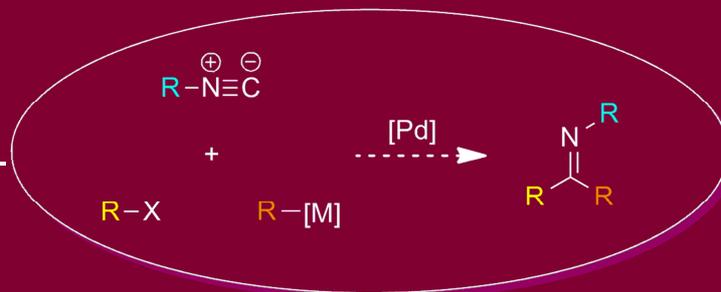


Dissertation

Isonitrile in Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen



Verfasser: Maurice W. Rüsseler

Erstgutachter: Prof. Dr. R. Göttlich

Zweitgutachter: Prof. Dr. S. Schindler



Isonitrile in Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
des Fachbereichs Biologie und Chemie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Maurice W. Rüsseler

aus

Korbach

2016

Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum von Oktober 2013 bis Mai 2016 am Institut für Organische Chemie der Justus-Liebig-Universität unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Richard Göttlich angefertigt.

Erster Gutachter: Prof. Dr. R. Göttlich

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. S. Schindler

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2016

Eidesstattliche Erklärung nach §17 der Promotionsordnung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Ort, Datum

Unterschrift

*„Die Wissenschaft fängt eigentlich erst da an
interessant zu werden, wo sie aufhört“*

Justus von Liebig (1803 - 1873)

***Michaela und
meiner Mutter gewidmet.***

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

I Einleitung	1
1 Mehrkomponentenreaktionen.....	6
2 Die Verbindungsklasse der Isocyanide.....	8
3 Insertionsreaktionen in Palladium-katalysierten Kupplungen	10
3.1 Carbonylierende MCRs zum Aufbau von Carbonsäurederivaten.....	11
3.2 Carbonylierende Kreuzkupplungsreaktionen	12
3.3 Imidoylierende Kreuzkupplungsreaktionen	14
4 Die Verbindungsklasse der Imine.....	22
II Aufgabenstellung	26
III Ergebnisse & Diskussion.....	29
1 Die Entwicklung einer Palladium-katalysierten Modellreaktion zur Synthese symmetrischer Ketimine	29
1.1 Wahl des Testsystems	29
1.2 Versuche zur Darstellung symmetrischer diarylsubstituierter Ketimine unter Verwendung von Organoborreagenzien.....	33
1.2.1 Fazit	42
1.3 Versuche zur Darstellung symmetrischer diarylsubstituierter Ketimine unter Verwendung von Organolithium- oder Magnesiumreagenzien	43
1.4 Versuche zur Darstellung symmetrischer diarylsubstituierter Ketimine unter Verwendung von Organozinkreagenzien.....	45
1.5 Versuche zur Darstellung symmetrischer diarylsubstituierter Ketimine unter Verwendung von Organokupferreagenzien	48
1.5.1 Versuche mit Monoarylkupfer(I)-Verbindungen.....	50
1.5.2 Versuche mit Organocupraten.....	55
1.5.2.1 Gilmann- und Normant-Cuprate.....	56
1.5.2.2 Cyanocuprate	60

1.5.3 Fazit	62
2 Die Modellreaktion	63
2.1 Entwicklung und Optimierung	63
2.2 Erprobung	67
3 Synthese symmetrischer Ketimine.....	71
3.1 Versuch zur Darstellung von <i>N</i> -(Bis(2,3-dimethoxyphenyl)methylen)cyclohexylamin (55)	72
3.2 Versuch zur Darstellung von <i>N</i> -(Bis(2,6-dimethoxyphenyl)methylen)cyclohexylamin (56)	75
3.3 Versuch zur Darstellung von <i>N</i> -(Bis(4-fluorophenyl)methylen)cyclohexylamin (57)	77
3.4 Resümee.....	79
4 Synthese unsymmetrischer Ketimine	80
4.1 Untersuchungen zur Eignung der entwickelten Methode bei imidoylierenden Kreuzkupplungsreaktionen.....	80
4.2 Darstellung unsymmetrischer Ketimine durch Variation der Startmaterialien.....	86
4.2.1 Variation des eingesetzten Arylhalogenids	86
4.2.2 Variation des eingesetzten Higher-order-Cyanocuprats.....	91
4.2.3 Variation des eingesetzten Isocyanids.....	96
5 Folgereaktionen	99
IV Zusammenfassung & Ausblick	101
V Experimenteller Teil	109
1 Allgemeines	109
1.1 Angewandte Arbeitstechniken	109
1.2 Lösungsmittel.....	109
1.3 Chromatographie	110
1.3.1 Dünnschichtchromatographie	110
1.3.2 Säulenchromatographie	110
1.3.3 Präperative Säulenchromatographie	110
1.3.4 Präperative HPLC	111
1.4 IR-Spektroskopie.....	111

1.5 Schmelzpunktanalyse	111
1.6 Massenspektrometrie	112
1.7 GC-MS	112
1.7.1 Verwendete Geräte	112
1.7.2 Methode	112
1.7.3 Exemplarische Berechnung der Integralverhältnisse (It.Verhältnis)	112
1.8 Elementaranalyse (CHN)	113
1.9 NMR-Spektroskopie	113
1.10 Kristallstrukturanalyse	114
2 Startmaterialien und Reagenzien.....	115
2.1 Synthese von Methyl-2-iodobenzoat (86)	115
2.1 Synthese von Isocyaniden	116
2.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift-A.....	116
2.1.2 Darstellung von Cyclohexylisocyanid (5)	117
2.1.3 Darstellung von Benzylisocyanid (113).....	118
2.2 Synthese von Iodarenen	119
2.1.1 Darstellung von <i>o</i> -Iodbenzol (46).....	119
2.1.2 Darstellung von 2,3-Dimethoxyiodobenzol (62)	120
2.3 Synthese von Organoboronsäuren.....	121
2.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift-B.....	121
2.3.2 Darstellung von Phenylboronsäure (9)	122
2.3.3 Darstellung von (4-(Trifluoromethyl)phenyl)boronsäure (27).....	123
2.3.4 Darstellung von <i>p</i> -Methoxyphenylboronsäure (28)	124
2.3.5 Darstellung von <i>o</i> -Methoxyphenylboronsäure (29)	125
2.3.6 Darstellung von 2,5-Dimethoxyphenylboronsäure (30)	126
2.4 Synthese des Katalysators PEPPSI-IPr	127
2.4.1 Darstellung von 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid (19)	127
2.4.2 Darstellung von PEPPSI-IPr (20).....	129
3 Imidoylierende Kupplungen.....	131
3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift-C	131
3.1.1 Darstellung des Higher-order-Cyanocuprats.....	131
3.1.2 Imidoylierende, Palladium-katalysierte Kupplung.....	132
3.2 Synthese symmetrischer Ketimine	133

3.2.1 <i>N</i> -(Diphenylmethylen)cyclohexanamin (13)	133
3.2.2 <i>N</i> -(Bis(2-methoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (50).....	135
3.2.3 <i>N</i> -(Bis(2,3-dimethoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (55).....	137
3.2.4 <i>N</i> -(Bis(2-methoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (57).....	139
3.3 Synthese unsymmetrischer Ketimine	140
3.3.1 <i>N</i> -((2-methoxyphenyl)(phenyl)methylen)cyclohexanamin (33).....	140
3.3.2 <i>N</i> -((2-Methoxyphenyl)(pyridin-3-yl)methylen)cyclohexanamin (71)	142
3.3.3 <i>N</i> -((2-Methoxyphenyl)(<i>p</i> -tolyl)methylen)cyclohexanamin (73).....	144
3.3.4 <i>N</i> -((3,4-Dimethylphenyl)(2-methoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (75).....	146
3.3.5 <i>N</i> -((2-Methoxyphenyl)(thiophen-2-yl)methylen)cyclohexanamin (83).....	148
3.3.6 <i>N</i> -((2-Methoxyphenyl)(4-methoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (85)	150
3.3.7 <i>N</i> -((2-Methoxyphenyl)(naphthalen-2-yl)methylen)cyclohexanamin (89).....	152
3.3.8 4-((Cyclohexylimino)(2-methoxyphenyl)methyl)benzonnitril (91).....	154
3.3.9 <i>N</i> -((4-Fluorophenyl)(2-methoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (96).....	156
3.3.10 <i>N</i> -((4-Methoxyphenyl)(phenyl)methylen)cyclohexanamin (32).....	158
3.3.11 <i>N</i> -(Phenyl(<i>p</i> -tolyl)methylen)cyclohexanamin (101)	160
3.3.12 <i>N</i> -((2,3-Dimethoxyphenyl)(phenyl)methylen)cyclohexanamin (102).....	161
3.3.13 <i>N</i> -((2,3-Dimethoxyphenyl)(naphthalen-2-yl)methylen)cyclohexanamin (108)...	163
3.3.14 <i>N</i> -((2,3-Dimethoxyphenyl)(2-methoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (109)	165
3.3.15 (<i>E</i>)-4-Methoxy- <i>N</i> -((2-methoxyphenyl)(phenyl)methylen)anilin (118).....	166
4 Folgereaktionen	168
4.1 Synthese von <i>N</i> -Benzhydrylanilin (119).....	168
4.2 Synthese von Benzophenon (120)	170
VI Literaturverzeichnis	171
VII Anhang.....	181
Kristallstrukturanalysen.....	181
1. Bisanisol (14)	181
2. Ketimin 118	184
Danksagung	191

Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström
acac	Acetylacetonat
APT	Attached Proton Test
aq.	wässrige Lösung
Ar	Aryl
Ber.	Berechnet
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
cat.	katalytisch
COSY	Correlation Spectroscopy
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenacetonato
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIPA	Diisopropylamin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DPA	2,6-Diisopropylanilin
DPEphos	Bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan

EI	Elektronenstoss-Ionisation
eq	Äquivalente
ESI	Electron Spray Ionisation
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
Gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HMA	Halogen-Metall-Austausch
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlated
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<i>i</i> Pr	Isopropyl
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
LHA	Lithium-Halogen-Austausch
LM	Lösungsmittel
M	Molare Masse
MCR	multicomponent reaction
Me	Methyl
Mes	2,3,5-Trimethylphenyl (Mesityl)
MHz	Megahertz
min	Minunte(n)
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MS	Massenspektrometrie
<i>m/z</i>	Masse zu Ladungsverhältnis

<i>m/z</i>	Masse zu Ladungsverhältnis
NHC	<i>N</i> -heterocyclisches Carben
nm	Nanometer
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernmagnetresonanzspektroskopie
NOESY	Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy
OAc	Acetat
OTf	Trifluoromethansulfonat (Triflat)
Ph	Phenyl
ppm	Parts per million
rt	Raumtemperatur
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
TMS	Trimethylsilyl
TMSCI	Chlortrimethylsilan
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
v/v	Volumenanteil
Zn*	Rieke-Zink
üN	über Nacht
µm	Mikrometer

Theoretischer Teil

I Einleitung

Die Erforschung und Entwicklung neuer analytischer und experimenteller Methoden ermöglichte im vergangenen Jahrhundert die Synthese unzähliger organischer Verbindungen, die heutzutage Anwendung in High-Tech-Materialien, Düngemitteln, Bekleidung, Kosmetika, Farbstoffen, Polymeren, Pharmazeutika und Pestiziden finden.^[1,2] Das auf dieser breiten Einsatzmöglichkeit basierende und stetig wachsende Interesse von Industrie und Wissenschaft an organischen Verbindungen stellt Chemiker vor immer größere Herausforderungen.

Das breite Spektrum der zu synthetisierenden Moleküle sowie der Wunsch nach ökonomischen und umweltfreundlicheren Syntheserouten, um die Zielverbindung aus kostengünstigen und leicht zugänglichen Materialien herzustellen, sind alltägliche Probleme des Chemikers, deren Lösungen oftmals neue, effizientere Synthesestrategien erfordern. Dabei nimmt die Ausbildung neuer C-C-Bindungen zur Verknüpfung zweier oder mehrerer sterisch anspruchsvoller und hochfunktionalisierter Moleküle eine besondere Rolle ein.^[2,4,5,6]

C-C-Bindungen bilden das Rückgrat jeglichen organischen Materials. Folglich zählen ihre Knüpfungen zu den wichtigsten Reaktionen in der organischen Chemie. Dies erklärt auch, warum herkömmliche Verfahren durch fortlaufend neu entwickelte Methoden der C-C-Verknüpfung größtenteils abgelöst werden.^[3,4]

Eine Möglichkeit hierfür bieten Übergangsmetallkatalysierte Kupplungs- und Kreuzkupplungsreaktionen, bei denen funktionalisierte Organometallreagenzien zum Einsatz kommen.^[5] Eines der am häufigsten verwendeten Übergangsmetalle in Kupplungsreaktionen ist Palladium.^[9] Dies beruht mitunter darauf, dass Palladiumorganyle eine Reihe von günstigen Eigenschaften besitzen, wie die Toleranz zahlreicher funktioneller Gruppen, die vergleichsweise geringe Luft- und Wasserempfindlichkeit sowie die geringe Toxizität. Des Weiteren ermöglichen Palladiumorganyle durch reduktive Eliminierung die direkte Verknüpfung zweier organischer Reste innerhalb eines Katalysezyklus.^[6]

Neben Palladium können auch andere Übergangsmetalle wie Nickel-, Eisen-, Cobalt-, Rhodium- oder Iridiumverbindungen u.a. als Katalysatoren bei Kupplungsreaktionen eingesetzt werden.^[7]

Wenngleich bei der Organopalladiumchemie verschiedene Metallorganyle als Transmetallierungsreagenzien verwendet werden können, kann die C-C-Verknüpfung bei Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen mit Hilfe eines gemeinsamen Mechanismus (Abbildung 1) beschrieben werden, auf den im Folgenden näher eingegangen wird.

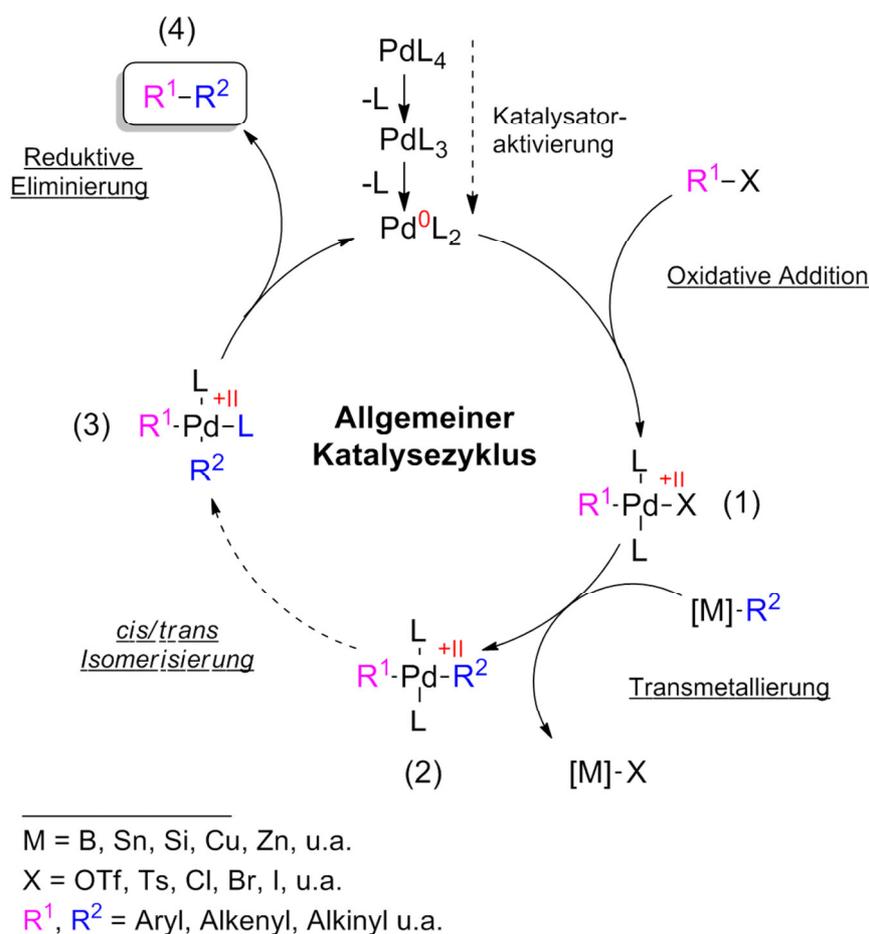


Abbildung 1. Allgemeiner Mechanismus der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung

Zu Beginn des Katalysezyklus wird der aktive, ungesättigte Palladium(0)-Komplex Pd⁰L₂ (d¹⁰) *in situ* aus der eingesetzten Palladium-Spezies PdL₄ durch Ligandendissoziation gebildet. Dabei kann anstelle des Palladium(0)- auch eine Palladium(II)-Verbindung wie PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(acac)₂ u.a. als Präkatalysator eingesetzt werden, die jedoch in einem vorgelagerten Schritt zur aktiven Palladium(0)-Spezies reduziert werden muss. Dies erfolgt überwiegend durch das zu kuppelnde Metallorganyl oder durch Zusatz weiterer Liganden. Mittels oxidativer Addition von R¹-X an die katalytisch aktive Pd(0)-Spezies wird der Komplex (1) bei gleichzeitiger Oxidation des Palladiums gebildet. Die Reaktivität der C-X-Bindung kann hierbei wie folgt eingestuft werden: C – I > C – OTf ≥ C – Br >> C – Cl >>> C – F.^[8]

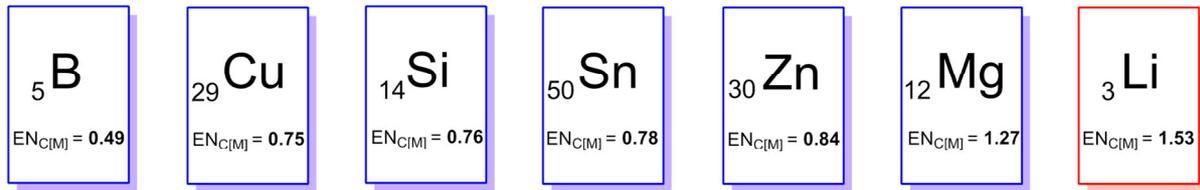
Im Folgenden findet mit einer Organometallverbindung $R^2-[M]$ die Transmetallierung (häufig auch als Sigma-Metathese bezeichnet) statt. Triebkraft dieser Folgereaktion sind die unterschiedlichen Elektronegativitäten der eingesetzten Metalle. Der organische Rest R^2 wird während der Transmetallierung vom elektropositiveren Metall $[M]$ auf das elektronegativere Palladium unter Beibehaltung der Oxidationsstufe übertragen, wobei sich ein Diorganopalladium(II)-Komplex (2) bildet.

Die Wahl der eingesetzten Organometallverbindung bestimmt im folgenden Schritt, ob eine cis/trans-Isomerisierung am Palladium(II)-Komplex (3) erfolgt. Dabei sind vor allem Zinnorganyle zu nennen, die während des beschriebenen Katalysezyklus eine cis/trans-Isomerisierung eingehen.^[9] In einer anschließenden reduktiven Eliminierung wird der Katalysator durch Freisetzung der verknüpften organischen Reste (4) zu Pd^0L_2 reduziert und somit regeneriert. Der Katalysezyklus beginnt von vorne.^[10]

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden zahlreiche Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktionen in der Literatur ausführlich diskutiert, wobei neben bororganischen Verbindungen (Suzuki-Miyaura-Kupplung)^[11,12] auch Organostannane (Stille-Reaktion)^[13] sowie magnesiumorganischen- (Kumada-Kupplung)^[14], zinkorganischen (Negishi-Kupplung)^[15] und siliziumorganischen Verbindungen (Hiyama-Kupplung)^[16] häufig als metallierte Kupplungsvorläufer eingesetzt wurden.^[2,17,18]

Hierbei ist zu erwähnen, dass die Pioniere *R.F. Heck*, *E.-I. Negishi* und *A. Suzuki* für ihre Arbeit auf dem Gebiet der Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen im Jahr 2010 mit dem Nobelpreis in Chemie ausgezeichnet wurden.^[19]

Die Organometallreagenzien unterscheiden sich insbesondere durch eine mehr oder weniger polare Bindung zwischen dem Metall- und Kohlenstoffatom ($[M]^{\delta+} - C^{\delta-}$)^[6], wobei die Reaktivität des verwendeten Metallorganyls in hohem Maße von der Elektronegativität des Metalls beeinflusst wird. Dabei gilt im Allgemeinen, dass organometallische Reagenzien mit zunehmenden ionischen Bindungscharakter nucleophiler und somit in der Transmetallierung reaktiver sind als jene mit stärker ausgeprägten kovalenten Charakter (Abbildung 2).^[6]



Zunehmender, ionischer Charakter der Kohlenstoff-Metall-Bindung; zunehmende Reaktivität der Organometall-Spezies

B, Cu, Si, Sn, Zn, Mg = Können Transmetallierungen in Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen eingehen.

Li = Geht im Allgemeinen nur schlecht Transmetallierungen in Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen ein.

Abbildung 2: Elektronegativitätsdifferenz ausgewählter Metalle zu Kohlenstoff (EN_C=2.5)^[3,20]

Organolithium- und Magnesiumverbindungen werden aufgrund ihrer geringen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen nur selten als Kupplungspartner eingesetzt. Die hohe Reaktivität führt dazu, dass sie neben der Transmetallierung auch Metall-Halogen-Austauschreaktionen mit dem zu kuppelnden R¹-X (Abbildung 1) eingehen können, was zu unerwünschten Nebenprodukten führt.^[21] Dabei nimmt die Wahl des eingesetzten Halogens am R¹-X entscheidenden Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit des Metall-Halogen-Austausches und somit auf die zu erwartende Produktverteilung (Abbildung 3).



R^{1,2} = organischer Rest

X¹ = - Cl (kein Metall-Halogen-Austausch)

- Br (langsamer Metall-Halogen-Austausch)

- I (schneller Metall-Halogen-Austausch)

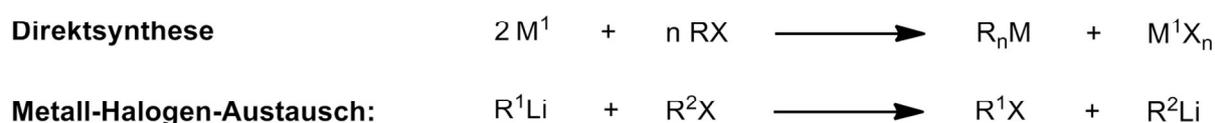
X² = Cl, Br, I

Abbildung 3: Metall-Halogen-Austausch am Beispiel von Organomagnesiumreagenzien^[6]

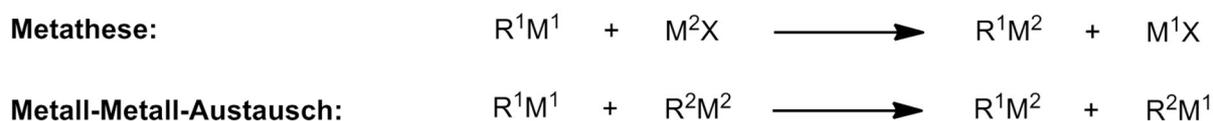
Unter diesem Gesichtspunkt erweist sich die Verwendung von Organoborverbindungen, die normalerweise keine Metall-Halogen-Austauschreaktionen eingehen, bei Palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen als günstig, da keine Nebenprodukte zu erwarten sind. Diese „Selektivität“ wirkt sich jedoch auf die der Reaktionsgeschwindigkeit der Transmetallierung aus.

Organolithium- und Magnesiumverbindungen werden aufgrund ihrer hohen Reaktivität und guten Zugänglichkeit häufig als Vorläufer verwendet, um die benötigten, unreaktiveren Organometallspezies eines Metall-Metall-Austausches *in situ* zu erzeugen.^[6,22] Dabei lassen sich die entsprechenden Verbindungen mit Hilfe eines Metall-Halogen-Austausches oder einer Direktsynthese herstellen (Abbildung 3).

Synthese der reaktiven Organolithium- bzw. Organomagnesiumverbindung:



Synthese der unreaktiveren Organometallspezies:



[M¹] = Li, Mg

[M²] = Zn, Cu, B, etc.

R = organischer Rest

X = I, Br, selten Cl, nie F

Abbildung 3: Allgemeine Syntheserouten zur Darstellung funktionalisierter Organometallreagenzien^[6]

Mit Blick auf die Entwicklung atomökonomischer und umweltfreundlicher Synthesestrategien wurde in den vergangenen Jahrzehnten neben der bereits beschriebenen Übergangsmetallkatalyse auch die Mehrkomponentenreaktion als eine Methode untersucht, die effiziente Synthesen erlaubt. Dieser Reaktionstyp wird im Folgenden erläutert.

1 Mehrkomponentenreaktionen

Mehrkomponentenreaktionen („MCR“, multicomponent reaction), d.h. Reaktionen, die drei oder mehr Startmaterialien in nur einem Reaktionsschritt zu einem einzigen Produkt, das die meisten Atome der Ausgangsverbindungen enthält, umsetzen, finden seit einigen Jahren breites Interesse.^[23,24] Sie besitzen gegenüber herkömmlichen mehrstufigen Synthesen eine Reihe von Vorteilen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Da die Wahrscheinlichkeit eines gleichzeitigen Zusammenstoßes von drei oder mehr voneinander unabhängigen Molekülen äußerst gering ist, wird der zugrundeliegende Mechanismus einer Multikomponentenreaktion als eine Abfolge von Reaktionsschritten verstanden, wobei diese oftmals Gleichgewichtsreaktionen sind (mit Ausnahme der abschließenden Reaktion, die zumeist irreversibel abläuft z.B. eine Umlagerung oder eine C-C-Verknüpfung) und sich gegenseitig so beeinflussen, dass die Ausbildung eines Produkts bevorzugt wird.^[23] Dies erklärt auch, warum MCRs in aller Regel selektiv sind, d.h. neben dem gewünschten Produkt nur wenige bis keine Nebenprodukte entstehen.^[25] Ein weiterer Vorteil der Multikomponentenreaktion ist, dass eine Reduzierung der benötigten Syntheseschritte auch den Aufwand meist erheblich reduziert.

Als eine der ersten Mehrkomponentenreaktionen kann die Strecker-Synthese (1850) angeführt werden, die die einstufige Synthese von α -Aminonitrilen aus Aldehyden, Aminen und Blausäure ermöglicht (Abbildung 4).^[26]

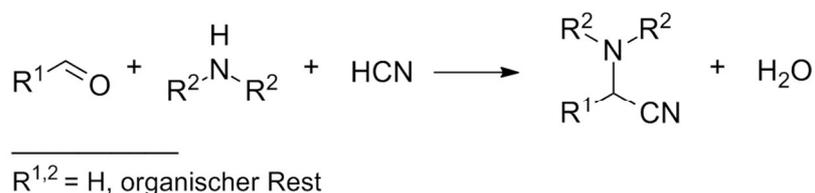
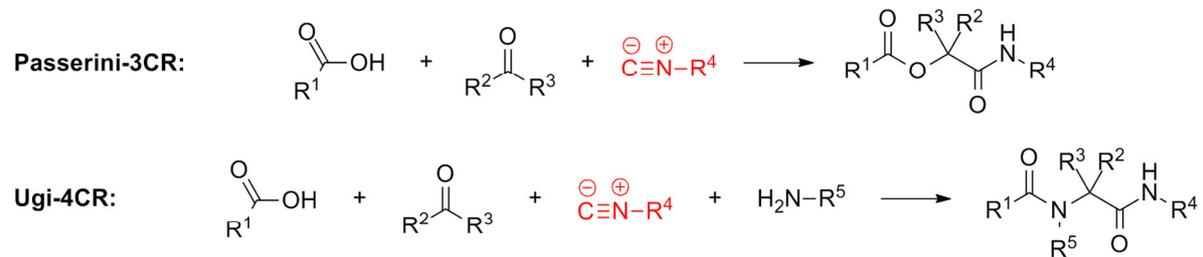


Abbildung 4: Beispiel einer MCR; die Strecker-Synthese

Die Entwicklung neuer MCRs führte folgend zu einer Reihe von Namensreaktionen wie die Hantzsch-Dihydropyridinsynthese (1882)^[27], die Radziszewski-Imidazolsynthese (1882)^[28], die Hantzsch-Pyrrolsynthese (1890)^[29,30], die Biginelli-Reaktion (1893)^[31], die Mannich-Reaktion (1912)^[32], die Passerini-Dreikomponentenreaktion (1921)^[33] oder die Ugi-Vier-

komponentenreaktion (1959)^[34], die auch heute noch in der Synthese eingesetzt werden (Abbildung 5).^[29,35]



$R^{1-3,5} = \text{H, organischer Rest}$

$R^4 = \text{organischer Rest}$

Abbildung 5: Passerini- und Ugi-Reaktion (Isocyanide rot gekennzeichnet)

Die von *Passerini* und *Ugi* publizierten Mehrkomponentenreaktionen nehmen hierbei eine besondere Rolle ein, da sie die Stoffklasse der Isocyanide erstmals als Komponente in MCRs einsetzten und so neue Anwendungsbereiche dieser Verbindungsklasse aufgezeigt haben.

2 Die Verbindungsklasse der Isocyanide

Isocyanide (früher auch Isonitrile genannt) erfahren gerade in der modernen Chemie ein stetig wachsendes Interesse. Obwohl sich die Chemie rund um diese Verbindungsklasse in den letzten einhundert Jahren als äußerst vielfältig erwies, blieb der Einsatz von Isocyaniden in chemischen Reaktionen aufgrund schlechter Zugänglichkeit, des stark unangenehmen Geruchs sowie geringer Produktausbeuten jedoch lange Zeit weitestgehend unerforscht.^[36,37]

Die erste Synthese eines Isocyanides (Allylisocyanid) gelang *Lieke* im Jahr 1859, der es zu Anfang nicht als das solche erkannte, sondern es als eine Art Nitrilderivat identifizierte.^[38] Dabei stellte er das Allylisocyanid aus Allyliodid und Silbercyanid her. Problematisch war dabei, dass die geringe Substratbreite dieser Substitutionsreaktion nur wenig Raum für die Synthese weiterer Isocyanide ließ.^[29]

Erst im Jahre 1868 konnte *Gautier* den isomeren Zusammenhang zwischen Isocyaniden und Nitrilen aufklären.^[39] Noch im selben Jahr gelang es *Hofmann*, Isocyanide mit Hilfe einer neuen und einfacheren Synthese aus primären Aminen, Chloroform und Pottasche herzustellen.^[40]

Mit dem Ziel einer verbesserten Reaktionseffizienz wurde in den folgenden Jahrzehnten die von *Hofmann* beschriebene Synthese durch Dutzende weiterer Verfahren zur Isocyanidherstellung abgelöst bzw. verbessert. Dabei ist vor allem die Dehydratisierung von Formamiden unter Verwendung von Phosgenen bzw. Phosgensatzstoffen oder Phosphoryltrichlorid (Abbildung 6)^[41] und zugesetzten Basen aufgrund der leichten Zugänglichkeit und Substratbreite zu nennen.^[29]

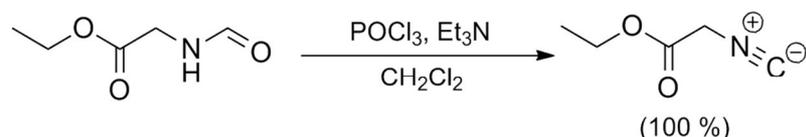


Abbildung 6: Darstellung von Isocyaniden unter Verwendung von POCl_3 ^[41]

Bedingt durch diese verbesserte Darstellung von Isocyaniden konnten bis zum Jahre 1971 einige hundert verschiedene Isocyanide in der Literatur beschrieben und auf ihre chemischen Eigenschaften hin untersucht werden.^[29]

Isocyanide setzen sich aus einem organischen Rest (R) und einer außergewöhnlichen funktionellen Gruppe (-NC) zusammen (Abbildung 7), die ein nucleophiles Zentrum am funktionellen Isocyanidkohlenstoff aufweist.

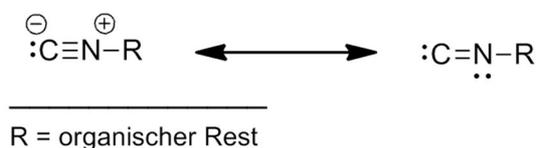


Abbildung 6: Verbindungsklasse der Isocyanide

Sie zeigen eine Reihe nützlicher und charakteristischer Eigenschaften, die häufig in Mehrkomponentenreaktionen ausgenutzt werden. So ist die Gruppe der Isocyanide neben den vergleichsweise kurzlebigen Carbenen und Kohlenstoffmonoxid die einzige derzeit bekannte, beständige Klasse organischer Verbindungen, bei der das Kohlenstoffatom der funktionellen Gruppe divalent ist. Diese Hybridisierung ermöglicht es Isocyaniden mittels einer α -Addition den formal zweiwertigen Kohlenstoff zu einem vierwertigen Kohlenstoff zu oxidieren, was die besondere Reaktivität der funktionellen Gruppe der Isocyanide erklärt.^[42] Dabei können Isocyanide gleichermaßen Reaktionen mit Nucleophilen und Elektrophilen am Isocyanidkohlenstoff eingehen, wobei sich das α -Addukt bildet. Auch hierbei lassen sich Analogien zu den Verbindungsklassen der Carbene und des Kohlenstoffmonoxids (s.u.) erkennen.

Neben der α -Addition zählen auch die leichte Bildung von Radikalen und die Acidität, die die Bildung von α -metallierten Isocyaniden ermöglicht, zu den typischen Eigenschaften der Isocyanide.^[29,43]

3.1 Carbonylierende MCRs zum Aufbau von Carbonsäurederivaten

Die Integration eines C₁-Bausteins mittels CO-Insertion in Palladium-katalysierten MCRs ist ein effizientes Verfahren, um Carbonylgruppen in das Reaktionsprodukt einzuführen. Mitte der 80er Jahre publizierte *Heck* die erste intermolekulare Palladium-katalysierte Dreikomponentenreaktion, bei der neben Aryl-, Vinyl-, oder Benzylhalogeniden und Alkoholen oder Aminen als Nucleophile auch CO als Startmaterial eingesetzt wurden.^[44] Die Reaktion lief zumeist bei 60-140 °C und unter 5-60 bar CO-Druck ab.^[45]

Die Möglichkeit der Variation des eingesetzten Nucleophils (Alkohol „Alkoxy-carbonylierung“, Amine „Aminocarbonylierung“, Wasser „Hydroxycarbonylierung“, Hydride, Fluoride, Carboxylate oder Metallorganyle) eröffnete gleichzeitig neue Wege, um unterschiedliche Verbindungsklassen mit nur einem Verfahren synthetisieren zu können (Abbildung 9).^[45]

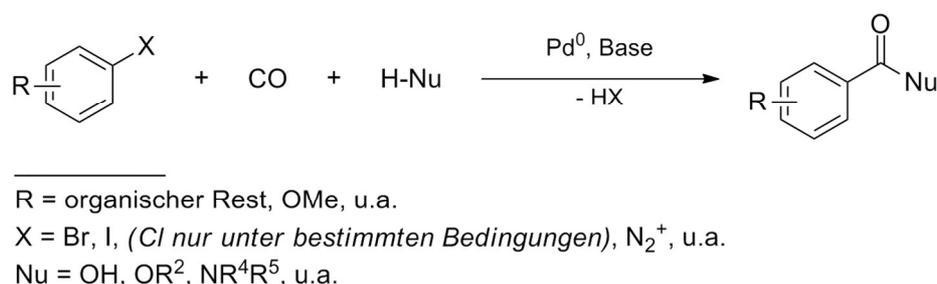


Abbildung 9: Allgemeine Reaktionsgleichung der Carbonylierung mit variablen Nucleophil (am Beispiel von Aryl-X-Verbindungen).^[45]

Heck legte somit den Grundstein für eine jahrzehntelange Forschung auf dem Gebiet der Übergangsmetallkatalysierten, carbonylierenden Mehrkomponentenreaktionen, die noch heute breite Einsatzmöglichkeiten in der organischen Synthesechemie finden.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass es je nach eingesetzter Base auch zur zweifachen Insertion von CO und somit zur zweifachen Carbonylierung kommen kann.

So zeigte *Uozumi* 2001, dass der Einsatz starker Basen wie DABCO und die Verwendung von primären Aminen zu einer selektiven Ausbildung des Doppelinsertionsproduktes (α -Ketoamide) führt (Abbildung 10).^[46]

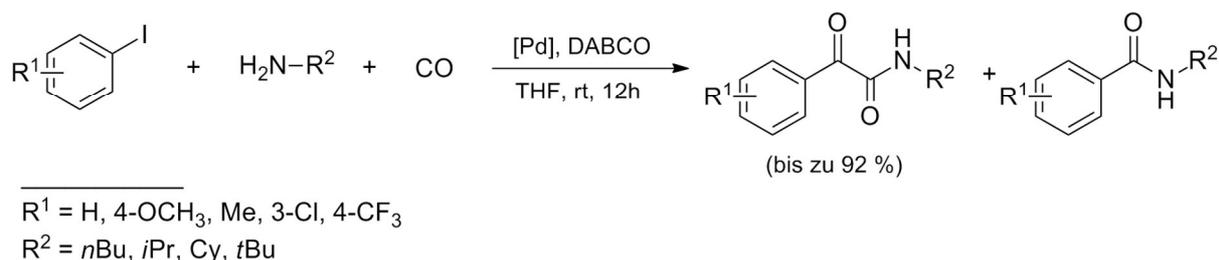


Abbildung 10: Palladium-katalysierte Zweifachcarbonylierung unter Verwendung von primären Aminen und DABCO nach *Uozumi et. al.*^[46]

3.2 Carbonylierende Kreuzkupplungsreaktionen

Die Verknüpfung von Palladium-katalysierten, carbonylierenden Kupplungsreaktionen unter Verwendung von Organometallreagenzien wird als carbonylierende Kreuzkupplungsreaktion bezeichnet, die heutzutage vor allem zum Aufbau von symmetrischen und unsymmetrischen Ketonen eingesetzt wird.

Dabei haben sich jene Metallorganyle bewährt, die vergleichsweise langsam transmetallisieren; dies betrifft insbesondere Organoborane bzw. -borate (Carbonylierende Suzuki-Kupplung)^[47,48] und Organozinnverbindungen (Carbonylierende Stille-Kupplung)^[49], aber auch Organosilan-^[50], Organoaluminium-^[51], Organoantimon-^[52], Organoindium-^[53] sowie Organozinkverbindungen (Carbonylierende Negishi-Kupplung)^[54] (Abbildung 11).

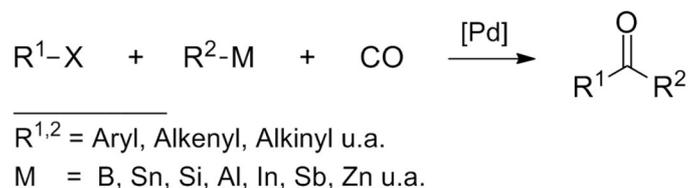


Abbildung 11: Allgemeine Reaktionsgleichung für carbonylierende Kreuzkupplungsreaktionen.

Auch hierbei lässt sich der ablaufende Mechanismus analog Abbildung 1 für die beschriebenen, in der Literatur angeführten Organometallreagenzien zusammenfassend formulieren (Abbildung 12).

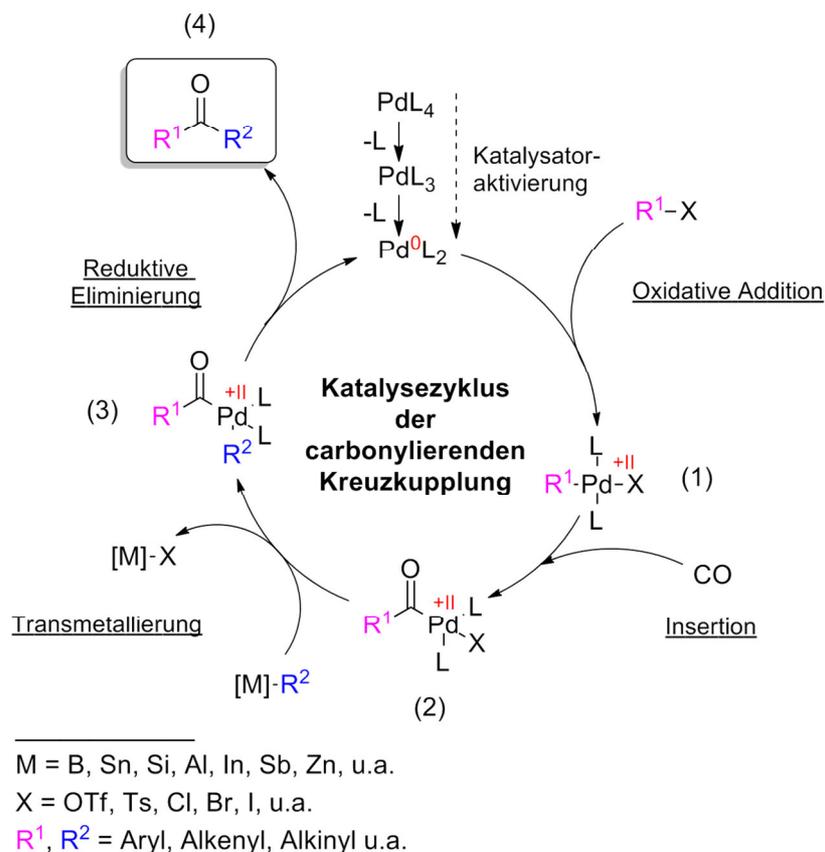


Abbildung 12: Allgemeiner Mechanismus der Palladium-katalysierten, carbonylierenden Kreuzkupplungsreaktion

Die 1,1-Insertionsreaktion des Kohlenstoffmonoxids erfolgt, nachdem die oxidative Addition stattgefunden hat. Folgend wird aus dem so erhaltenen Palladium-Acyl-Komplex (2) mittels Transmetallierung (3) gefolgt von irreversibler, reduktiver Eliminierung das Keton freigesetzt (4) und der Katalysator regeneriert. Die Katalyse beginnt von vorne.

Wenngleich die Literatur auf einige mögliche Organometallreagenzien bei Palladium-katalysierten, carbonylierenden Reaktionen verweist, wurden in den letzten dreißig Jahren vor allem carbonylierende Stille- und Suzuki-Kupplung ausführlich beschrieben und diskutiert. Dies begründet sich dadurch, dass die Umsetzung von organischen Halogen- bzw. Pseudohalogenverbindungen mit CO und Boranen bzw. Boraten oder toxischen Stannanen in Anwesenheit eines geeigneten Katalysators viele funktionelle Gruppen toleriert und demnach ein breites und vielseitiges Anwendungsfeld für den organischen Synthesechemiker bietet.

3.3 Imidoylierende Kreuzkupplungsreaktionen

Takashi et. al. zeigte im Jahr 2002, dass stöchiometrische Mengen *o*-Alkenylphenylisocyanide in einige Methylpalladiumkomplexe insertieren und stabile (η^3 -Indolyl-methyl)-Palladium-Komplexe bilden^[36,55], die sich anschließend mit sekundären Aminen zu 2-Methyl-3-(aminomethyl)indolen umsetzen ließen.

Basierend auf dieser Erkenntnis gelang es *Takashi* noch im selben Jahr mit Hilfe einer Palladium-katalysierten Dreikomponentenreaktion aus *o*-Vinylphenylisocyaniden, Aryliodiden oder Aryltriflaten und Diethylamin 2,3-disubstituierte Indolderivate in mäßigen Ausbeuten zu synthetisieren (Abbildung 13).^[56]

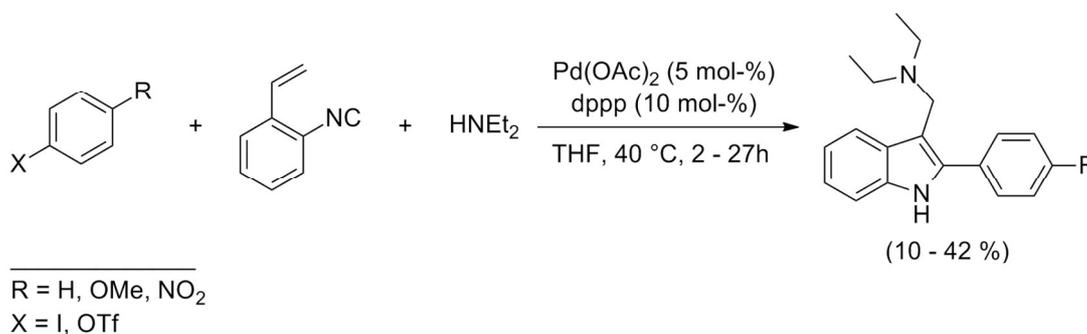


Abbildung 13: Palladium-katalysierte Dreikomponentenreaktion zur Synthese von 2,3-disubstituierten Indolderivaten aus *o*-Vinylphenylisocyaniden nach *Takashi et al.*^[56]

Die Quintessenz, die man aus obiger Reaktion ziehen kann, ist, dass Isocyanide sich in Palladium-katalysierten Reaktionen ähnlich verhalten wie CO.^[57]

Diese Erkenntnis macht die Verbindungsklasse der Isocyanide für Übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktionen sehr wertvoll, da sie auf der einen Seite das gewünschte 1,1-Insertionsverhalten von CO teilen und zusätzlich eine Reihe günstiger Eigenschaften für die organische Synthesechemie mit einbringen; dabei sind vor allem die geringe Toxizität der Isocyanide, der stöchiometrische Einsatz sowie die Möglichkeit, durch eine einfache Veränderung des organischen Restes, vielfältige, stickstoffhaltige Verbindungen zu synthetisieren (Diversifikation), zu nennen (Abbildung 14).

	<u>Kohlenstoffmonoxid</u>	<u>Isocyanid</u>
	$\ominus \text{C} \equiv \text{O} \oplus$	$\ominus \text{C} \equiv \text{N}^{\oplus} - \text{R}$
<u>Aggregatzustand:</u>	gas	solid, liquid
<u>Stöchiometrischer Einsatz:</u>	Überschuss	möglich
<u>Toxisch:</u>	Ja	geringfügig
<u>Insertionsverhalten:</u>	1,1	1,1
<u>Mehrfachinsertion:</u>	nur unter bestimmten Reaktionsbedingungen	Ja
<u>Diversifikation:</u>	Nein	Ja, durch Abwandlung von R
R = organischer Rest		

Abbildung 14: Eigenschaftsvergleich von CO und der Verbindungsklasse der Isocyanide

Die funktionelle Gruppe der Isocyanide und CO sind zueinander isolobal, d.h. sie bestehen nicht nur aus derselben Atomanzahl und zeigen die gleiche Elektronenzahl wie Elektronenkonfiguration (isoelektronische Eigenschaft), sondern haben zudem auch eine identische Gesamtladung. Dies erklärt auch, warum Isocyanide gleiche Grundreaktionen eingehen wie CO. Dennoch verhalten sich Isocyanide chemisch nicht gänzlich gleich.^[58]

Vergleicht man das Dipolmoment freier Isocyanide mit dem von CO, so lassen sich hierbei Unterschiede erkennen. Während CO ein Dipolmoment von 0.12 D. aufweist, zeigt zum Beispiel PhNC einen beträchtlich größeren Wert von 3.44 D, was Isocyanide im Allgemeinen zu deutlich besseren Basen macht als CO.^[59] Das deutet darauf hin, dass Isocyanide die Funktion des Sigma-Liganden auch dann noch in Metallkomplexen erfüllen können, wenn dies für CO nicht mehr möglich ist. Dies könnte sich bei imidoylierenden Kupplungsreaktionen als Vorteil erweisen (Abbildung 16).

Kommt es zur Koordination von CO oder einer Isocyanidspezies am Metall, so wird mit Hilfe des freien Elektronenpaares am divalenten Kohlenstoff eine σ -Bindung vom Kohlenstoff zum Metall sowie eine Rückbindung, die Elektronen vom Metall in das nichtbindenden π^* -Orbital

des Liganden (π_{CO^*} , π_{CN^*}) überträgt, gebildet. σ - und π -Bindung verstärken sich dabei gegenseitig (Abbildung 15).^[59,60]

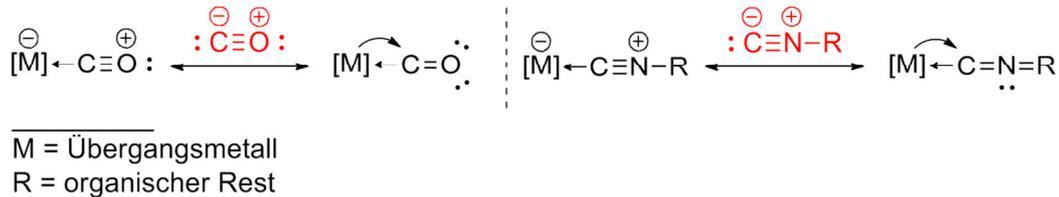


Abbildung 15: Darstellung der Metall-Ligand-Bindung (CO und Isocyanidspezies)^[61]

Betrachtet man das zu Grunde liegende Molekülorbitalschema einer Metallcarbonyl- bzw. Metallisocyanidbindung, so lässt sich die bessere Koordinationsfähigkeit der Isocyanide im Vergleich zu CO anhand geringfügiger Energieunterschiede zwischen den Orbitalen der Liganden (CO oder CNR) erklären (Abbildung 16).^[60,62,63]

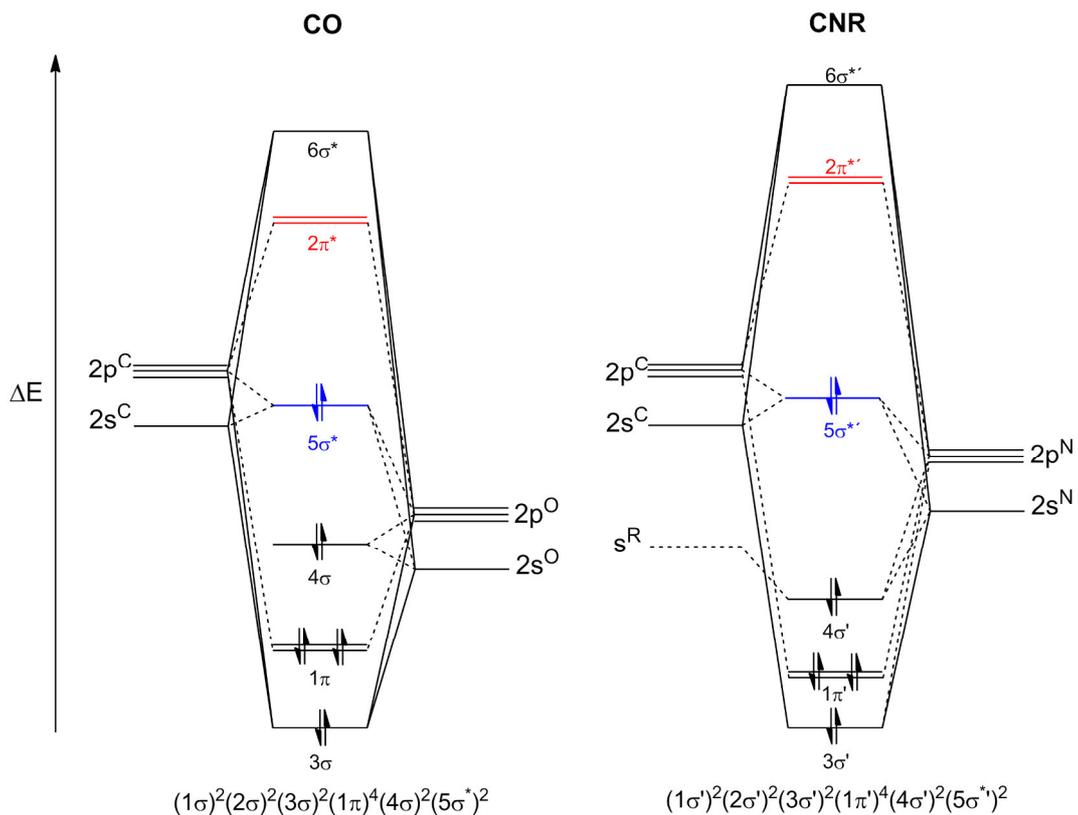


Abbildung 16: MO-Schema für CO und CNR als Liganden (*nicht maßstabsgetreu*)^[60,62]

Die Orbitale, die für eine Bindung zwischen Metall und Ligand verantwortlich sind, sind in beiden Fällen die farblich hervorgehobenen antibindenden $5\sigma^*$ - (σ -Bindung) und $2\pi^*$ - (π -Rückbindung) Orbitale.

Das vergleichsweise leicht angehobene Energieniveau des besetzten $5\sigma^*$ -Orbitals der CNR-Spezies bedingt die energetisch günstigere Ausbildung der M-C- σ -Bindung und macht die Verbindungsklasse der Isocyanide im Vergleich zu CO zu besseren σ -Donoren, wo hingegen die Erhöhung des nichtbesetzten $2\pi^*$ -Orbitals diese als schlechtere π -Akzeptoren identifiziert und in der Folge die Metallrückbindung erschwert.

Wenngleich Isocyanide in Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen die im Vorfeld beschriebenen nützlichen Eigenschaften bieten, haben sich imidoylierende gegenüber carbonylierenden Kreuzkupplungsreaktionen lange Zeit in der organischen Synthesechemie nicht durchgesetzt. Gründe für die seltene Anwendung imidoylierender Kreuzkupplungsreaktionen könnten der besonders unangenehme Geruch (s.o.), aber auch (je nach Wahl der Isocyanidverbindung, der zugesetzten Liganden, dem Lösungsmittel oder den Reaktionsbedingungen) die Tendenz der Isocyanide zur Mehrfachinsertion sein (Abbildung 17).^[57,64]

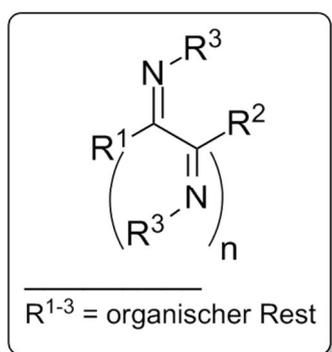


Abbildung 17: Mögliches Produkt bei imidoylierenden Kreuzkupplungsreaktionen; mehrfachinsertion von Isocyaniden^[57]

Die geringe Beachtung der Isocyanide änderte sich in den letzten Jahren. Die Anzahl von Publikation, die imidoylierende Kupplungen thematisierten, stieg markant an, da Industrie und Forschung die Substanzklasse der Isocyanide als flexiblen und vielseitig einsetzbaren C₁-Baustein bei der Synthese von Feinchemikalien für sich entdeckten.^[57]

Als eine der ersten veröffentlichten *Kosugi* und *Migita et. al.* im Jahr 1986 eine imidoylierende Kreuzkupplung unter der Miteinbeziehung von Organometallreagenzien. Sie beschrieben eine Palladium-katalysierte Mehrkomponentenreaktion, die *tert*-Butylisocyanid (**1**), Brombenzol (**2**) und funktionalisierte Organozinnreagenzien umsetzte (Abbildung 17).^[57,65]

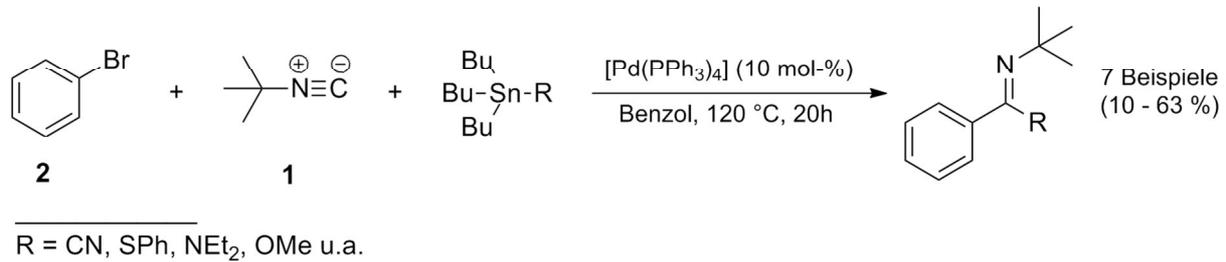


Abbildung 17: Imidoylierende Kreuzkupplung mit Zinnorganyleen nach *Kosugi/Migita et. al.*^[65]

Der dabei ablaufende, allgemeine Katalysezyklus der imidoylierenden Kreuzkupplung kann in Analogie zur carbonylierenden Katalyse (s.o.) dargestellt werden (Abbildung 18). Dieser wurde ebenfalls in der Literatur ausführlich beschrieben und diskutiert^[66–69], weshalb an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen wird.

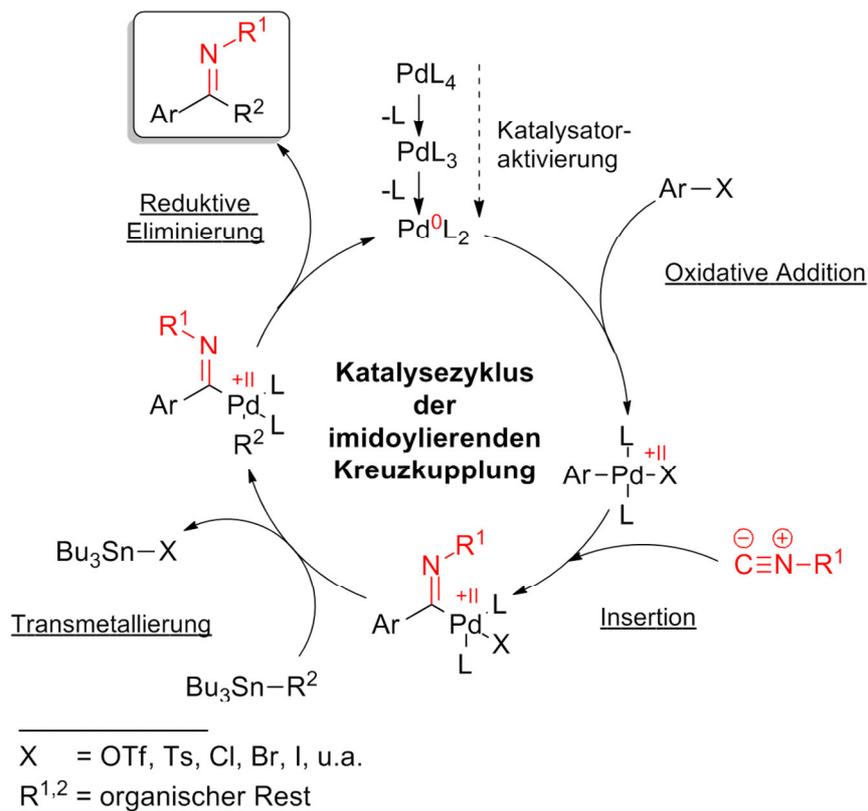
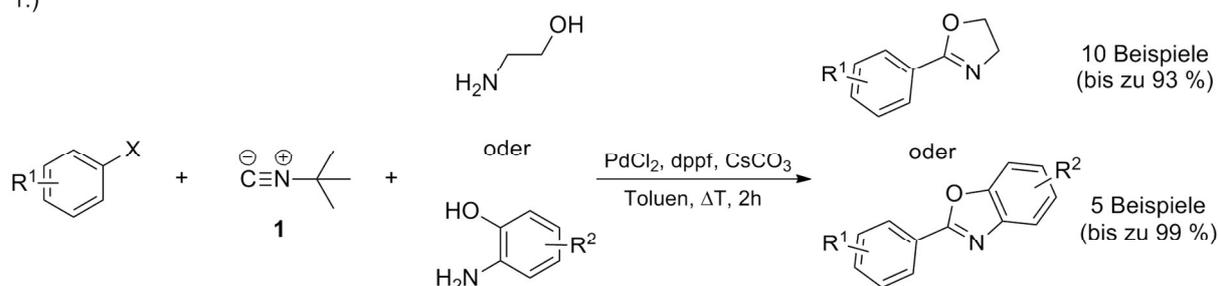


Abbildung 18: Allgemeiner Katalysezyklus einer imidoylierenden Kreuzkupplungsreaktion unter Verwendung von Arylhalogeniden bzw. Pseudohalogeniden und Organozinnreagenzien^[66–69]

Basierend auf der von *Kosugi* und *Migita et. al.* entwickelten Methode (Abbildung 17) zeigten *Whitby et. al.*^[70,71] und später *Jiang et. al.*^[67], dass die eingesetzten toxischen Zinnorganyle gegen leichter zugängliche Nucleophile wie Amine, Alkohole oder Wasser ausgetauscht werden können. *Whitby et. al.* berichtete ferner, dass *tert*-Butylisocyanid die einzige reaktive Isocyanidspezies bei der beschriebenen Amidinierung von Brombenzol war, was gleichzeitig die Anwendungsmöglichkeiten der Reaktion deutlich einschränkte.^[70,71]

Im Jahr 2011 verwiesen *Lang et. al.*^[72] und später *Shipman et. al.*^[73] auf neue Einsatzgebiete der imidoylierenden Kreuzkupplungsreaktion. So gelang es ihnen unter Verwendung von Isocyanid **1** und Aminen, die ein weiteres nucleophiles Zentrum tragen, *tert*-Butylamin in einem zusätzlichen Cyclisierungsschritt zu eliminieren und so gemäß der Arylaminiierung nach *Buchwald-Hartwig*^[74] *N*-Heterocyclen in guten Ausbeuten herzustellen (Abbildung 19).

