiomere Überschuss mit Substrat 2-Cyclohepten-1-on auf 93 % *ee* gesteigert werden.^{96,162} Darüber hinaus wurde von Maudit *et al.*¹⁶³ die asymmetrisch *N,N'*-disubstituierte, bidentate Carbenvorstufe **155** synthetisiert und lieferte bei der gleichen katalytischen Reaktion wie in **Abbildung 46** bei cyclischen und acyclischen Enonen moderate bis gute enantiomere Überschüsse von bis zu 80 % *ee*.

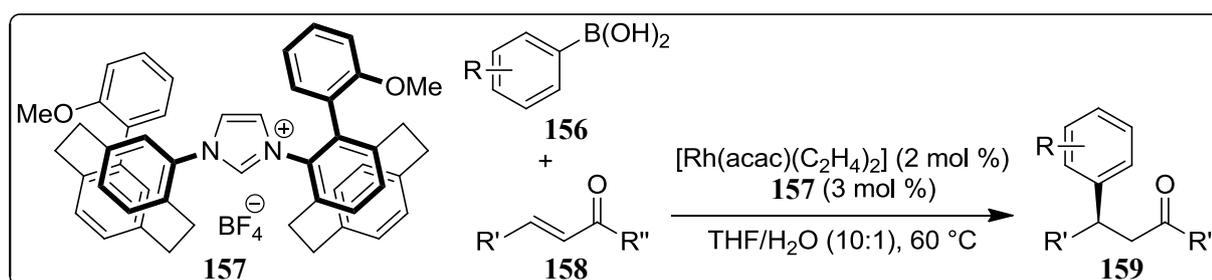


Abbildung 47: Additionsreaktion von Arylboronsäuren an α,β -ungesättigte Enone.

Ähnlich der vorgestellten Carbenvorstufe **112** mit S_p -Paracyclophaneinheit wurde von Andrus *et al.* ein *in-situ* Rh-NHC-Komplex mit Carbenvorstufe **157** gebildet, der in katalytischen Additionsreaktionen von Arylboronsäuren wie **156** an diverse cyclische und acyclische Enone wie **158** exzellente enantiomere Überschüsse von bis zu 98 % *ee* (acyclische Enone bis zu 91 % *ee*) bei der Bildung des Katalyseproduktes **159** erzeugte (**Abbildung 47**).¹¹² Rh-katalysierte Additionsreaktionen zeigen dabei einige Vorteile gegenüber

Cu-katalysierten konjugierten Additionsreaktionen, wie beispielsweise größere Ligandentoleranz, selektivere Produktbildung, Toleranz gegenüber Wasser und Durchführung chemischer Reaktionen bei moderateren Reaktionstemperaturen.¹⁶⁴ Eine weitere Schwierigkeit bei asymmetrischen 1,4-Additionsreaktionen stellt die Bildung quartärer, chiraler Zentren dar. Hoveyda *et al.*¹⁶⁵ synthetisierte dazu eine Reihe an chiralen Carbenvorstufen ähnlich wie in **Abbildung 32** (vgl. **Abschnitt 1.2.4.3**) mit einer Biarylgrundstruktur und untersuchten diese in der asymmetrischen Addition von Aryl-, und Alkylzinkreagenzien an trisubstituierten, sowie nicht-aktivierten β -substituierten cyclischen Enonen, wobei ein enantiomerer Überschuss von bis zu 96 % *ee* bzw. 97 % *ee* erreicht wurde. Eine Fortsetzung dieser Arbeiten stellen die von Hoveyda *et al.* synthetisierten Ag-NHC-Komplexe **160** sowie **165** dar, die in der asymmetrischen Cu-katalysierten 1,4-Addition von Organozinkreagenzien an γ -Ketoester **161** zu **162** (**Abbildung 48, Gleichung 1**), sowie von Organoaluminium-reagenzien an trisubstituierten Enonen **163** zu **164** (**Abbildung 48, Gleichung 2 und 3**) untersucht wurden und dabei einen enantiomeren Überschuss von bis zu 95 % *ee* bzw. 97 % *ee* erzielten.^{166,167,168}

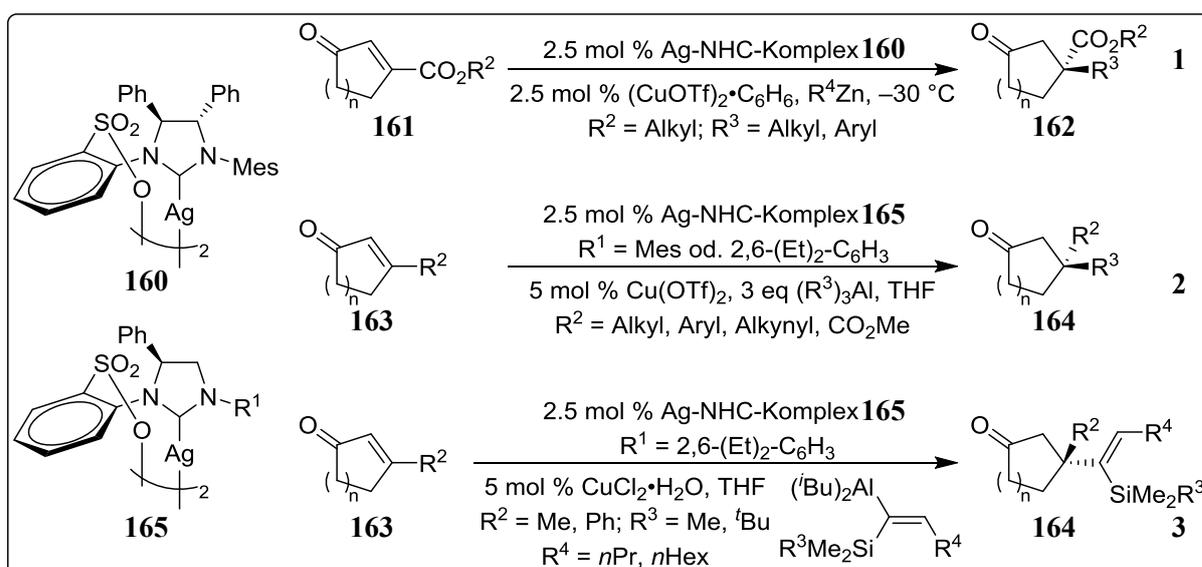


Abbildung 48: Asymmetrische 1,4-Additionsreaktionen an cyclischen Enonen.

Abschließend soll noch auf die asymmetrische konjugierte Additionsreaktion von Diboronsäureestern an cyclischen und acyclischen α,β -ungesättigten Verbindungen eingegangen werden, die von Fernandez *et al.*¹⁶⁹ als erstes entdeckt wurde. Bei der Cu-katalysierten β -Borylierung von α -Methyl-substituierten Estern konnte mit NHC-Ligand **169** ein enantiomerer Überschuss von bis zu 74 % *ee* erreicht werden. **Abbildung 49** zeigt die von Hoveyda *et al.* synthetisierte Carbenvorstufe **166**, sowie die damit durchgeführten β -Borylierungsreaktionen an cyclischen und acyclischen α,β -ungesättigten Verbindungen.

Dabei wurden auch β -substituierte Ausgangsverbindungen, darunter Carbonsäureester, Ketone und Alkylthioester zum Aufbau chiraler, quartärer Zentren unter Addition von $B_2(\text{Pin})_2$ untersucht. Unter Einsatz von 5 mol % des *in-situ* gebildeten, chiralen, monodentaten Cu(I)-NHC-Komplexes mit Ligand **169** konnte ausgehend von Verbindungen des Typs **167** Produkte der Form **168** in moderaten bis guten Ausbeuten und einem enantiomeren Überschuss von bis 98 % *ee* generiert werden.^{170,171}

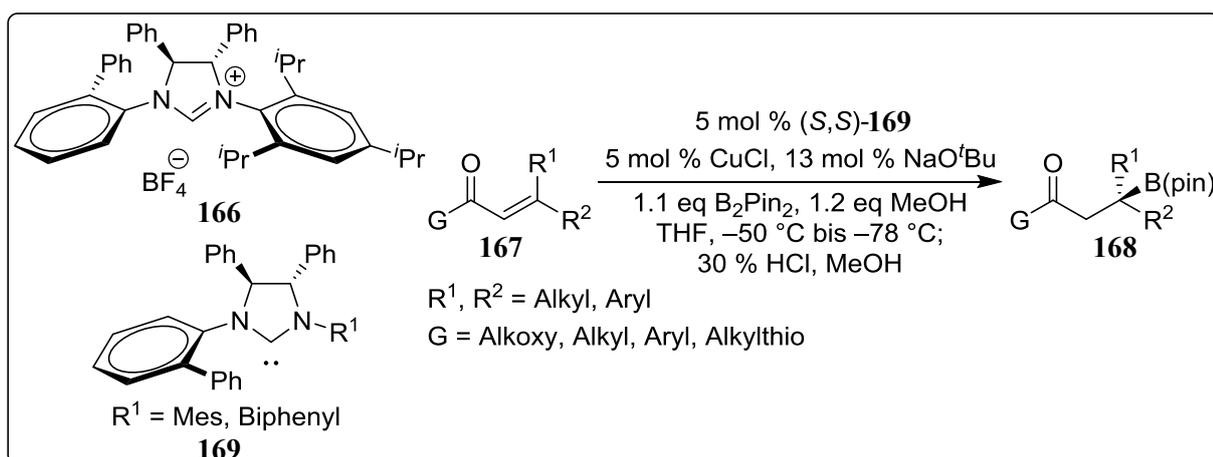


Abbildung 49: β -Borylierung an α,β -ungesättigten Verbindungen des Typs **167**.

1.4.2.2 Asymmetrische 1,2-Additionsreaktionen

Eine häufig untersuchte asymmetrische Katalysereaktion in Bezug auf die Durchführung von 1,2-Additionsreaktionen, ist die asymmetrische 1,2-Addition von Arylboronsäuren an Aldehyden zur Darstellung sekundärer Alkohole. Im Allgemeinen verlaufen 1,2-Additionen bei der Verwendung chiraler Phosphine als Komplexliganden im Vergleich zu konjugierten 1,4-Additionen mit deutlich geringerer Selektivität ab.¹⁶¹ Dies zeigt sich auch bei Verwendung chiraler, *N*-heterocyclischer Carbenliganden.

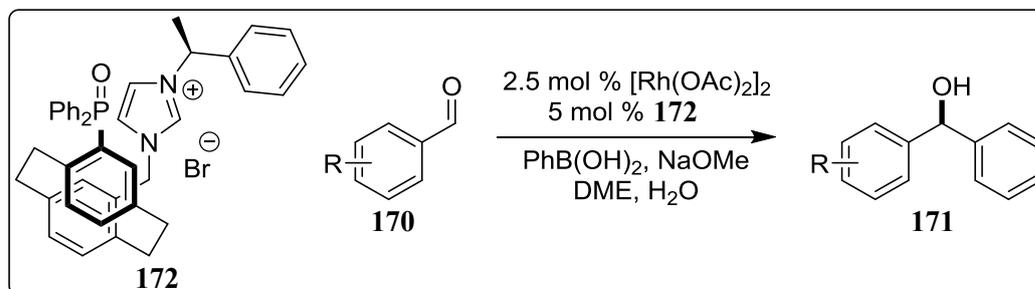
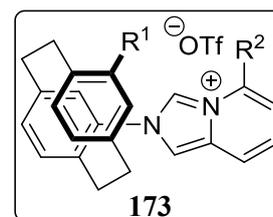


Abbildung 50: Additionsreaktion von Arylboronsäuren an α,β -ungesättigte Enone.

Die bereits im Jahr 2005 von Bolm *et al.*¹⁷² synthetisierte, chirale Carbenvorstufe **172** mit (*S,R_p*)-Paracyclophaneinheit wurde als *in-situ* Rh-NHC-Komplex in der zuvor erwähnten

asymmetrischen Katalysereaktion untersucht (**Abbildung 50**). Obgleich dabei moderate bis sehr gute Ausbeuten bei der Umsetzung von **170** in **171** von bis 90 % erzielt wurden, liegt der enantiomere Überschuss der besten Reaktion lediglich bei 38 % *ee*. Neuere Untersuchungen der gleichen asymmetrischen Katalysereaktion durch Ma *et al.*¹⁷³ zeigen bei Verwendung der bereits in 1,4-konjugierten Additionen untersuchten Carbenvorstufe **157** als AgBr-Komplex bei Verwendung von RhCl₃ als Präkatalysator, KF als Base und einem ^tBuOH/MeOH-Lösungsmittelgemisch (5:1) eine deutliche Verbesserung des enantiomeren Überschusses, der bei sterisch anspruchsvollen Aldehyden und Boronsäuren jedoch den Wert von bis zu 67 % *ee* bei einer noch guten Ausbeute von 72 % nicht überschreitet. Neben der von Bolm *et al.*¹⁷² synthetisierten Carbenvorstufe mit (*S,R_p*)-Paracyclophaneinheiten wurden ebenfalls von Wang *et al.*¹⁷⁴ weitere asymmetrisch substituierte, strukturverwandte Carbenvorstufen wie **173** entwickelt, die unter nahezu identischen Reaktionsbedingungen mit dem gleichen Präkatalysator erst kürzlich untersucht wurden. Unter idealen Reaktionsbedingungen mit sterisch anspruchsvollen Substituenten erzeugt der mit **173** (R₁ = Br, R₂ = Br) *in-situ* gebildete Rh-Komplex bei einer moderaten Ausbeute von 60 % jedoch nur 57 % *ee*.



1.4.3 Asymmetrische Hydrosilylierungsreaktionen

Asymmetrische Hydrosilylierungsreaktionen bieten verschiedene Vorteile gegenüber anderen chiralen Reduktionen wie der asymmetrischen Hydrogenierung. Neben sicheren und milden Reaktionsbedingungen, sowie dem seltenen Auftreten von mehrfach reduzierten Verbindungen, spielt ebenso die vereinfachte Handhabung der dabei verwendeten, zumeist kostengünstigen Materialien wie den Hydrosilanen und die Bildung der entsprechenden Silylgruppen-geschützten Produkte eine zentrale Rolle bei der Entwicklung derartiger asymmetrischer Katalysereaktionen.¹⁷⁵ Einer der ersten auf Rhodium basierenden NHC-Metallkomplexe, der neben moderaten bis sehr guten Ausbeuten auch einen enantiomeren Überschuss von 50 % *ee* erzielte, ist der in **Abbildung 51** dargestellte, von Faller *et al.*¹⁷⁶ synthetisierte Rh-NHC-Komplex **176**, der in der asymmetrischen Hydrosilylierung von Acetophenon **174** mit Diphenylsilan zu 1-Phenylethanol **175** untersucht wurde. Neben der Synthese der kationischen, mit Isochinolin modifizierten Komplexform **176**, wurde auch eine neutrale Komplexform synthetisiert, indem der Isoquinolindonor durch einen Chloridliganden substituiert wurde. Der Chloridkomplex erreichte in der gleichen

katalytischen Reaktion wie in **Abbildung 51** einen noch höheren enantiomeren Überschuss von bis zu 58 % *ee*.

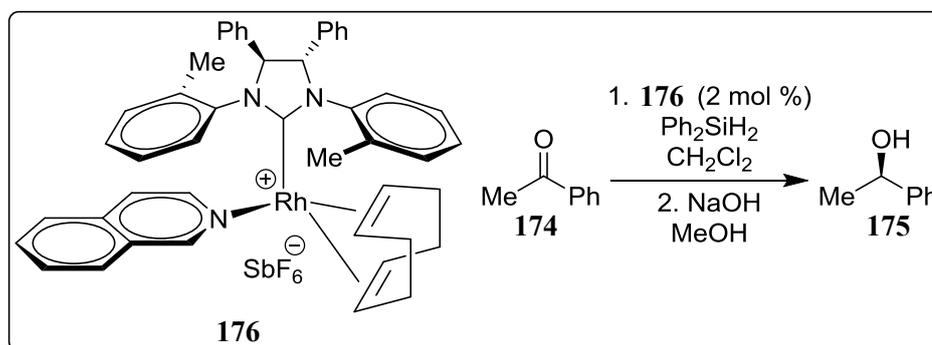


Abbildung 51: Hydrosilylierungsreaktion von Acetophenon mit Rh-NHC-Komplex 176.

Von **176** konnten in weiteren Untersuchungen mittels NMR-Spektroskopie zudem zwei verschiedene diastereomere Formen identifiziert werden, in denen der Isochinolinligand durch Rh-N-Bindungsrotation unterschiedliche Koordinationen zum Zentralmetall aufbaut. Einen deutlich höheren enantiomeren Überschuss von bis zu 97 % *ee* erzeugte die bereits vorgestellte, von Andrus *et al.*¹⁷⁷ synthetisierte, chirale Carbovorstufe **157** in Form eines Rutheniumkomplexes in asymmetrischen Hydrosilylierungsreaktionen von Ketonen (**Abbildung 52**).

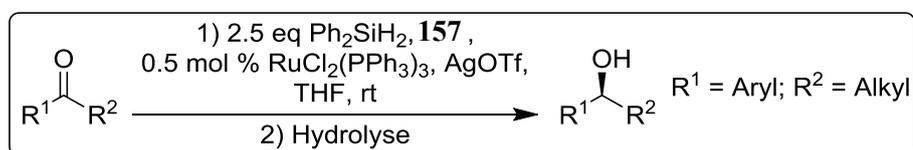


Abbildung 52: Hydrosilylierungsreaktion mit Carbovorstufe 157.

Neben C_2 -symmetrischen, monodentaten, chiralen NHC-Metallkomplexen wurden von Shi *et al.*¹⁰⁴ ausgehend von axial-chiralem BINAM bzw. H_8 -BINAM die bidentaten Rh-NHC-Komplexe **177** und **178** synthetisiert. **177** zeigte neben guter katalytischer Aktivität sehr gute enantiomere Überschüsse von bis zu 98 % *ee* bei der Reduktion von verschiedenen Arylalkylketonen bei ähnlichen Reaktionsbedingungen wie sie auch in **Abbildung 52** vorhanden sind. **177** und **178** wurde darüber hinaus in enantioselektiven Reduktionen von 3-Oxo-3-Arylpropionsäuremethyl-, oder Ethylestern wie **180** untersucht, wobei ebenfalls exzellente enantiomere Überschüsse von bis zu 99 % *ee* erreicht werden konnten.¹⁷⁸ Die bei letzterer Katalysereaktion entstehenden β -Hydroxyester **181** sind wichtige Bausteine in der Synthese biologisch-aktiver und diverser anderer Naturstoffderivate.¹⁷⁹ Der auf den Rh-NHC-Komplexen **177** und **178** basierende Komplex **179** unterscheidet sich im Wesentlichen durch ein sterisch flexibleres Biphenylrückgrat anstelle eines Binaphthylrückgrats. Sowohl

Arylalkylketone (**Abbildung 52**) als auch β -Ketoester konnten dabei mit einem enantiomeren Überschuss von bis zu 98 % *ee* dargestellt werden, wohingegen α -Ketoester nur mit 20 % *ee* in die entsprechenden Produkte überführt wurden (**Abbildung 53**).¹⁸⁰

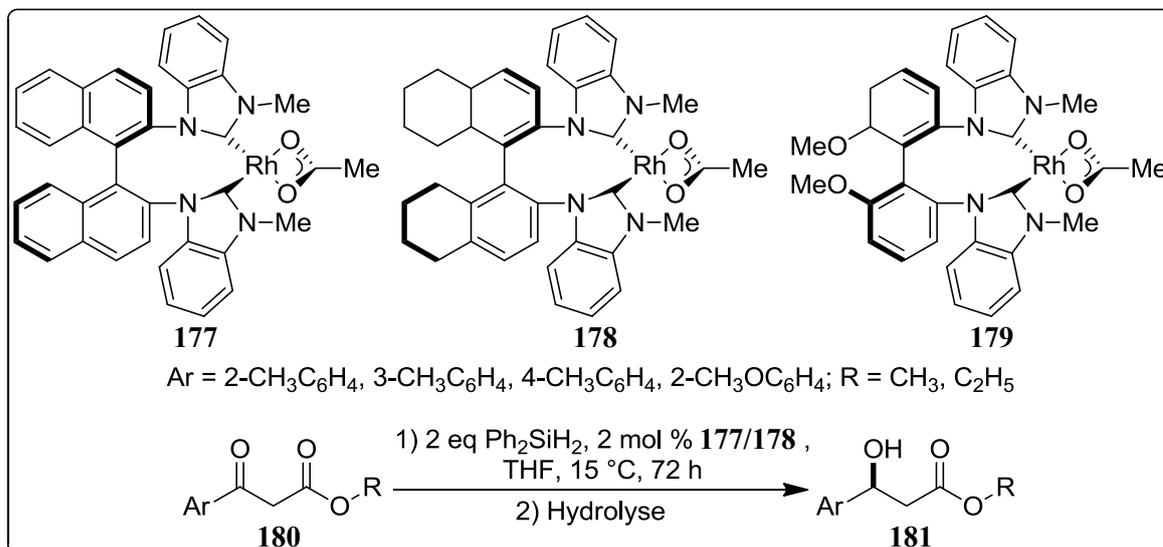


Abbildung 53: Hydrosilylierungsreaktion an β -Ketoestern mit Rh-NHC-Komplexen **177** und **178**.

Neben Rhodium-, und Rutheniumkomplexen wurden jedoch auch bereits chirale Ni-NHC-Komplexe in asymmetrischen Hydrosilylierungsreaktionen untersucht. Abschließend soll daher noch auf die Carbenvorstufe **182** verwiesen werden, der von Montgomery *et al.*¹⁸¹ dargestellt und in Form eines Ni-NHC-Komplexes in der enantioselektiven Kupplung von Aldehyden **183** mit Alkinen **184** einen enantiomeren Überschuss von bis zu 85 % *ee* erzielte (**Abbildung 54**).

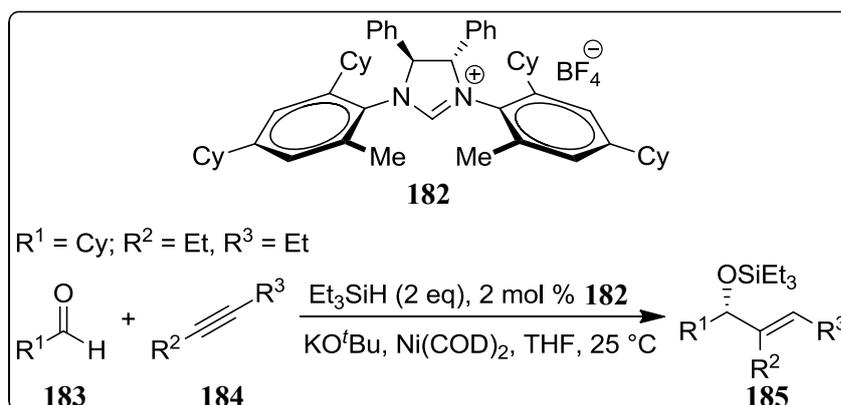


Abbildung 54: Enantioselektive Kupplung von Aldehyden mit Alkinen durch den *in-situ* Ni-NHC-Komplex mit Carbenvorstufe **182**.

1.4.4 Asymmetrische Olefin Metathese

Neben den unzähligen achiralen Ru-NHC-Komplexen, die in katalytischen Metathese-Reaktionen eingesetzt werden, und im Wesentlichen zur Durchführung der Reaktionstypen ROMP (engl. „ring-opening metathesis polymerization“), RCM (engl. „ring-closing metathesis polymerization“), ADMET (engl. „acyclic diene metathesis polymerization“), ROM (engl. „ring-opening metathesis“), CM (engl. „cross metathesis“) und EM (engl. „enyne metathesis“) dienen,^{182,183} sind auch chirale Ru-NHC-Komplexe bekannt, die sich zur Synthese chiraler Derivate einsetzen lassen. Im Folgenden Abschnitt soll daher auf die asymmetrischen Varianten dieser Olefin-Metathesen eingegangen werden. Im Fokus stehen hierbei die asymmetrische Ringschlussmetathese (engl. „asymmetric ring-closing metathesis“, ARCM), die asymmetrische Ringöffnungskreuzmetathese (AROCM), sowie die asymmetrische Kreuzmetathese (engl. „asymmetric cross-metathesis“, ACM). Basierend auf Vorarbeiten⁹⁹ wurde von Grubbs *et al.*¹⁸⁴ der chirale Ru-NHC-Komplex **188** synthetisiert und in der ARCM von (*E*)-trisubstituierten Olefinen untersucht. Hierbei wurde sich für ein chirales Diphenylethylenrückgrat entschieden, da analoge Komplexe mit chiralem 1,2-Diaminocyclohexanrückgrat durch dessen schwache Wechselwirkung zu den *ortho*-substituierten *N*-gebundenen Aromaten die chirale Information des Rückgrats nicht auf das Katalysezentrum effizient übertragen konnten.

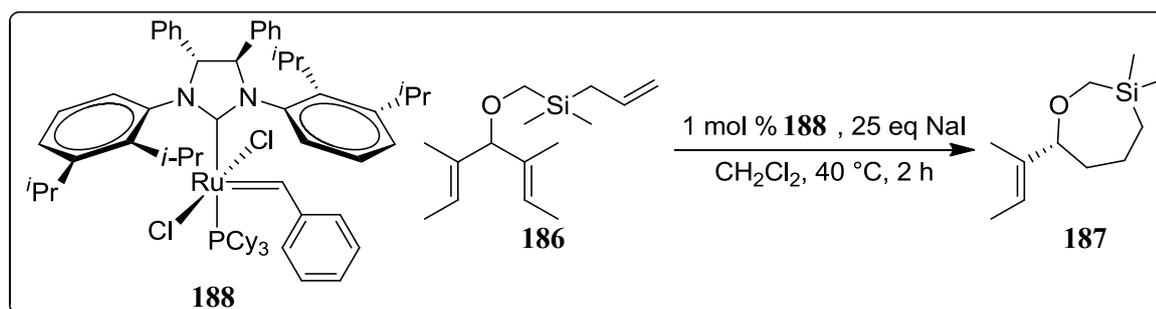


Abbildung 55: ARCM-Reaktion mit Ru-NHC-Komplex **188**.

In der ARCM von Olefin **186** wird mit dem chiralen Ru-NHC-Komplex **188** ein sehr guter enantiomeren Überschuss von 92 % *ee* bei einer moderaten Ausbeute des entsprechend desymmetrisierten Produktes von 62 % erreicht (Abbildung 55). Basierend auf theoretischen Untersuchungen, die Enantioselektivität in ARCM-Reaktionen mit Ru-NHC-Komplexen vom Typ **188** läge in der chiralen Faltung zwischen den *N*-gebundenen Aromaten und den Phenylgruppen des Imidazolidiniumrückgrats,¹⁸⁵ wurden von Collins *et al.* weitere asymmetrisch substituierte Vertreter des gleichen Komplextyps synthetisiert, in denen das

1,2-Diphenylrückgrat durch ein 1,2-Di-*tert*-Butylrückgrat ersetzt wurde. Durch die Synthese des C_1 -symmetrischen Liganden, sowie die Möglichkeit zur Rotation um die Carben-Ru-Bindung liegen Derivate vom Typ des Ru-NHC-Komplex **189** als *syn/anti*-Gemisch vor, wobei in der ARCM-Reaktion bis zu vier verschiedene, chirale Übergangszustände möglich werden.¹⁸⁶ Ohne Zusatz von NaI erzeugten die asymmetrisch substituierten Ru-NHC-Komplexe **189** bei analogen ARCM-Reaktionen bis zu 94 % *ee* bei über 98 % Umsatz des Startmaterials. Derivat **189** (mit $R^1 = t\text{Bu}$, $R^2 = \text{OMe}$) wurde zudem bei der asymmetrischen Synthese von [7]Helicen in Gegenwart von 10 eq Vinylcyclohexan in C_6F_6 als Lösungsmittel eingesetzt, wobei bei 38 % Umsatz ein enantiomerer Überschuss von 80 % *ee* erzielt wurde (Abbildung 56).¹⁸⁷

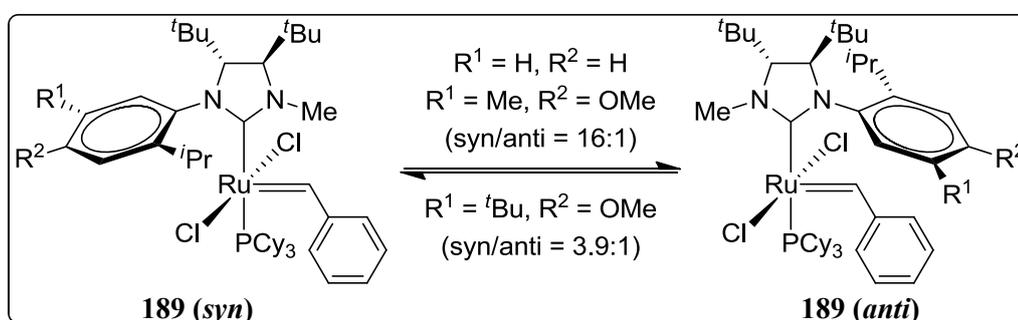


Abbildung 56: Ru-NHC-Komplex **189** in *syn*-, und *anti*-Darstellung für ARCM-Reaktionen.

Im Bereich der AROCM-Reaktionen wurden von Hoveyda *et al.*¹⁸⁸ eine Reihe an Grubbs-Hoveyda Katalysatoren der zweiten Generation, darunter der axial-chirale Ru-NHC-Komplex **192** entwickelt, in denen das Zentralmetall über eine Styrol-Ether-Brücke stabilisiert wird. **192** wurde unter anderem in der AROCM von oxabicyclischen Olefinen wie **190** untersucht, wobei eine Vielzahl von 2,6-disubstituierten Pyranen wie **191** mit einem enantiomeren Überschuss von bis zu 98 % *ee* synthetisiert werden konnten (Abbildung 57).¹⁸⁹

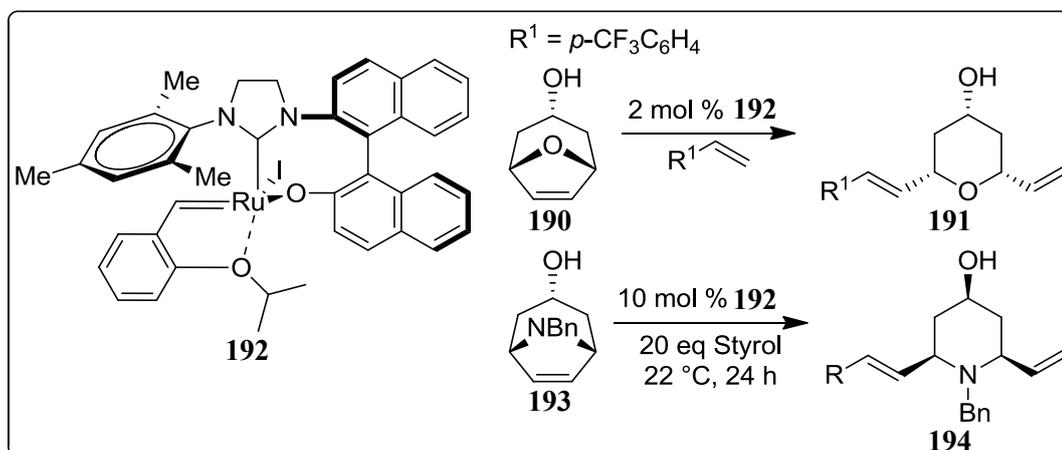


Abbildung 57: Ru-NHC-Komplex **192** der zweiten Generation Hoveyda *et al.* und AROCM-Reaktionen.

Zudem konnten mit dem Ru-NHC-Komplex **192** unter lösungsmittelfreien Bedingungen auch AROCM-Reaktionen mit dem *N*-Benzylazabicyclus **193** durchgeführt, und Produkt **194** bei einer Ausbeute von bis zu 82 % und einem enantiomeren Überschuss von bis zu 98 % *ee* isoliert werden.¹⁹⁰ Bezüglich den nur schwach untersuchten ACM-Reaktionen sei hier abschließend die Arbeit von Grubbs *et al.*¹⁸⁴ erwähnt, in der mit dem chiralen Ru-NHC-Komplex **188** die in **Abbildung 58** dargestellte ACM-Reaktion ausgehend von Dien **195** untersucht wurde, wobei lediglich 52 % *ee* enantiomerer Überschuss und 54 % Ausbeute bei der Synthese von Verbindung **196** erzielt wurden.

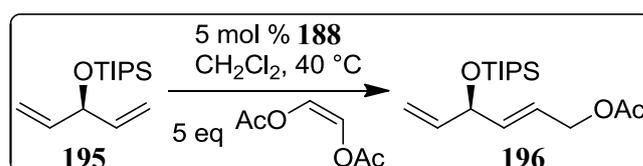


Abbildung 58: ACM-Reaktion mit Ru-NHC-Komplex 188.

1.4.5 Asymmetrische Substitutionsreaktionen

1.4.5.1 Allylische Substitutionsreaktionen

Im Bereich der asymmetrischen allylischen Substitutionsreaktionen sind in der letzten Dekade insbesondere mit Pd-NHC-Komplexen enorme Fortschritte in Kombination mit weichen und gut stabilisierten Nucleophilen hinsichtlich enantiokontrollierten Reaktionen gemacht worden. Einer der bekanntesten Pd-NHC-Komplexe für asymmetrische allylische Substitutionsreaktionen ist der bereits 2003 von Douthwaite *et al.*¹²⁰ *in-situ* aus $[\text{Pd}(\eta\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]$, Ag_2O und der entsprechenden NHC-Vorstufe synthetisierte Pd-NHC-Komplex **199**, in dem ein chirales *trans*-1,2-Diaminocyclohexanrückgrat eine Iminfunktion mit einer Imidazoliumeinheit verknüpft. In der asymmetrischen allylischen Alkylierung/Arylierung (engl. „*asymmetric allylic alkylation/arylation*“, AAA) von (*E*)-1,3-Diphenylprop-3-en-1-yl-acetat mit Dimethylmalonat erzielte der Komplex hohe Ausbeuten von über 99 % bei sehr guten enantiomeren Überschüssen von bis zu 90 % *ee*.¹⁶¹ Ein aktuelleres Beispiel stellt der von Sakaguchi *et al.*¹⁹¹ synthetisierte Pd-NHC-Komplex **200** dar, der auf ähnliche Weise synthetisiert und auch als definierter Komplex in der gleichen asymmetrischen Katalysereaktion untersucht wurde. Unter optimalen Bedingungen erreichte

Komplex **200** jedoch nur 65 % Ausbeute bei einem enantiomeren Überschuss von lediglich 67 % *ee* (**Abbildung 59**).

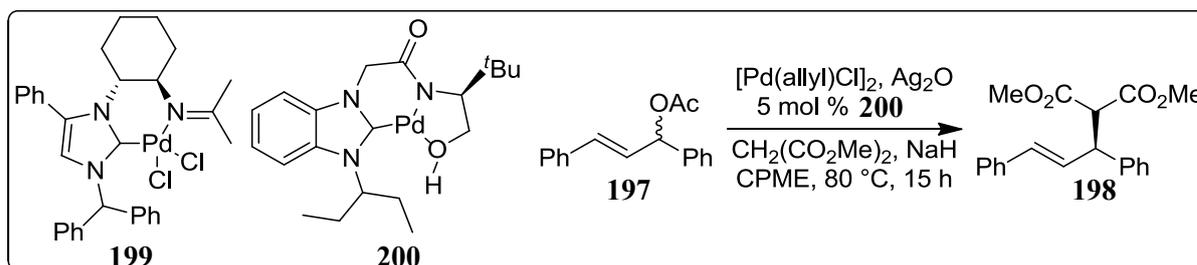


Abbildung 59: Pd-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierungsreaktion mit NHC-Komplexen **199** und **200**.

In den letzten Jahren kommen bei asymmetrischen allylischen Substitutionsreaktionen jedoch verstärkt Cu-NHC-Komplexe zum Einsatz, da sie die Verwendung harter, nicht stabilisierter Nucleophile, wie Organolithium-, Magnesium-, oder Zinkreagenzien im Gegensatz zu Pd-NHC-Komplexen besser tolerieren.¹⁹² Der von Hong *et al.*¹⁹³ synthetisierte Cu-NHC-Komplex **201** stellt ein klassisches Beispiel für AAA-Reaktionen mit Cu-basierten Komplexen dar, die erstmals von Okamoto *et al.*¹⁹⁴ für chirale Cu-NHC-Komplexe beschrieben wurden.

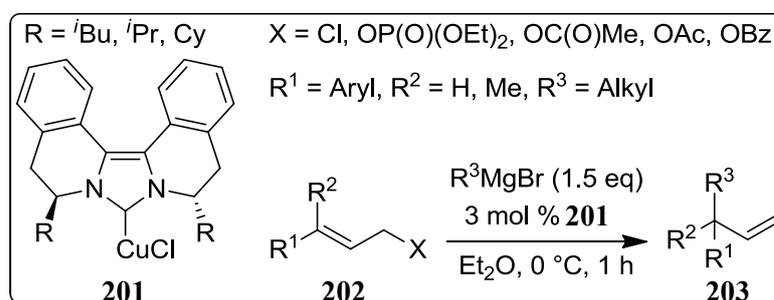


Abbildung 60: AAA-Reaktion mit Grignardreagenz und Cu-NHC-Komplex **201**.

Der Biisochinolin-basierte Cu-NHC-Komplex **201** wurde in der AAA-Reaktion von di-, und trisubstituierten Olefinen **202** mit verschiedenen Abgangsgruppen und Alkylgrignardreagenzien untersucht, wobei moderate enantiomere Überschüsse von bis zu 77 % *ee* bei der Bildung der Produkte **203** erzielt wurden (**Abbildung 60**). Basierend auf Vorarbeiten¹⁹⁵ wurde von Hoveyda *et al.*¹⁹⁶ der Cu-NHC-Komplex **206** synthetisiert, der anstelle eines Bisnaphthylrückgrats, welches über schwer zu synthetisierendes, enantiomerenreines NOBIN aufgebaut werden muss, über ein sterisch flexibleres, axial-chirales Biphenylrückgrat verfügt. Der C₁-symmetrische NHC-Ligand in Komplex **206** führte beim Aufbau schwer zu synthetisierender quartärer, chiraler Zentren in AAA-Reaktionen mit schwach reaktiven Alkylzinkreagenzien wie Me₂Zn und ⁱPr₂Zn zu sehr hohen enantiomeren

Überschüssen von bis zu 98 % *ee* bei lediglich 0.5-1.0 mol % Katalysatorbeladung und moderaten bis sehr guten Ausbeuten von bis zu 94 % (**Abbildung 61**).

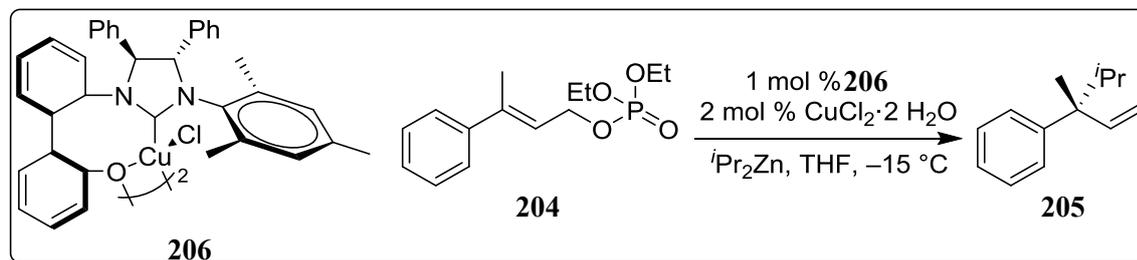


Abbildung 61: Cu-katalysierte AAA-Reaktion mit Zinkreagenzien und Cu-NHC-Komplex **206**.

Auch die von Hoveyda *et al.*¹⁹⁷ bereits in **Abschnitt 1.4.2.1** vorgestellten Ag-NHC-Komplexe **160** und **165** wurden bei der Synthese von schwer zu synthetisierenden, aber äußerst wertvollen chiralen Organosilanen eingesetzt, wobei enantiomere Überschüsse von bis zu 90 % *ee* bei Cu-katalysierten AAA-Reaktionen von Si-substituierten, ungesättigten Phosphatverbindungen mit Dialkyl-, und Diarylzinkreagenzien erzielt wurden (**Abbildung 62**). Darüber hinaus wurde der Ag-NHC-Komplex **160** bei AAA-Reaktion mit *in-situ* generierten di-, oder trisubstituierten Vinylaluminiumreagenzien eingesetzt, die nach einer neuen Methode ausgehend von alkyl-, oder arylsubstituierten Alkinen mit DIBAL-H hergestellt wurden. **160** erreichte dabei unter optimierten Reaktionsbedingungen einen enantiomeren Überschuss von 98 % *ee* bei 96 % Ausbeute.¹⁹⁸

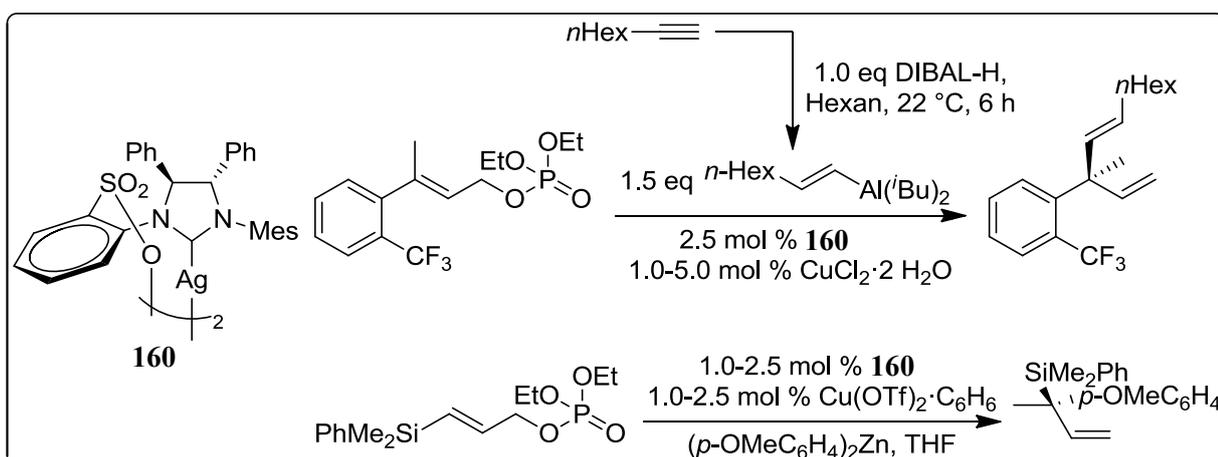


Abbildung 62: Cu-katalysierte AAA-Reaktion mit Vinylaluminium-, sowie Arylzinkreagenzien und Ag-NHC-Komplex **160**.

Abschließend soll noch auf eine AAA-Reaktion zu Darstellung chiraler, sekundärer oder tertiärer, allylischer Alkohole mit dem ebenfalls von Hoveyda *et al.*¹⁹⁹ synthetisierten Ag-NHC-Komplex **209** eingegangen werden, die ausgehend von allylischen B₂Pin₂-Substitutionsreaktion an (*E*)-disubstituierten allylischen Carbonaten wie **207** in einer sich anschließenden Oxidationsreaktion mit H₂O₂ und NaOH erhalten werden können. Dabei wird

die Stabilität und vielseitige Transformationsfähigkeit der C-B-Bindung zu Aminen bzw. Alkoholen ausgenutzt, um synthetisch wertvolle Verbindungen darzustellen.²⁰⁰ Das von dem Komplex **165** abgeleitete Derivat **209** katalysiert dabei die Bildung des α -substituierten Allylboronates bzw. dessen Alkoholes **208** bis zu 90 % Ausbeute bei einem enantiomeren Überschuss von bis zu 90 % *ee* (**Abbildung 63**).

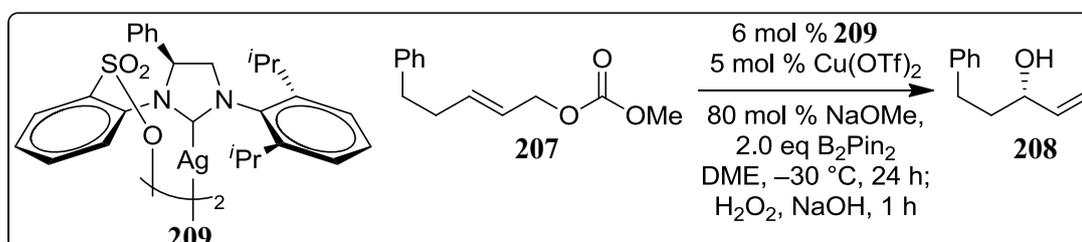


Abbildung 63: Cu-katalysierte AAA-Reaktion mit B_2Pin_2 und Ag-NHC-Komplex **209**.

1.4.5.2 Asymmetrische, intramolekulare α -Arylierungsreaktionen

Die Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische, intramolekulare α -Arylierungsreaktion (engl. „*asymmetric intramolecular α -Arylation*“, AIA) von Carbonylverbindungen hat sich seit ihrer Entdeckung durch Buchwald *et al.* zu einer einfachen und wichtigen Methode^{93b,201} für die Synthese von Naturstoffen entwickelt, welche insbesondere chirale, quartäre, benzyliche Zentren tragen.^{164a,202}

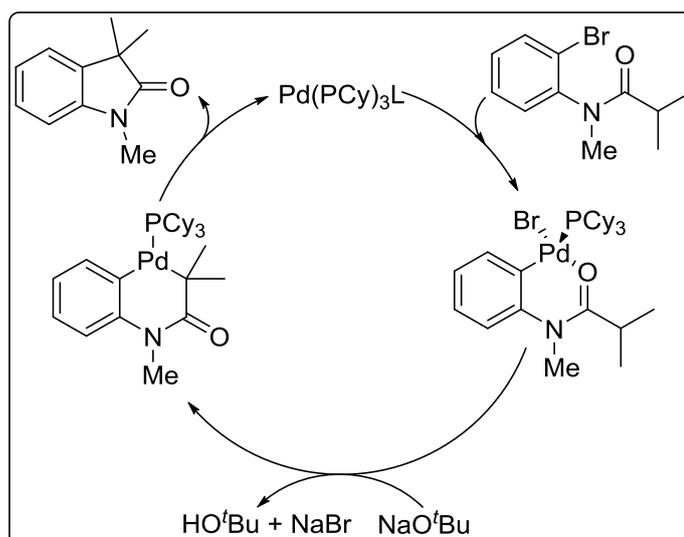


Abbildung 64: Reaktionsmechanismus von AIA-Reaktionen.

Abbildung 64 zeigt den Reaktionsmechanismus von AIA-Reaktionen für die Bildung von Oxindolen, der als intramolekulare, Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion aufgefasst

werden kann.^{93a} Ein aktuelleres Beispiel für phosphinfreie Pd-NHC-Komplexe stellt ein von Kočovský *et al.*²⁰³ lediglich *in-situ* synthetisierter Pd-NHC-Komplex mit Carbenvorstufe **210** dar, der zwar in hohen Ausbeuten von bis zu 94 % aus Substrat **211** das entsprechende Oxindol **212** bildet, jedoch unter den gewählten Reaktionsbedingungen nahezu racemische Mischung (1-3 % *ee*) generiert (Abbildung 65).

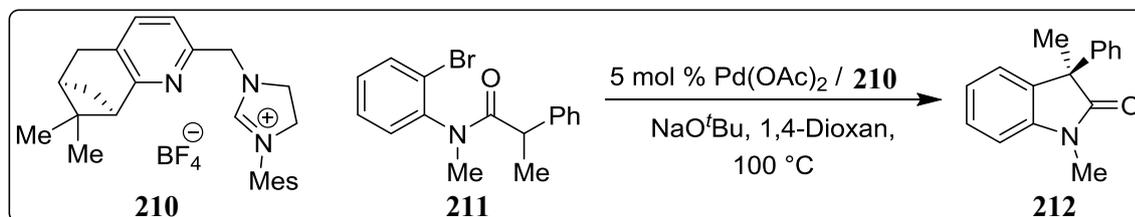


Abbildung 65: Pd-katalysierte AIA-Reaktion mit Pyridin-basierter Carbenvorstufe **210**.

Wesentlich erfolgreicher verhielten sich die von Kündig *et al.*⁹¹ mit Carbenvorstufen vom Typ **213** *in-situ* synthetisierten Pd-NHC-Komplexe. **213** (mit $R^1 = \text{OMe}$, Me , $R^2 = \text{H}$) wurde bereits zuvor in analogen AIA-Reaktionen wie **210** erfolgreich zur Synthese von Oxindol **212** eingesetzt, wobei allgemein hohe Ausbeuten und exzellente enantiomere Überschüsse von bis zu 95 % *ee* erzielt wurden (Abbildung 66).

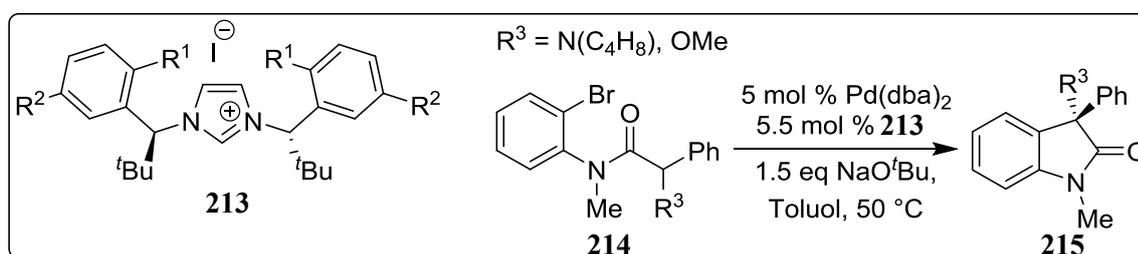


Abbildung 66: Pd-katalysierte AIA-Reaktion mit Carbenvorstufe **213**.

Analog strukturierte Carbenvorstufen wie **213** (mit $R^1 = \text{OMe}$, Me , $R^2 = \text{Ph}$) wurden aber nicht nur hinsichtlich der asymmetrischen Synthese von 3-Alkyl-3-Aryloxindolen untersucht, sondern ebenfalls zur Synthese von optisch aktiven 3-Alkoxy-, oder 3-Aminooxindolen verwendet,²⁰⁴ welche wichtige Intermediate im Bereich der medizinischen Chemie darstellen.²⁰⁵ Dabei erreichte **213** (mit $R^1 = \text{OMe}$, Me , $R^2 = \text{Ph}$) unter Standardbedingungen enantiomere Überschüsse von bis zu 90 % *ee*-, bzw. 97 % *ee* bei der Synthese von 3-Alkoxy-, bzw. 3-Aminooxindolen **215** ausgehend von **214**, wobei durchschnittlich sehr gute Ausbeuten erzielt wurden. Zudem wurde von Glorius *et al.*²⁰⁶ die als IBOX bekannte tricyclische Carbenvorstufe in derivatisierter Form als Carbenvorstufe **216** (IBOX[(-)-Menthyl]) ebenfalls in AIA-Reaktionen untersucht. **216** zählt dabei zu einer der am sterisch anspruchsvollsten bekannten monodentaten Carbenvorstufen und ist dabei sogar in der Lage die im Allgemeinen weniger reaktiven Arylchloride²⁰⁷ **217** unter milden Reaktionsbedingungen in hohen

Ausbeuten von bis zu 99 % und hohen enantiomeren Überschüssen von bis zu 97 % *ee* zu **218** umzusetzen (**Abbildung 67**).

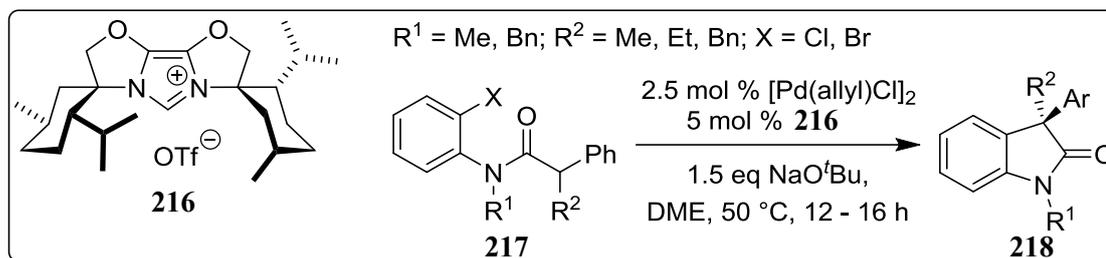


Abbildung 67: Pd-katalysierte AIA-Reaktion mit IBOX-Derivat 216.

1.4.6 Asymmetrische Transferhydrierung

Hinsichtlich der Verwendung von NHC-Liganden in asymmetrischen Transferhydrierungen (engl. „*asymmetric transfer hydrogenation*“, ATH) sind in den letzten Jahren neue Systeme und Erkenntnisse für derartige Katalysereaktionen entwickelt worden. Dennoch bewegen sich die besten dabei erzielten enantiomeren Überschüsse im moderaten Bereich von 50-70 % *ee*. Mechanistisch gesehen erfolgt die Transferhydrierung eines Ketons ähnlich dem Dehalogenierungsmechanismus von Pd-NHC-Komplexen.²⁰⁸ Durch basenkatalysierte Bildung eines Isopropanolatans, welches an einen Übergangsmetallkomplex koordiniert, wird in Folge einer β -Hydrideliminierung ein Hydrid auf ein entsprechendes Substrat übertragen, wobei es unter Freisetzung von Aceton zur Bildung eines sekundären Alkohols kommt.²⁰⁹ Ein gutes Beispiel stellt der von Kuang *et al.*²¹⁰ synthetisierte Rh-NHC-Komplex **221** dar, der in der asymmetrischen Transferhydrierung von diversen Ketonen zu den entsprechenden sekundären Alkoholen untersucht wurde. Trotz guter bis sehr guter Ausbeuten konnte lediglich ein enantiomerer Überschuss von 67 % *ee* bei der Verwendung des Substratmoleküls Cyclohexylphenylketon **219** unter Bildung des Alkohols **220** in 72 % Ausbeute erreicht werden (**Abbildung 68**).

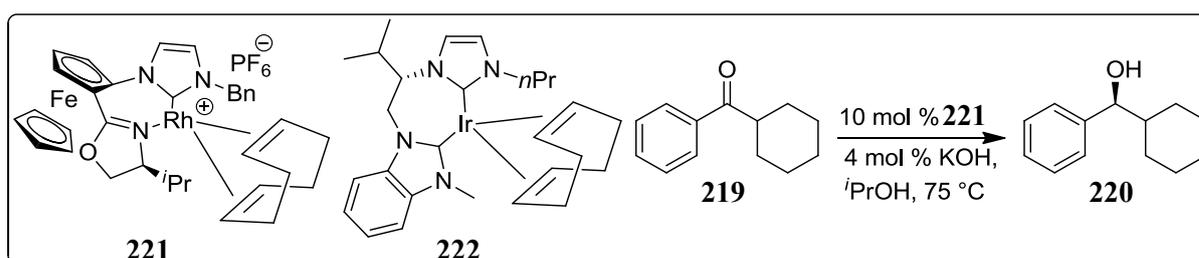


Abbildung 68: Transferhydrierung mit Rh-NHC-Komplex 221 und Ir-NHC-Komplex 222.

Ein kritischer Punkt bei asymmetrischen Transferhydrierungen ist das optimale Verhältnis zwischen Base und Katalysator, falls keine intramolekulare Base durch den Katalysator selbst vorhanden ist.^{209,211} Während Rh-NHC-Komplexe höhere Mengen an Base (Cokatalysator) zur Aktivierung der Transferhydrierung benötigen, erfolgt die Aktivierung von Ir-NHC-Komplexen bei geringeren Basenkonzentrationen.²¹² So wurde der erst kürzlich von Nagel *et al.*²¹³ synthetisierte Ir-NHC-Komplex **222** bei einem zuvor bestimmten optimalen Katalysator-Basen-Verhältnis von 1:10 hinsichtlich seiner Aktivität in der asymmetrischen Transferhydrierung untersucht. Ir-NHC-Komplexe werden vorzugsweise in ATH-Reaktionen eingesetzt, da im Vergleich zum analog synthetisierten Rh-NHC-Komplex mit identischem NHC-Ligand, eine häufig geringere katalytische Aktivität beobachtet wird.²¹⁴ Bei nahezu quantitativen Umsätzen unter leicht veränderten Reaktionsbedingungen gegenüber den Untersuchungen von Kuang *et al.* (0.1 mol % **222**, 1 mol % KOH, 82 °C), fällt der enantiomere Überschuss bei Optimierung des Substratmoleküls jedoch im besten Fall mit 68 % *ee* unwesentlich höher aus als bei dem Rh-NHC-Komplexen von Kuang *et al.* (**Abbildung 68**). Abschließend soll noch auf den Ir-NHC-Komplex **225** eingegangen werden, der ebenfalls erst kürzlich von Douthwaite *et al.*²¹⁵ basierend auf einem *trans*-1,2-Diaminocyclohexanrückgrat synthetisiert wurde. Das chirale Rückgrat verbindet dabei eine Imidazolin-2-yliden-Einheit mit einer Iminfunktion, sodass der so geschaffene, bidentate NHC-Ligand durch eine Insertionsreaktion mit $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ in CH_2Cl_2 bereits bei milden Reaktionsbedingungen an das Iridiumzentrum durch starke Koordination gebunden werden kann.

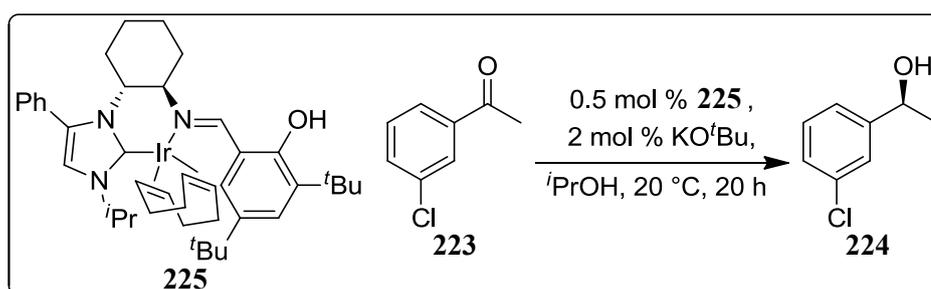


Abbildung 69: Transferhydrierung mit Ir-NHC-Komplex 225.

Der so gebildete Komplex wurde unter anderem in ATH-Reaktionen mit Acetophenonderivaten wie **223** untersucht, wobei ein enantiomerer Überschuss von bis zu 41 % *ee* bei der Bildung von **224** erzielt werden konnte (**Abbildung 69**).

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 Vorarbeiten und Zielsetzung

In den letzten Jahren hat die Entwicklung chiraler, *N*-heterocyclischer Carbene und deren Verwendung als starke σ -Donor Liganden in Metall-katalysierten-, oder organokatalytischen Reaktionen für ein zunehmendes Interesse an diesem Ligandensystem geführt. Da die Anzahl an enantioselektiven Reaktionen, die von chiralen *N*-heterocyclischen Carbenen katalysiert wird im Vergleich zu chiralen Phosphinen relativ gering ausfällt, lag der Schwerpunkt dieser Arbeit im Entwickeln neuer chiraler *N*-heterocyclischer Carbene, die entweder als Ligand in Metall-katalysierten Reaktionen,¹⁶¹ oder direkt als Organokatalysatoren^{216,217} in asymmetrischen Katalysereaktionen eingesetzt werden können. Der Focus lag hierbei auf der Synthese neuer Sechsringcarbene, deren Strukturmotiv in Form der bereits bekannten Camphercarbenvorstufe **229** in **Abbildung 70** dargestellt wurde. Die von Wilhelm *et al.*¹³⁴ synthetisierte, auf einem bicyclischen Camphergrundgerüst basierende Sechsringcarbenvorstufe **229**, zeichnet sich durch ein chirales Carbenrückgrat aus, welches bei klassischen Fünfringcarbenen häufig auf einfache Strukturen beschränkt ist (siehe **Abschnitt 1.2.4**).

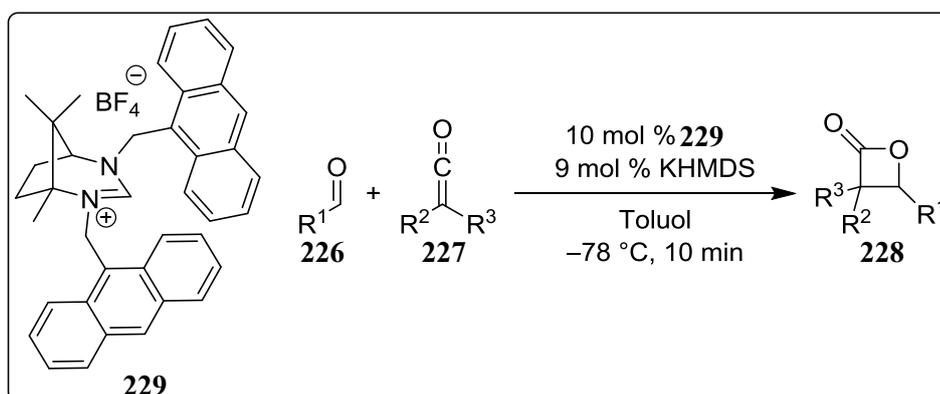


Abbildung 70: Camphercarbenvorstufe **229 und enantioselektiv katalysierte Wynberg-Reaktion.**

Das Einbringen von Chiralitätszentren in das Ringsystem eines *N*-heterocyclischen Sechsringcarbens ist synthetisch schwierig. Die in den folgenden Abschnitten beschriebene Methode zur Darstellung höher funktionalisierter Sechsringcarbenvorstufen von **229**, bietet einen schnellen Zugang zu chiralen Sechsringcarbenen. Die *N*-heterocyclische, symmetrisch *N,N'*-disubstituierte Carbenvorstufe **229** wurde dabei in einer Alkylierungsreaktion mit zwei 9-Anthracenylseitenarmen versehen und lässt sich unter Deprotonierungsbedingungen leicht

in die hoch aktive, analog strukturierte Carbenspezies überführen. Das so gebildete Sechsringcarben wurde als Organokatalysator in der asymmetrischen Wynberg-Reaktion, einer [2+2]-Cycloaddition zwischen Aldehyden **226** und Ketenen **227** untersucht, wobei die sich bildenden β -Lactone **228** mit einer Ausbeute von bis zu 84 % und einem enantiomeren Überschuss von bis 92 % *ee* bei -78 °C innerhalb von 10 min erhalten wurden (**Abbildung 70**).¹³⁴ Durch Vorversuche von Gilani²¹⁸ war bekannt, dass gleich N,N' -disubstituierte N -heterocyclische Camphercarbene nicht ideal für den Einsatz in asymmetrischen Metallkatalysierten Reaktionen sind, wohingegen unterschiedlich N,N' -disubstituierte Camphercarbene nicht für die Wynberg-Reaktion geeignet waren.²³³ Ziel der Arbeit war daher die Synthese neuer, insbesondere unterschiedlich N,N' -disubstituierter Derivate, basierend auf dem bereits bestehenden Syntheseweg von Camphercarbenvorstufe **229**, sowie deren Anwendung in Metall-katalysierten oder organokatalytischen Reaktionen. Dazu sollten an den beiden zur Verfügung stehenden N -Atomen unterschiedliche Substituenten eingefügt werden, um so eine erhöhte Asymmetrie in den neuen Carbenvorstufen zu erhalten, was in enantioselektiv katalysierten Reaktionen von Vorteil zur Bildung von enantiomerem Überschuss sein kann. Im Folgenden werden in Bezug auf das Substitutionsmuster der dargestellten Camphercarbenvorstufen die Begriffe „asymmetrisch“ und „symmetrisch“ synonym zu den Begriffen „unterschiedlich“ und „gleich“ verwendet.

2.1.1 Synthese asymmetrisch N,N' -disubstituierter Camphercarbenvorstufen

Abbildung 71 zeigt das geplante Retrosyntheschema zur Darstellung asymmetrisch N,N' -disubstituierter Camphercarbenvorstufen **233** und **234**. Zur Darstellung asymmetrisch N,N' -disubstituierter Camphercarbenvorstufen sollte die Carbenvorstufe **233** mit schwach koordinierenden Gegenionen modifiziert werden können, um bei Metall-katalysierten Reaktionen eine optimale Koordination an den Präkatalysator zu gewährleisten. Zum Austausch des nach dem Quarternisierungsschritt vorhandenen Gegenions, zumeist Chlorid-, oder Bromidionen, sollte durch bekannte Synthesevorschriften, die im Rahmen der Synthese von klassischen Fünf-, oder Sechsringcarbenen entwickelt worden sind, durch Anionen-Metathese die gewünschten Gegenionen wie PF_6^- oder BF_4^- eingeführt werden können. Der eigentliche Quarternisierungsschritt zur asymmetrisch N,N' -disubstituierten Carbenvorstufe **234** stellt damit die Einführung von benzyllischen Strukturmotiven am N -Atom des tertiären

C-Atoms (im Folgenden als zweiter Seitenarm bezeichnet) der *N*-heterocyclischen Carbovorstufe dar und sollte durch eine Alkylierungsreaktion der bereits cyclisierten Verbindung **231** mit verschiedenen Aryl-substituierten Alkylhalogeniden **230** erfolgen.

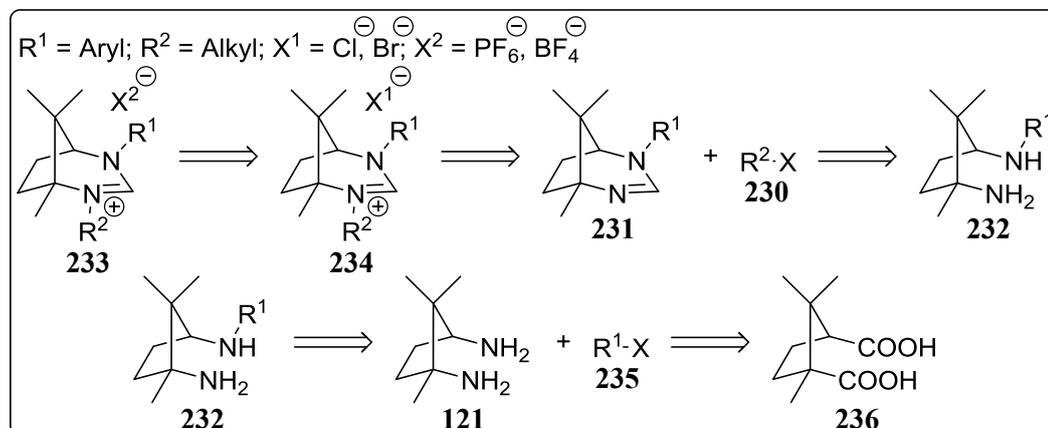


Abbildung 71: Retrosyntheschema zur Darstellung asymmetrisch *N,N'*-disubstituierter Camphercarbovorstufen **233 bzw. **234**.**

Um für diesen Reaktionsschritt Verbindung **231** zu erhalten, wurde ebenfalls auf bereits bewährte Synthesevorschriften zurückgegriffen. Der Schlüsselschritt in der Synthese asymmetrisch *N,N'*-disubstituierter Camphercarbovorstufen liegt in der regioselektiven Monoalkylierung bzw. -arylierung lediglich des primären N-Atoms des sekundären C-Atoms von Campherdiamin **121** (im Folgenden als erster Seitenarm bezeichnet) unter Bildung von Verbindung **232**, um unterschiedliche Substitutionsmuster, Größenverhältnisse zwischen den Seitenarmen und funktionelle, bzw. koordinierende Gruppen in den Seitenarmstrukturen einführen zu können. Die divergente Reaktivität beider Aminofunktionen aufgrund ihrer unterschiedlichen sterischen Umgebung²¹⁹ war zu Beginn der Arbeiten in Form von regioselektiven Alkylierungsreaktionen mit Säurechloriden und Pd-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen an Campherdiamin **121** durch Arbeiten in der Arbeitsgruppe Wilhelm bereits bekannt²³³ und sollte im Rahmen dieser Arbeit weiter untersucht werden. Die Synthese des Campherdiamins **121** als Startmaterial zum Aufbau von Camphercarbovorstufen des Typs **233** sollte durch bekannte Abbaureaktionen ausgehend von kommerziell erhältlicher enantiomerenreiner (1*R*,3*S*)-Camphersäure durchgeführt werden.

2.1.2 Untersuchung neuer Camphercarbenliganden in Metallkatalysierten-, und organokatalytischen Reaktionen

Die nach dem Retrosyntheseplan in **Abbildung 71** erhaltenen, asymmetrisch *N,N'*-disubstituierten Camphercarbenvorstufen des Typs **233** sollten zunächst in Metallvermittelten Katalysereaktionen mit Übergangsmetallen wie Rhodium und Iridium untersucht werden.

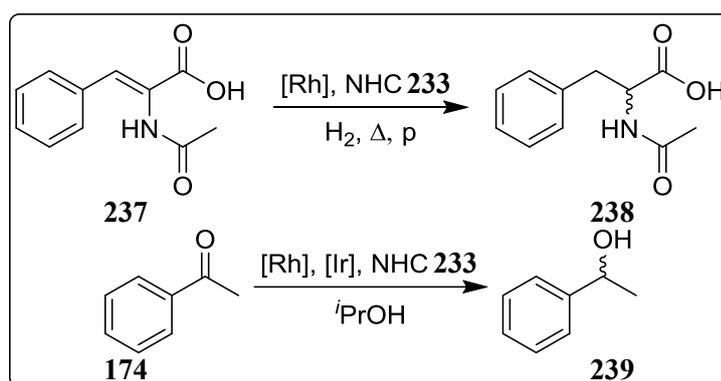


Abbildung 72: Rh-katalysierte Hydrierungsreaktion und Rh-, bzw. Ir-katalysierte Transferhydrierung.

Aufgrund von Vorarbeiten durch Cavell *et al.*¹³⁷ hinsichtlich Hydrierungs-, und Transferhydrierungsreaktionen mit symmetrisch *N,N'*-disubstituierten Rh-, und Ir-Camphercarbenkomplexen, sollten klassische Hydrierungsreaktionen an α -Acetamidocinnamylsäure **237** zu **238** und Transferhydrierungen an Acetophenon **174** zu **239** den Ausgangspunkt zum Auffinden metallkatalysierter Applikationen der neuen campherbasierten Carbene darstellen.

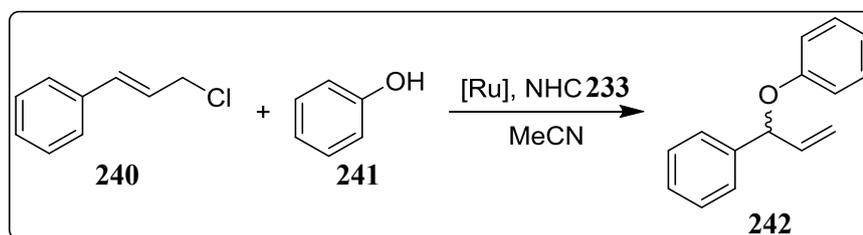


Abbildung 73: Ru-katalysierte allyliche Esterifizierungsreaktion.

Insbesondere der Einfluss der asymmetrischen Seitenarmstrukturen der neuen Camphercarbenkomplexe hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität, Stabilität und der Fähigkeit zur Übertragung chiraler Information stand dabei im Fokus (**Abbildung 72**). Darüber hinaus sind mit *N,N'*-dialkylierten Sechsringcarbenvorstufen in Form von Ru-Komplexen allyliche Etherifizierungsreaktionen an Cinnamylchloriden wie **240** mit

verschiedenen aromatischen Alkoholen wie Phenol (**241**) unter Bildung von **242** bekannt,²²⁰ welche ebenfalls mit den neu dargestellten Camphercarbenvorstufen des Typs **233** oder **234** untersucht werden sollten (**Abbildung 73**). Als starke σ -Donoren²²¹ eignen sich Sechsringcarbene wie **233** nicht nur als Liganden für Rh-, und Ir-, sondern ebenfalls für Pd(II/IV)-Zentren. Daher bildete ebenfalls die Untersuchung von Pd(II/IV)-katalysierten Aminooxygenierungsreaktionen von Vinylalkoholen **243** mit Phthalimid **244** zu 3-Aminotetrafuranderivaten **245** einen Teil der mit Camphercarbenvorstufen des Typs **233** oder **234** durchzuführenden Katalysereaktionen.

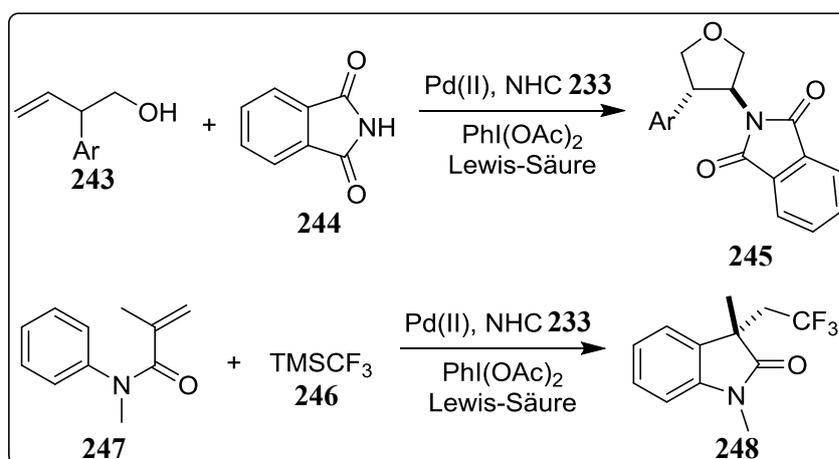


Abbildung 74: Pd(II)-katalysierte Aminooxygenierungs-, und oxidative Aryltrifluormethylierungsreaktion.

Im Bereich der asymmetrischen Pd(II/IV)-katalysierten Reaktionen wurde zudem die oxidative Aryltrifluormethylierung mit TMSCF_3 **246** an aktivierten Alkenen wie **247** unter Bildung von **248** untersucht (**Abbildung 74**). Zu den neueren, mit chiralen Cu(I)-NHC-Komplexen bekannten, asymmetrischen Katalysereaktionen, zählt die 1,4-konjugierte Additionsreaktion von Diboronsäureestern wie Bis(pinacolato)diboron **250** an α,β -ungesättigte Aldehyde, Ketone und Ester, wie Zimtsäuremethylester **249**,^{170,171} welche im Hinblick auf die zahlreichen Cu(I)-katalysierten, asymmetrischen Katalysereaktionen mit chiralen Carbenliganden einen weiteren Schwerpunkt der Arbeit darstellen sollten (**Abbildung 75**).

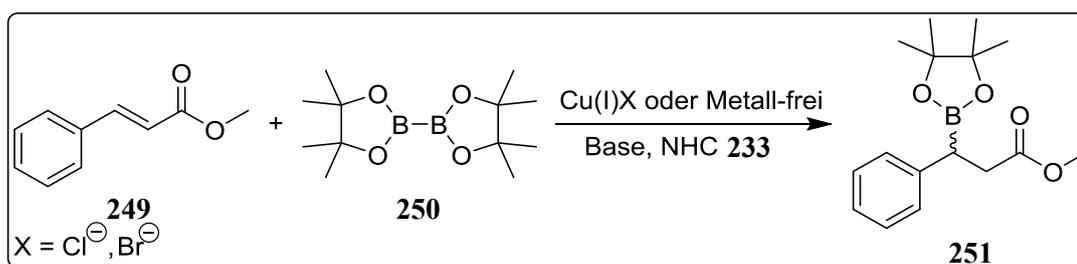


Abbildung 75: Cu(I)-katalysierte 1,4-Additionsreaktion von Diborreagenzien an α,β -ungesättigte Ester.

Die Katalysereaktion sollte zudem die Untersuchung der neuen Camphercarbenvorstufen vom Typ **233** hinsichtlich ihrer organokatalytischen Reaktivität ermöglichen, da diese auch unter Metall-freien Bedingungen von *N*-heterocyclischen Carbenliganden katalysiert wird. Die bisher vorgestellten asymmetrischen Katalysereaktionen stellen eine Auswahl an verschiedenen asymmetrischen Reaktionen dar, von denen in der Literatur nur wenige Beispiele existieren, in denen ein chiraler Übergangsmetallkomplex mit Carbenliganden die Rolle des aktiven Katalysators einnimmt.

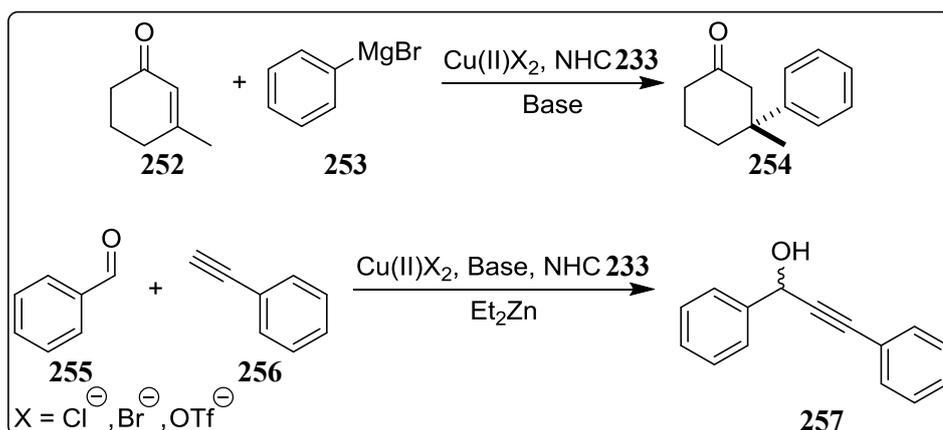


Abbildung 76: Cu(II)-katalysierte 1,4-Additionsreaktion an α,β -ungesättigte Verbindungen und Zn-katalysierte Addition terminaler Alkine an Aldehyde.

Um die so erhaltenen Ergebnisse besser mit anderen Ligandensystemen in der Literatur vergleichen zu können, sollten zudem bereits bekannte, von chiralen Carbenliganden katalysierte Reaktionen mit den dargestellten Camphercarbenvorstufen vom Typ **233** untersucht werden. Unter den dafür möglichen Katalysereaktionen sollten zum einen die Cu(II)-katalysierte 1,4-Additionsreaktion von Grignard-Reagenzien wie Phenylmagnesiumbromid **253** an substituierte, α,β -ungesättigte Ketone wie 3-Methylcyclohex-2-en-1-on **252** unter Bildung von **257**, sowie die Zn(II)-katalysierte Addition terminaler Alkine²²² wie Phenylacetylen **256** an Aldehyde wie Benzaldehyd (**255**) mit Camphercarbenvorstufen des Typs **233** untersucht werden (**Abbildung 76**).

2.2 Synthese asymmetrisch N,N' -disubstituierter Carbo- stufen auf der Basis von Camphersäure

In den folgenden Abschnitten wird auf die Synthese der asymmetrisch N,N' -disubstituierten Camphercarbovorstufen des Typs **233** und **234** basierend auf dem Retrosyntheschema in **Abschnitt 2.1.1** detailliert eingegangen. Dabei sollen sowohl deren strukturelle Eigenschaften, deren Fähigkeit zur *in-situ* Bildung von Übergangsmetallkomplexen als auch die verwendeten Arbeitsmethoden zu deren Isolierung die Schwerpunkte der Diskussion darstellen.

2.2.1 Synthese von Campherdiamin **121**

Eine Besonderheit, welche asymmetrisch N,N' -disubstituierte Camphercarbovorstufen vom Typ **233** von den meisten N -heterocyclischen Sechsringcarbovorstufen strukturell unterscheidet, ist die Einbettung des klassischen $N^1-C^2-N^3$ -Strukturmotivs in eine rigide, bicyclische Camphergrundstruktur. Hinzu kommt, dass im Gegensatz zu den klassischen C_2 -symmetrischen Fünfringsystemen, bei denen chirale Zentren zumeist in den Seitenarmstrukturen aufgebaut werden, das Camphercarbo-Grückgrat bereits eine enantiomerenreine Verbindung darstellt. Dadurch muss keine chirale Information, durch Substitution schwer zu synthetisierender, enantiomerenreiner Elektrophile in die Seitenarmstrukturen eingebracht werden. Ermöglicht wurde die Synthese enantiomerenreiner Camphercarbovorstufen vom Typ **233** durch die kommerziell günstig erhältliche (1*R*,3*S*)-Camphersäure **236**, welche in einer Schmidt-Reaktion nach Gillard *et al.*²²³ in enantiomerenreines Campherdiamin **121** überführt wurde (**Abbildung 77**).

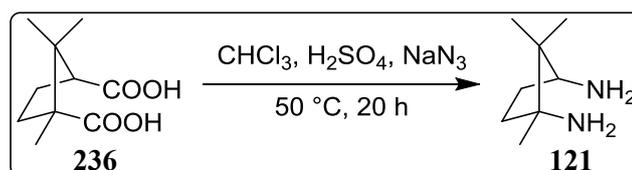


Abbildung 77: Synthese von Campherdiamin **121.**

Die Schmidt-Reaktion zum Abbau der Carbonsäurefunktionen durch *in-situ* gebildete Stickstoffwasserstoffsäure ist mit dem racemischen Gemisch der (\pm)-Camphersäure bereits seit den 30er Jahren bekannt und geht ursprünglich auf Experimente durch Trzebniak *et al.*²²⁴

zurück. Dazu wurde unter starkem Rühren (1*R*,3*S*)-Camphersäure **236** in einer Mischung aus Ethanol-freiem Chloroform und konzentrierter Schwefelsäure durch Zugabe von Natriumazid bei 50 °C innerhalb von 20 h in das Campherdiamin **121** überführt. Der in kommerziell erhältlichem Chloroform als Stabilisator zugesetzte Ethanolanteil, wurde vor Verwendung durch wässrige Extraktion des Lösungsmittels, mit anschließender Trocknung über Na₂SO₄ entfernt. Dadurch steigerte sich signifikant die Ausbeute von den literaturbekannten 57 % auf bis zu 77 %. Da es sich bei Campherdiamin **121** um eine wasserlösliche Verbindung handelt, kann diese durch eine einfache Säure-Base-Behandlung von nicht umgesetztem Startmaterial befreit werden, wodurch eine chromatographische Aufreinigung des an Kieselgel stark adsorptiven Campherdiamins **121** nicht nötig wird. Auf diese Weise konnten auch größere Mengen des Startmaterials für die Synthese der Camphercarbovorstufe **233** zügig dargestellt werden.

2.2.2 Selektive Monoarylierung von Campherdiamin **121** durch Pd-katalysierte Buchwald-Hartwig-Aminierung

Ausgehend von Campherdiamin **121** erfolgte nach dem Retrosyntheschema in **Abbildung 71** in einem zweiten Reaktionsschritt die regioselektive Kupplung verschiedener Arylreste an die sterisch weniger gehinderte Aminofunktion des Campherdiamins **121**. Dabei wurde nach einer modifizierten Synthesevorschrift von Grubbs *et al.*⁹⁹ bzw. Dorta *et al.*²²⁵ gearbeitet. Die Buchwald-Hartwig-Aminierung zählt zu den bekanntesten Verknüpfungsreaktionen zur Ausbildung von Kohlenstoff-Stickstoffbindungen,²²⁶ die die Darstellung von Arylaminen durch direkte Kupplung von Arylchloriden-, oder bromiden mit primären oder sekundären Aminen, Iminen, Amiden, Sulfonamiden, sowie Ammoniak umfasst.²²⁷ Die Buchwald-Hartwig-Aminierungen erfolgen allgemein nach dem bekannten Reaktionsmechanismus für Pd-katalysierte Kreuzkupplungen,²²⁸ wobei sich der Katalysezyklus von dem klassischer Kreuzkupplungsreaktionen, wie der Suzuki-Miyaura-, oder Negishi-Reaktion durch das Fehlen eines Transmetallierungsreagenzes unterscheidet. Nach Bildung eines Aryl-Pd-Komplexes **259** durch oxidative Addition, erfolgt die Generierung des Aryl-Pd-Amido-Komplexes **260** entweder durch Deprotonierung des koordinierenden Amins am Aryl-Pd-Amin-Komplex **258** mit Hilfe einer geeigneten Base, oder bei Verwendung einer Alkoxybase durch Protonierung des Aryl-Pd-Alkoxy-Komplexes **261** durch das Amin selbst (**Abbildung 78**).²²⁹ Anschließend erfolgt wie bei allen Kreuzkupplungsreaktionen die reduktive

Eliminierung unter Regenerierung der aktiven Pd(0)-Spezies. Bei Verwendung des Katalysatorsystems Pd₂(dba)₃ und (±) BINAP können sowohl primäre-, als auch sekundäre Amine eingesetzt werden.²³⁰

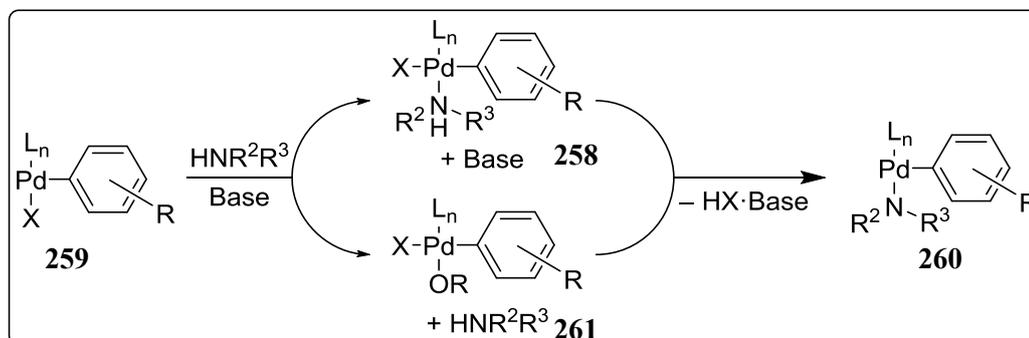


Abbildung 78: Mögliche Katalyseschritte der Buchwald-Hartwig Aminierung zwischen oxidativer Addition und reduktiver Eliminierung.

Zudem hat sich bei der Verwendung von Dialkylbiarylphosphinliganden wie (±) BINAP der Einsatz von NaO^tBu als Standardbase allgemein durchgesetzt, welcher zu den höchsten Reaktionsraten bei geringster Katalysatorbeladung führt.²³¹ Alternative Basen wie KO^tBu können zwar ebenfalls eingesetzt werden,²³² leiden aber wie NaO^tBu hinsichtlich der Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen unter den gleichen Begrenzungen und führen in der Regel zu schlechteren Ergebnissen.²³¹ Zur regioselektiven Monoarylierung von Campherdiamin **121** wurden folgende Modifikationen zur Erreichung optimaler Kupplungsergebnisse vorgenommen: Unter modifizierten Bedingungen wurde die Katalysatorbeladung der Reaktion von 5 mol % auf 8 mol % der Pd-Spezies erhöht und die Menge an (±) BINAP von 10 mol % auf 9 mol % in Bezug auf die Synthesevorschrift von Grubbs *et al.*⁹⁹ verringert. Anstelle von Pd(OAc)₂ wurde aufgrund von Vorarbeiten von Tabassum²³³ Pd₂(dba)₃ als Pd(0)-Quelle verwendet, wodurch höhere Ausbeuten zustande kamen. Die Synthesevorschrift von Dorta *et al.*²²⁵ verwendet 10 mol % Pd(dba)₂ und 12 mol % an (±) BINAP, sodass die Durchführung eher der Vorschrift von Dorta, jedoch mit reduzierter Katalysatorbeladung entspricht. Die von Tabassum²³³ ursprünglich verwendete Menge von 4 mol % Pd(dba)₂, bzw. 2 mol % Pd₂(dba)₃ und 6 mol % (±) BINAP führte in der Regel zu schlechteren Ausbeuten, insbesondere wenn Reaktionsansätze oberhalb von 1 g Campherdiamin **121** durchgeführt wurden. Hinsichtlich der verwendeten Alkoxybase wurden weiterhin 3 eq NaO^tBu eingesetzt. Zur Darstellung regioselektiv monoarylierter Campherdiaminderivate **232** wurde nach dem allgemeinen Reaktionsschema in **Abbildung 79** Campherdiamin **121**, Pd₂(dba)₃, (±) BINAP und NaO^tBu in einem sekurierten Schlenkkolben vor dem Hinzufügen des Lösungsmittels Toluol zunächst im Feinvakuum getrocknet, um insbesondere der Hygroskopie des Campherdiamins **121**, sowie des NaO^tBu entgegenzuwirken und eine vorzeitige Oxidation

des Palladiums bzw. der Phosphin-Spezies zu verhindern. Anschließend erfolgte durch Rühren des Reaktionsansatzes über 20 min bei Raumtemperatur in Toluol zunächst die Rekomplexierung der Pd(0)-Spezies durch einen Ligandenaustausch der labilen Dibenzylidenaceton-, mit den eingesetzten Phosphinliganden (\pm) BINAP.

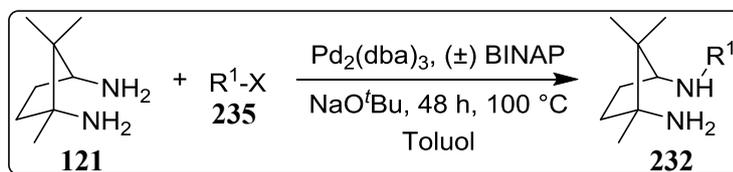


Abbildung 79: Synthese regioselektiv monoarylierter Campherdiaminderivate 232.

Durch Zugabe der gewünschten Arylhalogenidspezies **235** konnten bei 110 °C innerhalb von 48 h in Abhängigkeit des sterischen Anspruches, sowie der elektronischen Beschaffenheit des einzuführenden Arylrestes, Ausbeuten von bis zu 97 % erhalten werden. Die jeweils eingeführten Arylreste, Reaktionsprodukte und erzielten Ausbeuten sind in **Tabelle 1** dargestellt. **Tabelle 1** wurde dabei so angefertigt, dass die Eintragsnummer in steigender Reihenfolge den sterischen Anspruch des eingeführten Arylrestes gegenüber der Camphergrundstruktur widerspiegelt.

Tabelle 1: Übersicht der synthetisierten, regioselektiv monoarylierten Campherdiaminderivate **232**, sowie die dabei erzielten Ausbeuten.¹

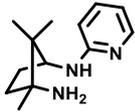
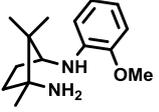
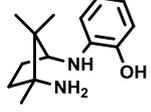
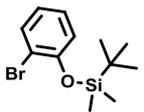
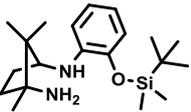
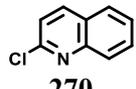
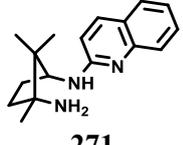
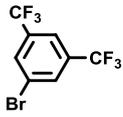
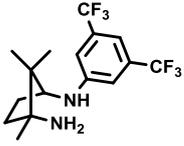
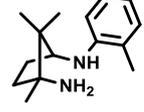
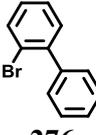
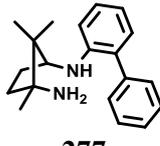
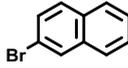
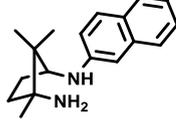
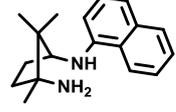
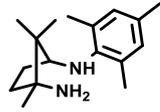
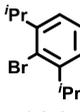
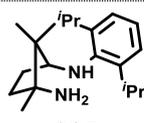
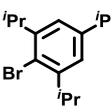
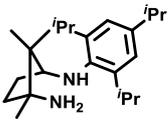
Eintrag	Arylhalogenid	Reaktionsprodukt	Ausbeute [%]
1	 262	 263	91
2	 264	 265	99
3	 266	 267	----
4	 268	 269	----
5	 270	 271	55

Tabelle 1 (Fortsetzung): Übersicht der synthetisierten, regioselektiv monoarylierten Campherdiaminderivate 232, sowie die dabei erzielten Ausbeuten.¹

Eintrag	Arylhalogenid	Reaktionsprodukt	Ausbeute [%]
6	 272	 273	67
7	 274	 275	82
8	 276	 277	75
9	 278	 279	92
10	 280	 281	64
11	 282	 283	97
12	 284	 285	n.b. ²
13	 286	 287	4

¹ Reaktionsbedingungen: 4 mol % Pd₂(dba)₃, 9 mol % (±) BINAP, 1 eq Campherdiamin **121**, 1 eq Arylhalogenid, 48 h, 110 °C in Toluol.

² nicht bestimmt.

Die **Einträge 1-5 (Tabelle 1)** repräsentieren dabei diejenigen Substitutionsmuster, die in finalen Camphercarbenstrukturen des Typs **233** bzw. **234** zu Donor-funktionalisierten *N*-heterocyclischen Carbenvorstufen führen. Unter den dafür ausgewählten Brom-Arylspezies **235**, wurde sich in Analogie zu klassischen zwei-, und dreizähligen Liganden für 2-Brompyridin (**262**), 2-Bromphenol (**266**), sowie 2-Bromanisol (**264**) entschieden, wobei 2-Bromanisolderivate als schwache Donor-funktionalisierte *N*-heterocyclische

Carbenvorstufen betrachtet werden können. Innerhalb der Donor-funktionalisierten Reihe (**Tabelle 1, Einträge 1-5**) nimmt die sterische Hinderung durch Einführung eines immer größer werden Restes in *ortho*-Position zum Kupplungszentrum zu. Die **Einträge 3-4 (Tabelle 1)** umfassen dabei Versuche zur Einführung eines, der C-10-Methylposition abgewandten, Hydroxy-funktionalisierten Seitenarmes. Dazu wurde wie zuvor beschrieben in einer analog durchgeführten Buchwald-Hartwig-Aminierung versucht, Campherdiamin **121** mit 2-Bromphenol (**266**) zu Verbindung **267 (Tabelle 1, Eintrag 3)** umzusetzen, wobei keine Produktbildung beobachtet werden konnte. Grund hierfür ist die ebenfalls bekannte Konkurrenzreaktion einer Pd-katalysierten Etherifizierungsreaktion von primären oder sekundären Alkoholen mit Arylhalogeniden. Nach dem bekannten Kreuzkupplungsmechanismus in **Abbildung 78** kann das Palladiumzentrum nicht nur eine Insertionsreaktion in die Halogenkohlenstoffbindung der Brom-Arylspezies **266** unter Bildung des Aryl-Pd-Komplexes **259** durchführen, sondern ebenso über einen basenkatalysierten Additionsschritt eine O-Pd-Bindung aufbauen. Da dieser Reaktionsschritt in einer Etherifizierungsreaktion normalerweise durch den primären oder sekundären Alkohol erfolgt, reagiert in diesem Fall die Brom-Arylspezies **266** mit sich selbst.²³⁴ Die Verwendung von NaO^tBu als Base in Buchwald-Hartwig-Aminierungen verstärkt diesen Prozess zusätzlich. NaO^tBu zählt als Alkoxybase in Kombination mit dem Lösungsmittel Toluol zu den am häufigsten in Aminierungsreaktionen eingesetzten Basen und führt in den meisten Kreuzkupplungsreaktionen dieser Art zu den höchsten Reaktionsraten bei geringster Katalysatorbelastung.²³⁵ Da NaO^tBu allerdings auch eine sehr starke Base darstellt ($pK_a = 17$), kann es auch zu ungewünschten Nebenreaktionen mit verschiedenen elektrophilen funktionellen Gruppen und aromatischer Heterocyclen kommen.²³¹ Dies schließt die Deprotonierung der Hydroxyfunktion des 2-Bromphenols (**266**) mit ein. Da sich wie bei der Synthese des Campherdiamins **121** die monoarylierte Verbindung **232** in Abhängigkeit der verwendeten Brom-Arylspezies durch eine Säure-Base-Behandlung ohne chromatographische Aufreinigung isolieren lässt, konnten die ¹H NMR-Spektren der extrahierten aciden und basischen wässrigen Phase miteinander verglichen werden. Die extrahierte basische Phase enthielt lediglich Signale des Campherdiamins **121 (Abbildung 80, Spektrum B, Signale A, B, C)** und keine Signale im Bereich für aromatische Protonen, während die extrahierte acide Phase zahlreiche Signale im aromatischen Bereich aufwies (**Abbildung 80, Spektrum A, Signal A**), was neben extrahiertem (\pm) BINAP auf ein Aryl-O-Aryl-Kupplungsprodukt,²³⁶ oder eine Dimerisierungsreaktion²³⁷ des 2-Bromphenols (**266**) hinweist.

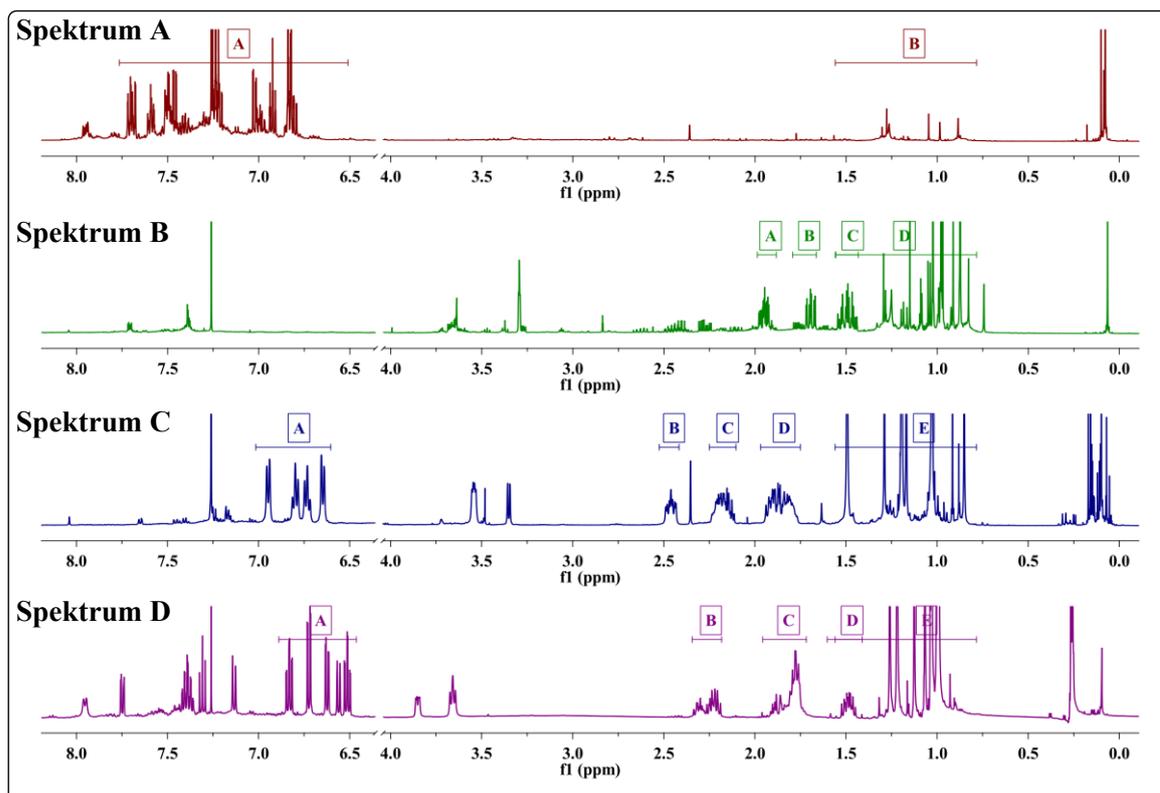


Abbildung 80: ¹H-NMR-Spektren der Kreuzkupplungsreaktionen von Campherdiamin 121 mit 2-Bromphenol (266) (Spektrum A, B), sowie dessen geschütztem Derivat 268 vor (Spektrum C) und nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Spektrum D).

Aufgrund der Inkompatibilität der verwendeten Aminierungsvorschrift gegenüber der Hydroxyfunktion des 2-Bromphenols (266) wurde diese nach Akai *et al.*²³⁸ mit der leicht zu entfernenden Schutzgruppe TBDMS (*tert*-Butyldimethylsilyl) versehen, um in der Kreuzkupplungsreaktion nicht als Kupplungspartner fungieren zu können.

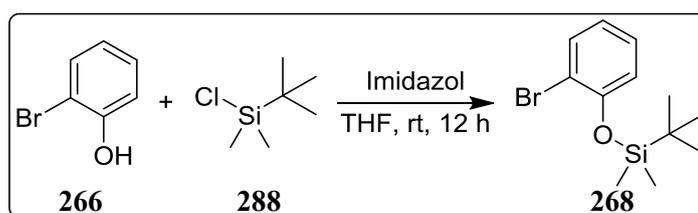


Abbildung 81: Synthese des TBDMS-geschützten 2-Bromphenol-Derivats 268.

Nach **Abbildung 81** konnte dabei 2-Bromphenol (266) in Gegenwart von Imidazol als Base durch Zugabe von TBDMSCl 288 bei Raumtemperatur in THF mit einer sehr guten Ausbeute von 99 % in das geschützte Derivat 268 überführt werden. Die sich nach Aufreinigung von 268 anschließende Kreuzkupplung führte zwar nachweislich zu dem gewünschten Produkt 267 (**Abbildung 80**, **Spektrum C**, **Signale A, B, C, D**), konnte aber nicht säulenchromatographisch aufgereinigt werden. Zudem verschlechterte sich die Qualität des ¹H-NMR-Spektrums von 267 (**Tabelle 1**, **Eintrag 3**) nach Säulenchromatographie erheblich,

sodass von der Zersetzung der Verbindung **267** (**Tabelle 1, Eintrag 3**) ausgegangen werden kann (**Abbildung 80, Spektrum D, Signale A, B, C, D**). Darüber hinaus konnte mittels ^1H NMR-Spektroskopie der Verlust der Schutzgruppe bereits vor der Säure-Base-Behandlung festgestellt werden (**Abbildung 80, Spektrum C, Signal E**), da keine Signale im aliphatischen Bereich mit der richtigen Protonenzahl für die Signale der TBDMS-Schutzgruppe zugeordnet werden konnten. Als Grund hierfür kann die Bildung von Pd(II)O während der Kreuzkupplung, durch sukzessive Zersetzung des stabilisierenden (\pm) BINAP-Liganden genannt werden. Nach Green Wuts *et al.*²³⁹ ist die Spaltung TBDMS-geschützter Ether durch Pd(II)O in Gegenwart primärer Alkohole bei hohen Temperaturen möglich. Die Entschützung der Hydroxyfunktion erfolgt dabei für primäre Alkohole innerhalb von 30 min bei bis zu 95 % Ausbeute in einem 1:1 Gemisch von Cyclohexen mit Methanol.²⁴⁰ Das während der Reaktion als Protonenquelle dienende Methanol, kann dafür durch das sich bei der Kreuzkupplung bildende $t\text{BuOH}$ substituiert werden. Daher wurde sich für die Synthese von Hydroxy-funktionalisierten Camphercarbenvorstufen des Typs **233** bzw. **234** für die Umsetzung des Rohprodukts **267** (**Tabelle 1, Eintrag 3**) in der darauf folgenden Cyclisierungsreaktion entschieden (siehe **Abschnitt 2.2.3**). Aufgrund der beschriebenen Probleme bei der Einführung Hydroxy-funktionalisierter Brom-Arylreste wurde sich zudem für ein stabileres Derivat von **266**, dem 2-Bromanisol (**264**) entschieden, welches in einer analog durchgeführten Buchwald-Hartwig-Aminierung mit 99 % Ausbeute die regioselektiv monoarylierte Verbindung **265** (**Tabelle 1, Eintrag 2**) bildete. Zur Entschützung aromatischer Methylether sind diverse Synthesevorschriften bekannt,²⁴¹ sodass die Möglichkeit bestand durch nachträgliche Entschützungsreaktionen Hydroxy-funktionalisierte Camphercarbenvorstufen zu erhalten und dadurch auch die Wirkung des Sauerstoff-Ligandatoms sowohl in geschützter Form als Methoxygruppe, als auch in ungeschützter Form als Hydroxygruppe in Camphercarbenvorstufen des Typs **233** bzw. **234** zu untersuchen. Hierzu wird in **Abschnitt 2.2.4.2** näher darauf eingegangen. Unter den Donor-funktionalisierten monoarylierten Campherdiaminderivaten wurde ebenso die mit dem kommerziell günstig zu erwerbenden Arylchlorid 2-Chlorchinolin (**270**) dargestellte Verbindung **271** (**Tabelle 1, Eintrag 5**) synthetisiert. **271** (**Tabelle 1, Eintrag 5**) wurde dabei mit lediglich 55 % Ausbeute isoliert, was die aus der Literatur bekannte geringere Reaktivität von Arylchloriden mit der verwendeten Kombination aus Palladiumpräkatalysator und Phosphinligand im Vergleich zu Arylbromiden bestätigt.²⁴² Die verbleibenden monoarylierten Campherdiaminderivate **232** der **Einträge 6-13** in **Tabelle 1** repräsentieren zunächst nicht Donor-funktionalisierte Ausgangsverbindungen zur Synthese von Camphercarbenvorstufen

des Typs **233**. Die Buchwald-Hartwig Aminierung mit 1-Brom-3,5-bis(trifluormethyl)benzol (**272**) zu Verbindung **273** (**Tabelle 1, Eintrag 6**) wurde lediglich mit 2.5 mol % Pd₂(dba)₃ und 7 mol % (±)-BINAP durchgeführt, während bei der Synthese von Verbindung **281** (**Tabelle 1, Eintrag 10**) 4 mol % Pd₂(dba)₃, aber nur 6 mol % (±) BINAP zum Einsatz kamen. Bei der Synthese von Verbindung **281** (**Tabelle 1, Eintrag 10**) kam erschwerend die Empfindlichkeit des monoarylierten Campherdiamins hinzu, welches eine geringe Stabilität in chlorierten Lösungsmitteln aufwies und sich ohne Schutzgas bei Raumtemperatur langsam zersetzte. Daher wurde Verbindung **281** (**Tabelle 1, Eintrag 10**) unter Schutzgas bei tiefen Temperaturen gelagert. Die **Einträge 7-11** (**Tabelle 1**) zeigen die große Flexibilität gegenüber der Camphergrundstruktur bei der Einführung auch sterisch anspruchsvoller Brom-Arylspezies wie 1-, bzw. 2-Bromnaphtalen (**280**) und (**278**), sowie 2-Brom-1,1'-biphenyl (**276**) und 2-Brom-1,3,5-trimethylbenzol (**282**). **Tabelle 1** weist jedoch auch die Grenzen, der bei Buchwald-Hartwig-Aminierungen nicht zu unterschätzenden sterischen Hinderung auf, die durch die Brom-Arylspezies gegenüber dem Camphergrundgerüst aufgebaut wird. So erfolgten die Kreuzkupplungsreaktionen mit 1-Brom-2,6-diisopropylbenzol (**284**) zu Verbindung **285** (**Tabelle 1, Eintrag 12**) und mit 1-Brom-2,4,6-trisopropylbenzol (**286**) zu Verbindung **287** (**Tabelle 1, Eintrag 13**) mit sehr niedrigen Ausbeuten. Obwohl die Bildung von Verbindung **285** (**Tabelle 1, Eintrag 12**) durch Analyse der NMR-Daten bestätigt werden konnte, war diese in so geringer Menge gegenüber dem Startmaterial vorhanden, dass eine sich anschließende säulenchromatographische Isolierung des Produktes **285** (**Tabelle 1, Eintrag 12**) nicht mehr durchgeführt wurde. Aufgrund der erhöhten Ansatzgröße erfolgte dieser Schritt bei Verbindung **287** (**Tabelle 1, Eintrag 13**), welche nur mit 4 % Ausbeute isoliert werden konnte. Abschließend kann daher die These aufgestellt werden, dass die Einführung sterisch inflexibler Gruppen in *ortho*-Position zum Kupplungszentrum und direkter räumlicher Nähe zu den Aminofunktionen des Campherdiamins **121**, durch zu große sterische Hinderung eine effiziente Buchwald-Hartwig-Aminierung verhindert. Neben dem in **Abbildung 79** dargestellten Syntheschema wurde abseits der Syntheseroute nach den bekannten Vorschriften von Tabassum²³³ versucht, auch asymmetrisch *N,N'*-disubstituierte Camphercarbovorstufen mit kleinen Alkylresten im ersten Seitenarm darzustellen. Dazu wurde Campherdiamin **121** in Et₂O gelöst und bei 0 °C Triethylamin zugegeben.^{233,243} Anschließend erfolgte über eine Spritzenpumpe die Zugabe einer stark verdünnten Lösung von 1 eq Acetylchlorid **289** in Et₂O. Die Acetylierungsreaktion wurde zur Vervollständigung weitere 24 h bei 10 °C gerührt und nach Aufarbeitung das Rohprodukt

säulenchromatographisch gereinigt. Das monoacetylierte Campherdiamin **290** konnte dabei mit einer moderaten Ausbeute von 52 % isoliert werden (**Abbildung 82**).

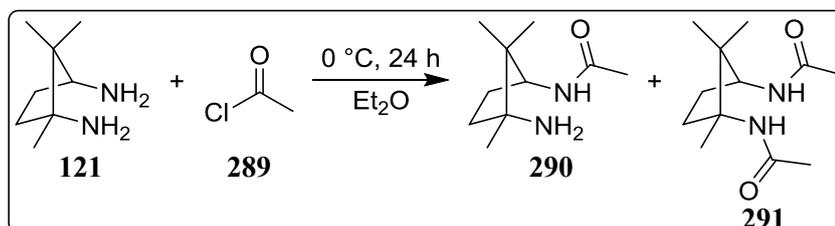


Abbildung 82: Synthese des monoacetylierten Campherdiamins **290 unter Bildung des Nebenprodukts **291**.**

Neben der Zielverbindung **290** konnte darüber hinaus das diacetylierte Campherdiamin **291** als Nebenprodukt während der säulenchromatographischen Reinigung erhalten werden. Trotz der sehr verdünnten Lösung an Acetylchlorid **289** und der über Stunden mit einer Spritzenpumpe andauernden langsamen Zugabe der Lösung, stellte sich das äußerst reaktive Säurechlorid als sterisch zu ungehindert gegenüber einem Angriff der methylierten Aminofunktion von Diamin **121** dar, sodass die Ausbeute des monoacetylierten Produktes **290** nicht höher ausfiel, aber zufriedenstellend war.

2.2.3 Darstellung von Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen **231** mittels Säurekatalysierter Cyclisierungsreaktion durch Trimethylorthoformiat

Die in **Abschnitt 2.2.2** dargestellten, monoarylierten Campherdiaminderivate **232** wurden nach **Abbildung 83** in die entsprechenden Tetrahydro-¹H-1,3-diazepine **231** überführt. Dazu wurde nach Génisson *et al.*²⁴⁴ das entsprechende, monoarylierte Campherdiaminderivat **232** in Acetonitril gelöst und mit Trimethylorthoformiat **292** in Gegenwart von Essigsäure als Katalysator³⁸ zu dem gewünschten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen **231** durch Erhitzen unter Rückfluss cyclisiert.

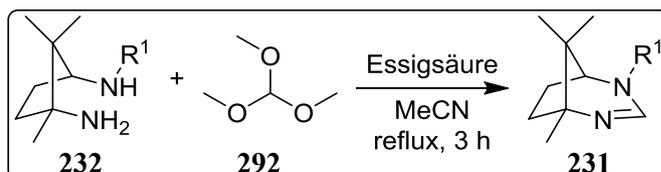


Abbildung 83: Synthese von Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen **231.**

Im Gegensatz zu den meisten Cyclisierungsvorschriften für Derivate dieser Art, wurden 3 Äquivalente des 1:1 Gemisches an Essigsäure und Orthoester gegenüber einem Äquivalent

des monoarylierten Campherdiamins **232** eingesetzt, und damit in hohem Überschuss gearbeitet.²⁴⁴ Sämtliche Tetrahydro-¹H-1,3-diazepine **231** wurden zur Aufreinigung säulenchromatographisch gereinigt. Dieser Vorgang erwies sich als deutlich leichter gegenüber der säulenchromatographischen Aufreinigung der monoarylierten Campherdiaminderivate **232**. Das starke Adsorptionsverhalten insbesondere von Pyridin-funktionalisierten Derivaten wie **263** (**Tabelle 1, Eintrag 1**), machte den Einsatz großer Mengen an Triethylamin zur Deprotonierung des aciden Kieselgels unabdingbar, um das jeweilige Produkt von der Chromatographiesäule zu eluieren. Bei den monoarylierten Campherdiaminen **232** wurde je nach Adsorptionsverhalten der monoarylierten Stufe, auf basisches Aluminiumoxid als stationäres Material gewechselt, um das Produkt von dem stationären Material lösen zu können. Dabei wurde häufig gradientell mit kleinsten Mengen an Methanol gearbeitet, um das stationäre Material nicht direkt aufzulösen. Zur Entfernung von dennoch eluiertem Aluminiumoxid, wurde die Probe nach dem Trocknen im Feinvakuum in trockenem CH₂Cl₂ aufgenommen und durch einen PTFE-Spritzenfilter filtriert. Durch die im Rahmen der Cyclisierungsreaktion stattfindende Überführung einer primären Aminofunktion zu einem Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin, sank das Adsorptionsverhalten beträchtlich und die Menge an konstant zugesetztem Triethylamin konnte deutlich reduziert werden. Die von Tabassum²³³ nicht verwendete, chromatographische Aufreinigung sowohl monoarylierter-, wie cyclisierter Derivate des Campherdiamins **121**, ermöglichte nicht nur eine verbesserte Charakterisierung der Verbindungen, sondern entfernte zudem große Mengen an Verunreinigungen und Spuren an eingesetzter Essigsäure, die durch Protonierung der Tetrahydro-¹H-1,3-diazepine **231** zu schlechteren Ausbeuten bei den Quarternisierungsreaktionen der höher funktionalisierten zweiten Seitenarme geführt hätten. Die jeweils eingesetzten, monoarylierten Campherdiaminderivate **232** sowie deren korrespondierende, cyclisierte Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin-Strukturen **231** sind mit den dazugehörigen, erzielten Ausbeuten in **Tabelle 2** dargestellt. In **Tabelle 2** wurden die Tetrahydro-¹H-1,3-diazepine **231** weiterhin in Abhängigkeit der sterischen Hinderung des eingeführten Arylrestes gegenüber der Camphergrundstruktur mit zunehmender Eintragsnummer sortiert. Im Fall monoarylierter Campherdiamine **232**, welche in Folge der Buchwald-Hartwig-Aminierung nicht säulenchromatographisch gereinigt wurden, konnten moderate bis gute Ausbeuten von bis zu 83 % erzielt werden. Dies umfasst vor allem die **Einträge 4-7 (Tabelle 2)** und den **Eintrag 10 (Tabelle 2)** der nicht Donor-funktionalisierten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepine **231**. Säulenchromatographisch gereinigte Tetrahydro-¹H-1,3-diazepine wie **293 (Tabelle 2, Eintrag 1)** konnten dagegen mit einer sehr guten Ausbeute von 91 % isoliert werden. Die

deutlich geringere Ausbeute des monoarylierten Campherdiamins **296** (Tabelle 2, Eintrag 4) kann auf eine geringere Ansatzmenge des 1:1 Gemisches von Essigsäure und Orthoester zurückgeführt werden, die zu Beginn der Arbeiten verwendet wurde. Die chemische und thermische Empfindlichkeit des monoarylierten Campherdiamins **281** setzte sich bei der Synthese des Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **301** fort (Tabelle 2, Eintrag 9).

Tabelle 2: Übersicht der cyclisierten, monoarylierten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepine **231**, sowie die dabei erzielten Ausbeuten.¹

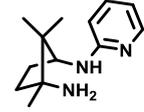
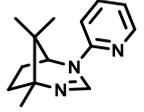
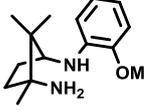
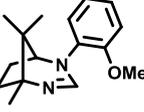
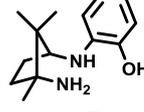
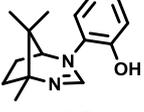
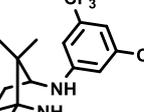
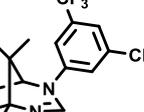
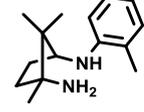
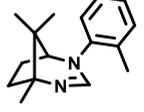
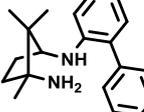
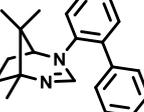
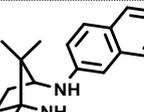
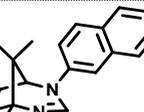
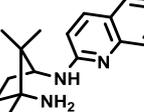
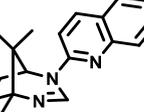
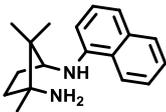
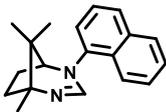
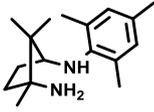
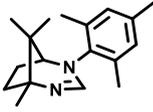
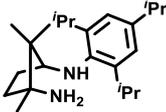
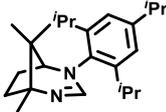
Eintrag	Monoaryliertes Campherdiamin	Reaktionsprodukt	Ausbeute [%]
1	 263	 293	91
2	 265	 294	83
3	 267	 295	----
4	 273	 296	67
5	 275	 297	80
6	 277	 298	73
7	 279	 299	74
8	 271	 300	48

Tabelle 2 (Fortsetzung): Übersicht der cyclisierten, monoarylierten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepine 231, sowie die dabei erzielten Ausbeuten.¹

Eintrag	Monoaryliertes Campherdiamin	Reaktionsprodukt	Ausbeute [%]
9	 281	 301	43
10	 283	 302	74
11	 287	 303	54

¹ Reaktionsbedingungen: 3 eq Trimethylorthoformiat, 3 eq Essigsäure, 1 eq monoaryliertes Campherdiamin **232**, 3 h, reflux in Acetonitril.

So konnte die Verbindung **301** (Tabelle 2, Eintrag 9) lediglich mit einer Ausbeute von 43 % isoliert werden. Eintrag 11 (Tabelle 2) des monoarylierten Campherdiamins **287** (Tabelle 1, Eintrag 13) weist eine der geringsten Ausbeuten in der Reihe der Tetrahydro-¹H-1,3-diazepine **231** auf. Die starke sterische Hinderung des 2,4,6-Triisopropylbenzols (**286**), welche sich bereits negativ auf die Ausbeute der Buchwald-Hartwig-Aminierung auswirkte, scheint auf die Cyclisierungsreaktion ebenfalls einen negativen Effekt auszuüben. So konnte Verbindung **303** (Tabelle 2, Eintrag 11) nach chromatographischer Aufreinigung lediglich mit 54 % Ausbeute isoliert werden. Das im Gegensatz zu **263** (Tabelle 1, Eintrag 1) ebenfalls nicht säulenchromatographisch gereinigte Donor-funktionalisierte Derivat **271** (Tabelle 1, Eintrag 5) konnte nur mit einer moderaten Ausbeute von 48 % zu dem entsprechenden Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **300** (Tabelle 2, Eintrag 8) umgesetzt werden. Eintrag 3 (Tabelle 2) zeigt die Cyclisierungsreaktion des Rohproduktes der monoarylierten Campherdiaminstufe **267** (Tabelle 1, Eintrag 3), welche nach der Cyclisierungsreaktion gereinigt und als Ausgangsmaterial für die Synthese Hydroxy-funktionalisierter asymmetrischer Camphercarbovorstufen **233** bzw. **234** dienen sollte. Nach Chromatographie konnte **295** (Tabelle 2, Eintrag 3) wie anhand des in Abbildung 84 dargestellten ¹H NMR-Spektrums zu erkennen ist, nicht in reiner Form isoliert werden. Zwar sind im ¹H NMR-Spektrum der Verbindung aromatische Protonen zu finden (Abbildung 84, Signal A), jedoch konnte keine eindeutige Zuordnung hinsichtlich des Protons der C-2-Position des Carbenkohlenstoffatoms vorgenommen werden.

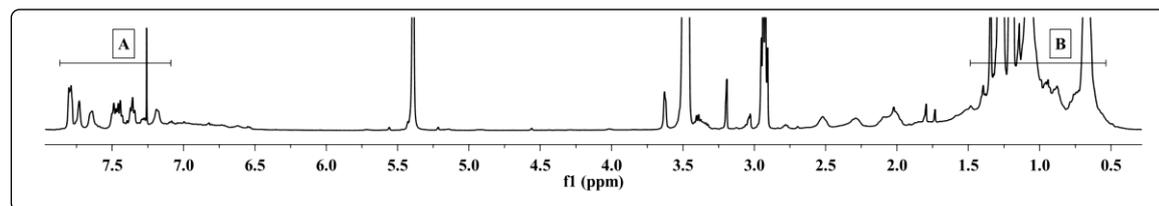


Abbildung 84: ^1H NMR-Spektrum des Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepins **295** nach chromatographischer Reinigung.

Das Fehlen der signalstarken Methylgruppen der Camphergrundstruktur in Kombination mit dem hohen Grad an Verunreinigungen im aliphatischen Bereich (**Abbildung 84, Signal B**) weist auf eine vollständige Zersetzung der Verbindung hin, sodass weitere Arbeiten zu Synthese Hydroxy-funktionalisierter Camphercarbenvorstufen auf diesem Syntheseweg eingestellt werden mussten.

2.2.4 Quarternisierung von Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepinen durch nucleophile Substitutionsreaktionen

Die in **Abschnitt 2.2.3** dargestellten Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepine **231** wurden in einer durch Kotschy *et al.*²⁴⁵ beschriebenen nucleophilen Substitutionsreaktion nach **Abbildung 85** mit diversen Aryl-substituierten Alkylhalogeniden **230** in die entsprechenden, asymmetrisch N,N' -disubstituierten Camphercarbenvorstufen des Typs **234** überführt.

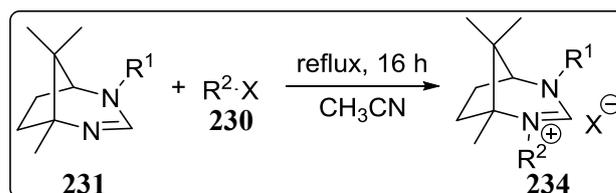


Abbildung 85: Synthese von Camphercarbenvorstufen des Typs **234**.

Zur Einführung des zweiten Seitenarmes an Camphercarbenvorstufen des Typs **234** wurden die jeweiligen Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepine **231** zusammen mit dem entsprechenden Alkylhalogenid **230** in Acetonitril oder DMF gelöst und anschließend für mindestens 16 h unter Rückfluss erhitzt. In Abhängigkeit des einzuführenden Restes wurden 1-3 Äquivalente an trockenem Triethylamin dem Reaktionsansatz zugesetzt, um ein basisches Reaktionsmilieu für die Dauer der Reaktion zu erhalten und eine Reprotonierung der Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepinstruktur **231** zu verhindern. Die dabei verwendeten Alkylhalogenide **230**, Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepine **231** und gebildeten Camphercarbenvorstufen des Typs **234**, sowie die dabei

erzielten Ausbeuten sind in **Tabelle 3** dargestellt. Für die unter einer definierten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinstruktur entstehenden Carbenvorstufen **234** wurden die jeweils synthetisierten Camphercarbenvorstufe in Abhängigkeit der sterischen Hinderung des zweiten eingeführten Seitenarmes gegenüber der Camphergrundstruktur mit aufsteigender Eintragsnummer sortiert. Die Reihenfolge für die jeweiligen Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinstrukturen **231** selbst, wurde in Analogie zur **Tabelle 2 (Abschnitt 2.2.3)** in Abhängigkeit der sterischen Hinderung des ersten Seitenarmes so belassen wie zuvor. Die in **Tabelle 3** dargestellten Camphercarbenvorstufen **234** wurden bis auf den **Eintrag 7 (Tabelle 3)** direkt nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes säulenchromatographisch gereinigt und durch Präzipitieren einer Dichlormethanolösung des Rohproduktes in Pentan oder Diethylether gefällt. Durch sukzessives Waschen mit kleinen Anteilen CH₂Cl₂, EtOAc oder THF erfolgte die Reinigung der gefällten Niederschläge in Pentan oder Et₂O. In Abhängigkeit des jeweils verwendeten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **231**, sowie der eingesetzten Aryl-substituierten Alkylhalogenidspezies **230** kam es bei nahezu allen Reaktionsansätzen zur Bildung von Nebenprodukten und Verunreinigungen, die sich nicht allein durch Präzipitieren des Rohproduktes in unpolaren Lösungsmitteln wie Pentan oder Et₂O entfernen ließen. Zum einen wurde dies durch deren Unlöslichkeit in den zuvor erwähnten Lösungsmitteln verursacht, zum anderen waren bereits die zur Alkylierung verwendeten Aryl-substituierten Alkylhalogenide wie **322** oder **326** nur in polaren Lösungsmitteln löslich. Daher war eine säulenchromatographische Aufreinigung bei fast allen Reaktionsansätzen mit Camphercarbenvorstufen des Typs **234** notwendig, um diese in Reinform isolieren zu können. Bei der Chromatographie wurde zudem in Abhängigkeit der Effizienz der Reaktion die Verwendung von Triethylamin notwendig, um nicht umgesetztes Startmaterial des jeweils eingesetzten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **231** entfernen zu können und die gewonnene Carbenvorstufe ohne Mischfraktionen zu erhalten. Neben kommerziell erhältlichen Alkylhalogeniden **230 (Tabelle 3, Einträge 1-9, 13-19 und 23-30)**, wurde zudem eine Reihe an nur synthetisch zugänglichen Seitenarmstrukturen im präparativem Maßstab dargestellt (**Tabelle 3, Einträge 7, 10-12, 20-22**). Dabei stand insbesondere die sterische Hinderung des zweiten Seitenarmmotives gegenüber der Camphergrundstruktur im Fokus der ausgewählten Strukturen. In Abhängigkeit des sterischen Anspruchs der einzuführenden zweiten Seitenarmstruktur, konnten die Camphercarbenvorstufen des Typs **234** in moderaten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden.

Tabelle 3: Übersicht der aus verschiedenen Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen 231 mit Aryl-substituierten Alkylhalogeniden 230 dargestellten Camphercarbenvorstufen des Typs 234.¹

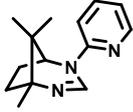
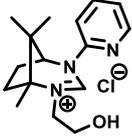
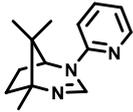
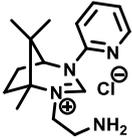
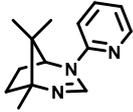
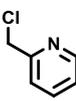
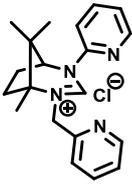
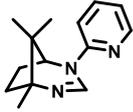
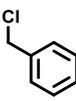
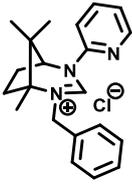
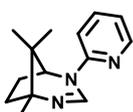
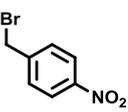
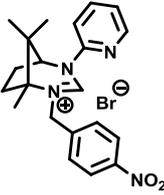
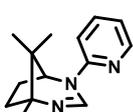
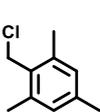
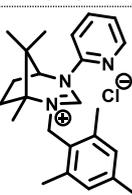
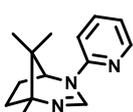
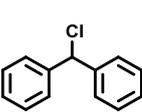
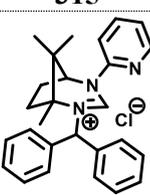
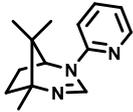
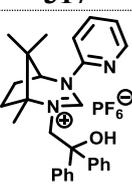
Eintrag	Tetrahydro- ¹ H-1,3-diazepin	Alkylhalogenid	Camphercarbenvorstufe	Ausbeute [%]
1	 293	 304	 305	40
2	 293	 306	 307	----
3	 293	 308	 309	46
4	 293	 310	 311	75
5	 293	 312	 313	80
6	 293	 314	 315	63
7	 293	 316	 317	23
8	 293	 318	 319	----

Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht der aus verschiedenen Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen 231 mit Aryl-substituierten Alkylhalogeniden 230 dargestellten Camphercarbenvorstufen des Typs 234.¹

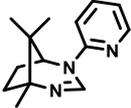
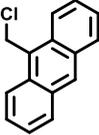
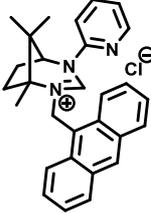
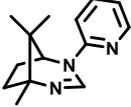
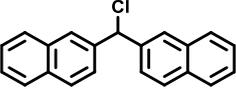
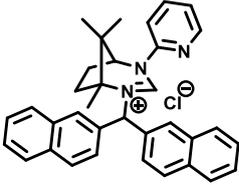
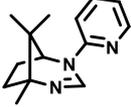
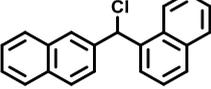
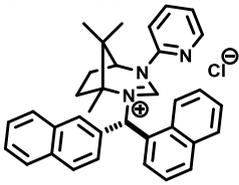
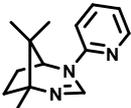
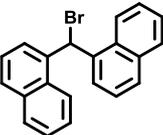
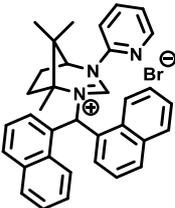
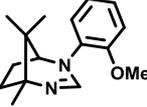
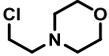
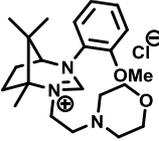
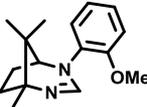
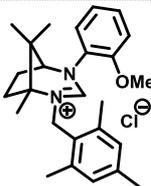
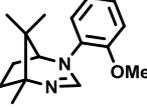
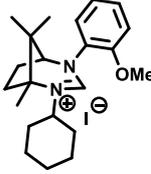
Eintrag	Tetrahydro- ¹ H-1,3-diazepin	Alkylhalogenid	Camphercarbenvorstufe	Ausbeute [%]
9	 293	 320	 321	33
10	 293	 322	 323	22
11	 293	 324	 325	---
12	 293	 326	 327	13
13	 294	 328	 329	---
14	 294	 314	 330	81
15	 294	 331	 332	---

Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht der aus verschiedenen Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen 231 mit Aryl-substituierten Alkylhalogeniden 230 dargestellten Camphercarben-vorstufen des Typs 234.¹

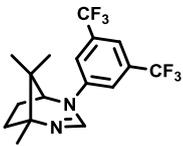
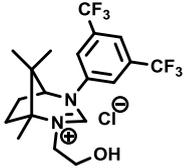
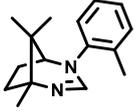
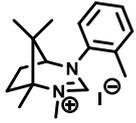
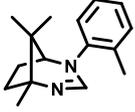
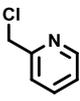
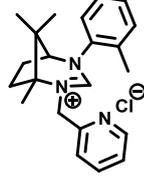
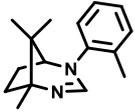
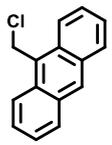
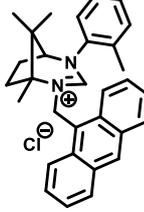
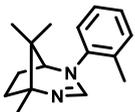
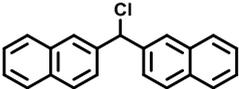
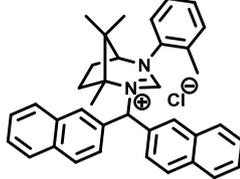
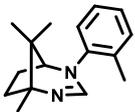
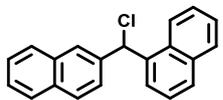
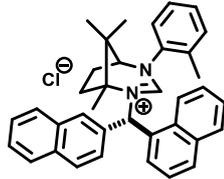
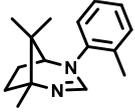
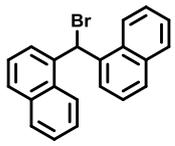
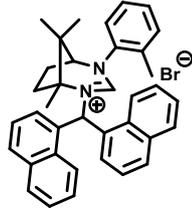
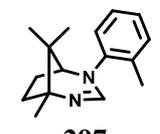
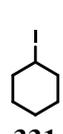
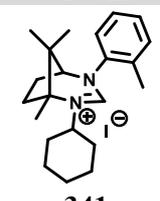
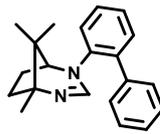
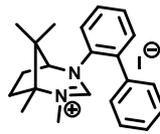
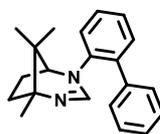
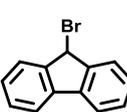
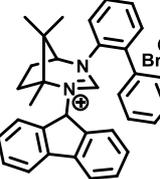
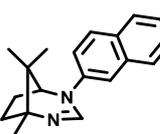
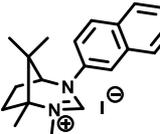
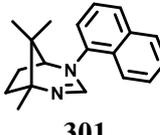
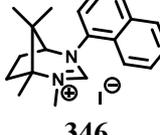
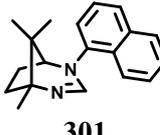
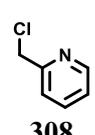
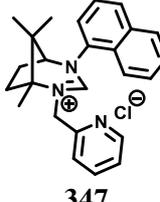
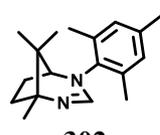
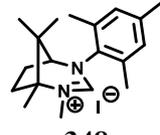
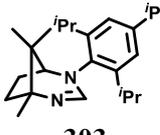
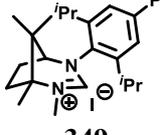
Eintrag	Tetrahydro- ¹ H-1,3-diazepin	Alkylhalogenid	Camphercarben-vorstufe	Ausbeute [%]
16	 296	 304	 333	36
17	 297	Me-I 334	 335	86
18	 297	 308	 336	67
19	 297	 320	 337	94
20	 297	 322	 338	83
21	 297	 324	 339	----
22	 297	 326	 340	----

Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht der aus verschiedenen Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen **231** mit Aryl-substituierten Alkylhalogeniden **230** dargestellten Camphercarben-vorstufen des Typs **234**.¹

Eintrag	Tetrahydro- ¹ H-1,3-diazepin	Alkylhalogenid	Camphercarben-vorstufe	Ausbeute [%]
23	 297	 331	 341	---
24	 298	Me-I 334	 342	94
25	 298	 343	 344	---
26	 299	Me-I 334	 345	86
27	 301	Me-I 334	 346	---
28	 301	 308	 347	---
29	 302	Me-I 334	 348	74
30	 303	Me-I 334	 349	40

¹ Reaktionsbedingungen: 1-3 eq Alkylhalogenid, 1-3 eq NEt₃, 1 eq Tetrahydro-1H-1,3-diazepin **231**, 16 h, reflux in Acetonitril.

In **Tabelle 3** stellen die **Einträge 1-12, 18** und **28** die Gruppe an Donor-funktionalisierten Camphercarbenvorstufen **234** mit mindestens einer zusätzlich koordinierenden Funktion dar, die durch eine Pyridingruppe des ersten oder zweiten Seitenarmes repräsentiert wird. Das Ausgangsmaterial zu dieser Gruppe an Camphercarbenvorstufen bildete bei den **Einträgen 1-12 (Tabelle 3)** das Pyridin-funktionalisierte Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **293 (Tabelle 2, Eintrag 1)**. Die Stickstoff-position der Pyridingruppe ist durch die Verwendung von 2-Brompyridin **262** bei der Buchwald-Hartwig-Aminierung so gewählt worden, dass bei *in-situ* gebildeten Camphercarbenkomplexen der Aufbau eines fünfgliedrigen Chelatringes mit dem Metallzentrum postuliert werden kann, sodass sich mindestens zwei potentielle Koordinationsstellen für Übergangsmetalle durch das Carben selbst und durch den ersten Seitenarm ergeben. Bei den **Einträgen 13-15 (Tabelle 3)** handelt es sich um Donor-funktionalisierte Camphercarbenvorstufen basierend auf Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **294 (Tabelle 2, Eintrag 2)**, welches über eine schwach koordinierende Methoxygruppe verfügt und eine ähnliche koordinative Wechselwirkung zu Zentralmetallen von *in-situ* gebildeten Übergangsmetallkomplexen aufbauen kann, wie es bei den Strukturen von Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **293 (Tabelle 2, Eintrag 1)** der Fall ist. **Eintrag 16 (Tabelle 3)** mit Camphercarbenvorstufe **333** stellt den letzten Vertreter an Donor-funktionalisierten Camphercarbenvorstufen **234** dar. Die Donorfunktion wird in diesem Fall durch eine Hydroxygruppe aufgebaut, welche Teil der zweiten eingeführten Seitenarmstruktur ist. Die Camphercarbenvorstufen **234** der **Einträge 17, 19-27** und **29-30** in **Tabelle 3** stellen ausschließlich monodentaten Camphercarbenvorstufen dar, welche ausgehend von verschiedenen Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen **231** und Alkylhalogeniden **230** mit unterschiedlichen sterischen Ansprüchen gegenüber der Camphergrundstruktur synthetisiert worden sind. In den folgenden Abschnitten werden die Synthesen der einzelnen Camphercarbenvorstufen des Typs **234** besprochen. Um sich eine bessere Übersicht über die verschiedenen Camphercarbenvorstufen verschaffen zu können, werden diese in Abhängigkeit der Anzahl ihrer möglichen Koordinationsstellen besprochen.

2.2.4.1 Tridentate, Donor-funktionalisierte Camphercarbenvorstufen

Die **Einträge 1-3, 8 und 13** in **Tabelle 3** an dargestellten Camphercarbenstrukturen bilden die Gruppe der tridentaten Carbenvorstufen. Dazu wurde bei der Camphercarbenvorstufe **305** (**Tabelle 3, Eintrag 1**) durch Umsetzung von Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **293** (**Tabelle 2, Eintrag 1**) mit 2-Chlorethanol (**304**) eine zusätzliche Hydroxyfunktion und bei Camphercarbenvorstufe **309** (**Tabelle 3, Eintrag 3**) durch Verwendung von 2-(Chlormethyl)pyridin (**308**) eine weitere Pyridinfunktion zu Koordinationszwecken geschaffen. Die beiden stark Donor-funktionalisierten Camphercarbenvorstufen **305** und **309** (**Tabelle 3, Einträge 1 und 3**) konnten nur mit einer moderaten Ausbeute von 40 %, bzw. 46 % isoliert werden. Insbesondere die Camphercarbenvorstufe **309** (**Tabelle 3, Eintrag 3**) mit zwei Pyridinfunktionen bedurfte einer mehrfachen säulenchromatographischen Reinigung. Das Adsorptionsverhalten bei **309** (**Tabelle 3, Eintrag 3**) war so stark ausgeprägt, dass **309** (**Tabelle 3, Eintrag 3**) nur durch gradientelle Chromatographie auf basischem Aluminiumoxid isoliert werden konnte. Die geringe Ausbeute bei **309** (**Tabelle 3, Eintrag 3**) lässt sich zusätzlich auch durch die Form der verwendeten Aryl-substituierten Seitenarmstruktur **308** erklären. Diese lässt sich kommerziell nur als Hydrochloridaddukt beziehen, welches vor Durchführung der Quarternisierungsreaktion durch basische Extraktion mit NaOH-, oder NaHCO₃-Lösung erst in eine neutrale Form überführt werden musste. Spuren von Wasser könnten trotz intensiver Trocknung im Feinvakuum zur Protonierung des eingesetzten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **293** (**Tabelle 2, Eintrag 1**) geführt und so die Ausbeute reduziert haben. Die Darstellung der tridentaten Camphercarbenvorstufe **307** (**Tabelle 3, Eintrag 2**) mit 2-Chlorethylamin (**306**) blieb erfolglos, da **306** aufgrund seiner hohen Wasserlöslichkeit nicht durch basische, wässrige Extraktion von HCl befreit werden konnte und dessen Hydrochlorid bei der Quarternisierungsreaktion eingesetzt werden musste. Die Darstellung der Hydroxy-funktionalisierten Camphercarbenvorstufe **305** (**Tabelle 3, Eintrag 1**) ist ebenfalls von einer geringen Ausbeute gekennzeichnet. Die Hydroxygruppe des 2-Chlorethanol (**304**) könnte während der Reaktion auch als Protonenquelle gedient und so zu einer Protonierung des Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **293** geführt haben. Zur Darstellung weiterer Camphercarbenvorstufen mit Hydroxygruppen im zweiten Seitenarm wurde versucht Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **293** (**Tabelle 2, Eintrag 1**) mit 2,2-Diphenyloxiran (**318**) in Gegenwart von NaPF₆ zu der Camphercarbenvorstufe **319** (**Tabelle 3, Eintrag 8**) umzusetzen. Um die Reprotonierung des Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **293** (**Tabelle 2, Eintrag 1**) zu verhindern, wurde, um ein acides Reaktionsmilieu zu schaffen, auf den Einsatz

von NH_4PF_6 verzichtet. Im ^1H NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte die Bildung der Camphercarbenvorstufe **319** (Tabelle 3, Eintrag 8) allerdings nicht festgestellt werden. Es kann angenommen werden, dass ohne ein acides Milieu keine effiziente Ringöffnung des Oxirans **318** stattfinden konnte und sich daher die Camphercarbenvorstufe **319** (Tabelle 3, Eintrag 8) nicht gebildet hat. Die Synthese der tridentaten Camphercarbenvorstufe **329** (Tabelle 3, Eintrag 13) mit Hilfe von Chloretylmorpholin **328**, welches ebenfalls als Hydrochlorid einer vorhergehenden basischen Extraktion unterworfen werden musste, zeigte nach Auswertung des ^1H NMR-Spektrums das Produkt, welches jedoch nicht säulenchromatographisch in reiner Form isoliert werden konnte. Versuche die Camphercarbenvorstufe **329** (Tabelle 3, Eintrag 13) durch Präzipitation zu reinigen, schlugen ebenfalls fehl, sodass versucht wurde durch Anionen-Metathese die Polarität der Carbenvorstufe **329** (Tabelle 3, Eintrag 13) mit einem unpolaren Gegenion wie PF_6^- zu senken und so eine säulenchromatographische Reinigung zu erleichtern. Dieses Verfahren hatte vor dem Einsatz von basischem Aluminiumoxid bei der Isolierung der Camphercarbenvorstufe **309** (Tabelle 3, Eintrag 3) bereits zur erfolgreichen Isolierung der Camphercarbenvorstufe **372** (Tabelle 4, Eintrag 1) als PF_6^- -Salz geführt (siehe Abschnitt 2.2.5).

2.2.4.2 Bidentate, Donor-funktionalisierte Camphercarbenvorstufen

Die Camphercarbenvorstufen der Einträge **4-7**, **9-12**, **14-16** und **28** in Tabelle 3 repräsentiert zusammen die Gruppe an bidentaten Camphercarbenvorstufen des Typs **234**, die im Rahmen der Arbeit versucht wurden zu synthetisieren. Ein Großteil der Strukturen basieren dabei auf dem Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepin **293** (Tabelle 2, Eintrag 1), wobei die zweite eingeführte Seitenarmstruktur keine koordinierende Funktion, sondern nur eine sterische Wechselwirkung gegenüber dem potentiellen Zentralmetall in späteren Übergangsmetallkomplexen einnimmt. Die Camphercarbenvorstufen **311**, **313** und **315** (Tabelle 3, Einträge 4-6) konnten dabei mit guten Ausbeuten zwischen 60 % und 80 % isoliert werden. Die vergleichsweise niedrige Ausbeute der Camphercarbenvorstufe **315** (Tabelle 3, Eintrag 6) kann aufgrund einer größeren sterischen Hinderung gegenüber der Camphergrundstruktur erklärt werden, die von der Mesitylgruppe des zweiten Seitenarmes aufgebaut wird. Die Synthese der Camphercarbenvorstufe **321** (Tabelle 3, Eintrag 9) mit 9-(Chlormethyl)anthracen (**320**) ist mit 33 % von einer moderaten Ausbeute gekennzeichnet. Nicht nur eine erhöhte sterische

Hinderung des Anthracenringsystems gegenüber der Camphergrundstruktur, sondern auch die Instabilität des lichtempfindlichen Derivats, welches unter anderem zu Retro-Diels-Alder-Reaktionen neigt, führten zu dieser gegenüber den **Einträgen 4-6 (Tabelle 3)** herabgesetzten Ausbeute. Die Synthese der Camphercarbovorstufe **330 (Tabelle 3, Eintrag 14)** mit schwach koordinierender Methoxyfunktion am ersten Seitenarm, erfolgte durch Umsetzung von Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **294 (Tabelle 2, Eintrag 2)** mit α^2 -Chlorisoduren (**314**). Dabei konnte **330 (Tabelle 3, Eintrag 14)** im Vergleich zu **315 (Tabelle 3, Eintrag 6)** mit einer guten Ausbeute von 81 % isoliert werden. Die geringere Reaktivität des Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **293 (Tabelle 2, Eintrag 1)** bei der Einführung identischer Seitenarmstrukturen im Vergleich zu anderen Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen **231** zeigte sich auch bei der Darstellung anderer Camphercarbovorstufen (siehe **Abschnitt 2.2.4.2.1**).

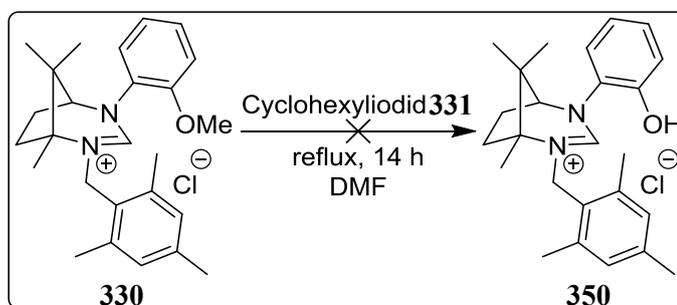


Abbildung 86: Synthese der Hydroxy-funktionalisierten Camphercarbovorstufe 350 durch Entschützensreaktion.

Wie bereits in **Abschnitt 2.2.3** erwähnt, wurde der Anisolrest von **330 (Tabelle 3, Eintrag 14)** aufgrund der beschriebenen Problematik bei der Einführung eines Hydroxygruppen-tragenden Arylrestes durch die Buchwald-Hartwig-Aminierung synthetisiert, um in einer sich anschließenden Entschützensreaktion die Methoxygruppe in eine Hydroxygruppe zu überführen und so Zugang zu Hydroxy-funktionalisierten Camphercarbovorstufen des Typs **234** zu erhalten. Dazu wurde nach Duan *et al.*²⁴⁶ durch Refluxieren der Camphercarbovorstufe **330 (Tabelle 3, Eintrag 14)** in DMF und Zugabe von Cyclohexyliodid (**331**) versucht, die Methoxygruppe des Anisolrestes zu entschützen (**Abbildung 86**). Das in **Abbildung 87** dargestellte ¹H NMR-Spektrum des Rohproduktes der Entschützensreaktion weist auf eine unvollständige Entschützung der Methoxygruppe des Anisolrestes hin. In dem Spektrum ist neben einem zusätzlichen Signal der aromatischen Hydroxygruppe (**Abbildung 87, Signal D**), trotz der langen Reaktionszeit von 14 h nach wie vor ein Signal der Methoxygruppe (**Abbildung 87, Signal C**), sowie ein zusätzlicher Signalsatz der Methylgruppen der Camphergrundstruktur von Verbindung **330 (Tabelle 3, Eintrag 14)** zu erkennen (**Abbildung 87, Signal E**).

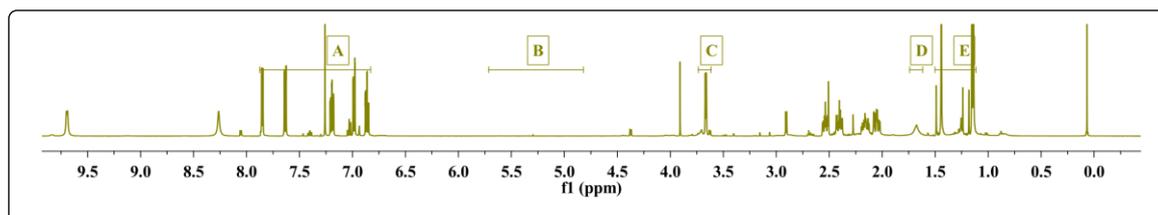


Abbildung 87: ^1H NMR-Spektrum der Camphercarbenvorstufe 350 nach der Entschützungsreaktion.

Zudem konnte der vollständige Verlust der zweiten Seitenarmstruktur (**Abbildung 87, Signal A**) festgestellt werden. Die bei den hohen Temperaturen durch eine Eliminierungsreaktion aus Cyclohexyliodid (**331**) hervorgehende und für die Entschützung der Methoxygruppe verantwortliche Iodwasserstoffsäure scheint in Kombination mit den hohen thermischen Reaktionsbedingungen für die Abspaltung des Seitenarmes verantwortlich zu sein. Dabei besteht die Möglichkeit eines nucleophilen Angriffs des Gegenions der Carbenvorstufe **330** (**Tabelle 3, Eintrag 14**), bzw. des Iodids der Iodwasserstoffsäure an die Methylengruppe des 2,4,6-Trimethylbenzylrestes, unter Rückbildung des Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepins **294** (**Tabelle 2, Eintrag 2**), welcher bei verwandten Derivaten wie BMIMCl bekannt ist.²⁴⁷ Dieser Sachverhalt wird durch ein Fehlen an Signalen im aromatischen Bereich (**Abbildung 87, Signal A**), sowie der diastereotopen Protonen der Methylenbrücke zum Mesitylenrest des zweiten Seitenarmes im olefinischen Bereich (**Abbildung 87, Signal B**) des ^1H NMR-Spektrums zusätzlich unterstützt. Auf weitere Entschützungsversuche bei milderen Reaktionsbedingungen unter Verwendung von BBr_3 wurde verzichtet. Die Grenzen hinsichtlich der sterischen Hinderung gegenüber der Camphergrundstruktur wurden in der Synthese der Camphercarbenvorstufe **332** (**Tabelle 3, Eintrag 15**) erreicht. Ausgehend von Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepin **294** (**Tabelle 2, Eintrag 2**) wurde versucht durch Reaktion mit Cyclohexyliodid (**331**) einen sterisch anspruchsvollen und dennoch flexiblen Seitenarm in die Camphercarbenstruktur zu integrieren. Obwohl nach säulenchromatographischer Reinigung und Präzipitation sich ein Niederschlag in großen Mengen isolieren ließ, zeigte das ^1H NMR-Spektrum von **332** (**Tabelle 3, Eintrag 15**) keine Bildung der Camphercarbenvorstufe **332** (**Tabelle 3, Eintrag 15**) an, sondern lediglich Signale des eingesetzten Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepins **294** (**Tabelle 2, Eintrag 2**). **Abbildung 88** zeigt das ^1H NMR-Spektrum der mit Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepin **297** (**Tabelle 2, Eintrag 5**) analog durchgeführten Reaktion. Auffällig war dabei eine starke Tieffeldverschiebung des Carbenprotons (**Abbildung 88, Signal B**), sowie das Auftreten eines zusätzlichen Protonensignals im Tieffeldbereich (**Abbildung 88, Signal A**).

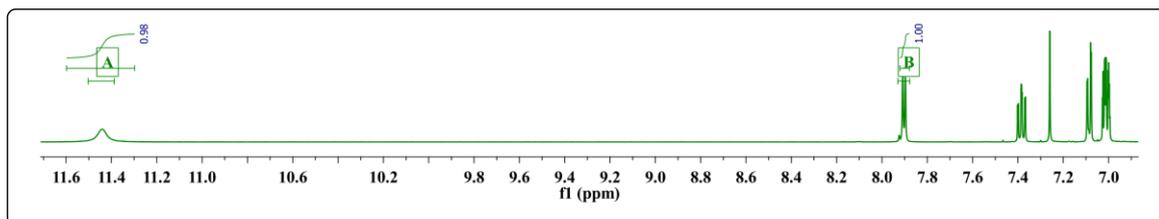


Abbildung 88: ^1H NMR-Spektrum des Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepins **297** nach der Quarternisierungsreaktion.

Es wird angenommen, dass es ähnlich wie bei der Entschützungsreaktion von **330** (Tabelle 3, Eintrag 14) aufgrund einer zu hohen sterischen Hinderung des Cyclohexylseitenarms gegenüber der C-10-Methylgruppe nicht zur nucleophilen Substitution, sondern durch die Eliminierungsreaktion des Cyclohexyliodids (**331**) unter Freisetzung von Iodwasserstoffsäure nur zu einer Protonierung des Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepins **294** (Tabelle 2, Eintrag 2) unter Bildung des organischen Salzes **351** gekommen ist (Abbildung 89).

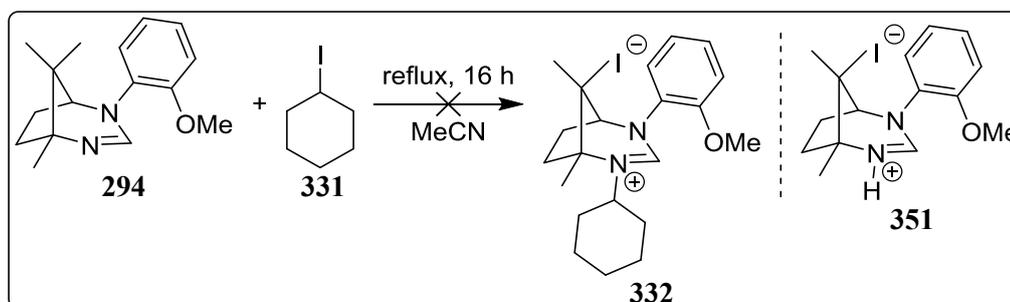


Abbildung 89: Ansatz zur Synthese der Camphercarbenvorstufe **332**.

Dieser Sachverhalt konnte ebenfalls bei der Synthese der Camphercarbenvorstufe **341** (Tabelle 3, Eintrag 23) festgestellt werden. Durch Aufnahme geeigneter NMR-Spektren konnte belegt werden, dass sich unter entsprechenden Reaktionsbedingungen ein stabiles, organisches Salz des Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepins **297** (Tabelle 2, Eintrag 5) gebildet hat. **Abbildung 90** zeigt das ^1H -, ^{15}N -korrelierte 2D-Spektrum des protonierten organischen Salzes von **297** (Tabelle 2, Eintrag 5). Die Kreuzsignale bei 135 ppm und 154 ppm mit dem ^1H -Signal bei 7.9 ppm entsprechen der Kopplung des Carbenprotons zu den beiden Stickstoffatomen des *N*-heterocyclischen Liganden. Das tieffeldverschobene ^1H -Signal bei 11.4 ppm zeigt die gleiche Kopplung im ^{15}N -Kanal durch ein Kreuzsignal bei 154 ppm und koppelt damit nur zu einem der Stickstoffatome des *N*-heterocyclischen Ringmotives in direkter Nachbarschaft zur C-10 Methylgruppe, welche ebenfalls ein entsprechendes Kreuzsignal bei 154 ppm aufweist. Da die Pulsfolge hier dem eines Standard HMBC-Spektrums entspricht, spaltet das Protonensignal bei 11.4 ppm zu einem Duplett entsprechend einer 1J -Kopplung auf. Aus dem Spektrum konnte dabei eine Kopplungskonstante von 94 Hz für die ^1H -, ^{15}N -Kopplung des addierten Protons bestimmt werden.

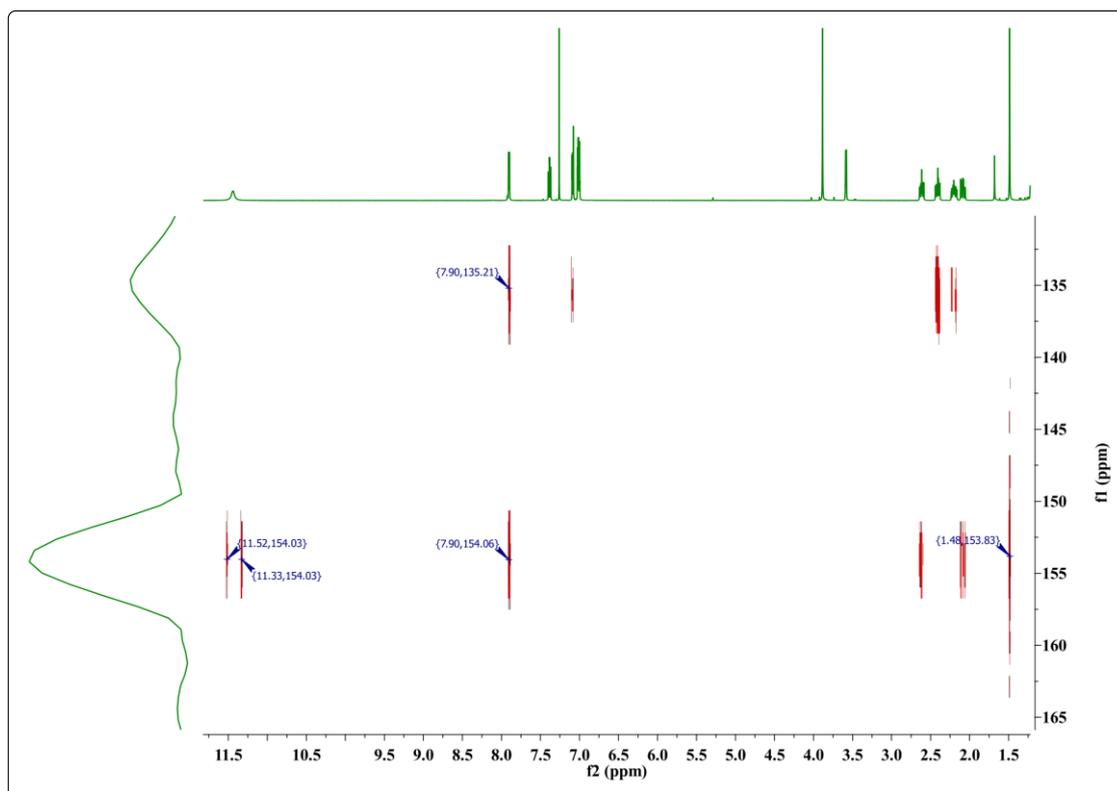


Abbildung 90: ^1H -, ^{15}N -, HMBC 2D NMR-Spektrum des protonierten Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepins 351.

Die Camphercarbovorstufen **333** (Tabelle 3, Eintrag 16) und **347** (Tabelle 3, Eintrag 28) stellen die letzten bidentaten Carbovorstufen **234** dar, die mit Hilfe von kommerziell erhältlichen Alkylhalogeniden synthetisiert wurden. In Analogie zur tridentaten Camphercarbovorstufe **305** (Tabelle 3, Eintrag 1) wurde bei der Synthese von **333** (Tabelle 3, Eintrag 16) nur eine moderate Ausbeute von 36 % erzielt, obwohl bei der Reaktion 2-Chlorethanol (**304**) als Lösungsmittel ohne Zusatz von Acetonitril oder DMF zum Einsatz kam. Trotz dieses Umstandes konnte die Ausbeute im Vergleich zur Camphercarbovorstufe **305** (Tabelle 3, Eintrag 1) nicht gesteigert werden, was auf die Acidität der Hydroxygruppe des 2-Chlorethans (**304**) und damit auf die Protonierung des eingesetzten Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepins **296** (Tabelle 2, Eintrag 4) zugeführt werden kann. Wie bei der Camphercarbovorstufe **333** (Tabelle 3, Eintrag 16) wurde bei **347** (Tabelle 3, Eintrag 28) die zweite koordinativ wirkende Donorfunktion durch die Einführung des zweiten Seitenarms realisiert. Dazu wurde Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepin **301** (Tabelle 2, Eintrag 9) mit 2-(Chlormethyl)pyridin (**308**) zur Camphercarbovorstufe **347** (Tabelle 3, Eintrag 28) umgesetzt, dessen Bildung zwar mittels ^1H NMR-Spektroskopie festgestellt werden konnte, aber dessen säulenchromatographische Reinigung nicht gelang. Wie bei der Camphercarbovorstufe **329** (Tabelle 3, Eintrag 13) wurde daher versucht, die Polarität von **347** (Tabelle 3, Eintrag 28) durch ein anderes Gegenion mittels Anionen-Metathese so zu

verändern, dass eine säulenchromatographische Reinigung erleichtert wird (siehe **Abschnitt 2.2.5**). Neben der Darstellung asymmetrisch *N,N'*-disubstituierter Camphercarbovorstufen wurde ausgehend von dem in **Abschnitt 2.2.2** synthetisierten, monoacetylierten Campherdiaminderivat **290** versucht, durch nucleophile Substitution den zweiten Seitenarm der Camphercarbovorstufe vor der Cyclisierungsreaktion mit Triethylorthoformiat **292** und anschließender Salzbildung einzuführen. Dazu wurde Verbindung **290** nach Tabassum²³³ in MeCN gelöst und in Gegenwart von 1.4 eq Triethylamin nach Zugabe von 2-(Chlormethyl)pyridin (**308**) 12 h refluxiert (**Abbildung 91**).

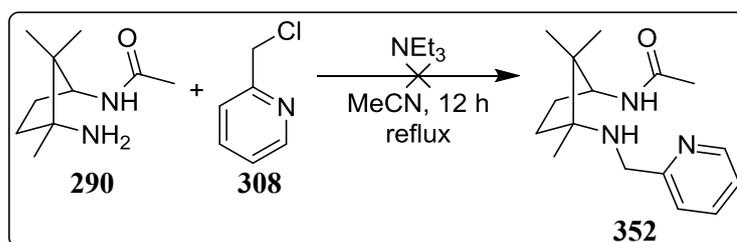


Abbildung 91: Ansatz zur Synthese des *N,N'*-disubstituierten Campherdiamins **352**.

In Analogie zu den Quarternisierungsreaktionen wurde das kommerziell erhältliche 2-(Chlormethyl)pyridin (**308**) als Hydrochloridaddukt durch basische Extraktion mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung zuvor von HCl befreit. Dennoch konnte trotz mehrfacher Reaktionsansätze nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung die Zielverbindung **352** nicht isoliert werden. Nach Analyse der NMR-Daten wurde lediglich eine Mischung bestehend aus dem Startmaterial **290** und dem Elektrophil **308** zurückgewonnen. Weitere Versuche zur Darstellung asymmetrisch *N,N'*-disubstituierter Camphercarbovorstufen mit kleinen Alkylresten im ersten Seitenarm wurden nicht unternommen. Im folgenden Unterpunkt wird die Synthese von bidentaten, Donorfunktionalisierten Camphercarbovorstufen des Typs **234** mit Bezug auf eigens synthetisierte diarylierte Alkylhalogenide **230** fortgesetzt.

2.2.4.2.1 Bidentate, Donor-funktionalisierte, asymmetrisch N,N' -disubstituierte Camphercarbenvorstufen mit sterisch anspruchsvollen Diarylseitenarmstrukturen

Zur Darstellung der Camphercarbenvorstufen **317**, **323**, **327** und **338** (Tabelle 3, Einträge 7, 10, 12 und 20) wurden die entsprechenden Alkylchloride-, oder bromide zuvor in Reinform dargestellt. Zur Synthese der Camphercarbenvorstufe **317** (Tabelle 3, Eintrag 7) wurde nach Rangappa *et al.*²⁴⁸ ausgehend von Diphenylmethanol **354** durch Zugabe von Thionylchlorid **353** bei 0 °C und anschließendem Refluxieren über 3 d (Chlormethylen)dibenzol (**316**) für die Quarternisierungsreaktion mit Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **293** (Tabelle 2, Eintrag 1) dargestellt (Abbildung 92).

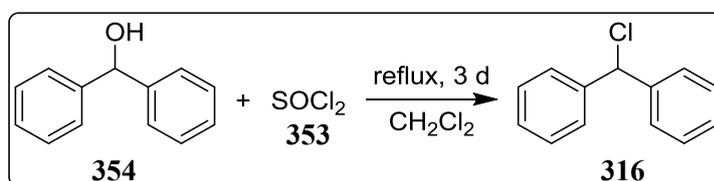


Abbildung 92: Synthese von (Chlormethylen)-dibenzol **316**.

Nach präparativer Aufreinigung durch Destillation konnte die Camphercarbenvorstufe **317** (Tabelle 3, Eintrag 7) zwar ohne chromatographische Reinigung, jedoch nur mit 23 % Ausbeute isoliert werden. Zur Darstellung sterisch anspruchsvollerer, diarylierter Alkylhalogenide wie **322** und **326**, die als zweiter Seitenarm zur Synthese der Camphercarbenvorstufen **323** (Tabelle 3, Eintrag 10) und **327** (Tabelle 3, Eintrag 12) dienen sollten, wurden verschiedene Synthesewege besprochen. Ziel aller Synthesen war dabei die Darstellung sterisch anspruchsvoller diarylierter, sekundärer Alkohole mit analoger Struktur wie **354**, die sich in gleicher Weise in die entsprechenden Alkylchloride-, oder bromide durch bekannte Chlorierungs-, und Bromierungsvorschriften überführen lassen. Zur Darstellung der Camphercarbenvorstufe **327** (Tabelle 3, Eintrag 12) wurde nach Rosini *et al.*²⁴⁹ zunächst in einer Grignard-Reaktion aus *in-situ* gebildetem 1-Naphthylmagnesiumbromid und 1-Naphthylaldehyd (**355**) in Et₂O Di(naphthalen-1-yl)methanol (**356**) durch Refluxieren über 3 d in Gegenwart katalytischer Mengen Iod dargestellt (Abbildung 93). Da die Aufreinigung des Rohproduktes von **356** durch Umkristallisation in Ethanol nicht erfolgreich war und bei tieferen Temperaturen 1-Naphthylbromid **280** bzw. 1-Naphthylaldehyd **355** in Konkurrenz zu **356** zusammen mit dem Zersetzungsprodukt Naphthalen bei Festpunkten von 1-2 °C ebenfalls begannen zu kristallisieren, wurde **356**

säulenchromatographisch mit anschließender Umkristallisation gereinigt und dabei in guter Ausbeute von 69 % isoliert.

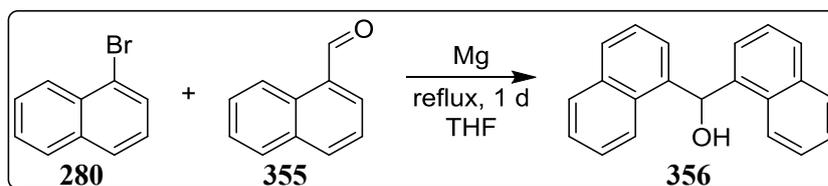


Abbildung 93: Synthese von Di(naphthalen-1-yl)methanol **356** durch Grignard-Reaktion.

Um die Reaktionszeit zu verkürzen und die in Et₂O trotz Iodzugabe nur langsam stattfindende Grignardbildung zu verbessern, wurde in weiteren Reaktionen anstelle von Et₂O das Lösungsmittel THF eingesetzt. Ohne Iodzugabe erfolgte darin zwar die Grignardbildung innerhalb von 30 min, die sich anschließende Zugabe von 1-Naphthylaldehyd (**355**) führte jedoch nach Aufreinigung nur zu einer moderaten Ausbeute von 53 %. Die Reaktionszeit konnte dabei auf 1 d verkürzt werden, sodass weitere Ansätze zur Darstellung von Verbindung **356** in THF durchgeführt wurden. Es sollte erwähnt werden, dass die Ausbeute durch verschiedene Verhältnisse von 1-Naphthylaldehyd (**355**) zur *in-situ* gebildeten Grignardspezies nicht verbessert werden konnte, unabhängig davon ob die Aldehydspezies **355** oder die aus 1-Bromnaphthalen (**280**) entstehende Grignardspezies im Überschuss eingesetzt wurde. Zur Darstellung des sekundären Alkohols **358**, welcher als Seitenarm für die Camphercarbenvorstufen **323** (Tabelle 3, Eintrag 10) und **338** (Tabelle 3, Eintrag 20) fungiert, wurde in analoger Weise versucht 2-Bromnaphthalen (**278**) mit 2-Naphthylaldehyd (**357**) zu Di(naphthalen-2-yl)methanol (**358**) umzusetzen. Sowohl Ansätze in THF mit der Grignardspezies im Überschuss, dessen Bildung auch beobachtet werden konnte, als auch im Unterschuss zur Aldehydspezies führten zu keiner Produktbildung. Auch der Versuch mit einer nach Koskinen *et al.*²⁵⁰ durchgeführten Grignard-Reaktion in THF durch Angriff von 2 Äquivalenten der Grignardspezies an Ethylformiat (**359**) Verbindung **358** zu erhalten, scheiterte aufgrund ausbleibender Produktbildung (Abbildung 94).

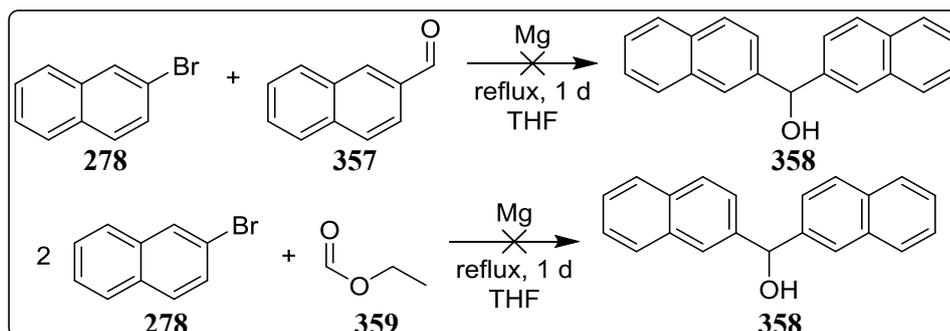


Abbildung 94: Ansätze zur Synthese von Di(naphthalen-2-yl)methanol **358** durch Grignard-Reaktion.

Daher wurde beschlossen aus 2-Bromnaphthalen (**278**) eine stärkere, *in-situ* generierte, nucleophile Spezies als die Grignardverbindung zu schaffen. Dazu wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *n*BuLi in THF mit einer modifizierten Versuchsvorschrift nach Pozharskii *et al.*²⁵¹ 2-Bromnaphthalen (**278**) zunächst in die Lithiumspezies überführt, anschließend 2-Naphthylaldehyd (**357**) zugegeben und die Reaktionslösung 24 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte **358** schließlich auf diesem Wege mit einer sehr guten Ausbeute von 99 % nahezu quantitativ isoliert werden. Nachdem eine effiziente Synthesemethode zur Darstellung diarylierter, sekundärer Alkohole zwischen Bromarylderivaten und aromatischen Aldehyden mittels einer Lithierungsreaktion gefunden war, wurde zudem der diarylierte, sekundäre Alkohol **360** aus 2-Bromnaphthalen (**278**) und 1-Naphthylaldehyd (**355**) in gleicher Weise mit einer sehr guten Ausbeute von 93 % dargestellt, um den Einfluss der beiden Arylgruppen auf die, in asymmetrischen Katalysereaktionen erzielten enantiomeren Überschüsse bei ansonsten gleichbleibender Camphercarbenstruktur zu untersuchen (**Abbildung 95**).

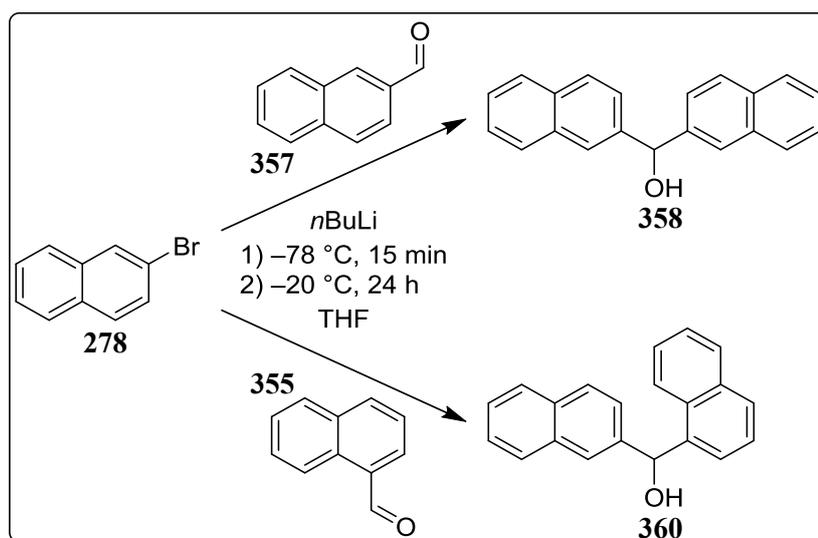


Abbildung 95: Synthese der diarylierten, sekundären Alkohole **358 und **360** durch Lithierungsreaktion.**

Dabei wurde die Bildung eines zusätzlichen Stereozentrums und in Folge dessen die Ausbildung von Diastereomerengemischen bei der Synthese entsprechender, asymmetrisch *N,N'*-disubstituierter Camphercarbenvorstufen berücksichtigt, da Diastereomerengemische von chiralen *N*-heterocyclischen Liganden ebenfalls dazu in der Lage sind, hohe enantiomere Überschüsse in Katalysereaktionen zu generieren, wenn beide *in-situ* generierten Übergangsmetallkomplexe die gleiche Aktivität zeigen, oder einer inaktiv ist.²⁵² Zur Überführung der dargestellten diarylierten, sekundären Alkohole **356**, **358** und **360** in die entsprechenden Chlor-, oder Bromderivate, wurde zunächst wie bei der Synthese von **316**

versucht, Di(naphthalen-1-yl)methanol (**356**) durch Refluxieren in Thionylchlorid **353** über 3 d in die chlorierte Verbindung 1,1'-(Chlormethylen)dinaphthalen (**361**) zu überführen (**Abbildung 96**).

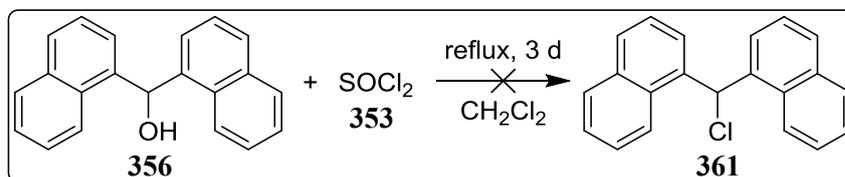


Abbildung 96: Ansatz zur Synthese von 1,1'-(Chlormethylen)-dinaphthalen 361.

Jedoch zeigte sich bereits nach wässriger Extraktion, dass Verbindung **361** sich unter den aggressiven Reaktionsbedingungen zersetzte, da nur wenig Rohprodukt isoliert werden konnte. Nach chromatographischer Reinigung wurde zudem festgestellt, dass **361** keine Stabilität gegenüber polaren stationären Phasen wie Kieselgel oder Aluminiumoxid aufwies und daher nur durch Umkristallisation gereinigt werden konnte. Um die Instabilität des chlorierten Derivates **361** zu umgehen, wurden Versuche unternommen eine alternative Abgangsgruppe für die nucleophile Substitutionsreaktion zur Bildung der Camphercarbovorstufen zu finden. Daher wurde nach Tilley *et al.*²⁵³ versucht die Hydroxygruppe des Alkohols **356** in Gegenwart der starken Base Natriumhydrid mit *para*-Toluolsulfonsäureanhydrid (**362**) in das entsprechende, tosylierte Derivat **363** durch 1 h Rühren bei Raumtemperatur und anschließendem Refluxieren über 12 h zu überführen. Die damit dargestellten Camphercarbovorstufen **234** hätten dann eine Tosylatgruppe als Gegenion besessen, welche in einer Anionen-Metathese durch schwächer koordinierende Gegenionen ausgetauscht worden wäre. Zwar konnte mittels Dünnschichtchromatographie die Bildung einer neuen Verbindung festgestellt werden, die sich anschließende säulenchromatographische Aufreinigung führte jedoch nicht zur Isolierung von Produkt, sondern lediglich zur Zersetzung bzw. dem Verlust der Hydroxy-, und deren Überführung in eine Methylengruppe. Nach einem weiteren Versuch, **356** nach Smith *et al.*²⁵⁴ bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durch die starke Base *n*BuLi zu deprotonieren und anstelle des Anhydrids **362** *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (**364**) zur Bildung von **363** bei milderen Reaktionsbedingungen durch Rühren bei Raumtemperatur einzusetzen, wurde ein letzter Versuch unternommen Verbindung **363** darzustellen. Dazu wurde nach Wessig *et al.*²⁵⁵ **356** mit der schwachen Base Pyridin in Gegenwart katalytischer Mengen DMAP und *para*-Toluolsulfonsäureanhydrid (**362**) 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über 12 h refluxiert. Allerdings führte auch dieser Syntheseweg nicht zur Bildung des Produktes **363** (**Abbildung 97**).

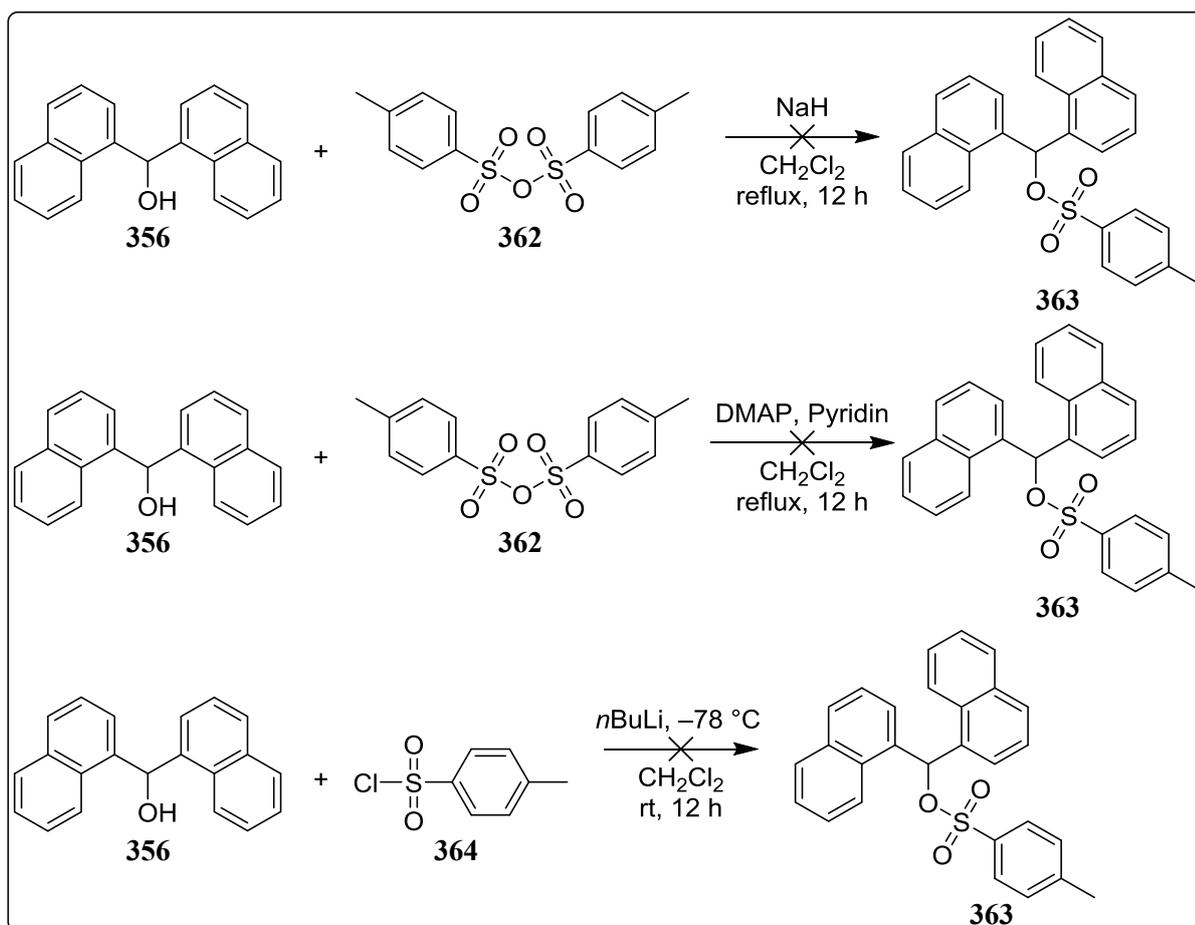


Abbildung 97: Ansätze zur Synthese des Tosyl-geschützten Alkohols 363.

Daher wurde der ursprüngliche Ansatz, die chlorierte oder bromierte Verbindung durch Umkristallisation zu erhalten, wieder weiterverfolgt. Zunächst wurde sich zur Synthese des reaktiveren Bromderivats **326** entschieden, welches durch Refluxieren des Alkohols **356** über 2 h nach Weber *et al.*²⁵⁶ in einer 30 %igen Lösung von Bromwasserstoff in Essigsäure erfolgte. Um das bei der Reaktion eliminierte Wasser direkt abzufangen, wurde in Gegenwart von Acetyl bromid **365** gearbeitet. Die aggressiven Reaktionsbedingungen in Kombination mit der schlechten Löslichkeit des Edukts **356** in reiner Essigsäure, führten größtenteils zur Zersetzung des Startmaterials, obwohl auch das bromierte Derivat **326** mittels ¹³C NMR-Spektroskopie im Rohprodukt nachgewiesen werden konnte (Abbildung 98).

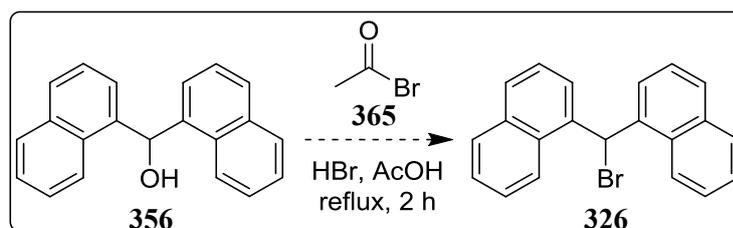


Abbildung 98: Ansatz zur Synthese von 1,1'-(Brom-methylen)dinaphthalen **326**.

Da die Möglichkeit der säulenchromatographischen Aufreinigung von **326** nicht in Frage kam und die Umkristallisation des Rohproduktes aus dem literaturbekannten Benzol/Petrolether-Gemisch, sowie diversen andern Lösungsmitteln (Acetonitril, CH_2Cl_2 , *n*Hexan, Toluol, EtOAc) nicht gelang, wurde zur Darstellung von **326** eine alternative Bromierungsvorschrift unter milderen Reaktionsbedingungen verwendet. Dazu wurde nach der Prozedur von Mayer *et al.*²⁵⁷ **356** in CH_2Cl_2 gelöst und durch Zugabe von Phosphortribromid (**366**) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ in das Produkt **326** überführt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde nach der PBr_3 -Zugabe im Anschluss 12 h refluxiert, um nicht bei Umkristallisationsversuchen Startmaterial in Konkurrenz zu kristallisieren. Verbindung **326** konnte durch Umkristallisation in kleinen Mengen Chloroform gereinigt und mit einer schlechten Ausbeute von 38 % isoliert werden (**Abbildung 99**).

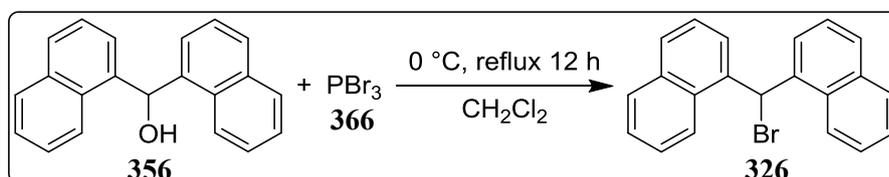


Abbildung 99: Synthese von Bromid **326** durch PBr_3 **366**.

Aufgrund der schlechten Ausbeute, die sich auch auf die hohe Reaktivität von **326** zurückführen lässt, sowie den Problemen Bromid **326** stabil bei tiefen Temperaturen unter Schutzgas zu lagern, wurde sich dazu entschlossen die Alkohole **358** und **360** in die weniger reaktiven Chloridivate **322** und **324** zu überführen. In einer modifizierten Reaktion mit Phosphortrichlorid (**367**) konnten die Alkohole **358** und **360** in analoger Weise zu Bromid **326** in die korrespondierenden Chloridivate **322** und **324** überführt werden (**Abbildung 100**).

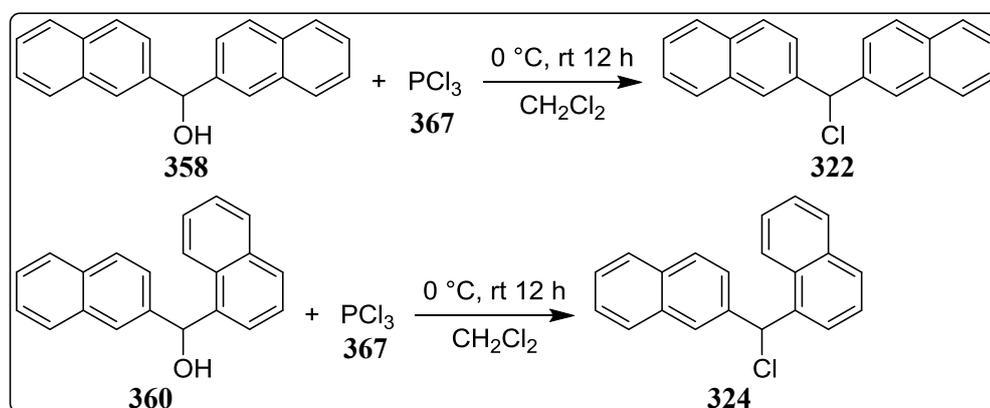


Abbildung 100: Synthese von Chlorid **322** und **324** durch PCl_3 **367**.

Die Alkohole **358** und **360** wurden mit einer moderaten Ausbeute von 46 % bzw. 44 % zu 2,2'-(Chlormethylen)dinaphthalen (**322**) bzw. 1-(Chlor(naphthalen-2-yl)methyl)naphthalen

(**324**) umgesetzt. Die Umkristallisation erfolgte hierbei in *n*Hexan unter Rückfluss durch Zugabe von Chloroform. Obwohl die Reaktivität von PCl_3 gegenüber PBr_3 geringer ausfällt, konnten die Reaktionszeiten der Bromierungsreaktion ohne zusätzliches Refluxieren beibehalten und so die thermische Belastung des chlorierten Derivates während der Reaktion minimiert werden. Die Chloride **322** und **324** wiesen eine deutlich höhere Stabilität auf, als das Bromid **326** und konnten ohne Probleme bei Raumtemperatur ohne Schutzgas gelagert werden. Die mit Bromid **326** dargestellte Camphercarbenvorstufe **327** (Tabelle 3, Eintrag 12) konnte nach der Standardvorschrift in Acetonitril durch Refluxieren über 16 h nur mit einer sehr schlechten Ausbeute von 13 % nach chromatographischer Reinigung isoliert werden, was auf die geringe thermische Belastbarkeit von **326** zurückgeführt werden kann. In Analogie zur Synthese der Camphercarbenvorstufe **317** (Tabelle 3, Eintrag 7) ausgehend von Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **293** (Tabelle 2, Eintrag 1) konnte die Camphercarbenvorstufe **323** (Tabelle 3, Eintrag 10) nur mit einer Ausbeute von 22 % isoliert werden, was auf eine geringere Reaktivität des Pyridin-funktionalisierten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **293** (Tabelle 2, Eintrag 1) hinweist. Um unterschiedliche Konstitutionsisomere des Bisnaphthylseitenarms und deren Einfluss auf die Bildung enantiomerer Überschüsse in asymmetrischen Reaktionen untersuchen zu können, wurde unter anderem mit dem Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **293** (Tabelle 2, Eintrag 1) und dem dargestellten Chlorid **324** versucht ein Diastereomeregemisch der Camphercarbenvorstufe **325** (Tabelle 3, Eintrag 11) zu synthetisieren (Abbildung 101).

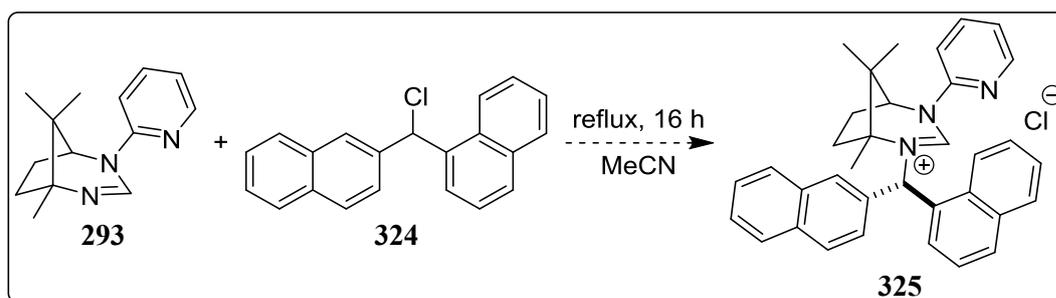


Abbildung 101: Ansatz zur Synthese der Camphercarbenvorstufe **325**.

Nach mehrfacher säulenchromatographischer Reinigung konnte **325** (Tabelle 3, Eintrag 11) zu Beginn in Reinform isoliert werden. Durch ¹H NMR-Spektroskopie konnte zudem durch Flächenintegration der Tieffeld-verschobenen Carbenkohlenstoffprotonen ein Verhältnis zwischen den gebildeten Diastereomeren von 1:1 festgestellt werden, wovon aufgrund der Reaktionsbedingungen zur Bildung der Carbenvorstufe ausgegangen werden konnte. Carbenvorstufe **325** (Tabelle 3, Eintrag 11) erwies sich jedoch als keine stabile Carbenvorstufe. Nachdem die gereinigte Verbindung nach Lagerung von 1-2 Wochen

nochmals vermessen wurde, zeigte sich die Zersetzung von Carbenvorstufe **325** (**Tabelle 3, Eintrag 11**) durch Verlust des Bisnaphthylmotives in Form einer Eliminierungsreaktion, sodass keine weiteren Vergleiche zwischen enantiomerenreinen Camphercarbenvorstufen mit unterschiedlichen Konstitutionsisomeren des Bisnaphthylseitenarms und Diastereomeren-gemische von Camphercarbenvorstufen wie **325** (**Tabelle 3, Eintrag 11**) bei der Untersuchung von asymmetrischen Katalysereaktionen durchgeführt werden konnten.

2.2.4.3 Monodentate Camphercarbenvorstufen

Bei den Einträgen **17**, **19-27** und **29-30** in **Tabelle 3** handelt es sich ausschließlich um monodentate Camphercarbenvorstufen bei denen beide Seitenarmstrukturen nur eine zusätzliche sterische Hinderung gegenüber der Camphergrundstruktur bzw. eines an dem Zentralmetall eines potentiell gebildeten Übergangsmetallkomplexes koordinierten Substrates aufbauen. Als zweiter Seitenarm dient entweder ein sterisch anspruchsvoller diarylierter-, oder zur Steigerung der Asymmetrie in der Camphercarbenvorstufe ein äußerst kleiner, sterisch nicht interagierender Alkylrest. Der größte Teil an monodentaten Camphercarbenvorstufen **234** wurde mit Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **297** (**Tabelle 2, Eintrag 5**) synthetisiert. Unter diesen repräsentiert die Camphercarbenvorstufe **335** (**Tabelle 3, Eintrag 17**) die Carbenvorstufe mit der kleinsten, sterischen Hinderung gegenüber potentiellen Übergangszentralmetallen, und konnte durch Umsetzung von Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **297** (**Tabelle 2, Eintrag 5**) mit Methyljodid **334** mit einer Ausbeute von 86 % dargestellt werden. Im Gegensatz zu der bidentaten Camphercarbenvorstufe **321** (**Tabelle 3, Eintrag 9**) konnte mit 9-Chlormethylantracen (**320**) und Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **297** (**Tabelle 2, Eintrag 5**) die Camphercarbenvorstufe **337** (**Tabelle 3, Eintrag 19**) mit einer Ausbeute von 94 % dargestellt werden. Interessant hierbei ist, dass für die Synthese der Carbenvorstufe das protonierte Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **368** eingesetzt wurde. Genau wie im Fall der Synthese von Carbenvorstufe **332** (**Tabelle 3, Eintrag 15**) kam es bei der Umsetzung des Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **297** (**Tabelle 2, Eintrag 5**) nicht zur Quarternisierung unter Bildung der alkylierten Camphercarbenvorstufe **341** (**Tabelle 3, Eintrag 23**), sondern lediglich zu Protonierung des Startmaterials und zur Bildung des organischen Salzes **368** (**Abbildung 102**).

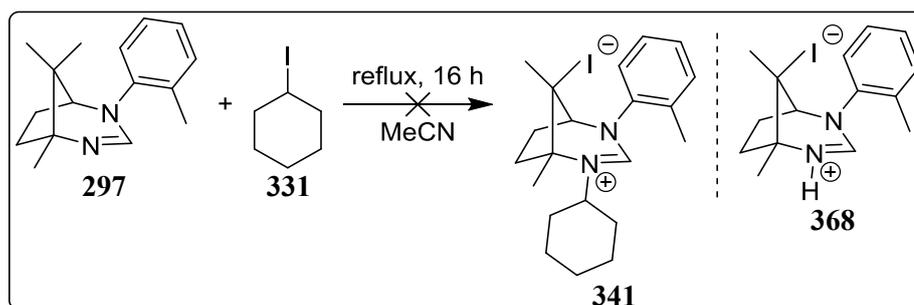


Abbildung 102: Ansatz zur Synthese der Camphercarbenvorstufe **341**.

Um die Möglichkeit einer reversiblen Protonierung, bzw. Deprotonierung von Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen **231** zu überprüfen, wurde versucht das aufgereinigte, organische Salz **368** in Gegenwart eines Überschusses von Triethylamin bei hohen Temperaturen wieder zu deprotonieren und in Gegenwart eines geeigneten Elektrophils zu einer neuen Camphercarbenvorstufe umzusetzen. Dabei zeigte sich nach säulenchromatographischer Aufreinigung die Bildung von Triethylammoniumiodid, welches nur durch wässrige Extraktion entfernt werden konnte, und der Camphercarbenvorstufe **337** (Tabelle 3, Eintrag 19) (Abbildung 103).