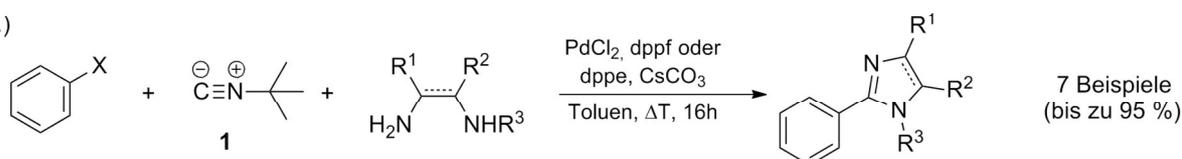
1.)



X = I, Br, OTf

R¹ = OMe, Ph, Me, Cl, u.a.R² = Me, Cl

2.)



X = Cl, Br, I, OTf

R¹⁻³ = H, organischer Rest

Abbildung 19: Aufbau von Heterocyclen mittels imidoylierender Kreuzkupplung nach *Lang et. al.* (1) und *Shipman et. al.* (2)^[72,73]

Ein Jahr später beschrieben *Jiang et. al.* eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung, bei der verschiedene Isocyanide zur stereoselektiven Synthese von (3*E*)-(Imino)isoindolin-1-on und weiterer Derivate eingesetzt wurden (Abbildung 20).^[66]

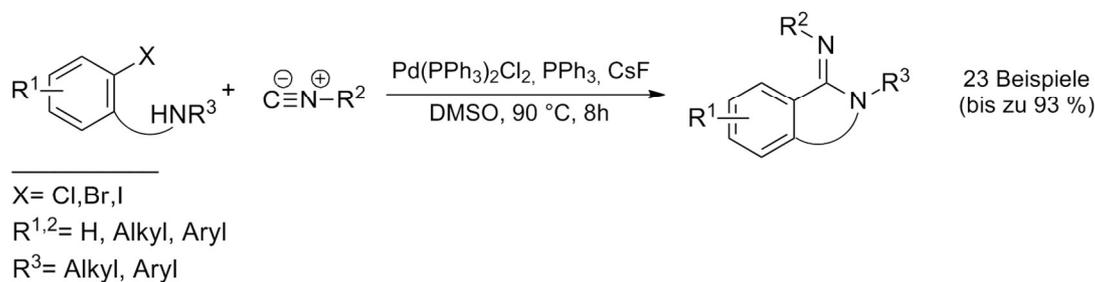


Abbildung 20: Synthese stereoselektiver (3*E*)-(Imino)isoindolin-1-on nach *Jiang et. al.*^[66,67]

Obwohl die Literatur Isocyanide in den letzten Jahren überwiegend mit der Übergangsmetall-katalysierten Synthese von *N*-Heterocyclen in Verbindung bringt^[75–77], werden zudem, mit Blick auf die von *Kosugi und Migita et. al.*^[65] beschriebene Reaktion, vereinzelt Versuche unternommen, weitere Organometallreagenzien bei imidoylierende Kreuzkupplungsreaktionen einzusetzen.

So konnten *Zhu und Ji et. al.* im Jahr 2013 zeigen, dass Alkynylimine in Analogie zur carbonylierenden Sonogashira-Kupplung mittels **1** und DPEphos in guten Ausbeuten synthetisiert werden können (Abbildung 21).^[69]

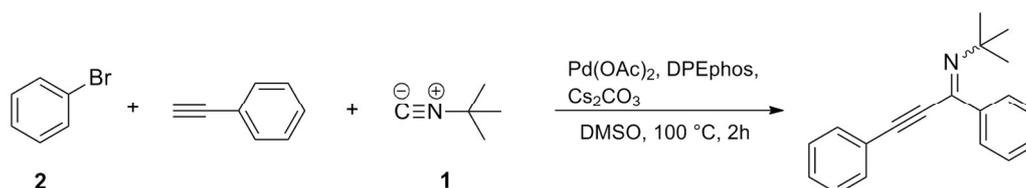


Abbildung 21: Beispiel der Synthese eines Alkynylimins nach *Zhu und Ji et. al.* ausgehend von **2** und Insertion von **1**^[69]

Des Weiteren berichtete die Arbeitsgruppe, dass eine anschließende, - Kieselgel vermittelte - Hydrolyse die entsprechenden Carbonylverbindungen liefert (Abbildung 22).

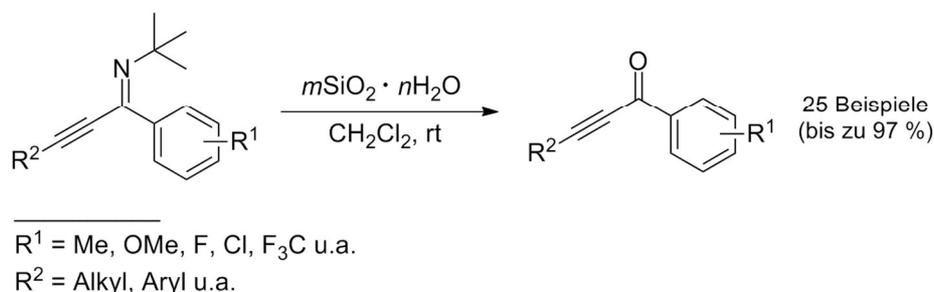


Abbildung 22: Hydrolyse von Alkynyliminen nach *Zhu und Ji et. al.*^[69]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Einsatz von Isocyaniden bei Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen einen alternativen Weg darstellt, um gezielt Stickstoffatome in die Produkte dieser Kupplungen einzuführen. Dabei ermöglicht es der einfache Austausch des Nucleophils (Amine, Alkohole etc.) bei gleichbleibenden Reaktionsbedingungen diverse stickstoffhaltige Substrate, insbesondere *N*-Heterocyclen, herzustellen.

Welche Organometallreagenzien sich jedoch als Transmetallierungsreagenzien für imidoylierenden Kreuzkupplungsreaktionen eignen, ist noch heute weitgehend unerforscht. Dies verwundert, da je nach Wahl der Organometallspezies, der Aufbau von unsymmetrischen Iminen, die in der organischen Chemie häufig als Schlüsselintermediate eingesetzt werden, möglich wäre.

4 Die Verbindungsklasse der Imine

Die Entdeckung der Verbindungsklasse der Imine (Schiff'sche Basen) geht auf *Schiff* (1834-1915) zurück^[78], der erkannte, dass Imine aus Aldehyden oder Ketonen und primären Aminen unter Abspaltung von Wasser hervorgehen (Abbildung 23).^[79]

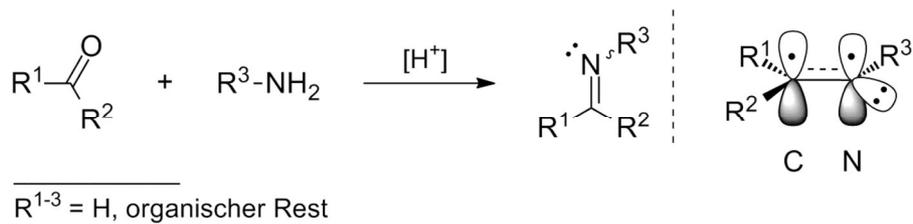


Abbildung 24: Säurekatalysierte Iminbildung^[79]

Imine werden in der organischen Synthesechemie häufig als Reagenzien eingesetzt oder treten insbesondere bei Mehrkomponentenreaktionen als Intermediate auf (z.B. Ugi-4CR), da sie, - aufgrund ihres flexiblen und vielseitigen Einsatzes -, die Synthese zahlreicher neuer Verbindungen ermöglichen (Abbildung 24).^[80]

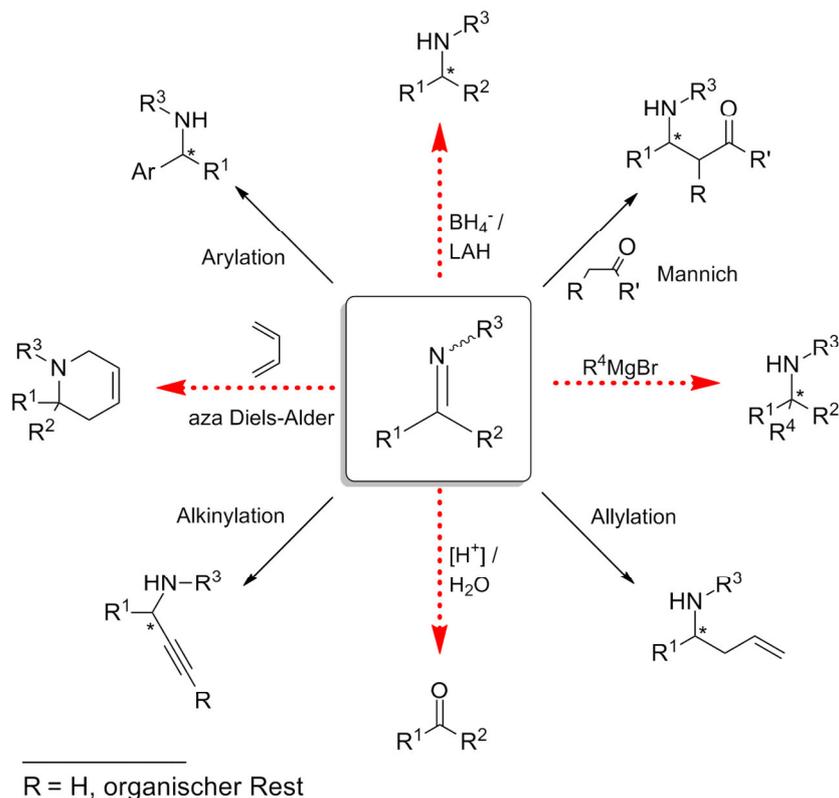
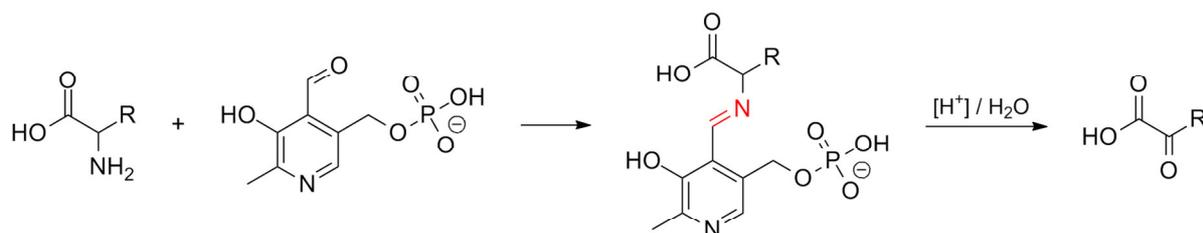


Abbildung 24: Auswahl möglicher Folgereaktionen der Imine^[80]

Dieses breite Einsatzgebiet der Imine erklärt auch, warum viele biochemische Prozesse über die Zwischenstufe der Imine ablaufen. So wird zum Beispiel bei der Transaminierung im Organismen die Aminosäure enzymatisch am Botenstoff PLP unter Ausbildung eines Imins gebunden, um die jeweilige Ketosäure mittels anschließender Hydrolyse zu bilden (Abbildung 25).^[81–83]



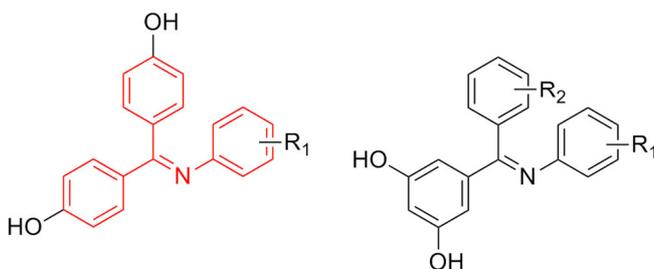
R = H, organischer Rest

Abbildung 25: Transaminierung im tierischen Organismus^[81–83]

In den letzten Jahren weckten in diesem Bereich vor allem zweifach- oder dreifacharylsubstituierte Ketimine sowie deren analoge Amine das Interesse der biochemischen- und medizinischen Forschung. Dies liegt daran, dass Studien einigen Verbindungen dieser Klasse biologisch aktive Eigenschaften nachweisen konnten. Dies betrifft nicht nur die für den Organismus essentielle Synthese von Aminosäuren, bei der Imine als Zwischenprodukt vorkommen, sondern insbesondere auch jene Anwendungsgebiete in der modernen Chemie, bei denen zum Beispiel Imine oder die dazu analogen Amine als Liganden für Östrogen-Rezeptoren^[84], zur Krebsbekämpfung^[85,86], für Protein-Protein-Interaktionen^[87] oder für andere biologische Aktivitäten^[88–91] eingesetzt werden können (Abbildung 26).

Beispiel für biologisch aktive Imine

Östrogen Rezeptoren:



R¹ = H, Me, Cl, 3-CF₃, 4-F, 4-Br, 4-OMe, 4-OH u.a.

R² = H, 4-OH

Krebsbekämpfung:

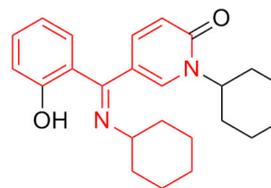
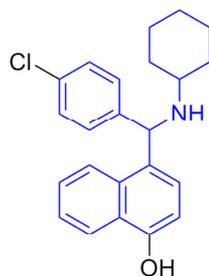


Abbildung 26a: Ausgewählte, biologisch aktive Imine^[84–86]

Beispiel für biologisch aktive Amine

Protein-Protein-Interaktion



$R^3 = \text{Bu, Cy, u.a.}$

Akt1 Kinase Inhibitor

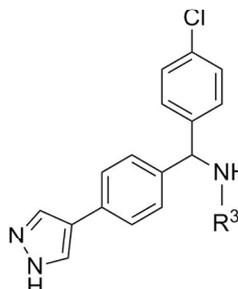


Abbildung 26b: Ausgewählte, biologisch aktive Amine^[87-90]

Aliphatische oder einfacharylsubstituierte Ketimine können oftmals auf klassischen Weg über säurekatalysierte Kondensationsreaktionen hergestellt werden, indem Lewis- oder Brönsted-Säuren wie zum Beispiel TiCl_4 , AlCl_3 oder pTsOH als Katalysatoren dienen.^[92,93] Dabei begünstigt die Verwendung eines Wasserabscheiders unter Zugabe eines mit Wasser ein Azetrop bildendes Lösungsmittel oder eines aktivierten Molekularsiebs die Produktausbeute durch Gleichgewichtsverschiebung (Abbildung 27).^[94]

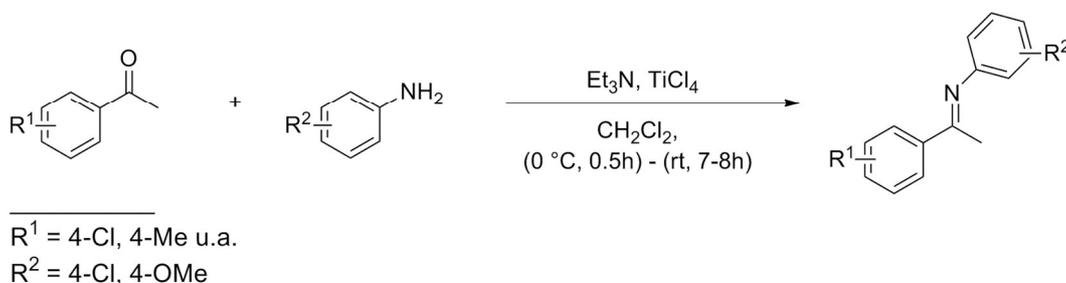
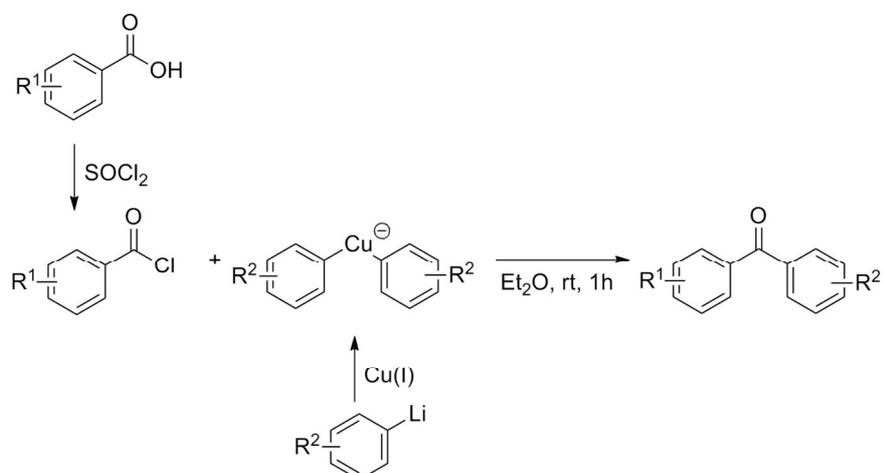


Abbildung 27: TiCl_4 katalysierte Darstellung von Iminen unter Verwendung von Acetophenon^[93]

Im Gegensatz dazu erweist sich die Synthese von mehrfacharylsubstituierten Ketiminen als äußerst schwierig und gelingt oftmals nur bei hohen Temperaturen.^[95] Ebenfalls problematisch ist, dass die Synthese dieser Verbindungen zumeist mehrstufig verläuft, da die dazu benötigten Diphenylketone häufig nicht als Startmaterial vorliegen und in einem vorgelagerten Schritt hergestellt werden müssen (Abbildung 28).

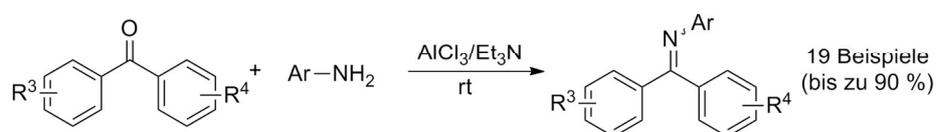
1. Vorgelagerter Schritt: Herstellung des Diphenylketons



R¹ = Ph, 2-Br

R² = Ph, Me

2. Synthese des mehrfacharylsubstituierten Ketimins



Ar = Ph, *p*-NO₂, 1-naphthyl, u.a.

R^{3,4} = H, F, OMe, NO₂

19 Beispiele
(bis zu 90 %)

Abbildung 28: Beispiel einer mehrstufigen Synthese eines triarylsubstituierten Ketimins^[96,97]

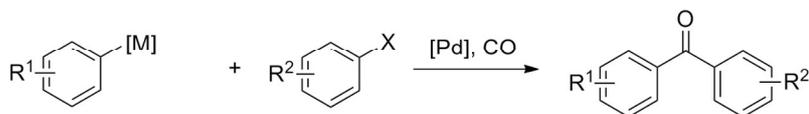
Moderne Verfahren wie die Übergangsmetallkatalysierte Hydroaminierung von Alkinen^[98,99] u.a.^[80] kommen zwar mit milderen Reaktionsbedingungen aus, lassen aber auch deutliche Nachteile wie geringe Produktausbeuten, lange Reaktionszeiten, der zwingende Einsatz toxischer Reagenzien oder die geringe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen erkennen.^[97,98,100]

II Aufgabenstellung

Wie bereits in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben, können symmetrische und insbesondere unsymmetrische Ketimine als Vorläufer zahlreicher chemischer Verbindungen eingesetzt werden. Obwohl verschiedene Syntheserouten für diese Verbindungsklasse bekannt sind, lassen sich vor allem mehrfach arylsubstituierter Ketimine häufig nur in mehreren Schritten und in geringer Ausbeute darstellen.

Basierend auf der Weiterentwicklung der übergangsmetallkatalysierten carbonylierenden Kreuzkupplungsreaktion ist es in einigen wenigen Fällen möglich, die benötigte Stufenanzahl weiter zu reduzieren, sodass die Synthese einzelner symmetrischer bzw. unsymmetrischer arylsubstituierter Ketimine in zwei Stufen gelingt (Abbildung 29).

1. Stufe

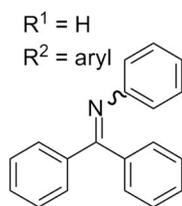
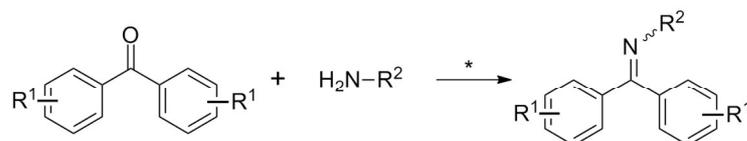


[M] = Sn, B u.a.

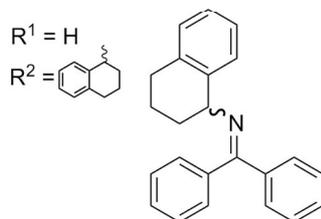
X = Br, I, OTf u.a.

R^{1,2} = H, organischer Rest u.a.

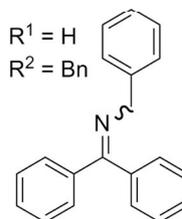
2. Stufe



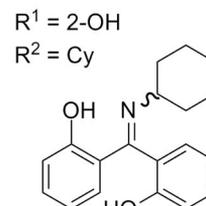
3
(73 %)



(80 %)



4
(90 %)



(*) Reaktionsbedingungen :

Benzen, ΔT, 12h

TiCl₄, Benzen, rt, 72h

Al₂O₃, 120 °C, 6h

MeOH, rt, 6h

Abbildung 29: Mögliche Zweistufensynthese symmetrischer, arylsubstituierter Ketimine^[101,102]

Davon ausgehend ist vor allem die Umsetzung von cyclischen Aminen mit Diphenylketonen, die mittels vorgelagerter carbonylierender Kreuzkupplung als isolierbares Zwischenprodukt erhalten werden, zum di- oder triarylsubstituierten Ketimin bekannt.

Von diesem Hintergrund aus ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, eine effiziente Methode zu entwickeln, die es bei geringer Stufenanzahl ermöglicht, symmetrische und unsymmetrische Ketimine darzustellen.

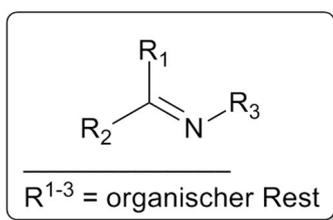


Abbildung 30: Allgemeine Zielstruktur (Ketimin)

Um dies zu erreichen, wäre in Anlehnung an *Kosugi/Migita et. al.*^[65] eine Palladium-katalysierte, imidoylierende Kupplungsreaktion denkbar, bei der das Insertionsverhalten einzelner Isocyanide unter Verwendung alternativer, vergleichsweise weniger toxischer Organometallreagenzien untersucht wird (Abbildung 31).

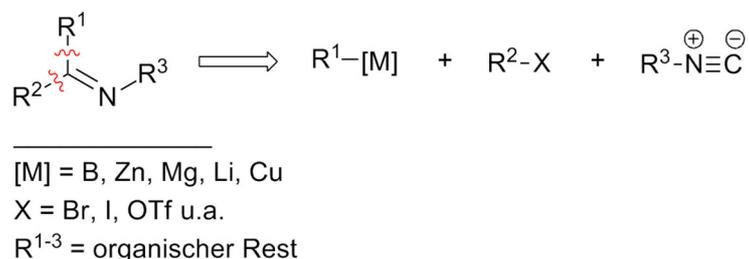


Abbildung 31: Retrosynthese der Zielstruktur (Palladium-katalysiert)

Da bekannt ist, dass Übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktionen, abhängig vom gewählten Transmetallierungsreagenz, zur Ausbildung unerwünschter Nebenprodukte führen können, wird sich der erste Teil dieser Arbeit ausschließlich mit der Darstellung symmetrischer Ketimine beschäftigen. Der wesentliche Vorteil liegt darin, dass die eingesetzten Startmaterialien aufgrund ihrer symmetrischen Struktur nur wenige Kombinationsmöglichkeiten zulassen, was einer Reduzierung der Anzahl möglicher Nebenprodukte entspricht. Dabei steht die Diskussion über einzusetzende Reagenzien, Additive und Katalysatoren sowie die darauf basierende Entwicklung einer Modellreaktion im Vordergrund.

Im folgenden Teil wird die entwickelte Modellreaktion auf die Darstellung unsymmetrischer Ketimine transferiert, optimiert und an weiteren Isocyaniden getestet, um Möglichkeiten und Grenzen der entwickelten Methode abwägen zu können.

Abschließend wird das Reaktionsverhalten eines synthetisierten Ketimins mit Hilfe einer Folgereaktion exemplarisch untersucht.

III Ergebnisse & Diskussion

1 Die Entwicklung einer Palladium-katalysierten Modellreaktion zur Synthese symmetrischer Ketimine

1.1 Wahl des Testsystems

Im letzten Jahrzehnt wurde das Insertionsverhalten von Kohlenstoffmonoxid in Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen verstärkt thematisiert, hingegen finden sich nur vergleichsweise wenige Arbeiten zu katalysierten Mehrkomponentenreaktionen, die anstelle von Kohlenstoffmonoxid Isocyanide miteinbeziehen.

Aus den Arbeiten von *Kosugi/Migita et. al.*^[65], *Zhu/Ji*^[69] und *Batra et. al.*^[75] lässt sich ableiten, dass *tert*-Butylisocyanid (**1**) oder Cyclohexylisocyanid (**5**) vielversprechende Insertionsreagenzien sind, da eine erfolgreiche Insertion dieser Moleküle bereits an mehrere Beispielen bei Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen gelungen ist.

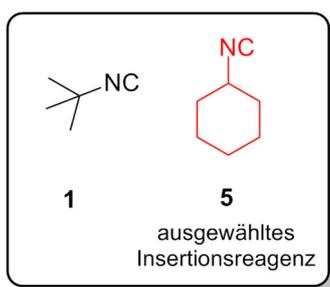


Abbildung 32: Gegenüberstellung der Isocyanide **1** und **5**

Dass die Wahl des organischen Rests am Isocyanid das Insertionsverhalten in Palladium-Komplexe maßgeblich beeinflusst, konnte bereits 1997 von *Leeuwen et. al.* gezeigt werden.^[103] Dabei ist zu erwarten, dass das Insertionsverhalten der Isocyanide **1** und **5**, aufgrund der ähnlich aufgebauten aliphatischen Reste, nur geringfügig voneinander abweicht.

Mit Blick auf die zu entwickelnde Modellreaktion wird im Folgenden Isocyanid **5** präferiert, da der sterische Anspruch von **1** gegenüber **5** größer ist, und sich dies bei der Synthese sperriger diarylsubstituierter Ketimine nachteilig auswirken könnte.

Die Synthese von **5** erfolgte in Anlehnung an literaturbekannte Synthesevorschriften.^[41,104–107] Cyclohexylformamid (**6**) und DIPA wurden unter langsamer Zugabe von POCl₃ innerhalb einer Kondensationsreaktion zu **5** umgesetzt und die anschließende Aufarbeitung leicht modifiziert. Anstelle der vorgeschlagenen säulenchromatographischen Reinigung wurde aufgrund des sehr stechenden Geruchs die Destillation über eine 30 cm lange Vigreux Kolonne mit Vakuummantel bevorzugt.^[107] Auf diese Weise konnte Isocyanid **5** in einer Ausbeute von 65 % erhalten werden.

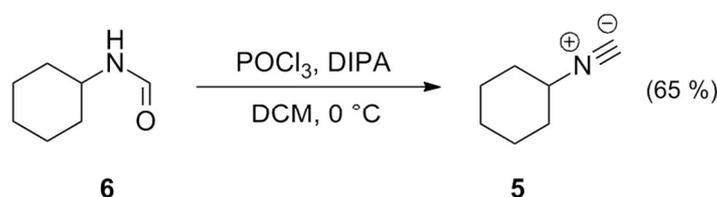


Abbildung 33: Synthese von Cyclohexylisocyanid (**5**)^[41,104–107]

Die benutzten Geräte wurden anschließend gründlich mit einer 5 bis 10-%igen Lösung von Schwefelsäure in Methanol gewaschen, um den charakteristischen Isocyanidgeruch weitestgehend zu entfernen.

Ferner wurden, ausgehend von vorangegangenen Arbeiten zu Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen, aromatische Reagenzien als Kupplungsvorläufer eingesetzt, da diese keine β -Hydrid-Eliminierung während des Katalysezykluses eingehen.^[36,57,66,69,77,108]

Da vor allem das Insertionsverhalten von **5** unter Verwendung verschiedener Organometallreagenzien getestet und zu einem späteren Zeitpunkt optimiert werden soll, werden möglichst einfache und unsubstituierte, aromatische, halogenierte bzw. metallierte Vorläufer gewählt. Damit erlaubt die entwickelte Modellreaktion die Synthese weiterer unsymmetrischer Ketimine (Abbildung 34).

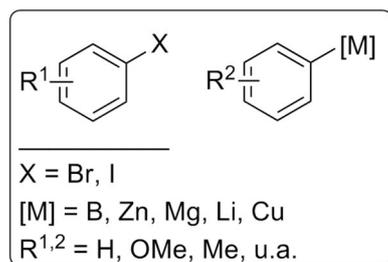


Abbildung 34: Übersicht möglicher aromatischer Kupplungsvorläufer

Bei den Halogenaromaten fiel die Wahl auf Iodbenzol (**7**), da es im Vergleich zu Brombenzol (**2**) eine höhere Insertionsrate von **5** verspricht.^[109] Dieser Halogeneffekt konnte unter anderem durch die Arbeit von *Wagner et. al.* an Phenylplatin(II)-Komplexen bestätigt werden.^[59] Chlorbenzol (**8**) wurde von Anfang an ausgeschlossen, da es im Vergleich zu den jeweiligen Bromiden, Iodiden oder Triflaten im Allgemeinen als wenig reaktiv gilt und vergleichsweise nur wenige Palladiumkatalysatoren bekannt sind, die eine oxidative Addition an C-Cl- σ -Bindung eingehen. (Abbildung 35).^[110]

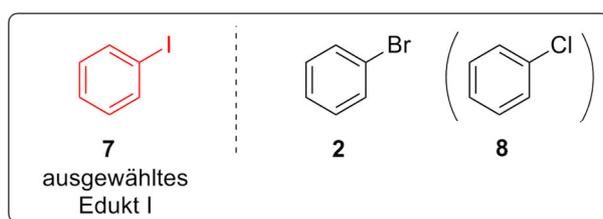
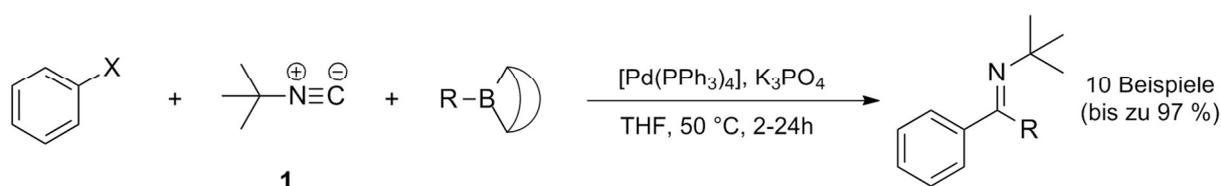


Abbildung 35: Iodbenzol (**7**) als Edukt I und alternativ einsetzbare Halogenaromaten

Miyaura/Suzuki et. al. veröffentlichten im Jahr 1992 eine Methode, bei der ausgehend von Halogenaromaten (insbesondere Ar-I und Ar-Br), 9-alkyl-9-BBN und **1** in Anwesenheit eines Palladiumkatalysators monoarylsubstituierte Ketimine mittels Kreuzkupplung synthetisiert werden konnten.

Dazu wurden die Startmaterialien mit drei Äquivalenten Base (K_3PO_4) versetzt und 2 bis 24 Stunden bei 50 °C in THF erwärmt (Abbildung 36).^[108]



X = I, Br
R = Alkyl

Abbildung 36: Palladium-katalysierte iminocarbonylierende Kreuzkupplung nach *Miyaura/Suzuki et. al.*^[108]

Die Autoren gingen davon aus, dass sich in einem vorgelagerten Schritt ein Bor-Isocyanid-Komplex bildet, der die Konzentration an freiem Isocyanid auf ein Minimum reduziert und als eine Art Isocyanidspender für die imidoylierende Kreuzkupplungsreaktion wirkt (Abbildung 37).

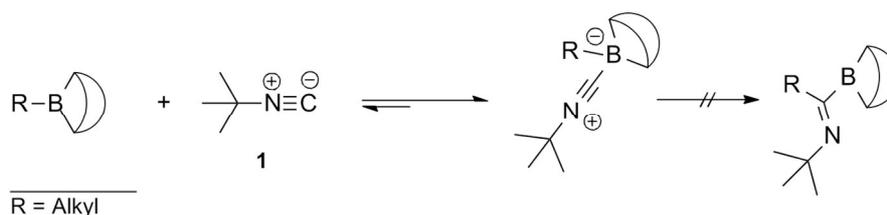


Abbildung 37: Ausbildung des Bor-Isocyanid-Komplexes nach *Miyaura/Suzuki et. al.*^[108]

Der dabei ablaufende Mechanismus kann analog Abbildung 18 formuliert werden, wobei die Ausbildung des Iminoacylpalladium(II)-Komplexes mittels Übertragung des gebundenen Isocyanids vom Isocyanid-Komplex erfolgt.

Miyaura/Suzuki et. al. beschreiben, dass die Wahl des eingesetzten Katalysators, der Base und des Lösungsmittels großen Einfluss auf die zu erwartende Ketiminausbeute hat. So konnten sie zeigen, dass $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ oder $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ als Katalysatoren nur wenig effizient sind, und dass die Kombination von starken Basen wie NaOMe und polaren Lösungsmitteln wie THF und DMF bevorzugt zum Kreuzkupplungsprodukt ohne Isocyanidinsertion führt. Des Weiteren ist ersichtlich, dass der Einsatz elektronenreicher Iodarene (alkyl-, alkoxy- oder dimethylamino-substituiert) eine bessere Ausbeute als vergleichsweise elektronenarme Iod- oder Bromarene verspricht.^[108]

Auf Grundlage der Arbeit von *Miyaura/Suzuki et. al.* bot es sich demnach an, erste Testreaktionen mit Organoborverbindungen als Transmetallierungsreagenzien unter ähnlichen Reaktionsbedingungen durchzuführen, um eine mögliche Modellreaktion zur Darstellung diarylsubstituierter Ketimine zu entwickeln. Zusammenfassend wurden dabei die folgenden Startmaterialien eingesetzt (Abbildung 38).

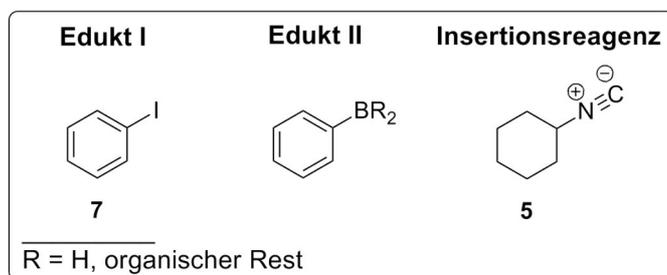


Abbildung 38: Eingesetzte Startmaterialien

1.2 Versuche zur Darstellung symmetrischer diarylsubstituierter Ketimine unter Verwendung von Organoborreagenzien

Ausgehend von *Bhanage et. al.* wurde zunächst Phenylboronsäure (**9**) als Kupplungspartner eingesetzt.^[111] Hierbei ist zu erwähnen, dass anstelle der freien Phenylboronsäure auch die chemisch verwandten dialkyl- oder cyclischen Phenylboronsäureester als Kupplungspartner hätten verwendet werden können (Abbildung 39).^[112] Diese zeigen ähnliche Kupplungseigenschaften wie freie Boronsäuren.

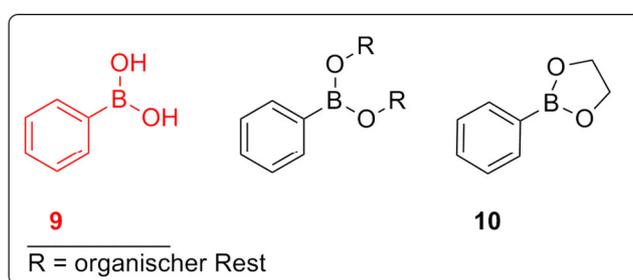


Abbildung 39: Auswahlmöglichkeiten des Edukts II

Die Wahl fiel jedoch auf **9** und somit auf die Klasse der freien Boronsäuren, da dieses leicht zugänglich, gut handhabbar, nicht giftig sowie luft- und wasserstabil ist und eine Vielzahl an funktionellen Gruppen toleriert.^[8,12]

Die Synthese von **9** erfolgte in Anlehnung an literaturbekannte Synthesevorschriften aus Phenyllithium (**11**) und Trimethylborat (**12**), wobei 46 % des Produkts isoliert werden konnten (Abbildung 40).^[113–115]

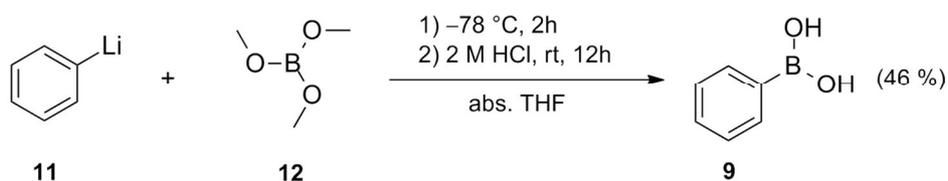


Abbildung 40: Synthese von Phenylboronsäure (**9**)^[113,114]

Die so erhaltene Phenylboronsäure **9** wurde anschließend in Anlehnung an das von *Miyaura/Suzuki et. al.* entwickelte Syntheseprotokoll mit K_3PO_4 in THF suspendiert und mit den Reagenzien **5**, **7** und $Pd(PPh_3)_4$ versetzt.^[65]

Nach einer Reaktionszeit von 36 Stunden bei 50 °C konnte ausschließlich nichtumgesetztes Iodbenzol (**7**) und die Bildung des Biphenyls (**14**) in geringer Ausbeute beobachtet werden (Abbildung 41).

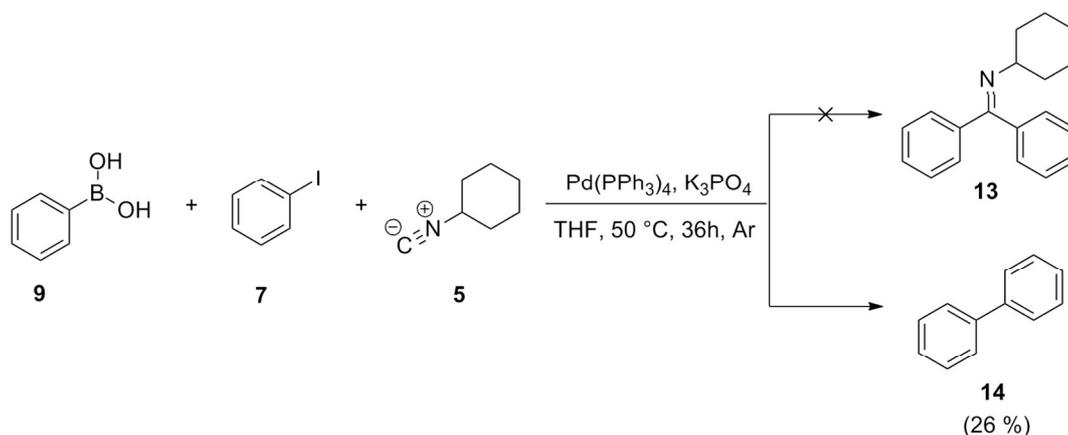


Abbildung 41: Versuch der Darstellung von Ketimin **13** mit Hilfe von Phenylboronsäure (**9**)

Das Versuchsergebnis ließ vermuten, dass der Ablauf des Katalysezykluses durch die Anwesenheit der Isocyanidspezies gestört wurde, da diverse Publikationen eine erfolgreiche Palladium-katalysierte Kupplung zwischen **7** und **9** unter ähnlichen Bedingungen belegen.^[116] Eine mögliche Hydrolyse des Cyclohexylisocyanids zum jeweiligen Amin und Ameisensäure wurde aufgrund des basischen Milieus von vorneherein ausgeschlossen.^[117]

Wie bereits in Abschnitt 1.3.4 dieser Arbeit ausführlich beschrieben wurde, sind Isocyanide gute Liganden und somit in der Lage, stabile Komplexe mit Palladium zu bilden. Demnach wäre es denkbar, dass die zur Katalyse benötigten freien Koordinationsstellen der aktiven $\text{Pd(PPh}_3)_2$ -Spezies durch die Zugabe des Cyclohexylisocyanids blockiert werden und somit der Katalysezyklus weitestgehend zum Erliegen kommt.

Auf dieser Grundlage wurde in einem zweiten Versuch der Einsatz alternativer Palladiumkatalysatoren unter Beibehaltung der beschriebenen Reaktionsbedingungen getestet.

Standardpalladiumkatalysatoren wie Pd(OAc)_2 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, die bei einer Vielzahl palladiumvermittelter Kupplungsreaktionen ausgiebig erprobt wurden und zudem gute Resultate erzielten, führten zu einem ähnlichen Ergebnis.

Bhanage et. al. zeigte im Jahr 2011 am Beispiel eines polymervermittelten NHC-Pd-Katalysators, dass sich NHC-Palladiumkatalysatoren durchaus bei carbonylierenden Suzuki-Kupplungen eignen.^[118]

Obwohl NHC-Palladiumkomplexe in der modernen organischen Chemie in zahlreichen Anwendungsgebieten vorkommen, werden sie verstärkt in der Katalyse eingesetzt. Dies liegt daran, dass NHC-Liganden günstige Eigenschaften besitzen, die einen positiven Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit und die Produktausbeute bei Kupplungsreaktionen haben können. NHC-Liganden zeigen im Vergleich zu Phosphanliganden eine erhöhte Dissoziationsenergie und σ -Donorfähigkeit, die für die Ausbildung einer vergleichsweise stärkeren Bindung zum Metallzentrum spricht. Dies konnte mit Hilfe theoretischer Berechnungen belegt werden.^[119,120]

In den meisten Fällen bilden NHCs mit Palladium zweifachkoordinierte Komplexe, deren Stabilität maßgeblich durch die Oxidationsstufe des Palladiumzentrums beeinflusst wird. So lässt sich erkennen, dass NHC-Pd⁰- im Gegensatz zu NHC-Pd^{II}-Komplexen empfindlicher auf äußerer Einflüsse bzw. Umgebungsbedingungen wie Sauerstoff, Feuchtigkeit oder Temperatur reagieren, was sie mit Blick auf die Lagerfähigkeit weniger attraktiv macht.^[119]

Ein besonderer Vorteil der NHC-Liganden ist, dass die Substituenten, die an den Stickstoffatomen gebunden sind, leicht variiert werden können. Dies ermöglicht es, Einfluss auf sterische und/oder elektronische Eigenschaften des Liganden zu nehmen.

Es gibt eine Vielzahl möglicher NHC-Liganden, die in Kombination mit einer Pd⁰- oder Pd^{II}-Spezies als Katalysator bei dem beschriebenen Testsystem eingesetzt werden können (Abbildung 42).^[121,122]

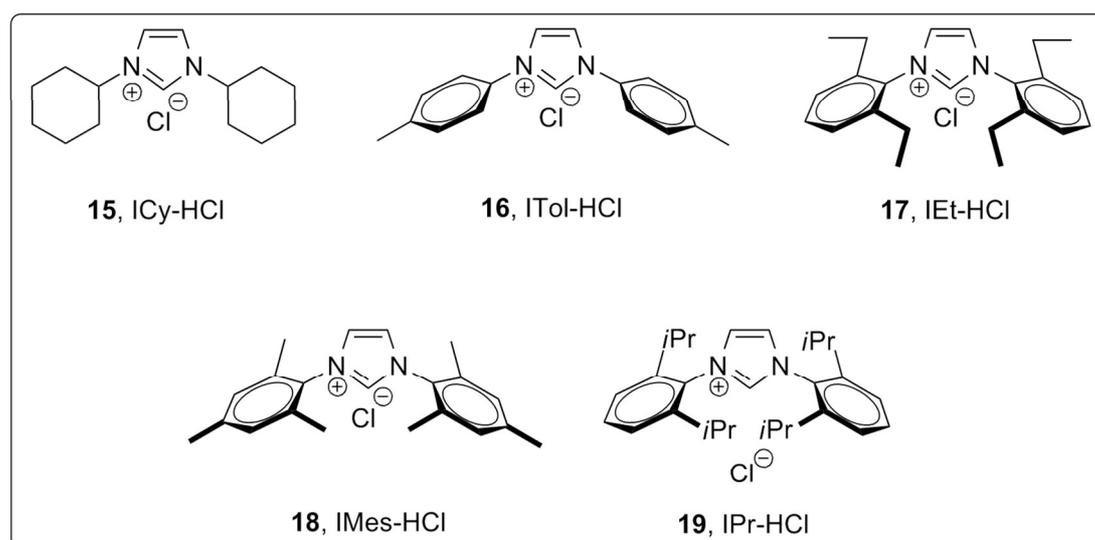


Abbildung 42: Beispiele literaturbekannter NHC-Liganden^[121]

Die Wahl fiel auf den Katalysator PEPPSI-IPr (**20**), da dieser weitere günstige Eigenschaften kombiniert; **20** ist im Vergleich zu anderen NHC-Pd-Katalysatoren bereits bei milden Reaktionsbedingungen reaktiv, toleriert zahlreiche funktionelle Gruppen, ist in hohem Maße luft- und wasserunempfindlich und lässt sich mit geringem Aufwand in guten Ausbeuten herstellen (Abbildung 43).

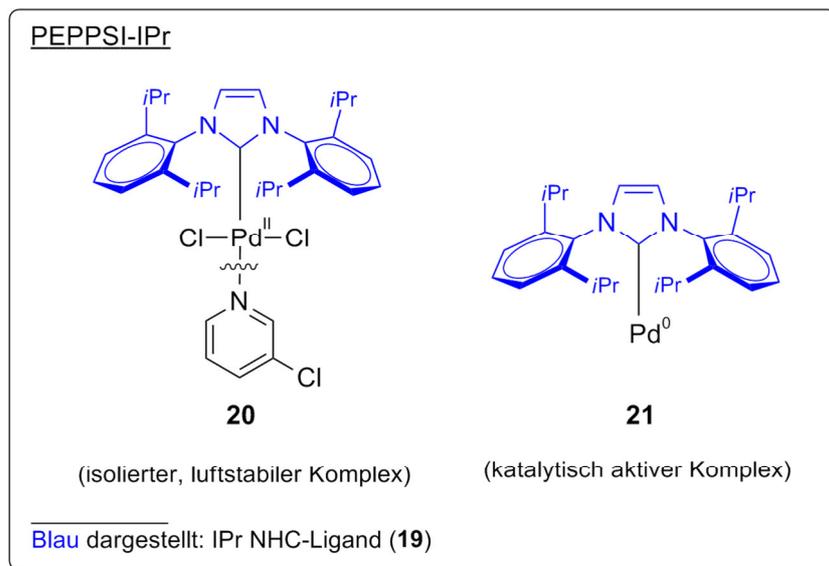


Abbildung 43: PEPPSI-IPr in isolierter und katalytisch aktiver Form

Die Darstellung von **20** erfolgte über eine dreistufige Synthese. Der dazu benötigte IPr-Ligand (**19**) wurde analog des Syntheseprotokolls nach *Hintermann* in zwei Schritten aus Glyoxal (**22**), DIPA (**23**), Paraformaldehyd sowie TMSCl und anschließend gemäß der Vorschrift von *Organ et. al.* mit PdCl₂ und 3-Chlorpyridin zu **20** in guter Ausbeute umgesetzt (Abbildung 44).^[123,124]

Stufe 1

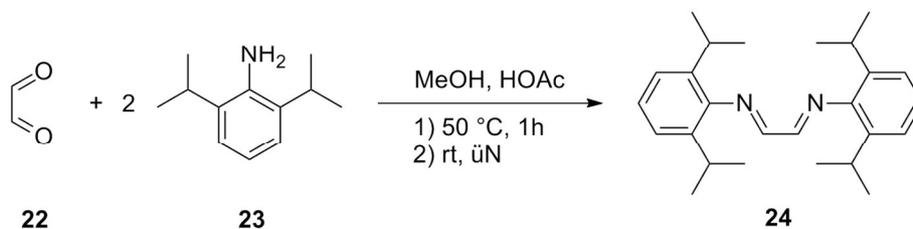
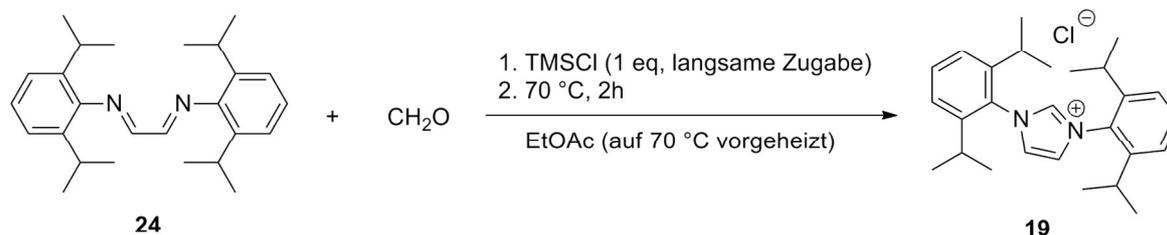


Abbildung 44a: 1. Stufe zur Synthese von Katalysator **20** nach *Hintermann*^[124]

Stufe 2



Stufe 3

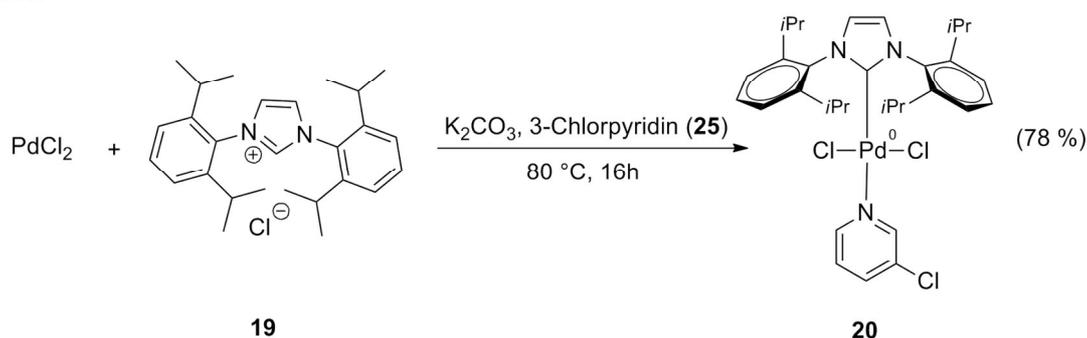
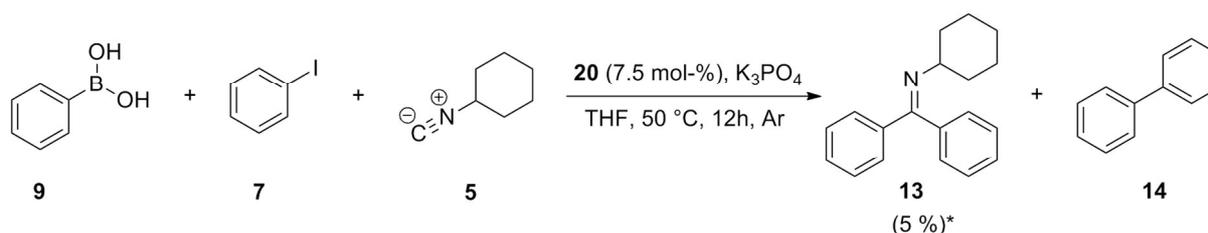


Abbildung 44b: Stufe 2/3 zur Synthese von **20** nach *Hintermann* und *Organ et. al.*^[123,124]

Mit Hilfe von Katalysator **20** wurde ein weiterer Kupplungsversuch zur Darstellung von **13** unternommen. In Anlehnung an die von *Organ et. al.* vorgeschlagene Aktivierung des hergestellten Katalysators PEPPSI-IPr wurden **9** und katalytische Mengen von **20** (7.5 mol-%) zunächst mit K_3PO_4 in THF unter Schutzgasatmosphäre suspendiert und anschließend mit den Reagenzien **5** und **7** versetzt (Abbildung 45).^[125]



* Grobe Abschätzung der Ausbeute anhand des Integralverhältnisses der Edukte und Produkte nach GC-MS. Dazu wurde angenommen, dass keine weiteren Nebenreaktionen abgelaufen sind.

Abbildung 45: Versuch zur Darstellung von Ketimin **13** mit Hilfe von Katalysator **20**

Die Reaktionskontrolle nach 12 Stunden bei 50 °C mittels GC-MS Analyse zeigte neben dem Peak des Biphenyls **14** ($m/z = 154$) und dem Peak des nicht umgesetzten **7** ($m/z = 204$) einen weiteren Peak, der aufgrund der Fragmentierung auf die Bildung des gewünschten Ketimins **13** ($m/z = 262$) hindeutet (Abbildung 46; Tabelle 1). Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 36 Stunden führte zu keiner Verbesserung des Kupplungsergebnisses.

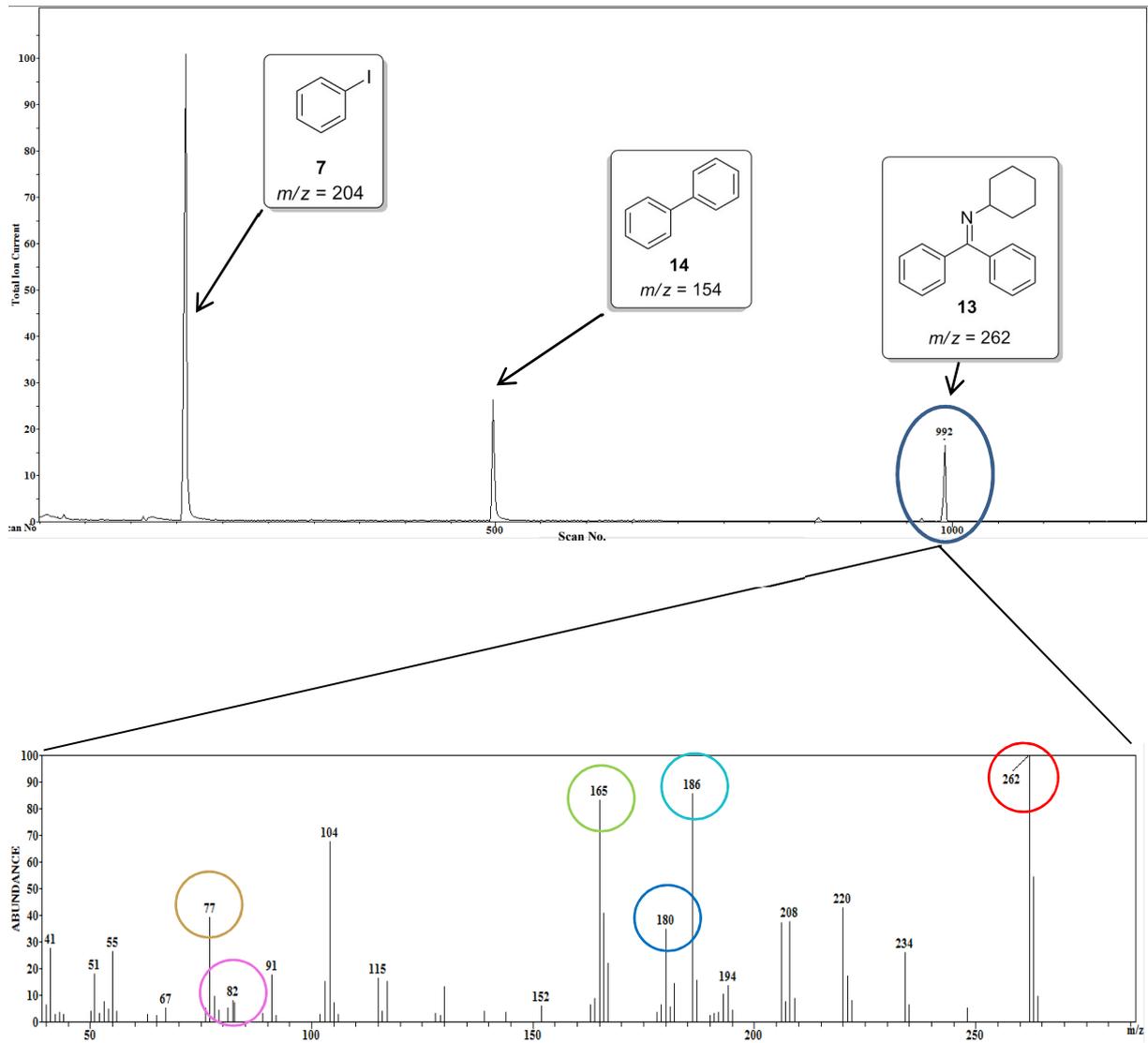


Abbildung 46: Reaktionskontrolle mittels GC-MS

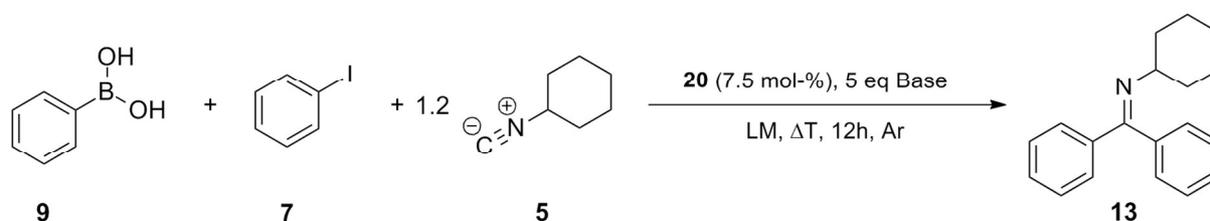
m/z	262	186	180	166	83	77
Struktur	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=N2CCCCC2)C3=CC=CC=C3</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=N2CCCCC2)</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=N2C=CC=CC2)</chem>	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=C2C=CC=CC2)</chem>	<chem>C1CCCCC1</chem>	<chem>C1=CC=CC=C1</chem>

Tabelle 1: Ausgewählte Fragmentationen oder Ähnliches des Peaks $m/z = 262$, GC-MS

Das Integralverhältnis der Edukt- und Produktpeaks (Edukt **7**/ Produkt **14**/ Produkt **13**: 83.5 %/ 11.4 %/ 5.1 %) deutete auf eine mögliche Ausbeute an Ketimin **13** hin. Der Versuch, dieses mit Hilfe säulenchromatographischer Reinigung von den gebildeten Nebenprodukten zu trennen, schlug jedoch aufgrund zu geringer Ausbeute fehl.

Aus der Literatur ist bekannt, dass die Variation der Base und des Lösungsmittels starken Einfluss auf das Insertionsverhalten von CO bei carbonylierenden Kupplungsreaktionen haben kann.^[101,111] So zeigte *Suzuki* im Jahr 1985, dass die Kupplungsausbeute bei Kreuzkupplungsreaktionen mit steigender Basenstärke korreliert.^[126] Demnach sollten zwei anschließende Versuchsreihen der Optimierung der Ausbeute an **13** dienen. Dazu wurden Veränderungen bezüglich der eingesetzten Base und des Lösungsmittels vorgenommen, die Startmaterialien **5**, **7** und **9** sowie der Katalysator **20** jedoch beibehalten.

Zusätzlich sollte eine dritte Versuchsreihe Aufschluss darüber geben, inwieweit die Ausbeute an **13** durch Temperaturveränderungen beeinflusst werden kann. Dabei erschien es auf Grundlage der vorigen Versuche bei 50 °C, bei denen große Mengen an nichtumgesetztem Edukt nachgewiesen werden konnten, sinnvoll, die Reaktionsgeschwindigkeit durch Temperaturerhöhung zu steigern. Von einer Herabsetzung der Temperatur wurde abgesehen (Abbildung 47; Tabelle 2).



Base: K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaH, KO^tBu, K₃PO₄, Ba(OH)₂

LM: THF, Toluol, MeOH, DCM, *t*BuOH, Anisol

ΔT: 50 - 100 °C

Abbildung 47: Optimierungsversuche; Kombination aus den eingesetzten Basen, des Lösungsmittel und der Reaktionstemperatur

Oberhalb einer Reaktionstemperatur von 100 °C wurde eine zunehmende Viskosität der Reaktionslösung festgestellt, die auf eine mögliche Polymerisation der Isocyanid **5** hinweist.^[127] Folglich mussten Temperaturen von über 100 °C zur Reaktionsoptimierung ausgeschlossen werden.

Die anschließende GC-MS Analyse bestätigte jeweils nach 12 Stunden Reaktionszeit, dass die veränderten Reaktionsbedingungen zu keiner Steigerung der Produktausbeute führten und den zuvor beobachteten Reaktionsverlauf nur kaum beeinflussten. Dass heißt auch hier konnten in allen Fällen unvollständig ablaufende Reaktionen und die präferierte Bildung von **14** mit Spuren an nichtisolierbarem **13** beobachtet werden.

Aus den Ergebnissen der Versuchsreihen war ersichtlich, dass die Veränderungen der Reaktionsbedingungen keine direkte Auswirkung auf die Ausbeute an **13** haben. Somit wurde folgend an den zuvor festgelegten Standardreaktionsbedingungen (THF, 50 °C, K₃PO₄) festgehalten.

In einem weiteren Versuch wurde getestet, ob eine Veränderung der Isocyanidkonzentration bei ansonsten gleichbleibenden Reaktionsbedingungen die Ausbeute an **13** beeinflusst. Die anschließenden Reaktionskontrollen mittels GC-MS Analyse ergaben, dass ausgehend von einem Äquivalent an **5**, bezogen auf die eingesetzte Stoffmenge an **7**, eine Erhöhung oder Verminderung der Isocyanidkonzentration sich nachteilig auf die Produktausbeute auswirkt (Abbildung 48; Tabelle 3).

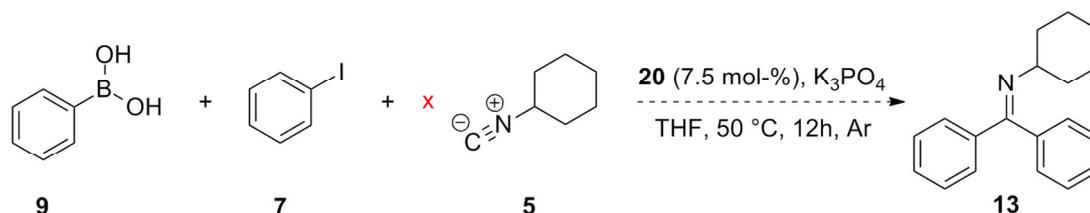


Abbildung 48: Versuch einer Optimierung der Ausbeute an **13** durch Variation der eingesetzten Äquivalente an Isocyanid **5**

x Äquivalente 5^{a)}	0.5	0.75	1	3	12
Produkt [Ketimin 13]	-	-	Spuren	-	-

a) Gerechnet auf 1 eq Iodbenzol (**7**)

Tabelle 3: Versuchsergebnisse zu Abbildung 48 (GC-MS)

Als nächstes sollte überprüft werden, inwieweit sich Phenylboronsäureester als Alternative für Phenylboronsäure (**9**) bei der Darstellung von **13** eignen. Dabei wurde versucht, Ester **10** mit Cyclohexylisocyanid (**5**), Iodbenzol (**7**) und PEPPSI-IPr (**20**) sowie K₃PO₄ in Analogie zu der zuvor beschriebenen Syntheseschritten zum gewünschten Ketimin **13** umzusetzen. Auch dieser Kupplungsversuch schlug jedoch fehl. Dabei konnte ausschließlich neben nichtumgesetzten Edukt **7** die Bildung des Kupplungsprodukts ohne Insertion (**14**), bei dessen Bildung es nicht zur Isocyanidinsertion kam, am GC-MS nachgewiesen werden (Abbildung 49).

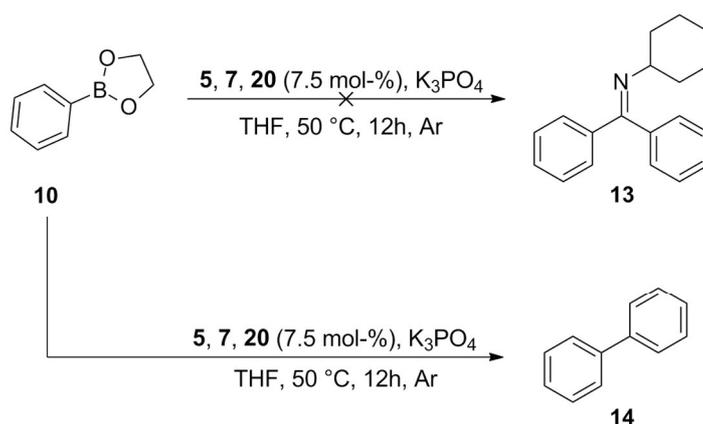


Abbildung 49: Versuch der Darstellung von **13** unter Verwendung von Ester **10**

Die experimentellen Ergebnisse aus den Arbeiten von *Bhanage et. al.* und *Dvorák et. al.* deuten darauf hin, dass gute Kupplungsausbeuten im Allgemeinen mit Boronsäuren mit elektronenreichem Rest erhalten werden können.^[111,128] Demnach wurden in einer weiteren Versuchsreihe verschiedene elektronenreiche- und arme Boronsäuren (**26-30**) als Kupplungspartner eingesetzt und unter den zuvor definierten Standardbedingungen getestet (Abbildung 50).

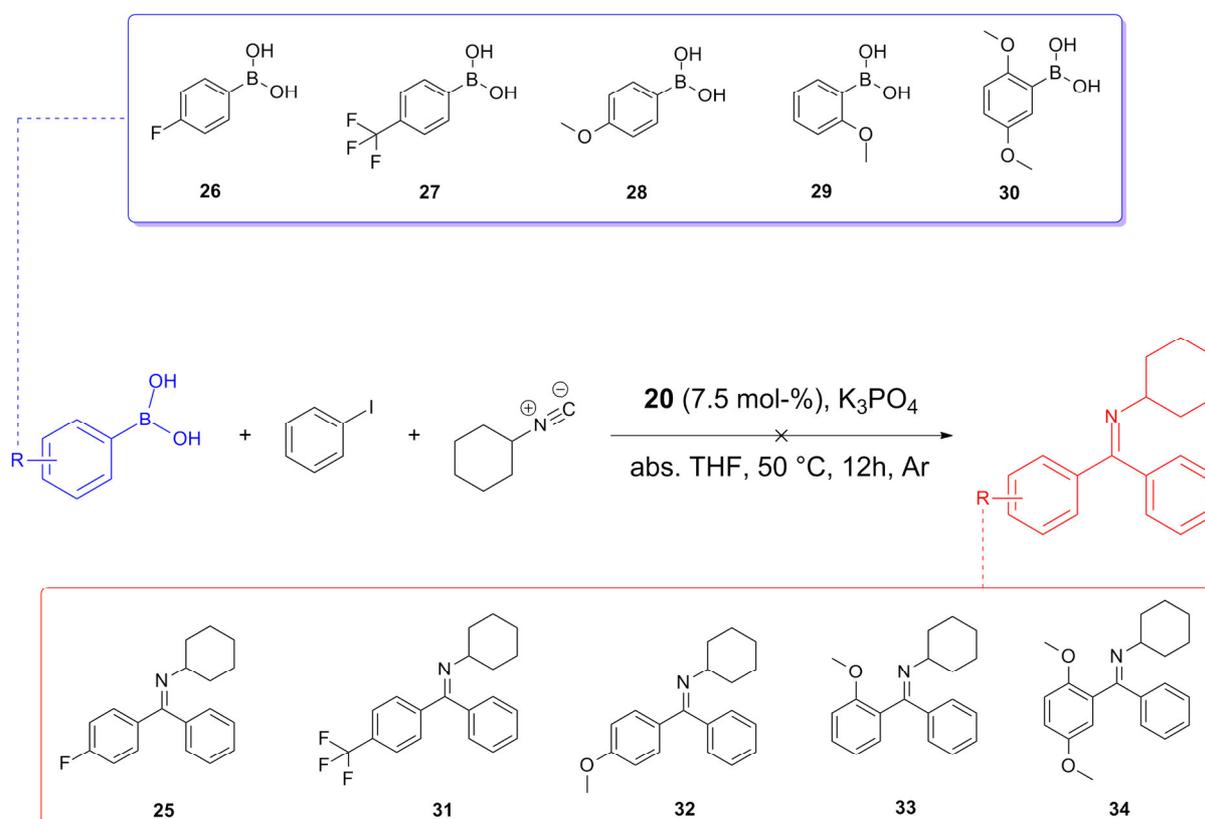


Abbildung 50: Versuchsreihe zum Einsatz elektronenarmer- und reicher Boronsäuren

Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung konnte keines der Produkte **25**, **31** - **34** erhalten werden. Somit lässt sich mit Blick auf die Forschungsergebnisse von *Bhanage et. al.* und *Dvorák et. al.* festhalten, dass in diesem Fall weder der Einsatz elektronenreicher noch elektronenarmer Boronsäuren zu einer Verbesserung des Kupplungsergebnisses führt.

1.2.1 Fazit

Die imidoylierenden Kupplungsversuche mit Organoborverbindungen als Transmetallierungsreagenzien haben gezeigt, dass Ketimin **13** unter bestimmten Reaktionsbedingungen synthetisiert werden kann. Aufgrund zu geringer Ausbeute war es hierbei jedoch nicht möglich, das Produkt zu isolieren. Dabei scheint vor allem der zugesetzte Palladiumkatalysator einen entscheidenden Einfluss auf das Insertionsverhalten der Isocyanidspezies zu nehmen. So führten phosphorhaltige Katalysatoren wie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ oder $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, aber auch andere Standardpalladiumkatalysatoren wie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oder $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ nicht zum Insertionsprodukt, Ketimin **13**, sondern ausschließlich zum literaturbekannten Kupplungsprodukt ohne Insertion (**14**).

Erst mit der Verwendung eines NHC-Palladiumkomplexes als Katalysator konnte die Bildung von Ketimin **13** erstmals mittels GC-MS Analyse nachgewiesen werden. Obwohl der Einsatz des Katalysators PEPPSI-IPr (**20**) aufgrund erster Erfolge in der Ketiminbildung vielversprechend war, zeigte sich jedoch, dass alle durchgeführten Kupplungsversuche unvollständig und wenig selektiv abliefen. Das konnten auch abgewandelte Reaktionsbedingungen zu den zuvor getesteten nicht beeinflussen. Aus den Versuchsreihen zur Optimierung der Ausbeute an **13** war zudem ersichtlich, dass Veränderungen des Lösungsmittels, der Temperatur und der zugesetzten Base vernachlässigbaren Einfluss auf die Ketiminausbeute haben.

Ausschließlich die Veränderung der Isocyanidkonzentration führte zu abweichenden Versuchsergebnissen, wobei ein Äquivalent an Isocyanid **5**, bezogen auf ein Äquivalent des Halogenaromaten **7**, das beste Versuchsergebnis lieferte.

Dies bedeutet, dass es durchaus möglich ist, Ketimine mittels Palladium-katalysierten-imidoylierenden Kupplungsreaktionen zu bilden. Organoborverbindungen erweisen sich jedoch für weitere Optimierungsversuche als ungeeignet, da sie wahrscheinlich zu langsam transmetallisieren.

Folglich beschäftigt sich der folgende Abschnitt mit der Frage, inwieweit die Ausbeute an **13** mit reaktiveren Organometallreagenzien wie Organolithium- oder magnesiumverbindungen verbessert werden kann.

1.3 Versuche zur Darstellung symmetrischer diarylsubstituierter Ketimine unter Verwendung von Organolithium- oder Magnesiumreagenzien

Daß Magnesiumorganyle erfolgreich als Transmetallierungsreagenzien in metallkatalysierten Kupplungsreaktionen (Kumuda-Kupplung) eingesetzt werden können, kann durch zahlreiche Literaturbeiträge belegt werden.^[129]

Organolithiumverbindungen werden aufgrund ihrer hohen Nucleophilie und der geringen Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen selten bei metallkatalysierten Kupplungen als direkte Transmetallierungsreagenzien eingesetzt, da sie insbesondere bei Kreuzkupplungsreaktionen keine selektive Produktverteilung liefern.

Dies liegt unter anderem an dem bereits beschriebenen schnellen Halogen-Metall-Austausch, der als Nebenreaktion beobachtet werden kann. Vielmehr werden diese bevorzugt für die vorgelagerte Herstellung unreaktiverer Organometallreagenzien wie Organozink-, kupfer-, oder borverbindungen verwendet.

Aus den Versuchsergebnissen des vorigen Kapitels wurde abgeleitet, dass Organoborverbindungen im Allgemeinen zu langsam transmetallieren, um Ketimin **13** mittels imidoylierender Kreuzkupplung in akzeptabler Ausbeute darzustellen.

Schließt man die Möglichkeit der Kreuzkupplung von vorne herein aus, indem ausschließlich Startmaterialien mit identischen organischen Resten eingesetzt werden, so könnte die hohe Reaktivität der Organolithium- oder Magnesiumreagenzien mit Blick auf die beschriebene Zielsetzung von Vorteil sein.

Demnach wurde in einem ersten Versuch überprüft, ob sich Organolithium- oder Magnesiumreagenzien für imidoylierende Kupplungsreaktionen eignen.

Dazu wurde die entsprechende Organometallspezies in trockenem THF bei Raumtemperatur und unter Schutzgas vorgelegt und anschließend der Reihe nach mit den Reagenzien PEPPSI-IPr (**20**), Iodbenzol (**7**) und Cyclohexylisocyanid (**5**) versetzt (Abbildung 51), wobei ein sofortiger Farbumschlag der Reaktionslösung von gelb bis braun nach dunkel rot bis schwarz beobachtet werden konnte.

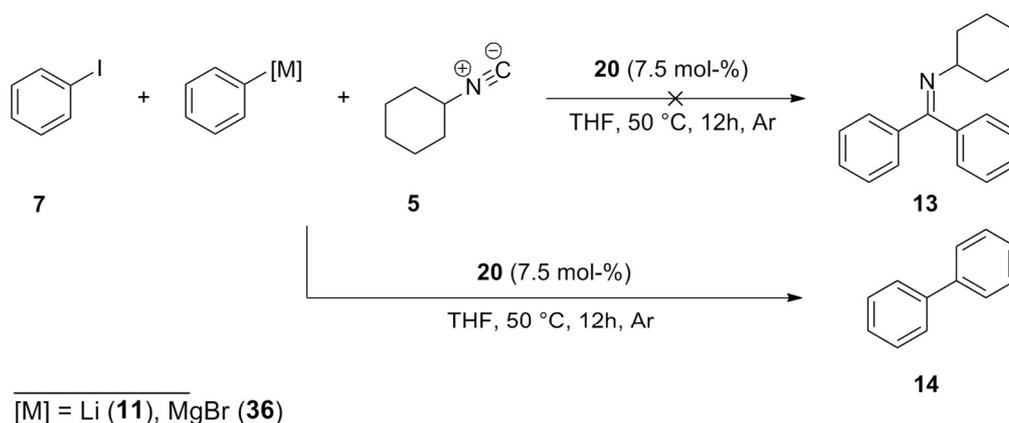


Abbildung 51: Versuche zur Darstellung von Ketimin **13** unter Verwendung des reaktiven Phenyllithiums (**11**) oder Phenylmagnesiumbromids (**36**)

Das GC-MS nach 12 Stunden und 50 °C lieferte in beiden Fällen identische Resultate; neben dehalogeniertem Edukt konnte auch hierbei ausschließlich die Bildung des Biphenyls **14** nachgewiesen werden.

Folglich wurde an dieser Stelle auf weitere Versuche mit Organolithium- oder Magnesiumverbindungen als Transmetallierungsreagenzien zur Darstellung von Ketimin **13** verzichtet.

Da sich weder langsam transmetallierende Organoborverbindungen, noch hoch reaktive Lithium- bzw. magnesiumorganyle als Transmetallierungsreagenzien für die Palladiumkatalysierte Darstellung von Ketimin **13** eigneten, wurde nach jenen Metallorganyle gesucht, deren Reaktivität zwischen den bereits getesteten Transmetallierungsreagenzien liegt.

Obwohl die Arbeit von *Kosugi/Migita et. al.*, die schon zuvor erfolgreich Zinnorganyle bei imidoylierenden Kupplungsreaktionen einsetzten^[65], Zinnorganyle als potentiell mögliche Transmetallierungsreagenzien identifiziert, wurde der Einsatz dieser Verbindungsklasse aufgrund ihrer hohen toxischen Eigenschaften zunächst vermieden.

Aus diesem Grund fiel die Wahl auf die ähnlich reaktiven, jedoch weniger toxischen Zink- bzw. Kupferorganyle. Diese sind leicht zugänglich und wurden bereits ausführlich bei Übergangsmetallkatalysierten Kupplungsreaktionen diskutiert.

1.4 Versuche zur Darstellung symmetrischer diarylsubstituierter Ketimine unter Verwendung von Organozinkreagenzien

Funktionalisierte Arylzinkverbindungen sind reaktive, feuchtigkeitsempfindliche Transmetallierungsreagenzien. Eine Möglichkeit, Arylzinkhalogenide darzustellen, ist die von *Knochel* beschriebene Umsetzung von Arylhalogeniden mit aktiviertem Zink (Rieke-Zn).^[18,130]

Dieses wurde nach einer literaturbekannten Synthesevorschrift aus Natriumnaphthalid und Zinkchlorid in trockenem THF hergestellt (Abbildung 52).^[131,132]

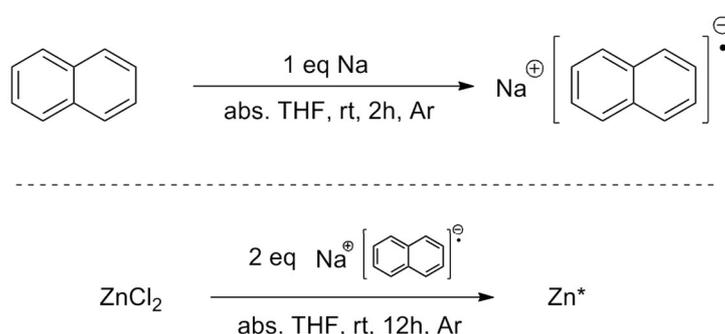


Abbildung 52: Darstellung von Rieke-Zn (Zn^*)^[131]

Zur anschließenden Darstellung von Phenylzinkbromid (**35**) wurden Brombenzol (**2**) und das zuvor aktivierte Rieke-Zn (Zn^*) in trockenem THF unter Schutzgas vorgelegt und unter Rückfluss vier Stunden lang erhitzt (Abbildung 53).^[133]

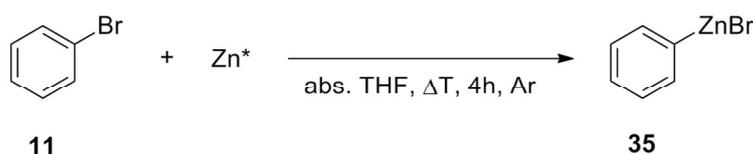


Abbildung 53: Synthese von **35** unter Einsatz von Zn^* .

Nach vier Stunden Reaktionszeit wurde dem Reaktionsgemisch eine Probe entnommen, hydrolysiert und der Fortschritt der Reaktion mittels GC-MS-Analyse nachverfolgt. Es zeigte sich, dass die beschriebene Methode nur zu einem geringen Umsatz an Phenylzinkbromid (**35**) führt, weshalb die Reaktion abgebrochen wurde.

Eventuell ist die Herstellung des Rieke-Zinks nicht gelungen, da die durchgeführten Syntheseschritte aufwendig und fehleranfällig sind. Aus diesem Grund wurde auf weitere Untersuchungen verzichtet und andere aktivierte Zinkspezies eingesetzt.

Eine weitere Möglichkeit, funktionalisierte zinkorganische Verbindungen herzustellen, ist die 2006 von *Knochel et. al.* veröffentlichte Variante der direkten Insertion.^[134] Dazu werden in trockenem THF und unter Schutzgasatmosphäre je 1.5 Äquivalente wasserfreies LiCl und Zinkpulver, das durch anschließende Zugabe von 5 mol-% 1,2-Dibromethan sowie 1 mol-% TMSiCl aktiviert wurde, mit dem jeweiligen Arylbromid oder -iodid versetzt und 28 Stunden bei 50 °C gerührt (Abbildung 52). Die Verwendung von wasserfreiem Lithiumchlorid sollte dabei zur Ausbildung des Komplexes **38** führen, dessen Derivate bereits 2008 bei Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen von *Knochel et. al.* mit guten Ergebnissen als Transmetallierungsreagenzien eingesetzt wurden (Abbildung 53).^[135]

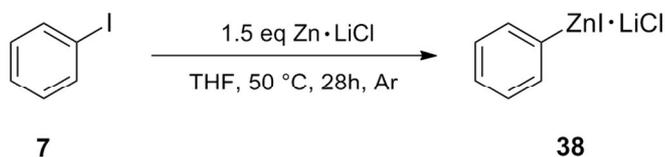


Abbildung 54: Synthese von **38** mittels direkter Insertion nach *Knochel et. al.*^[134,135]

Die Reaktionskontrolle mittels GC-MS bestätigte, dass das eingesetzte Iodbenzol (**7**) nach der angegebenen Reaktionszeit von 28 Stunden nahezu vollständig zu **38** umgesetzt werden konnte.

Der daran anschließende Kupplungsversuch, Ketimin **13** unter den bereits beschriebenen Reaktionsbedingungen (PEPPSI-IPr (7.5 mol-%, THF, 50 °C, 12h) aus Iodbenzol (**7**) und Isocyanid **5** mit Hilfe von **38** zu synthetisieren, schlug jedoch fehl. Es konnte stattdessen nicht umgesetztes Iodbenzol (**7**) und Benzol als Protonierungsprodukt der Arylzinkverbindung nachgewiesen werden (Abbildung 54).

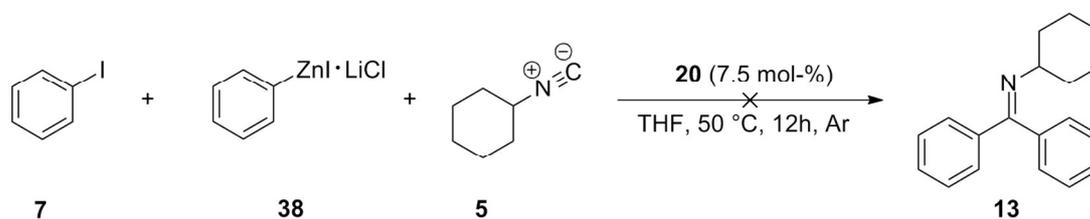


Abbildung 55: Versuch zur Darstellung von Ketimin **13** unter Verwendung von **35**

Eine daran anschließende Versuchsreihe sollte klären, ob der Einsatz reaktiverer Zinkorganyle einen positiven Einfluss auf die Bildung von Ketimin **13** hat.

Nach *Knochel* kann die Reaktivität von Organozinkverbindungen nach der folgenden Reihenfolge eingestuft werden (Abbildung 55)^[18]:



Demnach wurde am Beispiel von Diphenylzink (**37**) überprüft, ob sich der Einsatz reaktiverer Organozinkverbindungen als Transmetallierungsreagenz bei imidoylierenden Kupplungsversuchen rentiert. Verbindung **37** wurde in Anlehnung an eine literaturbekannte Synthesevorschrift aus Phenylmagnesiumbromid (**36**) bzw. Phenyllithium (**11**) und Zinkbromid in trockenem THF hergestellt (Abbildung 56)^[136].

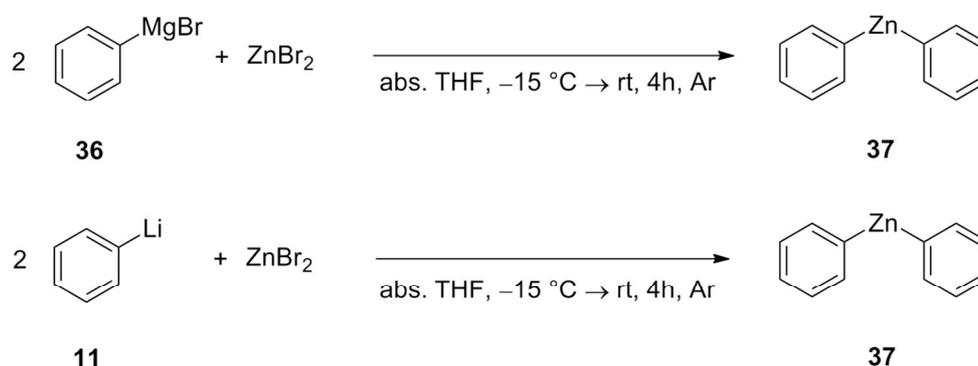


Abbildung 56: Darstellung von Diphenylzink

Ausschließlich der Kupplungsversuch, bei dem Diphenylzink unter Verwendung von Phenyllithium (**11**) hergestellt wurde, ergab bei der GC-MS Analyse Spuren an Ketimin **13**. Eine Isolierung des Produkts war auch in diesem Fall nicht möglich (Abbildung 57).

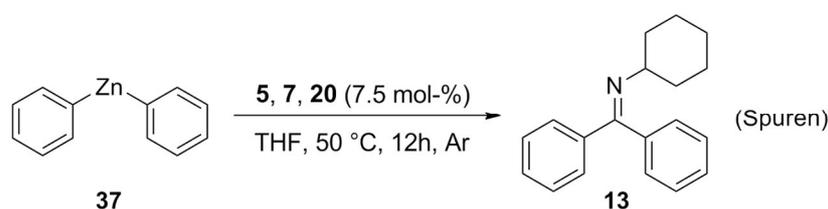


Abbildung 57: Versuch zur Darstellung von Ketimin **13** unter Verwendung von Diphenylzink

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass mit Hilfe von Arylzinkverbindungen das gewünschte Produkt (**13**) nur in Spuren erhalten werden konnte. Der Umstand, dass sich weder der Phenylzink-Komplex **38** nach *Knochel et. al.*^[135], noch das Diphenylzink als Organometallreagenz für die Darstellung des gewünschten Ketimins **13** bewährte, führte dazu, dass dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde.

1.5 Versuche zur Darstellung symmetrischer diarylsubstituierter Ketimine unter Verwendung von Organokupferreagenzien

Der Einsatz von Kupfer erwies sich bereits im frühen 20. Jahrhundert als nützlich, um Aryl-Aryl-Bindungen aufzubauen. Dabei kann die *Ullmann-Kupplung*, die erstmals 1901 von *Ullmann* und *Bielecki* publiziert wurde, als eine der wohl ältesten kupfervermittelten Kupplungsmethoden beschrieben werden.^[137]

Klassisch werden bei der Ullmann-Reaktion zwei Äquivalente eines Arylhalogenids lösungsmittelfrei mit einem Überschuss an Kupferpulver oder Kupferbronze versetzt und anschließend bei Temperaturen von über 200 °C zum Biphenyl umgesetzt (Abbildung 58).^[138,139]

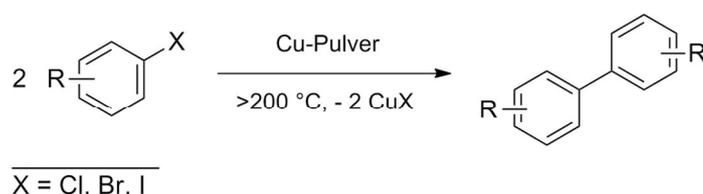
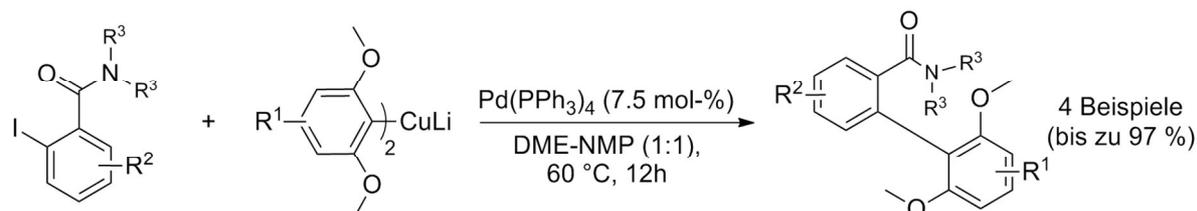


Abbildung 58: Klassische Ullmann-Kupplung^[138]

Obwohl einige moderne Weiterentwicklungen der Ullmann-Kupplung die Darstellung zahlreicher Biphenyle unter moderaten Bedingungen erlauben, ist häufig jedoch nur die Synthese symmetrischer Biphenyle möglich.^[140]

Vergleicht man die charakteristischen Eigenschaften der beiden Übergangsmetalle Zink und Kupfer miteinander, so könnte sich der Einsatz von Kupferorganyle im Hinblick auf die beschriebene Zielsetzung als vielversprechend erweisen, da es im Gegensatz zu Zink ein Cu^I/Cu^{III}-Redoxsystem besitzt^[141,142,143] und insbesondere die Verbindungsklasse der Cuprate im Allgemeinen eine zufriedenstellende thermische Stabilität besitzt, die bei dem beschriebenen Testsystem von Vorteil sein könnte.^[142,144]

Im Jahr 2011 konnte *Nüllen* anhand einer modifizierten Ullmann-Ziegler-Kupplung zeigen, dass sich kupferorganischer Verbindungen als Transmetallierungsreagenzien bei Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen eignen (Abbildung 59).^[145,146]



$R^1 = \text{H}, 4\text{-OMe}, 4\text{-}i\text{Bu}$

$R^2 = 4\text{-Me}, 4\text{-OMe}$

$R^3 = \text{Et}, i\text{Pr}$

Abbildung 59: Modifizierte *Ullmann-Ziegler-Kupplung* nach *Nüllen*^[145,146]

In Anlehnung an die von *Nüllen* beschriebene Methode wurde zu Beginn der Versuchsreihe die Tauglichkeit von Kupferorganylanen als Transmetallierungsreagenzien bei imidoylierenden Kupplungsreaktionen überprüft. Dazu wurden verschiedene Kupferorganyle, die sich hinsichtlich ihrer Gegenionen und ihrer stöchiometrischen Zusammensetzung, nicht jedoch bezüglich ihres organischen Rests voneinander unterscheiden, am beschriebenen Zielmolekül erprobt und miteinander verglichen. Die daraus resultierende, geeignete Organokupferspezies wurde für weitere Optimierungsversuche eingesetzt (Abbildung 60).

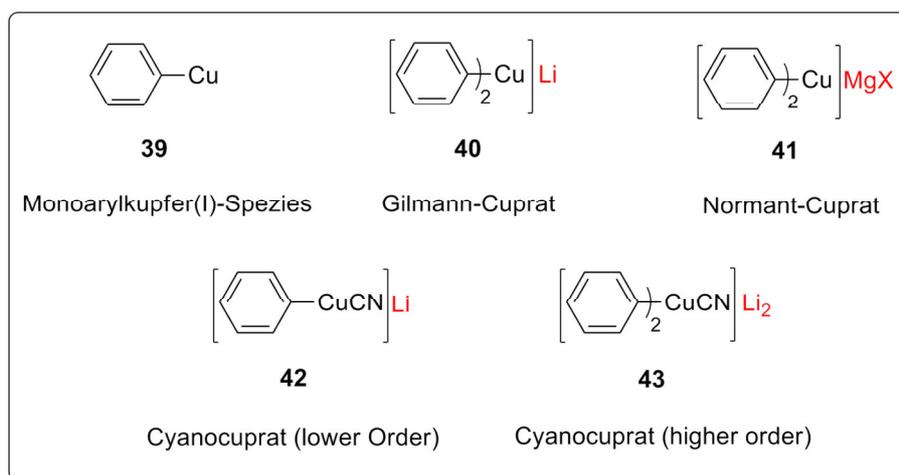


Abbildung 60: Übersicht über die zu testenden Arylkupferverbindungen^[142,147]

Da kupferorganische Verbindungen wie die meisten Metallorganyle wasser- und luftempfindlich sind, wurden die Vorläufer **39-43** vor jedem Kupplungsversuch unter Luft- und Wasserausschluss *in situ* hergestellt und daran anschließend zur Reaktion gebracht.^[6] Dabei wurde unter gleichbleibenden Reaktionsbedingungen gearbeitet, damit die Reaktivitäten der einzelnen Kupferorganyle mit Bezug auf das gewählte Zielmolekül miteinander verglichen werden

konnten. So wurde ausschließlich trockenes THF als Lösungsmittel und Argon als Inertgas eingesetzt, um eine mögliche Oxidation der Kupferspezies zu verhindern. Des Weiteren wurden die Reaktionslösungen 12 Stunden bei 50 °C im Druckschlenkkolben erhitzt.

1.5.1 Versuche mit Monoarylkupfer(I)-Verbindungen

Um das als Startmaterial benötigte Phenylkupfer(I) (**39**) herzustellen, wurde zunächst in Anlehnung an bekannte Synthesevorschriften^[143,148] eine Lösung aus Phenyllithium (**11**) und trockenem THF auf –78 °C heruntergekühlt. Anschließend wurden 1.1 eq CuI zugegeben und die so erhaltene Suspension langsam auf –10 °C erwärmt. Aus der Arbeit von *Costa et. al.* ist bekannt, dass ein Überschuss an Phenyllithium unter ähnlichen Reaktionsbedingungen zur Komplexbildung und somit zur Ausbildung eines kristallinen Niederschlags führen kann.^[143] Folglich wurde ein Überschuss an Phenyllithium vermieden. Dennoch konnte kurze Zeit, nachdem sich das Kupfersalz vollständig aufgelöst hatte, eine Verfärbung der Lösung von gelb nach rotbraun und die Bildung eines Niederschlags beobachtet werden (Abbildung 61).

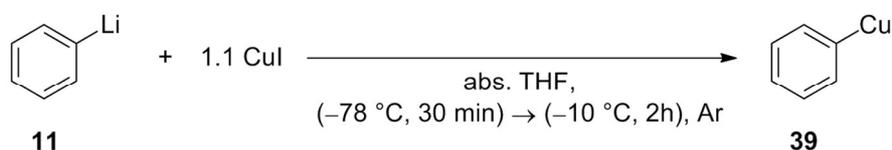


Abbildung 61: Reaktionsschema zur Bildung von Phenylkupfer(I)

Die Reaktionslösung wurde folgend mit den Reagenzien **5**, **7** und **20** versetzt und 12 Stunden bei 50 °C erwärmt (Abbildung 62).

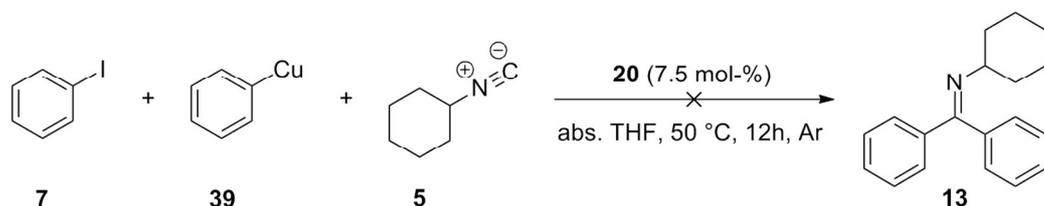


Abbildung 62: Versuch, **13** unter Verwendung von Phenylkupfer(I) herzustellen

Oberhalb einer Reaktionstemperatur von 0 °C konnte eine weitere Verfärbung der Lösung (dunkelbraun bis schwarz) festgestellt werden. Bei dieser Reaktion wurde ausschließlich

Iodobenzol (**7**) reisoliert, was vermutlich in der nur unzureichenden Löslichkeit von Phenylkupfer(I) in THF begründet lag.

Laut Literatur bildet Phenylkupfer(I) polymere Einheiten, die noch bis zu einer Temperatur von 100 °C thermisch stabil sind.^[6] Um auszuschließen, dass die geringe Löslichkeit des Phenylkupfers den Ablauf des Katalysekreislaufs stört, wurde getestet, inwieweit eine Verbesserung der Löslichkeit des Phenylkupfers(I) zur Bildung von Ketimin **13** führt. Dazu wurde, nachdem sich das Kupfersalz in der Phenyllithium/THF-Lösung vollständig aufgelöst hatte, trockenes Pyridin^[149] im Volumenverhältnis 1:1 (THF/Pyridin) zugegeben und solange bei 0 °C gerührt, bis ein Auflösen des Niederschlags zu beobachten war. Die so erhaltene Reaktionslösung wurde anschließend mit den Reagenzien **5**, **7** und **20** versetzt und 12 Stunden bei 50 °C erwärmt (Abbildung 63). Die Reaktionskontrolle mittels GC-MS-Analyse zeigte, dass neben nichtumgesetzten Edukt Ketimin **13** in nichtisolierbaren Spuren erhalten werden konnte (Abbildung 63).

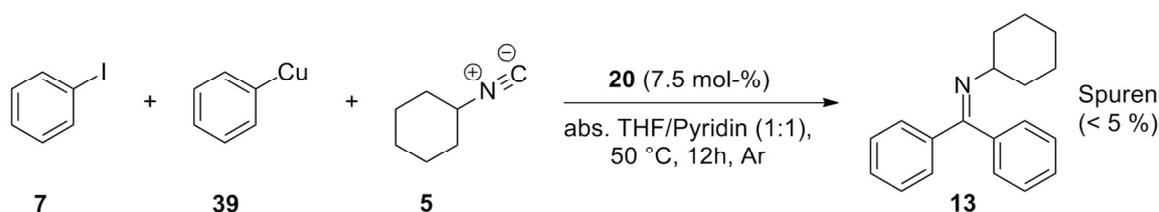


Abbildung 63: Versuch, Ketimin **13** unter Verwendung von Phenylkupfer(I) und Pyridin als Lösungsmitteladditiv herzustellen

Mit Bezug auf die Arbeiten von *Ziegler et. al.* und anderen Literaturbeiträgen^[150] wirken koordinierende Gruppen in *ortho*-Position an beiden zu kuppelnden aromatischen Resten stabilisierend auf das Kupferorganyl und können in der Konsequenz zu besseren Produktausbeuten führen.^[145,146,151]

Darauf basierend wurde in einem weiteren Experiment untersucht, welchen Einfluss koordinierende Gruppen in *ortho*-Position am Kupferorganyl unter den festgelegten Reaktionsbedingungen haben und inwieweit dies die gewünschte Ketiminbildung begünstigt. Dabei fiel die Wahl auf die Startmaterialien 2-Methoxyphenylkupfer(I) (**45**) und *o*-Iodanisol (**46**), da diese leicht zugänglich und kostengünstig herzustellen sind (Abbildung 64).

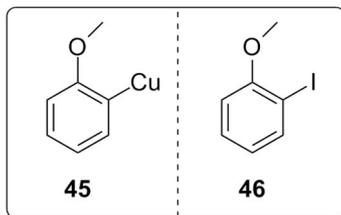


Abbildung 64: Ausgewählte Startmaterialien mit koordinierendem Substituenten in ortho-Position (2-Methoxyphenylkupfer(I) (**45**) und *o*-Iodanisol (**46**))

Zur Herstellung von *o*-Iodanisol (**46**) wurde zunächst *o*-Iodphenol (**47**) nach einer literaturbekannten Methode mit Iodmethan in trockenem DMF unter Zugabe von K_2CO_3 umgesetzt.^[152] Die Ausbeute betrug dabei 60 % (Abbildung 65).

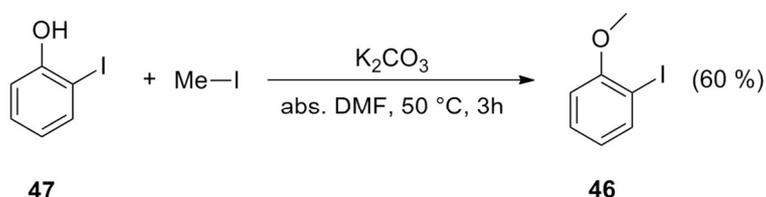


Abbildung 65: Synthese von *o*-Iodanisol (**46**) nach *Zhdankin et al.*^[152]

Alternativ konnte Verbindung **46** in geringer Ausbeute nach einer von *Nüllen* beschriebenen Variante synthetisiert werden.^[153]

Startmaterial **45** wurde ausgehend von *o*-Bromanisol (**48**) hergestellt. Dazu wurden in Anlehnung an das Syntheseprotokoll nach *Zeng et al.*^[154] 1.1 eq Magnesium in trockenem THF bei Raumtemperatur suspendiert und unter Zugabe von elementarem Iod aktiviert.

Nachdem **48** vollständig zugetropft war, wurde die so erhaltene Reaktionslösung unter Rückfluss erhitzt und anschließend die Molarität des Grignards (**49**) mittels Rücktitration bestimmt (Abbildung 66).^[155]

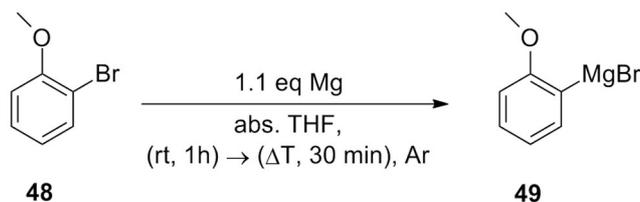


Abbildung 66: Herstellung von Grignard **49** aus *o*-Bromanisol (**48**)

Im darauffolgenden Schritt wurde Grignard **49** in trockenem THF vorgelegt und auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ heruntergekühlt. Nach der Zugabe von 1.1 eq Kupferiodid wurde die Reaktionslösung langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Während des Lösungsvorgangs konnte auch hierbei eine Verfärbung der Lösung nach rotbraun bis dunkelbraun beobachtet werden (Abbildung 67).

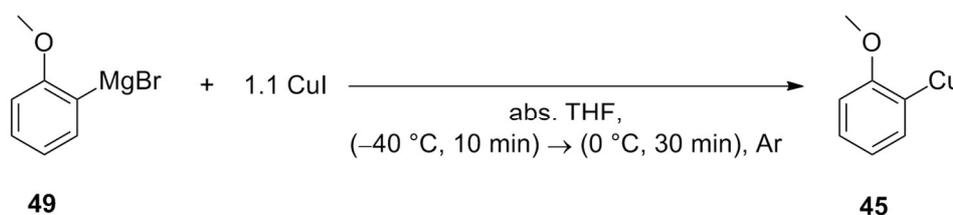


Abbildung 67: Synthese von **45** ausgehend von Grignard **49**

Mit dem Hinzufügen von Pyridin (THF/Pyridin v/v = 1:1) und der Startmaterialien Isocyanid **5**, *o*-Iodanisol (**46**) sowie PEPPSI-IPr (**20**) konnte die sofortige Ausbildung eines Niederschlags beobachtet werden.

Anschließend wurde die Lösung in Analogie zu den vorigen Kupplungsversuchen (Abbildungen 62/63) 12 Stunden bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Druckschlenkkolben erwärmt. Auch bei diesem Syntheserversuch konnte keine Umsetzung zum gewünschten Ketimin **50**, sondern nichtumgesetztes *o*-Iodanisol (**46**) und dehalogeniertes Anisol, mittels GC-MS festgestellt werden (Abbildung 68).

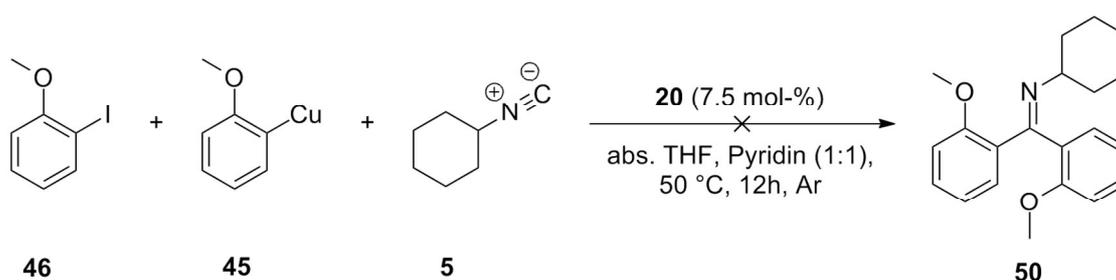


Abbildung 68: Versuch zur Darstellung von Ketimin **52**

Die Versuche mit Monoarylkupfer(I) haben gezeigt, dass sich diese kupferorganischen Verbindungen nicht als Transmetallierungsreagenzien für imidoylierende, Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen eignen. Ein Grund dafür könnte sein, dass insbesondere die hier verwendete Arylkupfer(I)-Spezies aufgrund ihres Elektronenmangels hoch aggregiert in Lösung vorliegt und dabei verbrückte organische Gruppen bildet.^[142] Dies könnte zur Folge haben,

dass die verbrückten Arylkupfer(I) nur unzureichend für Transmetallierungsreaktionen zur Verfügung stehen und es somit nicht zur Ausbildung des gewünschten Ketimins kommt.

Ebenso zeigte sich, dass die in der Literatur beschriebene Verbesserung der Stabilität der Arylkupfer(I)-Spezies durch koordinierende Gruppen in *ortho*-Position am Kupfer^[142] und dem Hinzufügen von Pyridin als Lösungsmitteladditiv keinen markanten Einfluss auf das beschriebene Kupplungsvorhaben hat.

Mit Bezug auf *Noltes et. al.* liegt dies an der wo möglichen Insertion des Isocyanids in die Cu-C-Bindung des Arylkupfers(I).^[156] *Noltes* beschreibt, dass insbesondere Arylkupfer(I)-Verbindungen, die eine NMe₂, OMe, CH₂NMe₂ oder CH₂OMe Gruppe in *ortho*-Position haben, dazu neigen, mit Isocyaniden thermisch stabile Verbindungen zu bilden, die sich erst oberhalb einer Temperatur von 100 °C zersetzen (Abbildung 69).

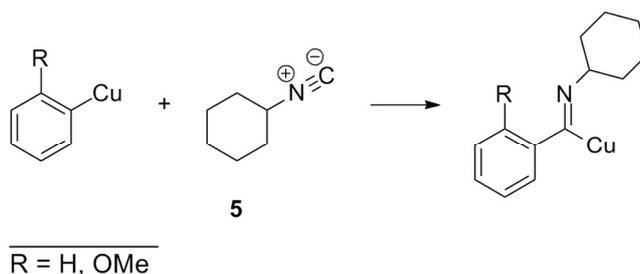


Abbildung 69: Mögliche Insertion von Cyclohexylisocyanid in die Cu-C-Bindung des Monoarylkupfer(I)^[156]

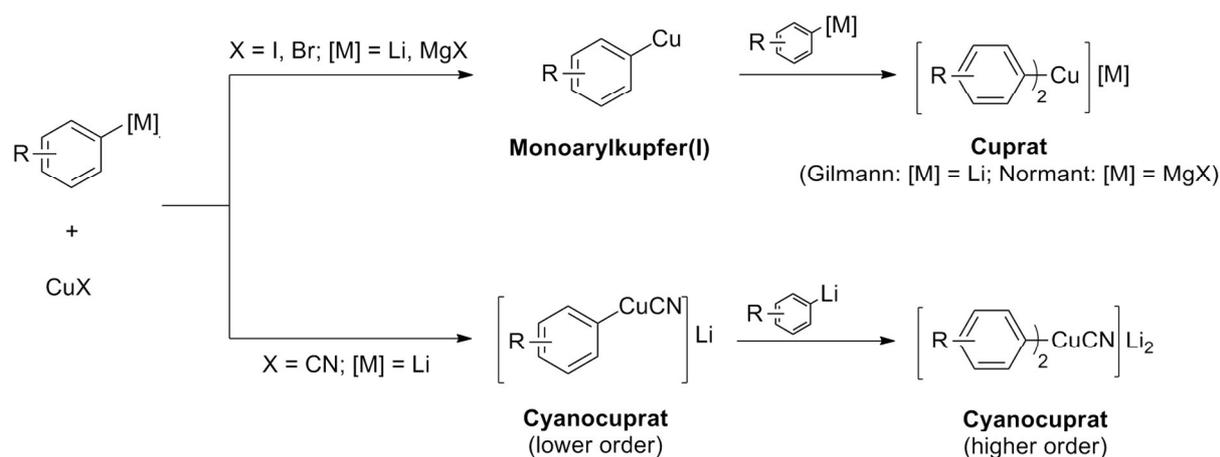
Das würde erklären, warum bei allen durchgeführten Kupplungsversuchen fast ausschließlich nichtumgesetztes Arylhalogenid nachgewiesen werden konnte, da weder das zur Transmetallierung benötigte Kupferorganyl, noch das zur Bildung des Ketimins benötigte Isocyanid während des Katalysezykluses zur Verfügung standen.

1.5.2 Versuche mit Organocupraten

Die Verbindungsklasse der Cuprate zeichnet sich im Vergleich zu Monoarylkupfer(I)-Verbindungen durch eine erhöhte Reaktivität und Stabilität, aber auch durch eine verbesserte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aus.^[157] Überdies ist nicht bekannt, dass Organocuprate thermisch stabile Verbindungen mit Isocyaniden eingehen, was in dem Fall günstig im Hinblick auf das Kupplungsvorhaben ist.

Problematisch ist jedoch, dass sich im Vorfeld nur schwierig eine Aussage über die Reaktivität und Anwendbarkeit der Organocuprate bei imidoylierenden, Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen treffen lässt, da über das Aggregationsverhalten von Organocupraten in Lösung bis heute noch wenig bekannt ist.^[158] Da Monoarylkupfer(I)-Verbindungen in Lösung im Allgemeinen hochaggregiert vorliegen, kann ihr Aggregationsverhalten im entscheidenden Maße durch das Lösungsmittel, aber auch durch das verwendete Kupfer(I)salz beeinflusst werden.^[159]

Organocuprate werden typischerweise mittels Transmetallierung, ausgehend von zwei Äquivalenten einer Organolithium- oder Organomagnesiumverbindung und einem Kupfer(I)salz, erhalten (Abbildung 70).



$\text{X} = \text{I, Br}$ u.a.

Abbildung 70: Darstellung von Organocupraten

1.5.2.1 Gilman- und Normant-Cuprate

Um die Anwendbarkeit des Gilman-Cuprats **40** bei dem gewählten Zielmolekül überprüfen zu können, sollte dieses zunächst aus zwei Äquivalenten Phenyllithium und Kupferiodid *in situ* erzeugt werden. Dazu wurde zunächst eine Lösung aus Phenyllithium und trockenem THF auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ heruntergekühlt und mit 0.5 eq CuI versetzt. Nach anschließendem Erwärmen auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ verfärbte sich die Lösung schwarz und es bildete sich ein dunkler, unlöslicher Niederschlag, der auf eine Zersetzung des Gilman-Cuprats hingedeutet hat.

Anschließend sollte geklärt werden, ob eine Stabilisierung des Cuprats **40** möglich ist. In einem ersten Schritt wurden Veränderungen bezüglich des Lösungsmittels vorgenommen. Es zeigte sich, dass schlecht solvatisierende Lösungsmittel wie CHCl_3 im Vergleich zu THF oder DME den Zersetzungseffekt des Cuprats beschleunigten, da in diesen Fällen bereits während des Auflöserns des Kupfer(I)salzes eine Niederschlagsbildung zu beobachten war. Die Lösung des Problems ließ sich aus der Literatur ableiten. *Nüllen* beschreibt in seiner Arbeit, dass eine Zugabe von TMEDA einen positiven Einfluss auf die Entstehung des Arylkupferintermediats hat.^[145]

Demnach wurde in einem zweiten Schritt eine Lösung aus Phenyllithium/TMEDA im Volumenverhältnis 1:1 und trockenem THF hergestellt und in Analogie zum ersten Versuch weiter verfahren. Die zuvor beschriebene Niederschlagsbildung blieb auch oberhalb einer Temperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aus (Abbildung 71).

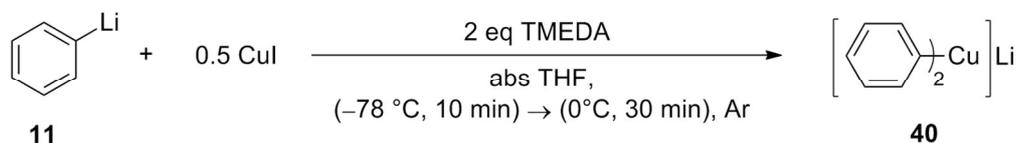


Abbildung 71: Herstellung von Gilman-Cuprat **40**

Als nächstes wurde überprüft, ob sich Cuprat **40** als Transmetallierungsreagenz für den Aufbau des gewählten Zielmoleküls eignet. Dazu wurde die Reaktionslösung bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit den Verbindungen Isocyanid **5**, Iodbenzol (**7**) und Katalysator **20** versetzt und anschließend 12 Stunden bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt (Abbildung 72).

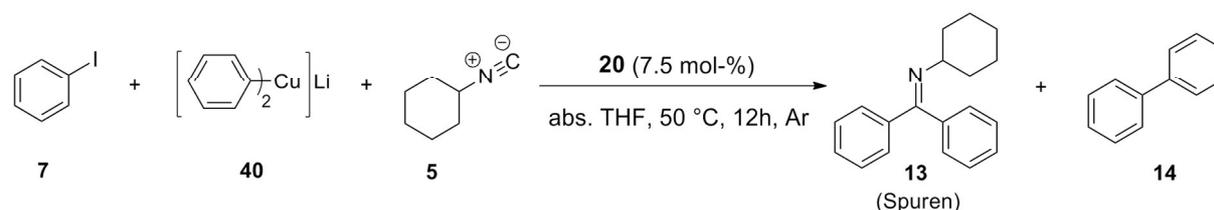


Abbildung 72: Versuch, Ketimin **13** unter Verwendung von Gilman-Cuprat **40** herzustellen

Nach ca. 30 Minuten Reaktionszeit verfärbte sich die Reaktionslösung schwarz, ohne einen Niederschlag auszubilden. Die Reaktionskontrolle mittels GC-MS-Analyse bestätigte, dass neben nichtumgesetzten Iodbenzol das Kupplungsprodukt (**14**), bei dem es nicht zur Isocyanidinsertion kam, und Ketimin **13** in Spuren gebildet wurden.

Zur Reaktionsoptimierung wurde der Versuch unter verschiedenen Reaktionsbedingungen wiederholt. Dabei wurde zunächst das zur Transmetallierung verwendete CuI durch CuBr·SMe₂ ausgetauscht, wobei sich keine markante Verbesserung erkennen ließ. Des Weiteren wurden in diesem Zusammenhang neben TMEDA weitere Komplexbildner wie DMPU und [12]Krone-4 erprobt. Diese erwiesen sich als wenig geeignet, da bereits während der Cupratsynthese die Bildung des bekannten Niederschlags zu beobachten war.

Zudem konnte festgestellt werden, dass Variationen bezüglich der Temperatur oder der Reaktionszeit in diesem Fall keinen Einfluss auf die Ausbeute an Ketimin **13** hatten (Tabelle 4).

	CuX ^{a)}	Additiv(e) ^{b)}	Reaktionsbedingungen	Ketimin 13 ^{c)}
1	CuBr·SMe ₂	2 eq TMEDA	THF, 50 °C, 12h	Spuren
2	CuBr·SMe ₂	2 eq [12]Krone-4	THF, 50 °C, 12h	--
3	CuI	2 eq DMPU	THF, 50 °C, 12h	--
4	CuI	2 eq [12]Krone-4	THF, 50 °C, 12h	--
5	CuI	2 eq TMEDA	THF/DME (1:1), 50 °C, 12h	--
6	CuI	2 eq TMEDA	THF/NMP (1:1), 50 °C, 12h	Spuren
7	CuI	2 eq TMEDA	THF, -40 °C, 12h	--
8	CuI	2 eq TMEDA	THF, rt, 12h	Spuren
9	CuI	2 eq TMEDA	THF, 90 °C, 12h	--
10	CuI	2 eq TMEDA	THF, 50 °C, 36h	Spuren

a) X: I, Br·SMe₂;

b) Äquivalente bezogen auf 1 eq **7**; c) nach GC-MS.

Tabelle 4a: Versuche zur Reaktionsoptimierung unter Verwendung von Cuprat **40**

In einer weiteren Versuchsreihe sollte untersucht werden, ob die Verwendung unterschiedlicher Metallionen Einfluss auf die gewünschte Kupplungsreaktion hat. Dazu wurde anstelle des Gilman-Cuprats **40** das ähnlich reaktive Normant-Cuprat **41** eingesetzt. Es wurde ausgehend von Phenylmagnesiumbromid (**36**) und $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ unter Zusatz von 2 eq TMEDA hergestellt und analog Abbildung 72 mit den Reagenzien **5**, **7** und **20** umgesetzt (Abbildung 73). Ausschließlich bei der Veränderung des Lösungsmittels zu THF/1,4-Dioxan im Volumenverhältnis 1:2 war es möglich, nicht isolierbare Spuren an **13** nachzuweisen (Tabelle 5).