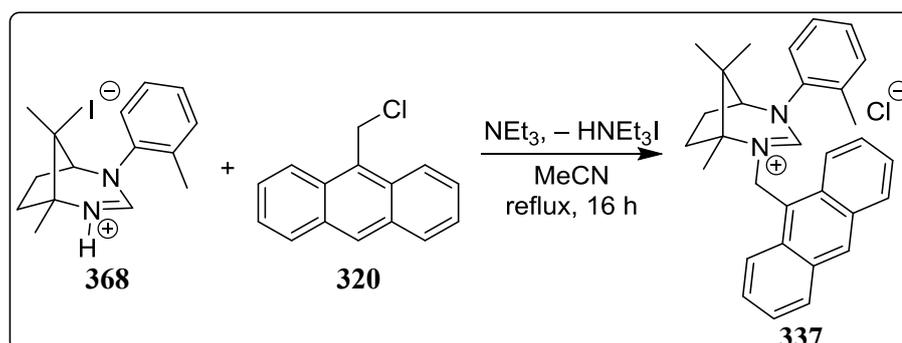


Abbildung 103: Synthese der Camphercarbenvorstufe **337**.

Daraus kann gefolgert werden, dass eine erneute Deprotonierung des protonierten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **368** nur bei hohen Temperaturen in Gegenwart geeigneter Basen stattfinden kann. Die in Abschnitt 2.2.4.2.1 besprochenen, sterisch anspruchsvollen, diarylierten Alkylbromide bzw. -chloride **326**, **322** und **324** kamen ebenfalls bei der Synthese von monodentaten Camphercarbenvorstufen des Typs **234** zum Einsatz. So konnte mit Chlorid **322** ausgehend von Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **297** (Tabelle 2, Eintrag 5) die Camphercarbenvorstufe **338** (Tabelle 3, Eintrag 20) mit einer Ausbeute von 83 % synthetisiert werden und stellt erneut ein Beispiel für die höhere Reaktivität von Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **297** (Tabelle 2, Eintrag 5) gegenüber **293** (Tabelle 2, Eintrag 1) dar. Nach dem Reaktionsansatz zur Camphercarbenvorstufe **340** (Tabelle 3, Eintrag 22) ausgehend von **297** (Tabelle 2, Eintrag 5) und Bromid **326** konnte mittels ¹H NMR-Spektroskopie nach säulenchromatographischer Aufreinigung in Analogie zur bidentaten Carbenvorstufe **325**

(Tabelle 3, Eintrag 11) zunächst die Bildung des Produktes **340** (Tabelle 3, Eintrag 22) festgestellt werden (Abbildung 104).

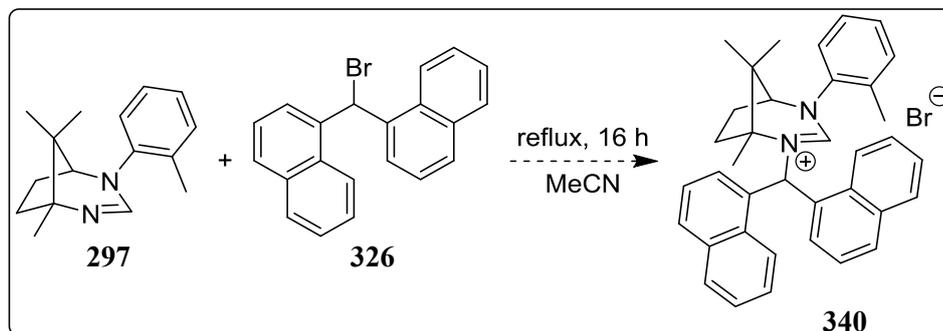


Abbildung 104: Ansatz zur Synthese der Camphercarbonylvorstufe **340**.

Das Bisnaphthylstrukturmotiv in der Camphercarbonylvorstufe **340** wurde zum Transfer von axialer, helicaler Chiralität eingeführt, da es bei asymmetrischen Katalysereaktionen mit Taddol-,²⁵⁸ und Oxazaborolidin-Liganden²⁵⁹ erfolgreich zur Erzeugung von enantiomeren Überschuss eingesetzt wird. Nach Präzipitationsversuchen und intensivem Waschen des Niederschlages mit EtOAc und THF wurde jedoch keine ausreichende Reinheit für den Einsatz des Liganden in asymmetrischen Katalysereaktionen erzielt. In gleicher Weise verhielt es sich bei der Darstellung der Camphercarbonylvorstufe **339** (Tabelle 3, Eintrag 21), welche aus 1-(Chlor(naphthalen-2-yl)methyl)naphthalen (**324**) und Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **297** (Tabelle 2, Eintrag 5) dargestellt wurde und in Analogie zu der Carbonylvorstufe **325** (Tabelle 3, Eintrag 11), mittels Säulenchromatographie nicht isoliert werden konnte (Abbildung 105).

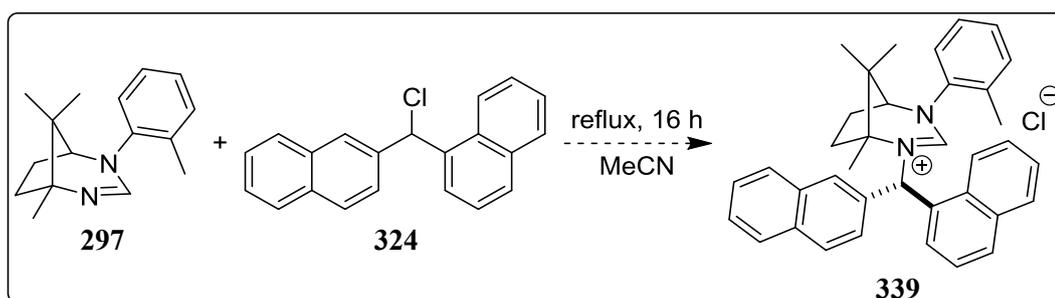


Abbildung 105: Ansatz zur Synthese der Camphercarbonylvorstufe **339**.

Um die Übertragung chiraler Information von Camphercarbonylvorstufen des Typs **234** zu Verbessern wurde insbesondere bei den monodentaten Liganden die Asymmetrie innerhalb der Ligandenstruktur durch eine erhöhte Divergenz in den Größenverhältnissen zwischen dem ersten und zweiten Seitenarm verstärkt. Neben der zu Beginn erwähnten Camphercarbonylvorstufe **335** (Tabelle 3, Eintrag 17) wurde dazu eine Reihe an Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen **231** mit Methyljodid **334** zu den entsprechenden Camphercarbonylvorstufen umgesetzt. Betrachtet man die in Tabelle 3 dargestellten Einträge in der Reihenfolge **17**, **24**,

26, 27, 29 und **30** nimmt dabei die sterische Hinderung der ersten Seitenarmstruktur gegenüber der Camphergrundstruktur mit steigender Eintragsnummer kontinuierlich zu. Die bei den jeweilig erzeugten Carbenvorstufen erzielten guten Ausbeuten bewegen sich aufgrund der bekannten sehr guten Alkylierungseigenschaften von Methyljodid **334** zwischen 40 % und 94 %. So konnte die Camphercarbenvorstufe **342** (Tabelle 3, Eintrag 24) ausgehend von Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **298** (Tabelle 2, Eintrag 6) mit 94 % Ausbeute nach Säulenchromatographie ohne Präzipitation als weißer Feststoff isoliert werden. Von den Camphercarbenvorstufen **345** (Tabelle 3, Eintrag 26) und **346** (Tabelle 3, Eintrag 27) ausgehend von den Konstitutionsisomeren **299** (Tabelle 2, Eintrag 7) und **301** (Tabelle 2, Eintrag 9) konnte nur ersterer mit 86 % Ausbeute isoliert werden. Im Gegensatz zur Carbenvorstufe **347** (Tabelle 3, Eintrag 28) konnten nach dem Reaktionsansatz zu Ligand **346** (Tabelle 3, Eintrag 27) lediglich Zersetzungsprodukte des Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **301** (Tabelle 2, Eintrag 9) im ¹H NMR-Spektrum des Rohproduktes identifiziert werden. Die geringere Ausbeute der Camphercarbenvorstufe **348** (Tabelle 3, Eintrag 29) ausgehend von dem Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **302** (Tabelle 2, Eintrag 10) mit 74 % lässt sich vor allem aufgrund des nach Chromatographie erforderlichen Präzipitierens und intensiven Waschen erklären, um die notwendige Reinheit der Camphercarbenvorstufe **348** (Tabelle 3, Eintrag 29) für Katalysereaktionen gewährleisten zu können. Die Camphercarbenvorstufe **349** (Tabelle 3, Eintrag 30) mit dem sterisch äußerst anspruchsvollen 2,4,6-Triisopropylbenzolseitenarm konnte aufgrund der Bildung des protonierten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **369** zunächst nicht isoliert werden. Bedingt durch die geringe Menge an Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **303** (Tabelle 2, Eintrag 11), welche nur durch die schlechte Ausbeute der Buchwald-Hartwig-Aminierung zu **287** (Tabelle 1, Eintrag 13) synthetisiert werden konnte, wurde versucht **349** (Tabelle 3, Eintrag 30) durch basische Extraktion mit einer 40 %igen KOH-Lösung von dem protonierten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **369** zu befreien und das deprotonierte Startmaterial durch Chromatographie und anschließende Präzipitation zu entfernen (Abbildung 106).

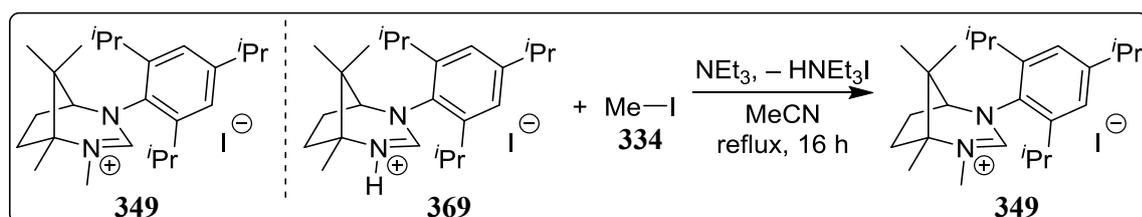


Abbildung 106: Ansatz zur Synthese der Camphercarbenvorstufe **349**.

In den aufgenommenen ¹H NMR Spektren konnte jedoch das protonierte Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **369** nach jedem Reinigungsschritt wiedergefunden werden, sodass das

säulenchromatographisch gereinigte Rohprodukt als Gemisch aus protonierter und alkylierter Carbovorstufe erneut in Gegenwart von trockenem Methyljodid **334** und Triethylamin versucht wurde zur Camphercarbovorstufe **349** (Tabelle 3, Eintrag 30) umzusetzen. **349** (Tabelle 3, Eintrag 30) konnte nach dem erneuten Umsetzen des Rohproduktes mit einer moderaten Ausbeute von 40 % isoliert werden. Die Verwendung von trockenem, frisch destilliertem Methyljodid **334** kam ebenfalls bei der Synthese der Camphercarbovorstufen **345** (Tabelle 3, Eintrag 26) und **346** (Tabelle 3, Eintrag 27) zum Einsatz, wodurch die Bildung des protonierten Tetrahydro-¹H-1,3-diazepins **369** unterdrückt werden konnte. Neben der monodentaten Camphercarbovorstufe **342** (Tabelle 3, Eintrag 24) basierend auf dem Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **298** (Tabelle 2, Eintrag 6) mit kleinem zweiten Seitenarm, wurde ebenfalls versucht die Camphercarbovorstufe **344** (Tabelle 3, Eintrag 25) mit 9-Brom-9H-fluoren (**343**) darzustellen (Abbildung 107).

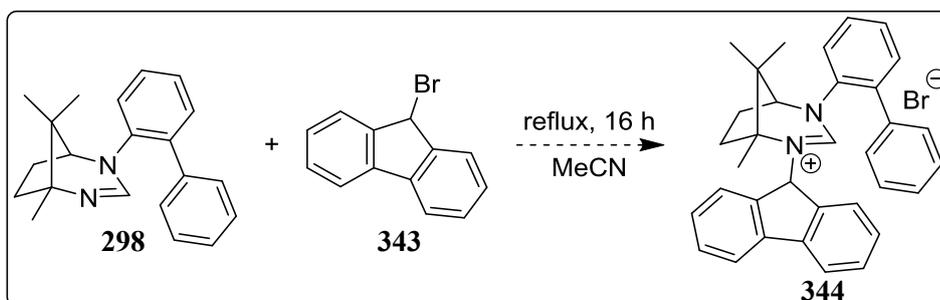


Abbildung 107: Ansatz zur Synthese der Camphercarbovorstufe **344**.

Das Einbringen des zweiten Seitenarmes führte zwar nachweislich zur Bildung der Camphercarbovorstufe **344** (Tabelle 3, Eintrag 25), eine mehrmalige säulenchromatographische Aufreinigung sowie Präzipitationsversuche zur Reinigung von **344** (Tabelle 3, Eintrag 25) scheiterten jedoch an der Instabilität der Camphercarbovorstufe gegenüber Kieselgel als stationäre Phase bei der Säulenchromatographie.

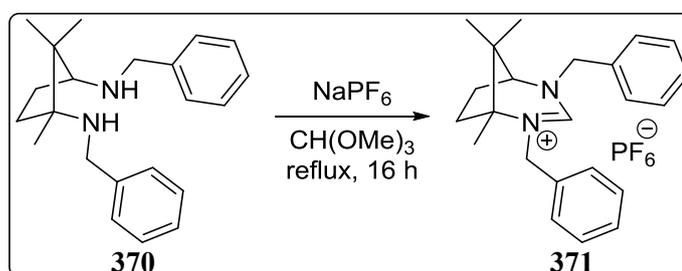


Abbildung 108: Synthese der Camphercarbovorstufe **371**.

Unter den monodentaten Camphercarbovorstufen wurde zu Versuchszwecken auch die symmetrisch substituierte Camphercarbovorstufe **371** synthetisiert (Abbildung 108). Ausgehend von bereits vorhandenem Startmaterial wurde das symmetrisch diarylierte

Campherdiamin **370** in Gegenwart von Triethylorthoformiat **292** und Natriumhexafluorophosphat nach Cavell *et al.*¹³⁶ in die Camphercarbenvorstufe **371** nach einer modifizierten Versuchsvorschrift mit einer moderaten Ausbeute von 43 % überführt.

2.2.5 Anionen-Metathese von asymmetrisch, N,N' -disubstituierten Camphercarbenvorstufen

Die durch Quarternisierungsreaktionen von Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen **231** mit verschiedenen Alkylhalogeniden dargestellten und in Reinform isolierten Camphercarbenvorstufen **234** sollten nach dem Retrosyntheschema in **Abbildung 71** durch bekannte Synthesevorschriften für Anionen-Metathesen in die entsprechenden Camphercarbenvorstufen **233** mit schwach koordinierenden Gegenionen überführt werden. Im Laufe der Arbeiten an asymmetrischen Katalysereaktionen mit Camphercarbenvorstufen des Typs **234** und **233** wurde jedoch festgestellt, dass in den meisten Fällen der Einfluss des Gegenions auf die *in-situ* Bildung bzw. die Struktur eines Camphercarbenübergangsmetallkomplexes einen zu vernachlässigenden Faktor darstellt. Zwar ist die Bildung unterschiedlicher Übergangsmetallkomplexgeometrien mit Camphercarbenvorstufen in Abhängigkeit des Gegenions bekannt,²⁶⁰ jedoch ergaben sich in den hier untersuchten asymmetrischen Katalysereaktionen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Ausbeute oder des erzielten enantiomeren Überschusses.

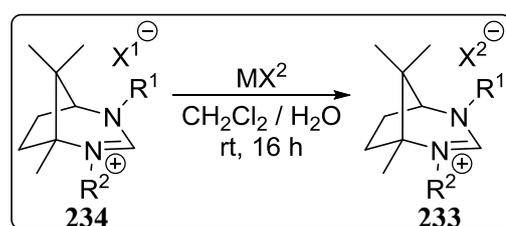
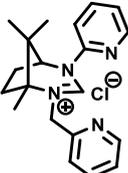
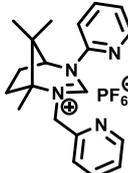
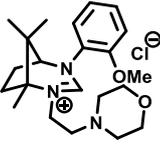
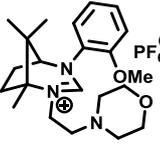
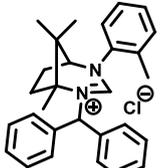
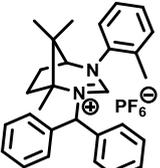
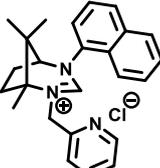
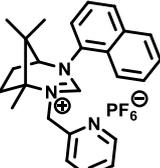
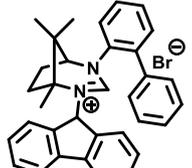
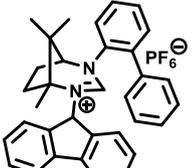


Abbildung 109: Synthese von Camphercarbenvorstufen des Typs **233**.

Daher wurden nur wenige Camphercarbenvorstufen des Typs **234** durch Anionen-Metathese nach Heckel *et al.*²⁶¹ in die entsprechenden Camphercarbenvorstufen des Typs **233** mit PF_6^- als Gegenion überführt. Dazu wurde die Camphercarbenvorstufe des Typs **234** mit Chlorid als Gegenion in einem Zweiphasengemisch bestehend aus CH_2Cl_2 und Wasser im Verhältnis 1:1 gelöst, und nach Zugabe von Natrium-, oder Ammoniumhexafluorophosphat die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt (**Abbildung 109**). Nach wässriger

Extraktion konnte die Camphercarbenvorstufe **233** entweder säulenchromatographisch gereinigt, oder durch direkte Präzipitation ausgefällt werden. Die sich durch Austausch des Gegenions ergebende Veränderung hinsichtlich der Polarität und der sich damit verändernden Wechselwirkung zu stationären polaren Phasen bei der chromatographischen Reinigung wurde häufig dafür genutzt, um nicht erfolgreich isolierte Camphercarbenvorstufen in Form von PF_6^- -Salzen isolieren zu können. Die durchgeführten Anionen-Metathese-Reaktionen mit den verwendeten Camphercarbenvorstufen und erhaltenen PF_6^- -Salzen sind zusammen mit den dabei erzielten Ausbeuten in **Tabelle 4** dargestellt.

Tabelle 4: Übersicht über die durch Anionen-Metathese erzeugten Camphercarbenvorstufen **233** sowie die dabei erzielten Ausbeuten.¹

Eintrag	Camphercarbenvorstufe	Reaktionsprodukt	Ausbeute [%]
1	 309	 372	87
2	 329	 373	---
3	 374	 375	64
4	 347	 376	---
5	 344	 377	---

¹ Reaktionsbedingungen: 1-1.5 eq NaPF_6 oder NH_4PF_6 , 1 eq Camphercarbenvorstufe **234**, 16 h, rt in CH_2Cl_2 / H_2O (1:1).

Die in **Tabelle 4** dargestellten Camphercarbenvorstufen der **Einträge 2** und **4** umfassen die Gruppe an Donor-funktionalisierten Camphercarbenvorstufen **234**, die nicht nach der

Darstellung der Chlorid-Salze in Reinform isoliert werden konnten. Die **Einträge 3 und 5 (Tabelle 4)** umfassen die Gruppe der Donor-freien, monodentaten Camphercarbenvorstufen, welche ebenfalls nicht isoliert werden konnten. Unter den tridentaten Camphercarbenvorstufen **234** konnte die zu Beginn nicht zu reinigende Camphercarbenvorstufe **309 (Tabelle 3, Eintrag 3)** nach Anionen-Metathese zum korrespondierenden PF_6^- -Salz **372 (Tabelle 4, Eintrag 1)** isoliert werden. Die säulenchromatographische Reinigung der tridentaten Camphercarbenvorstufe **373 (Tabelle 4, Eintrag 2)** und der bidentaten Camphercarbenvorstufe **376 (Tabelle 4, Eintrag 4)** scheiterte dennoch. Unter den monodentaten Camphercarbenvorstufen wurde ebenfalls **374 (Tabelle 4, Eintrag 3)** in einer analogen Reaktion in das entsprechende PF_6^- -Salz **375 (Tabelle 4, Eintrag 3)** erfolgreich überführt. Die Instabilität des Bromid-Salzes von **344 (Tabelle 3, Eintrag 25)** konnte trotz Anionen-Metathese zum entsprechenden PF_6^- -Salz **377 (Tabelle 4, Eintrag 5)** nicht überwunden werden. Die Ausbeuten nach Anionen-Metathese bewegten sich bei erfolgreich zu isolierenden Camphercarbenvorstufen im moderaten Bereich zwischen 64 % und 87 %. Betrachtet man die Anzahl an durchgeführten Anionen-Metathesen im Verhältnis zu den erfolgreich isolierten PF_6^- -Salzen, so konnte an den anfängliche Erfolg bei der Reinigung der tridentaten Camphercarbenvorstufe **309 (Tabelle 3, Eintrag 3)** gegenüber Anionen-Metathesen ausgehend von unreinen Rohprodukten anderer Chlorid-, oder Bromidsalze nicht angeknüpft werden, sodass die Anionen-Metathese im Allgemeinen nicht als alternativer Reinigungsschritt zur direkten Isolierung des Chlorid-, oder Bromidsalzes angesehen und von der Zersetzung der Carbenvorstufen **329, 347, 344 (Tabelle 4, Einträge 2, 4 und 5)** ausgegangen werden kann.

2.3 Untersuchung synthetisierter Carbenvorstufen in asymmetrischen Katalysereaktionen

Die in **Abschnitt 2.2.4** dargestellten Camphercarbenvorstufen des Typs **234** und in **Abschnitt 2.2.5** durch Anionen-Metathese generierten Camphercarbenvorstufen des Typs **233** wurden in einer Reihe von asymmetrischen Katalysereaktionen untersucht. Die Folgenden Abschnitte sind dabei in Abhängigkeit der jeweils durchgeführten Katalysereaktion gegliedert. Im Fokus steht dabei insbesondere die Effizienz der eingesetzten Liganden hinsichtlich der Bildung eines *in-situ* erzeugten Camphercarbenübergangsmetallkomplexes, die Bildung von Produkt in hohen Ausbeuten, sowie der Transfer chiraler Information durch den Liganden unter Bildung eines hohen enantiomeren Überschusses.

2.3.1 Hydrierungsreaktionen mit asymmetrisch *N,N'*-disubstituierten Camphercarbenvorstufen

Entsprechend der Zielsetzung wurde zunächst versucht, die dargestellten Camphercarbenvorstufen des Typs **234** und **233** in asymmetrischen Hydrierungs-, und Transferhydrierungsreaktionen einzusetzen. Dabei dienten die Vorarbeiten durch Cavell *et al.*¹³⁷ als Leitfaden für die durchgeführten asymmetrischen Hydrierungsreaktionen.

2.3.1.1 Rh(I)-katalysierte, asymmetrische Hydrierungsreaktionen

Um die für die asymmetrischen Hydrierungsreaktionen optimalen Reaktionsparameter zu finden, wurden zunächst Vorversuche einer Hydrierungsreaktion mit dem einzusetzenden Rh-Präkatalysator durchgeführt. Als Rhodiumquelle wurde sich für das häufig in Hydrierungsreaktionen eingesetzte Rh-Dimer $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ entschieden, welches von Cavell *et al.*¹³⁷ auch bei der Synthese und Isolierung verschiedener Rh-Camphercarbenkomplexe mit symmetrisch *N,N'*-disubstituierten Camphercarbenvorstufen verwendet wurde. **Abbildung 110** zeigt zusammen mit **Tabelle 5** die durchgeführten Vorversuche der

katalytischen Hydrierung von Methylenbernsteinsäuredimethylester **378** unter Bildung von **379**, wobei unterschiedliche Druck-, und Temperaturbedingungen untersucht wurden.

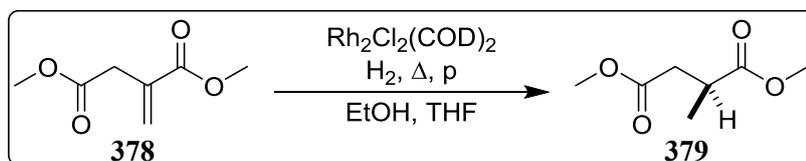


Abbildung 110: Achirale Hydrierungsreaktion an Dimethylitaconat **378**.

Tabelle 5: Übersicht über Ausbeute, enantiomeren Überschuss und Reaktionsbedingungen für Hydrierungsreaktionen zu **379**.¹

Eintrag	Druck [bar]	Ligand	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	1.5	----	80	55	rac
2	1.5	----	rt	84	rac
3	atm	----	rt	93	rac

¹ Reaktionsbedingungen: 1.6 mol % $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$, 200 mg Substrat, 12 h in Ethanol.

Die von Cavell *et al.*¹³⁷ ursprünglichen Reaktionsbedingungen zur chiralen Hydrierung mit symmetrischen N,N' -disubstituierten Camphercarbenvorstufen wie **371** wurden alle bei erhöhten Temperatur-, und Druckbedingungen durchgeführt, da in nur einem Fall bei Raumtemperatur ein vollständiger Umsatz zu den jeweils untersuchten Hydrierungsprodukten festgestellt werden konnte.¹³⁷ Zum Einsatz kamen dabei die mit der tridentaten Camphercarbenvorstufe **380** dargestellten Rh-, und Ir-Camphercarbenkomplexe **381** und **382** (Abbildung 11).

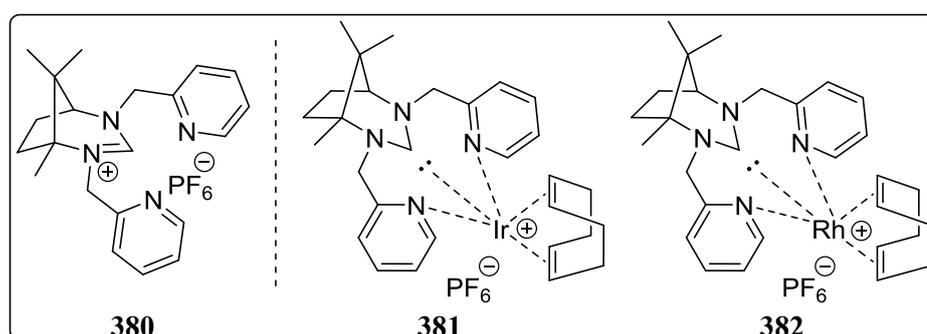


Abbildung 111: Nach Cavell *et al.* mit Camphercarbenvorstufe **380** dargestellte Ir-, und Rh-Komplexe **381** und **382**.

Da es sich bei **381** und **382** um $18e^-$ -Komplexe handelt, muss es innerhalb des Katalysezyklus für die erfolgreiche Bindung von Wasserstoff zu einem Verlust eines koordinierenden Seitenarms der Camphercarbenvorstufe **380** am Zentralmetall kommen, gefolgt von der Abspaltung des COD-Liganden zur Bindung des Substratmoleküls.²⁶² Die für die jeweils

angesprochenen dissoziativen Vorgänge notwendige Aktivierungsenergie erfolgte nach Cavell *et al.*¹³⁷ durch Durchführung der Hydrierungsreaktionen bei erhöhter Temperatur. Da es sich bei den Camphercarbenvorstufen **233** und **234** nicht ausschließlich um stark Donorfunktionalisierte Camphercarbenvorstufen wie **380** handelt, sollten zunächst die mildesten Reaktionsbedingungen mit den Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** erprobt werden, um die Übertragung chiraler Information durch die Camphercarbenvorstufen im Übergangszustand der kinetisch kontrollierten Hydrierungsreaktion nicht zu erschweren. Wie aus **Tabelle 5** ersichtlich wurden die besten Resultate bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur erzielt. Dazu wurde Methylenbernsteinsäuredimethylester **378** und $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ in entgastem Ethanol gelöst und anschließend bei den jeweiligen Reaktionsbedingungen 12 h gerührt. Verbindung **379** konnte ohne weitere Aufreinigung in reiner Form nach Befreiung von elementarem Rhodium und Entfernung des Lösungsmittels isoliert werden. Durch diese Vorversuche konnte gezeigt werden, dass der Präkatalysator auch ohne Anwesenheit eines geeigneten Liganden in der Lage ist das Startmaterial vollständig in Produkt umzusetzen. Zudem konnte auch gezeigt werden, dass die Hydrierungsreaktionen in Bezug auf das Substratmolekül **378** bei sehr milden Bedingungen erfolgen können, was von Vorteil für die Durchführung chiraler Reaktionen in Bezug auf die Übertragung chiraler Information im Übergangszustand darstellt. Da in den aufgenommenen ^1H NMR-Spektren keine Signale des Startmaterials **378** nachgewiesen werden konnten, lassen sich die Unterschiede in den Ausbeuten nur durch den niedrigen Siedepunkt der Produktverbindung **379** erklären, der zu Beginn der Arbeiten an Hydrierungsreaktionen zu Verbindung **379** unterschätzt wurde. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass bei allen Reaktionsbedingungen die Hydrierungsreaktion an **378** mit quantitativem Umsatz erfolgte. Der niedrige Siedepunkt von **379** wird bei chiralen Katalysereaktionen an Verbindung **378** daher oft genutzt, um die analytische Bestimmung des enantiomeren Überschusses mittels chiraler GC-MS-Systeme zu bewerkstelligen.²⁶³ Da damit in Anbetracht der vorhandenen GC-Systeme ein erhöhter analytischer Aufwand verbunden gewesen wäre und ohnehin ein chirales HPLC-System zur Verfügung stand, wurde sich dazu entschlossen den enantiomeren Überschuss von Verbindung **379** durch die Methode der chiralen HPLC zu bestimmen. **Abbildung 112** zeigt die dreidimensionale Darstellung des mittels DAD-Detektors erfassten racemischen Enantiomerengemisches für Verbindung **379**. Bei allen Messung wurde aufgrund des geringen Anteils an chromophoren Gruppen in Verbindung **379** und des benötigten hohen Anteils an 2-Propanol im Laufmittelgemisch, die Erfassung der UV-Signale der jeweiligen Enantiomere durch die Überlagerung mit den Lösungsmittelsignalen nahe der UV-, „cut off“-

Grenze erschwert, da wie in **Abbildung 112** zu erkennen ist, der UV-Absorptionsbereich von **379** nicht vollständig erfasst werden kann.

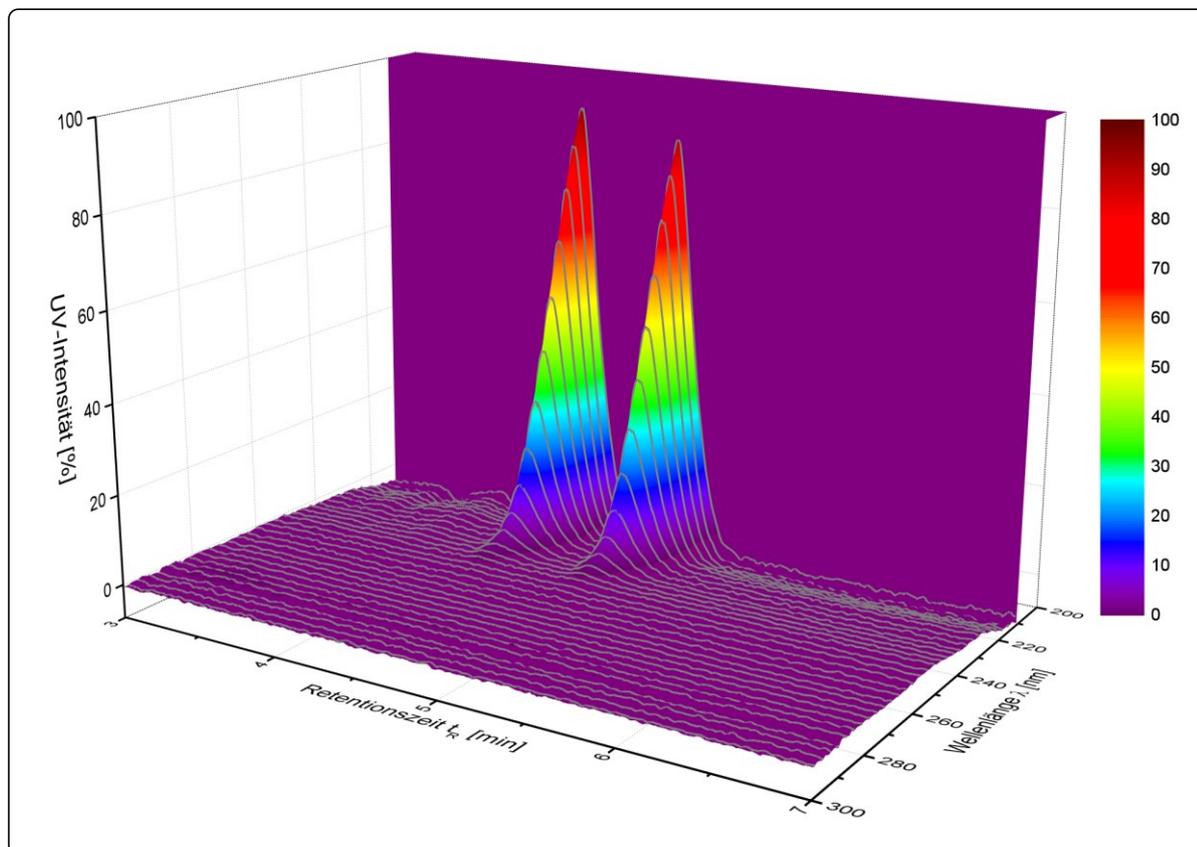


Abbildung 112: DAD-Visualisierung zur Erfassung des enantiomeren Überschusses von Hydrierungsprodukt 379.

Um die Bestimmung des jeweils gebildeten Enantiomergemisches bei chiralen Hydrierungsreaktionen mit Camphercarbovorstufen des Typs **234** und **233** zu erleichtern, wurde dazu übergegangen ein anderes Substratmolekül zu verwenden, welches über einen höheren Siedepunkt und eine größere Anzahl an chromophoren Gruppen verfügt. Um weiterhin einen Vergleich zu den von Cavell *et al.*¹³⁷ durchgeführten Hydrierungsreaktionen ziehen zu können, wurden daher die chiralen Hydrierungsreaktionen der Camphercarbovorstufen des Typs **233** und **234** mit dem Substratmolekül (*Z*)-2-Acetamido-3-phenylacrylsäure (**237**) durchgeführt. **Abbildung 113** zeigt, dass für die chiralen Hydrierungsreaktionen verwendete Syntheschema. Dazu wurde der aus der jeweilig eingesetzten Camphercarbovorstufe des Typs **233** oder **234** mit $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ in THF durch Zugabe von KHMDS nach Cavell *et al.*¹³⁷ *in-situ* gebildeten Camphercarbenübergangsmetallkomplex mit Hilfe einer Umdrückkanüle nach Entfernung des Lösungsmittels und Zugabe von EtOH in den für die Hydrierungsreaktion vorbereiteten Schlenkcolben transferiert und anschließend bei Raumtemperatur und 1.5 bar für 12 h gerührt. Da eine katalytische Aktivität des Rh-Präkatalysators aufgrund der Vorversuche nicht ausgeschlossen

werden konnte, wurde mit einem Überschuss an Camphercarbenvorstufe gegenüber dem Präkatalysator gearbeitet.

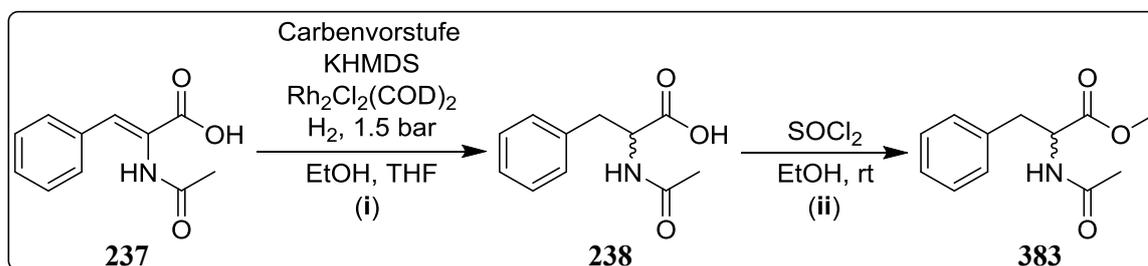
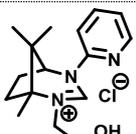
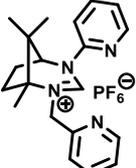
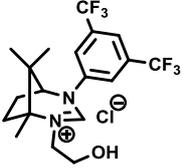
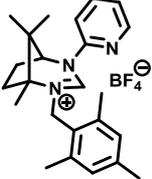
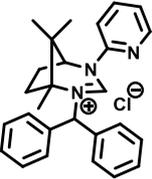
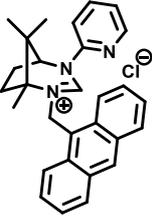
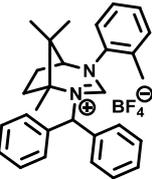


Abbildung 113: Chirale Hydrierungsreaktion zu 238 und Veresterung zu 383.

Bei 2 mol % $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ wurde eine Menge von 6 mol % Camphercarbenvorstufe eingesetzt. Mit 2 mol % Überschuss an der deprotonierten Camphercarbenvorstufe gegenüber dem Rh-Dimer sollte auf diese Weise sichergestellt werden, dass die Bildung von racemischem Produkt aufgrund des freien, nicht-kordinierten Rh-Präkatalysators ausgeschlossen werden kann. Da das literaturbekannte Hydrierungsprodukt **238** nicht auf chiralen HPLC-Säulen getrennt werden kann, musste Verbindung **238** nach säulenchromatographischer Reinigung zur Bestimmung des enantiomeren Überschusses zusätzlich nach Jain *et al.*²⁶⁴ in Gegenwart von Thionylchlorid **353** zum entsprechenden Ethylester **383** umgesetzt werden. Im Rahmen der Arbeit konnte dieser Schritt direkt nach der Hydrierungsreaktion angeschlossen werden, da diese ebenfalls in EtOH durchgeführt wurde. Nach beendeter Hydrierungsreaktion wurde daher einfach durch Zugabe von Thionylchlorid **353** die Bildung des Ethylesters **383** eingeleitet. **Tabelle 6** zeigt die bei der asymmetrischen Hydrierungsreaktion mit *in-situ* erzeugten Rh-Camphercarbenkomplexen erzielten Ausbeuten und enantiomeren Überschüsse. Die in **Tabelle 6** dargestellten **Einträge 2** und **3** umfassen asymmetrische Hydrierungsreaktionen mit tridentaten-, die **Einträge 4-7** (**Tabelle 6**) mit bidentaten-, und **Eintrag 8** (**Tabelle 6**) mit monodentaten Camphercarbenvorstufen der Typen **233** und **234**. Die **Einträge 2-8** (**Tabelle 6**) zeigen bei allen durchgeführten, asymmetrischen Hydrierungsreaktionen unabhängig von der verwendeten Camphercarbenvorstufe die Bildung eines racemischen Produktgemisches. Der einzige Anhaltspunkt, dass die jeweils verwendete Camphercarbenvorstufe überhaupt einen Einfluss auf die Katalysereaktion nimmt, ist lediglich in den erzielten Ausbeuten und der nicht erfolgenden Produktbildung bei Abwesenheit eines Carbenliganden (**Tabelle 6, Eintrag 1**) zu erkennen. Unter den tridentaten Camphercarbenvorstufen zeigte der *in-situ* mit Camphercarbenvorstufe **305** (**Tabelle 6, Eintrag 2**) gebildete Rh-Komplex mit Hydroxy-funktionalisiertem, zweitem Seitenarm die höchste katalytische Aktivität und erzeugte das hydrierte, veresterte Produkt **383** mit einer Ausbeute von 75 %.

Tabelle 6: Übersicht über Ausbeute und enantiomeren Überschuss für Hydrierungsreaktionen zu 237.¹

Eintrag	Carbenvorstufe	Katalysator	Ausbeute [%]	ee [%]
1	----	Rh ₂ Cl ₂ (COD) ₂	----	----
2	 305	Rh ₂ Cl ₂ (COD) ₂	75	rac
3	 372	Rh ₂ Cl ₂ (COD) ₂	22	rac
4	 333	Rh ₂ Cl ₂ (COD) ₂	82	rac
5 ²	 384	Rh ₂ Cl ₂ (COD) ₂	11	rac
6	 317	Rh ₂ Cl ₂ (COD) ₂	50	rac
7	 321	Rh ₂ Cl ₂ (COD) ₂	48	rac
8 ²	 385	Rh ₂ Cl ₂ (COD) ₂	79	rac

¹ Reaktionsbedingungen: (i) 2 mol % Rh₂Cl₂(COD)₂, 6 mol % Camphercarbenvorstufe **233** oder **234**, 7 mol % KHMDS, 200 mg Substrat, 12 h, 1.5 bar, rt in Ethanol; (ii) SOCl₂, 12 h, rt in Ethanol.

² Die eingesetzte Camphercarbenvorstufe wurde von Dr. Sobia Tabassum zur Verfügung gestellt.²³³

Die Camphercarbenvorstufe **372** (**Tabelle 6, Eintrag 3**) mit vergrößerter, sterischer Hinderung dagegen nur mit 22 %. Die bidentaten Camphercarbenvorstufen (**Tabelle 6, Einträge 4-7**) erzeugten das Produkt **383** ebenfalls mit moderaten bis sehr guten Ausbeuten. Die höchste Ausbeute von 82 % lieferte hierbei eine Camphercarbenvorstufe **333** (**Tabelle 6, Eintrag 4**) mit dem gleichen Hydroxy-funktionalisierten Strukturmotiv wie **305** (**Tabelle 6, Eintrag 2**). Das Einbringen von zusätzlich koordinierenden Donorgruppen in der Ligandenstruktur zeigte bei Hydrierungsreaktionen keinerlei Vorteile gegenüber Donorfreien, monodentaten Camphercarbenvorstufen. Die geringe Ausbeute von 22 % der tridentaten Camphercarbenvorstufe **372** (**Tabelle 6, Eintrag 3**) lässt darauf schließen, dass sterische Einflüsse der Ligandenstruktur am Übergangsmetallzentrum einen höheren Einfluss auf die erzielten Ausbeuten besitzen, auch wenn sich keinerlei Tendenz in Abhängigkeit der eingebrachten Struktur motive feststellen lässt. So erzeugten die bidentaten Camphercarbenvorstufen **317** und **321** (**Tabelle 6, Einträge 6** und **7**) eine höhere Ausbeute von 50 % bzw. 48 %, obwohl sie über einen sterisch anspruchsvolleren zweiten Seitenarm verfügen als die Camphercarbenvorstufe **384** (**Tabelle 6, Eintrag 5**), welche das Produkt **383** nur mit 11 % Ausbeute hervorbrachte. Auch eine, den Katalysemechanismus unterstützende Wirkung von Donorgruppen im ersten Seitenarm kann ausgeschlossen werden. So erzielten die bidentaten Camphercarbenvorstufen der **Einträge 5-7** (**Tabelle 6**) mit Ausnahme der Camphercarbenvorstufe **333** (**Tabelle 6, Eintrag 4**) geringere Ausbeuten als die monodentate Camphercarbenvorstufe **385** (**Tabelle 6, Eintrag 8**) mit 79 % Ausbeute, welche über gar keine Donorgruppen verfügt und gleichzeitig große sterischer Hinderung im ersten und zweiten Seitenarm gegenüber dem Zentralmetall bzw. dem Substrat aufbaut. Die Hydroxy-funktionalisierten Camphercarbenvorstufen **305** und **333** (**Tabelle 6, Einträge 2** und **4**) erwiesen sich zusammen mit der Camphercarbenvorstufe **385** (**Tabelle 6, Eintrag 8**) als die besten Camphercarbenvorstufen zur katalytischen Hydrierung von Substrat **237**. Dass unabhängig von der Ausbeute alle untersuchten Camphercarbenvorstufen der Reaktionsserie kein chirales Produkt erzeugten, scheint auf ein generelles Problem der Camphercarbenstruktur hinzuweisen, chirale Information innerhalb des Katalysecycles auf das Substrat zu übertragen. Dass die Anwesenheit eines koordinierenden Liganden im Gegensatz zu den Vorversuchen bei dem deutlich schwerer zu hydrierenden Substrat **237** dennoch erforderlich ist, zeigt **Eintrag 1** (**Tabelle 6**) bei dem ohne Ligand und KHMDS nur in Anwesenheit des Präkatalysators und H₂ kein Produkt isoliert werden konnte. Um dennoch sicherzustellen, dass nicht eine ausbleibende Komplexbildung der Camphercarbene gegenüber dem Präkatalysator stattfindet, wurde mit der Camphercarbenvorstufe **371** unter analogen

Reaktionsbedingungen versucht, die *in-situ* Bildung eines Camphercarben-Rh-Komplexes mittels ^{13}C NMR-Spektroskopie nachzuweisen (**Abbildung 114**).

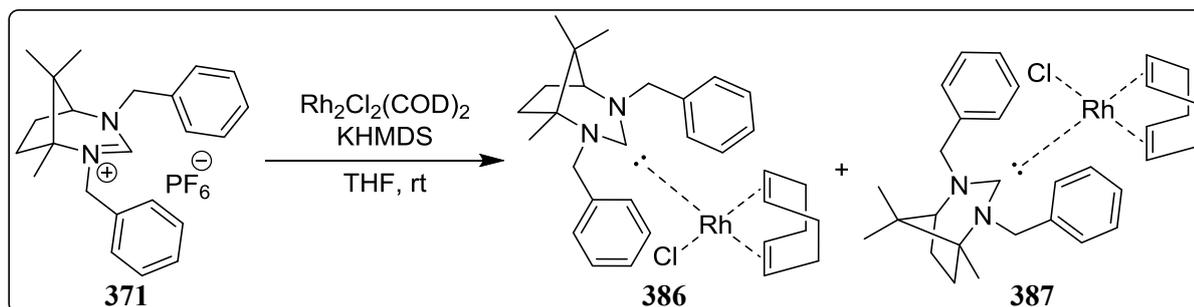


Abbildung 114: Versuchsreaktion zur *in-situ* Bildung von Camphercarbenkomplexen mit Rhodium.

Dazu wurde nach Cavell *et al.*¹³⁶ die Carbenvorstufe **371** zusammen mit dem Präkomplex $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ in THF gelöst und anschließend bei Raumtemperatur durch Zugabe von KHMDS die *in-situ* Komplexbildung eingeleitet. Nach 1 h Rühren wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, das Rohprodukt in Deuteriochloroform aufgenommen und die über einen PTFE-Spritzenfilter von unlöslichen Bestandteilen befreite Probe in ein sekuriertes NMR-Röhrchen überführt. **Abbildung 115** zeigt das nach Deprotonierung der Camphercarbenvorstufe **371** mit KHMDS direkt aufgenommene ^{13}C NMR-Spektrum des *in-situ* gebildeten Camphercarben-Rh-Komplexes. Da es sich bei den Strukturen von Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** um C_1 -symmetrische Geometrien handelt, kommt es bei der Komplexbildung zur Ausbildung zweier diastereomerer Camphercarben-Rh-Komplexe **386** und **387** im Verhältnis 75:25, die mit ihrem Carbenkohlenstoffatom jeweils ein Duplettsignal im ^{13}C NMR-Spektrum bei 210 ppm und 208 ppm erzeugen (**Abbildung 115**, **Signal A** und **B**) und mit den von Cavell *et al.*¹³⁶ erzielten Ergebnissen übereinstimmen.

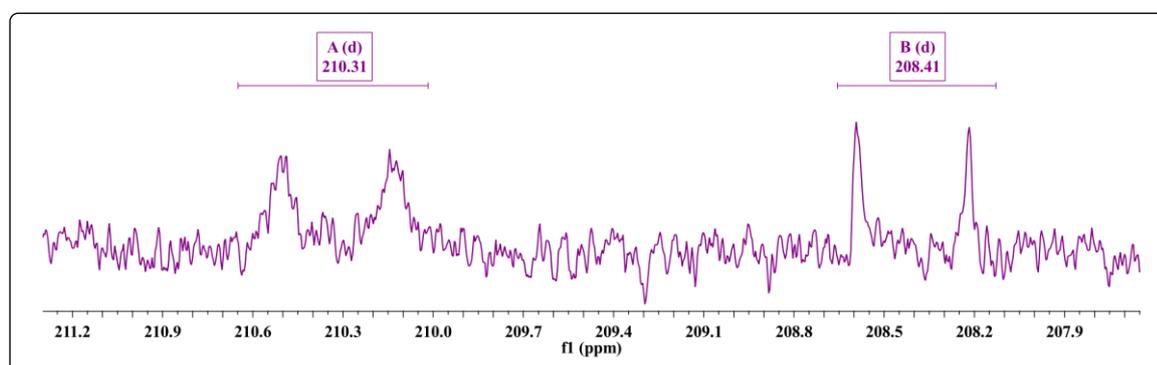


Abbildung 115: ^{13}C NMR-Spektrum des *in-situ* gebildeten Rh-Komplexes mit Camphercarbenvorstufe **371**.

Die Bildung diastereomerer Komplexmische kann, muss aber nicht die Bildung von enantiomerem Überschuss in asymmetrischen Katalysereaktionen beeinträchtigen. Dies wird

insbesondere von der Kinetik beeinflusst, die sich für die jeweils gebildeten Komplexe in Abhängigkeit ihrer Stabilität ergibt. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Bildung diastereomerer Komplexgemische auch bei asymmetrisch N,N' -disubstituierten Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** auftritt, obwohl keine weiterführenden Untersuchungen mit anderen Camphercarbenvorstufen hinsichtlich der Form an gebildeten Übergangsmetallkomplexen mit Rhodiumpräkatalysatoren durchgeführt wurden. Allerdings gibt es viele Beispiele in der Literatur in denen Diastereomeregemische an chiralen Übergangsmetallkomplexen zu hohen enantiomeren Überschüssen geführt haben (vgl. **Abschnitt 1.4.3**). Abschließend lässt sich aufgrund des ausbleibenden enantiomeren Überschusses daher nur die Aussage treffen, dass die Struktur der chiralen Camphercarbenvorstufen in Kombination mit den gebildeten Rhodiumkomplexen, sowie des verwendeten Substratmoleküls nicht für chirale Hydrierungsreaktionen mit molekularem Wasserstoff geeignet ist.

2.3.1.2 Ir(I)-katalysierte, asymmetrische Transferhydrierungsreaktionen

Aufgrund der erzielten Ergebnisse bei der Durchführung asymmetrischer Hydrierungsreaktionen mit molekularem Wasserstoff, wurde eine weitere Möglichkeit der chiralen Hydrogenierung untersucht, welche ebenfalls bereits durch Cavell *et al.*¹³⁷ mit symmetrisch N,N' -disubstituierten Camphercarbenvorstufen wie **371** bekannt ist. Dabei wurden von Cavell *et al.*¹³⁷ mit dem zu Komplex **382** analog strukturierten Camphercarben-Ir-Komplex **381** asymmetrische Transferhydrierungen an diversen Substraten untersucht. Allerdings wurden mit dem Substrat Acetophenon (**174**) lediglich 4 % *ee* an enantiomerem Überschuss erzielt. Der von Cavell *et al.*¹³⁷ synthetisierte Ir-Komplex **381** wurde hierbei in Reinform eingesetzt und zuvor durch eine Insertionsreaktion zwischen der Carbenvorstufe **380** und dem Ir-Präkatalysator $\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2$ durch Refluxieren über 72 h in Methanol als Diastereomeregemisch erhalten. Zur Durchführung asymmetrischer Transferhydrierungen wurde in analoger Weise zur *in-situ* Bildung des Camphercarben-Ir-Komplexes die Camphercarbenvorstufe des Typs **233** oder **234** mit $\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2$ in entgastem Ethanol über 72 h refluxiert, anschließend das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und daraufhin 2-Propanol, sowie Acetophenon (**174**) zugegeben (**Abbildung 116**). Je nach gewünschten Reaktionsbedingungen wurde der Reaktionsansatz nach erfolgter Zugabe entweder erneut refluxiert oder die Reaktion bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die von Cavell *et al.*¹³⁷ mit der

symmetrisch substituierten Camphercarbenvorstufe **380** durchgeführten asymmetrischen Transferhydrierungen erfolgten alle bei erhöhter Temperatur unter Rückfluss, da bei anderen Reaktionsbedingungen kein vollständiger Umsatz festgestellt werden konnte.

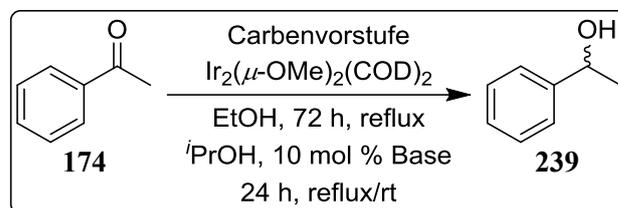
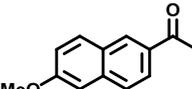
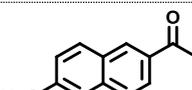
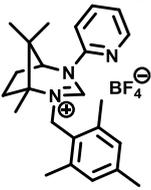
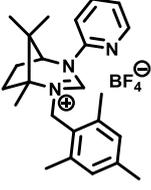
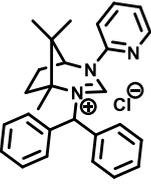
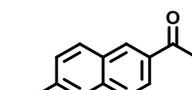
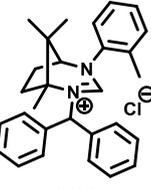
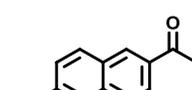
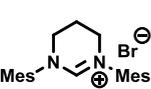


Abbildung 116: Chirale Transferhydrierungsreaktion zu **239**.

Im Rahmen der Voruntersuchung mit asymmetrischen Camphercarbenvorstufen wurden sowohl verschiedene Reaktionstemperaturen und Basen, als auch alternative Substrate zu Acetophenon (**174**) in der Katalysereaktion eingesetzt. Die verwendeten Reaktionsbedingungen, erzielten Ausbeuten und enantiomeren Überschüsse sind in **Tabelle 7** dargestellt. Da Transferhydrierungen entscheidend von dem Gehalt und dem Typ der verwendeten Base beeinflusst werden, wurde sich in den durchgeführten Reaktionen an die von Cavell *et al.*¹³⁷ eingesetzten 10 mol % Base gehalten. Neben Metall-katalysierten Reaktionen mit dem Ir-Präkatalysator Ir₂(μ-OMe)₂(COD)₂ wurden auch organokatalytische Reaktionen mit verschiedenen Basen nur in Gegenwart der Camphercarbenvorstufen **317** und **389** (**Tabelle 7, Einträge 7 und 8**), sowie der *N*-heterocyclischen Sechsringcarbenvorstufe **390** (**Tabelle 7, Eintrag 9**) nach Bala *et al.*²⁶⁵ untersucht. Zudem wurden zur Optimierung der Reaktionsbedingungen mit Acetophenon (**174**) und 1-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)ethan-1-on (**388**) Blindreaktionen ohne und mit dem Präkatalysator Ir₂(μ-OMe)₂(COD)₂ durchgeführt. Die **Einträge 1-4** in **Tabelle 7** zeigen die Ergebnisse der Blindreaktionen an den verschiedenen Substratmolekülen. Bei Katalysereaktionen mit Acetophenon (**174**) (**Tabelle 7, Einträge 1 und 2**) konnte in beiden Fällen keine Produktbildung festgestellt werden, sodass angenommen wurde, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen auch bei Metall-katalysierten Reaktionen die Anwesenheit eines Liganden für die Bildung des Katalyseproduktes notwendig ist. Diesem Ergebnis widersprechen die Reaktionen mit dem zweiten Substrat **388** (**Tabelle 7, Einträge 3 und 4**), welches dennoch in Gegenwart des Präkatalysators Ir₂(μ-OMe)₂(COD)₂ zum Produkt umgesetzt werden konnte.

Tabelle 7: Übersicht über Ausbeute, enantiomeren Überschuss und Reaktionsbedingungen für Transferhydrierungen zu 239.¹

Eintrag	Carben- vorstufe	Substrat	Temperatur	Katalysator	Base	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	----	 174	rt	$\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2$	KOH	----	----
2	----	 174	rt	----	KOH	----	----
3	----	 388	rt	$\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2$	KOH	22	rac
4	----	 388	rt	----	KOH	----	----
5 ⁴	 384	 174	rt	$\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2$	KOH	60	Rac
6 ⁴	 384	 174	reflux	$\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2$	KOH	55	Rac
7 ²	 317	 388	rt	----	KOH	----	----
8 ^{3,4}	 389	 388	rt	----	KO ^t Bu	----	----
9 ³	 390	 174	rt	----	KOH	----	----

¹ Insertionsreaktion: 2 mol % $\text{Ir}_2(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2$, 4 mol % Camphercarbenvorstufe **233** oder **234**, 72 h, reflux in Ethanol; Reaktionsbedingungen: 200 mg Substrat, 10 mol % Base, 24 h, rt/reflux in 2-Propanol.

² 20 mol % Camphercarbenvorstufe **234**, 20 mol % Base; ³ 5 mol % Carbenvorstufe, 5 mol % Base.²¹⁸

⁴ Die eingesetzte Camphercarbenvorstufe wurde von Dr. Sobia Tabassum zur Verfügung gestellt.²³³

Die daraufhin unter gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführten Katalysereaktionen mit der bidentaten, Donor-funktionalisierten Camphercarbenvorstufen **384** (Tabelle 7, Einträge **5** und **6**) an Acetophenon (**174**) führten sowohl bei hohen, als auch niedrigen Reaktionstemperaturen nur zu einem racemischen Gemisch der Enantiomere bei moderaten Ausbeuten von bis zu 60 %. Die organokatalytischen Reaktionen mit der ebenfalls Donor-funktionalisierten Camphercarbenvorstufe **317** (Tabelle 7, Eintrag **7**) und der monodentaten Camphercarbenvorstufe **389** (Tabelle 7, Eintrag **8**) führten hingegen nicht zur Bildung des Katalyseproduktes. Durch die Verwendung von KO^tBu als Base zur *in-situ* Carbenbildung wurde gleichzeitig versucht, die Bildung des von Bala *et al.*²⁶⁵ postulierten Carben-Kalium-Komplexes zu bewirken. Auch die achirale, symmetrisch *N,N'*-diarylierte Sechsringcarbenvorstufe **390** (Tabelle 7, Eintrag **9**) führte unter analogen Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur lediglich zu Spuren des Produktes **239**, welches nur mittels ¹H NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte. Um erneut eine nicht stattfindende Koordination der verwendeten Camphercarbenvorstufen des Typs **234** und **233** an das Übergangsmetallzentrum ausschließen zu können, wurde wie bei den zuvor durchgeführten Hydrierungsversuchen mit molekularem Wasserstoff versucht die *in-situ* Bildung des Camphercarben-Ir-Komplexes mit der Camphercarbenvorstufe **384** (Tabelle 7, Einträge **5** und **6**) durch ¹³C NMR-Spektroskopie nachzuweisen. Nach abgeschlossener Insertionsreaktion wies aber bereits das ¹H NMR-Spektrum auf eine nicht erfolgte Komplexbildung hin (Abbildung 117).

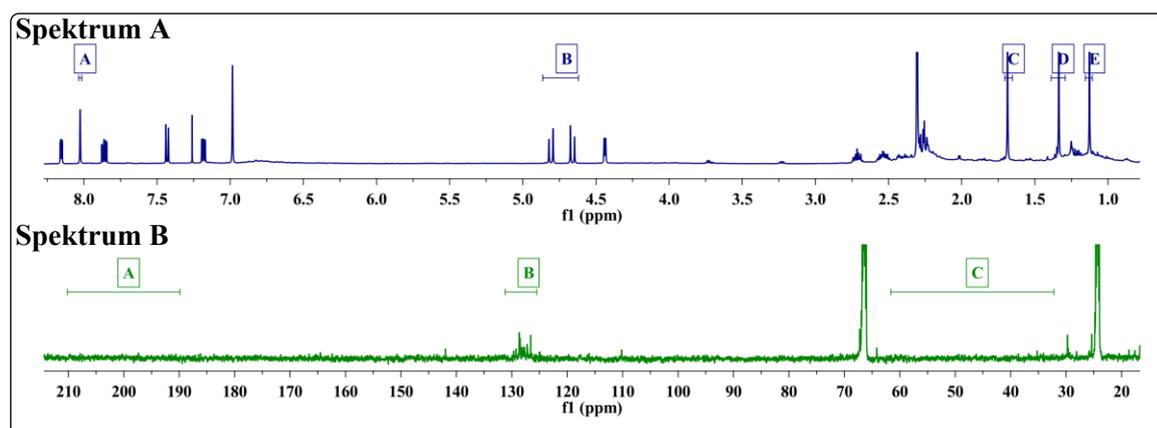


Abbildung 117: ¹H NMR-Spektrum des *in-situ* gebildeten Ir-Komplexes mit Camphercarbenvorstufe **384**.

Im aromatischen Bereich (Abbildung 117, Spektrum A, Signal A) ist nach wie vor das Singulett-Signal des Carbenprotons zu erkennen. Die fehlende Anwesenheit eines weiteren Signalsatzes in diesem Bereich deutet auf eine vollständig ausbleibende Komplexbildung hin. Auch die diastereotopen Protonen der Methylenebrücke (Abbildung 117, Spektrum A, Signal

B) des zweiten Seitenarmes und der Methylgruppen des Campherrückgrats (**Abbildung 117**, **Spektrum A**, **Signal C**, **D**, **E**) sind gut zu erkennen, sodass eine Zersetzung der Camphercarbenvorstufe **384** (**Tabelle 7**, **Einträge 5** und **6**) über den langen Reaktionszeitraum der Insertionsreaktion ebenfalls ausgeschlossen werden kann. Zudem wurde in Analogie zu den Hydrierungsversuchen mit Rhodium versucht, die *in-situ* Komplexbildung mit $\text{Ir}(\mu\text{-OMe})_2(\text{COD})_2$ über eine Deprotonierungsreaktion mit KHMDS in THF zu erlangen (vgl. **Abbildung 114**). Das aufgenommene ^{13}C NMR-Spektrum zeigte jedoch keine Signale im Bereich zwischen 180 ppm und 210 ppm (**Abbildung 117**, **Spektrum B**, **Signal A**), was für einen *in-situ* gebildeten Komplex zu erwarten gewesen wäre. Zudem fehlten ein Großteil der vom Carbenliganden zu erwartenden Signale im ^{13}C NMR-Spektrum, insbesondere die der Signalstarken Methylengruppen des Campherrückgrats (**Abbildung 117**, **Spektrum B**, **Signal C**), sodass von Zersetzung des Liganden ausgegangen werden kann. Lediglich die Signalgruppe **B** könnte auf die Anwesenheit aromatischer Kohlenstoffatome des Liganden hinweisen, dessen Vorhandensein sich aber auch durch die gebildeten Zersetzungsprodukte ergeben könnte. Weitere Versuche die Camphercarbenvorstufen des Typs **233** oder **234** durch *in-situ* Bildung von Ir-Komplexen oder in organokatalytischen asymmetrischen Transferhydrierungen einzusetzen, wurden aufgrund der mangelnden Komplexbildung bzw. der fehlenden Produktbildung daher nicht durchgeführt.

2.3.2 Ru(I)-katalysierte asymmetrische Etherifizierungsreaktion

Neben Rh-, und Ir-katalysierten Reaktionen wurden die dargestellten asymmetrisch *N,N'*-disubstituierten Camphercarbenvorstufen ebenfalls in Ru-katalysierten, asymmetrischen Etherifizierungsreaktionen eingesetzt. Die mit symmetrisch und asymmetrisch *N,N'*-disubstituierten Sechsringcarbenen bereits untersuchte Katalysereaktion führte nach Brunau *et al.*²⁶⁶ zu einer hohen Regioselektivität des gebildeten Phenylethers **391**. **Abbildung 118** zeigt die untersuchte Reaktion an dem Substratmolekül Cinnamylchlorid **240**, welches mit Phenol (**241**) entweder in Form einer Ru-katalysierten, asymmetrischen $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion zu dem chiralen Allylether **242**, oder in Form einer nucleophilen Substitutionsreaktion zu dem achiralen Phenylether **391** reagieren kann (**Abbildung 118**).

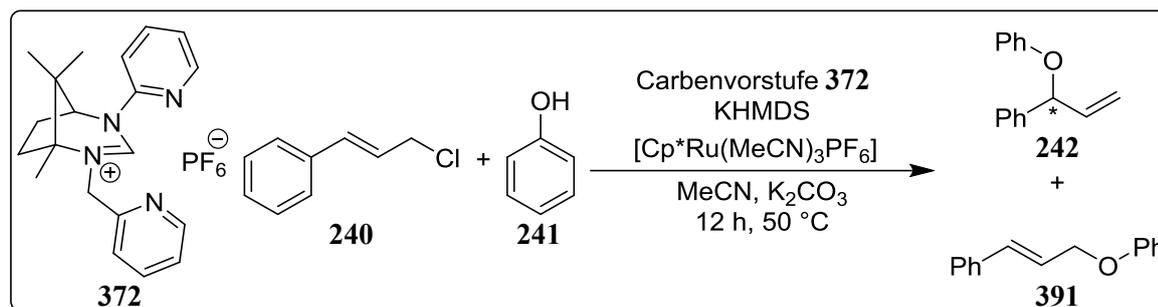


Abbildung 118: Asymmetrische Etherifizierungsreaktion unter Bildung des chiralen Vinylethers 242.

In der einzigen durchgeführten Katalysereaktion wurde dazu nach Bruneau *et al.*²⁶⁶ die Camphercarbenvorstufe 372 in THF gelöst und bei 50 °C durch Zugabe von KHMDS *in-situ* deprotoniert. Anschließend erfolgte bei Raumtemperatur unter intensiver Rotfärbung der Reaktionslösung die Zugabe des Präkatalysators [Cp*Ru(MeCN)₃PF₆], woraufhin weitere 2 h bei 50 °C die Komplexbildung vervollständigt wurde. Anschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rohkomplex in Acetonitril zusammen mit Cinnamylchlorid 240, K₂CO₃ und Phenol (241) gelöst. Die Reaktionslösung wurde weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend der Reaktionsansatz aufgearbeitet. **Abbildung 119** zeigt das ¹H NMR-Spektrum des Rohproduktes. Durch Literaturdaten sind die chemischen Verschiebungen der möglichen Katalyseprodukte 242 und 391 bekannt.²⁶⁷ Die **Signale A, B, G, H, I, J** konnten dem chiralen Vinylether 242 zugeordnet werden, während die **Signale D, F und L** der Ausgangsverbindung 240 und die **Signale C, E und K** dem Phenylether 391 zugeordnet werden konnten.

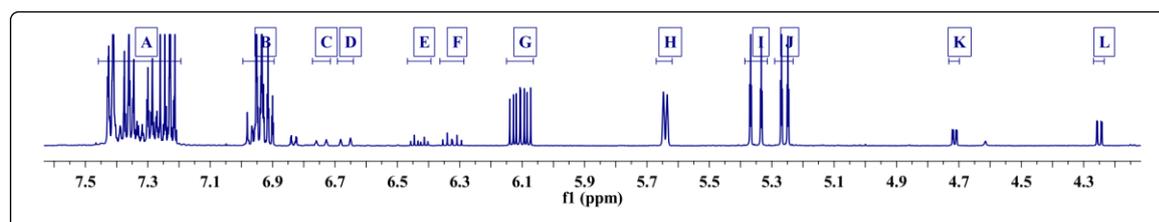


Abbildung 119: ¹H NMR-Spektrum des Rohproduktes von 242 nach erfolgter Katalysereaktion.

Durch Flächenintegration der ¹H NMR-Signale von Vinylether 242 und Phenylether 391 konnte ein gutes Bildungsverhältnis von 4.5:1 zu Gunsten des chiralen Produktes 242 ermittelt werden. Die säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes führte jedoch zu Zersetzung des Katalyseproduktes 242. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich durch Anlegen zu hoher Temperaturen bei der Entfernung von Lösungsmittel der Vinylether 242 zersetzt hat, wodurch eine Erfassung des enantiomeren Überschusses unmöglich wurde.²⁶⁷ Aus zeitlichen Gründen und zu Gunsten der Untersuchung weiterer Katalysereaktionen wurden keine weiteren Reaktionen dieser Art unter Verwendung von

asymmetrischen N,N' -disubstituierten Camphercarbenvorstufen des Typs **233** oder **234** durchgeführt.

2.3.3 Pd(II)-katalysierte asymmetrische Katalysereaktionen

Im Rahmen der Arbeit wurden die dargestellten Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** ebenfalls in katalytischen Reaktionen eingesetzt, die nicht dafür bekannt sind von N -heterocyclischen Carbenen katalysiert zu werden. Dabei wurde sich auf Pd(II)-katalysierte asymmetrische Reaktionen beschränkt, da mit diesem Zentralmetall in der entsprechenden Oxidationsstufe eine Vielzahl an N -heterocyclischen Carbenkomplexen bekannt sind.²⁶⁸

2.3.3.1 Pd(II)-katalysierte, asymmetrische Aminooxygenierungsreaktion

Zu Beginn der Arbeiten an Pd(II)-katalysierten Reaktionen wurde sich für die Untersuchung der katalytischen Aktivität von Camphercarbenliganden in Aminooxygenierungsreaktionen entschlossen, die noch nicht mit chiralen Liganden untersucht worden sind.

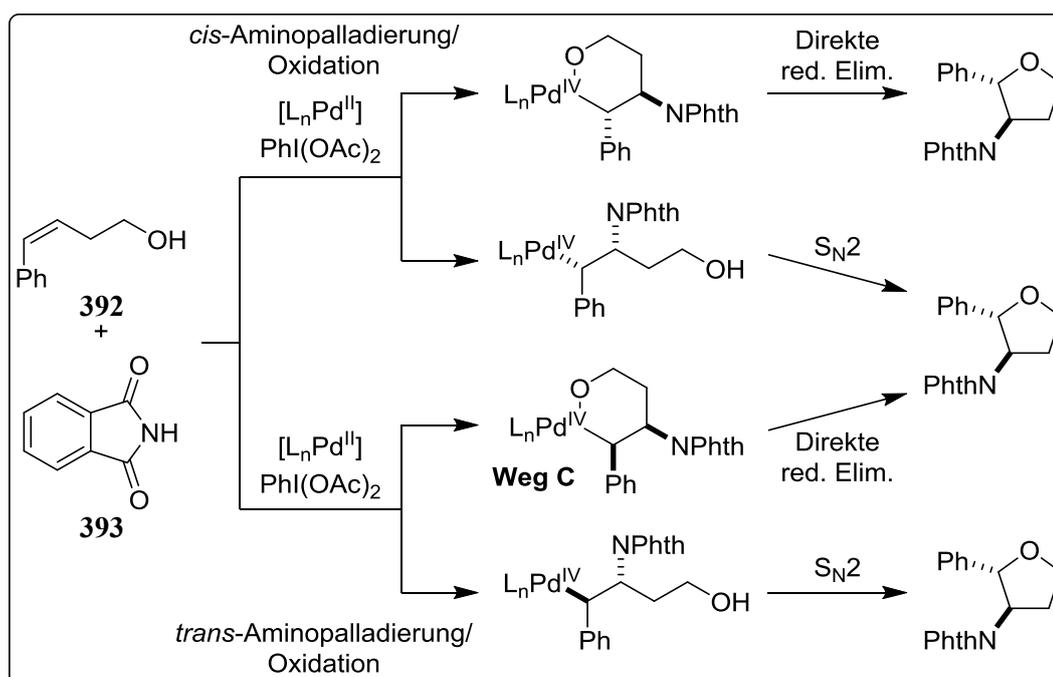


Abbildung 120: Mögliche Reaktionsmechanismen zu Pd(II)/(IV)-vermittelten Aminooxygenierungsreaktionen.

Es handelt sich hierbei um eine Pd(II/IV)-katalysierte Cyclisierungsreaktion von Aryl-substituierten Vinylalkoholen wie **392** mit Phthalimid **393** unter Bildung eines Diastereomerengemisches. Der mechanistische Ablauf ist in **Abbildung 120** mit Substrat **392** exemplarisch dargestellt. Unter den möglichen Reaktionswegen wird nach Sanford *et al.*²⁶⁹ **Weg C** durch oxidative Addition und *cis*-Aminopalladierung, gefolgt von einer direkten reductiven Eliminierung mit Ausbildung einer C-O-Bindung als der wahrscheinlichste angenommen. Durch Ausbildung eines sechsgliedrigen Übergangszustandes kommt es dabei zum Erhalt der Stereochemie. Zur Untersuchung von Aminooxygenierungsreaktionen mit Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** wurde zunächst das für die Katalysereaktion benötigte Substrat **395** dargestellt. Dabei handelt es sich um ein Konstitutionsisomer zu Substrat **392**, welches nach Sanford *et al.*²⁶⁹ zur Durchführung von Pd-katalysierten Aminooxygenierungsreaktionen ebenfalls zum Einsatz kam. Zur Darstellung des Vinylalkohols **395** wurde in einer Grignard-Reaktion nach Speckamp *et al.*²⁷⁰ 2-Vinyloxiran (**394**) mit Phenylmagnesiumbromid **253** in Et₂O über 3 d refluxiert (**Abbildung 121**).

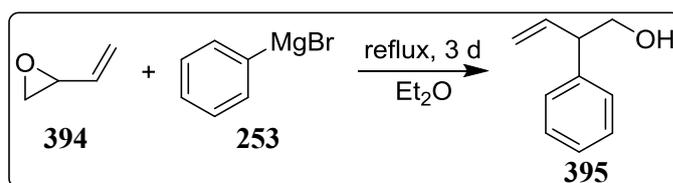


Abbildung 121: Synthese des Vinylalkohols 395.

Da Produktbildung von **395** mittels ¹H NMR-Spektroskopie festgestellt werden konnte, aber eine destillative Aufreinigung aufgrund der Polymerisationstendenz durch die endständige Vinylgruppe von **395** scheiterte, erfolgte die Isolierung von **395** mittels Säulenchromatographie in *n*Hexan:EtOAc (4:1) mit einer moderaten Ausbeute von 57 %. Nach der Darstellung der Substratverbindung **395** wurde diese zusammen mit der Camphercarbenvorstufe **372** und einer Reihe an Additiven in der Pd(II/IV)-vermittelten Aminooxygenierungsreaktion mit Phthalimid **393** untersucht.

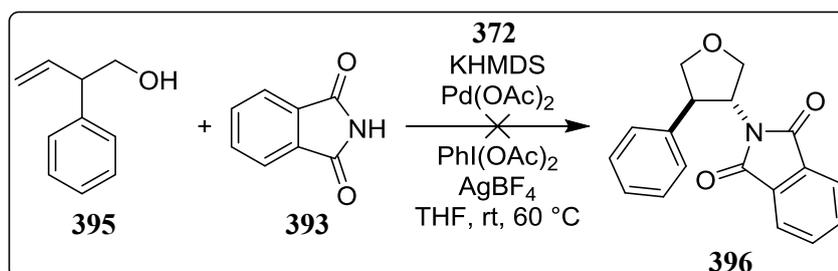
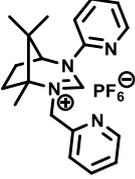
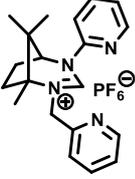


Abbildung 122: Ansatz zur Synthese von Furan 396.

Es wurden lediglich zwei Reaktionen mit der stark Donor-funktionalisierten Camphercarbenvorstufe **372** (**Tabelle 8, Einträge 1 und 2**) bei unterschiedlichen Reaktions-

bedingungen durchgeführt. Dazu wurde die Camphercarbenvorstufe **372** (**Tabelle 8, Einträge 1 und 2**) in Gegenwart von Pd(OAc)₂ mit KHMDS in THF deprotoniert und nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur die verbleibenden Reagenzien der Reaktionslösung zugegeben. Neben den Edukten **393** und **395** wurden die Additive Iodosobenzylacetat PhI(OAc)₂ als Reoxidanz zur unterstützenden Regenerierung der Pd(IV)-Spezies, sowie AgBF₄ als Lewis-Säure zur Aktivierung des Phthalimids **393** eingesetzt (**Abbildung 122**). **Tabelle 8** zeigt eine Übersicht über die durchgeführten Reaktionen und deren Reaktionsbedingungen.

Tabelle 8: Übersicht über Ausbeute, enantiomeren Überschuss und Reaktionsbedingungen für Aminooxygenierungsreaktionen zu **396.**¹

Eintrag	Carbenvorstufe	Lösungsmittel	Temperatur	Reaktionszeit	Ausbeute [%]	ee [%]
1	 372	THF	rt	5 d	---	---
2	 372	MeCN	60 °C	7 d	---	---

¹ Reaktionsbedingungen: 5 mol % Pd(OAc)₂, 6 mol % Camphercarbenvorstufe **372**, 6 mol % KHMDS, 10 mol % AgBF₄, 1 eq Substrat, 2 eq PhI(OAc)₂, 2 eq Vinylalkohol **395** in THF oder MeCN.

Für die Durchführung der Reaktion in Acetonitril (**Tabelle 8, Eintrag 2**) wurde vor dem Zuführen der verbleibenden Startmaterialien das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und anschließend Acetonitril hinzugegeben. Trotz der Variation an eingesetzten Lösungsmitteln und der Reaktionstemperatur, konnte in beiden Fällen kein Produkt isoliert werden. **Abbildung 123** zeigt das ¹H NMR-Spektrum der beiden Reaktionsansätze bei Raumtemperatur (**Abbildung 123, Spektrum A**) sowie 60 °C (**Abbildung 123, Spektrum B**). In beiden Fällen konnte die Signalgruppen nicht dem Produkt zugeordnet werden. Während die Signalgruppen A-D in **Spektrum B** im Gegensatz zu **Spektrum A** trotz Abweichung zu den publizierten Literaturwerten noch die richtige Protonenzahl des Produktes wiedergab, zeigte das aufgenommene ¹H-, ¹⁵N-korrelierte Spektrum keine Anwesenheit von Stickstoff in dem isolierten Rohprodukt, sodass es sich hier wohl nur um Nebenprodukte oder die eingesetzten Startmaterialien handelte. In **Spektrum A** führen die **Signalgruppen A und B** nicht zur gewünschten Protonenzahl und können ebenfalls nicht mit den Literaturwerten für die Zielverbindung **396** in Einklang gebracht werden.

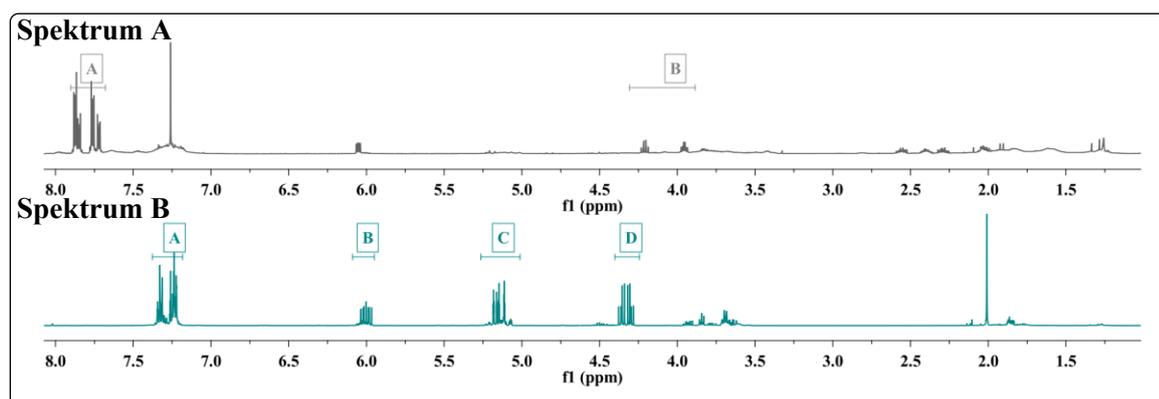


Abbildung 123: ¹H NMR-Spektrum der Reaktionsansätze bei Raumtemperatur (Spektrum A) und 60 °C (Spektrum B).

Da weder bei Raumtemperatur noch bei erhöhten Reaktionstemperaturen die Bildung von Produkt festgestellt werden konnte, wurden aufgrund dieser Ergebnisse die Arbeiten an katalytischen Aminooxygenierungsreaktionen eingestellt.

2.3.3.2 Pd(II)-katalysierte oxidative Aryltrifluormethylierungsreaktion

Unter den Pd(II/IV)-vermittelten Katalysereaktionen, die mit Camphercarbovorstufen des Typs **233** und **234** untersucht worden sind, zählt neben der unter **Abschnitt 2.3.3.1** besprochenen Aminooxygenierungsreaktion auch die oxidative Aryltrifluormethylierungsreaktion von aktivierten Alkenen mit TMSCF_3 **246** (Trimethyltrifluormethylsilan). In Analogie zu den Aminooxygenierungsreaktionen durchläuft die aktive Palladiumspezies bei dieser katalytischen Reaktion ebenfalls die Oxidationszustände II und IV. Auch hier kommt es zum Einsatz von $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, welches die Reoxidation von Pd(IV) zurück zu Pd(II) fördern soll. Um die Ausbeute der Reaktion zu steigern, werden ebenfalls die Additive $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ als Lewis-Säure zur Aktivierung der Alkenfunktion, sowie CsF zur leichteren Spaltung der Silicium-Kohlenstoffbindung des TMSCF_3 genutzt. Im Gegensatz zu der untersuchten Aminooxygenierungsreaktion, ist der Einfluss eines chiralen Liganden auf das sich ausbildende Enantiomerenverhältnis unbekannt, da von Liu *et al.*²⁷¹ zunächst lediglich racemische Oxazolin-Liganden untersucht worden sind. Zum besseren Verständnis ist ein möglicher Katalysezyklus nochmals in **Abbildung 124** dargestellt. Es war daher von Interesse die Auswirkung auf das sich bildende Enantiomerenverhältnis bei der Verwendung der enantiomerenreinen, chiralen Camphercarbovorstufen zu untersuchen.

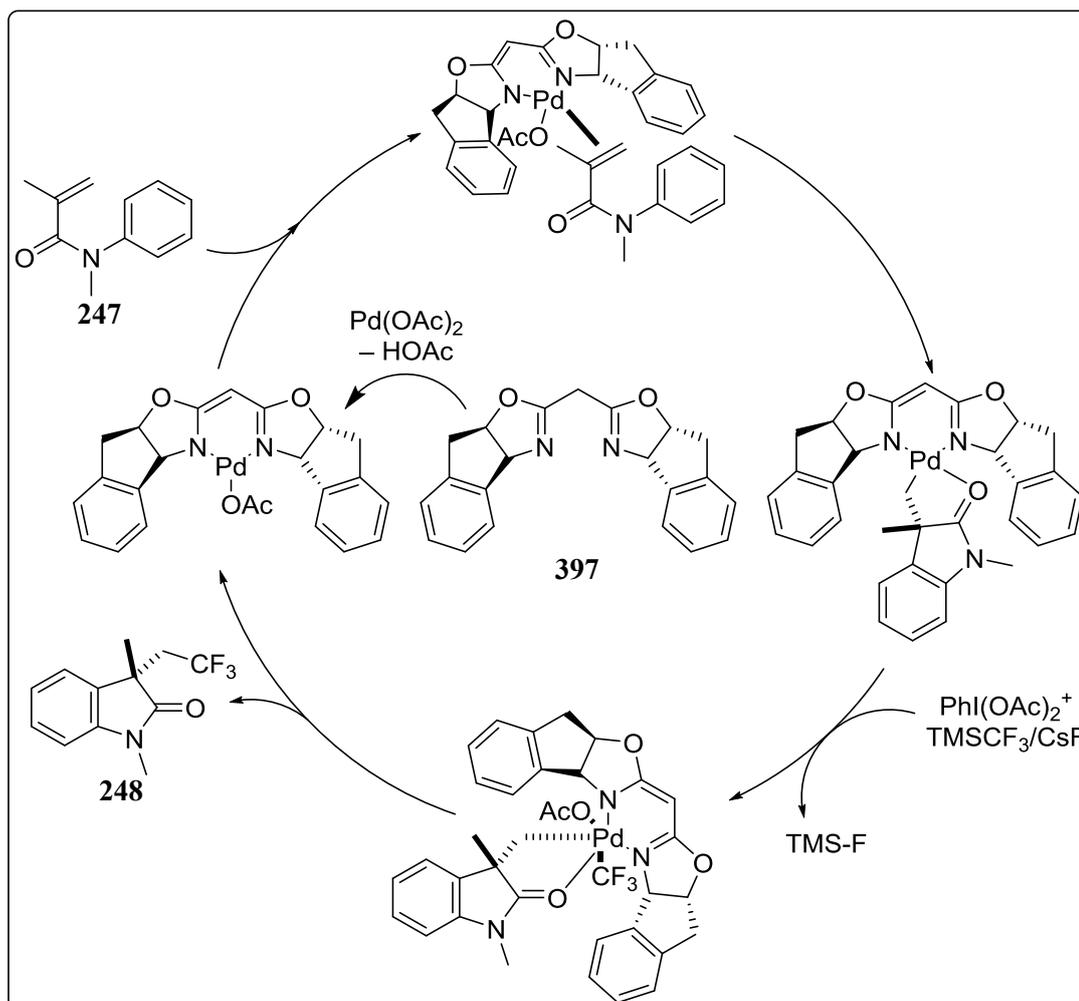


Abbildung 124: Möglicher Reaktionsmechanismus zur Pd(II)/(IV)-vermittelten Aryltrifluormethylierungsreaktion.

Wie in **Abbildung 124** dargestellt, musste zur Durchführung von Katalysereaktionen dieses Typs, zunächst wie bei den Aminooxygenierungsreaktionen, das benötigte Substrat **247** in Reinform dargestellt werden. Dazu wurde nach Sivaguru *et al.*²⁷² *N*-Methylanilin (**398**) in Gegenwart von K_2CO_3 nach Zugabe von Methacryloylchlorid **399** über 24 h in Benzol refluxiert. Das gewünschte Produkt *N*-Methyl-*N*-phenylmethacrylamid (**247**) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer sehr guten Ausbeute von 86 % isoliert werden (**Abbildung 125**).

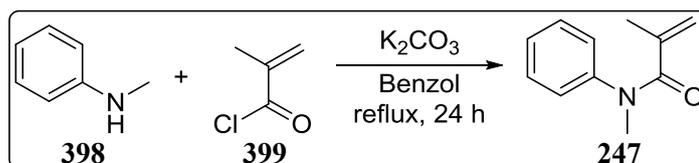


Abbildung 125: Synthese des aktivierten Alkens **247**.

Nach der Darstellung der Substratverbindung **247** wurde mit der Camphercarbovorstufe **372** (**Tabelle 9, Einträge 1 und 2**) in Analogie zur asymmetrischen Aminooxygenierungsreaktion zwei Vorversuche zur Darstellung des Katalyseproduktes **248** unternommen. Zur

Optimierung der Reaktionsergebnisse wurde zunächst nur im Lösungsmittel THF, sowie bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen gearbeitet. Zur Darstellung des Indols **248** wurde nach Liu *et al.*²⁷¹ die Camphercarbenvorstufe **372** (Tabelle 9, Einträge 1 und 2) zusammen mit Pd(OAc)₂ in THF gelöst und *in-situ* durch Zugabe von KHMDS der Camphercarben-Pd(II)-Komplex bei Raumtemperatur gebildet. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur erfolgte mittels einer Umdrückkanüle der Transfer der Komplexlösung in das mit den Startmaterialien vorbereitete Reaktionsgefäß (Abbildung 126).

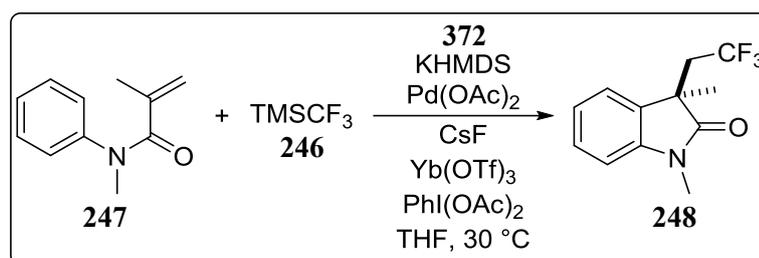


Abbildung 126: Asymmetrische Aryltrifluormethylierungsreaktion zu Indol **248**.

Die Entscheidung des Einsatzes der Camphercarbenvorstufe **372** (Tabelle 9, Einträge 1 und 2) gründete sich bei den asymmetrischen Aryltrifluormethylierungsreaktionen vor allem auf die Struktur der von Liu *et al.*²⁷¹ eingesetzten achiralen Liganden wie **397**, die wie im Katalysezyklus zu sehen ist, als bidentate Ligandensysteme das Pd-Zentralmetall koordinieren. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die durchgeführten Katalysereaktionen, sowie deren Reaktionsbedingungen.

Tabelle 9: Übersicht über Ausbeute, enantiomeren Überschuss und Reaktionsbedingungen für Aryltrifluormethylierungsreaktionen zu **248**.¹

Eintrag	Carben- vorstufe	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1		THF	rt	72	3	rac
2		THF	30 °C	8	11	rac

¹ Reaktionsbedingungen: 10 mol % Pd(OAc)₂, 15 mol % Camphercarbenvorstufe **372**, 16 mol % KHMDS, 20 mol % Yb(OTf)₃, 1 eq Substrat, 2 eq PhI(OAc)₂, 4 eq CsF, 4 eq TMSCF₃ in THF.

Camphercarbenvorstufe **372** (**Tabelle 9, Einträge 1 und 2**) verfügt als tridentater Ligand durch starke Donor-Funktionalisierung mit Pyridingruppen ähnlich wie bei Pincer-Carbenkomplexen über eine ebenso passende Koordinationsgeometrie. Es wurde angenommen, dass die primäre Koordinationsstelle des Carbenkohlenstoffs dabei von einem, oder sogar von zwei koordinierenden Pyridinaromaten bei der Bildung eines chiralen Übergangsmetallkomplexes ergänzt wird und die von den Donorgruppen aufgebauten koordinativen Wechselwirkungen eine den Komplex stabilisierende Funktion einnehmen. Die erste Reaktion (**Tabelle 9, Eintrag 1**) wurde in THF bei Raumtemperatur durchgeführt. Die verhältnismäßig lange Reaktionszeit von 3 Tagen führte trotzdem nur zu einer sehr schlechten Ausbeute von 3 %. Bei Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte ein Anstieg der Ausbeute verzeichnet werden (**Tabelle 9, Eintrag 2**). Obwohl in beiden Fällen zwar Produkt isoliert werden konnte, ergab sich bei beiden durchgeführten Katalysereaktionen kein enantiomerer Überschuss. Es muss erwähnt werden, dass die nach Liu *et al.*²⁷¹ ursprüngliche Versuchsvorschrift zu Gunsten der Deprotonierungsbedingungen von Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** hinsichtlich des Lösungsmittels von Acetonitril hin zu THF geändert werden musste, da Erfahrungswerte bei den Camphercarbenvorstufen darauf hinwiesen, dass die Deprotonierung dieser vorrangig in Toluol oder THF erfolgsversprechend verläuft. Da in beiden durchgeführten Pd(II/IV)-katalysierten Reaktionstypen nur geringe Ausbeuten und keine enantiomeren Überschüsse festgestellt werden konnten, wurde in Analogie zu den Rh-, und Ir-katalysierten asymmetrischen Reaktionen versucht die mit den Camphercarbenvorstufen zu erwartende, *in-situ* gebildete Komplexverbindung über die chemische Verschiebung des Carbenkohlenstoffatoms im ¹³C NMR-Spektrum nachzuweisen. **Abbildung 127** zeigt das ¹³C NMR-Spektrum der deprotonierten Camphercarbenvorstufe **371**, welcher schon bei den spektroskopischen Untersuchungen der Rh-katalysierten Reaktionen zum Einsatz kam.

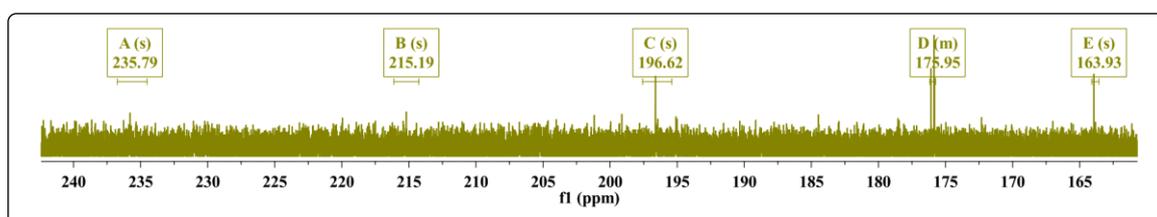


Abbildung 127: ¹³C NMR-Spektrum des *in-situ* gebildeten Pd-Komplexes mit Camphercarbenvorstufe **371**.

Dazu wurde nach Cavell *et al.*¹³⁶ Camphercarbenvorstufe **371** zusammen mit dem Präkatalysator Pd(OAc)₂ im Verhältnis 2:1 bei -78 °C in THF gelöst und durch Zugabe von KHMDS gegenüber dem Liganden *in-situ* deprotoniert. Der Reaktionsansatz wurde

anschließend langsam auf Raumtemperatur gebracht und 1 h gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* wurde das Rohprodukt in Deuteriochloroform aufgenommen und nach Dekandierung unlöslicher Bestandteile vermessen. In dem gezeigten ^{13}C NMR-Spektrum des Rohproduktes konnten fünf Signale im Tieffeldbereich mit unterschiedlicher Intensität gefunden werden. Die **Signale A** und **B** in **Abbildung 127** sind äußerst schwach ausgeprägt und mit 236 ppm und 215 ppm auch zu weit in den Tieffeldbereich verschoben, um mit literaturbekannten Carbenkohlenstoffsignalen von *N*-heterocyclischen Sechsringcarbenliganden in Pd-NHC-Komplexen vergleichbar zu sein.²⁷³ Die für einen an Pd(II)-gebundenen *N*-heterocyclischen Sechsring zu erwartende chemische Verschiebung liegt im Gegensatz zu Fünfringen²⁷⁴ zwischen 170 ppm und 180 ppm. Einer der von Cavell *et al.*¹³⁵ mit symmetrisch substituierten Camphercarbenvorstufen dargestellte Pd(II)-NHC-Komplex, zeigte für das Carbenkohlenstoffatom eine chemische Verschiebung von 178 ppm. **Signal C** fällt damit zu hoch und **Signal E** in **Abbildung 127** zu niedrig für das zu erwartende Signal des Carbenkohlenstoffatoms aus. Die **Signalgruppe D** umfasst zwei dicht aneinander liegende Signale bei 175 ppm und 176 ppm, was ein Indiz für die Bildung eines Pd-NHC-Komplexes mit Ligand **371** darstellt. Dennoch kann nicht mit Sicherheit die Bildung des Komplexes bestätigt werden, da es sich hier auch um Signale der Acetatliganden des Präkatalysators handeln kann.²⁷⁵ Ob das deutlich schwächer ausgeprägte Signal bei 176 ppm oder das intensive Signal bei 175 ppm der Komplexspezies entspricht, konnte daher nicht eindeutig geklärt werden. Aufgrund der geringen Ausbeuten, ausbleibenden enantiomeren Überschüsse, sowie der nicht zu klärenden Komplexbildung wurden weiterführende Arbeiten zu asymmetrischen Aryltrifluormethylierungsreaktionen mit asymmetrischen *N,N'*-disubstituierten Camphercarbenvorstufen eingestellt.