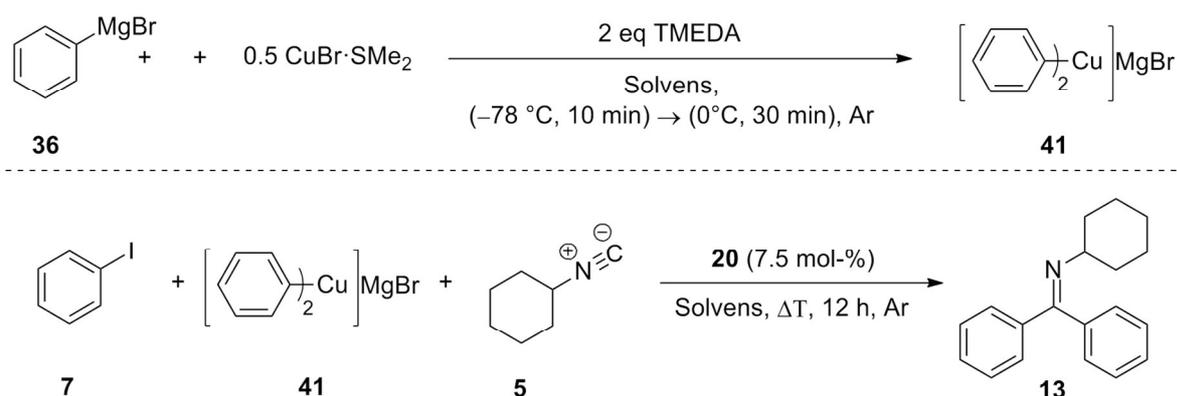


Abbildung 73: Versuch, Ketimin **13** unter Verwendung von Normant-Cuprat **41** herzustellen

	Solvens	Reaktionstemperatur	Ketimin 13 ^{a)}
1	THF	50 °C	--
2	THF	90 °C	--
3	DME	50 °C	--
4	Et ₂ O	50 °C	--
5	THF/DMSO (v/v = 1:1)	50 °C	--
6	THF/1,4-Dioxan (v/v = 1:1)	50 °C	--
7	THF/1,4-Dioxan (v/v = 1:2)	50 °C	Spuren
8	THF/1,4-Dioxan (v/v = 1:2)	90 °C	--

a) nach GC-MS.

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Reaktionskontrolle zu Abbildung 73

Anhand der Ergebnisse lässt sich festhalten, dass der Austausch des Kations bei identischem Cuprat-Anion zu keinem markanten Unterschied bei der Ketiminsynthese führt.

Ferner lässt sich der Schluss ziehen, dass der Einsatz von Gilman- und Normant-Cupraten als wenig aussichtsreich erscheint, um Ketimine zu synthetisieren.

Dabei lässt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass eine mögliche Ursache dafür nach wie vor die geringe thermische Stabilität der getesteten Cuprate in Lösung sein könnte. Additions- und Substitutionsreaktionen, bei denen Gilman- und Normant-Cuprate häufig zum Einsatz kommen, werden in aller Regel bei Temperaturen von unter -30 °C durchgeführt, um eine Zersetzung des Cuprats zu verhindern.

Die Versuche zur Reaktionstemperatur haben jedoch gezeigt, dass in diesem Temperaturbereich, bei dem das Diarylcuprat stabil in Lösung vorliegen sollte (Versuch 7, Tabelle 4b), keine Reaktion stattgefunden hat. Daher konnte ausschließlich nichtumgesetztes Edukt nachgewiesen werden. Weiterhin ist festzuhalten, dass bei der Verwendung von Cupraten die Zugabe von TMEDA als Ligand für die Entstehung des Ketimins von essentieller Bedeutung ist.

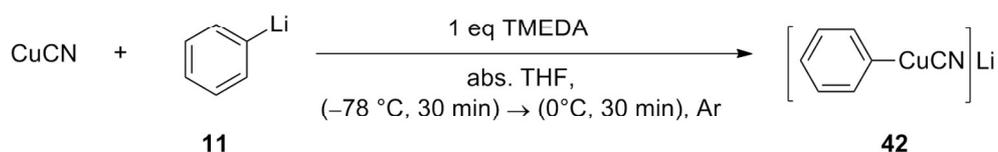
1.5.2.2 Cyanocuprate

Obwohl die Reaktivität von Cyanocupraten im Vergleich zu den verwandten Cupratspezies in der Literatur sehr umstritten ist^[157,158,160], wird immer wieder die vergleichsweise hohe thermische Stabilität dieser cyanidhaltigen-kupferorganischen Verbindungen betont.^[157,161] Diese werden im Allgemeinen durch eine Reaktion von Organolithiumverbindungen mit CuCN erhalten, wobei je nach verwendeter Äquivalentanzahl des Lithiumorganyls zwischen dem Lower-order-Cyanocuprat und dem Higher-order-Cyanocuprat unterschieden wird.

Daran anknüpfend sollte in einer ersten Versuchsreihe untersucht werden, ob Cyanocuprat **42** (Lower-order) oder **43** (Higher-order) als Transmetallierungsreagenz bei der imidoylierenden, Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion eingesetzt werden kann, und ob speziell unter den festgelegten Reaktionsbedingungen Reaktivitätsunterschiede zwischen beiden Spezies auftreten.

Dazu wurden die Verbindungen **42** und **43** in Anlehnung an die Synthesevorschrift nach *Lipshutz et. al. in situ* hergestellt^[162], indem eine Lösung aus ein bis zwei eq Phenyllithium (**11**), TMEDA und trockenem THF unter Schutzgas zunächst bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit CuCN versetzt und langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt wurde (Abbildung 74).

1. Herstellung Lower-order-Cyanocuprat **42**



2. Herstellung Higher-order-Cyanocuprat **43**

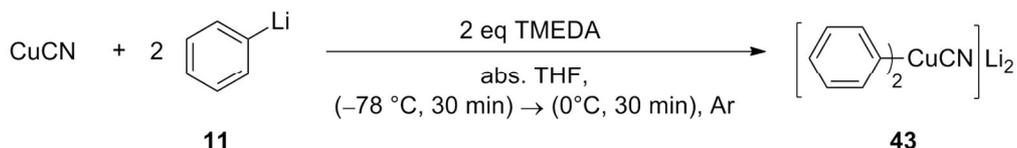


Abbildung 74: Synthese von Cyanocuprat **42** und **43**

Auch hierbei wurde unter Schutzgas gearbeitet, um eine mögliche oxidative Kupplung von kinetischen higher-order-Cyanocupraten nach *Lipshutz et. al.* im Vorfeld bestmöglich auszuschließen (Abbildung 75).^[162]

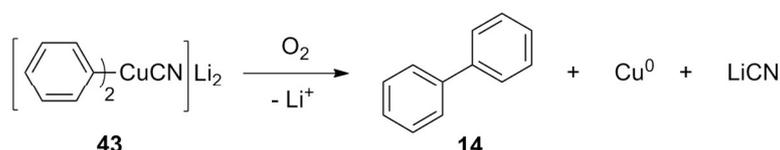
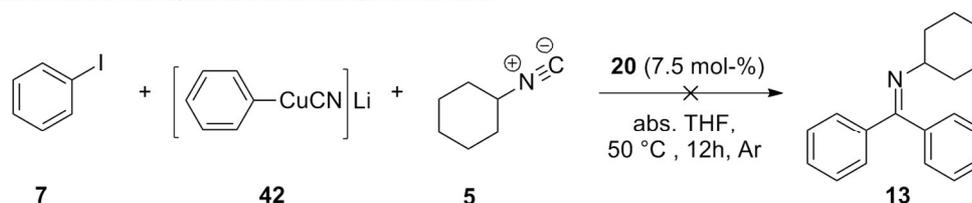


Abbildung 75: Mögliche oxidative Kupplung von Higher-order Cupraten nach *Lipshutz et. al.*^[162]

Die Reaktionslösungen mit den Cyanocupraten **42** (lower-order) und **43** (higher-order) wurden anschließend mit den Reagenzien (Isocyanid **5**, Iodbenzol (**7**) und Katalysator **20**) versetzt und 12 Stunden auf 50 °C erwärmt. Nach kurzer Reaktionszeit verfärbten sich beide Reaktionslösungen schwarz, wobei es bei der Lösung, die Cyanocuprat **42** enthielt, zusätzlich zur Ausbildung eines schwarzen Niederschlags kam, vermutlich metallisches Kupfer, was auf eine Zersetzung hinweist.

Die Untersuchung beider Reaktionsgemische mittels GC-MS ergab, dass ausschließlich die Verwendung des Higher-order-Cyanocuprats **43** zur Bildung von Ketimin **13** führte (Abbildung 76).

1. Imidoylierender Kupplungsversuch mit Cyanocuprat **42**



2. Imidoylierender Kupplungsversuch mit Cyanocuprat **43**

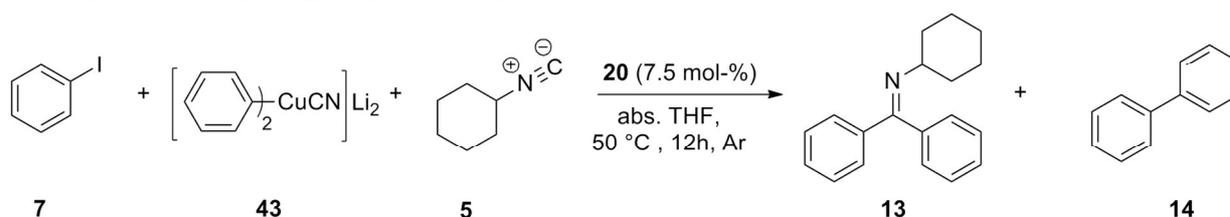


Abbildung 76: Versuch, Ketimin **13** unter Verwendung von Lower-order-Cyanocuprat **42** bzw. Higher-order-Cyanocuprat **43** darzustellen

Obwohl auch bei diesem Kupplungsversuch das unerwünschte Nebenprodukt **14** nachgewiesen werden konnte, stellen Higher-order-Cyanocuprate für weitere Testversuche vielversprechende Transmetallierungsreagenzien dar, da unter ihrem Einsatz ungeachtet der Produktverteilung im Vergleich zu den bisher getesteten Metallorganyle mehr Edukt unter identischen Reaktionsbedingungen umgesetzt werden konnte (Abbildung 77).

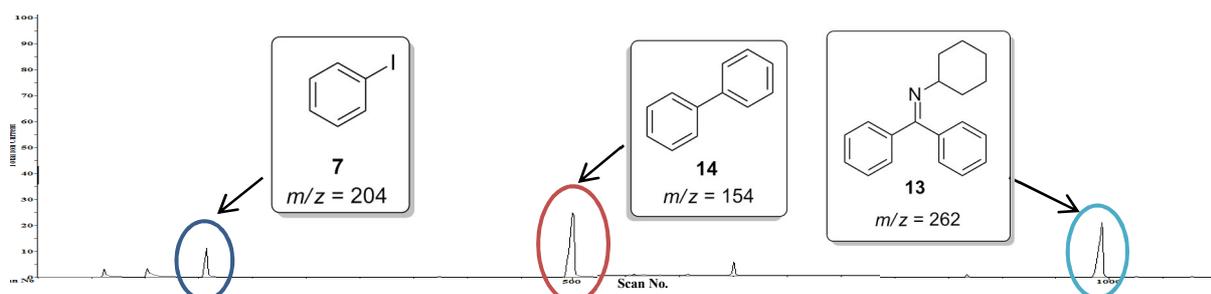


Abbildung 77: Reaktionskontrolle mittels GC-MS von Abbildung 76/2 unter Verwendung von Higher-order-Cuprat **43** nach 12 Stunden Reaktionszeit

Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte Ketimin **13** erstmals analysenrein isoliert werden. Die Ausbeute betrug 14 %. Das Kupplungsprodukt **14** konnte mit einer Ausbeute von 51 % erhalten werden.

1.5.3 Fazit

Der Reaktivitätsvergleich der kupferorganischen Verbindungen hatte in Bezug auf das gewählte Testsystem gezeigt, dass unter allen getesteten Kupferorganyle vor allem Higher-order-Cyanocuprate vielversprechende Transmetallierungsreagenzien sind, da mit ihnen erstmals die Zielverbindung **13** in geringer Ausbeute isoliert werden konnte. Problematisch war jedoch, dass es in keinem Versuch gelang, das eingesetzte Iodbenzol (**7**) vollständig umzusetzen, wobei auch hierbei die Verwendung des Higher-order-Cyanocuprats **43** vergleichsweise gute Umsätze ergab.

Basierend auf dieser Grundlage wird sich das folgende Kapitel mit der Entwicklung und Optimierung einer Modellreaktion zur Palladium-katalysierten Synthese von diarylsubstituierten Ketiminen aus Cyanocupraten beschäftigen.

2 Die Modellreaktion

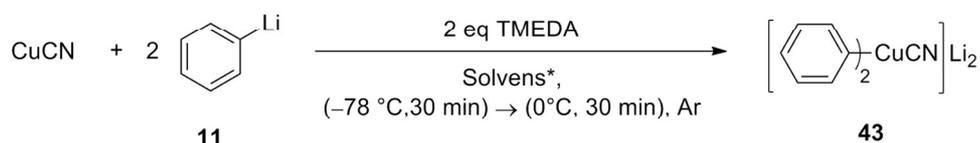
2.1 Entwicklung und Optimierung

Mit Hilfe der vorangegangenen Versuchsreihen zu möglichen Transmetallierungsreagenzien lässt sich festhalten, dass unter gleichen Reaktionsbedingungen Higher-order-Cyanocuprate die besten Resultate lieferten. Die Reaktion dieser Cuprate sollte daher im Folgenden optimiert werden.

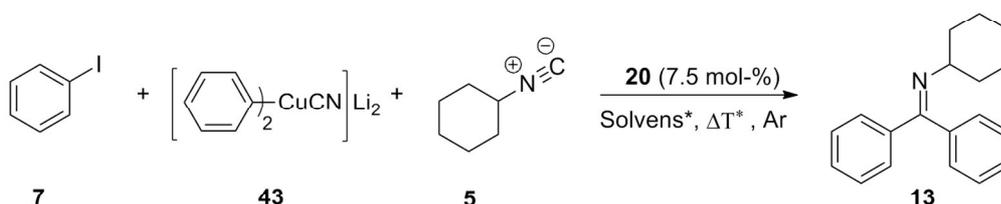
Hierfür wurde die Kupplung unter verschiedenen Reaktionsbedingungen wiederholt und getestet. Dabei wurde zunächst die zugegebene Menge an Higher-order-Cyanocuprat **43** variiert.

Damit bereits bei Herstellung des Cyanocuprats sichergestellt werden konnte, dass das CuCN vollständig zum gewünschten Higher-order-Cyanocuprat **43** umgesetzt wird, wurde ein leichter Überschuss an Phenyllithium und TMEDA eingesetzt (Abbildung 78).

1. Herstellung des Higher-order-Cyanocuprats



2. Imidoylierende Kupplung



* siehe Tabelle 8, S. 66

Abbildung 78: Modellreaktion für imidoylierende, Palladium-katalysierte Kupplungen

	43^{a)}	Nichtumgesetztes 7^{b)}	Produkt 14^{b)}	Zielprodukt [Ketimin 13]^{b)}
1	1	19 %	46 %	35 %
2	1.5	11 %	47 %	42 %
3	2	--	86 %	4 %
4	3	-- 	99 % 	-- 

Reaktionsbedingungen: abs. THF, 50 °C, **20** (7.5 mol-%), 12h

a) Äquivalente bezogen auf 1 eq **7**; b) Produktverhältnis lt. GC-MS

Tabelle 6: Optimierungsversuche der Modellreaktion bezüglich der eingesetzten Äquivalente an Cuprat **43**

Die Reaktionskontrolle mittels GC-MS zeigt, dass es bei der Zugabe von 1.5 eq an Cuprat **43** zwar zu einem nahezu vollständigen Umsatz an Iodbenzol (**7**), nicht jedoch zu einer Verbesserung der Ausbeute an **13** kommt.

Ferner lassen die berechneten Daten aus Tabelle 6 die Vermutung zu, dass die Zugabe von mehr als 1.5 eq an Cuprat **43**, bezogen auf die eingesetzte Stoffmenge an Iodbenzol (**7**), zu einer reduzierten Ausbeute an Ketimin **13** führen kann. (Versuch 3/4; Tabelle 6).

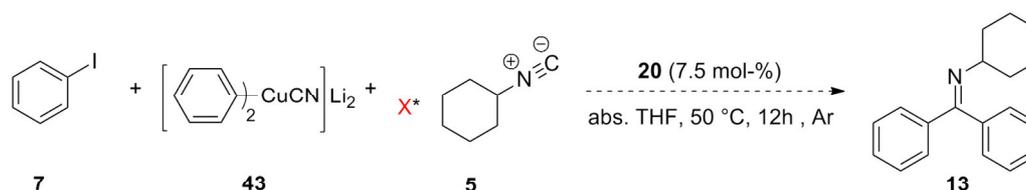
Stattdessen konnte die verstärkte Bildung des Kupplungsprodukts **14** beobachtet werden.

Dies ist dadurch zu erklären, dass der große Anteil an Cuprat **43**, das mangels fehlendem Kupplungspartner nicht umgesetzt werden konnte, während der Aufarbeitung zu einer oxidativen Kupplung führt und somit die relative Zusammensetzung der Produkte verändert.

Aus diesem Anlass folgt die Überlegung, ob eine Veränderung der eingesetzten Menge an Isocyanid Auswirkungen auf die Produktverteilung haben kann.

Daher wurde in einer zweiten Versuchsreihe, bei der unter Beachtung des vorigen Ergebnisses 1.5 eq an **43** eingesetzt wurden, die zugegebene Menge an Isocyanid **5** systematisch verändert.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Aktivität des Katalysators **20** mit steigender Konzentration an Isocyanid abnimmt und dieses somit nicht im großen Überschuss zugeetzt werden sollte (Abbildung 79; Tabelle7).



* siehe Tabelle 7

Abbildung 79: Optimierung der Modellreaktion bezüglich der eingesetzten Äquivalente an Isocyanid

	5^{a)}	Produkt 14^{b)}	Zielprodukt [Ketimin 13]^{b)}
1	1	69 %	31 %
2	1.1	28 %	52 %
3	1.2	7 %	82 %
5	1.3	18 %	60 %
6	1.5	26 %	33 %
7	3 	17 % 	-- 

Reaktionsbedingungen: abs. THF, 1.5 eq **43**; 3.1 eq **11**/TMEDA; **20** (7.5 mol-%), 50 °C, 12 h.

a) Äquivalente bezogen auf 1 eq **7**; b) isolierte Ausbeute.

Tabelle 7: Versuchsergebnisse der Optimierungsversuche zu Abbildung 79

Das beste Ergebnis wurde beim Einsatz von 1.2 eq Isocyanid **5** erzielt; hier betrug die isolierte Ausbeute von Ketimin **13** 82 %. Andererseits konnte oberhalb von 1.2 eq an **5** eine deutliche Verminderung der Ausbeute an **13** festgestellt werden; die Zugabe von 3 eq brachte die Kupplungsreaktion vollständig zum Erliegen.

Weder die Bildung des gewünschten Ketimins noch die des Kupplungsprodukts **14** konnten beobachtet werden. Dies deutet auf eine Übersättigung des Katalysators durch die koordinierende Isocyanidspezies hin.

Daran anschließende Versuche, die Ausbeute an Ketimin **13** durch Veränderungen des Lösungsmittels, der Reaktionstemperatur oder durch die Zugabe von Additiven weiter zu steigern, brachten ebenfalls keine nennenswerten Erfolge (Tabelle 8); daher wurde auch weiterhin an den bewährten Reaktionsbedingungen festgehalten.

	Lösungsmittel	Reaktionstemperatur	Additiv(e)	Produkt [Ketimin 13] ^{a)}
1	Abs. Et ₂ O	50 °C	--	22 %
2	Abs. DME	50 °C	--	--
3	Abs. THF / Pyridin (v/v = 1:1)	50 °C	--	51 %
4	Abs. THF / NMP (v/v = 1:1)	50 °C	--	49 %
5	Abs. THF	50 °C	1. eq LiCl	75 %
6	Abs. THF	50 °C	3. eq LiCl	72 %
7	Abs. THF	70 °C	--	33 %
8	Abs. THF	90 °C	--	6 %
9	Abs. THF	30 °C	--	9 %
10	Abs. THF	0 °C	--	--



Reaktionsbedingungen: THF, 1.5 eq **43**; 1.2 eq **5**; 3.1 eq **11**/TMEDA; **20** (7.5 mol-%), 50 °C, 12 h.

a) isolierte Ausbeute

Tabelle 8: Variation des Lösungsmittels, der Reaktionstemperatur und der zugegebenen Additive

Unter Berücksichtigung der vorangehenden Befunde aus den Tabellen 6-8 wurden die Reaktionsbedingungen, die in ihrer Kombination zur bestmöglichen Ausbeute an Ketimin **13** führten, als derzeit optimale Reaktionsbedingungen für weitere imidoylierende Kupplungsversuche angenommen (Modellreaktion, Abbildung 80).

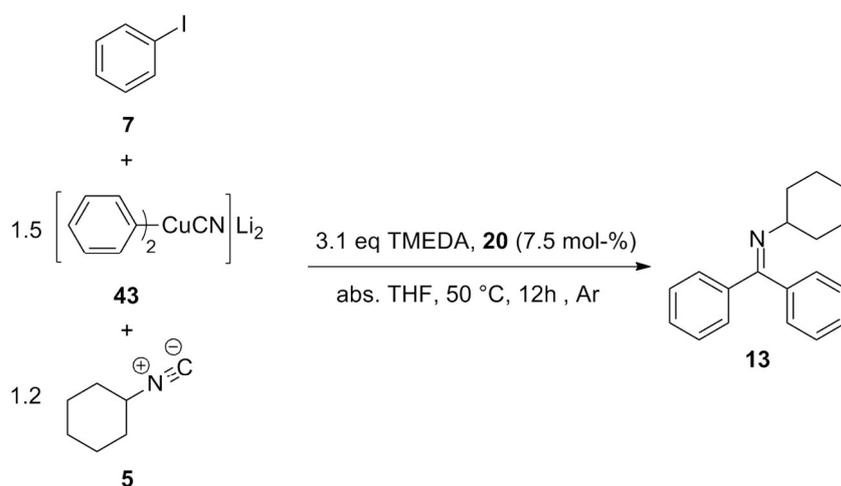


Abbildung 80: Methode zur imidoylierenden, Palladium-katalysierten Kupplung am Beispiel der Modellreaktion

2.2 Erprobung

Bevor die entwickelte Methode für die Darstellung vergleichsweise komplexer symmetrischer und unsymmetrischer Ketimine genutzt wurde, sollte diese zunächst bei der Synthese eines weiteren symmetrischen Ketimins eingesetzt werden.

Ketimin **50** stellt dabei eine geeignete und günstige Zielverbindung dar, um die Anwendungsbreite der Modellreaktion zu testen. Die zur Kupplung benötigten Startmaterialien standen bereits aus vorigen Versuchen zur Verfügung und mussten nicht aufwendig hergestellt werden (Abbildung 81). Darüber hinaus konnte an dieser Stelle erneut der von *Nüllen* beschriebene Stabilisierungseffekt der *ortho*-positionierten Methoxygruppen^[145,146], der bereits bei Monoarylkupfer(I)-Verbindungen in Kapitel 3.1.4.1 beschrieben wurde, an der Verbindungsklasse der Cyanocuprate erprobt werden.

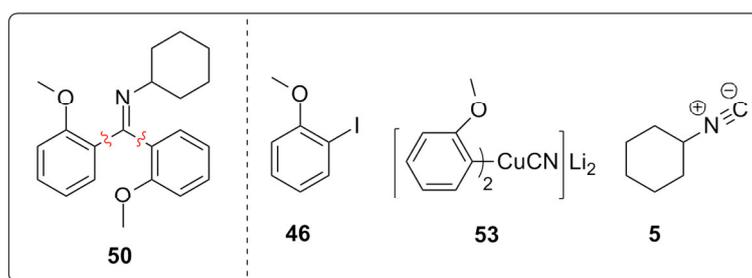
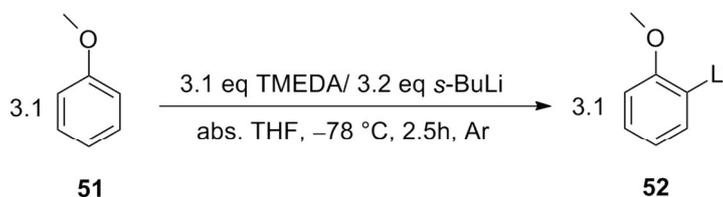


Abbildung 81: Zielverbindung Ketimin **50** | Startmaterialien

In einem ersten Arbeitsschritt wurde Startmaterial **51** in Anlehnung an eine bekannte Synthesevorschrift lithiiert.^[163] Dazu wurde eine Lösung aus trockenem THF sowie je 3.1 eq **51** und TMEDA (gerechnet auf 1 eq **46**) unter Argonatmosphäre auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und langsam mit 3.2 eq s-BuLi versetzt. Nach etwa 2.5 Stunden bei gehaltener Temperatur konnte Verbindung **51** nahezu vollständig zu **52** umgesetzt werden (Abbildung 82).

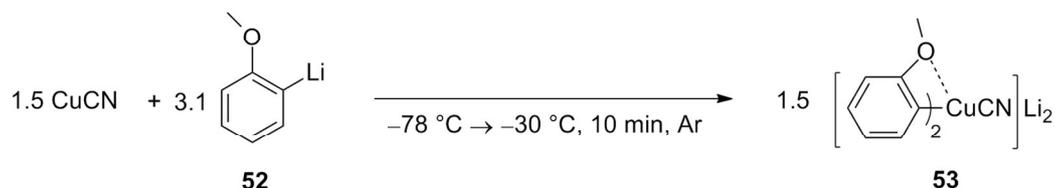


Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq **46**.

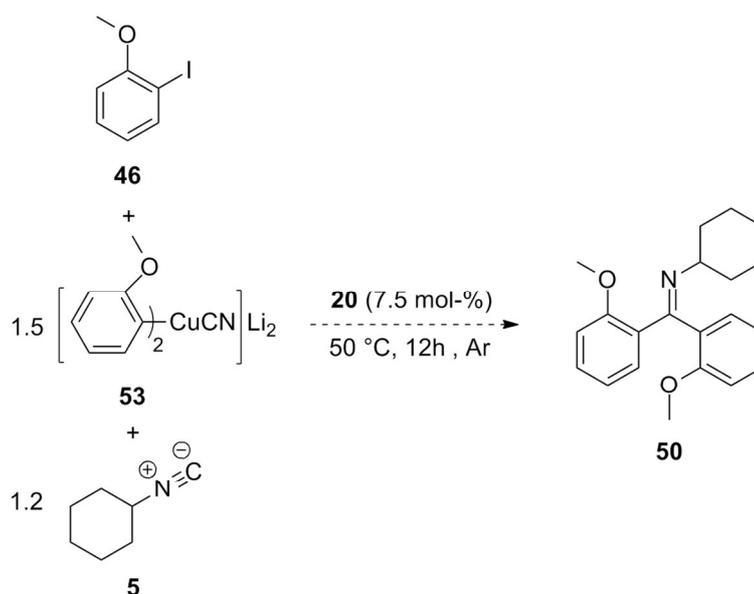
Abbildung 82: *o*-Lithiierung von Anisol (**51**)^[163]

Mit der so erhaltenen gelben *o*-Anisyllithium-Lösung wurde in Analogie zur entwickelten Modellreaktion weiter verfahren. Die Zugabe der übrigen Reagenzien erfolgte unmittelbar nach dem Auflösen des CuCN-Salzes (ca. $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$), da auf diese Weise die beste Reaktionsausbeute zuvor erzielt werden konnte (Abbildung 83).

1. Herstellung von Higher-order-Cyanocuprat **53**



2. Synthese von Ketimin **50**



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq. **46**.

Abbildung 83: Synthese von Ketimin **50** unter Anwendung der entwickelten Methode

Auch bei diesem Kupplungsversuch war eine Verfärbung der Reaktionslösung nach schwarz ohne Niederschlagsbildung feststellbar. Nachdem die Reaktionslösung 12 Stunden bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Druckschlenkkolben erwärmt und anschließend wässrig aufgearbeitet wurde, ließ die Reaktionskontrolle des Rohprodukts mittels GC-MS Analyse anhand zweier Peaks mit $m/z = 214$ und $m/z = 323$ vermuten, dass das Kupplungsprodukt ohne Isocyanidinsertion (**54**) und das gewünschte Ketimin **50** synthetisiert werden konnte (Abbildung 84).

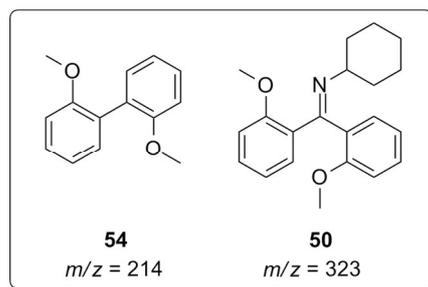


Abbildung 84: Vermutete Produkte **54** und **50**

Die anschließende säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts ermöglichte es, dass im Überschuss eingesetzte Anisol abzutrennen und zwei Verbindungen zu isolieren. Beide Verbindungen konnten in hoher Reinheit als Feststoffe erhalten werden, wobei eine Verbindung farblose Kristalle bildete. Die Kristallstrukturanalyse bestätigte, dass es sich bei dieser Verbindung um das vermutete Bisanisol mit $m/z = 214$ (12 % Ausbeute) handelte (Abbildung 85).

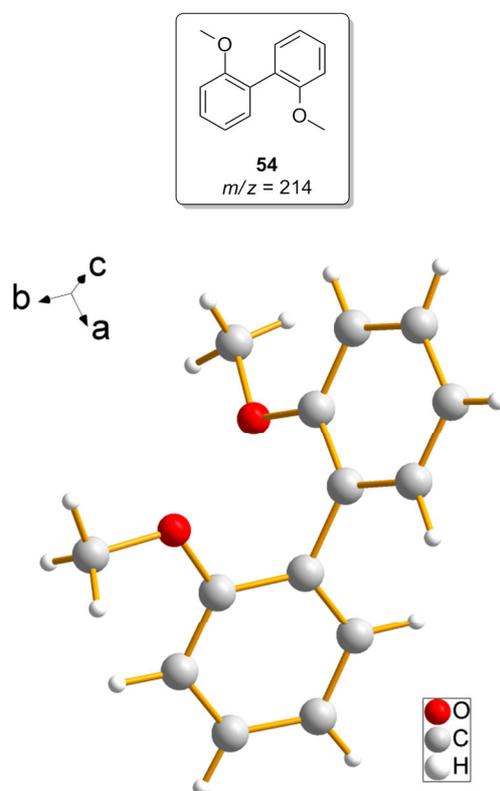


Abbildung 85: Kristallstruktur Bisanisol **54**

Die zweite isolierte Verbindung konnte mit Hilfe gängiger analytischer Verfahren (ESI-MS, ^1H , ^{13}C , IR, CHN) eindeutig als das gewünschte Ketimin **50** identifiziert werden. Die Ausbeute betrug 88 %.

3 Synthese symmetrischer Ketimine

Um die mögliche Bandbreite an einsetzbaren Substraten zu bestimmen, sollte die Methode zunächst bei der Synthese von weiteren symmetrischen Ketimininen Anwendung finden. Dazu wurden die drei Zielverbindungen **55 - 57** ausgewählt (Abbildung 86).

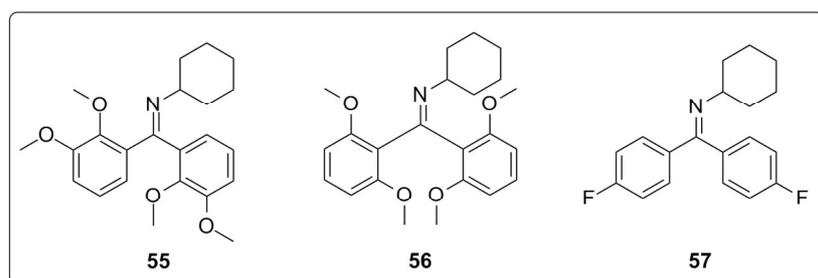


Abbildung 86: Zielverbindungen **55 - 57**

Die Wahl fiel dabei auf die die dargestellten Verbindungen, da die zur Herstellung benötigten Cyanocuprate sich hinsichtlich ihrer elektronischen Eigenschaften und/oder ihres sterischen Anspruchs voneinander unterscheiden (Abbildung 87).

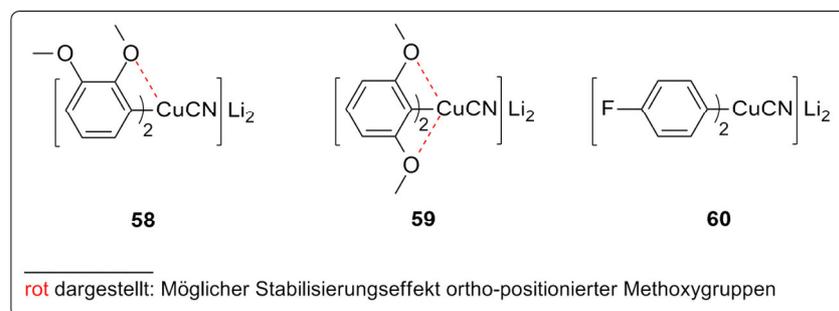


Abbildung 87: Benötigte Higher-order-Cyanocuprate **58 - 60**

Aus den zuvor durchgeführten Kupplungsversuchen war bereits bekannt, dass die Anwendung der Methode unweigerlich zur Bildung von unerwünschten Nebenprodukten führt. Diese wurden im Folgenden zwar mittels GC-MS Analyse anhand ihrer Fragmentierung nachgewiesen, auf eine Isolierung der Nebenprodukte wurde jedoch verzichtet.

3.1 Versuch zur Darstellung von *N*-(Bis(2,3-dimethoxyphenyl)methylen)cyclohexylamin (**55**)

Da die Synthese des symmetrischen Ketimins **50** äußerst vielversprechend war, wurde die Überlegung angestellt, ob eine Veränderung der Elektronendichte im aromatischen System des Startmaterials einen Effekt auf die Ketiminausbeute hat.

Dazu wurde zunächst die Elektronendichte erhöht, indem ein zweiter Methoxysubstituent am Aromaten eingeführt wurde. Die Position des Substituenten wurde dabei so gewählt, dass der sterische Anspruch des Startmaterials weitestgehend beibehalten wurde (Abbildung 88).

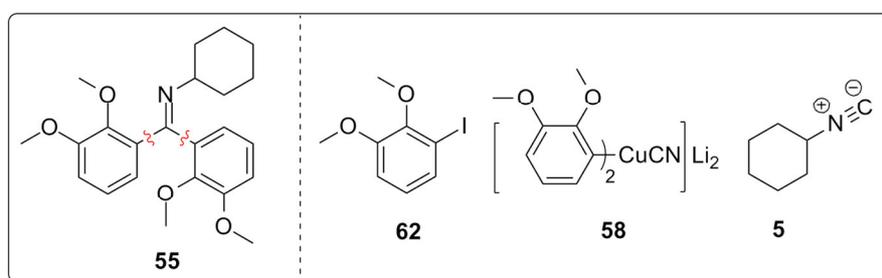


Abbildung 88: Zielverbindung **55**; benötigte Startmaterialien

Das zur Kupplung benötigte Iodaren **62** wurde in Anlehnung an bekannte Synthesevorschriften aus Veratrol (**61**), 1.1 eq *n*-BuLi und 1.05 eq I₂ in einer Ausbeute von 64 % gewonnen (Abbildung 89).^[164]

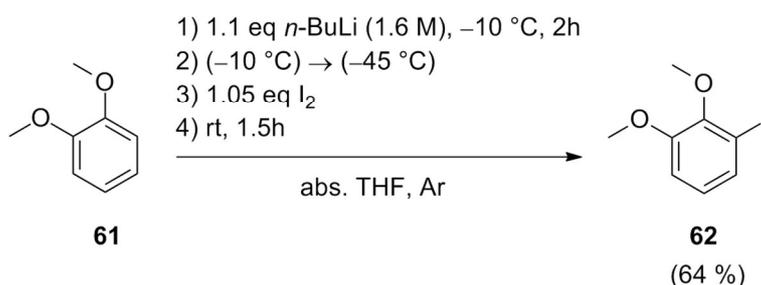
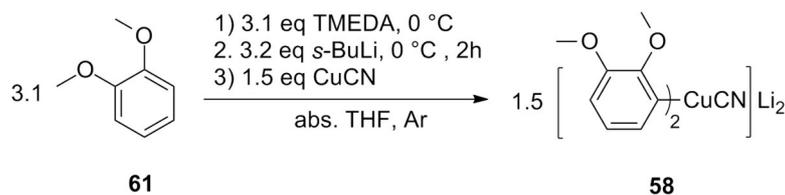


Abbildung 89: Synthese von Iodaren **62**

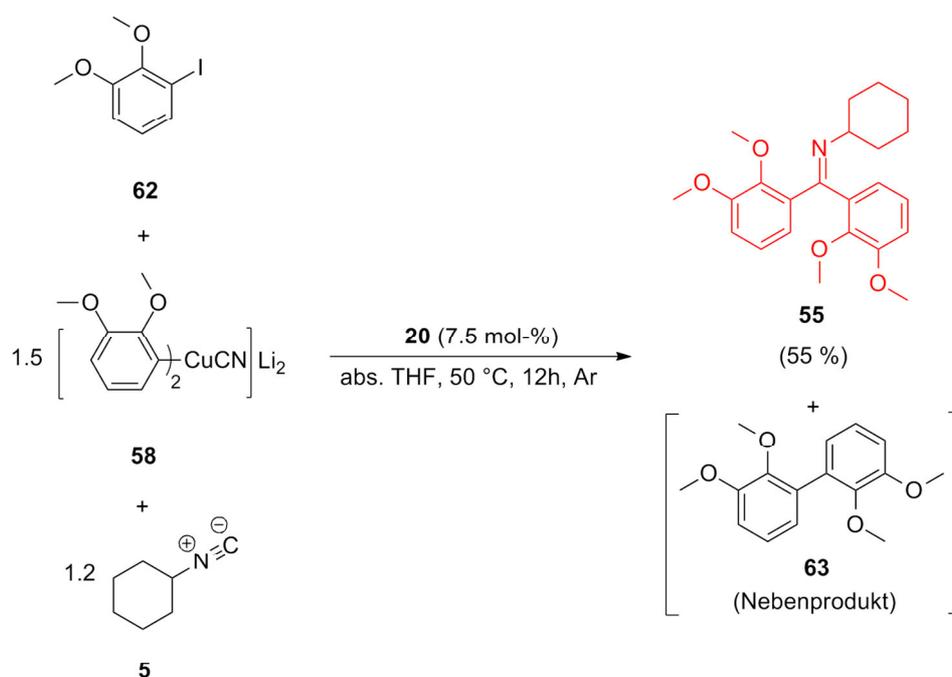
Zur Darstellung von Cuprat **58** wurde das schon zuvor verwendete Veratrol **61** in Anlehnung an literaturbekannte Methoden bei 0 °C mittels *s*-BuLi und TMEDA in trockenem THF lithiiert^[165] und anschließend nach Umsetzung zum Higher-order-Cyanocuprat der imidoylierenden Kupplung unterzogen (Abbildung 90).



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq **62**.

Abbildung 90: Darstellung von Higher-order-Cyanocuprat **58**

Die Reaktionskontrolle mittels GC-MS bestätigte, dass neben Ketimin **55** auch das erwartete Kupplungsprodukt **63** gebildet wurde (Abbildung 91).



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq **62**.

Abbildung 91: Synthese von Ketimin **55**

Nachdem das Reaktionsgemisch wässrig aufgearbeitet wurde, erwies sich der anschließende Versuch, die Produkte **55** und **63** mit Hilfe säulenchromatographischer Reinigung voneinander zu trennen, als schwierig.

Die Isolierung des Produkts konnte letztendlich mit einer vollautomatischen Säulenchromatographie verbessert werden, wobei Ketimin **55** in einer Ausbeute von 55 % isoliert und anschließend mit Hilfe gängiger analytischer Verfahren eindeutig als das solche identifiziert werden konnte.

Zudem lässt die vergleichsweise geringe Ausbeute an Ketimin **55** vermuten, dass eine Erhöhung der Elektronendichte im aromatischen System des Startmaterials die mögliche Ketimin-ausbeute vermindert.

3.2 Versuch zur Darstellung von *N*-(Bis(2,6-dimethoxyphenyl)methylen)cyclohexamin (**56**)

Das Versuchsergebnis aus Kapitel 3.3.1 hat gezeigt, dass Ketimine mit zwei Methoxygruppen pro aromatischen Rest unter Anwendung der entwickelten Methode in akzeptabler Ausbeute synthetisiert werden können. Darauf basierend sollte mit Hilfe eines zweiten Versuchs geklärt werden, welche Rolle sterische Effekte dabei spielen. Aus diesem Grund wurde das zu Ketimin **55** verwandte Ketimin **56** als Zielverbindung gewählt, dessen Methoxysubstituenten sich jeweils in 2,6-Position am aromatischen Rest befinden. Diese sollten die imidoylierende Kupplung aufgrund der sterischen Hinderung weitestgehend stören (Abbildung 92).

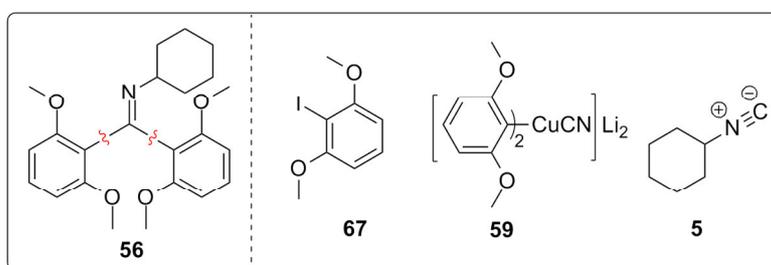
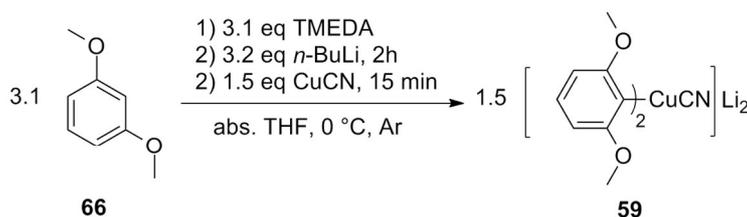


Abbildung 92: Zielverbindung **56** | Startmaterialien

Der Kupplungsversuch erfolgte auf herkömmliche Art und Weise. Zunächst wurde Higher-order-Cyanocuprat **59** hergestellt, indem Resorcindimethylether (**66**) bei 0 °C unter Verwendung von *n*-BuLi und TMEDA lithiiert und folgend mit CuCN versetzt wurde (Abbildung 93).^[166]

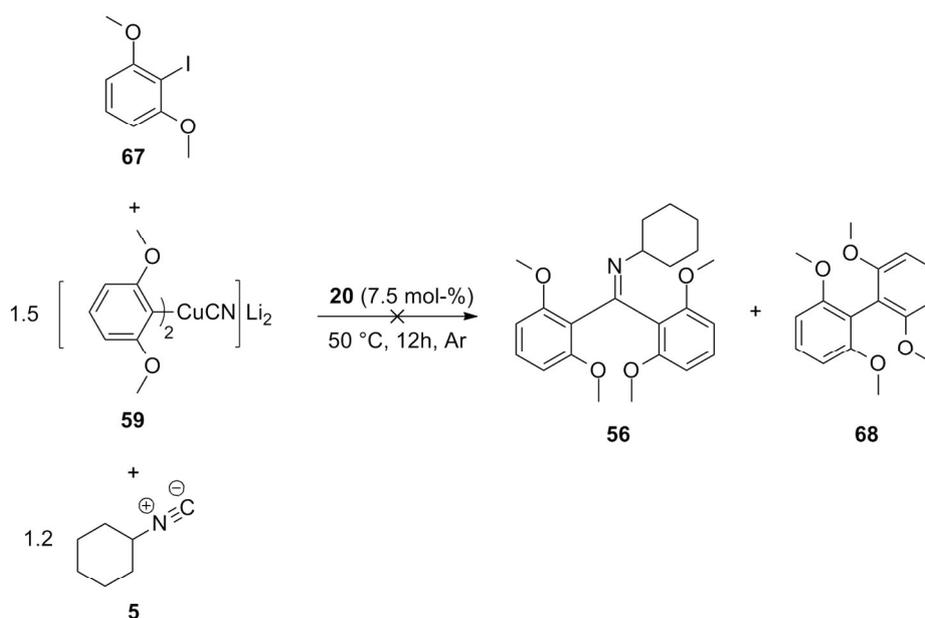


Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq **67**.

Abbildung 93: Darstellung von Higher-order-Cyanocuprat **59**

In Analogie zu Higher-order-Cyanocuprat **58** konnte auch hierbei während der Lithiierung die Ausbildung einer milchig weißen Suspension beobachtet werden, die sich jedoch nach der Zugabe des CuCN rasch dunkel verfärbte. Überdies konnte nach kurzer Zeit die Bildung eines schwarzen Niederschlags festgestellt werden.

Nachdem das Reaktionsgemisch gemäß der entwickelten Methode mit den Reagenzien **5**, **67** und Katalysator **20** versetzt und 12 Stunden auf 50 °C erwärmt wurde, ließ sich mittels GC-MS und ESI-MS weder die Bildung des gewünschten Ketimins **56** noch die des Biphenyls **68** nachweisen. Stattdessen konnte ausschließlich dehalogeniertes Edukt **66** zurückgewonnen werden, weshalb auch in diesem Fall von weiteren Kupplungsvorhaben abgesehen wurde (Abbildung 94).



Eingesetzten Stoffmengen gerechnet auf 1 eq **67**.

Abbildung 94: Versuch, Ketimin **56** herzustellen

3.3 Versuch zur Darstellung von *N*-(Bis(4-fluorophenyl)methylen)cyclohexanamin (**57**)

Auf der Grundlage des vorangegangenen Versuchsergebnisses wurde geprüft, welche Auswirkung eine Herabsetzung der Elektronendichte im aromatischen System des Startmaterials auf die Ketiminausbeute hat. Obwohl Nitrogruppen als stark elektronenziehende Substituenten dazu eine gute Wahl gewesen wären, wurden diese aufgrund ihrer oxidierenden Wirkung vermieden. Aus diesem Grund wurden die Methoxysubstituenten der Startmaterialien aus dem vorigen Versuch durch *p*-ständige Fluorsubstituenten mit starkem -I-Effekt ersetzt (Abbildung 95).

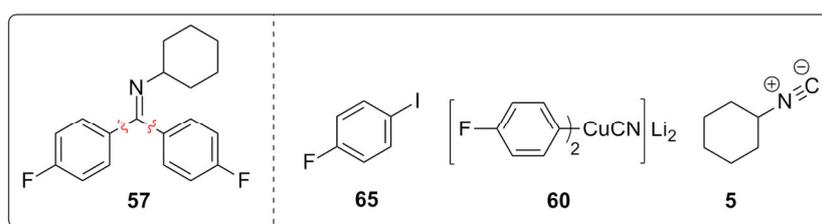
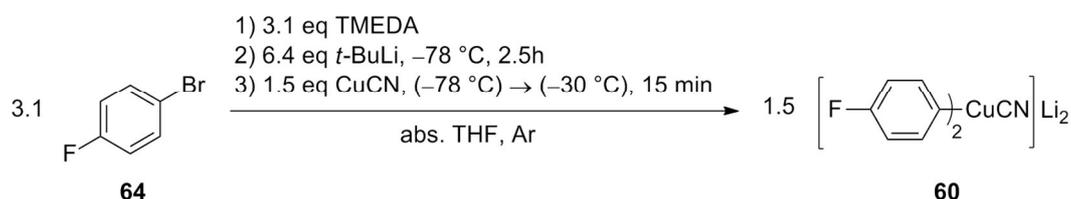


Abbildung 95: Zielverbindung **57** | Startmaterialien

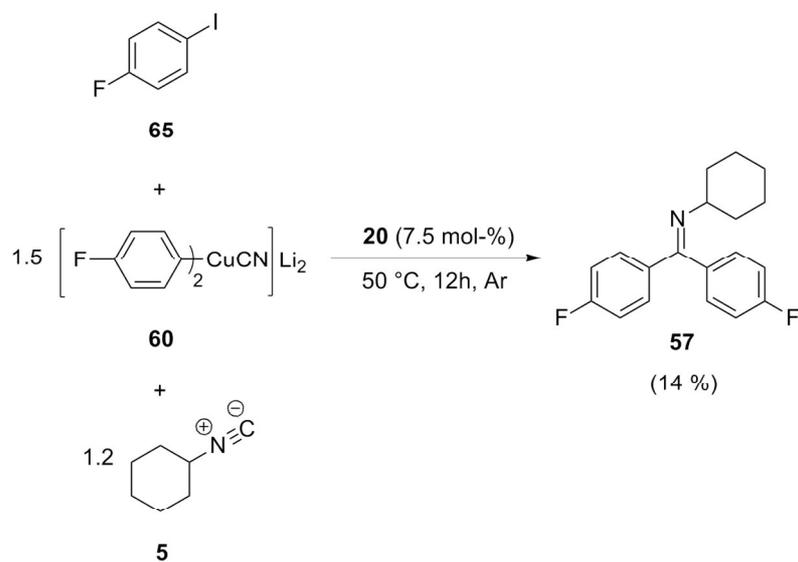
Die Synthese des Higher-order-Cyanocuprats **60** erfolgte ausgehend von 4-Fluorobromobenzol (**64**). Dieses wurde zunächst unter Verwendung von 2.05 eq *t*-BuLi und TMEDA bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in trockenem THF lithiiert und schließlich mit CuCN versetzt (Abbildung 96).



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq **65**.

Abbildung 96: Darstellung von Higher-order-Cyanocuprat **60**

Der entwickelten Methode zur imidoylierenden, Palladium-katalysierten Kupplung folgend, konnte Ketimin **57** nach 12 Stunden Reaktionszeit in mäßiger Ausbeute isoliert und mit Hilfe der ESI-Massenspektrometrie sowie der aufgenommenen ^1H -, ^{13}C - und 2D-NMR-Spektren identifiziert werden (Abbildung 97).



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq **65**.

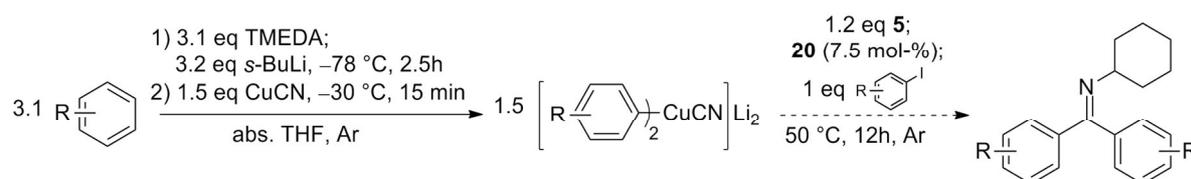
Abbildung 97: Synthese von Ketimin **57**

Auffällig hierbei war, dass neben der geringen Ausbeute an Ketimin **57** ausschließlich dehalogeniertes Edukt reisoliert werden konnte, was auf eine mäßige Transmetallierungstendenz der eingesetzten Cyanocuprat-Spezies hindeutet.

3.4 Resümee

Die Ergebnisse belegen, dass es unter bestimmten Reaktionsbedingungen durchaus möglich ist, innerhalb einer Palladium-katalysierten Mehrkomponentenreaktion, bei der Isocyanide als Insertionsreagenz zum Einsatz kommen, symmetrische diarylsubstituierte Ketimine zu synthetisieren. Dabei lieferte insbesondere die Kombination aus 1.5 eq eines Higher-Order-Cyanocuprat als Transmetallierungsreagenz in THF, 7.5-mol% des Palladiumkatalysators PEPPSI-IPr, 1.2 eq Isocyanid bezogen auf 1 eq des eingesetzten Iodarens und einer Reaktionstemperatur von 50 °C die bestmögliche Produktausbeute. Zudem scheint die Zugabe von TMEDA einen positiven Einfluss auf die Ketiminausbeute zu haben.

Somit kann die folgende Methode für imidoylierende, Palladium-katalysierte Kupplungen beschrieben werden (Abbildung 98):



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq des eingesetzten Aryliodids.
R = F, OMe

Abbildung 98: Entwickelte Methode zur Synthese diarylsubstituierter Ketimine unter Verwendung von Isocyanid **5**

Anhand der in Kapitel 3.3 gewonnenen Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass die Anwendung der Methode zu sehr unterschiedlichen Resultaten führen kann, wobei die eingesetzten aromatischen Startmaterialien starken Einfluss darauf haben.

Darüber hinaus zeigen die Befunde aus den Versuchen, dass *ortho*-positionierte Methoxygruppen am Aromaten insgesamt zu einer Stabilisierung des Higher-order-Cyanocuprats in Lösung führen, da auch bei höheren Reaktionstemperaturen kein Zerfall der Cupratspezies beobachtet werden konnte. Des Weiteren scheint die Einführung elektronenziehender oder -schiebender Substituenten Einfluss auf die erwartete Ketiminausbeute zu haben. Da die entwickelte Methode bisher ausschließlich zur Darstellung symmetrischen Ketimine genutzt wurde, soll diese im folgenden Kapitel bei der Synthese unsymmetrischer Ketimine erprobt und anhand der dabei gewonnenen Ergebnisse der Einfluss der Substituenten näher untersucht werden.

4 Synthese unsymmetrischer Ketimine

4.1 Untersuchungen zur Eignung der entwickelten Methode bei imidoylierenden Kreuzkupplungsreaktionen

Kreuzkupplungsreaktionen ermöglichen im Allgemeinen ein breites Spektrum an darstellbaren Verbindungen. Folglich liegt es nahe, zu überprüfen, ob sich die entwickelte Methode auch bei der Synthese unsymmetrischer Ketimine eignet. Da aus den vorangegangenen Versuchsergebnissen ersichtlich ist, dass sowohl die Wahl als auch die Anzahl der Substituenten am Aromaten Einfluss auf die Ketiminausbeute haben, sollte zunächst ein unsymmetrisches Ketimin aus möglichst einfachen, d.h. wenig substituierten, Substraten hergestellt werden. Dazu wurden neben Isocyanid **5** die Startmaterialien Iodbenzol (**7**) und Higher-order-Cyanocuprat **53** gewählt (Abbildung 99).

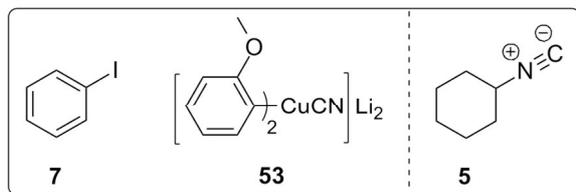
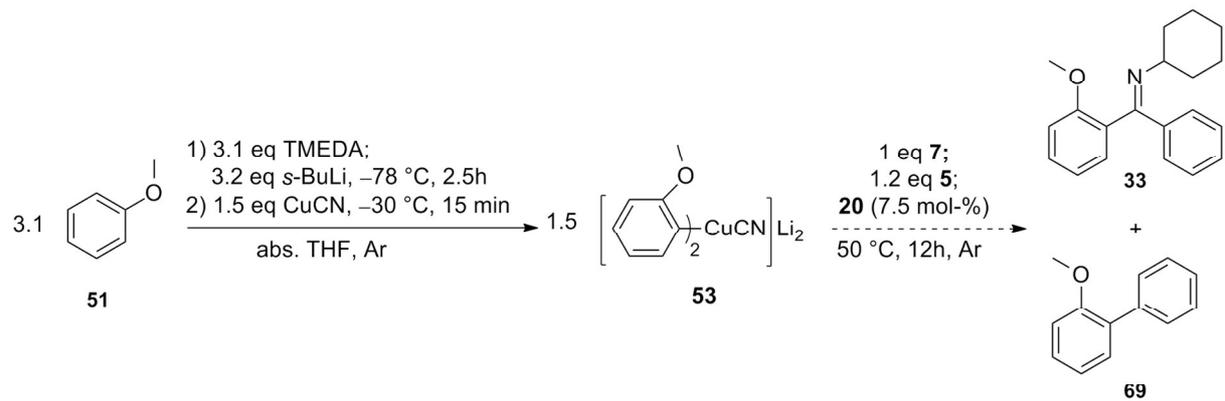


Abbildung 99: Ausgewählte Startmaterialien

Im ersten Schritt wurde Anisol (**51**) unter Zugabe von TMEDA und *s*-BuLi bei -78°C lithiiert und mit CuCN zum Higher-order-Cyanocuprat umgesetzt. Anschließend wurde das so erhaltene Reaktionsgemisch mit den Reagenzien Isocyanid **5**, Iodbenzol (**7**) und Katalysator **20** versetzt und 12 Stunden auf 50°C erwärmt.

Mit Blick auf die Kupplungsergebnisse der zuvor durchgeführten Kupplungsversuche wurde davon ausgegangen, dass die Anwendung der Methode nicht nur zur Synthese von Ketimin **33**, sondern wahrscheinlich auch zur Darstellung des Kreuzkupplungsprodukts **69** führt (Abbildung 100).



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq 7.

Abbildung 100: Mögliche Darstellung von Ketimin **33**

Die anschließende Reaktionskontrolle mittels GC-MS Analyse lieferte drei Peaks mit $m/z = 214$, $m/z = 262$ und $m/z = 292$, deren Integralverhältnis 12:1:87 betrug (Abbildung 101).

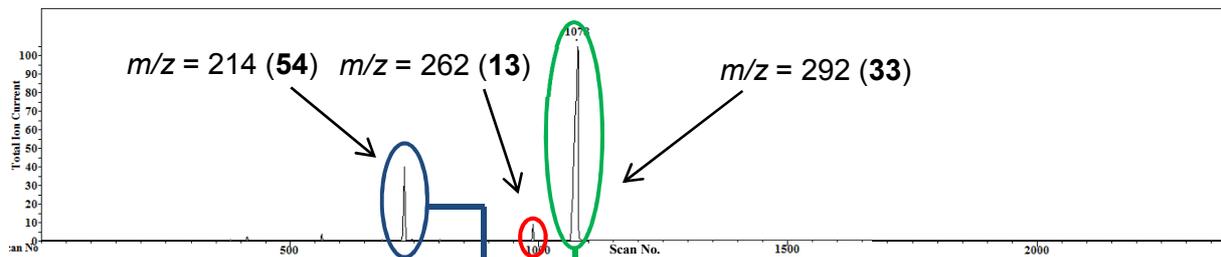


Abbildung 101a: GC-Spektrum

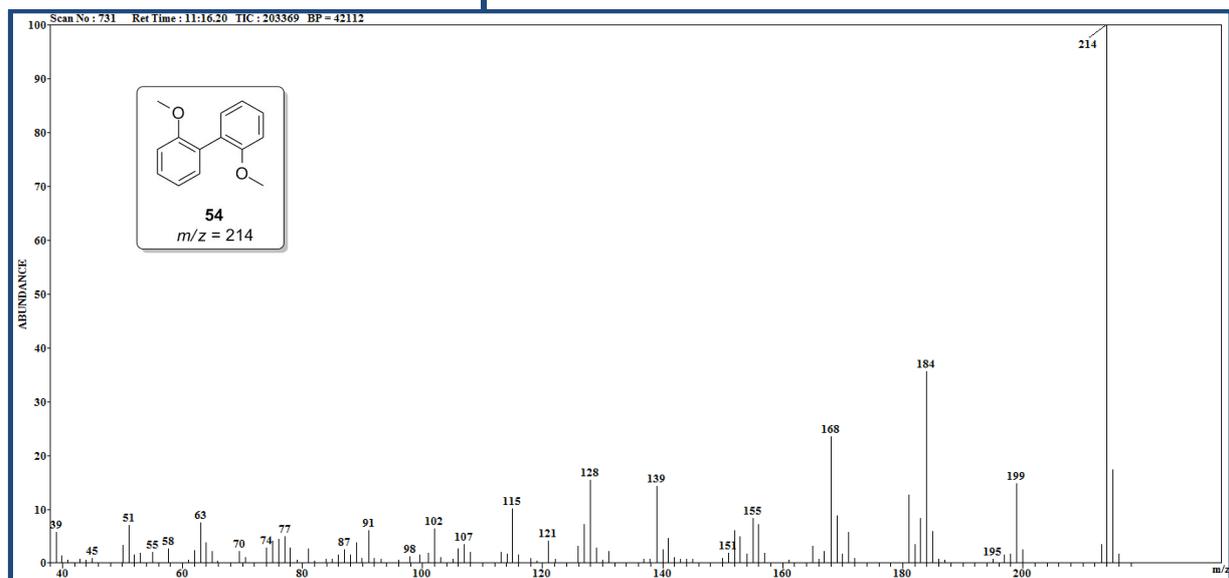


Abbildung 101b: MS, Peak 1 (blau dargestellt) mit $m/z = 214$; Kupplungsprodukt **54**

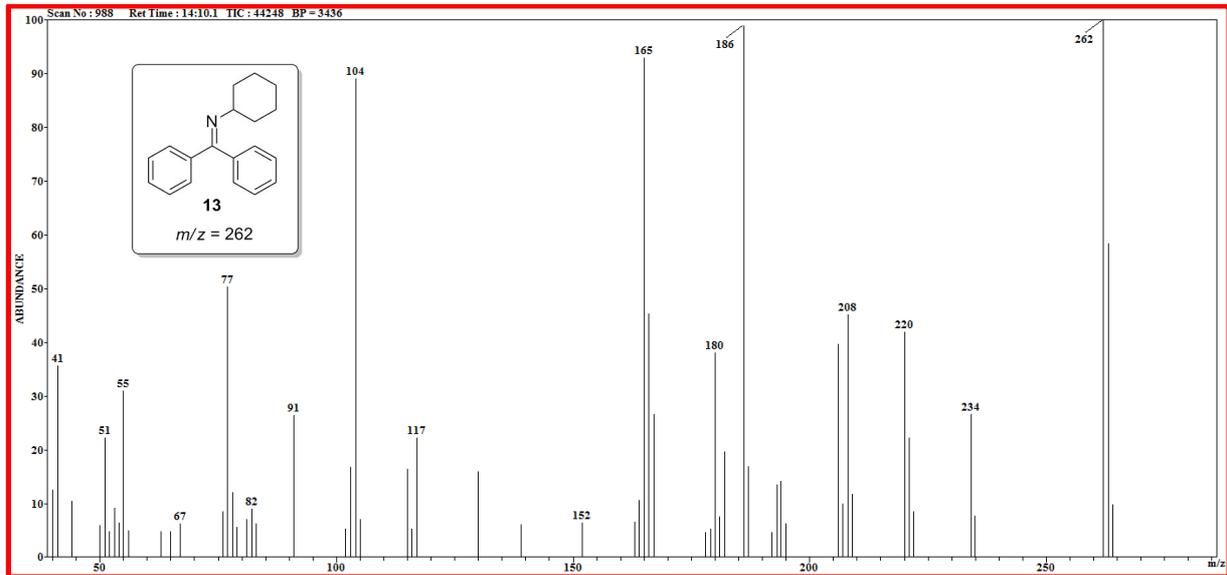


Abbildung 101c: MS, Peak 2 (rot dargestellt) mit $m/z = 262$; Kupplungsprodukt 13

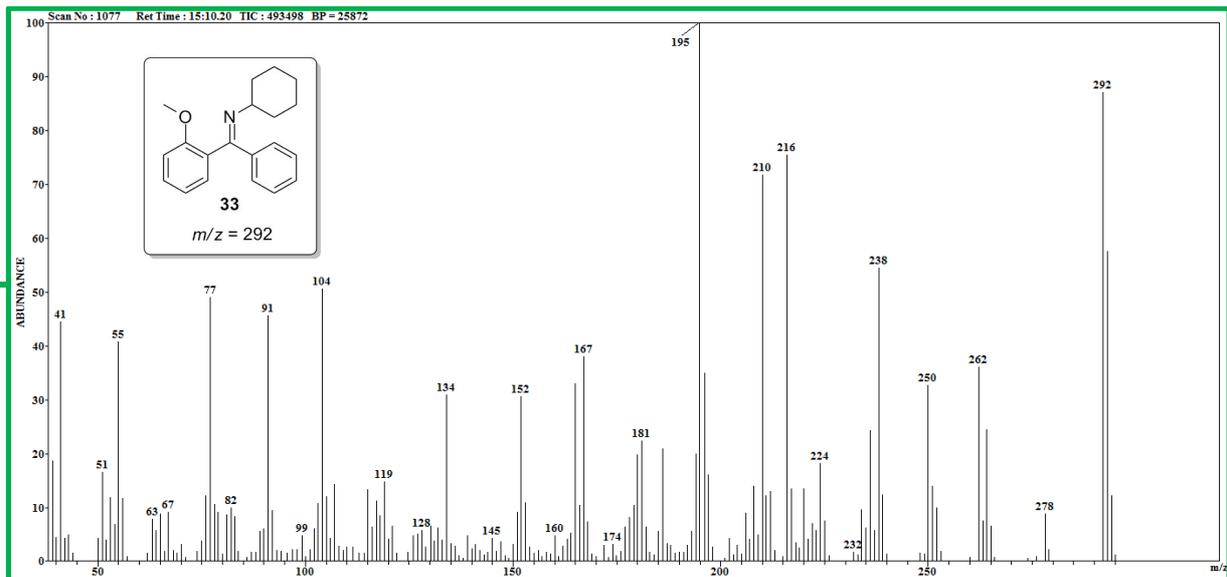


Abbildung 101d: MS, Peak 3 (grün dargestellt) mit $m/z = 292$; Kreuzkupplungsprodukt 33

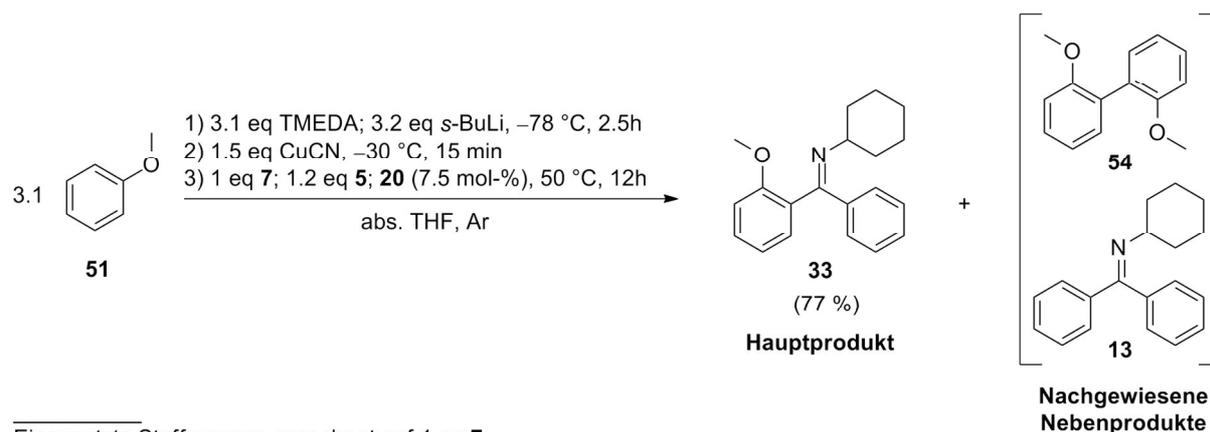
m/z	292	216	210	83	77
Struktur	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=N2CCCCC2)C3=CC=CC=C3</chem>	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=N)C2=CC=CC=C2</chem>	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=N+)C2=CC=CC=C2</chem>	<chem>C1CCCCC1</chem>	<chem>C1=CC=CC=C1</chem>

Abbildung 101e: Ausgewählte Fragmentteilchen oder Ähnliches des Peaks für $m/z = 292$

Wenngleich die Fragmentierung des Peaks für $m/z = 292$ darauf hingedeutet hat, dass Ketimin **33** erfolgreich synthetisiert werden konnte (Abbildung 101d/e), ließ das GC zudem erkennen, dass es in diesem Fall nicht zur vermuteten Bildung des Kreuzkupplungsprodukts **69** mit $m/z = 182$, bei dem keine Isocyanidinsertion stattfand, kam.

Stattdessen zeigte das GC zwei weitere Peaks mit $m/z = 214$ und $m/z = 262$, die anhand ihrer Fragmentierung eindeutig als die bekannten symmetrischen Kupplungsprodukte **13** und **54** identifiziert werden konnten (Abbildung 101a-c).

Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnten 77 % einer farblosen, stark viskosen Flüssigkeit isoliert werden. Die Auswertung der ^1H -, ^{13}C - und 2D-Spektren bestätigte, dass es sich bei der isolierten Verbindung um Ketimin **33** handelte (Abbildung 102).

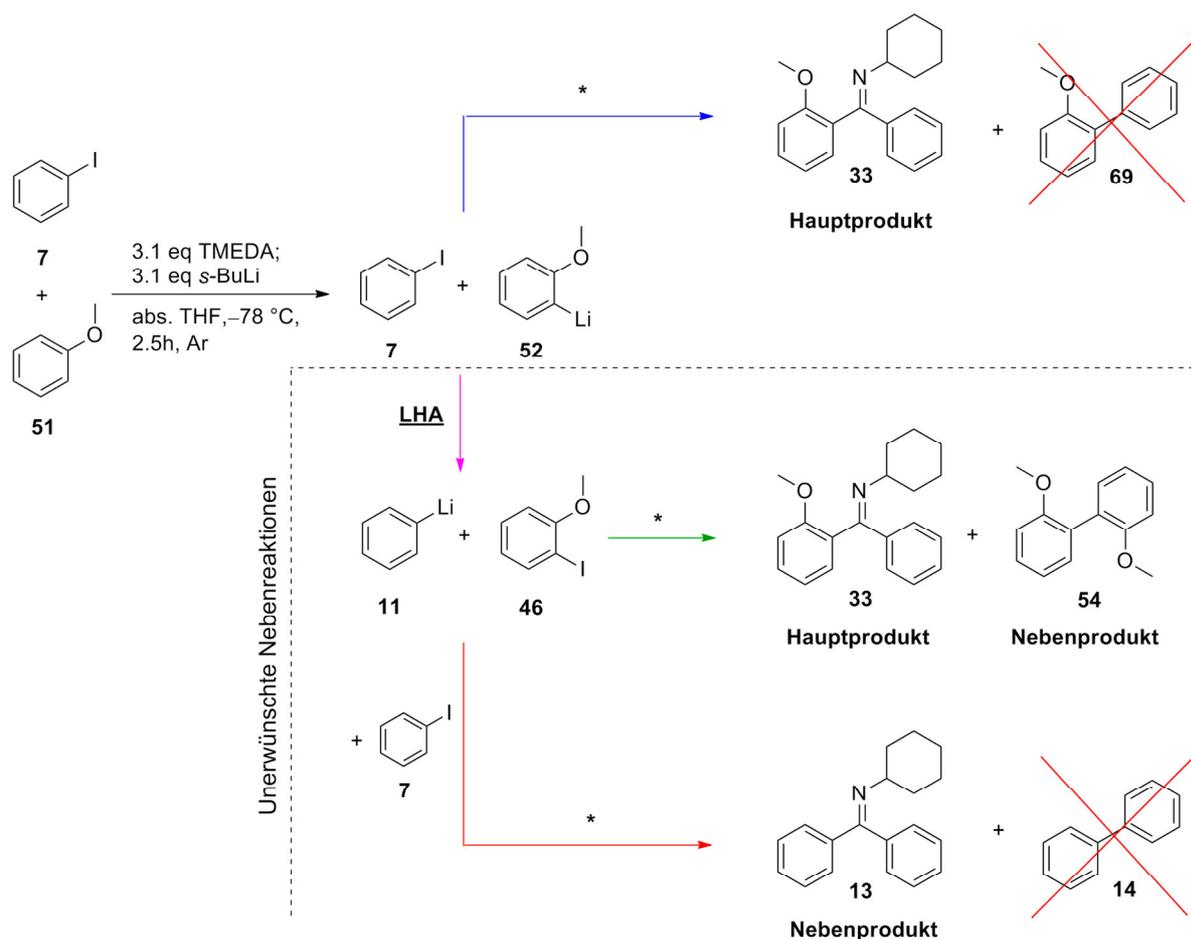


Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq **7**.

Abbildung 102: Darstellung von Ketimin **33**

Das Auftreten der Kupplungsprodukte **13** und **54** lässt vermuten, dass während der Kupplungsreaktion unerwünschte Lithium-Halogen-Austauschreaktionen abgelaufen sind.^[167] Dies wäre nur dann möglich, wenn das zuvor hergestellte Anisyllithium (**52**) nicht vollständig mit CuCN zum Higher-order-Cyanocuprat umgesetzt werden konnte und somit freies Anisyllithium in Lösung vorlag.

Da Anisyllithium in einem deutlichen Überschuss zugegeben wurde, könnte es die Ursache dafür sein, weshalb es während der Kupplung nicht zur erwarteten Bildung des Kreuzkupplungsprodukts **69** (ohne Insertion), sondern, bedingt durch den Lithium-Halogen-Austausch, zu unerwarteten Kupplungsprodukten kam (Abbildung 103).



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq **7**.

* **Reaktionsbedingungen:**

1) 1.5 eq CuCN, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min

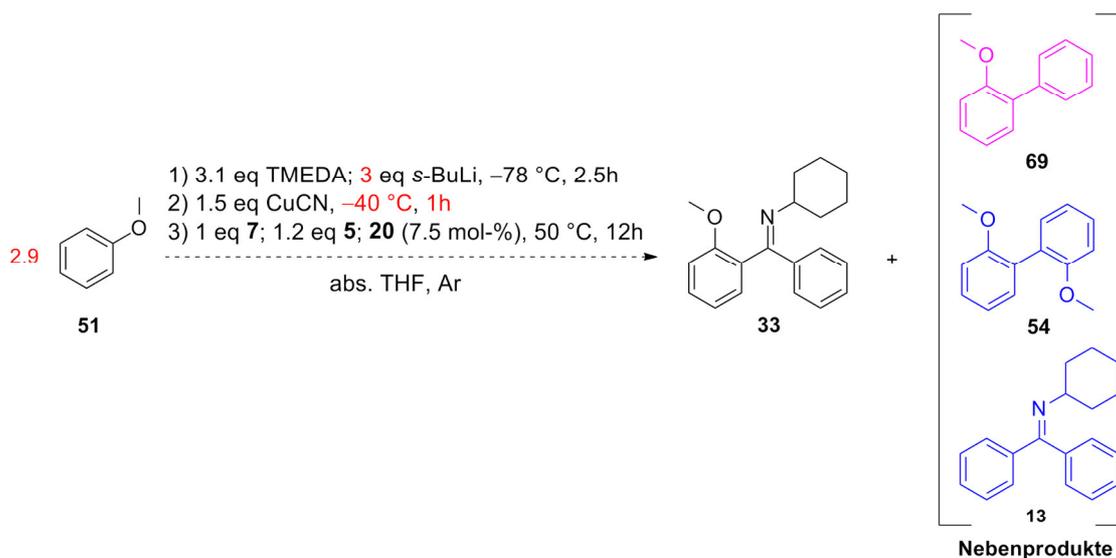
2) **20** (7.5 mol-%); 1.2 eq Cy-NC⁻ (**7**), $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12h

Abbildung 103: Mögliche Nebenreaktionen, die zur Bildung der nachgewiesenen symmetrischen Kupplungsprodukte **13** und **54** geführt haben könnten

Daher sollte untersucht werden, inwieweit die ablaufenden Konkurrenzreaktionen zu Gunsten der Ausbeute an **33** verhindert werden können. Da der Lithium-Halogen-Austausch ausschließlich von dem in Lösung vorliegenden Anisyllithium und nicht von der Higher-order-Cyanocupratspezies ausgehen kann, ergab sich die Überlegung, bei der Herstellung des Higher-order-Cyanocuprats anzusetzen und gegebenenfalls die Reaktionsbedingungen bis zur Zugabe des CuCN zu optimieren.

Dazu wurde zunächst der leichte Überschuss an lithiiertem Anisol vermieden, indem die eingesetzte Menge von 3.1 auf 2.9 Äquivalente herabgesetzt wurde. Nach Zugabe des CuCN wurde es der Reaktionslösung erlaubt, sich langsam von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf diejenige Temperatur,

bei der sich das CuCN zu lösen begann (ca. $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$), zu erwärmen. Höhere Temperaturen wurden an dieser Stelle vermieden, um einem möglichen Zerfall des Higher-order-Cyanocuprats entgegenzuwirken. Die so erhaltene Reaktionslösung wurde eine Stunde bei der zuvor eingestellten Temperatur gehalten, um in Lösung verbliebendes Anisyllithium vollständig am CuCN zu binden. Anschließend wurde analog der Methode weiter verfahren (Abbildung 104).



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq **7**.

rot dargestellt: Veränderte Reaktionsbedingungen

blau dargestellt: Bereits nachgewiesene Nebenprodukte

lila dargestellt: Weiteres mögliches Nebenprodukt nach Abbildung 103

Abbildung 104: Reaktionsoptimierungsversuche

Ketimin **33** konnte nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung zu 59 % isoliert werden, wobei auch hierbei die Bildung der Nebenprodukte **13** und **54** nicht verhindert werden konnte. Die Bildung des Kreuzkupplungsprodukts **69** konnte auch bei diesem Kupplungsversuch nicht nachgewiesen werden. Alle weiteren Bemühungen, die Selektivität durch Veränderungen der Reaktionszeit, der Reaktionstemperatur, des eingesetzten Katalysators, des Lösungsmittels oder der zugegebenen Menge an Startmaterialien zu verbessern, führten zu schlechteren Resultaten. Daher wurde der Versuch einer weiteren Reaktionsoptimierung aufgegeben.

Da die Bildung der Nebenprodukte offenbar schlecht zu beeinflussen ist, wurde weiterhin an den ursprünglichen Reaktionsbedingungen der Methode festgehalten. Diese sollte im Folgenden bei der Darstellung weiterer unsymmetrischer, diarylsubstituierter Ketimine eingesetzt werden.

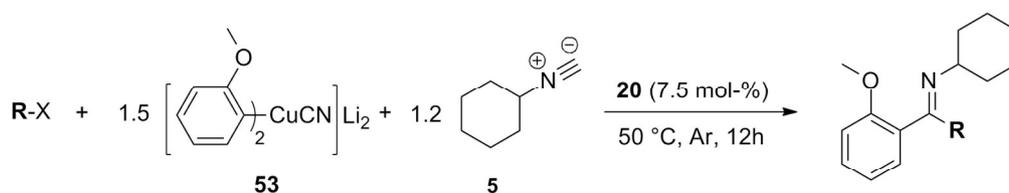
4.2 Darstellung unsymmetrischer Ketimine durch Variation der Startmaterialien

4.2.1 Variation des eingesetzten Arylhalogenids

Die erfolgreiche Synthese von Ketimin **33** hatte gezeigt, dass Isocyanidinsertionen auch bei Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen möglich sind. Dies eröffnet ein breites Anwendungsspektrum, um eine Vielzahl synthetisierbarer, unsymmetrischer diarylsubstituierter Ketimine darzustellen.

Um die mögliche Bandbreite darstellbarer Ketimine systematisch ausloten zu können, wurden der Reihe nach einzelne Kupplungspartner variiert. Dazu wurde Iodbenzol (**7**) zunächst durch andere Arylhalogenide ersetzt.

Obwohl Aryliodide im Allgemeinen teurer, schwieriger herzustellen und häufig auch lichtempfindlicher als die entsprechenden Arylbromide bzw. -chloride sind, wurden dennoch zunächst verschiedene Aryliodide als Kupplungspartner gewählt, da diese auf Grundlage der vorangegangenen Versuche am vielversprechendsten waren. In einem zweiten Schritt wurden einfache Arylbromide und -chloride auf ihre Eignung hin untersucht (Abbildung 105, Tabelle 9).



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq **RX**.

R = Aryl

X = I, Br, Cl

Abbildung 105: Variation des Arylhalogenids

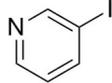
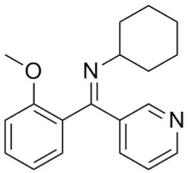
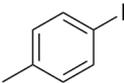
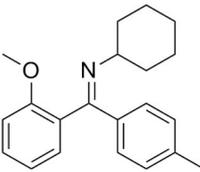
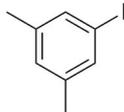
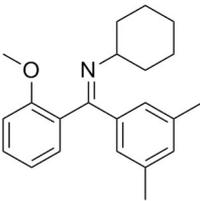
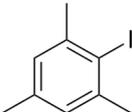
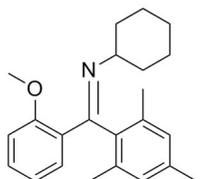
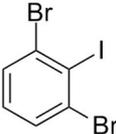
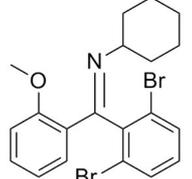
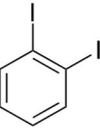
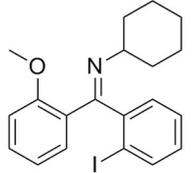
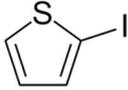
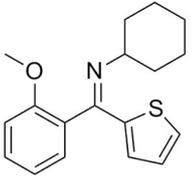
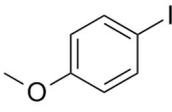
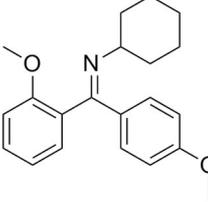
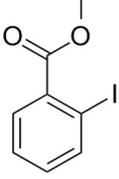
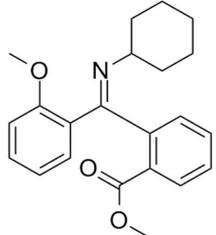
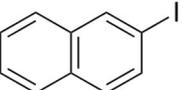
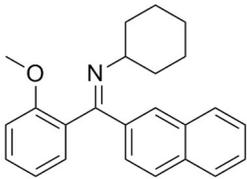
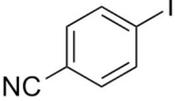
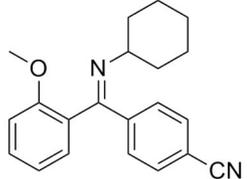
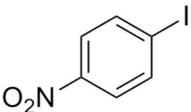
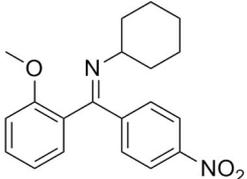
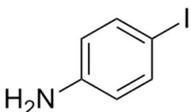
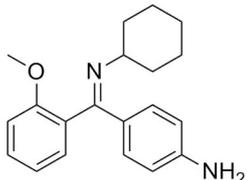
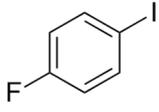
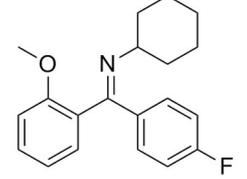
	Ar-X		Ketimin	Isolierte Ausbeute
	(R-I)			
1		70		65 % (71)
2		72		48 % (73)
3		74		63 % (75)
4		76		-- (77)
5		78		-- (79)
6		80		Spuren (81)
7		82		71 % (83)
8		84		52 % (85)

Tabelle 9a: Variationen des eingesetzten Arylhalogenids

	Ar-X	Ketimin	Isolierte Ausbeute
(R-I)			
9		86 	-- (87)
10		88 	59 % (89)
11		90 	63 % (91)
12		92 	-- (93)
13		94 	-- (95)
14		65 	88 % (96)

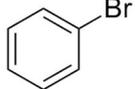
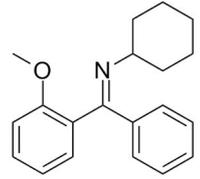
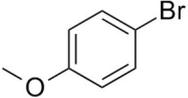
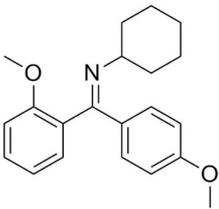
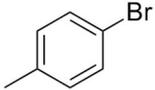
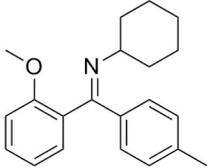
(R-Br)			
15		2 	-- (33)

Tabelle 9b: Variationen des eingesetzten Arylhalogenids

Ar-X	Ketimin	Isolierte Ausbeute
16 	97 	-- (85)
17 	98 	-- (73)

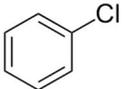
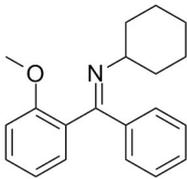
(R-Cl)		
18 	8 	-- (33)

Tabelle 9c: Variationen des eingesetzten Arylhalogenids

Die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte erwies sich bei fast allen in Abbildung Tabelle 9 angeführten Experimenten als schwierig. Dies lag überwiegend daran, dass auch bei diesen Kreuzkupplungsversuchen eine verstärkte Bildung unerwünschter Nebenprodukte beobachtet werden konnte, die die Isolierung der Zielverbindungen deutlich erschwerten (Abbildung 106).

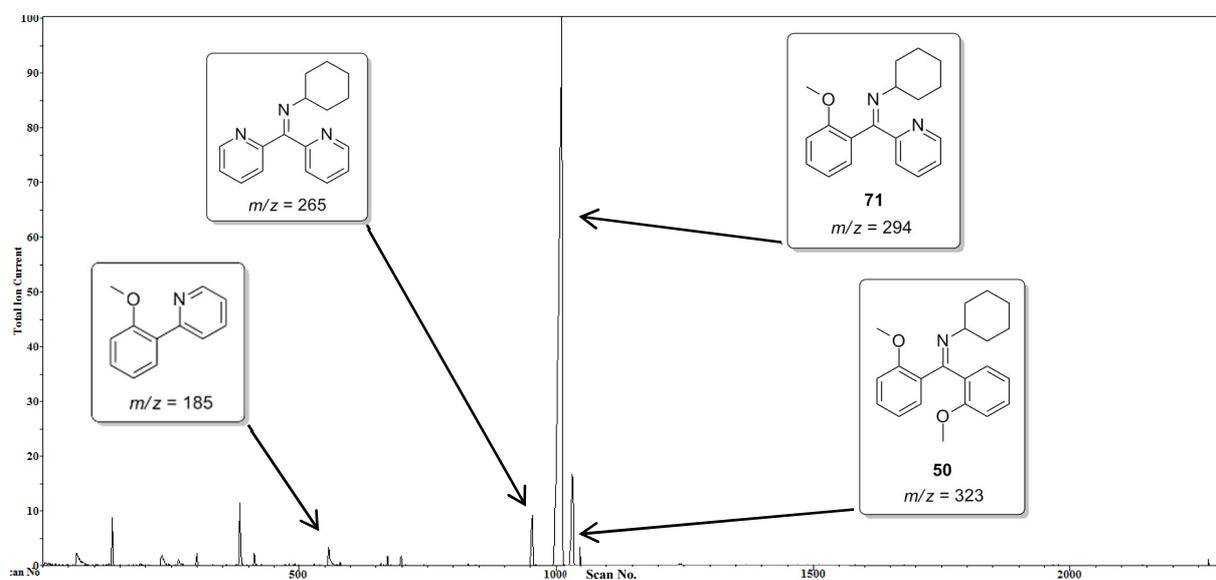


Abbildung 106: Exemplarische Produktverteilung bei der Synthese von Ketimin 71, GC-MS

Erste Unternehmungen, die gewünschten Ketimine mittels Säulenchromatographie zu isolieren, schlugen fehl, da keine geeigneten Laufmittelzusammensetzungen gefunden werden konnten, die die gewünschten Ketimine hinreichend gut von den gebildeten Nebenprodukten zu trennen vermochten.

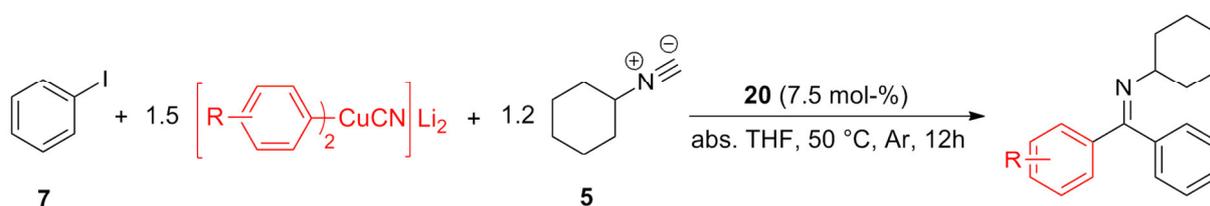
Auch in diesem Fall konnte die automatisierte Säulenchromatographie, die bereits bei der Aufarbeitung von Ketimin **55** zum Einsatz kam, die Auftrennung der Produkte verbessern, was die Isolierung der synthetisierten Ketimine in ausreichender Reinheit ermöglichte.

Resümierend lässt sich anhand der experimentellen Befunde aus Tabelle 9 festhalten, dass sich insbesondere elektronenreiche, wenig sterisch anspruchsvolle Aryliodide, die keine oxidierbaren Substituenten tragen, für imidoylierende Kupplungsreaktionen eignen. Die Verwendung von Arylbromiden bzw. -chloriden führte in keinem Fall zum angestrebten Produkt.

4.2.2 Variation des eingesetzten Higher-order-Cyanocuprats

Variationen bezüglich der eingesetzten Cyanocupratspezies beeinflussten bereits bei vorangegangenen Versuchen die Ketiminausbeute in erheblichen Maß. Dabei spielten vor allem elektronische und/oder sterische Effekte der Substituenten eine entscheidende Rolle, wie es in Kapitel 3.3 an drei Beispielen gezeigt werden konnte.

Um zu klären, welche Higher-order-Cyanocuprate von der entwickelten Methode toleriert werden, wurden verschiedene aromatische Reste erprobt (Abbildung 107).

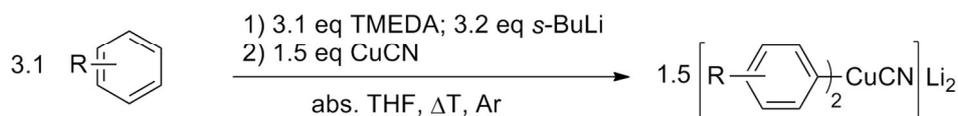


Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq 7.
R = Me, OMe, Cl, F

Abbildung 107: Variation des Higher-order-Cyanocuprats

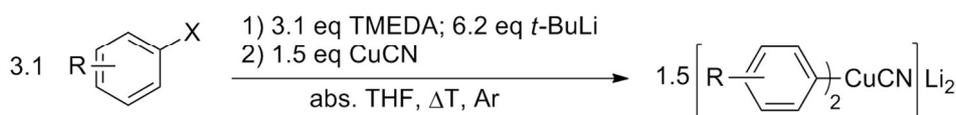
Die dazu benötigten Cyanocuprate wurden in einem vorgelagerten Syntheseschritt unter Anwendung literaturbekannter Methoden (direkte Lithiierung (**L**); Halogen-Metall-Austausch (**HMA**)) hergestellt (Abbildung 108).

Direkte Lithiierung (L)



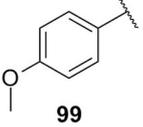
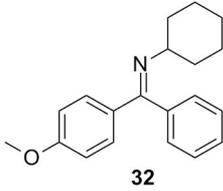
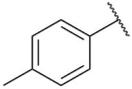
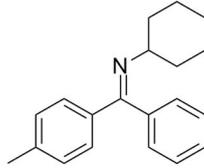
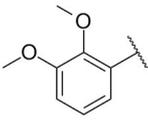
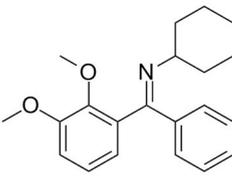
R = Me, OMe, Cl, F

Halogen-Metall-Austausch (HMA)



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq 7 (Siehe Abbildung 107).
R = Me, OMe, Cl, F
X = I, Br

Abbildung 108: Varianten zur Darstellung der benötigten Higher-order-Cyanocuprate

	Verwendete Methode ^{a)} /Reaktionsbedingungen	Produkt	
$\left[\text{R-C}_6\text{H}_4 \right]_2 \text{CuCN} \text{Li}_2$			
1  99	HMA, X = Br T: $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow (-30\text{ }^\circ\text{C})$ t: 2,5h \rightarrow 15 min	 32	57 % ^{b)}
2  100	HMA, X = I T: $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow (-30\text{ }^\circ\text{C})$ t: 2,5h \rightarrow 15 min	 101	22 % ^{b)}
3  58	L T: $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ t: 1h \rightarrow 15 min	 102	44 % ^{c)}

a) (Abbildung 108): **L** = Direkte Lithiierung, **HMA** = Halogen-Metall-Austausch;
 b) Wert aus Verhältnis lt. GC-MS; c) isolierte Ausbeute

Tabelle 10: Auflistung getesteter Higher-order-Cyanocuprate; Versuchsergebnisse

Bei den obigen drei Kreuzkupplungsversuchen konnte neben dem gewünschten Ketimin, auch die Bildung zahlreicher Nebenprodukte mittels GC-MS Analyse nachverfolgt werden. Das ließ vermuten, dass sich die anschließende Aufarbeitung auch bei diesen Kreuzkupplungsversuchen als überaus schwierig erweisen würde (Abbildung 109).

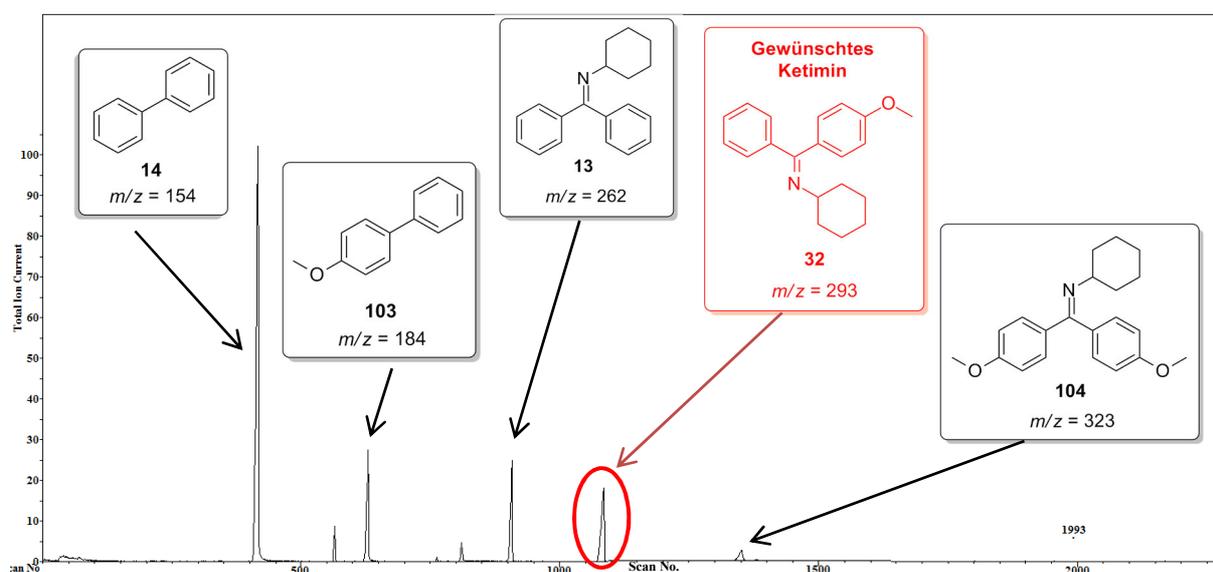


Abbildung 109: Exemplarische Produktverteilung bei der Darstellung von Ketimin **32**; GC-MS-Analyse

Demnach war es sinnvoll, die Rohprodukte auf direktem Weg mit Hilfe der automatisierten Säulenchromatographie zu isolieren.

Leider konnten auch auf diese Weise nicht alle gewünschten Ketimine analysenrein erhalten werden. Dieses Problem war insbesondere dann feststellbar, wenn die aromatischen Vorläufer sich sehr ähnlich sind (Abbildung 110).

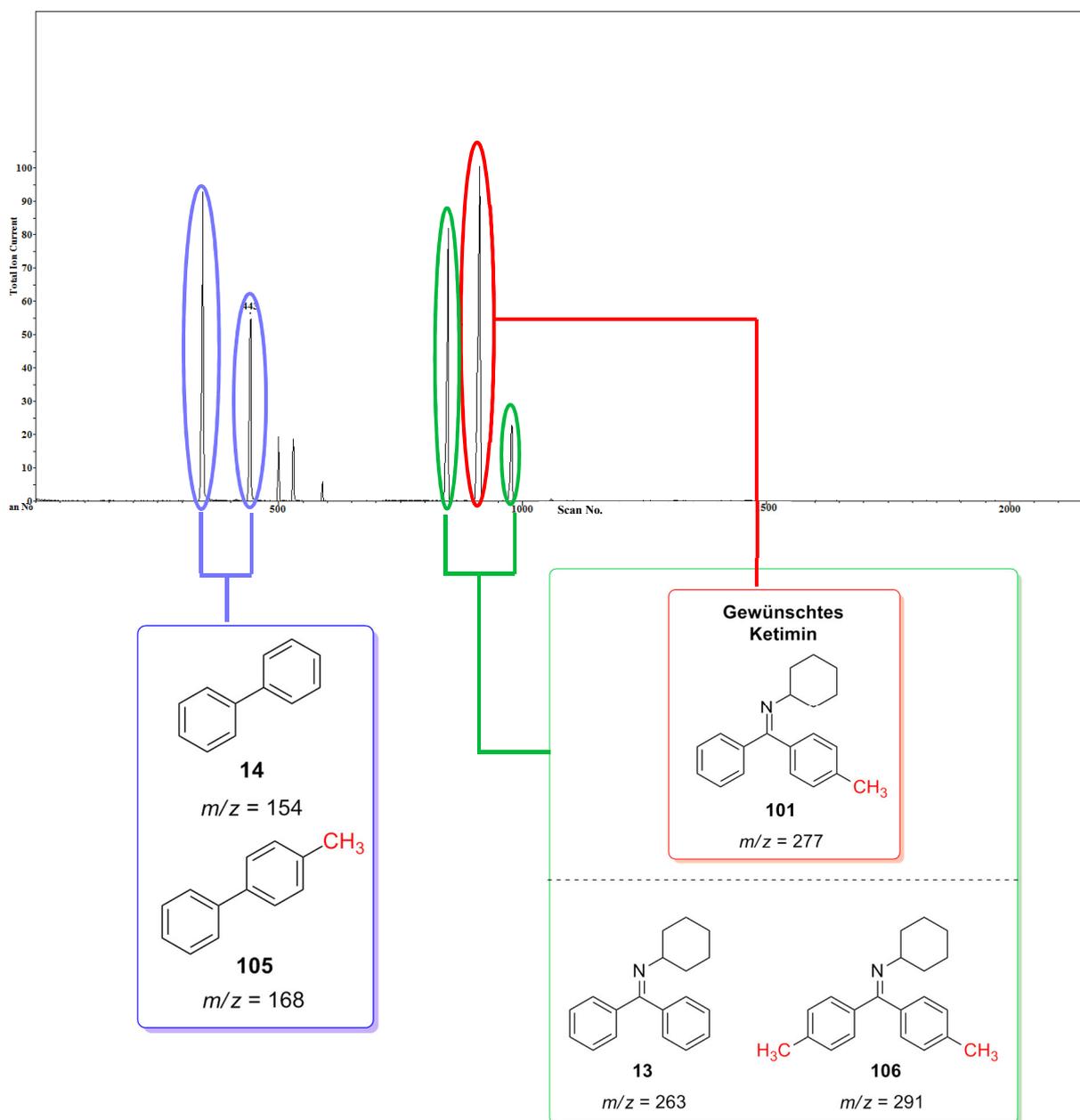
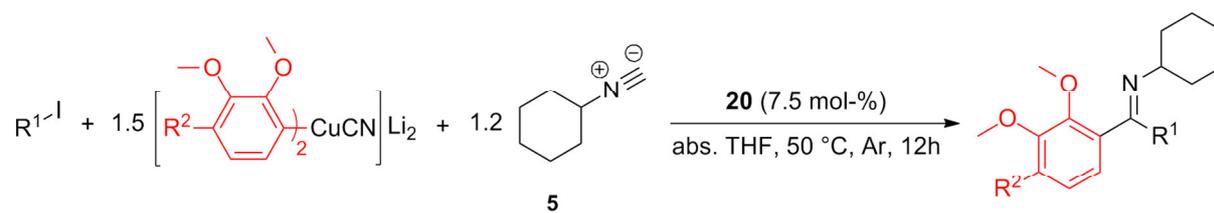


Abbildung 110: Exemplarische Produktverteilung bei der Darstellung von Ketimin **101**, GC-MS-Analyse; farbig zusammengefasst wurden alle Verbindungen, die sich nur schlecht voneinander trennen ließen.

Versuche, die verunreinigten, schlecht isolierbaren Ketimine mittels präoperativer HPLC von den Nebenprodukten zu trennen, brachten keine nennenswerten Erfolge, weshalb die Rohprodukte an dieser Stelle nicht weiter aufgearbeitet wurden. Der Nachweis der synthetisierten Ketimine wurde mittels exakter Massenbestimmung erbracht. Da ausschließlich die Verwendung des elektronenreichen Higher-order-Cyanocuprat **58** zu einem akzeptablen Versuchsergebnis führte (Ketimin **103**, 44 % Ausbeute), wurden vier weitere imidoylierende Kreuzkupplungsversuche mit ähnlich elektronenreichen Higher-order-Cyanocupraten durchgeführt (Abbildung 111, Tabelle 11).



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq R¹-I.

R¹ = H, OMe

R² = Aryl

Abbildung 111: Variation des Higher-order-Cyanocuprats und der Aryliodidspezies

	R ¹ -I		Produkt	
1				59 % ^{b)} (108)
2				20 % ^{a)} (109)
3				--- (110)
4				--- (111)

a) Wert aus Verhältnis lt. GC-MS;

b) isolierte Ausbeute

Tabelle 11: Kreuzkupplungsversuche mit Higher-order-Cyanocuprat **58** und **107**

Anhand der Ergebnisse aus Tabelle 11 lässt sich erkennen, dass Ketimin **108** mit nur zwei Methoxysubstituenten unter Anwendung der Methode hergestellt und analysenrein isolieren werden konnte, was hingegen mit zunehmendem Substitutionsgrad nicht möglich war. Mit der Einführung einer dritten Methoxygruppe am Higher-order-Cyanocuprat blieb die gewünschte Kreuzkupplungsreaktion gänzlich aus (Tabelle 11). Dies lässt vermuten, dass mit zunehmender Anzahl Methoxysubstituenten am Edukt die Synthese des Zielmoleküls, sowie dessen Aufarbeitung erschwert wird.

Unter Berücksichtigung dieses Ergebnisses lässt sich abschließend festhalten, dass es bei der entwickelten Methode durchaus möglich ist, die Bandbreite an darstellbaren Ketiminen durch die Variation der Higher-order-Cupratspezies zu vergrößern, sofern auf hochsubstituierte aromatische Reste verzichtet wird.

4.2.3 Variation des eingesetzten Isocyanids

Wie es bereits in dieser Arbeit beschrieben wurde, zeigen verschiedene Isocyanide eine zueinander abweichende Affinität in Pd-C-Bindungen zu insertieren, wobei diese maßgeblich durch den am Isocyanid gebundenen organischen Rest beeinflusst wird.

Die Entwicklung der imidoylierenden Kupplungsreaktion setzte somit voraus, dass an einem Insertionsreagenz (in diesem Fall Cyclohexylisocyanid (**5**)) festgehalten und somit die übrigen Reagenzien und Reaktionsbedingungen sukzessive an das eingesetzte Isocyanid angepasst wurden.

In diesem Abschnitt wird der Frage nachgegangen, inwieweit sich die entwickelte Methode auch bei anderen Isocyaniden anwenden lässt.

Dies zum Anlass wurden vier weitere Isocyanide getestet, wobei unter anderem das in Kapitel 2 vorgestellte *tert*-Butylisocyanid (**1**), das bereits bei einigen literaturbekannten Palladium-katalysierten Insertionsreaktionen verwendet wurde, zum Einsatz kam.

Dabei sollte der Fokus neben dem aliphatischen Isocyanid **1** vor allem auf der Substanzklasse der aromatischen Isocyanide liegen.

Um eine verlässliche Aussage darüber treffen zu können, welche aromatischen Isocyanide sich für imidoylierende Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen eignen, wurden jene Isocyanide ausgewählt, die sich hinsichtlich ihrer elektronischen Eigenschaften und oder bezüglich ihres sterischen Anspruchs voneinander unterscheiden (Abbildung 112).

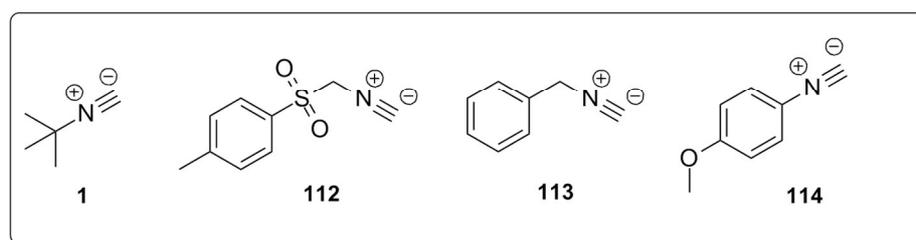
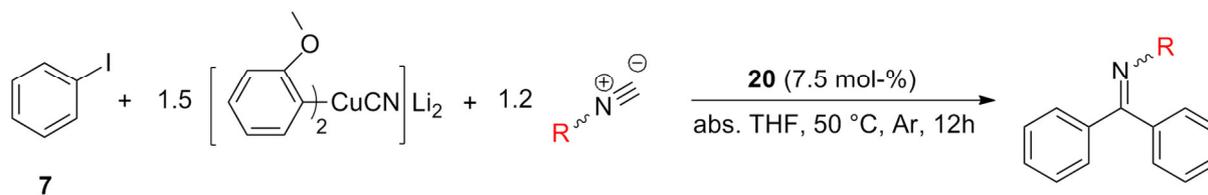


Abbildung 112: Ausgewählte Isocyanide

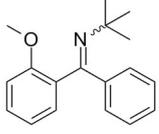
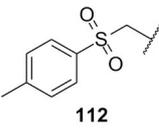
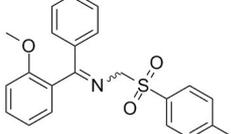
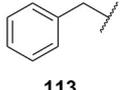
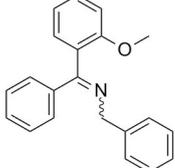
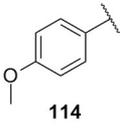
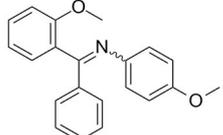
Damit das Insertionsverhalten der Isocyanide **1**, **112** - **114** mit dem des Cyclohexylisocyanids **5** verglichen werden konnte, erfolgte die Zugabe der Isocyanide in Analogie zur entwickelten Synthesevorschrift (Abbildung 113).



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq **7**.
R = organischer Rest, siehe Abbildung 112.

Abbildung 113: Variation des eingesetzten Isocyanids

Die anschließende GC-MS Analyse der Rohprodukte ergab, dass ausschließlich die Verwendung des elektronenreichen Isocyanids **114** zur Synthese des gewünschten Ketimins **118** führte (Tabelle 12).

		Produkt
1	 1	 -- (115)
2	 112	 -- (116)
3	 113	 Spuren ^{a)} (117)
4	 114	 87% ^{b)} (118)

a) Wert aus Verhältnis lt. GC-MS; b) isolierte Ausbeute

Tabelle 12: Kupplungsergebnisse bei Variation der Isocyanidspezies

Ketimin **118** konnte nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung in hoher Ausbeute und Reinheit in Form von gelben Kristallen erhalten werden (Abbildung 114).

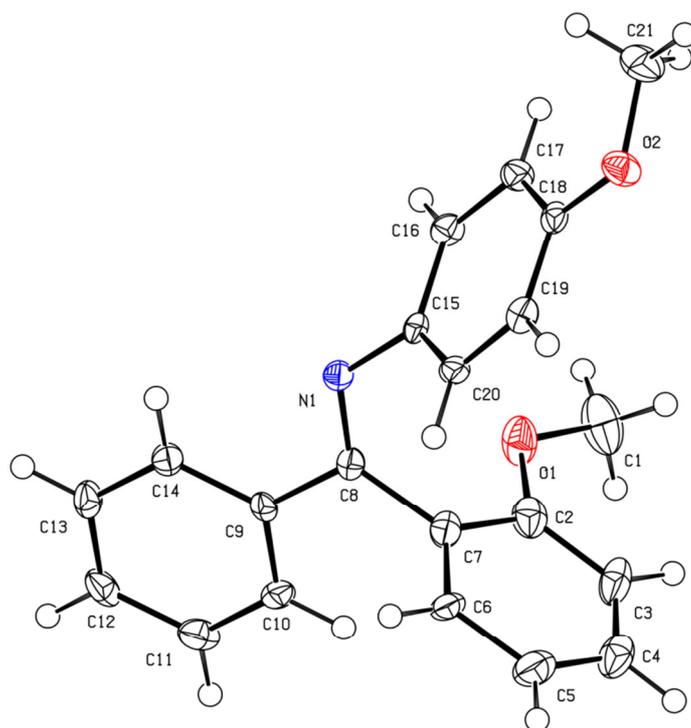


Abbildung 114: Kristallstrukturanalyse; Ketimin **118**

Bezugnehmend auf die in Tabelle 12 angegebenen Versuchsergebnisse ergab sich die Schlussfolgerung, dass eine erfolgreiche Insertion der jeweiligen Isocyanidspezies durch elektronenziehende, organische Reste am Isocyanid beeinträchtigt, jedoch durch elektronschiebende Substituenten wie *p*-OMe-Ph u.a. begünstigt wird.

5 Folgereaktionen

In Kapitel 1.4 dieser Arbeit wurde der hohe Stellenwert der Substanzklasse der Imine in Natur und Technik betont. Das chemische Potenzial der Imine liegt insbesondere darin, dass sie unter Anwendung einfacher Folgereaktionen (Abbildung 24) effizient in andere Verbindungsklassen umgewandelt werden können. Dabei erscheint insbesondere die überwiegend planare Struktur der synthetisierten Ketimine für Folgereaktionen von Vorteil zu sein.

Um dennoch abschätzen zu können, wie gut sich die zuvor hergestellten diarylsubstituierten Ketimine weiter umsetzen lassen, wurden zwei mögliche Folgereaktionen ausgewählt und deren Wirkung exemplarisch an einem Ketimin getestet.

Die Wahl fiel dabei auf Ketimin **13**, da alle anderen synthetisierten Ketimine einfache Derivate dieser Verbindung darstellen (Abbildung 115). Dies ermöglicht es in gewisser Hinsicht, die Befunde als repräsentatives Ergebnis für die übrigen, nicht getesteten Verbindungen anzuerkennen.

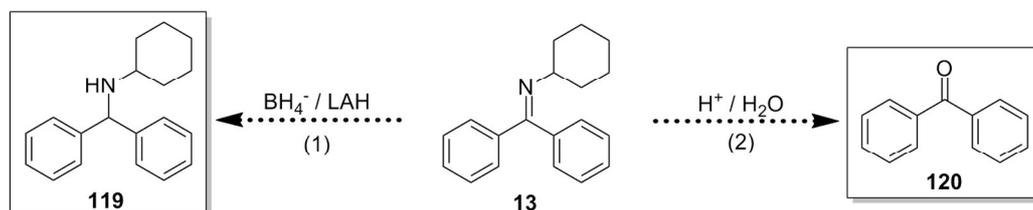


Abbildung 115: Folgereaktionen

Für die Reaktion wurde Ketimin **13** zunächst in trockenem THF gelöst und mit $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ umgesetzt. Das gewünschte sekundäre Amin **119** wurde dabei in einer Ausbeute von 94 % als farbloses Öl erhalten (Abbildung 116).

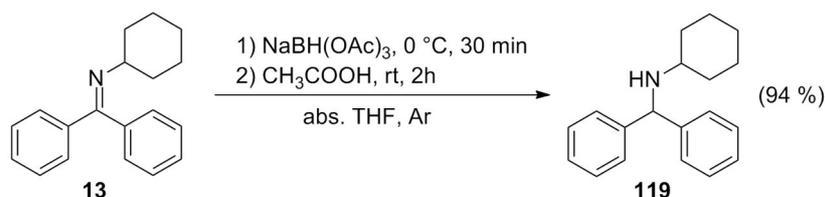


Abbildung 116: Hydrierung von Ketimin **13**

Auch die Hydrolyse von Ketimin **13** in salzsaurem Milieu lieferte Keton **120** in akzeptabler Ausbeute (55 %). Dazu wurde Ketimin **13** in Anlehnung an eine literaturbekannte Methode in einem Methanol/HCl-Gemisch gelöst und anschließend fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt^[168] Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte Produkt **120** als weißer Feststoff isoliert werden (Abbildung 117).

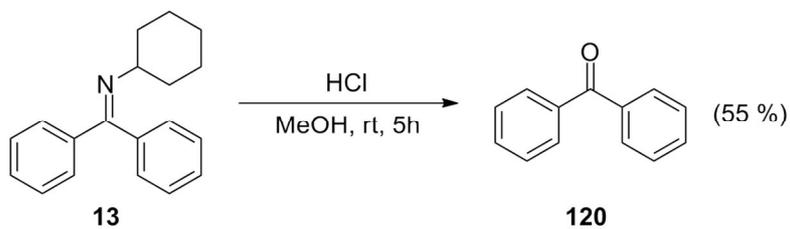


Abbildung 117: Hydrolyse von Ketimin **13**^[168]

IV Zusammenfassung & Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde die Eignung von Isocyaniden als Insertionsreagenzien bei Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine erfolgreiche Insertion des Isocyanids von mehreren Faktoren maßgeblich beeinflusst wird. Dabei spielen vor allem der eingesetzte Palladiumkatalysator, die Isocyanidspezies und die verwendete Organometallverbindung eine entscheidende Rolle.

Erstes Zwischenziel war es, eine geeignete Methode zu entwickeln, die imidoylierende Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen ermöglicht. Einen ersten Ansatz dazu lieferte die Literatur. Da sich Isocyanide isolobal zu CO verhalten, wurde zunächst auf die in der Literatur ausführlich beschriebenen und diskutierten carbonylierende Kupplungsreaktionen, bei der Organoboronsäuren als Transmetallierungsreagenzien zum Einsatz kamen, zurückgegriffen^[47,48] und das Insertionsreagenz CO durch eine entsprechende Isocyanidverbindung ersetzt. Dazu wurde unter Berücksichtigung diverser Literaturbeiträge Cyclohexylisocyanid (**5**) als stellvertretende Isocyanidverbindung ausgewählt.^[65,69,75,103]

Um mögliche Nebenreaktionen wie β -H-Eliminierungen oder ungewollte Kreuzkupplungen bestmöglich zu vermeiden, sollte zunächst das symmetrisch aufgebaut diarylsubstituierte Ketimin **13** aus Iodbenzol (**7**) und Phenylboronsäure (**9**) hergestellt werden. Dies erwies sich jedoch bis zuletzt als schwierig. Obwohl es mit Hilfe des reaktiven Palladiumkatalysators PEPPSI-IPr (**20**) gelang, Ketimin **13** in Spuren nachzuweisen, blieben alle weiteren Optimierungsversuche, bei denen Organoborverbindungen als Transmetallierungsreagenzien eingesetzt wurden, erfolglos. Stattdessen konnte bei allen Versuchen die Bildung des Kupplungsprodukts ohne Isocyanidinsertion **14** nachgewiesen werden (Abbildung 118).

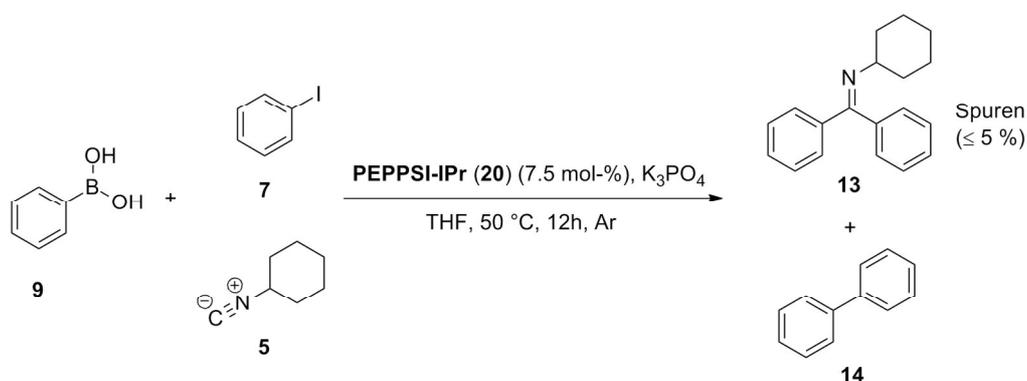


Abbildung 118: Versuch einer imidoylierenden *Suzuki*-Kupplung zur Darstellung von Ketimin **13**

In der Annahme, dass die Isocyanid-Spezies durch die Boronsäure protoniert wird, wurde nach alternativen funktionalisierten Organometallverbindungen gesucht, die unter ähnlichen Reaktionsbedingungen vergleichsweise schneller transmetallieren, um in der Folge die mögliche Ausbeute an Ketimin **13** zu erhöhen. Dabei zeigte sich, dass Standardtransmetallierungsreagenzien wie Lithium-, Magnesium-, Zink- oder Kupfer(I)organyle für imidoylierende Kupplungsversuche eher ungeeignet sind, da hierbei vor allem die Bildung des Kupplungsprodukts ohne Isocyanidinsertion (Biphenyl, **14**) neben nicht umgesetztem Iodbenzol (**7**) nachgewiesen werden konnte. Ausschließlich die Verwendung von einfachen Cupraten führte zum gewünschten Ketimin in Spuren (Abbildung 119).