2.3.4 Zn(II)-katalysierte und $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ -vermittelte, asymmetrische Alkylierungsreaktionen an Carbonylverbindungen

Nach den Ergebnissen bei den asymmetrischen Hydrierungs-, und Transferhydrierungsreaktionen, sowie den Resultaten bei den asymmetrischen Pd(II/IV)-vermittelten Katalysereaktionen hinsichtlich des enantiomeren Überschusses und den erzielten Ausbeuten, wurde eine weitere asymmetrische Katalysereaktion untersucht, die bisher nicht dafür bekannt ist mit chiralen *N*-heterocyclischen Carbenen Katalyseprodukte mit hohem enantiomeren Überschuss hervorzubringen. Dabei handelt es sich um die Diethylzink-vermittelte Addition

von Phenylacetylen **256** an Carbonylverbindungen wie Benzaldehyd (**255**). Allgemein wird bei dieser asymmetrischen Katalysereaktion ausgehend von einem Aryl-substituierten terminalen Alkin **401** *in-situ* durch eine Deprotonierungsreaktion mit einem Organozinkreagenz **400** eine Alkinylzinkverbindung **402** gebildet, welche in Gegenwart chiraler Liganden auf Aldehyde **403** unter Bildung von Propargylalkoholen **404** übertragen werden kann (**Abbildung 128**).²⁷⁶

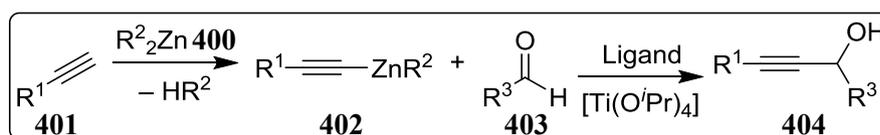


Abbildung 128: Reaktionsmechanismus zur Darstellung chiraler Propargylalkohole **404.**

In der Literatur sind im Wesentlichen zwei verschiedene chirale Gruppen an Liganden dafür bekannt, den chiralen Propargylalkohol **404** mit hohem enantiomeren Überschuss zu bilden. Zu der ersten und am stärksten untersuchten Gruppe zählt die Ligandenklasse der chiralen Aminoalkohole, darunter auch Cinchoninderivate und Pyridylliganden, welche über Hydroxyfunktionen verfügen. Die Übertragung chiraler Information erfolgt dabei durch Koordination der Alkinylzinkverbindung **402** mit den chiralen Amino-, und Hydroxyfunktionen der Ligandenstrukturen. Die zweite Gruppe setzt sich aus der Ligandenklasse axial chiraler BINOL-Verbindungen zusammen. Diese und deren Derivate werden insbesondere in Verbindung mit $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ eingesetzt. Dabei erfolgt auf noch ungeklärte Weise der stereoselektive nucleophile Angriff der Alkinylzinkspezies **402** auf das wahrscheinlich vom Ti-Ligand-Komplex koordinierte Substratmolekül.²⁷⁷ Die Komplexierung des Titans erfolgt dabei durch die Hydroxyfunktionen des BINOLs. Bei der Durchführung asymmetrischer Katalysereaktionen dieser Art mit Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** wurde daher nach verschiedenen Synthesevorschriften gearbeitet.^{278,49b} Zunächst wurde die klassische Versuchsvorschrift nach Hui *et al.*²⁷⁹ ohne die Verwendung von $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ als Additiv erprobt, um zu überprüfen, ob die *in-situ* gebildete Camphercarbenspezies in der Lage ist, direkt an das Zinkmetall zu koordinieren. Dazu wurde die jeweilige Camphercarbenvorstufe des Typs **233** oder **234** in Toluol durch Zugabe von KHMDS innerhalb einer Stunde bei Raumtemperatur in die Carbenspezies überführt und anschließend durch Zugabe von Et_2Zn und Phenylacetylen **256** im Abstand von einer Stunde zunächst versucht die Carben-Zn-Spezies und anschließend die mit dem Camphercarbenligand komplexierte Alkinylzinkverbindung **402** zu bilden. Nach erfolgter Zugabe von Benzaldehyd (**255**) wurde die Reaktionslösung weitere 18 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt und anschließend das Katalyseprodukt durch säulenchromatographische Reinigung isoliert (**Abbildung 129**).

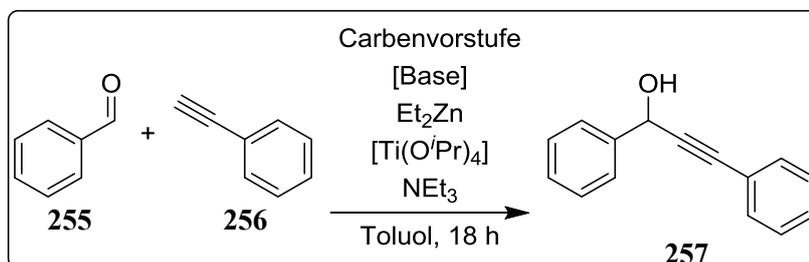


Abbildung 129: Asymmetrische Zn-katalysierte Addition von Phenylacetylen 256 an Benzaldehyd (255) zu Propargylalkohol 257.

Neben dieser klassischen Versuchsvorschrift wurden auch Reaktionen mit dem Additiv Ti(O^{*i*}Pr)₄ und Zn(OTf)₂ als Organozinkspezies durchgeführt, welches sich ebenfalls in Kombination mit Aminobasen wie ^{*i*}Pr₂NEt oder NEt₃ zur Bildung der Alkinylzinkverbindung **402** verwenden lässt. Im Gegensatz zur Verwendung des stark nucleophilen Et₂Zn zur Deprotonierung der terminalen und aciden C-H Position des Phenylacetylen **256**, erfolgt hier die Deprotonierung des Alkins durch die eingesetzte Aminobase. Um Konkurrenzreaktionen zwischen den verschiedenen eingesetzten Aminoverbindung zu verhindern, wurden daher auch Katalysereaktionen durchgeführt in denen die Deprotonierung der verwendeten Camphercarbenvorstufe durch die alternative Base KO^{*t*}Bu erfolgt. Neben den asymmetrisch *N,N'*-disubstituierten Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234**, wurden auch anders strukturierte *N*-heterocyclische Carbenvorstufen basierend auf symmetrisch *N,N'*-disubstituierten Imidazolidiniumsalzen, sowie gesättigten *N*-heterocyclischen Sechs-, und Siebenringcarbenvorstufen mit Ephedrin-, und Pseudoephedrinresten welche durch Arbeiten von Gilani²⁸⁰ in der Arbeitsgruppe Wilhelm zur Verfügung standen, bei verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht. **Tabelle 10** zeigt eine Übersicht aller durchgeführten Zn-katalysierten Additionsreaktionen von Phenylacetylen **256** an Benzaldehyd (**255**), deren Reaktionsbedingungen, sowie erzielten Ausbeuten, eingesetzten Additive und enantiomeren Überschüsse. Von den in **Tabelle 10** aufgelisteten asymmetrischen Katalysereaktionen umfassen die **Einträge 2-9** jene Reaktionen, bei denen Camphercarbenvorstufen zum Einsatz gekommen sind. Bei den **Einträgen 2-7** (**Tabelle 10**) handelt es sich dabei immer um die gleiche Carbenvorstufe **315** (**Tabelle 10, Einträge 2-7**), die unter verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht wurde. Die **Einträge 8 und 9** in **Tabelle 10** stellen Katalysereaktionen mit Camphercarbenvorstufen dar, die im Vergleich zur Camphercarbenvorstufe **315** (**Tabelle 10, Einträge 2-7**) mit seinem Pyridinmotiv im ersten Seitenarm durch eine Hydroxyfunktion im zweiten Seitenarm eine zusätzliche koordinative

Wechselwirkung zu Übergangsmetallzentren aufbauen können. Abschließend umfassen die **Einträge 10-13 (Tabelle 10)** Katalysereaktionen, die mit anders strukturierten *N*-heterocyclischen Carbenen untersucht worden sind.

Tabelle 10: Übersicht über Ausbeute, enantiomeren Überschuss und Reaktionsbedingungen für Zn-katalysierte Additionsreaktionen von Phenylacetylen 256 an Benzaldehyd (255) zu 257.¹

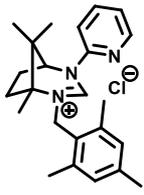
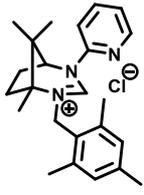
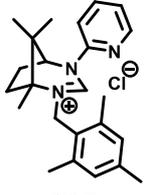
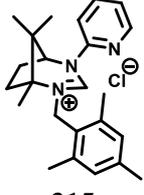
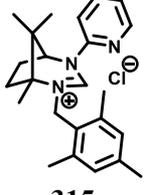
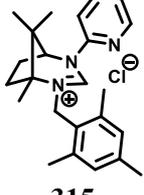
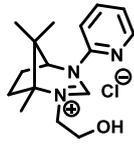
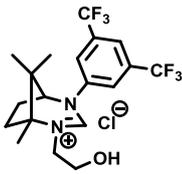
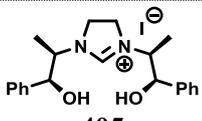
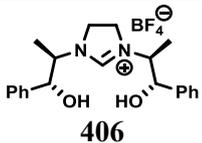
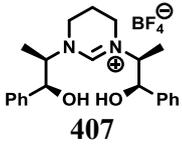
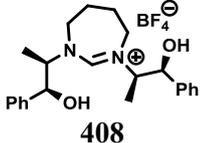
Eintrag	Carbenvorstufe	Ausbeute [%]	Additiv	Katalysator	Base	ee [%]
1	----	99	----	Et ₂ Zn	----	rac
2	 315	79	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ ²	Et ₂ Zn	KHMDS	rac
3	 315	99	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄	Et ₂ Zn	KHMDS	rac
4	 315	67	----	Et ₂ Zn	----	rac
5	 315	0	----	Zn(OTf) ₂	KHMDS NEt ₃	----
6	 315	0	----	Zn(OTf) ₂	KO ^{<i>t</i>} Bu NEt ₃	----
7	 315	57	----	Et ₂ Zn	KO ^{<i>t</i>} Bu	rac

Tabelle 10 (Fortsetzung): Übersicht über Ausbeute, enantiomeren Überschuss und Reaktionsbedingungen für Zn-katalysierte Additionsreaktionen von Phenylacetylen 256 an Benzaldehyd (255) zu 257.

Eintrag	Carbenvorstufe	Ausbeute [%]	Additiv	Katalysator	Base	ee [%]
8	 305	23	----	Et ₂ Zn	KHMDS	rac
9	 333	95	----	Et ₂ Zn	KHMDS	rac
10 ³	 405	83	----	Et ₂ Zn	KHMDS	rac
11 ³	 406	29	----	Et ₂ Zn	KHMDS	rac
12 ³	 407	72	----	Et ₂ Zn	KHMDS	40
13 ³	 408	73	----	Et ₂ Zn	KHMDS	24

¹ Reaktionsbedingungen: 30 mol % Ti(O^{*i*}Pr)₄, 10 mol % Camphercarbenvorstufe **234**, 11 mol % KHMDS / KO^{*i*}Bu, 1 eq Substrat, 1.5 eq Et₂Zn / 5 mol % Zn(OTf)₂, 0.25 eq NEt₃, 1.5 eq Phenylacetylen in Toluol.

² 0.1 M Lösung in Toluol.

³ Die eingesetzte Carbenvorstufe wurde von Dr. Mazhar Amjad Gilani zur Verfügung gestellt.²¹⁸

Zu Beginn der Untersuchungen wurde ausschließlich mit der Camphercarbenvorstufe **315** (Tabelle 10, Einträge 2-7) gearbeitet und die Versuchsvorschrift von Hui *et al.*²⁷⁹ verwendet. Die Einträge 2 und 3 (Tabelle 10) zeigen dabei die Ergebnisse, die durch *in-situ* Deprotonierung mit der Base KHMDS in Gegenwart des Additivs Ti(O^{*i*}Pr)₄ erzielt worden sind. In beiden Fällen konnte nur ein racemisches Katalyseprodukt isoliert werden. Die Unterschiede in den Ausbeuten können auf die Qualität des Ti(O^{*i*}Pr)₄ zurückgeführt werden. Die stark hydrolyseempfindliche Verbindung wurde bei Eintrag 2 (Tabelle 10) ausgehend von einer älteren Lösung und nicht wie bei Eintrag 3 (Tabelle 10) in Reinform eingesetzt, sodass das Additiv nicht zur vollen Wirkung kam. Da die Reaktion auch ohne Anwesenheit eines Liganden erfolgen kann²⁸¹, wurde im Zuge weiterer Untersuchungen auf die

Anwesenheit mehrerer Übergangsmetalle verzichtet und versucht, die Deprotonierung des Carbenkohlenstoffatoms durch Et_2Zn direkt zu bewältigen. Neben seiner Nucleophilie ist Diethylzink durchaus in der Lage gegenüber KHMDS mit einem pK_a von 26-30²⁸² das Carbenproton des *N*-Heterocycluses zu abstrahieren. Zudem sind eine Vielzahl von *N*-heterocyclischen Zn-Carbenkomplexen durch Deprotonierungsreaktionen mit Et_2Zn dargestellt worden.²⁸³ Dazu wurde die Katalysereaktion des **Eintrags 4 (Tabelle 10)** durchgeführt, bei dem die Ausbeute ohne *in-situ* Deprotonierung der Camphercarbenvorstufe **315 (Tabelle 10, Einträge 2-7)** und zusätzlichem $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ als Additiv zwar beträchtlich zurück ging, aber mit 67 % noch immer in einem moderaten Bereich lag. Nach wie vor war das generierte Katalyseprodukt racemisch, sodass weitere Versuche unternommen wurden nach Adolfsson *et al.*²⁸⁴ durch Wechsel der Organozinkspezies zu $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ und Deprotonierung des Phenylacetyls durch NEt_3 bei *in-situ* Deprotonierung der Camphercarbenvorstufe **315 (Tabelle 10, Einträge 2-7)** durch KO^iBu (**Tabelle 10, Eintrag 6**) oder KHMDS (**Tabelle 10, Eintrag 5**) einen enantiomeren Überschuss bei der Bildung des Katalyseproduktes **257** zu erzielen. Da weder bei **Eintrag 5** noch **6 in Tabelle 10** Produkt **257** isoliert werden konnte, ist anzunehmen, dass die Basizität des Triethylamins viel zu gering gegenüber der des Et_2Zn ausfällt und es daher nicht zur Deprotonierung des Alkins **256** gekommen ist. Zudem wurde nach Adolfsson *et al.*²⁸⁴ der Präkatalysator $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ nicht zuvor durch Erhitzen bei 125 °C aktiviert, bevor das *in-situ* deprotonierte Camphercarben und anschließend die restlichen Startmaterialien zugeführt wurden, was eine weitere Möglichkeit für das Ausbleiben von Produktbildung bei der Verwendung von $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ darstellt. Da nicht geklärt werden konnte, ob die Basizität des Et_2Zn zur Deprotonierung der Camphercarbenvorstufe **315 (Tabelle 10, Einträge 2-7)** ausreicht, wurde eine weitere, analog gestaltete Katalysereaktion unter Verwendung von KO^iBu als Base durchgeführt (**Tabelle 10, Eintrag 7**), welche zu einer geringeren Ausbeute von 57 %, aber immer noch zu einem racemischen Katalyseprodukt führte. Die geringere Ausbeute im Vergleich zu **Eintrag 4 in Tabelle 10** kann auf die starke Hygroskopie von KO^iBu zurückgeführt werden. Es kann angenommen werden, dass Spuren an Wasser dabei zur Desaktivierung des hoch reaktiven Et_2Zn bzw. des *in-situ* gebildeten Camphercarbens geführt haben. Chronologisch betrachtet wurden nach den racemischen Ergebnissen für das Katalyseprodukt **257** der durchgeführten Katalysereaktionen mit der Camphercarbenvorstufe **315 (Tabelle 10, Einträge 2-7)**, anders strukturierte *N*-heterocyclische Carbene hinsichtlich ihrer Erzeugung von enantiomerem Überschuss überprüft. Bei der Untersuchung der fünf-, sechs-, und siebengliedrigen *N*-heterocyclischen Carbenvorstufen wurde erneut KHMDS zur *in-situ* Deprotonierung des

jeweiligen Liganden und Et_2Zn als Organozinkreagenz eingesetzt. Zudem wurde auf die Verwendung des Additivs $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ verzichtet. Bei den Katalysereaktionen der **Einträge 10** und **11** (**Tabelle 10**), welche mit den Imidazolidiniumsalzen **405** und **406** (**Tabelle 10**, **Einträge 10** und **11**) durchgeführt worden sind, konnte ebenfalls nur ein racemisches Katalyseprodukt isoliert werden, wobei das Imidazolidiniumsalz **405** (**Tabelle 10**, **Eintrag 10**) mit Pseudoephedrinresten eine sehr gute Ausbeute von 83 % erreichte, während bei Imidazolidiniumsalz **406** (**Tabelle 10**, **Einträge 11**) mit Ephedrinresten nur eine Ausbeute von 29 % erzielt wurde. Zudem wurden mit den sechsgliedrigen-, sowie siebengliedrigen *N*-heterocyclischen Carbenvorstufen **407** und **408** (**Tabelle 10**, **Einträge 12** und **13**), die über Pseudoephedrinreste verfügen, ebenfalls Katalysereaktionen durchgeführt. Dabei zeigte sich im Vergleich zu allen anderen zuvor durchgeführten Katalysereaktionen sowohl bei der sechs-, als auch bei der siebengliedrigen *N*-heterocyclischen Carbenvorstufe ein enantiomerer Überschuss von 40 % bzw. 24 % *ee*. In Analogie zur der guten Ausbeute des Imidazolidiniumsalz **405** (**Tabelle 10**, **Eintrag 10**), erzeugten die Carbenvorstufen **407** und **408** (**Tabelle 10**, **Einträge 12** und **13**), die über die gleichen Seitenarmstrukturen verfügen ebenso gute Ausbeuten von 72 % bzw. 73 %. Inwieweit die Verwendung einer Base zur Deprotonierung der Carbenvorstufe bei den Arbeiten in Gegenwart von Et_2Zn notwendig war, wurde in weiteren Reaktionen nicht untersucht. Fest steht, dass der gesättigte *N*-heterocyclische Sechsering einen höheren enantiomeren Überschuss erzeugte, als der über die gleichen Seitenarmstrukturen verfügende Siebenring. Dies lässt auf eine größere Komplexstabilität des sechsgliedrigen Liganden mit Zink als Zentralmetall schließen.

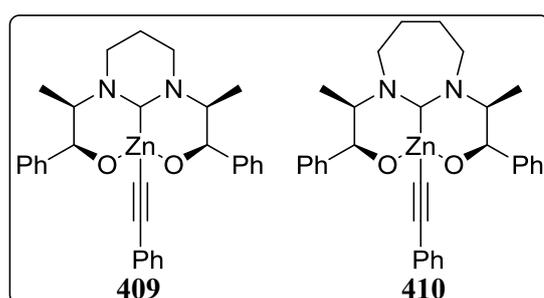


Abbildung 130: Potentielle Koordinationsgeometrien für die Carbenvorstufen 407 und 408 in der Alkylzinkverbindung 402.

Da durch die Verwendung von KHMDS von der *in-situ* erfolgten Bildung eines Carbenkohlenstoffatoms ausgegangen werden kann, lässt sich im Zusammenhang mit den Seitenarmstrukturen der Carbenvorstufen **407** und **408** (**Tabelle 10**, **Einträge 12** und **13**) die in **Abbildung 130** dargestellte, mögliche Koordinationsgeometrie aufstellen, in denen das Zn-Zentralmetall in Form zweier sechsgliedriger Chelatringe koordiniert wird.²⁷⁶ Die

Camphercarbenvorstufen **407** und **408** (**Tabelle 10, Einträge 12 und 13**) können dabei als tridentate Carbenliganden betrachtet werden. Der größere $N^1-C^2-N^3$ Bindungswinkel des Siebenringes^{283c}, scheint dabei zu einer stärker verzerrten und damit ungünstigeren Koordinationsgeometrie zu führen, sodass die chirale Information der Seitenarme schlechter übertragen werden kann und der enantiomere Überschuss geringer ausfällt (**Abbildung 130, Strukturen 409 und 410**). Es gilt zu erwähnen, dass bei beiden Katalysereaktionen die Menge an eingesetztem KHMDS 1.1 Äquivalente bezogen auf die eingesetzte Carbenvorstufe betrug und daher eine Deprotonierung der Hydroxyfunktionen zum Alkoholat zur verbesserten Koordination des Zentralmetalles durch einen erhöhten Überschuss an Base nicht in Betracht gezogen wurde. Eine entsprechende Deprotonierung der Hydroxyfunktionen kann jedoch auch durch das verwendete Et_2Zn eingetreten sein, was die geringere Ausbeute bei beiden Katalysereaktionen erklären könnte. Aufgrund der Bildung von enantiomerem Überschuss mit den Carbenvorstufen **407** und **408** (**Tabelle 10, Einträge 12 und 13**), wurden weitere Katalysereaktionen mit den Camphercarbenvorstufen **305** und **333** (**Tabelle 10, Einträge 8 und 9**) unter analogen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Beide verfügen über freie Hydroxygruppen, sodass die Camphercarbenvorstufe **305** (**Tabelle 10, Eintrag 8**) in deprotonierter Form als tridentater und **333** (**Tabelle 10, Eintrag 9**) als bidentater Carbenligand angesehen werden können. Trotz der gleichen Reaktionsbedingungen verhielt sich der enantiomere Überschuss wie bei den anderen Katalysereaktionen mit Camphercarbenvorstufe **315** (**Tabelle 10, Einträge 2-7**) racemisch. Einzig die bei **Eintrag 9** (**Tabelle 10**) erzielte hohe Reaktionsausbeute ohne Verwendung von $Ti(O^iPr)_4$ als Additiv der Camphercarbenvorstufe **333** (**Tabelle 10, Eintrag 9**) ist auffällig und weist auf eine Beeinflussung der Katalysereaktion durch die Anwesenheit der Camphercarbenliganden hin. Da sich mit den Pyridyl-, und Hydroxy-funktionalisierten Camphercarbenvorstufen keine, aber mit den sechs-, und siebengliedrigen *N*-heterocyclischen Carbenvorstufen **407** und **408** (**Tabelle 10, Einträge 12 und 13**) durchaus enantiomere Überschüsse erzielen ließen, wurden die Arbeiten an Et_2Zn -vermittelten, asymmetrischen Additionsreaktionen von Phenylacetylen **256** an Benzaldehyd (**255**) mit Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** eingestellt.

2.3.5 Cu-katalysierte, asymmetrische Katalysereaktionen

Unter den am besten mit *N*-heterocyclischen Carbenliganden untersuchten, asymmetrischen Katalysereaktionen stellen Cu(I)-, und Cu(II)-katalysierte Reaktionen die am häufigsten mit neuen Carbenstrukturen durchgeführten, asymmetrischen Synthesen dar. Um die synthetisierten, asymmetrischen *N,N'*-disubstituierten Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** mit anderen *N*-heterocyclischen Ligandensystemen vergleichen zu können, wurden daher im Rahmen dieser Arbeit sowohl Cu(I)-, als auch Cu(II)-katalysierte, asymmetrische 1,4-konjugierte Additionsreaktionen an α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen durchgeführt. In den folgenden Abschnitten stehen dabei nicht nur Metall-katalysierte Reaktionen im Mittelpunkt der Diskussion, sondern auch die organokatalytische Wirkungsweise der dargestellten Camphercarbenliganden, die bei diesen Katalysereaktionen näher untersucht wurden.

2.3.5.1 Cu(II)-katalysierte 1,4-Additionsreaktionen von Phenylmagnesiumbromid an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

Den Beginn der Arbeiten an asymmetrischen, Cu-vermittelten Reaktionen stellte die Cu(II)-katalysierte 1,4-Additionsreaktion von Phenylmagnesiumbromid (**253**) an 3-Methyl-2-cyclohexen-1-on (**252**) dar. Bei der Durchführung dieser asymmetrischen Katalysereaktion kamen verschiedene Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** zum Einsatz. Zudem wurde bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen gearbeitet. Nach dem aktuellen Erkenntnisstand erfolgt der Mechanismus dieser Katalysereaktion wie bei vielen Katalysezyklen, durch zwei Reaktionsschritte, bestehend aus einem oxidativen Additions-, und reduktiven Eliminierungsschritt. Aus diversen mechanistischen Studien lässt sich der in **Abbildung 131** dargestellte Katalysemechanismus postulieren, dessen Ablauf bis dato als der Wahrscheinlichste gilt.²⁸⁵ Dabei wird angenommen, dass sich der enantioselektive Reaktionsweg nicht von dem unkatalysierten Reaktionsweg, in welchem die Kupferspezies stöchiometrisch eingesetzt wird, unterscheidet. Es gilt die Vorstellung, dass der Cu(II)-Präkatalysator zunächst durch die Grignardspezies zu einer Cu(I)-Spezies **411** reduziert wird,²⁸⁶ welche mit der *in-situ* durch die Grignardspezies deprotonierten Carbenvorstufe zu dem Cu(I)-NHC-Komplex **412** reagiert. Dieser bildet mit dem Substratmolekül **414** nach

Bildung des Heterocuprates **413** in einem reversiblen Additionsschritt mit einem Überschuss an Grignardspezies den Cu(I)-Olefin- π -Komplex **415**, welcher durch eine d,π^* -Rückbindung gekennzeichnet ist.²⁸⁷

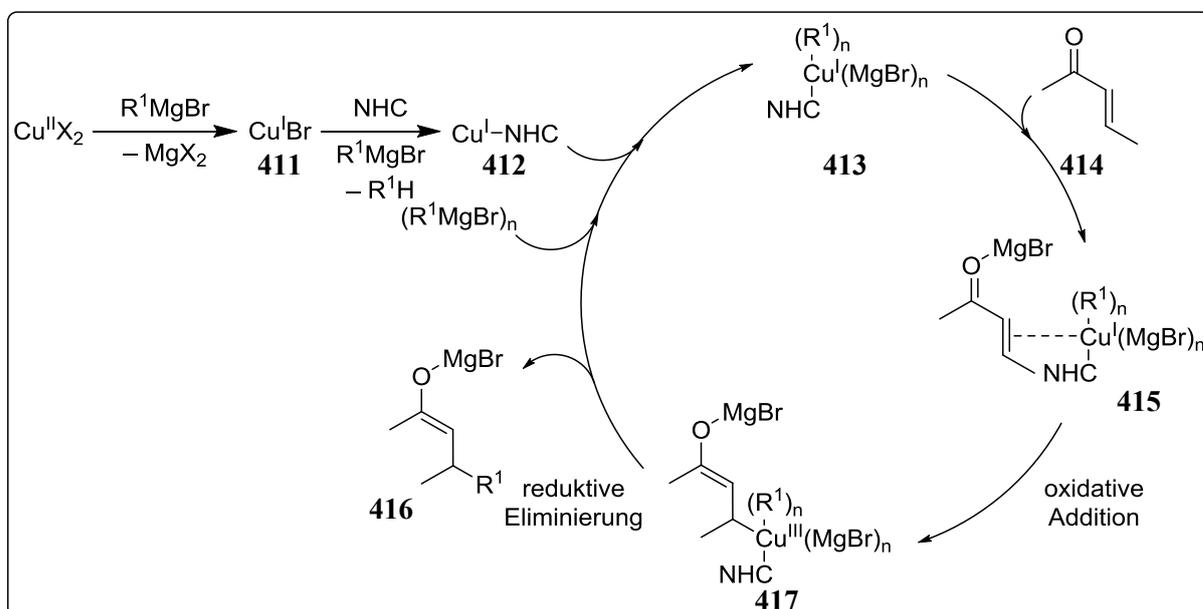


Abbildung 131: Katalysezyklus der asymmetrischen Cu(II)-katalysierten 1,4-konjugierten Additionsreaktion an Enone.

Die sich anschließende oxidative Addition an das β -C-Atom des Substratmoleküls **414** führt zur Bildung eines d^8 Cu(III)-Intermediats **417**,²⁸⁸ welches unter Freisetzung des Enolats **416** durch reductive Eliminierung die Cu(I)-Spezies **411** wieder zurückbildet. Der hier beschriebene Katalysezyklus wird dabei von Daten aus kinetischen Studien²⁸⁹, kinetischen Isotopeneffektmessungen²⁹⁰, und NMR-spektroskopischen Messung^{287a,b} von Reaktionsmischungen unterstützt. Zur Durchführung Cu(II)-katalysierter Additionsreaktionen an das Enon **252** wurde nach Alexakis *et al.*²⁹¹ zunächst versucht in Analogie zu der Zn-katalysierten Additionsreaktion die *in-situ* Deprotonierung der eingesetzten Camphercarbovorstufe mit Hilfe der Grignardspezies durchzuführen und zunächst nur die Camphercarbovorstufe **315** (Tabelle 11, Einträge 2 und 4) verwendet. Zur Darstellung des Katalyseproduktes **254** wurde die jeweils eingesetzte Camphercarbovorstufen in Et₂O oder THF zusammen mit dem Präkatalysator Cu(OTf)₂ gelöst und die Reaktionslösung auf die gewünschte Reaktionstemperatur zur *in-situ* Deprotonierung des Liganden gebracht. Die Deprotonierungsreaktion erfolgte anschließend entweder durch Zugabe einer Lösung aus Phenylmagnesiumbromid **253** in Et₂O oder durch die sterisch anspruchsvolle Base KHMDS. Nach einer Stunde Rühren erfolgte die Zugabe des Enons **252** entweder bei -30 °C oder bei Raumtemperatur und die resultierende Reaktionslösung wurde weitere 12 h bei der gewünschten Reaktionstemperatur gerührt (Abbildung 132).

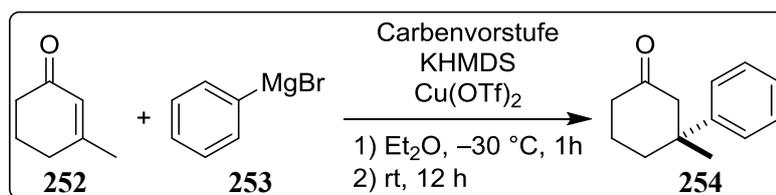
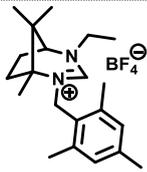
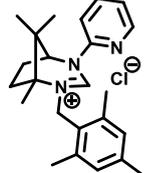
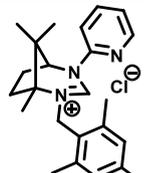
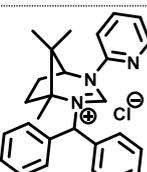
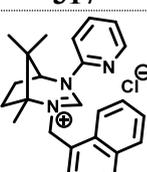
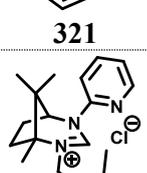
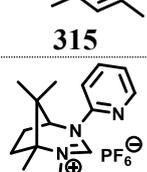


Abbildung 132: Asymmetrische Cu-katalysierte Addition von PhMgBr **253 an Enon **252** zu **254**.**

Durch Zugabe von 1 M HCl-Lösung wurde die Reaktion schließlich abgebrochen und nach Aufarbeitung das Katalyseprodukt **254** säulenchromatographisch gereinigt. **Tabelle 11** zeigt eine Übersicht aller durchgeführten Cu(II)-vermittelten Katalysereaktionen, sowie die dabei verwendeten Reaktionsbedingungen und ermittelten enantiomeren Überschüsse. Die in **Tabelle 11** dargestellten Einträge sind in Abhängigkeit der möglichen Koordinationsstellen für die jeweils eingesetzte Camphercarbenvorstufe sortiert. Als Ausgangspunkt der Untersuchungen diente eine ligandenfreie Katalysereaktion, da Cu(II)-katalysierte Additionsreaktionen dieser Art dafür bekannt sind, auch ohne Anwesenheit eines chiralen Liganden zur Bildung von Katalyseprodukt zu führen. Dabei konnte eine Ausbeute von 42 % des racemischen Katalyseproduktes unter Verwendung der von Alexakis *et al.*²⁹¹ beschriebenen Reaktionsbedingungen isoliert werden (**Tabelle 11, Eintrag 1**). Anschließend erfolgten Katalysereaktionen mit der bidentaten Camphercarbenvorstufe **315** (**Tabelle 11, Einträge 2 und 4**) unter analogen Bedingungen. Ohne Verwendung einer Base zur *in-situ* Deprotonierung der Camphercarbenvorstufe wurden zur Optimierung der Reaktionsbedingungen Katalysereaktionen in Et₂O und THF durchgeführt (**Tabelle 11, Einträge 3 und 4**), wobei in Et₂O eine Ausbeute von 31 % gegenüber einer Ausbeute von 21 % in THF erzielt werden konnte. Aufgrund der höheren Ausbeute wurden alle folgenden Katalysereaktionen daher in Et₂O durchgeführt. In beiden Fällen erwies sich das isolierte Katalyseprodukt hinsichtlich des enantiomeren Überschuss jedoch als racemisch, sodass weitere Versuche mit anders strukturierten Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** durchgeführt wurden. Nach wie vor unter den gleichen Reaktionsbedingungen arbeitend, wurden mit den Camphercarbenvorstufen **317** und **321** (**Tabelle 11, Einträge 5 und 6**) weitere 1,4-Additionsreaktionen durchgeführt, wobei weiterhin nur niedrige Ausbeuten mit **317** (**Tabelle 11, Eintrag 5**) von 23 % und mit **321** (**Tabelle 11, Eintrag 6**) von 25 % erreicht werden konnten. Die durch größere sterische Hinderung der Camphercarbenvorstufen **317** und **321** (**Tabelle 11, Einträge 5 und 6**) erwünschten enantiomeren Überschüsse blieben jedoch aus und verhielten sich mit 6 % bzw. 3 % *ee* äußerst niedrig.

Tabelle 11: Übersicht über Ausbeute, enantiomeren Überschuss und Reaktionsbedingungen für Additionsreaktionen von **254**.¹

Eintrag	Carben- vorstufe	Lösungsmittel	Base	Deprotonierung	Reaktion	Ausbeute [%]	ee [%]
1	----	Et ₂ O	----	- 30 °C (1 h)	rt (12 h)	42	rac
2 ²	 418	Et ₂ O	KHMDS	rt (1 h)	rt (12 h)	38	rac
3	 315	Et ₂ O	----	- 30 °C (1 h)	rt (12 h)	31	rac
4	 315	THF	----	- 30 °C (1 h)	rt (12 h)	21	rac
5	 317	Et ₂ O	----	- 30 °C (1 h)	rt (12 h)	23	6
6	 321	Et ₂ O	----	- 30 °C (1 h)	rt (12 h)	25	3
7	 315	Et ₂ O	KHMDS	rt (1 h)	rt (12 h)	45	6
8	 372	Et ₂ O	----	- 30 °C (1 h)	rt (12 h)	32	2

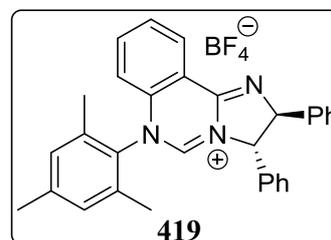
¹ Reaktionsbedingungen: 3 mol % Cu(OTf)₂, 4 mol % Camphercarbenvorstufe **233** oder **234**, 5 mol % KHMDS, 1 eq Substrat, 1.2 eq Phenylmagnesiumbromid **253** in Et₂O.

² Die eingesetzte Camphercarbenvorstufe wurde von Dr. Sobia Tabassum zur Verfügung gestellt.²³³

Auch mit der tridentaten Camphercarbenvorstufe **372** (Tabelle 11, Eintrag 8) wurde eine Katalysereaktion dieses Typs durchgeführt. Die stark Donor-funktionalisierte Camphercarbenvorstufe erzeugte aber weder eine höhere Ausbeute noch einen signifikant höheren enantiomeren Überschuss, wobei mit 2 % *ee* das Katalyseprodukt als racemisch angesehen werden kann. Um die Möglichkeit einer nicht stattfindenden *in-situ* Deprotonierung der Camphercarbenvorstufe ausschließen zu können, wurden mit der monodentaten Camphercarbenvorstufe **418** (Tabelle 11, Eintrag 2) und der bidentaten Camphercarbenvorstufe **315** (Tabelle 11, Eintrag 7) zwei weitere Katalysereaktionen durchgeführt, wobei die Deprotonierung der eingesetzten Carbenvorstufe bei Raumtemperatur durch die Base KHMDS durchgeführt wurde. Dabei konnte ein leichter Anstieg in den erzielten Ausbeuten für die Katalysereaktion von 38 % bzw. 45 % festgestellt werden. Dennoch führten beide Katalysereaktionen nur zu dem racemischen Produkt **254**, sodass am Ende der Untersuchungen die Frage hinsichtlich einer stattfindenden Koordination der Camphercarbenvorstufen des Typs **233** oder **234** an Cu(I)-Zentren weiterhin ungeklärt blieb. Obwohl es viele Beispiele für *N*-heterocyclische Cu(I)-Carbenkomplexe gibt, wurde aufgrund des nur in geringem Umfang gebildeten, enantiomeren Überschusses, sowie der geringen Ausbeuten die Arbeiten an Cu(II)-katalysierten 1,4-konjugierten Additionsreaktionen von Grignardspezies wie **253** an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen wie Enon **252** eingestellt.

2.3.5.2 Cu(I)-katalysierte 1,4-Additionsreaktionen von B_2Pin_2 an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen

Nach den geringen Ausbeuten und ausbleibenden enantiomeren Überschüssen bei der Durchführung asymmetrischer 1,4-konjugierter Additionsreaktionen von Phenylmagnesiumbromid **253** an α,β -ungesättigten Verbindungen wie **252** wurde eine weitere asymmetrische Katalysereaktion, die ebenfalls auf



einer 1,4-konjugierten Additionsreaktion beruht, mit den Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** untersucht. Der wesentliche Grund zur Untersuchung dieser Katalysereaktion bestand in der Tatsache, dass im Gegensatz zu den untersuchten Rh-, und Ir-katalysierten Hydrierungsreaktionen und den Additionsreaktionen mit Zn-, und Cu(II) die Bildung des Katalyseproduktes in Abwesenheit eines koordinierenden Liganden vollständig ausbleibt. Bei der in dieser Arbeit mit Abstand am intensivsten untersuchten asymmetrischen

Katalysereaktion handelt es sich um die 1,4-konjugierte Additionsreaktion von Bis(pinacolato)diboron **250** (B_2Pin_2) an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen wie Zimtsäuremethylester **249**.

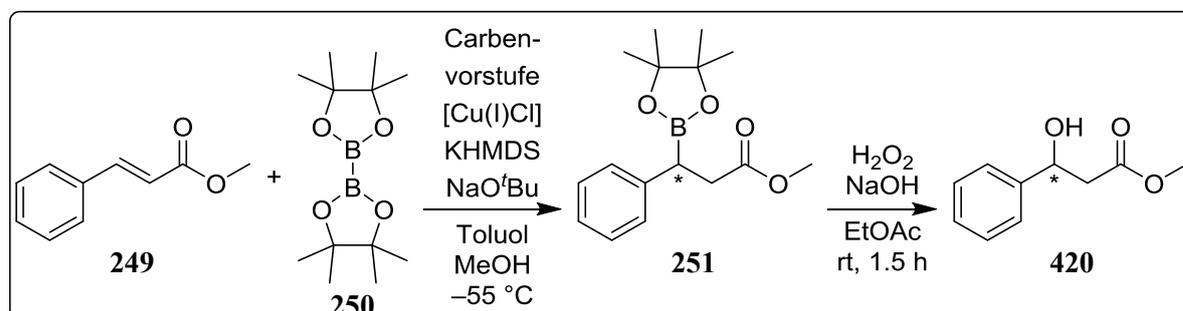


Abbildung 133: Allgemeines Syntheschema zur Darstellung von BPin-Additionsprodukt **251** und dessen korrespondierendem Alkohol **420**.

Zu Beginn der Arbeiten wurde ausschließlich nach dem Patent von McQuade *et al.*²⁹² gearbeitet, der die Katalysereaktion mit dem Cu(I)-Carbenkomplex ausgehend von der *N*-heterocyclischen Carbenvorstufe **419** an diversen α,β -ungesättigten Estern und Ketonen durchgeführt hat.²⁹³ Bei dieser 1,4-konjugierten Additionsreaktion handelt es sich wie bei den Rh-katalysierten Hydrierungsreaktionen um eine mehrstufige Katalysereaktion, da das anfänglich gebildete Katalyseprodukt **251** auf den zur Verfügung stehenden chiralen HPLC-Trennsäulen nicht direkt vermessen werden konnte. Die Voruntersuchungen zur Auffindung des optimalen Substitutionsmusters der asymmetrisch *N,N'*-disubstituierten Camphercarbenvorstufen **233** bzw. **234** wurden dabei immer mit dem gleichen Substratmolekül **249** durchgeführt. **Abbildung 133** zeigt das Syntheschema, welches das Standardsubstrat **249** zunächst in das BPin-Additionsprodukt **251** überführt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wird dieses durch eine Oxidationsreaktion in den korrespondierenden Alkohol **420** überführt, welcher anschließend mittels HPLC-Technik zur Bestimmung des enantiomeren Überschusses herangezogen werden kann. Das in Metall-katalysierten Additionsreaktionen eingesetzte Cu(I)Cl wurde zuvor nach Maynard *et al.*²⁹⁴ durch Rühren in reiner Essigsäure und anschließendem Waschen mit Ethanol und Diethylether aufgereinigt. Zur Entfernung verbleibender Spuren an Essigsäure wurde das Cu(I)Cl im Feinvakuum bei 120 °C getrocknet. Zur Durchführung der Katalysereaktion wurde nach McQuade *et al.*²⁹³ die eingesetzte Camphercarbenvorstufe in Gegenwart von Cu(I)Cl in Toluol oder THF gelöst und anschließend durch Zugabe von KHMDS *in-situ* deprotoniert. Nach einer Stunde wurde die Carbenkomplexlösung mit Hilfe einer Umdrückkanüle in die bereits vorbereitete, auf -55 °C abgekühlte Reaktionslösung überführt. Diese bestand aus einer Lösung von Zimtsäuremethylester **249**, Bis(pinacolato)diboron **250** und NaO^tBu in Toluol. Nach

fünfminütigem Rühren zum Angleichen der Reaktionstemperatur, erfolgte abschließend die Zugabe von Methanol, woraufhin die Reaktionslösung weitere 12 h bei $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt wurde. Nach beendeter Reaktionszeit wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht und das BPin-Additionsprodukt **251** säulenchromatographisch gereinigt. Bei allen Vorversuchen wurde mit einem Überschuss an KHMDS von 1.1 eq gegenüber der eingesetzten Ligandenmenge und 10 mol % Cu(I)Cl gearbeitet. Die jeweils verwendete Camphercarbenvorstufe wurde ebenfalls mit 1.1 eq gegenüber dem Metall-Präkatalysator (11 mol %) eingesetzt. Nach Isolierung des PBin-Additionsproduktes **251** erfolgte ebenfalls nach McQuade *et al.*²⁹³ die Oxidation von **251** zum korrespondierenden Alkohol **420**. Dazu wurde **251** in EtOAc gelöst und anschließend durch Zugabe von H_2O_2 (35 %ig) und 1 M NaOH-Lösung zum entsprechenden Alkohol **420** oxidiert. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde dessen enantiomerer Überschuss schließlich mittels chiraler HPLC bestimmt. Die für die Vorversuche erzielten Ausbeuten der Cu(I)-katalysierten Additions-, und Oxidationsreaktionen, sowie die verwendeten Reaktionsbedingungen sind in **Tabelle 12** dargestellt. Wie aus **Tabelle 12** ersichtlich, wurden zur Optimierung der Reaktionsparameter Katalysereaktionen sowohl in Toluol, als auch in THF durchgeführt. Die **Einträge 25, 29 und 30** in **Tabelle 12** zeigten jedoch im Vergleich zu den anderen durchgeführten Katalysereaktionen bei der jeweils verwendeten Camphercarbenvorstufe eine deutlich geringere Ausbeute, sowie enantiomeren Überschuss. Das Lösungsmittel Toluol setzte sich daher als Standardlösungsmittel zur *in-situ* Deprotonierung der eingesetzten Camphercarbenvorstufen und Durchführung der Additionsreaktionen gegenüber THF durch. Zudem wurde auch der Versuch unternommen die Katalysereaktion in Form einer Eintopfreaktion durchzuführen, wobei jedoch kein Produkt isoliert werden konnte. Hinsichtlich der eingesetzten Camphercarbenvorstufen des Typs **233** oder **234** zeigten sich keine Einflüsse des in der Vorstufe vorhandenen Gegenions. Die Anwesenheit von schwächer koordinierenden Ionen wie PF_6^- , oder BF_4^- in den Carbenvorstufen führte im Vergleich zu allen eingesetzten Camphercarbenvorstufen weder zu signifikant geringeren Ausbeuten, noch zu einem verminderten enantiomeren Überschuss.

Tabelle 12: Übersicht über Ausbeute, enantiomeren Überschuss und Reaktionsbedingungen für B₂Pin₂-Additionsreaktionen zu 251 und 420.¹

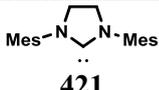
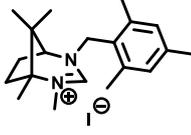
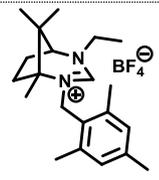
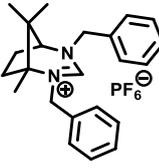
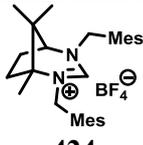
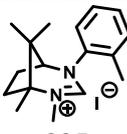
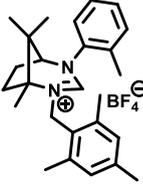
Eintrag	Carben- vorstufe	Lösungsmittel	Katalysator	Enantiomer ²	Ausbeute [%]	Oxidations- ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	KHMDS	Toluol	Cu(I)Cl	----	10	----	----
		Toluol	----	----	----	----	----
		Toluol	Cu(I)Cl	----	44	----	----
2	KO ^t Bu						
3	 421	Toluol	Cu(I)Cl	----	45	85	rac
		Toluol	----	----	67	80	rac
4 ³	 422	Toluol	Cu(I)Cl	(<i>R</i>)	12	65	36
5 ³	 423	Toluol	Cu(I)Cl	(<i>R</i>)	51	90	25
		Toluol	----	(<i>R</i>)	52	90	6
6	 371	Toluol	Cu(I)Cl	(<i>R</i>)	24	32	13
		Toluol	----	(<i>R</i>)	42	51	17
7 ³	 424	Toluol	Cu(I)Cl	(<i>R</i>)	42	50	6
		Toluol	----	(<i>R</i>)	53	80	4
8	 335	Toluol	Cu(I)Cl	(<i>S</i>)	18	54	27
		Toluol	----	(<i>S</i>)	30	92	4
9 ³	 425	Toluol	Cu(I)Cl	(<i>R</i>)	31	63	50

Tabelle 12 (Fortsetzung): Übersicht über Ausbeute, enantiomeren Überschuss und Reaktionsbedingungen für B₂Pin₂-Additionsreaktionen zu 251 und 420.¹

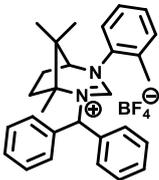
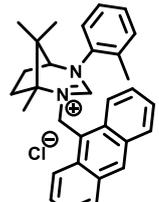
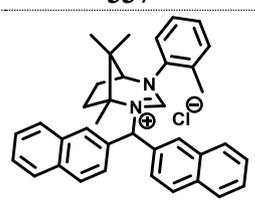
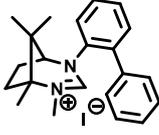
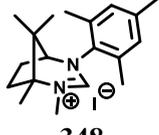
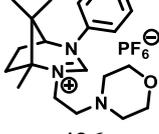
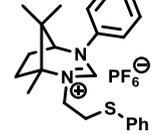
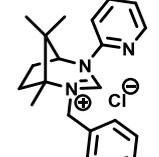
Eintrag	Carben- vorstufe	Lösungsmittel	Katalysator	Enantiomer ²	Ausbeute [%]	Oxidations- ausbeute [%]	ee [%]
10 ³		Toluol	Cu(I)Cl	(<i>R</i>)	23	65	57
		Toluol	----	----	50	67	rac
11		Toluol	Cu(I)Cl	(<i>R</i>)	49	21	57
12		Toluol	Cu(I)Cl	----	24	37	rac
		Toluol	----	----	25	84	rac
13		Toluol	Cu(I)Cl	(<i>S</i>)	38	81	7
		Toluol	----	----	53	63	rac
14		Toluol	Cu(I)Cl	(<i>R</i>)	44	47	82
		Toluol	----	(<i>R</i>)	47	71	72
15 ⁴		Toluol	Cu(I)Cl	(<i>S</i>)	44	78	51
		Toluol	----	(<i>S</i>)	44	96	3
16 ⁴		Toluol	Cu(I)Cl	----	----	----	----
17		Toluol	Cu(I)Cl	(<i>S</i>)	52	70	3
		Toluol	----	(<i>S</i>)	48	70	6

Tabelle 12 (Fortsetzung): Übersicht über Ausbeute, enantiomeren Überschuss und Reaktionsbedingungen für B₂Pin₂-Additionsreaktionen zu 251 und 420.¹

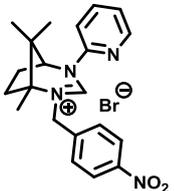
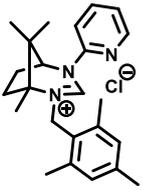
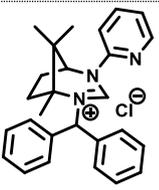
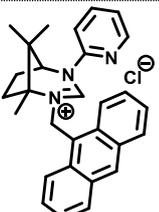
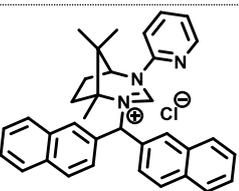
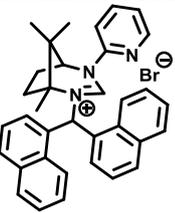
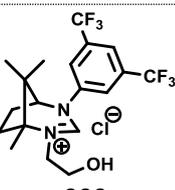
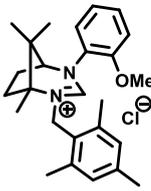
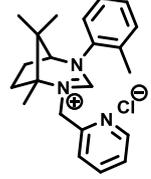
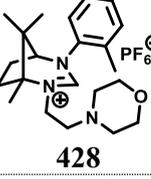
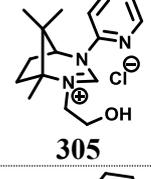
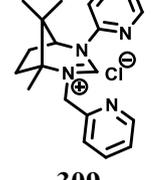
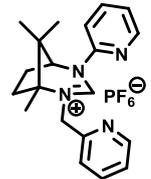
Eintrag	Carben- vorstufe	Lösungsmittel	Katalysator	Enantiomer ²	Ausbeute [%]	Oxidations- ausbeute [%]	ee [%]
18	 313	Toluol	----	----	----	----	----
19	 315	Toluol Toluol	Cu(I)Cl ----	---- ----	---- 8	---- ----	---- ----
20	 317	Toluol Toluol	Cu(I)Cl ----	(S) (S)	17 56	60 61	37 8
21	 321	Toluol Toluol	Cu(I)Cl ----	(S) ----	14 24	99 58	6 rac
22	 323	Toluol Toluol	Cu(I)Cl ----	---- ----	---- 26	---- 70	---- rac
23	 327	Toluol	Cu(I)Cl	(S)	31	53	50
24	 333	Toluol Toluol	Cu(I)Cl ----	(S) ----	35 ----	79 ----	21 ----

Tabelle 12 (Fortsetzung): Übersicht über Ausbeute, enantiomeren Überschuss und Reaktionsbedingungen für B₂Pin₂-Additionsreaktionen zu 251 und 420.¹

Eintrag	Carben- vorstufe	Lösungsmittel	Katalysator	Enantiomer ²	Ausbeute [%]	Oxidations- ausbeute [%]	ee [%]
25		Toluol	Cu(I)Cl	(<i>R</i>)	22	88	53
		THF	Cu(I)Cl	(<i>R</i>)	16	6	16
		Toluol	----	----	17	54	rac
330							
26		Toluol	Cu(I)Cl	----	31	68	rac
		Toluol	----	(<i>S</i>)	20	79	31
336							
27 ⁴		Toluol	Cu(I)Cl	(<i>R</i>)	54	64	22
		Toluol	----	----	20	91	rac
428							
28		Toluol	Cu(I)Cl	(<i>R</i>)	26	99	5
		Toluol	----	----	----	----	----
305							
29		Toluol	Cu(I)Cl	(<i>S</i>)	37	95	65
		THF	Cu(I)Cl	(<i>S</i>)	29	36	21
		Toluol	----	(<i>S</i>)	48	80	78
309							
30		THF	Cu(I)Cl	(<i>S</i>)	5	19	35
372							

¹ Reaktionsbedingungen: 10 mol % Cu(I)Cl, 11 mol % Camphercarbenvorstufe **233** oder **234**, 12 mol % KHMDs, 100 mg Substrat, 1.1 eq B₂Pin₂, 0.3 eq NaO^tBu, 2 eq MeOH in Toluol.

² (*S*) = (*S*)-Methyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoat, t_R = 26.7 min; (*R*) = (*R*)-Methyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoat, t_R = 34.0 min.

³ Die eingesetzte Camphercarbenvorstufe wurde von Dr. Sobia Tabassum zur Verfügung gestellt.²³³

⁴ Die eingesetzte Camphercarbenvorstufe wurde von M.Sc. Eduard Rais zur Verfügung gestellt.³⁰⁵

Während der Arbeiten an der Cu(I)-katalysierten Additionsreaktion wurden von Hoveyda *et al.*²⁹⁵ gleichzeitig auch Informationen dazu veröffentlicht, die diese Katalysereaktion durch Organokatalyse mit Hilfe von *N*-heterocyclischen Carbenliganden

beschreibt. Daher wurden die Camphercarbenvorstufen nicht nur in Form eines *in-situ* generierten Cu(I)-Carbenkomplexes eingesetzt, sondern auch in Katalysereaktionen unter Metall-freien Bedingungen untersucht. Bei organokatalytischen Reaktionen erfolgte die *in-situ* Deprotonierung der Camphercarbenvorstufe nach wie vor getrennt von der eigentlichen Katalysereaktion.

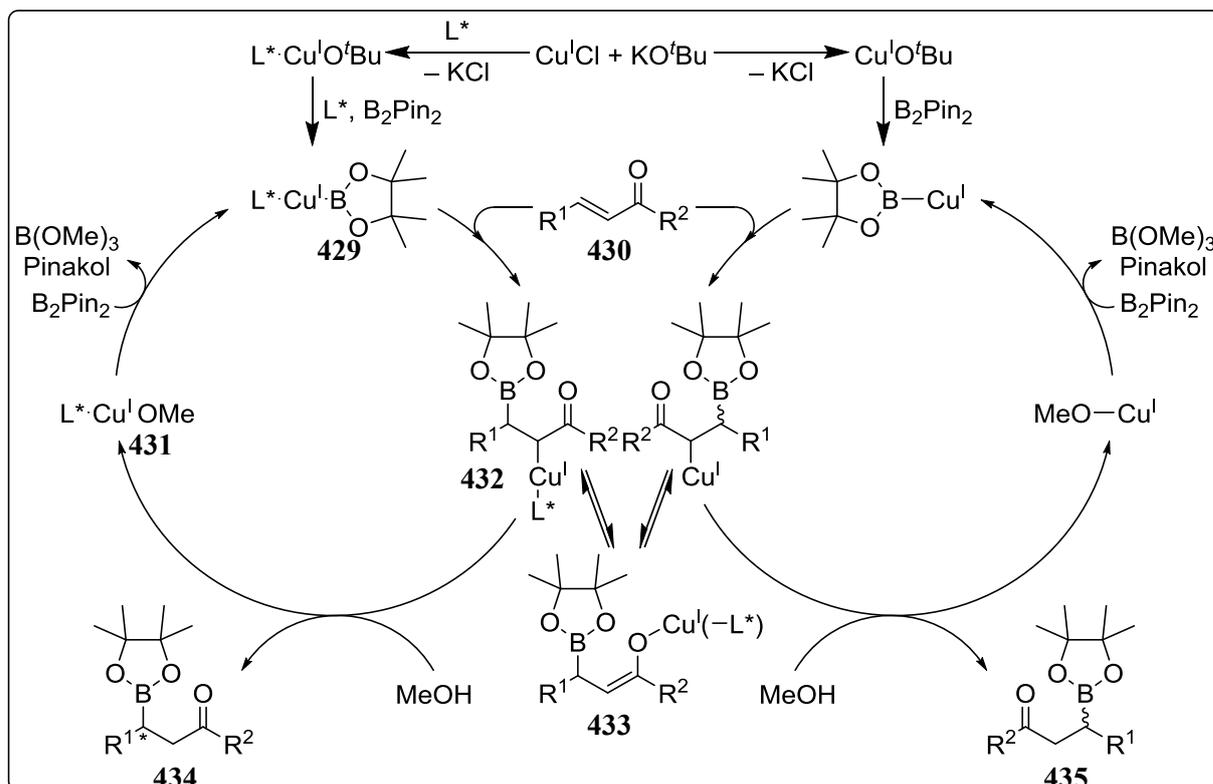


Abbildung 134: Katalysezyklus der asymmetrische Cu(I)-katalysierte 1,4-konjugierten Additionsreaktion von B_2Pin_2 250 an Enone 430.

Da die hier beschriebene Katalysereaktion sowohl unter organokatalytischen, als auch unter Metall-katalysierten Reaktionsbedingungen ein chirales Produkt hervorbringen kann, werden die bisher bekannten Informationen zum mechanistischen Ablauf des Katalysezyklus bei beiden Formen der Durchführung hier noch einmal angesprochen.²⁹⁶ **Abbildung 134** zeigt zwei der möglichen Katalysezyklen für die 1,4-konjugierte Additionsreaktion von B_2Pin_2 an Enonen der Form 430. Einer der Katalysezyklen erfolgt Metall-katalysiert über Cu(I)Cl und in Gegenwart eines chiralen Liganden, sodass er als enantioselektiver Reaktionsweg angesehen werden kann (**Abbildung 134**, links). Der zweite Katalysezyklus beschreibt den achiralen Reaktionsweg, der in Gegenwart von Cu(I)Cl und der Base KO^tBu bzw. NaO^tBu stattfindet und in Abwesenheit eines chiralen Liganden zu dem racemischen Katalyseprodukt 435 führt (**Abbildung 134**, rechts). Es gilt zu erwähnen, dass die in **Abbildung 134** von Yun *et al.*²⁹⁶ postulierten Reaktionsmechanismen aus Arbeiten mit Phosphin-Liganden hervorgegangen sind. Mechanistisch betrachtet erfolgt ausgehend von Cu(I)Cl und KO^tBu in Gegenwart von

Bis(pinacolato)diboron **250** zunächst die Bildung eines Boryl-Cu(I)-Intermediats **429**. In Gegenwart eines chiralen Liganden L^* , wird das Metallzentrum der Boryl-Cu(I)-Spezies zusätzlich von diesem koordiniert. Anschließend erfolgt die 1,4-konjugierte Additionsreaktion an das Enon **430** unter Bildung des Cu(I)-Additionsproduktes **432**, welches sich mit dem Cu(I)-Enolat **433** im Gleichgewicht befindet. Durch Zugabe eines Alkohols, hier Methanol, erfolgt durch protolytische Spaltung die Bildung des chiralen Produktes **434**, sowie des Cu(I)-Alkoxids **431**, welches mit einem weiteren Äquivalent B_2Pin_2 erneut die Boryl-Cu(I)-Spezies **429** bildet. Dieser letzte Katalyseschritt führt zur Bildung von Pinakol und Trimethylborat, sodass B_2Pin_2 im stöchiometrischen Verhältnis, oder im Überschuss zugesetzt werden muss. Der notwendige Einsatz eines protischen Additivs konnte in eigenen Untersuchungen ebenfalls bestätigt werden. Ohne Verwendung von Methanol blieb die erzielte Ausbeute bei ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen stark hinter den durchschnittlich erzielten Ausbeuten zurück. Eine Besonderheit des Katalysezyklus stellt die sich nicht verändernde Oxidationsstufe des Kupfers in allen Katalyseschritten dar, welche auch von quantenmechanischen Berechnungen unterstützt wird.²⁹⁷ Die Bildung eines Cu(I)-BPin-Intermediats wird ebenfalls von Hoveyda *et al.*²⁹⁸ formuliert, der vor seiner Veröffentlichung zu organokatalytischen B_2Pin_2 -Additionsreaktionen mit NHC-Liganden unter Metall-freien Bedingungen auch mit Cu(I)-NHC-Komplexen an der gleichen Katalysereaktion arbeitete. Basierend auf den bisher bekannten Daten zu Cu(I)-vermittelten B_2Pin_2 -Additionsreaktionen an α,β -ungesättigten Verbindungen formulierten Hoveyda *et al.*²⁹⁵ ebenfalls einen chiralen Katalysemechanismus in Abwesenheit eines Metallzentrums wie Kupfer oder Rhodium. **Abbildung 135** zeigt den organokatalytischen Reaktionsweg in Gegenwart eines chiralen, *N*-heterocyclischen Liganden, der durch ein fünfgliedriges, asymmetrisch *N,N'*-disubstituiertes Imidazolidiniumderivat repräsentiert wird. Nach *in-situ* Deprotonierung der *N*-heterocyclischen Carbenvorstufe entsteht das Imidazolidin-2-yliden **436**, welches zunächst durch eine basenkatalysierte Additionsreaktion an B_2Pin_2 das Borylcarbenintermediat **438** bildet. Das Intermediat entsteht durch die Abspaltung eines Pinakolfragments des B_2Pin_2 Startmaterials und stellt das Nucleophil in der Katalysereaktion dar. Die darauf folgende 1,4-konjugierte Additionsreaktion unter Übertragung des verbleibenden BPin-Fragments an Enon **430** erfolgt aufgrund der räumlichen Nähe des chiralen *N*-heterocyclischen Carbenliganden stereoselektiv und führt zur Bildung des Borenolats **437**. Dieses wird protolytisch unter Freisetzung des Katalyseproduktes **434** und Trimethylborat gespalten, wobei die *N*-heterocyclische Carbenspezies **436** regeneriert wird, um den Katalysezyklus von neuem zu beginnen.

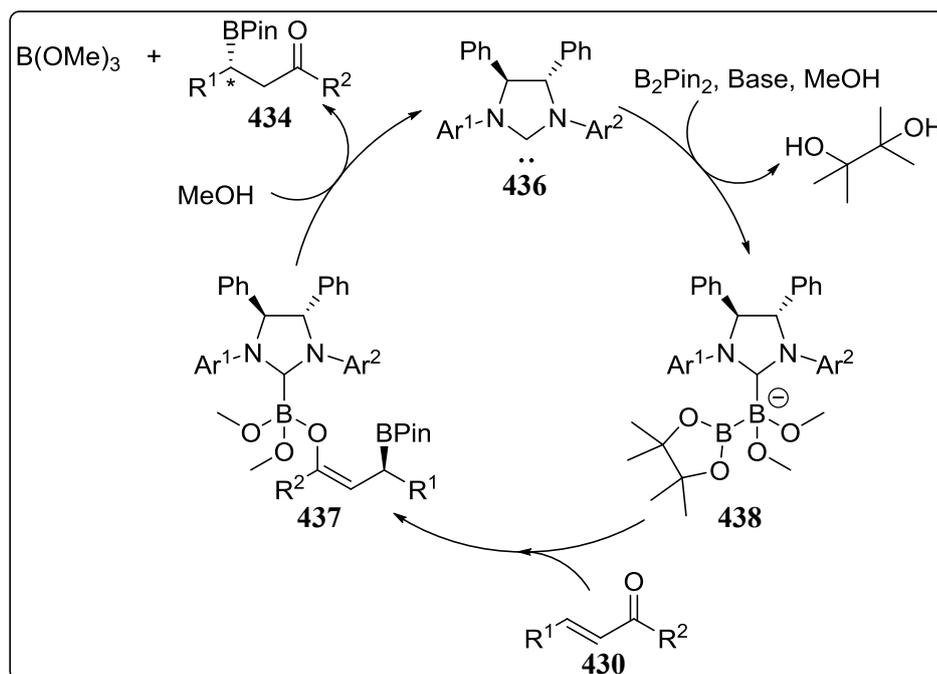


Abbildung 135: Katalysezyklus der organokatalytischen, asymmetrischen 1,4-konjugierten Additionsreaktion von B_2Pin_2 250 an Enone 430.

Im Gegensatz zur Verwendung von Alkoxybasen, wird in dem von Hoveyda *et al.* beschriebenen Katalysezyklus sowohl die basenkatalysierte Bor-Bor-Bindungsaktivierung durch Abspaltung von Pinakol, als auch die *in-situ* Deprotonierung der Carbenvorstufe durch die nicht nucleophile Base DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) erreicht. Obwohl in allen durchgeführten Katalysereaktionen stets die Base NaO^tBu zum Einsatz kam, konnte in diversen Katalysereaktionen unabhängig von der eingesetzten Camphercarbenvorstufe in Anwesenheit von $Cu(I)Cl$ keine Produktbildung nachgewiesen werden (**Tabelle 12, Einträge 16, 19 und 22**). Dies steht im Widerspruch zu dem in **Abbildung 134** dargestellten achiralen Reaktionsweg; insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass in Abwesenheit eines chiralen Liganden mit der Base KO^tBu eine Ausbeute von 44 % erzielt werden konnte (**Tabelle 12, Eintrag 2**). Untersuchungen hinsichtlich der zur *in-situ* Deprotonierung eingesetzten Base KHMDS zeigten weiterhin, dass diese nur in Gegenwart des Präkatalysators $Cu(I)Cl$ zur Bildung des achiralen Katalyseproduktes **251** führten, während in organokatalytischen Reaktionen die Produktbildung ausblieb (**Tabelle 12, Eintrag 1**). Es wird angenommen, dass die Base KHMDS ähnlich wie Alkoxybasen dabei mit dem Präkatalysator $Cu(I)Cl$ den aus der Literatur bekannten $Cu(HMDS)$ -Komplex bildet, welcher ebenso befähigt ist die Katalysereaktion achiral zu katalysieren.²⁹⁹ Nach Hoveyda *et al.*,²⁹⁸ der seine chiralen Imidazolidin-basierten *N*-heterocyclischen Liganden ebenfalls in Form von $Cu(I)$ -Komplexen an dieser Katalysereaktion erprobte, entsprach die absolute Konfiguration des gebildeten PBin-Additionsproduktes **251** bei Verwendung des Substratmoleküls **249** vorzugsweise dem

(*R*)-konfigurierten Produkt. Bei den durchgeführten Katalysereaktionen zeigte sich jedoch in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen, des Substitutionsmusters der Seitenarme der eingesetzten Camphercarbenvorstufe, sowie der An-, oder Abwesenheit eines Metall-Präkatalysators, dass sich die Konfiguration des gebildeten Enantiomers, sowie der Umfang des gebildeten enantiomeren Überschusses steuern lässt. Durch die Synthese von mono-, bi-, und tridentaten Camphercarbenvorstufen konnten dabei unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit des eingeführten Substitutionsmusters der Seitenarme des *in-situ* gebildeten *N*-heterocyclischen Camphercarbenliganden auf den gebildeten enantiomeren Überschuss, sowie die Konfiguration des gebildeten Enantiomers beobachtet werden. Die in **Tabelle 12** dargestellten Einträge wurden dabei in Abhängigkeit der möglichen Koordinationsstellen, sowie sterischen Hinderung der eingeführten Seitenarmstrukturen gegenüber der Camphercarbengrundstruktur geordnet. Die **Einträge 3-14 (Tabelle 12)** stellt die Gruppe der monodentaten-, die **Einträge 15-27 (Tabelle 12)** die Gruppe der bidentaten-, und die **Einträge 28-30 (Tabelle 12)** die Gruppe der tridentaten Camphercarbenvorstufen dar. Grundsätzlich konnte je nach dem Umfang der eingeführten Donorgruppen in die *N*-heterocyclische Camphercarbenvorstufe die bevorzugte Bildung des (*S*)-Enantiomers von **251** festgestellt werden. Dies umfasst vor allem die Gruppe an bidentaten Camphercarbenvorstufen, die über eine Pyridingruppe im ersten Seitenarm verfügen, während der zweite Seitenarm der *N*-heterocyclischen Camphercarbenvorstufe zumeist nur hinsichtlich seiner Größe variiert (**Tabelle 12, Einträge 17-23**). Bei der Durchführung Cu(I)-katalysierter Reaktionen für die bidentaten Camphercarbenvorstufen dieser Gruppe, konnte eine maximale Ausbeute im moderaten Bereich von bis zu 52 % erzielt werden. Hinsichtlich des erzeugten enantiomeren Überschusses wurde ebenfalls ein maximaler Wert im moderaten Bereich von 50 % *ee* erzielt. Der größtmögliche enantiomere Überschuss wurde dabei von der Camphercarbenvorstufe **327 (Tabelle 12, Eintrag 23)** erzeugt. Betrachtet man die **Einträge 17-23 (Tabelle 12)**, so steigt die sterische Hinderung gegenüber der Camphercarbengrundstruktur im zweiten Seitenarm innerhalb der Reihe kontinuierlich an. Der Bisnaphthylseitenarm der Camphercarbenvorstufe **327 (Tabelle 12, Eintrag 23)** nimmt dabei durch seine Struktur zwar einen kleineren Raum als der Bisnaphthylseitenarm von Camphercarbenvorstufe **323 (Tabelle 12, Eintrag 22)** ein, ist aber durch Wechselwirkung zur C-10-Methylgruppe der Camphergrundstruktur hinsichtlich einer Rotation um die C-N-Bindungsachse deutlich inflexibler. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass im *in-situ* gebildeten Cu(I)-NHC-Komplex eine gezieltere räumliche Abdeckung bestimmter Cu-Komplexquadranten gegenüber dem Substratmolekül durch dieses Strukturmotiv erfolgt

und so ein höherer enantiomerer Überschuss im Vergleich zu den Camphercarbenvorstufen **323** (Tabelle 12, Eintrag 22) bzw. **317** (Tabelle 12, Eintrag 20) zustande kommt. Das vollständige Ausbleiben von Produktbildung unter Cu(I)-katalysierten Reaktionsbedingungen der Camphercarbenvorstufe **323** (Tabelle 12, Eintrag 22) kann jedoch nicht nachvollzogen werden, da in der organokatalytischen Reaktion Produkt isoliert werden konnte. Betrachtet man Tabelle 12 mit Camphercarbenvorstufe **317** (Tabelle 12, Eintrag 20) scheint eine größere sterische Hinderung gegenüber dem Substrat durch das Bisnaphthylmotiv von **327** (Tabelle 12, Eintrag 23) gegenüber dem Biphenylmotiv von **317** (Tabelle 12, Eintrag 20) einen Einfluss auf die Bildung von enantiomeren Überschuss zu nehmen und die Gegenwart von Cu(I)Cl eine notwendige Bedingung dafür zu sein, da Camphercarbenvorstufe **317** (Tabelle 12, Eintrag 20) unter organokatalytischen Bedingungen nur 8 % *ee* erzeugte. Benzylisch gebundene Struktur motive, wie sie in den Camphercarbenvorstufen der Einträge **17**, **18**, **19** und **21** (Tabelle 12) vorkommen, führen dagegen nur zu sehr geringen enantiomeren Überschüssen oder gar racemischen Produktgemischen. Die große Flexibilität des eingeführten, zweiten Seitenarmstruktur motives führt dazu, dass die chirale Information der Camphercarben Grundstruktur nicht effizient im Übergangszustand der Katalysereaktion durch den Liganden übertragen werden kann. Die verbleibenden Einträge der Gruppe an bidentaten Camphercarbenvorstufen tragen sehr unterschiedliche Substitutionsmuster im ersten Seitenarm der Camphercarben Grundstruktur und anstelle der zuvor besprochenen Gruppe an bidentaten Camphercarbenvorstufen die Donorgruppe im zweiten Seitenarm (Tabelle 12, Einträge 15-16 und 24-27). Eintrag 26 mit Carbenvorstufe **336** (Tabelle 12) führte unter Cu(I)-katalysierten Bedingungen lediglich zur Bildung eines racemischen Katalyseproduktes, obwohl die erste Seitenarmstruktur aus einer Toly lgruppe bestand. Dies ist insofern interessant, da im Laufe der Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass Toly lsubstituierte-, im Gegensatz zu Donor-funktionalisierten Camphercarbenvorstufen mit Pyridingruppen verstärkt zur Bildung des (*R*)-Enantiomers von **420** führen. Dass die Camphercarbenvorstufe **336** (Tabelle 12, Eintrag 26) dennoch das (*S*)-, anstelle des (*R*)-Enantiomers bei organokatalytischen Reaktionsbedingungen generiert, lässt sich durch die Struktur des zweiten Seitenarmes erklären, die ebenfalls eine Pyridingruppe in Form eines Pyridylseitenarmes trägt. In Abwesenheit von Cu(I)Cl scheint der Donor-Effekt des zweiten Armes gegenüber einer koordinativen Wechselwirkung in Form einer sterischen Hinderung durch die Toly lgruppe zu dominieren und im Gegenzug bei Cu-katalysierten Reaktionsbedingungen nur einen schwachen Einfluss ausüben zu können. Die Donorfunktionalisierte, bidentate Camphercarbenvorstufe **426** (Tabelle 12, Eintrag 15) die über

eine mittels Ethylenbrücke flexibel angebundene Morpholingruppe als Donor im zweiten Seitenarm verfügt, führte ebenfalls zur Bildung des (*S*)-Enantiomers von **420** mit einem zur Carbenstufe **327** (Tabelle 12, Eintrag 23) vergleichbar hohen enantiomeren Überschuss von 51 % *ee*. In Analogie zu den Ergebnissen der Einträge **20** und **23** (Tabelle 12) mit bidentaten, Pyridingruppen-tragenden Camphercarbenstufen erfolgte dies bevorzugt in Gegenwart von Cu(I)Cl, während bei organokatalytischen Reaktionsbedingungen nur ein nahezu racemisches Katalyseprodukt isoliert werden konnte. Dieses Ergebnis verstärkt die These, dass ein Transfer chiraler Information bei Donor-funktionalisierten Camphercarbenstufen nur dann stattfinden kann, wenn die Katalysereaktion über einen *in-situ* gebildeten Cu(I)-Komplex erfolgt, an dessen Zentralmetall die Donorgruppe koordinieren kann. Zudem scheint die Position des Donors innerhalb der Camphercarbenstruktur keinen Einfluss auf die Konfiguration des gebildeten Enantiomers von **420** zu nehmen, solange eine Koordination an das Cu(I)-Zentrum des Komplexes möglich ist. Dagegen lieferte die Camphercarbenstufe **427** (Tabelle 12, Eintrag 16) mit einer Thiophenylgruppe als Donor im zweiten Seitenarm keinerlei Produkt in Gegenwart von Cu(I)Cl. Es kann angenommen werden, dass die Donoreigenschaften der Thiophenylgruppe zu schwach gegenüber dem Cu(I)-Zentrum des Übergangsmetalle ausfallen. Hinsichtlich der Ergebnisse der Camphercarbenstufe **311** (Tabelle 12, Eintrag 17) die weder Cu(I)-katalysiert, noch organokatalytisch einen hohen enantiomeren Überschuss bei der Bildung des (*S*)-Enantiomers von **420** erzielen, kann die katalytische Inaktivität der Camphercarbenstufe **313** (Tabelle 12, Eintrag 18) nicht nachvollzogen werden. Strukturell unterscheiden sich beide Camphercarbenstufen lediglich im benzyliken zweiten Seitenarm, in dem der Aromat durch eine Nitrogruppe ergänzt wird. Da keine weiteren Camphercarbenstufen mit Nitroaromaten synthetisiert wurden, können keine Aussagen über eine desaktivierende Wirkung der Nitrogruppe in Bezug auf eine ausbleibende π -Wechselwirkung des Aromaten mit dem Cu(I)-Metallzentrum getroffen werden. Die Hydroxy-funktionalisierte Camphercarbenstufe **333** (Tabelle 12, Eintrag 24) erzeugte ebenfalls unter Cu(I)-katalysierten Reaktionsbedingungen das (*S*)-Enantiomer von **420**, wobei nur ein geringer enantiomerer Überschuss von 21 % *ee* festgestellt werden konnte. Die Ergebnisse mit **333** (Tabelle 12, Eintrag 24) zeigen, dass eine *ortho*-Substitution des zweiten Seitenarmaromaten von entscheidender Bedeutung zur Bildung des (*R*)-Enantiomers von **420** ist. Trotz der Anwesenheit von Cu(I)Cl führte die Camphercarbenstufe **333** (Tabelle 12, Eintrag 24) nicht zu Bildung des (*R*)-Enantiomers, da die entscheidenden CF₃-Gruppen in *meta*-Position zum *N*-gebundenen Aromaten innerhalb der Seitenarmstruktur stehen, sodass

der Einfluss der Donorgruppe im Übergangszustand der Katalysereaktion überwiegt. Unter organokatalytischen Reaktionsbedingungen konnte mit Camphercarbenvorstufe **333** (Tabelle 12, Eintrag 24) zudem kein Katalyseprodukt isoliert werden, sodass nicht eindeutig geklärt ist, wann bei Vorhandensein einer bestimmten Donorgruppe innerhalb der Camphercarbenstruktur die Anwesenheit von Cu(I)Cl zur Bildung von Katalyseprodukt und enantiomerem Überschuss erforderlich ist. Der Wirkung einer *ortho*-Substitution des Aromaten im ersten Seitenarm hinsichtlich der Bildung des (*R*)-Enantiomers von **420** wird durch die Ergebnisse mit der Camphercarbenvorstufe **330** (Tabelle 12, Eintrag 25) unterstützt. Obwohl dieser in Form eines Anisolrestes durch die Methoxygruppe über einen schwachen Donor im ersten Seitenarm verfügt, überwiegt die sterische Hinderung dieser Gruppe gegenüber dem Substrat sowohl bei Durchführung Cu(I)-katalysierter-, wie auch organokatalytischer Reaktionen. Der bestimmte enantiomere Überschuss von 53 % *ee* fällt in Toluol im Vergleich zu THF mit 16 % *ee* beträchtlich höher aus, sodass von einem enormen Einfluss des Lösungsmittels auf die Katalysereaktion ausgegangen werden kann. Die Camphercarbenvorstufe **428** (Tabelle 12, Eintrag 27) repräsentiert den letzten Vertreter an bidentaten Liganden, die in dieser Katalysereaktion untersucht wurden. Durch die Tolystruktur im ersten Seitenarm erzeugt auch er trotz Morpholin als Donorgruppe im zweiten Seitenarm bevorzugt das (*R*)-Enantiomer und ist dazu auf die Anwesenheit von Cu(I)Cl angewiesen. Interessant ist hierbei, dass unter organokatalytischen Bedingungen, wie bei der Camphercarbenvorstufe **336** (Tabelle 12, Eintrag 26), die Wirkung der Donorgruppe nicht zur Bildung des (*S*)-Enantiomers führt. Es wird angenommen, dass im Gegensatz zur Carbenvorstufe **336** (Tabelle 12, Eintrag 26), die einen geringen enantiomeren Überschuss von 30 % *ee* erzeugte, Carbenvorstufe **428** (Tabelle 12, Eintrag 27) mit seiner Morpholin-Donorgruppe nicht gegen die sterische Hinderung der Tolygruppe bei organokatalytischen Reaktionsbedingungen ankommen konnte. Betrachtet man die Katalysereaktion der Camphercarbenvorstufe **426** (Tabelle 12, Eintrag 15), die über die gleiche Donorgruppe im zweiten Seitenarm, aber anstelle der Tolygruppe einen Benzolrest als ersten Seitenarm trägt, können sowohl **426** (Tabelle 12, Eintrag 15) als auch **428** (Tabelle 12, Eintrag 27) nur enantiomeren Überschuss aufbauen, wenn die Katalysereaktion Cu(I)-katalysiert erfolgt. Da die Tolygruppe im ersten Seitenarm von **428** (Tabelle 12, Eintrag 27) bevorzugt das (*R*)-Enantiomer von **420** bildet, fällt in Gegenwart von Cu(I)Cl der enantiomere Überschuss mit 22 % *ee* auch geringer aus als bei **426** (Tabelle 12, Eintrag 15). Dies bedeutet auch, dass Toly-substituierte Camphercarbenvorstufen nicht nur in Gegenwart von Cu(I)Cl zur Bildung des (*R*)-Enantiomers führen können, sondern auch unter organokatalytischen

Reaktionsbedingungen bevorzugt das (*R*)-Enantiomer von **420** gebildet werden kann. Betrachten wir die monodentaten Camphercarbenvorstufen der **Einträge 4-14 (Tabelle 12)**. Die **Einträge 4 und 5 (Tabelle 12)** umfassen dabei Katalysereaktionen in denen die Camphercarbenvorstufen im ersten Seitenarm nur über sehr kleine Alkylgruppen (Methyl bzw. Ethyl) verfügen. Die Carbenvorstufen **422 (Tabelle 12, Eintrag 4)** und **423 (Tabelle 12, Eintrag 5)** tragen dabei im zweiten Seitenarm das gleiche Strukturmotiv, wobei es sich um einen 2,4,6-Trimethylbenzylrest handelt. In beiden Fällen wird bevorzugt das (*R*)-Enantiomer von **420** unter Cu(I)-katalysierten Reaktionsbedingungen gebildet. Die nur mit Carbenvorstufe **423 (Tabelle 12, Eintrag 5)** erhaltenen organokatalytischen Reaktionsergebnisse weisen auf einen signifikanten Verlust an enantiomerem Überschuss in Abwesenheit von Cu(I)Cl hin. Es wird angenommen, dass die flexible 2,4,6-Trimethylbenzylgruppe in Kombination mit der geringen sterischen Wechselwirkung und der hohen Flexibilität des abgewandten kleinen Alkylrestes bei beiden Liganden, nur in Form eines Cu(I)-NHC-Komplexes die chirale Information der Camphercarbengrundstruktur übertragen kann. Ohne Donorgruppen kann daher bei organokatalytischen Reaktionen keine zusätzliche sterische Wechselwirkung des Carbenliganden zum B₂Pin₂-Fragment bzw. zum Substrat aufgebaut werden. Auffällig ist jedoch der große Unterschied hinsichtlich der erzielten Ausbeute für die Cu(I)-katalysierte Reaktion. Camphercarbenvorstufe **422 (Tabelle 12, Eintrag 4)** erzeugte nur eine sehr geringe Ausbeute von 12 %, während **423 (Tabelle 12, Eintrag 5)** eine moderate Ausbeute von 51 % erreichte. Die monodentaten Carbenvorstufen **371 (Tabelle 12, Eintrag 6)** und **424 (Tabelle 12, Eintrag 7)** bilden die Gruppe der symmetrisch *N,N'*-disubstituierten Camphercarbenvorstufen, die im Rahmen der Untersuchung dieser Katalysereaktion eingesetzt wurden. Carbenvorstufe **371 (Tabelle 12, Eintrag 6)** beinhaltet zwei Benzyl-, Carbenvorstufe **424 (Tabelle 12, Eintrag 7)** zwei 2,4,6-Trimethylbenzylseitenarme. Beide Camphercarbenvorstufen wurden sowohl in Cu(I)-, als auch organokatalytischen Reaktionen eingesetzt, wobei in beiden Fällen bis auf die Cu(I)-katalysierte Reaktion mit Carbenvorstufe **371 (Tabelle 12, Eintrag 6)** moderate Ausbeuten von bis zu 53 % für die Bildung von **251** erzielt wurden. Hinsichtlich des enantiomeren Überschusses konnten nur geringe Werte von bis zu 17 % *ee* für die Bildung des (*R*)-Enantiomers von **420** unter organokatalytischen Reaktionsbedingungen mit Carbenvorstufe **371 (Tabelle 12, Eintrag 6)** beobachtet werden. **371 (Tabelle 12, Eintrag 6)** erwies sich gegenüber **424** in beiden Katalyseformen als der effizientere Carbenligand hinsichtlich des erzeugten enantiomeren Überschusses, obwohl davon ausgegangen werden kann, dass **371 (Tabelle 12, Eintrag 6)** mit den kleineren Benzylmotiven eine geringere

sterische Wechselwirkung gegenüber dem Substrat aufbauen kann als **424**. Die **Einträge 8-12** in **Tabelle 12** der Gruppe von monodentaten Camphercarbenvorstufen zeichnen sich alle durch die Eigenschaft aus, dass die verwendeten Camphercarbenvorstufen im ersten Seitenarm eine Tolygruppe tragen. In den zuvor diskutierten Einträgen führte die Tolygruppe insbesondere bei Cu(I)-katalysierten Reaktionen verstärkt zur Bildung des (*R*)-Enantiomers von **420**, oder führte zur Verminderung, bzw. Aufhebung der Wirkung einer Donorgruppe im benachbarten Seitenarm. Für einen Großteil der untersuchten Carbenvorstufen konnte dieses Verhalten bestätigt werden (**Tabelle 12, Einträge 9-12**). Die Diskussion dieser Gruppe beginnt jedoch mit einem Ausnahmefall, der Carbenvorstufe **335** (**Tabelle 12, Eintrag 8**), welche sowohl unter Cu(I)-, als auch organokatalytischen Reaktionsbedingungen das (*S*)-Enantiomer von **420** bildete. Durch die Katalysereaktion wird erneut gezeigt, dass der Typ des gebildeten Enantiomers nicht direkt aus der Struktur der Camphercarbenvorstufen abgeleitet werden kann. Im Vergleich zu den anderen Toly-substituierten Camphercarbenvorstufen wird angenommen, dass die Struktur des zweiten Seitenarms der Camphercarbenvorstufe im Cu(I)-NHC-Komplex bzw. dem Borylintermediat bei organokatalytischen Reaktionen nicht zu klein ausfallen darf, um das (*R*)-Enantiomer zu bilden. Carbenvorstufe **335** (**Tabelle 12, Eintrag 8**) erzeugte unter organokatalytischen Bedingungen ein nahezu racemisches Katalyseprodukt (4 % *ee*), sodass angenommen wird, dass der Aufbau von enantiomerem Überschuss bevorzugt über den Cu(I)-NHC-Komplex erfolgt, mit dem 27 % *ee* erzielt wurden und die Wirkung der Tolygruppe im Boryl-Cu(I)-Intermediat geringer ausfällt. Alle anderen Tolygruppe-tragenden Camphercarbenvorstufen führten ausschließlich zur Bildung des (*R*)-Enantiomers von **420** (**Tabelle 12, Einträge 9-12**). Moderate bis gute enantiomere Überschüsse wurden dabei bevorzugt in Cu(I)-katalysierten Reaktion erhalten. Bei der Durchführung organokatalytischer Reaktionen wurden entweder nur sehr geringe *ee*-Werte erhalten, oder nur ein racemisches Katalyseprodukt gebildet (**Tabelle 12, Einträge 10 und 12**). Die Camphercarbenvorstufe **425** (**Tabelle 12, Eintrag 9**) erzielte bei einer geringen Ausbeute von 31 % bereits 50 % *ee*. Indem der sterisch noch zu flexible 2,4,6-Trimethylbenzylseitenarm von **425** (**Tabelle 12, Eintrag 9**) in Carbenvorstufe **385** (**Tabelle 12, Eintrag 10**) durch ein Diarylmotiv in Form eines Biphenylseitenarms ersetzt wurde, konnte der enantiomere Überschuss geringfügig auf 57 % *ee* unter Verlust an Ausbeute gesteigert werden. Die Camphercarbenvorstufe **337** (**Tabelle 12, Eintrag 11**) mit einem benzylich flexibler angebundenen Anthracenseitenarm ermöglichte bei gleichem enantiomeren Überschuss wie Carbenvorstufe **385** (**Tabelle 12, Eintrag 10**) eine deutlich höhere Ausbeute von 49 % im Gegensatz zu 23 %, obwohl weniger sterische Hinderung

gegenüber der C-10-Methylgruppe der Camphercarbengrundstruktur und somit eine weniger definierte Umgebung für das Substrat im *in-situ* gebildeten Cu(I)-NHC-Komplex aufgebaut wird. Die ausgedehnte Bisnaphthylstruktur des zweiten Seitenarms der Camphercarbenvorstufe **338** (Tabelle 12, Eintrag 12), die als strukturelle Erweiterung des Biphenylsystems von Carbenvorstufe **385** (Tabelle 12, Eintrag 10) angesehen werden kann, lieferte entgegen den Erwartungen sowohl in Cu(I)-, als auch organokatalytischen Reaktionen keinen enantiomeren Überschuss für das Katalyseprodukt **251**. Es wird angenommen, dass das 2,2'-Bisnaphthylmotiv durch die Substitutionsposition der Naphthylringe über eine zu hohe Flexibilität im Cu(I)-NHC-Komplex verfügt und im Gegensatz zu dem 1,1'-Bisnaphthylmotiv der Camphercarbenvorstufe **327** (Tabelle 12, Eintrag 23) daher keinen enantiomeren Überschuss aufbauen kann, oder es nicht zur Bildung des NHC-Cu(I)-Borylintermediats mit der Camphercarbenvorstufe **338** (Tabelle 12, Eintrag 12) gekommen ist. In Analogie zu den Ergebnissen mit Carbenvorstufe **335** (Tabelle 12, Eintrag 8) erzeugte auch die Camphercarbenvorstufe **342** (Tabelle 12, Eintrag 13) zwar einen geringeren enantiomeren Überschuss von lediglich 7 % *ee*, jedoch ebenfalls das (*S*)-Enantiomer von **420**. Die Einführung eines weiteren *ortho*-gebundenen Phenylringes im ersten Seitenarm steigerte die Tendenz zur Bildung des (*R*)-Enantiomers im Cu(I)-NHC-Komplex und führte bei organokatalytischen Reaktionen zur Bildung eines racemischen Katalyseproduktes. Der mit Abstand höchste enantiomere Überschuss für die Bildung des (*R*)-Enantiomers von **420** wurde mit der Camphercarbenvorstufe **348** (Tabelle 12, Eintrag 14) erzielt. Der erste Seitenarm des Liganden besteht aus einem Mesitylrest, während der zweite Seitenarm wie bei den Carbenvorstufen **335** (Tabelle 12, Eintrag 8) und **342** (Tabelle 12, Eintrag 13) durch eine Methylgruppe repräsentiert wird. Hinsichtlich der Substitution weist **348** (Tabelle 12, Eintrag 14) durch seinen Mesitylenseitenarm bestimmte Parallelen zu der von McQuade *et al.*²⁹³ untersuchten *N*-heterocyclischen Sechsringscarbenvorstufe **419** auf. Carbenvorstufe **348** (Tabelle 12, Eintrag 14) zeigte sowohl in Cu(I)-katalysierten, als auch organokatalytischen Reaktionen einen sehr guten enantiomeren Überschuss von bis zu 82 % *ee* auf. Unter organokatalytischen Reaktionsbedingungen fällt der enantiomere Überschuss mit 72 % *ee* von **348** (Tabelle 12, Eintrag 14) etwas geringer aus, führt aber dennoch zur Bildung des (*R*)-Enantiomers von **420**. **Abbildung 136** zeigt den dreidimensionalen Verlauf des mittels DAD-Detektors ermittelten racemischen Gemisches von Alkohol **420**, welcher durch die achiralen Katalysereaktionen mit dem *N*-heterocyclischen Liganden SIMes **421** (Tabelle 12, Eintrag 3) zur Verifizierung der bestimmten Retentionszeiten synthetisiert wurde.

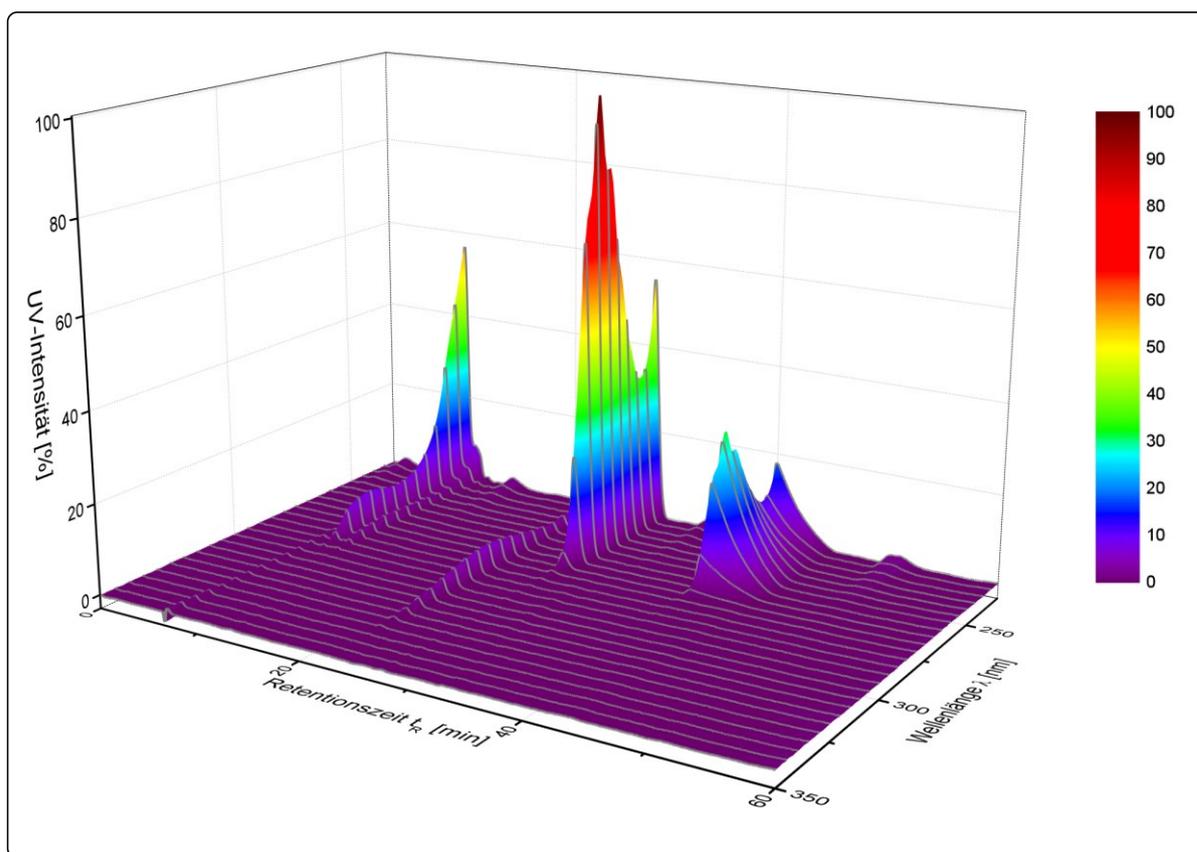


Abbildung 136: DAD-Visualisierung zur Erfassung des enantiomeren Überschusses eines racemischen Gemisches von Alkohol 420.

Die beiden Enantiomere bei ca. 30 min (*S*) und 40 min (*R*) zeigen ein identisches Absorptionsspektrum in Abhängigkeit der Wellenlänge. Das (*R*)-Enantiomer von **420** zeigt ein starkes „Tailing“ und fällt daher deutlich kleiner in seiner Signalintensität gegenüber dem (*S*)-Enantiomer aus. Neben der charakteristischen Wechselwirkung des (*R*)-Enantiomers von **420** zur chiralen stationären Phase wird dies unter anderem durch die geringe Flussrate von 0.5 mL/min, die geringe Polarität von lediglich 5 % 2-Propanol in *n*Hexan, sowie die dadurch erzeugte lange Messzeit verursacht. Dennoch konnten auf diesem Weg die beiden Enantiomere klar voneinander und vor allem von den vor-, nach-, und zwischen ihnen retardierenden Verunreinigungen getrennt werden. Der für Verbindung **420** mittels DAD-Detektor beobachtete, charakteristische Verlauf bei der verwendeten chiralen OD-H-Trennsäule wird zusätzlich durch Literaturdaten unterstützt.³⁰⁰ Dem gegenüber steht die DAD-Visualisierung des chiralen Alkohols **420**, welcher mit der Camphercarbenvorstufe **348** (Tabelle 12, Eintrag 14) unter Cu(I)-katalysierten Reaktionsbedingungen erhalten wurde (Abbildung 137). Das Signal bei $t_R \approx 40$ min für das (*R*)-Enantiomer, fällt durch den hohen enantiomeren Überschuss von 82 % *ee* trotz starkem „Tailing“ signifikant höher aus und übersteigt das Signal des (*S*)-Enantiomers bei $t_R \approx 30$ min deutlich.

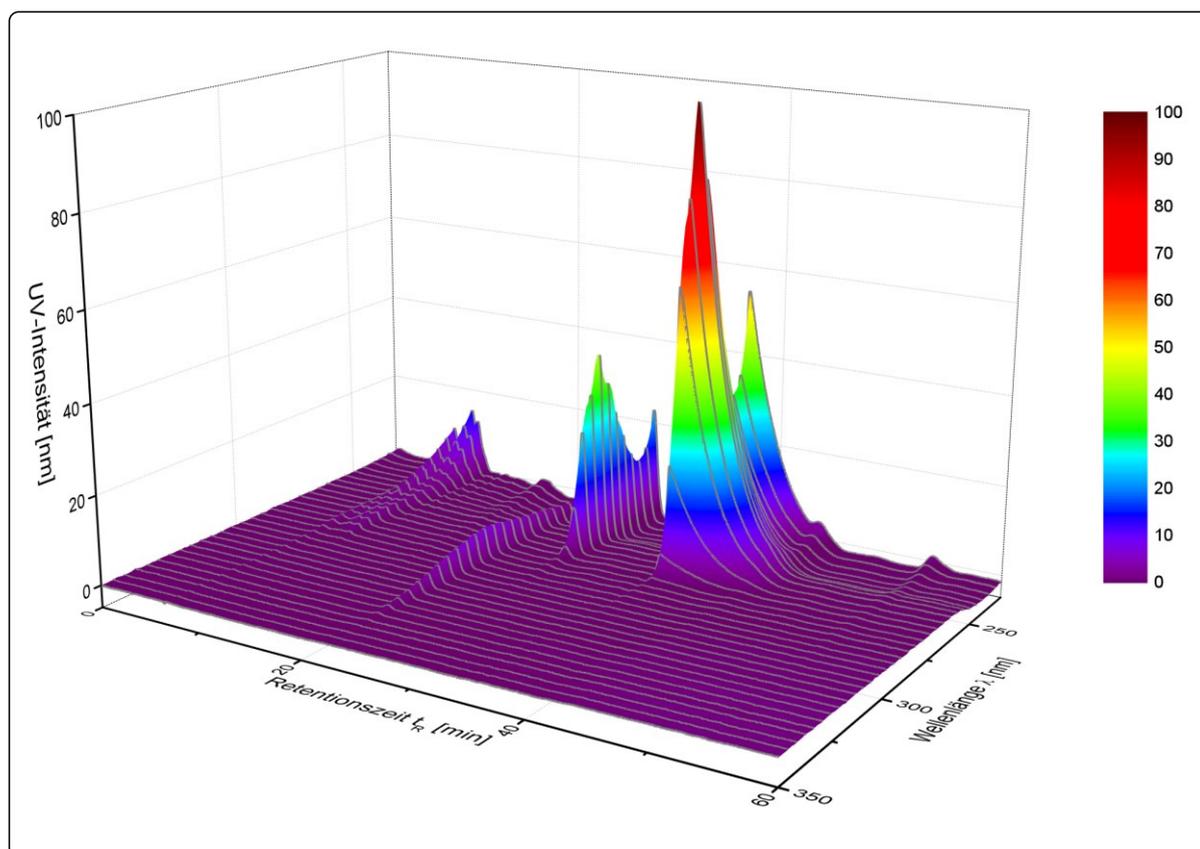


Abbildung 137: DAD-Visualisierung zur Erfassung des enantiomeren Überschusses des von Camphercarbenvorstufe 348 erzeugten chiralen Alkohols 420.