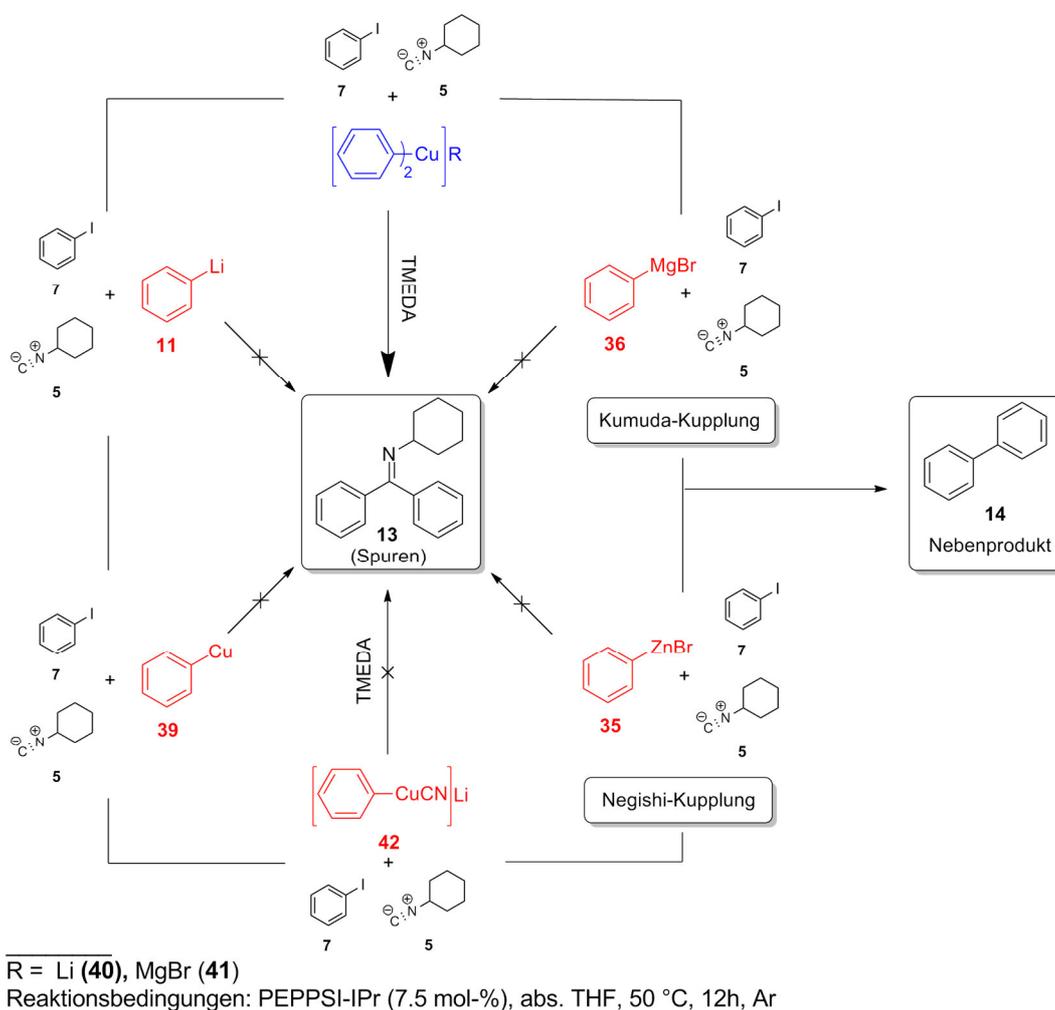


Abbildung 119: Versuche zur Darstellung von Ketimin **13** unter Einsatz verschiedener Organometallverbindungen

Daran anschließende Versuche, die Ausbeute an Ketimin **13** durch Veränderungen der Reaktionsbedingungen zu verbessern, schlugen fehl. Daher erschienen Gilman- und Normant-Cuprate als wenig vielversprechend.

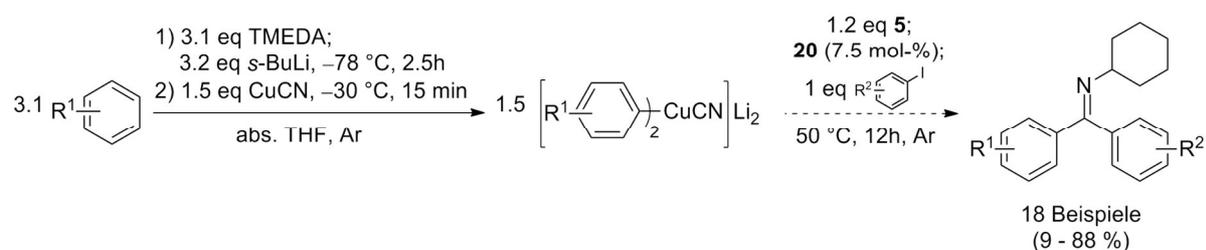
Die Lösung des Problems, dass Ketimin **13** zwar mittels GC-MS nachgewiesen, jedoch aufgrund zu geringer Ausbeute nicht isoliert werden konnte, ergab sich in Form einer imidoylierenden Palladium-katalysierten Kupplung, bei der Higher-order-Cyanocuprate als Transmetallierungsreagenzien eingesetzt wurden.

Mit Hilfe der hier beschriebenen Variante gelang es nicht nur, Zielmolekül **13** in einer Ausbeute von 82 % analysenrein zu isolieren, sondern auch die Bandbreite möglicher Produkte durch Variation der eingesetzten Iodaryl- oder Cupratspezies zu erweitern.

Dazu wurde zunächst ein Higher-order-Cyanocuprat in Anlehnung an eine von *Lipshutz et al.* beschriebene Methode *in situ* hergestellt und anschließend mit einem Aryliodid und Cyclohexylisocyanid in Gegenwart des Palladiumkatalysators PEPPSI-IPr zum jeweiligen Ketimin umgesetzt.^[162]

Es wurden sowohl Experimente zur Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt, als auch die mögliche Bandbreite an darstellbaren Verbindungen erkundet.

Die besten Kupplungsergebnisse konnten bei milden Reaktionsbedingungen (absoluiertes THF, 50 °C, 12h), einem geringen Überschuss an Cyclohexylisocyanid (**5**) (1.2 eq¹) sowie 1.5 eq des Higher-order-Cyanocuprats in Gegenwart von TMEDA und 7.5 mol-% des Palladiumkatalysators PEPPSi-IPr (**20**) erzielt werden (Abbildung 120).



Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq des eingesetzten Aryliodids.

$R^{1,2}$ = F, OMe, Me u.a.

Abbildung 120: Methode zur Darstellung diarylsubstituierter Imine mittels imidoylierender Palladium-katalysierter Kupplung

Der angenommene Mechanismus der entwickelten Kupplung ist unten abgebildet.^[66–69]

Nach Aktivierung des Katalysators **20** (1), gefolgt von der oxidativen Addition der Aryliodid-Spezies (2), findet die Insertion des Isocyanids (3) statt. Nachdem daran anschließend der

¹ Bezogen auf 1 eq des eingesetzten Aryliodids.

aromatische Rest vom Higher-order-Cyanocuprat auf das Palladium transmetalliert wurde (4), wird das gewünschte Ketimin mittels reduktiver Eliminierung freigesetzt (5). Der Katalysezyklus beginnt von vorne (Abbildung 121).

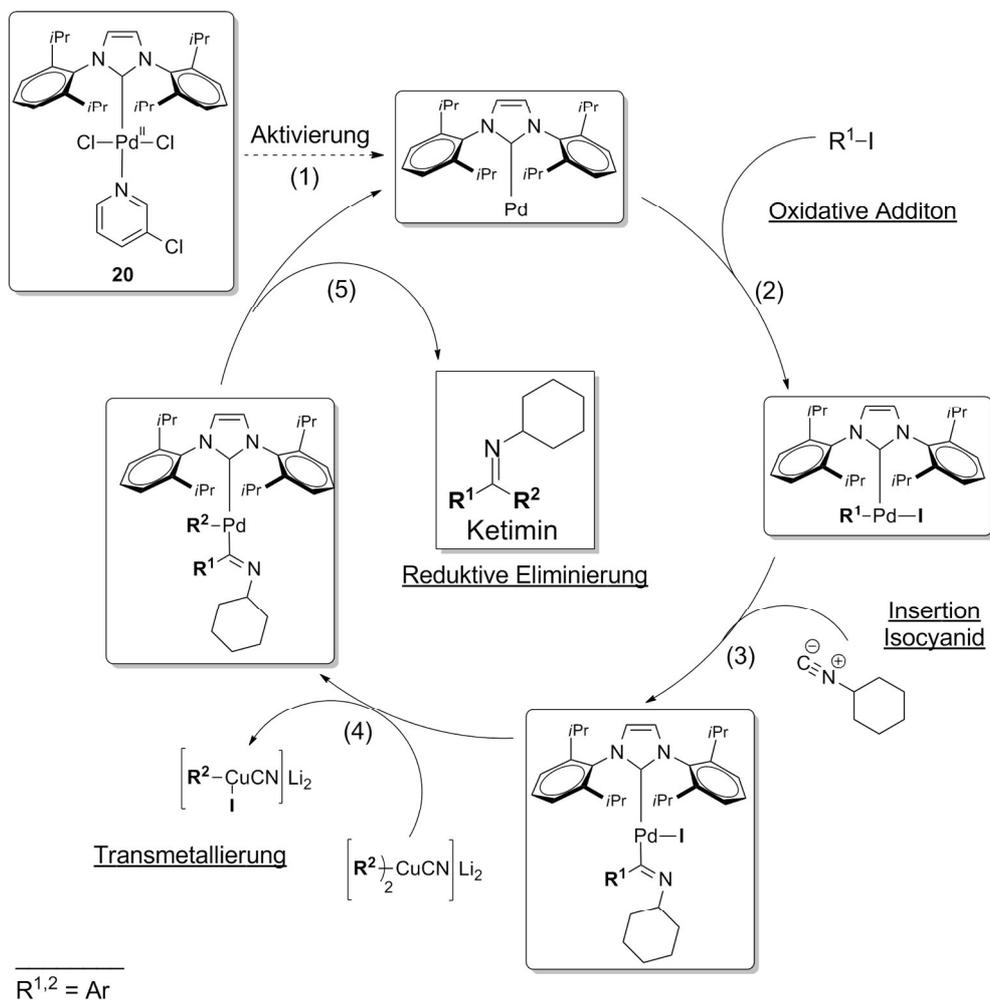
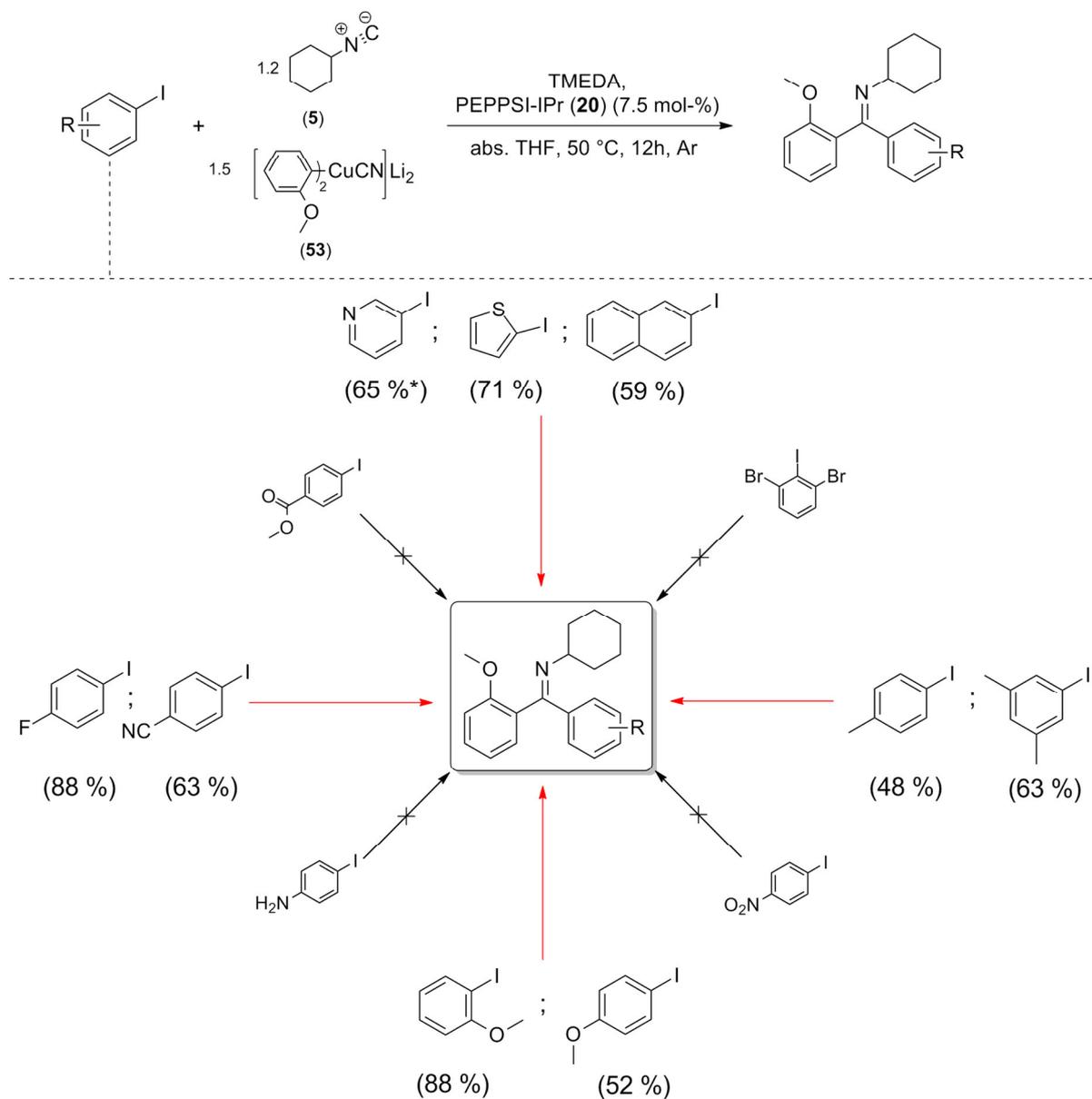


Abbildung 121: Angenommener Katalysezyklus der entwickelten imidoylierenden, Palladium-katalysierten Kupplung

Bemühungen, die schlecht zugänglichen Aryliodide durch andere preiswerte Halogenaromaten zu ersetzen, scheiterten bereits bei einfachen Kupplungsexperimenten, weshalb die beschriebene imidoylierende Palladium-katalysierte Kupplung ausschließlich auf die Verwendung von iodierten Substraten optimiert wurde.

Während die entwickelte Methode ein breites Spektrum an Iminen zugänglich machte, war die Synthese sterisch anspruchsvoller Kupplungsprodukte mit mindestens zwei Methoxygruppen pro aromatischen Rest nur in geringem Maße möglich. Dies traf auch auf jene Imine

zu, deren aromatische Reste Substituenten mit starken –M-Effekt oder mit oxidierender Wirkung trugen (Abbildung 122).

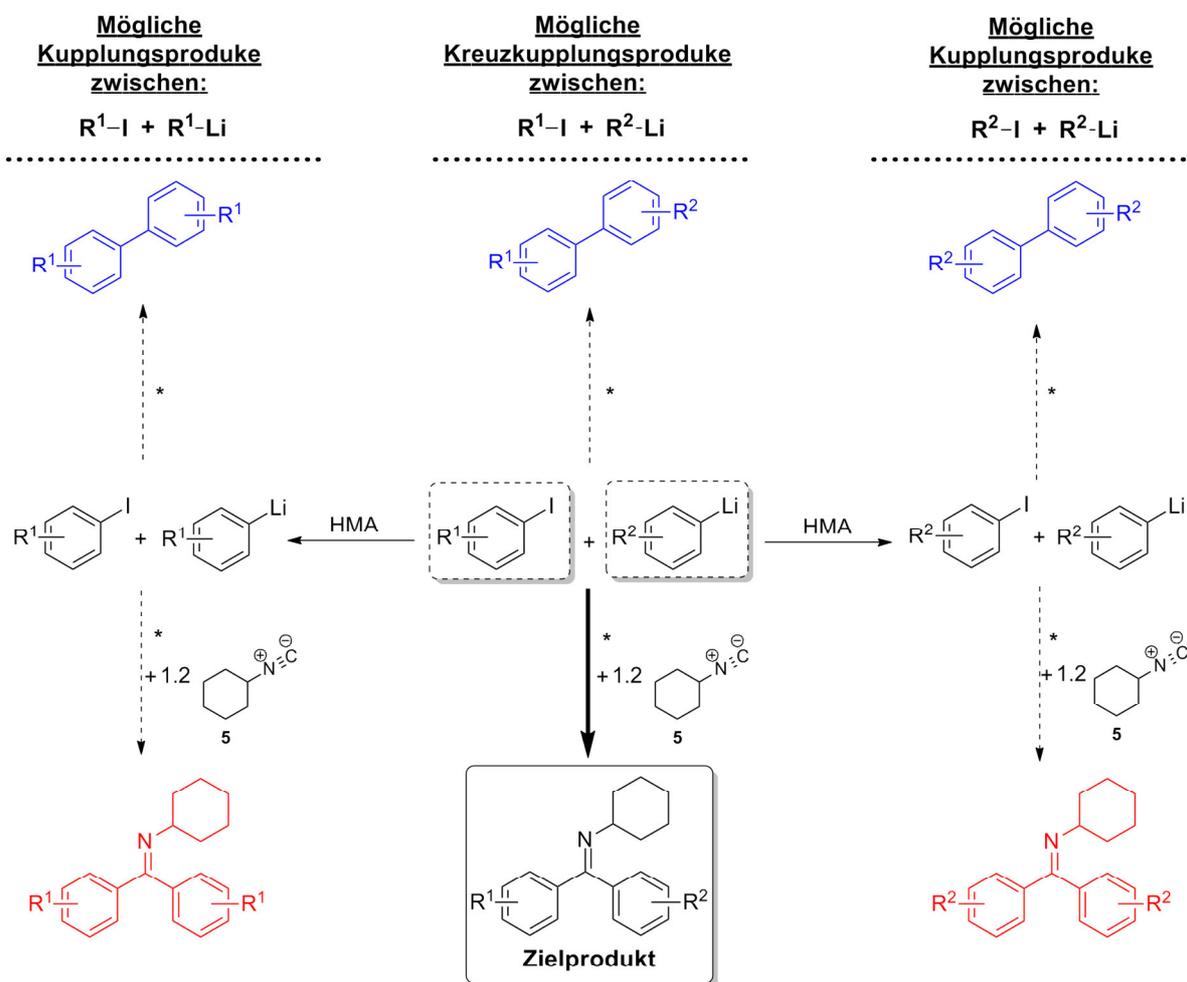


* isolierte Ausbeute

Abbildung 122: Beispiel (nicht)darstellbarer Ketimine bei Variation der Arylidod-Spezies

Obwohl die entwickelte imidoylierende Kupplung die Darstellung verschiedener Ketimine in akzeptabler bis guter Ausbeute ermöglichte, führte ihre Anwendung stets auch zur Bildung unerwünschter Kupplungsprodukte, deren prozentualer Anteil von Ketimin zu Ketimin unterschiedlich ausfiel. Dabei konnten Kupplungsprodukte mit und ohne Isocyanidinsertion als

Nebenprodukte nachgewiesen werden. Diese entstehen vermutlich durch einen schnellen Halogen-Metall-Austausch (Abbildung 123, Lithium-Iod-Austausch).



blau dargestellt = Mögliche Nebenprodukte ohne Isocyanidinsertion

rot dargestellt = Mögliche Nebenprodukte mit Isocyanidinsertion

Eingesetzte Stoffmengen gerechnet auf 1 eq des Aryliodids.

*Reaktionsbedingungen = 1.5 eq CuCN, 7.5 mol-% **20**, abs. THF, 50 °C, 12h, Ar

$R^{1,2} = H, OMe, F, u.a.$

Abbildung 123: Mögliche (Neben)Produkte der imidoylierenden, Palladium-katalysierten Kupplung

Nicht zuletzt erschwerte die Anwesenheit der Nebenprodukte aufgrund ihrer dem Zielmolekül sehr ähnlichen Polarität die Isolierung einzelner Ketimine erheblich.

Eine weitere Versuchsreihe sollte klären, inwieweit die entwickelte Methode den Einsatz alternativer Isocyanide als Insertionsreagenzien toleriert. Dazu wurden drei weitere Isocyanide, die sich hinsichtlich ihres sterischen Anspruchs oder ihrer elektronischen Eigenschaften voneinander unterscheiden, unter analogen Reaktionsbedingungen auf mögliche Insertion getestet. Dabei war ausschließlich die Verwendung von *p*-Methoxyphenylisocyanid (**114**) und des bekannten Cyclohexylisocyanids (**5**) erfolgreich (Abbildung 124).

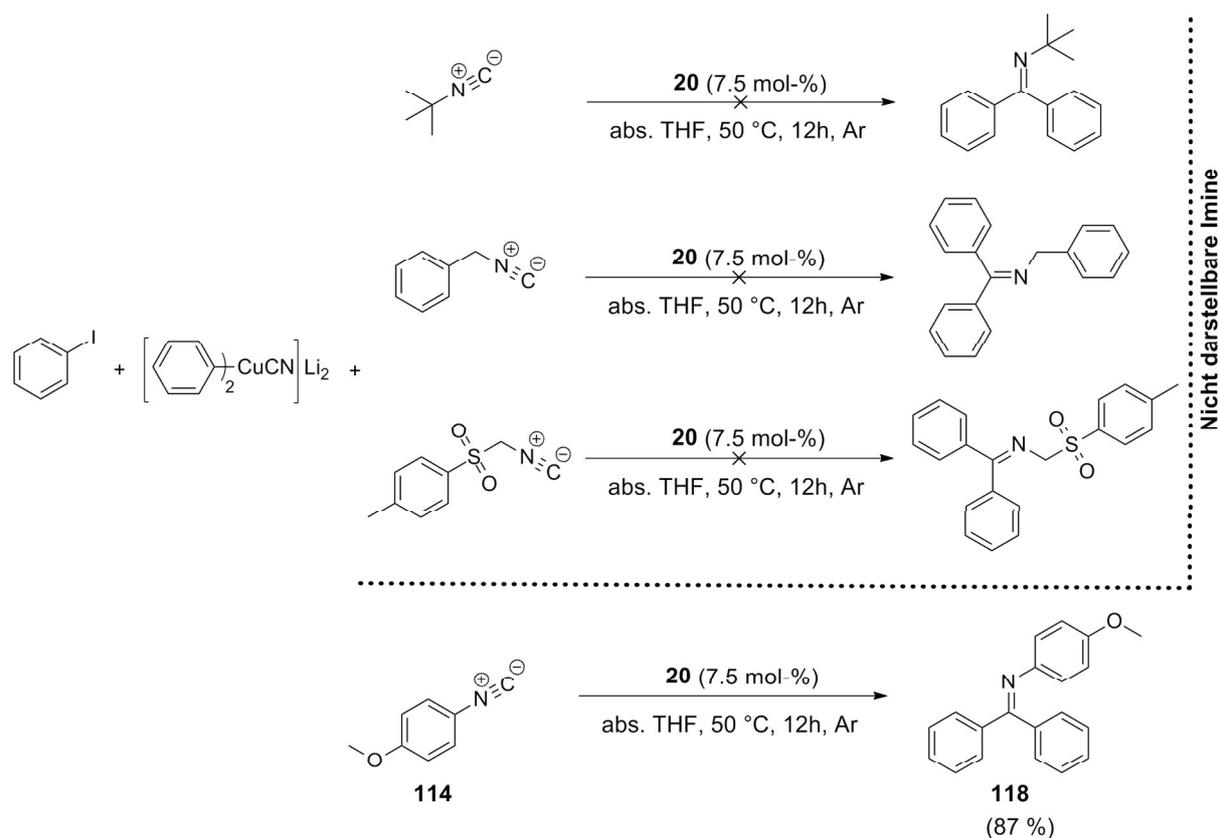


Abbildung 124: Beispiel (nicht)verwendbarer Isocyanide

Die Versuchsergebnisse lassen die Annahme zu, dass sich die Methode insbesondere für wenig sterisch gehinderte Isocyanide, die durch einen +M-Effekt stabilisiert werden, eignet; hingegen scheinen sterisch anspruchsvolle oder elektronenarme Isocyanide für eine imidoylierende Kupplung als wenig vielversprechend.

Nach der erfolgreichen Synthese verschieden substituierter Ketimine wurde überprüft, ob diese nach literaturbekannten Methoden weiter umgesetzt werden können. Da sich die hergestellten diarylsubstituierten Imine nur im geringen Maße auf molekularer Ebene voneinander unterscheiden, wurde Ketimin **13** stellvertretend für exemplarische Versuche ausgewählt und anschließend zwei typischen Folgereaktionen (Hydrolyse; Hydrierung) unterzogen.

Diese lieferten die gewünschten Folgeprodukte in guter bis sehr guter Ausbeute. Daher wurde von von weiteren Untersuchungen abgesehen (Abbildung 125).^[168]

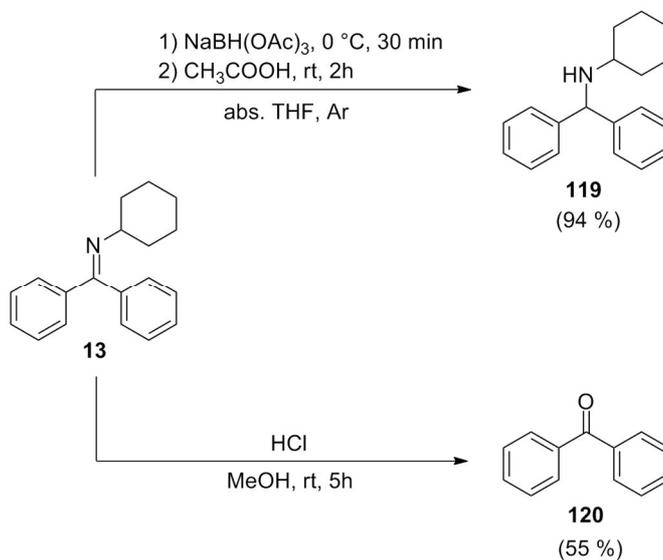


Abbildung 125: Hydrierung und Hydrolyse von Ketimin **13**

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass es möglich ist, Isocyanide in Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen einzusetzen und dabei gute Ausbeuten an Iminen zu erzielen.

Experimenteller Teil

V Experimenteller Teil

1 Allgemeines

1.1 Angewandte Arbeitstechniken

In Versuchen, bei denen unter Wasserausschluss und mit Inertgas gearbeitet wurde, kamen grundsätzlich ausgeheizte Glasgeräte, die über Nacht bei 140 °C getrocknet wurden, und trockene Lösungsmitteln zum Einsatz. Als Inertgas wurde Argon 5.0 der Firma AIR LIQUIDE oder Hausstickstoff benutzt.

Die Kupplungsversuche wurden in einem Druckschlenkkolben mit Schraubverschluss durchgeführt.

Das verwendete Iodbenzol wurde über einem Molekularsieb (3Å) getrocknet.

1.2 Lösungsmittel

Die Lösungsmittel Pentan, EtOAc, Diethylether, TBME, Dichlormethan und Chloroform wurden durch einfache Destillation gereinigt. Alle anderen Lösungsmittel wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Da bei nahezu allen Versuchen unter Wasserausschluss und Schutzgasatmosphäre gearbeitet wurde, wurden absolutierte Lösungsmittel eingesetzt, die entweder durch Erhitzen unter Rückfluss in Gegenwart eines geeigneten Trocknungsmittels und anschließender Destillation in Inertgas-Atmosphäre erhalten bzw. der Lösungsmitteltrocknungsanlage SPS-800 der Firma M.BAUN GmbH (Garching) entnommen bezogen wurden.

<u>Diethylether</u>	Lithiumaluminiumhydrid oder SPS-800
<u>Tetrahydrofuran</u>	Lithiumaluminiumhydrid / Kalium oder SPS-800
<u>1,2-Dimethoxyethan</u>	Molekularsieb 3Å
<u>Anisol</u>	Molekularsieb 3Å
<u>Pyridin</u>	Calciumhydrid
<u>TMEDA</u>	Natrium
<u>NMP</u>	Bariumoxid
<u>Methanol</u>	Magnesium

1.3 Chromatographie

1.3.1 Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden 0.2 mm starke Kieselgelplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma MERCK KGAA (Darmstadt) verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm bzw. 366 nm oder durch Anfärben mit Hilfe folgender Anfärbereagenzien:

Hannessian-Reagenz 12 g Ammoniummolybdat, 0.5 g Cer(IV)ammoniumnitrat,
15 ml konz. Schwefelsäure, 235 ml Wasser.

Kaliumpermanganat-Lösung 3 g KMNO₄, 30 g K₂CO₃, 250 mg NaOH,
300 ml Wasser.

1.3.2 Säulenchromatographie

Für die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte wurde Kieselgel mit einer Körnergröße von 0.0040 - 0.065 mm der Firma MERCK KGAA (Darmstadt) verwendet. Die dabei benutzten Lösungsmittelgemische (Lösungsmittel A / Lösungsmittel B) wurden in Volumenprozent (v/v) angegeben.

Bei allen Aufreinigungen, bei denen Ketimine isoliert wurden, wurde zusätzlich zum Lösungsmittelgemisch 0.5 % konz. NH₃-Lösung zugegeben, da dies zu einer verbesserten Auftrennung der Produkte führte.

1.3.3 Präperative Säulenchromatographie

Die präperative Säulenchromatographie wurde an dem Gerät ASP/UMa07 der Firma ARMEN INSTRUMENT (Saint-Avé) durchgeführt. Dabei kamen 24 g Säulen (Reveleris Silica Flash Cartridges, 40 μ m) der Firma GRACE (Düren) zum Einsatz.

1.3.4 Präperative HPLC

Die präperative HPLC wurde von Frau A. Bernhardt und Herrn S. Bernhardt durchgeführt. Dazu wurde die ternäre Gradientenpumpe Gynkotek M480, das Probenaufgabeeventil Rheodyne 7125, der UV-Detektor Knauer WellChrom K-2501 und das Refraktometer Knauer WellChrom K-2400 verwendet. Die Detektion erfolgt über einen digitalen 2-Kanal Schreiber bei einer Wellenlänge von $\lambda = 254$ nm.

Zur Trennung wurden die folgenden Säulen verwendet:

- LiChrosorb NH2, 7 μ m, 8 x 250mm
- LiChrosorb RP18, 10 μ m, 8 x 250mm

1.4 IR-Spektroskopie

Die Infrarot-Spektren wurden mit einem IFS48-Spektrometer der Firma BRUKER OPTICS (Billerica) von Frau Stammler gemessen. Die Messung der Substanzen erfolgte als Film auf Natriumchlorid-Platten oder als Kaliumbromid-Pressling.

Die Intensitäten der IR-Banden werden wie folgt gekennzeichnet:

<u>breit</u>	br
<u>schwach</u>	w
<u>mittel</u>	m
<u>stark</u>	s
<u>sehr stark</u>	vs

1.5 Schmelzpunktanalyse

Alle Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktapparatur der Firma A. KRÜSS OPTRONICS GmbH (Hamburg) bestimmt und sind nicht korrigiert.

1.6 Massenspektrometrie

ESI-Exakte Massenbestimmungen wurden an einem MicroTof der Firma BRUKER DALTONICS (Bremen) durchgeführt, wobei unmittelbar vor der Probenmessung eine Massenkalisierung mit Natriumformiat-Clustern durchgeführt wurde. Als Lösemittel für die Proben wurde Methanol beziehungsweise Methanol/Wasser ((v/v) = 1:1) verwendet. Dabei wurden alle Messungen unter folgenden Einstellungen durchgeführt: 0.4 bar, 180 °C, 4.0 ml/min, positiv, hochaufgelöst.

1.7 GC-MS

1.7.1 Verwendete Geräte

Die Aufnahme gaschromatographischer Spektren erfolgte an einem HP 5890 mit Elektronenstoßionisation und dem Detektor MSD 5972 der Firma HEWLETT PACKARD.

Verwendete Säule: HP-1; L = 12 m, ID = 0.2 mm, Filmdicke = 0.33 µm mit Dimethylpolysiloxanphase.

1.7.2 Methode

M1: Initialtemperatur: 60 °C, Solvent Delay = 4 min, Heizphase (15 °C/min), Ausheizphase (250 °C, 15 min).

M2: Initialtemperatur: 100 °C, Solvent Delay = 4 min, Heizphase (15 °C/min), Ausheizphase (250 °C, 20 min).

1.7.3 Exemplarische Berechnung der Integralverhältnisse (It.Verhältnis)

Für die Bestimmung des Integralverhältnisses der Edukte und Produkte wurden Peaks ab einer relativen Signalstärke von 5 % berücksichtigt. Dazu wurden die betreffenden Signale mit dem Programm wsearch32 V.1.6.2005 manuell integriert und zueinander ins Verhältnis gesetzt (Abbildung 125).

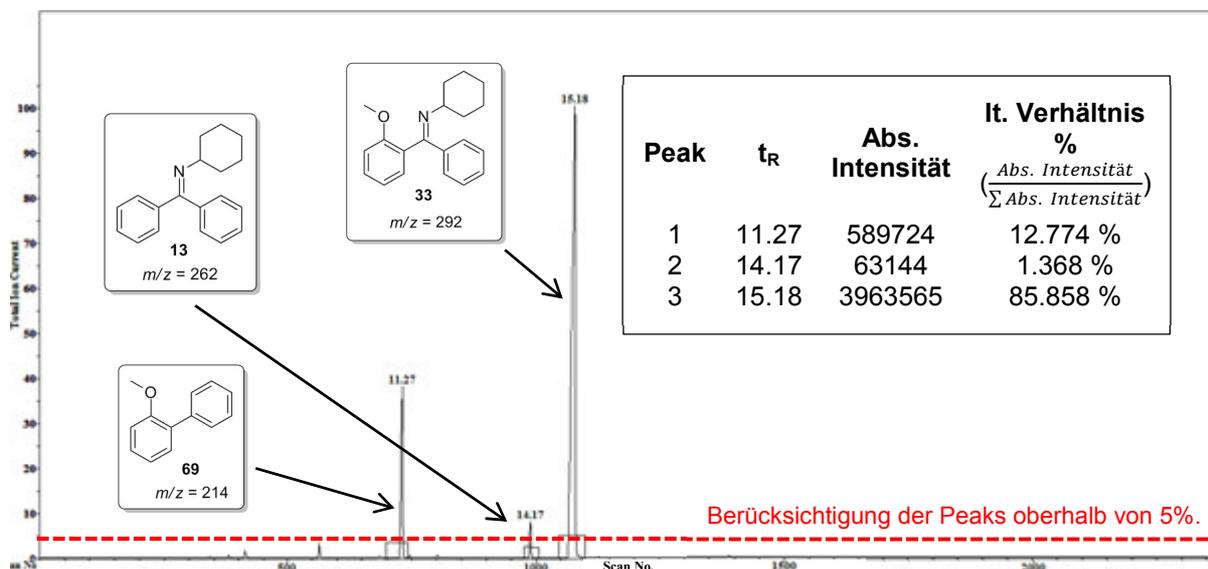


Abbildung 126: Exemplarische Berechnung des It. Verhältnisses der Edukte und Produkte

1.8 Elementaranalyse (CHN)

Die Elementaranalysen wurden von Frau A. Bernhardt und Herrn S. Bernhardt durchgeführt. Dazu wurden die Proben an einer die UMX-2 der Firma METTLER-TOLEDO GmbH (Gießen) eingewogen und an einem Thermo FlashEA-1112 der Firma THERMO SCIENTIFIC (Waltham) gemessen.

1.9 NMR-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden an der JLU Gießen von Frau Dr. Hausmann, Frau Bernhardt und Frau Stammler an den Geräten Avance II 400 MHz (^1H bei 400 MHz, ^{13}C bei 100 MHz) und Avance III 600 MHz (^1H bei 600 MHz, ^{13}C bei 150 MHz) der Firma BRUKER BIOSPIN GmbH (Rheinstetten) gemessen. Alle Messungen erfolgten bei einer Temperatur von 298 K. Für die Auswertung der aufgenommenen Spektren wurde das Programm MestReC der Firma MESTRELAB RESEARCH verwendet. Die Angaben der chemischen Verschiebung (δ -Skala) erfolgt in ppm. Als interner Referenzwert dienten die Restsignale des eingesetzten deuterierten Lösungsmittels gemäß Literaturwerten. Alle ^{13}C -NMR-Spektren wurden protonen-breitbandentkoppelt aufgenommen.

Lösungsmittel	δ (^1H) ppm	δ (^{13}C) ppm
<u>Chloroform-D₁</u> (+TMS)	7.26	77.16
<u>Dimethylsulfoxid-D₆</u>	2.5	39.52
<u>Aceton-D₆</u>	3.31	29.84

Die Signale der ^1H -Spektren sind wie folgt angegeben: chemische Verschiebung in ppm (Multiplizität, ggfs. Kupplungskonstante in Herz, Integral, Zuordnung). Die Beschreibung der Signale erfolgt mit den folgenden Abkürzungen:

<u>Singulett</u>	s
<u>Dublett</u>	d
<u>Triplett</u>	t
<u>Quartett</u>	q
<u>Multiplett</u>	m

Für die Signale der ^{13}C -Spektren wurden, falls möglich, die jeweiligen Zuordnungen angegeben. Die Zuordnung der Signale erfolgte dabei auf Grundlage von APT-, HSQC-, HMBC-, ^1H - ^1H -COSY- und NOESY-Spektren.

Die für die Auswertung der NMR-Spektren angegebene Nummerierung entspricht nicht den Empfehlungen der IUPAC und stimmt daher nicht mit der Namensgebung der Moleküle überein.

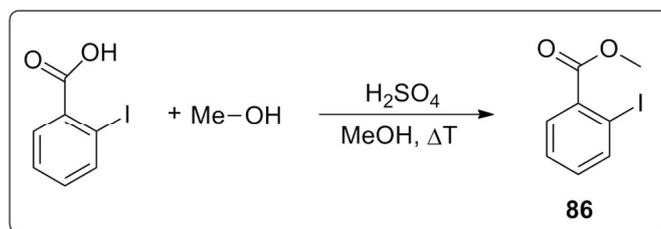
1.10 Kristallstrukturanalyse

Die röntgenkristallographischen Untersuchungen wurden von Herrn Becker durchgeführt. Dazu wurden die Einkristalle auf die Spitze eines Glasstabes durch Verwendung von inertem Perfluorether-Öl aufgebracht.

Die Kristallstrukturanalyse wurde auf einem STOE IPDS-Diffraktometer oder einem BRUKER NONIUS KAPPA CCD Diffraktometer mit FR591 Rotating Anode, welche mit einem Tieftemperatursystem des KGW-Isotherm KARSRUHER GALSTECHNISCHEN WERK SCHNIEDER GMBH ausgestattet sind, aufgenommen. Dabei wurde Mo-K α -Strahlung der Wellenlänge $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ verwendet. Die Lösung der Strukturen erfolgte mittels direkter Methoden mit der Software SHELXS97 und SHELXL97.^[169] Zur Darstellung der Strukturen wurde das Programm ORTEP III V.2.0 verwendet.^[170]

2 Startmaterialien und Reagenzien

2.1 Synthese von Methyl-2-iodobenzoat (86)

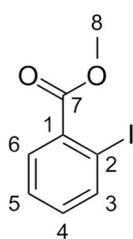


Eine Lösung aus 2.0 g 2-Iodbenzoesäure (8.1 mmol), 30 ml CH₃OH und 3 ml konz. H₂SO₄ wird drei Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt.

Man extrahiert die organische Phase 3 mal mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung und entfernt Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz am Rotationsverdampfer. Das Produkt wird als gelbe Flüssigkeit erhalten.

M(C₈H₇IO₂): 262.04 g/mol

Ausbeute: 1.69 g, 6.45 mmol, 71 %.



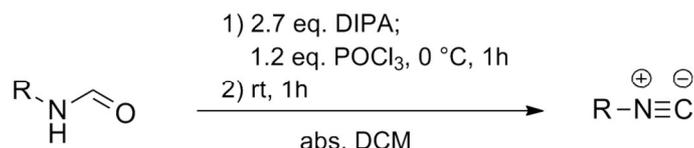
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 - 8.03 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.0 Hz, 1H, C³), 7.75 - 7.83 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H, C⁶), 7.35 - 7.44 (dt, *J* = 7.7 Hz, 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, C⁴), 7.09 - 7.20 (dt, *J* = 7.8 Hz, 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H, C⁵), 3.93 (s, 3H, C⁸) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.8 (1C, C⁷), 141.1 (1C, C³), 134.9 (1C, C¹), 132.5 (1C, C⁴), 130.8 (1C, C⁶), 127.7 (1C, C⁵), 93.9 (1C, C²), 52.3 (1C, C⁸) ppm.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die von *Perumal et. al.* beschriebene Methode^[171] und die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[168,172]

2.1 Synthese von Isocyaniden

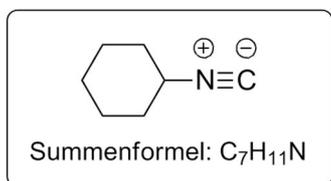
2.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift-A



In einem ausgeheizten 3-Halskolben mit Blasenähler und KPG-Rührer werden unter Schutzgasatmosphäre (Argon) das jeweilige Formamid und 2.7 eq DIPA in trockenem DCM vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es werden langsam mittels Spritzenpumpe 1.2 eq POCl₃ zugetropft und die so erhaltene Reaktionslösung zunächst eine Stunde bei 0 °C und dann eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Nach abgeschlossener Reaktion wird die Reaktionslösung langsam mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung bei 0 °C hydrolysiert und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 100 ml Eiswasser zugegeben und die organische Phase 3 mal mit DCM extrahiert. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und isoliert das Produkt mittels anschließender fraktionierter Destillation über eine 30 cm lange Vigreux Kolonne mit Vakuummantel.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an literaturbekannte Synthesevorschriften.^[41,104–107]

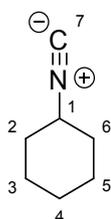
2.1.2 Darstellung von Cyclohexylisocyanid (**5**)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-A (2.1.1)**. Hierzu werden 1.99 g *N*-Cyclohexylformamid (15.7 mmol) in 60 ml trockenem DCM, 4.29 g DIPA (42.4 mmol, 6.0 ml, 2.7 eq) sowie 2.59 g Phosphoryltrichlorid (18.8 mmol, 1.7 ml, 1.2 eq) verwendet.

Nach Vakuumdestillation wird Isocyanid **5** als farblose Flüssigkeit erhalten.

M(C₇H₁₁N): 109.17 g/mol

Ausbeute: 1.22 g, 11.2 mmol, 71 %.

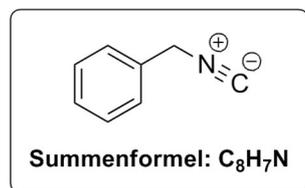


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.47 - 3.70 (s, 1H, C¹), 1.78 - 1.98 (m, 2H, C^{2,6}), 1.56 - 1.77 (m, 4H) und 1.25 - 1.54 (m, 4H) (C²⁻⁶) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 153.7 (1C, C⁷), 51.4 (1C, C¹), 32.4 (2C, C^{4,6}), 24.7 (1C, C³), 22.5 (2C, C^{3,5}) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[106,173]

2.1.3 Darstellung von Benzylisocyanid (113)

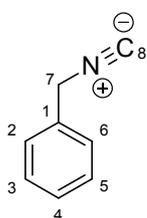


Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-A (2.1.1)**. Hierzu werden 1.90 g *N*-Benzylformamid (15.7 mmol) in 60 ml trockenem DCM, 4.30 g DIPA (42.4 mmol, 6.0 ml, 2.7 eq) sowie 2.59 g Phosphoryltrichlorid (18.8 mmol, 1.7 ml, 1.2 eq) verwendet.

Nach Vakuumdestillation wird Isocyanid **113** als farblose Flüssigkeit erhalten.

M(C₈H₇N): 117.15 g/mol

Ausbeute: 1.45 g, 12.4 mmol, 79 %.



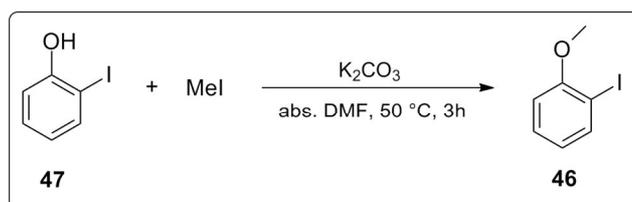
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 - 7.47 (m, 5H, C²⁻⁵), 4.49 - 4.65 (s, 2H, C⁷) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.6 (1C, C⁸), 132.7 (1C, C¹), 128.9 (2C) und 128.3 (2C) (C^{2,3,5,6}), 126.6 (1C, C⁴), 45.5 (1C, C⁷) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[174]

2.2 Synthese von Iodarenen

2.1.1 Darstellung von o-Iodbenzol (46)

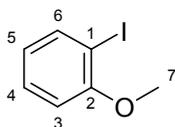


Zu einer Lösung aus 5.83 g **47** (26.5 mmol, 3.0 ml) und 50 ml trockenem DMF werden unter ständigem Rühren 18.3 g K_2CO_3 (133 mmol, 5.0 eq) zugegeben. Nach 10 Minuten wird die Lösung mit 2.5 ml Iodmethan (39.8 mmol, 1.5 eq) versetzt und 3 Stunden bei 50 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase 3 mal mit EtOAc extrahiert und überschüssiges Reagenz und Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan : TBME = 10:1 (v/v)) liefert das Produkt als farbloses Öl.

M(C₇H₇IO): 234.03 g/mol

Ausbeute: 3.72 g, 15.9 mmol, 60 %.

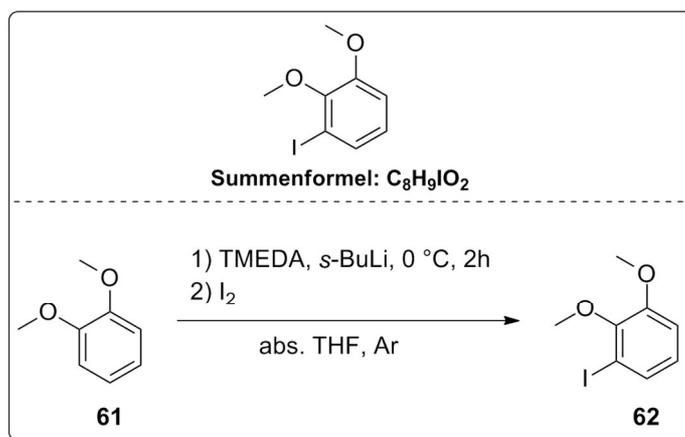


¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.52 - 7.71 (dd, J = 7.8 Hz, 1.6 Hz, 1H, C⁶), 7.04 - 7.22 (ddd, J = 8.3 Hz, 7.4 Hz, 1.6 Hz, 1H, C⁵), 6.45 - 6.71 (m, 2H, C^{3,4}), 3.51 - 3.72 (s, 3H, C⁷) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 157.6 (1C, C²), 139.0 (1C, C⁶), 129.3 (1C, C⁵), 122.2 (1C, C⁴), 110.7 (1C, C³), 85.7 (1C, C¹), 56.0 (1C, C⁷) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[153,175]

2.1.2 Darstellung von 2,3-Dimethoxyiodobenzol (62)

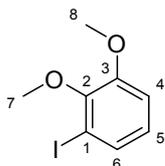


2.00 g 1,2-Dimethoxybenzol (14.5 mmol, 1.9 ml) und 1.85 g TMEDA (15.9 mmol, 2.40 ml, 1.1 eq) werden in 40 ml trockenem THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man tropft 11.4 ml s-BuLi (1.4 M Lösung in Cyclohexan, 15.9 mmol, 1.1 eq) zu und lässt die Lösung 2 Stunden bei gehaltener Temperatur rühren. Zur milchig-weißen Suspension wird eine Lösung aus 3.68 g Iod (1 eq) in 20 ml trockenem THF getropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wird mit 50 ml ges. NH₄Cl-Lösung hydrolysiert, die organische Phase 3 mal mit TBME extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan : EtOAc = 10:1 (v/v)) isoliert.

M(C₈H₉IO₂): 264.08 g/mol

Ausbeute: 2.14 g, 8.12 mmol, 56 %.



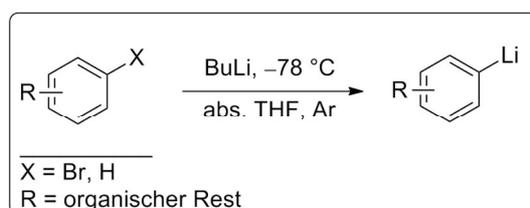
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30 - 7.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C⁶), 6.86 - 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C⁴), 6.45 - 6.71 (dt, *J* = 8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H, C⁵), 3.84 - 3.86 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, C⁷), 3.81 - 3.84 (s, 3H, C⁸) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 152.1 (1C, C²), 148.9 (1C, C³), 130.5 (1C, C⁶), 125.9 (1, C⁵), 112.7 (1C, C⁴), 92.5 (1C, C¹), 60.3 (1C, C⁷), 55.9 (1C, C⁸) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[176]

2.3 Synthese von Organoboronsäuren

2.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift-B ^[114,115,177,178]

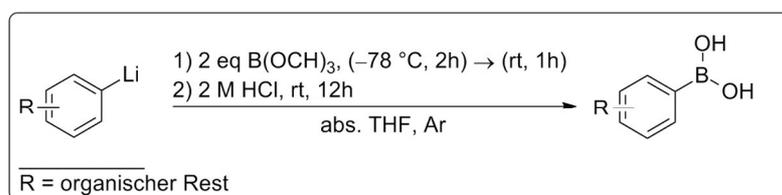


Methode 1:

Eine Lösung des jeweiligen Bromaren und 60 ml trockenem THF wird auf -78 °C gekühlt, mit 1.1 eq BuLi tropfenweise versetzt und so lange bei gehaltener Temperatur gerührt, bis die Lithiierung vollständig abgeschlossen ist.

Methode 2:

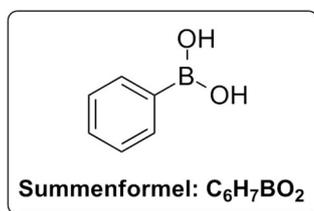
Eine Lösung der zu lithierenden Substanz und 80 ml trockenem THF wird auf -78 °C kühlt, mit 2.1 eq BuLi tropfenweise versetzt und so lange bei gehaltener Temperatur gerührt, bis die Lithiierung vollständig abgeschlossen ist.



Die lithierte Verbindung wird bei -78 °C tropfenweise mit 2 eq Trimethylborat versetzt und 2 Stunden bei gehaltener Temperatur gerührt. Danach wird der Reaktionsmischung erlaubt, sich langsam unter ständigem Rühren auf Raumtemperatur zu erwärmen. Nachdem die Reaktionslösung eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde, werden 50 ml HCl-Lösung (2 M) hinzugefügt und über Nacht gerührt.

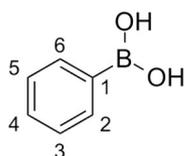
Man fügt 100 ml Wasser zu, extrahiert die organische Phase 3 mal mit Et_2O oder EtOAc und wäscht mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und überschüssiges Reagenz und Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach anschließender Reinigung wird die jeweilige Boronsäure als Feststoff erhalten.

2.3.2 Darstellung von Phenylboronsäure (9)



Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-B (2.3.1)**. Hierzu werden 11.1 ml Phenyllithium (1.8 M in Dibutylether, 20.0 mmol) und 4.16 g Trimethylborat (40.0 mmol, 4.5 ml, 2 eq) verwendet. Nachdem überschüssiges Reagenz und Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurden, wird das Produkt als farbloser Feststoff ohne weitere Aufreinigung erhalten.

M ($C_6H_7BO_2$):	121.93 g/mol
Schmelzpunkt:	218 - 220 °C
Ausbeute:	1.12 g, 9.2 mmol, 46 %

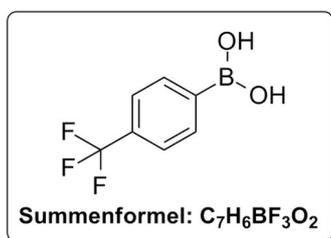


1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.21 - 8.31 (dd, J = 7.5 Hz, 1.4 Hz, 2H, $C^{2,6}$), 7.58 - 7.65 (t, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H, C^4), 7.50 - 7.60 (t, J = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 2H, $C^{3,5}$) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 135.6 (2C, $C^{2,6}$), 133.4 (1C, C^4), 128.0 (2C, $C^{1,3}$) ppm.

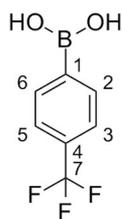
Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[178]

2.3.3 Darstellung von (4-(Trifluoromethyl)phenyl)boronsäure (27)



Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-B/1 (2.3.1)**. Dazu werden 4.50 g 4-Bromobenzotrifluorid (20.0 mmol, 2.8 ml), 13.8 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 22.0 mmol, 1.1 eq) und 4.16 g Trimethylborat (40.0 mmol, 4.5 ml, 2 eq) verwendet. Nachdem überschüssiges Reagenz und Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wird das erhaltene Rohprodukt aus Wasser/Acetonitril umkristallisiert. Das Produkt wird als blassgelber Feststoff erhalten.

M(C₇H₆BF₃O₂): 189.93 g/mol
Schmelzpunkt: 231 - 234 °C
Ausbeute: 1.48 g, 7.80 mmol, 39 %

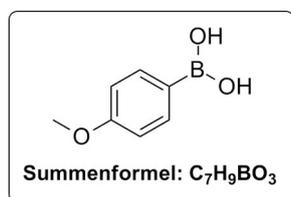


¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ = 8.34 - 8.4 (s, 2H, B-OH), 7.95 - 8.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, C^{2,6}), 7.67 - 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C^{3,5}) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-D₆): δ = 134.6, 132.7, 123.9, 122.7 ppm.

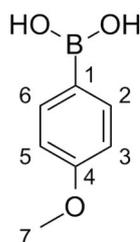
Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[178,179]

2.3.4 Darstellung von *p*-Methoxyphenylboronsäure (28)



Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-B/2 (2.3.1)**. Hierzu werden 3.74 g 4-Bromanisol (20.0 mmol, 2.5 ml), 14.7 ml *t*-BuLi (1.5 M in Pentan, 22.0 mmol, 1.1 eq) und 4.16 g Trimethylborat (40.0 mmol, 4.5 ml, 2 eq) verwendet. Nachdem überschüssiges Reagenz und Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wird das erhaltene Rohprodukt aus Wasser umkristallisiert. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten.

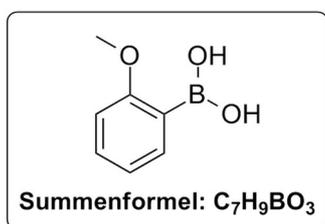
M(C₇H₉BO₃): 151.96 g/mol
Schmelzpunkt: 207 - 209 °C
Ausbeute: 1.58 g, 10.4 mmol, 52 %



¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ = 7.70 - 7.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, C^{2,6}), 6.84 - 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, C^{3,5}), 3.73 - 3.77 (s, 3H, C⁷) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-D₆): δ = 161.0, 135.9, 113.0, 54.9 ppm.

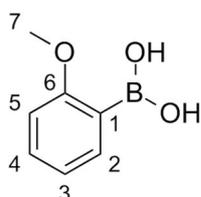
Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[178-180]

2.3.5 Darstellung von *o*-Methoxyphenylboronsäure (29)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-B/2 (2.3.1)**. Hierzu werden 2.16 g Anisol (20.0 mmol, 2.2 ml), 16.9 ml *s*-BuLi (1.3 M in Cyclohexan, 22.0 mmol, 1.1 eq) und 4.16 g Trimethylborat (40.0 mmol, 4.5 ml, 2 eq) verwendet. Nachdem überschüssiges Reagenz und Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wird das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan : EtOAc = 4:1 → 3:2 (v/v)) gereinigt und das Produkt als weißer Feststoff erhalten.

M(C₇H₉BO₃): 151.96 g/mol

Ausbeute: 0.88 g, 5.8 mmol, 29 %

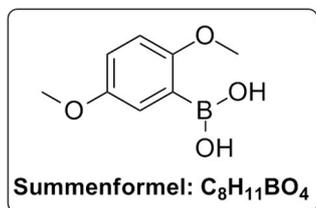


¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ = 7.68 - 7.76 (s, 2H, B-OH), 7.55 - 7.65 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1.8 Hz, 1H, C²), 7.33 - 7.46 (dt, *J* = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H, C⁵), 6.89 - 7.02 (m, 2H, C^{3,5}), 3.78 - 3.87 (3H, C⁷) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-D₆): δ = 163.6 (1C, C⁶), 135.5 (1C, C²), 131.8 (1C, C⁴), 120.4 (1C, C³), 110.4 (1C, C⁵), 55.3 (1C, C⁷) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[181]

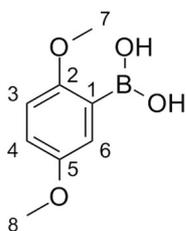
2.3.6 Darstellung von 2,5-Dimethoxyphenylboronsäure (30)



Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift B/2 (2.3.1)**. Hierzu werden 2.76 g 1,4-Dimethoxybenzol (20.0 mmol), 13.8 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 22.0 mmol, 1.1 eq) und 4.16 g Trimethylborat (40.0 mmol, 4.5 ml, 2 eq) verwendet. Nachdem überschüssiges Reagenz und Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wird das erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Pentan : DCM = 3:1 (v/v)) gereinigt und das Produkt als weißer Feststoff erhalten.

M($C_8H_{11}BO_4$): 181.98 g/mol

Ausbeute: 0.872 g, 4.79 mmol, 24 %

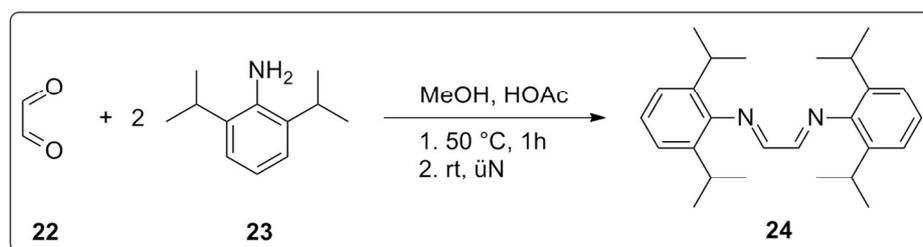


1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ = 7.52 - 7.61 (m, 1H, C⁶), 7.44 - 7.50 (s, 2H, B-OH), 6.48 - 6.60 (m, 2H, C^{3,4}), 3.81 - 3.85 (s, 3H, C⁷), 3.75 - 3.81 (s, 3H, C⁸) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- D_6): δ = 165.4 (1C, C²), 162.7 (1C, C⁵), 137.0 (1C, C¹), 106.1 und 105.2 und 97.5 (3C, C^{3,4,6}), 55.3 (1C, C⁷), 55.0 (1C, C⁸) ppm.

2.4 Synthese des Katalysators PEPPSI-IPr

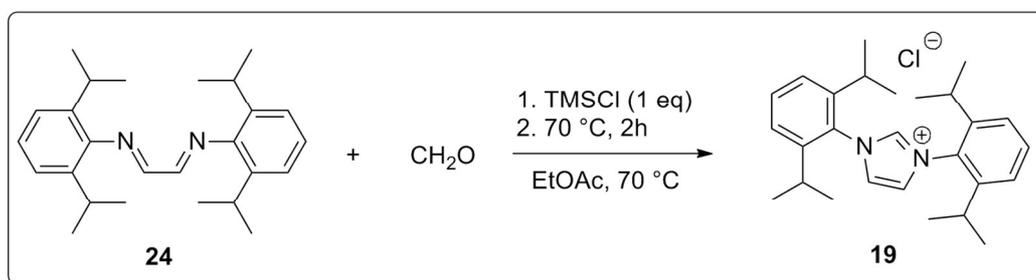
2.4.1 Darstellung von 1,3-Bis-(2,6-diisopropylphenyl)imidazoliumchlorid (**19**)



In einem Dreihalskolben mit Thermometer, Tropftrichter und KPG-Rührer werden 177 g 2,6-DIPA (1.0 mol, 189 ml), 1 ml konz. HOAc und 250 ml MeOH auf 50 °C erwärmt. Man tropft eine Lösung aus 73.0 g Glyoxal (40 % in Wasser, 0.50 mol) und 250 ml MeOH zu und rührt eine Stunde bei gehaltener Temperatur. Nachdem das Reaktionsgemisch weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird die entstandene Suspension filtriert und der zurückgebliebene Feststoff mit MeOH gewaschen. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, trocknet im Ölpumpenvakuum und erhält schließlich einen gelben, kristallinen Feststoff (**24**), der im Folgenden direkt zu **19** umgesetzt wird.

M(C₂₆H₃₆N₂): 376.58 g/mol

Ausbeute: 137 g, 0.364 mol, 72.8 %



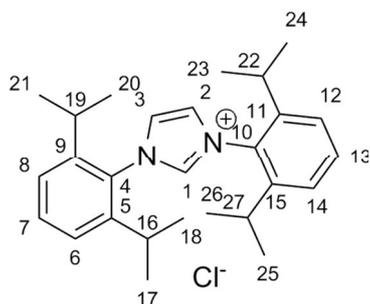
In einem Dreihalskolben mit Thermometer, Tropftrichter und KPG-Rührer werden 600 ml EtOAc auf 70 °C erwärmt. Es werden 25.2 g von **24** (67.0 mmol) und 2.05 g Paraformaldehyd (135 mmol, 1.02 eq) zugegeben. Man tropft bei gehaltener Temperatur über einen Zeitraum

von 45 Minuten eine Lösung aus 7.42 g TMSCI (67.25 mmol, 8.7 ml, 1.02 eq) und 20 ml EtOAc zu und lässt weitere 2 Stunden bei 70 °C rühren. Die Suspension wird unter ständigem Rühren mittels Eisbad auf 10 °C abgekühlt, filtriert und mit EtOAc und TBME gewaschen. Nachdem das überschüssige Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde, erhält man **19** in Form eines rosa farbigen Pulvers.

M(C₂₇H₃₇ClN₂): 424.04 g/mol

Schmelzpunkt: 238 - 240 °C

Ausbeute: 21.9 g, 51.6 mmol, 77 %

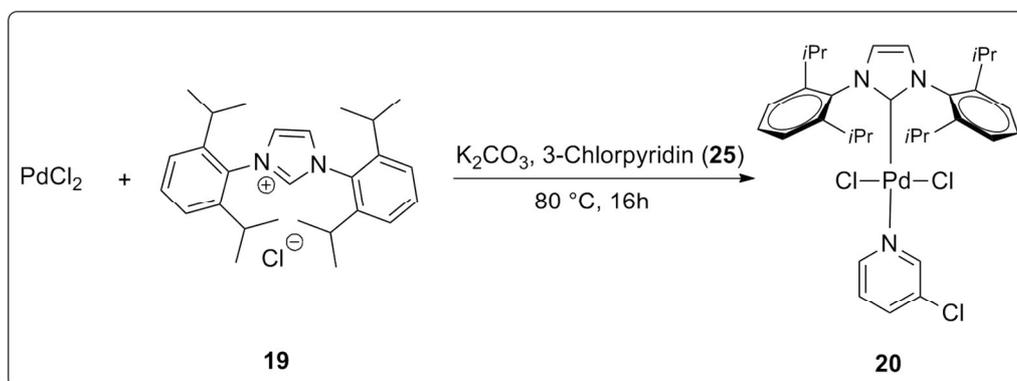


¹H NMR (400 MHz, Aceton-D₆): δ = 11.87 - 11.92 (t, *J* = 1.5 Hz, 1.5 Hz, 1H, C¹), 8.40 - 8.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H, C^{2,3}), 7.42 - 7.73 (m, 6H, C^{6-8,12-14}), 2.48 - 2.7 (td, *J* = 4.4 Hz, 2.2 Hz, 2.2 Hz, 4H, C^{16,19,22,27}), 1.30 - 1.35 (s, 12H) und 1.26 - 1.30 (s, 12H) (C^{17,18,20,21,23,24,25,27}) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, Aceton-D₆): δ = 207.0, 146.9, 143.1, 132.8, 126.9, 125.3, 29.9, 24.9, 23.8 ppm.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die von *Hintermann* beschriebene Methode^[124] und die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[182]

2.4.2 Darstellung von PEPPSI-IPr (20)



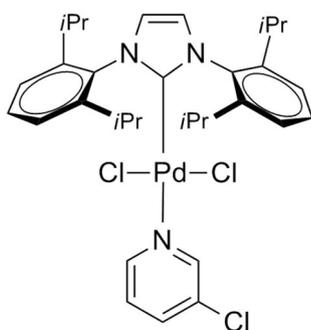
Man suspendiert 0.53 g Palladiumdichlorid (3.0 mmol), 1.40 g **19** (3.30 mmol, 1.1 eq) und 2.07 g K_2CO_3 (15 mmol, 5 eq) in 15.5 ml 3-Chlorpyridin und erwärmt über Nacht auf 80 °C. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, man gibt 10 ml DCM zu und filtriert über eine dünne Schicht Kieselgel.

Man entfernt Dichlormethan und überschüssiges 3-Chlorpyridin fraktionierter Destillation, nimmt das Rohprodukt in Pentan auf und rührt so lange, bis sich das Produkt als Feststoff abscheidet. Nach Waschen mit Pentan und dem Trockenen im Ölpumpenvakuum erhält man das Produkt als gelben Feststoff.

M(C₃₂H₄₀Cl₃N₃Pd): 679.46 g/mol

Schmelzpunkt: 239 - 242 °C

Ausbeute: 1.69 g, 2.49 mmol, 83 %



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.57 - 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 - 8.55 (dd, J = 5.5 Hz, 1.27 Hz, 1H), 7.53 - 7.57 (ddd, J = 8.2 Hz, 2.3 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.52 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 - 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.12 - 7.16 (s, 2H), 7.01 - 7.10 (dd, J = 8.2 Hz, 5.5 Hz, 1H), 3.07 - 3.22 (m, 4H), 1.41 - 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 12H), 1.06 - 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 12H) ppm.

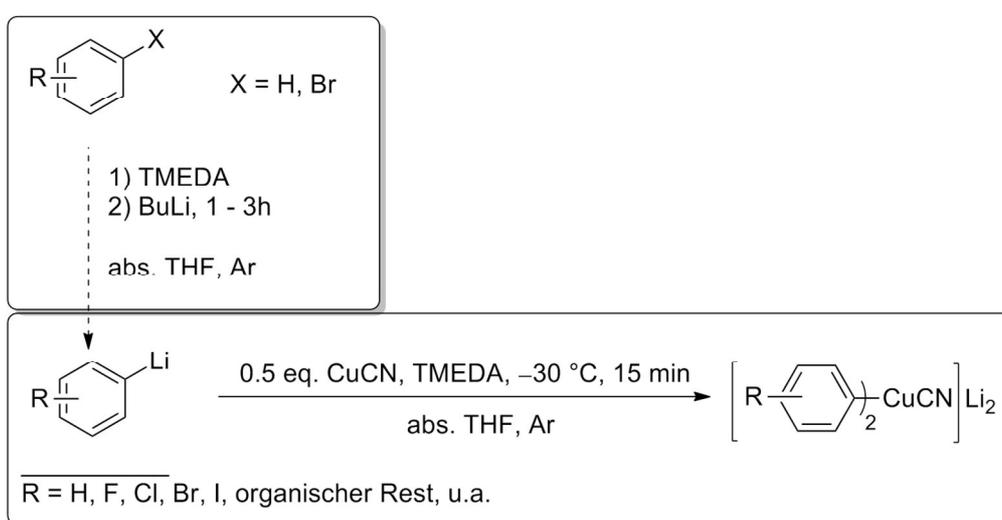
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 153.4, 150.4, 149.4, 146.6, 137.4, 135.0, 132.0, 130.3, 125.1, 124.3, 124.0, 28.7, 26.3, 23.2 ppm.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die von *Organ et. al.* beschriebenen Methoden^[123,153] und die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.^[123]

3 Imidoylierende Kupplungen

3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift-C

3.1.1 Darstellung des Higher-order-Cyanocuprats



Methode 1:

In einem ausgeheiztem Druckschlenkkolben werden unter Inertgas 3.1 eq der zu lithiierenden Verbindung und 3.1 eq abs. TMEDA in 15 ml trockenem THF vorgelegt und auf $-78 \text{ } ^\circ\text{C}$ gekühlt. Man tropft langsam 3.2 eq *s*-BuLi (1.4 M Lösung in Hexan) zu und lässt zwischen einer und drei Stunden bei gehaltener Temperatur rühren. Zu der so erhaltenen Aryllithium-Lösung werden 1.5 eq CuCN (gerechnet auf 1.0 eq Aryliodid) gegeben und anschließend auf $-30 \text{ } ^\circ\text{C}$ erwärmt. Nachdem sich das CuCN vollständig aufgelöst hat, wird die Lösung direkt für die anschließende Kupplung eingesetzt.

Methode 2:

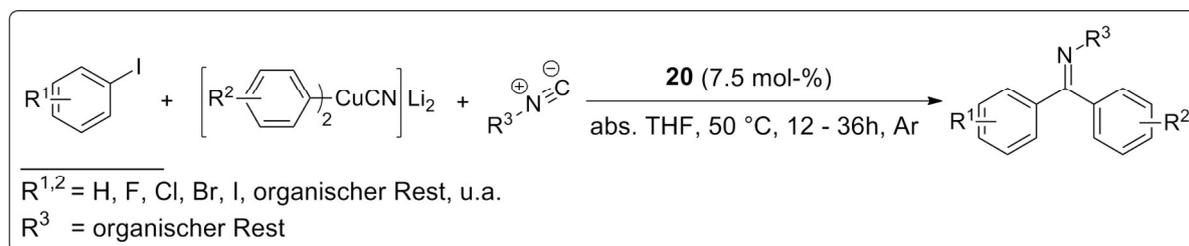
In einem ausgeheiztem Druckschlenkkolben werden unter Schutzgasatmosphäre 3.1 eq der zu lithiierenden Verbindung und 3.1 eq abs. TMEDA in 15 ml trockenem THF vorgelegt und auf $0 \text{ } ^\circ\text{C}$ gekühlt. Man tropft langsam 3.2 eq BuLi (1.4 M Lösung in Hexan) zu und lässt

zwischen einer und drei Stunden bei gehaltener Temperatur rühren. Zu der so erhaltenen Aryllithium-Lösung werden 1.5 eq CuCN (gerechnet auf 1.0 eq Aryliodid) gegeben. Nachdem sich das CuCN vollständig aufgelöst hat, wird die Lösung direkt für die anschließende Kupplung eingesetzt.

Methode 3:

In einem ausgeheiztem Druckschlenkkolben werden unter Schutzgasatmosphäre 3.1 eq Phenyllithium und 3.1 eq abs. TMEDA in 15 ml trockenem THF vorgelegt und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu der so erhaltenen Aryllithium-Lösung werden 1.5 eq CuCN (gerechnet auf 1.0 eq Aryliodid) gegeben und anschließend auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nachdem sich das CuCN vollständig aufgelöst hat, wird die Lösung direkt für die anschließende Kupplung eingesetzt.

3.1.2 Imidoylierende, Palladium-katalysierte Kupplung



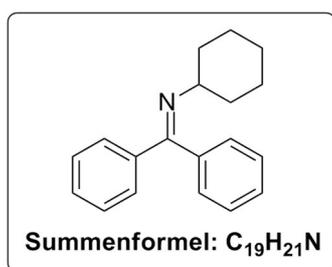
Zu einer frisch bereiteten Lösung eines higher order Cyanocuprats werden nacheinander 7.5 mol-% des Katalysators PEPPSI-IPr, 1.2 eq des Isocyanids und 1.0 eq Aryliodid zugegeben. Währenddessen sollte die Temperatur von $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ nicht überschritten werden. Anschließend wird das Reaktionsgemisch für 12 - 36 Stunden auf $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt².

Zu der Reaktionsmischung werden 30 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung und 50 ml TBME gegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase weitere 3 mal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man isoliert das Produkt mittels Säulenchromatographie.

² Nach etwa 20 Minuten nimmt die Lösung eine tief schwarze Farbe an.

3.2 Synthese symmetrischer Ketimine

3.2.1 *N*-(Diphenylmethyl)cyclohexanamin (13)

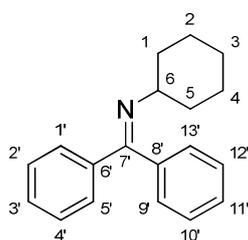


Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/3 (3.1)**. Hierzu werden 10.3 ml Phenyllithium (1.8 M in Dibutylether, 18.6 mmol), 2.16 g TMEDA (18.6 mmol, 2.81 ml, 3.1 eq), 0.81 g CuCN (9.0 mmol, 3.5 eq), 305 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.79 g Cyclohexylisocyanid (7.2 mmol, 0.9 ml, 1.2 eq) und 1.22 g Iodbenzol (6.0 mmol, 3.3 ml) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 9:1 (v/v)) liefert das Produkt als farbloses, stark viskoses Öl.

M(C₁₉H₂₁N): 263.48 g/mol

Ausbeute: 1.30 g, 4.94 mmol, 82 %



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 - 7.62 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 2H, C^{1',5'}), 7.39 - 7.49 (m, 3H, C^{2',3',4'}), 7.28 - 7.38 (m, 3H, C^{10',11',12'}), 7.12 - 7.19 (dd, *J* = 7.0 Hz, 1.0 Hz, 2H, C^{9',13'}), 3.27 - 3.32 (m, 1H, C⁶), 1.52 - 1.79 (br m, 7H) und 1.08 - 1.32 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.6 (1C, C⁷), 140.4 (1C, C⁸), 137.4 (1C, C⁶), 129.5 (2C, C^{1',5'}), 128.3 (4C, C^{2',4',10',12'}), 128.0 (1C, C³), 128.0 (1C, C^{11'}), 127.7 (2C, C^{9',13'}), 61.3 (1C, C⁶), 34.0 (2C, C^{1,5}), 25.7 (1C, C³), 24.3 (2C, C^{2,4}) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 645 (s), 695 (vs), 777 (vs), 888 (m), 968 (s), 1074 (m), 1177 (w), 1285 (vs), 1314 (s), 1446 (vs), 1491 (m), 1624 (vs), 2853 (vs), 2927 (br), 3023 (w), 3058 (m).

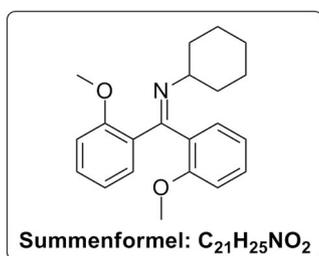
GC-MS (EI, 70 eV, M1) = t_R 11.4 min, 262 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $C_{19}H_{21}N+[H^+]$: 264.1752, gefunden 264.1737.

CHN-Analyse:

	Ber. ($C_{19}H_{21}N$)	Gef.
C (%)	86.65	86.73
H (%)	8.04	8.18
N (%)	5.32	5.32

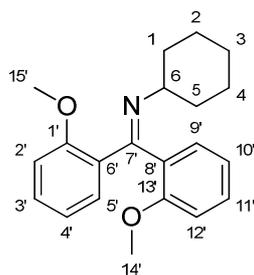
Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[183]

3.2.2 *N*-(Bis(2-methoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (50)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/1 (3.1)**. Hierzu werden 1.34 g Anisol (12.4 mmol, 1.4 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 9.1 ml *s*-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.94 g *o*-Iodanisol (4.0 mmol, 0.52 ml) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 9:1 (v/v)) liefert das Produkt als blass gelben Feststoff.

M(C₂₁H₂₅NO₂): 323.43 g/mol
Schmelzpunkt: 104 - 105 °C
Ausbeute: 1.14 g, 3.52 mmol, 88 %



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 - 7.47 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H, C^{5'}), 7.13 - 7.24 (br m, 2H, C^{3',11'}), 6.98 - 7.04 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1.5 Hz, 1H, C^{9'}), 6.78 - 6.90 (m, 3H, C^{4',10',12'}), 6.67 - 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, C^{2'}), 3.65 - 3.75 (s, 3H, C^{15'}), 3.45 - 3.54 (s, 3H, C^{14'}), 3.00 - 3.12 (br m, 1H, C^{6'}), 1.58 - 1.76 (br m, 3H) und 1.38 - 1.58 (br m, 4H) und 0.98 - 1.23 (br m, 3H, C²⁻⁵) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.9 (1C, C^{7'}), 157.1 (1C, C^{1'}), 155.6 (1C, C^{13'}), 132.2 (1C, C^{6'}), 130.1 (1C, C^{3'}), 129.6 (1C, C^{5'}), 128.9 (1C, C^{11'}), 128.5 (1C, C^{10'} oder C^{12'}), 128.1 (1C, C^{8'}), 120.6 (1C, C^{2'}), 119.9 (1C, C^{10'} oder C^{12'}), 111.7 (1C, C^{4'}), 110.4 (1C, C^{9'}), 61.7 (1C, C^{6'}), 55.6 (1C, C^{14'}), 55.3 (1C, C^{15'}), 33.5 (1C) und 33.3 (1C) (C^{1,5}), 25.7 (1C, C³), 24.6 (2C, C^{2,4}) ppm.

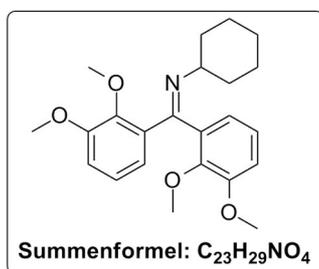
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 641 (m), 748 (vs), 967 (s), 1014 (s), 1023 (s), 1117 (s), 1246 - 1266 (br), 1304 (s), 1438 (s), 1490 (s), 1599 (m), 1627 (s), 2853 (s), 2925 (vs), 3068 (w), 3444 (br).

GC-MS (EI, 70 eV, M1) = t_R 13.4 min, 322 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2 + [\text{H}^+]$: 324.1964, gefunden 324.1956.

CHN-Analyse:

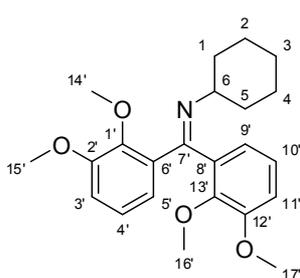
	Ber. ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$)	Gef.
C (%)	77.98	77.51
H (%)	7.79	7.61
N (%)	4.33	4.35

3.2.3 *N*-(Bis(2,3-dimethoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (55)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/2 (3.1)**. Hierzu werden 1.71 g 1,2-Dimethoxybenzol (12.4 mmol, 1.6 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 9.1 ml *s*-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 1.06 g 1-Iod-2,3-dimethoxybenzol (4.0 mmol) verwendet. Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 1:1 (v/v)) liefert das Produkt als gelbes, stark viskoses Öl.

M(C₂₃H₂₉NO₄): 383.48 g/mol

Ausbeute: 0.84 g, 2.2 mmol, 55%



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.12 - 7.16 (dd, J = 7.8 Hz, 1.4 Hz, 1H, C⁵), 7.00 - 7.06 (m, 2H, C^{4',10'}), 6.84 - 6.90 (m, 2H, C^{3',11'}), 6.80 - 6.84 (dd, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H, C⁹), 3.83 - 3.86 (s, 3H, C^{12'}), 3.77 - 3.82 (s, 3H, C^{2'}), 3.56 - 3.60 (s, 3H, C^{1'}), 3.39 - 3.44 (s, 3H, C^{13'}), 3.22 - 3.31 (m, 1H, C⁶), 1.53 - 1.78 (br m, 7H) und 1.13 - 1.30 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.3 (1C, C⁷), 152.6 (1C, C²), 152.5 (1C, C¹²), 146.8 (1C, C¹), 145.3 (1C, C¹³), 137.0 (1C, C⁸), 132.7 (1C, C⁶), 123.6 (1C, C⁴), 123.0 (1C, C¹⁰), 122.1 (1C, C⁵), 120.8 (1C, C⁹), 112.7 (1C, C³), 112.0 (1C, C¹¹), 61.5 (1C, C⁶), 59.9 (1C, C¹⁶), 59.8 (1C, C¹⁴), 55.7 (1C, C¹⁵), 55.4 (1C, C¹⁷), 33.9 (1C) und 33.3 (1C) (C¹⁻⁵), 25.5 (1C, C³), 24.3 (2C, C^{2,4}) ppm.

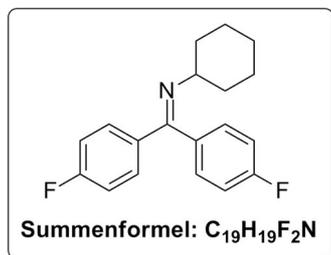
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 748 (s), 787 (m), 825 (w), 898 (w), 1007 (vs), 1083 (s), 1100 (s), 1170 (w), 1231 (s), 1263 (vs), 1316 (s), 1425 (s), 1475 (vs), 1579 (s), 1621 (m), 2853 (s), 2928 (vs), 3071 (w).

GC-MS (EI, 70 eV, M2) = t_R 17.2 min, 382 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4 + [\text{H}^+]$: 384.2175, gefunden 384.2213.

CHN-Analyse:

	Ber. ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4$)	Gef.
C (%)	72.04	72.63
H (%)	7.62	7.66
N (%)	3.65	3.93

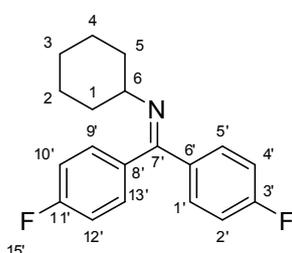
3.2.4 *N*-(Bis(2-methoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (57)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/1 (3.1)**. Hierzu werden 2.17 g 1-Brom-4-fluorbenzol (12.4 mmol, 1.4 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 16.0 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 25.6 mmol, 6.4 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.89 g 4-Fluoriodobenzol (4.0 mmol, 0.46 ml) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 9:1 (v/v)) liefert das Produkt als farbloses Feststoff.

M(C₁₉H₁₉F₂N): 299.36 g/mol

Ausbeute: 0.11 g, 0.36 mmol, 9 %



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 - 7.85 (dd, *J* = 8.7 Hz, 5.4 Hz, 2H, C^{1',5'}), 7.53 - 7.57 (dd, *J* = 8.8 Hz, 5.6 Hz, 2H, C^{9',13'}), 7.10 - 7.19 (m, 2H, C^{2',4'}), 6.96 - 7.04 (m, 2H, C^{10',12'}), 3.12 - 3.20 (m, 1H, C⁶), 1.62 - 1.84 (br m, 7H) und 1.10 - 1.30 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

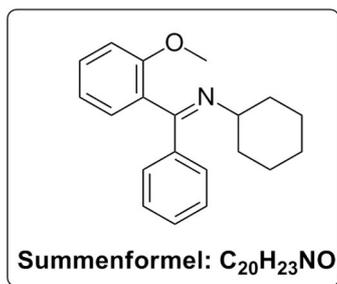
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 192.8, 165.2, 164.0, 163.7, 163.5, 162.4, 162.3, 162.01, 160.6, 159.3, 135.5, 132.7, 132.2, 131.9, 131.5 und 131.5, 129.3 und 129.2, 128.5 und 128.4, 114.7, 114.8, 114.5, 114.5, 114.0 und 113.8, 60.4, 32.9, 24.6, 23.3 ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 520 (w), 594 (w), 616 (w), 678 (w), 734 (w), 754 (vs), 790 (w), 815 (m), 844 (vs), 969 (m), 1026 (s), 1046 (m), 1113 (m), 1152 (s), 1246 (br), 1302 (s), 1434 (s), 1462 (s), 1504 (vs), 1599 (vs), 1625 (s), 2854 (s), 2929 (vs), 3071 (w).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): *m/z* berechnet für C₁₉H₁₉F₂N+[H⁺]: 300.1564, gefunden 300.1541.

3.3 Synthese unsymmetrischer Ketimine

3.3.1 *N*-((2-methoxyphenyl)(phenyl)methylen)cyclohexanamin (33)

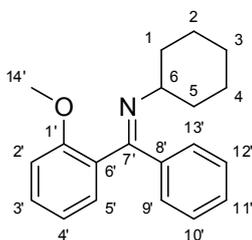


Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/1 (3.1)**. Hierzu werden 2.01 g Anisol (18.6 mmol, 2.0 ml, 3.1 eq), 2.16 g TMEDA (18.6 mmol, 2.8 ml, 3.1 eq), 13.7 ml *s*-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 19.2 mmol, 3.2 eq), 0.81 g CuCN (9.0 mmol, 1.5 eq), 306 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.79 g Cyclohexylisocyanid (7.2 mmol, 0.88 ml, 1.2 eq) und 1.22 g Iodbenzol (6.0 mmol, 0.67 ml) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 4:1 (v/v)) liefert das Produkt als blass gelbes, stark viskoses Öl.

M(C₂₀H₂₃NO): 293.40 g/mol

Ausbeute: 1.36 g, 4.64 mmol, 77 %



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 - 7.68 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.4 Hz, 2H, C^{9',13'}), 7.36 - 7.43 (m, 1H, C^{3'}), 7.26 - 7.35 (br m, 3H, C^{10'-12'}), 6.96 - 7.06 (br m, 3H, C^{2',4',5'}), 3.67 - 3.75 (s, 3H, C^{14'}), 3.07 - 3.15 (m, 1H, C^{6'}), 1.52 - 1.81 (br m, 7H) und 1.12 - 1.32 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.7 (1C, C^{7'}), 156.4 (1C, C^{1'}), 140.4 (1C, C^{8'}), 129.7 (1C, C^{3'}), 129.5 (1C, C^{11'}), 129.1 (1C, C^{5'}), 128.1 (2C, C^{10',12'}), 128.0 (2C, C^{9',13'}), 126.7 (1C, C^{6'}), 120.7 (1C, C^{4'}), 111.1 (1C, C^{2'}), 62.3 (1C, C^{6'}), 55.6 (1C, C^{14'}), 34.0 (1C) und 33.6 (1C) (C^{1,5}), 26.0 (1C, C^{3'}), 24.7 (2C, C^{2,4}) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 574 (w), 645 (w), 696 (s), 754 (s), 968 (m), 1026 (s), 1112 (m), 1180 (w), 1247 (vs), 1292 (s), 1447 (s), 1461 (s), 1488 (s), 1579 (m), 1597 (s), 1626 (s), 2853 (s), 2928 (br), 3059 (w).

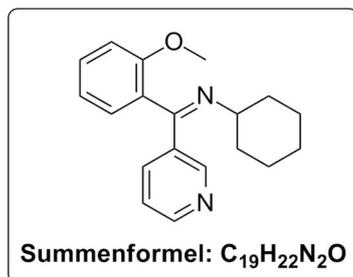
GC-MS (EI, 70 eV, M1) = t_R 15.1 min, 292 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO} + [\text{H}^+]$: 294.1858, gefunden 294.1819.

CHN-Analyse:

	Ber. ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$)	Gef.
C (%)	81.87	81.05
H (%)	7.90	7.94
N (%)	4.77	4.7

3.3.2 N-((2-Methoxyphenyl)(pyridin-3-yl)methylen)cyclohexanamin (71)

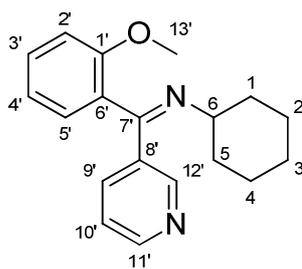


Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/1 (3.1)**. Hierzu werden 1.34 g Anisol (12.4 mmol, 1.4 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 9.1 ml *s*-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.82 g 3-Iodpyridin (4.0 mmol) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 7:3 (v/v)) liefert das Produkt als farbloses, stark viskoses Öl.

M(C₁₉H₂₂N₂O): 294.39 g/mol

Ausbeute: 0.77 g, 2.6 mmol, 65 %



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.61 - 8.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, C^{12'}), 8.53 - 8.56 (dd, *J* = 5.0 Hz, 1.5 Hz, 1H, C^{11'}), 7.98 - 8.02 (m, 1H, C^{9'}), 7.38 - 7.46 (m, 1H, C^{3'}), 7.21 - 7.28 (m, 1H, C^{10'}), 6.92 - 7.08 (br m, 3H, C^{2',4',5'}), 3.69 - 3.75 (s, 3H, C^{13'}), 3.08 - 3.19 (m, 1H, C^{6'}), 1.70 - 1.81 (m, 3H) und 1.50 - 1.67 (br m, 4H) und 1.07 - 1.33 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.6 (1C, C^{7'}), 156.1 (1C, C^{1'}), 150.2 (1C, C^{11'}), 149.6 (1C, C^{12'}), 135.5 (1C, C^{8'}), 134.8 (1C, C^{9'}), 130.0 (1C, C^{3'}), 128.8 (1C, C^{4'} oder C^{5'}), 125.2 (1C, C^{6'}), 123.0 (1C, C^{10'}), 120.7 (1C, C^{4'} oder C^{5'}), 111.0 (1C, C^{2'}), 62.1 (1C, C^{6'}), 55.4 (1C, C^{13'}), 33.7 (1C) und 33.3 (1C) (C^{1,5}), 25.7 (1C, C^{3'}), 24.3 (2C, C^{2,4}) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 660 (w), 710 (s), 756 (vs), 968 (m), 1025 (s), 1114 (m), 1247 (vs), 1296 (s), 1415 - 1488 (br), 1597 (s), 1624 (s), 2854 (s), 2929 (vs), 3332 (br).

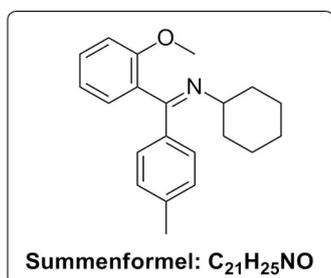
GC-MS (EI, 70 eV, M1) = t_R 13.2 min, 293 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $C_{19}H_{22}N_2O+[H^+]$: 295.1810, gefunden 295.1818.

CHN-Analyse:

	Ber. ($C_{19}H_{22}N_2O$)	Gef.
C (%)	77.52	77.17
H (%)	7.53	7.33
N (%)	9.52	9.12

3.3.3 *N*-((2-Methoxyphenyl)(*p*-tolyl)methylen)cyclohexanamin (73)

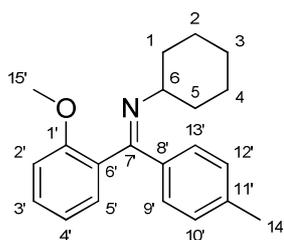


Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/1 (3.1)**. Hierzu werden 1.34 g Anisol (12.4 mmol, 1.4 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 9.1 ml *s*-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.87 g 4-Iodtoluen (4.0 mmol) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 3:2 (v/v)) liefert das Produkt als gelbes, stark viskoses Öl.

M(C₂₁H₂₅NO): 307.43 g/mol

Ausbeute: 0.59 g, 1.92 mmol, 48 %



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.47 - 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C^{9',13'}), 7.35 - 7.41 (ddd, *J* = 8.4 Hz, 6.7 Hz, 2.5 Hz, 1H, C^{3'}), 7.07 - 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C^{10',12'}), 6.95 - 7.04 (br m, 3H, C^{2',4',5'}), 3.60 - 3.66 (s, 3H, C^{15'}), 2.99 - 3.05 (br m, 1H, C^{6'}), 2.23 - 2.26 (s, 3H, C^{14'}), 1.58 - 1.76 (br m, 3H) und 1.38 - 1.58 (br m, 4H) und 0.98 - 1.23 (br m, 3H, C¹⁻⁵) ppm.

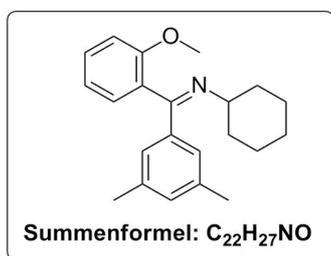
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.3 (1C, C^{7'}), 156.2 (1C, C^{1'}), 139.4 (1C, C^{11'}), 137.5 (1C, C^{8'}), 129.3 (1C, C^{3'}), 128.9 (1C, C^{2'} oder C^{4'} oder C^{5'}), 128.7 (2C, C^{10',12'}), 127.2 (2C, C^{9',13'}), 126.7 (1C, C^{6'}), 120.5 (1C, C^{2'} oder C^{4'} oder C^{5'}), 110.8 (1C, C^{2'} oder C^{4'} oder C^{5'}), 62.0 (1C, C^{6'}), 54.4 (1C, C^{15'}), 33.8 (1C) und 33.5 (1C) (C^{1,5}), 25.8 (1C, C^{3'}), 24.8 (2C, C^{2,4}), 21.7 (1C, C^{14'}) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 726 (m), 753 (s), 826 (m), 967 (m), 1025 (s), 1112 (s), 1180 (m), 1246 (vs), 1296 (m), 1433 (m), 1449 (br), 1488 (m), 1606 (s), 1624 (s), 2853 (s), 2927 (vs), 3023 (w), 3442 (br).

GC-MS (EI, 70 eV, M1) = t_R 15.6 min, 307 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO} + [\text{H}^+]$: 308.2014, gefunden 308.2022.

3.3.4 *N*-((3,4-Dimethylphenyl)(2-methoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (75)

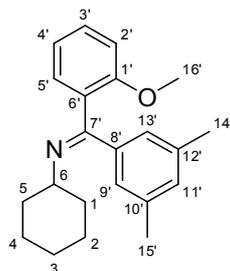


Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/1 (3.1)**. Hierzu werden 1.68 g Anisol (15.5 mmol, 1.7 ml, 3.1 eq), 1.80 g TMEDA (15.5 mmol, 2.3 ml, 3.1 eq), 13.3 ml *s*-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 16.0 mmol, 3.2 eq), 0.67 g CuCN (7.5 mmol, 1.5 eq), 255 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.66 g Cyclohexylisocyanid (6.0 mmol, 0.74 ml, 1.2 eq) und 1.16 g 1-Iod-3,5-dimethylbenzol (5.0 mmol, 0.72 ml) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 4:1 (v/v)) liefert das Produkt als blass gelbes Öl.

M(C₂₂H₂₇NO): 321.46 g/mol

Ausbeute: 1.01 g, 3.14 mmol, 63 %



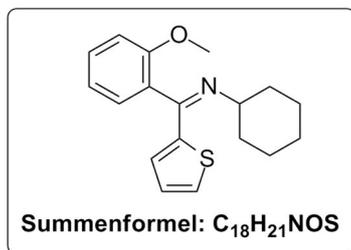
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 - 7.46 (m, 1H, C^{5'}), 7.16 - 7.26 (s, 2H, C^{9',13'}), 6.96 - 7.06 (br m, 4H, C^{2',3',4',11'}), 3.71 - 3.87 (s, 3H, C^{16'}), 2.97 - 3.13 (m, 1H, C^{6'}), 2.24 - 2.36 (s, 6H, C^{14',15'}), 1.45 - 1.81 (br m, 7H) und 1.05 - 1.32 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.1 (1C, C^{7'}), 156.2 (1C, C^{1'}), 140.1 (2C, C^{14',15'}), 137.5 (1C, C^{8'}), 131.3 (1C, C^{11'}), 129.5 (1C, C^{5'}), 129.0 (1C, C^{3'} oder C^{4'}), 126.8 (1C, C^{6'}), 125.7 (2C, C^{9',13'}), 120.6 (1C, C^{3'} oder C^{4'}), 110.9 (1C, C^{2'}), 62.3 (1C, C^{6'}), 55.5 (1C, C^{16'}), 33.8 (1C) und 33.5 (1C) (C^{1,5}), 25.9 (1C, C³), 24.7 (2C, C^{2,4}), 21.5 (2C, C^{14',15'}) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 646 (m), 709 (s), 754 (vs), 839 (m), 965 (m), 1025 (s), 1108 (m), 1247 (vs), 1300 (s), 1433 - 1488 (br), 1610 (vs), 2853 (vs), 2928 (vs), 3003 (w), 3071 (w).

GC-MS (EI, 70 eV, M1) = t_R 13.3 min, 320 *m/z*.

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $C_{22}H_{27}NO+[H^+]$: 322.2171, gefunden 322.2297.

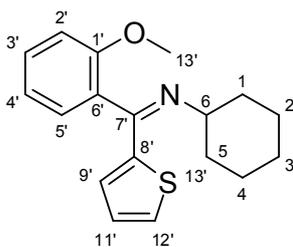
3.3.5 *N*-((2-Methoxyphenyl)(thiophen-2-yl)methylen)cyclohexanamin (83)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/1 (3.1)**. Hierzu werden 1.34 g Anisol (12.4 mmol, 1.4 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 9.14 ml *s*-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.84 g 2-Iodthiophen (4.0 mmol, 0.41 ml) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 4:1 (v/v)) liefert das Produkt als gelbes, stark viskoses Öl.

M(C₁₈H₂₁NOS): 299.43 g/mol

Ausbeute: 0.85 g, 2.84 mmol, 71 %



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 - 7.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 1H, C^{3'}), 7.28 - 7.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, C^{12'}), 7.06 - 7.11 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1.5 Hz, 1H, C^{5'}), 6.95 - 7.04 (m, 2H, C^{2',4'}), 6.88 - 6.93 (t, *J* = 4.5 Hz, 4.5 Hz, 1H, C^{11'}), 6.67 - 6.76 (s, 1H, C^{9'}), 3.67 - 3.86 (s, 3H, C^{13'}), 2.95 - 3.13 (m, 1H, C^{6'}), 1.45 - 1.80 (br m, 7H) und 1.03 - 1.27 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

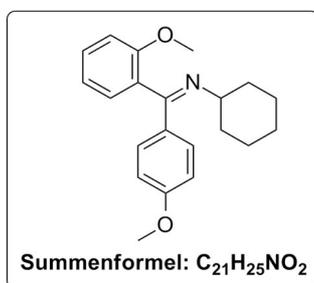
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.3 (1C, C^{7'}), 156.1 (1C, C^{1'}), 147.7 (1C, C^{8'}), 130.0 (1C, C^{3'}), 129.2 (1C, C^{5'}), 129.1 (1C, C^{9'}), 128.3 (1C, C^{12'}), 127.2 (1C, C^{11'}), 125.9 (1C, C^{6'}), 120.6 (1C, C^{2'}), 111.1 (1C, C^{4'}), 62.0 (1C, C^{6'}), 55.7 (1C, C^{13'}), 33.8 (1C) und 33.5 (1C) (C^{1,5}), 25.9 (1C, C^{3'}), 24.7 (2C, C^{2,4}) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 645 (m), 709 (vs), 755 (vs), 839 (vs), 964 (m), 1024 (s), 1046 (s), 1109 (s), 1247 (br), 1432 (s), 1487 (s), 1595 (s), 1613 (s), 2853 (vs), 2927 (br), 3070 (m).

GC-MS (EI, 70 eV, M1) = t_R 12.4 min, 299 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $C_{18}H_{21}NOS+[H^+]$: 300.1422, gefunden 300.1421.

3.3.6 *N*-((2-Methoxyphenyl)(4-methoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (85)

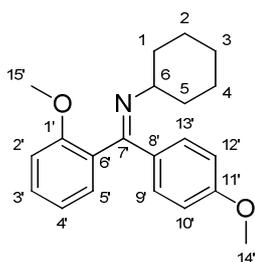


Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/1 (3.1)**. Hierzu werden 1.34 g Anisol (12.4 mmol, 1.4 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 9.14 ml *s*-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.94 g 4-Iodanisol (4.0 mmol) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 7:3 (v/v)) liefert das Produkt als gelbes, stark viskoses Öl.

M(C₂₁H₂₅NO₂): 323.43 g/mol

Ausbeute: 0.671 g, 2.07 mmol, 52 %



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 - 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 2H, C^{9',13'}), 7.35 - 7.42 (ddd, J = 8.5 Hz, 6.9 Hz, 2.3 Hz, 1H, C^{3'}), 6.94 - 7.04 (td, J = 17.8 Hz, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 3H, C^{2',4',5'}), 6.78 - 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H, C^{10',12'}), 3.78 - 3.81 (s, 3H, C^{14'}), 3.68 - 3.74 (s, 3H, C^{15'}), 2.95 - 3.08 (m, 1H, C^{6'}), 1.69 - 1.77 (br m, 7H) und 1.07 - 1.27 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (1C, C^{7'}), 160.6 (1C, C^{11'}), 156.0 (1C, C^{1'}), 132.9 (1C, C^{8'}), 129.2 (1C, C^{3'}), 129.2 (2C, C^{9',13'}), 128.8 (1C, C^{2'} oder C^{4'} oder C^{5'}), 126.5 (1C, C^{6'}), 120.4 (1C, C^{2'} oder C^{4'} oder C^{5'}), 113.2 (2C, C^{10',12'}), 110.7 (1C, C^{2'} oder C^{4'} oder C^{5'}), 61.8 (1C, C^{6'}), 55.3 (1C, C^{14'}), 55.1 (1C, C^{15'}), 33.7 (1C) und 33.4 (1C) (C^{1,5}), 25.7 (1C, C^{3'}), 24.4 (2C, C^{2,4}) ppm.

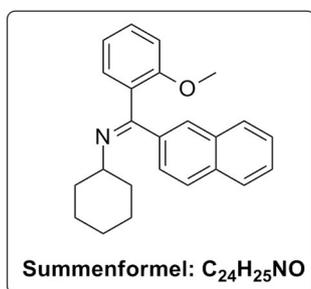
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 617 (w), 754 (m), 839 (m), 969 (w), 1029 (s), 1112 (m), 1176 (s), 1248 (vs), 1302 (s), 1434 - 1462 (br), 1488 (m), 1509 (s), 1601 (s), 2853 (s), 2929 (vs), 3001 (w).

GC-MS (EI, 70 eV, M1) = t_R 18.1 min, 322 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2 + [\text{H}^+]$: 324.1964, gefunden 324.1968.

CHN-Analyse:

	Ber. ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$)	Gef.
C (%)	77.34	77.98
H (%)	7.95	7.79
N (%)	4.46	4.33

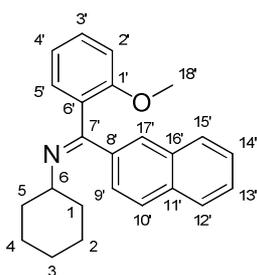
3.3.7 *N*-((2-Methoxyphenyl)(naphthalen-2-yl)methylen)cyclohexanamin (89)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/1 (3.1)**. Hierzu werden 1.34 g Anisol (12.4 mmol, 1.4 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 9.14 ml *s*-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 1 g 1-Iodnaphthalen (4.0 mmol, 0.58 ml) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 7:3 (v/v)) liefert das Produkt als gelbes, stark viskoses Öl.

M(C₂₄H₂₅NO): 343.46 g/mol

Ausbeute: 0.81 g, 2.4 mmol, 59 %



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 8.67 - 8.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C^{10'}), 7.74 - 7.91 (m, 2H, C^{13',17'}), 7.44 - 7.58 (m, 2H, C^{9',12'}), 7.30 - 7.42 (m, 3H, C^{5',14',15'}), 7.11 - 7.20 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H, C^{3'}), 6.92 - 7.05 (t, *J* = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 2H, C^{2',4'}), 3.70 - 3.81 (s, 3H, C^{18'}), 3.28 - 3.39 (m, 1H, C⁶), 1.63 - 2.02 (br m, 7H) und 1.18 - 1.36 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

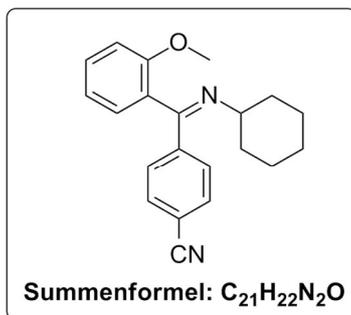
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.4 (1C, C^{7'}), 155.7 (1C, C^{1'}), 139.0 (1C, C^{8'}), 134.1 (1C, C^{16'}), 131.2 (1C, C^{11'}), 129.5 (1C, C^{5'}), 128.7 (1C, C^{13'}), 128.4 (1C, C^{3'}), 128.1 (1C, C^{6'}), 128.0 (1C, C^{17'}), 126.8 (1C, C^{15'}), 126.2 (1C, C^{9'}), 126.1 (1C, C^{10'}), 125.5 (1C, C^{12'}), 124.4 (1C, C^{14'}), 120.2 (1C, C^{4'}), 110.9 (1C, C^{2'}), 63.0 (1C, C⁶), 55.2 (1C, C^{18'}), 33.6 (2C, C^{1,5}), 25.7 (1C, C³), 24.6 (2C, C^{2,4}) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 638 (m), 694 (w), 733 (m), 761 (vs), 780 (vs), 802 (vs), 963 (m), 1020 (s), 1041 (w), 1064 (w), 1116 (w), 1149 (w), 1170 (w), 1246 (s), 1287 (m), 1346 (w), 1395 (w), 1433 (m), 1448 (m), 1487 (s), 1594 (s), 1638 (vs), 2854 (s), 2925 (vs), 3061 (w), 3443 (br).

GC-MS (EI, 70 eV, M1) = t_R 18.3 min, 343 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO} + [\text{H}^+]$: 344.2014, gefunden 344.2020.

3.3.8 4-((Cyclohexylimino)(2-methoxyphenyl)methyl)benzonnitril (91)

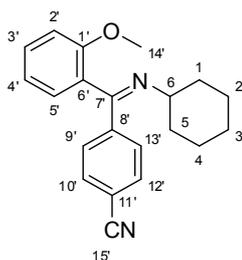


Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/1 (3.1)**. Hierzu werden 1.34 g Anisol (12.4 mmol, 1.4 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 9.14 ml *s*-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.92 g 4-Iodbenzonnitril (4.0 mmol) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 4:1 (v/v)) liefert das Produkt als blass gelbes, stark viskoses Öl.

M(C₂₁H₂₂N₂O): 318.41 g/mol

Ausbeute: 0.84 g, 2.6 mmol, 66 %



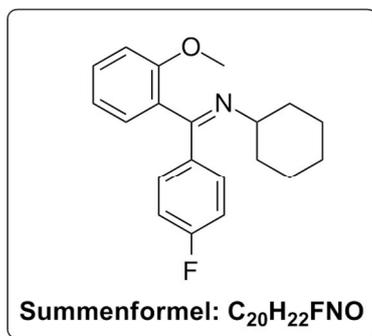
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 - 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, C^{9',13'}), 7.55 - 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, C^{10',12'}), 7.40 - 7.45 (ddd, *J* = 8.5 Hz, 7.6 Hz, 1.77 Hz, 1H, C^{3'}), 7.02 - 7.07 (dt, *J* = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 0.7 Hz, 1H, C^{4'}), 6.97 - 7.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 7.8 Hz, 2H, C^{2',5'}), 3.68 - 3.73 (s, 3H, C^{14'}), 3.08 - 3.20 (m, 1H, C^{6'}), 1.51 - 1.79 (br m, 7H) und 1.10 - 1.30 (br m, 3H) (C^{1-5'}) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 161.2 (1C, C^{7'}), 156.1 (1C, C^{1'}), 144.1 (1C, C^{8'}), 131.8 (2C, C^{10',12'}), 130.1 (1C, C^{3'}), 128.7 (1C, C^{2'} oder C^{5'}), 128.3 (2C, C^{9',13'}), 125.0 (1C, C^{6'}), 120.7 (1C, C^{4'}), 119.0 (1C, C^{15'}), 112.6 (1C, C^{11'}), 111.0 (1C, C^{2'} oder C^{5'}), 62.4 (1C, C^{6'}), 55.4 (1C, C^{14'}), 33.6 (1C) und 33.2 (1C) (C^{1,5'}), 25.7 (1C, C^{3'}), 24.3 (2C, C^{2,4'}) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 641 (m), 748 (vs), 890 (w), 929 (w), 1023 (s), 1048 (m), 1117 (m), 1159 (w), 1179 (w), 1246 (vs), 1304 (s), 1364 (w), 1437 (s), 1465 (br), 1489 (vs), 1599 (s), 1627 (s), 2227 (w), 2853 (s), 2926 (vs), 3068 (w), 3441 (br).

GC-MS (EI, 70 eV, M1) = t_R 15.1 min, 317 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + [\text{H}^+]$: 319.1810, gefunden 319.1764.

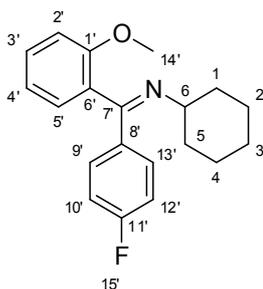
3.3.9 *N*-((4-Fluorophenyl)(2-methoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (96)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/1 (3.1)**. Hierzu werden 1.34 g Anisol (12.4 mmol, 1.4 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 9.14 ml *s*-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.89 g 4-Fluoriodobenzol (4.0 mmol, 0.46 ml) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 4:1 (v/v)) liefert das Produkt als gelbes Öl.

M(C₂₀H₂₂FNO): 311.17 g/mol

Ausbeute: 1.09 g, 3.52 mmol, 88 %



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 - 7.62 (dd, *J* = 8.8 Hz, 5.6 Hz, 2H, C^{9',13'}), 7.37 - 7.43 (dt, *J* = 8.5 Hz, 8.4 Hz, 1.9 Hz, 1H, C^{3'}), 6.93 - 7.05 (m, 5H), 3.68 - 3.75 (s, 3H, C^{14'}), 3.02 - 3.09 (m, 1H, C⁶), 1.50 - 1.78 (br m, 7H) und 1.09 - 1.28 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 164.3, 161.2, 155.9, 136.1, 129.5, 129.5, 129.5, 129.3, 128.6, 125.9, 120.4, 114.7, 114.5, 110.7, 61.9, 55.2, 33.5, 33.2, 25.5, 24.2 ppm.

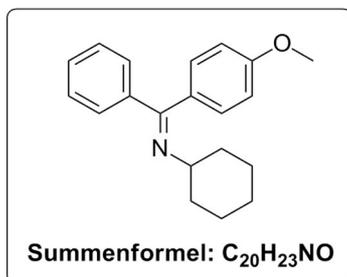
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 520 (w), 594 (w), 616 (w), 678 (w), 734 (w), 754 (vs), 790 (w), 815 (m), 844 (vs), 969 (m), 1026 (s), 1046 (m), 1113 (m), 1152 (s), 1246 (br), 1302 (s), 1434 (s), 1462 (s), 1504 (vs), 1599 (vs), 1625 (s), 2854 (s), 2929 (vs), 3071 (w).

GC-MS (EI, 70 eV, M1) = *t*_R 12.2 min, 310 *m/z*.

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $C_{20}H_{22}FNO+[H^+]$: 312.1746, gefunden 312.1630.

CHN-Analyse:

	Ber. ($C_{20}H_{22}FNO$)	Gef.
C (%)	77.14	76.47
H (%)	7.12	7.08
N (%)	4.50	4.40

3.3.10 *N*-((4-Methoxyphenyl)(phenyl)methylen)cyclohexanamin (32)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/2 (3.1)**. Hierzu werden 2.32 g 4-Bromanisol (12.4 mmol, 1.6 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 17.1 ml *t*-BuLi (1.5 M in Pentan, 25.6 mmol, 6.4 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.82 g Iodbenzol (4.0 mmol, 0.45 ml) verwendet.

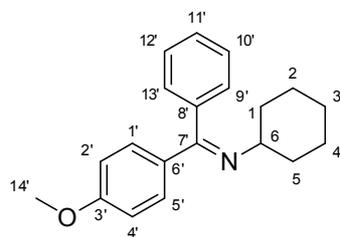
Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 9:1 (v/v)) liefert das Produkt als blass gelbes Öl.

Das Produkt weist Spuren an Nebenprodukt auf, was auch die präparative HPLC nicht abzutrennen vermochte.

M(C₂₀H₂₃NO): 293.40 g/mol

Ausbeute: 0.38 g, 1.3 mmol, 32 %

(*grobe Abschätzung der Reinheit nach GC-MS: 77 %*)



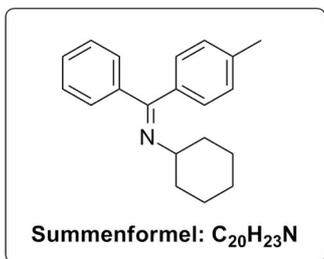
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 - 7.78 und 7.11 - 7.15 (dd, J = 8.7 Hz, 1.5 Hz, 1H, C^{11'}), 7.6 - 7.73 und 7.06 - 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H, C^{9'} oder C^{13'}), 7.56 - 7.60 und 7.32 - 7.36 (dd, J = 7.9 Hz, 1.5 Hz, 1H, C^{9'} oder C^{13'}), 7.50 - 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H, C^{5'}), 7.37 - 7.48 und 7.26 - 7.36 (m, 3H, C^{1',10',12'}), 6.93 - 6.98 und 6.79 - 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H, C^{2',4'}), 3.85 - 3.87 und 3.77 - 3.80 (s, 3H, C^{14'}), 3.12 - 3.34 (m, 1H, C⁶), 1.56 - 1.82 (br m, 7H) und 1.09 - 1.32 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.5 und 164.9 (1C, $\text{C}^{7'}$), 160.8 und 159.3 (1C, $\text{C}^{3'}$), 140.9 und 137.7 (1C, $\text{C}^{8'}$), 133.3 (1C, $\text{C}^{6'}$), 129.8 (1C, $\text{C}^{5'}$), 129.4 (1C, $\text{C}^{9'}$ oder $\text{C}^{13'}$), 129.2 (1C, $\text{C}^{9'}$ oder $\text{C}^{13'}$), 128.4 (1C) und 128.3 (1C) und 127.9 (1C), 127.6 (1C, $\text{C}^{11'}$) ($\text{C}^{11',10',12'}$), 113.7 und 113.3 (2C, $\text{C}^{2',4'}$), 61.4 und 61.2 (1C, $\text{C}^{6'}$), 55.3 und 55.2 (1C, $\text{C}^{14'}$), 34.1 (2C, $\text{C}^{1,5}$), 25.7 (1C, C^3), 24.4 (2C, $\text{C}^{2,4}$) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 592 (w), 617 (w), 635 (w), 700 (m), 734 (m), 775 (w), 837 (m), 968 (w), 1034 (m), 1174 (m), 1249 (vs), 1310 (s), 1417 (w), 1447 (s), 1509 (s), 1601 (vs), 2854 (s), 2928 (vs).

GC-MS (EI, 70 eV, M1) = t_{R} 13.4 min, 292 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO} + [\text{H}^+]$: 294.1858, gefunden 294.1870.

3.3.11 *N*-(Phenyl(*p*-tolyl)methylen)cyclohexanamin (101)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/2 (3.1)**. Hierzu werden 2.12 g 4-Bromtoluol (12.4 mmol, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 17.1 ml *t*-BuLi (1.5 M in Pentan, 25.6 mmol, 6.4 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.82 g Iodbenzol (4.0 mmol, 0.45 ml) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 9:1 (v/v)) liefert das Produkt als blass gelbes Öl.

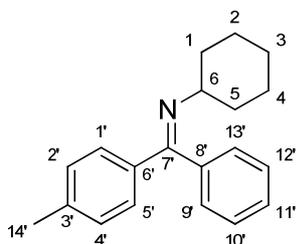
Das Produkt weist Nebenprodukt auf, was auch die präperative HPLC nicht abzutrennen vermochte.

M(C₂₀H₂₃N): 277.18 g/mol

Ausbeute: 0.27 g, 0.96 mmol, 24 %

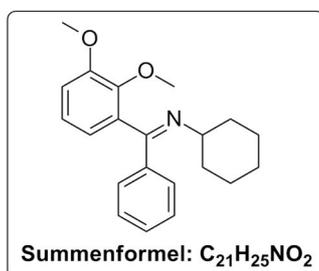
(*grobe Abschätzung der Reinheit nach GC-MS: 53 %*)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 645 (w), 696 (vs), 732 (s), 775 (m), 824 (w), 908 (w), 968 (m), 1028 (w), 1178 (w), 1286 (m), 1312 (m), 1367 (w), 1447 (s), 1577 (m), 1622 (s), 2854 (vs), 2928 (vs), 3024 (w), 3058 (w).



GC-MS (EI, 70 eV, M1) = t_R 12.1 min, 276 *m/z*.

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): *m/z* berechnet für C₂₀H₂₃N+[H⁺]: 278.1909, gefunden 278.1938.

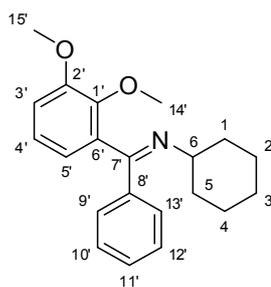
3.3.12 *N*-((2,3-Dimethoxyphenyl)(phenyl)methylen)cyclohexanamin (102)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/2 (3.1)**. Hierzu werden 1.71 g 1,2-Dimethoxybenzol (12.4 mmol, 1.6 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 8.0 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.82 g Iodbenzol (4.0 mmol, 0.45 ml) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 9:1 (v/v)) liefert das Produkt als gelbes, stark viskoses Öl.

M(C₂₁H₂₅NO₂): 323.43 g/mol

Ausbeute: 0.57 g, 1.8 mmol, 44 %



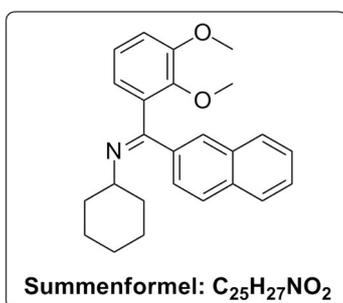
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 - 7.66 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.9 Hz, 2H, C^{9',13'}), 7.27 - 7.35 (m, 3H, C^{10'-12'}), 7.09 - 7.14 (t, *J* = 8.3 Hz, 8.3 Hz, 1H, C^{4'}), 6.95 - 7.00 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.4 Hz, 1H, C^{3'}), 6.64 - 6.68 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H, C^{5'}), 3.89 - 3.93 (s, 3H, C^{15'}), 3.54 - 3.56 (s, 3H, C^{14'}), 3.11 - 3.20 (m, 1H, C^{6'}), 1.53 - 1.78 (br m, 7H) und 1.12 - 1.28 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.9 (1C, C^{7'}), 153.2 (1C, C^{2'}), 146.1 (1C, C^{1'}), 140.7 (1C, C^{8'}), 132.0 (1C, C^{6'}), 129.9 (1C, C^{11'}), 128.4 (2C, C^{9',13'}), 128.4 (2C, C^{10',12'}), 124.3 (1C, C^{4'}), 121.0 (1C, C^{5'}), 112.7 (1C, C^{3'}), 62.6 (1C, C^{15'}), 60.8 (1C, C^{14'}), 56.1 (1C, C^{6'}), 34.3 (1C) und 34.0 (1C) (C^{1,5}), 26.2 (1C, C³), 24.3 (1C) und 24.8 (1C) (C^{2,4}) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 753 (m), 777 (m), 802 (w), 1024 - 1246 (br), 1246 (s), 1291 (m), 1434 (m), 1462 (m), 1487 (m), 1596 (m), 1660 (w), 2228 (w), 2853 (s), 2927 (vs), 3056 (w).

GC-MS (EI, 70 eV, M2) = t_R 13.3 min, 322 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $C_{21}H_{25}NO_2 + [H^+]$: 324.1964, gefunden 324.1968.

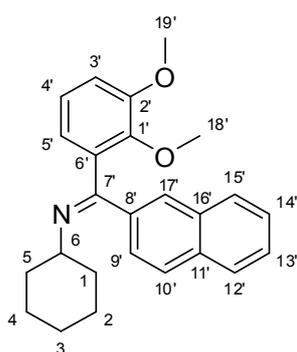
3.3.13 *N*-((2,3-Dimethoxyphenyl)(naphthalen-2-yl)methylen)cyclohexanamin (108)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/2 (3.1)**. Hierzu werden 1.71 g 1,2-Dimethoxybenzol (12.4 mmol, 1.6 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 8.0 ml *n*-BuLi (1.6 M in Dibuthylether, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 1.02 g 1-Iodnaphthalen (4.0 mmol, 0.58 ml) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 2:1 (v/v)) liefert das Produkt als gelbes, stark viskoses Öl.