Unter Berücksichtigung der anderen Katalysereaktionen ist anzunehmen, dass die Bindung des Carbenliganden aus Carbenvorstufe **348** (Tabelle 12, Eintrag 14) an das Cu(I)-Zentrum eines Übergangsmetallkomplexes eine definierte Umgebung für die 1,4-konjugierte Additionsreaktion an das Substratmolekül schafft, als im reinen NHC-Borylintermediat. Das der enantiomere Überschuss im Vergleich zu den Liganden **335** und **342** bei **348** (Tabelle 12, Einträge **8**, **13** und **14**) derartig signifikant ansteigt, kann nur durch die sterische Hinderung der Mesitylgruppe zum Substrat verursacht werden. Die letzte Gruppe an untersuchten Camphercarbenvorstufen entspricht den stark Donor-funktionalisierten, tridentaten Camphercarbenvorstufen **305**, **309** und **372** (Tabelle 12, Eintrag **28**, **29** und **30**). Die räumlich sehr kleine Hydroxyfunktion von Carbenvorstufe **305** (Tabelle 12, Eintrag **28**), konnte trotz anzunehmender Koordination an das Cu(I)-Zentrum, sowohl unter organokatalytischen als auch Cu(I)-katalysierten Reaktionsbedingungen nahezu keinen enantiomeren Überschuss (5 % *ee*) erzeugen, was eine nicht erfolgende Komplexbildung vermuten lässt. Die tridentate Camphercarbenvorstufe **309** (Tabelle 12, Eintrag **29**) mit einer Pyridingruppe im ersten Seitenarm und einer Pyridylfunktion als zweiten Seitenarm, erwies sich unter allen untersuchten Liganden als der geeignetste, um das (*S*)-Enantiomer von **420** zu bilden. **Abbildung 138** zeigt die DAD-Visualisierung des unter organokatalytischen

Reaktionsbedingungen mit Carbovorstufe **309** (Tabelle 12, Eintrag 29) erhaltenen chiralen Alkohols **420**.

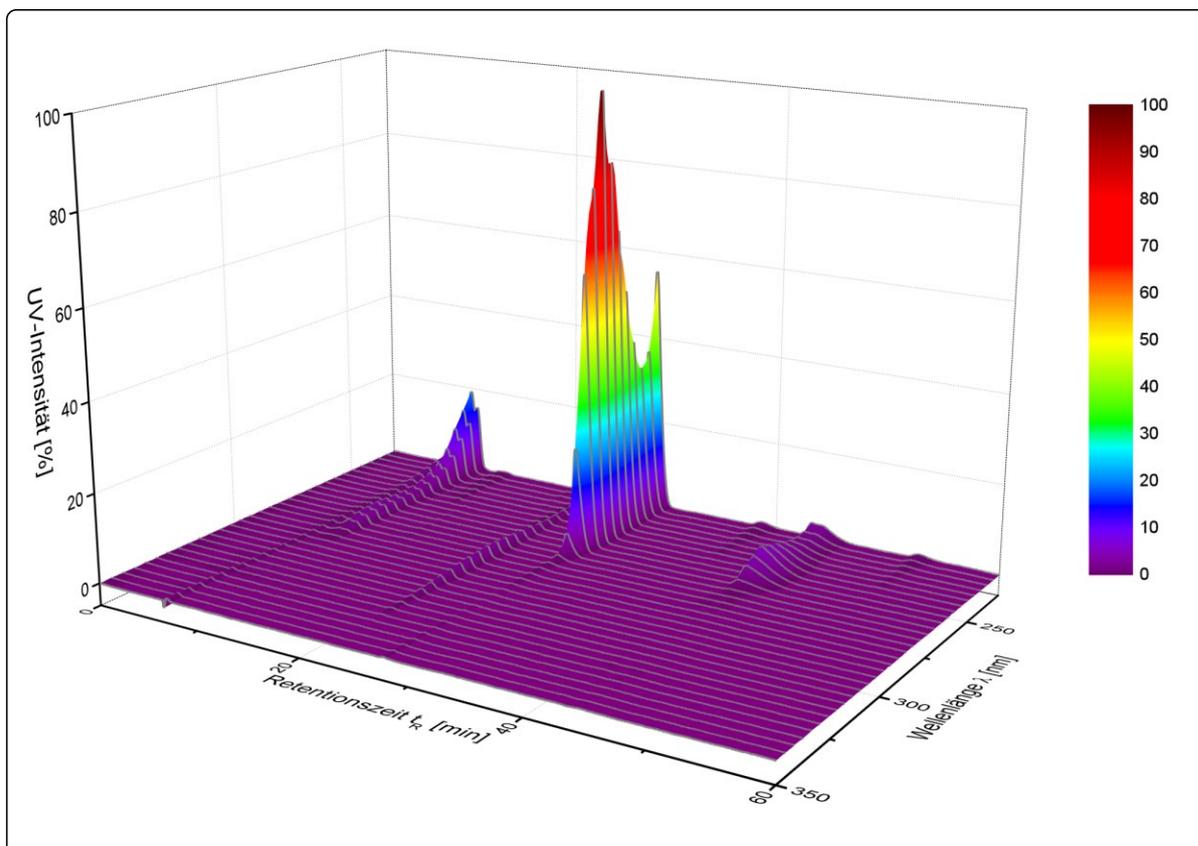


Abbildung 138: DAD-Visualisierung zur Erfassung des enantiomeren Überschusses des von Camphercarbovorstufe **309** erzeugten chiralen Alkohols **420**.

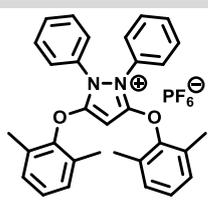
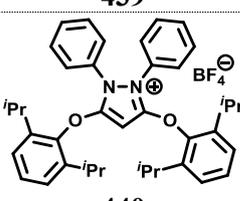
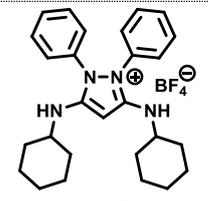
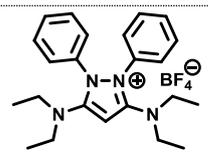
Aufgrund des fehlenden „Tailings“ des (*S*)-Enantiomers bei $t_R \approx 30$ min von **420** ist die Signalintensität des (*R*)-Enantiomers bei $t_R \approx 40$ min stark gegenüber der des ersten Enantiomers verringert. Unter organokatalytischen Reaktionsbedingungen wurde von Camphercarbovorstufe **309** (Tabelle 12, Eintrag 29) ein enantiomerer Überschuss von 78 % *ee* erzielt. Da der *ee*-Wert bei Anwesenheit von Cu(I)Cl nur 65 % *ee* entspricht, kann angenommen werden, dass die Donorgruppen im NHC-Boryl-Intermediat von **309** (Tabelle 12, Eintrag 29) eine definierte sterische Umgebung für das Substratmolekül durch Koordination der B₂Pin₂-Spezies aufbauen können, als es im Cu(I)-NHC-Komplex der Fall ist. In Analogie zu den Einträgen 25 und 30 (Tabelle 12) fällt der enantiomere Überschuss in THF deutlich geringer aus. Auch die strukturell gegenüber **309** (Tabelle 12, Eintrag 29) identische Carbovorstufe **372** (Tabelle 12, Eintrag 30) mit PF₆⁻ als Gegenion zeigte in THF bei gleichen Reaktionsbedingungen wie Carbovorstufe **309** (Tabelle 12, Eintrag 29) einen vergleichbar niedrigeren enantiomeren Überschuss von 35 % *ee*.

2.3.5.3 Cu(I)-katalysierte B₂Pin₂-Addition an α,β -ungesättigte Substratverbindungen

Nachdem in **Abschnitt 2.3.5.2** durch Variation des Substitutionsmusters der Seitenarme der Camphercarbenvorstufen, sowie der Reaktionsbedingungen sich mit den Camphercarbenvorstufen **348** (**Tabelle 12, Eintrag 14**) und **309** (**Tabelle 12, Eintrag 29**) die besten enantiomeren Überschüsse zur Bildung des (*R*)-, bzw. (*S*)-Enantiomers von **420** ergaben, wurden aufgrund des höheren *ee*-Wertes mit Carbenvorstufe **348** (**Tabelle 12, Eintrag 14**) 1,4-konjugierte Additionsreaktionen an verschiedenen Substratstrukturen durchgeführt, um die Toleranz des entwickelten Katalysesystems mit der Camphercarbenvorstufe **348** (**Tabelle 12, Eintrag 14**) gegenüber unterschiedlichen α,β -ungesättigten Verbindungen zu untersuchen. Zur Verifikation der sich verändernden Retentionszeiten gegenüber des Alkohols **420** erfolgten parallel zu chiralen mit Carbenvorstufe **348** (**Tabelle 12, Eintrag 14**) durchgeführte-, auch achirale Katalysereaktionen in denen symmetrisch substituierte Pyrazolsalze, welche von M.Sc. Andreas Klöpping (Arbeitskreis Prof. Dr. Henkel) zur Verfügung gestellt wurden, zum Einsatz kamen. Diese Carben-Allen-artigen Liganden wurde bisher nicht in Katalysereaktionen untersucht, sodass zunächst Vorversuche mit Zimtsäuremethylester **249** unter den gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt wurden, die auch bei den Voruntersuchungen mit den Camphercarbenvorstufen Verwendung fanden. **Tabelle 13** zeigt die für die Bildung des BPin-Additionsproduktes **251** erhaltenen Ausbeuten, sowie die verwendeten Ligandenstrukturen. Bei den untersuchten Pyrazolsalzen handelt es sich um Fünfringsysteme, die alle bei Carbenbildung über ein Diphenylrückgrat stabilisiert werden. Die Anbindung der Seitenarmstrukturmotive erfolgt entweder über Sauerstoff (Pyrazolsalz **439** und **440**), oder Stickstoff (Pyrazolsalz **441** und **442**). Diese bestehen aus aromatischen Diisopropyl-, Dimethylbenzol-, Cyclohexyl-, oder Diethylaminoresten. Bis auf Pyrazolsalz **439** (**Tabelle 13, Eintrag 1**), das auch unter organokatalytischen Bedingungen untersucht wurde, erfolgte die achirale Katalysereaktion der Pyrazolsalze **440-442** (**Tabelle 13, Eintrag 2-4**) ausschließlich unter Cu(I)-katalysierten Reaktionsbedingungen. Pyrazolsalz **439** (**Tabelle 13, Eintrag 1**) führte unter organokatalytischen Reaktionsbedingungen in Analogie zu den erhaltenen Ergebnissen der Camphercarbenvorstufen des Typs **233** und **234** zu einer leicht erhöhten Ausbeute. Unter Cu(I)-katalysierten Reaktionsbedingungen erbrachten alle Pyrazolsalze (**Tabelle 13, Einträge 1-4**) nahezu gleiche moderate Ausbeuten um 50 %, sodass keiner der Pyrazolsalze bevorzugt in den achiralen Katalysereaktionen eingesetzt wurde. Nach der Voruntersuchung der Pyrazolsalze erfolgte in analogen Reaktionsschritten zu

dem in **Abbildung 133** vorgestellten Reaktionsschema die 1,4-konjugierte Additionsreaktion mit Camphercarbovorstufe **348** (**Tabelle 12, Eintrag 14**) sowie einem Pyrazolsalz an verschiedenen α,β -ungesättigten Substratverbindungen unter Cu(I)-katalysierten Reaktionsbedingungen, sowie deren Überführung mittels Oxidationsreaktion in die entsprechenden Alkohole zur Bestimmung des enantiomeren Überschusses.

Tabelle 13: Übersicht über Ausbeute und Reaktionsbedingungen für Additionsreaktionen von 254 mit Pyrazol-2-ylidenvorstufen.¹

Eintrag	Carbovorstufe ²	Lösungsmittel	Katalysator	Ausbeute [%]
1	 439	Toluol	Cu(I)Cl	42
		Toluol	----	58
2	 440	Toluol	Cu(I)Cl	49
3	 441	Toluol	Cu(I)Cl	44
4	 442	Toluol	Cu(I)Cl	48

¹ Reaktionsbedingungen: 10 mol % Cu(I)Cl, 11 mol % Pyrazolsalz **439–442**, 12 mol % KHMDS, 100 mg Substrat, 1.1 eq B₂Pin₂, 0.3 eq NaO^tBu, 2 eq MeOH in Toluol.

² Die eingesetzte Carbovorstufe wurde von M.Sc. Andreas Klöpping zur Verfügung gestellt.

Die dabei gewählten Reaktionsbedingungen wurden wie folgt festgelegt. Zur Steigerung der Ausbeute wurde eine neue Katalysatorbeladung der Camphercarbovorstufe **348** (**Tabelle 12, Eintrag 14**) mit 20 mol % gewählt. Um die von KHMDS in Gegenwart von Cu(I)Cl auftretende achirale Katalysereaktion zu unterdrücken, wurde die Menge an Cu(I)Cl auf 20 mol % festgelegt und die Menge an KHMDS auf 18 mol % herabgesetzt. Bei den achiralen Katalysereaktionen mit den Pyrazolsalzen wurde das gleiche Mengenverhältnis zwischen Salz, Cu(I)Cl und KHMDS verwendet, wobei alle Reaktionen mit 15 mol %

Katalysatorbeladung durchgeführt wurden. Hinsichtlich der funktionellen Gruppen wurden dazu Ester, wie das Standardsubstrat **249** und neue Substrate wie funktionalisierte Ketone, Aldehyde und Nitroverbindungen untersucht. **Tabelle 14** zeigt die dabei erzielten Ausbeuten und enantiomere Überschüsse und falls aus der Literatur bekannt, auch die Konfiguration des gebildeten Enantiomers. Die **Einträge 1 und 2** in **Tabelle 14** stellen Katalysereaktionen mit Estern und die **Einträge 3-7** mit Ketonen dar. Der **Eintrag 8** (**Tabelle 14**) repräsentiert ein Beispiel für ein Nitroolefin, während in **Eintrag 9** (**Tabelle 14**) ein Aldehyd als Substratverbindung für die Katalysereaktion eingesetzt wurde. Bereits in **Eintrag 1** (**Tabelle 14**) ist zu erkennen, dass aufgrund der höheren Katalysatorbeladung eine größere Ausbeute des PBin-Additionsproduktes **251** und in Folge dessen des Alkohols **420** eintritt, als es bei den in **Abschnitt 2.3.5.2** beschriebenen Reaktionsbedingungen der Fall ist. Unerwartet ist jedoch der gleiche enantiomere Überschuss. Da die Substratreaktionen mit einer geringeren Menge an KHMDS durchgeführt wurden, sollte auch kein racemisches Katalyseprodukt gebildet werden und daher der enantiomere Überschuss mit Camphercarbovorstufe **348** (**Tabelle 14, Einträge 1-9**) größer als 82 % *ee* ausfallen. Der Ester **443** (**Tabelle 14, Eintrag 2**) wurde in Vergleich zum Standardsubstrat **249** sowohl in der achiralen-, als auch in der chiralen Katalysereaktion mit signifikant niedrigerer Ausbeute gebildet. Zudem fällt auch der enantiomere Überschuss mit 65 % *ee* deutlich geringer aus, was auf die größere Flexibilität des über eine Ethylenbrücke angebindenen Benzolrestes zurückgeführt werden kann. Bis auf **Eintrag 4** (**Tabelle 14**) konnte unabhängig von dem verwendeten Substratmolekül bei Bildung des BPin-Additionsproduktes, auch der durch die Oxidationsreaktion erzeugte Alkohol säulenchromatographisch isoliert werden. In Analogie zu den Vorversuchen fällt die Ausbeute der Pyrazolsalze im Durchschnitt höher aus als bei den Camphercarbovorstufen des Typs **233** und **234**. Dieses Verhalten konnte auch bei der Untersuchung der Substratverbindungen bestätigt werden (**Tabelle 14, Einträge 3-5**), obwohl hier die Pyrazolsalze nur mit 15 mol % Katalysatorbeladung eingesetzt wurden. **Eintrag 1** (**Tabelle 14**) stellt die einzige Ausnahme dar, in der die Camphercarbovorstufe **348** (**Tabelle 14, Einträge 1-9**) mehr BPin-Additionsprodukt generierte, als das verwendete Pyrazolsalz **440** (**Tabelle 14, Einträge 1 und 5**). **Eintrag 3** (**Tabelle 14**) mit *trans*-Chalcon **444** zeigte das gleiche Verhalten. Das Pyrazolsalz **439** (**Tabelle 14, Eintrag 2**) erzeugte das BPin-Additionsprodukt von **444** dabei mit einer sehr guten Ausbeute von 93 %, was auf die verringerte sterische Hinderung durch den Wegfall der Diisopropylgruppen im Vergleich zu dem Pyrazolsalz **440** (**Tabelle 14, Einträge 1 und 5**) zurückgeführt werden kann.

Tabelle 14: Übersicht über Ausbeuten und enantiomere Überschüsse für 1,4-konjugierte Additionsreaktionen an α,β -ungesättigte Substratverbindungen.¹

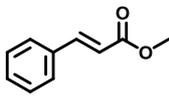
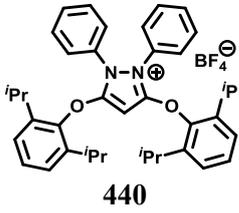
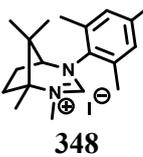
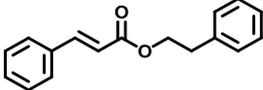
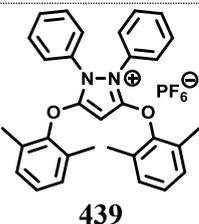
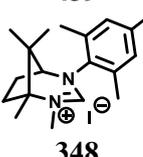
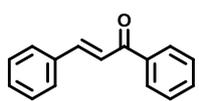
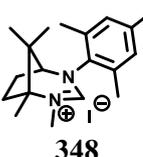
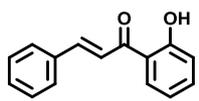
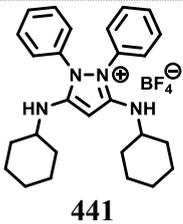
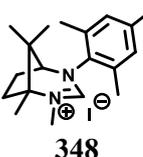
Eintrag	Substrat	Carbenvorstufe ²	Enantiomer ³	Ausbeute [%]	Oxidationsausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	 249	 440	----	49	n.b. ⁴	rac
		 348	(<i>R</i>)	67	99	82
2	 443	 439	----	14	76	rac
		 348	n.b. ⁴	47	85	65
3	 444	 439	----	93	66	rac
		 348	(<i>R</i>)	47	89	30
4	 445	 441	----	59	n.b. ¹	rac
		 348	n.b. ⁴	56	n.b. ¹	47

Tabelle 14 (Fortsetzung): Übersicht über Ausbeuten und enantiomere Überschüsse für 1,4-konjugierte Additionsreaktionen an α,β -ungesättigte Substratverbindungen.¹

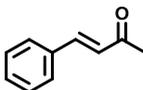
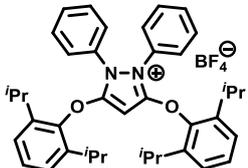
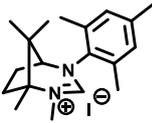
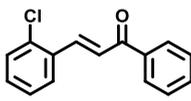
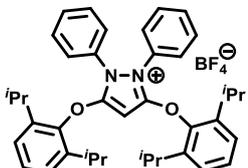
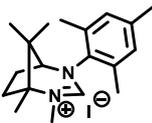
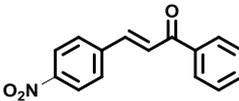
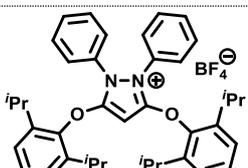
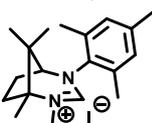
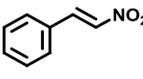
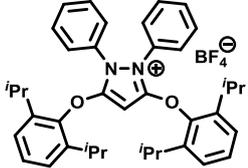
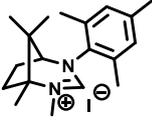
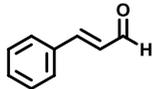
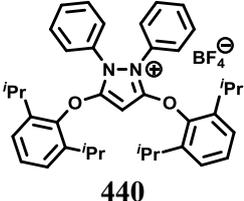
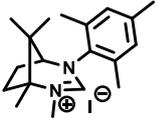
Eintrag	Substrat	Carbenvorstufe ²	Enantiomer ³	Ausbeute [%]	Oxidationsausbeute [%]	ee [%]
5	 446	 440	----	78	91	rac
		 348	(S)	67	76	18
6	 447	 440	----	----	----	----
		 348	----	----	----	----
7	 448	 440	----	----	----	----
		 348	----	----	----	----
8	 449	 440	----	----	----	----
		 348	----	----	----	----

Tabelle 14 (Fortsetzung): Übersicht über Ausbeuten und enantiomere Überschüsse für 1,4-konjugierte Additionsreaktionen an α,β -ungesättigte Substratverbindungen.¹

Eintrag	Substrat	Carbenvorstufe ²	Enantiomer ³	Ausbeute [%]	Oxidationsausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
9		 440	---	---	---	---
		 348	---	---	---	---

¹ Reaktionsbedingungen, chiral: 22 mol % Ligand, 20 mol % Cu(I)Cl, 18 mol % KHMDS, 100 mg Substrat, 1.1 eq B₂Pin₂, 0.3 eq NaO^tBu, 2 eq MeOH in Toluol; achiral: 15 mol % Ligand, 14 mol % Cu(I)Cl, 12 mol % KHMDS, 100 mg Substrat, 1.1 eq B₂Pin₂, 0.3 eq NaO^tBu, 2 eq MeOH in Toluol.

² Die in achiralen Katalysereaktionen eingesetzten Pyrazolsalze wurde von M.Sc. Andreas Klöpping zur Verfügung gestellt.

³ Konfiguration anhand von Literaturdaten ermittelt.

⁴ nicht bestimmt.

Die Camphercarbenvorstufe **348** (Tabelle 14, Einträge 1-9) führte wie bei Eintrag 2 (Tabelle 14) zu einem stark verringerten enantiomeren Überschuss von lediglich 30 % *ee*. Bei Keton **445** (Tabelle 14, Eintrag 4) erfolgte die 1,4-konjugierte Additionsreaktion der Carbenvorstufe **348** (Tabelle 14, Einträge 1-9) mit einer guten Ausbeute von 56 %, blieb allerdings dennoch hinter der Ausbeute des Pyrazolsalzes **441** (Tabelle 14, Eintrag 4) von 59 % zurück. Der enantiomere Überschuss von Carbenvorstufe **348** (Tabelle 14, Einträge 1-9) fiel mit 47 % *ee* bei Eintrag 4 (Tabelle 14) größer aus, als bei Keton **444** (Tabelle 14, Eintrag 3) und wurde anhand des Rohproduktes bestimmt, wobei durch die achirale Katalysereaktion die Retentionszeiten, bzw. die Bildung des Katalyseproduktes bestätigt werden konnte. Es kann angenommen werden, dass der höhere enantiomere Überschuss bei Eintrag 4 (Tabelle 14) durch zusätzliche koordinative Wechselwirkungen der Hydroxygruppe des Substrats **445** (Tabelle 14, Eintrag 4) an das bekanntlich oxophile Cu(I)-Zentrum des Übergangsmetallkomplexes verursacht wird und so das Substrat eine definierte Orientierung im Übergangszustand der Katalysereaktion einnimmt. Keton **446** (Tabelle 14, Eintrag 5) zeigte mit 18 % *ee* den niedrigsten enantiomeren Überschuss aller mit Camphercarbenvorstufe **348** (Tabelle 14, Einträge 1-9) untersuchten Ketone. Die Methylgruppe des Ketons entspricht einem sehr kleinen Alkylrest, sodass sich für den Cu(I)-NHC-Komplex zu viele Koordinationsgeometrien an das Substratmolekül im Übergangszustand der Katalysereaktion ergeben und der *ee*-Wert stark absinkt. Die vergleichbar leichte Zugänglichkeit zum Substrat **446** (Tabelle 14, Eintrag 5) führt aber auch

zu einer für die Camphercarbenstufe **348** (Tabelle 14, Einträge 1-9) sehr guten Ausbeute von 67 % und ist damit mit dem Ergebnis des Eintrags **1** (Tabelle 14) vergleichbar. Interessant ist bei Substrat **446** (Tabelle 14, Eintrag 5) jedoch die Konfiguration des gebildeten Enantiomers. Wie durch Literaturdaten bestätigt werden konnte, wird **446** (Tabelle 14, Eintrag 5) dabei zum entsprechenden (*S*)-Enantiomer umgesetzt.³⁰¹ Dies kann auf die Substratstruktur von **446** (Tabelle 14, Eintrag 5) zurückgeführt werden. Im Vergleich zu den Substraten der Einträge 2-4 (Tabelle 14) fällt der Strukturteil der gegenüber der Doppelbindung abgewandten Molekülseite in **446** (Tabelle 14, Eintrag 5) mit der Methylgruppe äußerst klein aus. Die Abhängigkeit der Konfiguration des gebildeten Enantiomers von der Substratstruktur wird jedoch auch von Hoveyda *et al.*²⁹⁵ beschrieben, bei dessen Katalysesystem unter organokatalytischen Reaktionsbedingungen ebenfalls das (*S*)-Enantiomer insbesondere bei α,β -ungesättigten Amiden und Aldehyden anstelle des bevorzugten (*R*)-Enantiomers gebildet wurde. Die Substratstruktur von **443** (Tabelle 14, Eintrag 2) und **446** (Tabelle 14, Eintrag 5) ist sehr ähnlich, der erzielte enantiomere Überschuss jedoch stark verschieden. Die funktionelle Gruppe des Esters scheint zu einer zusätzlichen Fixierung des Substrats bei Koordination des Cu(I)-NHC-Komplexes zu führen. Daher fällt der enantiomere Überschuss bei Substrat **443** (Tabelle 14, Eintrag 2) trotz einer flexibleren Struktur noch immer höher aus, als im Vergleich zu Keton **446** (Tabelle 14, Eintrag 5). Bei den übrigen Katalysereaktionen an Keton **447** und **448** (Tabelle 14, Einträge 6 und 7), dem Nitroolefin **449** (Tabelle 14, Eintrag 8) und Zimtaldehyd **450** (Tabelle 14, Eintrag 9) konnte kein entsprechendes BPin-Additionsprodukt sowohl mit dem Pyrazolsalz (Tabelle 14, Einträge 6-9) als auch mit der Camphercarbenstufe **348** (Tabelle 14, Einträge 1-9) isoliert werden. Auch ¹H NMR-Daten wiesen auf keinerlei Produktbildung hin.

3 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sollten mit Hilfe neuartiger *N*-heterocyclischer Sechsringcarbene auf der Basis von enantiomerenreiner Camphersäure asymmetrische Katalysereaktionen untersucht werden, in denen der Ligand entweder in Form eines *in-situ* gebildeten Übergangsmetallkomplexes oder als Organokatalysator seine chirale Information auf das Katalyseprodukt überträgt. Neben der Generierung hoher enantiomerer Überschüsse bei gleichzeitig hohen Ausbeuten in den untersuchten Katalysereaktionen, war ein weiterer Schwerpunkt die Variation der Seitenarmstrukturen der asymmetrisch *N,N'*-disubstituierten Camphercarbenvorstufen, um eine optimale Koordinationsgeometrie für die zu katalysierenden Substratmoleküle aufzubauen. Diese wurden nach der in **Abbildung 139** dargestellten Syntheseroute synthetisiert.

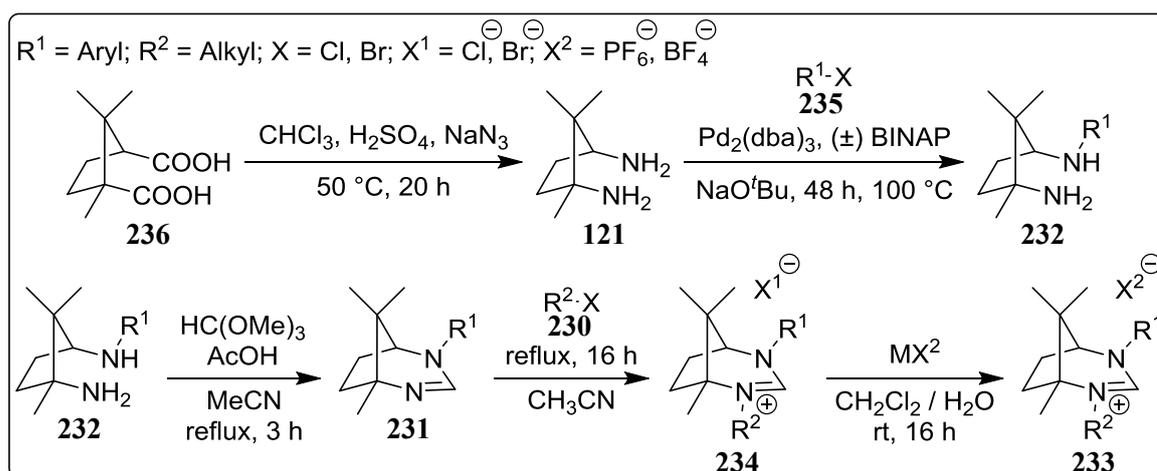


Abbildung 139: Syntheseroute asymmetrischer *N,N'*-disubstituierter Camphercarbenvorstufen des Typs 233 und 234.

Durch effiziente Kombination einer regioselektiv an Campherdiamin **121** erfolgenden Buchwald-Hartwig-Aminierung zur Einbringung eines Arylsubstituenten am primären Amin des sekundären Kohlenstoffs von **121**, sowie einer nucleophilen Substitutionsreaktion zum Aufbau der zweiten Seitenarmstruktur, konnten im Rahmen einer mehrstufigen Ligandensynthese eine Reihe neuer asymmetrisch *N,N'*-disubstituierter Camphercarbenvorstufen in moderaten bis guten Ausbeuten dargestellt werden, welche das Spektrum an bereits bekannten Strukturen erweitern. Die regioselektiv erfolgende Buchwald-Hartwig-Aminierung konnte dabei genutzt werden, um sowohl sterisch anspruchsvolle-, als auch Donor-funktionalisierte Arylmotive im ersten Seitenarm der Camphercarbenvorstufe aufzubauen. In gleicher Weise konnten nach dem Zwischenschritt der Cyclisierungsreaktion

zu den Tetrahydro-¹H-1,3-diazepinen **231** durch Synthese verschiedener Diarylchloride-, und bromide sterisch anspruchsvolle Diarylmotive im zweiten Seitenarm der Camphercarbenvorstufe aufgebaut werden. Zudem konnten durch kommerziell erhältliche Derivate ebenso Donorgruppen in Form von benzyllischen-, oder einfachen Alkylresten im zweiten Seitenarm der Camphercarbenvorstufen realisiert werden, sodass sich auch pincerartige Koordinationsgeometrien der Liganden an *in-situ* gebildeten Übergangsmetallkomplexen hinsichtlich der Bildung von enantiomerem Überschuss in Katalysereaktionen überprüfen ließen. Durch Anionen-Metathese konnte bei Bedarf das Gegenion der dargestellten, asymmetrisch *N,N'*-disubstituierten Camphercarbenvorstufen leicht in schwächer koordinierende Ionen überführt werden. Die dargestellten Carbenvorstufen wurden in Rh(I)-vermittelten Hydrogenierungsreaktionen, Ir(I)-vermittelten Transferhydrierungsreaktionen, Pd(II/IV)-vermittelten Aminooxygenierungs-, und Aryltrifluormethylierungsreaktionen, Ru(I)-katalysierten Etherifizierungsreaktionen, sowie Cu(II)-vermittelten 1,4-konjugierten Additionsreaktionen untersucht, in denen die *in-situ* gebildeten Camphercarbenübergangsmetallkomplexe kein-, oder nur ein racemisches Katalyseprodukt generierten. In asymmetrischen Zn(II)-katalysierten Additionsreaktionen konnte kein Einfluss der chiralen Camphercarbenvorstufen auf die Katalysereaktion festgestellt werden. Das Katalyseprodukt wurde stets als racemisches Gemisch isoliert. Dagegen konnte mit anders strukturierten *N*-heterocyclischen Sechs-, und Siebenringcarbenvorstufen mit chiralen Hydroxy-funktionalisierten Seitenarmmotiven sowohl die Bildung von Katalyseprodukt in geringen bis moderaten Ausbeuten, als auch der Transfer von chiraler Information durch die Bildung eines moderaten enantiomeren Überschusses gezeigt werden.

Bei der am intensivsten untersuchten Cu(I)-vermittelten 1,4-konjugierten Additionsreaktion von Bis(pinacolato)diboron **250** an α,β -ungesättigte Verbindungen wie Zimtsäuremethylester **249**, konnte in einer Reihe an Voruntersuchungen in moderaten Ausbeuten die Bildung eines durch die Anwesenheit der chiralen Camphercarbenliganden vermittelten, hohen enantiomeren Überschusses nachgewiesen werden (**Abbildung 140**). In Abhängigkeit des in den asymmetrisch *N,N'*-disubstituierten Camphercarbenvorstufen eingebrachten Substitutionsmusters, konnte nachweislich die Konfiguration des Katalyseproduktes hinsichtlich dem gebildeten (*R*-), oder (*S*-)Enantiomer von **251** gesteuert werden. Donorfunktionalisierte Camphercarbenvorstufen zeigten bevorzugt die Bildung des

(*S*)-konfigurierten, Toly-, bzw. *ortho*-substituierte Aromaten im ersten Seitenarm der Camphercarbenvorstufe die Bildung des (*R*)-konfigurierten Katalyseproduktes **251**.

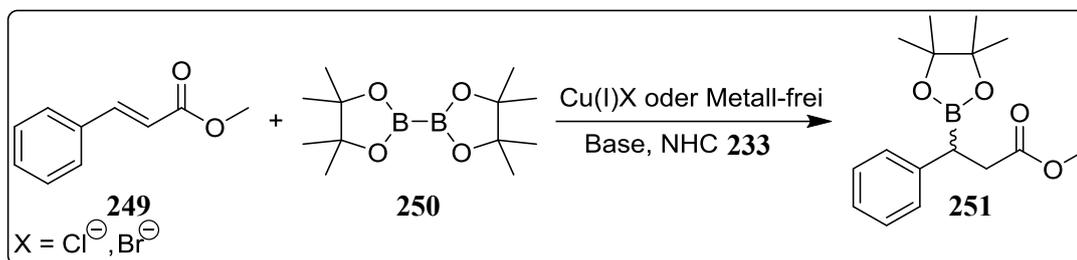


Abbildung 140: Cu(I)-katalysierte 1,4-Additionsreaktion von Diborreagenzien an α,β -ungesättigte Ester.

Durch Optimierung der Reaktionsparameter konnte ein maximaler enantiomerer Überschuss von 82 % *ee* bei moderater Ausbeute von 47 % unter Cu(I)-katalysierten Reaktionsbedingungen mit der Camphercarbenvorstufe **348** erzielt werden. Neben der Übergangsmetall-katalysierten Variante der 1,4-konjugierten Additionsreaktion, wurden die dargestellten Camphercarbenvorstufen auch als Organokatalysator unter Metall-freien Bedingungen in dieser Katalysereaktion untersucht. Mit der stark Donor-funktionalisierten Camphercarbenvorstufe **309** konnte dabei ein maximaler enantiomerer Überschuss von 78 % *ee* mit einer moderaten Ausbeute von 48 % erzielt werden (**Abbildung 141**).

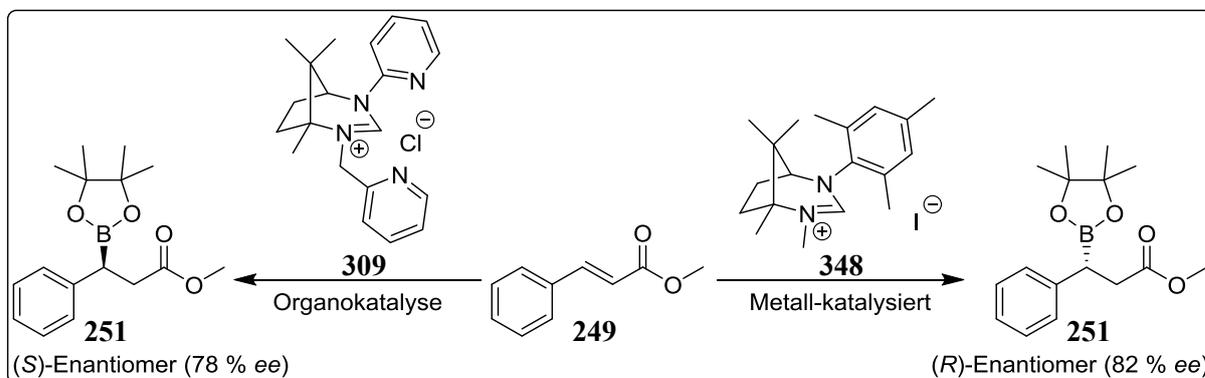


Abbildung 141: Kontrollierte Synthese des chiralen Katalyseproduktes 251 mit Camphercarbenvorstufen 309 und 348.

Von allen durchgeführten Katalysereaktionen erzeugte Ligand **348** den höchsten enantiomeren Überschuss unter Cu(I)-katalysierten Reaktionsbedingungen und wurde daher in analog gestalteten Katalysereaktionen an verschiedenen Substratverbindungen untersucht. Dabei zeigte sich hinsichtlich der Produktbildung eine hohe Toleranz gegenüber Ketonen und Estern und eine Intoleranz gegenüber Aldehyden, Nitrostyrolverbindungen, sowie nitrierten-, bzw. halogenierten Ketonen. Hinsichtlich des erzielten enantiomeren Überschusses konnte nicht an den hohen *ee* Wert angeknüpft werden, welcher in den Optimierungsversuchen mit dem Substrat Zimtsäuremethylester **249** erreicht werden konnte. Die ermittelten enantiomeren

Überschüsse fielen bei Estern aber noch immer signifikant höher aus, als bei den eingesetzten Ketonen. Zur Verifikation der Retentionszeit der chiralen Katalyseprodukte der Substratverbindungen wurden zudem bisher nicht untersuchte carbenähnliche Pyrazolliganden in der 1,4-konjugierten Additionsreaktion von B_2Pin_2 an α,β -ungesättigte Verbindungen eingesetzt, welche unter Cu(I)-katalysierten Reaktionsbedingungen in Abhängigkeit der eingesetzten Seitenarmstrukturen sehr gute Ausbeuten von bis zu 93 % erzielten und in Voruntersuchungen sich ebenso als Organokatalysator einsetzen ließen.

4 Ausblick

In Anbetracht der erzielten Ergebnisse bietet der Themenbereich asymmetrisch N,N' -disubstituierter N -heterocyclischer Camphercarbenvorstufen verschiedene neue Ausgangspunkte für weiterführende Arbeiten im Bereich der Synthese chiraler Liganden und deren Einsatz in asymmetrischen Katalysereaktionen. Das in dieser Arbeit in **Abbildung 71** vorgestellt Syntheschema zum Aufbau eines asymmetrischen Substitutionsmusters führt ausschließlich zu direkt gebundenen aromatischen Strukturmotiven im ersten Seitenarm des N -heterocyclischen Liganden, während der zweite Seitenarm sich aus einem benzylich gebundenen Aromaten, bzw. einem Diarylmotiv zusammensetzt. Damit ist bisher der Aufbau von diarylierten Camphercarbenvorstufen nicht untersucht worden. Da die Buchwald-Hartwig-Aminierung bereits regioselektiv gegenüber der C-10-Methylposition abgewandten Seite der Camphergrundstruktur erfolgt, würde sich eine Folgereaktion in Form einer weiteren Kreuzkupplungsreaktion zu der diarylierten Zwischenstufe **451** mit einem anders strukturierten Arylhalogenid **230** anbieten (**Abbildung 142**).

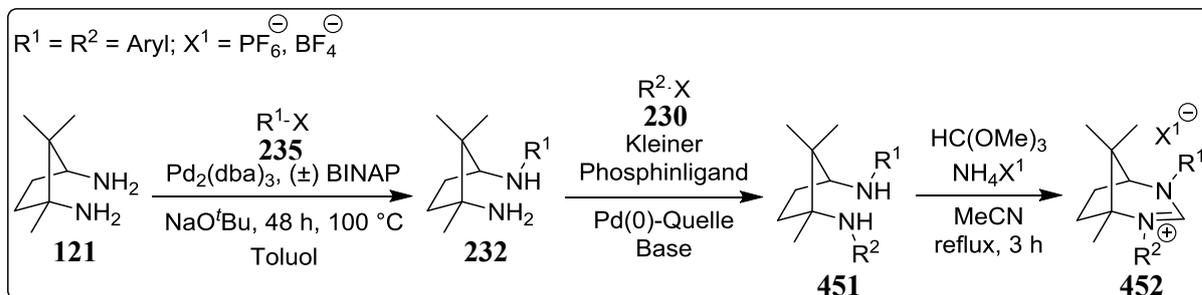


Abbildung 142: Potenzielle Syntheseroute zur Darstellung asymmetrisch N,N' -diarylierter Camphercarbenvorstufen **452.**

Zur Überwindung der auftretenden sterischen Hinderung zwischen C-10-Methylgruppe und des Pd-stabilisierenden Phosphinliganden, müsste an Stelle von (\pm) BINAP ein deutlich kleinerer Ligand gefunden werden, der dennoch eine effiziente Kreuzkupplung in hohen Ausbeuten ermöglicht. Ausgehend von Zwischenstufe **451** würde sich in einer anschließenden Cyclisierungsreaktion die entsprechende asymmetrisch N,N' -diarylierte Camphercarbenvorstufe **452** mit schwach koordinierenden Gegenion darstellen lassen. Die sterische Hinderung der C-10-Methylposition würde zudem durch die direkte Anbindung des Aromaten an die $N^1\text{-C}^2\text{-N}^3$ -Grundstruktur der Camphercarbenvorstufe zu einer definierten Orientierung des zweiten Seitenarmes führen, als es bei benzylich verknüpften Seitenarmen der Fall ist und damit in geeigneten asymmetrischen Katalysereaktionen zu hohen

enantiomeren Überschuss führen können. In Bezug auf neue asymmetrische Katalysereaktionen weisen die erzielten Ergebnisse eher auf den Einsatz der chiralen Camphercarbenliganden im Bereich der Organokatalyse. Aufgrund des hohen enantiomeren Überschusses von Camphercarbenvorstufe **309** in organokatalytischen B_2Pin_2 -Additionsreaktionen an α,β -ungesättigte Verbindungen und in Bezug auf die von Tabassum²³³ erzielten Ergebnisse in organokatalytischen Wynberg-Reaktionen, erscheint die Bindung der Ligandenstruktur über eine Zwischenspezies oder direkt an das Substratmolekül als ein vielversprechenderer Weg zur Übertragung der chiralen Information dieser Ligandenklasse. Als Alternative und zur Unterwanderung achiraler Reaktionswege in asymmetrischen Katalysereaktionen bietet sich allerdings auch die gezielte Synthese definierter Übergangsmetallkomplexe mit asymmetrisch N,N' -disubstituierten Camphercarbenvorstufen an, um sicherstellen zu können, dass der chirale Ligand während der Katalyse auch an das Metallzentrum gebunden ist. Durch die Isolierung der in der mehrstufigen Ligandensynthese auftretenden Tetrahydro-¹H-1,3-diazepine **231** des Campherdiamins **121** in Reinform, ergibt sich zudem die Möglichkeit diese in protonierter Form als Lewis-Säuren in asymmetrischen Michael-Additionen an Nitroolefinen³⁰² zu untersuchen, was im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt wurde (**Abbildung 143**).

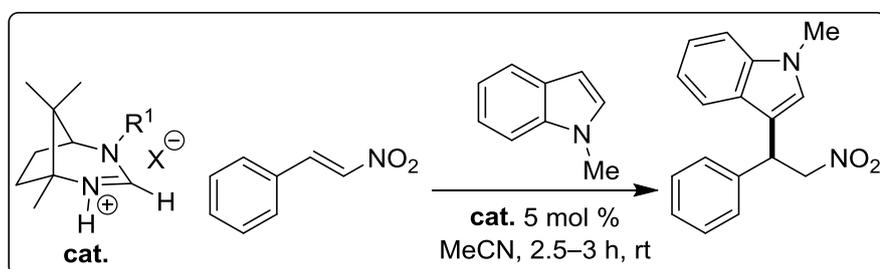


Abbildung 143: Michael-Addition an Nitroolefinen mit protoniertem Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin.

5 Experimentelle Daten

5.1 Material und Methoden

Allgemeine Arbeitstechniken

Zur Synthese und Aufarbeitung hygroskopischer oder empfindlicher Substanzen wurde unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss in Schlenktechnik gearbeitet.³⁰³ Als Inertgase wurden wahlweise Stickstoff oder Argon aus der Hausleitung mit einer Reinheit von 5.0 verwendet. Die für die Reaktion benötigten Glasgeräte wurden vor Gebrauch mit Hochvakuumfett (Fa. Dow Corning) gefettet, dreimal im Wechsel mit einem Heißluftgebläse im Feinvakuum ($2\text{-}4 \cdot 10^{-2}$ mbar) ausgeheizt und anschließend mit dem entsprechenden Inertgas gespült. Zur Einstellung des Arbeitsdruckes von $1 \cdot 10^{-3}$ mbar wurde eine RC-6-Hybrid-Drehschieberpumpe (Fa. Vaccubrand, Wertheim, Germany) verwendet. Entfernung überschüssiger Lösungsmittel erfolgte mit Hilfe eines Rotationsverdampfers (Fa. Büchi, Essen, Germany) bei einem Druck von bis zu 5 mbar. Verwendete Substanzen wurden an einer Analysenwaage (Fa. Sartorius, Göttingen, Germany) mit einer Genauigkeit von ± 0.1 mg bestimmt. Soweit nicht anders angegeben wurden für sämtliche Reaktionen unter Schutzgasbedingungen die entsprechenden Lösungsmittel entweder durch eine Lösungsmitteltrocknungsanlage SPS-800 (Fa. M. BRAUN INTERGAS-SYSTEME, Garching, Germany) mittels aktiviertem Aluminiumoxid bzw. Molekularsieb getrocknet, oder in Umlaufdestillen über CaH_2 , bzw. elementarem Na mit Benzophenon als Farbindikator vor Verwendung frisch destilliert. Neben den unter **Abschnitt 5.2** aufgeführten und eigens dargestellten Verbindungen, kamen ebenfalls die in **Tabelle 15 (Seite 168)** aufgelisteten Verbindungen aus vorangegangenen oder unter Anleitung erfolgten Arbeiten in der Arbeitsgruppe Wilhelm von Dr. Amélie Blanrue³⁰⁴, Dr. Sobia Tabassum²³³, Dr. Mazhar Amjad Gilani²¹⁸, M.Sc. Eduard Rais³⁰⁵, B.Sc. Jiaqi Jia³⁰⁶ und M.Sc. Andreas Klöpping zum Einsatz.

Tabelle 15: Übersicht über die aus vorangegangenen Arbeiten eingesetzten Verbindungen.

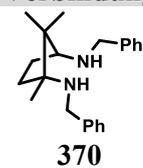
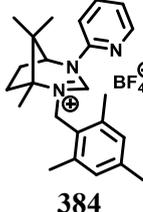
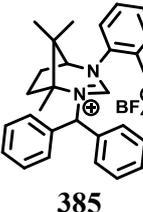
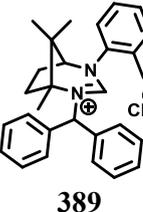
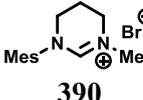
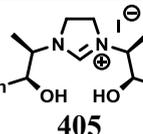
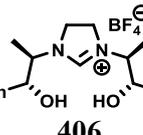
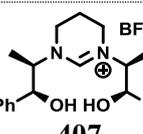
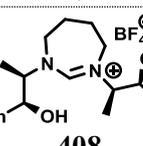
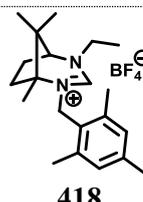
Eintrag	Verbindung	Strukturbezeichnung
1 ¹		(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ³ -Dibenzyl-1,2,2-trimethylcyclopentan-1,3-diamin
2 ²		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2-(2,4,6-trimethylbenzyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium tetrafluoroborat
3 ²		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(<i>o</i> -tolyl)-2-(2,4,6-trimethylbenzyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium tetrafluoroborat
4 ²		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(<i>o</i> -tolyl)-2-(2,4,6-trimethylbenzyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid
5 ³		1,3-Dimesityl-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-ium bromid
6 ³		3-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium iodid
7 ³		1-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-3-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -imidazol-3-ium tetrafluoroborat
8 ³		1-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-3-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-1-ium tetrafluoroborat
9 ³		1,3-Bis((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,3-diazepin-3-ium tetrafluoroborat
10 ²		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Ethyl-1,8,8-trimethyl-2-(2,4,6-trimethylbenzyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium tetrafluoroborat

Tabelle 15 (Fortsetzung) : Übersicht über die aus vorangegangenen Arbeiten eingesetzten Verbindungen.

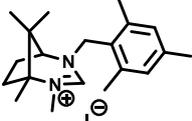
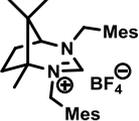
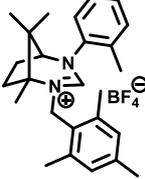
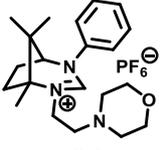
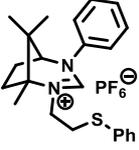
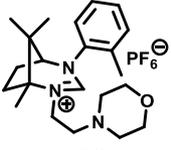
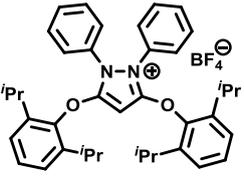
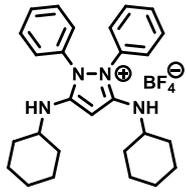
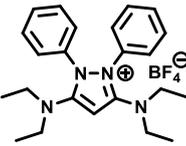
Eintrag	Verbindung	Strukturbezeichnung
11 ²		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,2,8,8-Tetramethyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium iodid
12 ²		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-2,4-bis(2,4,6-trimethylbenzyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium tetrafluoroborat
13 ²		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-(<i>o</i> -tolyl)-2-(2,4,6-trimethylbenzyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium tetrafluoroborat
14 ⁴		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-2-(2-morpholinoethyl)-4-phenyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium hexafluorophosphat (V)
15 ⁴		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-4-phenyl-2-(2-(phenylthio)ethyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium hexafluorophosphat (V)
16 ⁴		(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1,8,8-Trimethyl-2-(2-morpholinoethyl)-4-(<i>o</i> -tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium hexafluorophosphat (V)
17 ⁵		3,5-Bis(2,6-dimethylphenoxy)-1,2-diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-2-ium hexafluorophosphat (V)
18 ⁵		3,5-Bis(2,6-diisopropylphenoxy)-1,2-diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-2-ium tetrafluoroborat

Tabelle 15 (Fortsetzung) : Übersicht über die aus vorangegangenen Arbeiten eingesetzten Verbindungen.

Eintrag	Verbindung	Strukturbezeichnung
19 ⁵	 <p style="text-align: center;">441</p>	3,5-Bis(cyclohexylamino)-1,2-diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-2-ium tetrafluoroborat
20 ⁵	 <p style="text-align: center;">442</p>	3,5-Bis(diethylamino)-1,2-diphenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-2-ium tetrafluoroborat

¹ Die dargestellte Verbindung wurde von Dr. Amélie Blanrue zur Verfügung gestellt.³⁰⁴
² Die dargestellte Verbindung wurde von Dr. Sobia Tabassum zur Verfügung gestellt.²³³
³ Die dargestellte Verbindung wurde von Dr. Mazhar Amjad Gilani zur Verfügung gestellt.²¹⁸
⁴ Die dargestellte Verbindung wurde von M.Sc. Eduard Rais zur Verfügung gestellt.³⁰⁵
⁵ Die dargestellte Verbindung wurde von M.Sc. Andreas Klöpping zur Verfügung gestellt.

Analytische Geräte

Infrarotspektroskopie

Infrarot (IR)-Spektren wurden mit dem Gerätetyp “VERTEX 70“ FT-IR-Spektrometer (Fa. Bruker Optik, Ettlingen, Germany) zwischen 4000 cm⁻¹ und 600 cm⁻¹ aufgenommen. Zur Datenerfassung kam der Detektortyp RT_DLaTGS, als Quelle eine luftgekühlte Wolfram-Halogenlampe für den VIS-, NIR-, MIR-, und FIR-Bereich zum Einsatz. Feststoffe wurden dabei als KBr-Pressling, ölige bzw. flüssige Substanzen als Film auf einer Platinum ATR-Messeinheit mit Diamant-Kristallfenster vermessen und die jeweiligen Schwingungsbanden mit starker Ausprägung in reziproker Wellenzahl (cm⁻¹) entsprechend angegeben.

Massenspektrometrie

Masse (MS)-Spektren mit Elektronenstoß-Ionisation (EI)-, bzw. chemischer Ionisation (CI) wurden mit dem Gerätetyp “Double-focussing sectorfield-MS DFS“ (Fa. Thermo Scientific) aufgenommen. EI-Messungen wurden mit einer Anregungsenergie von 70 eV bei einer Quellentemperatur von 453 K, CI-Messungen mit 200 eV bei 353 K durchgeführt, wobei als

Ionisationsgas *iso*Butan verwendet wurde. Die Datenauflösung bestand jeweils aus 1200 Messpunkten pro Messung.

ESI-MS-Spektren wurden mit dem Gerätetyp "Quadrupole-ToF Synapt 2G" (Fa. Waters, Eschborn, Germany) im Modus positiv mit einer Kapillarspannung von 3 kV und einer Quelltemperatur von 393 K aufgenommen.

Die Massensignale aller aufgenommenen Verbindungen und deren Fragmente wurden in einem Masse zu Ladungsverhältnis (m/z), sowie deren Intensitäten in Prozent (%) angegeben.

Kernresonanzspektroskopie

Kernresonanz-(NMR)-Spektren wurden mit den Spektrometern vom Gerätetyp "AVANCE 500" (^1H NMR: 500 MHz, ^{13}C NMR: 126 MHz, ^{15}N NMR: 51 MHz) und "AVANCE 300" (^{19}F NMR: 282 MHz, ^{31}P NMR: 202 MHz) (Fa. Bruker BioSpin, Rheinstetten, Germany) aufgenommen. Diese Kernresonanzspektrometer kamen ebenso bei DEPT-, COSY-, HMQC-, HMBC-, HSQC und (^1H , ^{15}N -HMBC)-korrelierten Spektren zum Einsatz. Die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die δ -Skala mit CHCl_3 als internen Standard. Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm, die Kopplungskonstanten (J) in Hz angegeben. Als Lösungsmittel wurden CDCl_3 und DMSO verwendet. Die Nummerierung aller Atome zur exakten Zuordnung in ^1H -, ^{13}C -, ^{15}N -, ^{19}F -, und ^{31}P -Spektren erfolgte im Einklang zu den durch die IUPAC festgelegten Nomenklaturregeln.

Schmelzpunktdetektion

Zur Bestimmung des Schmelzpunktes von Feststoffen wurde die entsprechende Verbindung in einseitig geschlossenen Kapillarröhrchen (80 mm · 1 mm, Fa. SUPERIOR MARIENFELD LABORATORY GLASSWARE, Lauda-Königshofen, Germany) in dreifach redundanter Ausführung eingebracht und mit Hilfe des Schmelzpunktmessgerätes „Melting Point B-545“ (Fa. Büchi, Essen, Germany) bei einer Transmissionsschwelle von 40 % Lichtdurchlässigkeit der jeweilige Schmelzpunkt durch Bildung des Temperaturmittelwertes bestimmt.

Optischer Drehwert

Zur Bestimmung des spezifischen optischen Drehwertes chiraler Verbindungen wurde die jeweilige Substanz in CHCl_3 (0.5 mL) oder CH_2Cl_2 (0.5 mL) gelöst und in einem Handpolarimeter mit Na-Dampflampe (Fa. Amtech Industry Co.,Ltd, Qingdao, China) der relative Drehwinkel bei 22 °C bestimmt. In Abhängigkeit der Konzentration erfolgte so die Bestimmung des spezifischen optischen Drehwertes nach folgender mathematischer Beziehung:

$$[\alpha]_D^{22} = \frac{100 \times \alpha}{l \times c}$$

Bei der Berechnung des spezifischen optischen Drehwertes galten dabei folgende Größendefinitionen: α = Drehungswinkel gemessen in Grad [°]; c = Konzentration der Verbindung in Gramm pro Liter [$\text{g} \cdot (100 \text{ mL})^{-1}$]; l = Länge des Polarimeterrohres in Dezimeter [dm].

Chromatographische Verfahren

Dünnschichtchromatographie

Die Reaktionsansätze wurden mittels Dünnschichtchromatographie analysiert. Hierfür wurden Siliciumoxid-Dünnschichtfolien auf Aluminium “DC Kieselgel 60 F₂₅₄ (Fa. Merck, Darmstadt, Germany), neutrale Aluminiumoxid-Dünnschichtfolien auf Aluminium “DC-Alufolien Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ neutral“ (Fa. Merck, Darmstadt, Germany), sowie basische Aluminiumoxid-Dünnschichtfolien auf Glasplatten “DC Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ basisch“ (Fa. Merck, Darmstadt, Germany) mit einer Schichtdicke von 0.2 mm im Format 200 x 200 mm verwendet, wobei die Detektion durch Betrachten unter UV-Licht bei einer Wellenlänge von 254 nm bzw. 365 nm, oder durch ein geeignetes Färbereagenz (Cer(IV)-, oder Ninhydrin-Lösung)³⁰⁷ und anschließendes Erhitzen bis zur Farbentwicklung erfolgte.

Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte erfolgte ausschließlich durch manuelle Säulenchromatographie. Als Adsorbens kam Kieselgel 60 (Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland) und neutrales-, bzw. basisches Aluminiumoxid (Fa. Macherey-Nagel, Düren, Germany) der Korngrößen 0.040-0.063 mm zum Einsatz. Die verwendeten Elutionssysteme sind in der Synthesvorschrift der einzelnen Verbindungen angegeben, wobei es sich bei den angegebenen Mischungsverhältnissen um Volumenanteile handelt. Soweit nicht anders angegeben wurden organische Salze bei der Verwendung von Aluminiumoxid als Adsorbens nach Chromatographie in einem geeigneten Lösungsmittel (CH_2Cl_2 , CHCl_3) gelöst und vor dem Waschen durch einen Spritzenfilter des Typs "PERFECT-FLOW 13 PTFE 0.2 μm " (Fa. WICOM, Heppenheim, Germany) filtriert.

HPLC-Systeme und Bestimmung der enantiomeren Überschüsse

Zur Bestimmung des enantiomeren Überschusses von Proben katalytischer Reaktionen wurde ein kombiniertes HPLC-Trennsystem aus folgenden Komponenten verwendet: Zur Förderung des Elutionsmittels kam eine LaChrom, L-7100 Lösungsmittelpumpe (Fa. MERCK HITACHI, Darmstadt, Germany) zum Einsatz. Die Probeninjektion erfolgte durch einen LaChrom, L-7200 "Autosampler" (Fa. MERCK HITACHI, Darmstadt, Germany). Die Temperierung der für die Enantiomerentrennung verantwortlichen HPLC-Trennsäulen erfolgte durch einen LaChrom, L-7300 "Column Oven" (Fa. MERCK HITACHI, Darmstadt, Germany). Zur UV-Detektion des getrennten Enantiomerengemisches kam ein "Diode Array Detector", L-7450 (Fa. Hitachi Medical Systems, Wiesbaden, Germany) zum Einsatz. Sämtliche Module wurden dabei über das "Interface", D-7000 (Fa. MERCK HITACHI, Darmstadt, Germany) mittels eines Computersystems zentral angesteuert. Als HPLC-Trennsäulen kamen OD-H-, AD-H-, und AS-H-Trennsäulen folgenden Typs zum Einsatz: CHIRALPAK[®] AS-H Säule (4.6 mm Ø, 250 mm L, Partikelgröße 5 μm) (Fa. CHIRAL TECHNOLOGIES EUROPE, Illkirch – Cedex, France), NUCLEOCEL[®] ALPHA S AD-H Säule (4.6 mm Ø, 250 mm L, Partikelgröße 5 μm) (Fa. Macherey-Nagel, Düren, Germany) und CHIRALPAK[®] IB OD-H Säule (4.6 mm Ø, 250 mm L, Partikelgröße 5 μm).

Die verwendeten Elutionssysteme, Flussraten und verwendeten stationären Phasen sind in der Synthesevorschrift der einzelnen Verbindungen angegeben, wobei es sich bei den angegebenen Mischungsverhältnissen um Volumenanteile handelt und die Flussraten in mL/min angegeben sind. Die verwendeten Lösungsmittel in HPLC-Qualität wie *n*Hexan, *n*Heptan, 2-Propanol und Acetonitril entsprachen dem Typ Rotisolv[®] HPLC (Fa. CARL ROTH, Karlsruhe, Germany).

Die Bestimmung des enantiomeren Überschusses erfolgte durch Flächenintegration aus den durch UV-Absorption ermittelten Chromatogrammen nach folgender mathematischer Beziehung:

$$\left\{ \frac{[Integral(t_{Hauptisomer}) - Integral(t_{Nebenisomer})]}{[Integral(t_{Hauptisomer}) + Integral(t_{Nebenisomer})]} \right\} \times 100 = ee \text{ [%]}$$

Waschen von organischen Salzen und Zentrifugation

Organische Salze wurden nach Chromatographie und Filtration in einem geeigneten Lösungsmittel (CH₂Cl₂, THF, EtOAc, MeOH) gelöst und in einem Ultraschallbad "SONOREX SUPER RK 102 H" (Fa. Bandelin electronic, Berlin, Germany) durch tropenweises Zugeben in einem mit vorgelegtem *n*Pentan oder Et₂O gefülltem Zentrifugenröhrchen gefällt. Die Abtrennung des kolloidalen Niederschlags von Verunreinigungen erfolgte durch Zentrifugation zwischen 4000-6000 Umdrehungen pro Minute in einer Tischzentrifuge "EBA 20" (Fa. Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Germany). Nach mehrfachem Waschen wurde das überstehende Lösungsmittel dekantiert, verbleibendes Lösungsmittel in einem Trockenschrank des Gerätetyps "HERAEUS Oven" (Fa. Thermo Electron LED, Langenselbold, Germany) bei 80 °C entfernt und anschließend der Niederschlag im Feinvakuum über Nacht getrocknet.

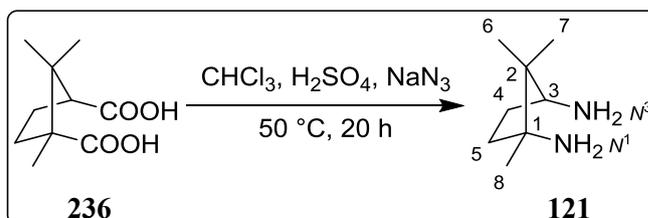
Verwendete Software

Zur Bearbeitung von analytischen Messdaten kamen unterschiedliche Software-Applikationen zum Einsatz. Die Auswertung von ein-, und zweidimensionalen Kernresonanzspektren erfolgte durch die Programme MestReNova (Version: 6.0.2-5475, Fa. Mestrelab Research S. L., © 2009) und TopSpin (Version: 2.0, Fa. Bruker). Zur Charakterisierung von Infrarotspektren wurde das Programm OPUS (Version: 3.1 Build: 3, 0, 19 (20010420), Fa. Bruker Optik GmbH © 1997 – 2000) eingesetzt. Zur Bestimmung niedrig-, und hochaufgelösten Molekülmassen von Verbindungen wurde für EI-, und CI-Messungen das Programm Xcalibur[®] (Version: 2.07, Fa. Thermo Fisher Scientific Inc., © 1998 – 2007) und für ESI-Messung das Programm MassLynx (Version: 4.1 SCN779, Fa. Waters Inc., © 2010) verwendet. Die Ermittlung von enantiomeren Überschüssen, sowie die Erstellung von Ergebnisdrucken erfolgte durch das Programm HSM (HPLC System Manager, Chromatography Data Station Software, Version: 4.1, Fa. Merck Hitachi, Ltd., © 1994 – 2001). Zur Erstellung von zwei- und dreidimensionalen Funktionsgraphen wurden die Programme Origin 8G SR4 (Version: 8.0951 (B951), Fa. OriginLab Corporation, © 1991 – 2008) und OriginPro 9.0.0 (Version: b45, Fa. OriginLab Corporation, © 1991 – 2012) verwendet. Die Darstellung von Strukturformeln erfolgte durch ChemBioDraw Ultra (Version: 13.0.0.3015, Fa. CambridgeSoft, © 1986 – 2012).

5.2 Synthesevorschriften

5.2.1 Synthese von Camphercarbovorstufen

5.2.1.1 (1*R*,3*S*)-1,2,2-Trimethylcyclopentan-1,3-diamin (**121**)

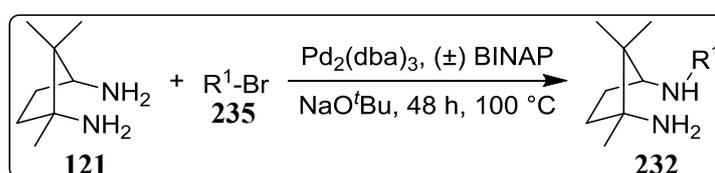


In einem 250 mL-Zweihalskolben wird zu einer stark rührenden Lösung aus konz. H₂SO₄ (12.5 mL) in Ethanol-freiem CHCl₃ (75 mL) bei 50 °C (1*R*,3*S*)-Camphersäure **236** (5 g, 25 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 10 min gerührt und anschließend in kleinen Mengen Natriumazid (4.9 g, 75 mmol) über 2 h zugegeben. Nach weiteren 18 h rühren bei 50 °C wird die Reaktionslösung in einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt und H₂O (125 mL) zugegeben. Zur Entfernung überschüssiger (1*R*,3*S*)-Camphersäure wird die Reaktionslösung zweimal mit CHCl₃ (125 mL) extrahiert und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wird mit 12 M NaOH-Lösung basisch (pH 14) gestellt, dreimal mit CHCl₃ (125 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und der Rückstand in Et₂O (25 mL) aufgenommen. Zur Entfernung unlöslicher Bestandteile wird die erhaltene organische Lösung filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt **121** wird als weißer Feststoff (2.73 g, 19.2 mmol, 77 %) erhalten.^{223a} Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.^{223a}

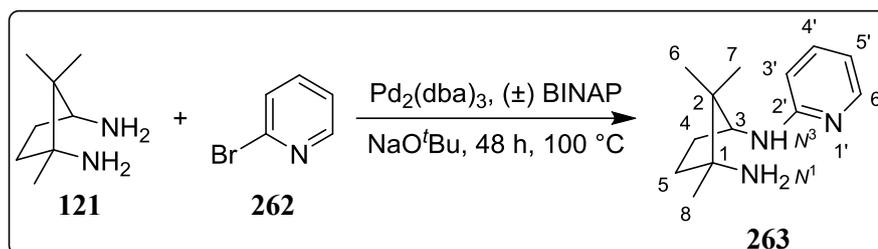
- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 14$ ($c = 2.1$, CHCl₃); Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 30$ ($c = 1$, EtOH).³⁰⁸
- **Schmelzpunkt:** 130 °C; Lit: 128 °C.^{223a}
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2955, 2868, 1591, 1466, 1370, 1091, 804, 671 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 143 (16) [M+H]⁺, 127 (8), 126 (79), 110 (100), 96 (69), 95 (39), 84 (66), 70 (93), 57 (97).

- $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.99$ (dd, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 1H, H-3), 2.08 – 1.99 (m, 1H, H-4), 1.70 – 1.57 (m, 2H, H-5), 1.36 – 1.26 (m, 5H, H-4, H- N^3 , H- N^1), 1.03 (s, 3H, H-8), 0.82 (s, 3H, H-7), 0.80 (s, 3H, H-6) ppm.
- $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 61.2$ (C-1), 61.0 (C-3), 46.3 (C-2), 38.5 (C-5), 30.5 (C-4), 26.0 (C-8), 22.4 (C-6), 16.4 (C-7) ppm.
- $^{15}\text{N NMR}$ (51 MHz, CDCl_3): $\delta = 47.2$ (bs, 1N, N^1), 31.3 (bs, 1N, N^3) ppm.

5.2.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur selektiven Monoarylierung von Campherdiamin (**121**)



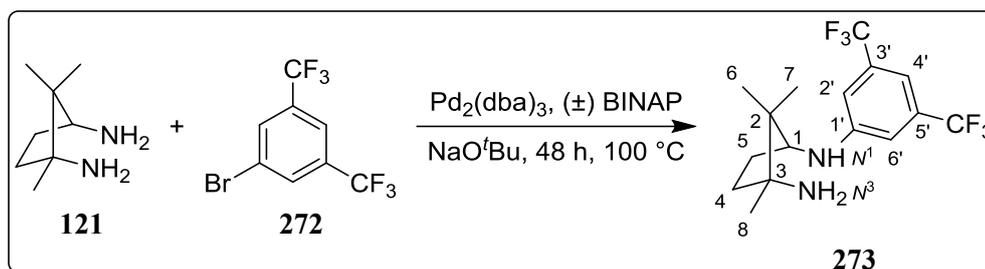
In einem sekurierten Schlenkkolben werden $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 mol %), (\pm) BINAP (9 mol %) und NaO^tBu (3 eq) in Toluol gelöst und für 20 min gerührt. Nach Zugabe von Campherdiamin **121** (1 eq) und des Bromaryls **235** (1 eq) wird die Reaktionslösung weitere 48 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird in einer Chromatographiesäule auf Kieselgel in Toluol aufgetragen, das Lösungsmittel eluiert und mit Toluol erneut nacheluiert, bis sämtliche in Toluol eluierbaren Verunreinigungen die Säule optisch verlassen haben. Anschließend wird der Rückstand mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) fraktioniert eluiert („Filtration through a plug of silica“). Von den Filtratfraktionen, die Produkt enthalten, wird das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen. Die organische Phase wird mit 12 M HCl versetzt und die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Anschließend wird die organische Phase verworfen, die wässrige Phase in einem Eisbad auf 0 °C abgekühlt und die Reaktionslösung durch tropfenweise Zugabe von 12 M NaOH-Lösung stark basisch gestellt (pH 14). Die wässrige Phase wird dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und der Rückstand in *n*Pentan aufgenommen. Zur Entfernung unlöslicher Bestandteile wird die erhaltene organische Lösung filtriert, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das entsprechend monoarylierte Produkt **232** durch Waschen oder Chromatographie erhalten.^{99,225}

5.2.1.2.1 (1*R*,3*S*)-1,2,2-Trimethyl-*N*³-(pyridin-2-yl)cyclopentan-1,3-diamin (**263**)

Zur Darstellung von **263** werden Pd₂(dba)₃ (129 mg, 0.141 mmol, 2 mol %), (±) BINAP (263 mg, 0.422 mmol, 6 mol %), NaO^tBu (2.03 g, 21.1 mmol), Campherdiamin **121** (1 g, 7 mmol), 2-Brompyridin (**262**) (0.7 mL, 7 mmol) und Toluol (100 mL) eingesetzt. Es wird mit CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (1 L) eluiert, mit *n*Pentan (100 mL) gewaschen und für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (100 mL) verwendet. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/Et₂O, 9:1/+ 4 % NEt₃) wird **263** als gelbliches Öl (1.39 g, 6.34 mmol, 91 %) erhalten.²³³ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.²³³

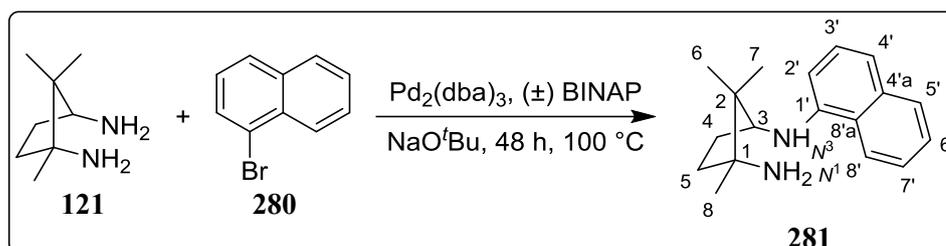
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 2962, 1621, 1584, 1471, 1435, 1315, 1249, 1207, 1162, 1018, 860, 772, 716, 617 cm⁻¹.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 219 (74) [M]⁺, 187 (49), 149 (81), 127 (83), 126 (100), 110 (88), 96 (43), 95 (94), 93 (43), 79 (74), 70 (80), 57 (74), 42 (38).
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 7.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H-6'), 7.30 – 7.23 (m, 1H, H-4'), 6.42 – 6.35 (m, 1H, H-5'), 6.28 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H, H-3'), 6.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H-*N*³), 4.03 – 3.94 (m, 1H, H-3), 2.25 – 2.12 (m, 1H, H-4), 1.78 – 1.65 (m, 1H, H-5), 1.62 – 1.48 (m, 2H, H-5, H-4), 1.08 (s, 3H, H-8), 0.88 (s, 6H, H-7, H-6) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ = 159.0 (C-2'), 148.1 (C-6'), 137.0 (C-4'), 111.6 (C-5'), 107.2 (C-3'), 61.6 (C-1), 60.8 (C-3), 47.2 (C-2), 38.1 (C-5), 29.4 (C-4), 26.5 (C-8), 24.5 (C-6), 17.1 (C-7) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** δ = 260.4 (bs, 1N, N-1'), 97.0 (bs, 1N, *N*³), 53.2 (bs, 1N, *N*¹) ppm.

5.2.1.2.2 (1*S*,3*R*)-*N*¹-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-2,2,3-trimethylcyclopentan-1,3-diamin (**273**)



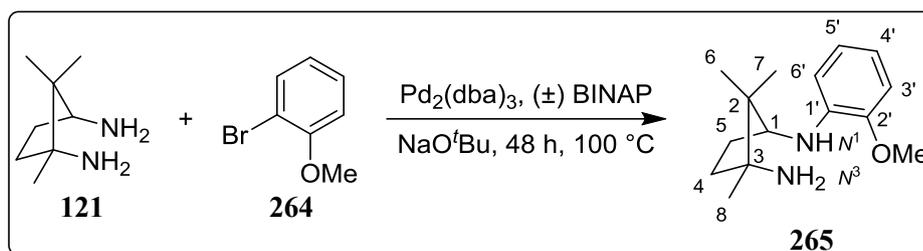
Zur Darstellung von **273** werden Pd₂(dba)₃ (258 mg, 0.282 mmol, 2.5 mol %), (±) BINAP (522 mg, 0.839 mmol, 7 mol %), NaO^tBu (4 g, 42 mmol), Camphordiamin **121** (1.61 g, 11.3 mmol), 1-Brom-3,5-bis(trifluormethyl)benzol (**272**) (1.95 mL, 11.3 mmol) und Toluol (120 mL) eingesetzt. Es wird mit CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (1.5 L) eluiert, mit *n*Pentan (150 mL) gewaschen und für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (150 mL) verwendet. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (Petrolether/EtOAc, 7:3/+ 5 % NEt₃) wird **273** als weißer Feststoff (2.7 g, 7.6 mmol, 67 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 76$ ($c = 1.4$, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 102 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2971, 1618, 1514, 1474, 1389, 1274, 1226, 1159, 1119, 1066, 995, 897, 858, 839, 700, 680 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 354 (57) [M]⁺, 268 (43), 255 (84), 229 (61), 213 (63), 126 (100), 110 (86), 83 (76), 70 (88), 69 (85), 57 (61), 42 (53).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für C₁₆H₂₀F₆N₂ [M]⁺: 354.1531; gefunden: 354.1532.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.02$ (s, 1H, H-4'), 6.88 (s, 2H, H-6', H-2'), 6.39 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-*N*¹), 3.60 (ddd, $J = 9.8, 7.6, 2.0$ Hz, 1H, H-1), 2.31 – 2.17 (m, 1H, H-5), 1.91 – 1.80 (m, 1H, H-4), 1.69 – 1.55 (m, 2H, H-5, H-4), 1.16 (s, 3H, H-8), 0.98 (s, 3H, H-7), 0.97 (s, 3H, H-6) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 149.2$ (C-1'), 132.3 (q, $J = 32.4$ Hz, C-5', C-3'), 123.8 (q, $J = 272.6$ Hz, 5'-CF₃, 3'-CF₃), 111.7 (C-6', C-2'), 108.5 (dt, $J = 7.8, 3.9$ Hz, C-4'), 63.4 (C-1), 61.9 (C-3), 47.6 (C-2), 38.1 (C-4), 29.0 (C-5), 26.6 (C-8), 25.5 (C-6), 17.1 (C-7) ppm.
- **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** $\delta = -63.2$ (s, 6F, 5'-CF₃, 3'-CF₃) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** $\delta = 91.3$ (bs, 1N, *N*¹), 54.7 (bs, 1N, *N*³) ppm.

5.2.1.2.3 (1*R*,3*S*)-1,2,2-Trimethyl-*N*³-(naphthalen-1-yl)cyclopentan-1,3-diamin (**281**)

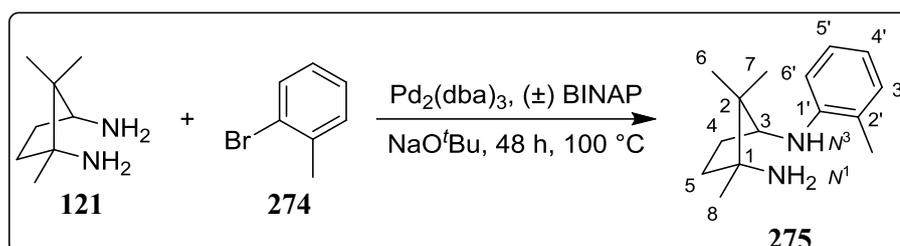
Zur Darstellung von **281** werden Pd₂(dba)₃ (515 mg, 0.562 mmol, 4 mol %), (±) BINAP (525 mg, 0.843 mmol, 6 mol %), NaO^tBu (4.05 g, 42.2 mmol), Campherdiamin **121** (2 g, 14.1 mmol), 1-Bromnaphthalene (**280**) (1.96 mL, 14.1 mmol) und Toluol (180 mL) eingesetzt. Es wird mit CH₂Cl₂/MeOH (95:5) (1 L) eluiert, mit *n*Pentan (100 mL) gewaschen und für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (250 mL) verwendet. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch gradientelle Säulenchromatographie auf neutralem Aluminiumoxid (CH₂Cl₂/MeOH, 999:1, 99:1) wird **273** als weißer Feststoff (2.36 g, 8.49 mmol, 64 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 137$ ($c = 2.1$, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 126 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 1258, 1227, 1153, 1028, 633, 574, 517 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 268 (34), 157 (36), 143 (100), 112 (49), 97 (44), 95 (24), 83 (66), 71 (53), 70 (58), 69 (58), 57 (84), 55 (63), 44 (42), 43 (57), 41 (56).
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 292 (16) [M+H(+Na)]⁺, [M+H]⁺ 291 (100) [M+Na]⁺, 235 (8), 181 (6), 131 (6), 77 (5).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₁₈H₂₄N₂Na [M+H(+Na)]⁺: 291.1837; gefunden: 291.1829.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.92$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8'), 7.81 – 7.74 (m, 1H, H-5'), 7.46 – 7.37 (m, 2H, H-7', H-6'), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-3'), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4'), 6.64 – 6.48 (m, 2H, H-*N*³, H-2'), 3.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-3), 2.37 – 2.25 (m, 1H, H-4), 1.93 – 1.85 (m, 1H, H-5), 1.85 – 1.76 (m, 1H, H-4), 1.75 – 1.66 (m, 1H, H-5), 1.23 (s, 3H, H-8), 1.13 (s, 3H, H-7), 1.05 (s, 3H, H-6) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 144.1$ (C-1'), 134.7 (C-4'a), 128.5 (C-5'), 126.8 (C-3'), 125.5 (C-6'), 124.2 (C-7'), 124.0 (C-8'a), 120.9 (C-8'), 115.7 (C-4'), 103.6 (C-2'), 63.3 (C-3), 62.2 (C-1), 47.5 (C-2), 38.2 (C-5), 29.2 (C-4), 26.4 (C-8), 25.7 (C-6), 17.4 (C-7) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** $\delta = 83.6$ (bs, 1N, *N*³), 54.4 (bs, 1N, *N*¹) ppm.

5.2.1.2.4 (1*S*,3*R*)-*N*¹-(2-Methoxyphenyl)-2,2,3-trimethylcyclopentan-1,3-diamin (**265**)

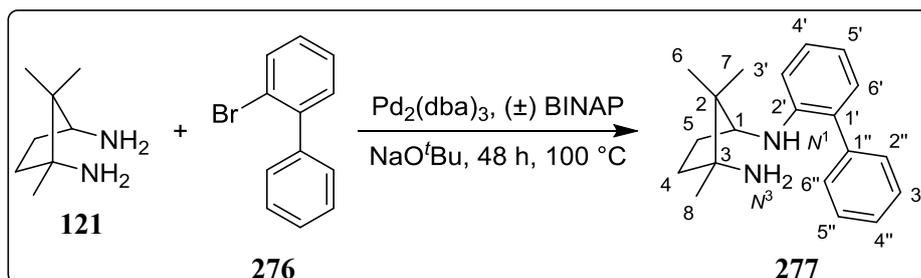
Zur Darstellung von **265** werden Pd₂(dba)₃ (773 mg, 0.844 mmol, 4 mol %), (±) BINAP (1.2 g, 1.9 mmol, 9 mol %), NaO^tBu (6.08 g, 63.3 mmol), Campherdiamin **121** (3 g, 21.1 mmol), 2-Bromanisol (**264**) (2.61 mL, 21.1 mmol) und Toluol (360 mL) eingesetzt. Es wird mit CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (2 L) eluiert, für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (400 mL) verwendet und mit *n*Pentan (500 mL) gewaschen. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung wird **265** als bräunlicher Feststoff (5.2 g, 21 mmol, 99 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 51$ ($c = 2.7$, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 65 °C.
- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 3435, 3062, 2961, 2869, 2284, 1601, 1515, 1454, 1428, 1368, 1341, 1311, 1223, 1179, 1119, 1026, 879, 839, 737, 551 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 248 (16) [M]⁺, 216 (10), 123 (100), 108 (15), 70 (10).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₁₅H₂₅N₂O [M+H]⁺: 249.1967; gefunden: 249.1976.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.85$ (ddd, $J = 7.7, 6.1, 1.4$ Hz, 1H, H-5'), 6.77 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, H-3'), 6.66 – 6.59 (m, 2H, H-6', H-4'), 4.96 (bs, 1H, H-*N*¹), 3.85 (s, 3H, 2'-OCH₃), 3.73 – 3.66 (m, 1H, H-1), 2.24 (dddd, $J = 13.6, 10.3, 8.5, 4.9$ Hz, 1H, H-5), 1.76 (ddd, $J = 13.2, 10.3, 6.1$ Hz, 1H, H-4), 1.66 (ddd, $J = 13.3, 11.0, 4.9$ Hz, 1H, H-4), 1.54 (ddt, $J = 13.7, 11.0, 6.0$ Hz, 1H, H-5), 1.15 (s, 3H, H-8), 0.97 (s, 3H, H-6), 0.96 (s, 3H, H-7) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 146.9$ (C-2'), 138.7 (C-1'), 121.3 (C-5'), 115.5 (C-4'), 110.0 (C-6'), 109.8 (C-3'), 61.8 (C-1), 61.0 (C-3), 55.6 (2'-OCH₃), 47.1 (C-2), 38.3 (C-4), 29.3 (C-5), 26.3 (C-8), 23.7 (C-6), 17.2 (C-7) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** $\delta = 70.5$ (bs, 1N, *N*¹), 47.7 (bs, 1N, *N*³) ppm.

5.2.1.2.5 (1*R*,3*S*)-1,2,2-Trimethyl-*N*³-(*o*-tolyl)cyclopentan-1,3-diamin (**275**)

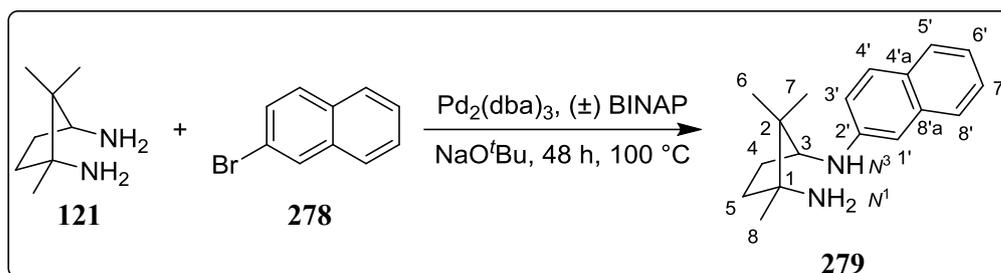
Zur Darstellung von **275** werden Pd₂(dba)₃ (773 mg, 0.844 mmol, 4 mol %), (±) BINAP (1.2 g, 1.9 mmol, 9 mol %), NaO^tBu (6.08 g, 63.3 mmol), Campherdiamin **121** (3 g, 21.1 mmol), 2-Bromtoluol **274** (2.54 mL, 21.1 mmol) und Toluol (360 mL) eingesetzt. Es wird mit CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (2 L) eluiert, für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (400 mL) verwendet und mit *n*Pentan (500 mL) gewaschen. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung wird **265** als gelblicher Feststoff (4.03 g, 17.36 mmol, 82 %) erhalten.²³³ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.²³³

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 112$ ($c = 6$, CHCl₃); Lit.: $[\alpha]_D^{22} = + 160$ ($c = 1$, CH₂Cl₂).²³³
- **Schmelzpunkt:** 95 °C; Lit.: Öl.²³³
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3288, 2967, 1602, 1580, 1502, 1448, 1386, 1364, 1314, 1262, 1227, 1144, 1049, 980, 953, 909, 856, 745, 715, 654 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 232 (21) [M]⁺, 200 (18), 126 (18), 118 (19), 107 (100), 91 (7), 70 (7).
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.10 - 7.05$ (m, 1H, H-4'), 7.03 (dd, $J = 7.3, 0.6$ Hz, 1H, H-6'), 6.61 – 6.55 (m, 2H, H-5', H-3'), 5.11 (s, 1H, H-*N*³), 3.68 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-3), 2.28 – 2.18 (m, 1H, H-4), 2.13 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.86 – 1.77 (m, 1H, H-5), 1.69 – 1.56 (m, 2H, H-5, H-4), 1.18 (s, 3H, H-8), 1.02 (s, 3H, H-7), 0.98 (s, 3H, H-6) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 146.6$ (C-1'), 130.1 (C-6'), 126.9 (C-4'), 122.3 (C-2'), 115.7 (C-3'), 109.6 (C-5'), 62.6 (C-3), 61.7 (C-1), 47.2 (C-2), 38.2 (C-5), 29.4 (C-4), 26.5 (C-8), 25.0 (C-6), 17.9 (2'-CH₃), 17.3 (C-7) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** $\delta = 82.4$ (bs, 1N, *N*³), 52.1 (bs, 1N, *N*¹) ppm.

5.2.1.2.6 (1*S*,3*R*)-*N*¹-([1,1'-Biphenyl]-2-yl)-2,2,3-trimethylcyclopentan-1,3-diamin (**277**)

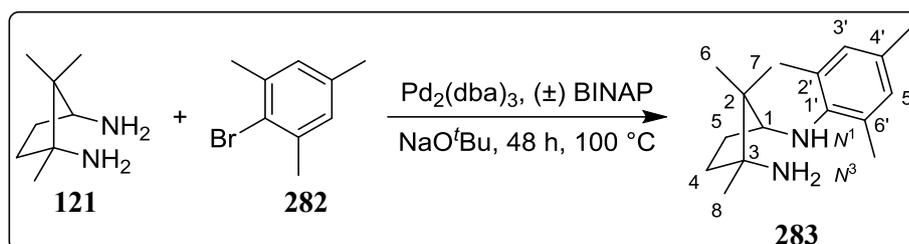
Zur Darstellung von **277** werden Pd₂(dba)₃ (786 mg, 0.858 mmol, 4 mol %), (±) BINAP (1.2 g, 1.9 mmol, 9 mol %), NaO^tBu (6.18 g, 64.4 mmol), Campherdiamin **121** (3.05 g, 21.1 mmol), 2-Brom-1,1'-biphenyl (**276**) (3.70 mL, 21.5 mmol) und Toluol (360 mL) eingesetzt. Es wird mit CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (2 L) eluiert, für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (400 mL) verwendet und mit *n*Pentan (500 mL) gewaschen. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung wird **265** als braunes Öl (4.72 g, 16.02 mmol, 75 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 44$ (c = 7, CHCl₃).
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3296, 3057, 2959, 2867, 1597, 1576, 1506, 1489, 1462, 1436, 1387, 1368, 1319, 1283, 1161, 1144, 1063, 1007, 994, 927, 879, 841, 769, 734, 701, 615 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 294 (9) [M]⁺, 258 (34), 248 (15), 216 (12), 169 (99), 123 (100), 110 (70), 70 (58), 57 (65).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₂₀H₂₇N₂ [M+H]⁺: 295.2174; gefunden: 295.2162.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.47 - 7.38$ (m, 4H, H-6'', H-5'', H-3'', H-2''), 7.34 - 7.29 (m, 1H, H-4''), 7.19 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.7$ Hz, 1H, H-6'), 7.08 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, H-4'), 6.72 - 6.67 (m, 2H, H-5', H-3'), 4.90 (s, 1H, H-N¹), 3.64 (s, 1H, H-1), 2.19 (tdt, $J = 10.6, 8.2, 5.4$ Hz, 1H, H-5), 1.72 (ddd, $J = 13.4, 10.5, 6.0$ Hz, 1H, H-4), 1.61 - 1.52 (m, 1H, H-4), 1.49 - 1.38 (m, 1H, H-5), 1.11 (s, 3H, H-8), 0.91 (s, 3H, H-7), 0.78 (s, 3H, H-6) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 145.5$ (C-2'), 140.0 (C-1''), 130.3 (C-4'), 129.5 (C-5'', C-3''), 128.6 (C-6'), 128.6 (C-6'', C-2''), 127.9 (C-1'), 126.9 (C-4''), 116.0 (C-5'), 110.5 (C-3'), 62.2 (C-1), 61.2 (C-3), 47.1 (C-2), 37.9 (C-4), 29.0 (C-5), 26.1 (C-8), 23.8 (C-7), 17.2 (C-6) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** $\delta = 79.6$ (bs, 1N, N¹), 50.4 (bs, 1N, N³) ppm.

5.2.1.2.7 (1*R*,3*S*)-1,2,2-Trimethyl-*N*³-(naphthalen-2-yl)cyclopentan-1,3-diamin (**279**)

Zur Darstellung von **279** werden Pd₂(dba)₃ (773 mg, 0.84 mmol, 4 mol %), (±) BINAP (1.2 g, 1.9 mmol, 9 mol %), NaO^tBu (6.08 g, 63.3 mmol), Campherdiamin **121** (3 g, 21 mmol), 2-Bromnaphthalen (**278**) (4.4 g, 21 mmol) und Toluol (360 mL) eingesetzt. Es wird mit CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (2 L) eluiert, für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (400 mL) verwendet und mit *n*Pentan (500 mL) gewaschen. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung wird **279** als braunes Öl (5.22 g, 19.4 mmol, 92 %) erhalten.

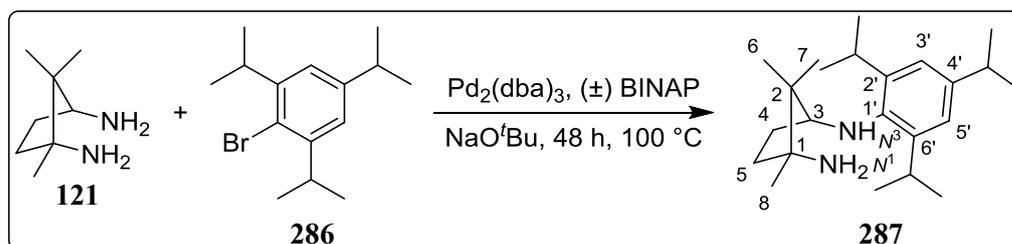
- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 29$ ($c = 4.5$, CHCl₃).
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3292, 3049, 2957, 2867, 1626, 1601, 1517, 1472, 1397, 1365, 1335, 1308, 1265, 1229, 1186, 1141, 1063, 1019, 935, 881, 822, 806, 741, 646, 619 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 268 (100) [M]⁺, 267 (66) [M-H]⁺, 263 (16), 262 (16), 260 (7), 257 (8), 256 (11), 252 (2).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für C₁₈H₂₄N₂ [M]⁺: 268.1934; gefunden: 268.1934.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.63$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8'), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-5', H-4'), 7.32 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Hz, 1H, H-6'), 7.14 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Hz, 1H, H-7'), 6.89 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H, H-3'), 6.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-1'), 5.34 (bs, 1H, H-N³), 3.78 (bs, 1H, H-3), 2.37 – 2.22 (m, 1H, H-4), 1.88 – 1.76 (m, 1H, H-5), 1.71 – 1.60 (m, 2H, H-5, H-4), 1.18 (s, 3H, H-8), 1.01 (s, 6H, H-7, H-6) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 146.4$ (C-2'), 135.5 (C-8'a), 128.8 (C-4'), 127.6 (C-8'), 127.1 (C-4'a), 126.1 (C-6'), 125.6 (C-5'), 121.3 (C-7'), 118.7 (C-3'), 104.1 (C-1'), 62.8 (C-3), 61.8 (C-1), 47.4 (C-2), 38.2 (C-5), 29.2 (C-4), 26.4 (C-8), 25.0 (C-6), 17.3 (C-7) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** $\delta = 86.9$ (bs, 1N, N³), 51.8 (bs, 1N, N¹) ppm.

5.2.1.2.8 (1*S*,3*R*)-*N*¹-Mesityl-2,2,3-trimethylcyclopentan-1,3-diamin (**283**)

Zur Darstellung von **283** werden Pd₂(dba)₃ (773 mg, 0.84 mmol, 4 mol %), (±) BINAP (1.2 g, 1.9 mmol, 9 mol %), NaO^tBu (6.08 g, 63.3 mmol), Campherdiamin **121** (3 g, 21 mmol), 2-Brom-1,3,5-trimethylbenzol (**282**) (3.2 ml, 21 mmol) und Toluol (360 mL) eingesetzt. Es wird mit CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (2 L) eluiert, für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (400 mL) verwendet und mit *n*Pentan (500 mL) gewaschen. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung wird **283** als gelbliches Öl (5.31 g, 20.4 mmol, 97 %) erhalten.

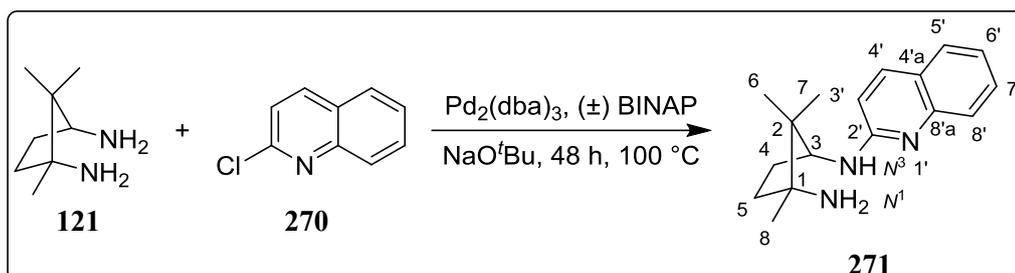
- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 79$ ($c = 4.3$, CHCl₃).
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3319, 2961, 2866, 1584, 1481, 1386, 1370, 1300, 1237, 1156, 1137, 1110, 1059, 1026, 927, 890, 851, 810, 763$ cm⁻¹.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 260 (24) [M]⁺, 228 (22), 161 (8), 146 (21), 135 (100), 120 (8), 86 (9), 70 (46), 57 (30), 41 (11).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für C₁₇H₂₈N₂ [M]⁺: 260.2247; gefunden: 260.2248.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.78$ (s, 2H, H-5', H-3'), 4.21 (bs, 1H, H-*N*¹), 3.42 (dd, $J = 7.7, 4.9$ Hz, 1H, H-1), 2.25 (s, 6H, 6'-CH₃, 2'-CH₃), 2.21 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.90 – 1.81 (m, 1H, H-5), 1.75 – 1.60 (m, 2H, H-4), 1.54 – 1.45 (m, 1H, H-5), 1.12 (s, 3H, H-8), 1.09 (s, 3H, H-7), 0.94 (s, 3H, H-6) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 143.5$ (C-1'), 129.7 (C-6', C-2'), 129.6 (C-5', C-3'), 128.7 (C-4'), 66.4 (C-1), 61.2 (C-3), 47.0 (C-2), 38.2 (C-4), 28.6 (C-5), 26.8 (C-8), 23.9 (C-6), 20.5 (4'-CH₃), 19.4 (6'-CH₃, 2'-CH₃), 17.1 (C-7) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** $\delta = 68.8$ (bs, 1N, *N*¹), 50.6 (bs, 1N, *N*³) ppm.