M(C₂₅H₂₇NO₂): 373.20 g/mol

Ausbeute: 0.88 g, 2.4 mmol, 59 %



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 - 7.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, C^{12'}), 7.83 - 7.87 (dd, *J* = 7.0 Hz, 2.3 Hz, 1H, C^{15'}), 7.79 - 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C^{17'}), 7.42 - 7.55 (m, 3H, C^{10',13',14'}), 7.31 - 7.35 (dd, *J* = 7.0 Hz, 0.9 Hz, 1H, C^{9'}), 7.19 - 7.22 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H, C^{5'}), 7.00 - 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H, C^{4'}), 6.84 - 6.89 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.4 Hz, 1H, C^{3'}), 3.76 - 3.81 (s, 3H, C^{19'}), 3.16 - 3.21 (s, 3H, C^{18'}), 3.08 - 3.15 (m, 1H), 1.53 - 1.77 (br m, 7H) und 1.13 - 1.25 (br m, 3H) (C¹⁻⁵) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.4 (1C, C^{7'}), 153.0 (1C, C^{2'}), 146.9 (1C, C^{1'}), 137.0 (1C, C^{8'}), 136.9 (1C, C^{6'}), 133.0 (1C, C^{16'}), 130.1 (1C, C^{11'}), 120.0 (1C, C^{15'}), 127.9 (1C, C^{17'}), 126.0 (1C, C^{13'}), 125.8 (1C, C^{12'}), 125.7 (1C, C^{14'}), 124.7 (1C, C^{10'}), 124.6 (1C, C^{9'}), 123.6 (1C, C^{4'}), 121.4 (1C, C^{5'}), 112.8 (1C, C^{3'}), 61.4 (1C, C^{6'}), 60.0 (1C, C^{18'}), 55.6 (1C, C^{19'}), 33.5 (1C) und 33.3 (1C) (C^{1,5}), 25.4 (1C, C³), 24.2 (1C) und 24.0 (1C) (C^{2,4}) ppm.

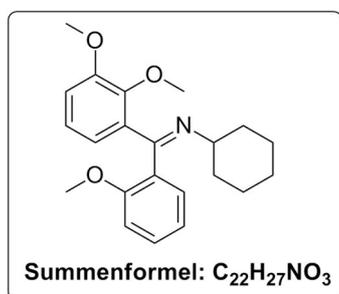
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 650 (w), 756 (m), 778 (s), 799 (m), 968 (w), 1005 (s), 1044 (s), 1081 (s), 1231 (s), 1264 (vs), 1306 (s), 1424 (s), 1448 (s), 1592 (w), 1628 (vs), 1852 (s), 2927 (vs), 3446 (br).

GC-MS (EI, 70 eV, M2) = t_R 22.1 min, 373 m/z .

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2 + [\text{H}^+]$: 374.2120, gefunden 374.2129.

CHN-Analyse:

	Ber. ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2$)	Gef.
C (%)	80.18	80.24
H (%)	7.54	7.31
N (%)	3.74	3.80

3.3.14 *N*-((2,3-Dimethoxyphenyl)(2-methoxyphenyl)methylen)cyclohexanamin (109)

Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/2 (3.1)**. Hierzu werden 1.71 g 1,2-Dimethoxybenzol (12.4 mmol, 1.6 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 8.0 ml *n*-BuLi (1.6 M in Dibuthylether, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.52 g Cyclohexylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.94 g *o*-Iodanisol (4.0 mmol, 0.52 ml) verwendet.

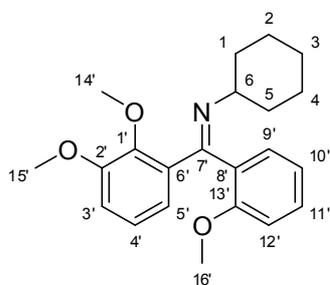
Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 2:1 (v/v)) liefert das Produkt als gelbes, stark viskoses Öl.

Das Produkt weist Nebenprodukt auf, was auch die präperative HPLC nicht abzutrennen vermochte.

M(C₂₂H₂₇NO₃): 277.18 g/mol

Ausbeute: 0.28 g, 0.80 mmol, 20 %

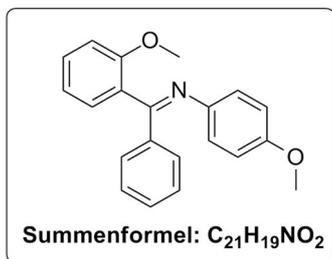
(*grobe Abschätzung der Reinheit nach GC-MS: 72 %*)



IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 647 (w), 685 (w), 751 (vs), 791 (m), 850 (w), 889 (w), 1008 (vs), 1083 (vs), 1179 (m), 1263 (br), 1315 (s), 1426 (s), 1474 (vs), 1579 (s), 1596 (m), 1621 (m), 2853 (s), 2929 (vs), 3071 (w).

GC-MS (EI, 70 eV, M2) = t_R 15.3 min, 352 *m/z*.

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH/H₂O): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₇NO₃+[H⁺]: 354.2069, gefunden 354.2065.

3.3.15 (*E*)-4-Methoxy-*N*-((2-methoxyphenyl)(phenyl)methylen)anilin (118)

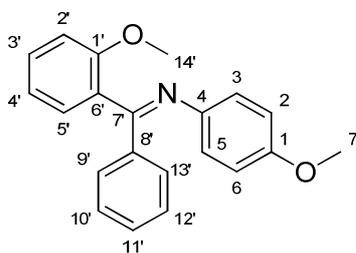
Die Durchführung erfolgte nach der **Allgemeinen Synthesevorschrift-C/1 (3.1)**. Hierzu werden 1.34 g Anisol (12.4 mmol, 1.4 ml, 3.1 eq), 1.44 g TMEDA (12.4 mmol, 1.9 ml, 3.1 eq), 9.1 ml *s*-BuLi (1.4 M in Cyclohexan, 12.8 mmol, 3.2 eq), 0.54 g CuCN (6.0 mmol, 1.5 eq), 204 mg PEPPSI-IPr (7.5 mol-%), 0.71 g *p*-Methoxyphenylisocyanid (4.8 mmol, 0.59 ml, 1.2 eq) und 0.82 g Iodbenzol (4.0 mmol, 0.45 ml) verwendet.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 7:3 (v/v)) liefert das Produkt in Form von gelben Kristallen.

M(C₂₁H₁₉NO₂): 317.38 g/mol

Schmelzpunkt: 124 - 125 °C

Ausbeute: 1.1 g, 3.5 mmol, 87 %



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 - 7.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, C^{9',13'}), 7.37 - 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 1H, C^{11'}), 7.32 - 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 2H, C^{10',12'}), 7.21 - 7.28 (m, 1H, C^{3'}), 6.94 - 6.99 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1H, C^{5'}), 6.83 - 6.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H, C^{4'}), 6.77 - 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, C^{2'}), 6.68 - 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C^{3,5}), 6.63 - 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C^{2,6}), 3.64 - 3.71 (s, 3H, C⁷), 3.54 - 3.59 (s, 3H, C^{14'}) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.3 (1C, C⁷), 156.4 (1C, C¹), 155.6 (1C, C¹), 144.6 (1C, C⁴), 139.3 (1C, C⁸), 130.0 (1C, C^{11'}), 129.7 (1C, C^{5'}), 129.6 (1C, C^{3'}), 128.1 (2C, C^{9',13'}), 127.9 (2C, C^{10',12'}), 126.0 (1C, C^{6'}), 121.4 (2C, C^{3,5}), 120.1 (1C, C^{4'}), 113.2 (2C, C^{2,6}), 110.6 (1C, C^{2'}), 55.0 (2C, C^{7,14'}) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 546 (w), 695 (s), 748 (s), 778 (m), 797 (m), 836 (s), 928 (w), 959 (m), 1026 (s), 1106 (m), 1173 (m), 1216 (s), 1244 (vs), 1292 (m), 1434 (s), 1461 (s), 1501 (vs), 1572 (m), 1599 (m), 1624 (s), 2835 (w), 2955 (w), 3012 (w), 3075 (w), 3441 (br).

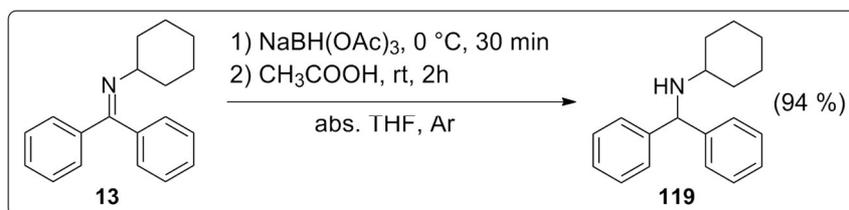
HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + [\text{H}^+]$: 318.1494, gefunden 318.1495.

CHN-Analyse:

	Ber. ($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2$)	Gef.
C (%)	79.47	79.46
H (%)	6.03	5.86
N (%)	4.41	4.45

4 Folgereaktionen

4.1 Synthese von *N*-Benzhydrylanilin (119)



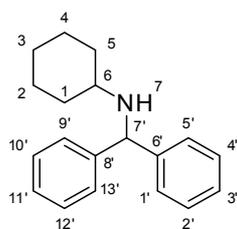
Man löst 200 mg Ketimin **13** (0.759 mmol) in 10 ml trockenem THF, kühlt auf 0 °C und gibt unter ständigen Rühren langsam 193 mg NaBH(OAc)₃ (0.911 mmol, 1.2 eq) zu, wobei die Reaktionstemperatur genau eingehalten wird. Nach 30 Minuten wird das Kühlbad entfernt, 5 ml konz. Essigsäure zugegeben und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zu der Reaktionsmischung werden 10 ml TBME gegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase weitere 3 mal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan → Pentan : TBME = 4:1 (v/v)) liefert das Produkt als farbloses Öl.

M(C₁₉H₂₃N): 265.39 g/mol

Ausbeute: 189 mg, 0.714 mmol, 94 %



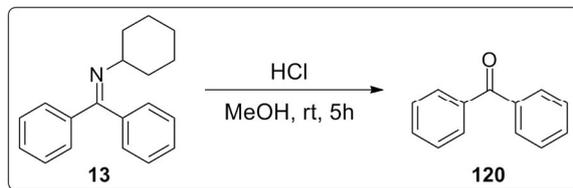
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 - 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H, C^{1',5',9',13'}), 7.28 - 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 4H, C^{2',4',10',12'}), 7.19 - 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 2H, C^{3',11'}), 5.04 - 5.06 (s, 1H, C^{7'}), 2.34 - 2.46 (m, 1H, C^{6'}), 1.91 - 2.01 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H) und 1.65 - 1.75 (m, 2H) und 1.54 - 1.60 (m, 1H) und 1.05 - 1.22 (m, 5H) (C¹⁻⁵), 1.33 - 1.47 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.8 (2C, $\text{C}^{6;8'}$), 128.4 (4C, $\text{C}^{2;4';10';12'}$), 127.4 (4C, $\text{C}^{1;5;9;13'}$), 126.8 (2C, $\text{C}^{3;11'}$), 63.7 (1C, $\text{C}^{7'}$), 54.0 (1C, C^6), 34.0 (2C, $\text{C}^{1;5}$), 26.3 (1C, C^3), 25.1 (2C, $\text{C}^{2;4}$) ppm.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 589 (w), 700 (s), 744 (m), 889 (w), 1028 (m), 1108 (br), 1260 (w), 1449 (s), 1492 (m), 1598 (w), 1660 (w), 2851 (s), 2924 (vs), 3024 (w).

HRMS (ESI, positiver Modus, MeOH): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}^+[\text{H}^+]$: 266.1909, gefunden 266.1905.

4.2 Synthese von Benzophenon (120)



Einer Lösung aus 300 mg **13** (1.14 mmol) und 15 ml MeOH werden 5 ml konz. HCl-Lösung zugegeben und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

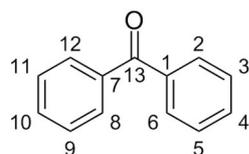
Zu der Reaktionsmischung werden 15 ml Wasser gegeben und die organische Phase 3 mal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und überschüssiges Lösungsmittel und Reagenz am Rotationsverdampfer entfernt.

Säulenchromatographie (SiO₂, Pentan : EtOAc = 40:1 → Pentan : EtOAc = 5:1 (v/v)) liefert das Produkt als weißen Feststoff.

M(C₁₃H₁₀O): 182.22 g/mol

Schmelzpunkt: 46.5 - 48 °C

Ausbeute: 114 mg, 0.626 mmol, 55 %.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 - 7.84 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.3 Hz, 4H, C^{2,6,8,12}), 7.56 - 7.63 (m, 2H, C^{4,10}), 7.45 - 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 4H, C^{3,5,9,11}) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 196.8 (1C, C¹³), 137.6 (2C, C^{1,7}), 132.5 (2C, C^{4,10}), 130.1 (4C, C^{2,6,8,12}), 128.3 (4C, C^{3,5,9,11}) ppm.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die von *Strekowski et. al.* beschriebene Methode^[168] und die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.^[184]

VI Literaturverzeichnis

- [1] a) K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 141–145; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angewandte Chemie* **2000**, *112*, 46–52.
- [2] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563.
- [3] C.C.Kofink, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität, München, **2006**, zu finden unter https://edoc.ub.uni-muenchen.de/6219/1/Kofink_Christiane.pdf. 14.10.2015.
- [4] a) T.J.Korn, *Dissertation*, Ludwig-Maximilians-Universität, München, **2005**, zu finden unter https://edoc.ub.uni-muenchen.de/4867/1/Korn_Tobias.pdf. 28.11.2015; b) J. Barluenga, C. Valdés, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7626–7640.
- [5] Johansson Seechurn, Carin C. C., M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150–5174.
- [6] C. Elschenbroich, *Organometallchemie*, 6. Aufl., Teubner, Wiesbaden, **2008**.
- [7] a) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angewandte Chemie* **2009**, *121*, 9976–10011; b) A. C. Frisch, M. Beller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 680–695; c) J. M. Hammann, D. Haas, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4560–4563; d) R. Giovannini, T. Stüdemann, G. Dussin, P. Knochel, *Angewandte Chemie* **1998**, *110*, 2512–2515; e) N. Kuhl, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8354–8358; f) O. M. Kuzmina, A. K. Steib, J. T. Markiewicz, D. Flubacher, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2013**, *51*, 5045–5049.
- [8] J.Tsuji, *organic synthesis* **1995**, *6*, 9976–10011.
- [9] P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**.
- [10] U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 370–378.
- [11] a) N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483; b) Lennox, Alastair J. J., G. C. Lloyd-Jones, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7506–7515.
- [12] A. Suzuki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854–6869.
- [13] J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813–817.
- [14] a) J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889–9890; b) G. Manolikas, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 211–215.
- [15] E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340–348.
- [16] T. Hiyama, H. Matsubashi, A. Fujita, M. Tanaka, K. Hirabayashi, M. Shimizu, A. Mori, *Organometallics* **1996**, *15*, 5762–5765.

- [17] a) F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, Wiley-VCH, New York, **1998**; b) M. Shibasaki, Y. Yamamoto, *Multimetallic catalysts in organic synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, [Great Britain], **2004**; c) E.-i. Negishi, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6870–6897.
- [18] P. Knochel, *Handbook of functionalized organometallics. Applications in synthesis*, Wiley-VCH; [John Wiley, distributor], Weinheim, [Chichester], **2005**.
- [19] Johansson Seechurn, Carin C C, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2012**, *51*, 5062–5085.
- [20] L. Pauling, *The nature of the chemical bond. And the structure of molecules and crystals*. Mei Ya Publications Taipei, **1960**.
- [21] a) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438–4456; b) M. Schlosser, *Organometallics in synthesis. Third manual*. Kapitel 5, Wiley, **2013**.
- [22] a) A. A. Desai, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9357–9359; b) T. Zhu, G. He, J. Chang, D. Zhao, X. Zhu, H. Zhu, *Dyes and Pigments* **2012**, *95*, 679–688.
- [23] E. Ruijter, R. Scheffelaar, Orru, Romano V. A., *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6358–6371.
- [24] J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, [Great Britain], **2005**.
- [25] a) B. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307.
- [26] A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27–45.
- [27] A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1–82.
- [28] B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 2706–2708.
- [29] A. Dömling, I. Ugi, *Angewandte Chemie* **2000**, *112*, 3300–3344.
- [30] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474–1476.
- [31] a) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962–2967; b) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
- [32] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1912**, *250*, 647–667.
- [33] a) M. Passerini, G. Ragni, *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964–969; b) M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126–129; c) L. Banfi, R. Riva in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, **2004**.
- [34] a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrücker, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386–388; b) I. Ugi, *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 9–22; c) I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 8–21.
- [35] J. J. Li, in *Li (Hg.) 2014 – Name Reactions* **2014**, *51*, 458–459.
- [36] A. V. Lygin, A. de Meijere, *Angewandte Chemie* **2010**, *122*, 9280–9311.

- [37] I. Ugi, *Isonitrile chemistry*, Academic Press, New York **1971**, 1–6.
- [38] W. Lieke, *Ann. Chem. Pharm.* **1859**, 112, 316–321.
- [39] A. Gautier, *Ann. Chem. Pharm.* **1868**, 146, 119–124.
- [40] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, 3, 63–75.
- [41] R. Obrecht, R. Herrmann, I. Ugi, *Synthesis* **1985**, 1985, 400–402.
- [42] a) J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267–335; b) J. U. Nef., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1899**, 309, 126–189; c) R. M. Wilson, J. L. Stockdill, X. Wu, X. Li, P. A. Vadola, P. K. Park, P. Wang, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 2888–2902.
- [43] D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 878–893.
- [44] a) A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3318–3326; b) A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3327–3331.
- [45] A. Brennführer, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4176–4196.
- [46] Y. Uozumi, T. Arai, T. Watanabe, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5272–5274.
- [47] L. Meng, W. Zhang, P. Meng, B. Zhu, K. Zheng, *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* **2015**, 989, 46–53.
- [48] T. Ishiyama, N. Miyaura, A. Suzuki*, *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 6923–6926.
- [49] a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504–519; b) K. Kikukawa, K. Kono, F. Wada, T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1982**, 35–36; c) A. M. Echavarren, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1557–1565.
- [50] a) Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2113–2126; b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 2049–2052.
- [51] a) Y. Wakita, T. Yasunaga, M. Kojima, *Journal of Organometallic Chemistry* **1985**, 288, 261–268; b) N. A. Bumagin, A. B. Ponomaryov, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Letters* **1985**, 26, 4819–4822.
- [52] N. Kakusawa, J. Kurita, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 699–702.
- [53] a) P. H. Lee, S. W. Lee, K. Lee, *Organic letters* **2003**, 5, 1103–1106; b) M. A. Pena, J. P. Sestelo, L. A. Sarandeses, *Synthesis* **2003**, 0780–0784; c) S. W. Lee, K. Lee, D. Seomoon, S. Kim, H. Kim, H. Kim, E. Shim, M. Lee, S. Lee, M. Kim et al., *The Journal of organic chemistry* **2004**, 69, 4852–4855; d) S. R. Wilson, P. E. Gettings, E. D. Hall, R. G. Pastor, *Health communication* **2015**, 30, 772–783.
- [54] a) Y. Tamaru, H. Ochiai, Y. Yamada, Z.-i. Yoshida, *Tetrahedron Letters* **1983**, 24, 3869–3872; b) K. Yasui, K. Fugami, S. Tanaka, Y. Tamaru, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1365–1380; c) Jackson, Richard F. W., D. Turner, M. H. Block, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 865–870.

- [55] K. Onitsuka, M. Yamamoto, S. Suzuki, S. Takahashi, *Organometallics* **2002**, *21*, 581–583.
- [56] K. Onitsuka, S. Suzuki, S. Takahashi, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 6197–6199.
- [57] T. Vlaar, E. Ruijter, Maes, Bert U. W., Orru, Romano V. A., *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7222–7236.
- [58] R. Riedel, C. Janiak, *Anorganische Chemie* **2007**, *7. Aufl.*, De Gruyter, Berlin [u.a.], 463.
- [59] P. M. Treichel, K. P. Wagner, R. W. Hess, *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 1471–1477.
- [60] P. M. Treichel, *Adv. Organomet. Chem* **1973**, *11*, 21–86.
- [61] A. Vogler, *Coordinated isonitrile*, in I. Ugi (ed.), "Isonitrile Chemistry", Academic Press, New York **1971**, 217–235.
- [62] K. G. Caulton, R. F. Fenske, *Inorg. Chem.* **1968**, *7*, 1273–1284.
- [63] A. C. Sarapu, R. F. Fenske, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 247–253.
- [64] Y. Yamamoto, H. Yamazaki, *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 438–443.
- [65] M. Kosugi, T. Ogata, H. Tamura, H. Sano, T. Migita, *Chem. Lett.* **1986**, 1197–1200.
- [66] B. Liu, Y. Li, H. Jiang, M. Yin, H. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2288–2300.
- [67] H. Jiang, B. Liu, Y. Li, A. Wang, H. Huang, *Organic letters* **2011**, *13*, 1028–1031.
- [68] M. Tobisu, S. Imoto, S. Ito, N. Chatani, *The Journal of organic chemistry* **2010**, *75*, 4835–4840.
- [69] T. Tang, X.-D. Fei, Z.-Y. Ge, Z. Chen, Y.-M. Zhu, S.-J. Ji, *The Journal of organic chemistry* **2013**, *78*, 3170–3175.
- [70] C. G. Saluste, R. J. Whitby, M. Furber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4156–4158.
- [71] C. G. Saluste, R. J. Whitby, M. Furber, *Angewandte Chemie* **2000**, *112*, 4326–4328.
- [72] P. J. Boissarie, Z. E. Hamilton, S. Lang, J. A. Murphy, C. J. Suckling, *Organic letters* **2011**, *13*, 6256–6259.
- [73] J. V. Geden, A. K. Pancholi, M. Shipman, *The Journal of organic chemistry* **2013**, *78*, 4158–4164.
- [74] a) A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901–7902; b) S. Urgaonkar, J. G. Verkade, *The Journal of organic chemistry* **2004**, *69*, 9135–9142; c) Q. Shen, J. F. Hartwig, *Organic letters* **2008**, *10*, 4109–4112; d) B. P. Fors, S. L. Buchwald, *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 15914–15917; e) X. Xie, T. Y. Zhang, Z. Zhang, *The Journal of organic chemistry* **2006**, *71*, 6522–6529.
- [75] G. Pandey, S. Bhowmik, S. Batra, *RSC Adv* **2014**, *4*, 41433–41436.
- [76] T. Vlaar, E. Ruijter, A. Znabet, E. Janssen, de Kanter, Frans J J, Maes, Bert U W, Orru, Romano V A, *Organic letters* **2011**, *13*, 6496–6499.

- [77] T. Nanjo, S. Yamamoto, C. Tsukano, Y. Takemoto, *Organic letters* **2013**, *15*, 3754–3757.
- [78] H. Schiff, *Ann. Chem. Pharm.* **1864**, *131*, 118–119.
- [79] T. T. Tidwell, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2008**, *47*, 1016–1020.
- [80] F. Collet, B. Song, F. Rudolphi, L. J. Gooßen, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6486–6501.
- [81] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, 6. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2010**, 700-707.
- [82] C. Biele, H. R. Horton, *Biochemie*, 4. Aufl., Pearson Studium, München [u.a.], **2008**, 703-705.
- [83] J. Koolman, K.-H. Röhm, J. Wirth, *Taschenatlas der Biochemie*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart [u.a.], **2003**, 178-179.
- [84] Z.-Q. Liao, C. Dong, K. E. Carlson, S. Srinivasan, J. C. Nwachukwu, R. W. Chesnut, A. Sharma, K. W. Nettles, J. A. Katzenellenbogen, H.-B. Zhou, *Journal of medicinal chemistry* **2014**, *57*, 3532–3545.
- [85] K. Chand, S. Prasad, R. K. Tiwari, A. N. Shirazi, S. Kumar, K. Parang, S. K. Sharma, *Bioorganic chemistry* **2014**, *53*, 75–82.
- [86] D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angewandte Chemie* **1998**, *110*, 2724–2772.
- [87] A. Czarna, B. Beck, S. Srivastava, G. M. Popowicz, S. Wolf, Y. Huang, M. Bista, T. A. Holak, A. Dömling, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2010**, *49*, 5352–5356.
- [88] M. Singh, J. T. Schott, M. A. Leon, R. T. Granata, H. K. Dhah, J. A. Welles, M. A. Boyce, H. S. Oseni-Olalemi, C. E. Mordaunt, A. J. Vargas et al., *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2012**, *22*, 6252–6255.
- [89] T. Liu, W. Zhan, Y. Wang, L. Zhang, B. Yang, X. Dong, Y. Hu, *European journal of medicinal chemistry* **2014**, *73*, 167–176.
- [90] K. Tsutsui, Y. Shichida, *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology* **2010**, *9*, 1426–1434.
- [91] Manju, D. Kishore, D. Kumar, *Journal of Coordination Chemistry* **2011**, *64*, 2130–2156.
- [92] R. G. Fiorot, Allochio Filho, João F., T. M. Pereira, V. Lacerda, dos Santos, Reginaldo B., W. Romão, S. J. Greco, *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 4373–4377.
- [93] M. Periasamy, G. Srinivas, P. Bharathi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4204–4205.
- [94] P. Schnider, G. Koch, R. Prétôt, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Krüger, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 887–892.
- [95] R. W. Layer, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489–510.

- [96] a) S.-S. Zhang, J.-Q. Wu, Y.-X. Lao, X.-G. Liu, Y. Liu, W.-X. Lv, D.-H. Tan, Y.-F. Zeng, H. Wang, *Organic letters* **2014**, *16*, 6412–6415; b) S. Karagöz, D. K. Astley, S. T. Astley, *Appl. Organometal. Chem.* **2000**, *14*, 341–344.
- [97] Y. Liu, Q. Yang, D. Hao, W. Zhang, *Aust. J. Chem.* **2012**, *65*, 1390.
- [98] M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3448–3479.
- [99] E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Angewandte Chemie* **1999**, *111*, 3584–3586.
- [100] Y. J. Park, E.-A. Jo, C.-H. Jun, *Chemical communications (Cambridge, England)* **2005**, 1185–1187.
- [101] X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chemical Society reviews* **2011**, *40*, 4986–5009.
- [102] a) S. Hayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2009**, *48*, 7224–7226; b) A. K. Chakraborti, S. Bhagat, S. Rudrawar, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 7641–7644; c) E. Reimann, J. Speckbacher, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1989**, *322*, 889–892; d) A. Lee, S. Ahn, K. Kang, M.-S. Seo, Y. Kim, W. Y. Kim, H. Kim, *Organic letters* **2014**, *16*, 5490–5493.
- [103] Delis, Johannes G. P., P. G. Aubel, K. Vrieze, van Leeuwen, Piet W. N. M., N. Veldman, A. L. Spek, van Neer, Franciscus J. R., *Organometallics* **1997**, *16*, 2948–2957.
- [104] C. Voss, C. Scholz, S. Knorr, P. Beck, M. L. Stein, A. Zall, U. Kuckelkorn, P.-M. Kloetzel, M. Groll, K. Hamacher et al., *ChemMedChem* **2014**, *9*, 2557–2564.
- [105] Y. Kobiki, S.-I. Kawaguchi, A. Ogawa, *Organic letters* **2015**, *17*, 3490–3493.
- [106] J. G. Polisar, L. Li, J. R. Norton, *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 2933–2934.
- [107] I. Ugi, R. Meyr, *Org. Synth.* **1961**, *41*, 101.
- [108] T. Ishiyama, T. Ohe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 4465–4468.
- [109] K. Fagnou, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 26–49.
- [110] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350–4386.
- [111] M. V. Khedkar, P. J. Tambade, Z. S. Qureshi, B. M. Bhanage, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6981–6986.
- [112] a) A. Suzuki, *Pure and Applied Chemistry* **1994**, *66*; b) N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972–980.
- [113] A. Hofer, G. Kovacs, A. Zappatini, M. Leuenberger, M. A. Hediger, M. Lochner, *Bioorganic & medicinal chemistry* **2013**, *21*, 3202–3213.
- [114] M. Yuan, L. Chen, J. Wang, S. Chen, K. Wang, Y. Xue, G. Yao, Z. Luo, Y. Zhang, *Organic letters* **2015**, *17*, 346–349.
- [115] J. Morgan, J. T. Pinhey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 715.
- [116] a) C. Deraedt, L. Salmon, D. Astruc, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2525–2538; b) X. Sun, Y. Zheng, L. Sun, H. Su, C. Qi, *Catal Lett* **2015**, *145*, 1047–1053; c) L. Zhong, A.

- Chokkalingam, W. S. Cha, K. S. Lakhi, X. Su, G. Lawrence, A. Vinu, *Catalysis Today* **2015**, *243*, 195–198.
- [117] J. Buddrus, B. Schmidt, *Grundlagen der organischen Chemie*, 4. Aufl., De Gruyter, Berlin, New York, **2011**, 522.
- [118] a) Z. Qureshi, K. Deshmukh, P. Tambade, B. Bhanage, *Synthesis* **2011**, *2011*, 243–250; b) J.-W. Byun, Y.-S. Lee, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 1837–1840.
- [119] J. Schwarz, Böhm, Volker P. W., M. G. Gardiner, M. Grosche, W. A. Herrmann, W. Hieringer, G. Raudaschl-Sieber, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1773–1780.
- [120] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413–2416.
- [121] Kantchev, Eric Assen B., C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2824–2870.
- [122] Y. Iwai, K. M. Gligorich, M. S. Sigman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3219–3222.
- [123] C. J. O'Brien, Kantchev, Eric Assen B, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2006**, *12*, 4743–4748.
- [124] L. Hintermann, *Beilstein journal of organic chemistry* **2007**, *3*, 22.
- [125] a) Sigma-Aldrich, "PEPPSI-iPr - Instructions for Use", zu finden unter <http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/chemical-synthesis/technology-spotlights/catalysisapplicationguide.html>. 19.10.2015; b) C. J. O'Brien, Kantchev, Eric Assen B., G. A. Chass, N. Hadei, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, D. H. Setiadi, T.-H. Tang, D.-C. Fang, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9723–9735.
- [126] A. Suzuki, *Pure and Applied Chemistry* **1985**, *57*, 1749–1758.
- [127] F. Millich, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 101–113.
- [128] M. Havelková, M. Hocek, M. Česnek, D. Dvořák, *Synlett* **1999**, *1999*, 1145–1147.
- [129] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376.
- [130] P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188.
- [131] R. T. Arnold, S. T. Kulenovic, *Synthetic Communications* **2006**, *7*, 223–232.
- [132] R. D. Rieke, *Science (New York, N.Y.)* **1989**, *246*, 1260–1264.
- [133] M. Piber, A. E. Jensen, M. Rottländer, P. Knochel, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1323–1326.
- [134] A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186–6190.
- [135] S. Sase, M. Jaric, A. Metzger, V. Malakhov, P. Knochel, *The Journal of organic chemistry* **2008**, *73*, 7380–7382.
- [136] M. Kimura, Y. Tatsuyama, K. Kojima, Y. Tamaru, *Organic letters* **2007**, *9*, 1871–1873.
- [137] F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174–2185.
- [138] S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558–5607.

- [139] E. Sperotto, van Klink, Gerard P. M., G. van Koten, de Vries, Johannes G., *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10338.
- [140] G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1006–1019.
- [141] a) M. Xi, B. E. Bent, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7426–7433; b) A. G. Lappin, M. P. Youngblood, D. W. Margerum, *Inorg. Chem.* **1980**, 19, 407–413; c) H. Zhang, B. Yao, L. Zhao, D.-X. Wang, B.-Q. Xu, M.-X. Wang, *Journal of the American Chemical Society* **2014**, 136, 6326–6332; d) D. A. Keyworth, K. G. Stone, *Anal. Chem.* **1955**, 27, 833–835.
- [142] N. Krause, *Modern organocopper chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 3-80.
- [143] G. Costa, A. Camus, L. Gatti, N. Marsich, *Journal of Organometallic Chemistry* **1966**, 5, 568–572.
- [144] a) S. H. Bertz, G. Dabbagh, *Tetrahedron* **1989**, 45, 425–434; b) S. F. Martin, J. R. Fishpugh, J. M. Power, D. M. Giolando, R. A. Jones, C. M. Nunn, A. H. Cowley, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7226–7228; c) E. Nakamura, S. Mori, *Angewandte Chemie* **2000**, 112, 3902–3924.
- [145] M. Nüllen, R. Göttlich, *Synthesis* **2011**, 2011, 1249–1254.
- [146] M. Nüllen, R. Göttlich, *Synlett* **2013**, 24, 1109–1112.
- [147] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen. Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 3. Aufl., Elsevier, Spektrum, Akad. Verl., München, Heidelberg, **2004**, 444f.
- [148] Q. Qi, Q. Shen, L. Lu, *Journal of the American Chemical Society* **2012**, 134, 6548–6551.
- [149] J. Houben, E. Müller, F. Becker, E. Abrahamczik, *Methoden der organischen Chemie*, 4. Aufl., Thieme, Stuttgart [u.a.], **1970**, 745.
- [150] a) A. Camus, N. Marsich, *Journal of Organometallic Chemistry* **1968**, 14, 441–446; b) G. van Koten, A. J. Leusink, J. G. Noltes, *Journal of Organometallic Chemistry* **1975**, 84, 117–127.
- [151] F. E. Ziegler, K. W. Fowler, W. B. Rodgers, R. T. Wester, *Org. Synth.* **1987**, 65, 108.
- [152] C. Zhu, A. Yoshimura, L. Ji, Y. Wei, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, *Organic letters* **2012**, 14, 3170–3173.
- [153] M. Nüllen, *Dissertation*, Justus-Liebig-Universität, Gießen, **2011**, zu finden unter http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2011/8321/pdf/NuellenMaxPeter_2011_08_16.pdf. 14.10.2015.
- [154] S.-K. Hua, Q.-P. Hu, J. Ren, B.-B. Zeng, *Synthesis* **2013**, 45, 518–526.
- [155] B. E. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3755–3756.

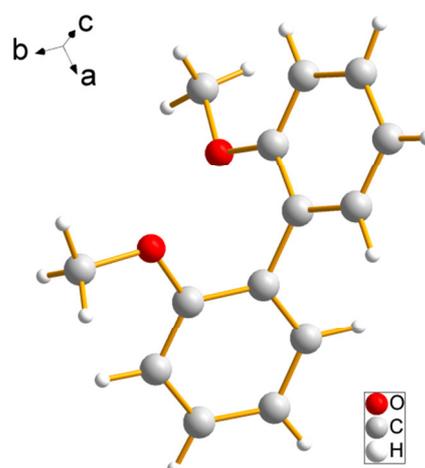
- [156] G. van Koten, J. G. Noltes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 59.
- [157] N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 194–213.
- [158] A. Gerold, Jastrzebski, Johann T. B. H., Kronenburg, Claudia M. P., N. Krause, G. van Koten, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 778–780.
- [159] N. P. Lorenzen, E. Weiss, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 322–324.
- [160] N. Krause, *Angewandte Chemie* **1999**, *111*, 83–85.
- [161] T. L. Stemmler, T. M. Barnhart, J. E. Penner-Hahn, C. E. Tucker, P. Knochel, M. Boehme, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12489–12497.
- [162] B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, F. Kayser, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9276–9282.
- [163] D. W. Slocum, R. Moon, J. Thompson, D. S. Coffey, J. D. Li, M. G. Slocum, A. Siegel, R. Gayton-Garcia, *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 385–388.
- [164] a) M. Essamkaoui, J. Mayrargue, J. M. Vierfond, A. Reynet, H. Moskowitz, C. Thal, *Synthetic Communications* **1992**, *22*, 2723–2728; b) H. Aoyama, K. Sugita, M. Nakamura, A. Aoyama, Salim, Mohammed T A, M. Okamoto, M. Baba, Y. Hashimoto, *Bioorganic & medicinal chemistry* **2011**, *19*, 2675–2687.
- [165] a) D. W. Slocum, T. K. Reinscheld, C. B. White, M. D. Timmons, P. A. Shelton, M. G. Slocum, R. D. Sandlin, E. G. Holland, D. Kusmic, J. A. Jennings et al., *Organometallics* **2013**, *32*, 1674–1686; b) A. Schmidt, G. Hilt, *Chemistry, an Asian journal* **2014**, *9*, 2407–2410.
- [166] a) S. Govender, E. M. Mmutlane, van Otterlo, Willem A L, de Koning, Charles B, *Organic & biomolecular chemistry* **2007**, *5*, 2433–2440; b) S. Seth, P. Venugopalan, J. N. Moorthy, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2015**, *21*, 2241–2249.
- [167] a) G. Köbrich, I. Stöber, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2744–2753; b) G. Wittig, G. Fuhrmann, *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1940**, *73*, 1197–1218; c) H. Gilman, W. Langham, A. L. Jacoby, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 106–109.
- [168] L. Streckowski, R. L. Wydra, M. T. Cegla, A. Czarny, S. Patterson, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6120–6123.
- [169] G. M. Sheldrick, *Acta crystallographica. Section A, Foundations of crystallography* **2008**, *64*, 112–122.
- [170] L. J. Farrugia, *J Appl Crystallogr* **1997**, *30*, 565.
- [171] S. E. Kiruthika, A. Nandakumar, P. T. Perumal, *Organic letters* **2014**, *16*, 4424–4427.
- [172] W. Guo, L.-Q. Lu, Y. Wang, Y.-N. Wang, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2015**, *54*, 2265–2269.
- [173] I. Ugi, R. Meyr, Lipinski Martin, F. Bodesheim, F. Rosendahl, *Org. Synth.* **1961**, *41*, 13.

- [174] M. Keita, M. Vandamme, O. Mahé, J.-F. Paquin, *Tetrahedron Letters* **2015**, *56*, 461–464.
- [175] J.-M. L'Helgoual'ch, G. Bentabed-Ababsa, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour, F. Mongin, *Chemical communications (Cambridge, England)* **2008**, 5375–5377.
- [176] U. Kiehne, A. Lützen, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 5703–5711.
- [177] S. S. Moleele, J. P. Michael, de Koning, Charles B., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2831–2844.
- [178] S. Bruns, V. Sinnwell, J. Voss, *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 269–272.
- [179] T. Leermann, F. R. Leroux, F. Colobert, *Organic letters* **2011**, *13*, 4479–4481.
- [180] L. Pasumansky, D. Haddenham, J. W. Clary, G. B. Fisher, C. T. Goralski, B. Singaram, *The Journal of organic chemistry* **2008**, *73*, 1898–1905.
- [181] W. Erb, A. Hellal, M. Albin, J. Rouden, J. Blanchet, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2014**, *20*, 6608–6612.
- [182] A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler, H. A. Craig, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, M. Unverzagt, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523–14534.
- [183] K.-J. Xiao, A.-E. Wang, P.-Q. Huang, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2012**, *51*, 8314–8317.
- [184] M. Semler, P. Štěpnička, *Catalysis Today* **2015**, *243*, 128–133.

VII Anhang

1 Kristallstrukturanalysen

1.1 Bisanisol (14)



Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
O(1)	0.36457 (12)	0.08610 (12)	0.04829 (5)	0.0262 (2)
O(2)	0.33625 (11)	0.11458 (13)	0.20173 (5)	0.0258 (2)
C(1)	0.15854 (15)	0.11978 (16)	0.18346 (6)	0.0205 (3)
C(2)	0.36989 (15)	-0.09168 (16)	0.06650 (6)	0.0207 (3)
C(3)	-0.07990 (16)	-0.02511 (18)	0.12179 (7)	0.0242 (3)
C(4)	0.10215 (16)	-0.01494 (16)	0.13877 (5)	0.0194 (3)
C(5)	0.22513 (17)	-0.33024 (17)	0.12792 (7)	0.0244 (3)
C(6)	0.49551 (17)	-0.21507 (19)	0.04193 (6)	0.0256 (3)
C(7)	0.03539 (17)	0.24559 (19)	0.20815 (6)	0.0252 (3)
C(8)	0.23487 (15)	-0.14791 (17)	0.11122 (5)	0.0200 (3)
C(9)	0.3495 (2)	-0.45530 (17)	0.10302 (7)	0.0287 (3)
C(10)	0.48536 (18)	-0.39586 (18)	0.06083 (7)	0.0287 (3)
C(11)	-0.14598 (17)	0.23501 (19)	0.18922 (7)	0.0287 (3)
C(12)	-0.20529 (16)	0.0994 (2)	0.14702 (7)	0.0289 (3)
C(13)	0.4786 (2)	0.1395 (2)	-0.00528 (7)	0.0316 (3)
C(14)	0.38922 (18)	0.2290 (2)	0.25525 (7)	0.0314 (3)
H(1)	0.130 (2)	-0.368 (2)	0.1608 (8)	0.025 (4)*

H(2)	-0.118 (2)	-0.119 (2)	0.0905 (9)	0.026 (4)*
H(3)	0.338 (3)	-0.574 (3)	0.1139 (10)	0.042 (5)*
H(4)	-0.326 (3)	0.088 (3)	0.1358 (10)	0.038 (5)*
H(5)	0.443 (3)	0.271 (4)	-0.0159 (13)	0.061 (6)*
H(6)	0.313 (2)	0.205 (3)	0.2941 (9)	0.032 (4)*
H(7)	0.598 (3)	0.127 (3)	0.0084 (11)	0.045 (5)*
H(8)	0.588 (3)	-0.173 (3)	0.0104 (10)	0.035 (5)*
H(9)	0.578 (3)	-0.474 (3)	0.0427 (9)	0.034 (4)*
H(10)	0.454 (2)	0.070 (3)	-0.0451 (9)	0.029 (4)*
H(11)	-0.226 (3)	0.324 (3)	0.2073 (10)	0.035 (4)*
H(12)	0.383 (3)	0.350 (3)	0.2429 (11)	0.043 (5)*
H(13)	0.524 (3)	0.200 (4)	0.2635 (13)	0.060 (6)*
H(14)	0.079 (2)	0.339 (2)	0.2402 (9)	0.025 (4)*

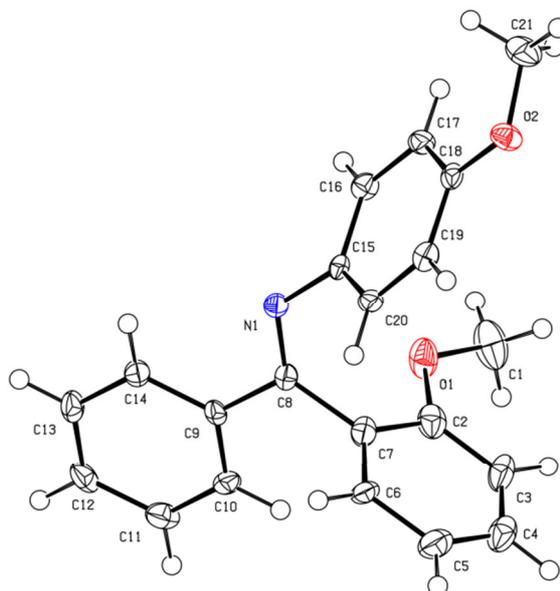
Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
O(1)	0.0315 (5)	0.0184 (5)	0.0287 (5)	0.0002 (3)	0.0100 (4)	0.0019 (4)
O(2)	0.0213 (4)	0.0283 (5)	0.0279 (5)	0.0000 (4)	-0.0017 (3)	-0.0096 (4)
C(1)	0.0207 (5)	0.0208 (6)	0.0199 (5)	-0.0018 (4)	0.0026 (4)	0.0020 (4)
C(2)	0.0236 (5)	0.0190 (6)	0.0196 (5)	-0.0021 (5)	-0.0024 (4)	-0.0023 (4)
C(3)	0.0231 (6)	0.0301 (7)	0.0192 (5)	-0.0038 (5)	0.0006 (5)	0.0012 (5)
C(4)	0.0234 (5)	0.0202 (6)	0.0147 (5)	-0.0029 (4)	0.0027 (4)	0.0015 (4)
C(5)	0.0320 (6)	0.0213 (6)	0.0199 (6)	-0.0035 (5)	-0.0017 (5)	0.0002 (5)
C(6)	0.0257 (6)	0.0268 (7)	0.0243 (6)	-0.0005 (5)	0.0026 (5)	-0.0057 (5)
C(7)	0.0282 (6)	0.0234 (6)	0.0239 (6)	-0.0006 (5)	0.0053 (5)	-0.0028 (5)
C(8)	0.0222 (5)	0.0209 (6)	0.0168 (6)	-0.0021 (4)	-0.0016 (4)	-0.0031 (4)
C(9)	0.0402 (7)	0.0176 (6)	0.0284 (7)	-0.0009 (5)	-0.0020 (5)	-0.0015 (5)
C(10)	0.0326 (6)	0.0245 (6)	0.0289 (7)	0.0071 (5)	-0.0016 (5)	-0.0072 (5)
C(11)	0.0258 (6)	0.0308 (7)	0.0296 (7)	0.0074 (5)	0.0075 (5)	0.0016 (5)
C(12)	0.0191 (5)	0.0387 (8)	0.0289 (7)	0.0006 (5)	0.0016 (5)	0.0020 (5)
C(13)	0.0367 (7)	0.0303 (7)	0.0278 (7)	-0.0031 (6)	0.0094 (6)	0.0045 (6)
C(14)	0.0317 (7)	0.0344 (8)	0.0283 (7)	-0.0021 (6)	-0.0047 (5)	-0.0093 (6)

Geometric parameters (Å, °)

O1—C2	1.3611 (15)	C3—C12	1.397 (2)
O1—C13	1.4212 (16)	C4—C8	1.4912 (15)
O2—C1	1.3608 (14)	C5—C8	1.3869 (18)
O2—C14	1.4211 (16)	C5—C9	1.393 (2)
C1—C7	1.3891 (18)	C6—C10	1.3876 (19)
C1—C4	1.4017 (17)	C7—C11	1.3920 (18)
C2—C6	1.3885 (18)	C9—C10	1.383 (2)
C2—C8	1.4032 (16)	C11—C12	1.382 (2)
C3—C4	1.3865 (17)		
C2—O1—C13	116.94 (10)	C1—C4—C8	120.58 (10)
C1—O2—C14	116.85 (10)	C8—C5—C9	121.35 (12)
O2—C1—C7	123.48 (11)	C10—C6—C2	119.72 (12)
O2—C1—C4	115.98 (10)	C1—C7—C11	119.51 (12)
C7—C1—C4	120.52 (11)	C5—C8—C2	118.53 (11)
O1—C2—C6	123.66 (11)	C5—C8—C4	120.87 (11)
O1—C2—C8	115.85 (11)	C2—C8—C4	120.57 (11)
C6—C2—C8	120.47 (11)	C10—C9—C5	119.14 (12)
C4—C3—C12	121.02 (12)	C9—C10—C6	120.72 (12)
C3—C4—C1	118.86 (11)	C12—C11—C7	120.80 (12)
C3—C4—C8	120.54 (10)	C11—C12—C3	119.23 (11)

1.2 Ketimin 118

**Crystal data and structure refinement.**

Empirical formula	C ₂₁ H ₁₉ N O ₂	
Formula weight	317.37	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 9.3725(6) Å	α = 90°.
	b = 8.8999(5) Å	β = 101.065(3)°.
	c = 20.1932(12) Å	γ = 90°.
Volume	1653.09(17) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.275 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.082 mm ⁻¹	
F(000)	672	
Crystal size	0.311 x 0.208 x 0.197 mm ³	
Theta range for data collection	2.214 to 25.177°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -10 ≤ k ≤ 10, -24 ≤ l ≤ 24	

Reflections collected	22485
Independent reflections	2964 [R(int) = 0.0886]
Completeness to theta = 25.177°	99.6 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7452 and 0.6619
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2964 / 0 / 219
Goodness-of-fit on F ²	1.112
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0643, wR2 = 0.1372
R indices (all data)	R1 = 0.0892, wR2 = 0.1477
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.464 and -0.291 e.Å ⁻³

Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x 10³). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	4496(2)	2202(2)	5393(1)	31(1)
N(1)	2574(2)	5235(2)	4944(1)	17(1)
C(1)	5772(4)	1345(4)	5677(2)	43(1)
C(2)	3193(3)	1757(3)	5530(1)	25(1)
O(2)	3612(2)	7398(2)	7585(1)	24(1)
C(3)	2996(4)	539(3)	5936(1)	30(1)
C(4)	1614(4)	206(3)	6035(1)	31(1)
C(5)	431(4)	1064(3)	5747(2)	31(1)
C(6)	619(3)	2265(3)	5332(1)	20(1)
C(7)	2009(3)	2619(3)	5227(1)	21(1)
C(8)	2217(3)	3899(3)	4760(1)	15(1)
C(9)	1950(3)	3548(3)	4021(1)	15(1)
C(10)	1783(3)	2073(3)	3794(1)	20(1)
C(11)	1547(3)	1738(3)	3114(1)	25(1)
C(12)	1470(3)	2881(4)	2644(1)	24(1)
C(13)	1652(3)	4357(3)	2863(1)	22(1)
C(14)	1890(3)	4694(3)	3545(1)	18(1)
C(15)	2849(3)	5673(3)	5631(1)	15(1)

C(16)	4168(3)	6364(3)	5884(1)	18(1)
C(17)	4475(3)	6927(3)	6536(1)	20(1)
C(18)	3435(3)	6837(3)	6940(1)	16(1)
C(19)	2102(3)	6164(3)	6689(1)	18(1)
C(20)	1816(3)	5578(3)	6044(1)	17(1)
C(21)	4877(3)	8289(4)	7812(2)	31(1)

Bond lengths [Å] and angles [°]

O(1)-C(2)	1.362(4)
O(1)-C(1)	1.442(4)
N(1)-C(8)	1.271(3)
N(1)-C(15)	1.417(3)
C(1)-H(1A)	0.9800
C(1)-H(1B)	0.9800
C(1)-H(1C)	0.9800
C(2)-C(7)	1.391(4)
C(2)-C(3)	1.392(4)
O(2)-C(18)	1.375(3)
O(2)-C(21)	1.427(4)
C(3)-C(4)	1.380(5)
C(3)-H(3)	0.9500
C(4)-C(5)	1.380(4)
C(4)-H(4)	0.9500
C(5)-C(6)	1.391(4)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.396(4)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.515(4)
C(8)-C(9)	1.497(3)
C(9)-C(10)	1.389(4)
C(9)-C(14)	1.396(4)
C(10)-C(11)	1.382(4)
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.384(4)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(13)	1.387(4)

C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(14)	1.384(4)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-C(16)	1.387(4)
C(15)-C(20)	1.396(4)
C(16)-C(17)	1.387(4)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.388(4)
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-C(19)	1.391(4)
C(19)-C(20)	1.380(4)
C(19)-H(19)	0.9500
C(20)-H(20)	0.9500
C(21)-H(21A)	0.9800
C(21)-H(21B)	0.9800
C(21)-H(21C)	0.9800
C(2)-O(1)-C(1)	118.2(2)
C(8)-N(1)-C(15)	122.1(2)
O(1)-C(1)-H(1A)	109.5
O(1)-C(1)-H(1B)	109.5
H(1A)-C(1)-H(1B)	109.5
O(1)-C(1)-H(1C)	109.5
H(1A)-C(1)-H(1C)	109.5
H(1B)-C(1)-H(1C)	109.5
O(1)-C(2)-C(7)	114.9(3)
O(1)-C(2)-C(3)	124.9(3)
C(7)-C(2)-C(3)	120.2(3)
C(18)-O(2)-C(21)	116.6(2)
C(4)-C(3)-C(2)	119.2(3)
C(4)-C(3)-H(3)	120.4
C(2)-C(3)-H(3)	120.4
C(3)-C(4)-C(5)	121.4(3)
C(3)-C(4)-H(4)	119.3
C(5)-C(4)-H(4)	119.3
C(4)-C(5)-C(6)	119.7(3)

C(4)-C(5)-H(5)	120.2
C(6)-C(5)-H(5)	120.2
C(5)-C(6)-C(7)	119.7(3)
C(5)-C(6)-H(6)	120.2
C(7)-C(6)-H(6)	120.2
C(2)-C(7)-C(6)	119.8(3)
C(2)-C(7)-C(8)	120.1(3)
C(6)-C(7)-C(8)	120.0(2)
N(1)-C(8)-C(9)	118.1(2)
N(1)-C(8)-C(7)	125.4(2)
C(9)-C(8)-C(7)	116.5(2)
C(10)-C(9)-C(14)	118.4(2)
C(10)-C(9)-C(8)	120.8(2)
C(14)-C(9)-C(8)	120.7(2)
C(11)-C(10)-C(9)	121.2(3)
C(11)-C(10)-H(10)	119.4
C(9)-C(10)-H(10)	119.4
C(10)-C(11)-C(12)	120.1(3)
C(10)-C(11)-H(11)	120.0
C(12)-C(11)-H(11)	120.0
C(11)-C(12)-C(13)	119.3(3)
C(11)-C(12)-H(12)	120.3
C(13)-C(12)-H(12)	120.3
C(14)-C(13)-C(12)	120.6(3)
C(14)-C(13)-H(13)	119.7
C(12)-C(13)-H(13)	119.7
C(13)-C(14)-C(9)	120.3(3)
C(13)-C(14)-H(14)	119.9
C(9)-C(14)-H(14)	119.9
C(16)-C(15)-C(20)	118.5(2)
C(16)-C(15)-N(1)	117.7(2)
C(20)-C(15)-N(1)	123.5(2)
C(17)-C(16)-C(15)	121.2(2)
C(17)-C(16)-H(16)	119.4
C(15)-C(16)-H(16)	119.4
C(16)-C(17)-C(18)	119.7(2)
C(16)-C(17)-H(17)	120.1

C(18)-C(17)-H(17)	120.1
O(2)-C(18)-C(17)	124.4(2)
O(2)-C(18)-C(19)	116.0(2)
C(17)-C(18)-C(19)	119.6(2)
C(20)-C(19)-C(18)	120.3(2)
C(20)-C(19)-H(19)	119.9
C(18)-C(19)-H(19)	119.9
C(19)-C(20)-C(15)	120.6(2)
C(19)-C(20)-H(20)	119.7
C(15)-C(20)-H(20)	119.7
O(2)-C(21)-H(21A)	109.5
O(2)-C(21)-H(21B)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
O(2)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for goet15001. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U¹¹	U²²	U³³	U²³	U¹³	U¹²
O(1)	22(1)	39(1)	31(1)	11(1)	4(1)	10(1)
N(1)	14(1)	19(1)	17(1)	2(1)	3(1)	0(1)
C(1)	34(2)	54(2)	37(2)	3(2)	-1(2)	22(2)
C(2)	32(2)	26(2)	18(1)	-2(1)	5(1)	4(1)
O(2)	26(1)	26(1)	20(1)	-7(1)	4(1)	-3(1)
C(3)	56(2)	18(2)	16(1)	1(1)	7(1)	8(2)
C(4)	55(2)	18(2)	21(2)	0(1)	7(1)	2(2)
C(5)	42(2)	26(2)	26(2)	-1(1)	11(1)	-11(1)
C(6)	28(2)	16(1)	18(1)	0(1)	7(1)	-9(1)
C(7)	31(2)	16(1)	16(1)	-1(1)	3(1)	3(1)
C(8)	14(1)	18(1)	15(1)	2(1)	4(1)	2(1)
C(9)	8(1)	23(2)	14(1)	3(1)	1(1)	-1(1)

C(10)	20(1)	20(2)	19(1)	2(1)	5(1)	-7(1)
C(11)	25(2)	28(2)	22(2)	-6(1)	7(1)	-8(1)
C(12)	20(2)	38(2)	13(1)	-3(1)	1(1)	-5(1)
C(13)	18(1)	33(2)	16(1)	8(1)	4(1)	-1(1)
C(14)	16(1)	21(2)	18(1)	2(1)	3(1)	-1(1)
C(15)	17(1)	12(1)	16(1)	4(1)	2(1)	2(1)
C(16)	16(1)	20(1)	20(1)	1(1)	7(1)	0(1)
C(17)	16(1)	19(1)	22(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
C(18)	22(1)	11(1)	15(1)	1(1)	2(1)	3(1)
C(19)	18(1)	18(1)	20(1)	2(1)	7(1)	4(1)
C(20)	14(1)	16(1)	20(1)	2(1)	2(1)	-1(1)
C(21)	38(2)	30(2)	24(2)	-11(1)	2(1)	-7(2)

Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	5627	292	5539	64
H(1B)	5941	1411	6171	64
H(1C)	6616	1750	5516	64
H(3)	3802	-55	6142	36
H(4)	1475	-632	6307	38
H(5)	-507	836	5832	37
H(6)	-195	2841	5120	25
H(10)	1832	1280	4113	24
H(11)	1438	722	2969	30
H(12)	1294	2656	2175	29
H(13)	1614	5145	2543	27
H(14)	2012	5710	3689	22
H(16)	4874	6452	5606	22
H(17)	5393	7374	6706	23
H(19)	1385	6107	6963	22
H(20)	908	5106	5880	20
H(21A)	5746	7661	7845	47
H(21B)	4839	8712	8256	47
H(21C)	4914	9107	7491	47

Danksagung

Zu guter Letzt möchte ich all jenen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben...

Herrn **Prof. Dr. Richard Göttlich** danke ich für sein Vertrauen, dass er in mich gesetzt hat, und für seine in jeder Hinsicht hervorragende Unterstützung und Engagement. Ich danke ihm dafür, dass er stets ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herrn **Dr. Max Nüllen** danke ich dafür, dass er mich in das Themengebiet eingearbeitet und angeleitet hat. Ich danke ihm für seine Geduld, die er mit mir hatte, für die vielen Tipps und Tricks und anregenden Diskussionen. Ohne seine Hilfe wäre ich wahrscheinlich nie soweit gekommen. Hervorheben möchte ich an dieser Stelle die Zeit, die wir gemeinsam im Labor nebeneinander gearbeitet haben. Diese zählt zur anstrengsten und gleichwohl schönsten Zeit meiner Promotion, an die ich mich in einigen Jahren auch gerne zurückerinnern werde. Ich hoffe, dass wir den Kontakt auch weiterhin aufrechterhalten werden.

Herrn **M.Sc. Alexander Francke** danke ich für die vielen lustigen Stunden im Labor (Denk an den Feuerlöscher ☺), die mir dabei geholfen haben, größere „Durststrecken“ zu überstehen und „am Ball“ zu bleiben. Ich hoffe, dass wir uns auch nach diesem Lebensabschnitt nicht aus den Augen verlieren werden.

Ich danke **meinen Kolleginnen und Kollegen** der **Arbeitsgruppe Göttlich**, dass sie mich so herzlich in ihre Reihen aufgenommen und bei Fragen und Problemen unterstützt haben. Ferner danke ich euch für die angenehme Arbeitsatmosphäre im Labor und für die doch sehr unterhaltsame und lustige Zeit außerhalb davon ☺.

Der **Arbeitsgruppe Wegner** danke ich für die gute nachbarschaftliche Zusammenarbeit.

Frau **Dr. Heike Hausmann** und Herrn **Dr. Erwin Röcker**, sowie dem ganzen **Team der analytischen Ableitung des Instituts für Organische Chemie** danke ich für die Aufnahme zahlreicher Spektren.

Ich danke allen **eifrigen Korrekturlesern**, ohne die diese Arbeit voller Rechtschreibfehler gewesen wäre ☺.

Mein größter Dank gilt **meiner Familie**. Dabei möchte ich meiner Mutter **Ingrid** für ihre jahrelange Unterstützung und ihren Zuspruch, meinem **Stiefvater** für das unerbittliche Korrekturlesen und meiner Verlobten **Michaela** für ihre eiserne Geduld und ihren Rückhalt danken. Ohne euch wäre das Anfertigen dieser Arbeit misslungen.