5.2.1.2.9 (1*R*,3*S*)-1,2,2-Trimethyl-*N*³-(2,4,6-triisopropylphenyl)cyclopentan-1,3-diamin (**287**)



Zur Darstellung von **287** werden Pd₂(dba)₃ (773 mg, 0.84 mmol, 4 mol %), (±) BINAP (1.2 g, 1.9 mmol, 9 mol %), NaO^tBu (6.08 g, 63.3 mmol), Campherdiamin **121** (3 g, 21 mmol), 1-Brom-2,4,6-triisopropylbenzol (**286**) (5.3 ml, 21 mmol) und Toluol (360 mL) eingesetzt. Es wird mit CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (2 L) eluiert, für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (400 mL) verwendet und mit *n*Pentan (500 mL) gewaschen. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) wird **287** als gelbliches Öl (321 mg, 0.932 mmol, 4 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 60$ ($c = 1.8$, CHCl₃).
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3338, 2958, 2867, 1579, 1523, 1467, 1384, 1363, 1311, 1277, 1223, 1179, 1135, 1048, 942, 876, 860, 781, 645 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 344 (33) [M]⁺, 312 (26), 284 (7), 256 (9), 230 (24), 219 (100), 204 (51), 188 (16), 146 (8), 86 (18), 70 (6).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für C₂₃H₄₀N₂ [M]⁺: 344.3186; gefunden: 344.3188.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 6.90$ (s, 2H, H-5', H-3'), 3.27 (dp, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 2H, 6'-CH(CH₃)₂, 2'-CH(CH₃)₂), 3.21 (dd, $J = 7.1, 4.6$ Hz, 1H, H-3), 2.83 (dp, $J = 13.7, 6.9, 6.8$ Hz, 1H, 4'-CH(CH₃)₂), 1.90 – 1.79 (m, 1H, H-5), 1.79 – 1.69 (m, 2H, H-5, H-4), 1.63 – 1.52 (m, 1H, H-4), 1.28 – 1.15 (m, 24H, 6'-CH(CH₃)₂, 4'-CH(CH₃)₂, 2'-CH(CH₃)₂, H-8, H-7), 0.98 (s, 3H, H-6) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 143.0$ (C-4'), 142.1 (C-6', C-2'), 139.5 (C-1'), 121.4 (C-5', C-3'), 69.4 (C-3), 62.2 (C-1), 47.1 (C-2), 37.6 (C-5), 33.8 (4'-CH(CH₃)₂), 27.8 (6'-CH(CH₃)₂, 2'-CH(CH₃)₂), 26.7 (C-4), 24.5 (4'-CH(CH₃)₂), 24.2 (6'-CH(CH₃)₂), 24.0 (C-8), 23.9 (2'-CH(CH₃)₂), 23.7 (C-6), 17.0 (C-7) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** $\delta = 57.0$ (bs, 1N, N³), 52.7 (bs, 1N, N¹) ppm.

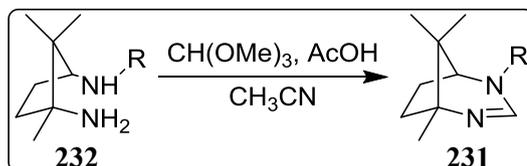
5.2.1.2.10 (1*R*,3*S*)-1,2,2-Trimethyl-*N*³-(quinolin-2-yl)cyclopentan-1,3-diamin (**271**)

Zur Darstellung von **271** werden Pd₂(dba)₃ (258 mg, 0.28 mmol, 4 mol %), (±) BINAP (394 mg, 0.63 mmol, 9 mol %), NaO^tBu (2.03 g, 21.1 mmol), Campherdiamin **121** (1 g, 7.03 mmol), 2-Chlorchinolin (**270**) (1.15 g, 7.03 mmol) und Toluol (180 mL) eingesetzt. Es wird mit CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (1.5 L) eluiert, für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (200 mL) verwendet und mit *n*Pentan (500 mL) gewaschen. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung wird **271** als gelbliches Öl (1.04 g, 3.85 mmol, 55 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 19$ ($c = 2.7$, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 81 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3308, 2961, 2868, 1658, 1615, 1563, 1515, 1487, 1421, 1398, 1367, 1307, 1255, 1211, 1140, 1119, 1062, 1021, 928, 885, 814, 779, 752, 618 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 269 (11) [M]⁺, 252 (21), 237 (5), 199 (21), 183 (12), 169 (21), 144 (100), 128 (24), 117 (14), 101 (5), 70 (8), 57 (10), 41 (7).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für C₁₇H₂₃N₃ [M]⁺: 269.1886; gefunden: 269.1877.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.72$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-4'), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8'), 7.52 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, H-5'), 7.47 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.5$ Hz, 1H, H-7'), 7.13 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, H-6'), 6.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-3'), 6.41 (bs, 1H, H-*N*³), 4.44 (s, 1H, H-3), 2.38 – 2.26 (m, 1H, H-4), 1.87 – 1.76 (m, 1H, H-5), 1.70 – 1.58 (m, 2H, H-5, H-4), 1.16 (s, 3H, H-8), 0.99 (s, 3H, H-7), 0.95 (s, 3H, H-6) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 157.0$ (C-2'), 148.4 (C-8'a), 136.8 (C-4'), 129.2 (C-7'), 127.3 (C-5'), 126.0 (C-8'), 123.2 (C-4'a), 121.3 (C-6'), 112.1 (C-3'), 61.9 (C-1), 60.4 (C-3), 47.4 (C-2), 38.2 (C-5), 29.7 (C-4), 26.5 (C-8), 24.7 (C-7), 17.2 (C-6) ppm.

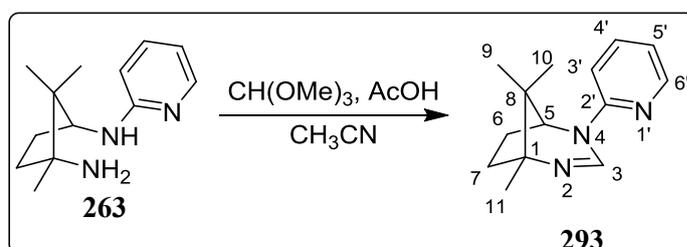
- ^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3): $\delta = 237.8$ (bs, 1N, $\text{N}-1'$), 105.1 (bs, 1N, N^3), 52.5 (bs, 1N, N^1) ppm.

5.2.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Cyclisierung monoarylierter Diamine (**232**)



Monoaryliertes Diamin **232** (1 eq), Trimethylorthoformiat (2.5 eq) und Essigsäure (2.5 eq) werden in CH_3CN gelöst und für 2 h unter N_2 refluxiert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und der Rückstand mit 40 % (w/w) KOH-Lösung versetzt. Anschließend wird die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und das entsprechend cyclisierte, monoalkylierte Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepin **231** durch Waschen oder Chromatographie erhalten.

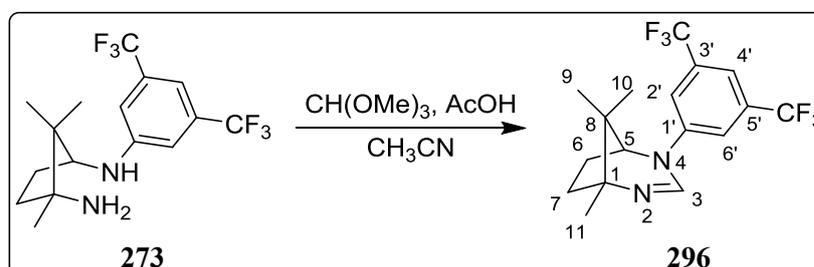
5.2.1.3.1 (1*R*,5*S*)-1,8,8-Trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (**293**)



Zur Darstellung von **293** werden in einem 100 mL-Rundkolben Diamin **263** (1.26 g, 5.74 mmol), Trimethylorthoformiat (1.49 mL, 14.36 mmol), Essigsäure (0.91 mL, 14.36 mmol), CH_3CN (30 mL), KOH-Lösung (100 mL) und für jeden Extraktionsschritt CH_2Cl_2 (100 mL) eingesetzt. Nach präparativer Aufarbeitung und Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 3:2/+ 4 % NEt_3) wird **293** als gelbliches Öl (1.20 g, 5.22 mmol, 91 %) erhalten.²³³ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.²³³

- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2961, 1622, 1584, 1471, 1435, 1315, 1248, 1207, 1161, 1018, 859, 771, 716, 617, 406 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** $m/z (\%) = 229 (100) [M]^{*+}, 214 (75), 186 (82), 160 (89), 147 (76), 133 (59), 119 (73), 110 (74), 94 (75), 78 (94), 57 (49)$.
- **$^1\text{H NMR (500 MHz, CDCl}_3\text{):}$** $\delta = 8.21$ (ddd, $J = 4.9, 2.0, 0.9 \text{ Hz}$, 1H, H-6'), 7.94 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 7.52 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 2.0 \text{ Hz}$, 1H, H-4'), $6.83 - 6.77$ (m, 2H, H-5', H-3'), 4.06 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, H-5), $2.19 - 2.05$ (m, 2H, H-7, H-6), $1.91 - 1.79$ (m, 2H, H-7, H-6), 1.17 (s, 3H, H-11), 1.06 (s, 3H, H-10), 0.93 (s, 3H, H-9) ppm.
- **$^{13}\text{C NMR (126 MHz, CDCl}_3\text{):}$** $\delta = 153.6$ (C-2'), 148.3 (C-6'), 142.2 (C-3), 138.1 (C-4'), 117.1 (C-5'), 108.1 (C-3'), 64.4 (C-1), 63.7 (C-5), 40.4 (C-8), 40.2 (C-7), 31.8 (C-6), 22.6 (C-10), 19.8 (C-11), 17.3 (C-9) ppm.
- **$^{15}\text{N NMR (51 MHz, CDCl}_3\text{):}$** $\delta = 277.1$ (bs, 1N, N-1'), 223.9 (bs, 1N, N-2), 143.0 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.3.2 (1R,5S)-4-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-1,8,8-trimethyl-2,4-diazabicyclo-[3.2.1]oct-2-en (296)

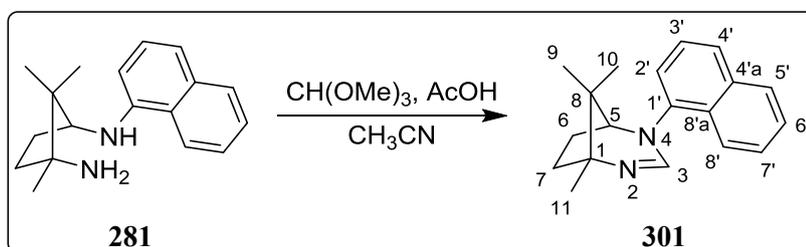


Zur Darstellung von **296** werden in einem 100 mL-Rundkolben Diamin **273** (1 g, 2.8 mmol), Trimethylorthoformiat (0.77 mL, 7.06 mmol), Essigsäure (0.4 mL, 7.06 mmol), CH₃CN (30 mL), KOH-Lösung (100 mL) und für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (100 mL) eingesetzt. Nach präparativer Aufarbeitung und Säulenchromatographie auf basischem Aluminiumoxid (Petrolether/EtOAc, 9:1) wird **296** als weißer Feststoff (689 mg, 1.89 mmol, 67 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 23$ ($c = 1.3, \text{CHCl}_3$).
- **Schmelzpunkt:** 189 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2971, 1607, 1476, 1372, 1277, 1166, 1128, 1109, 1032, 945, 898, 876, 858, 845, 702, 682, 618 \text{ cm}^{-1}$.

- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 364 (100) $[M]^{+}$, 345 (10), 308 (9), 321 (18), 295 (23), 255 (11), 229 (10), 213 (28), 136 (23), 125 (33), 110 (27).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $C_{17}H_{19}F_6N_2$ $[M+H]^+$: 365.1452; gefunden: 365.1461.
- **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.54 (s, 1H, H-4'), 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H-3), 7.37 (s, 2H, H-6', H-2'), 3.61 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-5), 2.32 – 2.17 (m, 2H, H-7, H-6), 2.10 – 2.01 (m, 1H, H-6), 2.00 – 1.90 (m, 1H, H-7), 1.25 (s, 3H, H-11), 1.14 (s, 3H, H-10), 1.05 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$):** δ = 144.5 (C-1'), 142.9 (C-3), 133.2 (q, J = 33.4 Hz, C-5', C-3'), 123.0 (q, J = 272.9 Hz, 5'- CF_3 , 3'- CF_3), 117.1 (d, J = 3.1 Hz, C-6', C-2'), 116.3 (dt, J = 7.4, 3.7 Hz, C-4'), 67.9 (C-5), 64.5 (C-1), 40.9 (C-8), 40.5 (C-7), 31.8 (C-6), 22.5 (C-10), 19.4 (C-11), 17.4 (C-9) ppm.
- **^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$):** δ = -61.9 (s, 6F, 5'- CF_3 , 3'- CF_3) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, $CDCl_3$):** δ = 250.0 (bs, 1N, N-2), 129.6 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.3.3 (1*R*,5*S*)-1,8,8-Trimethyl-4-(naphthalen-1-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (301)

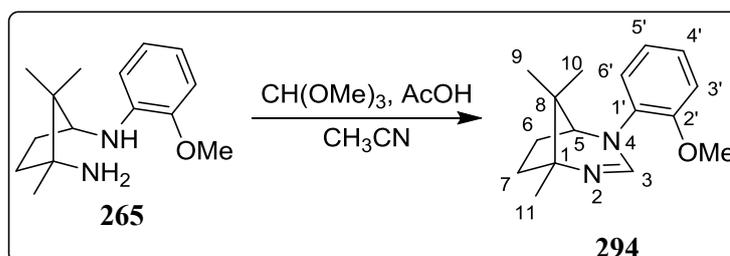


Zur Darstellung von **301** werden in einem 100 mL-Rundkolben Diamin **281** (960 mg, 3.59 mmol), Trimethylorthoformiat (0.98 mL, 9.0 mmol), Essigsäure (0.51 mL, 9.0 mmol), CH_3CN (10 mL), KOH-Lösung (100 mL) und für jeden Extraktionsschritt CH_2Cl_2 (100 mL) eingesetzt. Nach präparativer Aufarbeitung und Säulenchromatographie (Et_2O/CH_2Cl_2 , 7:3/+ 2 % NEt_3) wird **301** als brauner Feststoff (427 mg, 1.53 mmol, 43 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 126$ ($c = 2.0$, $CHCl_3$).
- **Schmelzpunkt:** 125 °C.
- **IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ = 3437, 3042, 2966, 1620, 1573, 1506, 1459, 1397, 1370, 1333, 1289, 1255, 1206, 1159, 1099, 1016, 939, 890, 855, 800, 775, 655, 619, 479 cm^{-1} .

- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 279 (20) $[M+H]^+$, 278 (100) $[M]^+$, 235 (12), 154 (29), 153 (11), 149 (75), 143 (52), 136 (13), 127 (41), 125 (43), 110 (29), 69 (12), 57 (38), 40 (20).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $C_{19}H_{23}N_2$ $[M+H]^+$: 279.1861; gefunden: 279.1859.
- **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.05 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H, H-8'), 7.85 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H, H-3'), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 7.50 (dddd, J = 17.7, 8.1, 6.8, 1.4 Hz, 2H, H-6', H-4'), 7.41 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H, H-7'), 7.18 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H, H-2'), 7.13 (s, 1H, H-3), 3.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H, H-5), 2.39 – 2.27 (m, 1H, H-7), 2.25 – 2.14 (m, 1H, H-6), 2.03 – 1.85 (m, 2H, H-7, H-6), 1.38 (s, 3H, H-10), 1.25 (s, 3H, H-11), 1.10 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$):** δ = 147.4 (C-3), 140.4 (C-1'), 134.9 (C-4'a), 129.4 (C-8'a), 128.6 (C-3'), 126.6 (C-4'), 126.4 (C-5'), 126.3 (C-6'), 125.7 (C-7'), 123.1 (C-8'), 122.8 (C-2'), 69.5 (C-5), 63.5 (C-1), 40.8 (C-7, C-6), 31.4 (C-8), 22.7 (C-9), 20.1 (C-11), 18.3 (C-10) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, $CDCl_3$):** δ = 244.9 (bs, 1N, N-2), 122.7 (bs, 1N, N-4) ppm.

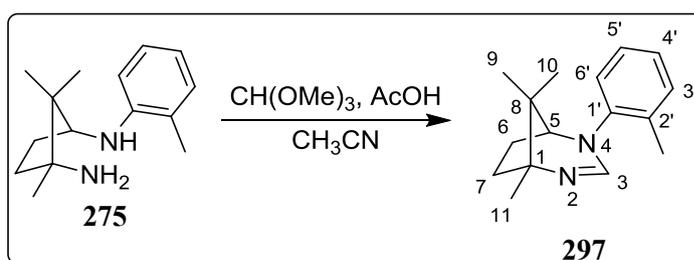
5.2.1.3.4 (1*R*,5*S*)-4-(2-Methoxyphenyl)-1,8,8-trimethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (294)



Zur Darstellung von **294** werden in einem 100 mL-Zweihalskolben Diamin **265** (750 mg, 8.05 mmol), Trimethylorthoformiat (2.64 mL, 24.2 mmol), Essigsäure (1.38 mL, 24.2 mmol), CH_3CN (50 mL), KOH-Lösung (100 mL) und für jeden Extraktionsschritt CH_2Cl_2 (100 mL) eingesetzt. Nach präparativer Aufarbeitung und gradienteller Säulenchromatographie ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1; 9:1/+ 1 % NEt_3) wird **294** als bräunlicher Feststoff (1.72 g, 6.66 mmol, 83 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 43$ ($c = 2.6$, CHCl_3).
- **Schmelzpunkt:** $78\text{ }^\circ\text{C}$.
- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 3435, 2959, 1617, 1503, 1460, 1385, 1370, 1343, 1285, 1257, 1212, 1180, 1163, 1119, 1052, 1025, 934, 860, 793, 756, 685, 615\text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 258 (19) $[\text{M}]^+$, 248 (12), 216 (9), 177 (3), 148 (2), 134 (11), 123 (100), 108 (13), 77 (8), 41 (10).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.1810; gefunden: 259.1814.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.20$ (s, 1H, H-3), 7.17 (ddd, $J = 8.2, 7.5, 1.7$ Hz, 1H, H-5'), 7.02 – 6.98 (m, 1H, H-3'), 6.95 – 6.90 (m, 2H, H-6', H-4'), 3.83 (s, 3H, 2'- OCH_3), 3.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-5), 2.32 – 2.25 (m, 1H, H-7), 2.20 (ddd, $J = 14.1, 9.6, 4.5$ Hz, 1H, H-6), 2.09 – 2.01 (m, 1H, H-6), 1.93 – 1.85 (m, 1H, H-7), 1.24 (s, 3H, H-11), 1.14 (s, 3H, H-10), 1.07 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 153.4$ (C-2'), 147.8 (C-3), 132.3 (C-1'), 127.0 (C-5'), 125.2 (C-3'), 121.1 (C-4'), 112.2 (C-6'), 69.5 (C-5), 63.7 (C-1), 55.6 (2'- OCH_3), 41.0 (C-7), 40.1 (C-8), 32.4 (C-6), 22.3 (C-9), 19.3 (C-11), 17.6 (C-10) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3):** $\delta = 222.4$ (bs, 1N, N-2), 123.0 (bs, 1N, N-4) ppm.

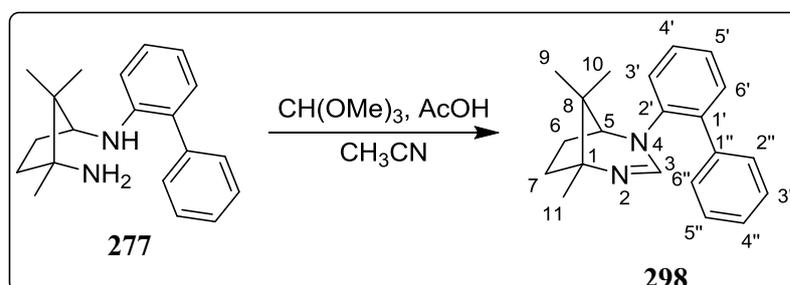
5.2.1.3.5 (1*R*,5*S*)-1,8,8-Trimethyl-4-(*o*-tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (297)



Zur Darstellung von **297** werden in einem 100 mL-Zweihalskolben Diamin **275** (4.03 g, 17.2 mmol), Trimethylorthoformiat (5.65 mL, 51.6 mmol), Essigsäure (2.95 mL, 51.6 mmol), CH_3CN (180 mL), KOH-Lösung (200 mL) und für jeden Extraktionsschritt CH_2Cl_2 (200 mL) eingesetzt. Nach präparativer Aufarbeitung und Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1/+ 1 % NEt_3) wird **297** als bräunliches Öl (3.32 g, 13.7 mmol, 80 %) erhalten.²³³ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.²³³

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 183$ ($c = 6.6$, CHCl_3); Lit.: $[\alpha]_D^{22} = \pm 36$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).²³³
- **Schmelzpunkt:** 95 °C; Lit.: Öl.²³³
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2959, 2868, 1616, 1596, 1576, 1492, 1460, 1389, 1369, 1339, 1280, 1252, 1207, 1163, 1117, 1051, 1018, 992, 947, 891, 861, 757, 721, 683, 645, 618 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 242 (100) $[\text{M}]^+$, 227 (7), 199 (22), 173 (8), 136 (12), 125 (60), 118 (62), 110 (65), 107 (17), 91 (51), 65 (14), 57 (40), 41 (14).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 243.1861; gefunden: 243.1866.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.22$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-3'), 7.19 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, H-5'), 7.14 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H, H-4'), 7.06 (bs, 1H, H-3), 7.01 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, H-6'), 3.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-5), 2.33 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.31 – 2.25 (m, 1H, H-7), 2.16 (ddd, $J = 13.9, 9.5, 4.4$ Hz, 1H, H-6), 2.01 (ddt, $J = 13.7, 11.9, 4.7$ Hz, 1H, H-6), 1.95 – 1.86 (m, 1H, H-7), 1.24 (s, 3H, H-11), 1.22 (s, 3H, H-10), 1.09 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 147.6$ (C-3), 142.3 (C-1'), 133.3 (C-2'), 131.8 (C-3'), 127.0 (C-5'), 126.5 (C-4'), 126.2 (C-6'), 69.1 (C-5), 63.5 (C-1), 40.9 (C-7), 40.4 (C-8), 32.0 (C-6), 22.4 (C-9), 19.6 (C-11), 18.6 (C-10), 18.1 (2'- CH_3) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3):** $\delta = 229.8$ (bs, 1N, N-2), 125.9 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.3.6 (1*R*,5*S*)-4-([1,1'-Biphenyl]-2-yl)-1,8,8-trimethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (298)

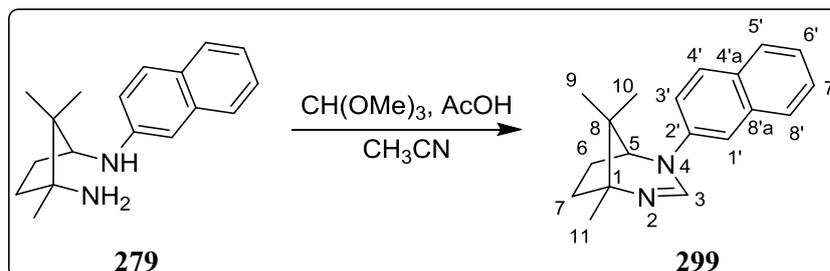


Zur Darstellung von **298** werden in einem 100 mL-Zweihalskolben Diamin **277** (4.72 g, 16.02 mmol), Trimethylorthoformiat (10.5 mL, 96.1 mmol), Essigsäure (5.5 mL, 96 mmol), CH_3CN (200 mL), KOH-Lösung (200 mL) und für jeden Extraktionsschritt CH_2Cl_2 (200 mL)

eingesetzt. Nach präparativer Aufarbeitung und Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1/+ 1 % NEt_3) wird **298** als weißer Feststoff (3.58 g, 11.74 mmol, 73 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 89$ ($c = 6.8$, CHCl_3).
- **Schmelzpunkt:** 101 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2951, 1618, 1578, 1500, 1477, 1433, 1392, 1370, 1343, 1275, 1250, 1227, 1202, 1163, 1103, 1056, 1012, 937, 888, 849, 768, 754, 740, 700, 639, 616 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 304 (37) $[\text{M}]^{+\cdot}$, 195 (8), 180 (35), 152 (25), 125 (25), 103 (26), 86 (100), 77 (17), 58 (38), 43 (16).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2$ $[\text{M}]^{+\cdot}$: 304.1934; gefunden: 304.1931.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.42 - 7.38$ (m, 2H, H-6', H-4'), 7.37 - 7.31 (m, 4H, H-6'', H-5'', H-3'', H-2''), 7.29 - 7.22 (m, 2H, H-4'', H-5'), 7.11 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H, H-3'), 7.06 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-3), 2.95 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-5), 2.10 - 2.02 (m, 1H, H-7), 1.84 - 1.76 (m, 1H, H-6), 1.75 - 1.60 (m, 2H, H-7, H-6), 1.10 (s, 3H, H-11), 0.82 (s, 3H, H-10), 0.80 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 146.9$ (C-3), 141.6 (C-1''), 139.9 (C-2'), 137.5 (C-1'), 132.0 (C-4''), 129.4 (C-5'', C-3''), 128.4 (C-6'', C-2''), 128.4 (C-4'), 127.4 (C-6'), 126.1 (C-3'), 125.7 (C-5'), 68.5 (C-5), 63.2 (C-1), 40.7 (C-8), 40.4 (C-7), 30.4 (C-6), 22.5 (C-10), 19.9 (C-11), 17.9 (C-9) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3):** $\delta = 244.1$ (bs, 1N, N-2), 125.0 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.3.7 (1*R*,5*S*)-1,8,8-Trimethyl-4-(naphthalen-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en
(299)



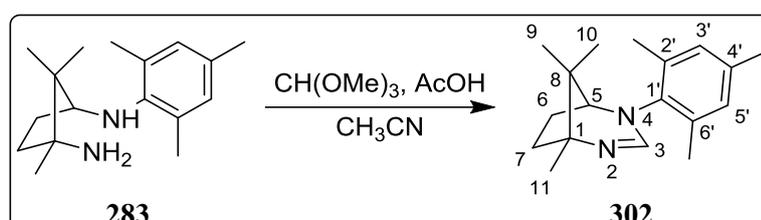
Zur Darstellung von **299** werden in einem 100 mL-Zweihalskolben Diamin **279** (5.22 g, 19.4 mmol), Trimethylorthoformiat (6.38 mL, 58.3 mmol), Essigsäure (3.34 mL, 58.3 mmol), CH₃CN (200 mL), KOH-Lösung (200 mL) und für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (200 mL) eingesetzt. Nach präparativer Aufarbeitung und gradienteller Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1; 9:1/+ 1 % NEt₃) wird **299** als brauner Feststoff (4.01 g, 14.4 mmol, 74 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 26$ ($c = 4.2$, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 122 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2957, 1613, 1591, 1506, 1467, 1440, 1389, 1372, 1338, 1293, 1272, 1252, 1233, 1213, 1168, 1118, 1018, 950, 925, 900, 849, 821, 809, 747, 643, 618 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 279 (23) [M+H]⁺, 278 (100) [M]⁺, 268 (14), 235 (22), 228 (43), 197 (19), 169 (20), 154 (26), 143 (58), 127 (80), 125 (95), 110 (79), 103 (54), 82 (29), 77 (53), 57 (65), 44 (68).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für C₁₉H₂₂N₂ [M]⁺: 278.1778; gefunden: 278.1770.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.80$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-4'), 7.76 (ddd, $J = 15.7, 8.2, 0.5$ Hz, 2H, H-8', H-5'), 7.51 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-3), 7.46 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.3$ Hz, 1H, H-7'), 7.38 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, H-6'), 7.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-1'), 7.22 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, H-3'), 3.69 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-5), 2.31 – 2.11 (m, 3H, H-7, H-6), 1.98 – 1.88 (m, 1H, H-7), 1.25 (s, 3H, H-11), 1.14 (s, 3H, H-10), 1.10 (s, 3H, H-9) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 144.9$ (C-3), 141.0 (C-2'), 134.1 (C-8'a), 130.2 (C-4'a), 129.6 (C-4'), 127.6 (C-5'), 127.1 (C-8'), 126.9 (C-7'), 124.9 (C-6'), 119.1

(C-3'), 114.8 (C-1'), 68.1 (C-5), 64.0 (C-1), 40.9 (C-7), 40.5 (C-8), 32.3 (C-6), 22.6 (C-10), 19.7 (C-11), 17.5 (C-9) ppm.

- ^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3): $\delta = 240.7$ (bs, 1N, N-2), 130.3 (bs, 1N, N-4) ppm.

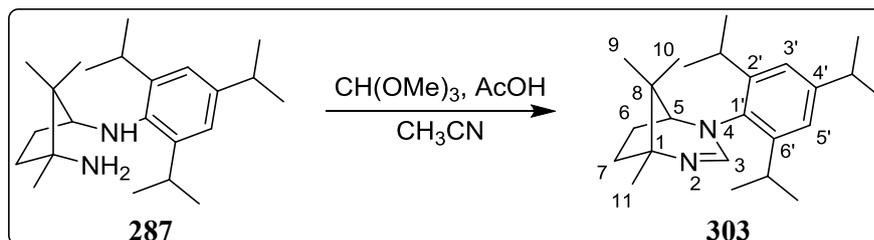
5.2.1.3.8 (1*R*,5*S*)-4-Mesityl-1,8,8-trimethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (302)



Zur Darstellung von **302** werden in einem 100 mL-Zweihalskolben Diamin **283** (5.31 g, 20.4 mmol), Trimethylorthoformiat (6.7 mL, 61 mmol), Essigsäure (3.5 mL, 61 mmol), CH_3CN (200 mL), KOH-Lösung (200 mL) und für jeden Extraktionsschritt CH_2Cl_2 (200 mL) eingesetzt. Nach präparativer Aufarbeitung und Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1/+ 1% NEt_3) wird **302** als brauner Feststoff (4.1 g, 15 mmol, 74 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 342$ ($c = 4.7$, CHCl_3).
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2960, 1616, 1481, 1447, 1371, 1339, 1302, 1282, 1261, 1243, 1218, 1206, 1160, 1118, 1100, 1016, 951, 894, 852, 737, 644, 614 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 271 (3) $[\text{M}+\text{H}]^{+\bullet}$, 270 (18) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 255 (2), 227 (3), 207 (4), 188 (2), 158 (2), 146 (12), 125 (11), 110 (12), 86 (33), 58 (17), 38 (33).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2$ $[\text{M}]^{+\bullet}$: 270.2091; gefunden: 270.2087.
- ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.89$ (d, $J = 10.5$ Hz, 2H, H-5', H-3'), 6.81 (s, 1H, H-3), 3.16 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-5), 2.36 (s, 3H, H-4'- CH_3), 2.31 – 2.27 (m, 1H, H-7), 2.26 (s, 6H, 6'- CH_3 , 2'- CH_3), 2.12 – 2.03 (m, 1H, H-6), 1.96 – 1.86 (m, 2H, H-7, H-6), 1.27 (s, 3H, H-10), 1.21 (s, 3H, H-11), 1.08 (s, 3H, H-9) ppm.
- ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 148.9$ (C-3), 137.9 (C-1'), 136.5 (C-4'), 135.7 (C-2'), 135.2 (C-6'), 130.2 (C-3'), 130.1 (C-5'), 68.3 (C-5), 62.6 (C-1), 40.8 (C-8), 40.2 (C-7), 32.2 (C-6), 22.7 (C-9), 20.7 (6'- CH_3), 20.4 (C-11), 19.2 (2'- CH_3), 18.7 (4'- CH_3), 18.4 (C-10) ppm.
- ^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3): $\delta = 230.1$ (bs, 1N, N-2), 119.5 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.3.9 (1*R*,5*S*)-1,8,8-Trimethyl-4-(2,4,6-triisopropylphenyl)-2,4-diazabicyclo-
[3.2.1]oct-2-en (303)



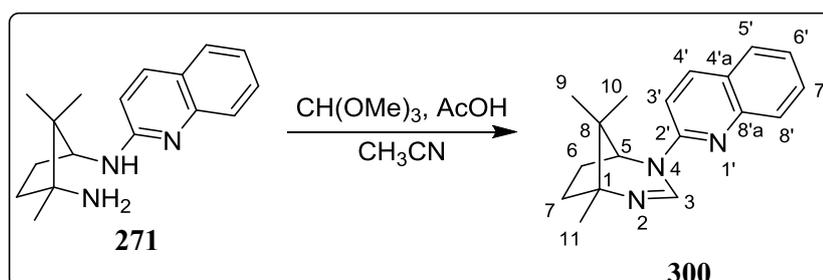
Zur Darstellung von **303** werden in einem 100 mL-Zweihalskolben Diamin **287** (321 mg, 0.932 mmol), Trimethylorthoformiat (0.31 mL, 2.8 mmol), Essigsäure (0.16 mL, 2.8 mmol), CH₃CN (50 mL), KOH-Lösung (100 mL) und für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (100 mL) eingesetzt. Nach präparativer Aufarbeitung und gradienteller Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1; 9:1/+ 1 % NEt₃) wird **303** als brauner Feststoff (177 mg, 0.499 mmol, 54 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 243$ ($c = 2.2$, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 234 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3424, 2958, 2868, 1614, 1467, 1384, 1363, 1340, 1301, 1277, 1217, 1161, 1119, 1102, 1073, 1018, 944, 883, 858, 806, 665, 651, 612$ cm⁻¹.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 355 (14) [M+H]⁺, 354 (51) [M]⁺, 297 (17), 230 (71), 214 (10), 188 (23), 146 (20), 125 (48), 110 (14), 87 (100), 86 (73), 72 (23), 57 (27), 43 (92).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für C₂₄H₃₈N₂ [M]⁺: 354.3030; gefunden: 354.3033.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.09$ (s, 1H, H-3), 7.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-3'), 7.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-5'), 3.25 – 3.14 (m, 2H, H-5, 6'-CH(CH₃)₂), 3.03 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H, 2'-CH(CH₃)₂), 2.88 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H, 4'-CH(CH₃)₂), 2.44 – 2.33 (m, 1H, H-7), 2.21 – 2.11 (m, 1H, H-6), 2.03 – 1.91 (m, 2H, H-7, H-6), 1.35 – 1.22 (m, 21H, 6'-CH(CH₃)₂, 4'-CH(CH₃)₂, 2'-CH(CH₃)₂, H-10), 1.13 (s, 3H, H-9), 1.09 – 1.05 (m, 3H, H-11) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 150.3$ (C-3), 149.2 (C-4'), 146.9 (C-6', C-2'), 145.5 (C-1'), 123.0 (C-3'), 122.8 (C-5'), 70.9 (C-5), 63.3 (C-1), 40.9 (C-8), 40.4 (C-7), 34.1 (4'-CH(CH₃)₂), 30.9 (C-6), 28.4 (6'-CH(CH₃)₂), 27.8 (2'-CH(CH₃)₂), 26.3

(4'-CH(CH₃)₂), 25.7 (4'-CH(CH₃)₂), 24.9 (6'-CH(CH₃)₂), 23.9 (6'-CH(CH₃)₂), 23.9 (2'-CH(CH₃)₂), 22.5 (2'-CH(CH₃)₂), 22.2 (C-10), 18.1 (C-11), 11.4 (C-9) ppm.

- ¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃): δ = 49.2 (bs, 2N, N-4, N-2) ppm.

5.2.1.3.10 (1*R*,5*S*)-1,8,8-Trimethyl-4-(quinolin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en (300)

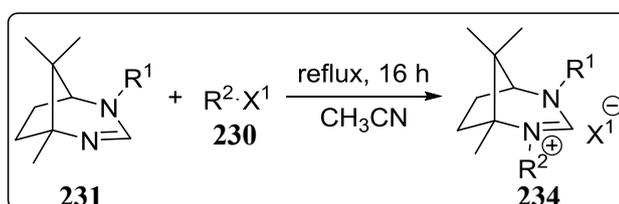


Zur Darstellung von **300** werden in einem 100 mL-Zweihalskolben Diamin **271** (1.04 g, 3.85 mmol), Trimethylorthoformiat (1.26 mL, 11.5 mmol), Essigsäure (0.66 mL, 11.5 mmol), CH₃CN (30 mL), KOH-Lösung (100 mL) und für jeden Extraktionsschritt CH₂Cl₂ (100 mL) eingesetzt. Nach präparativer Aufarbeitung und gradienteller Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5; 9:1/+ 1 % NEt₃) wird **300** als farbloses Öl (519 mg, 1.86 mmol, 48 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 27$ (c = 3.3, CHCl₃).
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2917, 1614, 1593, 1562, 1503, 1472, 1431, 1382, 1339, 1296, 1248, 1205, 1160, 1122, 1105, 1017, 987, 947, 898, 862, 812, 782, 754, 730, 614 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 280 (23) [M+H]⁺, 279 (100) [M]⁺, 264 (23), 236 (23), 210 (53), 183 (22), 169 (20), 151 (21), 144 (37), 128 (72), 125 (21), 84 (31), 57 (16).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für C₁₈H₂₁N₃ [M]⁺: 279.1730; gefunden: 279.1730.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 8.28 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-3), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-4'), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8'), 7.66 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, H-5'), 7.59 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.4$ Hz, 1H, H-7'), 7.34 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, H-6'), 7.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-3'), 4.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 2.30 – 2.15 (m, 2H, H-7, H-6), 2.01 – 1.87 (m, 2H, H-7, H-6), 1.26 (s, 3H, H-11), 1.13 (s, 3H, H-10), 0.99 (s, 3H, H-9) ppm.

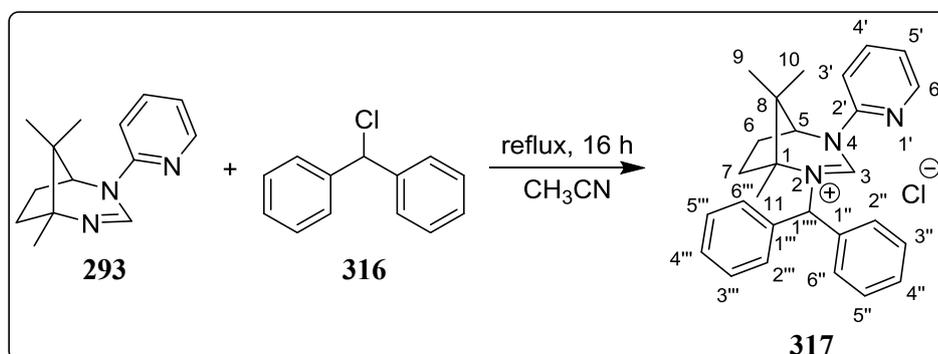
- ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.4$ (C-2'), 147.2 (C-8'a), 143.1 (C-3), 138.7 (C-4'), 130.1 (C-7'), 127.9 (C-8'), 127.3 (C-5'), 125.0 (C-4'a), 124.5 (C-6'), 109.5 (C-3'), 65.0 (C-1), 63.8 (C-5), 40.5 (C-8), 40.3 (C-7), 31.9 (C-6), 22.4 (C-10), 19.3 (C-11), 17.3 (C-9) ppm.
- ^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3): $\delta = 260.39$ (bs, 1N, N-1'), 244.49 (bs, 1N, N-4), 144.03 (bs, 1N, N-2) ppm.

5.2.1.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Carbovorstufen durch Quarternisierung monoarylierter Tetrahydro- 1H -1,3-diazepine (**231**) mit Aryl- oder Alkylhalogeniden



Monoaryliertes Tetrahydro- 1H -1,3-diazepin **231** (1 eq) und (Aryl-substituiertes) Alkylhalogenid (1-3.5 eq) werden in einem geeigneten Lösungsmittel für 2-16 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und der Rückstand durch Waschen oder Chromatographie gereinigt.

5.2.1.4.1 (1*R*,5*S*)-2-Benzhydryl-1,8,8-trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (**317**)

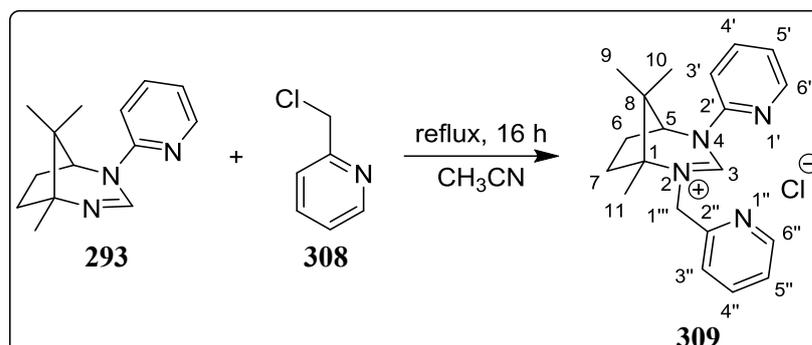


Zur Darstellung von **317** werden Tetrahydro- 1H -1,3-diazepin **293** (1 g, 4.4 mmol) und (Chlormethylen)dibenzol **316** (2.74 mL, 15.4 mmol) in CH_3CN (40 mL) gelöst und 16 h

refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung wird **317** durch fünfmaliges Waschen mit Et₂O (10 mL) und Umkristallisation in CH₂Cl₂ als weißer Feststoff (0.44 g, 23 %) erhalten.²³³ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.²³³

- **Schmelzpunkt:** 281 °C; Lit.: 243 °C.²³³
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 2987, 1631, 1591, 1566, 1448, 1337, 1278, 797, 752, 710, 693, 615, 552 cm⁻¹.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 396 (2) [M(-Cl⁻)]⁺, 230 (24), 229 (84), 167 (100), 214 (36), 186 (50), 152 (65), 110 (19), 78 (67).
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 8.71 (s, 1H, H-3), 8.20 – 8.14 (m, 2H, H-6', H-3'), 7.96 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H-4'), 7.45 (m, 8H, H-6'', H-5'', H-5', H-4'', H-4', H-3'', H-3', H-2''), 7.26 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-6'', H-2'), 7.21 (dd, J = 7.4, 4.9 Hz, 1H, H-5'), 6.45 (s, 1H, H-1''), 5.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-5), 2.67 – 2.55 (m, 2H, H-7, H-6), 2.35 – 2.26 (m, 1H, H-6), 2.17 – 2.07 (m, 1H, H-7), 1.57 (s, 3H, H-11), 1.38 (s, 3H, H-10), 1.20 (s, 3H, H-9) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ = 150.8 (C-3), 149.8 (C-2'), 148.4 (C-6'), 140.9 (C-4'), 136.5 (C-1''), 136.2 (C-1'), 130.0 (C-5'', C-3''), 129.8 (C-5', C-3'), 129.6 (C-4''), 129.5 (C-4'), 128.7 (C-6'', C-2'), 128.4 (C-6'', C-2''), 123.0 (C-5'), 114.3 (C-3'), 75.3 (C-1), 67.4 (C-1''), 66.4 (C-5), 42.2 (C-8), 40.6 (C-7), 32.2 (C-6), 21.9 (C-10), 17.2 (C-9), 15.3 (C-11) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** δ = 278.9 (bs, 1N, N-1'), 163.7 (bs, 1N, N-2), 155.5 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.4.2 (1*R*,5*S*)-1,8,8-Trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]-oct-2-en-2-ium chlorid (**309**)

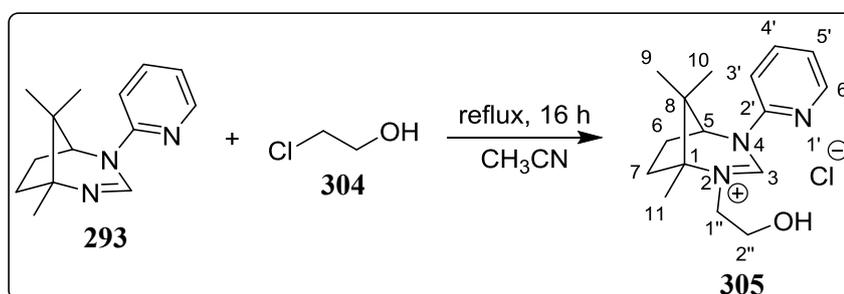


Zur Darstellung von **309** wird 2-(Chlormethyl)pyridinhydrochlorid (1 g, 6.1 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) aufgenommen, durch Zugabe von 12 N NaOH-Lösung (100 mL) der pH-Wert auf 14 eingestellt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **308** (0.77 g, 6.02 mmol) als braun-rotes Öl erhalten. Anschließend werden Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **293** (1 g, 4.4 mmol) und **308** (0.77 g, 6.02 mmol) in CH₃CN (10 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie auf basischem Aluminiumoxid (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3) wird **309** nach fünfmaligem Waschen mit *n*Pentan (50 mL) und Et₂O (50 mL) als ockerfarbendes Pulver (716 mg, 2.01 mmol, 46 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 38$ ($c = 2.6$, CHCl₃)
- **Schmelzpunkt:** 265 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2962, 1632, 1591, 1571, 1447, 1384, 1317, 1292, 1256, 1213, 1176, 1121, 990, 775, 649$ cm⁻¹.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 321 (100) [M(-Cl⁻)]⁺.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₂₀H₂₅N₄ [M(-Cl⁻)]⁺: 321.2079; gefunden: 321.2100.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 10.50$ (s, 1H, H-3), 8.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3'), 8.55 – 8.53 (m, 1H, H-6''), 8.37 (ddd, $J = 4.9, 1.9, 0.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.92 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.9$ Hz, 1H, H-4'), 7.79 – 7.73 (m, 2H, H-4'', H-3''), 7.29 – 7.25 (m, 1H, H-5''), 7.23 (ddd, $J = 7.4, 4.9, 0.8$ Hz, 1H, H-5'), 5.84 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-1''), 5.31 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-1''), 4.83 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-5), 2.50 – 2.41 (m, 1H, H-7), 2.31 – 2.18 (m, 2H, H-6), 1.94 – 1.84 (m, 1H, H-7), 1.45 (s, 3H, H-11), 1.20 (s, 3H, H-10), 1.14 (s, 3H, H-9) ppm.

- ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.8$ (C-3), 154.3 (C-2''), 150.9 (C-2'), 148.3 (C-6''), 147.9 (C-6'), 140.1 (C-4'), 138.5 (C-4''), 124.1 (C-3''), 123.8 (C-5''), 122.5 (C-5'), 114.9 (C-3'), 73.0 (C-1), 64.8 (C-5), 54.5 (C-1''), 41.3 (C-8), 39.9 (C-7), 31.8 (C-6), 22.0 (C-10), 17.2 (C-9), 14.9 (C-11) ppm.
- ^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3): $\delta = 283.8$ (bs, 1N, N-1'), 149.1 (bs, 1N, N-1''), 148.8 (bs, 1N, N-2), 148.4 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.4.3 (1*R*,5*S*)-2-(2-Hydroxyethyl)-1,8,8-trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (**305**)



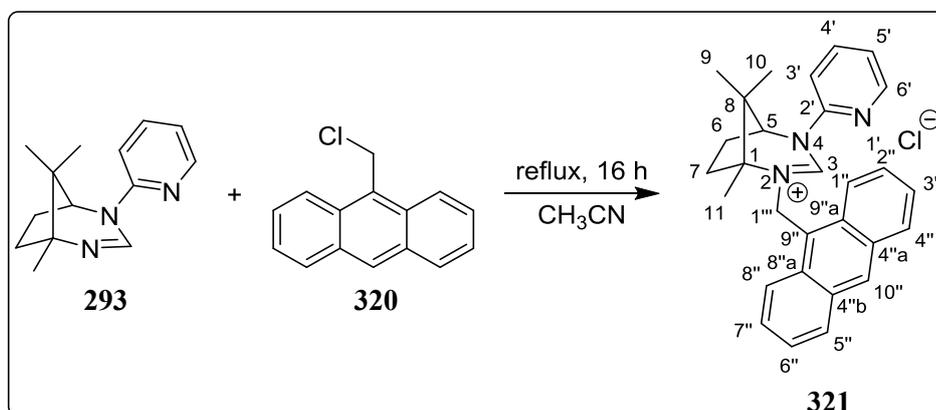
Zur Darstellung von **305** werden Tetrahydro- 1H -1,3-diazepin **293** (0.8 g, 3.51 mmol) und 2-Chlorethanol (**304**) (0.26 mL, 3.86 mmol) in CH_3CN (10 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie auf basischem Aluminiumoxid ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 95:5) wird **305** nach fünfmaligem Waschen mit *n*Pentan (50 mL), Et_2O (50 mL) und EtOAc (50 mL) als weißes Pulver (439 mg, 2.01 mmol, 40 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 71$ ($c = 1.8$, CHCl_3).
- **Schmelzpunkt:** 189 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3109, 1633, 1588, 1572, 1444, 1341, 1341, 1341, 1299, 1225, 1173, 1079, 1024, 876, 777, 738, 680 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 274 (100) $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^+$, 204 (10), 203 (84), 109 (27).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^+$: 274.1919; gefunden: 274.1917.
- ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.14$ (s, 1H, H-3), 8.37 (ddd, $J = 4.9, 1.9, 0.8$ Hz, 1H, H-6'), 8.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-3'), 7.90 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.9$ Hz, 1H, H-4'), 7.22 (ddd, $J = 7.4, 4.9, 0.7$ Hz, 1H, H-5'), 4.95 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-5), 4.35 (ddd, $J = 14.6, 8.4, 3.9$ Hz, 1H, H-1''), 4.03 (ddd, $J = 14.7, 4.6, 3.5$ Hz, 1H, H-1''), 3.94 –

3.79 (m, 2H, H-2''), 2.70 (ddd, $J = 14.4, 9.2, 5.1$ Hz, 1H, H-7), 2.36 – 2.20 (m, 2H, H-6), 2.07 (ddd, $J = 14.5, 11.8, 5.1$ Hz, 1H, H-7), 1.43 (s, 3H, H-11), 1.27 (s, 3H, H-10), 1.13 (s, 3H, H-9) ppm.

- ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.8$ (C-3), 150.4 (C-2'), 148.0 (C-6'), 140.1 (C-4'), 122.4 (C-5'), 114.2 (C-3'), 71.5 (C-1), 64.4 (C-5), 59.8 (C-2''), 51.8 (C-1''), 41.1 (C-8), 40.4 (C-7), 32.2 (C-6), 22.0 (C-10), 17.0 (C-9), 14.6 (C-11) ppm.
- ^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3): $\delta = 283.4$ (bs, 1N, N-1'), 153.0 (bs, 1N, N-2), 145.2 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.4.4 (1*R*,5*S*)-2-(Anthracen-9-ylmethyl)-1,8,8-trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo-[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (**321**)

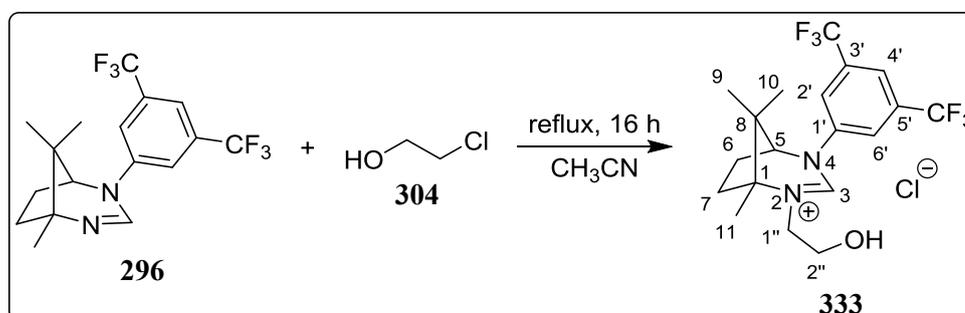


Zur Darstellung von **321** werden Tetrahydro-¹*H*-1,3-diazepin **293** (1.06 g, 4.62 mmol) und 9-(Chlormethyl)anthracen (**320**) (1.15 g, 5.09 mmol) in einer Mischung aus CH_3CN (15 mL) und DMF (2 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch gradientelle Säulenchromatographie auf basischem Aluminiumoxid ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1, 98:2, 97:3) wird **321** nach fünfmaligem Waschen mit *n*Pentan (60 mL), Et_2O (50 mL) und THF (100 mL) als gelbes Pulver (686 mg, 1.51 mmol, 33 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 107$ ($c = 1.2, \text{CHCl}_3$).
- **Schmelzpunkt:** 221 °C.
- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 2983, 1631, 1590, 1571, 1442, 1385, 1294, 1228, 1169, 1112, 1073, 989, 786, 734, 602, 533, 405 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 420 (100) $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^+$, 365 (4), 191 (2).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3$ $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^+$: 420.2440; gefunden: 420.2444.

- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.95$ (s, 1H, H-3), 8.52 (s, 1H, H-10 $''$), 8.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H-5 $''$, H-4 $''$), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-8 $''$, H-1 $''$), 7.96 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 0.7$ Hz, 1H, H-6 $''$), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3 $''$), 7.78 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.9$ Hz, 1H, H-4 $''$), 7.64 (ddd, $J = 8.9, 6.6, 1.3$ Hz, 2H, H-7 $''$, H-2 $''$), 7.53 – 7.47 (m, 2H, H-6 $''$, H-3 $''$), 7.06 (ddd, $J = 7.4, 4.9, 0.6$ Hz, 1H, H-5 $''$), 6.07 (dd, $J = 51.9, 15.2$ Hz, 2H, H-1 $''''$), 4.72 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 2.68 (ddd, $J = 14.5, 9.5, 4.7$ Hz, 1H, H-7), 2.38 (ddt, $J = 14.9, 12.1, 4.9$ Hz, 1H, H-6), 2.22 – 2.09 (m, 1H, H-6), 2.09 – 1.99 (m, 1H, H-7), 1.64 (s, 3H, H-11), 1.28 (s, 3H, H-10), 1.15 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 150.6$ (C-3), 150.0 (C-2 $''$), 148.2 (C-6 $''$), 140.3 (C-4 $''$), 131.3 (C-4 $''$ a, C-4 $''$ b), 131.2 (C-9 $''$ a, C-8 $''$ a), 130.8 (C-10 $''$), 129.8 (C-8 $''$, C-1 $''$), 128.3 (C-7 $''$, C-2 $''$), 125.6 (C-6 $''$, C-3 $''$), 122.7 (C-5 $''$), 122.5 (C-5 $''$, C-4 $''$), 121.4 (C-9 $''$), 113.5 (C-3 $''$), 74.0 (C-1), 65.7 (C-5), 48.0 (C-1 $''''$), 41.8 (C-8), 40.2 (C-7), 32.0 (C-6), 21.9 (C-10), 17.1 (C-9), 14.9 (C-11) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3):** $\delta = 281.1$ (bs, 1N, N-1 $''$), 153.3 (bs, 2N, N-4, N-2) ppm.

5.2.1.4.5 (1*R*,5*S*)-4-(3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl)-2-(2-hydroxyethyl)-1,8,8-trimethyl-2,4-diaza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (**333**)

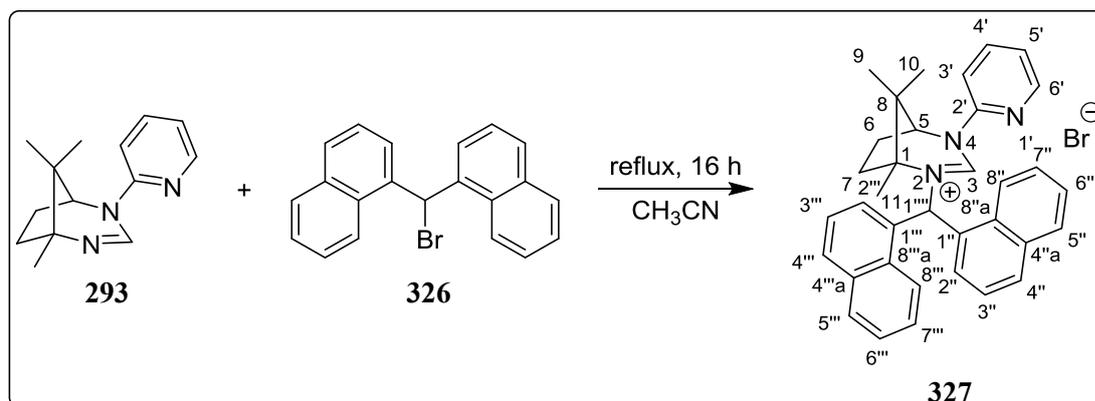


Zur Darstellung von **333** wird Tetrahydro- 1H -1,3-diazepin **296** (666 mg, 1.83 mmol) in 2-Chlorethanol (**304**) (2.5 mL, 0.04 mol) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie auf basischem Aluminiumoxid ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) wird **333** nach fünfmaligem Waschen mit *n*Pentan (50 mL) und Et_2O (50 mL) als weißes Pulver (289 mg, 0.650 mmol, 36 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 83$ ($c = 2.1, \text{CHCl}_3$).
- **Schmelzpunkt:** 218 °C.

- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 3172, 2990, 1644, 1616, 1475, 1380, 1338, 1279, 1191, 1124, 1078, 1008, 893, 705, 683 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 409 (12) $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^{++}$, 408 (68) $[\text{M}(-\text{HCl})]^{++}$, 389 (58), 378 (37), 337 (91), 322 (94), 309 (93), 294 (18), 255 (100), 240 (31), 213 (52), 194 (16), 190 (17), 150 (21), 108 (83), 93 (40), 72 (76), 69 (12), 67 (31), 55 (31), 41 (35).
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 409 (100) $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^+$, 301 (11).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OF}_6$ $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^+$: 409.1715; gefunden: 409.1717.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 9.99$ (s, 1H, H-3), 8.03 (s, 2H, H-6', H-2'), 7.84 (s, 1H, H-4'), 4.35 – 4.23 (m, 1H, H-1''), 3.95 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-1''), 3.83 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-5), 3.81 – 3.76 (m, $J = 12.5$ Hz, 2H, H-2''), 2.92 (ddd, $J = 14.2, 9.3, 4.4$ Hz, 1H, H-7), 2.54 (ddd, $J = 14.1, 9.3, 4.4$ Hz, 1H, H-6), 2.40 – 2.30 (m, 1H, H-6), 2.16 – 2.04 (m, 1H, H-7), 1.44 (s, 3H, H-11), 1.27 (s, 3H, H-10), 1.26 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 155.2$ (C-3), 141.6 (C-1'), 133.9 (q, $J = 34.4$ Hz, C-5', C-3'), 122.5 (q, $J = 273.4$ Hz, 5'- CF_3 , 3'- CF_3), 122.3 (C-6', C-2'), 121.7 (C-4'), 71.1 (C-1), 70.5 (C-5), 59.5 (C-2''), 52.2 (C-1''), 41.8 (C-8), 40.5 (C-7), 32.2 (C-6), 22.0 (C-10), 17.2 (C-9), 14.5 (C-11) ppm.
- **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3):** $\delta = -62.7$ (s, 6F, 5'- CF_3 , 3'- CF_3) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3):** 146.8 (bs, 1N, N-2), 139.1 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.4.6 (1*R*,5*S*)-2-(Di(naphthalen-1-yl)methyl)-1,8,8-trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo-[3.2.1]oct-2-en-2-ium bromid (327)



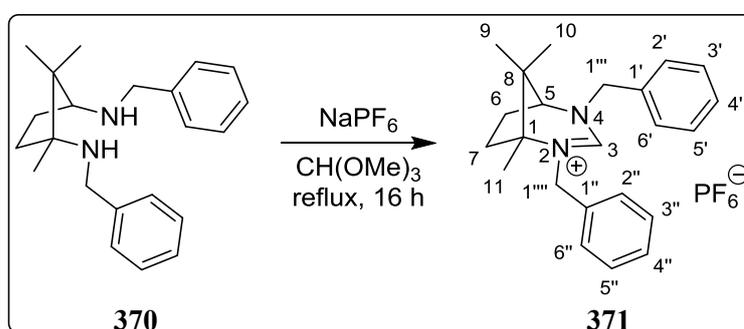
Zur Darstellung von **327** werden Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **293** (617 mg, 2.69 mmol) und 1,1'-(Brommethylen)dinaphthalen (**326**) (1.03 g, 2.96 mmol) in CH₃CN (5 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) wird **327** nach zehnmalem Waschen mit Et₂O (10 mL) als weißes Pulver (196 mg, 0.34 mmol, 13 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 107$ (c = 2, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 236 °C.
- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 3391, 2983, 1635, 1590, 1571, 1511, 1477, 1449, 1349, 1295, 1259, 1169, 1068, 786, 544 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 496 (100) [M(-Br⁻)]⁺, 267 (7).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₃₅H₃₄N₃ [M(-Br⁻)]⁺: 496.2753; gefunden: 496.2726.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 50 °C):** $\delta = 8.68$ (s, 1H, H-3), 8.15 – 8.09 (m, 3H, H-6', H-3', H-8''), 8.05 – 7.95 (m, 4H, H-5''', H-4''', H-5'', H-4''), 7.93 (p, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-3''), 7.91 – 7.87 (m, 1H, H-4'), 7.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-8'''), 7.77 (m, 2H, H-3''', H-1'''), 7.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-7''), 7.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-7'''), 7.53 (dt, $J = 17.1, 7.2$ Hz, 2H, H-6''', H-6''), 7.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, H-2''', H-2''), 7.15 (dd, $J = 7.4, 4.9$ Hz, 1H, H-5'), 5.06 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-5), 2.93 (m, 1H, H-7), 2.62 – 2.45 (m, 2H, H-6), 2.12 – 2.01 (m, 1H, H-7), 1.65 (s, 3H, H-11), 1.42 (s, 3H, H-10), 1.25 (s, 3H, H-9) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 50 °C):** $\delta = 150.6$ (C-3), 150.0 (C-2'), 148.2 (C-6'), 140.7 (C-4'), 134.6 (C-8''a), 134.5 (C-8''a), 131.1 (C-4'a), 131.0 (C-3''), 130.5 (C-2''), 130.1 (C-4''a), 130.0 (C-1'''), 129.9 (C-5'), 129.8 (C-1''), 129.8 (C-5'''),

128.2 (C-7^{''}), 128.0 (C-4^{''}), 127.9 (C-4^{'''}), 126.9 (C-6^{'''}, C-6^{''}), 126.6 (C-7^{'''}), 125.6 (C-2^{'''}), 125.5 (C-3^{'''}), 123.0 (C-5^{''}), 121.7 (C-8^{''}), 121.0 (C-8^{'''}), 114.7 (C-3[']), 75.7 (C-1), 66.6 (C-5), 60.5 (C-1^{'''}), 42.5 (C-8), 41.0 (C-7), 31.8 (C-6), 22.0 (C-10), 18.0 (C-9), 15.3 (C-11) ppm.

- ¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃, 50 °C): δ = 280.4 (bs, 1N, N-1'), 156.0 (bs, 1N, N-4, N-2) ppm.

5.2.1.4.7 (1*R*,5*S*)-2,4-Dibenzyl-1,8,8-trimethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium hexafluorophosphat (V) (371)

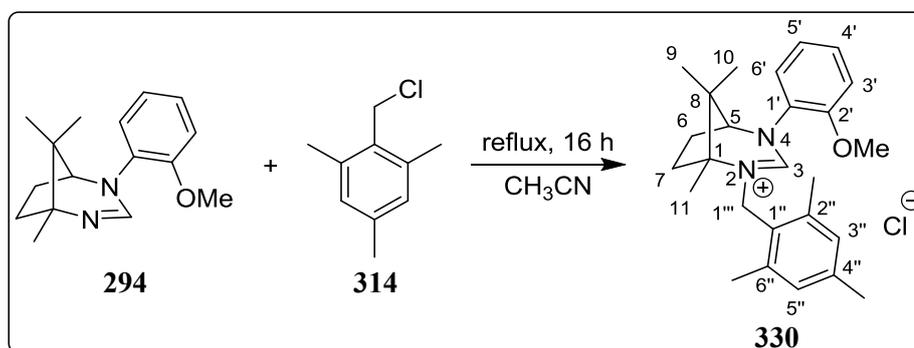


Zur Darstellung von **371** wird (1*R*,3*S*)-*N*¹,*N*³-Dibenzyl-1,2,2-trimethylcyclopentan-1,3-diamin **370** (2.77 g, 8.59 mmol) und Natriumhexafluorophosphat (1.59 g, 9.45 mmol) in Trimethylorthoformiat (40 mL, 0.24 mol) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung wird der Rückstand in CH₂Cl₂ (100 mL) aufgenommen und mit 12 N NaOH-Lösung (100 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird anschließend dreimal mit CH₂Cl₂ (100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und **371** nach zehnmalem Waschen mit Et₂O (10 mL) als weißes Pulver (1.75 g, 3.67 mmol, 43 %) erhalten.¹³⁶ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.¹³⁶

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 27$ (c = 2.3, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 172 °C.
- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 2988, 1661, 1453, 1400, 1359, 1235, 1205, 1064, 840, 734, 704, 622, 558 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 333 (100) [M(-PF₆⁻)]⁺.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₂₃H₂₉N₂ [M(-PF₆⁻)]⁺: 333.2331; gefunden: 333.2329.

- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.11$ (s, 1H, H-3), 7.40 – 7.27 (m, 10H, H-6'', H-5'', H-4'', H-3'', H-2'', H-6', H-5', H-4', H-3', H-2'), 4.73 – 4.67 (m, 2H, H-1''', H-1'''), 4.63 – 4.50 (m, 2H, H-1''', H-1'''), 3.15 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-5), 2.38 – 2.30 (m, 1H, H-7), 2.19 – 2.11 (m, 1H, H-6), 2.00 – 1.90 (m, 1H, H-6), 1.79 – 1.70 (m, 1H, H-7), 1.21 (s, 3H, H-11), 0.95 (s, 3H, H-10), 0.81 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 153.8$ (C-3), 134.9 (C-1'), 132.7 (C-1''), 129.5 (C-5'', C-3''), 129.3 (C-6'', C-2''), 129.3 (C-5', C-3'), 128.8 (C-6', C-2'), 127.9 (C-4'', C-4'), 71.5 (C-1), 65.8 (C-5), 57.7 (C-1'''), 54.3 (C-1'''), 40.8 (C-8), 39.8 (C-7), 31.3 (C-6), 21.4 (C-10), 16.9 (C-9), 14.8 (C-11) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3):** $\delta = 141.1$ (bs, 2N, N-4, N-2) ppm.
- **^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3):** $\delta = -71.7$ (d, $J = 713.5$ Hz, 6F, PF_6^-) ppm.
- **^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3):** $\delta = -143.9$ (hept, $J = 713.4$ Hz, 1P, PF_6^-) ppm.

5.2.1.4.8 (1*R*,5*S*)-4-(2-Methoxyphenyl)-1,8,8-trimethyl-2-(2,4,6-trimethylbenzyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (**330**)

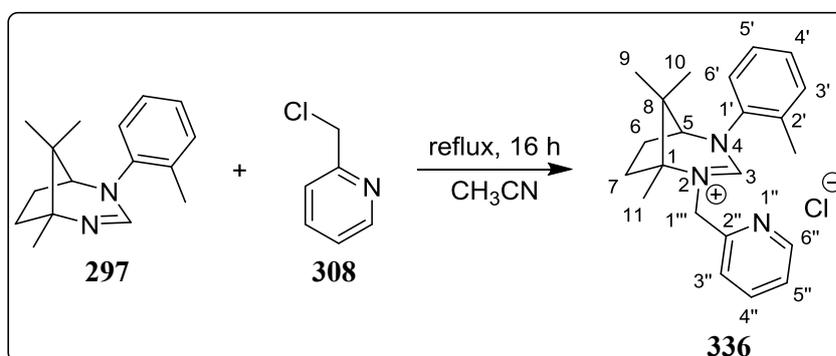


Zur Darstellung von **330** werden Tetrahydro- 1H -1,3-diazepin **294** (750 mg, 2.9 mmol) und α^2 -Chlorisoduren **314** (1.47 g, 8.71 mmol) in CH_3CN (30 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1/+ 1 % NEt_3) wird **330** nach zehnmaligem Waschen mit Et_2O (10 mL) als weißes Pulver (1.01 g, 2.35 mmol, 81 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 24$ ($c = 3.8$, CHCl_3).
- **Schmelzpunkt:** 203 °C.

- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 3435, 2973, 2605, 2498, 1652, 1503, 1465, 1398, 1368, 1278, 1217, 1172, 1126, 1018, 855, 767 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 391 (100) $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^+$, 259 (1).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^+$: 391.2749; gefunden: 391.2744.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.32$ (ddd, $J = 8.4, 7.6, 1.6$ Hz, 1H, H-5'), 7.24 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.08 (s, 1H, H-3), 7.02 (ddd, $J = 7.9, 6.5, 2.6$ Hz, 1H, H-4'), 6.96 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H, H-6'), 6.90 (bs, 2H, H-5'', H-3''), 5.01 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, H-1'''), 4.74 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H, H-1'''), 3.77 (s, 3H, 2'-OCH₃), 3.74 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-5), 2.97 – 2.89 (m, 1H, H-7), 2.48 (ddd, $J = 12.1, 9.1, 3.4$ Hz, 1H, H-6), 2.36 (s, 6H, 6''-CH₃, 2''-CH₃), 2.31 (ddd, $J = 17.6, 12.8, 4.3$ Hz, 2H, H-7, H-6), 2.24 (s, 3H, 4''-CH₃), 1.73 (s, 3H, H-11), 1.31 (s, 3H, H-10), 1.30 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 152.5$ (C-2'), 151.3 (C-3), 140.2 (C-1'), 138.4 (C-6'', C-2''), 130.5 (C-5'), 130.2 (C-5'', C-3''), 128.9 (C-4''), 126.0 (C-3'), 124.2 (C-1''), 122.0 (C-4'), 112.7 (C-6'), 72.9 (C-1), 71.8 (C-5), 55.9 (2'-OCH₃), 48.2 (C-1'''), 41.7 (C-8), 40.1 (C-7), 32.1 (C-6), 21.9 (C-9), 20.9 (4''-CH₃), 19.7 (6''-CH₃, 2''-CH₃), 17.4 (C-10), 14.4 (C-11) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3):** $\delta = 146.9$ (bs, 1N, N-2), 135.3 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.4.9 (1*R*,5*S*)-1,8,8-Trimethyl-2-(pyridin-2-ylmethyl)-4-(*o*-tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (**336**)

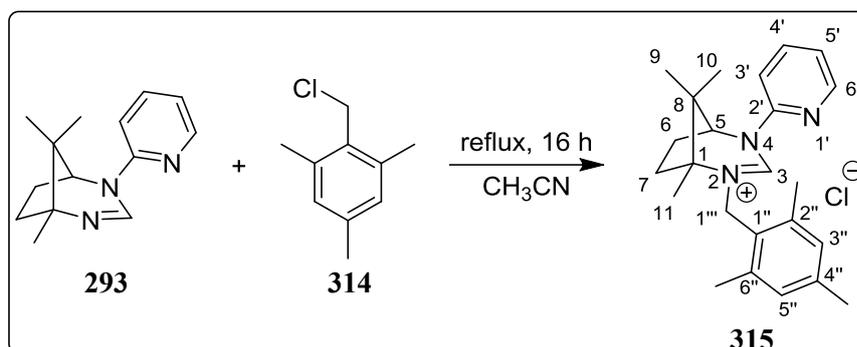


Zur Darstellung von **336** werden Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **297** (750 mg, 3.09 mmol) und 2-(Chlormethyl)pyridin (**308**) (1.18 g, 9.28 mmol) in CH₃CN (30 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie

(CH₂Cl₂/MeOH, 85:15) wird **336** nach zehnmalem Waschen mit Et₂O (10 mL) und zweimaligem Waschen mit EtOAc (10 mL) als weißes Pulver (762 mg, 2.06 mmol, 67 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 127$ ($c = 4.2$, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 156 °C.
- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 3435, 2956, 2361, 1642, 1591, 1496, 1435, 1380, 1323, 1199, 1170, 1114, 1086, 1028, 997, 769, 717, 567 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 334 (100) [M(-Cl⁻)]⁺.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₂₂H₂₈N₃ [M(-Cl⁻)]⁺: 334.2283 gefunden: 334.2285.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 9.17$ (s, 1H, H-3), 8.58 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-6^{''}), 7.98 – 7.83 (m, 2H, H-4^{''}, H-3^{''}), 7.63 – 7.55 (m, 1H, H-5[']), 7.42 – 7.35 (m, 1H, H-5^{''}), 7.34 – 7.27 (m, 3H, H-6['], H-4['], H-3[']), 5.69 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H, H-1^{''''}), 5.37 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H-1^{''''}), 3.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-5), 2.89 – 2.76 (m, 1H, H-7), 2.57 – 2.51 (m, 1H, H-6), 2.51 (s, 3H, 2[']-CH₃), 2.11 (ddt, $J = 14.6, 12.1, 4.9$ Hz, 1H, H-6), 1.93 (ddd, $J = 14.5, 12.2, 4.4$ Hz, 1H, H-7), 1.41 (s, 3H, H-11), 1.37 (s, 3H, H-10), 1.16 (s, 3H, H-9) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 157.0$ (C-3), 154.0 (C-2^{''}), 147.3 (C-6^{''}), 139.7 (C-4^{''}), 139.3 (C-1[']), 133.4 (C-2[']), 132.3 (C-3[']), 129.7 (C-4[']), 127.9 (C-6[']), 127.7 (C-5[']), 124.8 (C-3^{''}), 124.1 (C-5^{''}), 72.0 (C-1), 71.1 (C-5), 53.6 (C-1^{''''}), 42.1 (C-8), 39.8 (C-7), 31.7 (C-6), 22.1 (C-9), 18.8 (2[']-CH₃), 18.1 (C-10), 15.0 (C-11) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** $\delta = 142.2$ (bs, 3N, N-1^{''}, N-4, N-2) ppm.

5.2.1.4.10 (1*R*,5*S*)-1,8,8-Trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2-(2,4,6-trimethylbenzyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (**315**)

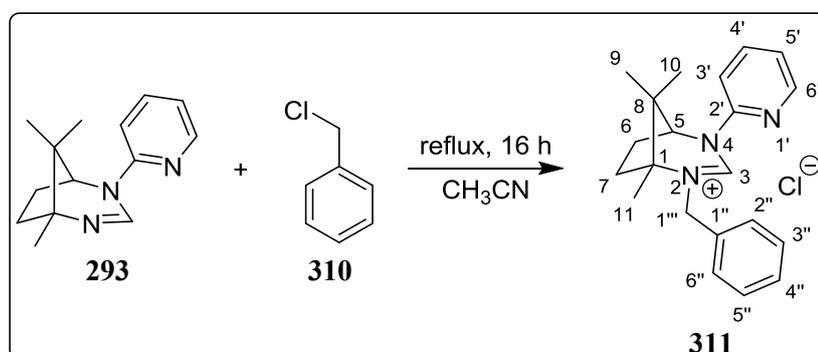


Zur Darstellung von **315** werden Tetrahydro-¹*H*-1,3-diazepin **293** (750 mg, 3.27 mmol) und α^2 -Chlorisoduren **314** (1.65 g, 9.81 mmol) in CH₃CN (30 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) wird **315** nach zehnmaligem Waschen mit Et₂O (10 mL) als weißes Pulver (0.823 g, 2.07 mmol, 63 %) erhalten.²³³ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.²³³

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 56$ ($c = 2.3$, CHCl₃); Lit.: $+21.2$ $[\alpha]_D^{22} = + 21$ ($c = 1$, CH₂Cl₂).²³³
- **Schmelzpunkt:** 211 °C; Lit.: 222 °C.²³³
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2972, 1650, 1591, 1571, 1448, 1396, 1344, 1318, 1280, 1232, 1211, 1171, 1105, 1069, 1024, 960, 885, 850, 796, 725, 680, 659$ cm⁻¹.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 362 (100) [M(-Cl⁻)]⁺.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₂₄H₃₂N₃ [M(-Cl⁻)]⁺: 362.2596 gefunden: 362.2593.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 9.09$ (s, 1H, H-3), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3'), 8.21 (dd, $J = 4.8, 1.3$ Hz, 1H, H-6'), 7.91 (ddd, $J = 8.4, 7.5, 1.9$ Hz, 1H, H-4'), 7.18 (dd, $J = 7.0, 4.9$ Hz, 1H, H-5'), 6.93 (s, 2H, H-5'', H-3''), 5.19 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-1''), 4.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-1''), 4.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-5), 2.61 (ddd, $J = 14.3, 9.4, 4.6$ Hz, 1H, H-7), 2.52 (ddt, $J = 15.0, 12.1, 4.9$ Hz, 1H, H-6), 2.37 (s, 6H, 6''-CH₃, 2''-CH₃), 2.29 (s, 3H, 4'-CH₃), 2.32 – 2.23 (m, 1H, H-6), 2.11 (ddt, $J = 24.3, 12.5, 4.7$ Hz, 1H, H-7), 1.58 (s, 3H, H-11), 1.34 (s, 3H, H-10), 1.16 (s, 3H, H-9) ppm.

- ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 150.5$ (C-3), 150.3 (C-2'), 148.2 (C-6'), 140.4 (C-4'), 139.7 (C-6'', C-2''), 138.1 (C-4''), 130.4 (C-5'', C-3''), 125.2 (C-1''), 122.6 (C-5'), 114.2 (C-3'), 73.5 (C-1), 65.6 (C-5), 49.8 (C-1''), 41.7 (C-8), 39.9 (C-7), 32.1 (C-6), 21.7 (C-10), 20.9 (4''- CH_3), 19.9 (6''- CH_3 , 2''- CH_3), 17.0 (C-9), 14.2 (C-11) ppm.
- ^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.4$ (bs, 3N, N-1', N-4, N-2) ppm.

5.2.1.4.11 (1*R*,5*S*)-2-Benzyl-1,8,8-trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (**311**)



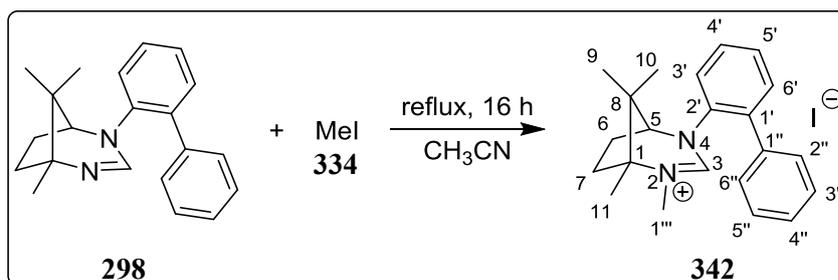
Zur Darstellung von **311** werden Tetrahydro- 1H -1,3-diazepin **293** (780 mg, 3.4 mmol) und Benzylchlorid **310** (1.17 mL, 10.2 mmol) in CH_3CN (30 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) wird **311** nach zehnmaligem Waschen mit Et_2O (10 mL) als weißes Pulver (0.91 g, 2.56 mmol, 75 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 119$ ($c = 2.4$, CHCl_3).
- **Schmelzpunkt:** 181 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3735, 2361, 2341, 1637, 1591, 1572, 1443, 1385, 1331, 1294, 1221, 1174, 1117, 1081, 990, 772, 737, 705, 669, 639 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 320 (100) $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^+$.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3$ $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^+$: 320.2127 gefunden: 320.2119.
- ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.75$ (s, 1H, H-3), 8.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3'), 8.36 (ddd, $J = 4.9, 1.9, 0.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.92 (ddd, $J = 8.4, 7.4, 1.9$ Hz, 1H, H-4'),

7.47 – 7.43 (m, 2H, H-5^{''}, H-3^{''}), 7.38 – 7.28 (m, 3H, H-6^{''}, H-4^{''}, H-2^{''}), 7.23 (ddd, $J = 7.4, 4.9, 0.6$ Hz, 1H, H-5[']), 5.65 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-1^{''}), 5.17 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-1[']), 4.84 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-5), 2.35 (ddd, $J = 14.2, 8.9, 5.2$ Hz, 1H, H-7), 2.29 – 2.17 (m, 2H, H-6), 1.91 – 1.82 (m, 1H, H-7), 1.38 (s, 3H, H-11), 1.17 (s, 3H, H-10), 1.09 (s, 3H, H-9) ppm.

- ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 153.9$ (C-3), 150.8 (C-2[']), 147.9 (C-6[']), 140.1 (C-4[']), 135.3 (C-1[']), 129.1 (C-6^{''}, C-2^{''}), 128.6 (C-4^{''}), 128.3 (C-5^{''}, C-3^{''}), 122.5 (C-5[']), 115.1 (C-3[']), 73.0 (C-1), 64.6 (C-5), 54.6 (C-1^{''}), 41.2 (C-8), 40.2 (C-7), 31.7 (C-6), 21.9 (C-10), 17.1 (C-9), 14.9 (C-11) ppm.
- ¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃): $\delta = 284.0$ (bs, 1N, N-1[']), 153.5 (bs, 2N, N-4, N-2) ppm.

5.2.1.4.12 (1*R*,5*S*)-4-([1,1'-Biphenyl]-2-yl)-1,2,8,8-tetramethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium iodid (342)

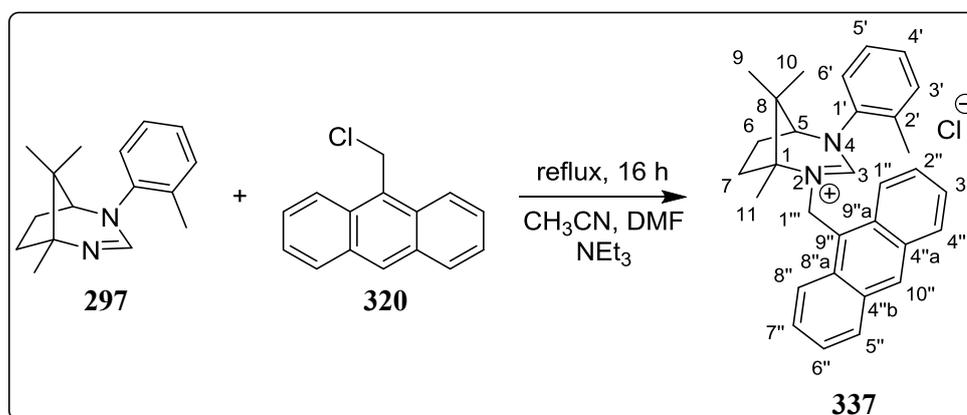


Zur Darstellung von **342** werden Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **298** (750 mg, 2.46 mmol) und Methyljodid **334** (0.92 mL, 15 mmol) in CH₃CN (30 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) wird **342** nach zehnmaligem Waschen mit Et₂O (10 mL) als weißes Pulver (1.03 g, 2.31 mmol, 94 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 37$ ($c = 5.1$, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 270 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2968, 1649, 1601, 1477, 1451, 1435, 1398, 1374, 1325, 1291, 1262, 1235, 1210, 1169, 1146, 1101, 1053, 1026, 968, 890, 853, 763, 754, 746, 698, 665, 637, 615$ cm⁻¹.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 319 (100) [M(-I)]⁺, 278 (10), 212 (6), 211 (35).

- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $C_{22}H_{27}N_2$ $[M(-\Gamma)]^+$: 319.2174 gefunden: 319.2181.
- **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.84 (s, 1H, H-3), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-3'), 7.54 – 7.35 (m, 7H, H-6'', H-5'', H-4'', H-3'', H-2'', H-5', H-4'), 7.30 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H, H-6'), 3.45 (s, 3H, H-1''), 3.18 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H-5), 2.82 – 2.71 (m, 1H, H-6), 2.09 – 1.98 (m, 1H, H-7), 1.84 – 1.69 (m, 2H, H-7, H-6), 1.26 (s, 3H, H-11), 0.91 (s, 3H, H-10), 0.68 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$):** δ = 154.1 (C-3), 138.4 (C-1''), 138.1 (C-1'), 137.9 (C-2'), 132.1 (C-6'), 129.8 (C-5'', C-3''), 129.6 (C-4''), 129.5 (C-6'', C-2''), 129.1 (C-4'), 128.8 (C-3'), 128.4 (C-5'), 71.2 (C-5), 70.7 (C-1), 41.6 (C-8), 39.1 (C-1''), 38.5 (C-7), 30.1 (C-6), 21.8 (C-10), 16.9 (C-9), 14.1 (C-11) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, $CDCl_3$):** δ = 141.3 (bs, 1N, N-4), 136.7 (bs, 1N, N-2) ppm.

5.2.1.4.13 (1*R*,5*S*)-2-(Anthracen-9-ylmethyl)-1,8,8-trimethyl-4-(*o*-tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (**337**)

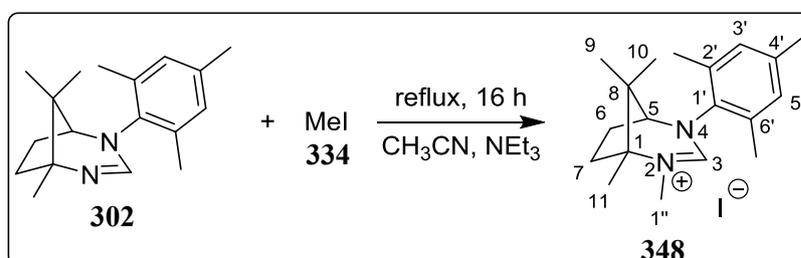


Zur Darstellung von **337** werden Tetrahydro- 1H -1,3-diazepin **297** (750 mg, 3.09 mmol) und 9-(Chlormethyl)anthracen (**320**) (1.72 g, 7.59 mmol) in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus CH_3CN (25 mL), DMF (5 ml) und NEt_3 (0.5 mL, 3.4 mmol) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5/+1 % NEt_3) wird **337** nach zehnmalem Waschen mit Et_2O (10 mL) und $EtOAc$ (20 mL) als gelbes Pulver (1.37 g, 2.92 mmol, 94 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 69$ ($c = 4.1$, $CHCl_3$).

- **Schmelzpunkt:** 261 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 2972, 1656, 1495, 1447, 1398, 1364, 1327, 1312, 1294, 1269, 1221, 1161, 1104, 1070, 1040, 1022, 945, 917, 888, 870, 850, 798, 769, 737, 659, 622 cm^{-1} .
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 433 (100) $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^+$.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2$ $[\text{M}(-\text{Cl}^-)]^+$: 433.2644 gefunden: 433.2652.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ = 8.42 (s, 1H, H-10''), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-8'', H-1''), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-5'', H-4''), 7.74 (ddd, J = 8.8, 6.6, 1.2 Hz, 2H, H-7'', H-2''), 7.51 (dd, J = 7.8, 6.8 Hz, 2H, H-6'', H-3''), 7.11 – 7.04 (m, 2H, H-5', H-4'), 6.96 – 6.93 (m, 1H, H-3'), 6.88 – 6.85 (m, 1H, H-6'), 6.44 (s, 1H, H-3), 6.02 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H-1'''), 5.40 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H-1'''), 3.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H-5), 3.53 – 3.46 (m, 1H, H-7), 2.48 – 2.37 (m, 2H, H-7, H-6), 2.32 – 2.24 (m, 1H, H-6), 2.01 (s, 3H, H-11), 1.62 (s, 3H, 2'- CH_3), 1.40 (s, 3H, H-10), 1.35 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** δ = 150.8 (C-3), 138.8 (C-1'), 132.2 (C-3'), 132.1 (C-2'), 131.2 (C-4''a, C-4''b), 131.1 (C-10''), 131.0 (C-9''a, C-8''a), 129.8 (C-5'', C-4''), 129.5 (C-4'), 128.9 (C-7'', C-2''), 128.0 (C-5'), 126.1 (C-6'), 125.8 (C-6'', C-3''), 122.7 (C-8'', C-1''), 119.7 (9''), 73.3 (C-1), 71.8 (C-5), 46.5 (C-1'''), 42.1 (C-8), 41.1 (C-7), 32.2 (C-6), 22.0 (C-9), 18.0 (C-10), 17.7 (2'- CH_3), 15.4 (H-11) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3):** δ = 149.4 (bs, 1N, N-2), 142.6 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.4.14 (1R,5S)-4-Mesityl-1,2,8,8-tetramethyl-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium iodid (**348**)

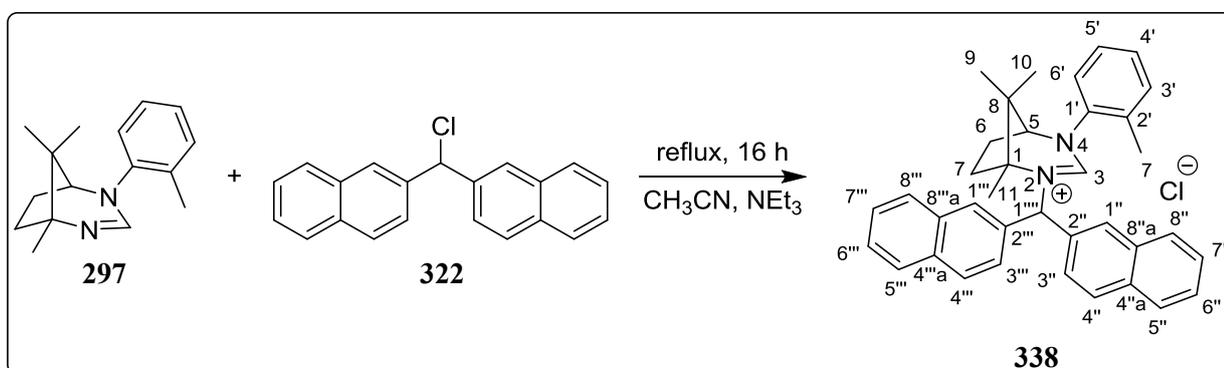


Zur Darstellung von **348** werden Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepin **302** (800 mg, 2.96 mmol) und Methyljodid **334** (1.84 mL, 29.6 mmol) in CH_3CN (30 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$,

95:5) wird **348** nach zehnmalem Waschen mit Et₂O (10 mL) und EtOAc (20 mL) als weißes Pulver (0.91 g, 2.2 mmol, 74 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 40$ ($c = 4$, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 194 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3417, 2925, 1648, 1454, 1400, 1365, 1314, 1273, 1211, 1184, 1170, 1141, 1114, 1098, 1023, 995, 952, 885, 846, 727, 650, 615 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 285 (100) [M(-Γ)]⁺, 172 (1).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₁₉H₂₉N₂ [M(-Γ)]⁺: 285.2331 gefunden: 285.2345.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 8.98$ (s, 1H, H-3), 6.97 (s, 1H, H-3'), 6.90 (s, 1H, H-5'), 3.58 (s, 3H, H-1''), 3.47 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-5), 2.65 – 2.53 (m, 1H, H-7), 2.45 (s, 3H, 4'-CH₃), 2.35 – 2.31 (m, 1H, H-6), 2.30 (s, 3H, 6'-CH₃), 2.26 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.17 – 2.03 (m, 2H, H-7, H-6), 1.44 (s, 3H, H-11), 1.41 (s, 3H, H-10), 1.20 (s, 3H, H-9) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 155.5$ (C-3), 139.7 (C-1'), 134.7 (C-2'), 134.6 (C-6'), 133.8 (C-4'), 131.1 (C-5'), 130.8 (C-3'), 70.2 (C-5), 69.9 (C-1), 42.2 (C-8), 39.6 (C-7), 37.9 (C-1''), 31.1 (C-6), 22.1 (C-9), 20.8 (6'-CH₃), 19.4 (2'-CH₃), 19.3 (4'-CH₃), 18.1 (C-10), 14.6 (C-11) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** $\delta = 135.8$ (bs, 1N, N-4, N-2) ppm.

5.2.1.4.15 (1*R*,5*S*)-2-(Di(naphthalen-2-yl)methyl)-1,8,8-trimethyl-4-(*o*-tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium chlorid (**338**)

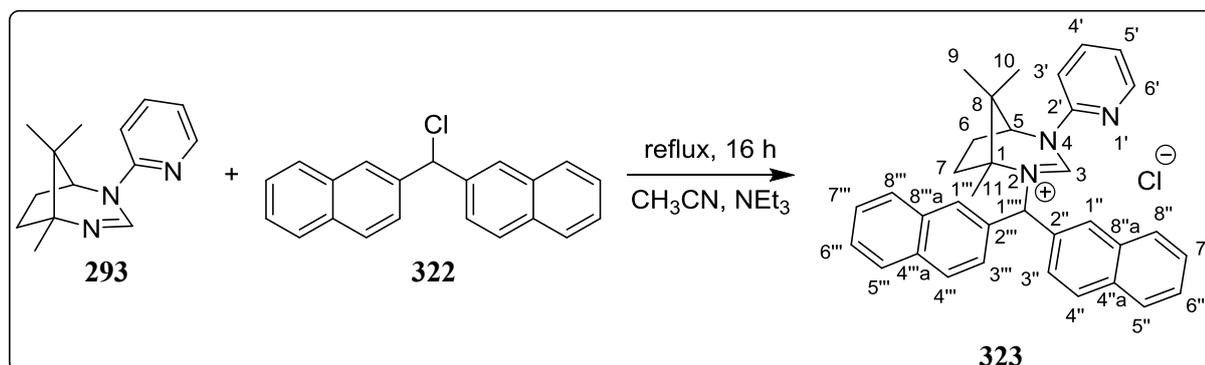


Zur Darstellung von **338** werden Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **297** (0.75 g, 3.1 mmol) und 2,2'-(Chlormethylen)dinaphthalen (**322**) (1.31 g, 4.33 mmol) in CH₃CN (30 mL) gelöst und

16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch gradientelle Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5; CH₂Cl₂/MeOH, 9:1/+1 % NEt₃) wird **338** nach zehnmalem Waschen mit Et₂O (10 mL) und EtOAc (20 mL) als ockerfarbenes Pulver (1.39 g, 2.55 mmol, 83 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 16$ (c = 3.7, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 195 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2978, 1634, 1601, 1578, 1494, 1450, 1400, 1359, 1318, 1291, 1266, 1197, 1163, 1116, 1045, 943, 864, 818, 785, 757, 717, 659, 623$ cm⁻¹.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 509 (100) [M(-Cl⁻)]⁺.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₃₇H₃₇N₂ [M(-Cl⁻)]⁺: 509.2957 gefunden: 509.2960.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 8.04$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-4^{'''}), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-4^{''}), 7.86 (dd, $J = 7.6, 5.5$ Hz, 2H, H-8^{'''}, H-8^{''}), 7.82 – 7.74 (m, 5H, H-7^{'''}, H-6^{'''}, H-5^{'''}, H-3^{'''}, H-1^{'''}), 7.56 – 7.45 (m, 6H, H-7^{''}, H-6^{''}, H-5^{''}, H-3^{''}, H-1^{''}, H-3), 7.31 – 7.19 (m, 4H, H-6['], H-5['], H-4['], H-1^{'''}), 7.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-3[']), 3.80 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-5), 3.27 – 3.15 (m, 1H, H-7), 2.59 – 2.46 (m, 1H, H-6), 2.38 – 2.23 (m, 2H, H-7, H-6), 1.95 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.66 (s, 3H, H-11), 1.44 (s, 3H, H-10), 1.25 (s, 3H, H-9) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 153.4$ (C-3), 139.2 (C-1[']), 134.2 (C-2^{'''}), 133.9 (C-2^{''}), 133.3 (C-4^{'''a}), 133.2 (C-4^{''a}), 133.2 (C-8^{'''a}), 133.1 (C-8^{''a}), 132.5 (C-3[']), 132.3 (C-2[']), 130.3 (C-4^{'''}), 129.9 (C-4^{''}), 129.8 (C-4[']), 129.4 (C-1^{'''}), 128.5 (C-5^{'''}), 128.4 (C-6^{'''}), 128.3 (C-7^{'''}), 128.2 (C-5[']), 127.8 (C-8^{'''}), 127.8 (C-8^{''}), 127.5 (C-1^{''}), 127.3 (C-5^{''}), 127.2 (C-6^{''}), 127.1 (C-7^{''}), 126.6 (C-6[']), 125.7 (C-3^{'''}), 125.5 (C-3^{''}), 75.0 (C-1), 72.1 (C-5), 67.0 (C-1^{'''}), 42.3 (C-8), 41.0 (C-7), 32.4 (C-6), 22.2 (C-9), 18.3 (C-10), 18.1 (2'-CH₃), 15.4 (C-11) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** $\delta = 160.4$ (bs, 1N, N-2), 144.6 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.4.16 (1*R*,5*S*)-2-(Di(naphthalen-2-yl)methyl)-1,8,8-trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]-oct-2-en-2-ium chlorid (323**)**



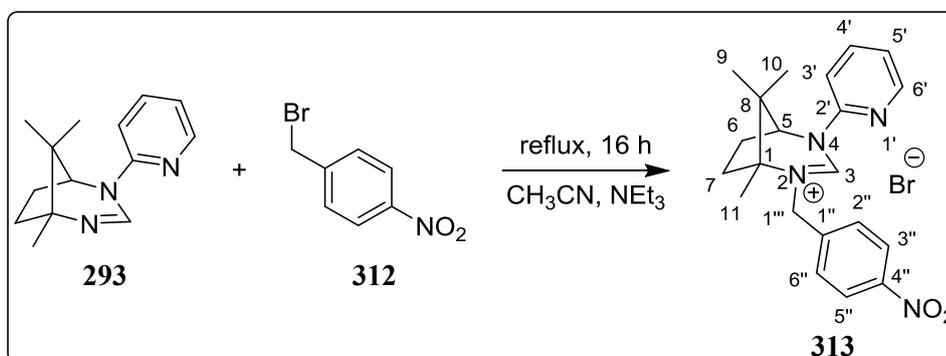
Zur Darstellung von **323** werden Tetrahydro-¹*H*-1,3-diazepin **293** (500 mg, 2.18 mmol) und 2,2'-(Chlormethylen)dinaphthalen (**322**) (0.73 g, 2.4 mmol) in CH₃CN (10 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5/+2 % NEt₃) wird **323** nach zehnmaligem Waschen mit Et₂O (10 mL) und EtOAc (20 mL) als weißes Pulver (253 mg, 0.489 mmol, 22 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 17$ ($c = 2.4$, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 277 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2983, 1637, 1596, 1572, 1503, 1451, 1398, 1350, 1293, 1274, 1217, 1165, 1114, 1050, 1023, 945, 884, 868, 826, 783, 755, 706, 667, 608 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 496 (100) [M(-Cl⁻)]⁺, 267 (4).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₃₅H₃₄N₃ [M(-Cl⁻)]⁺: 496.2753 gefunden: 496.2758.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 8.81$ (s, 1H, H-3), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3'), 8.09 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H, H-6'), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-4'''), 7.98 – 7.91 (m, 2H, H-4'', H-4'), 7.90 – 7.85 (m, 4H, H-7''', H-6''', H-5'', H-1'''), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'''), 7.68 (s, 1H, H-1''), 7.60 – 7.49 (m, 5H, H-8''', H-8'', H-7'', H-6'', H-3'''), 7.46 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H, H-3''), 7.15 (dd, $J = 7.4, 4.9$ Hz, 1H, H-5'), 6.81 (s, 1H, H-1'''), 5.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-5), 2.78 – 2.70 (m, 1H, H-7), 2.65 – 2.55 (m, 1H, H-6), 2.41 – 2.33 (m, 1H, H-6), 2.12 (ddd, $J = 16.8, 12.3, 4.8$ Hz, 1H, H-7), 1.63 (s, 3H, H-11), 1.36 (s, 3H, H-10), 1.26 (s, 3H, H-9) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** $\delta = 150.9$ (C-3), 149.9 (C-2'), 148.4 (C-6'), 141.0 (C-4'), 133.8 (C-2'''), 133.6 (C-2''), 133.4 (C-4'''), 133.3 (C-4'''), 133.2 (C-8'''),

133.1 (C-8^{''a}), 130.3 (C-4^{''c}), 130.1 (C-4^{''c}), 128.8 (C-1^{''c}), 128.8 (C-1^{''c}), 128.5 (C-5^{''c}), 128.4 (C-5^{''c}), 127.9 (C-7^{''c}), 127.9 (C-6^{''c}), 127.5 (C-8^{''c}), 127.5 (C-8^{''c}), 127.3 (C-7^{''c}), 127.2 (C-6^{''c}), 125.3 (C-3^{''c}), 124.8 (C-3^{''c}), 123.0 (C-5^{''c}), 114.4 (C-3^{''c}), 75.5 (C-1), 67.7 (C-1^{''c}), 66.7 (C-5), 42.3 (C-8), 40.7 (C-7), 32.3 (C-6), 22.0 (C-10), 17.3 (C-9), 15.4 (C-11) ppm.

- ¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃): δ = 279.3 (bs, 1N, N-1[']), 162.5 (bs, 1N, N-2), 155.4 (bs, 1N, N-4) ppm.

5.2.1.4.17 (1*R*,5*S*)-1,8,8-Trimethyl-2-(4-nitrobenzyl)-4-(pyridin-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium bromid (**313**)

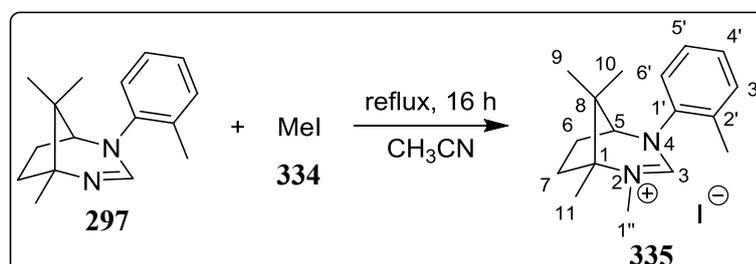


Zur Darstellung von **313** werden Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **293** (537 mg, 2.34 mmol) und 1-(Bromomethyl)-4-nitrobenzol (**312**) (556 mg, 2.57 mmol) in CH₃CN (10 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) wird **313** nach zehnmalem Waschen mit Et₂O (10 mL), EtOAc (10 mL) und THF (10 mL) als weißes Pulver (836 mg, 1.88 mmol, 80 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 15$ (c = 2, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 75 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 3396, 2976, 2360, 2173, 2001, 1952, 1638, 1592, 1573, 1519, 1444, 1384, 1344, 1292, 1222, 1172, 1086, 854, 818, 782, 736, 707 cm⁻¹.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 365 (100) [M(-Br⁻)]⁺, 297 (1), 230 (1).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₂₁H₂₅N₄O₂ [M(-Br⁻)]⁺: 365.1978 gefunden: 365.1979.

- **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 10.47$ (s, 1H, H-3), 8.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3'), 8.40 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H, H-6'), 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-5'', H-3''), 7.92 (td, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, H-4'), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-6'', H-2''), 7.28 (dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H, H-5'), 5.60 (dd, $J = 45.7, 15.9$ Hz, 2H, H-1'''), 4.83 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 2.54 (ddd, $J = 14.3, 9.2, 4.8$ Hz, 1H, H-7), 2.31 (tddd, $J = 16.7, 11.7, 9.6, 5.0$ Hz, 2H, H-6), 1.95 (ddd, $J = 14.5, 11.8, 5.1$ Hz, 1H, H-7), 1.33 (s, 3H, H-11), 1.20 (s, 3H, H-10), 1.12 (s, 3H, H-9) ppm.
- **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 153.8$ (C-3), 150.5 (C-2'), 148.3 (C-6'), 148.0 (C-4''), 142.5 (C-1''), 140.1 (C-4'), 129.3 (C-6'', C-2''), 124.2 (C-5'', C-3''), 123.0 (C-5'), 115.0 (C-3'), 73.7 (C-1), 65.1 (C-5), 53.6 (C-1'''), 41.3 (C-8), 40.2 (C-7), 31.8 (C-6), 21.9 (C-10), 17.2 (C-9), 15.2 (C-11) ppm.
- **$^{15}\text{N NMR}$ (51 MHz, CDCl_3):** $\delta = 367.9$ (bs, 1N, 4''-NO₂), 285.1 (bs, 1N, N-1'), 155.0 (bs, 1N, N-4), 149.4 (bs, 1N, N-2) ppm.

5.2.1.4.18 (1*R*,5*S*)-1,2,8,8-Tetramethyl-4-(*o*-tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium iodid (**335**)

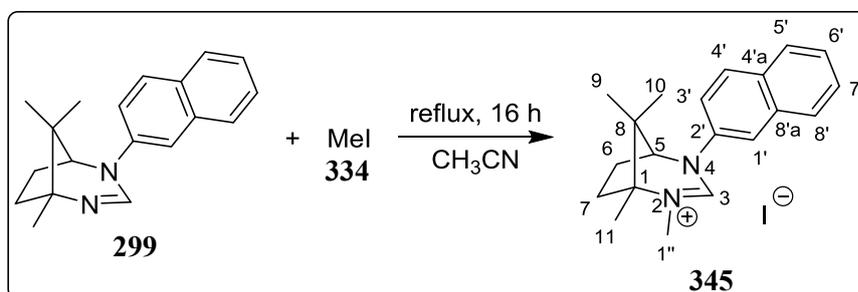


Zur Darstellung von **335** werden Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **297** (500 mg, 2.06 mmol) und Methyljodid **334** (1.29 mL, 20.6 mmol) in CH_3CN (10 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) wird **335** nach zehnmaligem Waschen mit Et_2O (10 mL) und EtOAc (10 mL) als weißes Pulver (684 mg, 1.78 mmol, 86 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 54$ ($c = 2, \text{CHCl}_3$).
- **Schmelzpunkt:** 217 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2985, 1652, 1602, 1464, 1398, 1359, 1325, 1173, 1143, 1098, 1027, 953, 855, 770, 717, 664, 638 \text{ cm}^{-1}$.

- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 257 (100) $[M(-I)]^+$, 243 (4).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $C_{17}H_{25}N_2$ $[M(-I)]^+$: 257.2018 gefunden: 257.2017.
- **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.56 (s, 1H, H-3), 7.65 (bs, 1H, H-4'), 7.32 – 7.28 (m, 2H, H-5', H-3'), 7.27 – 7.25 (m, 1H, H-6'), 3.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H-5), 3.48 (s, 3H, H-1''), 3.01 (ddd, J = 14.3, 9.5, 4.6 Hz, 1H, H-7), 2.63 (ddd, J = 14.3, 9.6, 4.5 Hz, 1H, H-6), 2.44 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.22 – 2.10 (m, 1H, H-6), 1.99 (ddd, J = 14.5, 12.1, 4.5 Hz, 1H, H-7), 1.39 (s, 3H, H-11), 1.35 (s, 3H, H-10), 1.21 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$):** δ = 154.1 (C-3), 138.9 (C-1'), 133.2 (C-2'), 132.3 (C-6'), 129.8 (C-3'), 128.0 (C-5'), 128.0 (C-4'), 70.9 (C-1), 70.5 (C-5), 41.9 (C-8), 39.1 (C-1''), 38.7 (C-7), 31.3 (C-6), 22.0 (C-9), 19.2 (2'- CH_3), 18.0 (C-10), 14.3 (C-11) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, $CDCl_3$):** δ = 140.8 (bs, 1N, N-4), 135.6 (bs, 1N, N-2) ppm.

5.2.1.4.19 (1*R*,5*S*)-1,2,8,8-Tetramethyl-4-(naphthalen-2-yl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium iodid (**345**)

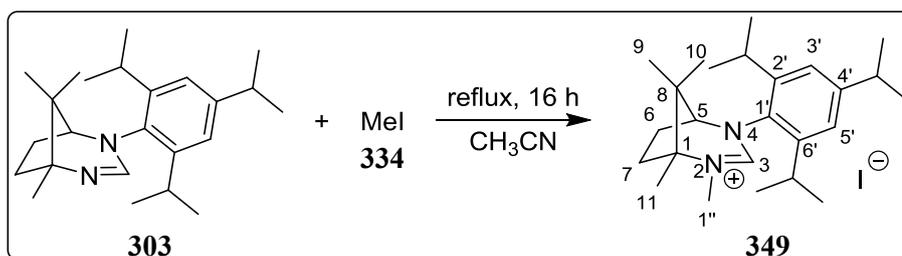


Zur Darstellung von **345** werden Tetrahydro- 1H -1,3-diazepin **299** (500 mg, 1.80 mmol) und Methyljodid **334** (1.12 mL, 18.0 mmol) in CH_3CN (10 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie ($CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1) wird **345** nach zehnmaligem Waschen mit Et_2O (10 mL) als weißes Pulver (648 mg, 1.54 mmol, 86 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 12$ ($c = 4.3$, $CHCl_3$).
- **Schmelzpunkt:** 241 °C.

- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 2970, 1649, 1626, 1596, 1509, 1465, 1434, 1397, 1371, 1322, 1306, 1289, 1214, 1168, 1146, 1099, 1028, 957, 906, 867, 833, 813, 759, 650 cm^{-1} .
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 293 (100) $[\text{M}(-\Gamma)]^+$.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2$ $[\text{M}(-\Gamma)]^+$: 293.2018 gefunden: 293.2010.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ = 8.96 (s, 1H, H-3), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-1'), 8.02 – 7.97 (m, 1H, H-8'), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-4'), 7.81 – 7.76 (m, 1H, H-5'), 7.55 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H, H-3'), 7.53 – 7.47 (m, 2H, H-7', H-6'), 3.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H-5), 3.46 (s, 3H, H-1''), 2.86 (ddd, J = 14.2, 9.5, 4.5 Hz, 1H, H-7), 2.58 (ddd, J = 14.4, 9.5, 4.7 Hz, 1H, H-6), 2.27 (ddt, J = 14.7, 12.1, 4.9 Hz, 1H, H-6), 1.97 (ddd, J = 14.4, 12.1, 4.7 Hz, 1H, H-7), 1.35 (s, 3H, H-11), 1.24 (s, 3H, H-10), 1.22 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** δ = 152.7 (C-3), 137.4 (C-2'), 133.3 (C-8'a), 132.4 (C-4'a), 130.5 (C-4'), 128.5 (C-8'), 127.6 (C-7'), 127.4 (C-5'), 127.1 (C-6'), 121.3 (C-1'), 120.0 (C-3'), 71.1 (C-1), 70.2 (C-5), 41.6 (C-8), 38.8 (C-1''), 38.8 (C-7), 31.4 (C-6), 21.9 (C-9), 17.3 (C-10), 14.2 (C-11) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3):** δ = 143.6 (bs, 1N, N-4), 136.0 (bs, 1N, N-2) ppm.

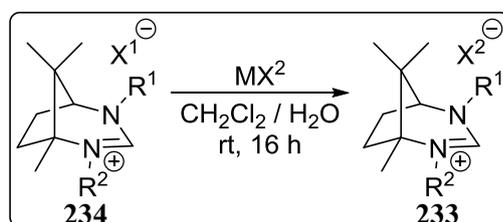
5.2.1.4.20 (1*R*,5*S*)-1,2,8,8-Tetramethyl-4-(2,4,6-triisopropylphenyl)-2,4-diazabicyclo-[3.2.1]oct-2-en-2-ium iodid (**349**)



Zur Darstellung von **349** werden Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **303** (177 mg, 0.499 mmol) und Methyljodid **334** (0.3 mL, 5 mmol) in CH_3CN (10 mL) gelöst und 16 h refluxiert. Nach präparativer Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1) wird **349** nach zehnmalem Waschen mit Et_2O (10 mL) als weißes Pulver (100 mg, 0.202 mmol, 40 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 179$ ($c = 2.2$, CHCl_3).
- **Schmelzpunkt:** 251 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2955, 2921, 1649, 1455, 1400, 1365, 1312, 1263, 1212, 1167, 1143, 1114, 1098, 1026, 943, 881, 858, 748, 653, 616 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 369 (100) $[\text{M}(-\Gamma)]^+$.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_2$ für $[\text{M}(-\Gamma)]^+$: 369.3270 gefunden: 369.3266.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.67$ (s, 1H, H-3), 7.07 (s, 2H, H-5', H-3'), 3.62 (s, 3H, H-1'), 3.41 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-5), 3.02 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H, 6'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.89 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H, 4'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.74 – 2.59 (m, 2H, 2'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, H-7), 2.30 – 2.22 (m, 1H, H-6), 2.18 – 2.03 (m, 2H, H-7, H-6), 1.48 (s, 3H, H-11), 1.46 (s, 3H, H-10), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, 2'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 6'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 – 1.23 (m, 9H, 6'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 155.2$ (C-3), 151.1 (C-4'), 145.7 (C-2'), 144.9 (C-6'), 132.0 (C-1'), 123.7 (C-3'), 123.3 (C-5'), 71.8 (C-5), 69.9 (C-1), 42.3 (C-8), 39.6 (C-7), 34.2 (4'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.2 (C-6), 29.2 (2'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.4 (6'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.6 (2'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.0 (2'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.8 (C-9), 23.8 (4'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.7 (4'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.8 (6'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.3 (6'- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.0 (C-10), 14.7 (C-11) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, CDCl_3):** $\delta = 135.0$ (bs, 2N, N-4, N-2) ppm.

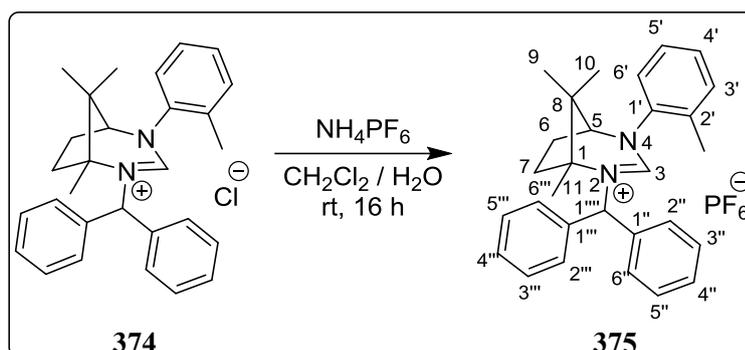
5.2.1.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Modifizierung von Carbenvorstufen mittels Anionen-Metathese



Tetrahydro- ^1H -1,3-diazepin (1 eq) **234** wird in einer Lösung aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) gelöst und unter starkem Rühren NH_4PF_6 bzw. NaPF_6 (1-1.5 eq) zugegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt, die organische Phase separiert und anschließend dreimal mit H_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4

getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wird mit *n*Pentan, Et₂O, EtOAc oder THF gewaschen, über Nacht im Feinvakuum getrocknet und das entsprechende Salz mit ausgetauschtem Gegenion **233** erhalten.

5.2.1.5.1 (1*R*,5*S*)-2-Benzhydryl-1,8,8-trimethyl-4-(*o*-tolyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-ium hexafluorophosphat (V) (**375**)

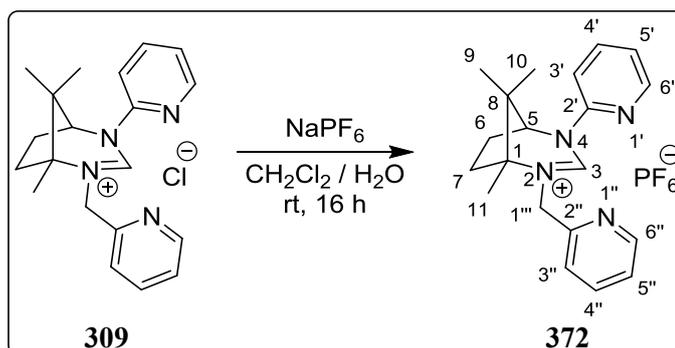


Zur Darstellung von **375** werden Tetrahydro-¹*H*-1,3-diazepin **374** (200 mg, 0.449 mmol) und Ammoniumhexafluorophosphat (0.11 g, 0.67 mmol) in CH₂Cl₂/H₂O (1:1) (20 mL) gelöst und 16 h bei rt gerührt. Nach präparativer Aufarbeitung wird **375** nach fünfmaligem Waschen in *n*Pentan (10 mL) und Et₂O (10 mL) als weißer Feststoff (159 mg, 0.286 mmol, 64 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 68$ ($c = 1.9$, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 174 °C.
- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 3436, 2981, 1643, 1496, 1454, 1402, 1327, 1116, 839, 746, 703, 558 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 409 (100) [M(-PF₆⁻)]⁺.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für C₂₉H₃₃N₂ [M(-PF₆⁻)]⁺: 409.2644; gefunden: 409.2626.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.52 - 7.38$ (m, 6H, H-6''', H-4''', H-2''', H-6'', H-4'', H-2''), 7.37 (s, 1H, H-3), 7.35 - 7.29 (m, 4H, H-5''', H-3''', H-5'', H-3''), 7.23 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 3H, H-5', H-4', H-3'), 7.11 - 7.06 (m, 1H, H-6'), 6.40 (s, 1H, H-1'''), 3.74 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-5), 2.93 - 2.85 (m, 1H, H-7), 2.52 - 2.42 (m,

- 1H, H-6), 2.38 – 2.15 (m, 2H, H-7, H-6), 1.97 (s, 3H, 2'-CH₃), 1.51 (s, 3H, H-11), 1.36 (s, 3H, H-10), 1.24 (s, 3H, H-9) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ = 153.6 (C-3), 139.1 (C-1'), 136.6 (C-1''), 136.0 (C-1'''), 132.5 (C-3'), 132.2 (C-2'), 130.1 (C-5'', C-3''), 130.0 (C-5''', C-3'''), 129.8 (C-4''), 129.7 (C-4'''), 129.4 (C-4'), 128.8 (C-6'', C-2''), 128.4 (C-5'), 128.2 (C-6''', C-2'''), 126.1 (C-6'), 74.5 (C-1), 72.0 (C-5), 66.8 (C-1''''), 42.1 (C-8), 40.5 (C-7), 32.1 (C-6), 22.0 (C-9), 18.0 (C-10), 17.9 (2'-CH₃), 14.9 (C-11) ppm.
 - **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** δ = 159.5 (bs, 1N, N-2), 145.3 (bs, 1N, N-4) ppm.
 - **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ = -72.9 (d, J = 712.7 Hz, 2F, PF₆⁻), -83.0 (d, J = 971.6 Hz, 2F, PF₆⁻), -152.6 (s, 2F, PF₆⁻) ppm.
 - **³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃):** δ = -18.6 (t, J = 971.6 Hz, 1P, PF₆⁻) ppm.

5.2.1.5.2 (1*R*,5*S*)-1,8,8-Trimethyl-4-(pyridin-2-yl)-2-(pyridin-2-ylmethyl)-2,4-diazabicyclo[3.2.1]-oct-2-en-2-ium hexafluorophosphat (V) (372)



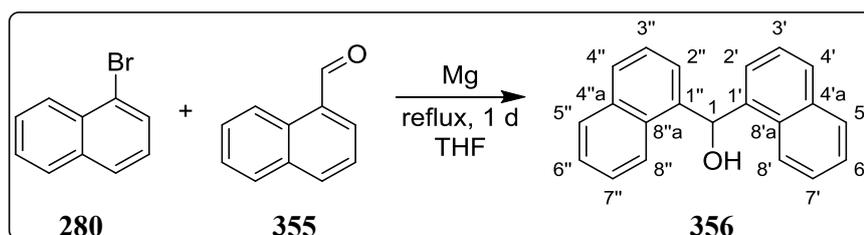
Zur Darstellung von **372** werden Tetrahydro-¹H-1,3-diazepin **309** (200 mg, 0.449 mmol) und Natriumhexafluorophosphat (0.11 g, 0.67 mmol) in CH₂Cl₂/H₂O (1:1) (20 mL) gelöst und 16 h bei rt gerührt. Nach präparativer Aufarbeitung wird **372** nach fünfmaligem Waschen mit *n*Pentan (10 mL) und Et₂O (10 mL) als weißer Feststoff (114 mg, 243 μ mol, 87 %) erhalten.

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = \pm 87$ ($c = 86.7$ °, CHCl₃).
- **Schmelzpunkt:** 152 °C.
- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 3436, 2993, 1638, 1593, 1578, 1454, 1346, 1292, 1212, 1176, 1122, 1029, 1000, 838, 775, 643, 558, 405$ cm⁻¹.
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 321 (100) [M(-PF₆⁻)]⁺.

- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $C_{20}H_{25}N_4 [M(-PF_6^-)]^+$: 321.2079; gefunden: 321.2081.
- **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.75 (s, 1H, H-3), 8.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-6''), 8.44 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H, H-6'), 7.91 (td, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.76 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H-4''), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-3'), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-3''), 7.32 – 7.27 (m, 2H, H-5'', H-5'), 5.01 (q, J = 16.4 Hz, 2H, H-1''), 4.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H, H-5), 2.58 (ddd, J = 14.3, 9.2, 4.9 Hz, 1H, H-7), 2.34 (dtt, J = 25.0, 15.0, 5.1 Hz, 2H, H-6), 1.95 (ddd, J = 14.4, 11.6, 5.3 Hz, 1H, H-7), 1.38 (s, 3H, H-11), 1.22 (s, 3H, H-10), 1.14 (s, 3H, H-9) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$):** δ = 153.5 (C-3), 153.4 (C-2''), 150.6 (C-2'), 149.7 (C-6''), 148.8 (C-6'), 140.2 (C-4'), 137.8 (C-4''), 123.8 (C-5''), 123.0 (C-3''), 122.8 (C-5'), 113.4 (C-3'), 73.4 (C-1), 66.1 (C-5), 55.1 (C-1''), 41.5 (C-8), 39.9 (C-7), 31.7 (C-6), 22.0 (C-10), 16.9 (C-9), 14.6 (C-11) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, $CDCl_3$):** 152.99 (bs, 2N, N-2, N-1'), 147.36 (bs, 2N, N-4, N-1'') ppm.

5.2.1.6 Synthese von Derivaten für die Darstellung von Camphercarbovorstufen

5.2.1.6.1 Di(naphthalen-1-yl)methanol (356)

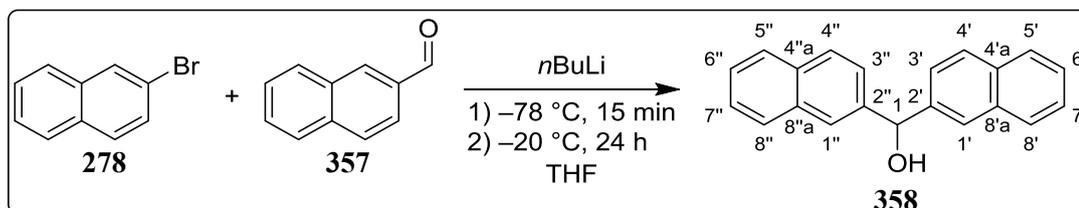


In einem mit vorgelegtem Mg (2.0 g, 0.08 mol) sekurierten 100 mL-Zweihalsrundkolben mit Rückflusskühler werden frisch destilliertes 1-Bromnaphthalen (**280**) (5.86 mL, 42.1 mmol) in THF (200 mL) gelöst und unter Schwarzfärbung die Reaktionslösung 1 h im Rückfluss unter Argon erhitzt. Anschließend wird frisch destilliertes 1-Naphthylaldehyd (**355**) (3.8 mL, 28 mmol) langsam zugegeben und die Reaktionslösung unter starkem Rühren 1 d refluxiert. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf rt wird unter Eisbadkühlung und starkem Rühren 1 M HCl-Lösung solange langsam zugegeben bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist und der pH-Wert auf 1 absinkt. Anschließend wird die wässrige Phase dreimal

mit Et₂O (150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*iso*Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt. Nach Umkristallisation aus EtOH wird **356** als weißer Feststoff (4.21 g, 14.8 mmol, 53 %) erhalten.²⁴⁹ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.^{249,309}

- **Schmelzpunkt:** 127 °C; Lit.: 125 – 127 °C.^{249,309}
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 3183, 1598, 1510, 1391, 1201, 1075, 1059, 978, 887, 776, 661, 606, 539, 499, 454, 416 cm⁻¹.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 284 (98) [M]⁺, 283 (38) [M-H]⁺, 267 (66), 265 (88), 157 (40), 156 (86), 155 (100), 133 (79), 129 (93), 128 (98), 127 (96), 126 (50), 101 (14), 77 (21).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für C₂₁H₁₆O [M]⁺: 284.1196; gefunden: 284.1192.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-8'', H-8'), 7.92 (dd, J = 10.7, 9.2 Hz, 2H, H-5'', H-5'), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-4'', H-4'), 7.54 – 7.38 (m, 8H, H-7'', H-7', H-6'', H-6', H-3'', H-3', H-2'', H-2'), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H-1), 2.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H, 1-OH) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ = 138.4 (C-8''a, C-8'a), 134.0 (C-1'', C-1'), 131.1 (C-4''a, C-4'a), 128.9 (C-5'', C-5'), 128.6 (C-4'', C-4'), 126.5 (C-6'', C-6'), 125.7 (C-7'', C-7'), 125.5 (C-8'', C-8'), 125.0 (C-3'', C-3'), 123.7 (C-2'', C-2'), 69.7 (C-1) ppm.

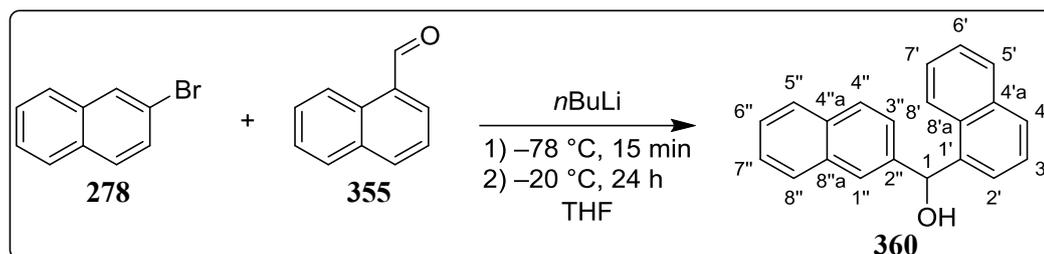
5.2.1.6.2 Di(naphthalen-2-yl)methanol (358)



In einem sekurierten 250 mL-Dreihalsschlenkkolben mit 50 mL-Tropftrichter werden 2-Bromnaphthalen (**278**) (5 g, 24 mmol) unter starkem Rühren bei -78 °C in THF (20 mL) gelöst und anschließend *n*BuLi (9 mL, 24 mmol, 2.7 M in Heptan) unter Gelbfärbung der

Reaktionslösung langsam zugegeben. Nach 20 min Rühren wird eine Lösung aus 2-Naphthylaldehyd (**357**) (3.8 g, 24 mmol) in THF (20 mL) langsam zugetropft und nach weiteren 20 min Rühren der Reaktionsansatz auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gebracht. Anschließend wird die Reaktionslösung für weitere 24 h gerührt. Danach wird durch Zugabe von H_2O (100 mL) die Reaktion abgebrochen und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{CHCl}_3/n\text{Hexan}$, 95:5) gereinigt und **358** als weißer Feststoff (6.77 g, 23.8 mmol, 99 %) erhalten.²⁵¹ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.³¹⁰

- **Schmelzpunkt:** $115\text{ }^{\circ}\text{C}$; Lit.: $87 - 88\text{ }^{\circ}\text{C}$.³¹⁰
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3302, 3050, 1630, 1598, 1506, 1362, 1288, 1272, 1241, 1161, 1119, 1023, 949, 899, 859, 822, 786, 754, 648, 620\text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 285 (10) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 284 (57) $[\text{M}]^+$, 267 (14), 265 (16), 252 (9), 214 (7), 183 (2), 155 (100), 129 (61), 127 (42), 77 (6), 57 (4).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 284.1196; gefunden: 284.1197.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.96 - 7.92$ (m, $J = 0.6\text{ Hz}$, 2H, H-1 $''$, H-1 $'$), 7.88 – 7.77 (m, 6H, H-8 $''$, H-8 $'$, H-5 $''$, H-5 $'$, H-4 $''$, H-4 $'$), 7.53 – 7.45 (m, 6H, H-7 $''$, H-7 $'$, H-6 $''$, H-6 $'$, H-3 $''$, H-3 $'$), 6.16 (s, 1H, H-1), 2.47 (s, 1H, 1-OH) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 141.0$ (C-2 $''$, C-2 $'$), 133.3 (C-4 $''$ a, C-4 $'$ a), 133.0 (C-8 $''$ a, C-8 $'$ a), 128.4 (C-4 $''$, C-4 $'$), 128.1 (C-8 $''$, C-8 $'$), 127.7 (C-5 $''$, C-5 $'$), 126.2 (C-6 $''$, C-6 $'$), 126.1 (C-7 $''$, C-7 $'$), 125.3 (C-1 $''$, C-1 $'$), 124.9 (C-3 $''$, C-3 $'$), 76.5 (C-1) ppm.

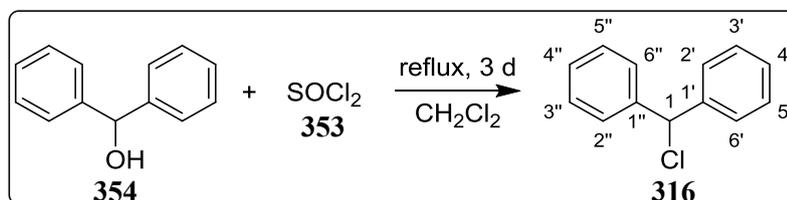
5.2.1.6.3 Naphthalen-1-yl(naphthalen-2-yl)methanol (**360**)

In einem sekurierten 250 mL-Dreihalschlenkkolben mit 50 mL-Tropftrichter werden 2-Bromnaphthalen (**278**) (2 g, 9.7 mmol) unter starkem Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in THF (30 mL) gelöst und anschließend $n\text{BuLi}$ (3.6 mL, 9.7 mmol, 2.7 M in Heptan) unter Gelbfärbung der Reaktionslösung langsam zugegeben. Nach 20 min Rühren wird zur Reaktionslösung 1-Naphthylaldehyd (**355**) (1.32 mL, 9.7 mmol) langsam zugegeben und nach weiteren 20 min Rühren der Reaktionsansatz auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gebracht. Anschließend wird die Reaktionslösung für weitere 24 h gerührt. Danach wird durch Zugabe von H_2O (100 mL) die Reaktion abgebrochen und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch ($\text{CHCl}_3/n\text{Hexan}$, 95:5) gereinigt und **360** als weißer Feststoff (2.64 g, 9.28 mmol, 96 %) erhalten.²⁵¹ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.³¹¹

- **Schmelzpunkt:** $112\text{ }^\circ\text{C}$; Lit.: $107 - 108\text{ }^\circ\text{C}$.³¹¹
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3558, 3349, 3050, 1597, 1508, 1362, 1324, 1262, 1201, 1162, 1120, 1053, 988, 952, 892, 861, 823, 809, 782, 753, 742, 645\text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 284 (53) $[\text{M}]^{+\bullet}$, 265 (14), 214 (24), 157 (100), 129 (91), 127 (52), 83 (21).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}$ $[\text{M}]^{+\bullet}$: 284.1196; gefunden: 284.1193.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.13$ (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H, H-8'), 7.94 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-1''), 7.90 – 7.76 (m, 5H, H-8'', H-5'', H-5', H-4', H-3'), 7.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-3''), 7.55 – 7.40 (m, 6H, H-7'', H-7', H-6'', H-6', H-4'', H-2'), 6.71 (s, 1H, H-1), 2.19 (s, 1H, 1-OH) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 140.6$ (C-2''), 138.7 (C-8'a), 134.0 (C-4'a), 133.3 (C-8'a), 133.0 (C-1'), 130.9 (C-4'a), 128.8 (C-4''), 128.7 (C-8''), 128.3 (C-5'), 128.2

(C-5^{''}), 127.7 (C-6[']), 126.3 (C-4[']), 126.2 (C-6^{''}), 126.0 (C-7[']), 125.7 (C-1^{''}), 125.7 (C-2[']), 125.4 (C-7^{''}), 125.2 (C-3^{''}), 125.0 (C-3[']), 124.0 (C-8[']), 73.8 (C-1) ppm.

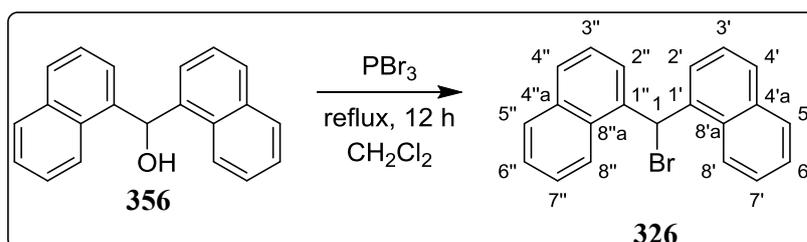
5.2.1.6.4 (Chlormethylen)dibenzol (316)



In einem sekurierten 100 mL-Zweihalsrundkolben werden Diphenylcarbinol **354** (3.0 g, 16.28 mmol) und Thionylchlorid **353** (2.97 mL, 40.7 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (75 mL) gelöst und die Reaktionslösung unter Rühren für 3 d im Rückfluss erhitzt. Anschließend werden Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid abdestilliert und **316** durch Destillation (7 mbar, 230 °C) als gelbe Flüssigkeit (1.69 mL, 9.52 mmol, 58 %) erhalten.²⁴⁸ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.³¹²

- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 3029, 1494, 1449, 1214, 1077, 1030, 824, 747, 693, 626, 582 cm⁻¹.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 202 (30) [M]⁺⁺, 167 (100), 128 (15.26), 139 (47).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für C₁₃H₁₁Cl [M]⁺⁺: 202.0544; gefunden: 202.0563.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 7.51 – 7.47 (m, 4H, H-6^{''}, H-6['], H-2^{''}, H-2[']), 7.43 – 7.38 (m, 4H, H-5^{''}, H-5['], H-3^{''}, H-3[']), 7.37 – 7.33 (m, 2H, H-4^{''}, H-4[']), 6.20 (s, 1H, H-1) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ = 141.2 (C-1^{''}, C-1[']), 128.6 (C-5^{''}, C-5['], C-3^{''}, C-3[']), 128.2 (C-6^{''}, C-6['], C-2^{''}, C-2[']), 127.9 (C-4^{''}, C-4[']), 64.4 (C-1) ppm.

5.2.1.6.5 1,1'-(Brommethylen)dinaphthalen (326)

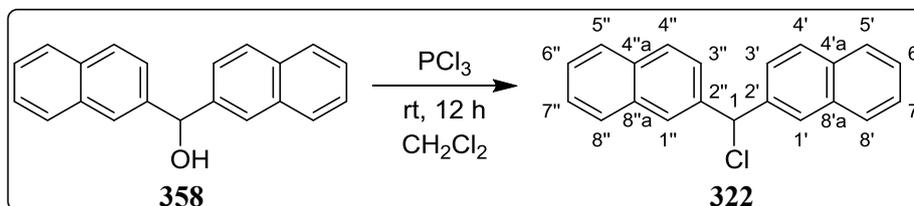


In einem sekurierten 100 mL-Zweihalsrundkolben mit Rückflusskühler wird unter Rühren bei 0 °C Di(naphthalen-1-yl)methanol (**356**) (680 mg, 2.39 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und anschließend PBr₃ (1.1 mL, 11.7 mmol) unter Aufschäumen der Reaktionslösung langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf rt gebracht und zunächst 1 h gerührt. Danach wird die Reaktionslösung 12 h unter Argon refluxiert. Nach Abkühlen auf rt wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O (100 mL) abgebrochen und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus CHCl₃ gereinigt und **326** als bräunlicher Feststoff (318 mg, 0.91 mmol, 38 %) erhalten.²⁵⁷ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.³¹³

- **Schmelzpunkt:** 152 °C; Lit.: 182 °C.³¹³
- **IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ = 3437, 3059, 1597, 1508, 1398, 1180, 1030, 801, 776, 738, 696, 615, 539, 492, 418 cm⁻¹.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 269 (21), 268 (85), 267 (97) [M(-Br)]⁺, 266 (100), 265 (95), 264 (30), 263 (73), 253 (23), 252 (34), 221 (22), 220 (13), 179 (33) 178 (35), 149 (24), 133 (70), 132 (55), 120 (15).
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 267 (100) [M(-Br)]⁺, 268 (23) [M(-Br)+H]⁺.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für [M(-Br)]⁺: 267.1196 gefunden: 267.1174.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 8.08 (dt, J = 6.7, 2.8 Hz, 2H, H-8'', H-8'), 7.93 – 7.89 (m, 2H, H-5'', H-5'), 7.86 – 7.80 (m, 3H, H-4'', H-4', H-1), 7.74 (d, J = 7.1 Hz, 2H, H-2'', H-2'), 7.55 – 7.49 (m, 4H, H-7'', H-7', H-6'', H-6'), 7.42 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 2H, H-3'', H-3') ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ = 135.9 (C-1'', C-1'), 133.9 (C-8''a, C-8'a), 130.2 (C-4''a, C-4'a), 129.2 (C-4'', C-4'), 129.0 (C-5'', C-5'), 128.3 (C-2'', C-2'), 126.8

(C-6^{''}, C-6[']), 126.0 (C-7^{''}, C-7[']), 125.5 (C-3^{''}, C-3[']), 123.2 (C-8^{''}, C-8[']), 50.0 (C-1) ppm.

5.2.1.6.6 2,2'-(Chlormethylen)dinaphthalen (**322**)

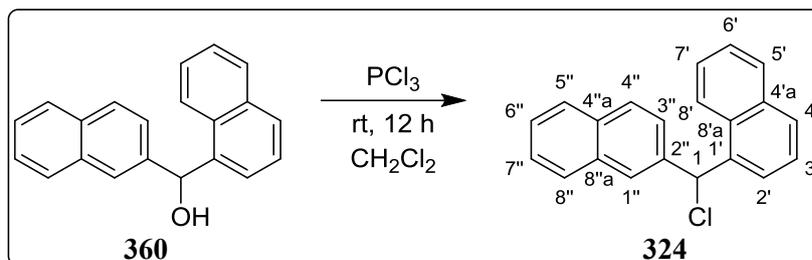


In einem sekurierten 100 mL-Schlenkkolben wird unter Rühren bei 0 °C Di(naphthalen-2-yl)methanol (**358**) (2 g, 7 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst und anschließend PCl_3 (2.64 mL, 30.2 mmol) langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wird nach 20 min Rühren auf rt gebracht und zunächst 12 h weiter gerührt. Danach wird die Reaktion unter Eisbadkühlung durch Zugabe von H_2O (20 mL) abgebrochen, die wässrige Phase nach Überführung durch weitere Zugabe von H_2O (80 mL) nochmals vergrößert und anschließend dreimal mit CH_2Cl_2 (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wird anschließend in Toluol (250 mL) gelöst, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus *n*Hexan und Zugabe von CHCl_3 unter Rückfluss (bis nur eine leichte Trübung zu erkennen ist) gereinigt, wobei **322** als weißer Feststoff (976 mg, 3.22 mmol, 46 %) erhalten wird.²⁵⁷ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.³¹⁴

- **Schmelzpunkt:** 160 °C; Lit.: 167 °C.³¹⁴
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3053, 1750, 1598, 1507, 1362, 1275, 1224, 1163, 1125, 953, 884, 864, 831, 816, 778, 755, 740, 727, 638 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 302 (3) $[\text{M}]^+$, 268 (100), 252 (24), 245 (6), 239 (5), 216 (4), 202 (3), 197 (4), 182 (11), 167 (14), 152 (4).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl} [\text{M}]^+$: 302.0857 gefunden: 302.0853.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.94 - 7.91$ (m, 2H, H-1^{''}, H-1[']), 7.86 – 7.81 (m, 6H, H-8^{''}, H-8['], H-5^{''}, H-5['], H-4^{''}, H-4[']), 7.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-3^{''}), 7.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-3[']), 7.52 – 7.48 (m, 4H, H-7^{''}, H-7['], H-6^{''}, H-6[']), 6.48 (s, 1H, H-1) ppm.

- ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.2$ (C-2 $''$, C-2 $'$), 133.1 (C-4 $''$ a, C-4 $'$ a), 133.0 (C-8 $''$ a, C-8 $'$ a), 128.5 (C-8 $''$, C-8 $'$), 128.2 (C-4 $''$, C-4 $'$), 127.7 (C-5 $''$, C-5 $'$), 126.8 (C-1 $''$, C-1 $'$), 126.6 (C-7 $''$, C-7 $'$), 126.5 (C-6 $''$, C-6 $'$), 125.7 (C-3 $''$, C-3 $'$), 64.8 (C-1) ppm.

5.2.1.6.7 1-(Chlor(naphthalen-2-yl)methyl)naphthalen (324)

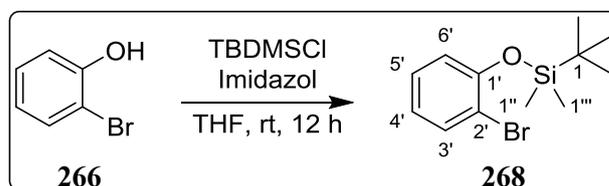


In einem sekurierten 100 mL-Schlenkkolben wird unter Rühren bei 0 °C Naphthalen-1-yl(naphthalen-2-yl)methanol (**360**) (2.64 g, 9.29 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) gelöst und anschließend PCl_3 (1.05 mL, 12.09 mmol) langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wird nach 20 min Rühren auf rt gebracht und zunächst 12 h weiter gerührt. Danach wird die Reaktion unter Eisbadkühlung durch Zugabe von H_2O (20 mL) abgebrochen, die wässrige Phase nach Überführung durch weitere Zugabe von H_2O (80 mL) nochmals vergrößert und anschließend dreimal mit CH_2Cl_2 (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wird anschließend in Toluol (250 mL) gelöst, filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wird durch Umkristallisation aus *n*Hexan und Zugabe von CHCl_3 unter Rückfluss (bis nur eine leichte Trübung zu erkennen ist) gereinigt, wobei **324** als weißer Feststoff (1.23 g, 4.05 mmol, 44 %) erhalten wird.²⁵⁷

- **Schmelzpunkt:** 97 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3052, 1597, 1508, 1397, 1363, 1349, 1245, 1160, 1122, 1015, 953, 900, 857, 821, 808, 779, 753, 725, 656, 628, 618, 609 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 302 (10) $[\text{M}]^{+}$, 284 (9), 267 (100), 252 (22), 197 (8), 175 (8), 155 (20), 141 (38), 115 (5), 91 (10), 69 (5), 56 (20), 41 (15).
- **HRMS (EI, 70 eV):** m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}$ $[\text{M}]^{+}$: 302.0857; gefunden: 302.0862.

- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.19 - 8.10$ (m, 1H, H-8'), 7.96 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-1''), 7.92 - 7.78 (m, 5H, H-8'', H-5'', H-5', H-4', H-3'), 7.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-3''), 7.56 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 7.54 - 7.44 (m, 5H, H-7'', H-7', H-6'', H-6', H-4''), 7.07 (s, 1H, H-1) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 137.8$ (C-2''), 136.0 (C-8'a), 134.0 (C-4''a), 133.1 (C-8'a), 133.0 (C-1'), 130.6 (C-4'a), 129.4 (C-4''), 129.0 (C-8''), 128.4 (C-5'), 128.3 (C-5''), 127.7 (C-6'), 127.1 (C-3''), 127.0 (C-1''), 126.6 (C-4'), 126.5 (C-6''), 126.4 (C-7'), 125.9 (C-7''), 125.9 (C-2'), 125.2 (C-3'), 123.7 (C-8'), 61.9 (C-1) ppm.

5.2.1.6.8 (2-Bromphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**268**)

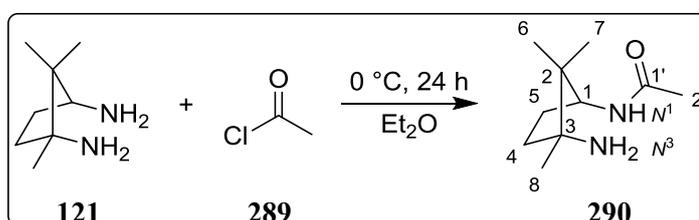


In einem sekurierten 100 mL-Schlenkkolben wird Imidazol (0.787 g, 11.6 mmol) in THF (40 mL) gelöst und anschließend 2-Bromphenol (**266**) (0.711 mL, 6.67 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 20 min gerührt bis eine homogene Lösung entsteht und anschließend TBDMSCl (1.74 g, 11.6 mmol) zugegeben, wobei direkt nach Zugabe Imidazolhydrochlorid als weißer Feststoff in Lösung ausfällt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur unter Argon wird die Lösung durch Zugabe von H_2O (50 mL) abgebrochen und die wässrige Phase dreimal mit *n*Hexan (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*Hexan) gereinigt und **268** als farblose Flüssigkeit (1.91 g, 6.65 mmol, 99 %) erhalten.²³⁸ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.³¹⁵

- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 2930, 2886, 2858, 2359, 1583, 1474, 1440, 1391, 1362, 1282, 1251, 1121, 1047, 1030, 912, 837, 823, 806, 780, 749, 708, 670, 643, 575, 508, 472, 440$ cm^{-1} .
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 286 (4) $[\text{M}]^{++}$, 229 (100) $[\text{M}(-\text{C}(\text{CH}_3)_3)]^{++}$, 207 (22), 151 (52), 137 (27), 125 (17), 111 (22), 97 (26), 91 (19), 73 (27).

- **MS (CI, 200 eV):** m/z (%) = 289 (100) $[M]^+$, 286 (98) $[M]^+$.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ = 7.51 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H-3'), 7.17 (ddd, J = 9.0, 7.1, 3.1 Hz, 1H, H-5'), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 6.82 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H, H-4'), 1.05 (s, 9H, 1-(CH_3)₃), 0.25 (s, 6H, H-1''', H-1'') ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** δ = 152.7 (C-1'), 133.4 (C-3'), 128.2 (C-5'), 122.3 (C-4'), 120.3 (C-6'), 115.4 (C-2'), 25.7 (1-(CH_3)₃), 18.4 (C-1), -4.2 (C-1''', C-1'') ppm.

5.2.1.6.9 *N*-((1*S*,3*R*)-3-Amino-2,2,3-trimethylcyclopentyl)acetamid (**290**)



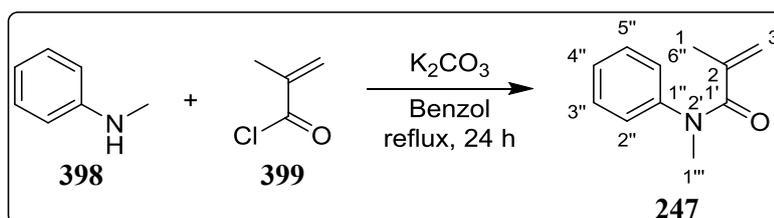
In einem sekurierten 250 mL-Schlenkkolben wird Campherdiamin **121** (4.51 g, 31.7 mmol) in Et_2O (150 mL) gelöst und anschließend NEt_3 (7.07 mL, 50.7 mmol) bei 0 °C langsam zugegeben. Nach 10 min Rühren wird über eine Spritzenpumpe eine Lösung aus Acetylchlorid **289** (2.25 mL, 31.7 mmol) in Et_2O (60 mL) bei einer Flussrate von 12.5 mL/h innerhalb von 4.8 h der Reaktionslösung zugeführt, wobei sowohl Triethylammoniumchlorid als auch **290** als weiße Feststoffe ausfallen. Anschließend wird die Reaktionstemperatur langsam auf 10 °C erhöht und die Reaktionslösung weitere 24 h gerührt, um die Reaktion zu vervollständigen. Nach beendeter Reaktionszeit wird der Feststoff abfiltriert, in CH_2Cl_2 (200 mL) gelöst und 12 N NaOH-Lösung (250 mL) zugeben. Anschließend wird die wässrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 (200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 8:2) gereinigt und **290** als gelblicher Feststoff (3.01 g, 16.4 mmol, 52 %) erhalten.²³³ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.²³³

- **Spezifischer Drehwert:** $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = \pm 19^\circ$ ($c = 5.8$, CHCl_3); Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = + 33^\circ$ ($c = 1$, CH_2Cl_2).²³³
- **Schmelzpunkt:** 69 °C; Lit.: 66 °C.²³³

- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3334, 3284, 2962, 2871, 2361, 2342, 1648, 1508, 1471, 1388, 1370, 1339, 1267, 1220, 1163, 1145, 1115, 1086, 1072, 1034, 977, 939, 921, 889, 850, 754 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 184 (5) $[M]^+$, 183 (27) $[M-H]^+$, 154 (11), 125 (81), 110 (86), 70 (100), 57 (86), 41 (47).
- **MS (ESI+, 3 kV):** m/z (%) = 392 (10) $[2M+H+Na]^+$, 391 (53) $[2M+Na]^+$, 208 (6) $[M+H+Na]^+$, 207 (66) $[M+Na]^+$, 186 (8) $[M+2H]^+$, 185 (100) $[M+H]^+$, 169 (3), 168 (25), 126 (10).
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $C_{10}H_{21}N_2O$ $[M+H]^+$: 185.1654 gefunden: 185.1642.
- **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 7.53$ (s, 1H, H- N^1), 4.11 (ddd, $J = 10.0, 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H-1), 2.25 – 2.12 (m, 1H, H-5), 1.92 (s, 3H, H-2'), 1.82 – 1.70 (m, 1H, H-4), 1.57 – 1.47 (m, 2H, H-5, H-4), 1.10 (s, 3H, H-8), 0.88 (s, 3H, H-7), 0.87 (s, 3H, H-6) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 168.5$ (C-1'), 62.0 (C-3), 59.0 (C-1), 47.0 (C-2), 38.2 (C-4), 29.7 (C-5), 26.6 (C-8), 24.8 (C-7), 23.7 (C-2'), 16.6 (C-6) ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 138.0$ (bs, 1N, N^1), 53.7 (bs, 1N, N^3) ppm.

5.2.2 Synthese von Derivaten für katalytische Reaktionen

5.2.2.1 N^2 -Dimethyl- N -phenylprop-2-enamid (247)

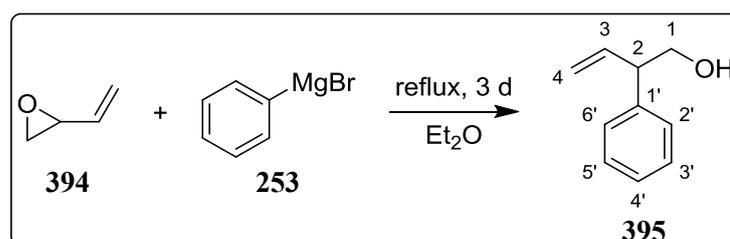


In einem mit vorgelegtem K_2CO_3 (1.9 g, 14 mmol) sekurierten 100 mL-Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden N -Methylanilin (**398**) (1.01 mL, 9.33 mmol) in Benzol (20 mL) unter Argon gelöst und 20 min bei rt gerührt. Anschließend wird Methacryloylchlorid **399** (1.37 mL, 14.0 mmol) unter starkem Rühren langsam zugegeben und die Reaktionslösung nach beendeter Zugabe weitere 20 min gerührt. Danach wird die Reaktionslösung 24 h refluxiert und nach dem Abkühlen auf rt die Reaktion durch Zugabe von H_2O (20 mL) abgebrochen. Nach weiterer Zugabe von H_2O (200 mL) zur Reaktionslösung wird die

wässrige Phase dreimal mit EtOAc (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*Hexan/EtOAc, 7:3) wird **247** als weißer Feststoff (1.40 g, 7.98 mmol, 86 %) erhalten.²⁷² Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.²⁷²

- **Schmelzpunkt:** 65 °C.
- **IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ = 3436; 3043, 2975, 1653, 1626, 1594, 1496, 1453, 1424, 1380, 1306, 1242, 1115, 1039, 926, 903, 783, 708, 595, 583, 523, 411 cm^{-1} .
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 175 (100) $[\text{M}]^{+}$, 160 (89), 146 (63), 132 (63), 120 (64), 106 (66), 91 (11), 82 (26), 77 (83), 69 (100), 51 (42), 41 (93).
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ = 7.36 – 7.32 (m, 2H, H-5'', H-3''), 7.27 – 7.23 (m, 1H, H-4''), 7.15 – 7.12 (m, 2H, H-6'', H-2''), 5.04 – 5.02 (m, 1H, H-3), 4.99 – 4.98 (m, 1H, H-3), 3.35 (s, 3H, H-1'''), 1.76 (dd, J = 1.6, 1.1 Hz, 3H, H-1) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** δ = 172.0 (C-1'), 144.7 (C-1''), 140.8 (C-2), 129.2 (C-5'', C-3''), 127.9 (C-4''), 126.5 (C-6'', C-2''), 119.3 (C-3), 37.7 (C-1'''), 20.3 (C-1) ppm.

5.2.2.2 2-Phenylbut-3-en-1-ol (**395**)



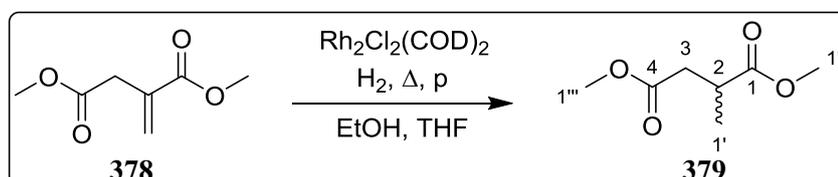
In einem sekurierten 100 mL-Zweihalsrundkolben mit Rückflusskühler wird zu Et_2O (50 mL) unter starkem Rühren eine Lösung von Phenylmagnesiumbromid (**253**) (5.23 mL, 15.69 mmol, 3 M in Et_2O) unter leichtem Rückfluss zugegeben und nach beendeter Zugabe 10 min gerührt. Anschließend wird 2-Vinyloxiran (**394**) (1.15 mL, 14.27 mmol) der Reaktionslösung langsam zugegeben und weitere 3 d unter Argon refluxiert. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf rt wird unter Kühlung mit einem Eisbad durch Zugabe von 1 M HCl-Lösung (50 mL) die Reaktion abgebrochen und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O (60 mL)

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (*n*Hexan/EtOAc, 4:1) wird **395** als farblose Flüssigkeit (1.22 g, 8.20 mmol, 57 %) erhalten.²⁷⁰ Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.³¹⁶

- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 3393, 3029, 1638, 1493, 1453, 1055, 919, 757, 701 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 148 (17) $[\text{M}]^{++}$, 129 (15), 117 (100), 103 (25), 91 (96), 77 (53), 65 (51), 63 (38).
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.37 - 7.32$ (m, 2H, H-6', H-2'), 7.28 - 7.23 (m, 3H, H-5', H-4', H-3'), 6.02 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 7.7$ Hz, 1H, H-3), 5.24 - 5.17 (m, 2H, H-4), 3.87 - 3.80 (m, 2H, H-1), 3.54 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-2), 1.49 (s, 1H, 1-OH).
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 140.6$ (C-1'), 138.2 (C-3), 128.8 (C-5', C-3'), 128.0 (C-6', C-2'), 127.0 (C-4'), 117.1 (C-4), 66.1 (C-1), 52.5 (C-2) ppm.

5.2.3 Katalytische Reaktionen

5.2.3.1 Dimethyl-2-methylbutandioat (**379**)

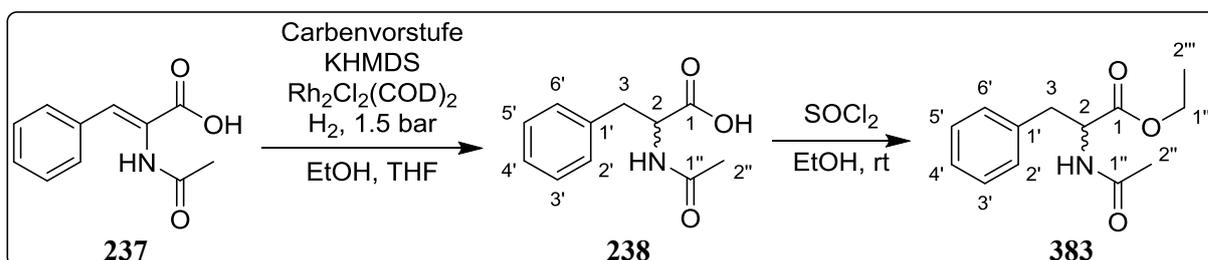


In einem sekurierten 100 mL-Schlenkkolben wird EtOH (30 mL) vorgelegt und für 30 min durch eine Kanüle mit Argon unter Druckausgleich entgast. Anschließend wird Methylenbernsteinsäuredimethylester **378** (200 mg, 1.26 mmol) und $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ (10 mg, 0.02 mmol, 1.6 mol %) zugegeben und die Reaktionslösung 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wird im Argon-Gegenstrom eine H_2 -Druckgasflasche angeschlossen und das Reaktionsgefäß bei geringem Fluss 15 min mit H_2 gespült. Danach wird das Reaktionssystem geschlossen und abhängig von den gewählten Reaktionsbedingungen über Nacht gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionslösung über einen PTFE-Spritzenfilter (0.2 μm) von sich gebildetem schwarzen Niederschlag befreit, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **379** als farbloses Öl erhalten.¹³⁷ Die für Verbindung **379** bestimmten Ausbeuten, Reaktionsbedingungen und enantiomeren Überschüsse, sind in

Tabelle 5 (Seite 102) dargestellt. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.²⁶³

- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 2962, 2926, 2361, 1744, 1412, 1258, 1013, 862, 789, 700, 659 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 160 (1) $[M]^{+}$, 129 (76), 101 (37), 87 (15), 59 (100).
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 3.70$ (s, 3H, H-1''), 3.68 (s, 3H, H-1'''), 2.99 – 2.86 (m, 1H, H-2), 2.74 (dd, $J = 16.5, 8.1$ Hz, 1H, H-3), 2.41 (dd, $J = 16.5, 6.1$ Hz, 1H, H-3), 1.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-1') ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 175.7$ (C-1), 172.3 (C-4), 51.9 (C-1''), 51.7 (C-1'''), 37.4 (C-2), 35.7 (C-3), 17.0 (C-1') ppm.
- **Chirale HPLC:** CHIRALPAK[®] IB OD-H, *n*Hexan/2-Propanol, 60:40, 1 mL/min, $\lambda = 218 \text{ nm}$, $t_R = 4.4$ (R), $t_R = 5.0$ (S), racemisch.²⁶³

5.2.3.2 2-Acetamido-3-phenylpropionsäureethylester (383)



Zur Darstellung von **383** werden ein sekuriertes 10 mL-Schlenkrohr (**A**) und ein sekuriertes 100 mL-Schlenkkolben (**B**) vorbereitet. In Schlenkrohr (**A**) werden die Carbovorstufe (0.06 mmol, 6 mol %, 3 eq im Verhältnis zum Präkatalysator) und $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ (10 mg, 0.02 mmol, 2 mol %) vorgelegt und durch Anlegen von Feinvakuum für 20 min unter Rühren Restsauerstoff bzw. Wasser entfernt. Anschließend wird zum Feststoffgemisch in Schlenkrohr (**A**) THF (1.5 mL) zugegeben, 10 min gerührt und schließlich KHMDS (0.13 mL, 0.066 mmol, 0.5 M in Toluol) unter starker Braun-, bis Rotfärbung zugesetzt. In Schlenkkolben (**B**) wird EtOH (30 mL) vorgelegt, mit Argon durch eine Kanüle unter Druckausgleich 30 min entgast und α -Acetamidocinnamylsäure **237** (200 mg, 0.975 mmol) unter Rühren bei Raumtemperatur darin gelöst. Nach 1 h Rühren der Reaktionslösung (**A**) wird das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und EtOH (2 mL) zugegeben. Mit einer zuvor sekurierten und mit EtOH gespülten Umdrückkanüle wird dann die Reaktionslösung (**A**) in

Schlenkkolben (**B**) überführt und zweimal mit EtOH (2 mL) nachgespült. Daraufhin wird im Argon-Gegenstrom eine H₂-Druckgasflasche angeschlossen und das Reaktionsgefäß (**B**) bei geringem Fluss 15 min mit H₂ gespült. Danach wird das Reaktionssystem geschlossen, unter 1.5 bar H₂-Druck gesetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Isolierung von Verbindung **238** kann nach beendeter Reaktion die Reaktionslösung über einen PTFE-Spritzenfilter (0.2 µm) von sich gebildetem schwarzen Niederschlag befreit, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (CHCl₃/MeOH, 9:1/+ 2 % NEt₃) gereinigt werden. Zur direkten Überführung von Verbindung **238** in **383** wird das Reaktionsgefäß (**B**) mit Argon auf Atmosphärendruck gebracht, 5 min mit Argon gespült und anschließend die Reaktionslösung mit einem Eis/Wasserbad auf 0 °C abgekühlt. Daraufhin wird frisch destilliertes SOCl₂ (1.5 mL, 21 mmol) zugegeben, die Reaktionslösung 30 min bei 0 °C und weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionslösung über einen PTFE-Spritzenfilter (0.2 µm) von sich gebildetem schwarzen Niederschlag befreit, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (EtOAc/*iso*Hexan, 7:3) gereinigt. Verbindung **383** wird dabei als weißer Feststoff isoliert.^{137,264} Die für **383** verwendeten Camphercarbenvorstufen, bestimmten Ausbeuten und enantiomeren Überschüsse sind in **Tabelle 6 (Seite 106)** dargestellt. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.^{317,264,318,319}

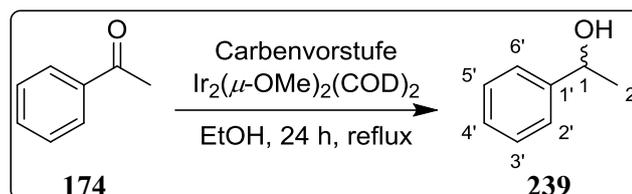
5.2.3.2.1 2-Acetamido-3-phenylpropionsäure (**238**)

- **IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ = 3280, 2986, 2926, 2494, 2360, 2341, 1720, 1651, 1603, 1553, 1498, 1453, 1376, 1224, 1124, 1039, 837, 702, 595, 534, 492 cm⁻¹.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 207 (5) [M]⁺⁺, 148 (100), 120 (72), 131 (9), 104 (21), 91 (87), 74 (59).
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 7.19 – 7.09 (m, 5H, H-6', H-5', H-4', H-3', H-2'), 6.46 (dd, J = 14.0, 7.7 Hz, 1H, 2-NH), 4.59 (dt, J = 7.0, 5.5 Hz, 1H, H-2), 3.12 (ddd, J = 52.2, 13.7, 5.4 Hz, 2H, H-3), 1.89 (s, 3H, H-2'') ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ = 175.6 (C-1), 169.6 (C-1''), 137.7 (C-1'), 129.6 (C-6', C-2'), 128.0 (C-5', C-3'), 126.3 (C-4'), 54.7 (C-2), 37.7 (C-3), 23.3 (C-2'') ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** δ = 121.76 (bs, 1N, 2-NH) ppm.

5.2.3.2.2 2-Acetamido-3-phenylpropionsäureethylester (383)

- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3275, 3063, 3030, 2982, 2927, 2853, 1737, 1651, 1541, 1498, 1445, 1373, 1346, 1298, 1273, 1194, 1128, 1096, 1026, 948, 861, 745, 699 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (ESI, 3 kV):** m/z (%) = 258 (100) $[M]^+$.
- **HRMS (ESI+):** m/z berechnet für $C_{13}H_{17}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 258.1106; gefunden: 258.1112.
- **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 7.31 - 7.21$ (m, 3H, H-6', H-4', H-2'), 7.13 – 7.08 (m, 2H, H-5', H-3'), 5.92 (dd, $J = 29.0, 5.3$ Hz, 1H, 2-NH), 4.86 (dt, $J = 7.7, 5.8$ Hz, 1H, H-2), 4.22 – 4.11 (m, 2H, H-3), 3.16 – 3.07 (m, 2H, H-1'''), 1.98 (s, 3H, H-2''), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-2''') ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 171.7$ (C-1), 169.6 (C-1''), 135.9 (C-1'), 129.3 (C-6', C-2'), 128.5 (C-5', C-3'), 127.1 (C-4'), 61.5 (C-1'''), 53.2 (C-2), 37.9 (C-3), 23.1 (C-2''), 14.1 (C-2''') ppm.
- **^{15}N NMR (51 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 117.26$ (bs, 1N, 2-NH) ppm.
- **Chirale HPLC:** CHIRALPAK[®] IB OD-H, *n*Hexan/2-Propanol, 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 259 \text{ nm}$, $t_R = 9.3$ (R) $t_R = 11.3$ (S), racemisch.³¹⁹

5.2.3.3 1-Phenylethanol (239)

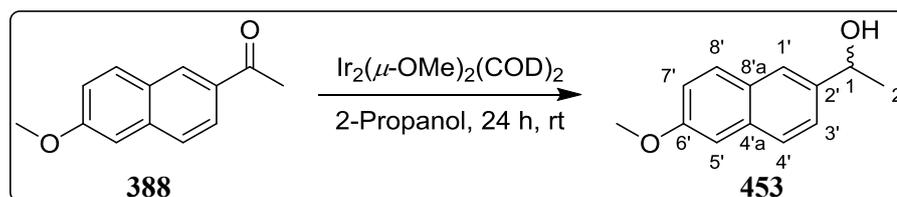


In einem sekurierten 100 mL-Zweihalschlenkkolben mit Rückflusskühler werden die Carbenvorstufe (0.06 mmol, 4 mol %) und $Ir_2(OMe)_2(COD)_2$ (20 mg, 0.03 mmol, 2 mol %) vorgelegt und durch Anlegen von Feinvakuum für 20 min unter Rühren Restsauerstoff-, bzw. Wasser entfernt. Anschließend werden EtOH (20 mL) zugegeben und die Reaktionslösung unter starkem Rühren 72 h unter Argon refluxiert. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf rt wird das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und frisch destilliertes 2-Propanol (20 mL) zugegeben. Unter Rühren wird Acetophenon (**174**) (200 mg, 1.66 mmol) und KOH (9.3 mg, 0.17 mmol, 10 mol %) zugegeben und die Reaktionslösung je nach Reaktionsbedingungen erneut für 24 h unter Argon gerührt oder refluxiert. Nach beendeter Reaktionszeit wird die

Reaktionslösung über einen PTFE-Spritzenfilter (0.2 μm) von sich gebildetem schwarzen Niederschlag befreit, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt. Verbindung **239** wurde dabei als farbloses Öl isoliert.¹³⁷ Die für **239** verwendeten Carbovorstufen, Reaktionsbedingungen, bestimmten Ausbeuten und enantiomeren Überschüsse sind in **Tabelle 7 (Seite 111)** dargestellt. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.³²⁰

- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 3336, 3029, 2972, 2360, 1493, 1450, 1368, 1284, 1203, 1075, 1029, 1010, 996, 897, 759, 696, 605, 539 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 122 (22) $[\text{M}]^{++}$, 107 (100), 105 (9), 79 (86), 77 (38).
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.40 - 7.33$ (m, 4H, H-6', H-5', H-3', H-2'), 7.30 – 7.25 (m, 1H, H-4'), 4.90 (q, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 1.74 (s, 1H, 1-OH), 1.50 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H, H-2) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 145.8$ (C-1'), 128.5 (C-6', C-2'), 127.5 (C-4'), 125.4 (C-5', C-3'), 70.4 (C-1), 25.2 (C-2) ppm.
- **Chirale HPLC:** CHIRALPAK[®] IB OD-H, *n*Hexan/2-Propanol, 97:03, 1 mL/min, $\lambda = 259 \text{ nm}$, $t_{\text{R}} = 11.6 \text{ min}$ (*R*), $t_{\text{R}} = 13.2$ (*S*), racemisch.³²⁰

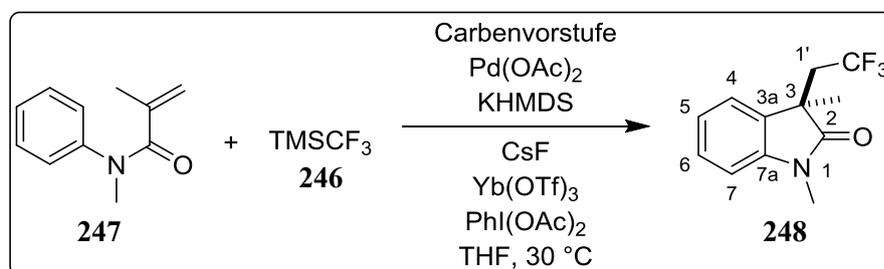
5.2.3.4 1-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)ethan-1-ol (**453**)



Die Darstellung von **453** ausgehend von **388** erfolgte in Analogie zur der in **Abschnitt 5.2.3.3** beschriebenen Versuchsvorschrift. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte in *iso*Hexan/EtOAc (85:15). Verbindung **453** wurde dabei als weißer Feststoff isoliert.^{137,265} Die für **453** verwendeten Carbovorstufen, Reaktionsbedingungen, bestimmten Ausbeuten und enantiomeren Überschüsse sind in **Tabelle 7 (Seite 111)** dargestellt. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.³²¹

- **Schmelzpunkt:** 111 °C; Lit.: 106 – 107 °C.³²¹
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 3325, 2961, 1633, 1605, 1504, 1486, 1462, 1391, 1259, 1215, 1196, 1162, 1072, 1028, 961, 931, 890, 853, 815, 750, 674 cm^{-1} .
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 202 (72) $[\text{M}]^{+}$, 187 (100), 159 (81), 144 (70), 127 (18), 115 (32), 71 (19), 57 (49), 43 (56).
- **HRMS (ESI+):** m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$: 225.0891; gefunden: 225.0898.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ = 7.76 – 7.70 (m, 3H, H-8', H-4', H-1'), 7.48 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H, H-3'), 7.18 – 7.12 (m, 2H, H-7', H-5'), 5.04 (q, J = 6.5 Hz, 1H, H-1), 3.92 (s, 3H, 6'- OCH_3), 1.70 (s, 1H, 1-OH), 1.58 (d, J = 6.5 Hz, 3H, H-2) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** δ = 157.7 (C-6'), 140.9 (C-2'), 134.1 (C-4'a), 129.4 (C-8'), 128.8 (C-8'a), 127.2 (C-1'), 124.4 (C-3'), 123.8 (C-4'), 119.0 (C-7'), 105.8 (C-5'), 70.5 (C-1), 55.3 (6'- OCH_3), 25.1 (C-2) ppm.
- **Chirale HPLC:** CHIRALPAK[®] IB OD-H, *n*Heptan/2-Propanol, 90:10, 1 mL/min, λ = 262 nm, t_R = 10.8 min (*S*), t_R = 14.8 (*R*), racemisch.³²¹

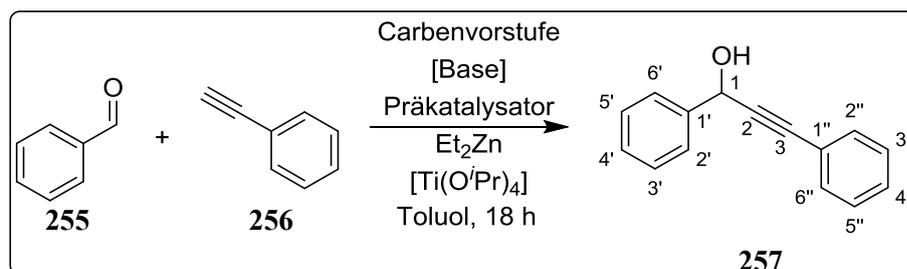
5.2.3.5 1,3-Dimethyl-3-(2,2,2-trifluorethyl)indolin-2-on (248)



Zur Darstellung von **248** werden zwei sekurierte 10 mL-Schlenkrohre (**A** bzw. **B**) vorbereitet. Im ersten Schlenkrohr (**A**) werden *N*-Methyl-*N*-Phenylmethacrylamid **247** (35 mg, 0.2 mmol), PhI(OAc)₂ (129 mg, 0.4 mmol), CsF (122 mg, 0.8 mmol) und Yb(OTf)₃ (25 mg, 0.04 mmol) vorgelegt und durch Anlegen von Feinvakuum für 20 min unter Rühren Restsauerstoff bzw. Wasser entfernt. Anschließend wird zum Feststoffgemisch CH₃CN (2 mL) zugegeben und die Reaktionslösung 1 h bei rt unter Argon gerührt. Im zweiten Schlenkrohr (**B**) werden die Carbenvorstufe **371** (14 mg, 0.03 mmol) und Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 0.02 mmol, 10 mol %) vorgelegt, unter Rühren 20 min im Feinvakuum von Restsauerstoff bzw. Wasser befreit und schließlich in THF (1 mL) gelöst. Anschließend wird in Schlenkrohr (**B**) KHMDS (0.066 mL, 0.033 mmol, 0.5 M in Toluol) langsam zugegeben und die Reaktionslösung unter Gelbfärbung

1 h bei rt unter Argon gerührt. Aus Schlenkrohr (**B**) wird gegebenenfalls das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und unter Rühren CH₃CN (1 mL) zugegeben. Mit Hilfe einer Umdrückkanüle wird die Reaktionslösung aus Schlenkrohr (**B**) in Schlenkrohr (**A**) überführt und mit CH₃CN (1 mL) oder THF (1 mL) nachgespült. Zu der in Schlenkrohr (**A**) entstandenen Reaktionslösung wird unter Rühren TMSCF₃ (0.12 mL, 0.8 mmol) langsam zugegeben und für weitere 24 h bei Raumtemperatur oder 30 °C unter Argon gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf rt wird das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*Hexan/EtOAc, 7:3) gereinigt und Verbindung **248** als farbloses Öl erhalten.²⁷¹ Die für **248** verwendeten Camphercarbenvorstufen, bestimmten Ausbeuten, Reaktionsbedingungen und enantiomeren Überschüsse, bezogen auf die Bildung des Hauptisomers, sind in **Tabelle 9 (Seite 120)** dargestellt. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.^{271,273b}

- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 2975, 1712, 1614, 1494, 1473, 1351, 1294, 1260, 1188, 1130, 1079, 1054, 943, 754, 740, 702, 612 cm⁻¹.
- **MS (ESI+):** m/z (%) = 244 (100) [M+H]⁺, 160 (4).
- **HRMS (ESI+):** m/z berechnet für C₁₂H₁₃NOF₃ [M+H]⁺: 244.0949; gefunden: 244.0945.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 7.31 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-4), 7.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 7.09 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H-5), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-7), 3.24 (s, 3H, 1-CH₃), 2.81 (dq, J = 15.2, 10.7 Hz, 1H, H-1'), 2.65 (dq, J = 15.2, 10.5 Hz, 1H, H-1''), 1.41 (s, 3H, 3-CH₃) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ = 178.5 (C-2), 142.9 (C-7a), 131.1 (C-3a), 128.5 (C-4), 125.25 (q, J = 278.1 Hz, 1'-CF₃), 123.6 (C-6), 122.6 (C-5), 108.4 (C-7), 44.4 (C-3), 40.7 (q, J = 28.2 Hz, C-1'), 26.4 (1-CH₃), 25.0 (3-CH₃) ppm.
- **¹⁵N NMR (51 MHz, CDCl₃):** δ = 129.1 (bs, 1N, N-1) ppm.
- **¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃):** δ = -61.9 (t, J = 10.6 Hz, 3F, 1'-CF₃) ppm.
- **Chirale HPLC:** CHIRALPAK[®] IB OD-H, *n*Hexan/2-Propanol, 99:01, 1 mL/min, λ = 251 nm, t_R^1 = 21.7 min, t_R^2 = 24.1, racemisch.^{273b}

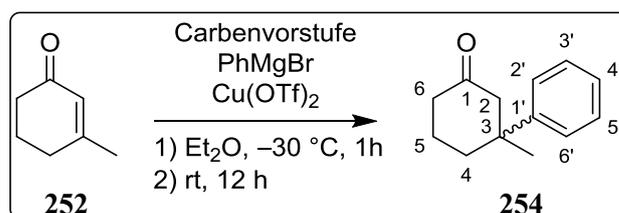
5.2.3.6 1,3-Diphenylprop-2-yn-1-ol (**257**)

Zur Darstellung von **257** wird in einem sekurierten 10 mL-Schlenkrohr die Carbenvorstufe (0.05 mmol, 10 mol %) vorgelegt und für 20 min unter Rühren durch Anlegen von Feinvakuum Restsauerstoff-, bzw. Wasser entfernt. Anschließend werden je nach Reaktionsbedingungen Ti(OⁱPr)₄ (1.5 mL, 0.15 mmol, 0.1 M in Toluol, 30 mol %), Zn(OTf)₂ (9.09 mg, 0.025 mmol, 5 mol %) mit Toluol (1.5 mL) und NEt₃ (0.017 mL, 0.125 mmol) oder lediglich Toluol (1.5 mL) zugegeben und die Reaktionslösung für 10 min bei rt gerührt. Nach Zugabe von KHMDS (0.11 mL, 0.055 mmol, 0.5 M in Toluol) oder KO^tBu (6.17 mg, 0.055 mmol) wird die Reaktionslösung 1 h gerührt und dann Et₂Zn (0.75 mL, 0.75 mmol, 1.0 M in *n*Hexan) zugegeben. Nach einer weiteren Stunde Rühren wird Phenylacetylen **256** (0.08 mL, 0.75 mmol) zugegeben und erneut eine Stunde gerührt. Abschließend wird Benzaldehyd (**255**) (0.05 mL, 0.5 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 1 M HCl-Lösung (30 mL) wird die Reaktion abgebrochen und die Reaktionslösung dreimal mit Et₂O (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*iso*Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt.^{279,284} Die für **257** verwendeten Carbenvorstufen, Präkatalysatoren, bestimmten Ausbeuten und enantiomeren Überschüsse sind in **Tabelle 10 (Seite 125)** dargestellt. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.^{279,284,322}

- **IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ = 3061, 2196, 1637, 1597, 1580, 1489, 1449, 1315, 1284, 1208, 1172, 1031, 1011, 995, 815, 755, 687, 619, 535 cm⁻¹.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 208 (67) [M]⁺, 178 (100), 129 (98), 105 (31), 89 (19), 77 (58).
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 7.66 – 7.60 (m, 2H, H-6', H-2'), 7.50 – 7.46 (m, 2H, H-6'', H-2''), 7.44 – 7.39 (m, 2H, H-5', H-3'), 7.38 – 7.31 (m, 4H, H-5'', H-4'', H-4', H-3'), 5.70 (s, 1H, H-1), 2.30 (bs, 1H, 1-OH) ppm.

- ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.7$ (C-1'), 131.8 (C-6'', C-2''), 128.7 (C-5'', C-3''), 128.6 (C-4'), 128.5 (C-4''), 128.3 (C-5', C-3'), 126.7 (C-6', C-2'), 122.5 (C-1''), 88.7 (C-2), 86.7 (C-3), 65.2 (C-1) ppm.
- **Chirale HPLC:** CHIRALPAK[®] IB OD-H, *n*Heptan/2-Propanol, 75:25, 0.5 mL/min, $\lambda = 244$ nm, $t_{\text{R}} = 13.7$ min (*S*)-Nebenenantiomer, $t_{\text{R}} = 16.7$ (*R*)-Hauptenantiomer, 40 % *ee*.³²²

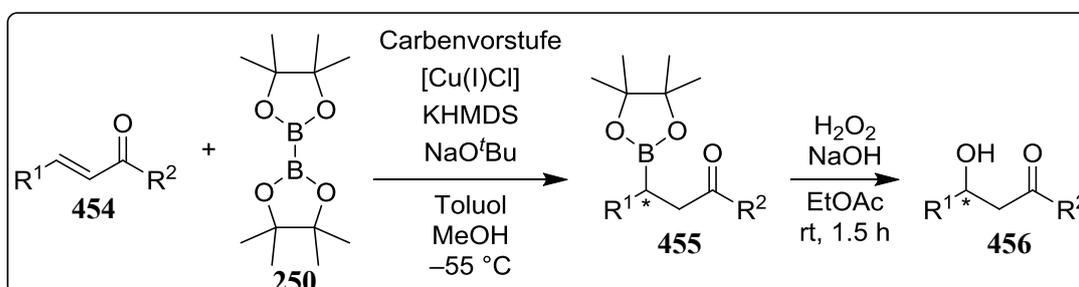
5.2.3.7 3-Methyl-3-phenylcyclohexanon (**254**)



Zur Darstellung von **254** werden in einem sekurierten 100 mL-Schlenkkolben die Carbenvorstufe (0.036 mmol, 4 mol %) und $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (9.85 mg, 0.027 mmol, 3 mol %) vorgelegt und durch Anlegen von Feinvakuum für 20 min unter Rühren Restsauerstoff bzw. Wasser entfernt. Zum Feststoffgemisch wird Et_2O (20 mL) zugegeben und die Reaktionslösung bei rt gerührt oder auf -30 °C abgekühlt. Daraufhin wird Phenylmagnesiumbromid (0.363 mL, 1.09 mmol, 3 M in Et_2O) und 3-Methylcyclohex-2-en-1-on (**252**) (0.1 mL, 0.9 mmol) zugegeben und die Reaktionslösung erst 1-12 h bei -30 °C bzw. direkt 12 h bei rt gerührt. Danach wird die Reaktion durch Zugabe von 1 M HCl (50 mL) abgebrochen und die wässrige Phase dreimal mit Et_2O (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*Hexan/ EtOAc , 9:1) gereinigt. Verbindung **254** wird dabei als farbloses Öl isoliert.²⁹¹ Die für **254** verwendeten Camphercarbenvorstufen, Reaktionsbedingungen, bestimmten Ausbeuten und enantiomeren Überschüsse sind in **Tabelle 11 (Seite 133)** dargestellt. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.²⁹¹

- **IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ = 3058, 2955, 2871, 2360, 1706, 1601, 1497, 1444, 1421, 1379, 1350, 1315, 1290, 1227, 1171, 1074, 1047, 1031, 951, 888, 821, 76., 698, 562, 537, 489, 462, 421 cm^{-1} .
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 188 (99) $[\text{M}]^+$, 173 (70), 145 (55), 131 (100), 118 (82), 91 (67), 77 (24).
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ = 7.32 (d, J = 4.3 Hz, 4H, H-6', H-5', H-3', H-2'), 7.23 – 7.18 (m, 1H, H-4'), 2.88 (d, J = 14.2 Hz, 1H, H-2), 2.44 (d, J = 14.3 Hz, 1H, H-2), 2.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-6), 2.23 – 2.16 (m, 1H, H-4), 1.97 – 1.83 (m, 2H, H-4, H-5), 1.73 – 1.63 (m, 1H, H-5), 1.33 (s, 3H, 3- CH_3) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** δ = 211.3 (C-1), 147.5 (C-1'), 128.5 (C-5', C-3'), 126.2 (C-4'), 125.6 (C-6', C-2'), 53.1 (C-2), 42.8 (C-3), 40.8 (C-6), 38.0 (C-4), 29.8 (3- CH_3), 22.0 (C-5) ppm.
- **Chirale HPLC:** CHIRALPAK[®] AS-H, *n*Heptan/2-Propanol, 98:02, 0.5 mL/min, λ = 259 nm, t_{R}^1 = 25.8 min, t_{R}^2 = 27.7, racemisch.

5.2.3.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur 1,4-konjugierten Additionsreaktion von B_2Pin_2 an α,β -ungesättigte Verbindungen



Versuchsdurchführung für metallkatalysierte Reaktionen:

Zur Darstellung von Verbindungen des Typs **455** werden zwei sekurierte 10 mL-Schlenkrohre (**A** bzw. **B**) vorbereitet. Im ersten Schlenkrohr (**A**) werden die Carbenvorstufe (0.068 mmol, 11 mol %) und gereinigtes $\text{Cu}(\text{I})\text{Cl}$ (6.1 mg, 0.06 mmol, 10 mol %) vorgelegt und unter Rühren für 20 min durch Anlegen von Feinvakuum Restsauerstoff-, bzw. Wasser entfernt. Anschließend wird das Feststoffgemisch in (**A**) in Toluol (1.5 mL) suspendiert und nach 5 min Rühren KHMDS (0.11 mL, 0.055 mmol, 0.5 M in Toluol, 9 mol %) zugegeben. Im

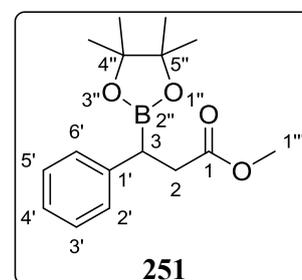
zweiten Schlenkrohr (**B**) wird die α,β -ungesättigte Verbindung **454** (0.62 mmol, 1 eq), B_2Pin_2 **250** (172 mg, 0.678 mmol, 1.1 eq) und NaO^tBu (17.8 mg, 0.185 mmol, 0.3 eq) vorgelegt und unter Rühren für 20 min durch Anlegen von Feinvakuum Restsauerstoff-, bzw. Wasser entfernt. Anschließend wird das Feststoffgemisch in (**B**) in Toluol (1.5 mL) suspendiert und die Reaktionslösung auf $-55\text{ }^\circ\text{C}$ gebracht. Nach einer Stunde Rühren der Reaktionslösung in (**A**) unter Argon, wird mit Hilfe einer Umdrückkanüle die Reaktionslösung in (**A**) nach (**B**) transferiert und zweimal mit Toluol (1 mL) nachgespült. Das Reaktionsgemisch in (**B**) wird für 10 min bei $-55\text{ }^\circ\text{C}$ unter Argon gerührt und anschließend MeOH (0.05 mL, 1.2 mmol, 2 eq) zugegeben, wobei sich die Reaktionslösung dunkelrot verfärbt. Die Reaktionslösung in (**B**) wird weitere 6 h bei $-55\text{ }^\circ\text{C}$ unter Argon gerührt, anschließend auf Raumtemperatur gebracht und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (*n*Hexan/EtOAc, 20:1) gereinigt und Verbindung **455** als weißer Feststoff oder farbloses Öl isoliert.²⁹³ Zur Bestimmung der enantiomeren Überschüsse wird Verbindung **455** durch eine Oxidationsreaktion in Verbindung **456** überführt. Dazu wird Verbindung **455** bei Raumtemperatur in EtOAc (20 mL) gelöst und anschließend H_2O_2 (35 %, 25 eq) sowie NaOH (1 M in H_2O , 25 eq) unter Gasentwicklung langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit H_2O (30 mL) versetzt und dreimal mit EtOAc (70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch (*iso*Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt und Verbindung **456** als farbloses Öl erhalten.²⁹³ Die zur Darstellung von **455** verwendeten Camphercarbovorstufen, in den einzelnen Reaktionsschritten bestimmten Ausbeuten, Reaktionsbedingungen sowie enantiomeren Überschüsse, bezogen auf die Bildung des Hauptisomers, sind in **Tabelle 12 (Seite 137)**, **Tabelle 13 (Seite 155)** und **Tabelle 14 (Seite 157)** dargestellt. Die in **Tabelle 12 (Seite 137)** erzielten Ausbeuten und enantiomeren Überschüsse wurden unter Verwendung eines Überschusses an KHMDS (0.15 mL, 0.075 mmol, 0.5 M in Toluol, 12 mol %) mit dem Substratmolekül Zimtsäuremethylester **249** erzielt.

Versuchsdurchführung für organokatalytische Reaktionen:

Bei der Durchführung von organokatalytischen Reaktionen ohne Verwendung des Präkatalysators Cu(I)Cl kann ein Überschuss an KHMDS (0.15 mL, 0.075 mmol, 0.5 M in Toluol, 12 mol %) eingesetzt werden. Ansonsten erfolgt die Versuchsdurchführung analog.

5.2.3.8.1 Methyl-3-Phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propanoat (**251**)

Zur Darstellung von Verbindung **251** als weißer Feststoff wurde nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift (siehe **Abschnitt 5.2.3.8**) gearbeitet und Zimtsäuremethylester **249** als Substrat eingesetzt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte in *n*Hexan/EtOAc (95:5). Die Ausbeuten von **251** können **Tabelle 12 (Seite 137)** und **Tabelle 14 (Seite 157)** entnommen werden. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.^{293,300}

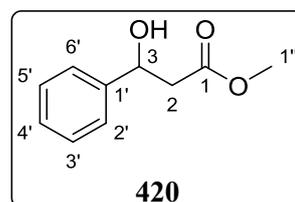


- **Schmelzpunkt:** 75 °C; Lit.: Öl.³⁰⁰
- **IR (KBr):** $\tilde{\nu}$ = 3451, 2979, 2361, 1733, 1600, 1451, 1436, 1370, 1322, 1264, 1216, 1196, 1167, 1139, 1079, 1056, 1008, 983, 968, 903, 872, 846, 769, 702, 672, 578, 538, 432 cm^{-1} .
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 290 (79) $[\text{M}]^+$, 259 (12), 232 (41), 190 (41), 146 (31), 131 (78), 117 (21), 104 (100), 83 (59), 77 (26), 58 (14).
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ = 7.28 – 7.20 (m, 4H, H-6', H-5', H-3', H-2'), 7.17 – 7.13 (m, 1H, H-4'), 3.65 (s, 3H, H-1'''), 2.89 (dd, J = 16.2, 10.0 Hz, 1H, H-2), 2.74 (dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 1H, H-3), 2.66 (dd, J = 16.2, 6.0 Hz, 1H, H-2), 1.22 (s, 6H, 5''-CH₃, 4''-CH₃), 1.17 (s, 6H, 5''-CH₃, 4''-CH₃) ppm.
- **¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃):** δ = 173.8 (C-1), 141.3 (C-1'), 128.5 (C-5', C-3'), 128.2 (C-6', C-2'), 125.7 (C-4'), 83.6 (C-5'', C-4''), 51.5 (C-1'''), 37.1 (C-2), 27.9 (C-3), 24.6 (5''-CH₃, 4''-CH₃), 24.5 (5''-CH₃, 4''-CH₃) ppm.

5.2.3.8.2 Methyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoat (420)

Zur Darstellung von Verbindung **420** als farblose Öl wurde nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift (siehe **Abschnitt 5.2.3.8**) gearbeitet.

Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte in *iso*Hexan/EtOAc (9:1). Die Ausbeuten und enantiomeren

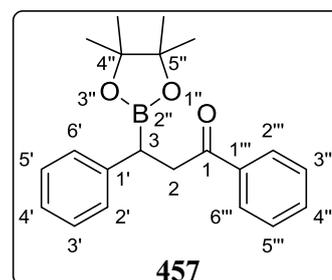


Überschusse von **420** können **Tabelle 12 (Seite 137)** und **Tabelle 14 (Seite 157)** entnommen werden. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.^{293,300,301}

- **IR (KBr):** $\tilde{\nu} = 3452, 2953, 2360, 1721, 1494, 1437, 1268, 1198, 1159, 1059, 1024, 986, 908, 760, 699, 608, 527, 403 \text{ cm}^{-1}$.
- **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 180 (75) $[M]^{+}$, 120 (19), 107 (100), 103 (10), 79 (92), 77 (77).
- **$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.40 - 7.33$ (m, 4H, H-6', H-5', H-3', H-2'), 7.31 – 7.27 (m, 1H, H-4'), 5.14 (dd, $J = 9.0, 3.8$ Hz, 1H, H-3), 3.73 (s, 3H, H-1''), 3.17 (bs, 1H, 3-OH), 2.75 (qd, $J = 16.4, 6.4$ Hz, 2H, H-2) ppm.
- **$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 172.8$ (C-1), 142.5 (C-1'), 128.6 (C-5', C-3'), 127.9 (C-6', C-2'), 125.7 (C-4'), 70.3 (C-3), 51.9 (C-1''), 43.2 (C-2) ppm.
- **Chirale HPLC:** CHIRALPAK[®] IB OD-H, *n*Hexan/2-Propanol, 95:05, 0.5 mL/min, $\lambda = 259$ nm, $t_R = 26.7$ min (*S*)-Nebenantiomere, $t_R = 34.0$ min (*R*)-Hauptantiomere, 82 % *ee*.^{300,301}

5.2.3.8.3 1,3-Diphenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propan-1-on (457)

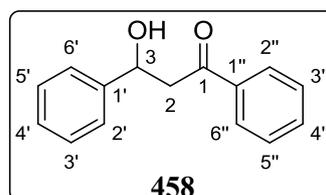
Zur Darstellung von Verbindung **457** als weißer Feststoff wurde nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift (siehe **Abschnitt 5.2.3.8**) gearbeitet. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte in *n*Hexan/EtOAc (95:5). Die Ausbeute von **457** kann **Tabelle 14** (**Seite 157**) entnommen werden. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.^{296a,301}



- **Schmelzpunkt:** 81 °C; Lit.: Öl.^{296a}
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 2981, 1680, 1597, 1494, 1449, 1415, 1351, 1316, 1268, 1218, 1202, 1143, 1107, 1032, 968, 909, 863, 838, 762, 750, 694, 672 cm^{-1} .
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 359.1794 gefunden: 359.1794.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ = 7.97 (dt, J = 8.5, 1.6 Hz, 2H, H-6''', H-2'''), 7.57 – 7.52 (m, 1H, H-4'''), 7.46 – 7.41 (m, 2H, H-5''', H-3'''), 7.33 – 7.25 (m, 4H, H-6', H-5', H-3', H-2'), 7.19 – 7.14 (m, 1H, H-4'), 3.55 (dd, J = 18.2, 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.42 (dd, J = 18.2, 5.0 Hz, 1H, H-2), 2.81 (dd, J = 10.8, 5.0 Hz, 1H, H-3), 1.25 (s, 6H, 5''- CH_3 , 4''- CH_3), 1.17 (s, 6H, 5''- CH_3 , 4''- CH_3) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** δ = 199.7 (C-1), 142.0 (C-1'), 136.9 (C-1'''), 132.9 (C-4'''), 128.5 (C-5', C-3'), 128.5 (C-6', C-2'), 128.4 (C-5''', C-3'''), 128.1 (C-6''', C-2'''), 125.6 (C-4'), 83.4 (C-5'', C-4''), 43.2 (C-2), 26.9 (C-3), 24.6 (5''- CH_3 , 4''- CH_3), 24.5 (5''- CH_3 , 4''- CH_3) ppm.

5.2.3.8.4 3-Hydroxy-1,3-diphenylpropan-1-on (458)

Zur Darstellung von Verbindung **458** als farbloses Öl wurde nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift (siehe **Abschnitt 5.2.3.8**) gearbeitet. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte in *iso*Hexan/EtOAc (9:1). Die Ausbeute und der enantiomere

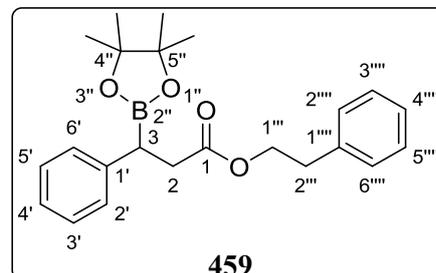


Überschuss von **458** kann **Tabelle 14 (Seite 157)** entnommen werden. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.^{301,323}

- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 3432, 3061, 1674, 1597, 1579, 1494, 1448, 1357, 1269, 1203, 1180, 1060, 1020, 1001, 981, 931, 880, 747, 688 cm^{-1} .
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 249.0891 gefunden: 249.0890.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ = 7.96 (dt, J = 8.5, 1.5 Hz, 2H, H-6'', H-2''), 7.61 – 7.57 (m, 1H, H-4''), 7.50 – 7.43 (m, 4H, H-5'', H-3'', H-6', H-2'), 7.41 – 7.36 (m, 2H, H-5', H-3'), 7.33 – 7.28 (m, 1H, H-4'), 5.36 (t, J = 6.1 Hz, 1H, H-3), 3.39 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H-2), 3.38 (s, 1H, H-2) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** δ = 200.2 (C-1), 143.0 (C-1'), 136.6 (C-1''), 133.6 (C-4''), 128.7 (C-5', C-3'), 128.6 (C-5'', C-3''), 128.2 (H-6'', H-2''), 127.7 (C-4'), 125.8 (C-6', C-2'), 70.1 (C-3), 47.4 (C-2) ppm.
- **Chirale HPLC:** CHIRALPAK[®] IB OD-H, *n*Hexan/2-Propanol, 95:05, 0.5 mL/min, λ = 279 nm, t_R = 32.2 min (*S*)-Nebenenantiomer, t_R = 35.8 (*R*)-Hauptenantiomer, 30 % *ee*.³⁰¹

5.2.3.8.5 Phenethyl-3-phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propanoat (459)

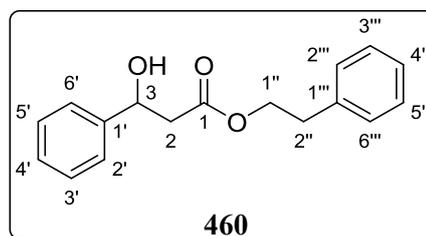
Zur Darstellung von Verbindung **459** als farbloses Öl wurde nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift (siehe **Abschnitt 5.2.3.8**) gearbeitet. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte in *n*Hexan/EtOAc (95:5). Die Ausbeute von **459** kann **Tabelle 14 (Seite 157)** entnommen werden.



- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2977, 1730, 1602, 1495, 1454, 1368, 1320, 1262, 1216, 1166, 1138, 969, 847, 750, 698 \text{ cm}^{-1}$.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BO}_4\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$: 403.2057 gefunden: 403.2055.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.32 - 7.17$ (m, 9H, H-6''', H-5''', H-3''', H-2''', H-6', H-5', H-4', H-3', H-2', H-20, H-19, H-17, H-16, H-6, H-4, H-3, H-2, H-1), $7.17 - 7.12$ (m, 1H, H-4'''), $4.31 - 4.21$ (m, 2H, H-1''), $2.92 - 2.84$ (m, 3H, H-2'', H-3), 2.74 (dd, $J = 9.7, 6.3 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 2.66 (dd, $J = 16.2, 6.3 \text{ Hz}$, 1H, H-2), 1.22 (s, 6H, 5''- CH_3 , 4''- CH_3), 1.17 (s, 6H, 5''- CH_3 , 4''- CH_3) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 173.3$ (C-1), 141.4 (C-1'), 137.9 (C-1'''), 128.9 (C-6', C-2'), 128.5 (C-5', C-3'), 128.4 (C-5''', C-3'''), 128.2 (C-6''', C-2'''), 126.5 (C-4'), 125.7 (C-4'''), 83.6 (C-5'', C-4''), 64.9 (C-1''), 37.2 (C-2), 35.1 (C-2'''), 27.7 (C-3), 24.6 (5''- CH_3 , 4''- CH_3), 24.5 (5''- CH_3 , 4''- CH_3) ppm.

5.2.3.8.6 Phenethyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoat (**460**)

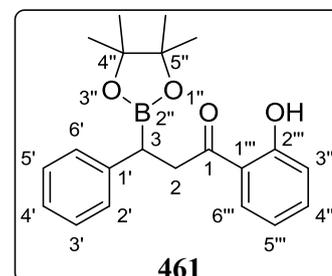
Zur Darstellung von Verbindung **460** als farbloses Öl wurde nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift (siehe **Abschnitt 5.2.3.8**) gearbeitet. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte in *iso*Hexan/EtOAc (9:1). Die Ausbeute und der enantiomere Überschuss von **460** kann **Tabelle 14 (Seite 157)** entnommen werden.



- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 3454, 3029, 1726, 1604, 1496, 1454, 1391, 1266, 1154, 1083, 1052, 1022, 913, 750, 697 cm^{-1} .
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 293.1154 gefunden: 293.1155.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ = 7.41 – 7.18 (m, 10H, H-6''', H-6', H-5''', H-5', H-4''', H-4', H-3''', H-3', H-2''', H-2'), 5.10 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H, H-3), 4.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-1''), 3.14 (s, 1H, 3-OH), 2.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-2'), 2.80 – 2.67 (m, 2H, H-2) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** δ = 172.2 (C-1), 142.5 (C-1'), 137.6 (C-1'''), 128.9 (C-6''', C-2'''), 128.6 (C-5''', C-3'''), 128.5 (C-5', C-3'), 127.8 (C-4'), 126.7 (C-4'''), 125.7 (C-6', C-2'), 70.3 (C-3), 65.3 (C-1'), 43.4 (C-2), 35.0 (C-2') ppm.
- **Chirale HPLC:** CHIRALPAK[®] IB OD-H, *n*Hexan/2-Propanol, 95:05, 0.5 mL/min, λ = 259 nm, t_{R}^1 = 45.0 min, t_{R}^2 = 51.6, 65 % *ee*.³⁰¹

5.2.3.8.7 1-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propan-1-on (461)

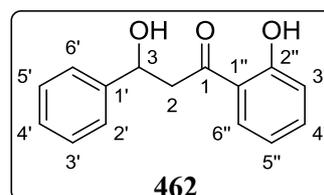
Zur Darstellung von Verbindung **461** als gelber Feststoff wurde nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift (siehe **Abschnitt 5.2.3.8**) gearbeitet. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte in *n*Hexan/EtOAc (95:5). Die Ausbeute von **461** kann **Tabelle 14** (**Seite 157**) entnommen werden.



- **Schmelzpunkt:** 85 °C.
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu}$ = 2977, 1638, 1488, 1446, 1365, 1326, 1252, 1196, 1144, 1076, 990, 967, 937, 862, 839, 803, 754, 735, 700, 660 cm^{-1} .
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 375.1744 gefunden: 375.1742.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ = 12.17 (s, 1H, 2''''-OH), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-6'''), 7.45 (ddd, J = 8.6, 7.3, 1.6 Hz, 1H, H-4'''), 7.31 – 7.27 (m, 4H, H-6', H-5', H-3', H-2'), 7.21 – 7.16 (m, 1H, H-4'), 6.97 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H, H-3'''), 6.87 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.1 Hz, 1H, H-5'''), 3.60 (dd, J = 18.4, 10.9 Hz, 1H, H-3), 3.46 (dd, J = 18.4, 5.0 Hz, 1H, H-2), 2.80 (dd, J = 10.9, 4.9 Hz, 1H, H-2), 1.24 (s, 6H, 5''-CH₃, 4''-CH₃), 1.16 (s, 6H, 5''-CH₃, 4''-CH₃) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** δ = 205.8 (C-1), 162.2 (C-2'''), 141.4 (C-1'), 136.2 (C-4'''), 130.0 (C-6'''), 128.6 (C-5', C-3'), 128.4 (C-6', C-2'), 125.8 (C-4'), 119.3 (C-1'''), 118.9 (C-5'''), 118.4 (C-3'''), 83.6 (C-5'', C-3''), 42.7 (C-2), 26.4 (C-3), 24.6 (5''-CH₃, 4''-CH₃), 24.5 (5''-CH₃, 4''-CH₃) ppm.

5.2.3.8.8 3-Hydroxy-1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropan-1-on (462)

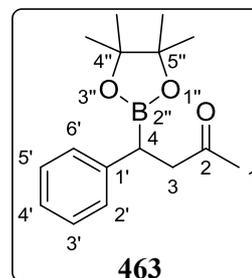
Zur Darstellung von Verbindung **462** als farbloses Öl wurde nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift (siehe **Abschnitt 5.2.3.8**) gearbeitet. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte in *iso*Hexan/EtOAc (9:1). Die Ausbeute von **462** konnte anhand des unreinen Produktes nicht bestimmt werden. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.³²⁴



- **Chirale HPLC:** CHIRALPAK[®] AS-H, *n*Hexan/2-Propanol, 96:04, 1.0 mL/min, $\lambda = 273$ nm, $t_R^1 = 66.6$ min, $t_R^2 = 73.2$, 47 % *ee*.³⁰¹

5.2.3.8.9 4-Phenyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)butan-2-on (463)

Zur Darstellung von Verbindung **463** als farbloses Öl wurde nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift (siehe **Abschnitt 5.2.3.8**) gearbeitet. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte in *n*Hexan/EtOAc (95:5). Die Ausbeute von **463** kann **Tabelle 14 (Seite 157)** entnommen werden. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.³⁰¹



- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 2977, 1712, 1601, 1493, 1410, 1359, 1316, 1259, 1216, 1165, 1139, 1109, 1011, 966, 894, 852, 760, 700, 670$ cm⁻¹.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** *m/z* berechnet für C₁₆H₂₃BONa [M+Na]⁺: 297.1638 gefunden: 297.1638.
- **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.27 - 7.19$ (m, 4H, H-6', H-5', H-3', H-2'), 7.16 - 7.12 (m, 1H, H-4'), 3.03 (dd, *J* = 18.2, 10.7 Hz, 1H, H-4), 2.83 (dd, *J* = 18.2, 5.3 Hz, 1H, H-3), 2.64 (dd, *J* = 10.7, 5.3 Hz, 1H, H-3), 2.13 (s, 3H, H-1), 1.22 (s, 6H, 5''-CH₃, 4''-CH₃), 1.16 (s, 6H, 5''-CH₃, 4''-CH₃) ppm.

- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 208.3$ (C-2), 141.7 (C-1'), 128.5 (C-5', C-3'), 128.2 (C-6', C-2'), 125.5 (C-4'), 83.4 (C-5'', C-4''), 47.5 (C-3), 29.6 (C-1), 26.9 (C-4), 24.6 ($5''\text{-CH}_3$, $4''\text{-CH}_3$), 24.5 ($5''\text{-CH}_3$, $4''\text{-CH}_3$) ppm.

5.2.3.8.10 4-Hydroxy-4-phenylbutan-2-on (464)

Zur Darstellung von Verbindung **464** als farbloses Öl wurde nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift (siehe **Abschnitt 5.2.3.8**) gearbeitet. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte in *iso*Hexan/EtOAc (9:1). Die Ausbeute und der enantiomere Überschuss von **464** kann

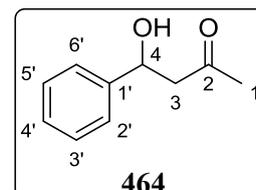


Tabelle 14 (Seite 157) entnommen werden. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit publizierten Literaturdaten.³⁰¹

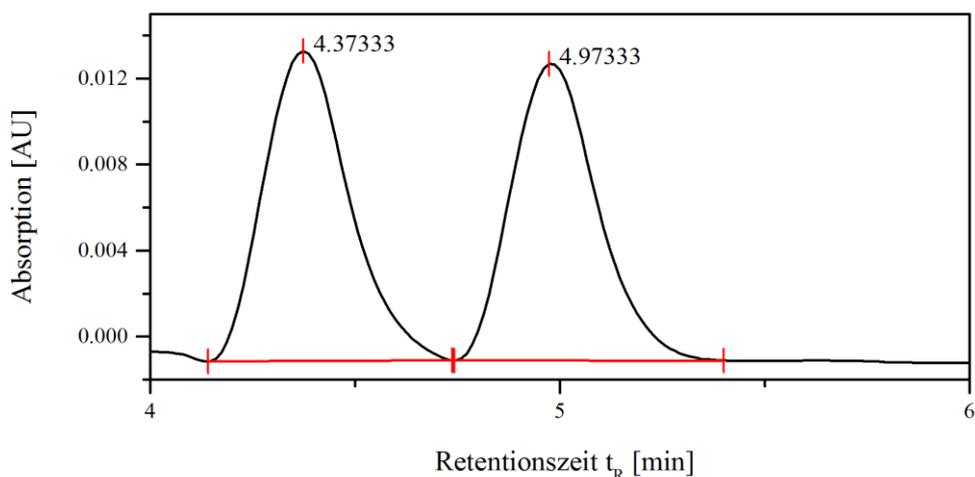
- **IR (ATR):** $\tilde{\nu} = 3416, 3031, 1703, 1494, 1453, 1358, 1234, 1162, 1059, 948, 917, 752, 699 \text{ cm}^{-1}$.
- **HRMS (ESI+, 3 kV):** m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 187.0735 gefunden: 187.0733.
- **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.38 - 7.32$ (m, 4H, H-6', H-5', H-3', H-2'), 7.30 – 7.26 (m, 1H, H-4'), 5.16 (dd, $J = 9.1, 3.3$ Hz, 1H, H-4), 2.85 (qd, $J = 17.5, 6.2$ Hz, 2H, H-3), 2.19 (s, 3H, H-1) ppm.
- **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3):** $\delta = 209.0$ (C-2), 142.8 (C-1'), 128.6 (C-5', C-3'), 127.7 (C-4'), 125.6 (C-6', C-2'), 69.9 (C-4), 52.0 (C-3), 30.8 (C-1) ppm.
- **Chirale HPLC:** CHIRALPAK[®] AS-H, *n*Hexan/2-Propanol, 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 259 \text{ nm}$, $t_R = 15.8 \text{ min}$ (*S*)-Hauptenantiomere, $t_R = 18.8$ (*R*)-Nebenantiomere, 18 % *ee*.³⁰¹

6 Anhang

Die im folgenden dargestellten Chromatogramme wurden unter den in **Abschnitt 5.2** bei der entsprechenden Verbindung angegebenen Messbedingungen erhalten.

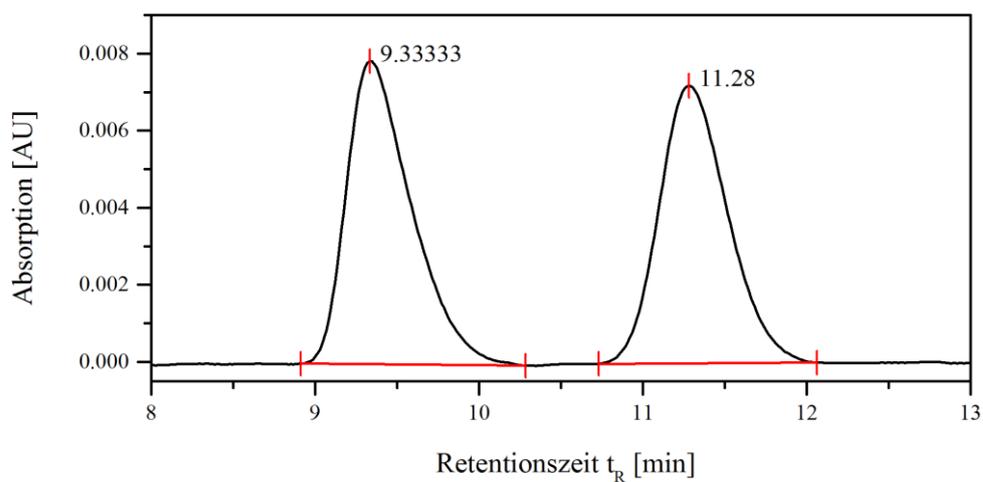
6.1 HPLC-Chromatogramme

Dimethylsuccinat (*rac*-379)

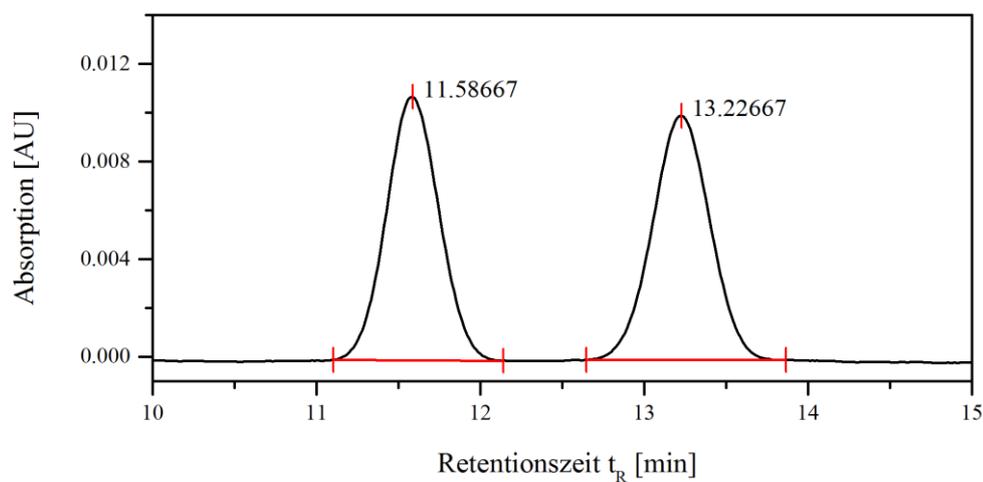


Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	4.37	104120	50.917
2	4.97	100370	49.083

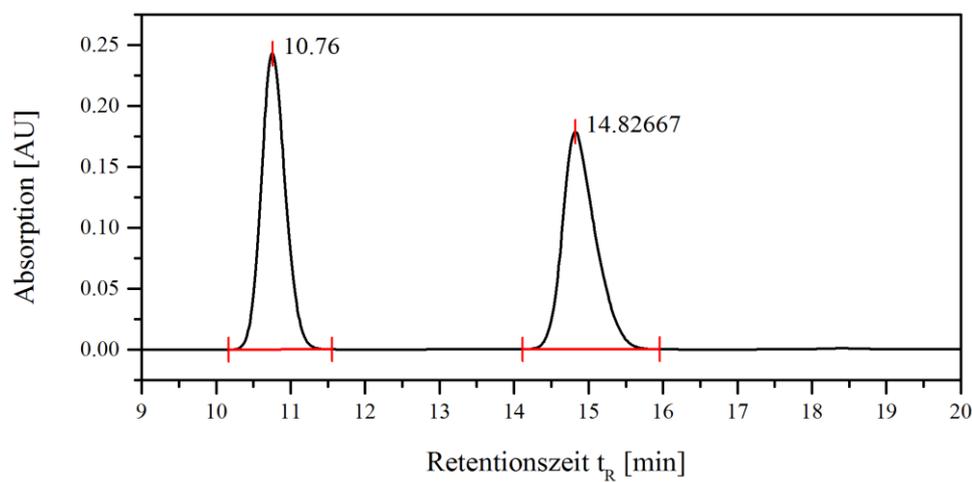
2-Acetamido-3-phenylpropionsäureethylester (*rac*-383)



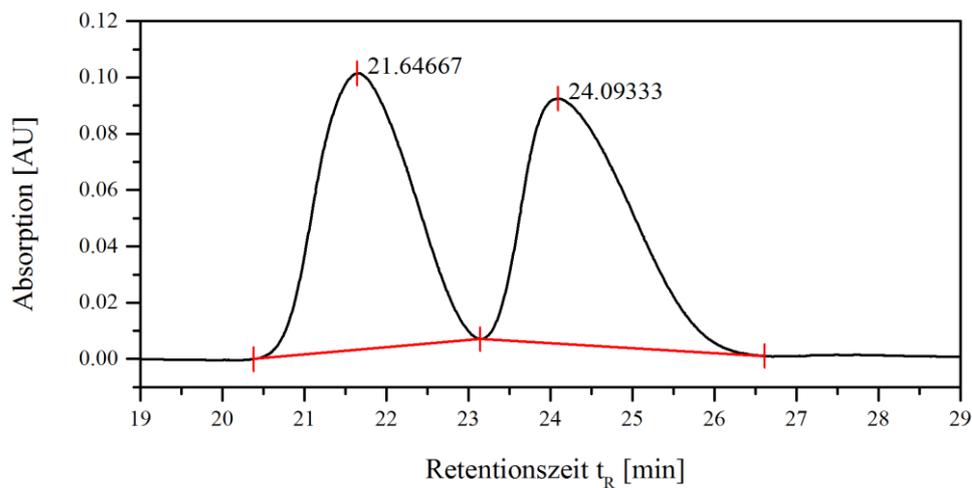
Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	9.33	108833	50.853
2	11.28	105180	49.147

1-Phenylethanol (*rac*-239)

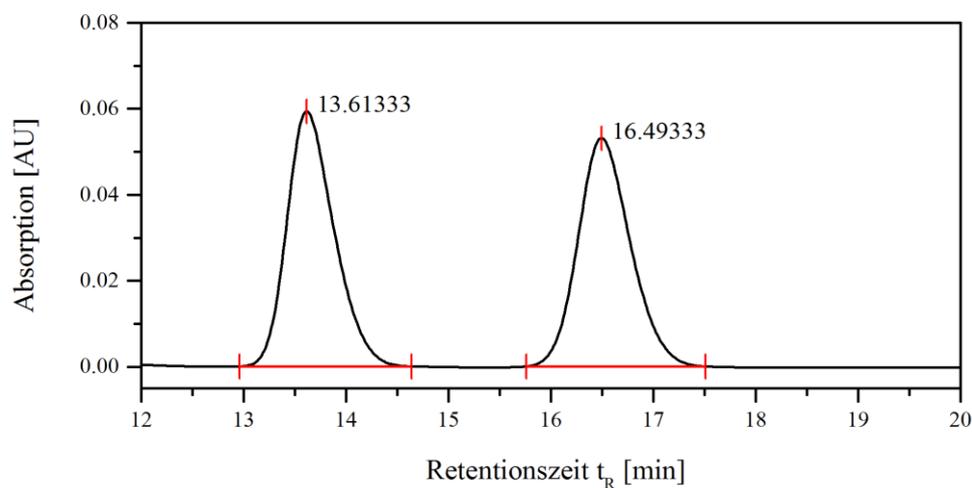
Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	11.59	121542	49.770
2	13.23	122666	50.230

1-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)ethan-1-ol (*rac*-453)

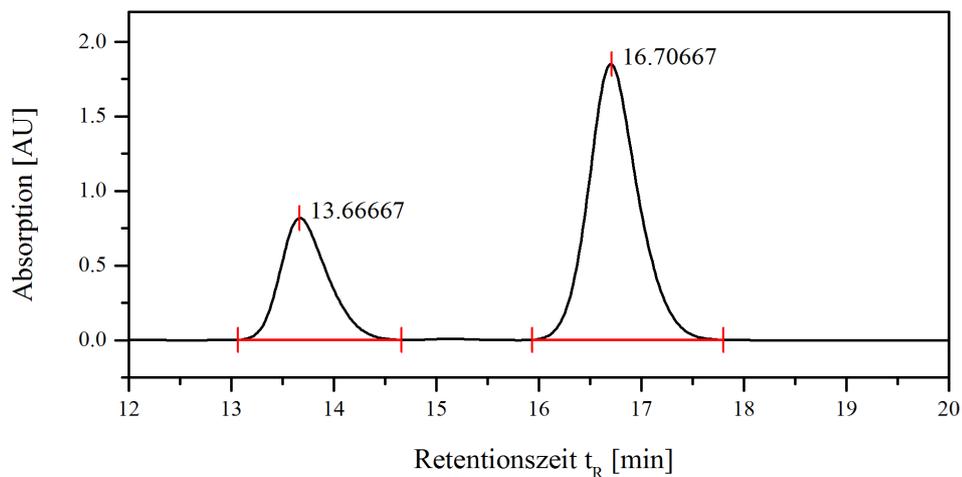
Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	10.76	2761221	50.030
2	14.83	2757944	49.970

1,3-Dimethyl-3-(2,2,2-trifluorethyl)indolin-2-on (*rac*-248)

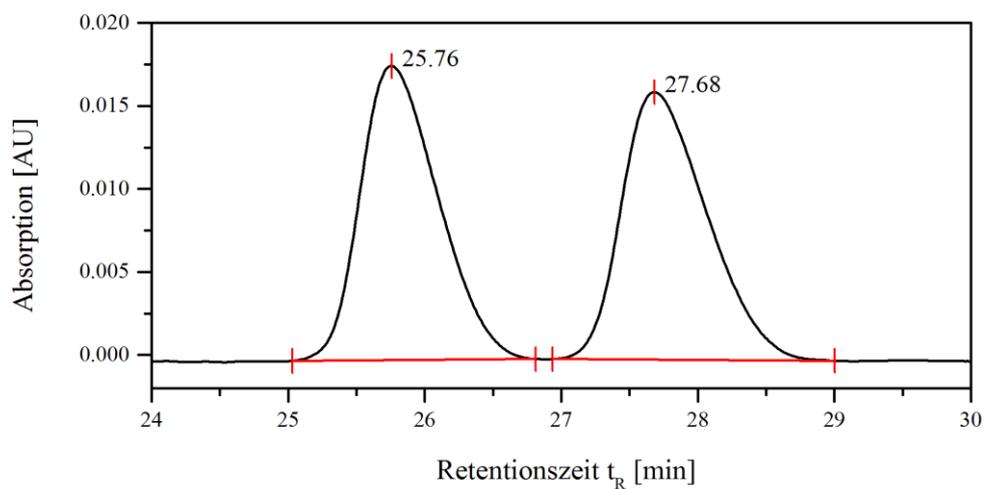
Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	21.65	3846508	49.948
2	24.09	3854440	50.052

1,3-Diphenylprop-2-yn-1-ol (*rac*-257)

Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	13.61	4787934	50.243
2	16.49	4741528	49.757

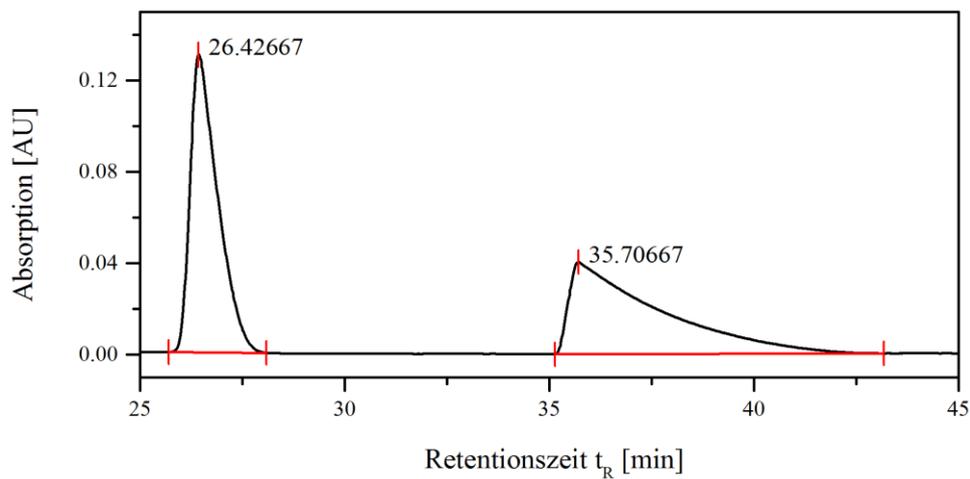
1,3-Diphenylprop-2-yn-1-ol ((*R*)-257)

Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	13.67	13224680	29.479
2	16.71	31636214	70.521

3-Methyl-3-Phenylcyclohexanon (*rac*-254)

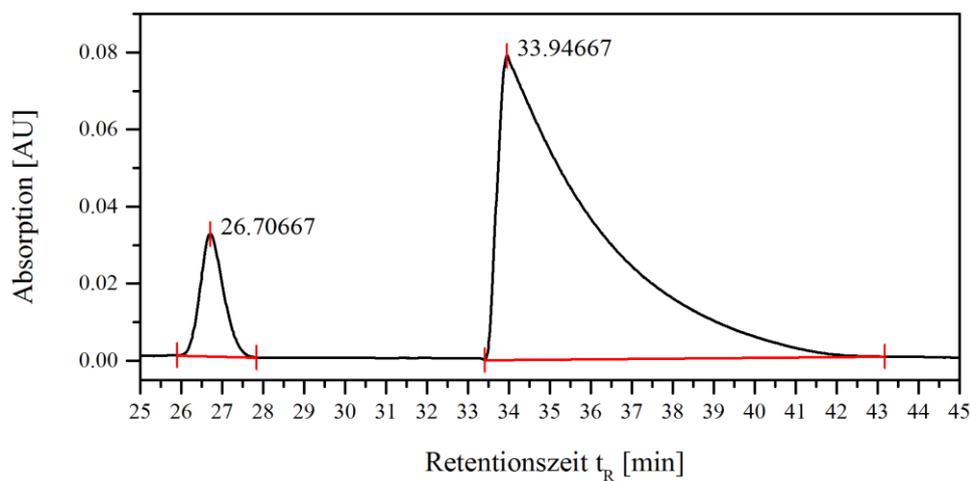
Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	25.76	352257	50.154
2	27.68	350089	49.846

Methyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoat (*rac*-420)



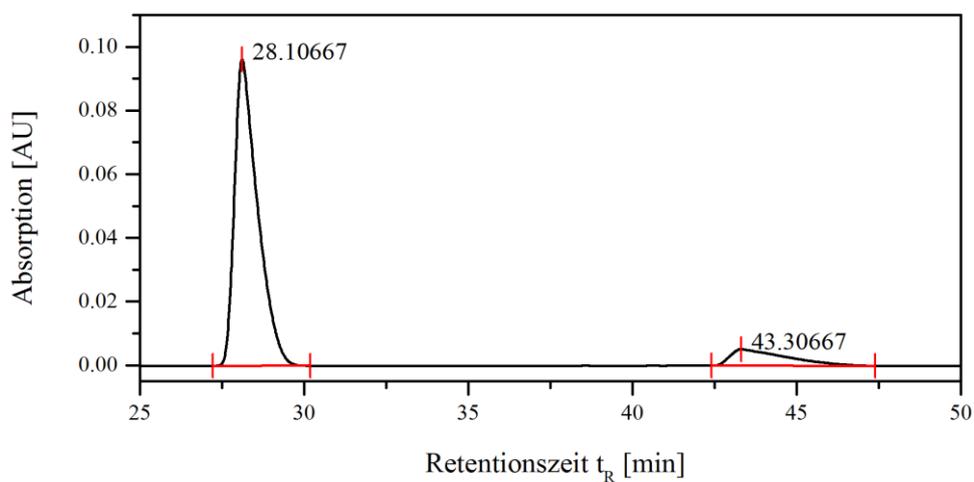
Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	26.43	3040667	49.951
2	35.71	3046690	50.049

Methyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoat (*(R)*-420)



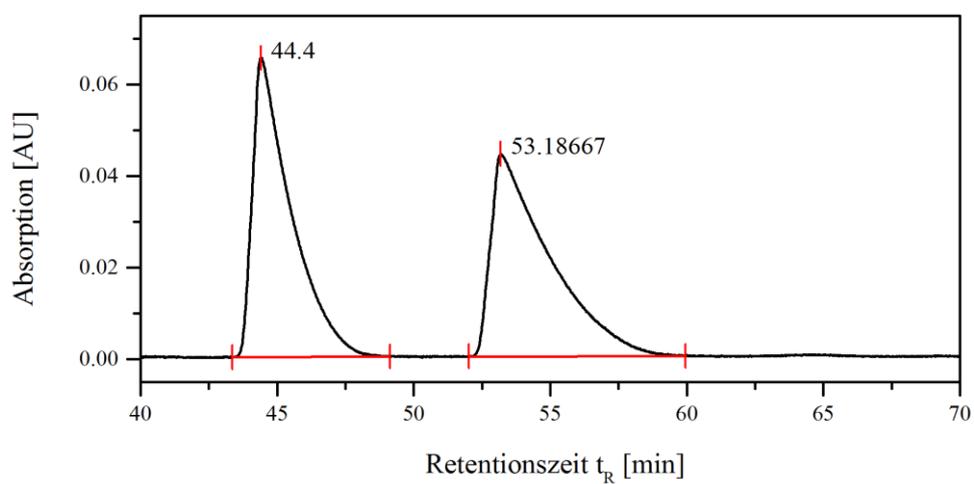
Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	26.71	628339	9.056
2	33.95	6309746	90.944

Methyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoat ((S)-420)

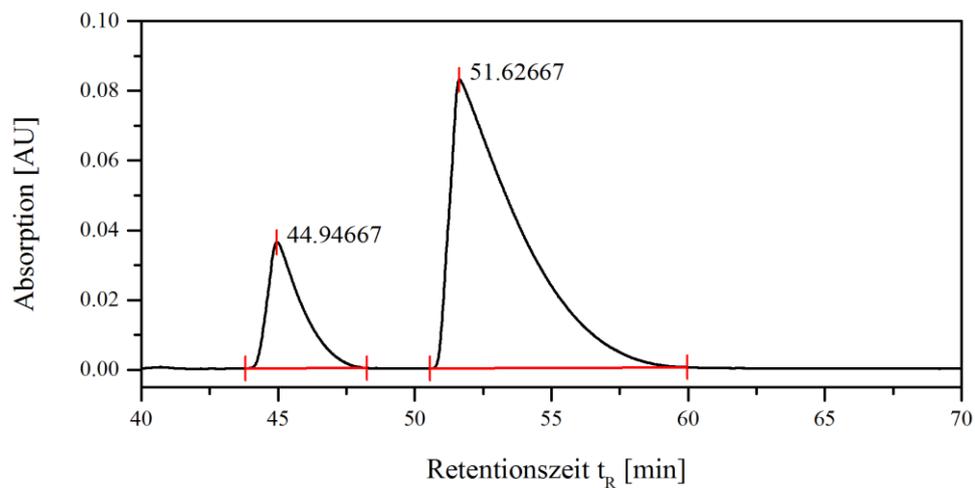


Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	28.11	2347467	88.632
2	43.31	301089	11.368

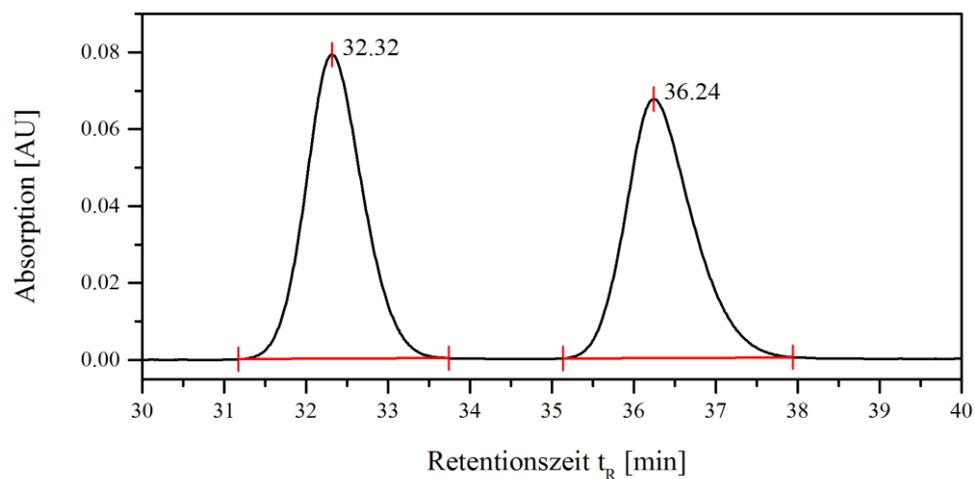
Phenethyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoat (rac-460)



Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	44.40	3188249	49.325
2	53.19	3275540	50.675

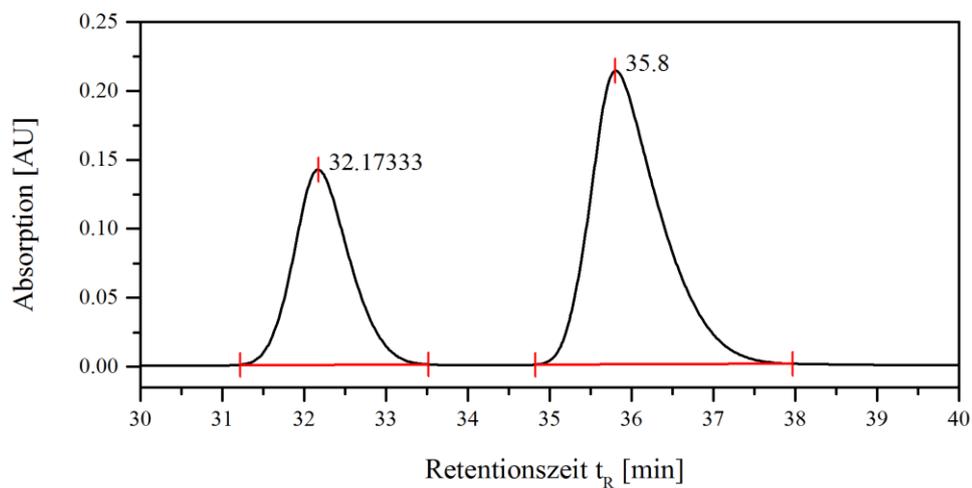
Phenethyl-3-hydroxy-3-phenylpropanoat (*chiral-460*)

Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	44.95	1546937	17.727
2	51.63	7179468	82.273

3-Hydroxy-1,3-diphenylpropan-1-on (*rac-458*)

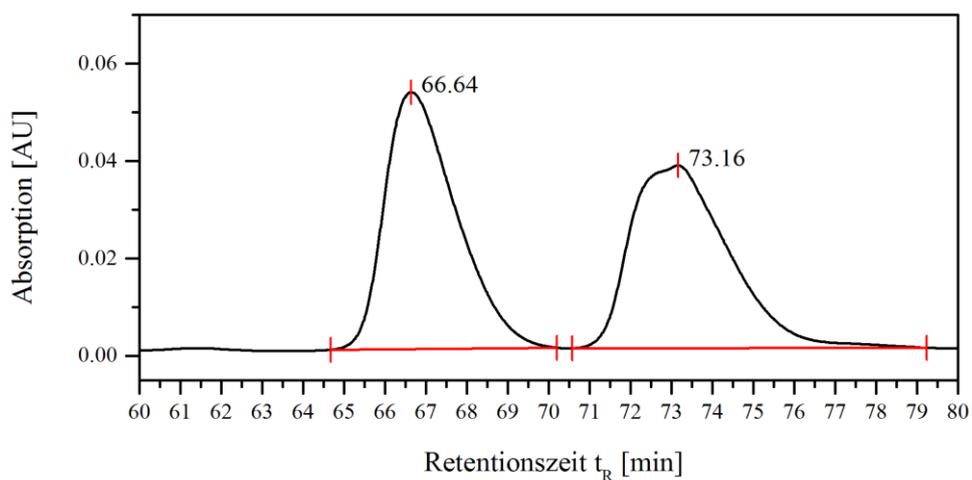
Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	32.32	1965884	49.999
2	36.24	1965972	50.001

3-Hydroxy-1,3-diphenylpropan-1-on ((*R*)-458)

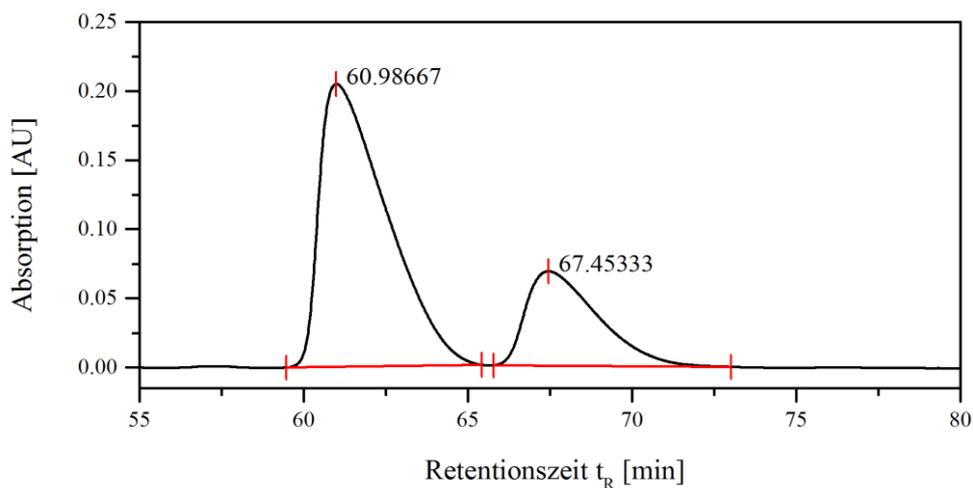


Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	32.17	3431173	35.160
2	35.80	6327437	64.840

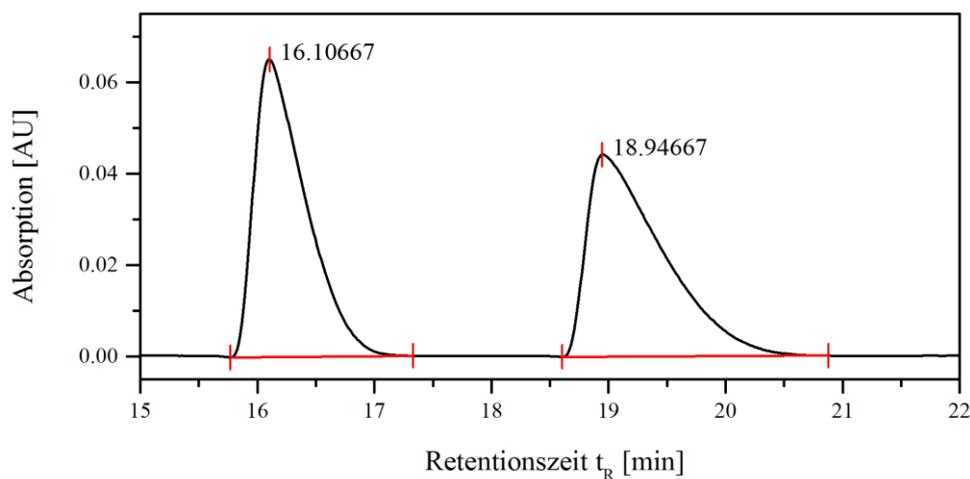
3-Hydroxy-1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropan-1-on (*rac*-462)



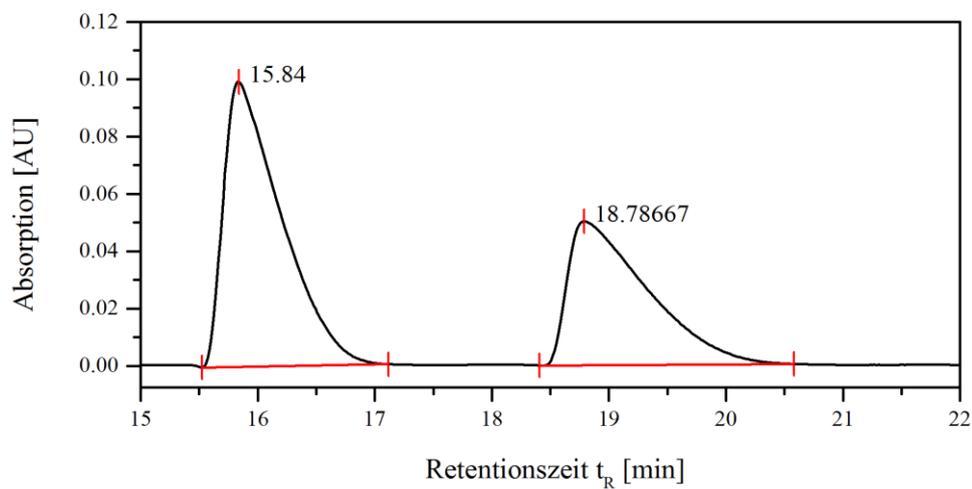
Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	66.64	3216280	50.638
2	73.16	3135294	49.362

3-Hydroxy-1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropan-1-on (*chiral-462*)

Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	60.99	14600294	73.562
2	67.45	5247414	26.438

4-Hydroxy-4-phenylbutan-2-on (*rac-464*)

Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	16.11	990841	49.876
2	18.95	995758	50.124

4-Hydroxy-4-phenylbutan-2-on ((S)-464)

Signal	Retentionszeit t_R [min]	Signalfläche	Signalfläche [%]
1	15.84	1686663	58.728
2	18.79	1185331	41.272

7 Literaturverzeichnis

- ¹ Geuther, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1862**, 123, 121 – 122.
- ² Hermann, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1855**, 95, 211 – 225.
- ³ Nef, J. U. *Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 298, 202 – 374.
- ⁴ Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 112, 757 – 771.
- ⁵ (a) Staudinger, H.; Kupfer, O. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1911**, 44, 2194 – 2197; (b) Staudinger, H.; Kupfer, O. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1912**, 45, 501 – 509.
- ⁶ (a) Meerwein, H.; Rathjen, H.; Werner, H. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1942**, 75B, 1610 – 1622; (b) Hine, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2438 – 2445; (c) Urry, W. H.; Eiszner, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2977 – 2977; (d) Hennion, G. F.; Maloney, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4735 – 4737.
- ⁷ Von E. Doering, W.; Hoffmann, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162 – 6165.
- ⁸ Butler, W. M.; Enemark, J. H.; Parks, J.; Balch, A. L. *Inorg. Chem.* **1973**, 12, 451 – 457.
- ⁹ Tschugajeff, L.; Skanawy-Grigorjewa, M.; Posnjak, A. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1925**, 148, 37 – 42.
- ¹⁰ Fischer, E. O.; Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 580 – 581.
- ¹¹ Öfele, K. *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42 – 43.
- ¹² Wanzlick, H. W.; Schoenherr, H. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 141 – 142.
- ¹³ (a) Olofson, R. A.; Thompson, W. R.; Michelman, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1865 – 1866; (b) Staab, H. A.; Wu, M.-Th.; Mannschreck, A.; Schwabach, G. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 845 – 848; (c) Quast, H.; Hünig, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 800 – 801; (d) Quast, H.; Hünig, S. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 2017 – 2038.
- ¹⁴ Schönherr, H.-J.; Wanzlick, H.-W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 731, 176 – 179.
- ¹⁵ Arduengo III, A. J.; Goerlich, J. R.; Krafczyk, R.; Marshall, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1963 – 1965.
- ¹⁶ Arduengo III, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361 – 363.
- ¹⁷ Schuster, G. B. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1986**, 22, 311 – 361.
- ¹⁸ Hoffmann, R.; Zeiss, G. D.; Van Dine, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1485 – 1499.
- ¹⁹ (a) Harrison, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4112 – 4119; (b) Bauschlicher Jr., C. W.; Schaefer III, H. F.; Bagus, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7106 – 7110; (c) Harrison, J. F.; Liedtke, R. C.; Liebman, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7162 – 7168; (d) Feller, D.; Borden, W. T.; Davidson, E. R. *Chem. Phys. Lett.* **1980**, 71, 22 – 26.
- ²⁰ Baird, N. C.; Taylor, K. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1333 – 1338.
- ²¹ Flemming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York, **1976**.
- ²² (a) Schoeller, W. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 124 – 125; (b) Pauling, L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 688 – 689.
- ²³ Soleilhavoup, M.; Baccaredo, A.; Treutler, O.; Ahlrichs, R.; Nieger, M.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10959 – 10961.
- ²⁴ a) Pötter, B.; Seppelt, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 150; (b) Gerhardt, R.; Grelbig, T.; Buschmann, J.; Luger, P.; Seppelt, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 1534 – 1536.
- ²⁵ (a) Zimmerman, H. E.; Paskovich, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2149 – 2160; (b) Sander, W.; Bucher, G.; Wierlacher, S. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1583 – 1621; (c) Tomioka, H. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 315 – 321; (d) Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2117 – 2119.
- ²⁶ Lavallo, V.; Canac, Y.; Donnadiou, B.; Schoeller, W. W.; Bertrand, G. *Science* **2006**, 312, 722 – 724.
- ²⁷ Despagnet-Ayoub, E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10198 – 10199.
- ²⁸ Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3122 – 3172.
- ²⁹ Kiyomori, A.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2657 – 2660.
- ³⁰ Fournari, P.; De Cointet, P.; Laviron, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 2438 – 2446.
- ³¹ Chan, B. K. M.; Chang, N.-H.; Grimmett, M. R. *Aust. J. Chem.* **1977**, 30, 2005 – 2013.
- ³² (a) Herrmann, W. A.; Gooßen, L. J.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 547, 357 – 366; (b) Hahn, F. E.; Heidrich, B.; Lügger, T.; Pape, T. *Z. Naturforsch. B* **2004**, 59, 1519 – 1523; (c) Hahn, F. E.; Heidrich, B.; Pape, T.; Hepp, A.; Martin, M.; Sola, E.; Oro, L. A. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 4840 – 4846; (d) Çetinkaya, B.; Demir, S.; Özdemir, I.; Toupet, L.; Sémeril, D.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2323 – 2330; (e) Özdemir, I.; Demir, S.; Çetinkaya, B.; Toupet, L.; Castarlenas, R.; Fischmeister, C.; Dixneuf, P. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2862 – 2869.
- ³³ (a) Bildstein, B.; Malaun, M.; Kopacka, H.; Wurst, K.; Mitterböck, M.; Ongania, K.-H.; Opromolla, G.; Zanello, P. *Organometallics* **1999**, 18, 4325 – 4336; (b) Huang, J.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9889 – 9890.

- ³⁴ (a) Herrmann, W. A.; Köcher, C.; Gooßen, L. J.; Artus, G. R. J. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1627 – 1636; (b) Böhm, V. P. W.; Weskamp, T.; Gstötmayr, C. W. K.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1602 – 1604.
- ³⁵ (a) Fürstner, A.; Alcarazo, M.; César, V.; Lehmann, C. W. *Chem. Commun.* **2006**, 2176 – 2178; (b) Boyd, G. V.; Summers, A. J. H. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 409 – 414.
- ³⁶ (a) Kuhn, N.; Kratz, T. *Synthesis* **1993**, 561 – 562; (b) Kjellin, G.; Sandström, J. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 2879 – 2887.
- ³⁷ Denk, M. K.; Thadani, A.; Hatano, K.; Lough, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2607 – 2609.
- ³⁸ (a) Gruseck, U.; Heuschmann, M. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 2053 – 2064; (b) Taylor, E. C.; Ehrhart, W. A. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1108 – 1112.
- ³⁹ a) Saba, S.; Brescia, A.; Kaloustian, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5031 – 5034; (b) Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Alonso, E.; Fernández, R.; Alvarez, E.; Lahoz, F. J.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13242 – 13243; (c) Türkmen, H.; Şahin, O.; Büyükgüngör, O.; Çetinkaya, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4915 – 4921; (d) Türkmen, H.; Pape, T.; Hahn, F. E.; Çetinkaya, B. *Organometallics* **2008**, *27*, 571 – 575.
- ⁴⁰ Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J.-P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1021 – 1023.
- ⁴¹ (a) Haque, M. R.; Rasmussen, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5535 – 5554; (b) Lukevics, E.; Arsenyan, P.; Shestakova, I.; Domracheva, I.; Nesterova, A.; Pudova, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 507 – 515; (c) Raenko, G. F.; Korotkikh, N. I.; Pekhtereva, T. M.; Shvaika, O. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1153 – 1157; (d) Starikova, O. V.; Dolgushin, G. V.; Larina, L. I.; Ushakov, P. E.; Komarova, T. N.; Lopyrev, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2003**, *39*, 1467 – 1470; (e) Hahn, F. E.; Holtgrewe, C.; Pape, T.; Martin, M.; Sola, E.; Oro, L. A. *Organometallics* **2005**, *24*, 2203 – 2209; (f) Boydston, A. J.; Khramov, D. M.; Bielawski, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5123 – 5125; (g) Goreschnik, E. A.; Schollmeyer, D.; Mys'kiv, M. G.; Pavl'uk, O. V. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2000**, *626*, 1016 – 1019.
- ⁴² a) Bildstein, B.; Malaun, M.; Kopacka, H.; Ongania, K.-H.; Wurst, K. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *572*, 177 – 187; (b) Bildstein, B.; Malaun, M.; Kopacka, H.; Ongania, K.-H.; Wurst, K. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *552*, 45 – 61.
- ⁴³ Pause, L.; Robert, M.; Heinicke, J.; Kühl, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2001**, 1383 – 1388.
- ⁴⁴ (a) Ishida, Y.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 13585 – 13588; (b) Krahulic, K. E.; Enright, G. D.; Parvez, M.; Roesler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4142 – 4143.
- ⁴⁵ McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 741 – 748.
- ⁴⁶ Danopoulos, A. A.; Winston, S.; Gelbrich, T.; Hursthouse, M. B.; Tooze, R. B. *Chem. Commun.* **2002**, 482 – 483.
- ⁴⁷ a) Wang, R.; Zeng, Z.; Twamley, B.; Piekarski, M. M.; Shreeve, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 655 – 661; (b) Lee, H. M.; Chiu, P. L.; Hu, C.-H.; Lai, C.-L.; Chou, Y.-C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 403 – 414.
- ⁴⁸ Edworthy, I. S.; Rodden, M.; Mungur, S. A.; Davis, K. M.; Blake, A. J.; Wilson, C.; Schröder, M.; Arnold, P. L. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5710 – 5719.
- ⁴⁹ (a) Jurčík, V.; Gilani, M.; Wilhelm, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5103 – 5109; (b) Gilani, M.; Wilhelm, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2346 – 2352.
- ⁵⁰ (a) Downing, S. P.; Danopolous, A. A. *Organometallics* **2006**, *25*, 1337 – 1340; (b) Downing, S. P.; Guadago, S. C.; Pugh, D.; Danopoulos, A. A.; Bellabarba, R. M.; Hanton, M.; Smith, D.; Tooze, R. P. *Organometallics* **2007**, *26*, 3762 – 3770; (c) Wang, B.; Wang, D.; Cui, D.; Gao, W.; Tang, T.; Chen, X.; Jing, X. *Organometallics* **2007**, *26*, 3167 – 3172.
- ⁵¹ Mata, J. A.; Chianese, A. R.; Miecznikowski, J. R.; Poyatas, M.; Peris, E.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 1253 – 1263.
- ⁵² Hahn, F. E.; Foth, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 241 – 245.
- ⁵³ Hahn, F. E.; Wittenbecher, L.; Le Van, D.; Fröhlich, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 541 – 544.
- ⁵⁴ (a) Kernbach, U.; Ramm, M.; Luger, P.; Fehlhammer, W. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 310 – 312; (b) Fränkel, R.; Kernbach, U.; Bakola-Christianopoulou, M.; Plaia, U.; Suter, M.; Ponikwar, W.; Nöth, H.; Moinet, C.; Fehlhammer, W. P. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617 – 618*, 530 – 545; (c) Forshaw, A. P.; Bontchev, R. P.; Smith, J. M. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3792 – 3794.
- ⁵⁵ Hu, X.; Castro-Rodriguez, I.; Meyer, K. *Organometallics* **2003**, *22*, 3016 – 3018.
- ⁵⁶ Hu, X.; Castro-Rodriguez, I.; Meyer, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12237 – 12245.
- ⁵⁷ Albrecht, M.; Van Koten, G. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3866 – 3898.
- ⁵⁸ Van der Boom, M. E.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1759 – 1792.
- ⁵⁹ (a) Chen, J. C. C.; Lin, I. J. B. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 839 – 840; (b) Peris, E.; Loch, J. A.; Mata, J.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun.* **2001**, 201 – 202; (c) Wright, J. A.; Danopoulos, A. A.; Motherwell, W. B.; Carroll, R. J.; Ellwood, S.; Saßmannshausen, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4857 – 4865.

- ⁶⁰ (a) Gründemann, S.; Albrecht, M.; Loch, J. A.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2001**, *20*, 5485 – 5488; (b) Nielsen, D. J.; Cavell, K. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *327*, 116 – 125; (c) Danopoulos, A. A.; Tulloch, A. A. D.; Winston, S.; Eastham, G.; Hursthouse, M. B. *Dalton Trans.* **2003**, 1009 – 1015; (d) Miecznikowski, J. R.; Gründemann, S.; Albrecht, M.; Mégret, C.; Clot, E.; Faller, J. W.; Eisenstein, O.; Crabtree, R. H. *Dalton Trans.* **2003**, 831 – 838.
- ⁶¹ Andavan, G. T. S.; Bauer, E. B.; Letko, C. S.; Hollis, T. K.; Tham, F. S. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5938 – 5947.
- ⁶² (a) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C.; Gomez-Benitez, V.; Morales-Morales, D.; Pape, T. *Organometallics* **2005**, *24*, 6458 – 6463; (b) Jahnke, M. C.; Pape, T.; Hahn, F. E. *Z. Naturforsch. B* **2007**, *62*, 357 – 361.
- ⁶³ Hahn, F. E.; Jahnke, M. C.; Pape, T. *Organometallics* **2007**, *26*, 150 – 154.
- ⁶⁴ Ghosh, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1028 – 1030.
- ⁶⁵ Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F.; Terreros, P.; Wainwright, K. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1180 – 1181.
- ⁶⁶ Shi, Z.; Thummel, R. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5935 – 5945.
- ⁶⁷ Shi, Z.; Thummel, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2741 – 2744.
- ⁶⁸ (a) Alcalde, E.; Alvarez-Rúa, C.; García-Granda, S.; García-Rodríguez, E.; Mesquida, N.; Pérez-García, L. *Chem. Commun.* **1999**, 295 – 296; (b) Ramos, S.; Alcalde, E.; Doddi, G.; Mencarelli, P.; Pérez-García, L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8463 – 8468; (c) Magill, A. M.; McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Britovsek, G. J. P.; Gibson, V. C.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; White, A. H.; Skelton, B. W. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617–618*, 546 – 560.
- ⁶⁹ (a) Baker, M. V.; Brayshaw, S. K.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Williams, C. C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2312 – 2322; (b) Baker, M. V.; Brown, D. H.; Simpson, P. V.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Williams, C. C. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5845 – 5855.
- ⁷⁰ Baker, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Williams, C. C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 111 – 120.
- ⁷¹ Barnard, P. J.; Wedlock, L. E.; Baker, M. V.; Berners-Price, S. J.; Joyce, D. A.; Skelton, B. W.; Steer, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5966 – 5970.
- ⁷² Baker, M. V.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Williams, C. C. *Organometallics* **2002**, *21*, 2674 – 2678.
- ⁷³ Iwasaki, F.; Yasui, M.; Yoshida, S.; Nishiyama, H.; Shimamoto, S.; Matsumura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2759 – 2770.
- ⁷⁴ Alder, R. W.; Blake, M. E.; Bortolotti, C.; Bufali, S.; Butts, C. P.; Linehan, E.; Oliva, J. M.; Orpen, A. G.; Quayle, M. J. *Chem. Commun.* **1999**, 241 – 242.
- ⁷⁵ (a) Bazinet, P.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13314 – 13315; (b) Bazinet, P.; Ong, T.-G.; O'Brien, J. S.; Lavoie, N.; Bell, E.; Yap, G. P. A.; Korobkov, I.; Richeson, D. S. *Organometallics* **2007**, *26*, 2885 – 2895.
- ⁷⁶ Iglesias, M.; Beetstra, D. J.; Stasch, A.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Coles, S. J.; Cavell, K. J.; Dervisi, A.; Fallis, I. A. *Organometallics* **2007**, *26*, 4800 – 4809.
- ⁷⁷ Scarborough, C. C.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *Dalton Trans.* **2009**, 2284 – 2286.
- ⁷⁸ Iglesias, M.; Beetstra, D. J.; Kariuki, B.; Cavell, K. J.; Dervisi, A.; Fallis, I. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 1913 – 1919.
- ⁷⁹ (a) Alder, R. W.; Blake, M. E.; Oliva, J. M. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 11200 – 11211; (b) Magill, A. M.; Cavell, K. J.; Yates, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8717 – 8724, und darin enthaltene Quellen.
- ⁸⁰ Jazzar, R.; Liang, H.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3201 – 3205.
- ⁸¹ Herrmann, W. A.; Schneider, S. K.; Öfele, K.; Sakamoto, M.; Herdtweck, E. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 2441 – 2449.
- ⁸² Iglesias, M.; Beetstra, D. J.; Cavell, K. J.; Dervisi, A.; Fallis, I. A.; Kariuki, B.; Harrington, R. W.; Clegg, W.; Horton, P. N.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1604 – 1607.
- ⁸³ Makhloufi, A.; Frank, W.; Ganter, C. *Organometallics* **2012**, *31*, 2001 – 2008.
- ⁸⁴ Nilsson, B. L.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7706 – 7714.
- ⁸⁵ Makhloufi, A.; Frank, W.; Ganter, C. *Organometallics* **2012**, *31*, 7272 – 7277.
- ⁸⁶ Siemeling, U.; Färber, C.; Leibold, M.; Bruhn, C.; Mücke, P.; Winter, R. F.; Sarkar, B.; Von Hopffgarten, M.; Frenking, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4607 – 4612.
- ⁸⁷ César, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 619 – 636.
- ⁸⁸ Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Köcher, C.; Artus, G. R. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2805 – 2807.
- ⁸⁹ Enders, D.; Gielen, H. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617–618*, 70 – 80.
- ⁹⁰ Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581 – 1590.
- ⁹¹ Kündig, E. P.; Seidel, T. M.; Jia, Y.-X.; Bernardinelli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8484 – 8487.
- ⁹² Glorius, F.; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2704 – 2705.

- ⁹³ (a) Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402 – 3415; (b) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234 – 245.
- ⁹⁴ Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580 – 2627.
- ⁹⁵ (a) Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2087 – 2089; (b) Guillen, F.; Winn, C. L.; Alexakis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2083 – 2086.
- ⁹⁶ Alexakis, A.; Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *3*, 345 – 348.
- ⁹⁷ Masamune, S.; Choy, W.; Peterson, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1 – 30.
- ⁹⁸ Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805 – 818.
- ⁹⁹ Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225 – 3228.
- ¹⁰⁰ Bappert, E.; Helmchen, G. *Synlett* **2004**, *10*, 1789 – 1793.
- ¹⁰¹ Kočovský, P.; Vyskočil, S.; Smrčina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213 – 3246.
- ¹⁰² Eliel, E.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of organic compounds*, Wiley Interscience, New York, **1993**, Chapter 14.
- ¹⁰³ Clyne, D. S.; Jin, J.; Genest, E.; Gallucci, J. C.; Rajanbabu, T. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1125 – 1128.
- ¹⁰⁴ Duan, W.-L.; Shi, M.; Rong, G.-B. *Chem. Commun.* **2003**, *23*, 2916 – 2917.
- ¹⁰⁵ Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kinsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954 – 4955.
- ¹⁰⁶ Colacot, T. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101 – 3118.
- ¹⁰⁷ Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijiani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062 – 4066.
- ¹⁰⁸ Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412 – 420.
- ¹⁰⁹ Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Raabe, G. *Organometallics* **2002**, *21*, 707 – 710.
- ¹¹⁰ Broggin, D.; Togni, A. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2518 – 2522.
- ¹¹¹ Seo, H.; Park, H.-J.; Kim, B. Y.; Lee, J. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 618 – 620.
- ¹¹² Ma, Y.; Song, C.; Ma, C.; Sun, Z.; Chai, Q.; Andrus, M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5871 – 5874.
- ¹¹³ Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2079 – 2082.
- ¹¹⁴ Ueda, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4450 – 4452.
- ¹¹⁵ Fürstner, A.; Krause, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 343 – 350.
- ¹¹⁶ Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3279 – 3281.
- ¹¹⁷ Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421 – 431.
- ¹¹⁸ (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 228 – 230; (b) Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *277*, 936 – 938; (c) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40 – 73.
- ¹¹⁹ Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1969 – 1972.
- ¹²⁰ Bonnet, L. G.; Douthwaite, R. E.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2003**, *22*, 4187 – 4189.
- ¹²¹ Sato, Y.; Yoshino, T.; Mori, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 31 – 33.
- ¹²² (a) Gómez, M.; Muller, G.; Rocamora, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193* – *195*, 769 – 835; (b) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1 – 45.
- ¹²³ (a) Gant, T. G.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297 – 2360; (b) Peer, M.; de Jong, J. C.; Kiefer, M.; Langer, T.; Rieck, H.; Schell, H.; Sennhenn, P.; Sprinz, J.; Steinhagen, H.; Wiese, B.; Helmchen, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7547 – 7583.
- ¹²⁴ Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Spiegler, M. *Organometallics* **1998**, *17*, 2162 – 2168.
- ¹²⁵ Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290 – 1309.
- ¹²⁶ Powell, M. T.; Hou, D.-R.; Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8878 – 8879.
- ¹²⁷ Perry, M. C.; Cui, X.; Powell, M. T.; Hou, D.-R.; Reibenspies, H. J.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 113 – 123.
- ¹²⁸ César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 5204 – 5208.
- ¹²⁹ César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3436 – 3444.
- ¹³⁰ César, V.; Bellemin-Lapponnaz, S.; Gade, L. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014 – 1017.
- ¹³¹ Glorius, F.; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. *Chem. Commun* **2002**, 2704 – 2705.
- ¹³² (a) Müller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232 – 240; (b) Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K.-T.; Hansen, D. *Synlett* **1991**, 257 – 259.
- ¹³³ Bolm, C.; Focken, T.; Raabe, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1733 – 1746.
- ¹³⁴ Reddy, P. V. G.; Tabassum, S.; Blanrue, A.; Wilhelm, R. *Chem. Commun.* **2009**, 5910 – 5912.
- ¹³⁵ Newman, P. D.; Cavell, K. J.; Kariuki, B. M. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 12395 – 12407.
- ¹³⁶ Newman, P. D.; Cavell, K. J.; Kariuki, B. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 2724 – 2734.
- ¹³⁷ Newman, P. D.; Cavell, K. J.; Hallett, A. J.; Kariuki, B. M. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8807 – 8813.

- ¹³⁸ (a) Wynberg, H.; Staring, E. G. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166 – 168; (b) Cortez, G. S.; Tennyson, R. L.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7945 – 7946; (c) Nelson, S. G.; Zhu, C.; Shen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14 – 15; (d) Zhu, C.; Shen, X.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5352 – 5353; (e) Calter, M. A.; Tretyak, O. A.; Flaschenriem, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1809 – 1812; (f) Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6358 – 6360; (g) Gnanadesikan, V.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4943 – 4945; (h) Evans, D. A.; Janey, J. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2125 – 2128; (i) Borrmann, D.; Wegler, R. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1575 – 1579; (j) He, L.; Lv, H.; Zhang, Y.-R.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8101 – 8103.
- ¹³⁹ De Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862 – 892.
- ¹⁴⁰ (a) Schoeller, W. W.; Eisner, D.; Grigoleit, S.; Rozhenko, A. B.; Alijah, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10115 – 10120; (b) Canac, Y.; Soleilhavoup, M.; Conejero, S.; Bertrand, G. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3857 – 3865.
- ¹⁴¹ Irikura, K. K.; Goddard III, W. A.; Beauchamp, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 48 – 51.
- ¹⁴² Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39 – 91.
- ¹⁴³ Taylor, T. E.; Hall, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1576 – 1584.
- ¹⁴⁴ Cardin, D. J.; Cetinkaya, B.; Lappert, M. F. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 545 – 574.
- ¹⁴⁵ Lappert, M. F. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 185 – 213.
- ¹⁴⁶ Frenking, G.; Solà, M.; Vyboishchikov, S. F. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6178 – 6204.
- ¹⁴⁷ (a) Hu, X.; Tang, Y.; Gantzel, P.; Meyer, K. *Organometallics* **2003**, *22*, 612 – 614; (b) Hu, X.; Castro-Rodríguez, I.; Olsen, K.; Meyer, K. *Organometallics* **2004**, *23*, 755 – 764; (c) Nemcsok, D.; Wichmann, K.; Frenking, G. *Organometallics* **2004**, *23*, 3640 – 3646; (d) Mercks, L.; Labat, G.; Neels, A.; Ehlers, A.; Albrecht, M. *Organometallics* **2006**, *25*, 5648 – 5656.
- ¹⁴⁸ Vyboishchikov, S. F.; Frenking, G. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1428 – 1438.
- ¹⁴⁹ (a) Carter, E. A.; Goddard III, W. A. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 998 – 1001; (b) Malrieu, J. P.; Trinquier, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5916 – 5921; (c) Jacobsen, H.; Ziegler, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3667 – 3679.
- ¹⁵⁰ Alder, R. W.; Blake, M. E.; Chaker, L.; Harvey, J. N.; Paolini, P.; Schütz, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5896 – 5911.
- ¹⁵¹ Alder, R. W.; Chaker, L.; Paolini, A. P. V. *Chem. Commun.* **2004**, 2172 – 2173.
- ¹⁵² Denk, M. K.; Hezarkhani, A.; Zheng, F. L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3527 – 3534.
- ¹⁵³ Arduengo III, A. J.; Dias, H. V. R.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530 – 5534.
- ¹⁵⁴ Wang, F.; Liu, L.-J.; Wang, W.; Li, S.; Shi, M. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 804 – 853.
- ¹⁵⁵ (a) Zhang, W.; Chi, Y.; Zhang, X. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1278 – 1290; (b) Enthaler, S.; Erre, G.; Junge, K.; Michalik, D.; Spannenberg, A.; Marras, F.; Gladiali, S.; Beller, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1288 – 1298; (c) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581 – 593; (d) Halterman, R. L. in: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin, **1999**; (e) Chi, Y.; Tang, W.; Zhang, X. in: Evans, P. A. (Ed.) *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2005**; (f) Kitamura, M.; Noyori, R. in: Murahashi, S.-I. (Ed.) *Ruthenium in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**; (g) Otero, I.; Börner, A. in: Börner, A. (Ed.) *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2008**.
- ¹⁵⁶ Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402 – 1411.
- ¹⁵⁷ Fan, Y.; Cui, X.; Burgess, K.; Hall, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16688 – 16689.
- ¹⁵⁸ Nanchen, S.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4550 – 4558.
- ¹⁵⁹ Nanchen, S.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1559 – 1573.
- ¹⁶⁰ (a) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reaction in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, no. 9, Pergamon Press, Oxford, **1992**; (b) Yamamoto, Y. *Methods Org. Chem.*, Houben-Weyl, vol 4 „Stereoselective Synthesis“, **1995**, Page 2041 – 2057.
- ¹⁶¹ Nolan, S. P. *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2006**, Page 55 – 56.
- ¹⁶² Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P.; Alexakis, A.; *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5672 – 5695.
- ¹⁶³ Clavier, H.; Guillemin, J.-C.; Mauduit, M. *Chirality* **2007**, *19*, 471 – 476.
- ¹⁶⁴ (a) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829 – 2844; (b) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169 – 196.
- ¹⁶⁵ Lee, K.-S.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182 – 7184.
- ¹⁶⁶ May, T. L.; Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7358 – 7362.
- ¹⁶⁷ May, T. L.; Dabrowski, J. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 736 – 739.
- ¹⁶⁸ Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1097 – 1100.
- ¹⁶⁹ Lillo, V.; Prieto, A.; Bonet, A.; Diaz-Requejo, M. M.; Ramírez, J.; Pérez, P. J.; Fernández, E. *Organometallics* **2009**, *28*, 659 – 662.
- ¹⁷⁰ Lee, K.; Zhugralin, A. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7253 – 7255.

- ¹⁷¹ O'Brien, J. M.; Lee, K. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10630 – 10633.
- ¹⁷² Focken, T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, *3*, 429 – 436.
- ¹⁷³ Duan, W.; Ma, Y.; He, F.; Zhao, L.; Chen, J.; Song, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 241 – 248.
- ¹⁷⁴ Wang, D.; Ma, Y.; He, F.; Duan, W.; Zhao, L.; Song, C. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 810 – 825.
- ¹⁷⁵ (a) Ojima, I.; Li, Z.; Zhu, J. in: Rappaport, Z.; Apeloig, Y. (Eds.) *Chemistry of Organic Silicon Compounds*, vol. 2, Wiley, New York, **1998**, Page 1687; (b) Itsuno, S. in: Paquette, L. A. (Ed.) *Enantioselective Reduction of Ketones in Organic Reactions*, vol. 52, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **1998**, Page 395; (c) Nishiyama, H.; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999** (Chapter 6.3); (d) Carpentier, J. F.; Bette, V. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 913 – 936; (e) Riant, O.; Mostefai, N.; Courmarcel, J. *Synthesis* **2004**, 2943 – 2958; (f) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 349 – 358; (g) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **2005**; (h) Wuts, P.; Green, T. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., Wiley-Interscience, New York, **2005**.
- ¹⁷⁶ Faller, J. W.; Fontaine, P. P. *Organometallics* **2006**, *25*, 5887 – 5893.
- ¹⁷⁷ Song, C.; Ma, C.; Ma, Y.; Feng, W.; Ma, S.; Chai, Q.; Andrus, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3241 – 3244.
- ¹⁷⁸ Xu, Q.; Gu, X.; Liu, S.; Dou, Q.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2240 – 2242.
- ¹⁷⁹ (a) Mori, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3233 – 3298; (b) Girard, A.; Greck, C.; Ferroud, D.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7967 – 7970; (c) Ali, I. S.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5435 – 5436; (d) Wirth, D. D.; Miller, M. S.; Boini, S. K.; Koenig, T. M.; *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 513 – 519; (e) Hodgetts, K. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3763 – 3766.
- ¹⁸⁰ Liu, L.-J.; Wang, F.; Shi, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 4416 – 4420.
- ¹⁸¹ Chaulagain, M. R.; Sormunen, G. J.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9568 – 9569.
- ¹⁸² Trinka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18 – 29.
- ¹⁸³ Wu, G.-L.; Cao, S.-L.; Chen, J.; Chen, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *34*, 6777 – 6784.
- ¹⁸⁴ Funk, T. W.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840 – 1846.
- ¹⁸⁵ Costabile, C.; Cavallo, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9592 – 9600.
- ¹⁸⁶ (a) Fournier, P.-A.; Collins, S. K. *Organometallics* **2007**, *26*, 2945 – 2949; (b) Fournier, P.-A.; Savoie, J.; Stenne, B.; Bédard, M.; Grandbois, A.; Collins, S. K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8690 – 8695.
- ¹⁸⁷ Grandbois, A.; Collins, S. K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9323 – 9329.
- ¹⁸⁸ Van Veldhuizen, J. J.; Gillingham, D. G.; Garber, S. B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12502 – 12508.
- ¹⁸⁹ Gillingham, D. G.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12288 – 12290.
- ¹⁹⁰ Cortez, G. A.; Baxter, C. A.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2871 – 2874.
- ¹⁹¹ Shirasaki, H.; Kawakami, M.; Yamada, H.; Arakawa, R.; Sakaguchi, S. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *726*, 46 – 55.
- ¹⁹² (a) Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4435 – 4439; (b) Geurts, K.; Fletcher, S. P.; Van Zijl, A. W.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1025 – 1037; (c) Falcicola, C. A.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3765 – 3780; (d) Alexakis, A.; Malan, C.; Lea, L.; Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Falcicola, C. *Chimia* **2006**, *60*, 124 – 130; (e) Hoveyda, A. H.; Hird, A. W.; Kacprzynski, M. A. *Chem. Commun.* **2004**, 1779 – 1785.
- ¹⁹³ Seo, H.; Hirsch-Weil, D.; Abboud, K. A.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1983 – 1986.
- ¹⁹⁴ Tominaga, S.; Oi, Y.; Kato, T.; An, D. K.; Okamoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5585 – 5588.
- ¹⁹⁵ Larsen, A. O.; Leu, W.; Oberhuber, C. N.; Campbell, J. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11130 – 11131.
- ¹⁹⁶ Van Veldhuizen, J. J.; Campbell, J. E.; Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877 – 6882.
- ¹⁹⁷ Kacprzynski, M. A.; May, T. L.; Kazane, S. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4554 – 4558.
- ¹⁹⁸ Gao, F.; McGrath, K. P.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14315 – 14320.
- ¹⁹⁹ Guzman-Martinez, A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10634 – 10637.
- ²⁰⁰ Hall, D. G. *Boronic Acids*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2000**.
- ²⁰¹ Burtoloso, A. C. B. *Synlett* **2009**, 320 – 327.
- ²⁰² (a) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037 – 2066; (b) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388 – 401; (c) Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591 – 4597; (d) Douglas, C. J.; Overman, L. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5363 – 5367; (e) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Aldrichim. Acta* **2006**, *39*, 31 – 39.
- ²⁰³ Malkov, A. V.; Stewart-Liddon, A. J. P.; Teplý, F.; Kober, L.; Muir, K. W.; Haigh, D.; Kočovský, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4011 – 4025.
- ²⁰⁴ Jia, Y.-X.; Hillgren, J. M.; Watson, E. L.; Marsden, S. P.; Kündig, E. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4040 – 4042.

- ²⁰⁵ (a) Marsden, S. P.; Watson, E. L.; Raw, S. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2905 – 2908; (b) Hillgren, J. M.; Marsden, S. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6459 – 6461.
- ²⁰⁶ Würtz, S.; Lohre, C.; Fröhlich, R.; Bergander, K.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8344 – 8345.
- ²⁰⁷ Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176 – 4211.
- ²⁰⁸ Navarro, O.; Kaur, H.; Mahjoor, P.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3173 – 3180.
- ²⁰⁹ Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051 – 1069.
- ²¹⁰ Jiang, R.; Sun, X.; He, W.; Chen, H.; Kuang, Y. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 179 – 182.
- ²¹¹ Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5052 – 5058.
- ²¹² Albrecht, M.; Crabtree, R. H.; Mata, J.; Peris, E. *Chem. Commun.* **2002**, 32 – 33.
- ²¹³ Diez, C.; Nagel, U. *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 509 – 516.
- ²¹⁴ Albrecht, M.; Miecznikowski, J. R.; Samuel, A.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 3596 – 3604.
- ²¹⁵ Dyson, G.; Frison, J.-C.; Whitwood, A. C.; Douthwaite, R. E. *Dalton Trans.* **2009**, 7141 – 7151.
- ²¹⁶ Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007** *107*, 5606 – 5655.
- ²¹⁷ Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**.
- ²¹⁸ Gilani, M. A. *Development of Novel Chiral Imidazolium Salts and Their Application in Asymmetric Catalysis*, Dissertation, TU Clausthal, **2009**.
- ²¹⁹ Urabe, H.; Yamakawa, T.; Sato, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 5 – 8.
- ²²⁰ Yaser, S.; Özdemir, I.; Cetinkaya, B.; Renoud, J.-B.; Bruneau, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2142 – 2149.
- ²²¹ Siemeling, U.; Farber, C.; Bruhn, C. *Chem. Commun.* **2009**, 98 – 100.
- ²²² (a) Ekström, J.; Zaisev, A. B.; Adolfsson, H. *Synlett* **2006**, 885 – 888; (b) Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687 – 9688.
- ²²³ (a) Jaramillo, D.; Buck, Damian P.; Collins, J. G.; Fenton R. R.; Stootman, F. H.; Wheate, N. J.; Aldrich-Wright, J. R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 839 – 849; (b) Gillard, R. D.; Newman, P. D.; Vagg R. S., Williams, P. A. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *233*, 79 – 84.
- ²²⁴ (a) Suszko, J.; Trzebniak, F. *Roczniki Chem.* **1937**, *17*, 105 – 110; (b) Manufacture, J. R. B. France Patent, **1968**, 1511610 (c) He, K.; Zhou Z.; Wang, L.; Li, K.; Zhao, G.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10505 – 10513.
- ²²⁵ Luan, X.; Mariz, R.; Robert C; Gatti, M.; Blumentritt, S.; Linden, A.; Dorta, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5569 – 5572.
- ²²⁶ Buchwald, S. L.; Jiang, L. *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, vol. 2, 2nd ed. (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Page 699 – 760.
- ²²⁷ Q. Shen, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028 – 10029.
- ²²⁸ (a) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151 – 5169; (b) Valente, C.; Çalimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314 – 3332.
- ²²⁹ Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Sausalito, CA, USA, **2010**, Page 911 – 914.
- ²³⁰ Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215 – 7216.
- ²³¹ Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27 – 50.
- ²³² Renaud, J.; Bischoff, S. F.; Buhl, T.; Floersheim, P.; Fournier, B.; Geiser, M.; Halleux, C.; Kallen, J.; Keller, H.; Ramage, P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 364 – 379.
- ²³³ Tabassum, S. *New Chiral Carbene Precursors for Catalysis and Chiral Recognition*, Dissertation, TU Clausthal, **2010**.
- ²³⁴ Vorogushin, A. V.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8146 – 8149.
- ²³⁵ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348 – 1350.
- ²³⁶ Marsh, G.; Stenutz, R.; Bergman, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2566 – 2576.
- ²³⁷ Yu, W.; Hu, J.; Xu, F.; Sun, X.; Gao, R.; Zhang, Q.; Wang, W. *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 1917 – 1925.
- ²³⁸ Akai, S.; Ikawa, T.; Takayanagi, S.; Morikawa, Y.; Mohri, S.; Tsubakiyama, M.; Egi, M.; Wada, Y.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7673 – 7676.
- ²³⁹ Greene, W. T.; Wuts P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, Inc., **1999**.
- ²⁴⁰ Cormier, J. F.; Isaac M. B.; Chen, L.-F.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 243 – 246.
- ²⁴¹ (a) Shah, S. T. A.; Singh, S.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2179 – 2182; (b) Magano, J.; Chen, M. H.; Clark, J. D.; Nussbaumer, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7103 – 7105; (c) Nguyen, N. N.; Cougnon, C.; Gohier, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3955 – 3957.
- ²⁴² Lundgren, R. J.; Sapping-Kumankumah, A.; Stradiotto, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1983 – 1991.
- ²⁴³ Carlson, E. C.; Rathbone, L. K.; Yang, H.; Collett, N. D.; Carter, R. G., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5155 – 5158.
- ²⁴⁴ Génisson, Y.; Lauth-de Viguerie, N.; André, C.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1017 – 1023.

- ²⁴⁵ Paczal, A.; Bényei, A.; Kotschy, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5969 – 5979.
- ²⁴⁶ Zuo, Li; Yao, S.; Wang, W.; Duan, W. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 4054 – 4056.
- ²⁴⁷ Ohtani, H.; Ishimura, S.; Kumai, M. *Anal. Sci.* **2008**, *24*, 1335 – 1340.
- ²⁴⁸ Ananda Kumar, C. S.; Prasad, S. B.; Vinaya, K.; Chandrappa, S.; Thimmegowda, N. R.; Sunil Kumar, Y. C.; Swarup, S.; Rangappa, K. S. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 1223 – 1229.
- ²⁴⁹ Tartaglia, S.; Pace, F.; Scafato, P.; Rosini, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3421 – 3424.
- ²⁵⁰ Bassas, O.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Koskinen, A. M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1340 – 1351.
- ²⁵¹ (a) Pozharskii, A. F.; Ryabtsova, O. V.; Ozeryanskii, V. A.; Degtyarev, A. V.; Kazheva, O. N.; Alexandrov, G. G.; Dyachenko, O. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10109 – 10122; (b) Pozharskii, A. F.; Degtyarev, A. V.; Ozeryanskii, V. A.; Ryabtsova, O. V.; Starikova, Z. A.; Borodkin, G. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4706 – 4715.
- ²⁵² Flahaut, A.; Roland, S.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 229 – 236.
- ²⁵³ Kelly, C. B.; Colthart, A. M.; Constant, B. D.; Corning, S. R.; Dubois, L. N. E.; Genovese, J. T.; Radziewicz, J. L.; Sletten, E. M.; Whitaker, K. R.; Tilley, L. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1646 – 1649.
- ²⁵⁴ Duguet, N.; Campbell, C. D.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1108 – 1113.
- ²⁵⁵ Muehling, O.; Wessig, P. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7951 – 7960.
- ²⁵⁶ (a) Weber, E.; Seichter, W. *Goldberg, I. Chem. Ber.* **1990**, *123*, 811 – 820; (b) Norris, J. F.; Blake, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 1808 – 1812; (c) Bachmann, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2135 – 2139.
- ²⁵⁷ Nolte, C.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1435 – 1439.
- ²⁵⁸ (a) Anderson, C. D.; Dudding, T.; Gordillo, R.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2749 – 2752; (b) Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1735 – 1738; (c) Gondi, V. B.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 776 – 779.
- ²⁵⁹ Jones, D. K.; Liotta, D. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 799 – 801.
- ²⁶⁰ Newman, P. D.; Cavell, K. J.; Kariuki, B. M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6511 – 6513.
- ²⁶¹ Heckel, T.; Winkel, A.; Wilhelm, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1127 – 1133.
- ²⁶² Binobaid, A.; Iglesias, M.; Beetstra, D. J.; Kariuki, B.; Dervisi, A.; Fallis, I. A.; Cavell, K. J. *Dalton Trans.* **2009**, 7099 – 7112.
- ²⁶³ Passays, J.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Gaumont, A.-C.; Jubault, P.; Leclerc, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 562 – 574.
- ²⁶⁴ Kumar, R.; Ramachandran, U.; Raichur, S.; Chakrabarti, R.; Jain, R. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *42*, 503 – 510.
- ²⁶⁵ Ikhile, M. I.; Nyamori, V. O.; Bala, M. D. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 4925 – 4928.
- ²⁶⁶ Yasar, S.; Özdemir, I.; Cetinkaya, B.; Renaud, J.-L.; Bruneau, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2142 – 2149.
- ²⁶⁷ (a) Mi, X.; Huang, M.; Guo, H.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5123 – 5128; (b) Wang, J.; Tong, X.; Xie, X.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5370 – 5373; (c) Anderson, J. C.; McCarthy, R. A.; Paulin, S.; Taylor, P. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6996 – 7000.
- ²⁶⁸ (a) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 97 – 111; (b) Türkmen, H.; Kani, I.; *Appl. Organometal. Chem.* **2013**, *27*, 489 – 493; (c) Dooley, J. D.; Chidipudi, S. R.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10829 – 10836; (c) Landers, B.; Berini, C.; Wang, C.; Navarro, O. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1390 – 1397; (d) Tang, Y.-Q.; Chu, C.-Y.; Zhu, L.; Qian, B.; Shao, L.-X. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9479 – 9483.
- ²⁶⁹ Desai, L. V.; Sanford, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 5839 – 5842.
- ²⁷⁰ Ent, H.; De Koning, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1687 – 1691.
- ²⁷¹ Mu, X.; Wu, T.; Wang, H.; Guo, Y.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 878 – 881.
- ²⁷² Ayitou, A. J.-L.; Sivaguru, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5036 – 5037.
- ²⁷³ (a) Kumar, A.; Katari, M.; Ghosh, P. *Polyhedron* **2013**, *52*, 524 – 529; (b) Spallek, M. J.; Riedel, D.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K.; Trapp, O. *Organometallics* **2012**, *31*, 1127 – 1132.
- ²⁷⁴ Lee, H. M.; Lu, C. Y.; Chen, C. Y.; Chen, W. L.; Lin, H. C.; Chiu, P. L.; Cheng, P. Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5807 – 5825.
- ²⁷⁵ Hsiao, T.-S.; Wu, T.-L.; Chatterjee, S.; Chiu, C.-Y.; Lee, H. M.; Bettucci, L.; Bianchini, C.; Oberhauser, W. *Journal of Organometallic Chemistry* **2009**, *694*, 4014 – 4024.
- ²⁷⁶ Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873 – 9886.
- ²⁷⁷ (a) Lu, G.; Li, X.-S.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2002**, 172 – 173; (b) Li, X.-S.; Lu, G.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12636 – 12637; (c) Lu, G.; Li, X.-S.; Chen, G.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 449 – 452; (d) Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1855 – 1857; (e) Gao, G.; Moore, D.; Xie, R.-G.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, 4143 – 4146.
- ²⁷⁸ (a) Downey, C. W.; Mahoney, B. D.; Lipari, V. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2904-2906; (b) Ekström, J.; Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Synlett* **2006**, 885 – 888; (c) Zhong, J.-C.; Hou, S.-C.; Bian, Q.-H.; Yin, M.-M.; Na, R.-S.; Zheng, B.; Li, Z.-Y.; Liu, S.-Z.; Wang, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3069 – 3071.
- ²⁷⁹ Li, Y.-M.; Tang, Y.-Q.; Hui, X.-P.; Huang, L.-N.; Xu, P.-F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3611 – 3614.

- ²⁸⁰ (a) Gilani, M.; Wilhelm, R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2346 – 2352; (b) Jurčik, V.; Gilani, M.; Wilhelm, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5103 – 5109.
- ²⁸¹ Scarpi, D.; Galboa, F.-L.; Guarna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1409 – 1414.
- ²⁸² Tabassum, S.; Sereda, O.; Reddy, P. V. G.; Wilhelm, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4009 – 4016; (b) Fraser, R. R.; Mansour, T. S.; Savard, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3232 – 3234.
- ²⁸³ (a) Lee, Y.; Li, B.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 11625 – 11633; (b) Budagumpi, S.; Endud, S. *Organometallics* **2013**, *32*, 1537 – 1562; (c) Jensen, T. R.; Schaller, C. P.; Hillmyer, M. A. Tolman, W. B. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, *690*, 5881 – 5891.
- ²⁸⁴ Ekström, J.; Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Synlett* **2006**, 885 – 888.
- ²⁸⁵ Harutyunyan, S. R.; Den Hartog, T.; Geurts, K.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824 – 2852.
- ²⁸⁶ Germain, N.; Magrez, M.; Kehrl, S.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5301 – 5306.
- ²⁸⁷ (a) Bertz, S. H.; Miao, G.; Eriksson, M. *Chem. Commun.* **1996**, 815 – 816; (b) Murphy, M. D.; Ogle, C. A.; Bertz, S. H. *Chem. Commun.* **2005**, 854 – 856; (c) Nilsson, K.; Andersson, C.; Ullenius, A.; Gerold, A.; Krause, N. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2051 – 2058; (d) Mori, S.; Nakamura, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5319 – 5322.
- ²⁸⁸ (a) Casey, C. P.; Cesa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4236 – 4244; (b) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015 – 6018; (c) Kingsbury, C. L.; Smith, R. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4629 – 4634.
- ²⁸⁹ (a) Krauss, S. R.; Smith, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 141 – 148; (b) Canisius, J.; Gerold, A.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1644 – 1646.
- ²⁹⁰ (a) Frantz, D. E.; Singleton, D. A.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3383 – 3384; (b) Mori, S.; Uerdingen, M.; Krause, N.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4715 – 4719.
- ²⁹¹ Kehrl, S.; Martin, D.; Rix, D.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9890 – 9904.
- ²⁹² McQuade, D. T.; Park, J. K.; Rexford, M. D.; Lackey, H. H. Pub. No.: US 2011/0054170 A1, United States Patent Application Publication, **2011**.
- ²⁹³ Park, J. K.; Lackey, H. H.; Rexford, M. D.; Kovnir, K.; Shatruck, M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5008 – 5011.
- ²⁹⁴ Bontempo, D.; Li, R. C.; Ly, T.; Brubaker, C. E.; Maynard, H. D. *Chem. Commun.* **2005**, 4702 – 4704.
- ²⁹⁵ Wu, H.; Radomkit, S.; O'Brien, J. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8277 – 8285.
- ²⁹⁶ (a) Sim, H.-S.; Feng, X.; Yun, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1939 – 1943; (b) Mun, S.; Lee, J.-E.; Yun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4887 – 4889. (c) Molander, G. A.; McKee, S. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4684 – 4687.
- ²⁹⁷ (a) Dang, L.; Lin, Z. *Organometallics* **2008**, *27*, 4443 – 4454; (b) Dang, L.; Zhao, H.; Lin, Z. *Organometallics* **2008**, *27*, 1178 – 1186.
- ²⁹⁸ O'Brien, J. M.; Lee, K.-S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10630 – 10633.
- ²⁹⁹ Yamashita, Y.; Yoshimoto, S.; Masuda, K.; Kobayashi, S. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 327 – 330.
- ³⁰⁰ Toribatake, K.; Zhou, L.; Tsuruta, A.; Nishiyama, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3551 – 3560.
- ³⁰¹ Kobayashi, S.; Xu, P.; Endo, T.; Ueno, M.; Kitanosono, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12763 – 12766.
- ³⁰² Li, N.; Zhang, X.; Xu, X.; Chen, Y.; Qiu, R.; Chen, J.; Wang, X.; Yin, S.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2430 – 2440.
- ³⁰³ Shriver, D. F. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, Wiley, Chichester, **1986**.
- ³⁰⁴ Blanrue, A. *Preparation of New Lewis Bases and Their Application in Catalysis*, Dissertation, TU Clausthal, **2007**.
- ³⁰⁵ Rais, E. *Campherbasierte Carbene mit Morpholin- oder Sulfid-Seitengruppen als potentielle mehrzählige Liganden*, Bachelorarbeit, Universität Paderborn, **2011**.
- ³⁰⁶ Jiaqi, J. *Darstellung und Untersuchung einiger Carben-Vorstufen basierend auf Camphersäure*, Bachelorarbeit, Universität Paderborn, **2013**.
- ³⁰⁷ Becker, H. G. O.; Beckert, R.; Domschke, G.; Fanghänel, E.; Habicher, W. D.; Metz, P.; Pavel, D.; Schwetlick, K. *Organikum: Organisch-chemisches Grundpraktikum*, 21te Auflage, Wiley, Weinheim, **2001**, Seite 68.
- ³⁰⁸ Serra, M. E. S.; Murtinho, D.; Goth, A.; Rocha Gonsalves, A. M.; Abreu, P. E.; Pais, A. A. C. C. *Chirality* **2010**, *22*, 425 – 431.
- ³⁰⁹ Paventi, M.; Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5875 – 5882.
- ³¹⁰ Srivastava, P.; Ali, R.; Razi, S. S.; Shahid, M.; Patnaik, S.; Misra, A. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 3688 – 3693.
- ³¹¹ Kuriyama, M.; Ishiyama, N.; Shimazawa, R.; Onomura, O. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6814 – 6819.
- ³¹² Denton, R. M.; An, J.; Adeniran, B.; Blake, A. J.; Lewis, W.; Poulton, A. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6749 – 6767.
- ³¹³ Tschitschibabin, A. E. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1911**, *44*, 443 – 450.
- ³¹⁴ Schmidlin, J.; Huber, M. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1910**, *43*, 2824 – 2837.

- ³¹⁵ Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, A.; Guitián, E. *Synthesis* **2002**, *10*, 1454 – 1458.
- ³¹⁶ Lightburn, T. E.; Dombrowski, M. T.; Tan, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9210 – 9211.
- ³¹⁷ Mali, S. M.; Bhaisare, R. D.; Gopi, H. N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5550 – 5555.
- ³¹⁸ Tobisu, M.; Yamakawa, K.; Shimasaki, T.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2946 – 2948.
- ³¹⁹ (a) Frank, D. J.; Franzke, A.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2405 – 2415; (b) Nakamura, T.; Tateishi, K.; Tsukagoshi, S.; Hashimoto, S.; Watanabe, S.; Soloshonok, V. A.; Aceña, J. L.; Kitagawa, O. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4013 – 4017; (c) Rankic, D. A.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 754 – 763.
- ³²⁰ Geoghegan, P.; O’Leary, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 867 – 870.
- ³²¹ Inagaki, T.; Ito, A.; Ito, J.-I.; Nishiyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9384 – 9387.
- ³²² (a) Ito, J.; Asai, R.; Nishiyama, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3860 – 3862; (b) Han, Z.; Wang, R.; Zhou, Y.; Liu, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 934 – 938; (c) Blay, G.; Fernández, I.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6674 – 6677; (d) Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibashaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760 – 13761; (e) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806 – 1807; (f) Li, Z. B.; Pu, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1065 – 1068.
- ³²³ Xu, H.-J.; Liu, Y.-C.; Fu, Y.; Wu, Y.-D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3449 – 3451.
- ³²⁴ Chen, P.-Y.; Wang, T.-P.; Chiang, M. Y.; Huang, K.-S.; Tzeng, C.-C.; Chen, Y.-L.; Wang, E.-C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4155 – 4160.